2024 年 12 月 9 日

関係者の皆様

一般社団法人　日本中性子捕捉法学会
理事長　　井垣　浩

ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置の中性子ビーム特性評価ガイドライン（案）
パブリックコメント募集について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。さて、この度当学会では「ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置の中性子ビーム特性評価ガイドライン」（案）を作成いたしました。本ガイドラインは、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）用中性子照射装置における、装置メーカー間の中性子ビーム特性の評価を行い、装置間のビーム特性の差分および同等性を判断する基準とするための文書であり、このガイドラインの完成によって BNCT 用中性子照射装置の医薬品医療機器総合機構における審査迅速化や BNCT の多施設共同臨床試験の基盤形成といった効果が期待され、BNCT の普及に貢献すると考えております。つきましては、次ページ以降にあります、本ガイドライン（案）に対する 2024 年 1 月 10 日（金）までの期間でパブリックコメントを募集いたします。
https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSehJhB6tkAPKlutcDcpN9ffbDs1xr8hzMRfXZc0uDaBVd4jJA/viewform?usp=sf_link
もしくは
https://forms.gle/RjQzVCfoiDGGoEmM9
よりご意見をお送りくださいますようお願い申し上げます。

ご不明点等ございましたらお手数ではございますが、当学会事務局メールアドレス jimukyoku@jsnct.jp （左記の全角文字@を半角文字@に変更してご使用ください）までご連絡頂ければ幸いに存じます。当学会事務局メールアドレス宛への意見・コメント投稿は受け付けておりませんので、必ず上記 URL からの投稿をお願いいたします。
なお、本パブリックコメントで頂戴した意見・コメントに対する個別の回答は致しかねますので、ご理解くださいますようお願い申し上げます。

以上

ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置の中性子ビーム特性評価ガイドライン（案）

日本中性子捕捉療法学会
日本医学物理学会
日本放射線腫瘍学会

1. 目的

本ガイドラインでは、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)を実施するためにホウ素薬剤のBPA(Boronophenylalanine、一般名：ボロファラン(^{10}B))とともに使用される「ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置」の中性子ビームの特性を評価するための要点をまとめ、評価法を明確化して装置特性の基準を規定する。本ガイドラインにより、従来では各装置で独自の方法で行われてきた中性子ビーム特性評価法が標準化され、装置間比較・差分評価が可能となる。なお、本ガイドラインは、日本中性子捕捉療法学会中性子ビーム特性評価ガイドライン策定委員会において、BNCT 用中性子照射装置の特性評価に必要な項目について議論し、作成した。

また、現在の BNCT の適応は切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部がんに限られているが、皮膚腫瘍や脳腫瘍などでも治験が進められており今後の BNCT の適応疾患拡大も想定される。理論的にはホウ素薬剤が腫瘍選択的に取り込まれることで治療効果が期待できるため、現在使用されているボロファラン(^{10}B)の取り込み機序である LAT-1(大型中性アミノ酸トランスポーター1)が高発現を示す腫瘍[1-1, 1-2]やボロファラン(^{10}B)の体内薬剤分布可視化技術の 1 つである ^{18}F-BPA PET(ボロファラン(BPA の ^{10}B 非濃縮なども含む)に ^{18}F を標識)などで薬剤の取り込みが確認できた腫瘍への BNCT の適応など、今後の臨床開発が期待されるが、その場合にも本ガイドラインは活用できると考えられる。さらには、本ガイドラインを参考として、異なる BNCT 用中性子照射装置を利用した多施設共同治験などを利用した治験の効率化も期待できる。

1.1. 参考文献

1-1. Kashihara T, Mori T, Nakaichi T, et al. Correlation between L-amino acid transporter 1 expression and 4-borono-2-^{18}F-fluoro-phenylalanine accumulation in humans. Cancer Med. 2023; 12(21): 20564-20572.

1-2. Ohnishi K, Misawa M, Sikano N, et al. Enhancement of Cancer Cell-Killing Effects of Boron Neutron Capture Therapy by Manipulating the Expression of L-Type Amino Acid Transporter 1. Radiat Res. 2021; 196(1): 17-22.

2. ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインは、ボロファラン(^{10}B) と組み合わせて使用することを想定した BNCT 用中性子照射装置のうち[2-1]、BNCT を行うための中性子を陽子とターゲット材との反応で発生させ、その中性子を Beam Shaping Assembly(BSA)を通過させることで、エネルギースペクトルと空間分布形状を調整するとともに混入する γ 線の低減を行い、患者に中性子ビームを照射する装置を対象とする。BNCT 用中性子照射装置の概要を図 2.1 に示す。

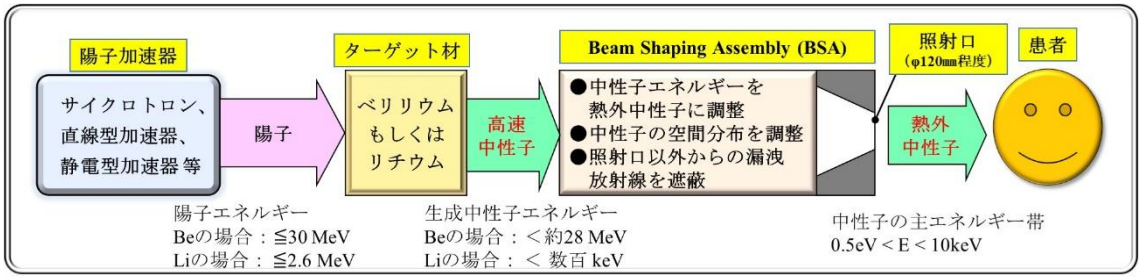

図 2.1: ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)用中性子照射装置の概要

また、本ガイドラインを作成する際に検討した陽子のエネルギーとターゲット材の組み合わせは、2023 年 8 月時点で非臨床試験データが揃っている①30 MeV、Be ターゲット材、②8.0 MeV、Be ターゲット材、③2.5 MeV、固体 Li ターゲット材の 3 通りである。そのため、本ガイドラインでは、Be ターゲット材を使用した場合は陽子のエネルギーは 30 MeV 以下とし、Li ターゲット材を使用する場合は、Li と陽子との反応断面積などを考慮し、陽子のエネルギーは 2.6 MeV 以下が原則的な対象と考えられる[2-2, 2-3]。また、それ以外の装置についても本ガイドラインでの評価に合わせて、これらの装置との差分を明確にして影響評価を行うことができる。さらに、新たな組み合わせが開発された際には、ガイドラインの更新についても議論・検討する。

2.1. 参考文献

2-1. “ステボロニン点滴静注バッグ 900 mg/300 mL 添付文書第 4 版”. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構, 2023/11/20, https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/370738_4291453A1027_1_04, (参照日: 2024/09/12)[注 1]

2-2. Bleuel DL, Donahue RJ, Ludewigt BA, Vujic J, et al. Designing accelerator-based epithermal neutron beams for boron neutron capture therapy. Med Phys. 1998; 25(9): 1725-34.

2-3. Liskien H, Paulsen A. Neutron production cross sections and energies for the reactions ^{7}Li(p, n)^{7}Be and ^{7}Li(p, n)^{7}Be*. Atomic Data and Nuclear Data Tables. 1975; 15(1): 57-84.

3. ガイドラインの位置づけ

本ガイドラインは、ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置の評価パッケージ全体ではなく、装置特性の基準を規定することで装置間の同等性評価に特化したものである。評価パッケージ全体については、次世代医療機器評価指標(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)を参考にされたい。なお、本ガイドラインは、研究開発が著しい BNCT 用中性子照射装置を対象としたものであることを勘案し、本ガイドライン発刊時点で得られている知見を基に中性子ビームの代表的な特性を評価するために重要と考えられる事項をまとめたものである。今後の技術革新や新たな知見の集積などを踏

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。本ガイドラインの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に理解した上で、科学的な合理性を背景として、対応する必要がある。本ガイドラインの他、国内外のその他の関連ガイドラインや評価指標を参考にすることも考慮するべきである。なお、放射線安全については、関連する法律(原子力基本法、放射性同位元素等規制法、労働安全衛生法など)に準拠する必要がある。また、本ガイドラインを活用して承認申請を行う場合には独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)との相談についても検討されたい。

注 1: 「ステボロニン」は「ボロファラン(^{10}B)」の製剤名

4. 用語

本ガイドラインで使用する用語は、以下の意味で用いることとする。

- BNCT 用中性子照射装置：陽子加速器とベリリウムまたはリチウムターゲット材を組み合わせた中性子線発生装置とホウ素製剤との組み合わせにより、医療機器として承認を受けている構成。一般的に、陽子線加速器や陽子ビーム輸送装置、ターゲット材、BSA などで構成される。
- ホウ素薬剤: ボロファラン(^{10}B)及びその後発品
- ターゲット材: BNCT に使用する中性子を発生させるために、加速された陽子と反応させる材料。
- BSA: Beam Shaping Assembly の略語。Beam Shaping Assembly とは、加速陽子とターゲット材との反応で生成された中性子ビームを BNCT に適した中性子エネルギースペクトルと空間分布形状に調整するとともに混入するγ線の低減を行うための構造
- 既承認医療機器：BNCT 用中性子照射装置のうち、薬機法で承認されている装置を指す。
- フリーエア：BNCT 用中性子照射装置の中性子線照射口周辺に何も設置されていない状態。物理学的評価においては、中性子線照射口周辺にファントムなどを設置していない状況を想定し、生物学的評価においては中性子線照射口からサンプルまでの距離を可能な限り短くし、またサンプル後方も反射する中性子線の影響がない程度空間を空けた状態を想定している。
- ファントム: 測定などに使用するための、人体と似た放射線の挙動を示す立体物
- 熱中性子：0.5 eV 以下の運動エネルギーを有する中性子
- 熱外中性子：0.5 eV を超え 10 keV 以下の運動エネルギーを有する中性子
- 高速中性子：10 keV を超える運動エネルギーを有する中性子
- RBE: Relative Biological Effectiveness の略語。生物学的効果比。中性子と人体との反応で発生する粒子は、光子と同じ吸収線量が付与された場合でも、高い殺細胞効果を示す

ため、その程度を示すための値

- CBE: Compound Biological Effectiveness の略語。化合物生物学的効果比。ホウ素化合物の組織内微視的分布を考慮した RBE
- RBE 荷重線量: BNCT の 4 つの線量成分（ホウ素線量、水素線量、窒素線量、γ線量）は、各吸収線量に組織ごとの RBE もしくは CBE を乗じることで RBE 荷重線量である”Gy-Eq”の単位で生物学的にあるいは臨床的に評価する。また、総線量として評価する場合は、各線量成分で RBE 荷重線量を求めた後に、合算して評価
- ホウ素線量: BNCT の 4 つの線量成分の 1 つ。ホウ素薬剤の投与によって生体内に存在するホウ素と中性子との反応により発生する線量
- 水素線量: BNCT の 4 つの線量成分の 1 つ。生体構成元素のうち水素は高濃度で存在するため、生体内の水素と中性子との反応により発生する線量
- 窒素線量: BNCT の 4 つの線量成分の 1 つ。生体構成元素のうち窒素は高濃度で存在するため、生体内の窒素と中性子との反応により発生する線量。なお、フリーエアでの細胞照射時(浮遊状態)では、全線量(水素線量＋窒素線量＋γ 線線量)に対する窒素線量の寄与割合は 1 %を下回り、線量誤差の範囲を超えることはないと考えられる。
- γ線線量：BNCT の 4 つの線量成分の 1 つ。
- IAEA：国際原子力機関 (International Atomic Energy Agency)
- 高速中性子混入率：高速中性子線量(Gy)を熱外中性子フルエンス(cm^{-2})で割った値
- γ線混入率：γ線線量(Gy)を熱外中性子フルエンス(cm^{-2})で割った値
- D0: 平均致死線量。放射線が照射された細胞の生存率が 1/e の割合まで低下する線量
- D10: 放射線が照射された細胞の生存率が 10%まで低下する線量

5. BNCT 用中性子照射装置における中性子ビームの物理学的特性評価

本ガイドラインでは、BNCT 用中性子照射装置の中性子ビームの特性評価法を標準化し、装置間比較や差分評価を行えるようにするために、物理学的特性評価に関する評価項目を策定した。これにより、既承認医療機器と新規装置との比較だけでなく、新規装置同士間の比較も実施できるようにした。なお、評価項目について、線量への影響を考慮しながら策定した。BNCT 用中性子照射装置として必要な評価などについては、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業にて作成された「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」[5-1]や、「ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)照射システム開発ガイドライン 2019(手引き)」[5-2]を参考にされたい。

5.1. 物理学的特性評価項目

BNCT 用中性子照射装置の特性について、下記の 5 項目に留意して評価することが望ましい。

評価項目1.　水又は水等価ファントム内でのビーム中心軸上の熱中性子束分布
評価項目2.　水又は水等価ファントム内でのビーム中心軸上の RBE 荷重線量及び熱中性子
評価項目3.　水ファントム中での側方方向の熱中性子束分布
評価項目4.　フリーエアでのビームパラメータ
評価項目5.　漏洩線量

上記の評価項目について各装置で規定される装置出力にて、それぞれの評価方法を示す。なお、測定方法と評価法(ファントム材質やファントムの壁厚、補正係数など含め)について明示すること。

5.1.1.水又は水等価ファントム内でのビーム中心軸上の熱中性子束分布

各装置で水または水等価ファントム内のビーム中心軸上の熱中性子束分布の実測評価を行う。なお、熱中性子束の測定法については付録 1 で紹介されており、これ以降の熱中性子束の実測評価においても利用できる。測定条件は下記の通りである。

5.1.1.1.評価条件

・ファントムサイズ: 200×200×200 mm^3 または同程度のもの
・照射口サイズ: 120 mmφ または、同程度かつ装置で使用可能なサイズ
・評価条件:ファントムを照射口に接した状態で設置し、単位時間(毎秒)当たりの熱中性子束分布を 10~60 mm 深まで 5 mm 以内ごとに評価

5.1.1.2.評価項目設定理由

・本ガイドラインでは、BNCT の治療効果が期待できる体表面からの深さ(BNCT における腫瘍の局在位置に相当)及び線量処方の対象となる組織が位置する体表面からの深さである 10~60 mm 深を評価対象とした[5-3]。また、これらは表在性の腫瘍などへの BNCT においてもボーラスなどを使用することで深さを調整するため、同様と想定される。
・適切に設計された BNCT 用中性子照射装置の場合、熱中性子分布とホウ素及び窒素、水素の RBE 荷重線量の合算した線量分布が、本ガイドラインでの評価対象の深さでは一致する傾向にあり、線量分布の確認に利用できる。なお、水素線量の寄与分が多すぎる場合はこの限りと考えにくいが、その場合、評価項目 4 で逸脱すると考えられる。
・現在の BNCT 用中性子照射装置で治療を実施する際は、空中での散乱や中性子の強度などから、患者と照射口までの距離をなるべくなくすようにセットアップして治療を実施するため、ファントムと照射口は接した状態での評価を実施する[5-4]。

5.1.1.3.評価方法と許容値

評価の概要を図 5.1.1.1 に示す。

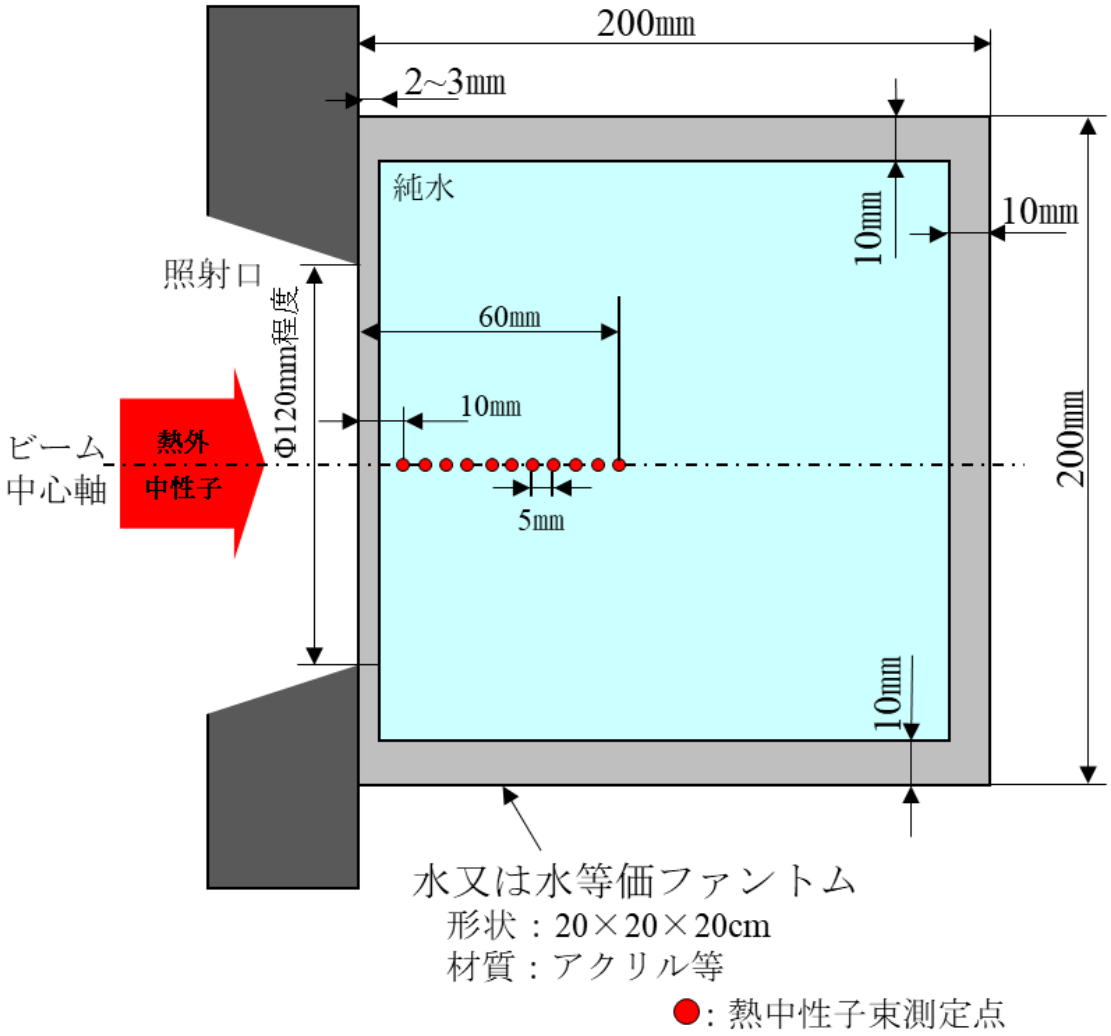

図 5.1.1.1: 評価項目 1 での評価法の概要

ファントム内の熱中性子束分布の実測評価結果を確認し、当該装置で BNCT 治療が可能かどうかを検討する。それぞれ、熱中性子束最大深で規格化した分布を各装置で比較して差分評価を行う。許容範囲としては比較対象の装置から各測定点で±5%以内が基準と考えられる[5-5]。また、測定時の位置誤差なども勘案し、γ解析による評価を実施し、5%/3 mm(閾値: 10%)を解析基準として、Pass rate の許容範囲を 80%以上と定める。

5.1.2.水又は水等価ファントム内でのビーム中心軸上の RBE 荷重線量及び熱中性子

束分布

各装置で実測データと一致しているシミュレーション計算法を用いて線量分布を計算する。計算や評価の条件は、下記の通りで実施する[5-3]。

5.1.2.1.評価条件

・ファントムサイズ: 200×200×200 mm^3 または同程度のもの(材質や形状を評価 1 で使用したもの)

・照射口サイズ: 120 mmφ または、同程度かつ装置で使用可能なサイズ

・血中ホウ素濃度: 25 ppm

・水素線量 RBE: 当該装置で得られた水素線量の RBE 値を使用。RBE 値の評価法については、「6. BNCT 用中性子照射装置における中性子ビームの生物学的特性評価」を参照すること。

・タリーサイズ: ファントム内を 5×5×5 mm^3 毎にタリーするように設定

・線量処方: ビーム中心軸上の 40 mm 深の粘膜線量が 12 Gy-Eq となるように処方し、その時に必要な照射時間も計算

・熱中性子束分布評価: ファントムを照射口に接した状態で設置し、ファントム内の熱中性子分布をビーム中心軸に沿って 10~60 mm 深まで 5 mm ごとに評価

・RBE 荷重線量評価: ファントムを照射口に接した状態で設置し、ファントム内のホウ素及び窒素、水素、γ 線線量それぞれの RBE 荷重線量とその合算結果を 10~60 mm 深まで 5 mm 以内ごとに評価。腫瘍及び粘膜の RBE 荷重線量、粘膜以外の正常組織の RBE 荷重線量分布をそれぞれ各評価位置で算出するため、ファントム全体を腫瘍、粘膜もしくは正常組織と想定した場合の線量評価を実施する。

計算に使用するパラメータは表 5.2.2.1 に示す通り。

表 5.2.2.1: 計算に用いる共通パラメータ

	腫瘍	粘膜	粘膜以外の正常組織
CBE	4.0 [5-3]	4.9 [5-6]	1.34 [5-3]
血中とのホウ素濃度比	3.5 [5-3]	1.0	1.0
窒素線量 RBE	2.9 [5-3]	2.9 [5-3]	2.9 [5-3]
γ 線線量 RBE	1.0	1.0	1.0

5.1.2.2.評価項目設定理由

・ボロファラン(^{10}B)を利用した BNCT の治療を想定し、BNCT における代表的なリスク臓器と考えられる粘膜において、その代表的な位置と考えられる深さである 40 mm 深の粘膜の RBE 荷重線量が 12 Gy-Eq となるように線量処方した場合の RBE 荷重線量分布の一致度

を評価することで、線量分布から考えた場合の装置の性能を担保する[5-3]。また、この評価により、上記の評価範囲において他のリスク臓器の評価も可能である。

・照射時間の評価を実施することで、BNCT の実施可能性について評価する。

・本項目で計算された熱中性子分布と評価項目 1 で測定した熱中性子分布を比較することで実測と計算との精度を確認し、計算評価による評価項目についての Validation を実施する。

・評価に用いた各組織の線量は、ホウ素線量の寄与の最大(腫瘍)と最小(粘膜以外の正常組織)及び、BNCT の代表的な OAR かつボロファラン(^{10}B)の CBE の最大と最小の中間程度のホウ素線量の寄与となる粘膜を対象に各組織の線量分布の差分評価を行うこととした。なお、粘膜はボロファラン(^{10}B)の CBE 値が評価されている正常組織の中で一番高いことも選択理由の一つである。評価項目に使用する組織の決定にあたり、表 5.2.2.1 以外で検討された代表的な組織とその組織のボロファラン(^{10}B)の CBE 値を、表 5.2.2.2 に示す。

表 5.2.2.2: 線量評価に検討された各組織とその CBE 値

	肝臓	皮膚	肺	脳
CBE	4.25 [5-7]	2.5 [5-8]	2.3 [5-9]	1.35 [5-10]

5.1.2.3.評価方法と許容値

評価の概要を図 5.1.2.1 に示す。

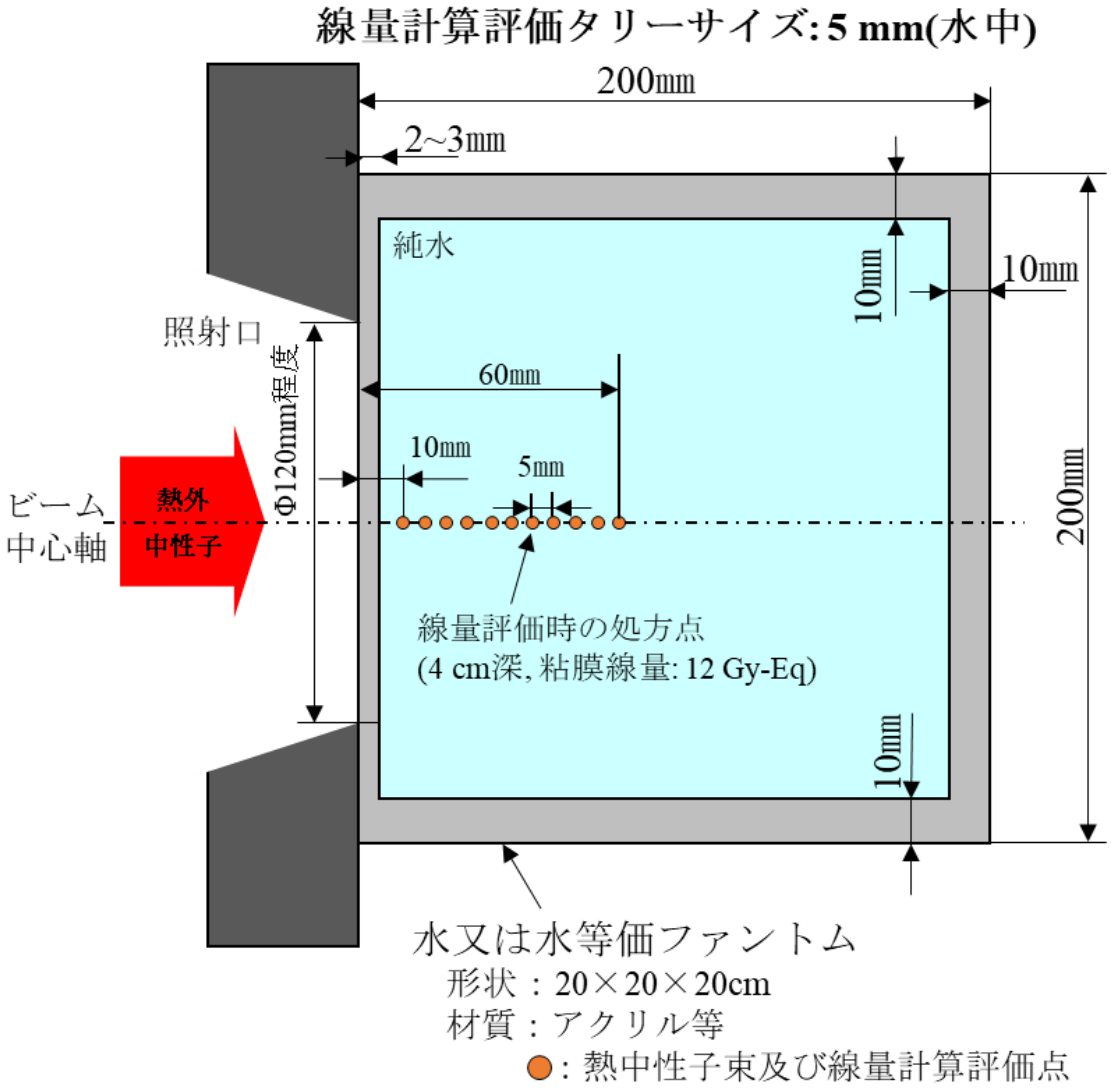

図 5.1.2.1: 評価項目 2 での評価法の概要

ファントム内の熱中性子束分布評価については、「評価項目 1.」の実測値と比較して一致していることを確認する。なお、上記の線量処方を実施した際に 60 分以内に照射が完了できることも合わせて評価する。また、RBE 荷重線量分布評価については、各装置で比較して差分評価を行う。許容範囲としては比較対象の装置から各測定点で±5%以内が 1 つの基準と考えられる[5-5]。線量分布の差分評価には、γ 解析による評価を実施し、5%/3 mm(閾値: 10%)を解析基準として、Pass rate の許容範囲を 80%以上と定める。なお、計算に使用したモンテカルロシミュレーションコード(version 含む)や核データライブラリーの情報も報告する。中性子及びγ線の輸送計算は、水ファントムの組成などを使用するが、水素、窒素線量に変換する際は、水素及び窒素の含有量は ICRU-46 レポートで報告されている成人の average soft tissue の重量比を利用する。γ線のカーマ係数は、ICRU-116 レポートで報告されている光子

の前方-後方照射に対応する値を使用する。

5.1.3.水ファントム中での側方方向の熱中性子束分布

各装置でファントム中の 20 及び 60 mm 深の側方方向の熱中性子束分布を実測及びシミュレーション計算で評価する。計算や評価の条件は、以下の通りである。

5.1.3.1.評価条件

・ファントムサイズ: 200×200×200 mm^3 または同程度のもの(材質や形状を評価 1 で使用したもの)
・照射口サイズ: 120 mmφ または、同程度かつ装置で使用可能なサイズ
・評価条件: 各装置で規定される装置出力で、ファントム中の単位時間(毎秒)当たりの熱中性子束分布を 20 及び 60 mm 深で、側方方向―60~60 mm まで 10 mm 以内ごとに評価

5.1.3.2.評価項目設定理由

・本項目で計算及び実測された側方方向の熱中性子分布を比較することで実測と計算との精度を確認し、計算評価による評価項目についての Validation を実施する。

5.1.3.3. 評価方法と許容値

評価の概要を図 5.1.3.1 に示す。

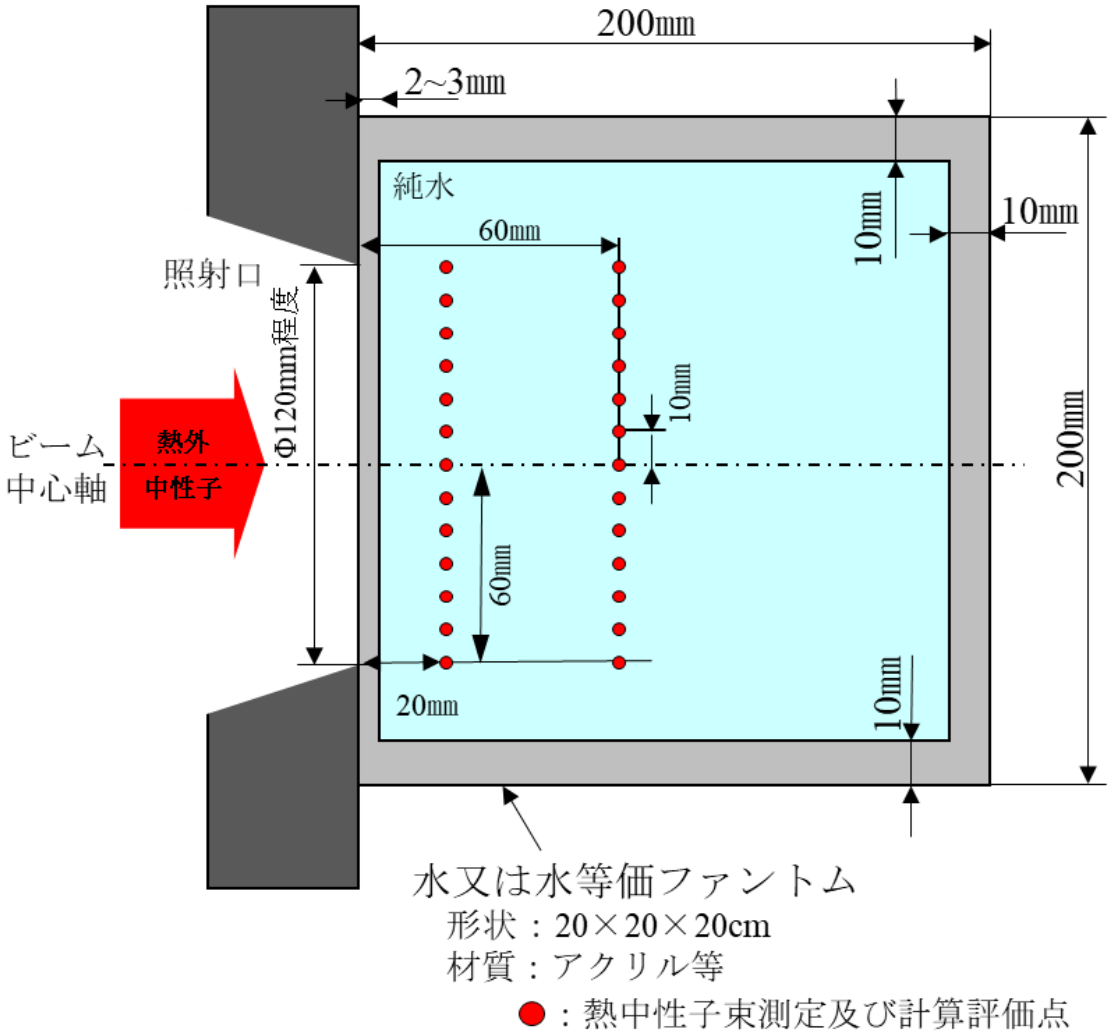

図 5.1.3.1: 評価項目 3 での評価法の概要

側方方向の測定値と計算値を比較することで、コリメータが適切に機能していることを確認する。シミュレーション計算結果については、「評価項目 2」で計算したデータを利用できる。また、適切なコリメータの選定やビーム中心軸上の熱中性子束分布との整合性を確認するために活用できる。なお、装置毎に適切なコリメータを選択することで、同等の線量分布を形成できるかも検討可能である。

5.1.4.フリーエアでのビームパラメータ

本ガイドラインでは、IAEA から 2023 年 6 月に発刊された「Advances in Boron Neutron Capture Therapy」の中性子ビームの評価項目を参考に、線量分布への影響度を加味しながら、ビーム中心軸上かつ照射口表面におけるフリーエア条件での中性子ビームの評価項目を設定する[5-11, 5-12]。本ガイドラインでは下記のビームパラメータを評価項目として設定し、

シミュレーション計算で評価を行う。なお、γ線混入率の評価に使用するγ線線量率については、実測とシミュレーション計算ともに評価を行う。

5.1.4.1.評価条件

シミュレーション計算でのタリーサイズは、10 mm×10 mm×5 mm(ビーム軸方向)とし、タリーの領域はビーム中心軸上の照射口下面から開始する。

・熱外中性子束 [cm^{-2} s^{-1}]
・熱中性子混入率 [%]
・高速中性子混入率 [Gy cm^2]
・γ線混入率 [Gy cm^2]

5.1.4.2.評価項目設定理由

・熱外中性子束の評価については、BNCT での治療に必要な量が得られているかを評価。また、許容値の上限値を設定しない理由としては、BNCT の線量率効果に関連する臨床報告は十分に存在しないことや X 線治療などに比べて線量率効果が発生しにくいこと、線量率効果は主に水素線量に関係するが水素線量の寄与が少ないことからである。
・熱中性子及び高速中性子混入率については、皮膚線量が他の装置と比較して高くならないかつ、BNCT の治療効果に影響を与えない程度であることを評価する。
・γ線混入率の評価は、BNCT のバックグラウンドとなる装置由来のγ線の混入割合が他の装置と比較して高くならないかつ、BNCT の治療効果に影響を与えない程度であることを評価する。

5.1.4.3.評価方法と許容値

評価の概要を図 5.1.4.1 に示す。

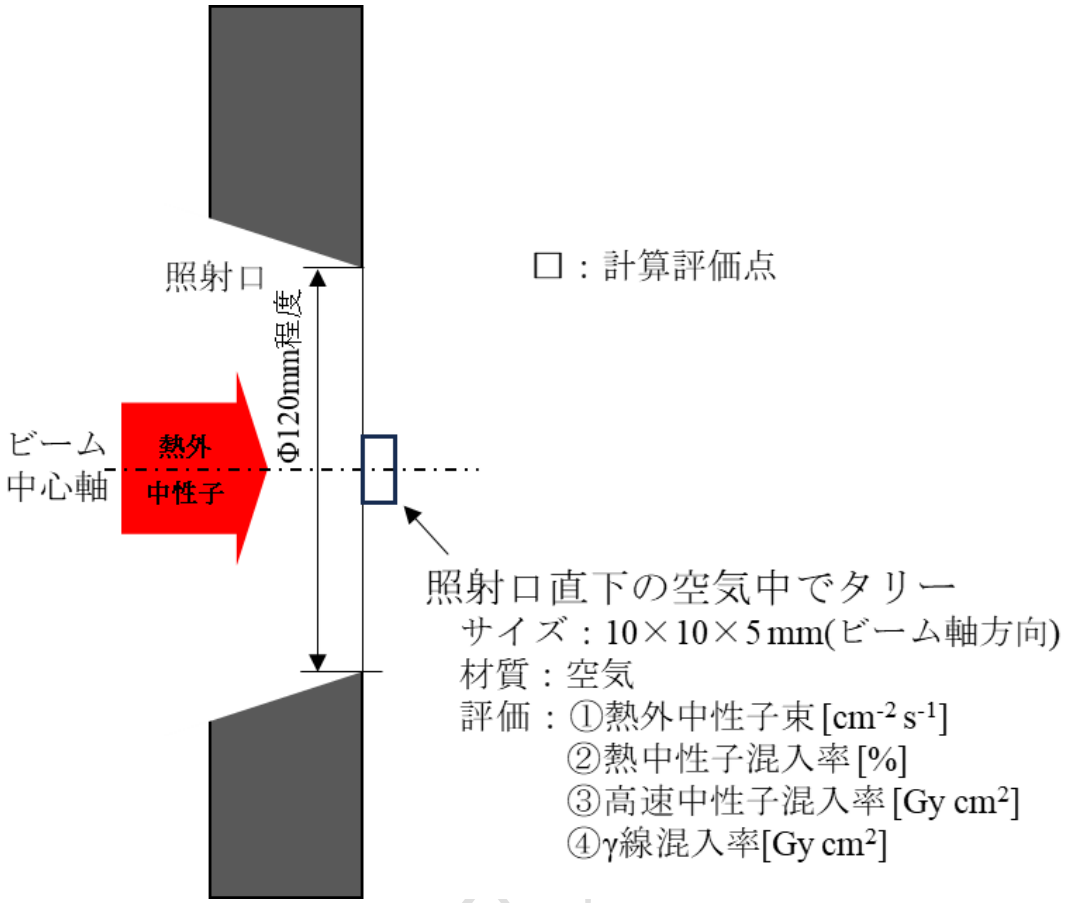

図 5.1.4.1: 評価項目 4 での評価法の概要

フリーエアのビームパラメータ評価結果については、表 1.2.4.1 の値と比較を行う。

表 5.1.4.1: フリーエアのビームパラメータ評価項目と許容値

評価項目	許容値
熱外中性子束	≧ 5×10^{8} cm^{-2} s^{-1} [5-11]
熱中性子混入率※1	≦ 20% [5-12]
高速中性子混入率※2	＜ 1.0×10^{-12} Gy cm^2 [5-12]
γ線混入率※3	≦ 6.6×10^{-13} Gy cm^2 [5-12]
※1: 単位時間当たりの熱中性子束を熱外中性子束で除したもの ※2: 単位時間当たりの高速中性子線量率を熱外中性子束で除したもの ※3: 単位時間当たりのγ線線量率を熱外中性子束で除したもの	

5.1.5.漏洩線量

各装置で照射野外の副次的放射線による線量についてファントムを設置せずに中性子線とγ線それぞれで実測または、本ガイドラインの評価項目によって計算精度が担保された

シミュレーション計算によって評価を行う。なお、BNCT 用中性子照射装置のための国際規格を作成中のため、公開された際は当該評価項目について、対応する評価法に準拠して、実施することとする。

5.1.5.1.評価条件

・中性子線評価位置: 「評価項目 1」で得られた熱中性子束の最大深の面で、下記 2 つの位置それぞれで実施する。

① 照射口辺縁からの距離がビーム軸に対して横方向に 150 mm を超え 500 mm 未満の位置

② 照射口辺縁からの距離がビーム軸に対して横方向に 500 mm を超え、ビーム中心軸から 2000 mm 未満の位置

・γ線評価位置: 「評価項目 1」で得られた熱中性子束の最大深の面で、照射口辺縁からの距離がビーム軸に対して横方向に 150 mm を超え、ビーム中心軸から 2000 mm 未満の位置で実施する。

5.1.5.2.評価項目設定理由

・照射野外の線量が BNCT の治療効果をもたらす照射野内の線量に対して十分に低く、さらに照射野外の臓器において重篤な有害事象が発生しないことが期待できる装置になっていることを評価

5.1.5.3.評価方法と許容値

・中性子線の評価の概要を図 5.1.5.1 に示す。

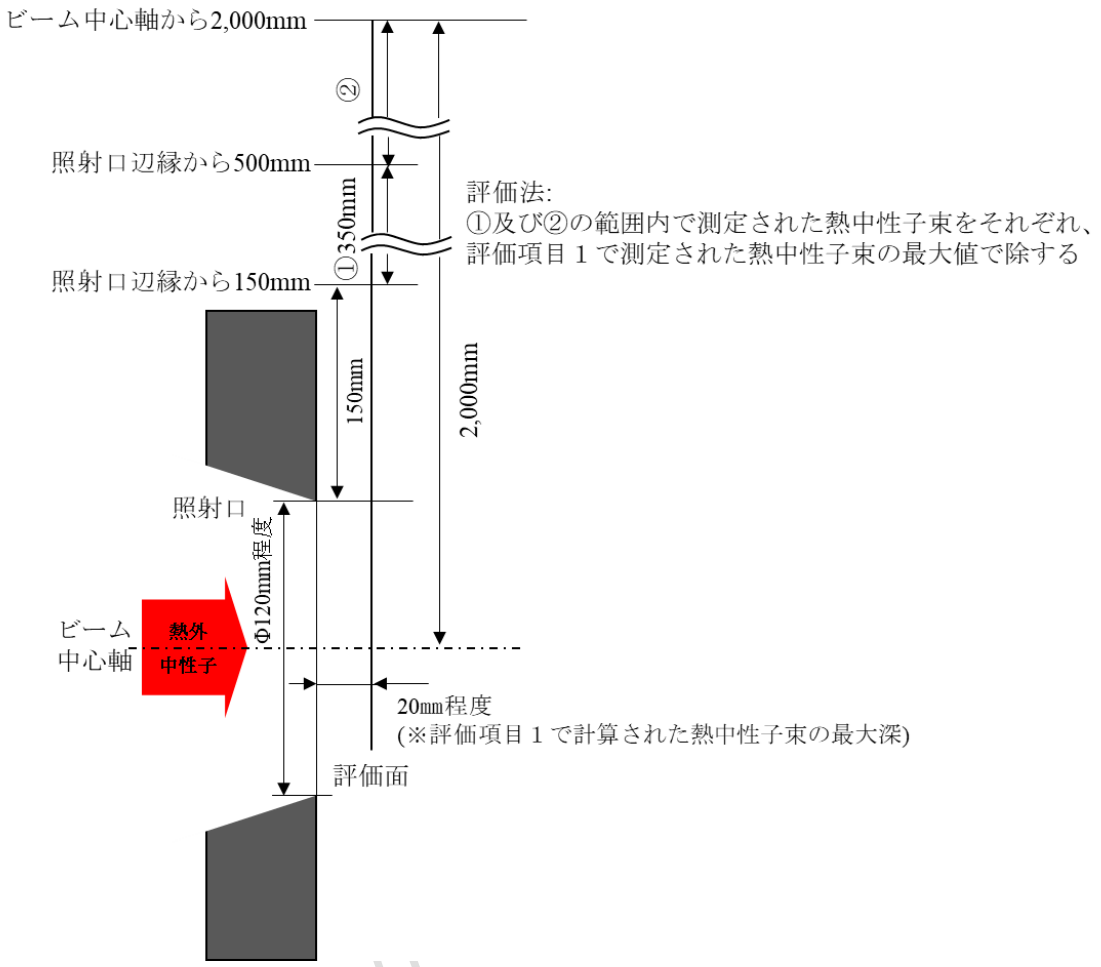

図 5.1.5.1: 評価項目 5 での中性子線の漏洩線量に関する評価法の概要

評価法としては、評価範囲①及び②それぞれでの熱中性子束の最大値を、「評価項目 1」で評価を行ったファントム内の熱中性子束の最大値で除する。なお、評価のための照射時間はそれぞれ同一となるようにする。

上記の評価法で得られた漏洩線量の評価結果については、表 5.1.5.1 の値と比較を行う。

表 5.1.5.1: 中性子線の漏洩線量の各評価位置での許容値

評価位置	中性子線
評価位置①※1	≦2.0%
評価位置②※2	≦0.4%
※1: 「評価項目 1」で得られた熱中性子束の最大深を含む面かつ、照射口辺縁からの距離がビーム軸に対して横方向に 150 mm を超え 500 mm 未満の位置 ※2: 「評価項目 1」で得られた熱中性子束の最大深を含む面かつ、照射口辺縁からの距離がビーム軸に対して横方向に 500 mm を超え、ビーム中心軸から 2000 mm 未満の位置	

計算による評価を実施する場合はモンテカルロシミュレーションコード(version 含む)や核データライブラリーの情報も報告する。中性子の輸送計算には物質に空気を使用する。

・γ線の評価の概要を図 5.1.5.2 に示す。

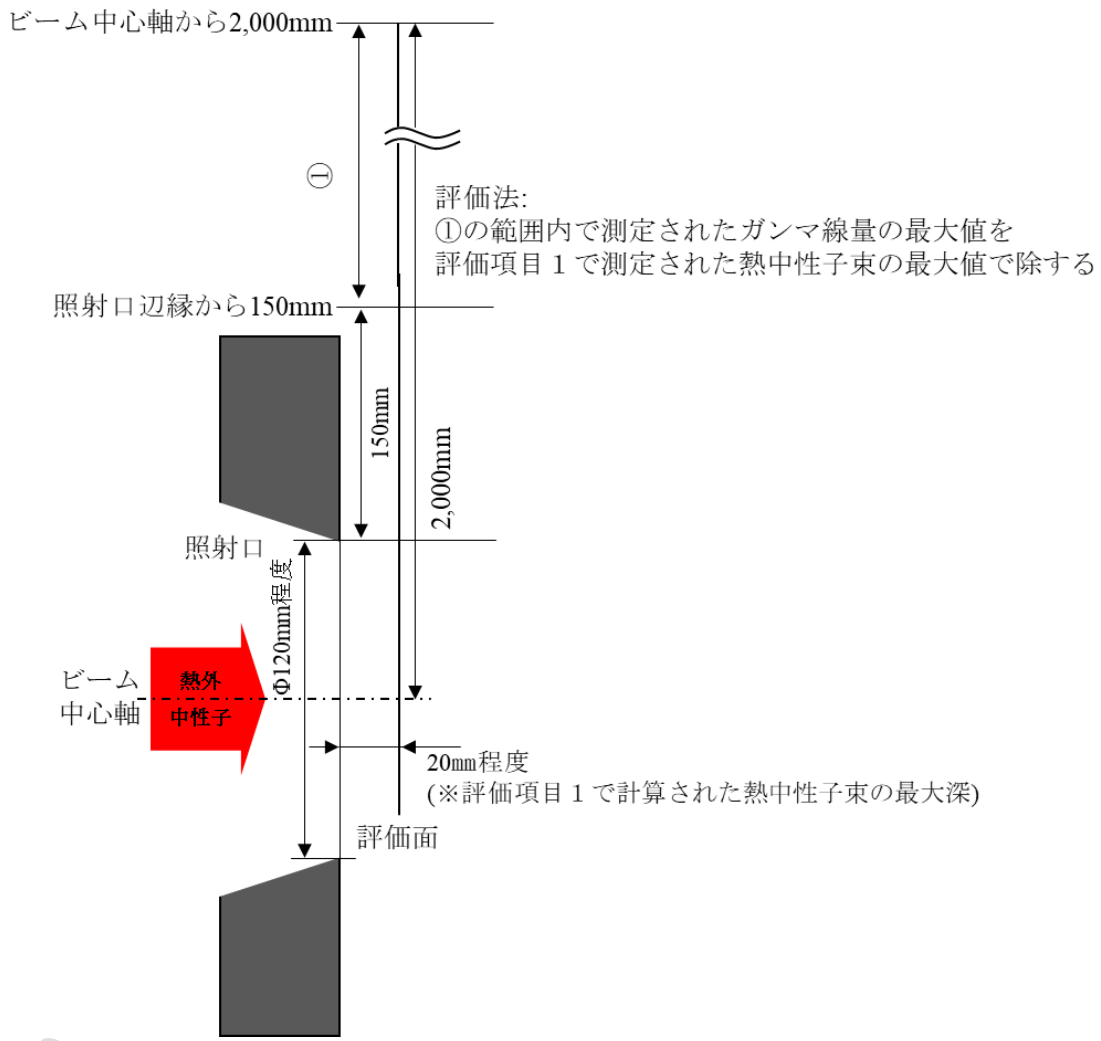

図 5.1.5.2: 評価項目 5 でのγ線の漏洩線量に関する評価法の概要

評価法としては、評価範囲①でのγ線の線量の最大値を、「評価項目 1」で評価を行ったファントム内の熱中性子束の最大値で除する。なお、評価のための照射時間はそれぞれ同一となるようにする。

上記の評価法で得られた漏洩線量の評価結果については、表 5.1.5.2 の値と比較を行う。

表 5.1.5.2: γ線の漏洩線量の許容値

評価位置	γ線
評価位置①※1	$< 2 \times 10^{-13}$ Gy cm^2
※1: 「評価項目 1」で得られた熱中性子束の最大深を含む面かつ、照射口辺縁からの距離がビーム軸に対して横方向に 150 mm を超え、ビーム中心軸から 2000 mm 未満の位置	

計算による評価を実施する場合はモンテカルロシミュレーションコード(バージョン含む)や核データライブラリーの情報も報告する。γ線の輸送計算には物質に空気を使用する。γ線のカーマ係数は、ICRU-116 レポートで報告されている光子の前方-後方照射に対応する値を使用する。

5.2. 参考文献

5-1. “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”国立医薬品食品衛生研究所 薬生機審発 0523 第 2 号, 2019/5/23, https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/tsuuchi/%E8%96%AC%E7%94%9F%E6%A9%9F%E5%AF%A9%E7%99%BA0523%E7%AC%AC2%E5%8F%B7_%E5%88%A5%E7%B4%995.pdf, (参照日: 2024/9/12)

5-2. “ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)照射システム開発ガイドライン 2019（手引き）”経済産業省 / 国立研究開発法人日本医療研究開発機構, 2019/12, https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/iryou/downloadfiles/pdf/45_guideline.pdf, (参照日: 2024/09/12)

5-3. Hirose K, Konno A, Hiratsuka J, et al. Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (^{10}B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): An open-label phase II trial. Radiother Oncol. 2021; 155: 182-187.

5-4. Hu N, Tanaka H, Kakino R, et al. Improvement in the neutron beam collimation for application in boron neutron capture therapy of the head and neck region. Sci Rep. 2022; 12(1):13778.

5-5. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 24: Determination of absorbed dose in a patient irradiated by beams of X or gamma rays in radiotherapy procedures. 1976; 54.

5-6. Morris GM, Smith DR, Patel H, et al. Boron microlocalization in oral mucosal tissue: implications for boron neutron capture therapy. Br. J. Cancer. 2000; 82(11): 1764-1771.

5-7. Suzuki M, Masunaga SI, Kinashi Y, et al. The effects of boron neutron capture therapy on liver tumors and normal hepatocytes in mice. Jpn J Cancer Res. 2000; 91(10): 1058-1064.

5-8. Fukuda H, Hiratsuka J, Honda C, et al. Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using 10B-paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin. Radiat Res. 1994; 138(3): 435-442.

5-9. Kiger JL, Kiger WS 3rd, Riley KJ, et al. Functional and histological changes in rat lung after

boron neutron capture therapy. Radiat Res. 2008; 170(1): 60-69.

5-10. Morris GM, Coderre JA, Hopewell JW, et al. Response of the central nervous system to boron neutron capture irradiation: evaluation using rat spinal cord model. Radiother Oncol. 1994; 32(3): 249-255.

5-11. International Atomic Energy Agency. Advances in Boron Neutron Capture Therapy. Non-serial Publications. *IAEA*, *Vienna* 2023.

5-12. Ishikawa A, Tanaka H, Nakamura S, et al. Effect of neutron beam properties on dose distributions in a water phantom for boron neutron capture therapy. J. Radiat. Res. 2024; rrae076.

6. BNCT 用中性子照射装置における中性子ビームの生物学的特性評価

本試験法は生物学的特性評価としてヒトに使用することを目的とした生物学的安全性の評価するためのものである。評価は、それぞれの BNCT 用中性子照射装置による細胞実験で求めた水素線量の生物学的効果比(Relative Biological Effectiveness: RBE)で行うこととする。

医療機器の生物学的評価のガイドラインとして ISO10993 があり、細胞毒性試験や全身毒性試験などの試験方法が記載されている。また、BNCT の生物試験ガイドラインが公開されており[6-1, 6-2]、BNCT 用中性子照射装置による前臨床試験についての報告がある[6-3, 6-4]。これら資料に記載されている試験の手順を参照し、比較する BNCT 用中性子照射装置での薬剤を用いない場合の中性子ビームの生物学的特性を評価する試験方法、評価方法について取りまとめたものが本内容である。すでに物理特性評価から中性子ビームの同等性評価がなされていることを前提とする。本試験法を参考に試験を実施される場合は、本内容だけでなく上記の文献も参照し、適切な試験法を構築することが望ましい。また、各 BNCT 用中性子照射装置は医療機器承認を受ける際に細胞、動物を用いた安全性の試験の実施されていること、特にボロファラン(^{10}B)を使用した試験を実施していることを前提として本内容は記載されている。そのため、細胞や動物を用いた安全性の評価を実施していない場合は、先に安全性の試験を実施することが必要である。

なお、試験機器の評価内容を決定するにあたり適切な感度及び再現性が確認されれば本評価記載以外の、例えば ISO10993 に採用されている方法での試験を実施しても差し支えない。

6.1. 使用機器及び試験薬剤

試験で使用する及び比較対象の BNCT 用中性子照射装置は、既にボロファラン(^{10}B)を使用した疾患の治療を実施していることとする。

また、基準放射線の発生装置として用いる X 線照射装置または γ 線照射装置(コバルト 60 やセシウム 137)は、適切な点検・線量校正がされていること。

6.2. 試験内容

中性子線照射及び X 線または γ 線照射した細胞を用い、コロニー形成法により細胞生存率を求め細胞生存率曲線を得る。任意の生物学的等効果線量(一般的には、10%生存率線量 D_{10} や平均致死線量 D_0)を用いて水素線量 RBE を算出する。BNCT 用中性子照射装置での水素線量 RBE 算出については、報告されている文献を参考に適切な計算方法を用いること[6-1, 6-2]。

定量的に評価可能な試験法として、細胞を用いたコロニー形成法を用いた細胞毒性試験を実施する。

6.3. 実験計画

BNCT 用中性子照射装置による中性子線照射と、コントロールとしての X 線またγ線照射による実験を計画する。

試験に先立ち、必要な細胞の準備及び適当な実験手順を定めるなどの準備に加え、予備実験も実施する。また、生物学的同等性を検証するために十分と考えられる例数を設定すること。

6.4. 細胞株及び細胞取扱い方法

6.4.1. 細胞株

使用する細胞は、原則としてヒト由来であり、かつ容易に入手可能であり、安定的に維持管理が可能な細胞株を、3 つ以上選定し[6-5, 6-6]、比較する 2 装置間において同じ細胞を用いることとする。また、その細胞株は試験を実施するにあたりコロニー形成法を用いた生存率評価を行うのに適していることが必要である。使用する細胞に関する情報(細胞譲渡機関、細胞番号など)及び入手後の維持管理に関する情報(使用した培地、血清、継代回数など）を適切に記録・保管する必要がある。なお、正常細胞由来細胞株は性能評価では必須だが、同等性試験実施前の各施設における前臨床試験において既に安全性の確認が行われていることから必須ではないと考えられる。

6.4.2. 細胞培養試薬

細胞譲渡機関が推奨する培養試薬などの条件で細胞培養及び凍結保存などを実施する。牛胎児血清(Fetal Bovine Serum: FBS)については、細胞が十分に増殖すること及び十分なコロニー形成率(Plating Efficiency: P.E.)を有することを確認しておくこと。また、細胞に影響を及ぼさない濃度での抗生物質などの添加は差し支えない。

6.4.3. 細胞取扱いの注意事項

細胞は照射前に培養を行い、試験に必要となる条件を満たしておくこと。必要となる条件とは、細胞継代数が著しく大きくないこと、培養時にコンフルエントになっていないこと及び試験時に対数増殖期に入っていることなどである。

6.5. 放射線照射及び照射体系

6.5.1. 細胞への放射線照射

細胞照射前に細胞を適切に処理して剥離し、細胞照射時には浮遊状態の方法で実施する。ただし、培養フラスコなどに細胞を付着させた状態で放射線照射する方法も否定しない[6-7]。いずれの方式を利用するにしても、試験では全て同じ方法で実施することを注意する。また、細胞照射実験は 3 回以上行い、平均及び標準偏差を

とること。

6.5.2. X 線またはγ線照射

X 線またはγ線照射について、細胞が存在する位置での線量評価を実施すること。特に、高エネルギーX 線を使用する場合は、ビルドアップ効果を考慮した位置での細胞照射及び線量測定が必須である。

6.5.3. 中性子線照射

中性子線照射においては、前臨床試験などで既に実施した細胞実験時の照射体系と同等性評価時の照射体系が異なる場合、照射した物理線量の正確な評価が可能となるように、熱中性子フルエンスやγ線量の測定を同時に行っておくことを必須とする。その際、細胞照射時と同じ体系で線量測定を実施することを徹底すること。

中性子線照射はフリーエアで行う。BNCT 用中性子照射装置により、中性子線照射は垂直または水平照射と異なる(図 6.1、図 6.2)。いずれの照射においても、照射した中性子線のサンプル下部や床面または壁面からの反射による影響を軽減するため、十分な距離を取ること。また、照射口からサンプルまでの距離などの照射条件は可能な限り同じとすることに注意する。

細胞への照射においては、非照射を含めず線量を複数点(最低 4 点以上）設定し、その線量設定は著しく偏りがないこと。

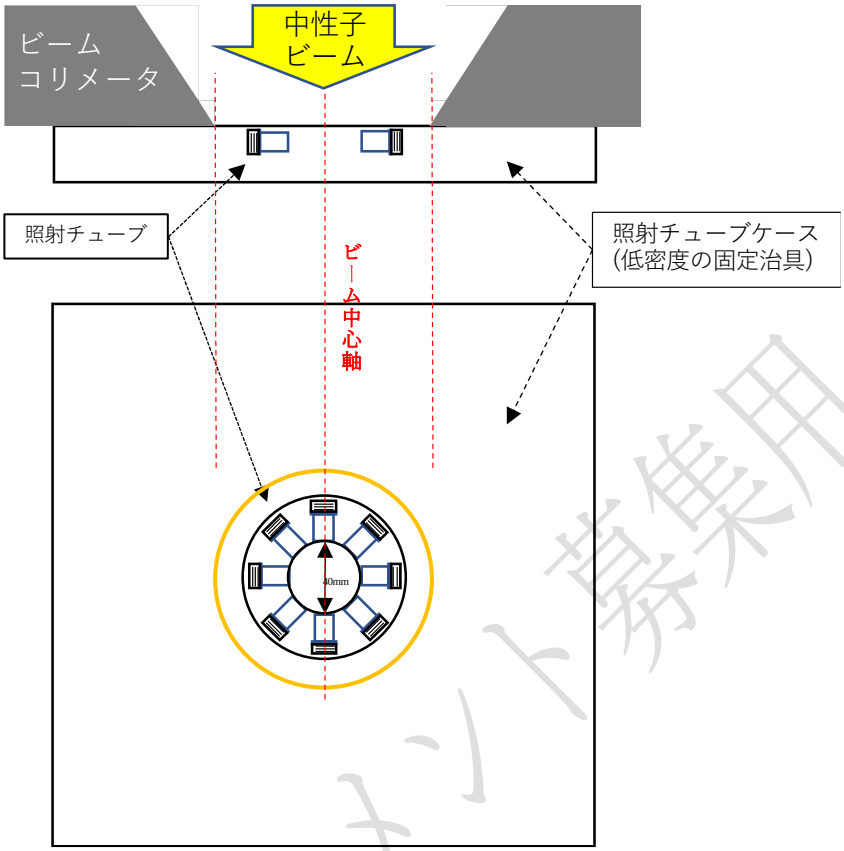

図 6.1 フリーエアでの垂直照射の例

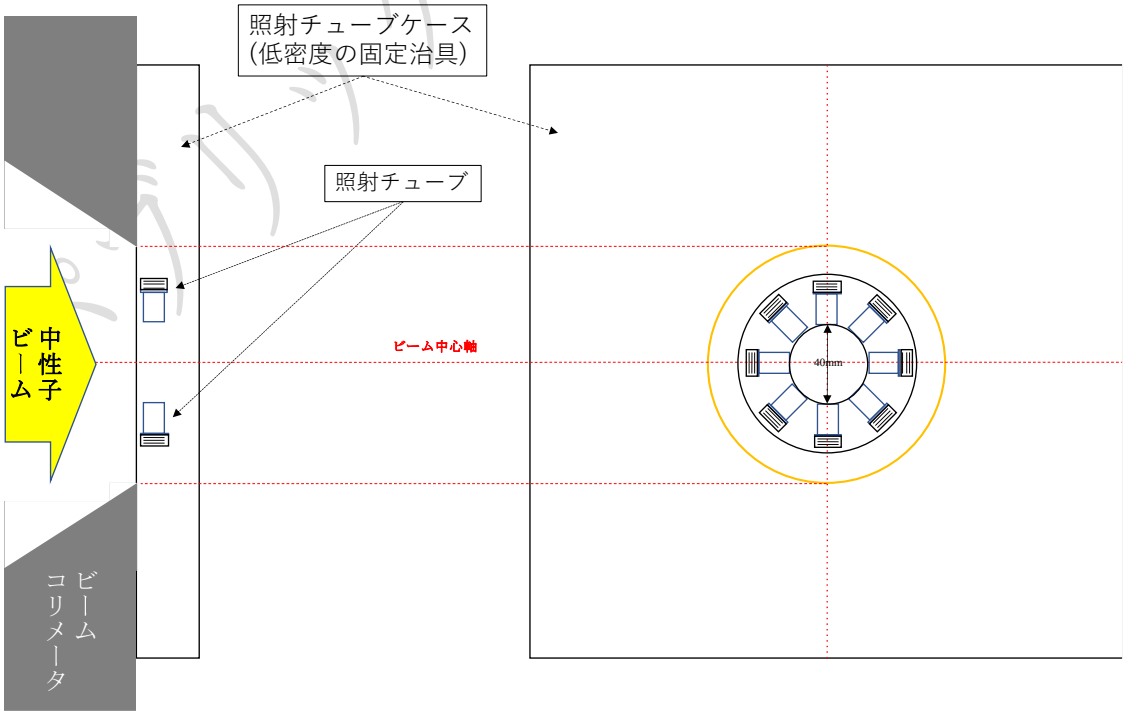

図 6.2 フリーエアでの水平照射の例

6.6. 評価方法

照射後 1 細胞が分裂することで形成されたコロニー数を計数し、P.E.を求める。P.E.は非照射コントロールにおいて生じたコロニー数を播種した細胞数で除した割合である。各線量照射後のコロニー形成率を P.E.で除すことで生存率が算出できる。生存率を縦軸(対数)、中性子線の物理線量を横軸(線形）にて片対数グラフにプロットして生存率曲線を作成し、直線回帰または直線-2 次曲線による近似計算から生物学的等効果線量(D_{10} や D_0)を示す物理線量を導出する。同様に、X 線または γ 線照射による生存率曲線を作成し、直線回帰または直線-2 次曲線による近似計算から生物学的同等効果線量を示す物理線量を導出する。

6.7. 同等性評価パラメータ

水素線量 RBE を生物学的同等性判定パラメータとする。水素線量 RBE は、中性子線照射による生物学的等効果線量(D_{10} あるいは D_0)と X 線または γ 線による生物学的等効果線量から、BNCT 用中性子照射装置ごとに導出する。

6.8. 同等性の判定

２つの BNCT 用中性子照射装置の水素線量 RBE 値の平均値の比が 0.80~1.25 の範囲にあるとき、または、これまで報告されている BNCT 用中性子照射装置の水素線量 RBE 値の平均に近しい値[6-5, 6-6]を基準とした 1.6~2.5 の範囲に水素線量 RBE 値の平均が収まる場合、2 つの BNCT 用中性子照射装置は生物学的に同等であると判定する。生物試験であるため試験値がこれよりも広い範囲を生物学的同等の許容域とすることも考えられるが、その場合は試験回数を増やすことを必須とする。

6.9. 参考文献

6-1. 経済産業省／国立研究開発法人日本医療研究開発機構, ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）照射システム　開発ガイドライン２０１９（手引き）. 2019.

6-2. 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長, 次世代医療機器評価指標の公表について. 2019.

6-3. Imamichi S, Matsumoto Y, Masunaga SI, et al. Practical guidelines for preclinical experiemts for accelerator-based BNCT systems. Annex XVIII. Advances in Boron Neutron Capture Therapy. 2023; 379-393.

6-4. Kondo N, Masutani M, Imamichi S, et al. Strategies for Preclinical Studies Evaluating the Biological Effects of an Accelerator-Based Boron Neutron Capture Therapy System. Cancer Biother Radiopharm. 2023; 38(3): 173-183.

6-5. Nakamura S, Imamichi S, Shimada K, et al. Relative biological effectiveness for epithermal neutron beam contaminated with fast neutrons in the linear accelerator-based boron neutron capture therapy system coupled to a solid-state lithium target. J Radiat Res. 2023; 64(4): 661-667.

6-6. Hu N, Suzuki M, Masunaga SI, et al. Experimentally determined relative biological effectiveness of cyclotron-based epithermal neutrons designed for clinical BNCT: in vitro study. J Radiat Res. 2023; 64(5): 811-815.

6-7. Franken NA, Rodermond HM, Stap J, et al. Clonogenic assay of cells in vitro. Nat Protoc. 2006; 1(5): 2315-2319.

7. BNCT 用中性子照射装置における中性子ビームの臨床評価

実際の放射線治療においては、出力線量の誤差および線量分布上の不均一が存在し、完全に均質な治療を提供することは不可能である。患者ごとに放射線に対する反応の個体差もあり、一般的に 5%以内の線量誤差から生じる抗腫瘍効果および正常組織有害反応の違いは、臨床的な観点では検出不可能である。このため、上記の物理学的、生物学的評価によって 5%以下というわずかな線量差が担保されていることが確認されている場合には、異なる装置間であっても同等の治療が行われているものと臨床的には判断することができる。

BNCT 用中性子照射装置において、水素線量の RBE の値については装置固有の値を示すことが考えられる[7-1, 7-2, 7-3]。BNCT 用中性子照射装置における中性子ビームの生物学的特性評価において、２つの装置が生物学的に同等であると判定する水素線量の RBE 値は、①基準装置との RBE 比が 0.80～1.25 の範囲、または②これまで報告されている装置の RBE 値の平均に近しい値を基準として 1.6~2.5 の範囲である。既承認医療機器の BNCT 用中性子照射装置で考えた場合、水素線量の RBE は 2.40 が利用されているため、①の場合 1.92～3.00 の範囲である場合、生物学的同等であると考えられる[7-3]。水素線量の RBE 荷重線量はごく浅部の線量として寄与するだけであり、本ガイドラインでの線量分布の評価法及び評価範囲でその影響が最大である深さ 10 mm において総 RBE 荷重線量に寄与する割合は既承認医療機器で報告されている線量分布から計算上、腫瘍線量で 3.7 %、粘膜線量で 9.2%、皮膚線量で 14.9 %であった[7-4]。ただし、この水素線量の線量寄与割合は体表面からの深さに応じて急激に減少し、線量ピーク深(22 mm 深さ)では腫瘍線量で 1.2%、粘膜線量で 3.2 %、皮膚線量で 5.4%となる。10 mm 深における総 RBE 荷重線量における水素線量の寄与分を踏まえて、総 RBE 荷重線量において線量誤差が±5%以内となる水素線量の誤差は、既承認医療機器で報告されている総 RBE 荷重線量分布から計算すると、腫瘍線量では 134%以内、粘膜線量では 54.6%以内、皮膚線量では 33.5%以内となる。その結果、最も許容範囲値の小さい皮膚線量から考えた場合の RBE 値の変化は、既承認医療機器で報告されている RBE 値の 2.40 から計算すると、1.59～3.21 の範囲であり、本ガイドラインにおいて中性子ビームの生物学的特性評価で同等であると判定する RBE 値の範囲を上回る値となっている[7-3, 7-4]。さらに、水素線量の RBE 値の変化は体表面からの深さが深くなるにつれて、線量誤差への影響は少なくなっていき、線量ピーク深(22 mm 深)における総 RBE 荷重線量への寄与割合は、上記のように RBE が変化した場合でもいずれも 1%程度に抑えられる。当ガイドラインで対象となる BNCT 用中性子照射装置においては、皮膚よりも早く粘膜が耐容線量を迎えることが考えられるとともに、粘膜については解剖学上、ピーク深を超えた場所に位置すると考えられるため、RBE 値の変化が大きな線量影響を与えるとは考えにくい。したがって、提案する RBE の許容幅は臨床的には妥当である。このように、中性子照射装置の線量評価範囲の辺縁や範囲外のような比較的低線量が照射される領域には、5%を超える投与線量差が生じる部分は一部存在するが、正常組織に対して投与される線量が比較的低いことから、臨床的に検出可能なグレード 3 以上の急性期有害事象は限定的であること、晩期有害

事象の可能性は極めて低いと推定されること、いずれの有害事象にも患者による個体差があること、の理由により、その投与線量差を臨床的な観点から検出することは不可能と推定される。また、すでに標準的治療がおこなわれた既照射症例においては、既照射部位の照射野内再発であるのか、照射領域外の遠隔再発であるのかなど、患者個々の病態の差も大きい。

脳腫瘍を対象とする場合も、有害事象を考慮すべき主要な正常組織に皮膚が含まれるが、頭頸部癌の BNCT を想定した上記の記載の場合と同様に皮膚線量は比較的低線量となるため、やはりその投与線量差を臨床的な観点から検出することは不可能と推定される。皮膚腫瘍を対象とする場合には、十分な線量を投与すべき皮膚表面は非評価範囲ではあるものの、通常はボーラスなどを適切に配置して治療計画を行うことが想定されるため、皮膚は線量評価範囲の深さに設定されることになり、臨床的には問題ないと考えられる。

以上より、臨床的な観点では、異なる装置を用いた中性子ビームであっても、本ガイドラインによって規定する物理学的、生物学的評価において同等と判断される場合には、臨床的にも同等の効果および反応が得られると判断される。

7.1. 参考文献

7-1. Hu N, Suzuki M, Masunaga SI, et al. Experimentally determined relative biological effectiveness of cyclotron-based epithermal neutrons designed for clinical BNCT: in vitro study. J Radiat Res. 2023; 64(5): 811-815.

7-2. Nakamura S, Imamichi S, Shimada K, et al. Relative biological effectiveness for epithermal neutron beam contaminated with fast neutrons in the linear accelerator-based boron neutron capture therapy system coupled to a solid-state lithium target. J Radiat Res. 2023; 64(4): 661-667.

7-3. Hirose K, Konno A, Hiratsuka J, et al. Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (^{10}B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): An open-label phase II trial. Radiother Oncol. 2021; 155: 182-187.

7-4. Hu N, Tanaka H, Kakino R, et al. Evaluation of a treatment planning system developed for clinical boron neutron capture therapy and validation against an independent Monte Carlo dose calculation system. Radiat. Oncol. 2021; 16(1): 243.

中性子ビーム特性評価ガイドライン策定委員会

委員長	熊田　博明	筑波大学
副委員長	井垣　浩	国立がん研究センター
	鈴木　実	京都大学
委員	櫻井　英幸	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
	二瓶　圭二	大阪医科薬科大学
	益谷　美都子	長崎大学
	松本　孔貴	筑波大学
アドバイザー	鬼柳　善明	北海道大学
	廣瀬　勝己	弘前大学
オブザーバー	今道　祥二	日本エヌ・ユー・エス株式会社
	上原　幸樹	ステラファーマ株式会社
	片岡　昌治	住友重機械工業株式会社
	木村　俊成	医薬品医療機器総合機構
	中村　勝	株式会社 CICS
	野村　祐介	国立医薬品食品衛生研究所

執筆協力者

石川　諒尚	日本原子力研究開発機構
遠藤　花菜	国立がん研究センター
柏原　大朗	国立がん研究センター
高田　真志	防衛大学校
高橋　豊	大阪大学
竹森　望弘	江戸川病院
中井　啓	筑波大学
西谷　昌人	国立がん研究センター
増田　明彦	産業技術総合研究所
吉橋　幸子	名古屋大学
渡辺　賢一	九州大学

本ガイドラインは日本医療研究開発機構医薬品等規制調和・評価研究事業の支援を受けて作成され公表されたものである。

付録 A1: 熱中性子測定法の紹介

本ガイドラインに沿って BNCT 用中性子照射装置の特性評価を実施する場合、熱中性子束の測定が必要となる。BNCT に利用可能な熱中性子の測定方法について数種類考えられるが、本章では①金の放射化法による熱中性子測定法と②電離箱による熱中性子測定法、③光ファイバ型中性子検出器による熱中性子測定法、④シリコン検出器による熱中性子測定法の 4 種類を紹介する。

付録 A1-1 金の放射化法による熱中性子測定法

BNCT 用中性子照射装置から放出される熱中性子の測定には、従来から金を使用した放射化法が用いられることが多い[A1-1-1—A1-1-4]。この方法では、金線/金箔とカドミウム(Cd)で包まれた金線/金箔を同じ測定位置で別々に照射を実施し、それぞれの照射により生成される金線/金箔内の ^{198}Au の放射能を比較することで、熱中性子束が算出できる。なお、本章においても、ガイドラインの対象とする BNCT 用中性子照射装置のうち、BNCT を行うための中性子を陽子とターゲット材との反応で発生させ、その中性子を Beam Shaping Assembly(BSA)を通過させることで、エネルギースペクトルと空間分布形状を調整するとともに混入する γ 線の低減を行い、患者に中性子ビームを照射する装置を対象として測定法の紹介を行う。

A1-1.1 放射能の測定及び飽和放射能の評価

中性子照射によって、金線/金箔内に生成される ^{198}Au の放射能 A の定量には、生成された ^{198}Au が崩壊する際に放出される放射線を測定する方法が用いられる。^{198}Au は β 崩壊によって β 線と 411.8 keV の γ 線を放出するため、4πβ-γ 同時計数法による測定も考えられるが、エネルギー分解能に優れた高純度ゲルマニウム半導体検出器(以下、HP-Ge 検出器)が普及していることから、後者が利用されることが多い[A1-1-5]。HP-Ge 検出器での放射能の定量には、あらかじめ測定対象の金から放出される 411.8 keV の γ 線に対する検出効率 ε を求める必要がある。検出効率の決定法には実測による評価の他にも、モンテカルロシミュレーション計算コードなどを利用した方法などが考えられる[A1-1-6]。検出効率 ε の検出器を利用した場合、検出器で測定を開始した時の放射能 A'は下記の(A1-1-1)式の通りに求められる。

$$A' = \frac{\lambda C}{\varepsilon\gamma(1-\exp(-\lambda t_{\mathrm{m}}))} \cdots\cdots \text{(A1-1-1)}$$

ここで、c は ^{198}Au の壊変により放出された γ 線により HP-Ge 検出器で検出された光電ピークのイベント数、γ は 1 崩壊あたりに放出される γ 線の放出割合、生成される ^{198}Au の壊変定数を λ、t_{m} は HP-Ge 検出器での測定時間を表す。また、(A1-1-1)式から中性子照射終了時の放射能 A を求めるには、照射終了から測定開始までの時間 t_{w} での崩壊を考慮し、(A1-1-2)式により求めることができる。

$$A = \frac{A'}{\exp(-\lambda t_w)} \cdots\cdots (A1\text{-}1\text{-}2)$$

A1-1.2 中性子束と飽和放射能の関係性

金線/金箔に含まれる ^{197}Au の原子の数を N、照射される中性子束を f、中性子と金線/金箔との反応断面積を σ、中性子の照射時間を t、中性子のエネルギーを E とすると、生成される ^{198}Au の照射直後の数量 N'は、(A1-1-3)式の通りに表される。

$$N' = \frac{Nf\sigma}{\lambda}(1 - \exp(-\lambda t)) \cdots\cdots (A1\text{-}1\text{-}3)$$

また、その際の放射能 A は(A1-1-4)式と表される。

$$A = \lambda N' = Nf\sigma(1 - \exp(-\lambda t)) \cdots\cdots (A1\text{-}1\text{-}4)$$

(A1-1-4)式の照射時間 t を無限とした場合の放射能である飽和放射能(A_∞)は(A1-1-5)式の通り表される。

$$A_\infty = \lim_{t\to\infty} Nf\sigma(1 - \exp(-\lambda t)) = Nf\sigma \cdots\cdots (A1\text{-}1\text{-}5)$$

また、(A1-1-4)式と(A1-1-5)式から(A1-1-6)式が得られるため、実測による飽和放射能の評価が可能である。

$$A_\infty = \frac{A}{1-\exp(-\lambda t)} \cdots\cdots (A1\text{-}1\text{-}6)$$

陽子とターゲット材との反応を利用して中性子を発生する BNCT 用中性子照射装置の中性子束 f はターゲット材と反応する陽子の電流値 I に比例するため、陽子の単位電流値当たりの中性子束 η を用いて(A1-1-7)式の通りに表される。

$$f = \eta \times I \cdots\cdots (A1\text{-}1\text{-}7)$$

また、(A1-1-7)式を(A1-1-5)式に代入することで(A1-1-8)式の通り、飽和放射能が電流値と比例関係にあることがわかる。

$$A_\infty = N\eta I\sigma \Leftrightarrow \eta = \frac{A_\infty}{NI\sigma} \cdots\cdots (A1\text{-}1\text{-}8)$$

さらに、中性子照射中の陽子電流値の時間変動が中性子量に関係するため、中性子照射によって金線/金箔で生成される核種の数量に影響を与える。そこで、放射能を評価する際に照射中の陽子電流値の時間変動は、照射時間 t を微少時間 t_c で n 個に分割することによって考慮が可能となる。なお、t_c の間での陽子の出力 I_i が一定であることとして、中性子照射直後の放射能 A は、 (A1-1-4)式から(A1-1-9)式の通りに変形することができる。

$$A = N\eta\sigma(1-\exp(-\lambda t_c))\sum_i^n I_i \exp(-\lambda(n-i)t_c) \cdots\cdots \text{(A1-1-9)}$$

(A1-1-9)式を利用することで放射能の評価に電流値を組み込むことができる。また、照射直後の放射能Aは実測することが可能なため(A1-1-2)式に代入すると(A1-1-10)式が得られる。

$$\eta = \frac{A_\infty}{NI\sigma} = \frac{\lambda C}{\varepsilon\gamma(1-\exp(-\lambda t_m))\exp(-\lambda t_w)} \times \frac{1}{N\sigma(1-\exp(-\lambda t_c))\sum_i^n I_i \exp(-\lambda(n-i)t_c)} \cdots\cdots \text{(A1-1-10)}$$

(A1-1-10)式から陽子の単位電流値当たりの中性子束 η を算出することができ、陽子の電流値の関数として中性子束を評価することが可能になる。

A1-1.3 熱中性子束の評価

(A1-1-10)式に利用されている η と σ について、実際は中性子のエネルギーに依存した値を示すため、中性子エネルギーを考慮する必要がある。今回、測定したい中性子のエネルギー帯は熱中性子(~0.5 eV)であるが、BNCT 用中性子照射装置から照射される中性子は熱外中性子(0.5~10 keV)を多く含むため、熱中性子以外によって生成される ^{198}Au については、除去する必要がある。この除去方法として、Cd 差引法が幅広く用いられている[A1-1-2—A1-1-5]。Cd は低エネルギーの中性子に対して大きな反応断面積を持つため、適切な厚みを持つ Cd で金線/金箔を包むことで熱中性子による ^{198}Au の生成を抑制することができる。そのため、同一測定点で、金線/金箔を Cd で包むものと包まないものそれぞれで飽和放射能を評価し、適切な補正などを加えて差し引くことで、熱中性子のみを評価することが可能になる。

A1-1.4 放射化法による熱中性子測定の不確かさ

金の放射化法による熱中性子測定法の不確かさについては、過去の文献において±5%~±7%の範囲にあると報告されている[A1-1-1, A1-1-7]。この不確かさには、金の放射能の測定に用いる HP-Ge 検出器の検出効率の不確かさが含まれる。また、他の過去の報告では、HP-Ge 検出器の検出効率の不確かさを含まない、金の放射能の相対値の測定では1.5%~2.6%と報告されている[A1-1-8, A1-1-9]。この不確かさには、中性子照射時の金の設置位置や HP-Ge 検出器で ^{198}Au から放出される際の金の設置位置、使用する金の重さ、ターゲット材に照射された陽子の数の不確かさが含まれている。

A1-1.5 参考文献

A1-1-1. 日本中性子捕捉療法学会/日本放射線腫瘍学会 編. 加速器 BPA-BNCT に係るガイドブック. 2019.

A1-1-2. Nakamura S, Imamichi S, Masumoto K, et al. Evaluation of radioactivity in the bodies of mice induced by neutron exposure from an epi-thermal neutron source of an accelerator-based boron neutron capture therapy system. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017; 93(10): 821-831.

A1-1-3. Tanaka H, Sakurai Y, Suzuki M, et al. Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS). Appl Radiat Isot. 2011; 69(12): 1642-5.

A1-1-4. Kumada H, Takada K, Tanaka S, et al. Evaluation of the characteristics of the neutron beam of a linac-based neutron source for boron neutron capture therapy. Appl Radiat Isot. 2020; 165: 109246.

A1-1-5. 三澤 毅, 宇根崎 博信, 下 哲浩. 原子炉物理実験, 京都大学学術出版会. 2010.

A1-1-6. Nakamura S, Wakita A, Ito M, et al. Modeling the detection efficiency of an HP-Ge detector for use in boron neutron capture therapy. Appl Radiat Isot. 2017; 125: 80-85.

A1-1-7. International Atomic Energy Agency. Advances in Boron Neutron Capture Therapy. 2023

A1-1-8. Hirose K, Kato T, Harada T, et al. Determining a methodology of dosimetric quality assurance for commercially available accelerator-based boron neutron capture therapy system. J Radiat Res. 2022; 63(4): 620-635.

A1-1-9. Nakamura S, Takemori M, Nakaichi T, et al. A method for delivering the required neutron fluence in an accelerator-based boron neutron capture therapy system employing a lithium target. Sci Rep. 2024; 14(1): 11253.

付録 A1-2 光ファイバ型中性子検出器による熱中性子測定法

A1-2.1 光ファイバ型中性子検出器の基本的な構成

光ファイバ型中性子検出器とは、光ファイバの先端に中性子に感度を有するシンチレータを配し、シンチレータと中性子の反応によって発生するシンチレーション光を光ファイバを介して、光検出器である光電子増倍管（Photomultiplier tube: PMT）まで伝送し、光信号を検出することで中性子を測定するものである。図 A1-2.1 に概略を示す。熱中性子束をリアルタイムでモニタリング可能である点が特徴である。

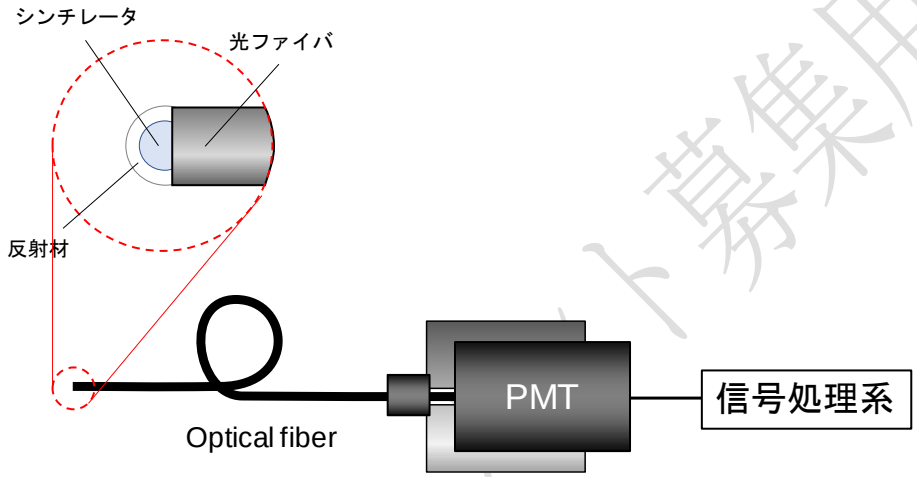

図 A1-2.1 光ファイバ型中性子検出器の基本的な構成

光ファイバ型中性子検出器には、様々なシンチレータが採用されており、用いるシンチレータ・集光光学系により、その検出器特性は異なるが、大きく分けると以下の２つに大別される。

１）単純計数型

２）波高分布取得型

単純計数型は、Scintillator with Optical Fiber（SOF）検出器とも呼ばれ[A1-2-1, A1-2-2]、検出素子および信号処理回路がシンプルで、信頼性の高い測定結果が得られるという利点を持つ。中性子シンチレータとしては、Li あるいは B といった熱中性子コンバータを含むプラスチックシンチレータなどが利用される。一方で中性子信号とγ線信号を区別することが出来ないため、一般的には、γ線の影響を除去し、中性子のみの量を測定するためには、中性子に感度のあるシンチレータと、感度の無いシンチレータを用いた二本の光ファイバ型検出器を組み合わせ、その差分を取る必要がある。また、シンチレータの発光量、光ファイバの光伝送効率といったものが変化すると、実質的な信号弁別レベルが変化し、検出感度が変動する可能性がある。これらのパラメータは、測定環境（温度など）、素子の劣化などによる変化する可能性があるので、定期的に検出器校正が必要となる。一方、プラスチック

シンチレータは発光減衰時間が数ナノ秒と非常に短いことから、ダイナミックレンジが非常に広く、同じプローブで 10^5 n/cm^2/s から 10^{10} n/cm^2/s の範囲を計測することが可能であるという特長をもつ。SOF 検出器を用いた実臨床での測定例も報告されている[A1-2-3]。

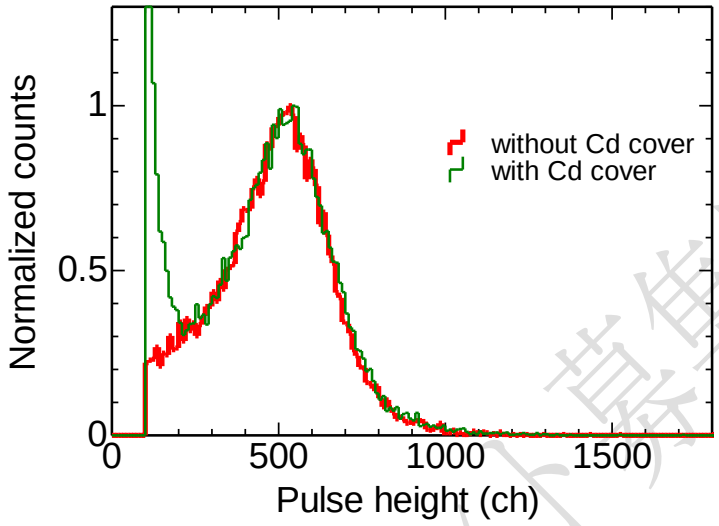

図 A1-2.2　波高分布取得型の光ファイバ型中性子検出器（LiF/Eu:CaF_2）で得られた信号波高分布の一例

波高分布取得型の検出器の中には、図 A1-2.2 に示すような中性子吸収反応に対応するピークを波高分布中に示すものもある[A1-2-4, A1-2-5]。熱中性子シンチレータとしては、コンバータとして Li を含む Eu:$LiCaAlF_6$, LiF/Eu:CaF_2 および Li ガラスシンチレータなどが用いられる。これらの検出器では、ピーク信号波高を基準に信号弁別レベルを設定することが可能で、単純計数型で問題となる実質的な信号弁別レベルの変動という問題を解決することができる。また、使用するシンチレータのサイズを小さくすることで、γ線起因の信号の波高値を小さく抑制することが可能で、γ線信号の混入率を低くすることができ[A1-2-5, A1-2-6]、γ線の影響を補償するために二本の光ファイバ型検出器を組み合わせる必要は無い。一方、信号処理回路としては、計数のみでなく、信号波高値を抽出する必要があり、回路が多少高価になる。加えて、シンチレーション光を効率よく集光する必要があり、開口数の大きな（受入可能立体角が大きい）光ファイバを利用する必要があり、光ファイバ長を長くする際には注意が必要である。

A1-2.2　単純計数型光ファイバ型中性子検出器を用いた熱中性子束測定

単純計数型では、非常に安定した信頼性の高い出力が得られる。検出器で得られる計数は、シンチレータ内で起こった中性子吸収反応（^{10}B(n,α) あるいは ^{6}Li(n,t)反応）の数に比例したものとなる。ただし、この計数にはシンチレータとγ線の反応（光電効果およびコンプトン

散乱）で発生したシンチレーション信号も含まれる。このγ線による信号計数の寄与を見積もるために、B や Li といった熱中性子コンバータを含まないプラスチックシンチレータを用いた SOF 検出器も必要となる。この二本の SOF のγ線に対する感度が完全に等しい訳では無いことに加え、高速中性子にも感度を有するので、以下に示すような手順で、これらの違いを補正する必要がある[A1-2-2]。

熱中性子コンバータを含む検出器および含まない検出器を BNCT の照射場に設置した際の計数を C_+および C_-とすると、

$$C_+ = R_{n+}F_n + R_{g+}F_g + R_{f+}F_f \tag{A1-2-1}$$

$$C_- = R_{g-}F_g + R_{f-}F_f \tag{A1-2-2}$$

と書くことができる。ここで、F_n, F_g, F_fは熱中性子束、γ線束、高速中性子束を表す。また、R_{n+}, R_{g+}, R_{f+},は熱中性子コンバータを含む検出器の熱中性子、γ線、高速中性子に対する応答（感度）、R_{g-}, R_{f-},は熱中性子コンバータを含まない検出器のγ線、高速中性子に対する応答（感度）である。

γ線に対する応答を評価するために、γ線照射場、例えば Cs-137 線源による照射場で計測した場合、熱中性子コンバータを含む検出器および含まない検出器の計数 C'_+, C'_-は、

$$C'_+ = R_{g+}F'_g \tag{A1-2-3}$$

$$C'_- = R_{g-}F'_g \tag{A1-2-4}$$

と書くことができる。この照射場のγ線束 F'_gが既知であれば、γ線に対する応答 R_{g+}, R_{g-}を決定することができる。また、これら二つの式より、二つの検出器のγ線に対する応答比は、

$$\frac{R_{g+}}{R_{g-}} = \frac{C'_+}{C'_-} \tag{A1-2-5}$$

と書ける。

また、検出器の応答は検出器の体積に比例するため、

$$\frac{R_{g+}}{R_{g-}} = \frac{R_{f+}}{R_{f-}} \tag{A1-2-6}$$

のように、γ線に対する応答と高速中性子に対する応答の比は等しくなる。式(A1—2-5)(A1-2-6)および(A1-2-2)を用いて、式(A1-2-1)を書き直すと、

$$
\begin{aligned}
C_+ &= R_{n+}F_n + \frac{R_{g+}}{R_{g-}}R_{g-}F_g + \frac{R_{f+}}{R_{f-}}R_{f-}F_f \\
&= R_{n+}F_n + \frac{R_{g+}}{R_{g-}}\left(R_{g-}F_g + R_{f-}F_f\right) \\
&= R_{n+}F_n + \frac{C'_+}{C'_-}C_-
\end{aligned}
\qquad \text{(A1-2-7)}
$$

と書ける。したがって、熱中性子コンバータを含む検出器の計数の内、熱中性子による寄与は、

$$
R_{n+}F_n = C_+ - \frac{C'_+}{C'_-}C_- \qquad \text{(A1-2-8)}
$$

となる。二本の検出器を熱中性子束が既知である照射に設置して、計数を得ることで、熱中性子に対する応答 R_{n+}も求めることができる。結果として、熱中性子束は

$$
F_n = \frac{C_+ - \frac{C'_+}{C'_-}C_-}{R_{n+}} \qquad \text{(A1-2-9)}
$$

となる。また、この時の熱中性子束の不確かさは

$$
\frac{\sigma_{F_n}}{F_n} = \frac{\frac{1}{\sqrt{C_+}}\sqrt{1+\left(\frac{R_{g+}}{R_{g-}}\right)^2\frac{C_-}{C_+}}}{1-\frac{R_{g+}}{R_{g-}}\frac{C_-}{C_+}} \qquad \text{(A1-2-10)}
$$

となる。

A1-2.3　波高分布取得型光ファイバ型中性子検出器を用いた熱中性子束測定

波高分布取得型では、上述のようにγ線に対する応答を無視できること、プラスチックシンチレータでなく無機シンチレータを使用しており高速中性子に対する応答も無視できることから、その検出器応答（感度）は、シンチレータ中で起こる ^{6}Li(n,t)反応の数に比例する。Li 含有シンチレータ中の ^{6}Li 原子数 N_{Li}[atoms]が既知である場合は、熱中性子照射場における中性子感度 S[cm^2]は、熱中性子に対する ^{6}Li(n,t)反応の断面積を σ_n[cm^2]、とすると、

$$
S = N_{Li}\sigma_n \qquad \text{(A1-2-11)}
$$

となる。ただし、設定する信号弁別レベルによってはシンチレータ内で起こるすべての ^{6}Li(n,t)反応を計数できるわけではない。

また、極小のシンチレータを用いているため、ガス型中性子検出器で問題となる壁効果に

よる計数漏れも考慮に入れる必要がある。壁効果とは、^{6}Li(n,t)で生成されるトリトンおよびα 粒子が、その全エネルギーを付与する前にシンチレータ外に逃げて行ってしまう効果で、結果として全エネルギー付与事象に対応する波高分布中のピークから逃れてしまい、上述の方法で見積もった中性子感度より低い感度となってしまう。

加えて、光ファイバ型中性子検出器では、非常に小さな Li 含有シンチレータを利用しているが、シンチレータ内における中性子の自己遮蔽効果も無視することはできないこともある。例えば直径 200 μm で 95%濃縮 ^{6}Li を用いた LiF/Eu:CaF_2 シンチレータの場合、熱中性子場では、中性子感度は式(A1-2-11)で見積もったものより自己遮蔽効果により 10%程度低下する[A1-2-8]。

これらの効果を加味すると中性子感度 S は

$$S = N_{Li}\sigma_n \, f_{wall} f_{shield} \tag{A1-2-12}$$

と書くことができる。ここで、f_{wall}、f_{shield} は壁効果および自己遮蔽効果補正係数である。

これらの壁効果、自己遮蔽効果の補正係数は、モンテカルロシミュレーションコード PHITS などで見積もることができる。しかしながら、中性子束が既知の照射場での校正試験が実施可能な場合は校正試験を実施する方が望ましい。照射場の中性子束が $\varphi_{n,std}$[n cm^{-2}s^{-1}]、その時の中性子計数率が $c_{n,std}$[cps]の場合、中性子感度 S[cm^2]は、

$$S = \frac{c_{n,std}}{\phi_{n,std}} \tag{A1-2-13}$$

で得ることができる。検出器で得られた計数率あるいは計数を中性子感度で除すことで中性子束あるいは中性子フルエンスを求めることができる。

以上より、測定時間 T 秒の間に検出器で得られた計数を C_n とすると中性子束 φ_n は

$$\phi_n = \frac{C_n}{TS} \tag{A1-2-14}$$

となる。検出器がほぼ熱中性子のみに感度を持つため、測定における不確かさは計数統計によるもののみとなるため、得られた中性子束の不確かさσ_{φ_n}は、基本的には、測定時の計数統計による。特に空間分布測定など、相対値のみが重要となる場合には、中性子束の相対的な不確かさは

$$\frac{\sigma_{\phi_n}}{\phi_n} = \frac{\sigma_{C_n}}{C_n} = \frac{\sqrt{C_n}}{C_n} = \sqrt{\frac{1}{C_n}} \tag{A1-2-15}$$

となる。中性子感度は中性子シンチレータのサイズに依存するが、10^{-4} cm^2 が代表的な値である。BNCT で対象となる中性子束 10^7～10^9 n cm^{-2}s^{-1} の照射場では、計数率は 10^3～10^5 cps である。中性子束 10^9 n cm^{-2}s^{-1} の照射場、つまり計数率 10^5 cps では、1 秒の計数値に対する相対的な不確かさは 0.3%程度となる。一方、ファントム深部など、中性子束 10^7 n cm^{-}

$^{2}s^{-1}$ の照射場、つまり計数率 10^{3} cps では、 1 秒の計数値に対する相対的な不確かさは 3%程度、10 秒の計数値では 1%程度となる。

中性子束の絶対値を評価する場合には、計数統計に加え、中性子感度の不確かさを考慮に入れ、

$$\frac{\sigma_{\phi_n}}{\phi_n}=\sqrt{\left(\frac{\sigma_{C_n}}{C_n}\right)^2+\left(\frac{\sigma_S}{S}\right)^2}=\sqrt{\left(\frac{\sqrt{C_n}}{C_n}\right)^2+\left(\frac{\sigma_S}{S}\right)^2}$$
$$=\sqrt{\frac{1}{C_n}+\left(\frac{\sigma_S}{S}\right)^2} \qquad \text{(A1-2-16)}$$

となる。ここで、式(A1-2-13)より

$$\frac{\sigma_S}{S}=\frac{1}{S}\sqrt{\left(\frac{\sigma_{c_{n,std}}}{c_{n,std}}\right)^2+\left(\frac{\sigma_{\phi_{n,std}}}{\phi_{n,std}}\right)^2}=\frac{1}{S}\sqrt{\left(\frac{1}{C_{n,std}}+\left(\frac{\sigma_{\phi_{n,std}}}{\phi_{n,std}}\right)^2\right)} \qquad \text{(A1-2-17)}$$

である。ここで、$C_{n,std}$ は校正測定時の計数値である。標準場の中性子束の不確かさは 2%程度である。仮に校正測定時の計数が 10,000 カウントの場合、σ_S/S=2.2%程度となる。実測定時の計数統計に起因する不確かさは、これに比して小さく、中性子束の絶対値の不確かさは、中性子感度に起因するものが支配的となる。

波高分布取得型の検出器では、Eu:$LiCaAlF_6$, LiF/Eu:CaF_2 および Li ガラスシンチレータといった Li 含有中性子シンチレータが用いられており、実際の検出器の計数は、熱中性子束そのものではなく、^{6}Li(n,t)反応の反応率を示している。^{6}Li(n,t)反応の断面積を図 A1-2.3 に示すが[A1-2-7]、BNCT で重要な熱・熱外中性子領域では、^{10}B(n,α)反応と同様にきれいな 1/v 則に従っている。言い換えると、熱外中性子にも感度を持つこととなる。熱中性子束を求めるには、金放射化法と同様に Cd カバーを用いた Cd 差分法を用いればよい[A1-2-3]。

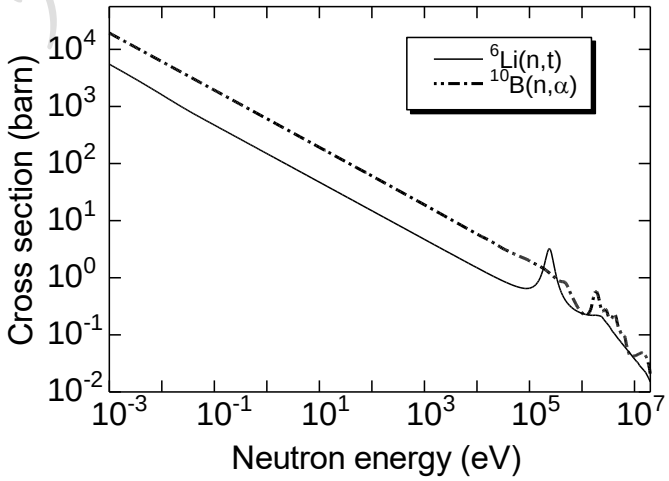

図 A1-2.3　^{6}Li(n,t)反応および ^{10}B(n,α)反応の断面積[A1-2-6]

A1-2.4 参考文献

A1-2-1. Ishikawa M, One K, Sakurai Y, et al. Development of real-time thermal neutron monitor using boron-loaded plastic scintillator with optical fiber for boron neutron capture therapy, Appl. Rad. Isotopes. 2004; 61: 775-779.

A1-2-2. Ishikawa M, Kumada H, Yamamoto K, et al. Development of a wide-range paired scintillator with optical fiber neutron monitor for BNCT irradiation field study. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A. 2005; 551; 448-457.

A1-2-3. Ishikawa M, Yamamoto T, Matsumura A, et al. Early clinical experience utilizing scintillator with optical fiber (SOF) detector in clinical boron neutron capture therapy: its issues and solutions, Rad. Oncol. 2016; 11**:** 105.

A1-2-4. Watanabe K, Yoshihashi S, Ishikawa A, et al. First experimental verification of the neutron field of Nagoya University Accelerator-driven neutron source for boron neutron capture therapy. Rad. Isotopes. 2021; 168: 109553.

A1-2-5. Ishikawa A, Watanabe K, Yamazaki A, et al. Evaluation of the thermal neutron sensitivity, output linearity, and gamma-ray response of optical fiber-based neutron detectors using Li-glass scintillator. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A. 2022; 1025: 166074.

A1-2-6. Watanabe K, Kawabata Y, Yamazaki A, et al. Development of an optical fiber type detector using a Eu:LiCaAlF6 scintillator for neutron monitoring in boron neutron capture therapy, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A. 2015; 802: 1-4.

A1-2-7. Shibata K, Iwamoto O, Nakagawa T, et al. JENDL-4.0: a new library for nuclear science and engineering. J. Nucl. Sci. Technol. 2011; 48: 1-30.

A1-2-8. Ishikawa A, Yamazaki A, Watanabe K, et al. A comparison between simulation and experimental results for depth profile of ^{6}Li reaction rate in a water phantom of BNCT using a small ^{6}Li-based scintillator neutron detector with an optical fiber. Rad. Meas. 2022; 133: 106270.

付録 A1-3 シリコン検出器による熱中性子測定法

BNCT 中性子ビームの強度は、主に金放射化法を用いて計測されているが、リアルタイムに導出できるほうが好ましい。この BNCT 中性子ビームを計測するためには、大強度フルエンス率 1×10^9 n/cm^2/s 以上を有する中性子を、この中性子ビームに混在している大線量率 0.5 Gy/h 以上のγ線からリアルタイムに識別する必要がある。この BNCT 中性子ビームをリアルタイムに計測可能な中性子検出器について概説する。詳細は参考文献[A1-3-1—A1-3-6]に記載されている。

A1-3.1 検出器の構造

本中性子検出器の写真を図 A 1 -3.1.1 に示す[A1-3-4]。

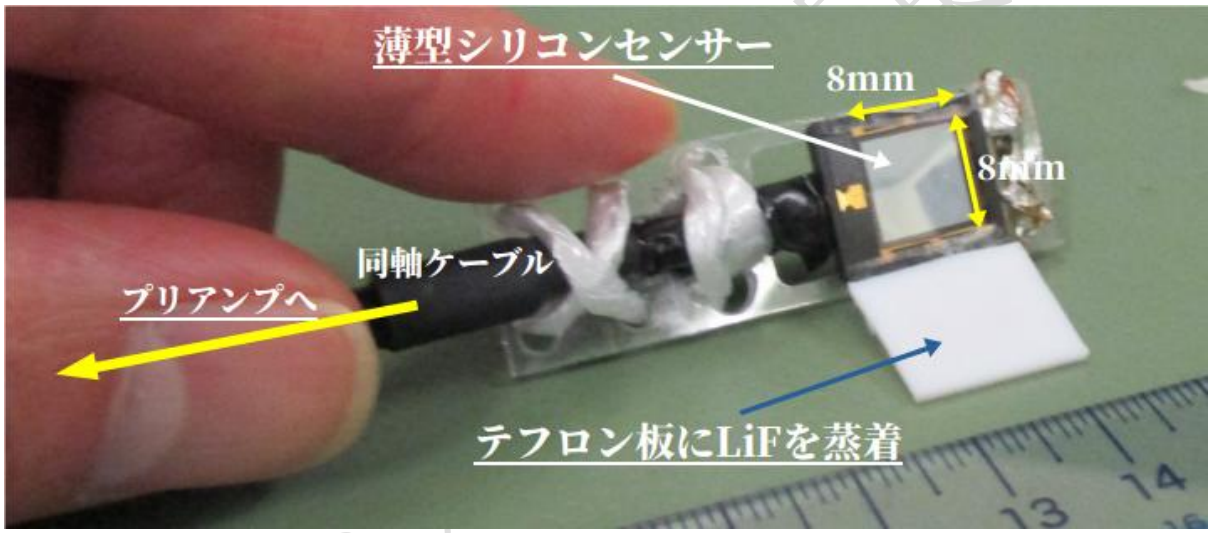

図 A 1 -3.1.1: リアルタイム中性子検出器の写真 [A1-3-4]

大強度中性子フラックスを計測できるように 1 μm 以下の極薄型フッ化リチウム蒸着膜を中性子コンバーターとして採用し、大線量率のγ線を識別計測できるように薄型反転シリコンダイオードを採用した。中性子コンバーターは、天然フッ化リチウムをテフロン板に厚み 0.05 μm 程度で真空蒸着している。このテフロン板は、中性子を極力減衰させないために水素を含まない安定な物質として採用した。

A1-3.2 中性子検出原理

熱中性子がこの中性子コンバーター中のリチウム 6 原子核と核反応 ^{6}Li(n,t)^{4}He を起こすと３重陽子とアルファ線（ヘリウム原子核）を生成する。このリチウム 6 原子は、天然リチウム中に 7.5%だけ存在し、残りの 92.5%はリチウム 7 原子である。この原子核反応は、熱中性子に対する反応断面積が 940 b であり、Q 値が 4.78 MeV の発熱反応である。生成された３重陽子は 2.73 MeV のエネルギーを有しシリコン中での飛程は 43μm であり、アルファ線

は 2.05 MeV のエネルギーを有し飛程が 7.5 μm である。この反転薄型シリコンダイオードはセンサー表面近傍の不感層と電極を薄く出来たためアルファ線も検出可能になった。外部からシリコンダイオードに逆バイアスを印加して空乏層を生成している。原子核反応により生成された３重陽子とアルファ線がシリコンセンサーに入射し、この空乏層中にエネルギーを付与することで間接的に中性子を検出できる。

大強度中性子とγ線をリアルタイムに識別して計測するため、高計数率の信号処理が必要である。それを実現するために、シリコンダイオードから出力される電荷を高計数率で積分処理できる前段増幅器としてミリオンキャンベラ社製の Model2004 を採用した。さらに、前段増幅器から出力された信号を高速処理して波高分布を得るために AmpTek 社製の PX5 を採用した。このデータ取得装置を採用したことで出力信号を高速処理し、高計数率 200 kcps におよぶ計測も実現できる。

A1-3.3 γ線に対する特性

シリコンダイオードの厚みを 40 μm まで薄くしたことで、パイルアップ無しでγ線を検出可能となる上限が 1 Gy/h まで拡張できた。このγ線検出による波高分布はモンテカルロシミュレーションで十分な精度で再現できている。γ線起因のコンプトン電子により付与されたエネルギーが中性子により生成された３重陽子やアルファ線に比べて小さいため、この付与エネルギーの差を利用することで中性子検出事象とγ線検出事象を識別できる。

A1-3.4 熱中性子に対する応答関数

本中性子検出器は、熱中性子に対する感度を中性子ビーム強度に応じて可変できるため、様々な BNCT 照射施設や照射室内での測定が可能となる。さらにフッ化リチウムの蒸着量を精度良く評価することで、照射中性子の絶対フルエンス率も計測できる。この蒸着量と検出効率の相関は、近畿大学原子力研究所に設置されている教育用原子炉に中性子センサーを挿入して実測されており、またモンテカルロシミュレーションを用いても評価されている。図 A1-3.4.1 に熱中性子に対する検出感度と蒸着フッ化リチウム厚みの相関を示した[A1-3-5]。

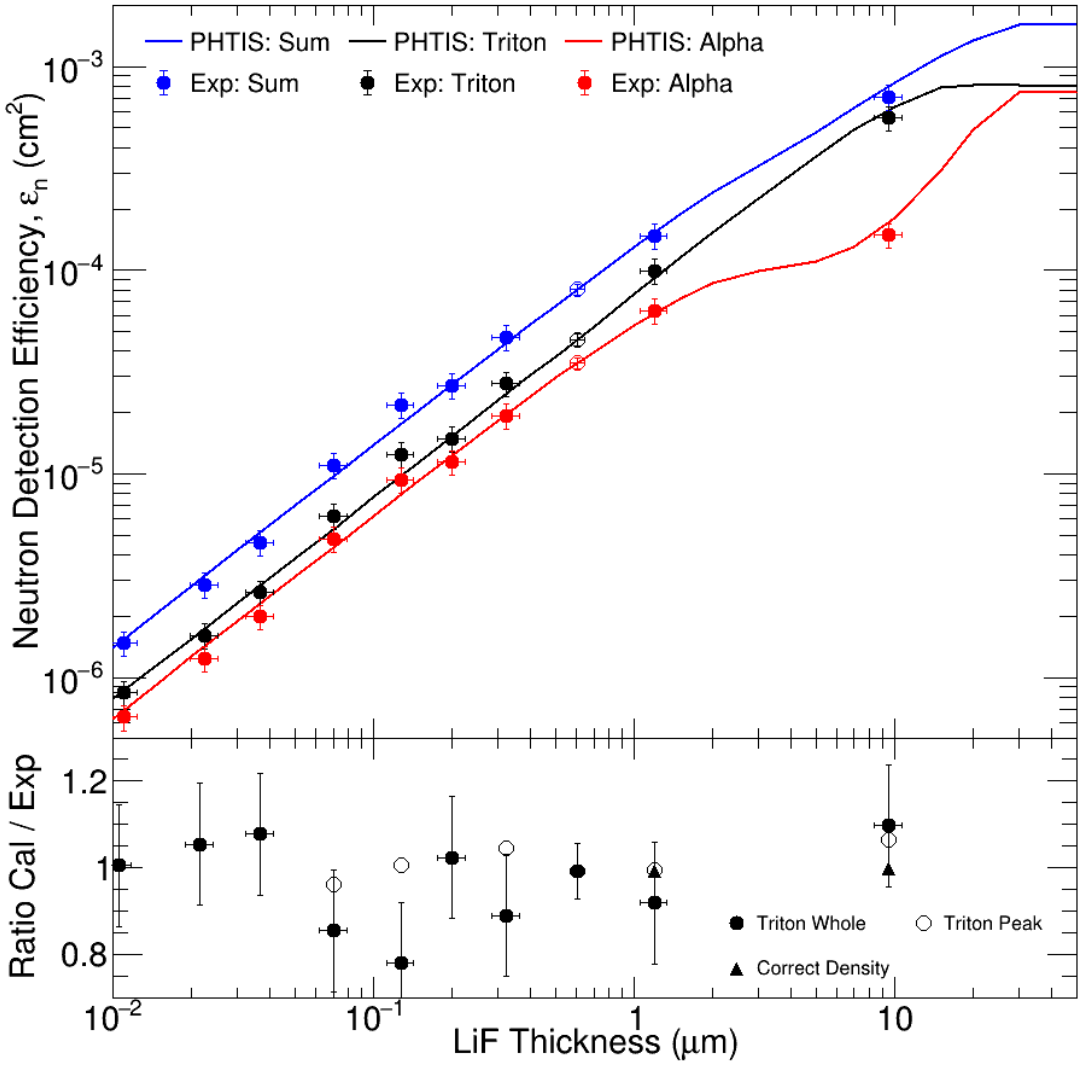

図 A1-3.4.1: 熱中性子に対する検出感度 [A1-3-5]。丸印は近畿大学原子力研究所教育用原子炉で実測で求めた検出感度であり、実線はモンテカルロシミュレーションで評価した検出効率を示す。3 重陽子やアルファ線を検出した事象を、それぞれ黒色と赤色で示し、両方を足し合わせた結果を青色で示してある。

実測とシミュレーションにより得られた結果をそれぞれ丸印と実線で図の上段に示し、シミュレーションと実測の相違を下段に示した。黒色と赤色は、3 重陽子とアルファ線をそれぞれ検出した事象であり、青色は両検出事象の合算である。フッ化リチウムの厚みが 0.01～10 μm の範囲で両者は良い一致を示している。熱中性子検出感度はフッ化リチウムの厚みと良好な比例関係にあることから、フッ化リチウムの蒸着量を精度良く評価することで熱中性子標準場での校正を必要としない熱中性子検出器となりうる。

本中性子検出器の熱中性子に対する検出感度は、産業技術総合研究所の熱中性子校正場で高精度に計測評価されている。この熱中性子校正場は ^{241}AmBe 中性子線源を黒鉛パイルの中心部に挿入して熱中性子のみを照射できるようになっており、照射熱中性子フルエンス率が国際比較により高い精度で検証されている。中性子コンバーターが厚み 0.6 μm のフッ化リチウムである中性子検出器を用いて計測した応答関数を図 A1-3.4.2 に示す[A1-3-4, A1-3-6]。

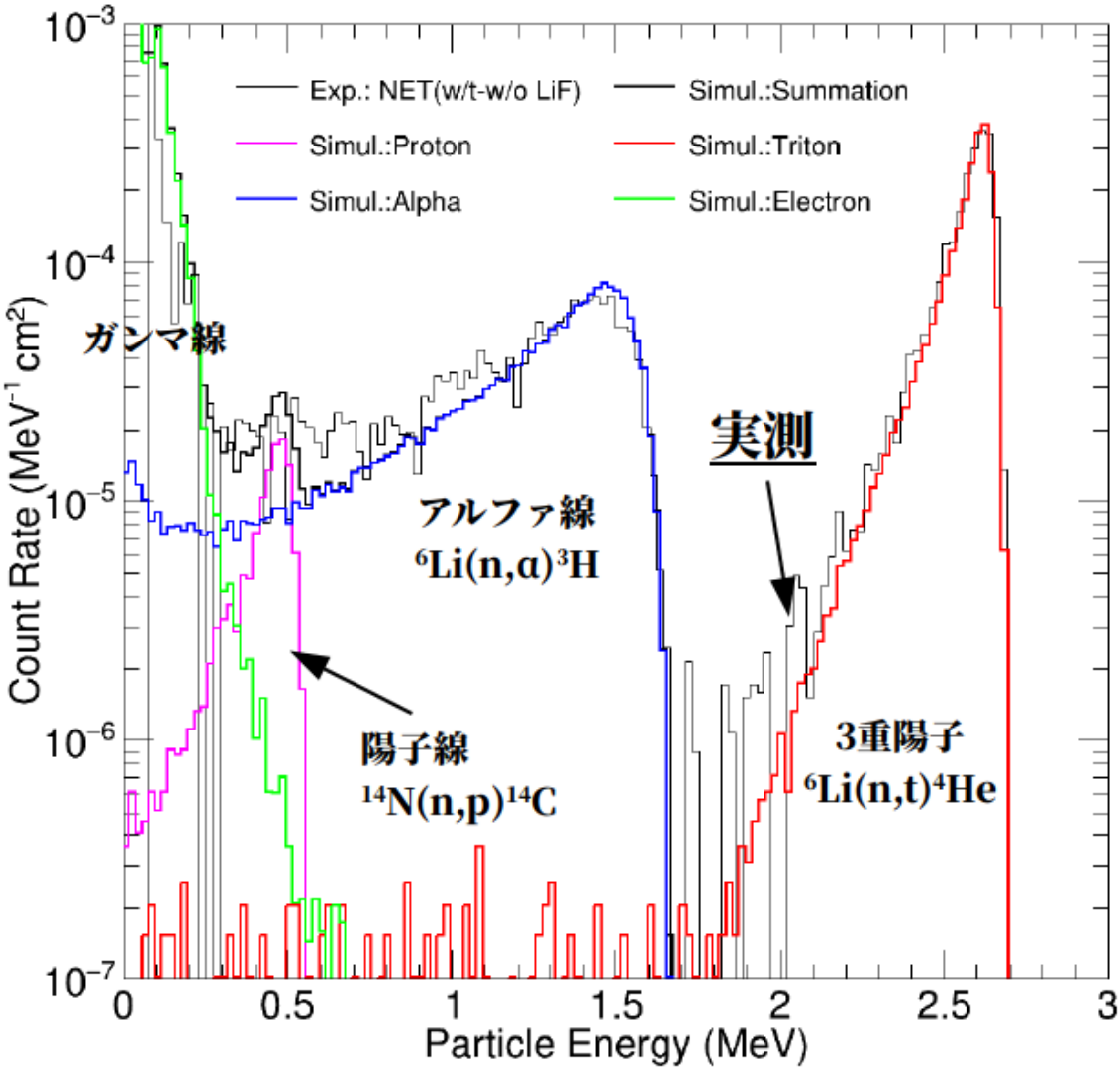

図 A1-3.4.2: 熱中性子に対する応答関数 [A1-3-4, A1-3-6]。産業技術総合研究所の黒鉛パイル熱中性子標準場で計測された結果を細実線、シミュレーションで評価した結果を太実線で示してある。

細線が実測した結果である。この熱中性子に対する応答関数をモンテカルロシミュレーシ

ョン手法を用いて評価した結果を太実線で示す。生成された 3 重陽子（赤実線）とアルファ線（青実線）の両事象をγ線（黄緑実線）事象から明瞭に識別して計測できていることが分かる。さらに空気中の窒素が熱中性子捕獲反応 $^{14}N(n,p)^{14}C$ を起こし生成した陽子（桃色実線）も検出できていることが分かる。この 3 重陽子を検出した事象を積分して導出された熱中性子検出感度は 4.56×10^{-5} cm^2 である。この応答関数と熱中性子検出感度は、モンテカルロシミュレーションを用いて 3%の差異で再現できている。
このように本中性子検出器の熱中性子検出感度とフッ化リチウムの厚み依存性は、実験とシミュレーションで高精度に評価できており、本中性子検出器を標準測定器として利用できる。

A1-3.5 測定精度

産業技術総合研究所に整備された国家標準熱中性子場において、本中性子測定器の応答関数を実験とモンテカルロシミュレーションで評価した結果、3%差異で評価できている。このことから高い精度で BNCT 中性子ビームのフルエンス率を計測できることが分かる。
任意の BNCT 中性子ビーム強度を計測するときの測定精度について述べる。本中性子測定器は中性子コンバーターであるフッ化リチウムの蒸着量を調整することで、幅広い熱中性子フルエンス率に最適化できる。このときの中性子フルエンス率の測定精度は、(a)中性子起因の 3 重陽子検出事象の統計誤差、(b)フッ化リチウムの蒸着量の不確定性、(c)フッ化リチウムの蒸着膜とシリコンダイオードとの位置関係による幾何学的効率の不確定性、(d)中性子検出器の設置位置の誤差、(e)フッ化リチウム蒸着膜の形状に起因する幾何学的効率の不確定性、(f)ターゲットに照射される陽子ビーム電流の測定精度により決まる。主要な誤差要因は、(b)のフッ化リチウムの蒸着量である。フッ化リチウムの蒸着量は蒸着膜密度と厚みから導出され、これまでの測定から蒸着密度の精度は 6%、厚みの決定精度は 12%である[A1-3-5, A1-3-6]。統計誤差(a)は無視でき、位置精度などによる誤差(c)〜(f)に 2%の精度を見込むと、全体で±14%の精度で BNCT ビームの熱中性子フルエンス率を測定できていると考える。
より精度の高い中性子フルエンス率の測定を目指し、大きな誤差要因となっているフッ化リチウムの蒸着量の測定手法を改善している。従来の蒸着密度と厚みによる蒸着量の決定を面密度による手法に変更するものである。これにより蒸着量の決定精度を 3%以内にできる。この蒸着量の測定手法を採用し、位置決定精度を向上させることで、BNCT ビームの熱中性子フルエンス率を精度±4%以内で計測可能となる。

A1-3.6 リアルタイムビームモニタリング

患者治療照射中に中性子照射量を直接的にリアルタイムにモニタリングする必要がある。本中性子検出器を利用することでリアルタイムモニタリングを実現した[A1-3-7]。この試験を国立がん研究センターに設置された BNCT 施設で実施した。中性子センサー部を中性子

生成用リチウムターゲット上部に設置することで、治療の邪魔にならず、患者や周辺機器による中性子散乱の影響も受けずに照射中性子量をリアルタイムにモニタリングできる。すなわち患者の存在に影響されず、ターゲットから発生した中性子を直接検出できる。しかし、本設置場所は中性子生成ターゲットのすぐそばであることから、中性子線とγ線の強度が非常に高いことが推定される。実際に中性子ビームをリアルタイムにモニタリングした結果を図 A1-3.6.1 に示す[A1-3-7]。

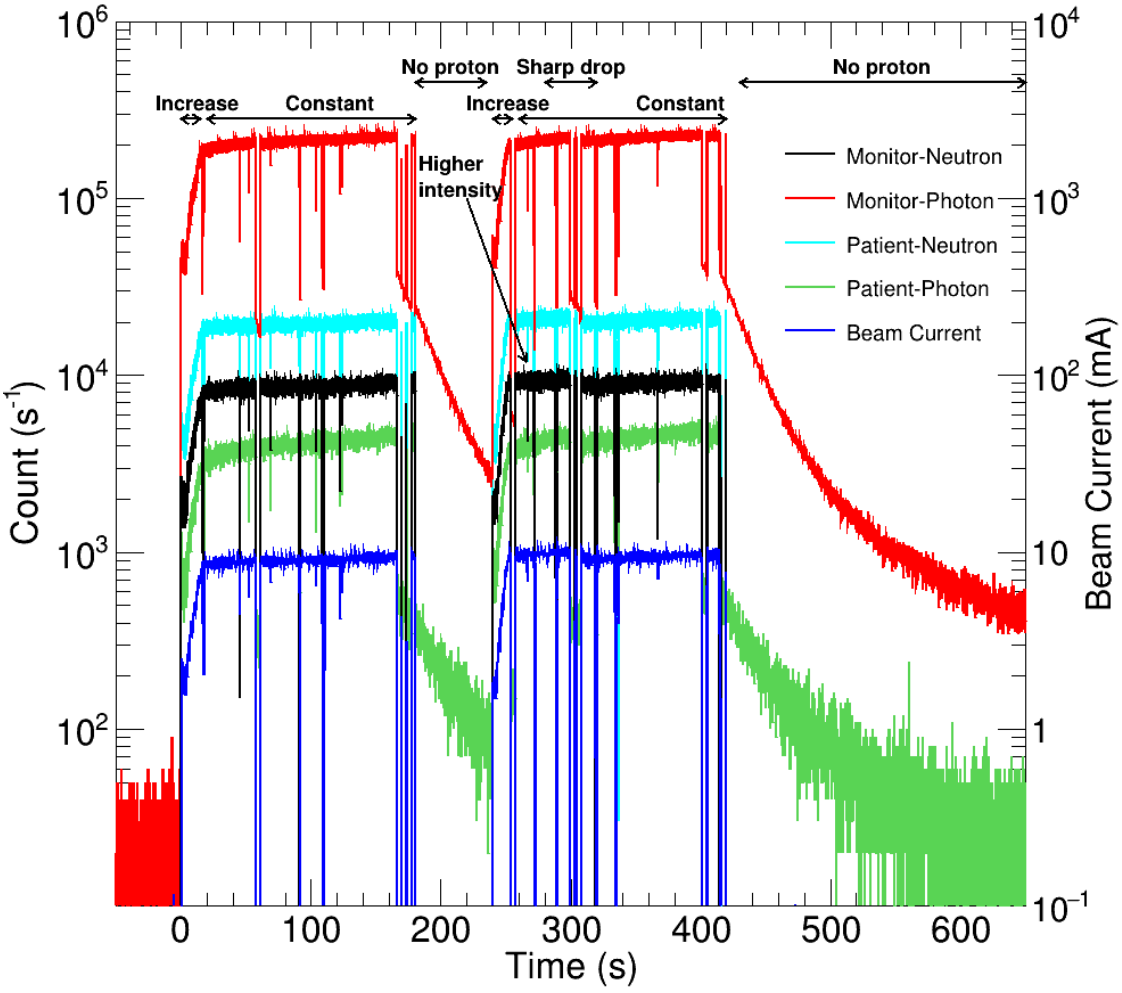

図 A1-3.6.1: 国立がんセンターBNCT 中性子ビームの時間変化をリアルタイムに計測した結果 [A1-3-7]。

これは、中性子発生開始から終了までの間に、ターゲットに照射する陽子ビーム電流と中性子センサーで計測されたγ線と中性子計数率の時間変化である。黒色と赤色の丸印付実線はそれぞれ中性子とγ線事象の計数率を、青線が陽子ビーム電流値の変化を表す。中性子計

数率の時間変化は、ビーム照射開始と同時に増加し（t=0, 240 秒付近）、ビーム電流値が最大値で一定となったと同時に中性子計数率も一定となり（t=20～160, 260~420 秒付近）、ビーム照射終了と同時に中性子計数率もゼロになっている（t=180, 420 秒付近）ことが分かる。破線で示された時間に照射陽子ビームの急峻に減少しており、この減少と同時に中性子計数率も減少している。このように中性子モニターが中性子発生量の急峻な変化に即時対応できていることが分かる。本中性子検出器を利用することで、BNCT 治療照射実施中でも照射中性子ビーム強度の変動を直接的にモニタリングできる。

A1-3.7 参考文献

A1-3-1. Takada M, Nunomiya T, Masuda A, et al. Characterization of a real-time neutron detector for boron neutron capture therapy using a thin silicon diode. Radiation Measurements. 2022; 137: 106381.

A1-3-2. Takada M, Nunomiya T, Masuda A, et al. Development of a real-time neutron beam detector for boron neutron capture therapy using a thin silicon sensor. Applied Radiation and Isotopes. 2021; 176: 109856.

A1-3-3. 高田真志. BNCT 用中性子計測への取り組み ― 国立がん研究センターでの取り組み ―.放射線. 2021; 46(2): 9-13.

A1-3-4. 高田真志. 加速器ベース BNCT における中性子ビームのリアルタイムモニタリングシステムの開発. FBNews. 2024; 566: 1-5.

A1-3-5. Takada M, Masuda A, Narita M, et al. Response Function of Active Thermal Neutron Detector for Boron Neutron Capture Therapy Using Back-Illuminated Thin Si PIN Diode. IEEE TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE. 2023; 70(4): 737-745.

A1-3-6. Takada M, Endo S, Kajimoto T, et al. Thickness-dependent neutron detection efficiency of LiF-Si-based active neutron detector for boron neutron capture therapy. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A. 2024; 1064: 169352

A1-3-7. Takada M, Yagi N, Nakamura S, et al. Development of an online neutron beam monitoring system for accelerator-based boron neutron capture therapy in a hospital, Medical Physics. 2024; mp.17480

付録 A1-4 電離箱・比例計数管による熱中性子測定法

A1-4.1 電離箱・比例計数管の原理

図 A1-4.1 に電離箱･比例計数管の概略図を示す。熱中性子と中性子コンバータである ^{10}B、^{235}U との核反応によって放出される反応生成物のエネルギーはそれぞれ 2.3MeV、160MeV であり、これらが検出器内ですべてエネルギーを損失し、検出ガスを電離させる。電離して生成した電子は、電極に印加された正の電圧により電極へと移動し電荷として収集される。この時、反応生成物のガス中の飛程は数 cm となり、検出器の寸法はこれ以上にする必要がある。収集される電荷が、γ線により誘起される電荷や電気ノイズよりも十分に大きな場合は電離箱として動作させる。収集される電荷が小さい場合には、収集電極を細い芯線にして、ガス増幅を起こさせて比例計数管として動作させる。

電極で収集された電荷は前置増幅器で増幅させ、さらに波形整形増幅器でパルス成形し増幅させる。ここで得られたアナログのパルス信号の大きさ（波高という）を、アナログデジタルコンバータでデジタル信号へと変換しその波高値を記録する。γ線や電気ノイズの波高値よりも、熱中性子との核反応による反応生成物の波高が十分に大きいため、弁別して測定することが可能となる。原子炉の核計装系にも使用されることもあり、耐放射線性に優れているため、BNCT 用中性子照射装置においては研究用原子炉のビームモニターとしての利用実績がある。しかしながら、上述したように、反応生成物の飛程が長いことから、検出器が大きくなり、ファントム中などの熱中性子束分布を取得する用途には向いていない。

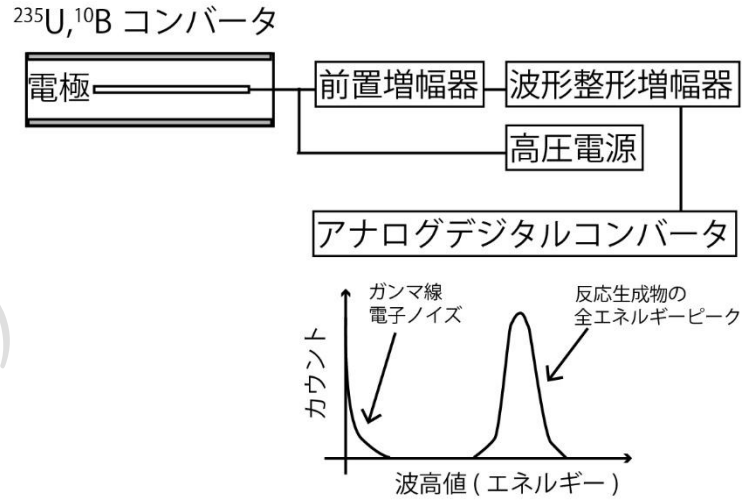

図 A1-4.1 検出器概略図

A1-4.2 ^{235}U を用いた核分裂計数管

核分裂計数管の内面を $^{235}UO_2$ で被覆し、熱中性子と核反応を起こすことで核分裂片を放出する。被膜が核分裂片の飛程に比べて非常に薄い場合は、約 100MeV と 70MeV にそれぞれ軽い分裂片と重い分裂片の二つのピークを有する波高分布が得られる。検出効率を上げるため、被膜を厚くすると、被膜中でエネルギーを損失するため、波高分布の形状をゆがめ

てしまう。よって、実用的な厚さは 2～3mg/cm^2 までとなる。検出効率は膜厚に依存し、10^{-4}～10^{-6} cm^{-2} のものが市販されている。LND 社[A1-4-5]の核分裂計数管 LND30754 の検出器サイズは直径 7.1mm、長さが 56.9mm と、光ファイバ型検出器やシリコン検出器など他の熱中性子検出器と比べてサイズが大きい。核分裂計数管を Cd でカバーすることで、熱外中性子束を測定し、Cd がない状態での測定では熱及び熱外中性子束を測定可能としている。

BNCT 用中性子照射装置ではフィンランド FiR 1[A1-4-1]、オランダ Petten 炉[A1-4-2]、米国 BNL、米国 MIT[A1-4-3]のビームモニターとして用いられた。また、2024 年現在で、台湾 THOR において用いられている[A1-4-4]。日本では ^{235}U は核燃料物質としての規制を受けるため、利用管理方法などを検討する必要がある。

A1-4.3 ^{10}B 比例計数管

^{10}B と熱中性子との反応生成物のエネルギーは ^{235}U のそれよりも小さいため、検出器内でガス増幅を起こさせることが望ましい。BF_3 ガス、もしくは比例計数管の内面を固体ホウ素で被覆する構造である。BF_3 ガスの使用では比較的高い動作電圧を必要とするため、絶縁物の漏れ電流に起因して、信号と同程度の疑似信号を発生することがある。固体ホウ素を用いる場合、検出ガス近くで核反応を起こした場合は、反応生成物のほぼすべてのエネルギーをガス中で損失するが、被覆内の深い場所で反応を起こすと、エネルギーを損失した状態でガス中に入射することになり、波高分布はゼロから最大エネルギーまで分布を持つことになる。すなわちγ線の弁別能力が BF_3 ガス比例計数管よりも劣ることになる。

市販の固体ホウ素を使用した比例計数管のうち、比較的小型の LND 2311 の検出効率は 0.25 cm^{-2} 程度であり BNCT の照射場における熱中性子束強度の測定では使用できない。検出効率を下げるか、Cd などの熱中性子を遮蔽する材質を用いて、熱外中性子の測定用として使用することになる。

A1-4.4 参考文献

A1-4-1. I Auterinen, T Serén, P Kotiluoto, J Uusi-Simola, S Savolainen, Quality assurance procedures for the neutron beam monitors at the FiR 1 BNCT facility, Applied Radiation and Isotopes, Volume 61, Issue 5, 2004, Pages 1015-1019

A1-4-2. C P J Raaijmakers, E L Nottelman, M W Konijnenberg and B J Mijnheer, Dose monitoring for boron neutron capture therapy using a reactor-based epithermal neutron beam, 1996 Phys. Med. Biol. 41 2789

A1-4-3. Otto K. Harling, Damien J. Moulin, Jean-Michel Chabeuf, Guido R. Solares, On-line beam monitoring for neutron capture therapy at the MIT Research Reactor, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, Volume 101, Issue 4, 1995, Pages 464-472

A1-4-4. Yuan-Hao Liu, Pi-En Tsai, Yi-Chun Lin, Chun-Kai Huang, Hong-Ming Liu, Shiang-Huei

Jiang, Quality control and quality assurance procedures at the THOR BNCT facility, Applied Radiation and Isotopes, Volume 69, Issue 12, 2011, Pages 1897-1900

A1-4-5. https://www.lndinc.com/