プログラム02　疾病治療用プログラム
高度管理医療機器　ホウ素中性子捕捉療法用治療計画プログラム

# BNCT線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン

**【警告】**
- **本プログラムによる治療を実施する際には、関連学会が作成した適正使用指針等の最新の情報を参考にすること。**

**【禁忌・禁止】**
- **ボロファラン $^{10}$B（ステボロニン®点滴静注バッグ9000 mg/300 mL）の添付文書で禁忌とされている患者。**
- **腫瘍が頸動脈を全周性に取り囲んでいる患者［頸動脈出血を起こすおそれがある。］**

**【形状・構造及び原理等】**

1. 概要

本プログラムは、BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）の線量を計算するプログラムであり、汎用IT機器にインストールし、放射線治療計画プログラムと組み合わせて使用する。即ち、放射線治療計画プログラムを通して入力された治療対象の輪郭情報、照射条件などのパラメータをDICOM形式で受け取り、BNCTにより患者体内に付与される線量分布をモンテカルロ計算手法で計算し、結果をDICOM形式で治療計画システムへ返すことにより、BNCT治療計画を実現する。

2. 機能

1）主たる機能

| | 機能名 | 機能説明 |
|---|---|---|
| 1 | データ取得機能 | DICOM形式で記録された輪郭情報、照射条件を取得する。 |
| 2 | BNCT線量計算機能 | DICOM形式で与えられた生物学的パラメータを含む治療計画データを基に、BNCTにより患者体内に与えられる線量分布及びMU値をモンテカルロ手法により計算する。 |
| 3 | データ出力機能 | 計算結果である線量分布をDICOM形式で出力する。 |

2）補助機能

| | 機能名 | 機能説明 |
|---|---|---|
| 1 | 状態通知機能 | 本プログラムの状態を標準出力によりJSON形式で通知する。 |

3. プログラム構成

主要な構成要素は次の通りである。

1）モンテカルロ計算コード：PHITS[*1)]　Version 3.02

2）治療装置が出力する中性子・γ線特性に関するデータベース

4. 提供形態

記録媒体、ダウンロード

**【使用目的又は効果】**

本プログラムは、輪郭情報及び照射条件を基にホウ素中性子捕捉療法により与えられる線量分布を計算し、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対するホウ素中性子捕捉療法治療計画の決定を支援するプログラムであり、以下の医薬品と組み合わせて使用する。

（併用医薬品）

一般名：ボロファラン（$^{10}$B）

販売名：ステボロニン®点滴静注バッグ9000 mg/ 300 mL

**〈使用目的又は効果に関連する使用上の注意〉**

（1）化学放射線療法等の標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

（2）本プログラムの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

（3）(3)「臨床成績」の項の内容を熟知し、本プログラムの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

**【使用方法等】**

1. プラットフォームの要件

本プログラムは、下記の仕様を満たす汎用IT機器に製造販売業者が指定した方法でインストールして使用する。汎用IT機器は患者環境外に設置する。

1)汎用IT機器の仕様

OS　：Windows 8.1 Professional
CPU　：Intel Xeon processer 3.0　GHz
メモリ容量　：32　GB
HDD　：500　GB
表示モニタ：1920 x 1080 もしくは 1920 x 1200

2)ソフトウェアの装備

併用する放射線治療計画システム RayStation（BNCT対応のRayBoronオプションを含む）がライセンスされインストールされていること。

2．使用方法

1) 使用開始準備

（1）使用する中性子捕捉療法装置の特性情報を本プログラムに登録する。

（2）ファントムを用いて線量測定を行い、線量計算結果と比較する。

2) 使用前の準備

（1）プラットフォームの電源を入れる。

3) 操作

<本プログラム単独での使用>

（1） 入力データの保存ディレクトリを指定して本プログラムを起動する。

<併用治療計画プログラムと併用する場合>

（1） 併用治療計画プログラムを起動する。

本製品には取扱説明書がありますので、必ず確認してください。

（2） 併用治療計画プログラムに対して、医用画像データを入力する。
（3） 併用治療計画プログラムを用いて体輪郭、臓器形状、治療領域の輪郭を作成し、輪郭情報（組成、RBE、CBE、血中ホウ素濃度比）を設定する。
（4） 併用治療計画プログラムを用いて照射条件（照射機器、照射門数、コリメータ形状、アイソセンタ、照射角度、血中ホウ素濃度）を設定する。
（5） 併用治療計画プログラムから本プログラムを実行し線量計算を行う。
（6） 併用治療計画プログラムに表示された線量分布を確認、必要に応じてプロトコルに定められた範囲内に収まっている事を確認する。
（7） 作成した治療計画のパラメータ（照射条件、照射量を含む）を必要に応じて外部機器へ送信する。

4) 使用終了後の処理
（1）必要に応じてプラットフォームの電源を切る。

3. 組み合わせて使用する医薬品・医療機器

本プログラムはBNCTに使用することを目的とした放射線治療プログラムであり、下記の医薬品組み合わせて使用するものである。

販売名：ステボロニン®点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL（有効成分：ボロファラン $^{10}$B）
承認番号：30200AMX00438000
製造販売業者：ステラファーマ株式会社

治療計画には以下の医療機器を使用する。
一般的名称：放射線治療計画プログラム
販売名：放射線治療計画ソフトウェア RayStation
承認番号：22900BZI00014000
製造販売業者：レイサーチ・ジャパン株式会社

中性子の照射には以下の医療機器を使用する。
一般的名称：ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置
販売名：BNCT 治療システム NeuCure
承認番号：30200BZX00084000
製造販売業者：住友重機械工業株式会社

**〈使用方法等に関連する使用上の注意〉**

1）放射線治療計画の作成時、線量分布に関しては、空間的配置が適切か、積算線量が正しく計算されているか、計算面の移動を適切に反映しているかなど、手順を決めて確認すること。
2）本プログラムをインストールした機器に接続する他社製の外部機器は、接続テストをしたものを使用すること。指定された機器以外を接続した場合、所定の性能を満足しない恐れがあるので、指定機器以外は接続しないこと。
3）複数のユーザーが同時に同一の患者データを編集しないこと。
4）画像のキャリブレーション状況を定期的にチェックし、必要に応じて修正すること。
5）線量分布計算を意図した通り行うために、適切なCT値相対電子密度変換テーブル、組織組成情報、生物学的パラメータを使用すること。
6）使用する汎用IT機器にはウィルス対策を実施すること。
7） 本プログラムは、医療情報システムの安全管理に関するガイドラインに準拠した環境のネットワークで使用すること。詳細は、取扱説明書の４章を参照すること。
8）ネットワークに接続した環境で使用する場合は、コンピュータウィルス及び情報の漏洩等に注意すること。

**【使用上の注意】**
**〈重要な基本的注意〉**

1）使用する前にコミッショニングを実施すること。施設において、適切なQuality Assurance手順を確立して、本プログラムを使用すること。
2）本プログラムに適切なデータが入力されていることを確認すること。
3）計画線量に対するモニタユニットの計算については，その結果を実測、または手計算によって、妥当性を確認すること。
4）複数人で、出力された照射パラメータを確認すること。
5）治療を行う前に、計画が適切であることを確認すること。完了済みの計画に変更が起きるのを防ぐため、計画承認を使用することを推奨する。
6）治療ファイルの手動変更を行わないこと。不適切に変更されたデータは患者の重篤な障害につながる可能性がある。
7）治療計画の作成および患者治療前の治療計画の 評価に使用するすべての患者の構造（ターゲット構造と重要な構造)の精度と配置について、医師がレビューすること。

**〈その他の注意〉**

1）表示内容に異常が見られる場合や故障時は、速やかに使用を中止し、「使用禁止」等の適切な表示を行った上で、製造販売業者または修理業者へ連絡すること。
2）下記のような場合には、必ずデータの保存やバックアップをとること。
① 患者の治療計画が終了したとき
② ソフトウェアのインストール、設定の変更などを行うとき
③ 装置の修理前、点検前、更新前など
④ 上記以外でデータ保存やバックアップが必要と思われるとき、更にデータ保存やバックアップが正常に行われていることを必ず確認すること。
3）モンテカルロ線量計算では、チタンや歯科用セメントなどの高密度素材が近傍にある場合や、このような素材が重なっている場合には正確に線量を計算できないことがあることに留意すること。
4）モンテカルロ計算では統計的な変動が避けられないので、計算量などの条件を考慮して適切な変動の許容差を設定すること。

**〈不具合・有害事象〉**

1）不具合

①「重大な不具合」　なし

②「その他の不具合」　なし

2）有害事象

（下記の JHN-002 試験の臨床成績に基づく）

①重大な有害事象

・嚥下障害（頻度不明）

粘膜の炎症等を伴う嚥下障害があらわれることがある。

・脳膿瘍（4.8%）

・重度の皮膚障害（4.8%）

放射線皮膚損傷（5%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

・白内障（9.5%）

・結晶尿（頻度不明）

結晶尿があらわれ、血尿（9.5%）等があらわれることがある。

・頸動脈出血（頻度不明）

②その他の有害事象

| 種類/頻度 | 20%以上 | 5～20%未満 | 5%未満 |
|---|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | | リンパ球減少、フィブリンＤダイマー増加、白血球数増加 | 鉄欠乏性貧血、リンパ球減少症、好中球数増加、血中フィブリノーゲン増加 |
| 耳および迷路障害 | | 耳痛 | 伝音難聴、回転性めまい、聴力低下、潰瘍 |
| 眼障害 | | 流涙増加 | ドライアイ、眼痛、眼瞼浮腫、涙器障害 |
| 胃腸障害 | アミラーゼ増加(85.7%）、悪心(81.0%）、口内炎(61.9%）、嘔吐(47.6%) | 腹部不快感、便秘、唾液腺痛 | 下痢、嚥下痛、顎下腺腫大 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 倦怠感(42.9%）、口渇(42.9%) | 発熱 | 顔面浮腫、顔面痛、限局性浮腫、腫脹 |
| 感染症および寄生虫症 | 耳下腺炎（66.7%）、結膜炎(33.3%)、唾液腺炎(33.3%) | 蜂巣炎、外耳蜂巣炎、外耳炎、中耳炎 | 膀胱炎、口腔カンジダ症 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | 放射線脱毛症 |
| 代謝および栄養障害 | 食欲減退（66.7%） | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 頸部痛、顎痛、開口障害 | |
| 神経系障害 | 味覚異常（71.4%） | 顔面不全麻痺 | 頭痛、嗅覚錯誤 |
| 精神障害 | | | 不眠症 |
| 腎および尿路障害 | | | 排尿困難 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 出血、口腔咽頭痛 | 鼻閉、鼻の炎症 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 脱毛症(90.9%) | 顔面腫脹 | 皮膚炎、薬疹、紅斑 |
| 内分泌障害 | 血中プロラクチン異常(28.6%)、血中プロラクチン増加(28.6%) | | |

上記の有害事象への対処については、医師の指示に従うこと。

**【臨床成績】**

**有効性及び安全性に関する試験**

①化学放射線療法又は放射線療法後の切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌又は②切除不能な頭頸部非扁平上皮癌患者[注)] 21例を対象に、ボロファラン（$^{10}$B）500 mg/kgを投与開始後2時間は200 mg/kg/時間、その後は100 mg/kg/時間で点滴静注した。また、併用薬の投与開始2時間後から、BNCT治療システムにより、口腔、咽頭又は喉頭粘膜線量として12 Gy-Eqの中性子線を最大60分間単回照射した。主要評価項目である中央判定（RESIST v.1.1）による奏効率（CRとPRの合計した割合）は、71.4%（95%信頼区間：51.3～86.8%）であった。

注：以下の患者は除外された。

- 病変部位に対する放射線療法の最終照射日から90日未満の患者。
- 病変部位に総線量75 Gy以上の放射線照射を受けた患者。
- 照射軸上の皮膚表面から1.0～5.0 cmの範囲に粘膜が含まれない患者。

表 JHN002試験の有効性に関する成績

| | 例数（%） |
|---|---|
| CR （完全奏効） | 5 （23.8） |
| PR （部分奏効） | 10 （47.6） |
| SD （安定） | 5 （23.8） |
| PD （進行） | 0 （0.0） |
| NE （評価不能） | 1 （4.8） |

ホウ素中性子捕捉療法が行われた21例において、21例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、脱毛症90.5%（19/21例）、アミラーゼ増加85.7%（18/21例）、悪心81.0%（17/21例）、味覚異常71.4%（15/21例）、耳下腺炎及び食欲減退66.7%（14/21例）、口内炎61.9%（13/21例）であった。

なお、有効性及び安全性に関する試験は、放射線シミュレーション環境SERA[※2)] を用いて実施された。SERA と本プログラムの同等性はプログラムの同等性試験により確認されている。

**【保守・点検に係る事項】**

製造販売業者からの特別な指示またはサポートなしに、データファイルまたはプログラムファイルを変更しないこと。

**【主要文献及び文献請求先】**

＊1）モンテカルロ計算コード　PHITS
Tatsuhiko Sato, Yosuke Iwamoto, Shintaro Hashimoto, Tatsuhiko Ogawa, Takuya Furuta, Shin-ichiro Abe, Takeshi Kai, Pi-En Tsai, Horihiro Matsuda, Hiroshi Iwase, Nobuhiro Sjigyo, Lembit Sihver and Koji Niita　Features of Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS) version 3.02, J. Nucl. Sci. Technol. 55, 684-690 (2018)
＊2）放射線シミュレーション環境　SERA(Simulation Environment for Radiotherapy Application)
D. W. Nigg, C. A. Wemple, D. E. Wessol et al., SERA -An advanced treatment planning system for neutron therapy and BNCT, Trans. Am. Nus. Soc, 80, 66-68 (1999)

資料が必要な場合は、下記に照会のこと。
住友重機械工業株式会社 産業機器事業部設計部
〒792-8588　愛媛県新居浜市惣開町５番２号
電話番号：0897-32-6370
FAX：　0897-32-6511

サイバーセキュリティに関する情報請求先
住友重機械工業株式会社 産業機器事業部設計部
〒792-8588　愛媛県新居浜市惣開町５番２号
電話番号：0897-32-6370
FAX：　0897-32-6511

**【承認条件】**

1. 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対するホウ素中性子捕捉療法に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本プログラムの使用方法や中性子照射に伴う有害事象等の知識を十分に習得した上で、治療に係る実施体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本プログラムを用いるよう、関連学会との協力により作成された最新の適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。

2. 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対するホウ素中性子捕捉療法に関連する十分な知識及び経験を有する医学物理学の専門家が、ホウ素中性子捕捉療法の治療計画及び本プログラムの品質管理等の知識を十分に習得した上で、治療に係る実施体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本プログラムを用いるよう、関連学会との協力により作成された最新の適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。

3. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本プログラムを使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、必要に応じ適切な措置を講ずること。

**【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】**

製造販売業者：住友重機械工業株式会社
電話番号　：03-6737-2566
製造業者　：住友重機械工業株式会社
(愛媛製造所　新居浜工場)
電話番号　：0897-32-6343

〔販売業者(販売店)〕