

令和 2 年 2 月 19 日  
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局  
医 療 機 器 審 査 管 理 課

## 審議結果報告書

[類 別] プログラム 2 疾病治療用プログラム  
[一般的名称] ホウ素中性子捕捉療法用治療計画プログラム  
[販 売 名] BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン  
[申 請 者] 住友重機械工業株式会社  
[申 請 日] 令和元年 10 月 11 日（製造販売承認申請）

### 【審 議 結 果】

令和 2 年 2 月 19 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績評価の調査期間は 8 年とすることが適当である。

#### 本製造販売承認申請の承認条件

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。

## 審査報告書

令和2年2月10日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [ 類 別 ] : 1. 医療用エックス線装置及び医療用エックス線装置用エックス線管  
2. 疾病治療用プログラム
- [ 一般的名称 ] : 1. ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置  
2. ホウ素中性子捕捉療法用治療計画プログラム
- [ 販 売 名 ] : 1. BNCT 治療システム NeuCure  
2. BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン
- [ 申 請 者 ] : 住友重機械工業株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] : 令和元年10月11日
- [ 特 記 事 項 ] : 先駆け審査指定医療機器（指定番号：先駆け審査（28機）第2号、平成  
29年2月28日付け薬生機審発0228第6号）  
医療機器先駆け総合評価相談実施品目
- [ 審 査 担 当 部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

令和2年2月10日

- [ 類 別 ] : 1. 医療用エックス線装置及び医療用エックス線装置用エックス線管  
2. 疾病治療用プログラム
- [ 一 般 的 名 称 ] : 1. ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置  
2. ホウ素中性子捕捉療法用治療計画プログラム
- [ 販 売 名 ] : 1. BNCT 治療システム NeuCure  
2. BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン
- [ 申 請 者 ] : 住友重機械工業株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] : 令和元年10月11日

### [審査結果]

「BNCT 治療システム NeuCure」(以下「本システム」という。)は、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(Boron Neutron Capture Therapy)(以下「BNCT」という。)に使用することを目的とした中性子照射装置である。また、「BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン」(以下「本プログラム」という。)は、本システムを用いた BNCT の線量分布計算に使用される医療機器プログラムである。本システムと併用されるホウ素薬剤は、L-4-ボロノフェニルアラニン-[<sup>10</sup>B](L-BPA)(販売名:ステボロニン<sup>®</sup>点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL(ステラファーマ株式会社)。以下「ステボロニン」という。)であり、本システム及び本プログラム(以下「本品」という。)の医療機器製造販売承認申請と同時期に医薬品製造販売承認申請がなされている。

本システムについては、非臨床試験成績に関する資料として、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、放射線に関する安全性、機械的安全性、性能に関する資料等が提出され、特段の問題がないことが示された。また、本プログラムについては、非臨床試験成績に関する資料として、安全性、性能に関する資料等が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床成績に関する資料としては、国内で実施された第 I 相臨床試験(9例)及び第 II 相臨床試験(21例)の試験成績が提出された。第 II 相臨床試験において、本品の有効性として、RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: 固形がんの治療効果判定) ver.1.1 に基づく BICR(Blinded Independent Central Review: 独立中央判定委員会)判定による奏効率が評価され、その結果は、71.4 [90%信頼区間: 51.3, 86.8] %であった。当該 90%信頼区間の下限値は、事前に設定された閾値奏効率(20.0%)を上回った。本品の安全性については、第 I 相臨床試験及び第 II 相臨床試験において、重篤な有害事象及び当該 2 試験において発現率が高かった Grade 3 (CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Event)で規定される有害事象の重症度分類)以上の有

害事象等に着目して検討を行った。これらの有害事象は、死亡及び治療中止に至るものではなかったが、本品及びステボロニンを用いた BNCT との因果関係は否定されず、一定の発現率も認められていることから、医療現場に適切に注意喚起することが必要と判断した。一方、臨床試験において本品及びステボロニンを用いた BNCT の切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対する一定の奏効率が示されているため、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えられた。

提出された資料について専門協議の議論を踏まえて総合的に評価した結果、本品の性能、有効性及び安全性に特段の問題はないと判断した。

本品を使用した BNCT は、ホウ素薬剤と中性子線のコンビネーション治療であり、エックス線、陽子線等の既存の放射線治療と比べ、腫瘍への効果や正常組織への意図しない被ばくの程度が併用するホウ素薬剤の腫瘍への集積性に左右される特殊な治療法である。また、治療計画、装置の品質管理及び装置の放射化等を含めた放射線安全管理においても、専門的な知見を要する。このことから、BNCT を適切に実施するためには、本治療に関連する管理体制の整った医療機関において、十分な知識、技術及び経験を有する医療スタッフにより実施される必要があると判断した。

また、BNCT を実施した際の安全性情報は国内外ともに極めて限られていることから、製造販売後の使用成績調査により、安全性及び有効性について、一定数の症例が集積されるまで本品を使用する全症例を対象に情報収集するとともに、必要に応じ追加のリスク低減措置を講ずる必要があると判断した。

さらに、本システムでは長時間の中性子照射を実施することにより、直線加速装置などの一般的な放射線治療装置に比べて装置、建屋等の放射化の進行が著しいことから、医療従事者の被ばくに対しては常に合理的に実行可能な限り適切に低減できるように、必要な措置を講ずる必要があると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

#### [使用目的]

##### <BNCT 治療システム NeuCure>

本システムは、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使用することを目的とした中性子照射装置であり、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 ( $^{10}\text{B}$ )

販売名：ステボロニン<sup>®</sup>点滴静注バッグ 9000 mg/ 300 mL

##### <BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン>

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 (<sup>10</sup>B)

販売名：ステボロニン<sup>®</sup>点滴静注バッグ 9000 mg/ 300 mL

[承認条件]

<BNCT 治療システム NeuCure>

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、本システ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システムを用いるよう、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システ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システムを用いるよう、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、本システ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。
4. 本システムの使用に当たって医療従事者への放射線被ばくが、合理的に実行可能な限り低減できるように適切な措置を講ずること。

<BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン>

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。

## 審査報告

令和2年2月10日

### 審議品目

- [ 類 別 ] : 1. 医療用エックス線装置及び医療用エックス線装置用エックス線管  
2. 疾病治療用プログラム
- [ 一般的名称 ] : 1. ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置  
2. ホウ素中性子捕捉療法用治療計画プログラム
- [ 販 売 名 ] : 1. BNCT 治療システム NeuCure  
2. BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン
- [ 申 請 者 ] : 住友重機械工業株式会社
- [ 申請年月日 ] : 令和元年10月11日
- [ 申請時の使用目的 ] : 1. 切除不能な局所再発頭頸部癌の治療  
切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌の治療  
2. 本品は輪郭情報（体輪郭、臓器形状、骨領域、治療領域の形状組成及び生物学的パラメータ）、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、血中薬剤濃度）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、その結果として線量分布を計算し、ホウ素中性子捕捉療法治療計画の決定を支援する。
- [ 特 記 事 項 ] : 先駆け審査医療機器（指定番号：先駆け審査（28機）第2号、平成29年2月28日付け薬生機審発0228第6号）  
医療機器先駆け総合評価相談実施品目

[目次]

1. 審議品目の概要 .....	10
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要.....	18
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 .....	19
ロ. 設計及び開発に関する資料.....	20
ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料 .....	60
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	63
ホ. 製造方法に関する資料.....	63
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料.....	64
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料 .....	89
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断..	90
4. 総合評価 .....	90



[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
BICR	blinded independent central review	独立中央判定委員会
BNCT	boron neutron capture therapy	ホウ素中性子捕捉療法
BNCT30		BNCT 治療システム NeuCure の治療機器コード名
BPA	4-boronophenylalanine	4-ボロノフェニルアラニン
CBE	Compound Biological Effectiveness	化合物生物学的効果
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高濃度
CR	complete response	完全奏効
CRT	chemoradiotherapy	化学放射線療法
DCCT	Direct Current -Current Transformer	直流電流用電流トランス
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine	医療におけるデジタル画像と通信
DICOM-RT	Digital Imaging and Communications in Medicine- Radiation Therapy	放射線治療におけるデジタル画像と通信
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DVH	Dose Volume Histogram	線量体積ヒストグラム
FBPA	4-borono-2-[18F]fluoro-L-phenylalanine	4-ボロノ-2-[18F]フルオロ-L-フェニルアラニン
FBPA-PET	4-borono-2-[18F]fluoro-L-phenylalanine-positron emission tomography	4-ボロノ-2-[18F]フルオロ-L-フェニルアラニン陽電子放射断層撮影法
GPSP	Good Post-marketing Study Practice	製造販売後の調査及び試験実施の基準
Gy-Eq	gray equivalent	グレイ当量（放射線の吸収放射線等価線量）
IAEA-TECDOC-1223	International Atomic Energy Agency Technical Documents 1223	国際原子力機関 技術文書 №1223
ICRP	International Commission on Radiological Protection	国際放射線防護委員会

ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements	国際放射線単位・測定委員会
JENDL	Japanese Evaluated Nuclear Data Library	日本評価済み核データライブラリー
L-BPA	L-4-boronophenylalanine	L-4-ボロノフェニルアラニン
LET	Linear energy transfer	線エネルギー付与
MCNP	A General Monte Carlo N-Particle Transport Code	中性子・光子放射線輸送計算コード
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像法
MU	Monitor Unit	モニター単位
NCT	neutron capture therapy	中性子捕捉療法
NE	not evaluable	評価不能
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PC	Personal computer	個人用コンピュータ
PD	progressive disease	進行
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放射断層撮影法
PHITS	Particle and Heavy Ion Transport code System	粒子・重イオン輸送計算コード
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMMA	Polymethylmethacrylate	ポリメタクリル酸メチル樹脂
PR	partial response	部分奏効
RADA	Radiation Application Development Association	放射線利用振興協会
RBE	Relative Biological Effectiveness	生物学的効果比
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
ROI	Region of Interest	関心領域
RT	radiotherapy	放射線療法
SD	stable disease	安定
SERA	Simulation Environment for Radiotherapy Application	米国のアイダホ国立環境研究所とモンタナ州立大学との共同で開発された放射線治療応用のためのシミュレーション環境
SOC	system organ class	器官別大分類

TLD	Thermoluminescent Dosimeter	熱蛍光線量計
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
X-CT	X-ray-Computed Tomography	エックス線コンピュータ断層撮影法
CheckMate 141 試験		ONO-4538-11/CA209141 試験
EXTREME 試験		EMR62202-002 試験
T/B 比	Tumor/Blood 比	腫瘍／血中 ホウ素濃度比
T/N 比	Tumor/Normal Tissue 比	腫瘍／正常細胞 ホウ素濃度比
001 試験		WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験
002 試験		WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験

## 1. 審議品目の概要

### (1) BNCT 治療システム NeuCure

BNCT 治療システム NeuCure (以下「本システム」という。) は、ホウ素中性子捕捉療法 (以下「BNCT」という。) に使用することを目的とした中性子照射装置である。

BNCT の原理 (図 1) は、腫瘍集積性の高いホウ素薬剤を投与された患者に対して中性子<sup>i</sup>を照射し、ホウ素 ( $^{10}\text{B}$ ) と熱中性子の核反応 ( (反応式:  $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$ ) (図 2) ) によって生成される重荷電粒子 (電離放射線) であるアルファ粒子<sup>ii</sup> (ヘリウム ( $^4\text{He}$ ) 原子核、運動エネルギー: 1.47 MeV、飛程  $9\ \mu\text{m}$ ) とリチウム ( $^7\text{Li}$ ) 反跳核<sup>iii</sup> (運動エネルギー 0.84 MeV、飛程  $4\ \mu\text{m}$ ) の直接作用により、ホウ素薬剤が集積している腫瘍細胞などを構成する分子 (DNA 等) を電離<sup>iii, iv, v, 1, 2, 3</sup>させる。これにより、DNA 損傷 (一本鎖切断及び二本鎖切断) を発生させ、細胞死 (アポトーシス及びネクローシス) を起こさせるというものである。

本システムの治療対象は、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌である。

本システムと併用されるホウ素薬剤は、L-4-ボロノフェニルアラニン-[ $^{10}\text{B}$ ] (L-BPA) (一般名: ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) (図 3)、販売名: ステボロニン<sup>®</sup>点滴静注バッグ 9000 mg/ 300 mL (ステラファーマ株式会社。以下「ステボロニン」という。)) であり、本システムの医療機器製造販売承認申請と同時期に医薬品製造販売承認申請がなされている。

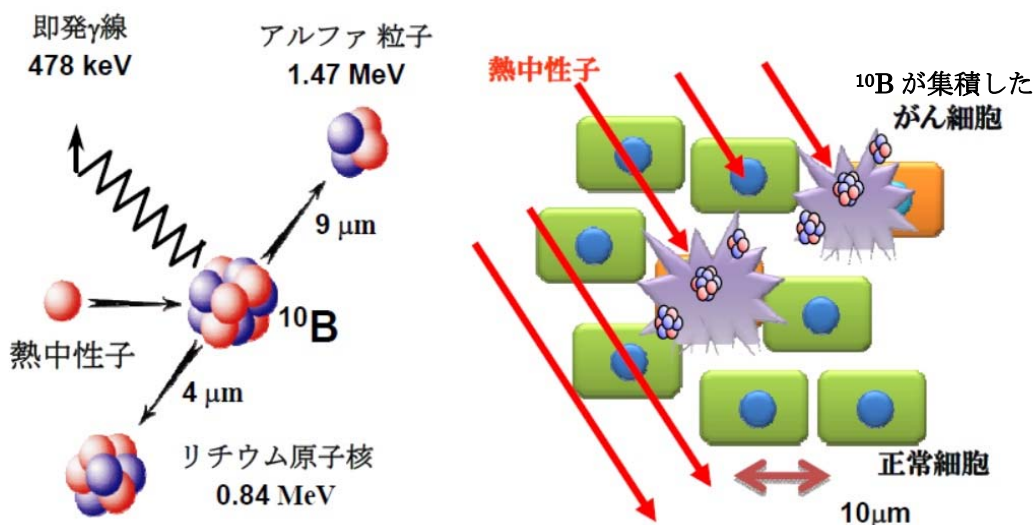


図 1 BNCT の原理

<sup>i</sup> 体内で人体を構成する原子核と散乱等を起こし、熱中性子まで減速する。

<sup>ii</sup> 高線エネルギー付与 (Linear energy transfer: LET) 放射線

<sup>iii</sup> 第一イオン化ポテンシャル

例: H (13.6 eV)、C (11.3 eV)、N (14.5 eV)、O (13.6 eV)、Na (5.14 eV)、Mg (7.65 eV)、P (10.5 eV)、S (10.4 eV)、Cl (13.0 eV)、K (4.34 eV)、Ca (6.11 eV)、Fe (7.9 eV)、I (10.5 eV)

<sup>iv</sup> 核酸塩基のイオン化ポテンシャル

例: シトシン (8.90 eV)、アデニン (8.91 eV)、チミン (9.43 eV)、ウラシル (9.82 eV)

<sup>v</sup> DNA 損傷 (一本鎖切断、二本鎖切断) の発生に要するエネルギー: 一本鎖切断 (30~60 eV/個)、二本鎖切断 (一本鎖切断に要するエネルギーの約 10 倍)

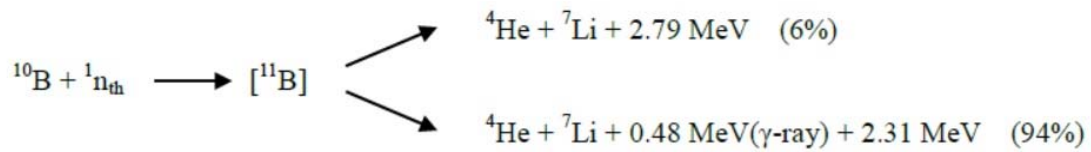


図2  ${}^{10}\text{B}(\text{n},\alpha){}^7\text{Li}$  反応の反応式

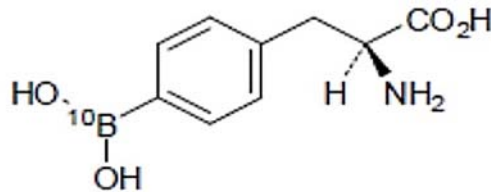


図3 ボロファラン ( ${}^{10}\text{B}$ ) の化学構造式

本システムは、陽子加速装置、陽子ビーム輸送装置、中性子照射装置及びこれらに関わるその他の装置から構成される。陽子ビーム輸送装置を施設のレイアウトに合わせて複数設置し、加速した陽子ビームを電磁石によって曲げることで、複数の治療室で中性子を照射することもできる。ただし、複数の治療室で同時に中性子を照射することはできない。例として、2つの治療室を有する構成の模式図を図4に示す。陽子加速装置、陽子ビーム輸送装置及び中性子照射装置の中性子発生部はサイクロトロン室に設置される。陽子加速装置、陽子ビーム輸送装置及び中性子照射装置の外観を図5、6及び7に示す<sup>vi</sup>。

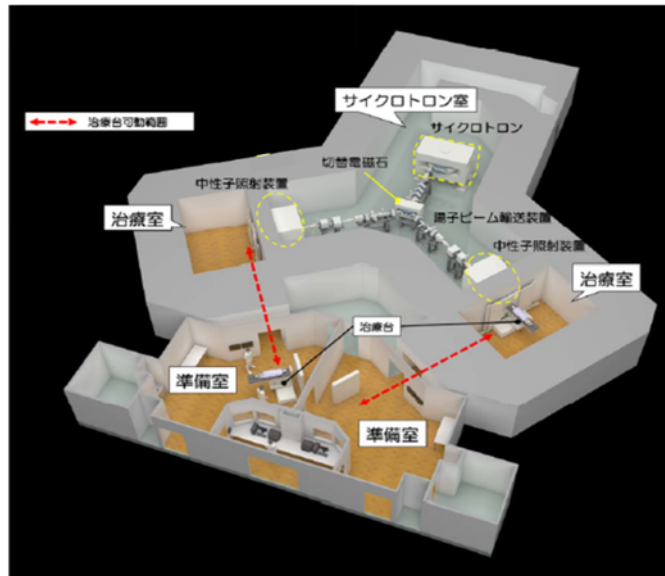


図4 2つの治療室を有する構成の鳥瞰図

<sup>vi</sup> その他に、患者に中性子を照射する治療室及び患者を治療台に乗せてセッティングを行う準備室が用意される。また、本システムの操作は、図4の外にある治療室及び準備室とは別の操作室内に設置されたコンソールを用いる。



図5 陽子加速装置（サイクロトロン）外観



図6 陽子ビーム輸送装置外観

陽子加速装置にはサイクロトロンが使用されている。サイクロトロン（取出し粒子：陽子、陽子エネルギー：30 MeV、定格陽子電流値：1.0 mA）から出た陽子ビームは、陽子ビーム輸送装置の電磁石により、収束力や偏向力を受けながら、中性子照射装置に設置されたターゲットに照射される（図8参照）。ターゲットの材質は■■■■%以上の純度を持つベリリウムであり、陽子がベリリウム原子核に衝突すると核反応（反応式： ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$ ）により、1 MeV近辺にピークを持つ最大28 MeVのエネルギースペクトルの中性子が発生する。IAEA-TECDOC-1223, Current States of Neutron capture Therapy, IAEA（2001）<sup>4</sup>において推奨されているように、ホウ素との中性子反応断面積<sup>vii</sup>が大きい熱中性子束をより深部で確保するため、BNCTの照射に適する中性子は、熱外中性子（本申請では0.5 eVから40 keVと定義されている。）とされている。したがって、これ以上の高いエネルギーを持つ中性子（主に速中性子）は熱外中性子のエネルギーまで減速させる必要があり、ターゲットとコリメータの間には中性子のエネルギーを低下させるための減速材が必要となる。発生直後の速中性子に対しては鉛、鉄等が有効であり、ある程度エネルギーが低下した状態ではアルミニウム及びフッ化カルシウムがそれぞれ中性子エネルギーの低下に対して有効である<sup>viii, 5</sup>。これらの材質を効果的に配置することにより、BNCTの照射に適した熱外中性子を患者方向

<sup>vii</sup> 物質中の中性子はその物質を構成する原子の原子核に衝突し核反応を起こす確率を表す量。

<sup>viii</sup> ターゲットにおいて発生した1 MeVにピークを持つ中性子は、以下のプロセスを経て主に熱外中性子のエネルギーに減速されコリメータから取り出される。鉛材（Pb-204、Pb-206、Pb-207及びPb-208）により、入射した中性子のエネルギーは非弾性散乱と(n,2n)反応によって低下して輸送される。次の鉄材（Fe-54、Fe-56及びFe-57）においては、主に非弾性散乱によって中性子自身のエネルギーが低下する。この鉛と鉄により、1 MeV以上の中性子が大きく減少することとなる。アルミニウム材（AL-27）とフッ化カルシウム内のフッ素（F-19）は、熱外中性子を効率良く取り出すための組合せとなっている。アルミニウムで1 MeV以上、フッ素では100 keV以上の中性子に対しては、非弾性散乱によりエネルギーが低下する。それら以下の低エネルギー側になると、弾性散乱と捕獲反応のみとなるが、弾性散乱によってエネルギーを低下させるとともに、一部は捕獲反応によってガンマ線を放出して中性子としては消滅する。これらのプロセスがエネルギーの高い粒子から繰り返されるので、捕獲反応が起こりにくい、すなわち中性子反応断面積が極小となるエネルギー領域の中性子が増えることとなる。さらに弾性散乱によりエネルギーが低下した中性子は、捕獲反応の中性子反応断面積が増えていることから、捕獲反応によってその数を減らすこととなる。以上のことから、捕獲反応の中性子反応断面積の低い領域の中性子はその物質中を通過する確率が高くなることとなり、結果として、本システムで定義している0.5 eV～40 keVの熱外中性子を効率よく取り出すことが可能となる。フッ素の中性子反応断面積データにおいて、1 eV～10 keVの範囲に、捕獲反応の断面積の小さい（ $10^{-3}$  barnより小）領域があることがこれに対応している。アルミニウムとフッ化カルシウムの順番については、■■■■確認している。（参照：核データライブラリーJENDL-4.0，<https://www.ndc.jaea.go.jp/jendl/j40/j40.html>（最終確認日：2020年1月28日））



に輸送している。同時に、減速材の周りに中性子を散乱させる鉛を設置することにより、患者方向以外に進む中性子（主に速中性子及び熱中性子）を前方に集中させている。必要な範囲に制限して中性子を照射するために、コリメータ開口部以外の部分は遮蔽体で覆われている。核反応で発生するガンマ線は鉛により、中性子はポリエチレンにより遮蔽される。照射部にあるコリメータは、特に照射範囲以外の中性子線量を低減するために、フッ化リチウム入りのポリエチレンを使用し、患者の不必要な被ばく量の低減を図っている。コリメータの開口部はサイズを変更することができ、直径100 mm、120 mm及び150 mmのサイズのコリメータを使用することができる。

照射位置や照射方向などに応じて臥位用治療台と座位用治療台の2パターンの使い分けができる。治療台の操作と移動は操作ペンダントを使用して行い、患者のセッティング及び位置確認はレーザーマーカ及びエックス線撮像装置を使用して行う。本システムでは、患者のセッティングを治療室に隣接する準備室で行い、患者の体位はそのまま、移動台車により照射位置まで移動させる。治療室で再度レーザーマーカで患者位置を確認し、設定した治療計画に応じた照射が可能な条件が整った上で照射を開始する。照射終了後は、患者を乗せた治療台を準備室に移動させる。



図7 中性子照射装置外観

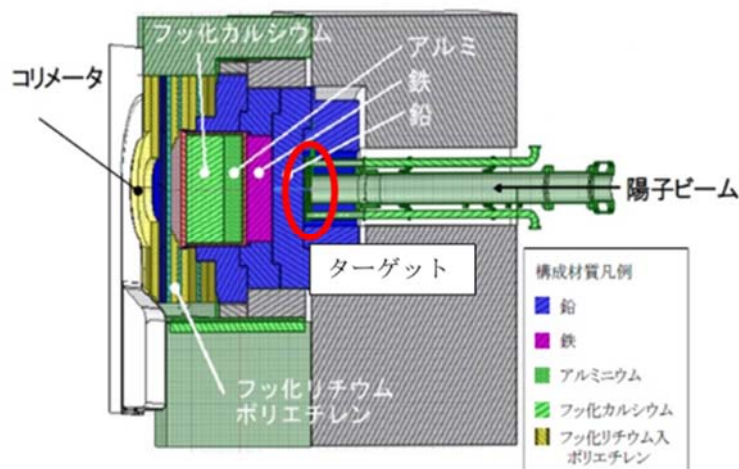


図8 中性子照射装置の構成

## (2) BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン

BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン（以下「本プログラム」という。）は、本システムを用いた BNCT の線量分布計算に使用される医療機器プログラムである。本プログラムは汎用 PC にインストールされ、同一の PC にインストールされた放射線治療計画プログラムである「放射線治療計画ソフトウェア RayStation」（レイサーチ・ジャパン株式会社。承認番号:22900BZI00014000。以下「RayStation」という。）と併用する。本プログラムと RayStation の併用時のシステム構成を図 9 に、実際の処理フローを図 10 に示す。

RayStation 上で設定された輪郭情報（体輪郭、臓器形状、骨領域、治療領域の形状、組成及び生物学的パラメータ）及び照射条件（照射機器、照射門数、コリメータ形状、アイソセンタ、照射角度及び血中薬剤濃度）を記録した治療計画データ（DICOM データ（DICOM-RT データを含む。以下同じ。））を本プログラムに対する入力とする。その入力を基に、一般的に体内物質密度が均質とされる領域に対して BNCT により与えられる線量分布及び MU 値を計算する。計算されたデータは、DICOM データとして RayStation 上へ出力する。RayStation では、線量分布の表示及び DVH 解析がなされ、ユーザーが治療計画を決定することを支援する。計算される MU 値は、本システムに対する線量計算の場合、使用時のモニタリングの対象である陽子の照射電荷量に相当する。

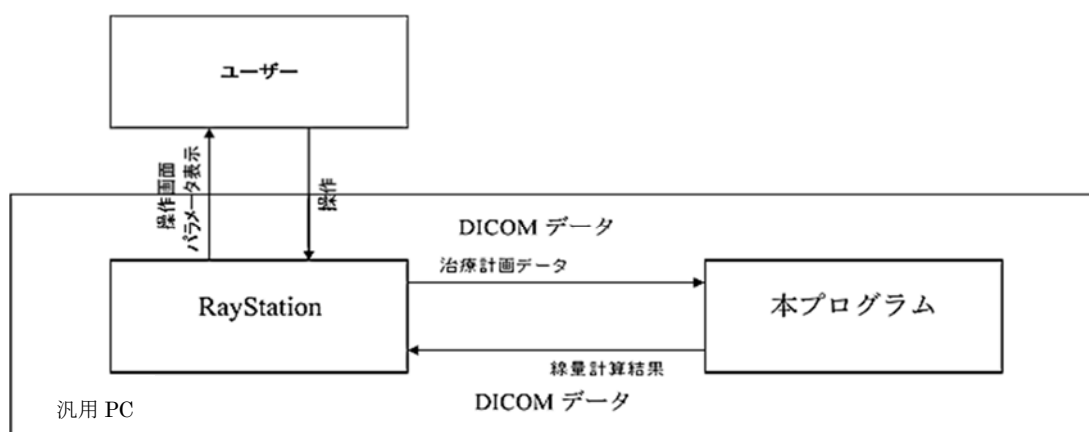


図 9 本プログラムと RayStation の併用時の構成



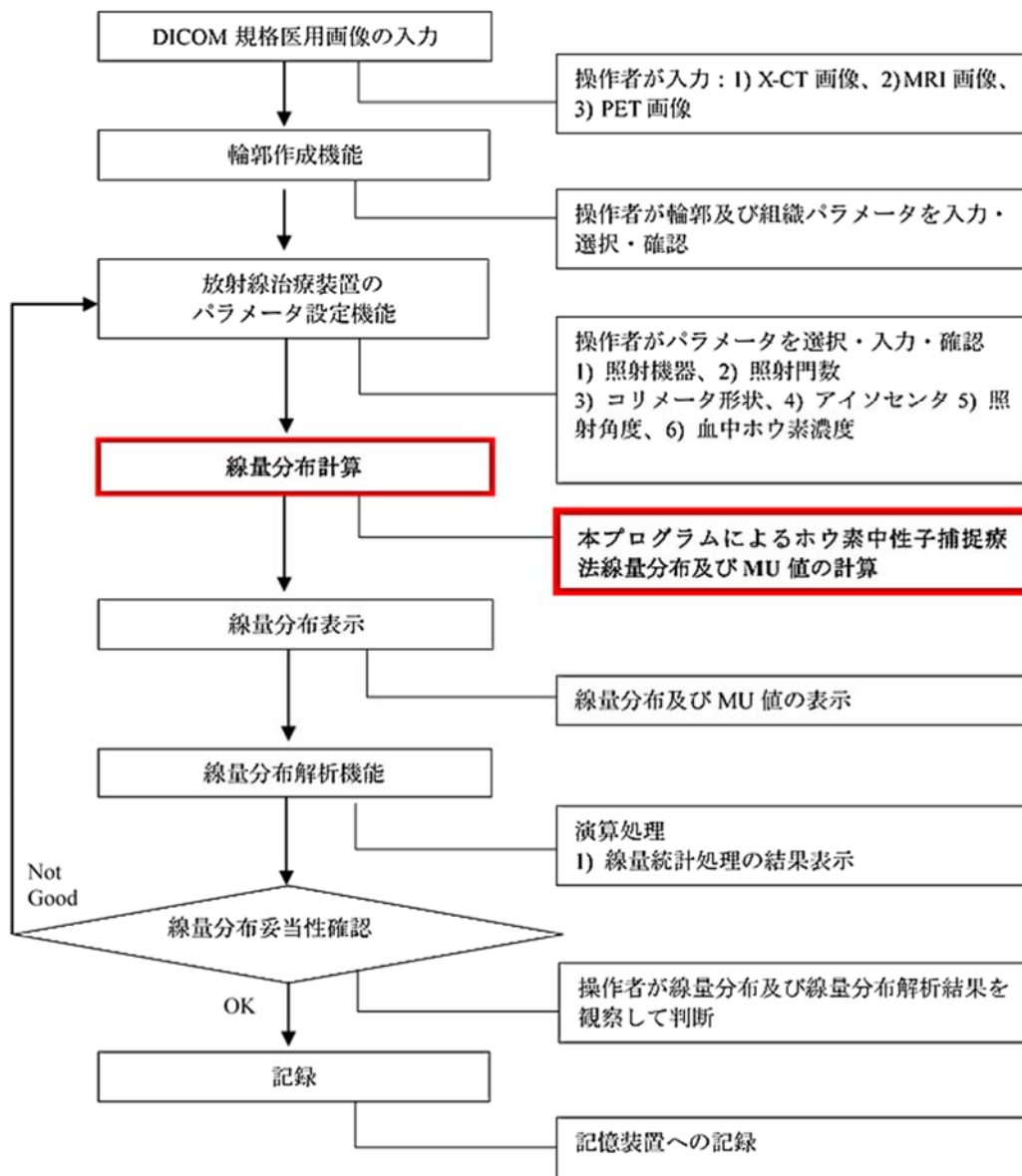


図 10 本プログラムと RayStation を組み合わせた時の処理フロー  
(赤枠は本プログラムが関与するプロセス)

本システムのコリメータから照射される中性子は熱外中性子 (0.5 eV~40 keV) が主成分であり、その他に速中性子 (40 keV~)、熱中性子 (~0.5 eV) も含まれる。体内に入射された熱外中性子は、人体を構成する元素により散乱、減速されて熱中性子となり、ホウ素の他に、窒素との核反応により陽子<sup>ii</sup>を、人体構成原子の中性子捕獲反応によりガンマ線を発生する。速中性子は主に水素原子核との衝突により反跳粒子 (陽子) を発生する。中性子照射装置内で中性子が減速される過程で発生する混入ガンマ線も患者に照射される (図 11)。以上を踏まえ、患者の受ける線量を評価するため、ホウ素線量、水素線量、窒素線量及びガンマ線線量の 4 種の線量が考慮される。以下にそれぞれの線量の定義を示す。

- ホウ素線量

熱中性子と  $^{10}\text{B}$  が核反応 (図 2) して生じる 1.47 MeV のアルファ粒子 (ヘリウム ( $^4\text{He}$ ) 原子核) と 0.84 MeV のリチウム ( $^7\text{Li}$ ) 原子核による線量はホウ素線量として定義される。ホウ素

は、ホウ素薬剤の投与により生体の中に入り込み、正常細胞と比較して腫瘍細胞に多く取り込まれているため、ホウ素線量は腫瘍細胞を破壊する主要な線量となっている。この反応は中性子の速度が遅いほど起こりやすく、ほとんどが熱中性子との反応となる。

- 水素線量

速中性子及び熱外中性子の一部が体内に入射されると、体内構成元素の原子核と弾性散乱を起こして運動エネルギーを相手側の原子核に与え、その原子核を反跳させる。反跳した原子核はその飛程範囲内に物理線量を与える。この水素原子核との反応による線量が水素線量と定義される。

- 窒素線量

速中性子及び熱外中性子が体内に入射されると、主に水素原子核との弾性散乱により減速され熱中性子となる。この熱中性子と窒素原子核 ( $^{14}\text{N}$ ) との(n,p)反応 (反応式:  $^{14}\text{N} (n,p) ^{14}\text{C}$ ) により 0.63 MeV のエネルギーの陽子が発生し、この核反応により生体を与える線量が、窒素線量と定義される。

- ガンマ線量

ガンマ線は、①治療機器内で中性子が減速される過程で発生するものと、②発生した中性子がホウ素、窒素を含む人体構成元素と核反応を起こす中で発生するものがある。これらの合計線量が、ガンマ線量として定義される。

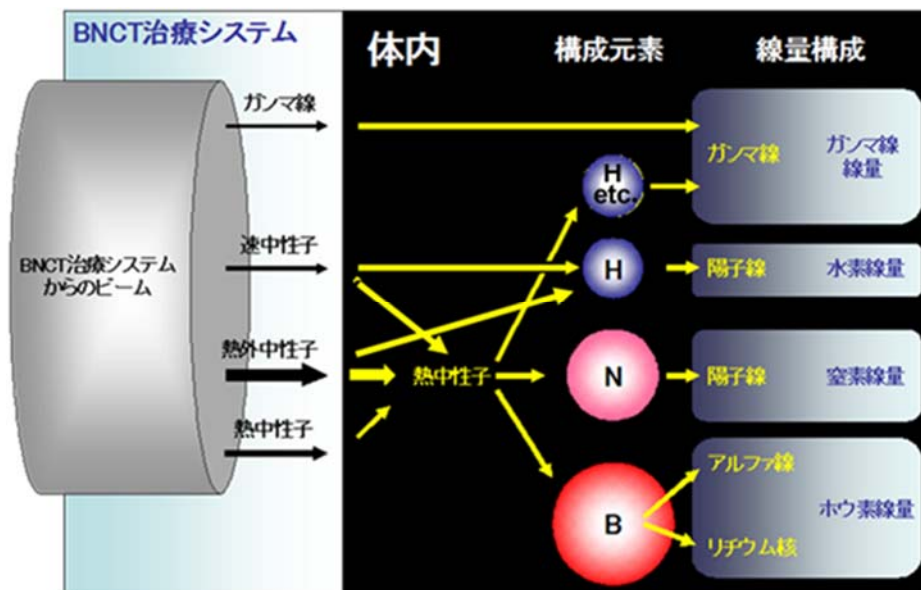


図 11 BNCT の線量構成

前述の通り、ホウ素線量は腫瘍細胞に集積した  $^{10}\text{B}$  と熱中性子との反応により生じる線量で、BNCT の治療効果を与える線量となる。また、ホウ素薬剤は血中に常に存在し、血管、皮膚及び粘膜といった正常組織にも血中と同程度の濃度で存在するため、これら正常組織内のホウ素線量は正常組織にダメージを与える線量となる。一方で、窒素線量、水素線量及びガンマ線量は、正常細胞及び腫瘍細胞に関係なく中性子照射によって付随的に生じる線量である。以上より、BNCT による治療効果は、これら全ての線量を評価することで、図 12 に示すように正常組織に影響を与

えない範囲において腫瘍に与えることができる線量を見積ることにより評価可能である。

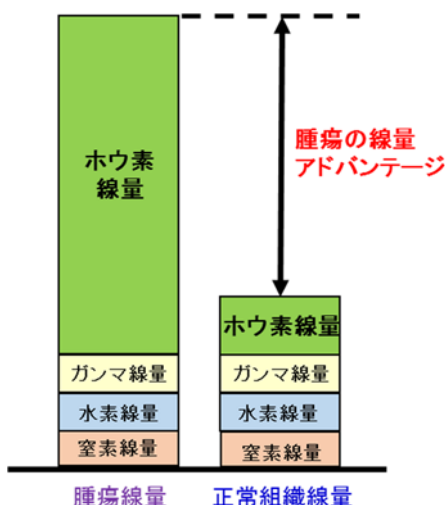


図 12 BNCT の腫瘍及び正常組織に対する線量の概略

計算対象の 4 種の線量は、モンテカルロシミュレーションで得られる物理線量に RBE 及び CBE の係数を乗じた等価線量 [Gy-Eq] で評価され、BNCT 治療全体の等価線量 ( $E_{total}$ ) は、次の式で表現される。

$$E_{total} [\text{Gy} - \text{Eq}] = E_B + E_N + E_H + E_\gamma$$

$$= CBE_B D_B + RBE_N D_N + RBE_H D_H + RBE_\gamma D_\gamma$$

$E_B$ : ホウ素線量、 $E_N$ : 窒素線量、 $E_H$ : 水素線量、 $E_\gamma$ : ガンマ線線量

$CBE_B$ : ホウ素線量の CBE、 $RBE_N$ : 窒素線量の RBE

$RBE_H$ : 水素線量の RBE、 $RBE_\gamma$ : ガンマ線線量の RBE

$D_B$ : ホウ素線量の物理吸収線量

$D_N$ : 窒素線量の物理吸収線量

$D_H$ : 水素線量の物理吸収線量

$D_\gamma$ : ガンマ線線量の物理吸収線量

本プログラムでは、モンテカルロシミュレーションによる線量計算にあたって、国立研究開発法人日本原子力研究開発機構（以下「原子力機構」という。）が中心となり、開発されたコード PHITS<sup>ix, 6</sup>を使用している。PHITS によるモンテカルロ計算において、電子及び光子の輸送には米国ロスアラモス国立研究所が開発したモンテカルロ法による放射線輸送計算コードである MCNP と同じ方法を、中性子の輸送計算には核データ (JENDL-4.0) を使用し MCNP version 4C コードと同じ方法を使用していると報告されている<sup>7</sup>。基本的に PHITS 及び MCNP におけるモンテカルロ

<sup>ix</sup> PHITS は、あらゆる物質中での様々な放射線挙動を核反応モデルや核データなどを用いて模擬するモンテカルロ計算コードである。その開発は、原子力機構が一般財団法人高度情報科学技術研究機構、大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構、国立大学法人九州大学などと協力して進められた。

計算では、入射粒子の輸送及び衝突を Boltzmann 方程式及び中性子反応断面積データ (JENDL-4.0) からモデル化し、ランダムウォークさせることで計算をする。また、ランダムウォークで到達した各地点で二次粒子が発生した場合は、発生した二次粒子の情報を記録し、現在計算している粒子のランダムウォークが終わった後に二次粒子の計算を行う。輪郭情報から生成される患者ボクセルモデル及び照射幾何学的条件を基に、PHITS によるモンテカルロ計算で中性子束及びガンマ線束が算出される。表 1 に示される参照データを用いて、中性子束に各元素のカーマ係数、ガンマ線束に線量換算係数をそれぞれ乗じて、ホウ素、窒素、水素及びガンマ線の物理線量は求められる。カーマ係数は単位粒子当たりには生じるエネルギー量であり、その値は中性子反応断面積と反応により生成されるエネルギー量に基づきモンテカルロ計算コードにより計算される。なお、ホウ素線量は  $^{10}\text{B}$  濃度:1 ppm 当たりの線量を算出する。

表 1 本プログラムで使用する核断面積データ及び線量換算係数

参照データ	出典名
中性子反応断面積データ	JENDL-4.0 <sup>x</sup>
線量換算係数	ICRP publication 60 (1990 年勧告) 定義に基づく実効線量

計算に使用されるビームモデルは、装置や施設ごとに定められた単位照射量当たりの陽子ビームによるターゲットの中性子生成反応及び減速材透過過程を考慮した中性子、ガンマ線のエネルギースペクトル及び角度分布を基に作成される。

## 2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。本システム及び本プログラム（以下「本品」という。）の審査にあたっては、安全に安定して中性子線が照射できるか、事前の線量投与シミュレーションが適切に実施できるかなど、BNCT に用いられる中性子照射装置及び線量計算プログラムとして必要な性能、有効性及び安全性が確保されているか否かを中心に評価した。また、図 12 に示される腫瘍に対する線量アドバンテージ、正常組織の安全性等、ステボロニン併用時の有効性及び安全性に関する資料（「ロ. 設計及び開発に関する資料 (4) その他設計検証に関する試験 2) 機器の効能を裏付ける試験」及び「へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」）の評価についてはステボロニンの審査結果を引用した。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

<sup>x</sup> Japanese Evaluated Nuclear Data Library : 原子力機構 原子力基礎工学研究センター核データ研究グループが、日本国内の核データ研究者と連携・作成した日本独自の評価済み汎用標準核データライブラリー。収録核種数：406 核種。入射中性子エネルギー範囲： $10^{-5}$  eV ~ 20 MeV

## イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

### <提出された資料>

#### (1) 開発の経緯

これまで、主に原子炉を用いた臨床研究にてBNCTの有効性が示されてきた。申請者は、原子炉を医療機器にすることは困難であり、BNCTの普及のためには、病院に設置可能な小型の専用医療機器を開発することが必要と考えた。このため、原子炉ではなく、加速器によるBNCT用の中性子線照射装置を国立大学法人京都大学複合原子力科学研究所（旧京都大学原子炉実験所）と共同で開発することとした<sup>xi</sup>。また、BNCTに必要なホウ素薬剤については、ステラファーマ株式会社と共同開発を行った。

BNCTに使用する治療計画プログラムは、米国のアイダホ国立環境研究所とモンタナ州立大学との共同で開発されたプログラムであるSERAが用いられた。開発当時、治療計画プログラムは医療機器としての規制の対象外であったが、平成26年の薬事法（昭和35年法律第145号。現在の「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」）改正により、治療計画プログラムについても医療機器として規制され、同法に基づく医療機器製造販売承認の取得を行うことが必要となった。また、SERAは、①メモリ使用量の制限・計算速度の遅さなどからボクセルサイズを大きく取る必要があること、②ROI（関心領域（患者組織情報））の入力が煩雑であること、③計算速度に起因して計算精度が悪いこと、④入出力のユーザビリティに難があるなどの問題があった。これらの問題は将来、実治療が開始された際には治療実施効率に対しても影響を及ぼすことが懸念されたため、申請者はBNCT用の治療計画プログラムを自ら開発し<sup>xii</sup>、本体のBNCT装置とは別に製造販売承認を取得することとした。

なお、BNCTは、既存治療とは異なる新規原理に基づく治療法であり、世界に先駆けて日本国内で早期開発される品目として、本品は平成29年2月28日に厚生労働省より医療機器に係る先駆け審査指定制度の指定を受けている。

---

<sup>xi</sup> 「平成25年度課題解決型医療機器等開発事業（経済産業省近畿経済産業局）（総合特区推進調整費）の一部」及び「平成26年度医工連携事業化推進事業（経済産業省近畿経済産業局）（総合特区推進調整費）の一部」が、開発費に使用された。

<sup>xii</sup> SERAの問題点を改良するために以下の対応が行われた。

#### ① メモリ使用量の制約によるボクセルサイズ制限について

SERAは32bitコンピュータシステムで実行されるプログラムであることによるメモリ使用量の制約から、通常10mmボクセルサイズで計算を行う。本プログラムでは64bitコンピュータシステム上で実行することでメモリ使用量を確保するとともに、モンテカルロコードPHITSを使用することで1mm-5mmのボクセルサイズでの計算を可能とした。

#### ② ROI（関心領域（患者組織情報））入力の煩雑さについて

本プログラムでは一般的に放射線治療で使われる輪郭作成機能を有する既承認の治療計画システムと併用することで、現行の一般的な放射線治療と同等のROI入力機能を提供することを可能とした。

#### ③ ボクセルサイズに起因して計算精度が悪いことについて

SERAではメモリ使用量によるボクセルサイズの制約により、細かい領域の計算精度が悪いことが想定されていた。本プログラムでは1mm-5mmのボクセルサイズを適用することで患者診断画像のボクセルサイズに近い分解能で線量計算することを可能とした。

#### ④ 入出力のユーザビリティに難があることについて

SERAにおいては、患者画像を予めbitmap画像化しておく必要があるとともに、計算結果の出力も汎用性のある出力形式ではなかった。本品では入出力にDICOM形式のファイルを使用し、現行の一般的な放射線治療と同様のファイルフォーマットで入出力することを可能とした。

## (2) 外国における使用状況

原子炉を用いた BNCT 用中性子照射装置（研究用）は存在しているが、加速器を用いた BNCT 用中性子照射装置はこれまでに国内外ともに医療機器として承認されていない。また、本プログラムも、外国での使用、販売等の実績はない。

## ロ. 設計及び開発に関する資料

BNCT に用いる加速器型中性子照射装置及び併用する治療計画装置については、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業審査ワーキンググループにて、当該装置の有効性、安全性及び品質を科学的根拠に基づいて適正に評価するための評価指標（「次世代医療機器評価指標の公表について」（令和元年 5 月 23 日付け薬生機審発 0523 第 2 号通知））が作成されている。本品の審査は、主にこの評価指標に沿って、評価項目を充足し、適切に評価されているかを確認した。

## (1) 性能及び安全性に関する規格

### <提出された資料の概略>

本システムの性能に関する規格として、線量モニタシステム内の再現性と校正の安定性、線量モニタシステム内の直線性、深部線量図、ピーク線量、治療寝台の位置再現精度、荷電粒子線の電荷量モニタの測定精度、照射野サイズ及び陽子ビーム連続照射時間が設定された。本システムの安全性に関する規格として、電気的安全性、電磁両立性、機械的安全性及び放射線に関する安全性が設定された。

本プログラムの性能に関する規格として、線量分布計算機能（データ取得機能、BNCT 線量計算機能、データ出力機能）、線量計算アルゴリズムの評価が設定された。本プログラムの安全性に関する規格として、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及びデータ転送の正確さが設定された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の性能及び安全性に関する規格について、以下の点を中心に審査を行った。

#### 1) 本システムの性能に関する規格値の設定の妥当性について

##### ① 線量モニタシステム内の再現性と校正の安定性

当該規格は、「社内基準：BNCT 治療システムの性能特性標準（ENC00002）」（以下「ENC00002」という。）に基づき設定された。ENC00002 は、医用電子加速装置の性能特性に関する公的規格（JIS Z 4714:2001（IEC 60976:1989, IEC 60976:1989/AMENDMENT 1(62C/247/CDV:1998)））を引用し、そのまま適用できない項については、中性子線の特性、BNCT 特有の性能特性を考慮し内容を変更して適用されていた<sup>xiii</sup>。

<sup>xiii</sup> JIS Z 4714:2001 からの変更、適用及び不適用の考え方は以下の通りである。

- ① 本システムの機器構成上含まれないものに関する項目は非適用（ガントリ、くさびフィルタなど）
- ② 本システムの特性上合致する考え方がない項目は非適用（アイソセンタの定義など）
- ③ 放射線の種類の限定と変更（本システムは中性子とガンマ線）
- ④ 本システム特有の用語への置き換え、変更
- ⑤ 性能を特定する部分は定義をそのまま又は必要に応じ数値を変更して適用。

しかし、ENC00002 において設定されている規格値は「性能表示」のみであったため、総合機構は、本システムのモニタシステムの再現性と安定性について定量的に評価できる規格を設定する必要があると判断し、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

熱中性子の金線放射化法<sup>xiv</sup>による測定精度は、単回の測定精度が5%程度<sup>8</sup>と言われている。当該試験では、

を採用した。したがって、再現性、安定性ともに「水ファントム<sup>xv</sup>の表面から mm の位置に中心が来るように設置された金線又は金箔を使用して測定した値で %以下」を規格値として設定した。なお、規格値を最大値とすると測定結果より表面の位置の測定結果を採用することになる。表面は、速中性子の割合が多いこと、熱中性子のビルドアップ領域であること等の影響により当該規格値として不適切と考えたため、測定が安定しているピーク深付近の深さである mmをリファレンスポイントに選択した。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

## ② 線量モニタシステム内の直線性

当該規格は、ENC00002 に基づき設定された。ENC00002 において当該試験の規格値は「性能表示」のみであったため、総合機構は、本システムのモニタシステムの直線性について定量的に評価できる規格を設定する必要があると判断し、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

熱中性子の金線放射化法による測定精度は、単回の測定精度が 5%程度と言われており、当該試験においては、直線性については、「水ファントムの表面から mm 位置に中心が来るように設置された金線又は金箔の測定結果における偏差が %以下」を規格値として設定した。規格値を最大値とすると測定結果より表面の位置の測定結果を採用することになる。表面は、速中性子の割合が多いこと、熱中性子のビルドアップ領域であること等の影響により当該規格値として不適切と考えたため、測定が安定しているピーク深付近の深さである mmをリファレンスポイントに選択した。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

<sup>xiv</sup> 金は、熱中性子に対する「吸収断面積が比較的大きいこと (98.5 barn)」、「実験に耐える純度のものが市販され入手性がよいこと」などから、熱中性子束の測定用試料として広く用いられる。また、計測には 412 keV のエネルギーのガンマ線が利用される。<sup>198</sup>Au は、100% β崩壊するが、その際 411.8keV のガンマ線が 95.6%の確率で放出される。他のガンマ線とエネルギーが接近していない(バックグラウンドとなりづらい)ことから、本エネルギーが金線放射化法において、放射化量を評価するのに適する。

<sup>xv</sup> 材質は、PMMA (アクリル) で、「人体の約 6 割が水であること」、「水素と酸素が人体構成元素の約 7 割を占めること」から、純水を満たして用いられる。形状は立方体である。左右方向のサイズについては、想定している腫瘍が十分収まるサイズで、

ものと設計されている。以下の文面で「水ファントム」と呼称されているものは、いずれも同一の仕様である。

③ 深部線量図

当該規格は、ENC00002 に基づき設定された。ENC00002 において当該試験の規格値は「性能表示」のみであったが、総合機構は、本システムの深部線量図について定量的に評価できる規格を設定する必要があると判断し、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

リファレンスポイントとして図13に示す点を設定した。

- ・P1 点： [Redacted]
- ・P2 点： [Redacted]
- ・P3 点： [Redacted]

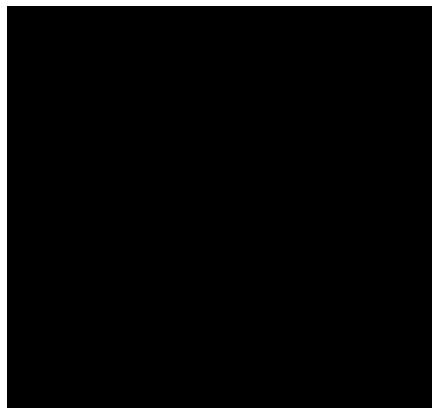


図 13 深部線量図の定量評価におけるリファレンスポイント

あわせて、これまでの実測データからの検討と、熱中性子の放射化箔法による線量測定精度が [Redacted] %程度 [Redacted] であることと、比率を取ることによる2点の測定が必要であることから誤差の伝播を考慮し、表2の規格を採用する。製品固有の規格値に対し、許容誤差を [Redacted] % [Redacted] [Redacted] としている。

表2 深部線量図の規格

コリメータ開口直径	規格	
	P2/P1	P3/P1
100 mm	[Redacted] ± [Redacted] %	[Redacted] ± [Redacted] %
120 mm	[Redacted] ± [Redacted] %	[Redacted] ± [Redacted] %
150 mm	[Redacted] ± [Redacted] %	[Redacted] ± [Redacted] %

総合機構は、申請者の説明を了承した。



#### ④ ピーク線量

熱中性子ピーク線量について、規格値はコリメータ開口直径 150 mm、120 mm 及び 100 mm でそれぞれ  $1.4 \times 10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$  以上、 $1.1 \times 10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$  以上及び  $1.0 \times 10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$  以上に設定された。

申請者は、規格値の根拠について、以下のように説明した。

当該規格は、開口直径 100 mm コリメータでのピーク位置での熱中性子束の実測値を基にモンテカルロ計算を実施した結果、IAEA-TECDOC-1223 において BNCT 治療に十分と言われる「水phantom表面において、 $1.0 \times 10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$  程度の熱外中性子束」が得られると考えたため、設計が妥当であると判断し、それぞれのコリメータの実測値から、上述の通り設定した。

総合機構は、以下のように考えた。

ある程度熱外中性子が減速及び反応したピーク深において  $1.0 \times 10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$  の熱中性子束を確保しているということは、入射表面位置においても  $1.0 \times 10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$  程度の熱外中性子束が確保できていると考えられる。したがって、当該試験の実測値を本システムのピーク線量の規格値として設定したとする申請者の説明を了承した。

#### ⑤ 治療寝台の位置再現精度

準備室と治療室における治療寝台の位置再現精度（無負荷状態及び負荷状態）について、規格値は  $\pm 2 \text{ mm}$  に設定された。

申請者は、規格値の設定根拠について以下のように説明した。

当該規格は、機械設計上の制限から設定した。また、当該規格値が臨床上許容できるかについても以下のように考えた。

コリメータは、鉛面から放出される中性子を制限するものとなるが、背面がテーパ形状になっており、その位置がずれると、中性子を通過させる領域が変わることになる。また、中心軸がずれることによりピーク線量もずれることが予想される。ずれたことによって、制限する領域が変わることの影響を考察すると、                    2.00 mm                    となる。図 14 に、鉛面でのビーム軸からの距離と熱外中性子束のグラフを示す。これをみると、          mm 付近の熱外中性子束は、中央付近に比較して          低くなっている。

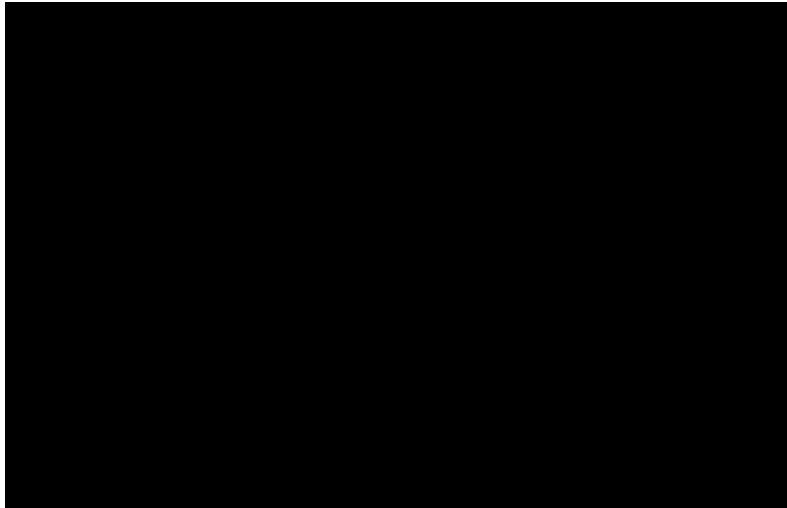


図 14 ビーム軸からの距離と鉛面での熱外中性子束（計算値）

以上から、変化した領域からの熱外中性子束が増減するとしても、その影響は、



となり、全体の中性子束（積分値： 個/s）に比較して、小さく、無視できると考える。

次に、中心軸のずれを考察する。



ずれたととしてもピーク線量は %のずれとなり、これも無視できるものとする。

以上より、減速系の鉛面に配置される際に、治療寝台のコリメータ部分が±2.00 mm の範囲でずれても、熱外中性子束への影響は無視できるものであり、臨床上影響ないと考えた。以上より当該規格値を設定した。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

## ⑥ 荷電粒子線の電荷量モニタの測定精度

荷電粒子線の電荷量モニタ（主線量モニタ及び副線量モニタ）の測定精度について、主線量モニタと副線量モニタの規格値は、それぞれ± %及び± %に設定された。

当該規格は、医用電子加速装置の安全性に関する公的規格（JIS Z 4705:2006（IEC 60601-2-1:1998, IEC60601-2-1:1998/AMENDMENT 1:2002））に示される規格値を根拠に設定されているため、総合機構は当該規格について了承した。

## ⑦ 照射野サイズ

照射野サイズ（各コリメータの開口直径サイズ：100 mm、120 mm及び150 mm）について、規格値は mmに設定された。

申請者は、規格値の設定根拠について以下のように説明した。

当該規格は、ユーザーと議論して決定した仕様値を記載した要求仕様書から設定した。また、

当該規格値で臨床上許容できるかについて、100 mmのコリメータにおいて、影響が最大となると判断し、以下のように考えた。

機械加工精度により、最大で開口が■ mm すなわち直径が■ mm になったとすると、以下のように開口の面積が■ %増加する。

このことから、コリメータを通過する中性子束も■ %の増加が想定される。中性子測定の品質管理において、■ を考慮すると■ %程度の変化は臨床的に問題ない範囲と判断した。以上を踏まえ、当該規格値を設定した。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

### ⑧ 陽子ビーム連続照射時間

陽子ビーム連続照射時間について、規格値は「ビーム電流 1 mA にて、■ 時間■ 安定して運転でできること」に設定された。臨床において陽子ビームは 1 mA で使用される。また、照射時間については、これまでの臨床経験等に基づき採用した投与方法において、ほぼすべての症例で照射時間は 1 時間以内であったことから、安全側を考慮し、その■ 時間とした運転を検証した旨が説明された。なお、治験においては、機器の不具合(■)により 1 時間 5 分となった 1 例を除き、1 時間以内で照射が終了している。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

## 2) 本プログラムの線量計算アルゴリズムに関する規格値の設定の妥当性について

本プログラムの線量計算アルゴリズムの線量計算精度について、「20 cm×20 cm×20 cm 以上の水ファントムにおける熱中性子束及びガンマ線線量率と計算値について■ を基準とする $\gamma$  インデックスで 1 以下」と規格値が設定された。

申請者は、規格値の設定根拠について以下のように説明した。

位置誤差精度の許容基準である■ mmは、■ mm長及び■ mm長の金線を使用して熱中性子を実測したことに基づき設定した。また、線量誤差精度の許容基準である■ %は、金線放射化法の測定誤差が前述の通り■ %程度であることに由来する。

ガンマ線の測定に用いられている TLD は、RADA の文献<sup>9</sup>からその測定誤差は 7%程度と言われており、■ と考えられるが、厳しめに■ %と設定した。■

■ と想定し、誤差と同様、厳しめに■ とした。

総合機構は、現在の中性子の測定精度及び明確な基準が存在しないことを考慮した上で、熱中性子及びガンマ線の線量計算精度において、測定に使用する測定器具のサイズと測定法の潜在的測定誤差から許容値を設定したとする申請者の説明を了承した。

以上を踏まえ、総合機構は本品の性能及び安全性に関する規格の項目及び規格値の妥当性について、了承した。

## **(2) 機器の安全性を裏付けるための試験**

### **1) 物理的、化学的特性**

#### **<提出された資料の概略>**

本システムで使用されている部品の中には、物理的、化学的特性を試験によって検証すべきものはないため、物理的、化学的特性を裏付ける試験は省略された。

#### **<総合機構における審査の概要>**

総合機構は、物理的、化学的特性を裏付ける試験を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

### **2) 電気的安全性及び電磁両立性**

#### **<提出された資料の概略>**

本システムの電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた規格（JIS T 0601-1:2017（IEC 60601-1:2005, IEC 60601-1:2005/AMENDMENT 1:2012））及び医用電気機器の電磁両立性について定めた規格（JIS T 0601-1-2:2012（IEC 60601-1-2:2001, IEC 60601-2:2001/AMENDMENT 1:2004））に適合することを示す資料が提出された。

#### **<総合機構における審査の概要>**

総合機構は、本システムの電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### **3) 生物学的安全性**

#### **<提出された資料の概略>**

本システムにおいて患者と接触する部品は治療台のみであり、接触はいずれも皮膚表面への一時的接触である。接触する部品の原材料のうち皮膚に直に接触する可能性がある原材料は、JIS G 4304:2005（ISO 9444:2002）に規定されているステンレス鋼の規格SUS304及びJIS H 4100:2015（ISO 209:2007, ISO 6362-1:2012, ISO 6362-2:2014, ISO 6362-4:2012, ISO 6362-7:2014）に規定されているアルミニウムの規格A6063Sである。これらは、接触リスクレベルが同等である医療機器の原材料としての承認前例が多数存在していることから生物学的安全性は確保されているものと判断し、新たな試験は実施しなかった。

#### **<総合機構における審査の概要>**

総合機構は、本品の生物学的安全性に関する試験を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

#### 4) 放射線に関する安全性

##### <提出された資料の概略>

本システムの放射線に関する安全性に関する資料として、照射野内線量分布測定及び照射野外線量分布測定に関する試験に関する資料が提出された。

照射内線量分布測定では、照射野内の熱中性子、速中性子及びガンマ線をそれぞれ金線、TLD及びインジウム箔と水ファントムを使用して測定する。測定された熱中性子の等価線量率、熱中性子の線量分布、中性子照射中のガンマ線、中性子照射中の相対表面線量及び速中性子線の相対表面線量が評価され、「社内基準：BNCT治療システムの安全性設計指標（ENC00001）」（以下「ENC00001」という。）の判定基準を満たしていることが確認された。ENC00001内では、以下のようにリファレンスポイントを設定し（図15）、判定基準が設定されている。

- ・ T1 点： [Redacted]
- ・ T2 点： [Redacted]
- ・ T3 点： [Redacted]
- ・ T4 点： [Redacted]
- ・ T5 点： [Redacted]
- ・ F1 点： [Redacted]
- ・ G1 点： [Redacted]



図15 等価線量率評価点

判定基準は、表3のとおりである。

表3 照射野内線量分布測定判定基準

T1 の 等価線量率	T2/T1	T3/T1	T4/T1	T5/T1	G1/T1	F1/T1
■ (mGy-Eq/min)	> ■	> ■	> ■	≦ ■	≦ ■	≦ ■

照射外線量分布測定では、照射中心と照射野外■の熱中性子、熱外中性子、速中性子及びガンマ線をそれぞれ金線、金線+カドミウム、TLD 及びインジウム箔を使用して測定した。それぞれの位置で測定された熱中性子、熱外中性子、速中性子及びガンマ線の合計線量の中心線量に対する割合が評価され、ENC00001 の判定基準を満たしていることが確認された。ENC00001 内では、以下のように判定基準が設定されている。

- ・ ■
- ・ ■

また、照射野外でのバックグラウンド線量のバイオドシメトリーに関する資料も提出された。ヒトファントム<sup>xvi</sup>上の首、胸、へそ、そけい部、膝、くるぶし及び未照射群の各部位について、■個の2核細胞あたりの微小核形成頻度を測定した結果、首で■個と最も多く観察された。これを基に X 線線量に換算した被ばく線量は 1.57 Gy-Eq であり、その他の部位での推定線量は約 0.35~0.78 Gy-Eq であった。

### <総合機構における審査の概要>

ENC00001 は、粒子線治療装置の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項を定めた規格 (JIS T 0601-2-64 : 2016 (IEC 60601-2-64:2014) ) を引用し作成されている<sup>xvii</sup>。また、そのまま適用できない部分については、IAEA-TECDOC-1223 及び原子炉 BNCT を用いた治療計画実施で実績のある臨床医及び医学物理士の臨床使用において実際に用いられる基準も含まれている。

申請者は、照射野内線量分布試験及び照射野外線量分布試験の判定基準の設定根拠について以下のように説明している。

<sup>xvi</sup> 材質は、PMMA (アクリル) で、内部の水は蒸留水を用いられている。前述の「水ファントム」とは異なり、人体を模擬した形状で、かつ、臓器の位置に試料を配置できる形状となっている。人体の約 6 割が水であること、臓器の配置等を再現できることから、このファントムが使用された。以下の文面で「ヒトファントム」と呼称されているものは、いずれも同一の仕様である。

<sup>xvii</sup> JIS T 0601-2-64:2016 からの変更、適用及び不適用の考え方は以下の通りである。

- ① 本システムの機器構成上含まれないものに関する項目は非適用 (横方向拡大機、照射ヘッド、飛程変調器、レンジシフタ、スキヤニングモード、多分割照射野限定器、患者ごとに処方する照射野限定器、粒子線アプリケーションなど)
- ② 本システムの特性上合致する考え方がない項目は非適用 (中性子線の継続的監視方法、リアルタイムモニタがないこと、アイソセンタの定義など)
- ③ 放射線の種類の限定と変更 (本システムは中性子とガンマ線)
- ④ 本システム特有の用語への置き換え、変更
- ⑤ 性能を特定する部分は定義をそのまま又は必要に応じ数値を変更して適用。

### ① 照射野内線量分布試験

- ・熱中性子等価線量率  $T1 > \blacksquare$  mGy-Eq/min

T1 はピーク線量率であり、IAEA-TECDOC-1223 の 1.2 項で言及されている熱外中性子束  $1 \times 10^9 / \text{cm}^2/\text{s}$  に対して、血中の平均ホウ素濃度を 25 ppm、T/N 比 3.5 と設定すると、ピーク線量率として  $\blacksquare$  mGy-Eq/min が得られ、これを T1 の下限として設定した。

- ・  $T2/T1 > \blacksquare$ 、 $T3/T1 > \blacksquare$ 、 $T4/T1 > \blacksquare$

原子炉 BNCT の治療計画実施で実績のある臨床医及び医学物理士の意見に基づき、T2、T3 及び T4 は、臨床使用において実際に用いられる治療可能な範囲として設定されている。

治療可能な範囲としては、腫瘍に対する等価線量率（物理線量率に生物学的効果を加味した線量率。以下同じ。）が、正常細胞に対する等価線量率の  $\blacksquare$  倍程度となることを目安とした。腫瘍に対する CBE を 4.0、正常細胞（脳）に対する CBE を 1.34、T/N 比を 3.5 とすると、ホウ素のみによる等価線量率は、腫瘍では正常細胞に対して約 10 倍となる。各リファレンスポイントで治療可能な線量となるためには、ピーク位置（T1）の熱中性子束を基準として、最低でも T1 の  $\blacksquare$  の熱中性子束が必要ということになる。したがって、治療可能な範囲のポイント（T2、T3 及び T4）の熱中性子束が T1 の  $\blacksquare$  程度必要であるとして当該基準を設定した。

- ・  $T5/T1 \leq \blacksquare$

T5 は、中心軸ファントム表面における熱中性子等価線量率であり、皮膚に対する線量率の指標として用いることができる。正常皮膚（T2<sup>\*</sup>）に対する CBE を 2.5、ピーク位置（T1）の正常細胞（脳）に対する CBE を 1.34 とすると、同じ熱中性子束に対しては、ホウ素のみによる等価線量率は約 2 倍になる。正常皮膚（T5）がピーク位置（T1）の正常細胞と同等の等価線量率となるためには、ピーク位置（T1）の熱中性子束を基準として、T1 の  $\blacksquare$  以下の熱中性子束にしなければならない。したがって、正常皮膚（T5）の熱中性子束が T1 の  $\blacksquare$  以下であることが必要として当該基準を設定した。

- ・  $G1/T1 \leq \blacksquare$

G1 は中心軸上  $\blacksquare$  mm 深部におけるガンマ線束であり、ガンマ線によるバックグラウンド線量の指標に用いることができる。中心軸上  $\blacksquare$  mm 深部は、熱中性子束、ガンマ線束ともに、それらの線量率分布のピーク位置にほぼ等しくなっている。安全性の観点から、ガンマ線線量の最大値は、正常組織でのホウ素線量の最大値と同等以下であるべきとした。ここで、窒素線量の RBE を 2.9、正常細胞に対する CBE を 1.34、血中のホウ素濃度を 25 ppm とすると、ホウ素線量率は、以下のとおり、同じ熱中性子束に対して、熱中性子等価線量率（窒素線量率）の  $\blacksquare$  倍程度と算出される（ホウ素線量：窒素線量 =  $\blacksquare$ ）。

$$D(N) = \blacksquare \\ = \blacksquare$$

= [REDACTED]

D(N)：熱中性子等価線量率（窒素線量率）

窒素濃度：0.02（人体における窒素原素の比率（重量比））

$\phi(\text{th})$ ：熱中性子束

D(B) = [REDACTED]  
= [REDACTED]  
= [REDACTED]

D(B)：ホウ素線量率

ホウ素濃度：ppm =  $\mu\text{g/g} = 1.0\text{E-6}$

ガンマ線量についても窒素線量と同様に考え、前述した「ガンマ線線量の最大値は、正常組織でのホウ素線量の最大値と同等以下」とすると  $G1/T1 \leq$  [REDACTED] となる。判定基準は安全側的に考えて、ガンマ線束を熱中性子束のピーク値の [REDACTED] 倍以下であるように設定した。

・  $F1/T1 \leq$  [REDACTED]

F1 は中心軸上表面における高速中性子束であり、高速中性子によるバックグラウンド線量の指標に用いることができる。通常、高速中性子による線量率分布のピーク位置は、中心軸上表面になる。安全性の観点から、高速中性子線量の最大値は、正常組織でのホウ素線量の最大値と同等以下であるべきとした。G1/T1 の設定根拠と同様に、判定基準は安全側的に考えて、ガンマ線束\*を熱中性子束のピーク値の [REDACTED] 倍以下であるように設定した。

## ② 照射野外線量分布試験

医用電子加速装置の安全性に関する公的規格（JIS Z 4705:2006（IEC 60601-2-1: 1998, IEC 60601-2-1:1998/AMENDMENT 1:2002））の「29.3.2 領域 M の外側の漏れ放射線」 a)、b) の考え方を参考にしている。本システムでは、治療放射線が中性子線であるため、漏れ線量として中性子線とガンマ線を合わせて等価線量として評価している。

総合機構は、申請者の説明に対して以下のように考えた。

照射野外線量分布試験について、医用電子加速装置の安全性に関する公的規格（JIS Z 4705:2006（IEC 60601-2-1: 1998, IEC 60601-2-1:1998/AMENDMENT 1:2002））の考え方を参考として設定されている。本システムに適用できない箇所については、IAEA-TECDOC-1223 や原子炉 BNCT の治療計画実施で実績のある臨床医及び医学物理士の意見に基づき、臨床使用において実際に用いている治療可能な範囲を基準値として採用している。中性子照射装置については、現在公的な規格がないことから、引用できる公的規格を基に臨床現場で実使用されている基準を採用する規格の作成方法は致し方ないと考えた。



したがって、総合機構は、本システムの放射線に関する安全性の試験における判定基準について、申請者の説明を了承した。

また、照射野外でのバックグラウンド線量のバイオドシメトリーに関する試験において、当該試験が右側頭葉に悪性腫瘍が存在することを想定して実施されているため、頭頸部癌においても当該試験結果を準用でき、安全性の評価が可能であるかどうか申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本試験では、右側頭葉における悪性腫瘍への照射を想定していたため、照射野外で線量が最も高い部位は、頭部と最も近接している首部であった。一方で、頭頸部癌を想定する場合、首部が照射野内に入り、照射野外のうち最も線量が高くなると想定される部位は照射口から近い頭部となる可能性が高い。したがって、頭頸部癌を想定する場合、本試験によって得られた首部への線量と同等の線量が頭部に照射されると想定される。頭部と首部の耐用線量は同等であることから、本試験の結果により、頭頸部癌に照射する際の照射野外被ばく線量の評価を行うことは可能と考える。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

また、放射化された装置、建屋、空気、冷却水（加速器及びターゲット）等の処理対応について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本システムの稼働により発生した放射化物については、放射性同位元素等の規制に関する法律（昭和 32 年法律第 167 号。以下「放射性同位元素等規制法」という。）、医療法（昭和 23 年法律第 205 号）等の規定に基づき、実施施設の責任において廃棄等の管理がなされる。

総合機構は、放射化物の処理対応について、医療現場で必要な措置が講じられるように添付文書においても適切に情報提供するように指示し、申請者はこれに対応した。

以上を踏まえ、総合機構は、放射線に関する安全性に関する資料について審査した結果、了承できるものと判断した。

## 5) 機械的安全性

### <提出された資料の概略>

本システムの機械的安全性に関する資料として、JIS T 0601-1 : 2017 (IEC 60601-1:2005) 及び JIS T 0601-2-64 : 2016 (IEC 60601-2-64:2014) ) を引用している ENC00001 の各要求事項を満足していることを示す資料が提出された。また、患者が接触する可能性がある治療台について、患者サポート試験（静的／動的）に関する資料が追加で提出された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、機械的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## 6) 安定性及び耐久性

### <提出された資料の概略>

本システムは、滅菌処理等が必要な医療機器ではなく、運転中及び運転停止時においても保存・貯蔵等の処理を必要とするものではない。また、システムを構成する部品類（消耗品を除く。）に寿命が規定されているものではなく、消耗品等の定期交換及び定期的な保守点検で本品の性能が確保できる。

以上のことから、安定性及び耐久性に関する資料の添付と本項の記載を省略された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、具体的な消耗品と交換期間について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本システムの使用により消耗する代表的な部品はイオン源のフィラメント、サイクロトロンของストリッパフォイル及び中性子発生ターゲットである。イオン源フィラメントについては、XXXXXXXXXX時に交換する。ストリッパフォイルは、XXXXXXXXXXに交換する。中性子発生ターゲットについては、XXXXXXXXXX前に交換する。その他、有機材料等で使用時間に応じて劣化していくと考えられる部品については、上述と同様、開発時の使用実績等に基づき安全側を考慮して交換周期を定め、予防的に交換することを取扱説明書、保守契約書等により使用者に情報提供される。

総合機構は、申請者の説明について、特段の問題はないと判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

## 7) 本プログラムの安全性を裏付ける試験

### <提出された資料の概略>

本プログラムの安全性を裏付ける試験に関して、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及びデータ転送の正確さが、放射線治療計画システムの安全要求事項を定めた規格（JIS Z 4715:2011（IEC 62083:2000））に適合していることを示す資料が提出された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本プログラムの安全性を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

以上を踏まえ、総合機構は本品の安全性を裏付けるための試験に関する資料について、特段の問題はないと判断した。

### (3) 機器の性能を裏付けるための試験

#### ● BNCT 治療システム NeuCure

##### 1) 線量モニタシステムの再現性と校正の安定性

###### <提出された資料の概略>

本システムの線量モニタシステムの再現性及び校正の安定性に関して、ENC00002 及び設定した規格 (1) 性能及び安全性に関する規格<総合機構における審査の概要>参照) に適合していることを示す資料が提出された。

金線放射化法による熱中性子線測定を使用し、本システムの線量モニタシステムの再現性及び安定性が評価されている。BNCT では、熱中性子による線量の寄与が大きいため熱中性子を測定し評価している。ファントムの中心軸上の複数点で熱中性子線量を $\blacksquare$ 回測定し、得られた結果から、変動係数及び変動係数の最大値と最小値の最大差 (以下「変動係数最大差」という。) を算出し、変動係数から再現性、変動係数最大差から安定性を評価した。結果は、変動係数の最大値 $\blacksquare$ %、変動係数最大差の最大値 $\blacksquare$ %であった。また、測定が安定している $\blacksquare$ mm 深をリファレンスポイントとしたとき、リファレンスポイントでの変動係数及び変動係数最大差は、基準値に適合した。

###### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、金線放射化法による熱中性子線量率の算出方法について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

中性子が照射された金試料の放射化量から、反応率を介して中性子束を算出することができる。金元素 ( $^{198}\text{Au}$ ) は熱中性子から 100 eV 程度の熱外中性子までの範囲で高い中性子反応断面積 (図 16 参照) を持つことから、中性子が照射された金試料の放射化量を測定することで、その範囲のエネルギースペクトルの中性子に対する反応率が得られる。一方、カドミウムは主に熱中性子を吸収する特徴があるため (図 16 参照)、カドミウム製カバーをした金試料を用いて同様の測定をすることで、同じスペクトルの中で熱外中性子 (1 eV 以上) エネルギーの中性子のみによる反応率を得られる。これらの結果からカドミウム比という値を介して、熱中性子束を得ることができる。この熱中性子束から、線量換算係数 (カーマ係数) を用いて等価線量率を得る。

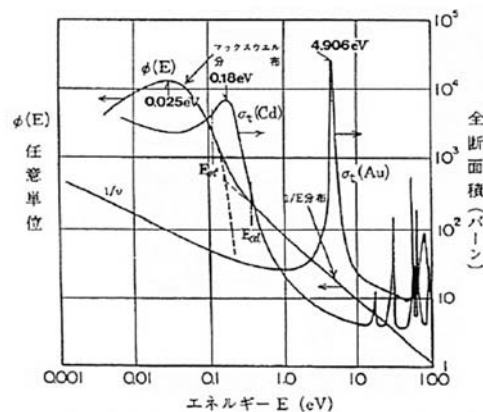


図 16 熱中性子炉の中性子スペクトルとカドミウム及び金の全断面積のエネルギー依存性<sup>10</sup>

換算手順は以下のとおりである。

- 1) 放射化した金試料について、重量  $W$  [g] を測定する。
- 2) 放射化した金試料について、412 keV ガンマ線の計数  $C$  [counts] を測定する。この時、開始時間、終了時間、計測システムの実時間及び不感時間を除いた計数時間を記録する。
- 3) 以下の式を用いて、実時間、計数時間及び計数から実計数  $C_{\text{real}}$  を算出する。

$$C_{\text{real}} = \frac{\text{real\_time}}{\text{live\_time}} C$$

real\_time : ガンマ線測定の実時間 [s]

live\_time : ガンマ線測定時の、計測システムの不感時間を除いた計数時間 [s]

- 4) 以下の式を用いて、冷却時間及び測定時間の補正ファクタ  $A$  を求める。

$$A = e^{-\lambda T_c} (1 - e^{-\lambda T_m})$$

$$T_c = \text{meas\_start\_time} - \text{ir\_end\_time}$$

$$T_m = \text{real\_time}$$

meas\_start\_time : ガンマ線測定開始時刻

ir\_end\_time : 照射終了時刻

$\lambda$  :  $2.997\text{E-}6$  [s]<sup>-1</sup> <sup>198</sup>Au の崩壊定数

- 5) 以下の式を用いて、トレンドデータ等照射電荷量の時間情報から、生成核の減衰を考慮した換算電荷量  $Q_{\text{corr}}$  を得る。ここで、 $\Delta t$  はデータの 1 区間の秒数 (データ保存機能の設定による)、 $n$  は照射中のトレンドデータの個数、 $i$  はデータの番号を示し  $Q_i$  は  $i$  番目のデータの電荷量を表す。

$$Q_{\text{corr}} = \frac{1}{\lambda} \sum_{i=1}^n \frac{Q_i}{\Delta t} (1 - e^{-\lambda \Delta t}) e^{-\lambda(n-i)\Delta t}$$

- 6) 以下の式から、金の原子核数  $N$  を得る。

$$N = \frac{W}{A_{\text{Au}}} \times N_A$$

$A_{\text{Au}}$  : 196.97 (金の原子量)

$N_A$  :  $6.02\text{E}+23$  [atoms/mol] (アボガドロ数)

- 7) 以下の基本式を用いて反応率  $R$  [C] を得る。カドミカバーの無い場合の  $R_{\text{Au}}$ 、ある場合の  $R_{\text{Cd}}$  両

方について、それぞれ算出した  $C_{\text{real}}$ 、 $A$ 、 $N$ 、 $Q_{\text{corr}}$  を用いて得る。

$$R = \frac{C_{\text{real}}}{\varepsilon_{412} \gamma A Q_{\text{corr}} N}$$

$$R_{\text{Au}} = \frac{C_{\text{real\_Au}}}{\varepsilon_{412} \gamma A_{\text{Au}} Q_{\text{corr\_Au}} N_{\text{Au}}}$$

$$R_{\text{Cd}} = \frac{C_{\text{real\_Cd}}}{\varepsilon_{412} \gamma A_{\text{Cd}} Q_{\text{corr\_Cd}} N_{\text{Cd}}}$$

$\varepsilon_{412}$  : 412 [keV] ガンマ線の検出効率 (標準線源を用いて別途測定)

$\gamma$  : 0.9562 ( $^{198}\text{Au}$  の 412 [keV] ガンマ線の放出比率)

8) 以下の式から、カドミウム比  $CR$  を算出する。

$$CR = \frac{R_{\text{Au}}}{R_{\text{Cd}}}$$

9) 以下の式から、熱中性子の反応率  $R_{\text{thermal}}$  [/s/mA] を得る。

$$R_{\text{thermal}} = R_{\text{Au}} \left(1 - \frac{1}{CR}\right) / 1000$$

10) 以下の式から、熱中性子束  $\Phi$  [/s/cm<sup>2</sup>/mA] を得る。

$$\Phi = \frac{R_{\text{thermal}}}{f \sigma}$$

$f$ : 金自身による自己遮蔽率

$\sigma$ :  $^{197}\text{Au}(n,\gamma)^{198}\text{Au}$  の反応断面積 [cm<sup>2</sup>]

11) 以下の式から、熱中性子線量率  $DR_{\text{thermal}}$  [Gy-Eq/h/mA] を得る。

$$DR_{\text{thermal}} = \Phi \times 3600 \times K_n \times N \times RBE_{\text{thermal}}$$

$K_n$  : 6.78E-12 [Gy/cm<sup>2</sup>] 中性子束から等価線量へのカーマ係数

$N$  : 0.02 人体における窒素原素の比率 (重量比)

$RBE_{\text{thermal}}$  : 2.9 [Gy-Eq/Gy] 熱中性子の生物学的効果比

総合機構は、申請者の説明を了承した。

また、総合機構は、試験結果について以下のように考えた。

本試験において、深さ 0 mm（表面）のみで大きな変動係数及び変動係数最大差となっている。これは、表面では速中性子の存在割合が多いこと、ビルドアップ領域であること、及び低い線量域であるため金試料の設置誤差が線量に与える影響が大きいことにより、表面付近が測定誤差が生じやすい箇所であることが一因であると考えられた。また、一般的に金線放射化法による熱中性子の測定精度は、 $1\sigma=5\%$  程度であると報告されていることから、一般的な線形加速器における X 線の測定精度より大きくなると想定され、現時点での科学水準を考慮すると致し方ない。変動係数の算出の際には、線量モニタ単位に対する比を用いるため、低い線量では相対誤差が大きくなる。絶対誤差で比較するとファントム表面では、最大で■■■■ Gy-Eq であり、他の深さでの測定値の絶対誤差と違いはなく、臨床的にも許容ができる誤差と考えた。また、最大線量となる深さにおける試験結果は、設定した規格値内であったため、妥当な結果であると考えた。

以上を踏まえ、総合機構は、線量モニタシステムの再現性及び校正の安定性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## 2) 線量モニタシステムの直線性

### <提出された資料の概略>

本システムの線量モニタシステムの直線性に関して、ENC00002 及び設定した規格 ((1) 性能及び安全性に関する規格<総合機構における審査の概要>参照) に適合していることを示す資料が提出された。

金線放射化法による中性子線測定を使用し、本システムの線量モニタシステムの直線性が評価されている。ファントムの中心軸上の複数点で陽子電荷量を変化させながら測定し得られた中性子反応率の結果から、線形近似による計算値と実測値の偏差を算出し直線性を評価している。このとき、前述の 1)の試験方法とは異なり、カドミウム製カバーをした金試料を使用していないため、熱外中性子を含む中性子反応率に基づく評価となっている。陽子電荷量を変化させた場合においても中性子のエネルギープロファイルは一定であり、熱中性子と熱外中性子の割合は一定となることから、当該評価により熱中性子に関するモニタシステムの直線性を評価することができる。結果は、最大偏差■■■■%であった。また、最大線量となる深さ■■■■ mm の点における偏差は、基準値に適合した。

### <総合機構における審査の概要>

試験結果は、一般的な線形加速器の値より大きくなるが、前述のとおり ((1) 性能及び安全性に関する規格<総合機構における審査の概要>を参照) 審査の過程で設定された規格値の範囲内であるため、線量モニタシステムの直線性に問題はないと考えられた。

以上を踏まえ、総合機構は、線量モニタシステムの直線性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### 3) 線量分布測定

#### <提出された資料の概略>

本システムの線量分布測定に関して、ENC00002 及び(1) 性能及び安全性に関する規格<総合機構における審査の概要>に記載される規格に適合していることを示す資料が提出された。

水ファントムを使用し、ビーム軸及びビーム軸に対して直交する 2 断面で、金による熱中性子測定結果から得られた深部線量図及び等線量曲線（開口直径 100 mm）は、図 17、図 18 及び図 19 である。線量分布測定結果は、すべて基準値に適合した。

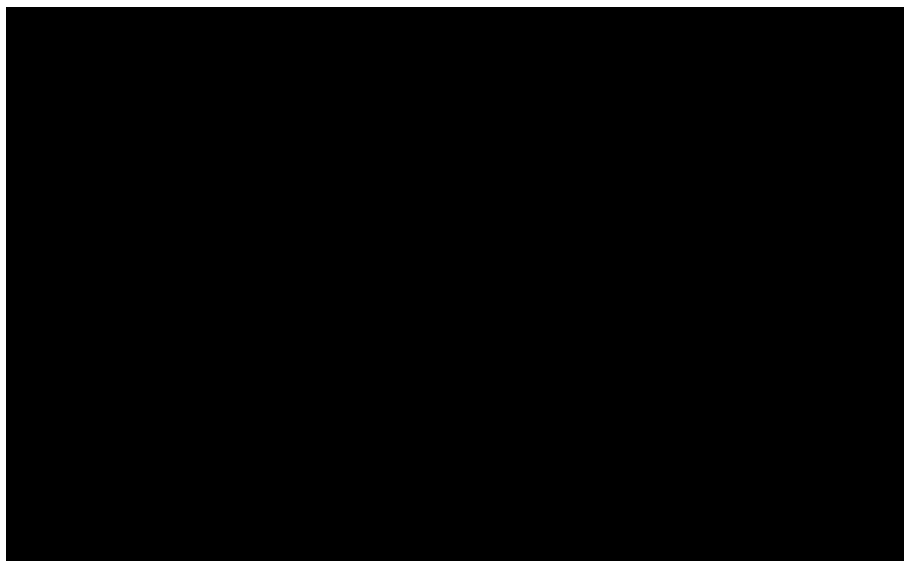


図 17 深部線量図

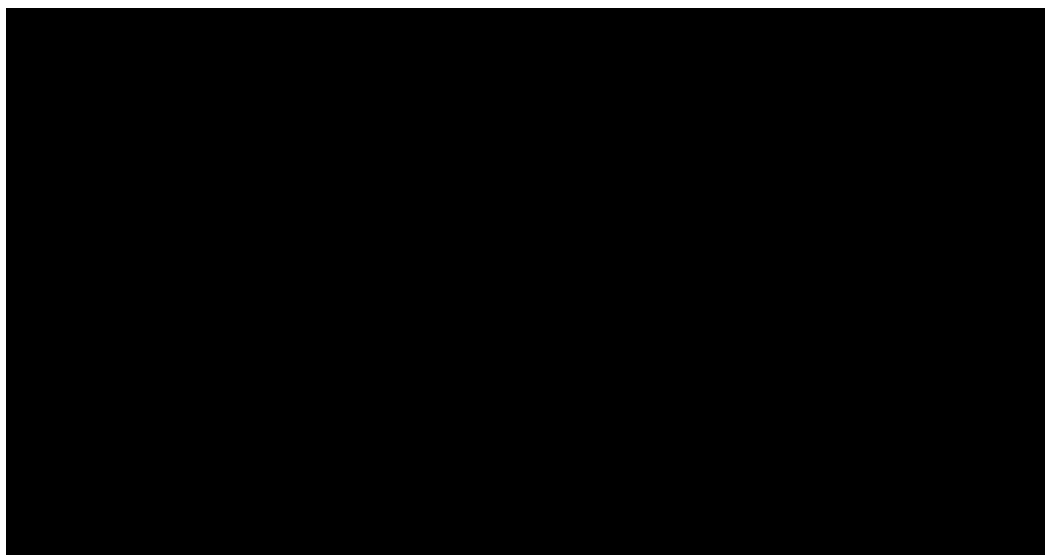


図 18 等線量曲線図



図 19 10 mm 深での等線量曲線図

#### <総合機構における審査の概要>

前述のとおり (1) 性能及び安全性に関する規格<総合機構における審査の概要>を参照) 審査の中で定量的な規格が設定され、その規格内の範囲の結果であったため、総合機構は、線量分布測定に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### 4) ピーク線量測定試験

##### <提出された資料の概略>

本システムの熱中性子線のピーク線量測定に関して、ENC00002 ((1) 性能及び安全性に関する規格<総合機構における審査の概要>を参照) に適合していることを示す資料が提出された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、ピーク線量測定に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### 5) 照射系性能試験

##### <提出された資料の概略>

本システムの照射系 (治療室治療台、シミュレーション室治療台、遮蔽ブロック、可動シールド、ターゲット交換装置、レーザーポインター及びターゲット) 性能及び照射停止時線量に関して、判定基準に適合していることを示す資料が提出された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、照射停止時の本システム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。)、保守維持管理等に従事する放射線業務従事者等への被ばくに対する安



全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本試験において、照射完了15分後に可動シールドを開いた状態で、可動シールド表面からビーム軸下流側1 mの位置における残留放射能を測定した。基準値は、以下の理由により100  $\mu\text{Sv/h}$  以下と定めた。測定結果は14  $\mu\text{Sv/h}$ であり、15分後では基準値以下の被ばく線量になることが示された。また、実際には、照射完了後、治療寝台を照射軸方向に退避した後、自動で可動シールドが閉まるものとなっているため、より被ばく線量は低いものと推測される。

基準値の100  $\mu\text{Sv/h}$  は、次のように仮定し設定した。

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

総合機構は、申請者の説明を了承した。

また、総合機構は、緊急対応時に想定される医療従事者の被ばく線量について申請者に追加で見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

緊急時には患者及び医療従事者の安全を優先して対応することが原則となる。治療室内で患者の様態が急変し、医療従事者による対応が必要になった場合は、直ちに照射を停止し、遮蔽扉を開けて患者の対応を行う。治療台を移動させず治療室内で対応するか、準備室へ移動させて対応するかの判断は緊急度により治療責任者（医師）が判断し、緊急度が低い場合は、治療台を治療室から移動させて対応を行う。治療室内で対応することになった場合、従事者の被ばく線量が高くなることが想定されるため、治療室内での作業は5分以内で終わることを目安とすると作業終了時の積算被ばく量は30  $\mu\text{Sv}$ であった（「(4)その他設計検証に関する試験 1)その他、安全性を確認する試験」において提出）。年間600人の患者全員で緊急時の対応が生じたとすると、医療従事者の年間被ばく線量は、18 mSv/年となる。したがって、患者全員で緊急対応が必要だったとする安全側で考慮した場合においても、放射線診療従事者の実効線量限度50 mSv/年（100 mSv/5年）を下回ることが想定されるため問題とされない被ばく量と考えられる。

中性子は、加速器運転に伴う陽子ビームとターゲットの反応でのみ発生する。照射終了により中性子の発生は止まり、治療室に残留する中性子については空気や壁の構成元素に吸収され、数秒で消滅する。そのため、照射終了後の中性子のモニタリングの必要はなく、空間線量についてはエリアモニタ（室内及び排気口）、サーベイメータ等を利用することで対応できる。また、中性子を発生する残留放射性核種も生成しないため、中性子を残留放射線として考慮する必要はないと考える。個人の被ばく線量については、ガンマ線、中性子測定用のポケット線量計等により管理する。上述の緊急時の対応方法等は、装置の取扱説明書にて使用者に情報提供される。

以上を踏まえ、総合機構は、照射系性能に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。また、総合機構は、医療従事者への被ばくを常に合理的に実行可能な限り適切に低減するための申請者としての具体的な対応について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

医療従事者の被ばくを合理的に実行可能な限り低減するために、以下を実施する。

- ・中性子照射後の時間経過による残留放射線のデータを実施施設へ提供する。
- ・緊急時の推定被ばく線量データを実施施設へ提供する。
- ・実施施設の漏洩放射線量（放射線同位元素等規制法、医療法等に基づき管理）等で、異常等が見られたと連絡があった場合は、優先的に対応する。

総合機構は、医療従事者の被ばくに対して、引き続き必要な措置を講ずるように承認条件4（本システム）として付すことが適切と判断した上で、申請者の説明を了承した（ICRP publication 60 (1990)<sup>11</sup>, ICRP publication 73 (1996)<sup>12</sup>における「個人の線量限度」）。

## 6) 荷電粒子線の電荷量モニタの測定精度

### <提出された資料の概略>

本システムの陽子ビームの電荷量モニタの測定精度に関して、医用電子加速装置の安全性に関する公的規格（JIS Z 4705:2006（IEC 60601-2-1:1998, IEC60601-2-1:1998/AMENDMENT 1:2002））に示される規格値に適合していることを示す資料が提出された。

### <総合機構における審査の概要>

本システムは、陽子ビーム電流を測定する2つの線量モニタシステム（主線量モニタシステム：DCCT（図20）、副線量モニタシステム：荷電変換装置（ストリッピングフォイル）（図21））が各陽子ビーム輸送ルート毎に設置されている。DCCTはターゲットの上流に設置されており、荷電変換装置（フォイルストリッパ）はサイクロトロン陽子取り出し位置に設置されている。本システムは、これら線量モニタシステムを利用して常時陽子ビームの電荷量を測定することで発生する中性子束も間接的に監視している。

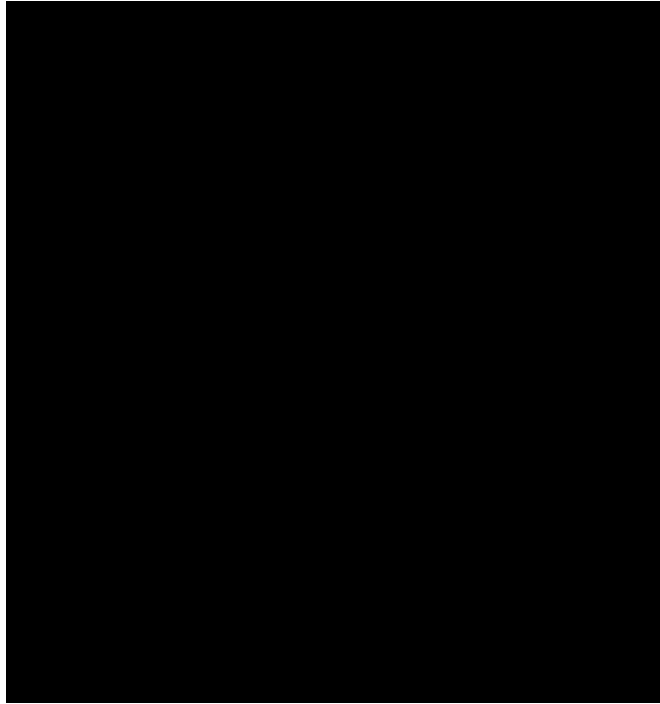


図 20 主線量モニタシステム (DCCT) (赤枠)

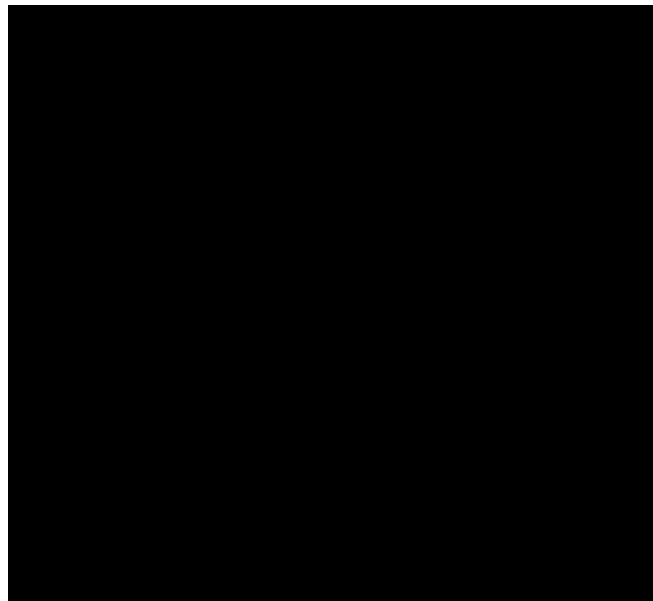


図 21 副線量モニタシステム (ストリップングフォイル) (赤枠)

申請者は、中性子照射装置から発生する中性子束の監視方法について以下のように説明している。

中性子は電荷を持たないため、中性子束を精度・再現性良くリアルタイムで測定することは確立した手法がなく困難である。一方で、中性子に変換する前の陽子ビーム電流は、リアルタイムで測定することが可能である。陽子から中性子が発生する過程は核反応であり、入射する陽子と生成される中性子の個数の関係は常に一定である。つまり、陽子ビーム電流と中性子束は比例関係にあるため、陽子ビーム電流を監視することで発生する中性子束を監視することは可能である。

また、中性子の照射量はあらかじめ設定された線量モニタ値までカウントアップされ、主・副いずれかの値が設定値になった時点で自動停止する。タイマーも追加されており、主・副の線量モニタで停止しなかった場合には、タイマー時間（設定した照射時間）の到達により停止する。なお、主線量モニタシステムが計測できなくなった場合でも、一般的な粒子線治療装置と同様、副線量モニタシステム単独で、設定照射量の 110%に達すると照射を終了するようになっている。

総合機構は、申請者の説明に対して以下のように考えた。

一般的なリニアックは、ターゲットの下流にモニタ線量計（電離箱線量計）がありターゲットから発生したエックス線の照射量をリアルタイムに直接監視しているが、中性子は電荷を持たないため、電離箱線量計での計測が不可能である。現在、熱中性子を測定する方法としては、金線放射化法が一般的である。この手法は、照射された金線をガンマ線スペクトル計測装置に移して金線の放射化により発生するガンマ線を測定して間接的に熱中性子を測定するため、当該方法ではリアルタイムで熱中性子を測定することはできない。リアルタイムに中性子フルエンスを測定できる手法として微小シンチレータを用いたファイバー型検出器を利用する手法が提案されているが、現状は開発段階である。したがって、本システムの使用前に金線放射化法によりベリリウムターゲットの劣化がないことを確認した上で、陽子ビームをリアルタイムでモニタリングすることで、発生する中性子を監視することは現時点では妥当と考える。2つの線量モニタシステムの測定精度は、本試験により評価され、電荷量モニタに模擬ビーム電流を供給し、表示値が実際に供給した電流値を適切に設定された規格内で示していることが確認されている。また、線量モニタシステムの冗長性が粒子線治療装置の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項を定めた規格（JIS T 0601-2-64：2016）に適合していることが確認されている。以上より、発生する中性子の線質が常に一定であることに加え、健全性の高い2つの線量モニタシステムにより陽子ビーム電流を精度良く測定できることが示されていることから、中性子照射装置から発生する中性子束も間接的であるが適切に監視できている。

また、総合機構は、これら線量モニタシステムの校正方法及び校正頻度等の品質管理の使用者への情報提供について確認したところ、申請者は、取扱説明書（装置の QA 手順書）にて使用者に情報提供される旨を回答した。

以上を踏まえ、総合機構は、荷電粒子線の電荷量モニタの測定精度に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## 7) 照射野サイズ

### <提出された資料の概略>

本システムの照射野サイズ（コリメータの開口直径：100 mm、120 mm及び150 mm）に関して、設定した規格（(I) 性能及び安全性に関する規格<総合機構における審査の概要>参照）に適合していることを示す資料が提出された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、照射野サイズ（コリメータの開口直径）に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## 8) 陽子ビーム連続照射時間

### <提出された資料の概略>

本システムの陽子ビーム連続照射時間<sup>xviii</sup>に関して、                    時間安定して照射できることを示す資料が提出された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、陽子ビーム連続照射時間に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## ● BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン

## 9) 線量分布計算機能（データ取得機能、BNCT 線量計算機能、データ出力機能）

### <提出された資料の概略>

本プログラムの線量分布計算機能（データ取得機能、BNCT 線量計算機能、データ出力機能）に関して、治療計画データを取得し、BNCT により患者体内に与えられる線量分布を計算、その計算結果を併用放射線治療計画システムが読込可能な DICOM ファイルとして出力できることを示す資料が提出された。また、RayStation と併用した時に、図 10 に記載される処理フローが適切に実施できることを示す資料も提出された。

### <総合機構における審査の概要>

本プログラムでは、患者の受ける等価線量として、ホウ素線量、水素線量、窒素線量及びガンマ線量を評価すると規定されている。総合機構は、当該根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

中性子（速中性子、熱外中性子及び熱中性子）のエネルギーの違いによる人体への影響は図 22 で確認することができる。図 22 では、100 eV 付近を境として、同じ中性子束に対しては、低エネルギー側は窒素線量が、高エネルギー側は水素線量が支配的になることが分かる。

---

<sup>xviii</sup> 連続照射時間は、これまでの臨床経験等に基づき採用した投与方法において、ほぼすべての症例で照射時間は 1 時間以内であったことから、安全側を考慮し、                    時間とした運転が検証された。

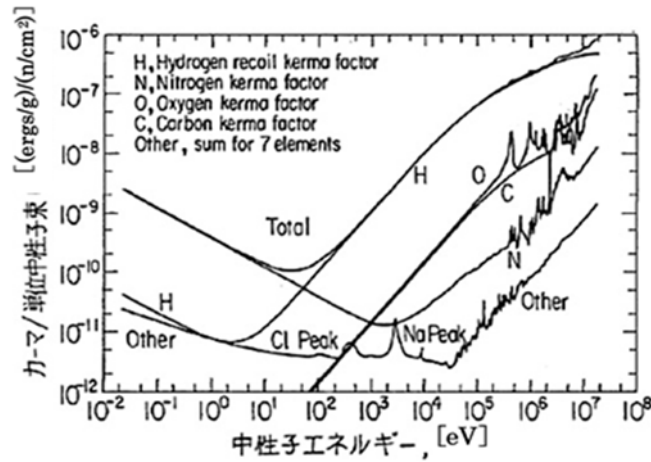


図 22 生体組織に対するカーマ因子<sup>13</sup>

(縦軸はカーマ係数と熱中性子束の比率 (吸収線量に関する数値)、横軸は中性子エネルギー)

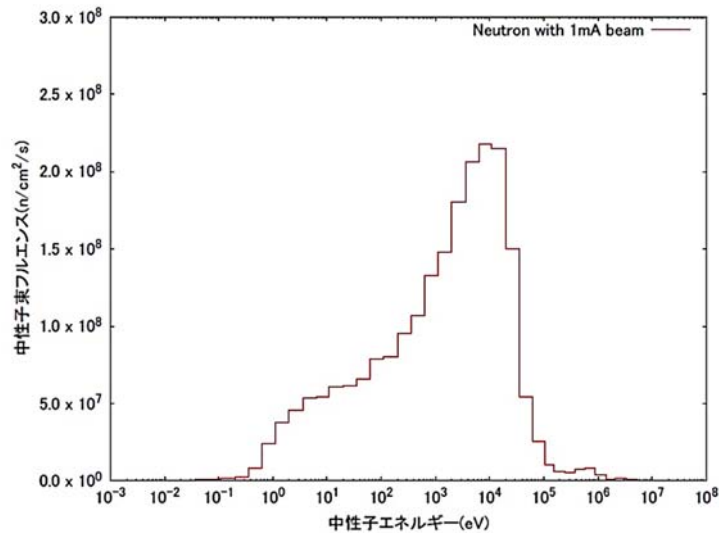


図 23 本システムから照射される中性子スペクトル

速中性子による核反応については、以下のような特徴を有している (②は、中性子の速度によらず成立する関係)。

- ① 本システムでは、ターゲットとコリメータの間に減速材を配しているため、本システムから照射されるコリメータ位置における中性子スペクトルには、1 MeV を超えるエネルギーの中性子はほとんど存在していない (図 23)。

したがって、速中性子による核反応において考慮すべきエネルギー範囲は、おおむね 1 MeV 以下に限定される (中性子反応断面積は、一般に、核種、核反応の種類及びエネルギー値によって異なる値を取る。)

- ② 核反応 (弾性散乱を含む。) の発生確率は、体内構成元素のうち数密度の高い原子核ほど大きい (体内構成元素のうち、数密度が最大の原子核は水素原子核)。
- ③ 核反応のうち、反跳反応については、軽い原子核 (中性子の質量に近い質量の原子核をいう。水素原子核などが該当する。) ほど起こりやすく、反跳反応を起こさなかった速中性

子は、弾性散乱を繰り返してそのエネルギーを失い、熱外中性子、いずれは熱中性子になる。

- ④ 反跳反応の結果、周囲に与える物理線量は、原理上、重い原子核では（飛程が短くなることから）小さくなる。
- ⑤ 核反応のうち、吸収反応については、弾性散乱と比較して中性子反応断面積が小さい（核反応の発生確率が小さい。）

以上より、速中性子による核反応については、質量がほぼ中性子に等しく、体内構成元素の中で数密度が最も高い原子核である水素原子核（陽子）との反応による影響がほとんどで、水素線量を評価すれば十分と考えられる（水素以外の原子核との反応は無視できる。）

熱外中性子の核反応については、速中性子と同様、熱外中性子が体内の水素原子核と弾性散乱を繰り返し、減速され、いずれ熱中性子となることから、熱中性子の核反応と合わせて評価する。弾性散乱でエネルギーを受けとった水素原子核は、速中性子起因のものと比較してその運動エネルギーは小さいが、反跳陽子として水素線量に含まれることになる。

熱中性子による核反応は、図 22 にあるように、窒素との反応によるものが主であるが、これ以外にも、種々の核種と吸収反応（中性子捕獲反応）を起こすことが知られている。ICRP publication 23 「Report of the Task Group on Reference Man」 (1975)<sup>14</sup>及び ICRU report 44 「Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurements」 (1989)<sup>15</sup>の人体組成の数値を参考に、発生する核反応を評価すると表 4 となる。本プログラムのモンテカルロシミュレーションでは、設定した輪郭情報に対する人体構成元素として、ICRU report 46 「Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues」 (1992)<sup>16</sup>を参照している。ICRU report 46 は、ICRU report 44 に記載される人体構成元素を参照としている。したがって、表 4 に記載される人体構成元素は、本プログラム内で考慮される人体構成元素を網羅している。表 4 に記載される生成核種は、ほとんどがガンマ線を発生するものであり、窒素 ( $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ) のみ陽子を生成する反応であることから、熱中性子によって引き起こされる核反応としては、窒素線量とガンマ線量を評価すればよい。

したがって、体内における吸収線量の評価については、ホウ素線量に加え、水素線量、窒素線量及びガンマ線量を考慮すればよい。

表4 熱中性子と人体構成元素の反応

元素	人体内存在比[%]	反応式	生成核	中性子反応断面積[barns]※1	人体1g当の生成核重量[g]	人体1g当の生成核数
16O	6.13E+01	16O (n,γ) 17O	17O	1.80E-04		
17O	2.50E-02	17O (n,γ) 18O	18O	3.70E-03		
18O	1.40E-01	18O (n,γ) 19O	19O	1.60E-04		
12C	2.26E+01	12C (n,γ) 13C	13C	3.30E-03		
13C	2.70E-01	13C (n,γ) 14C	14C	1.40E-03		
1H	1.00E+01	1H (n,γ) 2H	2H	3.20E-01		
2H	3.00E-03	2H (n,γ) 3H	3H	5.30E-04		
14N	2.60E+00	14N (n,p) 14C	14C	1.80E+00		
15N	1.00E-02	15N (n,p) 15C	15C	0.00E+00		
40Ca	1.40E+00	40Ca(n,γ)41Ca	41Ca	3.90E-01		
42Ca	9.70E-03	42Ca(n,γ)43Ca	43Ca	6.60E-01		
43Ca	2.10E-03	43Ca(n,γ)44Ca	44Ca	6.00E+00		
44Ca	3.30E-02	44Ca(n,γ)45Ca	45Ca	8.60E-01		
46Ca	1.00E-04	46Ca(n,γ)47Ca	47Ca	7.20E-01		
48Ca	3.20E-03	48Ca(n,γ)49Ca	49Ca	1.10E+00		
31P	1.10E+00	31P(n,γ)32P	32P	1.60E-01		
32S	1.90E-01	32S(n,γ)33S	33S	5.10E-01		
33S	1.50E-03	33S(n,γ)34S	34S	3.40E-01		
34S	8.90E-03	34S(n,γ)35S	35S	2.20E-01		
36S	4.00E-05	36S(n,γ)37S	37S	1.40E-01		
39K	1.90E-01	39K(n,γ)40K	40K	2.00E+00		
40K	2.00E-05	40K(n,γ)41K	41K	2.90E+01		
41K	1.40E-02	40K(n,γ)42K	42K	1.40E+00		
23Na	1.40E-01	23Na (n,γ) 24Na	24Na	5.10E-01		
35Cl	1.00E-01	35Cl(n,γ)35Cl	36Cl	4.20E+01		
37Cl	3.40E-02	37Cl (n,γ) 38Cl	38Cl	4.20E-01		
24Mg	2.10E-02	24Mg(n,γ)25Mg	25Mg	5.10E-02		
25Mg	3.00E-03	25Mg(n,γ)26Mg	26Mg	1.90E-01		
26Mg	3.00E-03	26Mg(n,γ)27Mg	27Mg	3.82E-02		
54Fe	3.00E-03	54Fe(n,γ)55Fe	55Fe	2.25E+00		
56Fe	6.00E-03	56Fe(n,γ)57Fe	57Fe	2.59E+00		
57Fe	0.00E+00	57Fe(n,γ)58Fe	58Fe	2.48E+00		
58Fe	0.00E+00	58Fe(n,γ)59Fe	59Fe	1.28E+00		
127I	1.90E-05	127I(n,γ)128I	128I	6.20E+00		
10B ※2	5.00E-04	10B(n,α)7Li	7Li α	3.72E+03 3.72E+03		

※1 36°C(0.0266eV相当)の中性子に対する値

※2 人体中5kgを血液と仮定し、10B血中濃度20ppmとして計算

注) 人体組成はICRP Pub.23の体重70kgのReference man、ICRU report44を参照

総合機構は、申請者の説明についておおむね了承した。

しかしながら、ホウ素、窒素、水素以外の体内構成元素からの線量の影響が少ないことをさらに確認する必要があると考えた。原子力機構の核データライブラリー (JENDL-4.0) によると、人体構成元素の中には (n,α) 反応を起こす核種が存在している。具体的には、表4には記載されていない<sup>32</sup>S が該当する。この核種の場合、(n,α) 反応による中性子反応断面積はおおむね1.5 MeV以下のエネルギー領域において一定値を保っており、速中性子 (40 keV~1 MeV (本システムの仕様によると、上限値はおおむね1 MeV) ) 領域では、<sup>10</sup>B の中性子反応断面積との差が小さくなって



いる。このことから、速中性子が多く存在する表皮付近（正常組織）では、存在する<sup>32</sup>S の数密度によっては無視できない (n,α) 反応が生じている可能性があると考えた。したがって、影響が多いことが予測される<sup>32</sup>Sと中性子の核反応を代表例として、ホウ素、窒素、水素以外の体内構成元素からの線量が少ないことについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

最新の核データライブラリーJENDL-4.0より、<sup>10</sup>Bと<sup>32</sup>Sの中性子エネルギーに対する反応断面積は図24及び図25のとおりである。

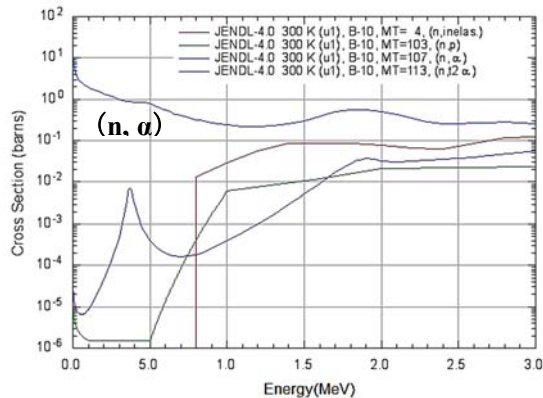


図 24 <sup>10</sup>B の中性子反応断面積

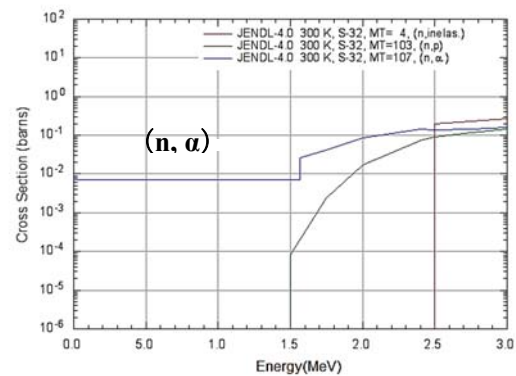


図 25 <sup>32</sup>S の中性子反応断面積

<sup>10</sup>Bと中性子の反応断面積が低下する領域が、1 MeV付近にあることが分かる（およそ200 mb<sup>xix</sup>）。また、同じエネルギー領域において、<sup>32</sup>Sの (n,α) の断面積は、約7 mb の一定値であることが分かる。ここで、本システムの中性子エネルギースペクトル（図23）を見ると、ほとんどの中性子束が1 eV～100 keV のエネルギー範囲に存在していることが分かる。このことから、安全側となるよう、全中性子が<sup>32</sup>Sと (n,α) 反応を引き起こすと仮定すると、皮膚における 1秒当たりの反応数は以下のように推定される。

計算条件を、全中性子束： $1.61 \times 10^9$  個/cm<sup>2</sup>/s（コリメータ120 mmφ時の水ファントム表面、XXXXXXXXXX）、天然Sの原子量：32.075（理科年表2015）、<sup>32</sup>Sの (n,α) 反応の断面積：7.113 mb、アルファ粒子質量：4.001506 u（<https://physics.nist.gov>（最終確認日：2020年1月28日））、中性子質量：1.00867 u（<https://physics.nist.gov>（最終確認日：2020年1月28日））、ICRU pub.44における皮膚の密度と、皮膚中のS元素の重量比：1.10 g/cm<sup>3</sup>、0.159 wt%（<https://pml.nist.gov/cgi-bin/Star/compos.pl?matno=250>（最終確認日：2020年1月28日））、<sup>32</sup>Sの存在比：94.99%（理科年表2015）、アルファ粒子の運動エネルギー：2.56 MeVとすると 1 cm<sup>3</sup>の皮膚中の<sup>32</sup>S元素は、

$$\frac{1.10 \text{ [g/cm}^3\text{]}}{32.075 \text{ [g/mol]}} \times 0.00159 \times (6.022\text{E} + 23) \text{ [個/mol]} \times 0.9499 = (3.12\text{E} + 19) \text{ [個/cm}^3\text{]}$$

となり、1 cm<sup>3</sup>の皮膚中での1秒当たりの<sup>32</sup>Sの (n,α) 反応数は、

<sup>xix</sup> b（バーン）：1bは10<sup>-24</sup>cm<sup>2</sup>

$$(7.113\text{E} - 27) [\text{cm}^2] \times (1.61\text{E} + 9) [\text{個}/\text{cm}^2/\text{s}] \times (3.12\text{E} + 19) [\text{個}/\text{cm}^3] = (3.57\text{E} + 2) [\text{個}/\text{cm}^3/\text{s}]$$

となる。

これと、皮膚1 cm<sup>3</sup>の重量、アルファ粒子の運動エネルギーから、1秒間の物理線量率は、

$$(3.57\text{E} + 2) [\text{個}/\text{cm}^3/\text{s}] \times \frac{2.56 [\text{MeV}]}{0.00110 [\text{kg}/\text{cm}^3]} \times (1.602\text{E} - 13) [\text{J}/\text{MeV}] = (1.33\text{E} - 7) [\text{Gy}/\text{s}]$$

となり、1分当たりでは、7.97E-3 mGy/min となる。これに、過大ではあるがICRP 2007年勧告によるアルファ線の放射線加重係数20を適用すると、等価線量率相当の数値として0.159 mGy-Eq/min となる。同様に<sup>33</sup>S については0.0595 mGy-Eq/min となり、合計で0.22 mGy-Eq/min となる。

照射野内線量分布測定試験により得られた、100 mmφコリメータ使用時の水ファントム表面での熱中性子と速中性子の線量率の最大値の合計 ■■■ mGy-Eq/min (熱中性子■■■ mGy-Eq/min、速中性子■■■ mGy-Eq/min) と比較して、中性子と硫黄原子の反応により発生するα線による等価線量率は■■■%程度であり、無視できるものとする。

以上より、線量の影響が多いことが予測される硫黄の線量が無視できるものであると考えられるので、ホウ素、窒素、水素以外の体内構成元素からの線量の影響も同様に少ないと考える。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

また、本プログラムの線量計算において、反応式：<sup>10</sup>B (n,α) <sup>7</sup>Li (図 2) に示されるエネルギー0.48 MeV/個の即発ガンマ線 (表 4 には未記載) の影響がどのように計算結果に反映されているのか申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

中性子とホウ素が反応する際に生じる即発ガンマ線については、モンテカルロ計算による輸送計算を行っていないため、即発ガンマ線の広がりには考慮されていない。中性子とホウ素の反応により生じるホウ素線量を算出する際にはカーマ係数を用いており、中性子とホウ素の反応により生じる荷電粒子の初期運動エネルギーだけを考慮している。

ホウ素起因の即発ガンマ線を輸送計算するためには、各ボクセルに対してホウ素濃度を適切に設定し、各ボクセルに入射する中性子とホウ素により生じる即発ガンマ線量を算出し、発生したガンマ線輸送を行う必要がある。この時、即発ガンマ線の輸送計算を■■■%程度の相対誤差で行うためには、計算粒子数を n 個とすると以下の式から各ボクセルにおいて■■■個の即発ガンマ線発生が必要となる。

$$\text{相対誤差} \text{■■■} \% = 1/\sqrt{n} = 1/\sqrt{\text{■■■}}$$

ボクセルサイズを■■■ mm、ホウ素濃度を■■■ ppm (μg/g) としたとき、即発ガンマ線を■■■個発生させるためには、組織の密度■■■ g/cm<sup>3</sup>、N<sub>A</sub> をアボガドロ数 (6.02E+23 個/mol)、W<sub>10B</sub> をホウ素原子核の質量数 (10 g/mol) とすると、1 cm<sup>3</sup> 当たり存在するホウ素原子個数 N<sub>10B</sub> は、

$$\blacksquare [\mu\text{g/g}] \times N_A [\text{個/mol}] \times \frac{\blacksquare [\text{g/cm}^3]}{W_{10\text{B}}[\text{g/mol}]} = (\blacksquare) [\text{個/cm}^3]$$

となる。したがって、 $^{10}\text{B}$  の中性子反応断面積を  $\blacksquare \text{ cm}^2$  とすると、ボクセルあたりに入射が必要な熱中性子数は、

$$\frac{(\blacksquare) [\text{個}]}{\blacksquare [\text{cm}^3] \times \blacksquare \times (\blacksquare) [\text{cm}^2] \times (\blacksquare) [\text{個/cm}^3]} = (\blacksquare) [\text{個/cm}^2]$$

となる。

また、計算範囲を  $\blacksquare \text{ cm} \times \blacksquare \text{ cm} \times \blacksquare \text{ cm}$  とすると、各ボクセルの入射面の面積は  $\blacksquare \text{ cm}^2$  ( $\blacksquare \text{ ボクセル} \times \blacksquare \text{ cm}^2$ ) となり、計算範囲全体で  $\blacksquare$  個の熱中性子の入射が必要となる。一方で、通常、カーマ係数を用いた線量計算を実行するのに使用する初期入射粒子数は  $\blacksquare$  個で、その時の計算時間は  $\blacksquare$  時間程度である。したがって、各ボクセルから発生する即発ガンマ線による線量分布を  $\blacksquare\%$  の精度で計算するためには約  $\blacksquare$  倍の入射粒子数が必要となり、計算量として現実的ではないと考える。

一方で、CBE の算出の際には、エックス線照射、中性子単独照射、ホウ素化合物＋中性子照射の 3 つの条件での試験結果から算出されているが、ホウ素化合物＋中性子照射による殺細胞効果には即発ガンマ線成分の寄与がすべて含まれている。すなわち、CBE 値は即発ガンマ線による寄与をすべて含んでいる。したがって、生物学的線量において CBE に含まれる形で即発ガンマ線による寄与が考慮されることとなる。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

線量分布計算の際に、等価線量の算出に使用される RBE、CBE 及び腫瘍組織内ホウ素濃度と全血中ホウ素濃度比 (Tumor/Blood 比。以下「T/B 比」という。) は以下の固定値が使用される (表 5)。

表 5 RBE、CBE 及び T/B 比

	対象	値
RBE	窒素線量	2.9
	水素線量	2.4
	ガンマ線量	1.0
CBE	腫瘍	4.0
	脳	1.34
	皮膚	2.5
	正常粘膜	4.9
T/B 比	腫瘍／血中	3.5

申請者は、それぞれの設定根拠について以下のように説明している。

熱中性子と窒素原子核との選択的な核反応（反応式： $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ ）では陽子が生成され、その陽子のエネルギーは一定であるため、この核反応で導かれる生物学的効果は一定になる。このことから、窒素線量の RBE は原子炉や加速器の中性子ビーム発生源に依存することなく、理論的に同一値となる。表 6 に窒素線量の RBE の公表値を示す。公表 RBE 値の最大値を採用すれば、線量計算における窒素線量は最大となるため、安全性に配慮し最大値の 2.9 を採用した。

表 6 窒素線量の代表的な RBE の公表値

RBE	対象	投与方法	エンドポイント
2.9 <sup>17</sup>	ハムスター 皮膚	<i>in vivo</i>	乾性落屑
2.8 <sup>18</sup>	9L ラット 腫瘍	<i>in vivo</i>	10%生存率

中性子が水素原子核を反跳させることにより生じる水素線量は、中性子エネルギーに依存して変化するため、原子炉や加速器など、中性子ビーム発生源に依存するとともに、速中性子から熱外中性子領域（0.5 eV～40 keV）で水素の RBE が大きく変化することになる。このため、水素線量の RBE については、「2) 機器の効能を裏付ける試験」の実験値から設定した。

熱中性子と $^{10}\text{B}$ 原子核との選択的な核反応（反応式： $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ ）で生成されるアルファ粒子及び Li 反跳核のエネルギーは一定<sup>xx</sup>であるので、ホウ素の生体分布が同一であれば前述の核反応で導かれる生物学的効果は一定になる。すなわち、ホウ素化合物が同一であればホウ素線量の CBE は原子炉や加速器の中性子ビーム発生源に依存することなく、理論的に同じ値となる。表 7～10 に、BNCT 線量計算に使用される腫瘍、脳、皮膚及び正常粘膜のホウ素線量の CBE の公表値を示す。照射する組織が同一であれば、異なる対象や評価エンドポイントにおいても、近似した CBE 値となっている。

表 7 腫瘍の CBE

CBE	対象	投与方法	エンドポイント
4.0 <sup>18</sup>	9L ラット 腫瘍	<i>in vivo</i>	10%生存率
3.7 <sup>19</sup>	ヒト由来 HeLa 細胞	<i>in vitro</i>	D0 生存率

表 8 正常脳の CBE

CBE	対象	投与方法	エンドポイント
1.34 <sup>20</sup>	Fischer344 ラット雄	<i>in vivo</i>	骨髄症 50%発症率
1.33 <sup>21</sup>	Fischer344 ラット雄	<i>in vivo</i>	骨髄症 50%発症率

<sup>xx</sup> α粒子（0.84 MeV（94%）、1.01 MeV（6%））、Li 反跳核（1.47 MeV（94%）、1.78 MeV（6%））

表9 皮膚のCBE

CBE	対象	投与方法	エンドポイント
2.5 <sup>22</sup>	ヒト 皮膚	<i>in vivo</i>	湿性落屑
2.4 <sup>17</sup>	ハムスター 皮膚	<i>in vitro</i>	湿性落屑

表10 正常粘膜のCBE

CBE	対象	投与方法	エンドポイント
4.9 <sup>23</sup>	Fischer344 ラット雄	<i>in vivo</i>	10%生存率

公表されているCBE の最大値を採用すれば、線量計算におけるホウ素線量は最大となるため、安全性に配慮しそれぞれの組織について最大値を使用することとした。腫瘍、脳、皮膚及び正常粘膜のホウ素線量のCBE 値として各々4.0、1.34、2.5 及び4.9を採用した。

T/B比について、ステボロニンの非臨床試験におけるマウスでの腫瘍組織内ホウ素濃度と全血中ホウ素濃度比は最大3程度であった<sup>xxi</sup>。また、ステボロニンと臨床研究用のL-BPA製剤との体内動態に明らかな差は認められないと考えられることから、ヒトにおける公表値を用いることが妥当であると判断し、3.5<sup>24</sup>を採用した。

総合機構は、RBE、CBE及びT/B比に固定値が設定されることについて、以下のように考えた。

RBE は放射線の線質の違い、すなわち線エネルギー付与 (LET) による影響の違いを表す一般的な指標であるので、適用可能な生物効果を指標とした公表値及び実験値を採用した窒素線量及び水素線量のRBE の設定は妥当と考える。ホウ素線量のCBE についても、腫瘍、正常粘膜共に、ホウ素の生体分布が同一の条件下で検証された公表値を採用した設定根拠に異論はない。しかしながら、腫瘍へのホウ素薬剤の集積性を示す T/B 比は、腫瘍の種類、大きさ、患者における薬物動態、患者自身の健康状態などにより個人差があることが推測されるため、固定値を使用することには疑義がある。

BNCT 施行時の腫瘍へのホウ素の取り込みを確認する方法の一つとして4-ボロノ-2-[18F]フルオロ-L-フェニルアラニン-PET (F<sup>18</sup>-BPA-PET) (以下「FBPA-PET」という。) による測定が挙げられるが、これまでの臨床データの蓄積が少ないことや現在の合成法ではプローブとなる FBPA の合成収率が悪いことから普及に至っておらず開発段階である。一方で、正常臓器のホウ素濃度は、血中と同程度に分布すると推測される<sup>25</sup>ことから、患者の血中ホウ素濃度を測定することにより、正常臓器のホウ素濃度を見積ることが可能である。本品の臨床試験では、処方線量の基準対象を正常臓器 (正常粘膜) に設定しているため、中性子照射前に血中のホウ素濃度を測定することで、仮に T/B 比が実態を反映しておらず、腫瘍に対する線量に差があったとしても、正常臓器への有害事象は予測でき、安全性は確保されていると考える。したがって、今後、臨床上求められる性能を有する FBPA-PET の開発は望まれるが、後述する臨床試験において切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌への一定の治療効果が認められていること、また、安全性は確保されている

<sup>xxi</sup> 腫瘍皮下移植マウスにステボロニンを単回皮下投与したときの組織 (腫瘍含む) /全血比は、500 mg/kg 投与群では2.2~3.1、1000 mg/kg 投与群では1.9~3.0 であった。

ことから、T/B 比に代表的な公表値を採用するという運用は致し方ないものと考えた。

また、総合機構は、腫瘍のCBEの公表値が脳腫瘍を対象にしており、頭頸部癌に対してもその値を採用して問題ない理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ステボロニンの有効成分であるL-BPAは腫瘍に対してアミノ酸トランスポーターであるLAT-1を介して取り込まれ、そのLAT-1は喉頭癌や脳腫瘍等の多くの癌腫において発現が亢進されていることが報告されている<sup>26</sup>。頭頸部癌及び脳腫瘍での発現量を直接比較したものはないが、いずれの癌腫でもLAT-1 が強発現していることから頭頸部癌の臨床試験では脳腫瘍モデルで算出されたCBE を個定値として用いた。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、線量分布計算機能（データ取得機能、BNCT 線量計算機能、データ出力機能）に関する資料について審査した結果、申請者の説明は了承できるものと判断した。

## 10) 線量計算アルゴリズムの評価

### <提出された資料の概略>

本プログラムの線量計算アルゴリズムの評価に関して、均質領域における線量計算精度（測定値と計算値の比較結果）が、判定基準を満たしていることを示す資料が提出された。

### <総合機構における審査の概要>

線量計算アルゴリズムの線量計算精度評価において、金線放射化法による熱中性子測定及びTLDによるガンマ線測定により得られた測定値と計算値を比較することにより計算精度を評価している。一方、本プログラムの線量計算対象は、ホウ素線量、窒素線量、水素線量及びガンマ線量であり、これらの中で、水素線量は、速中性子に関連する線量である。当該試験では、速中性子の実測は行われておらず、水素線量の計算精度については検証されていないことになるため、当該事項について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

速中性子及び熱外中性子の測定は、一般的に速中性子及び熱外中性子に対して共鳴吸収<sup>xxii</sup>を有する放射化箔を用いて測定を行うため、熱外中性子から速中性子のエネルギー領域に対して連続的なエネルギースペクトルを有する中性子束を漏れなく測定することは困難である。そのため現状では、BNCT照射場においてすべての速中性子及び熱外中性子を測定する方法は確立されていない。

一方、線量計算アルゴリズムにおいては、陽子ビームがターゲットに照射され、その結果発生し、減速された中性子線及びガンマ線も含めてモンテカルロ計算によりビームモデルが求められるため、照射ビームに含まれる速中性子及び熱外中性子についても計算に含まれる。発生した速中性子及び熱外中性子の一部は水ファントム内の水素原子と弾性散乱することにより減速して熱中性子となり、BNCTにより発生する照射線量として寄与する。したがって、速中性子及び熱外中

---

<sup>xxii</sup> ある特定のエネルギーで中性子反応断面積が異常に大きくなること。

中性子が減速した熱中性子束の計算結果を測定結果と比較することで、減速する前の速中性子及び熱外中性子成分についても評価されることとなる。当該評価により、速中性子を含めたビームモデルの妥当性も評価できるため、間接的に水素線量も評価できる。

総合機構は、申請者の説明について以下のように考えた。

速中性子のエネルギー領域は、金との共鳴吸収を有する領域であり、正確な実測も困難であることから速中性子による水素線量を直接評価することは困難であるとの相談者の説明は理解できる。モンテカルロ計算により求められたビームモデルにおいて、速中性子及び熱外中性子が減速された熱中性子も含めて線量計算精度が検証されていることから、その上流の速中性子の計算精度も確保されていることになる。速中性子と水素原子との反応断面積は既知であることから、申請者の提示する評価に異論はない。

以上より、線量計算アルゴリズムの評価に関する資料について審査した結果、了承できるものと判断した。

以上を踏まえ、総合機構は本品の性能を裏付けるための試験に関する資料について、了承できるものと判断した。

#### (4) その他設計検証に関する試験

##### 1) その他、安全性を確認する試験

###### <提出された資料の概略>

本システムのその他、安全性を確認する試験として（線量モニタシステム等の現地試験、機器の仕様に関する現地での制御試験及び）に関して、JIS T 0601-2-64 : 2016 (IEC 60601-2-64:2014) ) を引用している ENC00001 に適合していることを示す資料が提出された。また、安全装置に係るインターロック確認試験として、主に受電、通電、非常停止<sup>\*</sup>、漏水検知、冷却装置、建屋インターロック信号、ビームインターロック、照射高速遮断、非常停止などが適切に動作していることを示す資料が追加で提出された。さらに、治療室残留放射能に関して、医療従事者の想定被ばく線量が実効線量限度を超えるおそれがないことを示す資料が追加で提出された。

###### <総合機構における審査の概要>

安全装置に係るインターロック確認試験の一部の評価として、ベリリウムターゲットの健全性について確認されている。

ベリリウムターゲットの安定性及び健全性について、申請者は申請資料内で以下のように説明している。

本システムのターゲットに使用されるベリリウムは化学的に安定で、非常に高い融点 (1,278 °C)、比熱 (1,925 J/kg/K @20°C)、融解熱 (311 kcal/m<sup>2</sup>)、強度－重量比 (242 kN・m/kg) などの特徴を持つ。このことから、中性子照射装置のターゲットとして使用した場合、原理的にはベリリウムターゲットの形状が変わることはなく、陽子線の照射量に対する中性子の発生量は、常に安定しており、使用期間中の変動はないと想定される。

ターゲットでの熱集中を防ぐために、その上流に位置するスキャナー電磁石により陽子ビームがターゲット上で円軌道を描くように振られる。ただし、ターゲットの破損を完全に防ぐことは

できない。実際、治験中にも患者使用時ではないが、線量測定のための中性子照射中にターゲットの破損は生じている（へ、臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料 <臨床試験における本品特有の事項について> 参照）。こうした場合に備え、ターゲットの冷却水量の検出、スキャナー電磁石の磁場の検出はそれぞれ二重化されており、流量の低下、スキャナー電磁石の異常があった場合は直ちに照射が停止するようになっている。また、ターゲットが破損した場合は、冷却水が真空中に漏れることになり、真空の悪化を検出すると直ちにビームを停止し、同時に各ゲートバルブを閉めるように動作する。ターゲットの破損により、冷却水が外部に漏れ出ることはない構造となっている。ターゲットの厚みは 5.5 mm であり、30 MeV のエネルギーをもつ陽子のベリリウム中の飛程が 5.8 mm とターゲットの厚みより長いので、陽子ビームはターゲットを通過し、冷却水中に到達する構造となっており、ブリスタリング（陽子ビームがターゲット内ですべてのエネルギーを失うとガス化しそれが蓄積されるとターゲットが膨張、脆弱化する現象）の発生を防止できる構造となっている。

総合機構は、申請者の説明について以下のように考えた。

ベリリウムは、高融点及び高熱伝導率であるため、高エネルギーの陽子線ビーム照射に対する形状の劣化が少ないと考えられ、原理的に使用期間中（(2) 機器の安全性を裏付けるための試験 < 6) 安定性及び耐久性 > 参照）に中性子の発生量が増加しないとする申請者の説明は了承できる。

本システムにはターゲットの健全性を担保するために、ターゲットへの熱集中の防止（スキャナー電磁石による円軌道照射及び冷却水による冷却）、真空度の低下の検知によるインターロック及びブリスタリング防止といった構造及び機能が備え付けられている。冷却及び真空度異常を検知した際のインターロックによる陽子ビーム照射停止については、安全装置に係るインターロック確認試験に関する資料が総合機構の指示で追加で提出され、インターロック機能が適切に動作していることが確認された。ブリスタリングを防止する設計の裏付けとして、モンテカルロシミュレーションソフトにより、5.5 mm 厚ベリリウムの後方に水を配置した系における 30 MeV の運動エネルギーを持つ陽子線の飛程分布が解析された。当該解析結果により、陽子線はベリリウムの領域を通過し、冷却水中に進入して停止していることが確認でき、ブリスタリングが防止できる構造になっていることが示された。冷却水が陽子ビームにより放射化されるが、放射化された冷却水は構造上基本的に外部に流れず循環する。本システムの稼働により発生した放射化物については、放射性同位元素等規制法、医療法等の規定に基づき、廃棄等の管理がなされる。以上より、本システムの中性子照射装置のターゲットの安定性と健全性は確保されていると考え、追加資料の評価も踏まえて了承した。

また、照射中にターゲット等が故障し、残りの照射が不可能になった場合、以降の治療についてどのように対処するのか、また、その当該事象が生じた場合の患者に与える影響について申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

照射中に本品が故障し、残りの照射が不可能になった場合の対応としては、本品の故障を修理した後、担当医の判断に基づき、後日残りの計画線量を照射する。通常の放射線治療において、分割照射は一般的に実施されている手法であり、BNCT が広義の放射線治療であること考えると、残存線量分を後日照射することによる治療効果への影響は少ないものとする。ホウ素薬剤が複



数回投与されることの影響については、薬物動態試験の結果から、投与間隔が3日以上空いた場合は初回の薬剤投与の影響は無視できると考えている。したがって、初回の照射後、3日以降であれば再照射のためにホウ素薬剤を投与することについて、安全性への影響は少ないと考える。3日で再照射可能と判断した根拠は以下である。

第I相試験で得られた血漿中ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) 濃度のノンコンパートメントモデルにおける  $t_{1/2}$  (消失半減期) は  $9.470 \pm 1.157 \text{ h}$  であった。一般に、 $t_{1/2}$  の4~5倍の時間が経過すれば  $C_{\text{max}}$  (最高濃度) の3%程度まで濃度が低下し、体内から薬物が消失したとみなすことができる。得られた  $t_{1/2}$  の5倍に相当する時間は、 $47.35 \text{ h}$  となる。また、同試験において、治験薬投与後72時間経過後の被験者の血漿中ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) 濃度は、 $1.29 \mu\text{g/mL}$  程度、すなわち  $C_{\text{max}}$  ( $812.0 \pm 115.9 \mu\text{g/mL}$ ) の0.2%程度まで低減していることが確認されている。以上より、3日以上の間隔であれば残存薬物濃度の影響はないと判断した。

総合機構は、申請者の説明をおおむね了承したが、臨床試験において再照射及び分割照射については評価されていないため、機器の不具合等により、治療を一度中断し分割して照射せざるを得ない場合は、臨床現場の判断の下、慎重に実施する旨を、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するように指示し、申請者はこれに対応した。

以上を踏まえ、総合機構は、その他、安全性を確認する試験(線量モニタシステム等の現地試験、機器の仕様に関する現地での制御試験及び安全装置に係るインターロック確認試験)に関する資料を審査した結果、了承できるものと判断した。

## 2) 本システムを使用した BNCT の効果\*を裏付ける試験

本システムを使用した BNCT の効果を裏付ける試験に関する資料として、本システムを使用した BNCT による速中性子線の生物学的効果比 (RBE) と殺細胞効果の確認試験、BNCT の腫瘍抑制効果試験(ヒト舌癌細胞 SAS) 及び BNCT の腫瘍制御効果試験(ヒト脳腫瘍細胞 [REDACTED]) に関する資料が提出された。また、BNCT の急性期及び長期安全性を検討するために、マウスの単回 BNCT 施行毒性試験(急性期毒性、骨髄小核試験、長期毒性)に関する資料が提出された。当該資料は、本品と併用されるホウ素薬剤であるステボロニンの医薬品製造販売承認申請における添付資料としても提出されている。

総合機構における、本品と併用されるホウ素薬剤であるステボロニンの審査報告(1)の概要は以下のとおりである。

以下本項の<提出された資料の概略>及び<総合機構における審査の概要>のステボロニンの審査報告(1)の引用部分において、ステボロニンを「本薬」とし、ステラファーマ株式会社を「申請者」とする。

### <提出された資料の概略>

ヒト舌癌由来 SAS 細胞株、ヒト膠芽腫由来 [REDACTED] 細胞株、マウス扁平上皮癌由来 SCCVII 細胞株及びヒト正常線維芽細胞由来 NBIRGB 細胞株に対する本薬/BNCT (本システムの中性子照射量として  $1.54 \times 10^{11} \text{ n/cm}^2$ 、 $3.08 \times 10^{11} \text{ n/cm}^2$ 、 $4.62 \times 10^{11} \text{ n/cm}^2$  及び  $6.16 \times 10^{11} \text{ n/cm}^2$ ) の増殖抑制作用

が、コロニー形成法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても本薬/BNCT による増殖抑制作用が認められた。

SAS 細胞株を皮下移植したヌードマウス（8 又は 10 例/群）を用いて、本薬/BNCT の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 1~2 mm<sup>3</sup> に達した時点を試験開始日（第 0 日）とし、第 0 日目に本薬 500 mg/kg が静脈内投与されたマウスに中性子線（皮膚線量：4 Gy-Eq）が照射され、第 22 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照群（無処置群及び中性子線照射群）と比較して、本薬/BNCT 群でそれぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（対照群のいずれに対しても  $p < 0.0001$ 、Tukey の検定）。

細胞株を皮下移植したヌードマウス（9 又は 10 例/群）を用いて、本薬/BNCT の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 1~2 mm<sup>3</sup> に達した時点を試験開始日（第 0 日）とし、第 0 日目に本薬 500 mg/kg が静脈内投与されたマウスに中性子線（皮膚線量：4 Gy-Eq）が照射され、第 21、28 及び 35 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照群（無処置群及び中性子線照射群）と比較して、本薬/BNCT 群でそれぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 26）。

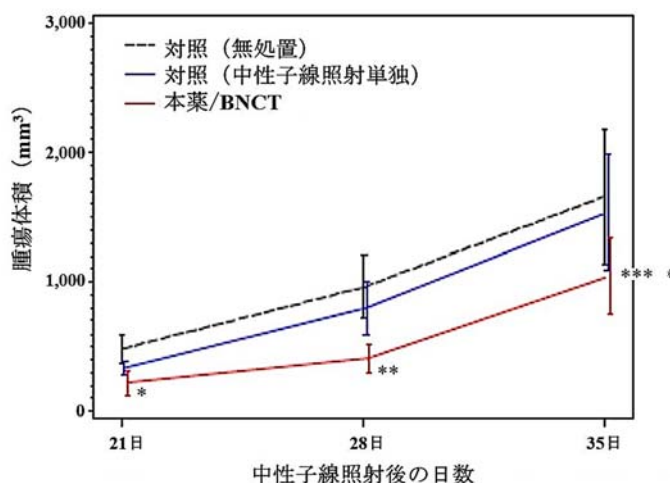


図 26 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬/BNCT の腫瘍増殖抑制作用

n=9 又は 10、\*：無処置群に対して  $p < 0.05$ 、\*\*：無処置群及び中性子線照射群に対してそれぞれ  $p < 0.0001$  及び  $p < 0.01$ 、\*\*\*：無処置群及び中性子線照射群に対してそれぞれ  $p < 0.0001$  及び  $p < 0.001$ （いずれも反復測定分散分析）

マウスの単回 BNCT 施行毒性試験（急性期毒性、骨髄小核試験、長期毒性）に関する資料では、マウスに本薬を皮下投与<sup>xxiii)</sup>した後、本システムを用いて頭部に中性子線を 30 又は 40 分間単回照射した際の急性期毒性（照射後 4、8、15 及び 29 日目に剖検）及び長期毒性（照射後 90、150 及び 180 日目に剖検）が評価された。その結果、本薬の概略の致死量は、中性子線を 30 分間照射した群では、雄で 1,000 mg/kg、雌で 1,000 mg/kg 超、40 分間照射した群では、雄で 500 mg/kg、雌で

xxiii) ヒトに本薬を単回静脈内投与した場合に近い PK となる皮下投与が選択された。

1,000 mg/kg であった (表 11)。主な毒性として、体重減少、摂餌及び摂水量の減少、造血系及び免疫系器官の変化、舌粘膜上皮の変性及び壊死、雌雄生殖器の変化、白内障等が認められた。死亡は早期 (照射後 10~14 日) 及び晩期 (照射後 51~94 日) に認められ、死因は、早期死亡例では舌粘膜上皮の変性及び壊死による摂食障害並びに免疫抑制による全身状態の悪化、晩期死亡例では免疫抑制による全身状態の悪化と考えられた。なお、本試験の予備検討において、マウスに本薬 1,000 mg/kg を皮下投与した後、本システムを用いて中性子線を 40 分間照射した際の皮膚及び脳における被ばく線量 (それぞれ約 12 及び 9 Gy-Eq 相当) は、本薬/BNCT の臨床使用時における推定最大被ばく線量 (それぞれ 9 及び 2.25 Gy-Eq) のそれぞれ約 1.3 及び 4 倍であった。

表 11 単回投与毒性試験 (本薬/BNCT)

試験系	投与経路	用量 (mg/kg) <sup>a)</sup>	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)
<急性期毒性> 雌雄 マウス (BALB/c)	皮下	0、500、 1,000	死亡 <sup>b)</sup> : 500 (中性子線 40 分間照射 : 雄 2/18 例)、1,000 (中性子線 30 分間照射 : 雄 1/24 例)、1,000 (中性子線 40 分間照射 : 雄 7/24 例、雌 3/24 例)、運動性低下、円背位、眼漏、閉眼、体重・摂餌量・摂水量減少、胸骨・大腿骨骨髓造血細胞減少、胸腺・脾臓・顎下リンパ節萎縮、舌粘膜上皮変性・壊死、卵巣・子宮・膣粘膜上皮萎縮等  0 (中性子線 40 分間照射) で認められた変化 : 体重・摂餌量・摂水量減少、血小板数・白血球数・リンパ球数・好中球数・単球数・好酸球数低値、ビリルビン高値、胸腺・脾臓・精巣重量低値、胸骨・大腿骨骨髓造血細胞減少、胸腺・脾臓・顎下リンパ節・腸間膜リンパ節・パイエル板萎縮、小腸・大腸陰窩部粘膜上皮再生、精子形成阻害等  500 又は 1,000 (中性子線 30 又は 40 分間照射) で認められた変化 : 体重・摂餌量・摂水量減少、リンパ・造血系・消化器系への影響、舌粘膜上皮変性・壊死、卵巣・子宮・膣粘膜上皮萎縮、精子形成阻害、白内障等	<30 分間照射> 雄 : 1,000 雌 : >1,000  <40 分間照射> 雄 : 500 雌 : 1,000
<長期毒性> 雌雄 マウス (BALB/c)	皮下	0、500、 1,000	死亡 <sup>c)</sup> : 500 (中性子線 40 分間照射 : 雄 9/18 例)、1,000 (中性子線 30 分間照射 : 雄 13/18 例、雌 1/18 例)、1,000 (中性子線 40 分間照射 : 雄 34/36 例、雌 28/36 例)、眼漏、閉眼、円背位、体重増加抑制、	<30 分間照射> 雄 : 1,000 雌 : >1,000  <40 分間照射> 雄 : 500

試験系	投与経路	用量 (mg/kg) <sup>a)</sup>	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)
			摂餌量・摂水量減少、胸骨・大腿骨骨髓造血細胞減少、胸腺・脾臓・リンパ節萎縮、舌粘膜上皮変性・壊死、卵巣・子宮・膣粘膜上皮萎縮、膵臓チモゲン顆粒減少等  0（中性子線 40 分間照射）で認められた変化： 血漿総コレステロール高値、血漿アミラーゼ活性低値、顎下腺・胸腺・脾臓・精巣・卵巣・子宮重量低値、白内障、精巣精細管萎縮、卵巣・子宮・膣粘膜上皮萎縮、卵胞数減少、膣粘膜粘液変性等  500 又は 1,000（中性子線 30 又は 40 分間照射）で認められた変化： 眼漏、閉眼、円背位、体重増加抑制、摂餌量・摂水量減少、血漿総コレステロール高値、血漿トリグリセリド・アミラーゼ活性低値、眼球白濁、子宮小型化、顎下腺・胸腺・脾臓・精巣・卵巣・子宮・心臓・腎臓・肝臓重量低値、白内障、精巣精細管萎縮、卵巣・子宮・膣粘膜上皮萎縮、卵胞数減少、膣粘膜粘液変性等	雌：1,000

a) 本薬又は溶媒が皮下投与された後、中性子線が頭部に単回照射（本薬群では 30 又は 40 分間、溶媒群では 0 又は 40 分間）され、本薬投与日を 1 日目として、急性期毒性の評価では 4、8、15 及び 29 日目、長期毒性の評価では 90、150 及び 180 日に剖検された、b) 中性子線照射から 10～12 日後に死亡が認められた、c) 中性子線照射から 10～14 日後及び 51～94 日後に死亡が認められた

### <総合機構における審査の概要>

申請者は、本薬/BNCT の作用機序及び頭頸部癌に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬は、腫瘍細胞等の増殖に必要なアミノ酸の一つであるフェニルアラニンに <sup>10</sup>B（ホウ素の同位体）を標識したホウ素化合物であり（J Am Chem Soc 1958; 80: 835-8）、頭頸部癌を含む複数の癌腫において高発現しているアミノ酸トランスポーターである LAT-1（膜 2008; 33: 108-17）を介して腫瘍細胞に集積することが示唆されている（Cancer Res 2009; 69: 2126-32）。

本薬単独では腫瘍増殖抑制作用を有しないが、体外より中性子線を照射することで腫瘍細胞に取り込まれた <sup>10</sup>B が中性子を捕捉し、核反応により生成されたアルファ線及びリチウム原子核を放出することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている（Int J Radiat Biol 2006; 82: 21-9）。

上記の作用機序に加えて、ヒト頭頸部癌由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本薬/BNCT の腫瘍増殖抑制作用が示されたこと等を考慮すると、頭頸部癌に対する本薬/BNCT の

有効性は期待できると考える。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

また、本薬/BNCT の毒性について申請者は、マウスを用いた本薬/BNCT の単回投与毒性試験において認められた造血系及び免疫系器官の変化、舌粘膜上皮の変性及び壊死、雌雄生殖器の変化、白内障等について、以下のように説明している。

上記の毒性所見は、本薬単独の単回投与試験では認められておらず、また、いずれも放射線照射により発現することが知られている所見であった。マウスでは体部への中性子線照射を回避することが困難であったことから、中性子照射野の近傍（舌、眼等）以外でも毒性所見が認められたと考えられるが、ヒトでは頭頸部以外は中性子線照射野外にあることに加えて、本薬/BNCT の臨床使用時における被ばく線量はマウスと比較して低いこと等を踏まえると、ヒトにおいて重篤な有害事象が発現する可能性は低いと考える。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

マウスを用いた本薬/BNCT 単回投与毒性試験で認められた全身毒性について、毒性学的観点からは、上記の申請者の説明を了承した。

### 3) 本システムの使用方法を裏付ける試験

#### <提出された資料の概略>

本システムの使用方法を裏付ける試験として、生物学的同等性試験及び治験機器同等性試験に関する資料が申請者（住友重機械工業株式会社）から提出された。

生物学的同等性試験は、培養細胞に対して京都大学原子炉実験所イノベーションリサーチラボラトリ棟（以下「京大」という。）に設置された本システム及び一般財団法人脳神経疾患研究所総合南東北病院南東北 BNCT センター（以下「南東北」という。）に設置された本システムを用いて中性子ビームを照射し、コロニーカウント法による 10%生存率を示す線量を指標として OECD の光毒性のガイドラインの根拠を基に、両施設の本システムの生物学的同等性を示した。

治験機器同等性試験は、京大、南東北及び大阪医大関西 BNCT 共同医療センター（以下「大阪医大」という。）の装置で、照射軸上熱中性子分布測定、速中性子測定、照射軸直交方向熱中性子分布測定、照射線量率測定、コリメータ寸法測定、ガンマ線線量測定及び照射野外線量測定の結果を比較し、中性子線質に関して同等であることを示した。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本システムの使用方法を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、申請者の説明を了承した。

### 4) その他性能試験

#### <提出された資料の概略>

後述する臨床試験においては、本プログラムではなく SERA が用いられたため、本プログラムのその他性能試験として、SERA と本プログラムの機能の同等性及び性能比較に関する資料が提出された。

SERA と本プログラムの性能比較は、水ファントムへの照射を模した線量計算を本プログラム及び SERA にて行い、熱中性子及びガンマ線それぞれについて  $\gamma$  解析により評価された。入射点から深さ  $\blacksquare$  cm までの領域において、許容基準を位置誤差  $\blacksquare$  mm、線量誤差  $\blacksquare$  %以内としたとき、すべての測定点で基準を満たすことが示された。

#### <総合機構における審査の概要>

ガンマ線線量において、ファントム表面から  $\blacksquare$  cm より深い領域では判定基準を満たすことができていなかったため、臨床において  $\blacksquare$  cm 以深でも本プログラムの線量計算の精度が担保できるかどうか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本プログラムの計算結果は  $\blacksquare$  cm 以上の深さにおいても実測結果と判定基準値内で一致していることから、SERA と比べても同等以上の精度で線量計算されていると判断している。したがって、 $\blacksquare$  cm より深い領域の治療に対しても実測値を反映した計算精度が担保されていると考えている。

総合機構は、申請者の説明に対して以下のように判断した。

臨床試験においては SERA を用いて計算した照射計画に基づき治療を行ったため、本プログラムと SERA の計算値が同等でない場合は、本プログラムを用いた場合においても同様の治療成績が得られないことが懸念され、相談者の説明に直ちに同意することはできない。一方で、臨床試験では治療対象部位を頭頸部としており、処方線量の基準対象とした正常粘膜（口腔、咽頭又は喉頭）はすべてが体表から  $\blacksquare$  cm より浅い場所であったことから、本プログラムを使用したとしても処方線量を誤ることはない。また、本プログラムと比較して SERA の方が線量を低く見積もる傾向が認められることから、 $\blacksquare$  cm より深部における不要な線量についても本プログラムの方がより安全側に見積もることとなる。一方で、治療対象についての照射線量も※本プログラムでは低く※見積もってしまう可能性もあるが、不一致が認められたのはガンマ線線量なので、治療への関与は大きくないと考えられる。熱中性子線量については本プログラムと SERA の計算値が一致していることから、熱中性子による有効性及び安全性は本プログラムを用いたとしても確保される。

以上を踏まえ、総合機構は、本プログラムのその他性能試験に関する資料について審査した結果、申請者の説明を了承した。

#### ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本品の医薬品、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第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について審査した。

- ① 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第1条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）の「臨床試験における本品特有の事項について」の(6)で述べるように、本品による BNCT を安全に施行するためには、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及び医学物理学の専門家が、本品の使用、治療計画及び品質管理する施設で実施されることが望ましいと判断し、必要な措置を講ずるよう指示した。

- ② 医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第2条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するト項（医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料）の「総合機構における審査の概要」で述べるように、本邦での臨床成績を使用成績調査において情報収集し、必要に応じて適切なリスク低減策を講ずることが必要と考え、使用成績調査の実施を指示した。

- ③ 医療機器の性能及び機能について定めた第3条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(1) 性能及び安全性に関する規格」及び「(3) 機器の性能を裏付けるための試験」の各項目中における「総合機構における審査の概要」で述べるように、本品に関する各種の性能、機能等の規格について、妥当性が示されたと判断した。

- ④ 医療機器の有効性について定めた第6条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）の「総合機構における審査の概略」の(4)で述べるように、化学放射線療法等の標準的な治療の実施が不可能であり、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者に対する局所治療の選択肢として、本品を医療現場に提供することは有益であると判断した。

- ⑤ 医療機器の化学的特性等について定めた第7条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(4) その他設計検証に関する試験」、「(1) その他、安全性を確認する試験」の「総合機構における審査の概要」で述べるように、本システムに使用されるベリリウム ( $^9\text{Be}$ ) ターゲットの安定性と健全性について、妥当性が示されたと判断した。

- ⑥ 使用環境に対する配慮を定めた第9条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(2) 機器の安全性を裏付けるための試験」、「(2) 電気的安全性及び電磁両立性」の「総合機構における審査の概要」で述べるように、本システムの電気的安全性及び電磁両立性は妥当性が示されたと判断した。

- ⑦ 測定機能を有する医療機器の正確性、精度等の確保について規定した第10条の適合性については以下のよう判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(3) 機器の性能を裏付けるための試験」の各項目中における「総合機構における審査の概要」で述べるように、本品の測定機能の正確性、精度等の妥当性が示されたと判断した。

- ⑧ 放射線に対する防御について定めた第 11 条の適合性については以下のように判断した。
- 前述した口項（設計及び開発に関する資料）、「(2) 機器の安全性を裏付けるための試験」の「(4) 放射線に関する安全性」の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、「照射野内線量分布試験」及び「照射野外線量分布試験」とともに、本システムの臨床使用を想定して評価が行われており、妥当なものであると判断した。
- 一方、前述した口項（設計及び開発に関する資料）の「(3) 機器の性能を裏付けるための試験」、「(5) 照射系性能試験」の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、医療従事者の被ばく線量は想定される基準値以下となることが示されたが、本システムでは長時間の中性子照射を実施することにより、直線加速装置などの一般的な放射線治療装置に比べて、装置、建屋等の放射化の進行が著しいことから、医療従事者の被ばくに対しては常に合理的に実行可能な限り適切に低減できるように、必要な措置を講ずるよう指示した。
- ⑨ プログラムを用いた医療機器の開発ライフサイクルに関する配慮を定めた第 12 条への適合性については、以下のとおり判断した。
- 前述した口項（設計及び開発に関する資料）、「(2) 機器の安全性を裏付けるための試験」の「(7) 本プログラムの安全性を裏付ける試験」の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、放射線治療計画システムの安全性が評価されており、妥当性が示されたと判断した。
- ⑩ 能動型医療機器に一つでも故障が発生した場合の危険性の除去等について定めた第 13 条への適合性については、以下のとおり判断した。
- 前述した口項（設計及び開発に関する資料）の「(2) 機器の安全性を裏付けるための試験」、「(2) 電気的安全性及び電磁両立性」の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、本システムについて、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項が評価されており、単一故障状態が発生した場合における安全性が示されたと判断した。
- ⑪ 医療機器の機械的危険性に対する配慮について定めた第 14 条への適合性については、以下のとおり判断した。
- 前述した口項（設計及び開発に関する資料）の「(2) 機器の安全性を裏付けるための試験」、「(2) 電気的安全性及び電磁両立性」及び「(5) 機械的安全性」の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、本システムの医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項等が評価されており、機械的安全性が示されたと判断した。
- ⑫ エネルギーを供給する医療機器に対する配慮について定めた第 14 条への適合性については、以下のとおり判断した。
- 前述した口項（設計及び開発に関する資料）の「(4) その他設計検証に関する試験」、「(1) その他、安全性を確認する試験」の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、①線量モニタシステム等の現地試験、②機器の仕様に関する現地での制御試験、③安全装置に係るインターロック試験が実施されており、妥当性が示されたと判断した。
- ⑬ 添付文書等による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。
- 本品を使用する際は、後述するへ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）の〈臨床試験における本品特有の事項について〉の(6)で述べるように、BNCT を適切に実施するためには、本治療に関連する管理体制の整った医療



機関において、十分な知識、技術及び経験を有する医療スタッフにより実施される必要があることから、関連学会との協力により作成された適正使用指針を遵守して本品を使用する旨、添付文書上で注意喚起するよう申請者に指示した。

また、後述するへ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）の＜臨床試験における本品特有の事項について＞の(4)で述べるように、添付文書において、i) 長時間同じ体位を維持することが困難な患者に対しては慎重使用すべき旨の記載を行うこと、ii) 使用目的に関連する注意喚起を適正に行うこと、を申請者に指示した。

さらに、へ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）で述べるように、併用するホウ素薬剤であるステゴロニンの添付文書に記載されている内容のうち、本品に関連する事項については、本品の添付文書において注意喚起を行うよう申請者に指示した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

## ニ. リスクマネジメントに関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

本システムにおいて、JIS T 14971:2012（ISO 14971:2007）に準じ、本システムについて実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

本プログラムにおいて、JIS T 14971:2012（ISO 14971:2007）に準じ、本プログラムについて実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、ハ項「法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## ホ. 製造方法に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

本システムの製造工程と製造施設に関する資料が提出された。

本プログラムは、医療機器プログラムであるため、平成26年11月21日付け薬食機参発1121第33号、薬食安発1121第1号、薬食監麻発1121第29号通知「医療機器プログラムの取扱いについて」に基づき、資料の提出は省略された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本システムにおいて製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。また、本プログラムにおいて製造方法に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

へ。臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料  
臨床試験成績に関する資料として、国内で実施された第Ⅰ相臨床試験、第Ⅰ相臨床試験（Post Study Follow-up）及び第Ⅱ相臨床試験の試験成績が提出された（別添資料へ-1-1：第Ⅰ相臨床試験＜2014年3月～■■■年■■■月＞、別添資料へ-1-2：第Ⅰ相臨床試験（Post Study Follow-up）＜2014年12月～■■■年■■■月＞及び別添資料へ-1-3：第Ⅱ相臨床試験＜2016年6月～■■■年■■■月＞）。これらの試験成績は、ステボロニンの医薬品製造販売承認申請における添付資料としても提出されている。

なお、臨床試験においては、治療計画プログラムとして、本プログラムではなく、SERA が使用された。この点については、前述のように本プログラムと併用治療計画装置（RayStation）を組み合わせた時の処理フロー及び線量計算精度が比較され、同等性は確認されている（(4) その他設計検証に関する試験 4) 参照）。

したがって、提出された臨床試験成績に基づいて本プログラムの有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

総合機構における、本品と併用されるホウ素薬剤であるステボロニンの審査報告（1）の概要は以下のとおりである。

以下、ステボロニンの審査報告（1）の引用部分において、本システムを「BNCT30」とし、ステボロニンを「本薬」とし、ステラファーマ株式会社を「申請者」とする。

## 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 12 に示す国内第Ⅰ相試験 1 試験、国内第Ⅱ相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

表 12 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	001 試験	I	切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者及び切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者	9 ①6 ②3	①本薬 500 mg/kg を投与開始 2 時間は 200mg/kg/時間、その後は 100mg/kg/時間で単回静脈内投与。本薬の投与開始 2 時間後から中性子線 10Gy-Eq. *1 を 1 回照射*2。 ②本薬 500 mg/kg を投与開始後 2 時間は 200mg/kg/時間、その後は 100mg/kg/時間で単回静脈内投与。本薬の投与開始 2 時間後から中性子線 12Gy-Eq. *1 を 1 回照射*2。	安全性 忍容性
		002 試験	II	①CRT 又は RT 後の切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者及び②切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者	21	本薬を、投与開始後 2 時間は 200mg/kg/時間、中性子線照射中は 100mg/kg/時間で本薬を単回静脈内投与。本薬の投与開始 2 時間後から中性子線 12Gy-Eq. *1 を 1 回照射*2。	有効性 安全性

\*1：口腔、咽頭又は喉頭の粘膜に付与される線量、\*2：BNCT30 が用いられた

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「<臨床試験において認められた有害事象等>」の項に記載した。

**(1) 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1~5.3.3.2-2 : 001 試験<2014 年 3 月~      年      月>)**

切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者及び切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者<sup>xxiv)</sup> (目標症例数：最大 12 例) を対象に、本薬/BNCT の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

本薬の用法・用量は、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/時間で単回静脈内投与することとされた。また、中性子照射については、本薬の投与開始 2 時間後から BNCT30 を用いて、口腔、咽頭又は喉頭粘膜線量として 10 Gy-Eq (低線量) 又は 12 Gy-Eq (高線量) の中性子線を最大 60 分間、単回照射することとされた。

xxiv) 対象病変部位に対する RT 歴が①40 Gy 以上 75 Gy 以下の頭頸部扁平上皮癌患者、及び②75 Gy 以下の頭頸部非扁平上皮癌患者のうち、当該病変部位に対する最終照射日から 180 日以上が経過した患者が組み入れられた。

本試験に登録された9例（低線量群：6例、高線量群：3例）全例に本薬/BNCTが実施され、安全性の解析対象とされた。

本薬/BNCT実施後90日目までがDLT<sup>xxv</sup>評価期間とされた。その結果、低線量群に1/6例にDLT（Grade3の嚥下障害）が認められたものの、高線量群では認められず、本薬/BNCTの推奨線量は12 Gy-Eqと決定された。

安全性について、本薬/BNCT実施中又は実施後90日間の死亡は認められなかった。

## (2) 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：002 試験<2016年6月～■■■■年■■月>）

①CRT又はRT後の切除不能な局所再発<sup>xxvi</sup>の頭頸部扁平上皮癌患者<sup>xxvii</sup>及び②切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者<sup>xxviii</sup>（目標症例数：21例）を対象に、本薬/BNCTの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内2施設で実施された。

本薬の用法・用量は、投与開始後2時間は200 mg/kg/時間、中性子照射中は100 mg/kg/時間で単回静脈内投与することとされた。また、中性子照射については、本薬の投与開始2時間後からBNCT30を用いて、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、単回照射することとされた。

本試験に登録された21例全例に本薬/BNCTが実施され、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目はRECIST ver.1.1に基づくBICR判定による奏効率とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくBICR判定による奏効率の結果は、表13のとおりであり、奏効率の90%CIの下限値は、事前に設定された閾値奏効率（20.0%）<sup>xxix</sup>を上回った。

---

xxv) BNCTとの因果関係が否定できないGrade3以上の非血液毒性及びGrade4以上の血液毒性がDLTと定義された。ただし、当該事象のうち、(i)既存のRTで認められる有害事象(①Grade3の口腔粘膜炎、咽頭\*炎、喉頭粘膜炎、口内乾燥及び唾液腺炎症、②Grade3以上の疲労、食欲不振、頭痛、耳痛、回転性めまい、悪心、嘔吐及び血清アミラーゼ増加(唾液腺型)、並びに③Grade4以上の貧血、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少及び好中球減少)、かつ外科的処置を行わずに回復した重篤な有害事象はDLTと定義されなかった。

xxvi) CRT又はRTによりPR又はSDが認められたものの、残存腫瘍の追加治療が必要な患者も組み入れられた。

xxvii) ①(i)白金系抗悪性腫瘍剤を含むCRT、又は(ii)白金系抗悪性腫瘍剤を含む導入化学療法後にRT施行された患者、及び②(i)RT単独、(ii)白金系抗悪性腫瘍剤を含まないCRT、又は(iii)セツキシマブを含むCRT終了後から6カ月以内に局所再発が認められた患者が組み入れられた。ただし、②の患者においては、白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法に不耐又は当該化学療法を拒否した患者が組み入れられた。また、RTを含む集学的治療終了後から6カ月を超えて局所再発が認められた患者のうち、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法中又は化学療法後に病勢進行又は再発が認められた患者、及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法に不耐又は当該化学療法を拒否した患者が組み入れられた。

xxviii) RT又は化学療法歴の有無を問わず組み入れられた。

xxix) 化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌を対象に、セツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤と5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験（EXTREME試験）における5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤の臨床試験成績（N Engl J Med 2008; 359: 1116-27）を参考に、閾値奏効率は20%と設定された。

表 13 最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、BICR 判定、■■■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	21 例
CR	5 (23.8)
PR	10 (47.6)
SD	5 (23.8)
PD	0
NE	1 (4.8)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI*] (%))	15 (71.4 [51.3, 86.8])

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬/BNCT 実施中又は実施後 90 日以内の死亡は認められなかった。

#### <総合機構における審査の概略>

##### (1) 審査方針について

総合機構は、提出された評価資料のうち、本薬/BNCT の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、①CRT 又は RT 後の切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌及び②切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者を対象に、本薬/BNCT の有効性及び安全性を検討した国内第Ⅱ相試験 (002 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

##### (2) 臨床的位置付け及び有効性について

総合機構は、以下に示す検討の結果、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者に対して、本薬/BNCT の一定の有効性は示されたと判断した。

###### 1) 臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、本薬/BNCT に関する記載は認められなかった。

申請者は、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者に対する治療体系、並びに当該治療体系における本薬/BNCT の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者のうち、扁平上皮癌患者に対する標準的な治療として、CRT 又は RT 後から (i) 6 カ月以内に局所再発が認められた患者及び (ii) 6 カ月を超えて局所再発が認められた患者においては、それぞれ (i) ニボルマブ及び (ii) セツキシマブ、ニボルマブ等がそれぞれ行われている。

また、非扁平上皮癌の患者についても、頭頸部癌全体の約 10%程度であり、標準的な治療を確立するためのエビデンスを得ることは困難であることから、医療現場において、扁平上皮癌の患

者に準じた治療が行われている（新臨床腫瘍学 改訂第5版（南江堂、2018年））。

頭頸部患者においては、局所進行又は局所再発病変により発声、嚥下、咀嚼、呼吸等の機能が障害される可能性があるものの、CheckMate 141 試験<sup>xxx</sup>) において、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は 13.3 [9.3, 18.3] であったこと (N Engl J Med 2016; 375: 1856-67) を考慮すると、当該病変に対するニボルマブの治療効果は限定的である。さらに、CRT 又は RT 後の放射線再照射は、腫瘍周囲の正常組織への耐容線量が問題となり、重篤な副作用が発現するリスクがある旨が報告されており (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81: 1211-9)、標準的な治療として確立されていない。

以上の点を踏まえると、本薬/BNCT は、中性子との反応性の高い核種である <sup>10</sup>B を腫瘍細胞に取り込ませ、当該核種と中性子との反応により腫瘍細胞を破壊する局所治療であり、腫瘍周囲の正常組織への影響が少なく、局所病変を制御することで発声、嚥下、咀嚼、呼吸等の機能を温存することが期待されることから、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者に対する局所治療の一つとして位置付けられると考える。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

## 2) 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、002 試験における有効性の評価項目及び評価結果について、以下のように説明している。

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者において奏効が得られることにより、発声、嚥下、咀嚼、呼吸等の機能が温存され、QOL の向上が期待できることには臨床的意義があると考えられることから、002 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、奏効率 [90%CI] (%) は 71.4 [51.3, 86.8] であり、90%CI の下限値が事前に設定された閾値奏効率を上回った (<提出された資料の概略> (2) 参照)。また、組織型 (①扁平上皮癌、②非扁平上皮癌) 別の奏効率の結果は、表 14 のとおりであり、明確な差異は認められなかった。以上より、組織型 (①扁平上皮癌、②非扁平上皮癌) を問わず、002 試験の対象患者に対して本薬/BNCT の有効性は期待できると考える。

---

xxx) 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法（根治目的又は術後の化学放射線療法を含む）終了後から6カ月以内に病勢進行又は再発が認められた、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、ニボルマブと治験担当医師により選択された治療薬（セツキシマブ、メトキシサート又はドセタキセル水和物）の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

表 14 組織型（①扁平上皮癌、②非扁平上皮癌）別の最良総合効果及び奏効率  
 (RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、BICR 判定、■■■年■■月■■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	①扁平上皮癌患者 8 例	②非扁平上皮癌患者 13 例
CR	4 (50.0)	1 (7.7)
PR	2 (25.0)	8 (61.5)
SD	1 (12.5)	4 (30.8)
PD	0	0
NE	1 (12.5)	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI*] (%))	6 (75.0 [40.0, 95.4])	9 (69.2 [42.7, 88.7])

\* : Clopper-Pearson 法

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

002 試験は非盲検非対照で実施された試験であること及び長期の成績が得られていないことから、当該試験成績を基に切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者に対する本薬/BNCT の有効性の評価を行うことには限界がある。しかしながら、「<審査の概略> (2) 臨床的位置付け及び有効性について 1) 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果に加えて下記の点等を考慮すると、当該患者に対する本薬/BNCT の一定の有効性は示されたと判断した。

- ・ 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者における局所病変は、嚥下障害、栄養障害、気道狭窄、誤嚥、瘻孔形成等、患者の QOL を著しく低下させる病態を引き起こす可能性があり、当該病変に対する局所制御は一定の臨床的意義があると考えられること。
- ・ 002 試験の結果、本薬/BNCT により一定の奏効が認められたこと。

### (3) 安全性について（有害事象については、< 臨床試験において認められた有害事象等 >の項参照）

総合機構は、以下に示す検討の結果、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者に対して本薬/BNCT 時に特に注意を要する有害事象は、嚥下障害、脳膿瘍、皮膚障害、尿中結晶、白内障及び頸動脈出血であり、本薬/BNCT の実施にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、総合機構は、本薬/BNCT の実施にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/BNCT は忍容可能と判断した。

#### 1) 安全性プロファイルについて

申請者は、002 試験及び 001 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/BNCT の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

002 試験及び 001 試験における安全性の概要は表 15 のとおりであった。

表 15 安全性の概要 (002 試験及び 001 試験)

	例数 (%)	
	002 試験	001 試験
	21 例	9 例
全有害事象	21 (100)	9 (100)
Grade 3 以上の有害事象	18 (85.7)	3 (33.3)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (4.8)	1 (11.1)
本薬/BNCT の中止に至った有害事象	0	0

002 試験において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、脱毛症 19 例 (90.5%)、アミラーゼ増加 18 例 (85.7%)、悪心 17 例 (81.0%)、味覚異常 15 例 (71.4%)、耳下腺炎及び食欲減退各 14 例 (66.7%)、口内炎 13 例 (61.9%)、嘔吐 10 例 (47.6%)、倦怠感、口渇及び放射線皮膚損傷各 9 例 (42.9%)、結膜炎及び唾液腺炎各 7 例 (33.3%)、血中プロラクチン異常及び血中プロラクチン増加各 6 例 (28.6%)、便秘 5 例 (23.8%) であった。認められた Grade 3 以上の有害事象は、アミラーゼ増加 16 例 (76.2%)、リンパ球減少症、リンパ球数減少、口内炎、脳膿瘍<sup>xxxii</sup> 及び放射線皮膚損傷各 1 例 (4.8%) であった。認められた重篤な有害事象は、脳膿瘍<sup>xxxii</sup> 1 例 (4.8%) であり、本薬/BNCT との因果関係は否定されなかった。死亡に至った有害事象及び本薬/BNCT の中止に至った有害事象は認められなかった。

001 試験において、3 例以上に認められた全 Grade の有害事象は、血尿 9 例 (100%)、倦怠感及び脱毛症各 8 例 (88.9%)、血中プロラクチン異常 7 例 (77.8%)、顔面浮腫、アミラーゼ増加、C-反応性タンパク増加、低アルブミン血症及び食欲減退各 6 例 (66.7%)、悪心、口内炎及びリンパ球減少各 5 例 (55.6%)、結膜炎、高血糖、タンパク尿、喉頭の炎症及び高血圧各 4 例 (44.4%)、貧血、流涙増加、便秘、適用部位紅斑、インフルエンザ様疾患、疼痛、発熱、放射線皮膚損傷、高トリグリセリド血症、低ナトリウム血症、頭痛、尿異常及び咽頭の炎症各 3 例 (33.3%) であった。認められた Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 3 例 (33.3%)、貧血、嚥下障害<sup>xxxiii</sup>、上部消化管出血、高カルシウム血症、低アルブミン血症、咽頭出血、咽頭の炎症、喉頭の炎症及び高血圧各 1 例 (11.1%) であった。認められた重篤な有害事象は、嚥下障害<sup>xxxiii</sup> 1 例 (11.1%) であり、本薬/BNCT との因果関係は否定されなかった。死亡に至った有害事象及び本薬/BNCT の中止に至った有害事象は認められなかった。

xxxii) 50 歳女性。本薬/BNCT 後第 54 日目に意識障害が認められたため、他院を受診し脳浮腫と診断された。第 55 日目に脳浮腫に対する外減圧術が施行され、頭蓋内より膿汁が確認されたことから、脳膿瘍による意識障害と判断され、脳膿瘍ドレナージが施行されるとともに、抗菌薬投与が開始された。第 265 日目に脳膿瘍に伴う所見は消失し、当該事象は回復したと判断された。

xxxiii) 68 歳女性。試験に組み入れられる 26 日前より嚥下障害 (Grade 2) を合併していた。本薬/BNCT 後第 6 日目に嚥下障害の増悪 (Grade 3) が認められたものの、第 32 日目に施行された造影 CT 検査において、照射対象病変 (中咽頭後壁左側) の縮小が認められた。なお、その後、照射野外から発生した新病変により嚥下障害は進行し、第 95 日目に疾患進行により死亡した。



総合機構は、本薬/BNCTによるアミラーゼ増加の発現機序及び対処法について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①002 試験及び 001 試験において、認められたアミラーゼ増加はいずれも唾液腺型アミラーゼの増加であったこと、及び②放射線照射による唾液腺損傷によって、唾液腺型アミラーゼが増加すること（Strahlenther Onkol 1990; 166: 688-95）から、本薬/BNCTによりアミラーゼ増加が発現したと考える。しかしながら、当該 2 試験において、①唾液腺型アミラーゼの増加は一過性であり、当該事象に関連する他覚所見は認められなかったこと、及び②追加の治療を必要とせず、経過観察で回復していることを考慮すると、アミラーゼ増加は忍容可能であると考えられる。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

002 試験及び 001 試験で発現率が高かった有害事象に加えて、当該 2 試験において発現した重篤な有害事象及び Grade3 以上の有害事象については、本薬/BNCT 時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、頭頸部癌患者に対する本薬/BNCT の安全性情報は極めて限られることから、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると判断した。

総合機構は、以下の項では、002 試験及び 001 試験における安全性の結果を基に、本薬/BNCT との因果関係が否定できない重篤な有害事象、当該 2 試験において発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象等に着目して検討を行った。

## 2) 嚥下障害

申請者は、本薬/BNCTによる嚥下障害について、以下のように説明している。

嚥下障害として、MedDRA PT の「内視鏡的嚥下評価」、「内視鏡的嚥下評価異常」、「嚥下検査」、「嚥下検査異常」、「嚥下痛」、「嚥下障害」、「奇形性嚥下障害」、「悪性嚥下障害」、「放射線嚥下障害」、「空気嚥下」及び「鉄欠乏性嚥下障害」に該当する事象<sup>xxxiii)</sup>を集計した。

002 試験において、全 Grade の嚥下障害は 1/21 例（4.8% : Grade 1 の嚥下痛）に認められた。死亡に至った嚥下障害、重篤な嚥下障害及び本薬/BNCT の中止に至った嚥下障害は認められなかった。

001 試験において、全 Grade の嚥下障害は 1/9 例（11.1% : Grade 3 の嚥下障害）に認められた。重篤な嚥下障害は 1/9 例（11.1% : 嚥下障害<sup>xxxii)</sup>）に認められ、本薬/BNCT との因果関係は否定されなかった。死亡に至った嚥下障害及び本薬/BNCT の中止に至った嚥下障害は認められなかった。

002 試験及び 001 試験における嚥下障害の初回発現時期は、それぞれ 5 日及び 7 日であった。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬/BNCT との因果関係が否定できない重篤な嚥下障害が認められていることから、本薬/BNCT に際して嚥下障害の発現には注意が必要である。したがって、

---

xxxiii) 002 試験は MedDRA ver.19.0、001 試験は MedDRA ver.18.1 に基づいた。

臨床試験における嚥下障害の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起することが必要と判断した。

### 3) 脳膿瘍

申請者は、本薬/BNCTによる脳膿瘍について、以下のように説明している。

脳膿瘍として、MedDRA PTの「アメーバ性脳膿瘍」及び「脳膿瘍」に該当する事象<sup>xxxiii</sup>を集計した。なお、001試験において、脳膿瘍は認められなかった。

002試験において、全Gradeの脳膿瘍は1/21例（4.8%：Grade3の脳膿瘍）に認められた。重篤な脳膿瘍は1/21例（4.8%：脳膿瘍1例20\*）に認められ、本薬/BNCTとの因果関係は否定されなかった。死亡に至った脳膿瘍及び本薬/BNCTの中止に至った脳膿瘍は認められなかった。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬/BNCTとの因果関係が否定できない重篤な脳膿瘍が認められていることから、本薬/BNCTに際して脳膿瘍の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における脳膿瘍の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 4) 放射線皮膚損傷

申請者は、本薬/BNCTによる放射線皮膚損傷について、以下のように説明している。

放射線皮膚損傷として、MedDRA PTの「放射線皮膚損傷」及び「リコール現象」に該当する事象<sup>xxxiii</sup>を集計した。

002試験において、全Gradeの放射線皮膚損傷は9/21例（42.9%：放射線皮膚損傷9例）に認められた。Grade3以上の放射線皮膚損傷は1/21例（4.8%：放射線皮膚損傷1例）に認められた。死亡に至った放射線皮膚損傷、重篤な放射線皮膚損傷及び本薬/BNCTの中止に至った放射線皮膚損傷は認められなかった。

001試験において、全Gradeの放射線皮膚損傷は3/9例（33.3%：放射線皮膚損傷3例）に認められた。Grade3以上の放射線皮膚損傷、死亡に至った放射線皮膚損傷、重篤な放射線皮膚損傷及び本薬/BNCTの中止に至った放射線皮膚損傷は認められなかった。

002試験及び001試験における放射線皮膚損傷の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ8日（2～30日）及び3日（2～8日）であった。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬/BNCTにより一定の発現率で皮膚障害が認められていること、及び放射線照射において皮膚障害は既知のリスクであることから、本薬/BNCTに際して皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 5) 腎機能障害

申請者は、本薬/BNCTによる腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害として、MedDRA SOC の「腎および尿路障害」及び MedDRA HLGT の「腎尿路系検査および尿検査」に該当する事象を集計した。

002 試験及び 001 試験における腎機能障害の発現状況は表 16 のとおりであった。

表 16 腎機能障害の発現状況（002 試験及び 001 試験）

PT*	例数 (%)			
	002 試験		001 試験	
	21 例		9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害	2 (9.5)	0	9 (100)	0
血尿	2 (9.5)	0	9 (100)	0
排尿困難	2 (9.5)	0	0	0
タンパク尿	0	0	4 (44.4)	0
尿異常	0	0	3 (33.3)	0
尿中結晶	0	0	2 (22.2)	0
尿路痛	0	0	2 (22.2)	0
非感染性膀胱炎	0	0	2 (22.2)	0
尿量減少	0	0	1 (11.1)	0
神経因性膀胱	0	0	1 (11.1)	0

\* : 002 試験は MedDRA ver.19.0、001 試験は MedDRA ver.18.1

002 試験及び 001 試験において、死亡に至った腎機能障害、重篤な腎機能障害及び本薬/BNCT の中止に至った腎機能障害は認められなかった。

002 試験及び 001 試験における腎機能障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 1 日（1~1 日）及び 1 日（1~50 日）であった。

総合機構は、本薬/BNCT による腎機能障害の発現機序及び予防法について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①ラット及び②イヌを用いた毒性試験において、①着色尿及び②尿沈渣中に本薬由来と考えられる析出物がそれぞれ認められたことを考慮すると、当該結晶が血尿等の腎機能障害を誘発する可能性が高いと考える。

001 試験では PK 測定のために本薬/BNCT 前の水分負荷が禁止されていたものの、002 試験では、本薬の尿中結晶による腎機能障害を予防するため、本薬/BNCT 後から必要に応じて水分負荷を行うことが推奨された。その結果、001 試験と比較して 002 試験において、腎機能障害を発現した患者の割合が減少したと考えることから、本薬/BNCT 後から必要に応じて水分負荷を行うことで予防可能と考える。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬/BNCTにより発現した腎機能障害はいずれも Grade 2 以下であったものの、本薬/BNCTにより一定の発現率で尿中結晶に起因すると考えられる腎機能障害が認められていること、及び 002 試験において尿中結晶に対する予防法が推奨されていたことから、本薬/BNCT に際して尿中結晶に関連する有害事象の発現には注意が必要である。したがって、添付文書を用いて、本薬/BNCT に際して尿中結晶が発生する可能性がある旨を注意喚起するとともに、002 試験において推奨された予防法について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

## 6) 白内障

申請者は、本薬/BNCT による白内障について、以下のよう説明している。

白内障として、MedDRA PT の「白内障」及び「放射線性白内障」に該当する事象<sup>xxxiii</sup>を集計した。なお、001 試験において、白内障は認められなかった。

002 試験において、全 Grade の白内障は 2/21 例（9.5%：白内障 2 例）に認められた。Grade 3 以上の白内障、死亡に至った白内障、重篤な白内障及び本薬/BNCT の中止に至った白内障は認められなかった。

002 試験における白内障の初回発現時期の中央値（範囲）は、67 日（34～100 日）であった。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬/BNCT により一定の発現率で白内障が認められていること、及び放射線照射において白内障は既知のリスクであることから、本薬/BNCT に際して白内障の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における白内障の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起することが必要と判断した。

## 7) 頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者における安全性について

申請者は、頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者における安全性について、以下のよう説明している。

放射線照射後に①頸動脈及び②広範囲にわたる皮膚への腫瘍浸潤が認められた患者において、本薬/BNCT 後に頸動脈出血を発現した旨が報告されていたこと（Appl Radiat Isot 2015; 106: 202-6）から、添付文書を用いて当該患者に対する本薬/BNCT により頸動脈出血を発現する可能性がある旨を注意喚起する予定である。

また、上述の報告に加えて、放射線照射後の頸動脈は脆弱になっていることを考慮すると、頸動脈への腫瘍浸潤が全周性に認められた患者では、本薬/BNCT 後に頸動脈出血を発現する可能性が極めて高いと考えられることから、当該患者に対する本薬/BNCT を禁忌に設定する予定である。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬/BNCT の作用機序を考慮すると頸動脈出血を発現することが想定されること、また、発現した場合には重篤化も懸念されることから、頸動

脈出血の発現には注意が必要である。したがって、本薬/BNCT に際して頸動脈出血を発現する可能性がある旨について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 8) 病変部位に対する RT の最終照射日から 90 日未満の患者における安全性について

申請者は、病変部位に対する RT の最終照射日から 90 日未満の患者における安全性について、以下のように説明している。

病変部位に対する RT の最終照射日から 90 日未満の患者は、①RT による有効性の評価が確定していない可能性があること、及び②RT による蓄積線量が本薬/BNCT の安全性に影響を及ぼす可能性があることから、002 試験では当該患者を除外されており、当該患者に対する本薬/BNCT の安全性に関する臨床試験成績は得られていない。しかしながら、RT による正常組織の累積線量を正確に測定することが困難であることから、照射野内の臓器における累積線量及び耐容線量に加え、照射野内の臓器における臨床症状に基づき、放射線再照射の可否が判断されることを考慮すると、①RT による奏効が認められていない患者、及び②照射野における Grade 3 以上の有害事象が認められていない患者に対する本薬/BNCT は許容され则认为。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明をおおむね承した。ただし、病変部位に対する RT の最終照射日から 90 日未満の患者における本薬/BNCT の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、002 試験では当該患者が除外された旨について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 9) 病変部位に総線量 75 Gy 以上の放射線照射を受けた患者における安全性について

申請者は、病変部位に総線量 75 Gy 以上の放射線照射を受けた患者における安全性について、以下のように説明している。

病変部位に総線量 75 Gy 以上の放射線照射を受けた患者は、標準的な線量を超える照射を受けていることから、002 試験では当該患者を除外されており、当該患者に対する本薬/BNCT の有効性及び安全性に関する成績は得られていない。しかしながら、照射野内の臓器における累積線量、耐容線量及び臨床症状に基づいて、放射線再照射の可否が判断されることを考慮すると、照射野内の臓器における臨床症状を注意深く観察する必要はあるものの、当該患者に対する本薬/BNCT は許容され则认为。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね承した。ただし、病変部位に総線量 75 Gy 以上の放射線照射を受けた患者に対する本薬/BNCT の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、002 試験では当該患者が除外された旨について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 10) 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における安全性について

申請者は、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における安全性について、以下のように説明している。

頭頸部癌に対する RT における粘膜炎の発現率は 80%であり、うち、Grade 3 又は 4 の粘膜炎の発現率が 39%であったと報告されていること（Radiother Oncol 2003; 66: 253-62）、001 試験において、本薬/BNCT の推奨線量が粘膜の耐容線量に基づき 12 Gy-Eq と決定されたこと（＜提出された資料の概略＞ (1) 参照）等から、002 試験では、粘膜における有害事象の発現を適切に評価するために、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を除外基準に設定しており、当該患者に対する本薬/BNCT の有効性及び安全性に関する成績は得られていない。しかしながら、当該患者の粘膜に付与される線量が 12 Gy-Eq より少なくなることを考慮すると、本薬/BNCT の可否について、照射部位における粘膜以外の正常組織に対する累積線量及び耐容線量に基づいて判断することが可能であると考えられる。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、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に対する本薬/BNCT の有効性及び安全性に関する臨床成績は得られていないことから、002 試験では当該患者が除外基準に設定された旨について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### (4) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「切除不能な局所再発頭頸部癌」及び「切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

総合機構は、「＜審査の概略＞ (2) 臨床的位置付け及び有効性について」及び「＜審査の概略＞ (3) 安全性について」の項並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」と設定することが適切であると判断した。

- ・ 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。
- ・ 本薬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。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

#### 1) 本薬/BNCT の対象及び効能・効果について

申請者は、本薬/BNCT の対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

002 試験の結果（＜提出された資料の概略＞ (2)）及び＜審査の概略＞ (2) 参照）から、本薬/BNCT

は切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、002 試験の対象とされなかった、切除不能な局所進行の頭頸部扁平上皮癌患者に対する本薬/BNCT の臨床試験成績は得られていないものの、当該患者に対する治療が、切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者に準じて行われていることを考慮すると、切除不能な局所進行の頭頸部扁平上皮癌患者に対しても、本薬/BNCT が治療選択肢の一つになると考える。

以上より、002 試験の対象患者の詳細を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な局所再発頭頸部癌」及び「切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌」と設定した。なお、遠隔転移を有する頭頸部癌患者及び術後補助療法の対象となる頭頸部癌患者に対して、本薬/BNCT の臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する本薬/BNCT は推奨されないと考える。

- ・ 臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、002 試験では主に奏効率の結果を基に本薬/BNCT の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報が得られていないこと等を考慮すると、CRT 等の局所治療を含めた標準的な治療が可能な患者に対しては、これらの治療を本薬/BNCT より優先する必要がある旨を注意喚起することが適切であると判断した。

また、術後補助療法としての本薬/BNCT の有効性及び安全性に関する臨床成績は得られておらず、当該患者に対する本薬/BNCT は推奨されないことから、効能・効果に関連する注意の項において当該内容を注意喚起する必要があると判断した。

以上より、添付文書の「臨床成績」の項に 002 試験の対象患者の詳細を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」と設定することが適切であると判断した。

- ・ 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。
- ・ 本薬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。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

## (5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) として、500 mg/kg を 1 回、3 時間かけて点滴静脈内注射する。最初の 2 時間は 200 mg/kg/h で、残り 1 時間は 100 mg/kg/h で点滴静注する。点滴静注開始 2 時間後に中性子を病巣部位に照射し、中性子照射終了と同時に点滴を終了する（例えば 60 kg の場合、ステボロニン 800 mL を 2 時間かけて、200 mL を残り 1 時間で点滴静注する）。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 住友重機械工業株式会社製の中性子照射装置を使用し、中性子を照射する。中性子照射装置

の使用に当たっては、当該機器の添付文書及び取扱い説明書を参照すること。

総合機構は、「<審査の概略> (2) 臨床的位置付け及び有効性について」及び「<審査の概略> (3) 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはボロファラン (<sup>10</sup>B) として、1時間あたり 200 mg/kg の速度で2時間点滴静注する。その後、病巣部位への中性子線の照射を開始し、照射中は1時間あたり 100 mg/kg の速度でボロファラン (<sup>10</sup>B) を点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 住友重機械工業株式会社製の中性子照射装置を使用し、中性子を照射すること。

### 1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量で 002 試験が実施され、002 試験の対象患者に対する本薬/BNCT の有効性及び安全性が示唆されたことから、002 試験における設定に基づき、本薬の用法・用量を「通常、成人にはボロファラン (<sup>10</sup>B) として、500 mg/kg を1回、3時間かけて点滴静脈内注射する。最初の2時間は 200 mg/kg/h で、残り1時間は 100 mg/kg/h で点滴静注する。点滴静注開始2時間後に中性子を病巣部位に照射し、中性子照射終了と同時に点滴を終了する（例えば 60 kg の場合、ステボロニン 800 mL を2時間かけて、200 mL を残り1時間で点滴静注する。」と設定した。なお、中性子照射に用いられる機器については、用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。

- ・ ラット等を用いた単回投与試験から得られたホウ素の PK データ等を用いて、ヒトに本薬 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/時間で単回静脈内投与した際の全血中ホウ素濃度<sup>xxxiv)</sup> を予測した結果、投与開始2時間後から3時間後の全血中ホウ素濃度は、本薬/BNCT の治療効果を得るために必要とされる 20 ppm に概ね維持されることが考えられたこと。
- ・ 001 試験において、本薬 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/時間で単回静脈内投与した際の全血中ホウ素濃度は 20 ppm 超であったこと。
- ・ 001 試験において、本薬/BNCT の忍容性が確認されたこと。

また、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項で当該内容を注意喚起する。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

002 試験で設定された用法・用量について、当該試験において設定された用法・用量以外の臨床試験成績が得られていないことから、更なる検討の余地はあったと考える。しかしながら、当該

---

xxxiv) ヒトに本薬を投与した際のホウ素の PK パラメータ (Appl Radiat Isot 2004; 61: 1095-100 等) に基づく全血中ホウ素濃度の予測値と概ね一致することが確認された。



試験において①本薬を投与開始後 2 時間は 200 mg/kg/時間、その後は 100 mg/kg/時間で静脈内投与、及び②本薬の投与開始 2 時間後から BNCT30 を用いて中性子線を最大 60 分間、単回照射する用法・用量で本薬の臨床的有用性が認められていることを考慮し、上記の申請者の説明を概ね了承した。なお、本申請において用法・用量に関連する注意の項に設定されていた、中性子照射装置の添付文書及び取扱い説明書を参照する旨の注意喚起については、一般的な内容であり、本薬の投与に際して特記して注意喚起すべき事項ではないことから、設定する必要はないと判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはボロファラン (<sup>10</sup>B) として、1 時間あたり 200 mg/kg の速度で 2 時間点滴静注する。その後、病巣部位への中性子線の照射を開始し、照射中は 1 時間あたり 100 mg/kg の速度でボロファラン (<sup>10</sup>B) を点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 住友重機械工業株式会社製の中性子照射装置を使用し、中性子を照射すること。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬/BNCT に際して注意が必要と考える事象(嚥下障害、脳膿瘍、放射線皮膚損傷、白内障、尿中結晶、動脈出血(腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血)、放射線骨壊死・骨髄炎、眼障害及び中枢神経系損傷)に加えて、腎機能障害患者への投与時の安全性及び心機能障害患者への投与時の安全性を設定した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項として設定する事象の 002 試験及び 001 試験における発現率を考慮し、本薬/BNCT が実施された 100 例と設定した。

観察期間については、本調査の安全性検討事項として設定する事象の 002 試験及び 001 試験における発現時期、公表論文 (Appl Rad Isot 2015; 106: 202-6、Int J Rad Oncol Biol Phys 2012; 82: e67-75 等) における報告等を考慮し、本薬投与開始から 3 年間と設定した。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「<審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討を踏まえ、嚥下障害、脳膿瘍、重度の皮膚障害、結晶尿、白内障及び頸動脈出血を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

## <臨床試験において認められた有害事象等>

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「<提出された資料の概略>」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### (1) 国内第Ⅰ相試験 (001 試験)

有害事象は 10 Gy-Eq 群で 6/6 例 (100%)、12 Gy-Eq 群で 3/3 例 (100%) に認められ、本薬/BNCT との因果関係が否定できない有害事象は 10 Gy-Eq 群で 6/6 例 (100%)、12 Gy-Eq 群で 3/3 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 50%以上の有害事象は、10 Gy-Eq 群で倦怠感、血尿及び脱毛症各 6 例 (100%)、血中プロラクチン異常 5 例 (83.3%)、顔面浮腫、アミラーゼ増加、C-反応性タンパク増加、高血糖、食欲減退及び高血圧各 4 例 (66.7%)、便秘、悪心、口内炎、発熱、放射線皮膚損傷、リンパ球数減少、低アルブミン血症及びタンパク尿各 3 例 (50.0%)、12 Gy-Eq 群で低アルブミン血症及び血尿各 3 例 (100%)、悪心、口内炎、適用部位紅斑、顔面浮腫、倦怠感、結膜炎、アミラーゼ増加、血中プロラクチン異常、C-反応性タンパク増加、リンパ球数減少、低ナトリウム血症、食欲減退、咽頭の炎症、喉頭の炎症及び脱毛症各 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は 10 Gy-Eq 群で 1/6 例 (16.7%) に認められ、12 Gy-Eq 群では認められなかった。認められた重篤な有害事象は、嚥下障害 1 例 (16.7%) であり、本薬/BNCT との因果関係が否定されなかった。

本薬/BNCT の中止に至った有害事象は認められなかった。

### (2) 国内第Ⅱ相試験 (002 試験)

有害事象は 21/21 例 (100%) に認められ、本薬/BNCT との因果関係が否定できない有害事象は 21/21 例 (100%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、脱毛症 19 例 (90.5%)、アミラーゼ増加 18 例 (85.7%)、悪心 17 例 (81.0%)、味覚異常 15 例 (71.4%)、耳下腺炎及び食欲減退各 14 例 (66.7%)、口内炎 13 例 (61.9%)、嘔吐 10 例 (47.6%)、倦怠感、口渇及び放射線皮膚損傷各 9 例 (42.9%)、結膜炎及び唾液腺炎各 7 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は 1/21 例 (4.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は脳膿瘍 1 例 (4.8%) であり、本薬/BNCT との因果関係が否定されなかった。

本薬/BNCT の中止に至った有害事象は認められなかった。

また、総合機構における、本品と併用されるホウ素薬剤であるステボロニンの審査報告 (2) の概要 (専門協議及びその後の総合機構における審査の概略) は、以下のとおりである。

### (1) 臨床的位置付け及び有効性について

①CRT 又は RT 後の切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者、及び②切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者を対象とした本薬/BNCT の国内第Ⅱ相試験 (002 試験) における奏効率 [90%CI] は 71.4 [51.3, 86.8] (%) (15/21 例) であった。

総合機構は、審査報告 (1) の「<審査の概略> (2) 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、上記の奏効率の成績に加えて以下の点等も考慮すると、切除不能な局所進

行又は局所再発の頭頸部癌患者に対する本薬の一定の有効性は示され、本薬/BNCTは当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者における局所病変は、嚥下障害、栄養障害、気道狭窄、誤嚥、瘻孔形成等、患者の生活の質（QOL）を著しく低下させる病態を引き起こす可能性があり、当該病変に対する局所制御は一定の臨床的意義があると考えられること。

専門協議において、上記の総合機構の判断は専門委員により支持された。

## (2) 安全性について

総合機構は、ステボロニンの審査報告（1）（以下、単に「審査報告（1）」という。）の「<審査の概略>（3）安全性について」の項における検討の結果、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者に対して本薬/BNCT時に特に注意を要する有害事象は、嚥下障害、脳膿瘍、皮膚障害、尿中結晶、白内障及び頸動脈出血であると判断した。

また、総合機構は、本薬/BNCTの実施にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/BNCTは忍容可能と判断した。

専門協議において、上記の総合機構の判断は専門委員により支持された。

## (3) 効能・効果について

総合機構は、審査報告（1）の「<審査の概略>（4）効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に002試験の対象患者の詳細について記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 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。
- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

専門協議において、以上の総合機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、総合機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## (4) 用法・用量について

総合機構は、審査報告（1）の「<審査の概略>（5）用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量

を「通常、成人にはボロファラン（<sup>10</sup>B）として、1時間あたり 200 mg/kg の速度で 2 時間点滴静注する。その後、病巣部位への中性子線の照射を開始し、照射中は 1 時間あたり 100 mg/kg の速度でボロファラン（<sup>10</sup>B）を点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 住友重機械工業株式会社製の中性子照射装置を使用し、中性子を照射すること。

専門協議において、以上の総合機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、総合機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### (5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を本薬/BNCT が実施された 100 例、観察期間を 3 年間とするとした製造販売後調査の実施を計画している。

総合機構は、審査報告（1）の「<審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、嚥下障害、脳膿瘍、重度の皮膚障害、結晶尿、白内障及び頸動脈出血を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 臨床試験における本薬/BNCT 実施から一定期間経過後の安全性情報は限られており、また、既存の RT におけるリスクとして晩期毒性が知られていることも考慮すると、本調査において晩期毒性に関する情報について収集することは有益である。

総合機構は、上記の議論を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項については、嚥下障害、脳膿瘍、重度の皮膚障害、結晶尿、白内障、頸動脈出血及び晩期毒性を設定する。

- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験等における発現状況、及び実施可能性を考慮し、それぞれ 150 例及び 3 年間と設定する。

総合機構は、申請者の回答を了承した。

総合機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 18 及び 19 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>嚥下障害</li> <li>脳膿瘍</li> <li>重度の皮膚障害</li> <li>結晶尿</li> <li>白内障</li> <li>頸動脈出血</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>晩期毒性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>一般使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> </ul>

表 19 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	3 年間
調査予定症例数	150 例（本薬/BNCT が実施された安全性解析対象症例として）
主な調査項目	安全性検討事項：嚥下障害、脳膿瘍、重度の皮膚障害、結晶尿、白内障、頸動脈出血及び晩期毒性 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病期分類、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、中性子線の照射状況、有害事象等

以上の本品と併用されるホウ素薬剤であるステボロニンの審査報告を踏まえ、総合機構は申請者（住友重機械工業株式会社）に本品側で対応すべき内容を確認した。

申請者は、本品の添付文書の記載について、以下のように対応すると説明した。

- ステボロニンの添付文書に記載されている内容のうち、本品に関連する事項を本品の添付

文書に記載する。

総合機構は、申請者の対応に特段の問題はないと判断した。

### <臨床試験における本品特有の事項について>

#### (1) 臨床試験において発生した機器の不具合について

申請者は、臨床試験において発生した本品（機器）の不具合（表 20 及び 21）について以下のよう

に説明した。

表 20 第 I 相試験において発生した本品の不具合の概要

	内容	対処方法	不具合による健康被害	不具合に対する安全対策
1	治験機器立ち上げの際、 [redacted] [redacted] [redacted]、治験機器が正常に立ち上げできなくなった。	[redacted] [redacted]	なし	事前に [redacted] 健全性を確認する手順を追加した。

表 21 第 II 相試験において発生した本品の不具合の概要

	内容	対処方法	不具合による健康被害	不具合に対する安全対策
1	ターゲットが破損 [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	なし	再発防止のために、リスク分析を見直し、以下の改善を実施した。 [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
2	照射時の陽子ビーム電流を [redacted] ことができなかった。	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	なし	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] ことを確認する手順を追加することとした。

3	[REDACTED]	[REDACTED]	なし	[REDACTED]
---	------------	------------	----	------------

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

第Ⅰ相試験の1、第Ⅱ相試験の1、3については、機器点検時に発生した事例であり、被験者への健康被害もなかったことから、適切に装置の品質管理が実施されるならば、臨床上問題になるものでないとする。第Ⅱ相試験の2については、治療時に発生した事例であり、患者への照射時間が延長されてしまった。照射終了後に特筆すべき有害事象は見られず、臨床上問題になるものではなかったとする。当該不具合に対する安全対策として、

[REDACTED] ことを確認する手順を追加された。治療前に陽子ビームの出力を確認することで、装置が治療可能な状態であるかどうか照射前に確認でき、未然に患者への不安定な照射を防止できるため、申請者がとった当該安全対策に対して異論はない。

以上より、総合機構は臨床試験で発生した機器の不具合に対する対応について、特段の問題はないと判断した。

## (2) 本品の臨床使用における線量設定について

総合機構は、本品が臨床使用される際の照射線量の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

BNCT の線量は等価線量で評価される。L-BPA を用いた BNCT における CBE は、皮膚組織 2.5、脳組織 1.34、腫瘍組織 4.0 としている。正常粘膜組織の CBE は 4.9 という高値を示し、その感受性は腫瘍組織よりも高い値を示す。頭頸部癌に対する従来の放射線治療では、ほとんどの症例で粘膜炎が認められ、Grade 3 及び 4 の副作用もその約半数で認められる。特に、口腔粘膜炎は、頭頸部癌に対する放射線治療における大きな問題となる。したがって、以下の理由から、頭頸部癌に対する本品の臨床使用においては、口腔、咽頭又は喉頭の粘膜線量を制限線量に設定した。

- ・ 頭頸部癌の原発部位は、口唇・口腔、鼻腔・副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭及び唾液腺に大別され、この頭頸部癌の原発部位に存在する粘膜組織は、口唇・口腔、鼻腔・副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭に広く存在すること。
- ・ 正常粘膜細胞の寿命は皮膚上皮よりも短く、放射線に対して急速な反応を示し、L-BPA を用いた BNCT に対する感受性が高いこと。
- ・ 口腔、咽頭又は喉頭の粘膜炎が従来の放射線治療でほぼ必発し、その約半数が重症化することから、大きな問題となっていること。
- ・ 口腔、咽頭又は喉頭の粘膜炎は、放射線治療における急性期反応の代表例であり、当該治験での安全性評価に適していること。

頭頸部癌に対する治験で口腔、咽頭又は喉頭の正常粘膜組織の耐容線量を考える際に、「高度の疼痛を伴い、摂食や嚥下に影響を及ぼす可能性のある潰瘍形成」が生じる線量を指標とすることとした。

エックス線照射による潰瘍形成については、Coderre JA らは、ラット舌下粘膜に対し、12 Gy を超えるエックス線線量を1回照射したときに、照射9～10日目までに潰瘍が形成され、その発現ピークは照射10～13日目となることを報告している<sup>23</sup>。正常粘膜組織のCBEを4.9とした報告もこのCoderre JA らのラット舌下粘膜モデルを用いた同報告である。

また、マウスの単回BNCT施行毒性試験からマウス死亡例の認められた口腔粘膜線量13.01 Gy-Eqを超えない線量の設定が必要であると判断し、Coderre JA らの報告を参考に「高度の疼痛を伴い、摂食や嚥下に影響を及ぼす可能性のある潰瘍形成」が発現する閾値線量を1回線量12 Gyに設定した。当該線量を本品の臨床使用における口腔、咽頭又は喉頭の正常粘膜組織の耐容線量と定義することとした。鼻腔・副鼻腔粘膜については、摂食や嚥下に影響を及ぼす可能性が低く、通常の放射線治療においてもその耐容線量に係る報告は認められないことから、当該閾値線量の対象とはしなかった。

非臨床試験からヒトへの外挿性に関しては以下のように考える。

マウスの単回BNCT施行毒性試験での線量と*in vitro*における照射野外の推定被ばく線量の評価結果から、マウスとヒトとの個体の大きさの差及びマウスを用いたBNCTの実験手技的な制約により、全身の被ばく線量には乖離があり、ヒトと比較してマウスは全身に対して高い線量で曝露されている。このことから、マウスでみられた全身の諸変化がヒトでも発現する可能性は低いと考える。

総合機構は、申請者の説明に対して以下のように考えた。

「正常粘膜の線量を制限線量に設定したこと」、「非臨床試験の結果と論文値を基に線量を設定したこと」及び「マウスが全身照射になってしまうため、マウスでみられた全身の諸変化がヒトでも発現する可能性は低い」という申請者の説明は妥当と考える。また、この根拠を基に安全側に考えて、粘膜線量10 Gyから第I相試験が実施されており、ヒトでの忍容性及び安全性が確認された上で、最終的に粘膜線量12 Gyが設定されている。以上より、本品の臨床使用における線量設定について、申請者の説明は了承できるものと判断した。

### (3) 血中ホウ素濃度を20 ppm以上に維持する根拠について

総合機構は、本品の使用において、血中ホウ素濃度を20 ppm以上に維持することが必要な根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

BNCTにおいて抗腫瘍効果を期待するためには、理論的には標的となるすべてのがん細胞へのホウ素分布が必要となる。がん細胞を死滅させるためには、少なくとも $10^9$ 個/cell程度のホウ素原子が必要とされ、この条件を満たす組織内ホウ素濃度は20 ppmを超える濃度になると考えられている<sup>27, 28</sup>。したがって、BNCTの抗腫瘍効果を期待するためには、腫瘍組織内ホウ素濃度が20 ppmを超えることが求められていることから、この代替指標として全血中ホウ素濃度20 ppmを設定した。

総合機構は、申請者の説明について以下のように考えた。



現在、腫瘍組織内のホウ素濃度を簡易的に直接測定する方法は確立していない。一方、血中ホウ素濃度は、採血により簡便に測定できる。血中ホウ素濃度を抗腫瘍効果が期待できる腫瘍組織内ホウ素濃度の代替指標とすると、殺細胞効果が期待できる 20 ppm という比較的高濃度のホウ素が血中（正常組織）にも分布することになる。

BNCT による殺細胞効果は、熱中性子とホウ素の核反応により生じるため、ホウ素分布のみでは殺細胞効果は得られず、十分な熱中性子束の照射が必要となる。BNCT 実施時には、照射角度や治療体位により、腫瘍には十分な熱中性子束が照射でき、かつ、正常組織には可能な限り熱中性子束が照射されないように治療計画が立案される。したがって、血中（正常細胞）にホウ素が 20 ppm 以上分布していたとしても、腫瘍細胞ほどの殺細胞効果は生じないものとする。

一般的な放射線治療を含め、BNCT においても正常組織への照射線量をゼロにすることは不可能である。放射線治療の実施が適切であることを熟慮した上で、正常臓器に対する照射線量は、耐容線量以下になることを目標に設定される（ICRP publication 60 (1990)<sup>11</sup>, ICRP publication 73 (1996)<sup>12</sup>における「行為の正当化」及び「放射線防護の最適化」）。治療計画の立案時に本プログラムによる線量計算が行われ、各評価臓器において、投与される等価線量がシミュレートされる。このシミュレーションにより、正常臓器へ照射される線量が確認され、耐容線量を超えない範囲で BNCT が実施される。

以上を踏まえ、「腫瘍組織内のホウ素濃度を簡易的に直接測定する方法は確立していない」及び「正常組織が耐容線量を超えないように治療計画がなされる」という観点から、血中ホウ素濃度を腫瘍組織内ホウ素濃度の代替指標とすることは致し方ないものと考え、申請者の説明を了承した。

#### (4) 長時間照射に対する対策について

治験での照射時間は最長 1 時間とされた。申請者は、長時間照射の対策として、「照射日以前に長時間の固定に耐えられる体位を確認（シミュレーション）する」及び「照射中は患者監視システムにより常に患者位置を確認する」などで対応すると説明している。しかしながら、対象病変が頭頸部癌であることから、体勢の維持が困難なケースも想定され、患者の状態によっては長時間の固定が困難となるケースも想定される。長時間同じ体位を維持することが困難な患者に対して慎重に使用する旨について、添付文書により医療現場に適切に情報提供するように指示し、申請者はこれに対応した。

#### (5) 本品の使用目的又は効果について

本システムの使用目的又は効果は、「切除不能な局所再発頭頸部癌の治療及び切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌の治療」と設定されていた。また、本プログラムの使用目的又は効果は、「輪郭情報（体輪郭、臓器形状、骨領域、治療領域の形状組成及び生物学的パラメータ）、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、血中薬剤濃度）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、その結果として線量分布を計算し、ホウ素中性子捕捉療法治療計画の決定を支援する」と設定されていた。本品を使用した BNCT は、ステボロニンとのコンビネーション治療であり、臨床試験も併せて実施されていることから、本品の使用目的又は効果は、ステボロニンを併用する旨を記載した上で、ステボロニンの効能・効果と同様

に「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」とすることが適切であると判断した（ステボロニンの審査報告（2）の（3）参照）。また、添付文書の「臨床成績」の項に002試験の対象患者の詳細を記載し、「使用目的又は効果に関連する使用上の注意」の項において、ステボロニンの添付文書の「効能・効果に関連する注意」の項に関して、本品については以下のようにそれぞれ注意喚起することが適切と判断した（ICRP publication 60 (1990)<sup>11</sup>, ICRP publication 73 (1996)<sup>12</sup>における「行為の正当化」）。

- ・ 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。
- ・ 本システム／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。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本システム／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。

### (6) BNCT 実施における医療スタッフ及び実施施設の要件等の留意事項について

BNCT はホウ素薬剤と中性子線のコンビネーション治療であり、他の放射線治療と比べ、腫瘍への効果や正常組織への意図しない被ばくの程度が、併用するホウ素薬剤の腫瘍への集積性に左右される特殊な治療法である。また、治療計画、装置の品質管理及び装置の放射化等を含めた放射線安全管理においても、専門的な知見を要する。したがって、適切及び安全に BNCT を実施するためには、BNCT に関する十分な知識、技術及び経験を有した医療スタッフにより実施される必要がある（ICRP publication 60 (1990)<sup>11</sup>, ICRP publication 73 (1996)<sup>12</sup>における「行為の正当化」及び「放射線防護の最適化」）。総合機構は、BNCT 実施における医療スタッフ及び実施施設の要件等の留意事項について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明している。

実施施設の要件、医療スタッフの要件については、日本中性子捕捉療法学会が作成している「加速器 BPA-BNCT に係るガイドブック（ボロファラン（<sup>10</sup>B）製剤・BNCT 治療システムを用いたホウ素中性子捕捉療法（BNCT）を安全に実施するための留意事項）」で以下の通り定められる予定である。

#### ①医師の要件

- ・ 日本中性子捕捉療法学会の NCT 認定医であること。
- ・ BNCT 治療システムの使用方法に関する説明会を受講していること。

#### ②施設、医療機関の要件

- ・ 治療計画が立案可能な医学物理士が所属していること。
- ・ 病変評価が可能な画像撮影ができること。
- ・ 有害事象発生時に耳鼻咽喉科・脳神経外科など関連する診療科を有する医療機関と速やかな連携が可能であること。

総合機構が考察した内容は以下のとおりである。

申請者の説明はおおむね了承できる。しかしながら、当該要件等は関連学会が定めているものであり、申請者も関連学会と連携して、最新の適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずる必要があるとし、承認条件 1、2 として付すことが適切と判断した。

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

申請者は、表 22 に示される製造販売後調査等の計画に関する資料を提出した。

表 22. 使用成績調査の計画概要

<p>目的</p>	<p>ステボロニン及び本品の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性に関する以下の事項等を把握することを目的として、設定される承認条件に基づき GPSP 省令を遵守した全例調査を行う。なお、ステボロニン及び本品は BNCT に用いられ、この実施計画書内の BNCT とはステボロニンの投与及び本品による中性子線の照射を指すものとする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・未知の副作用の把握</li> <li>・ステボロニンの使用実態下における副作用の発生状況</li> <li>・本システムの不具合発生状況の把握</li> <li>・BNCT の安全性に影響を与えると考えられる要因</li> <li>・BNCT の有効性に影響を与えると考えられる要因</li> </ul>
<p>対象患者</p>	<p>販売開始日以降にステボロニンが投与されたすべての患者</p>
<p>症例数</p>	<p>切除不能な局所再発頭頸部癌及び切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌：100 例 ただし、製造販売後の重大なリスク又は未知の副作用の発現状況に応じて、追加の安全対策の必要性について検討する。 また、3 年生存症例を少なくとも 50 例確保できるように、症例数を見直す。</p>
<p>設定根拠</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性の検討に必要な例数 国内の頭頸部癌を対象とした第 I 相臨床試験「切除不能な局所再発頭頸部癌患者又は切除不能な局所進行頭頸部（非扁平上皮癌）患者を対象とした SPM-011・BNCT 治療システム（BNCT30）による第 I 相臨床試験」及び第 II 相臨床試験「切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者又は切除不能な頭頸部非扁平上皮癌患者を対象とした SPM-011・BNCT 治療システム（BNCT30）による第 II 相臨床試験」において、重要な特定されたリスクとした副作用の発現率は嚥下障害：3.3%（1/30 例）、脳膿瘍：3.3%（1/30 例）、放射線皮膚損傷：40.0%（12/30 例）、白内障：6.7%（2/30 例）及び尿中結晶陽性：6.7%（2/30 例）であった。ここで、発現率が最も低い副作用（3.3%）より低い発現率である 3.0%の頻度で発現する副作用を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出するためには 99 症例が必要であることから、目標症例数を 100 症例と設定した。</li> <li>・有効性の検討に必要な例数 全国がんセンター協議会の生存率共同調査（2019 年 4 月集計）における咽頭癌及び喉頭癌の生存率データより、3 年相対生存率は 0.516（下咽頭）～0.68（上咽頭）であることから、100 症例での実施にて 50 例以上の 3 年生存症例数を確保できると考えた。</li> </ul>

調査期間	観察期間3年
安全性検討事項	<p>重要な特定されたリスク：嚥下障害、脳膿瘍、放射線皮膚損傷、白内障、尿中結晶陽性</p> <p>重要な潜在的リスク：動脈出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血）、放射線骨壊死・骨髓炎、眼障害、中枢神経系損傷、放射線肺炎</p> <p>重要な不足情報：重篤な腎機能障害患者への投与時の安全性</p>

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、ステボロニン及び本品を用いた BNCT は、ステボロニンと本品のコンビネーション治療であることから、ステボロニンにおいて行う製造販売後調査と本品の調査を併せて行う必要があると考える。また、ステボロニンの製造販売後調査と協調して調査を実施することが合理的と判断し、ステボロニンの製造販売後調査と同一内容及び同一期間で本品の調査を実施するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、国内臨床使用実態下において、一定症例数に達するまで、本品を使用した全症例の情報を収集することで安全性及び有効性を評価し、必要に応じ適切な措置を講ずる必要があるとし、承認条件3として付すことが適切と判断した。

### 3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

#### <適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

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の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

### 4. 総合評価

#### 4.1 審査上の主な論点

本システムの審査における主な論点は、(1) 中性子照射装置に使用されるターゲットの安定性と健全性について、(2) 中性子照射装置から発生する中性子の線質及びその再現性について、(3) 中性子照射装置から発生する中性子束の監視について、(4) 線量モニタシステムの再現性、安定性及び直線性の評価結果の妥当性について、であった。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

#### (1) 中性子照射装置に使用されるターゲットの安定性と健全性について

本システムの中性子照射装置に使用されているベリリウムターゲットは、高融点及び高熱伝導率であるため、高エネルギーの陽子線ビーム照射に対する形状の劣化が少ないと考えられ、理論的には使用期間中に中性子の発生量に変化しないと考える。

本システムにはターゲットの健全性を担保するために、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX及びブリスタリング防止といった構造及び機能が備え付けられている。XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXを検知した際のインターロックによる陽子ビーム照射停止機構が適切に動作していることが確認でき、ま

た、ブリストリングが防止できる構造になっていることが確認できたことから、本システムの中性子照射装置のターゲットの安定性と健全性は確保されていると判断した。

## (2) 中性子照射装置から発生する中性子の線質及びその再現性について

本システムの中性子照射装置のコリメータから発生する中性子ビームの線質として、モンテカルロシミュレーションによって計算されたスペクトルが、申請書の形状、構造及び原理欄に規定され、水ファントム内の熱中性子線の深部線量分布（深部線量図及び等線量曲線）も、「ロ.(3)性能を裏付ける試験 3) 深部線量図<sup>\*</sup>」で示されている。「ロ.(4)その他設計検証に関する試験 3) 機器の使用方法を裏付ける試験」において、別施設の装置が中性子の線質に関して同等性が示されていることから、施設が変わったとしても陽子の加速エネルギー、中性子照射装置の機械的構造、寸法及び材質が同じであれば、発生する放射線（熱中性子、速中性子、ガンマ線）の線質に差異はないと判断した。

## (3) 中性子照射装置から発生する中性子束の監視について

本システムは、陽子ビーム電流を測定する 2 つの線量モニタシステム（主線量モニタシステム及び副線量モニタシステム）がある。本システムではこれら線量モニタシステムを利用して、常時陽子ビームの電荷量を測定することで、発生する中性子束も間接的に監視している。

リアルタイムに中性子束を測定できる手法は、開発段階であり、確立していない。したがって、ベリリウムターゲットの劣化がないことを確認した上で、リアルタイムでモニタリングする対象が、陽子ビームとなることは現時点では致し方ないものと判断した。

2 つの線量モニタシステムの測定精度は、「ロ.(3)性能を裏付ける試験 6) 荷電粒子線の電荷量モニタの測定精度」で規格内の精度であることが示されている。また、主線量モニタと副線量モニタ間の冗長性も公的規格に適合していることが示されている。したがって、発生する中性子の線質が常に一定であることに加え、2 つの線量モニタシステムにより陽子ビーム電流を精度良く測定でき、かつ適切な安全機構も装備されていることが示されていることから、中性子照射装置から発生する中性子束も適切に監視できていると判断した。

## (4) 線量モニタシステムの再現性、安定性及び直線性の評価結果の妥当性について

線量モニタシステムの再現性及び安定性の規格値は、測定値が安定した体表からの深さをリファレンスポイントとし、そのポイントで金線放射化法の一般的な測定精度以下となるように設定された。試験結果は、規格値を満たしていた。体表での試験結果は、速中性子の存在割合が多いこと、ビルドアップ領域であること及び低い線量域なので設置誤差が線量に与える影響が大きいことにより、測定自体に誤差が生じやすいと想定されるため、体表での測定値は本品の性能を代表するものではないと考え、測定値が安定したポイントで評価することは理解できる。また、変動係数の算出の際には、線量モニタ単位に対する比を用いるため、低い線量では相対誤差が大きくなる。体表での測定値の絶対誤差は、最大で  $\blacksquare$  Gy-Eq であり、他の深さでの測定値の絶対誤差と違いはなく、体表における測定値も臨床的に許容できると判断した。

線量モニタシステムの直線性の規格値についても、再現性及び安定性と同様に設定され、試験結果は規格値を満たしていた。

以上より、線量モニタシステムの再現性、安定性及び直線性の評価結果は妥当であると判断し

た。

本プログラムの審査における主な論点は、(5) 線量計算アルゴリズム精度判定基準の妥当性について、(6) 計算精度評価対象について、(7) 計算精度を担保できる領域について、(8) CBE、RBE 及び T/B 比に固定値を使用していることについて、であった。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

#### (5) 線量計算アルゴリズム精度判定基準の妥当性について

線量計算アルゴリズム精度試験において設定されたガンマ解析の許容基準は、一般的な放射線治療計画装置のアルゴリズムの精度と比較して誤差の大きい基準となっている。一般的な放射線治療により照射されるエックス線を検出する装置は既に確立され、高い精度が得られる。しかしながら、高い精度で中性子束を測定できる方法は確立されておらず、金線放射化測定は微小な金線をファントムに貼り付けて測定するため、セッティングが困難であることから、計算値と実測値においてある程度の誤差が生じることは想定し得る。したがって、測定の原理及び臨床で許容可能な誤差であることを考慮すると、設定された線量計算アルゴリズム精度試験の判定基準は、現時点での科学水準において致し方ないものと判断した。

#### (6) 計算精度評価対象について

現状では BNCT 照射場において速中性子束を正しく測定する方法は確立されていない。一方で、本プログラムの線量計算においては、照射ビームに含まれる速中性子束についても、モンテカルロ計算により求められた本システムのビームモデルを基にその線量分布が算出される。速中性子は、水ファントム内の水素原子と弾性散乱することにより減速して水ファントム内に分布する熱中性子となる。使用するビームモデルから生じる速中性子が正しく計算されていない場合、それらの減速により生じる熱中性子も正しく計算されない。熱中性子束の計算結果を測定結果と比較することで、減速前の速中性子束についても評価が可能である。したがって、速中性子について直接計算結果と実測結果を比較しなくても線量計算精度の評価には影響を与えないと判断した。

#### (7) 計算精度を担保できる領域について

本プログラムと SERA を用いたガンマ線線量の計算値比較において、水ファントム表面から  $\blacksquare$  cm より深い領域では判定基準を満たすことができなかった。しかしながら、臨床試験では治療対象部位を頭頸部としており、放射線治療計画を作成する際は、処方線量の基準対象を口腔、咽頭又は喉頭といった正常粘膜に設定した。当該試験においては基準対象はすべてが体表から  $\blacksquare$  cm より浅い場所であったことから、本プログラムを使用したとしても SERA を使用した本試験と同等の結果が得られることが期待される。また、本プログラムと比較して SERA の方が線量を低く見積もる傾向が認められることから、 $\blacksquare$  cm より深部における不要な線量についても本プログラムの方がより安全側に見積もることとなるため、安全上の懸念はない。さらに、熱中性子線量については、本プログラムと SERA の計算値が一致していることから、熱中性子による有効性及び安全性は、本プログラムを用いたとしても確保されると判断した。

#### (8) CBE、RBE 及び T/B 比に固定値を使用していることについて

RBE は放射線の線質の違いを表す一般的な指標であるので、適用可能な生物効果を指標とした公表値及び実験値を採用した窒素線量及び水素線量の RBE の設定は妥当と判断できる。ホウ素線量の CBE についても、腫瘍、正常粘膜共に、ホウ素の生体分布が同一の条件下で検証された公表値を採用した設定根拠は妥当と判断できる。また、腫瘍へのホウ素薬剤の集積性を示す T/B 比は、腫瘍の種類、大きさ及び患者個々の体内動態などにより個人差があることが推測される。正常臓器のホウ素濃度については、血中と同等の濃度であることが知られている<sup>25</sup>ことから、患者個々の血中ホウ素濃度を測定することにより推測が可能である。臨床試験では、処方線量の基準対象を正常臓器（正常粘膜）に設定しているため、腫瘍に対する線量に個人差があったとしても、正常臓器の有害事象は予測でき、安全性は確保されていると考えられる。以上より、T/B 比に代表的な公表値を採用するという運用は、現時点での科学水準において致し方ないものと判断した。

#### 4.2 製造販売後安全対策について

本品を使用した BNCT はホウ素薬剤と中性子線のコンビネーション治療であり、エックス線、陽子線等の既存の放射線治療と比べ、腫瘍への効果や正常組織への意図しない被ばくの程度が、併用するホウ素薬剤の腫瘍への集積性に左右される特殊な治療法である。また、治療計画、装置の品質管理及び装置の放射化等を含めた放射線安全管理においても、専門的な知見を要する。このことから、BNCT を適切に実施するためには、本治療に関連する管理体制の整った医療機関において、十分な知識、技術及び経験を有する医療スタッフにより実施される必要があると判断した。（承認条件 1、2）

また、BNCT を実施した際の安全性情報は国内外ともに極めて限られていることから、使用成績調査により、安全性及び有効性について、製造販売後、一定数の症例が集積されるまで本品を使用する全症例を対象に情報収集するとともに、必要に応じ追加のリスク低減措置を講ずる必要があると判断した。（承認条件 3） また、ステボロニンの製造販売後調査と協調して調査を実施することが合理的と判断し、ステボロニンの製造販売後調査と同一内容及び同一期間で本品の調査を実施することが妥当と判断した。

さらに、本システムでは長時間の中性子照射を実施することにより、直線加速装置などの一般的な放射線治療装置に比べて、装置、建屋等の放射化の進行が著しいことから、医療従事者の被ばくに対しては常に合理的に実行可能な限り適切に低減できるように、必要な措置を講ずる必要があると判断した。（承認条件 4（本システムのみ））

総合機構は、以上の論点を踏まえ、化学放射線療法等の標準的な治療の実施が不可能であり、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者に対する局所治療の選択肢として、本品を医療現場に提供することは有益であると考え、本品の使用目的を以下に示すように整備し、次の承認条件を付した上で本品を承認して差し支えないと判断した。

[使用目的]

<BNCT 治療システム NeuCure>

本システムは、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使用することを目的とした中性子照射装置であり、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 ( $^{10}\text{B}$ )

販売名：ステボロニン<sup>®</sup>点滴静注バッグ 9000 mg/ 300 mL

<BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン>

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 ( $^{10}\text{B}$ )

販売名：ステボロニン<sup>®</sup>点滴静注バッグ 9000 mg/ 300 mL

[承認条件]

<BNCT 治療システム NeuCure>

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、本システ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システムを用いるよう、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システ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システムを用いるよう、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、本システ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。
4. 本システムの使用に当たって医療従事者への放射線被ばくが、合理的に実行可能な限り低減できるように適切な措置を講ずること。

<BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン>

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。

なお、本品を使用成績評価の対象とし、使用成績評価の調査期間はステボロニンの再審査期間と同一とすることが適当と考える。また、本品は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

## <参考文献>

- <sup>1</sup> 「NIST Atomic Spectra Database Ionization Energies Form」  
<https://physics.nist.gov/PhysRefData/ASD/ionEnergy.html> (最終確認日：2020年1月28日)
- <sup>2</sup> 永田親義、量子生物学入門、学会出版センター (1975)
- <sup>3</sup> 放射線取扱の基礎 (7版)、日本アイソトープ協会 (2012)
- <sup>4</sup> IAEA TECDOC-1223, Current States of Neutron capture Therapy, IAEA(2001)
- <sup>5</sup> K. Shibata et al. J. Nucl. Sci. Technol. 2011;48(1):1-30
- <sup>6</sup> T.Sato et al. J. Nucl. Sci. Technol. 2018;55:684-690
- <sup>7</sup> 「MCNPTM-A General Monte Carlo N-Particle Transport Code Version 4C」  
<https://permalink.lanl.gov/object/tr?what=info:lanl-repo/lareport/LA-13709-M> (最終確認日：2020年1月28日)
- <sup>8</sup> A review of the recommendations for the physical dosimetry of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)
- <sup>9</sup> 「熱ルミネセンス検出器 (TLD) を用いた線量測定」 <http://www.rada.or.jp/database/home4/normal/html-docs/member/synopsis/040076.html> (最終確認日：2020年1月28日)
- <sup>10</sup> 原子炉物理実験、京都大学学術出版会
- <sup>11</sup> ICRP Publication 60, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, 1990
- <sup>12</sup> ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, 1996
- <sup>13</sup> 中性子ドシメトリーの基礎、保健物理 19
- <sup>14</sup> ICRP Publication 23, Report of the Task Group on Reference Man, 1975
- <sup>15</sup> ICRU report 44, Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement, 1989
- <sup>16</sup> ICRU report 46, Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues, 1992
- <sup>17</sup> Hiratsuka J et al. Radiat Res 1991;128:186-191
- <sup>18</sup> Coderre JA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;.27:1121-1129
- <sup>19</sup> Davis MA et al. Radiat Res 1970;43:534-553
- <sup>20</sup> Coderre JA et al. Radiat Res. 1995;144:310-317
- <sup>21</sup> Morris GM et al. Radiother Oncol. 1994;32(3):249-255
- <sup>22</sup> Fukuda H et al. Radiat Res 1994;138:435-442
- <sup>23</sup> Coderre JA et al. Radiat Res 1999;152:113-118
- <sup>24</sup> Coderre JA et al. Radiat Res 1998;149(2):163-170
- <sup>25</sup> W.A.G. Sauerwein et al, Neutron Capture Therapy, Springer 2012
- <sup>26</sup> 金井好克、総説 膜 (MEMBRANE), 33(3), 108-117
- <sup>27</sup> Barth RF et al. Clin. Cancer Res. 2005;11:3987-4002
- <sup>28</sup> JRR-4 における中性子捕捉療法の線量評価、保健物理 42

令和2年11月12日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

審査報告書の正誤表

- [販売名] BNCT 治療システム NeuCure、BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン
- [一般的名称] ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置、ホウ素中性子捕捉療法用治療計画プログラム
- [申請者] 住友重機械工業株式会社
- [申請年月日] 令和元年10月11日

上記2品目に係る令和2年2月10日付け審査報告書を次表のように訂正する。

変更箇所：太字

	訂正前	訂正後
29 頁、①照射野内線量分布試験 ・ $T5/T1 \leq 0.5$ 2 行目	正常皮膚 ( <b>T2</b> )	正常皮膚 ( <b>T5</b> )
30 頁、①照射野内線量分布試験 ・ $F1/T1 \leq 3.0$ 4 行目	<u>ガンマ線束</u>	<u>高速中性子束</u>
53 頁、(4)その他設計検証に関する試験、 1) その他、安全性を確認する試験、<提出された資料の概略> 4 行目	通電、 <u>非常停止</u> 、漏水検知、	通電、漏水検知、

55 頁、2)本システムを使用した BNCT の効果を裏付ける試験 0 行目	2) <u>本システムを使用した BNCT の効果</u> を裏付ける試験	2) <u>機器の効能</u> を裏付ける試験
60 頁、4)その他性能試験、<総合機構における審査の概要> 17 及び 18 行目	一方で、治療対象についての照射線量 <u>も</u> 本プログラムでは <u>低く</u> 見積もってしまう可能性もあるが、	一方で、治療対象についての照射線量 <u>は</u> 本プログラムでは <u>高く</u> 見積もってしまう可能性もあるが、
66 頁、脚注 xxv) 2 行目	咽頭炎	咽頭 <u>粘膜</u> 炎
72 頁、3)脳膿瘍 5 行目	脳膿瘍 1 例 <u>20)</u>	脳膿瘍 1 例 <u>xxxi)</u>
91 頁、(2)中性子照射装置から発生する中性子の線質及びその再現性について 4 行目	3) <u>深部線量図</u>	3) <u>線量分布測定</u>

なお訂正による審査結果の変更はない。