ステボロニン®点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL
に係る医薬品リスク管理計画書

ステラファーマ株式会社

（別紙様式 2）

ステボロニン®点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ステボロニン®点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL	**有効成分**	ボロファラン（^{10}B）
製造販売業者	ステラファーマ株式会社	**薬効分類**	429
提出年月日		令和8年　11月　16日	

1.1. 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】**
嚥下障害	脳浮腫
脳膿瘍	腫瘍出血
重度の皮膚障害	痙攣発作
白内障	創傷治癒遅延
結晶尿	**【重要な不足情報】**
頸動脈出血	晩期毒性
咽頭・喉頭浮腫	
壊死・粘膜潰瘍・穿孔・瘻孔	
1.2. 有効性に関する検討事項	
なし	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容はＲＭＰの本文でご確認下さい。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：ステラファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	令和 2 年 3 月 25 日	薬効分類	429
再審査期間	1．8年 2．10 年	承認番号	30200AMX00438000
国際誕生日	令和 2 年 3 月 25 日		
販売名	ステボロニン®点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL		
有効成分	ボロファラン（^{10}B）		
含量及び剤型	ステボロニンは、1 mL 中に L-4-ボロノフェニルアラニン（^{10}B）30 mg を含有する（3 w/v%）点滴静注用注射液であり、ソフトバッグに 300 mL 充填されている。		
用法及び用量	通常、成人にはボロファラン（^{10}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（^{10}B）を点滴静注する。		
効能又は効果	1．切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌 2．再発髄膜腫		
承認条件	＜効能共通＞ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ＜切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌＞ 国内での治験症例が極めて限られていることから、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、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考	令和 8 年 11 月 16 日に、再発髄膜腫の効能及び効果で承認事項一部変更承認を取得（軽微な変更）		

変更の履歴
前回提出日： 令和 8 年 10 月 1 日
変更内容の概要： ① 品目の概要 ・「効能又は効果」に再発髄膜腫の追記 ・「承認条件」を効能共通及び切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に係る内容に区分して記載 ・「備考」に再発髄膜腫に係る承認事項一部変更承認について追記 ② 1.1 安全性検討事項 ・重要な特定されたリスクに再発高悪性度髄膜腫の試験成績を追記 ・重要な潜在的リスクに脳浮腫、腫瘍出血、痙攣発作及び創傷治癒遅延を追加 ③ 再発髄膜腫の効能追加に伴い、既承認である切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした項目であることを明記
変更理由： ①～② 承認事項一部変更承認：効能又は効果に再発髄膜腫が追加となったため ③ 効能又は効果への再発髄膜腫追加に伴う全般的な記載整備

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
嚥下障害
重要な特定されたリスクとした理由： 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤を用いたホウ素中性子捕捉療法（以下、BNCT と記載）との因果関係が否定できない嚥下障害は認められなかったが、国内第 I 相試験において、本剤/BNCT との因果関係が否定できない重篤な嚥下障害が 11.1%（1/9 例）に認められた。 国内製造販売後において、本剤/BNCT との因果関係が否定できない重篤な嚥下障害の発現症例が 35 例報告されている（2026 年 5 月 18 日時点）。また、因果関係が否定できない嚥下障害及びこれに伴う誤嚥性肺炎の発現症例が 12 例報告されている（2026 年 8 月 17 日時点）。 再発高悪性度髄膜腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、嚥下障害は認められていない。 既存の放射線治療において粘膜の炎症等を伴う嚥下障害は既知のリスクであり、BNCT 施行後、粘膜の炎症等を伴う嚥下障害があらわれ、重篤化する可能性があることから重要な特定されたリスクとした。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における嚥下障害の発現状況を詳細に把握するため。
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動 電子化された添付文書（以下、電子添文）の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 医療従事者並びに患者及びその家族に対して、適正使用に関する情報を提供し、重症化に至る等のリスクを最小化するため。

脳膿瘍

重要な特定されたリスクとした理由：

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤/BNCTとの因果関係が否定できない重篤な脳膿瘍が 4.8%（1/21 例）に認められた。

国内製造販売後において、本剤/BNCT との因果関係が否定できない重篤な脳膿瘍の発現症例が 6 例報告されている（2026 年 5 月 18 日時点）。

再発高悪性度髄膜腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、脳膿瘍は認められていない。

既存の放射線治療において照射部位の壊死による感染は既知のリスクであり、腫瘍に近接した脳へ感染が及ぶことにより脳膿瘍があらわれ、重篤化する可能性があることから重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

  切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における脳膿瘍の発現状況を詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

  電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

  患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対して、適正使用に関する情報を提供し、重症化に至る等のリスクを最小化するため。

重度の皮膚障害

重要な特定されたリスクとした理由：

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第I相試験において、本剤/BNCTとの因果関係が否定できない皮膚障害が88.9%(8/9例)、国内第II相臨床試験において95.2%(20/21例）に認められた。切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第II相試験において、本剤/BNCT との因果関係が否定できない重度の皮膚障害として、CTCAE Grade 3 の放射線皮膚損傷が 4.8%（1/21 例）に認められた。なお、国内第I相試験において、本剤/BNCT との因果関係が否定できない放射線皮膚損傷が 33.3%（3/9 例）、国内第II相試験において 42.9%（9/21 例）に認められた。

再発高悪性度髄膜腫を対象とした国内第II相試験において、本剤/BNCT との因果関係が否定できない皮膚障害が 5.9%（1/17 例）に認められた。本剤/BNCT との因果関係が否定できない放射線皮膚損傷は、再発高悪性度髄膜腫を対象とした国内第II相試験において 5.9%（1/17 例）に認めら

れた。
国内製造販売後において、本剤/BNCT との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害の発現症例が 9 例報告されている。本剤/BNCT との因果関係が否定できない重度の放射線皮膚損傷が 1 例報告されている（2026 年 5 月 18 日時点）。
既存の放射線治療において皮膚障害は既知のリスクであり、BNCT 施行後、重度の皮膚障害があらわれ、重篤化する可能性があることから重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
  切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における重度の皮膚障害の発現状況を詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動
  電子添文の「11.1重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。
  患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対して、適正使用に関する情報を提供し、重症化に至る等のリスクを最小化するため。

白内障

重要な特定されたリスクとした理由：

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤/BNCT との因果関係が否定できない白内障が9.5%（2/21例）に認められた。
国内製造販売後において、本剤/BNCTとの因果関係が否定できない重篤な白内障の発現症例が2例報告されている（2026年5月18日時点）。
再発高悪性度髄膜腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、白内障は認められていない。
既存の放射線治療において白内障は既知のリスクであり、BNCT 施行後、白内障が出現又は既存の白内障が悪化し、不可逆的な視力低下・失明に至り、QOL に影響を及ぼす可能性があると考え、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

	・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における白内障の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動 電子添文の「11.1重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 医療従事者並びに患者及びその家族に対して、適正使用に関する情報を提供し、重症化に至る等のリスクを最小化するため。
結晶尿	
	重要な特定されたリスクとした理由： 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第 I 相試験において、本剤との因果関係が否定できない尿中結晶が 22.2%（2/9 例）、血尿が 100%（9/9 例）に認められ、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第 II 相試験では排尿を促す目的で必要に応じて輸液等を行うこととされた。国内第 II 相試験において、本剤/BNCT との因果関係が否定できない血尿が 9.5%（2/21 例）に認められた。再発高悪性度髄膜腫を対象とした国内第II相試験において尿中結晶が 5.9%（1/17 例）、血尿が 5.9%（1/17 例）に認められた。 国内製造販売後において、本剤/BNCT との因果関係が否定できない結晶尿の発現症例が 53 例報告されている。また、本剤/BNCT との因果関係が否定できない結晶尿に伴う急性腎障害関連の発現症例が 12 例報告されている（2026 年 5 月 18 日時点）。 ラット及びイヌを用いた非臨床試験において、着色尿及び尿沈渣中に本剤由来と考えられる析出物がそれぞれ認められている。 結晶尿は本剤由来と考えられるため、本剤の投与終了後には、必要に応じて輸液を行う等、排尿を促す必要がある。また、尿路閉塞等から腎機能の悪化に至る可能性もあり、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における尿中結晶の発現状況を詳細に把握するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動 電子添文の「8.重要な基本的注意」及び「11.1重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 医療従事者並びに患者及びその家族に対して、適正使用に関する情報を提供し、重症化に至る等のリスクを最小化するため。
頸動脈出血	
	重要な特定されたリスクとした理由： 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において、本剤/BNCT と因果関係が否定できない頸動脈出血は認められなかったが、本剤と同一有効成分を用いた国内で実施された放射線治療歴のある再発頭頸部癌を対象とした原子炉 BNCT 臨床研究において、頸動脈に腫瘍が浸潤し、かつ腫瘍が皮膚に露頭している症例で腫瘍の縮小及び壊死に伴う頸動脈出血が報告されている[1)]。 国内製造販売後において、本剤/BNCT との因果関係が否定できない重篤な頸動脈出血の発現症例が 2 例報告されている（2026 年 5 月 18 日時点）。 再発高悪性度髄膜腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、頸動脈出血は認められていない。 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、BNCT 施行後に頸動脈出血を発現する可能性が極めて高いことから禁忌としている。 また、頸動脈が全周性に囲まれていなくとも頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者では、治療後の腫瘍縮小及び壊死に伴い、頸動脈露出・皮膚瘻を伴い出血するリスクが高まる可能性があるため、治療後の十分な観察が必要であり、発現した際には重篤な転帰をたどる可能性があるため、頸動脈出血を重要な特定されたリスクとして設定した。 1) Aihara T, Hiratsuka J, Ishikawa H, et al. Fatal carotid blowout syndrome after BNCT for head and neck cancers. Appl Radiat Isot. 2015; 106: 202-6
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて、製造販売後における出血の発現状況を詳細に把握するため。 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした一般使用成績調査 【選択理由】

	製造販売後における頸動脈出血の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動 電子添文の「2. 禁忌」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 医療関係者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者又はその家族に頸動脈出血の発現状況等に関する情報提供を行い、重症化に至る等のリスクを最小化するため。
咽頭・喉頭浮腫	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後において、本剤/BNCTとの因果関係を否定できない咽頭・喉頭浮腫に関連する症例が7例報告されている（2026年5月18日時点）。報告された症例のうち、因果関係が否定できない重篤な症例が複数例認められていることから、重要な特定されたリスクとした。 なお、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第I相試験において、本剤/BNCTと因果関係が否定できない喉頭浮腫が11.1%（1/9例）認められたが、CTCAE Grade3以上の事象及び重篤な症例は認められなかった。 再発高悪性度髄膜腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、咽頭・喉頭浮腫は認められていない。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて、製造販売後における咽頭・喉頭浮腫の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 医療関係者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者又はその家族に咽頭・喉頭浮腫の発現状況等に関する情報提供を行い、重症化に至る等のリスクを最小化するため。

壊死・粘膜潰瘍・穿孔・瘻孔	
	重要な特定されたリスクとした理由： 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第I相及び第II相試験において、本剤/BNCT と因果関係が否定できない壊死、粘膜潰瘍、穿孔、瘻孔は認められなかった。 再発高悪性度髄膜腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、本剤/BNCTとの因果関係が否定できない放射線壊死が25.0%（3/12例）に認められ、その内1例が重篤症例であった。 国内製造販売後において、本剤/BNCTとの因果関係を否定できない穿孔・瘻孔に関連する症例が8例、本剤/BNCTとの因果関係を否定できない壊死に関連する症例が33例（重篤な粘膜潰瘍1例含む）報告されている（2026年5月18日時点）。報告された症例のうち、本剤/BNCTとの因果関係が否定できない重篤な症例が複数例認められていることから、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて、製造販売後における壊死・粘膜潰瘍・穿孔・瘻孔に関連する事象の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供 【選択理由】 医療関係者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者又はその家族に壊死・粘膜潰瘍・穿孔・瘻孔に関連する事象の発現状況等に関する情報提供を行い、重症化に至る等のリスクを最小化するため。

重要な潜在的リスク	
脳浮腫	
	重要な潜在的リスクとした理由： 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第I相及び第II相試験において、脳浮腫は認められていない。 再発高悪性度髄膜腫を対象とした国内第II相試験において、本剤/BNCTとの因果関係が否定できない脳浮腫が17.6%（3/17例）に認められた。 国内製造販売後において、本剤/BNCTとの因果関係が否定できない重篤な脳浮腫の発現症例が5例報告されている（2026年5月18日時点）。 BNCT施行後、重篤な脳浮腫を来す可能性があると考え、重要な潜在的リスクとした。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて、製造販売後における脳浮腫に関連する事象の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動 電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者又はその家族に脳浮腫の発現状況等に関する情報提供を行い、重症化に至る等のリスクを最小化するため。
腫瘍出血	
	重要な潜在的リスクとした理由： 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第I相及び第II相試験において、腫瘍出血は認められていない。 再発高悪性度髄膜腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、腫瘍出血は認められていない。 国内製造販売後において、本剤/BNCTとの因果関係が否定できない腫瘍出血の症例が3例報告されている。これらの症例は、いずれも重篤な症例である（2026年5月18日時点）。 BNCT施行後、重篤な腫瘍出血を来す可能性があると考え、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて、製造販売後における腫瘍出血の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動 電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者又はその家族に腫瘍出血の発現状況等に関する情報提供を行い、重症化に至る等のリスクを最小化するため。

痙攣発作

重要な潜在的リスクとした理由：

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第I相及び第II相試験において、痙攣発作は認められていない。

再発高悪性度髄膜腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、痙攣発作は認められていない。

国内製造販売後において、因果関係が否定できない重篤な痙攣発作の発現症例が1例報告されている（2026年5月18日時点）。

BNCT施行後、重篤な痙攣発作を来す可能性があると考え、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動を通じて、製造販売後における痙攣発作の発現状況を詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動

電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療関係者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者又はその家族に痙攣発作の発現状況等に関する情報提供を行い、重症化に至る等のリスクを最小化するため。

創傷治癒遅延

重要な潜在的リスクとした理由：

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした国内第I相及び第II相試験において、創傷治癒遅延は認められていない。

再発高悪性度髄膜腫を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤/BNCTとの因果関係が否定できない重篤な創離開が5.9%（1/17例）に認められた。

国内製造販売後において、本剤/BNCTとの因果関係が否定できない重篤な創離開の発現症例が2例、重篤な治癒不良の発現症例が1例報告されている（2026年5月18日時点）。

BNCT施行後、重篤な創傷治癒遅延を来す可能性があると考え、重要な潜在的リスクとした。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて、製造販売後における創傷治癒遅延の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動 電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者又はその家族に創傷治癒遅延の発現状況等に関する情報提供を行い、重症化に至る等のリスクを最小化するため。

重要な不足情報	
晩期毒性	
	重要な不足情報とした理由： 放射線治療におけるリスクとして晩期毒性が知られているものの、臨床試験において本剤/BNCT実施後の晩期毒性に関する情報は得られていない。晩期毒性は治療後のQOLに影響を及ぼす可能性や重篤化する可能性があると考えたことから重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における患者での未知の副作用の発現状況を把握することが重要と考えるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 現時点において、本剤/BNCT による晩期毒性の発現リスクは明確でないことから、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後における発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。

1.2　有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動

通常の医薬品安全性監視活動の概要：

副作用、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行

追加の医薬品安全性監視活動

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした一般使用成績調査

［安全性検討事項］

重要な特定されたリスク：嚥下障害、脳膿瘍、重度の皮膚障害、白内障、結晶尿、頸動脈出血

重要な不足情報：晩期毒性

［目的］

本剤の製造販売後の使用実態下における安全性、有効性に関する以下の事項を確認することを目的として、承認条件に基づき調査を行う。

（1） 未知の副作用の把握

（2） 副作用の発生状況

（3） 安全性・有効性等に影響を与えると考えられる要因

［実施計画］

・目標症例数：本剤/BNCT が実施された切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者 150 例（安全性解析対象症例数として）

・実施予定期間：販売開始から 2027 年 5 月（7 年間）

・登録期間：販売開始から 2022 年 1 月 31 日まで

症例登録期間は、2022 年 1 月 31 日までとし、症例登録期間以降の症例に関しては、医療機関への調査票の新規記入依頼は終了し、承認条件解除までの間は必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。

・実施方法：中央登録方式による全例調査方式にて実施する。

・観察期間：原則として投与開始から 3 年間。ただし、途中で死亡した場合はその時点までを観察期間とする。

・調査項目：患者背景、本剤及び他の併用薬の投与状況、有害事象や臨床検査値等の安全性情報、生存率・腫瘍縮小効果等の有効性情報等

・解析項目：安全性に関する事項では、患者背景因子別副作用・感染症発現率、腎機能障害患者における安全性、心機能障害患者における安全性、有効性に関する事項では、患者背景別有効性等評価項目の検討等

・複数回施行症例の取り扱い：複数回施行（BNCT を施行）した症例とは、同一症例に対して 1 回目の BNCT 完遂後、異なる時期に本剤を投与（BNCT を施行）した症例と定義する。

［実施計画の根拠］

・目標症例数：安全性の検討に必要な例数設定根拠

本剤は中性子照射装置を有する医療機関でのみ投与されることから、実施医療機関が限定的な状況である。本剤に設定された再審査期間中における本調査の実施可能性を考慮し、登録予

定期間を 2 年とし、その間に登録が想定される症例数を目標登録症例数とすることとした。

なお、2 年間で登録される症例数は、疫学調査等の結果より 190 例と予測される。190 例が登録された場合、本剤未投与症例等を 10%、中性子線未照射症例（BNCT 安全性解析対象除外症例）を 10%と仮定すると、150 例が本剤/BNCT 安全性解析対象症例として収集可能である。150 例以上集まれば、2.0%の頻度で発現する副作用を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出することが可能である。

また、国内第Ⅱ相臨床試験（JHN002 試験）の結果より、安全性検討事項として設定した事象の発現率の最低値は「脳膿瘍」及び「重度の皮膚障害」の 4.8%であった。本剤/BNCT 安全性解析対象症例として少なくとも 150 例が集積された場合に同様の発現率であった場合、これらの事象は 7 例以上の発現が観察されることとなり、4.8%よりさらに低い発現率の事象が検出可能となるため、一定の安全性プロファイルが評価可能と考える。

また、安全性検討事項である「晩期毒性」についても、公表文献 2)での成績を参考にすると晩期毒性で認められた事象の発現率の最低値が 6%であることから、同様に 9 例以上の発現が観察されることとなり、臨床試験で認められていない晩期毒性における安全性プロファイルが評価可能と考える。

2) Kankaanranta L, Seppala T, Koivunoro H, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: Final analysis of a Phase I/II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 82(1): e67-75

［節目となる予定の時期及びその根拠］

・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

・第 5 回安全性定期報告時（調査開始 3 年後；2023 年 5 月）を目途に、収集した調査結果を集計解析し、中間集計結果を作成する。

・最終症例の調査完了後に調査結果を集計解析し、調査結果のまとめを作成する（2027 年 5 月）。

［当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準］

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画（RMP）の見直しを行う。

・新たな安全性検討事項の追加の要否、および本調査の計画内容の変更要否について検討する。

・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討する。

・既存の安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
追加のリスク最小化活動
なし

5　医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1　医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌）	なし	販売開始後の 6 か月間	終了	作成済み（2021 年 1 月 13 日提出）
切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を対象とした一般使用成績調査	150 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時 （調査票作成対象症例の全データが集積された時点）	販売開始時より実施中	第 5 回安全性定期報告時（調査開始 3 年後）；作成済み（2023 年 7 月提出済み） 第 8 回安全性定期報告（調査終了時）；作成済み（2026 年 5 月提出）

5.2　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

なし

5.3　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供（切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌）	販売開始後から 6 か月間	終了