

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ステボロニン点滴静注バッグ9000 mg/300 mL
[一 般 名] ボロファラン (¹⁰B)
[申 請 者 名] ステラファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年10月15日

[審 議 結 果]

令和2年2月26日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目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せず、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

審査報告書

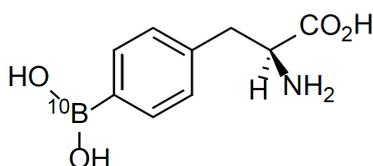
令和2年2月6日

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薬品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

- [販 売 名] ステボロニン点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL
[一 般 名] ボロファラン (¹⁰B)
[申 請 者] ステラファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和元年10月15日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バッグ (300 mL) 中にボロファラン (¹⁰B) 9000 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： C₉H₁₂¹⁰BNO₄

分子量： 208.21

化学名：

(日 本 名) (S)-2-アミノ-3-[4-(¹⁰B)ジヒドロキシボラニルフェニル]プロパン酸

(英 名) (S)-2-Amino-3-[4-(¹⁰B)dihydroxyboranylphenyl]propanoic acid

- [特 記 事 項] 先駆け審査指定医薬品 (指定番号：先駆け審査 (29 薬) 第 4 号、平成 29 年 4 月 21 日
付け薬生薬審発 0421 第 1 号)
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目を用いたホウ素中性子捕捉療法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有効性は示され、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判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、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について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌

[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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

審査報告(1)

令和元年12月27日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ステボロニン点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL
[一般名]	ボロファラン (¹⁰ B)
[申請者]	ステラファーマ株式会社
[申請年月日]	令和元年10月15日
[剤形・含量]	1 バッグ (300 mL) 中にボロファラン (¹⁰ B) 9000 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	切除不能な局所再発頭頸部癌 切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌
[申請時の用法・用量]	通常、成人には、ボロファラン (¹⁰ 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)。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	18
7. 臨床的有効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	20
8. 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機構の判断	34
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	35

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

BNCTは、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¹⁰Bから発生するアルファ線及びリチウム原子核による殺細胞効果を期待する治療法である。

本薬は、申請者により創製された、フェニルアラニン誘導体である4-ボロノ-L-フェニルアラニンに含まれるホウ素中の¹⁰Bの存在比を高めた薬剤である。

1.2 開発の経緯等

本邦において、申請者及び住友重機械工業株式会社により、切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者、並びに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第I相試験(001試験)が2014年3月から実施された。その後、申請者及び住友重機械工業株式会社により、CRT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、並びに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第II相試験(002試験)が2016年6月から実施された。2019年11月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

なお、本薬は、2017年4月に「切除不能な局所再発頭頸部癌並びに局所進行頭頸部癌(非扁平上皮癌)」を予定される効能・効果として先駆け審査指定制度の対象品目(指定番号:先駆け審査(29薬)第4号)に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の結晶又は結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、解離定数及び分配係数について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、UV/VIS、IR、NMR(¹H-及び¹³C-NMR)及び単結晶X線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、

を出発物質として合成される。

重要工程は、加水分解・脱炭酸を行う工程、
を行う工程及び
を行う工程とされ、いずれの工程においても工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、
が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(UV/VIS及びIR)、純度試験(溶状、塩化物、重金属、ヒ素、類縁物質(LC)、光学異性体(LC))、残留溶媒(GC)及び¹⁰B濃縮度(誘導結合プラズマ質量分析法)、乾燥減量、
及び定量法(LC)が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25℃	60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋 +ファイバードラム	60 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムに入れて室温で保存するとき、60 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1ソフトバック（300 mL）あたり原薬9 gを含有する注射剤である。製剤には、D-ソルビトール、亜硫酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、受入れ試験、溶解、pH 調整・定容、無菌ろ過、充てん・密封、XXXXXXXXXX及び表示・包装からなる工程により製造される。

重要工程は、pH 調整・定容工程、無菌ろ過工程、充てん・密封工程及びXXXXXXXXXX工程とされ、溶解工程、pH 調整・定容工程、無菌ろ過工程、充てん・密封工程及びXXXXXXXXXX工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ニンヒドリン反応、ホウ酸塩及び紫外吸収スペクトル）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質（LC）及び光学異性体（LC））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	5℃	—	ポリブタジエンゴム製ゴム栓 +低密度ポリエチレンソフトバック +鉄系脱酸素剤を封入したピロー袋	■ カ月
加速試験		25℃	60%RH		6 カ月

—：調整せず

以上の結果、鉄系脱酸素剤の使用期限等を踏まえ、製剤の有効期間は、ポリブタジエンゴム製ゴム栓及び低密度ポリエチレンソフトバックに包装し、これを鉄系脱酸素剤が封入されたピロー袋に入れ、遮光下において2～8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判

断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、静脈内投与における使用前例量を超える新添加剤である D-ソルビトールが含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

D-ソルビトールは日局適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、D-ソルビトールについて、提出された資料に基づき、今回の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト舌癌由来 SAS 細胞株、ヒト膠芽腫由来 U-87MG 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 NB1RGB 細胞株に対する本薬/BNCT (中性子線照射量として 1.54、3.08、4.62 及び 6.16×10^{11} n/cm²) 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。

3.1.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)

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 mm³ 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)。

U-87MG 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 mm³ 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 1)。

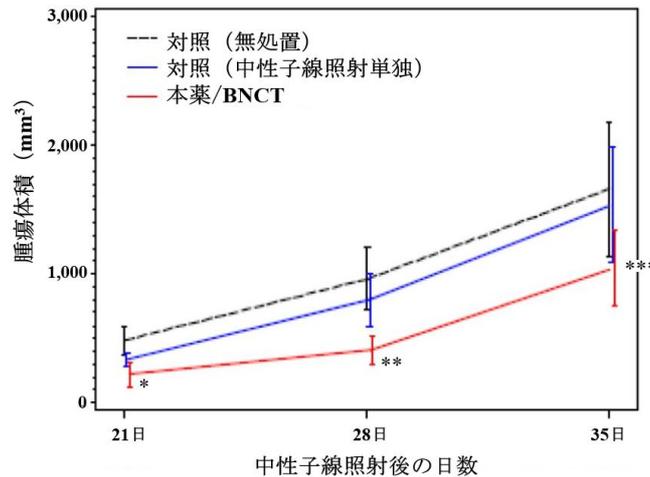


図1 U-87MG細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬/BNCTの腫瘍増殖抑制作用
n=9又は10、*：無処置群に対して $p<0.05$ 、**：無処置群及び中性子線照射群に対してそれぞれ $p<0.0001$ 及び $p<0.01$ 、***：無処置群及び中性子線照射群に対してそれぞれ $p<0.0001$ 及び $p<0.001$ （いずれも反復測定分散分析）

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1）

ラット（6例/群）に本薬250、500及び1,000 mg/kgが単回静脈内投与され、一般状態及び行動に対する本薬の影響が、Irwin変法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 hERGカリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-3）

hERGを導入したヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬0.05、0.5及び5 mg/mLの影響が検討された。その結果、対照¹⁾群に対する本薬0.05、0.5及び5 mg/mLによるhERGカリウム電流の阻害率（平均値±標準誤差、n=5）は、それぞれ -2.6 ± 8.5 、 -0.7 ± 5.2 及び $-2.0\pm 7.0\%$ であった。

3.2.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-4）

イヌ（4例）に本薬250、500及び1,000 mg/kgが順次単回静脈内投与され、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧）、心拍数及び心電図（PQ間隔、QRS群持続時間、QT間隔及びQTc間隔）に対する本薬投与24時間後までの影響が検討された。その結果、対照（31.5 mg/mL D-ソルビトール）群と比較して、本薬250及び500 mg/kg群で統計学的に有意な心拍数の減少が認められた²⁾。また、対照（31.5 mg/mL D-ソルビトール）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意なQT間隔の延長が認められた³⁾。

¹⁾ 31.5 mg/mL D-ソルビトール溶液を細胞外液（134.4 mmol/L 塩化ナトリウム、4.8 mmol/L 塩化カリウム、2.16 mmol/L 塩化カルシウム二水和物、1.2 mmol/L 塩化マグネシウム六水和物、12.0 mmol/L HEPES及び12.0 mmol/L グルコース）により1/6倍希釈した溶液。

²⁾ 本薬250 mg/kg群：本薬投与終了0及び1時間後（対照群に対して、それぞれ $p<0.01$ 及び $p<0.05$ ）、本薬500 mg/kg群：本薬投与終了0.5及び1時間後（対照群に対して、いずれも $p<0.05$ ）（いずれもDunnettの多重比較検定）。

³⁾ 本薬250 mg/kg群：本薬投与終了0、1及び2時間後（対照群に対して、それぞれ $p<0.05$ 、 $p<0.05$ 及び $p<0.01$ ）、本薬500 mg/kg群：本薬投与終了0.5、1及び2時間後（対照群に対して、いずれも $p<0.05$ ）、本薬1,000 mg/kg群：本薬投与終了0時間後（対照群に対して $p<0.05$ ）（いずれもDunnettの多重比較検定）。

申請者は、QT 間隔の延長について、以下の点等を考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

- いずれの本薬群においても QTc 間隔の延長は認められておらず、また、QT 間隔の延長及び心拍数の減少は本薬 250 及び 500 mg/kg 投与後の同時期に認められたことから、QT 間隔の延長は心拍数の減少に伴う一過性の変化であると考えること。
- イヌにおける本薬 1,000 mg/kg 投与時の血漿中非結合形本薬の C_{max} の推定値 (1,260~1,900 $\mu\text{g/mL}$) は、臨床での推奨用量 (500 mg/kg) における血漿中非結合形本薬の C_{max} (812 $\mu\text{g/mL}$)⁴⁾ を超える曝露量であったこと。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-2)

ラット (6 例/群) に本薬 250、500 及び 1,000 mg/kg が単回静脈内投与され、呼吸機能 (呼吸数、1 回換気量及び分時換気量) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬/BNCT の作用機序及び有効性について

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 ¹⁰B (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 ¹⁰B 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 (3.1.1 参照) 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。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、マウス、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

⁴⁾ 001 試験において、日本人の切除不能な頭頸部患者に本薬 500 mg/kg を単回静脈内投与した際の C_{max} (6.2.1.1 参照)。

4.1 吸収

雄性イヌに ^{14}C 標識体 500 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中放射能濃度等が検討された。放射能の PK パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 放射能の PK パラメータ (雄性イヌ、単回静脈内投与)

n	C_{\max} (mg Eq./mL)	AUC_{inf} (mg Eq.·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	$V_{d_{ss}}$ (L/kg)
3	1.39±0.042	6.59±1.01	55±17	0.07±0.01	2.5±0.46

4.2 分布

4.2.1 組織分布

U-87MG 細胞株を皮下移植した雄性ヌードマウスに ^{14}C 標識体 125 又は 500 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、125 mg/kg 群と 500 mg/kg 群で放射能の組織分布に明確な差異は認められなかった。500 mg/kg 群において、放射能は広範な組織に分布し、血漿及び血液を含む大部分の組織での組織中放射能濃度は投与終了 15 分後までに最高値を示した。投与終了 15 分後の放射能濃度は、血漿及び血液 (それぞれ 0.292 及び 0.355 mg Eq./mL) と比較して膵臓及び腎臓 (それぞれ 3.06 及び 1.90 mg Eq./g) で特に高値を示した。投与終了 15 分後から投与終了 2 時間後までの放射能濃度 (範囲) は、血漿及び血液 (それぞれ 0.141~0.292 及び 0.162~0.355 mg Eq./mL) と比較して腫瘍 (0.352~0.388 mg Eq./g) で高値を示し、血漿及び血液と比較して腫瘍中の放射能の消失は緩やかであった。

雄性白色ラットに ^{14}C 標識体 500 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、投与終了 1 時間後の放射能の組織分布率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) は、血漿及び血液 (それぞれ 1.5 及び 2.9%) と比較して骨格筋及び皮膚 (それぞれ 39 及び 15%) で特に高値を示した。投与終了 168 時間後の放射能の組織分布率は、大部分の組織で 0.1%以下であった一方、骨格筋及び皮膚ではそれぞれ 2.6 及び 1.3%であった。

雄性白色ラットに ^{14}C 標識した L-フェニルアラニン 500 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、血漿及び血液を含む大部分の組織での組織中放射能濃度は投与終了 1 時間後までに最高値を示した。投与終了 1 時間後の放射能濃度は、血漿及び血液 (それぞれ 0.394 及び 0.288 mg Eq./mL) と比較して膵臓 (2.28 mg Eq./g) で特に高値を示した。投与終了 1 時間後の放射能の組織分布率は、血漿及び血液 (それぞれ 2.3 及び 3.2%) と比較して骨格筋及び皮膚 (それぞれ 30 及び 15%) で特に高値を示した。投与終了 168 時間後の組織分布率は、大部分の組織で 0.1%以下であった一方、骨格筋及び皮膚ではそれぞれ 16 及び 6%であった。

以上より、本薬は、L-フェニルアラニンと同様の組織分布を示すと考える、と申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、イヌ又はヒトの血漿と ^{14}C 標識体 (10、100 及び 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を 37°C で 15 分間インキュベートし、超遠心法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬の血漿タンパク結合率は、ラット、イヌ及びヒトにおいて、それぞれ 0~10%、2~17%及び 0~22%であった。

ヒト血清アルブミン (40 mg/mL)、ヒト IgG (20 mg/mL) 又はヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク (0.5 mg/mL) と ^{14}C 標識体 (10、100 及び 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を 37°C で 15 分間インキュベートし、超遠心法を用いて本薬のヒト血清アルブミン、ヒト IgG 及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、本薬のヒト血清アルブミン、ヒト IgG 及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパクに対する結合率は、それぞれ 5.4~17%、5.4~9.0%及び 4.3~7.7%であった。

4.2.3 血球移行性

ラット、イヌ又はヒトの血液と ^{14}C 標識体 (10、100 及び 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を 37°C で 15 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の血球移行率は、ラット、イヌ及びヒトにおいて、それぞれ 14~43%、0~2% 及び 1~9% であった。以上より、本薬は主に血漿に分布することが示唆された、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。本薬の分子量 (208.21) 及び血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照) を考慮すると、本薬が胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

^{14}C 標識体 (50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) を①ラット、イヌ若しくはヒトの肝 S9 画分の存在下又は②肝 S9 画分の非存在下で、 37°C で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、本薬の残存率は、それぞれ①88.6、87.7 及び 84.1%、並びに②80.4%に低下し、本薬以外の成分として L-チロシンのみが検出された。以上の結果等から、本薬は肝 S9 画分に含まれる酵素により代謝されず、L-チロシンに分解されたと考える、と申請者は説明している。

4.3.2 *in vivo*

雄性ラットに ^{14}C 標識体 500 mg/kg を単回静脈内投与し、本薬の血漿、尿及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 投与終了 8 時間後の血漿中には、主に未変化体が認められた (血漿中の総放射能に対する割合は 92%)。
- 投与終了 24 時間後までの尿中には、主に未変化体及び M7 (フェニルピルビン酸体) が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ 25 及び 18%)。
- 投与終了 24 時間後までの糞中には、主に未変化体及び M9 (ヒドロキシフェニル乳酸体) が認められた (投与放射能に対する割合は、いずれも 1%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び呼気中排泄

雄性ラットに ^{14}C 標識体 500 mg/kg を単回静脈内投与し、尿、糞及び呼気中の放射能排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。その結果、投与終了 168 時間後までの放射能の尿、糞及び呼気中排泄率は、それぞれ 77、8 及び 8% であった。以上の結果等から、本薬は主に尿中に排泄されたと考える、と申請者は説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。本薬の分子量 (208.21) 及び血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照) を考慮すると、本薬が乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果から、本薬は、P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないことが示された。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した ^{14}C 標識体 ($5\ \mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、 ^{14}C 標識体の efflux ratio の比⁵⁾ は 0.8 であった。
- ヒト BCRP を発現させた膜小胞を用いて、BCRP を介した ^{14}C 標識体 ($5\ \mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、AMP 存在下と ATP 存在下で ^{14}C 標識体の取込み活性に明確な差異は認められなかった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した ^{14}C 標識体 ($5\ \mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、非発現細胞株と各トランスポーターの発現細胞株で ^{14}C 標識体の取込み活性に明確な差異は認められなかった。

また、本薬による①P-gp 及び BCRP の阻害並びに②OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、それぞれ以下のように考える。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介した各トランスポーターの基質⁶⁾ の輸送に対する本薬 ($1\sim 100\ \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、P-gp 及び BCRP 基質の efflux ratio の比⁵⁾ について、本薬濃度の増加に伴う明確な低下は認められなかった。以上より、臨床使用時において、本薬による P-gp 及び BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低い。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した各トランスポーターの基質⁷⁾ の輸送に対する本薬 ($1\sim 100\ \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、上記のトランスポーターの基質の細胞内への取込みに対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。しかしながら、検討された本薬濃度が、申請用法・用量で本薬を投与した際の C_{max} (6.2.1.1 参照) を下回ることを考慮すると、臨床使用時において、本薬による OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は否定できない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

⁵⁾ トランスポーター非発現細胞に対するトランスポーター発現細胞の efflux ratio の比。

⁶⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれ ^3H 標識ジゴキシン ($1\ \mu\text{mol/L}$) 及び ^3H 標識プラゾシン ($0.01\ \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

⁷⁾ OAT1 及び OAT3 の基質として、それぞれ ^3H 標識 *p*-アミノ馬尿酸 ($1\ \mu\text{mol/L}$) 及び ^3H 標識エストロン硫酸アンモニウム塩 ($0.05\ \mu\text{mol/L}$)、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として ^3H 標識エストラジオール- 17β -グルクロニド ($0.05\ \mu\text{mol/L}$)、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として ^{14}C 標識メトホルミン ($10\ \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用（4.5.1 参照）について、国内第Ⅱ相試験（002 試験）において、本薬と上記のトランスポーターの基質が併用投与された患者は限定的であるものの、当該患者において安全性に特段の懸念は認められなかったこと等を踏まえると、現時点で得られている情報からは、上記のトランスポーターの基質との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

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、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集するとともに、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では 31.5 mg/mL D-ソルビトール溶液、*in vitro* 試験では DMSO が溶媒として用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた本薬の単回静脈内投与毒性試験が実施され、急性毒性が評価された。その結果、本薬の概略の致死量はいずれも 1,000 mg/kg 超であった（表 4）。

表 4 単回投与毒性試験（本薬）

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	静脈内	0、0 ^{a)} 、250、500、1,000	1,000：着色尿	>1,000	4.2.3.1.1
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	静脈内	0、500、1,000	≥500：縮瞳による直接対光反射消失、顎下腺腺房細胞肥大 1,000：乳腺小葉過形成、黄体肥大、 腔粘膜上皮粘液変性	>1,000	4.2.3.1.2 ^{b)}
雄 イヌ (ビーグル)	静脈内	0、250、500、1,000	1,000：尿沈渣中に本薬由来と考えられる析出物	>1,000	4.2.3.1.3
雌雄 イヌ (ビーグル)	静脈内	0、250、500、1,000	≥500：縮瞳	>1,000	4.2.3.1.4 ^{c)}

a) 生理食塩液のみが投与された、b) ラットを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、病理組織学的変化が認められた器官（乳腺、雌性生殖器、肝臓及び顎下腺）に対する急性毒性が評価された、c) イヌを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、毒性所見が認められた眼に対する急性毒性が評価された

また、マウスに本薬を皮下投与⁸⁾した後、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

⁸⁾ 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。

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 1,000 mg/kg であった（表 5）。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）及び晚期（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、晚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、中性子線を 40 分間照射した際の皮膚及び脳における被曝線量（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曝線量（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 5 単回投与毒性試験（本薬/BNCT）

試験系	投与経路	用量 (mg/kg) ^{a)}	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
<急性期毒性> 雌雄 マウス (BALB/c)	皮下	0、500、1,000	<p>死亡 ^{b)} : 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・腔粘膜上皮萎縮等</p> <p>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</p> <p>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・腔粘膜上皮萎縮、精子形成阻害、白内障等</p>	<p><30 分間照射> 雄: 1,000 雌: >1,000</p> <p><40 分間照射> 雄: 500 雌: 1,000</p>	4.2.3.1.7 参考
<長期毒性> 雌雄 マウス (BALB/c)	皮下	0、500、1,000	<p>死亡 ^{c)} : 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、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・腔粘膜上皮萎縮、脾臓チモゲン顆粒減少等</p> <p>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・腔粘膜上皮萎縮、卵胞数減少、腔粘膜粘液変性等</p> <p>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・</p>	<p><30 分間照射> 雄: 1,000 雌: >1,000</p> <p><40 分間照射> 雄: 500 雌: 1,000</p>	4.2.3.1.8 参考

試験系	投与経路	用量 (mg/kg) ^{a)}	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
			子宮・腔粘膜上皮萎縮、卵胞数減少、腔粘膜粘液変性等		

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

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた本薬の反復投与毒性試験（2 及び 4 週間）が実施された（表 6）。その結果、主な毒性として、ラットでは対光反射消失、乳腺及び雌雄生殖器の変化、腎の変化（検査値異常を含む）、顎下腺の変化等、イヌでは角膜混濁、対光反射消失、縮瞳、傾眠、振戦、瞬膜弛緩、雌性生殖器の変化等が認められた。

ラット及びイヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験における無毒性量（①ラット：125 mg/kg/日未満、②雄性イヌ：125 mg/kg/日、③雌性イヌ：125 mg/kg/日未満）での本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は、それぞれ①196.4 µg/mL 未満及び 904.3 µg·h/mL 未満、②207.1 µg/mL 及び 1507 µg·h/mL、③269.3 µg/mL 未満及び 1518 µg·h/mL 未満であり、臨床曝露量⁹⁾と比較して、それぞれ①0.24 倍未満及び 0.15 倍未満、②0.26 及び 0.26 倍、③0.33 倍未満及び 0.26 倍未満であった。

表 6 反復投与毒性試験（本薬）

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	2 週間 (QD) + 2 週間 休薬	0 ^{a)} 、0、250、500、1,000	死亡：500（雄 1/10 例） ≥250：着色尿、乳腺小葉過形成、黄体肥大、腔粘膜上皮粘液変性、子宮内膜増生、顎下腺腺房細胞肥大 ≥500：対光反射消失、血清無機リン低値、尿浸透圧・尿比重低値 1,000：活動性低下、体重・摂餌量減少、網状赤血球率低下、好中球比増加、血清アルカリホスファターゼ低値、子宮・肝臓・胸腺重量低値、乳腺雌性化、子宮内膜萎縮、肝臓限局性巣状壊死（臓側面）、胸腺皮質萎縮、大腿骨・胸骨骨髓造血低下、前胃粘膜潰瘍 回復性：黄体肥大は残存したが、発現頻度は低下傾向あり。その他は回復性あり。	<250	4.2.3.2.1
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	4 週間 (QD)	0 ^{a)} 、0、125、250、500	≥125：血清アミラーゼ高値、精囊・前立腺小型化、卵巣・子宮・顎下腺重量低値、黄体肥大、子宮内膜増生、腔粘膜上皮粘液変性、乳腺雌性化・小葉過形成等 ≥250：赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット低値、白血球数低値、好酸球比低値、大腿骨髄造血低下、尿ナトリウム・塩素の低値、腎乳頭先端部限局性間質浮腫、精巣精母細胞変性、精囊萎縮、顎下腺腺房細胞肥大等	<125	4.2.3.2.2

⁹⁾ 001 試験において、本薬 500 mg/kg を静脈内単回投与した際の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 812 µg/mL 及び 5,811 µg·h/mL であった（6.2.1.1 参照）。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				500：被毛の汚れ、削瘦、体重・摂餌量減少、血清 ALT・尿素窒素・総タンパク・ $\alpha 1$ グロブリン・カルシウム低値、血清グルコース・コレステロール・リン脂質・塩素高値、胸骨骨髓造血低下、脾臓髓外造血亢進、尿カリウム低値、前立腺萎縮、精巣上尿管腔内精子数減少・細胞残屑、十二指腸粘膜上皮の再生・粘膜固有層の好中球浸潤等		
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	2 週間 (QD) + 2 週間 休薬	0 ^{a)} 、0、250、500、1,000	≥ 250 ：体重増加抑制、縮瞳 ≥ 500 ：瞬膜弛緩（一過性） 1,000：角膜混濁、対光反射消失 回復性：角膜混濁は残存したが、軽減傾向あり。その他は回復性あり。	<250	4.2.3.2.3
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	4 週間 (QD)	0 ^{a)} 、0、125、250、500	≥ 125 ：軟便、子宮重量低値 ≥ 250 ：尿ケトン体陽性反応 500：対光反射消失、縮瞳、傾眠、振戦、血清リン脂質・トリグリセリド高値、肝臓重量高値、子宮萎縮	雄：125 雌：<125	4.2.3.2.4

a) 生理食塩液のみが投与された

5.3 遺伝毒性試験

本薬について、*in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いる小核試験が実施され、結果はいずれも陰性であった（表 7）。また、本薬/BNCT について、げっ歯類を用いる小核試験が実施され、結果は陽性であった（表 7）。

以上より、本薬は遺伝毒性を有しないと判断され、本薬/BNCT は小核誘発性を有する可能性があるとして判断された。なお、本薬/BNCT について、復帰突然変異試験は実施されていないものの、細胞内に一定の濃度で ¹⁰B が存在する状況下で中性子線を照射することにより、遺伝子変異が引き起こされる旨が報告されていること（Appl Radiat Isot 2009; 67: S325-7、Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68: 508-14 等）から、復帰突然変異誘発性を有する可能性があるとして判断された。

表 7 遺伝毒性試験（本薬及び本薬/BNCT）

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ^{a)} 又は用量 ^{b)}	試験成績	添付資料 CTD	
本薬	<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0、313、625、1,250、2,500、5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
		ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞	S9-/+ (6 時間) S9- (24 時間)	0、1,250 ^{e)} 、2,500 ^{e)} 、5,000 ^{e)} 0、1,250 ^{e)} 、2,500 ^{e)} 、5,000 ^{e)}	陰性 陰性	4.2.3.3.1-2
	<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験 ^{c)}	雄ラット (Sprague Dawley) 末梢血	/	0、125、250、500	陰性	4.2.3.2.2
本薬/BNCT	<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験 ^{d)}	雄マウス (BALB/c) 骨髄	/	0、500、1,000	陽性 (>500) ^{f)}	4.2.3.1.7

a) $\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、b) $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、c) 本薬が 4 週間反復静脈内投与された、d) 本薬が単回静脈内投与された後、中性子線が 30 又は 40 分間照射された、e) 沈殿が認められた、f) 中性子線が 40 分間照射された溶媒群においても、小核を有する幼若赤血球の出現率の増加傾向が認められた

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。なお、申請者は、本薬/BNCT が遺伝毒性を有する可能性があること（5.3 参照）を踏まえると、本薬/BNCT が、がん原性を有する可能性は否定できない旨を説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。

申請者は、以下の点等を踏まえると、本薬/BNCT が雌雄の受胎能及び初期胚発生に悪影響を及ぼす可能性は否定できない旨を説明している。

- 本薬/BNCT は、遺伝毒性を有する可能性があること（5.3 参照）。
- ラットを用いた本薬の反復投与毒性試験において、臨床曝露量⁹⁾を下回る曝露量で、乳腺（雄乳腺の雌性化及び雌乳腺の小葉過形成）、雄性生殖器（精母細胞変性、精巣上体管腔内の精子数減少及び細胞残屑、並びに精囊及び前立腺萎縮）、卵巣（黄体肥大）に変化が認められていること（5.2 参照）。
- ラット及びイヌを用いた本薬の単回投与毒性試験において、臨床曝露量⁹⁾を下回る曝露量で、血清又は血漿中プロラクチン濃度の増加が認められていること（5.7.1 参照）。

ラットを用いた本薬の胚・胎児発生及び出生児発達に関する試験が実施され、母動物毒性が認められた 500 mg/kg/日以上用量において、胎児の体重の低値、骨化遅延等の発育抑制を示唆する変化が認められたが、催奇形性を示唆する変化は認められなかった（表 8）。

申請者は、以下の理由等から、本薬/BNCT は、胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性がある旨を説明している。

- 母動物に高用量のホウ素を経口投与した新生児において、低体重、先天異常及び発達遅延が報告されていること（Toxicological Profile for Boron. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, Atlanta, Georgia. 2010.）。
- 本薬/BNCT は、遺伝毒性を有する可能性があること（5.3 参照）。
- 本薬/BNCT により、ベルゴニー・トリボンドーの法則に基づき放射線感受性が高い又はやや高いとされている組織（舌及び消化管粘膜上皮、骨髄造血系細胞並びに性腺）に毒性が認められていること（5.1 参照）を考慮すると、癌の放射線治療に用いられている X 線、 γ 線等と同様に、本薬/BNCT が胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性があること。

表 8 生殖発生毒性試験（本薬）

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児の発生及び出生児の発達に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	静脈内	妊娠 7 日～17 日 (QD)	0、500、1,000	母動物： <妊娠期間> ≥500：体重・摂餌量減少 1,000：運動性低下 <分娩後> 妊娠期間中に認められた変化が回復 胎児： ≥500：体重・胎盤重量の減少、骨化遅延 1,000：胸腺索発現率の増加 出生児： 1,000：体重低値（生後 4 日のみ）、耳介展開の発現率の低値傾向 ^{a)}	母動物の一般毒性：<500 母動物の生殖能：1,000 胎児：<500 出生児：500	4.2.3.5.2

a) 生後 4 日時点で全例に耳介展開が確認されたことから、毒性学的意義はないと判断された

5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた本薬の血管刺激性及び皮膚一次刺激性試験が実施され（表 9）、血管及びその周辺組織に対して軽度の刺激性を有すると判断された。

表 9 局所刺激性試験（本薬）

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (NZW)	血管	0 ^{a)} 、0、30 mg/mL の本薬 0.05 mL をクリップで両端を止血した耳介後静脈部分に投与し、3 分後に還流させた。8 日間反復投与を行い、各投与前及び最終投与翌日に血栓及び炎症反応（充血、腫脹、熱感等）の程度を評価。	投与部位に限局する炎症が認められたが、本薬の刺激は生理食塩液と同程度であった。	4.2.3.6.1
雄ウサギ (NZW)	皮膚	本薬 0.5 g/部位 (2.5×2.5 cm) を注射用水で軽く湿らせたリント布にのせ、4 時間閉鎖塗布した際の皮膚一次刺激性を Draize の評価基準に基づき 1、24、48 及び 72 時間後に評価。	なし	4.2.3.6.2 参考

a) 生理食塩液のみが投与された

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 毒性発現機序に関する試験

ラットを用いた反復投与毒性試験において、雌雄の乳腺及び生殖器に病理組織学的変化が認められたこと（5.2 参照）から、当該変化の発現機序を明らかにすることを目的として、ラット及びイヌにおける性ホルモン濃度及びイヌにおけるチロシン濃度測定が実施された（表 10）。その結果、ラットでは本薬 250 mg/kg 以上で血清又は血漿中プロラクチン濃度の増加、イヌでは本薬 250 mg/kg 以上で血漿中プロラクチン濃度の増加及び血清中チロシン濃度の増加傾向が認められた。

表 10 毒性発現機序に関する試験（本薬）

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	0、0 ^{a)} 、250、500、1,000 mg/kg の本薬をラットに 2 週間反復静脈内投与後及び休薬 2 週間後 (5.2 参照) の血清中性ホルモン濃度を測定。	≥250：血清中プロラクチン増加（雄） ≥500：血清中テストステロン減少傾向（雄） 1,000：血清中プロゲステロン増加傾向（雌） 回復性：あり	4.2.3.7.3.1 参考
雌雄ラット (Sprague Dawley)	0、500、1,000 mg/kg の本薬をラットに単回静脈内投与した際の投与後 1、3、7 日後の血漿中性ホルモン濃度を測定。	≥500：血漿中プロラクチン増加（雌雄） 1,000：血漿中プロゲステロン増加（雌）	4.2.3.1.2 4.2.3.7.3.2 参考
雌雄イヌ (ビーグル)	0、250、500、1,000 mg/kg の本薬をイヌに単回静脈内投与した際の投与 5、15、30 分、及び 1、2、4、8、24、72 時間後の血漿中性ホルモン濃度及び血清中チロシン濃度を測定。	≥250：血漿中プロラクチン増加（雌雄）、血清中チロシン増加（雌雄）	4.2.3.1.4 4.2.3.7.3.3 参考

a) 生理食塩液のみが投与された

5.7.2 不純物の毒性試験

ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインで定められる安全性評価が必要な不純物（L-チロシン、L-フェニルアラニン及び N-アセチル-4-ボロノ-L-フェニルアラニン）の安全性評価が実施された。その結果、L-チロシン及び L-フェニルアラニンについては、①本薬による推定曝露量（それぞれ 150 及び 600 mg/日）は、ビタミン B1・糖・電解質・アミノ酸液での 1 日最大投与量（それぞれ約 375 及び約 5,250 mg/日）（ビーフリード輸液 500 mL 袋、同輸液 1,000 mL 袋の添付文書参照）を超えないこと、②遺伝毒性を有しない旨が報告されていること（The EFSA Journal 2008; 870: 1-46、環境変異原研究 2000; 22: 27-44）等を踏まえ、本薬の原薬及び製剤に含まれる量での安全性上の懸念はないと判断された。また、N-アセチル-4-ボロノ-L-フェニルアラニンについては、細菌を用いる復帰突然変異試験の結果が陰性であったこと（表 11）、ラットを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験において認められた所見は、本薬の 2 週間反復投与毒性試験においても認められた所見であり、毒性は軽度であったこと（表 12）から、本薬の原薬及び製剤に含まれる量での安全性上の懸念はないと判断された。

表 11 遺伝毒性試験（N-アセチル-4-ボロノ-L-フェニルアラニン）

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0、313、625、1,250、2,500、5,000	陰性	4.2.3.7.6-2

表 12 反復投与毒性試験（N-アセチル-4-ボロノ-L-フェニルアラニン）

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	2 週間 (QD)	0、31.5、62.5、125	≥31.5：黄体肥大、膈粘膜上皮粘液変性、乳腺小葉過形成 125：黄体嚢胞、子宮内膜増生	雄：125 雌：<31.5	4.2.3.7.6.1

5.7.3 中性子線照射野外における被曝線量に関する試験

臨床における本薬/BNCT 実施時の中性子線照射野外での被曝線量が評価され、ヒトでの X 線分割照射での皮膚耐容線量である 55~60 Gy (放射線治療計画ガイドライン 2016 年版) を下回った (表 13)。

申請者は、上記の結果に加えて、ヒトに対する放射線の単回照射時には、2 Gy 程度以上で皮膚障害が生じると考えられていること（核医学 2003; 40: 213-20）等を踏まえると、臨床における本薬/BNCT 実施時に、中性子線照射野外で皮膚障害が生じるリスクは低く、また、生じたとしても重症度は低いと考えられる旨を説明している。

表 13 中性子線照射野外における被曝線量に関する試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	CHO 細胞	本薬 25 ppm ^{a)} 含有培地で本薬を 1 時間曝露させた CHO 細胞浮遊液をヒト模型の首、胸、臍、鼠径部、膝及びくるぶしの各部位に取り付け、中性子線を照射 ^{b)} した後に細胞を回収し、1,000 個の 2 核細胞当たりの微小核数から X 線に換算した洩被曝線量を推定。	微小核数：未照射で 41.0、首で 216.5、胸で 117.0、臍で 99.5、鼠径部で 128.5、膝で 114.0、くるぶしで 79.5 X 線に換算した洩被曝線量 (Gy-Eq.) : 首で 1.57、胸で 0.68、臍で 0.52、鼠径部で 0.78、膝で 0.65、くるぶしで 0.35	4.2.3.7.7

a) ホウ素としての濃度、b) 右側頭葉に悪性脳腫瘍が存在すると仮定した場合の照射体系条件下で、12 Gy-Eq.の線量を約 44 分間照射

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 本薬の毒性について

申請者は、ラット及びイヌを用いた本薬の単回及び反復投与毒性試験において認められた①角膜混濁、②対光反射消失、縮瞳、傾眠、振戦及び瞬膜弛緩、③乳腺及び雌雄生殖器の変化、④腎の変化（検査値異常を含む）並びに⑤顎下腺の変化のヒトにおける安全性について、以下のように説明している。

BALB/c マウスに ¹⁰B を標識した 4-ボロノ-L-フェニルアラニン⁹⁾ を腹腔内投与した際に、チロシンをレボドパに代謝するチロシン酸化酵素の一過性の減少が生じた旨が報告されていること（Cancer Res 1995; 55: 874-7）、本薬を投与したラット及びイヌにおいてプロラクチンやチロシンの増加等が認められていること（5.7.1 参照）等を踏まえると、上記①はチロシンの増加、②はドパミンの減少、③はドパミンの減少に伴うプロラクチンの増加により発現した可能性が考えられる。上記④及び⑤の発現機序は不明であるが、④については、本薬が投与後の一定時間は腎臓に高濃度で分布すること（4.2.1 参照）及び主要排泄経路が尿中であること（4.4.1 参照）が影響している可能性が考えられる。

上記①～⑤について、臨床曝露量⁹⁾ と等倍又は等倍を下回る曝露量で発現していること、想定される発現機序等を踏まえると、ヒトでも発現する可能性はあると考えるものの、認められた事象の回復性等を考慮すると、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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ラット及びイヌを用いた本薬の単回及び反復投与毒性試験において認められた毒性について、毒性学的観点からは、上記の申請者の説明を了承した。

5.R.2 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、中性子線照射野の近傍（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曝線量はマウスと比較して低いこと（5.1参照）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。

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。

5.R.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬/BNCTについて

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬/BNCT実施について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①本薬/BNCTについて、小核誘発性及び復帰突然変異誘発性を有する可能性があること（5.3参照）、②ラットを用いた本薬の生殖発生毒性試験において、胎児で体重減少、骨化遅延、胸腺索発現率の増加、出生児で体重低値が認められていること（5.5参照）等を考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本薬/BNCTを実施した場合には、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬/BNCTは推奨されないと考える。しかしながら、本薬/BNCTの対象疾患は極めて予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、医師及び患者が本薬/BNCT投与による胎児への潜在的リスクについて十分理解することを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は許容されないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿及び尿中における本薬、並びに尿中における代謝物¹⁰⁾の定量はLC-MS/MS法により行われ、定量下限値は、それぞれ0.0100、5.00及び5.00 µg/mLであった。また、ヒト全血中におけるホウ素の定量は誘導結合プラズマ発光分光分析法により行われ、定量下限値は0.5 ppmであった。

6.2 臨床薬理試験

癌患者における本薬のPKは、本薬単独投与時について検討された。

¹⁰⁾ M7（フェニルピルビン酸体）及びM9（ヒドロキシフェニル乳酸体）。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 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 9 例 (PK 解析対象は 9 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

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、血漿中本薬濃度、全血中ホウ素濃度、尿中の本薬及び代謝物濃度等が検討された。なお、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。

本薬及びホウ素の PK パラメータは表 14 のとおりであった。全血中ホウ素濃度 (範囲) は、投与開始 2 時間後に 20 ppm¹¹⁾ 超 (24.6~35.8 ppm) に達し、投与開始 3 時間後も維持された (24.4~33.3 ppm)。

投与開始 72 時間後までの尿中において、主に未変化体に加え、代謝物として M7 及び M9 が認められた (投与量に対する割合は、それぞれ 50.4、6.49 及び 4.66%)。投与開始 72 時間後までの腎クリアランスは 2.38 L/時間であった。当該腎クリアランスの結果に加え、本薬の CL/F 及び肝 S9 画分を用いた *in vitro* 試験の結果 (4.3.1 参照) を考慮すると、本薬は主に腎臓から排泄されて消失すると考える、と申請者は説明している。

表 14 本薬及びホウ素の PK パラメータ

測定対象	n	C _{max} (mg/mL ^{*1})	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{inf} (mg·h/mL ^{*3})	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
本薬	9	0.812±0.116	1.93 (1.92, 2.95)	5.81±0.770	9.47±1.16	4.72±1.39	65.3±23.1
ホウ素	9	28.6±3.73	1.97 (1.92, 2.95)	328±26.7	10.9±1.75	3.98±1.13	62.5±20.9

平均値±標準偏差、*1: ホウ素の場合は ppm、*2: 中央値 (範囲)、*3: ホウ素の場合は ppm·h

6.2.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与

申請者は、肝 S9 画分を用いた *in vitro* 試験の結果 (4.3.1 参照) を考慮すると、本薬は肝臓による代謝を受けないと考えることから、肝機能障害を有する患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬は主に腎臓から排泄されて消失すること (6.2.1.1 参照) 等から、腎機能障害を有する患者に対し

¹¹⁾ BNCT において、腫瘍中ホウ素濃度が 20 ppm を超え、かつ中性子照射中に腫瘍中ホウ素濃度を 20 ppm に維持することが重要であること (Clin Cancer Res 2005; 11: 3987-4002) に加え、ヒト神経膠芽腫由来 U-87 MG 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いた組織分布試験において、放射能濃度は全血中と比較して腫瘍中で高かったこと (4.2.1 参照) から、BNCT の有効性が期待できる全血中ホウ素濃度は 20 ppm とされた。

て本薬を投与する際には注意が必要と考える。なお、国内第 I 相試験（001 試験）及び国内第 II 相試験（002 試験）において腎機能障害患者に対する本薬の投与経験は限定的であるものの、下記の点等を考慮すると、現時点で得られている情報からは、腎機能障害を有する患者に対して本薬の用量を調節する必要性は低いと考える。

- 001 試験及び 002 試験において、腎機能¹²⁾ が正常の患者（22 例）、並びに軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 5 及び 3 例）での全有害事象の発現率はいずれも 100%、Grade 3 以上の有害事象の発現率はそれぞれ 68、60 及び 100%であり、腎機能障害の重症度と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。
- 中等度の腎機能障害を有する患者でのみ発現した有害事象の大部分は同一の患者で発現しており、当該患者では原疾患等の悪化により治験を中止していることから、当該患者における有害事象の発現は、原疾患等の悪化に起因した可能性があること。

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、腎機能障害を有する患者における本薬の PK に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 15 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 15 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。本薬の投与開始 2 時間後から中性子線 10 Gy-Eq. ^{*1} を 1 回照射 ^{*2} 。 ②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。本薬の投与開始 2 時間後から中性子線 12 Gy-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 200 mg/kg/時間、中性子線照射中は 100 mg/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 12 Gy-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

¹²⁾ eGFR 若しくは CrCL (mL/分/1.73 m²) が基準範囲下限以上、タンパク尿が 2+未満又は尿タンパク/クレアチニン比が 0.5 以下では正常、eGFR 若しくは CrCL (mL/分/1.73 m²) が 60 以上基準範囲下限未満、タンパク尿が 2+又は尿タンパク/クレアチニン比が 0.5 超では軽度、eGFR 又は CrCL (mL/分/1.73 m²) が 30 以上 59 以下では中等度、eGFR 又は CrCL (mL/分/1.73 m²) が 30 未満では重度と分類された。なお、国内第 I 相試験（001 試験）及び国内第 II 相試験（002 試験）において、重度の腎機能障害を有する患者は組み入れられなかった。

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、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 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¹³⁾（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。

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DLT¹⁴⁾評価期間とされた。その結果、低線量群に1/6例にDLT（Grade 3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。

7.1.1.2 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¹⁵⁾の頭頸部扁平上皮癌患者¹⁶⁾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¹⁷⁾（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、中性子線照射中は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

¹³⁾ 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。

¹⁴⁾ BNCTとの因果関係が否定できないGrade 3以上の非血液毒性及びGrade 4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（①Grade 3の口腔粘膜炎、咽頭粘膜炎、喉頭粘膜炎、口内乾燥及び唾液腺炎症、②Grade 3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③Grade 4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。

¹⁵⁾ 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。

¹⁶⁾ 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が施行された患者、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。

¹⁷⁾ RT又は化学療法歴の有無を問わず組み入れられた。

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 16 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%)¹⁸⁾ を上回った。

表 16 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。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

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。

7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

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。

7.R.2.1 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。

¹⁸⁾ 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。

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））。

頭頸部癌患者においては、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¹⁹⁾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 ¹⁰B 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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 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 (7.1.1.2 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 17 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。

¹⁹⁾ 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 17 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

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、「7.R.2.1 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。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

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、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。

7.R.3.1 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 18 のとおりであった。

表 18 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²⁰⁾ 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²⁰⁾ 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²¹⁾、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²¹⁾ 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。

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

²⁰⁾ 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。

²¹⁾ 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。

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る。

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 Grade 3 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。

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。

7.R.3.2 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²²⁾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²¹⁾) 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。

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、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。

7.R.3.3 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²²⁾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。

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

002 試験において、全 Grade の脳膿瘍は 1/21 例（4.8%：Grade 3 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。

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。

7.R.3.4 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²²⁾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。Grade 3 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。Grade 3 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。

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。

7.R.3.5 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 19 のとおりであった。

表 19 腎機能障害の発現状況 (002 試験及び 001 試験)

PT*	例数 (%)			
	002 試験 21 例		001 試験 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。

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（5.1 参照）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。

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。

7.R.3.6 白内障

申請者は、本薬/BNCT による白内障について、以下のように説明している。

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²²⁾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。

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.R.3.7 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、以下のように説明している。

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、上記の報告に加えて、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。

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。

7.R.3.8 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 は許容されると考える。

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、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。

7.R.3.9 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 は許容されると考える。

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、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。

7.R.3.10 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 (7.1.1.1 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る。

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。

7.R.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。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.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。

7.R.4.1 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（7.1.1.2及び7.R.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。

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。

7.R.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 (¹⁰B) 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説明書を参照すること。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.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 (¹⁰B) 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 (¹⁰B) 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。

7.R.5.1 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 (¹⁰B) 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²³⁾ 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 に概ね維持されると考えられたこと。
- 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（6.2.1.1 参照）。
- 001 試験において、本薬/BNCT の忍容性が確認されたこと。

²³⁾ 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。

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。

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・用量で本薬の臨床の有効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 (¹⁰B) 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 (¹⁰B) 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。

7.R.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。

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、「7.R.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。

7.2 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「7.1 評価資料」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。

7.2.1 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。

7.2.2 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。

8. 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機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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（CTD 5.3.5.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験の実施に係る契約書の記載不備。
- 実施医療機関の長があらかじめ治験審査委員会に説明文書を提出していなかった。
- 治験審査委員会は説明文書が提出されないまま治験の実施の可否に係る審査を実施していた。
- 被験者となるべき者を治験に参加させる際に、他の実施医療機関の治験責任医師等が包括的に説明し同意を得ており、当該実施医療機関の治験責任医師等として文書により説明し同意を得ていなかった。

治験依頼者

- 治験責任医師に対して説明文書の作成依頼をしていなかった。
- あらかじめ実施医療機関の長に説明文書を提出していなかった。
- 治験の実施に係る契約書の記載不備。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本薬/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有効性は示され、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る。本薬/BNCT は、体外より中性子線を照射された本薬からアルファ線及びリチウム原子核が発生され、当該アルファ線及びリチウム原子核による殺細胞効果を期待する治療法であり、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年2月5日

申請品目

[販売名] ステボロニン点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL
[一般名] ボロファラン (¹⁰B)
[申請者] ステラファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年10月15日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「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日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 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。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.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、上記の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.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、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、上記の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.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、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.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(¹⁰B)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(¹⁰B)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、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、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。

1.5 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。

機構は、審査報告（1）の「7.R.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。

機構は、上記の議論を踏まえ、本調査の実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。

機構は、申請者の回答を了承した。

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 20 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 21 及び 22 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 20 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"> • 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 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 晩期毒性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 21 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"> • 市販直後調査 • 一般使用成績調査（全例調査） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供

表 22 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

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌

[用法・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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

[警告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 腫瘍が頸動脈を全周性に取り囲んでいる患者 [頸動脈出血を起こすおそれがある。]

[効能・効果に関連する注意]

1. 化学放射線療法等の標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。

[用法・用量に関連する注意]

1. 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。
2. 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
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
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
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチンクリアランス
CRT	chemoradiotherapy	化学放射線療法
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したボロファラン (¹⁰ B)
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
Gy-Eq.	gray equivalent	グレイ当量 (放射線の吸収放射線等価線量)
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LAT-1	L-type amino acid transporter-1	
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NE	not evaluable	評価不能
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴スペクトル

	spectrum	
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PD	progressive disease	進行
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
QTc	QT interval corrected	補正したQT間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
RT	radiotherapy	放射線療法
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
UV/VIS	ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
CheckMate 141 試験		ONO-4538-11/CA209141 試験
EXTREME 試験		EMR62202-002 試験
001 試験		WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験
002 試験		WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験
承認申請		製造販売承認申請
セツキシマブ		セツキシマブ (遺伝子組換え)
ニボルマブ		ニボルマブ (遺伝子組換え)
日局		日本薬局方
本薬		ボロファラン (¹⁰ B)
本薬/BNCT		本薬を用いた BNCT