

BNCT system 국내 의료환경 도입 과정

Domestic introduction process
for the clinical use of BNCT system

2022.10.19.

서효정 MD., PhD
다원메덱스

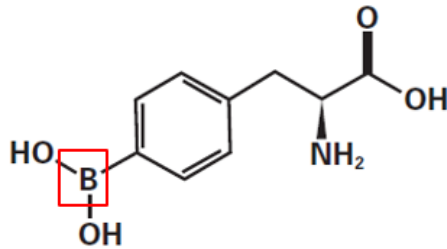
1. BNCT 원리
2. 양성자 선형가속기기반 BNCT 개발 국책과제
3. 임상시험계획 - 뇌종양
4. (일반) 의료품목허가 과정



BNCT 원리

Boronophenylalanine (BPA)

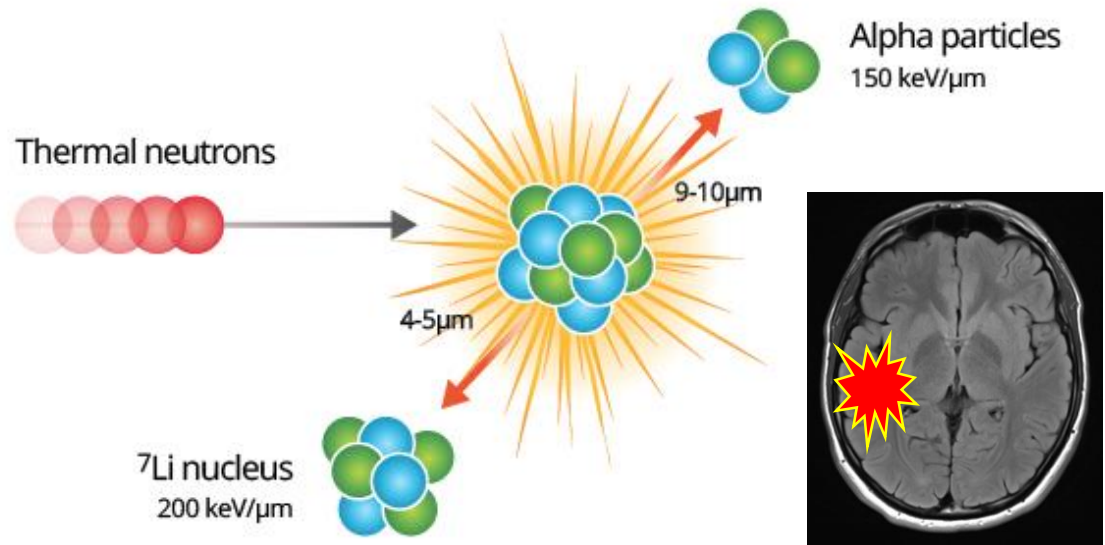
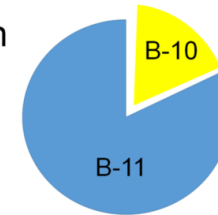
Cancer targeting drug
L-type Amino Acid Transporter 1 (LAT1)



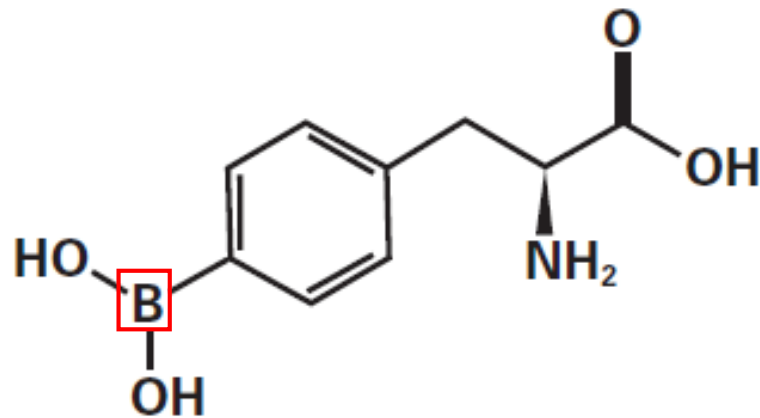
Neutron
Neutron Capture of Boron
Thermal ($E_n < 0.5$ eV) & Epithermal (0.5 eV $< E_n < 10$ KeV)

Boron

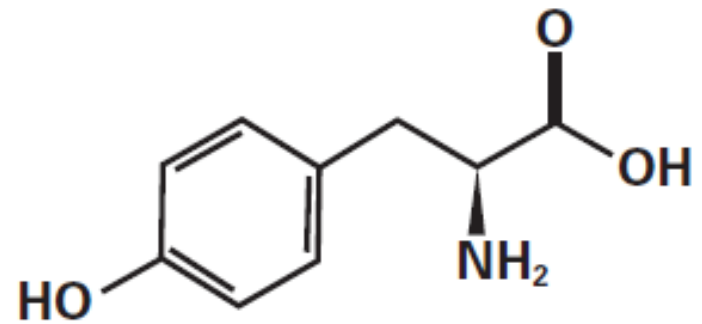
B
5



붕소의약품 (Boronophenylalanine)

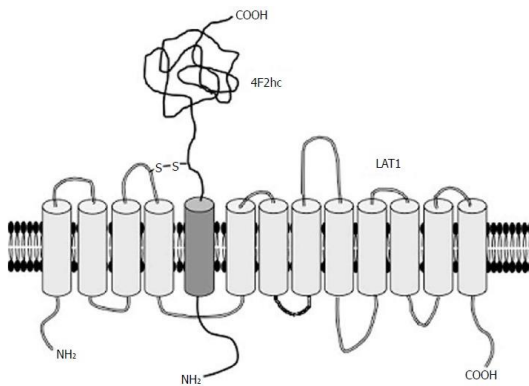


BPA



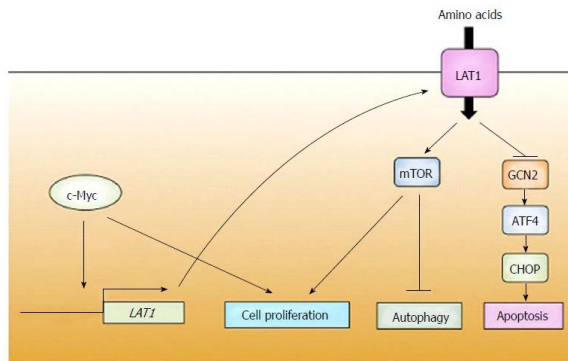
Tyrosine

L-type Amino Acid Transporter 1 (LAT1)



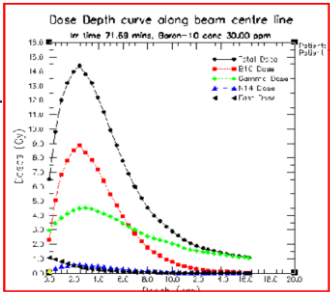
Hayashi K et al. Targeting LATs in cancer management, WJGO, 2017

12 transmembrane helices



Hayashi K et al. Targeting LATs in cancer management, WJGO, 2017

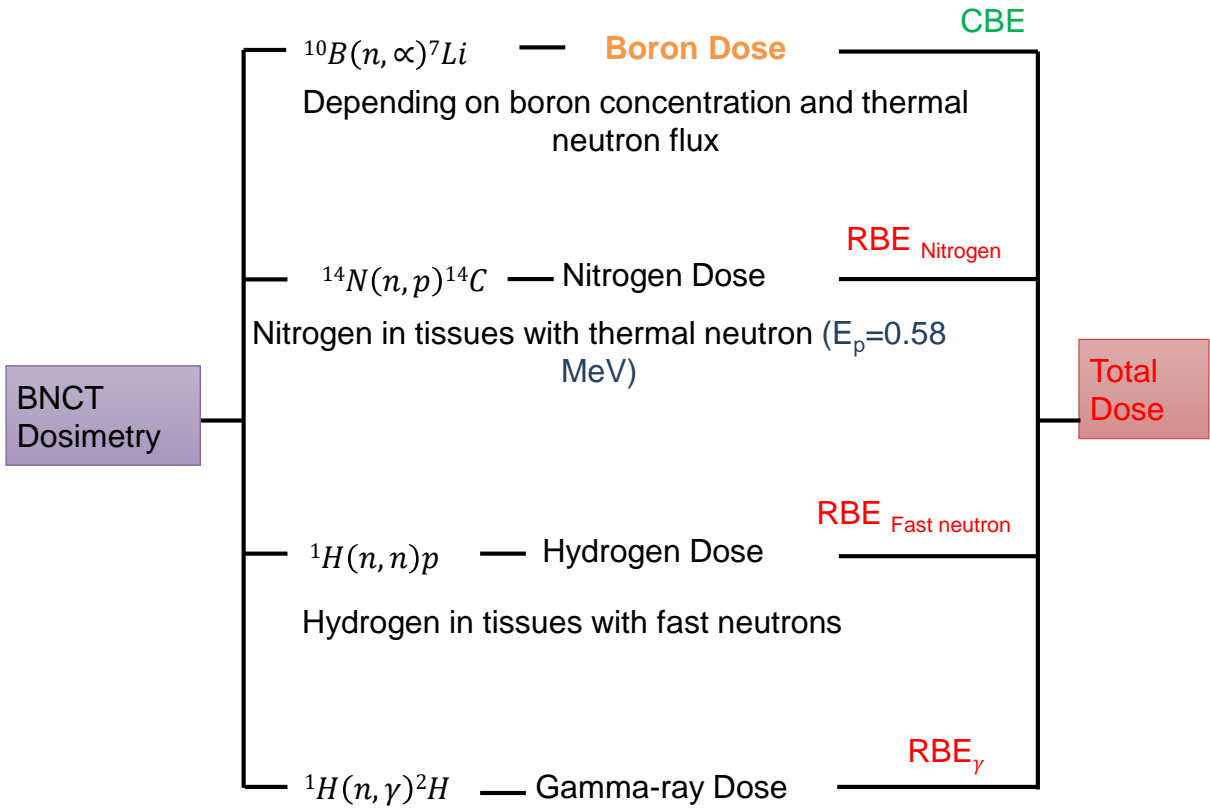
Physical dose



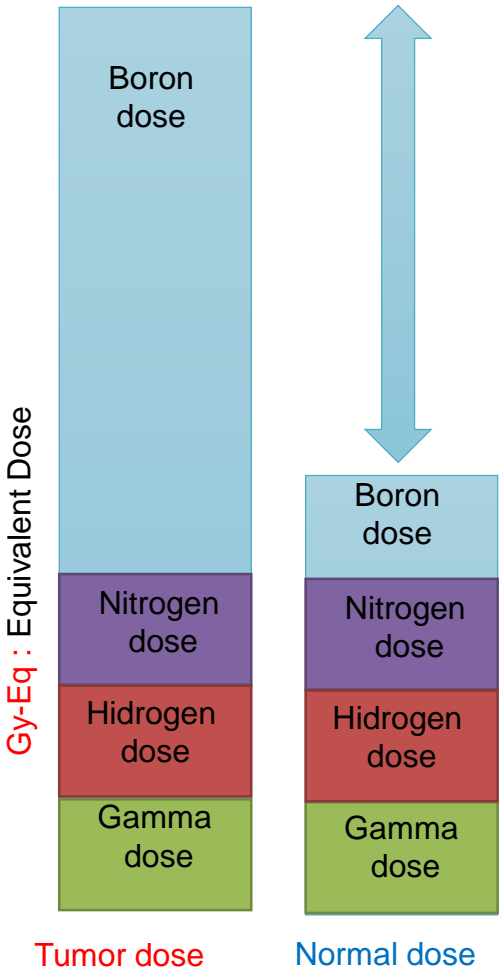
X CBE/RBE

BNCT Dosimetry

Gy-Eq : Equivalent Dose



Primary gamma-ray dose from beam port ($E_g=2.2$ MeV)
Secondary gamma-ray dose generated in neutron and hydrogen



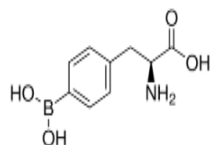


양성자 선형가속기기반 BNCT
개발 국책과제

- ❑ **Project Name** : Development of the accelerator based Boron Neutron Capture Therapy system for the cancer treatment within "1 hour" therapeutic time
 - ❑ **Project Period** : 2016 . 5 ~ 2021 . 6
 - ❑ **Leading Organization** : Dawonsys Co., Ltd. & Dawonmedax. Co., Ltd.
 - ❑ **Participating Organizations** : Gachon Univ. Gil Medical Center, Gachon Univ., PAL, KAERI and KBSI
- Developed Items** : Proton Linac, Be target / moderator assembly, radiation safety & licensing, boron compounds, TPS, dosimetry (n& γ), biological experiment (cells, animals), clinical Trials
supported by Ministry of Trade, Industry and Energy (MOTIE)

Boronophenylalanine

BPA* IV injection



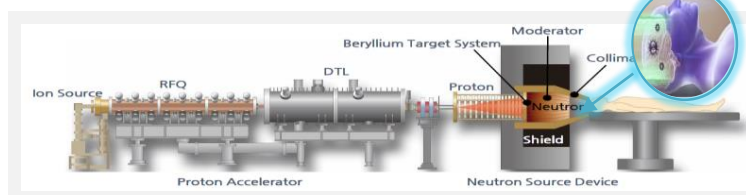
BPA
(Boronophenylalanine)

- ^{10}B delivery cancer targeting drug by LAT1
- Safe and effective boron drug

Modality of BNCT

Neutron Irradiation

Cancer cell targeted therapy



<Accelerator of BNCT>



<Treatment room of A-BNCT center >

Injection of boron drug



Accumulation in
cancer cells



Neutron Irradiation



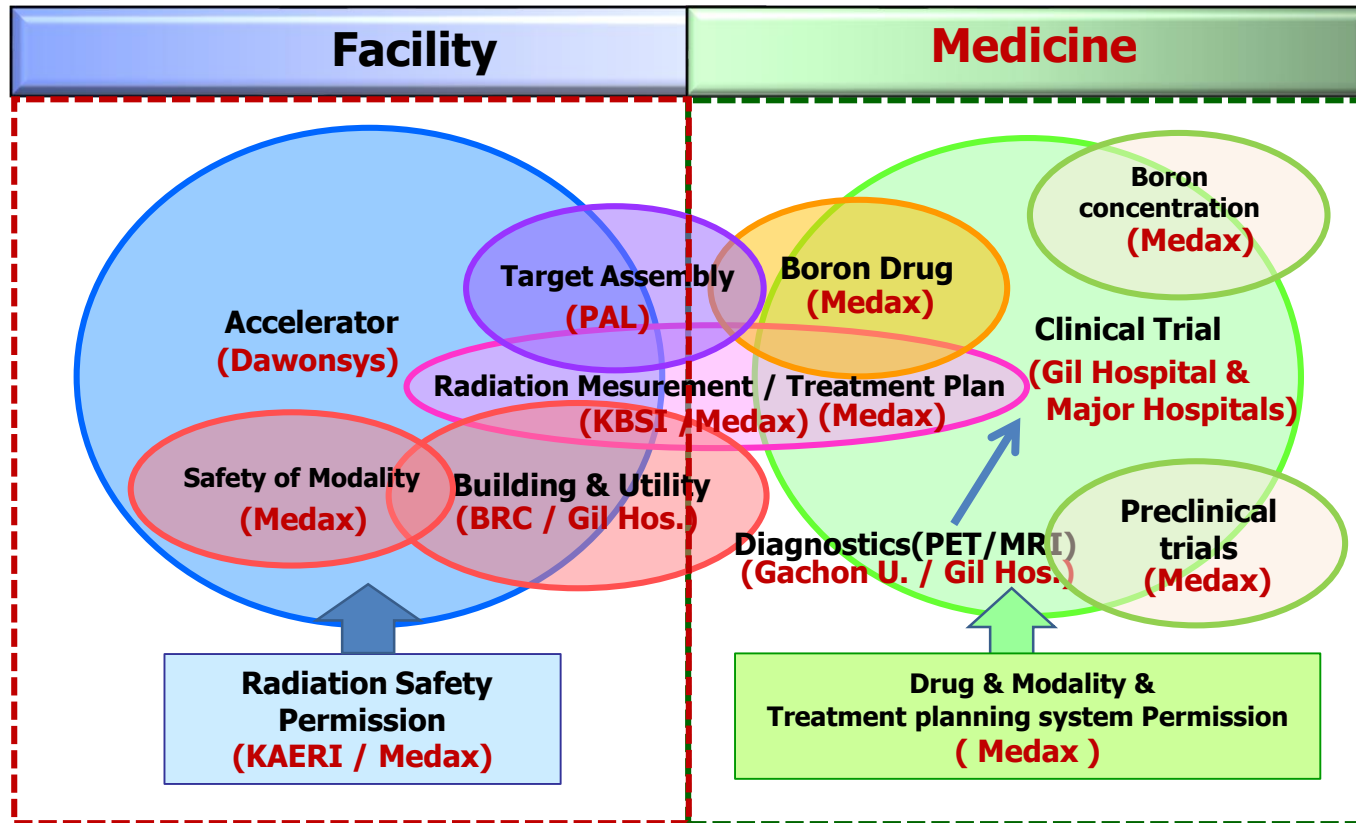
BNCT



Selective cancer cell
death



Fields and Interfaces of A-BNCT Collaboration



FRM (Facility Review Meeting)

- Online seminar in 2021
- 3rd FRM on Nov. 8, 2018
- 2nd FRM on Nov. 9-10, 2017
- 1st FRM on Sep. 8- 9, 2016.

MRM (Medical Review Meeting)

- Online seminar in 2021
- Educational program in Nov. 2019 & 2020
- 2nd MRM on Nov. 9, 2018
- 1st MRM on Oct. 27, 2017

Construction of BNCT center

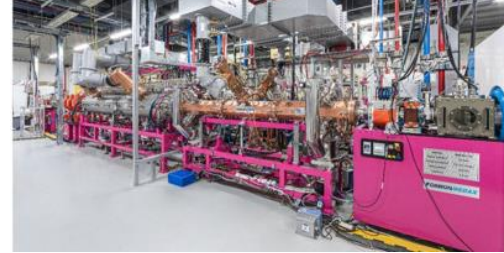


BNCT center facility

Inside of Treatment Room



Proton LINAC



Dosimetry lab



Main Control Room



ICP-MS



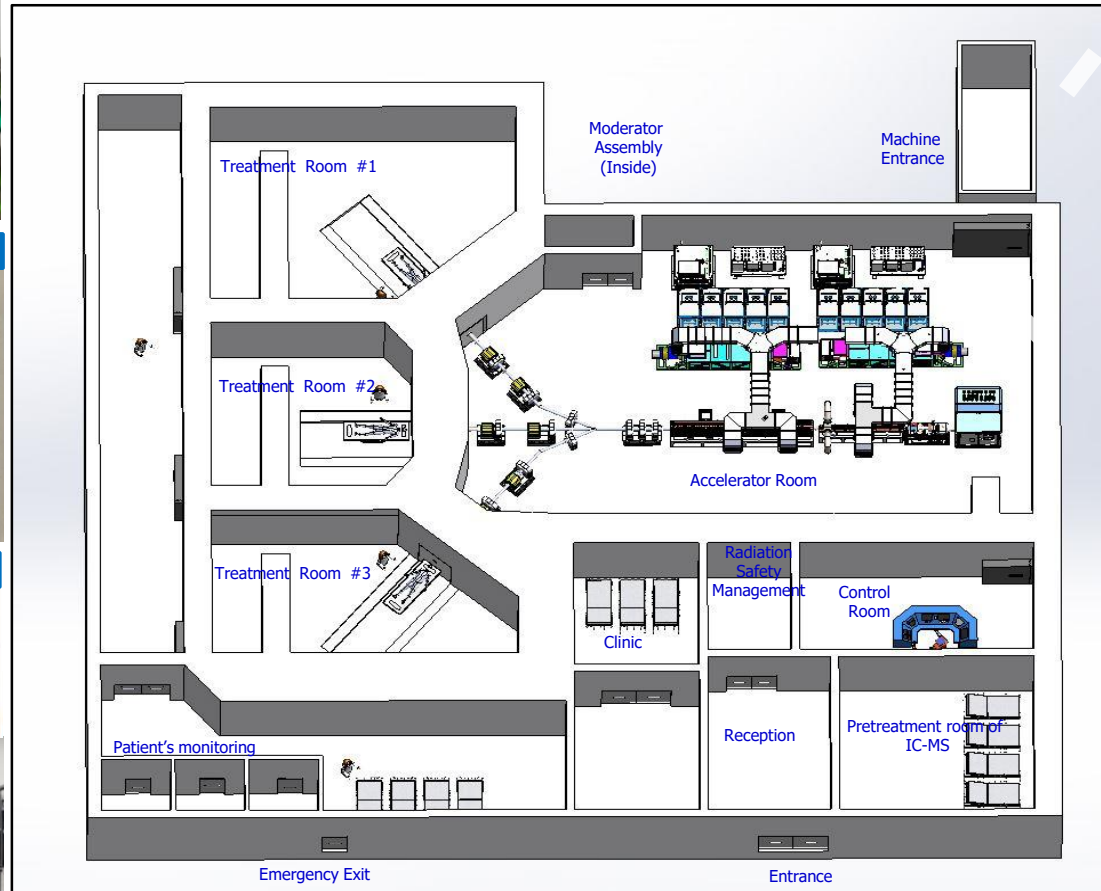
Pretreatment room



Outside of Treatment

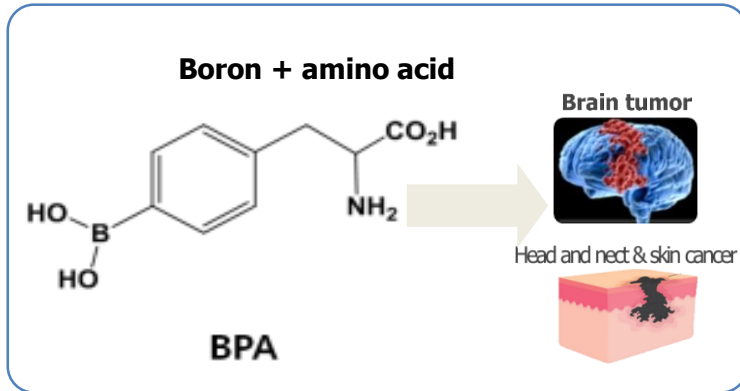


In vitro lab



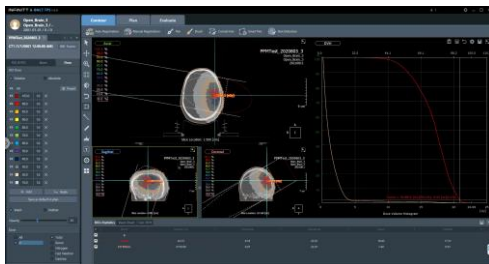
Production of BPA

- Accumulated in cancer cells.



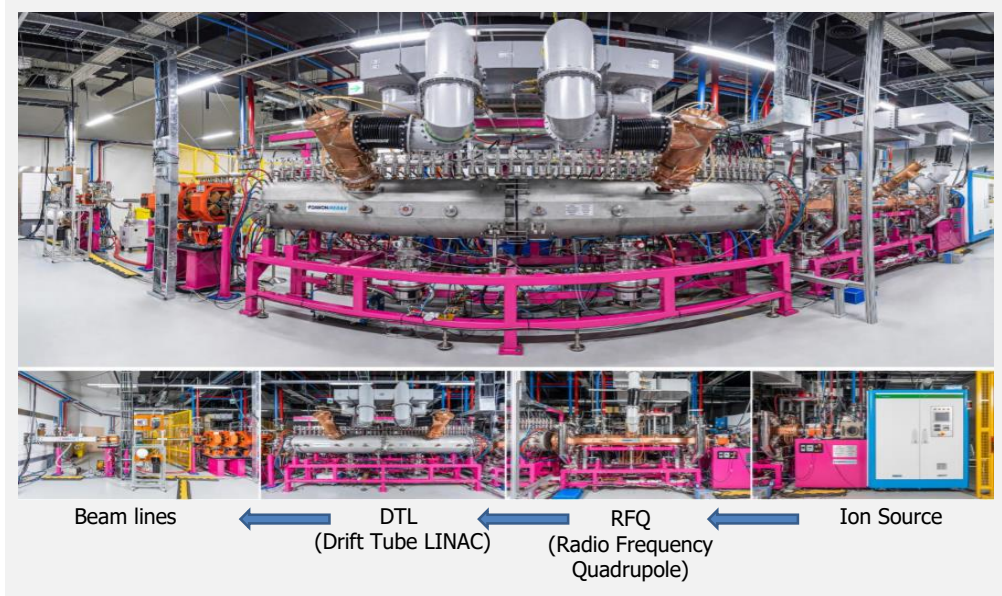
BPA
D-sorbitol
Sodium bisulfite
H₂O
5N NaOH

Treatment planning system



Installation of proton LINAC BNCT system

- Ion source, RFQ, DTL, beam lines, BSA, Be target etc.



Permission of Radiation safety & reports of safety

방사선발생장치사용허가증

1. 용도 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

2. 주 소 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

3. 대표자 : 박정호

4. 방사선안전관리책임자 : 김성민

5. 시설소재 : 서울특별시 강남구 테헤란로 157

6. 시설내각 : 방사선안전관리실

7. 허가종류 : 방사선안전관리실

8. 허가일자 : 2024.04.11

9. 허가유효기간 : 2024.04.11 ~ 2025.04.11

10. 허가대상 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

11. 허가내용 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

12. 허가조건 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

13. 허가비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

14. 허가비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

15. 허가비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

16. 허가비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

17. 허가비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

18. 허가비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

19. 허가비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

20. 허가비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

시설감사결과서

1. 시설명 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

2. 시설소재 : 서울특별시 강남구 테헤란로 157

3. 시설내각 : 방사선안전관리실

4. 시설용도 : 방사선안전관리실

5. 시설주 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

6. 시설관리자 : 김성민

7. 시설감사일자 : 2024.04.11

8. 시설감사결과 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

9. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

10. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

11. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

12. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

13. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

14. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

15. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

16. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

17. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

18. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

19. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

20. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

시설감사결과서

1. 시설명 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

2. 시설소재 : 서울특별시 강남구 테헤란로 157

3. 시설내각 : 방사선안전관리실

4. 시설용도 : 방사선안전관리실

5. 시설주 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

6. 시설관리자 : 김성민

7. 시설감사일자 : 2024.04.11

8. 시설감사결과 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

9. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

10. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

11. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

12. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

13. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

14. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

15. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

16. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

17. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

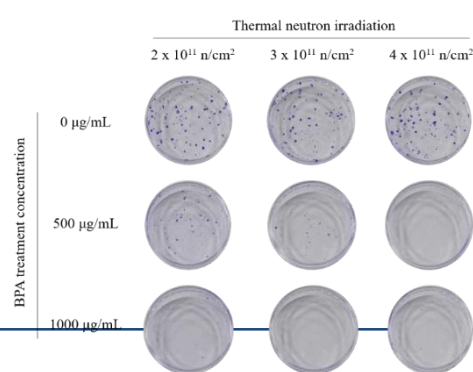
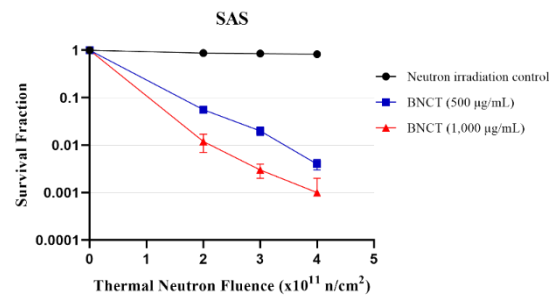
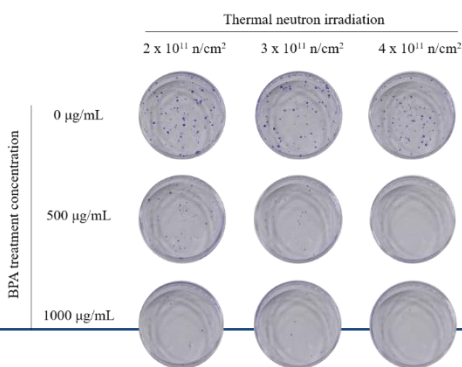
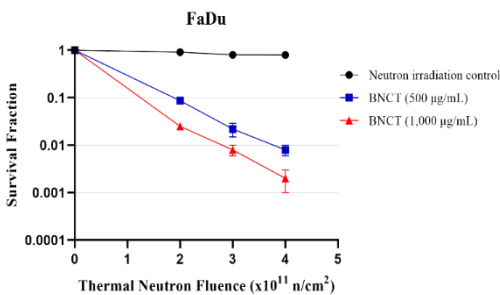
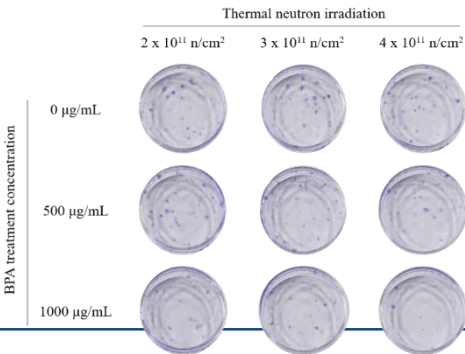
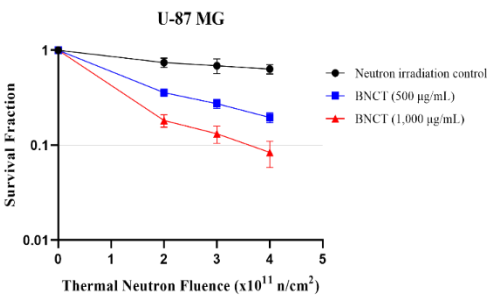
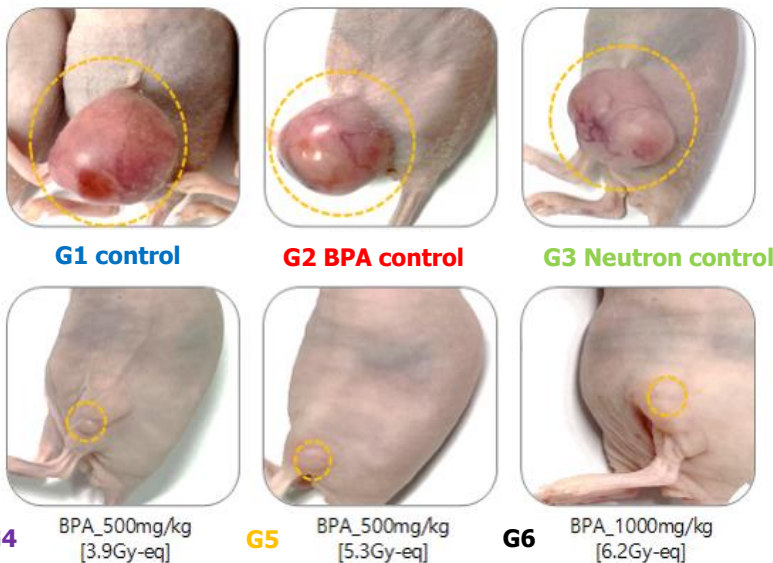
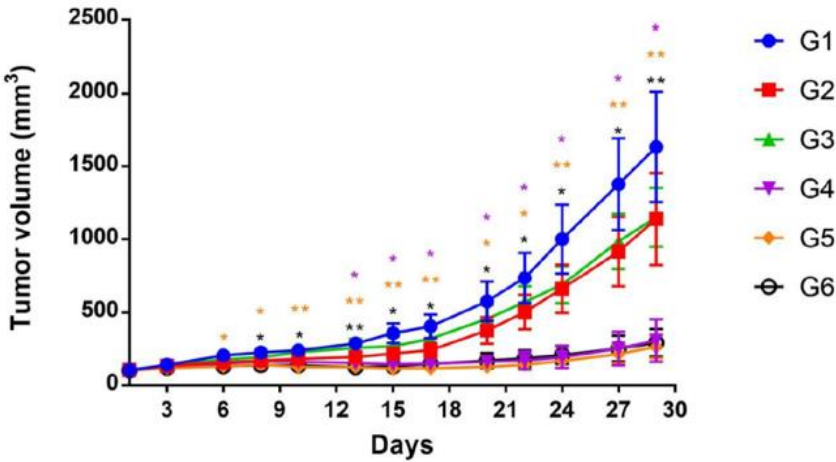
18. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

19. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

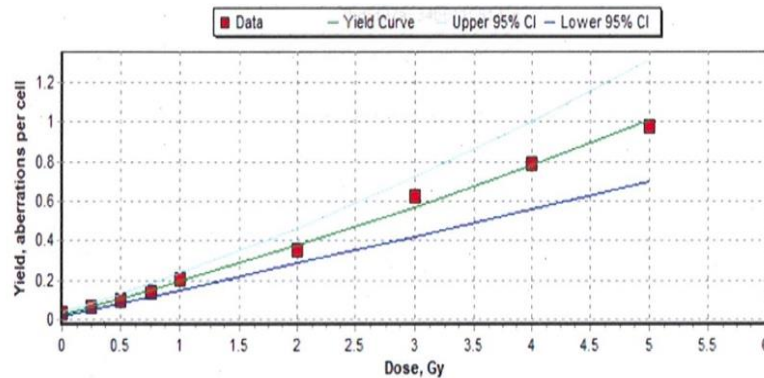
20. 시설감사비율 : (주)대원메디칼시스템 (주)대원메디칼시스템

Non-clinical trials

U87 in vivo efficacy tests

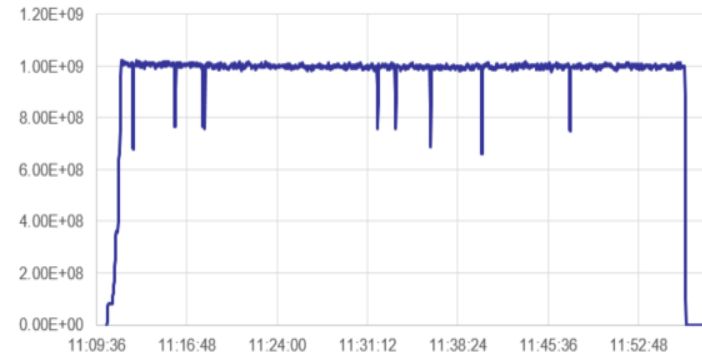


- Bio dosimetry (CHO cell) for BNCT : normal brain dose 13 Gy-Eq irradiation at 1.0×10^9 flux, 47.5 mins

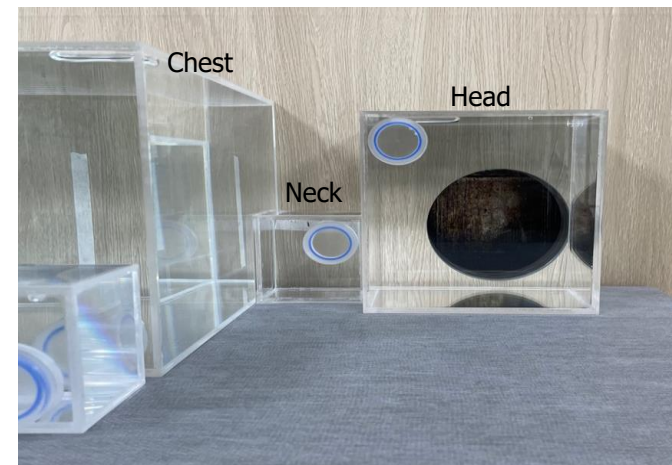
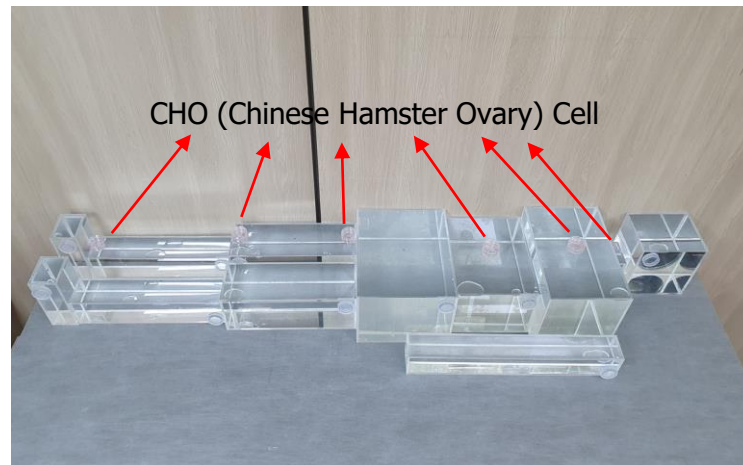


Dose response curve of CHO cells

By Radiation Health Institute | Korea Hydro & Nuclear Power



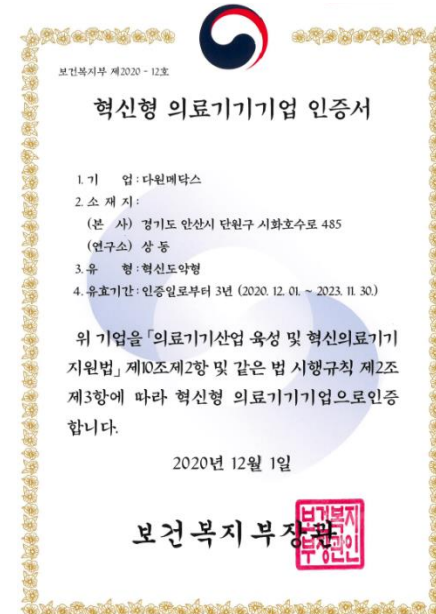
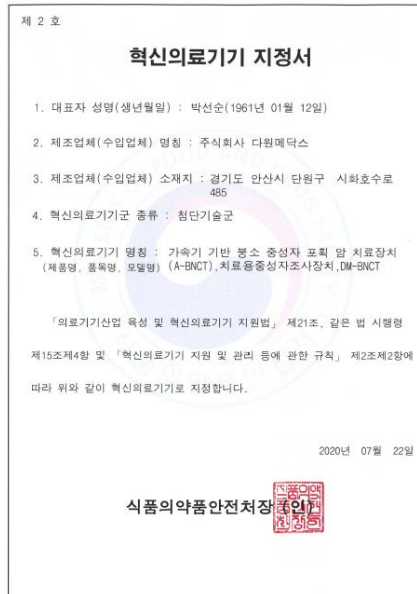
**Neutron monitoring during irradiation
(epithermal neutron)**



Clinical trials for the approval of new modality, software and drug



Selected as a High Tech
Medical Device and
Innovative Medical Device
Company by Medical
device Industry Law

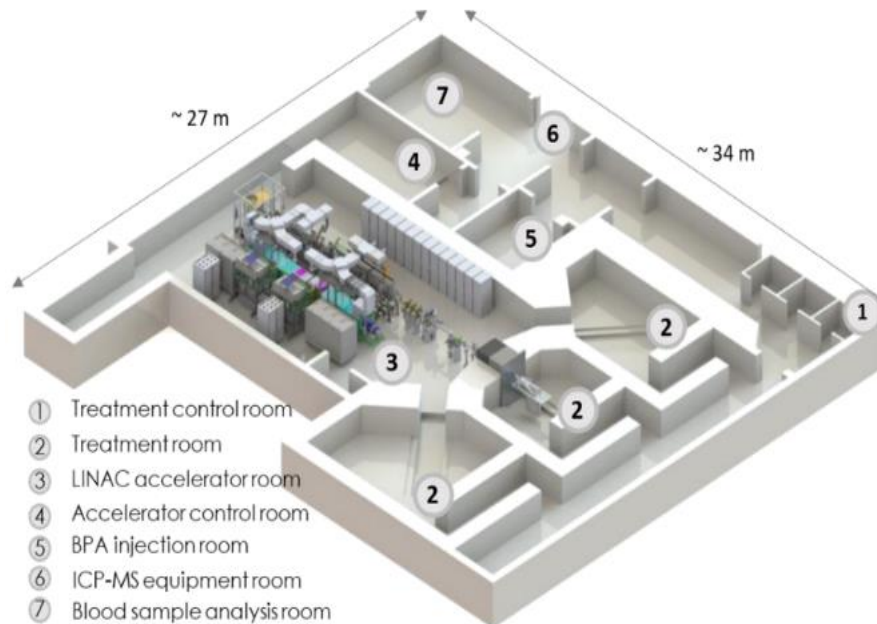


Approval of Radiation Safety for the site of Proton LINAC based BNCT system
Selected as a medical device approval guide program of MFDS



Selected as a Pharm Navi guide program of MFDS

1. 의원 운영 SOP
2. 중성자조사장치 품질관리 항목 및 담당자 현황
3. 의료기기 및 의약품 관리
4. 의약품 조제실
5. 응급대응체계
6. 의원 정도관리교육



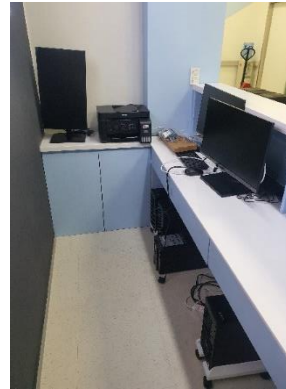
입구



접수



접수용 사무시설



보호자 대기실



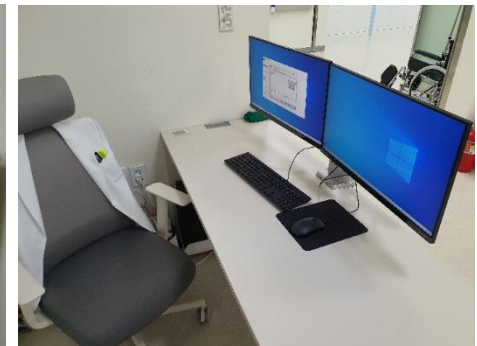
진료실 전실



진료실



OCS 컴퓨터 / PACS 설치완료



비엔씨티(BNCT) 의원 시설

전실



약제실



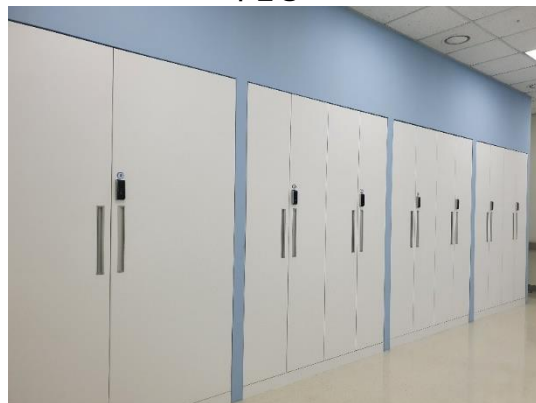
이동침대



의료용품



수납장



치료실 입구



의약품



의료용품



조제실 입구



의약품 냉장고



클린벤치



붕소의약품 (Boronophenylalanine) 주사제 조제관리

작성일: 2022.4.11.

시험장소: BNCT 외원 조제실

담당자: (경) 서보경 / (목) 박지은

조제과정

1. **붕소염산염** 준비한다.
2. 의약품 입고 확인을 한다.
3. **붕소염산염** 내에서 **붕소염산염** 정제를 이용하여 의약품을 조제한다.
4. 조제된 용액 상위를 확인하여 잔여량을 측정한다.
5. 잔여량 내에서 SMO CRC에게 조제 의약품을 전달한다.

1. 목적

붕소염산염정제로 임상시험에 사용되는 붕소의약품의 수리쓰레기를 위한 주사제 조제관리 절차를 확립하여 차기 관리정보를 한다.

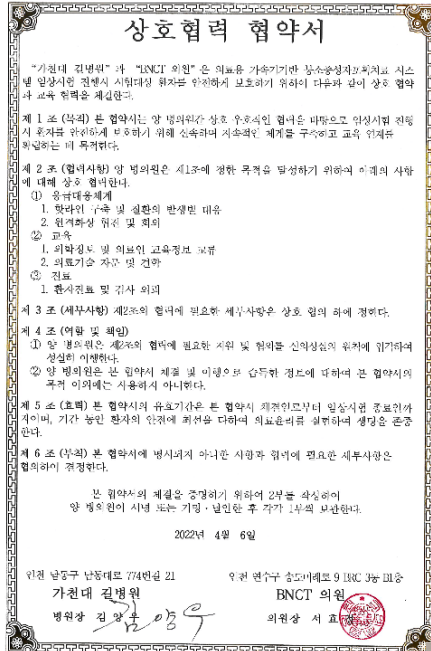
2. 조제실 장소

- 1) 조제실을 청소하고 소독한다.
- 2) **붕소염산염** 내부는 사용 전 알코올로 닦아 청소하고, 일주 당 1회 UV 램프로 살균한다.
- 3) **붕소염산염** prefilter는 연 2회 교체한다.
- 4) 조제실의 바닥은 주 1회 및 임상시험일 전날 관리한다.

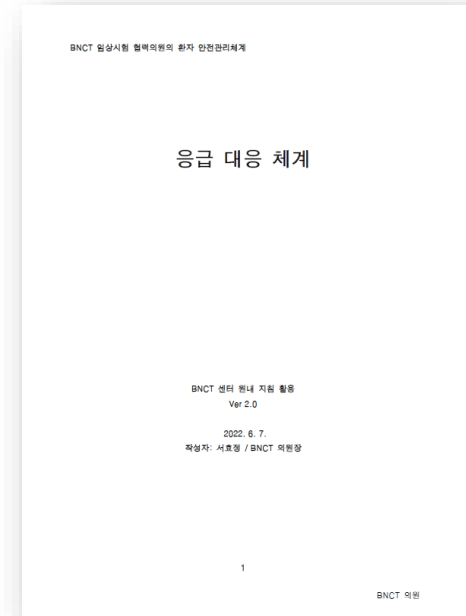
3. 조제대 정도 관리

- 1) 조제대는 외부 수직보수 기분에 시험 외출하여 정기정밀 항목에는 airflow test, total particle count (2개월), 낙하한 시험 (2개월) 등 반기별 정밀검사를 받는다.
- 2) 조제대의 HEPA filter는 가동시간 3,000hr 혹은 연도 1회 filter를 교체한다.

2022.4.6. 길병원 - BNCT 의원 MOU 체결



번호	관리항목
1	심폐소생술 (CPR, cardiopulmonary resuscitation)
2	발작 (seizure)
3	폐부종 (pulmonary edema)
4	국소부위 통증 (local pain)
5	혈관외유출 (extravasation)
6	과민증 (아나필락시스), (anaphylaxis)
7	전기화상 (electric burn) 및 감전사고
8	원격화상진료시스템 이용
9	화재 (지진, 침수 등) 대피 훈련



원격화상진료시스템 도입





임상시험계획 - 뇌종양

재발성 고등급 교종 환자를 대상으로 BNCT(붕소중성자포획치료)의 안전성, 유효성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 다기관, 방사선량 증량, 공개, 탐색적, 제1/2a상 임상시험

A Multi-centered, Radiation Dose Escalation, Open, Exploratory,
Phase 1/2a Clinical Trial on the Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Characteristics of
BNCT(Boron Neutron Capture Therapy) in Patients with Recurrent High-grade Gliomas

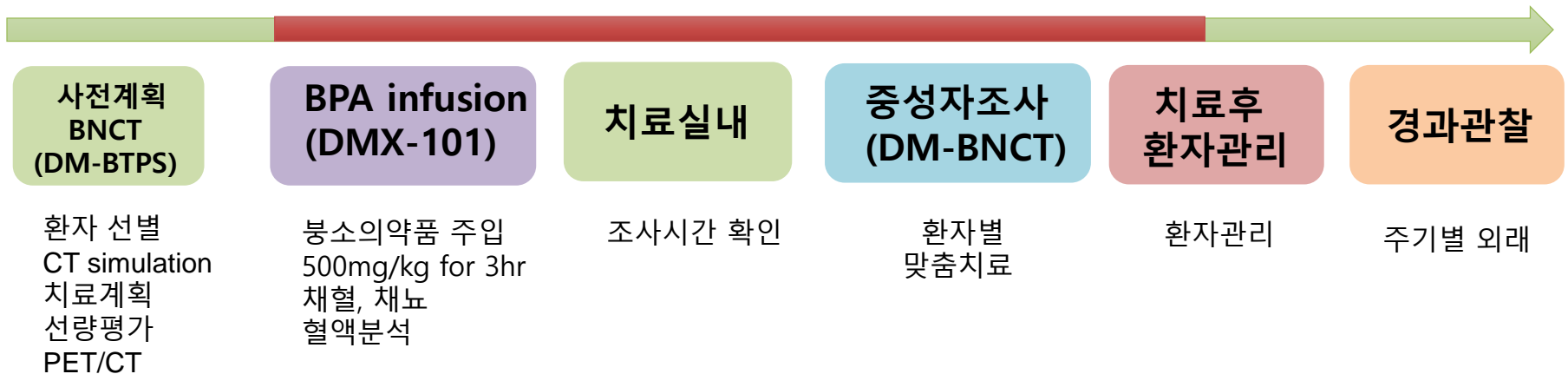
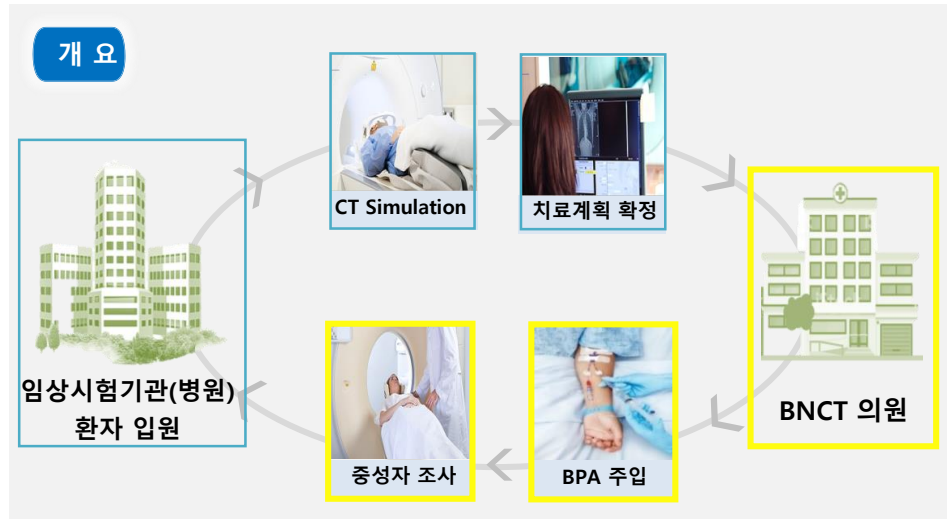
Primary Endpoints

- ✓ Phase1
 - To assess the **safety and tolerability** of BNCT in patients with previously irradiated high-grade glioma
- ✓ Phase 2a
 - To assess **6-month PFS** using modified RANO criteria in patients with recurrent GBM

Secondary and Exploratory Endpoints

- Efficacy parameters
 - 1-year OS
 - Median OS
 - Median PFS using Modified RANO criteria
 - ORR using Modified RANO criteria
- **^{18}F -FET or ^{18}F -FDOPA PET/CT**
- Pharmacokinetic and Safety endpoints

- ✓ The Phase I, is a radiation dose escalation design, 3+3 design, consisting of three cohorts in total
 - There will be a 3 month safety assessment period for each cohort
 - Radiation dose cohort will be 9, 11, and 13 Gy-Eq of maximum normal brain dose
- ✓ The Phase 2a consist of continued assessment of safety and additional patients enrolled for assessment of efficacy (n=12)

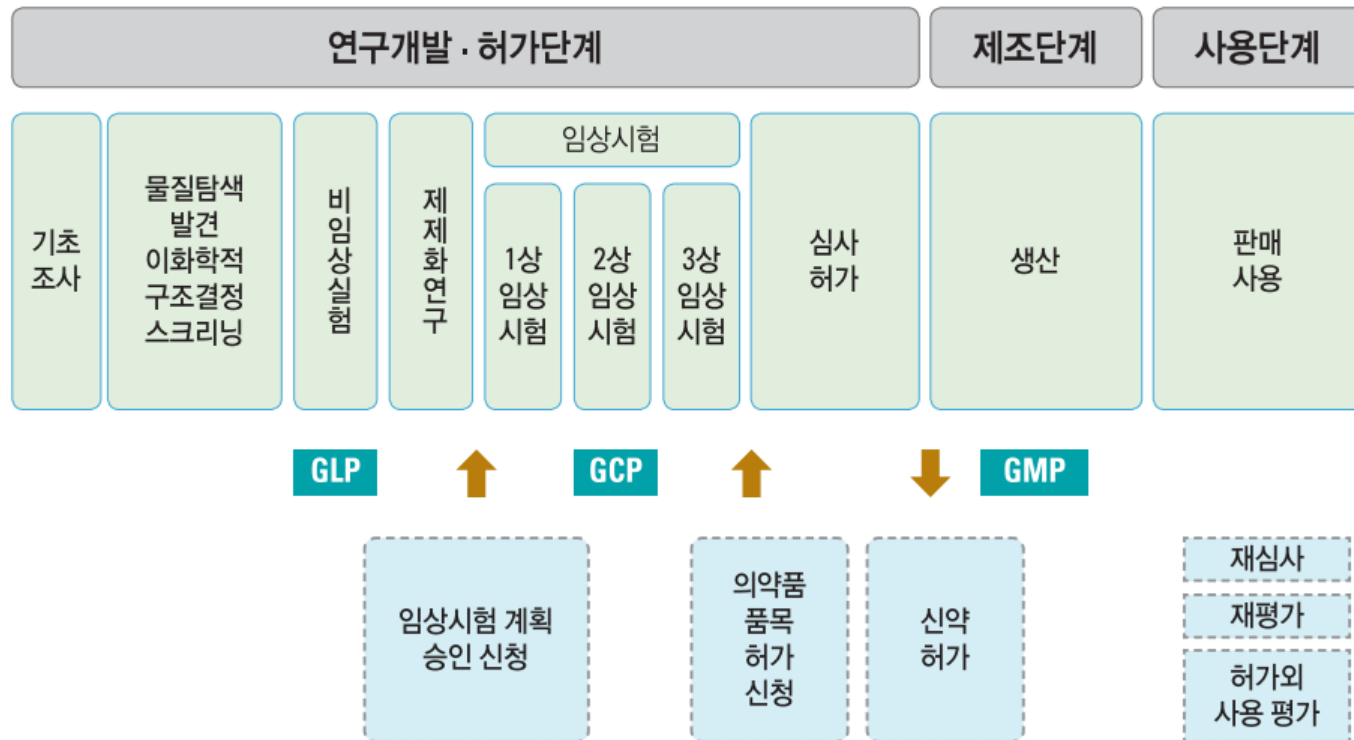






(일반) 의료품목허가의 이해

❖ 의약품 개발부터 사용까지 전주기 체계도



1.1 의료기기 정의 및 관련 법규

A1. "의료기기"란 사람이나 동물에게 단독 또는 조합하여 사용되는 **기구·기계·장치·재료·소프트웨어** 또는 이와 유사한 제품으로 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 제품을 말합니다. 다만, 약사법에 따른 의약품과 의약외품 및 장애인복지법 제65조에 따른 장애인보조기구 중 의지·보조기는 제외합니다.

1.2 의료기기 품목명, 품목별 등급 및 사용목적

A1. 의료기기는 사용목적과 사용 시 **인체에 미치는 잠재적 위해성의 정도에 따라 4개의 등급**으로 분류합니다. 의료기기 등급분류 기준은 다음과 같습니다.

- 잠재적 위해성에 대한 판단 기준 : **인체와 접촉하고 있는 기간, 침습의 정도, 약품이나 에너지를 환자에게 전달하는지 여부, 환자에게 생물학적 영향을 미치는지 여부**

등급	의료기기 등급분류 기준
1	잠재적 위해성이 거의 없는 의료기기
2	잠재적 위해성이 낮은 의료기기
3	중증도의 잠재적 위해성을 가진 의료기기
4	고도의 위해성을 가진 의료기기

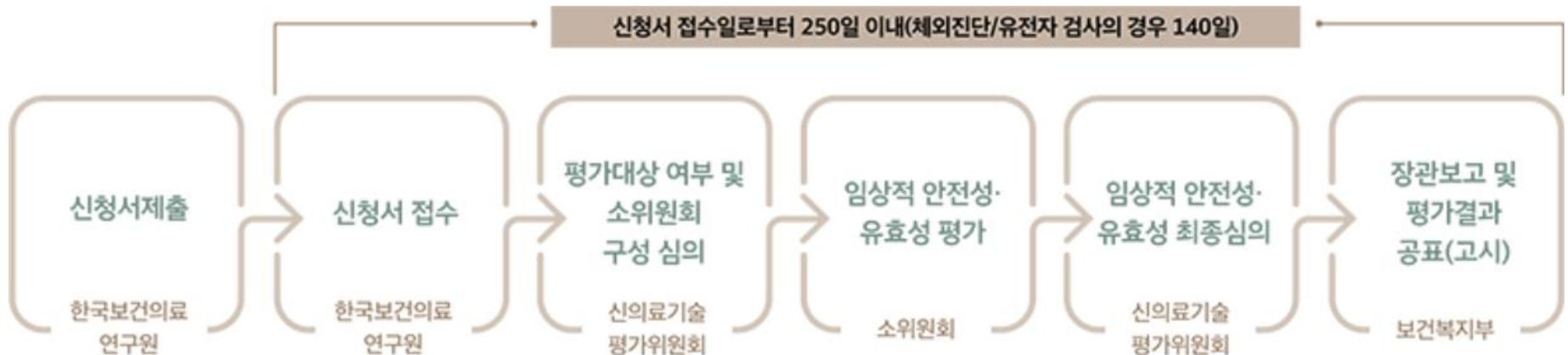


<그림1. 의료기기 관리제도 흐름도>

<붙임2> 의료기기 사전·사후관리 제도

업 무 흐 름		관 리 제 도				
		관 련 업 무	근거법령	업무주체		
사전	업허가	▪ 의료기기 제조·수입업 허가(25일)	▪ 법 제6조 및 제15조	지방청		
	품목 허가 신고	신고 (1등급)	▪ 1등급 품목 등록(목록제출)(즉시)	▪ 법 제6조 및 제15조	지방청	
		허가 (2~4등급)	▪ 임상시험계획 승인(30일)	▪ 법 제10조	식약처	
			▪ 기술문서 심사 (55일~70일)	2등급 3, 4등급	▪ 법 제6조 및 제15조, 시행규칙 제7조	민간심사기관 평가원(심사부)
			▪ 인증(10일)	2등급	▪ 법 제6조 및 제15조, 시행규칙 제5조 및 제18 조	한국의료기기 안전정보원
			▪ 허가(10일)	3, 4등급		식약처
	GMP 심사	▪ 심사(37일)	제조 2~4등급 수입 2등급 수입 3, 4 등급	▪ 법 제3조 및 제5조 ▪ 시행규칙 제15조 및 제20조	지방청+심사기관 식약처+심사기관	
	유통	판매·임대·수리	▪ 판매·임대업 신고(3일)	▪ 법 제17조	시·군·구	
			▪ 수리업 신고(20일)	▪ 법 제16조	시·도	
	사후	시판 후 안전관리	▪ 업체 지도·점검 및 수거·검사	▪ 법 제32조~제35조	지방청, 지자체	
▪ 표시기자재 및 광고 관리			▪ 법 제20조~제25조	지방청, 지자체		
▪ 재평가			▪ 법 제9조	식약처, 지방청		
▪ 부작용보고 및 추적관리			▪ 법 제29조~제31조	식약처		
▪ 고발 및 행정처분			▪ 법 제36조	지방청, 지자체		
수입통관		▪ 표준통관예정보고(1일)	▪ 법 제15조 ▪ 시행규칙 제20조 ▪ 통관공고(대외무역 법 제12조)	한국의료기기 산업협회		

- ❖ 학문적으로 의료기술은 의료에 사용되는 의약품, 치료재료와 내,외과적 시술 뿐 아니라 의료를 제공하는 과정에서의 조직적, 지원적 체계를 모두 포함하며 의료기술평가는 해당 기술의 **안전성·유효성과 비용-효과성 외에도 그 기술로 인한 사회적, 윤리적 및 법적 영향을 모두 포함합니다.**
- ❖ 우리나라의 의료기술평가는 내·외과적 시술 및 검사 등이 그 대상이며, 평가영역은 **의료법에 의한 안전성·유효성 평가**와 **국민건강보험법령에 따른 급여 적정성 및 비용-효과성 평가**로 구분됩니다. 신의료기술평가사업본부에서는 의료법에 의한 안전성·유효성 평가만을 수행합니다.
- ❖ 신의료기술평가는 일반적으로 기존 연구들을 포괄적이고 치우침없이 검색, 분석, 고찰하는 '체계적문헌고찰방법론'을 토대로 신의료기술평가위원회 및 분야별 전문평가(소)위원회에서 해당 기술의 안전성·유효성을 심의합니다.



의료행위비용 산출구조

수가는 개별 행위마다 점수를 정하고 있는 단일 상대가치점수 체계이나, 요양기관 종별에 따라 유형별(의과, 치과, 한방 병 · 의원 등) 점수당 단가 및 종별가산율을 달리 적용하고 있어 동일한 행위라도 최종 수가는 달라지게 됩니다.

$$\text{의료행위비용} = \text{행위별 상대가치점수} \times \text{점수당 단가(환산지수)} \times \text{종별가산율}$$

(단위: 점) (단위: 원) (단위: %)

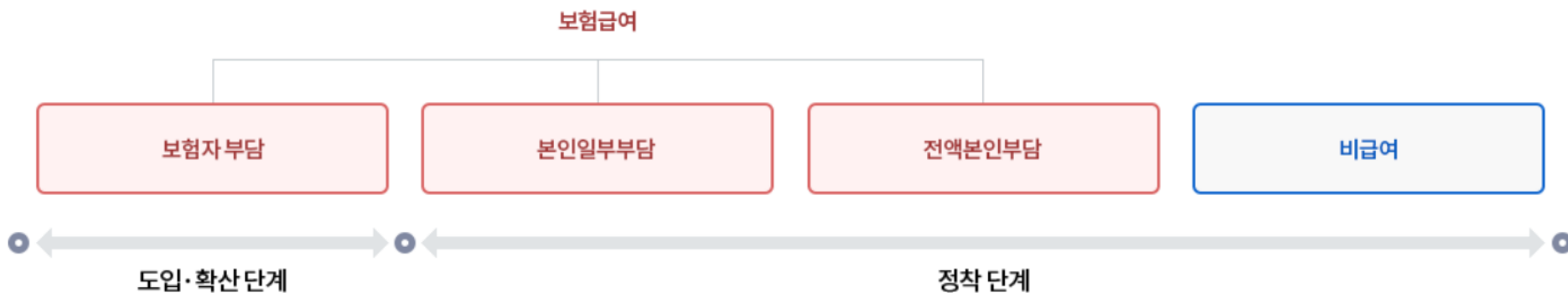
• 환산지수(점수당 단가)

상대가치점수를 금액으로 바꾸어주는 지표

※ 환산지수: 매년 건강보험공단과 의료단체가 유형별 협상에 의해 결정

건강보험 본인부담제도

건강보험 환자가 의료이용 시 부담하는 비용은 본인일부부담 · 전액본인부담 · 비급여 항목들의 금액으로 구성





감사합니다