ステボロニン点滴静注バッグ 9000 mg/ 300 mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はステラファーマ株式会社にあります。
当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ステラファーマ株式会社

ステボロニン

CTD 第 1 部

医薬品製造販売承認申請書　添付資料

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

ステラファーマ株式会社

目次

1.5　起源又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起源又は発見の経緯 4
1.5.2　開発の経緯 6
1.5.3　申請効能・効果、用法・用量、申請区分 12
1.5.4　申請効能以外での開発 12
1.5.5　特徴及び有用性 12
1.5.6　参考文献 13

略語一覧表

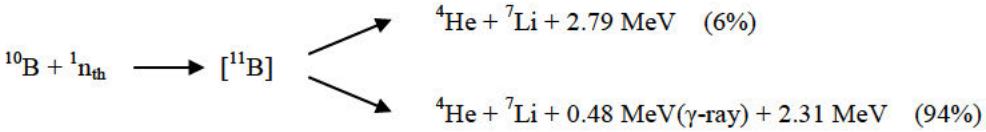
略語	説明
BNCT	boron neutron capture therapy（ホウ素中性子捕捉療法）のこと。
BNCR	boron neutron capture reaction（ホウ素中性子捕獲反応）のこと。
L-BPA	L-4-ボロノフェニルアラニンのこと。ボロファラン（^{10}B）の慣用名。
LET	Linear energy transfer（線エネルギー付与）のこと。
L-Phe	L-Phenylalanine のこと。
QOL	Quality of life（生活の質）のこと。

1.5　起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起源又は発見の経緯

中性子捕捉療法は、中性子との反応性の高い核種をあらかじめがん細胞に取り込ませておき、その核種と中性子との反応によりがん細胞を破壊する治療法である。 その核種としては、現在ホウ素 10（^{10}B）が適応されており、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）と呼ばれる。1936 年に米国 Locher GL により提唱され[1)]、これまでに動物試験[2) -4)]や臨床研究[5) -8)]が実施されその有効性が示されてきた。^{10}B は、熱中性子と図 1.5-1 に示される ^{10}B(n,α)^{7}Li 反応を引き起こす。

図 1.5-1 ^{10}B(n, α)^{7}Li 反応の反応式

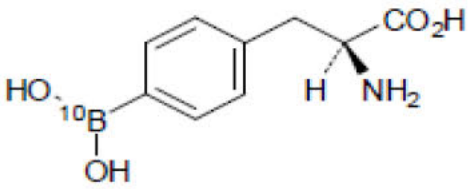


このとき発生するアルファ粒子（ヘリウム（^{4}He）原子核）及びリチウム（^{7}Li）反跳核の両粒子線は、高線エネルギー付与（LET）線であると同時に、その飛程は 10 μm 以下と、細胞 1 つの大きさ以下であることから細胞単位での高い殺細胞効果が期待できる。ここで、ホウ素の安定同位体の天然存在比は ^{11}B と ^{10}B がそれぞれ、80.1%及び 19.9%であるが、熱中性子と相互作用を起こすのは ^{10}B のみである。したがって、BNCT としての効力を高めるためには ^{10}B を高濃縮する必要がある。また、体外からの熱中性子の照射の時点で、腫瘍に選択的に ^{10}B を集積させることができれば、がん細胞選択的な殺細胞効果を得ることができる[9)]。そのために必要な腫瘍内ホウ素濃度は 20 ppm と報告されている[9)]。

L-4-ボロノフェニルアラニン（L-BPA）は Snyder ら[10)]により見出された薬剤であり、多くの腫瘍で選択的な集積を示す。L-BPA は、がん細胞の増殖に伴うタンパク代謝、アミノ酸輸送の亢進により、増殖の盛んながん細胞に対して能動的に集積することがわかり 1990 年代からは日、米、欧等で再発の悪性脳腫瘍、頭頸部癌を中心とした BNCT の臨床研究が積極的に行われ、今日に至っている[11) -15)]。

申請者は、親会社のステラケミファ株式会社の技術により ^{10}B の濃度を高めた L-BPA［一般名：ボロファラン（^{10}B)］を原薬（以下、本薬と示す。）として製剤化したステボロニン（以下、本剤と示す。）を開発した。

図 1.5-2 ボロファラン ^{10}B の化学構造式



BNCT に必要な腫瘍内ホウ素濃度の確立された測定方法はなく、申請者は評価可能な指標として中性子照射中の全血中ホウ素濃度が 20 ppm 以上持続可能な製剤開発を行い、必要な非臨床試

験を経て 2012 年以降、本邦において再発悪性神経膠腫及び切除不能な再発頭頸部癌を対象とした臨床試験を行なってきた。今回、切除不能な局所再発頭頸部癌及び切除不能な局所進行頭頸部癌（非扁平上皮癌）を対象とした国内第Ⅱ相試験において、主要評価項目として設定した BNCT 施行後 90 日後までの奏効率の結果は、71.4%であり、本剤を用いた BNCT の奏効率に一定の臨床的意義が認められると考えた。また、忍容可能な安全性プロファイルが認められた。以上より、本剤を用いた BNCT の有効性、安全性及び忍容性が確認され、今般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に対する本剤の承認申請を行うこととした。

1.5.1.1　頭頸部癌への開発の意義について

1.5.1.1.1　頭頸部癌

一般的に頭頸部癌は進行するまで、痛みや症候を伴わず、梨状陥凹癌の 70%、輪状軟骨後部癌の 40%、下咽頭後部癌の 50%、上咽頭癌の 75%、舌体・舌根癌の 30～60%、及び軟口蓋・中咽頭後壁癌の 30～65%で、診断時に頸部リンパ節転移を認めることが多いとされている。すなわち、多くの頭頸部患者は診断時点で進行患者である。このような局所進行頭頸部扁平上皮癌に対しては化学放射線療法が標準的な治療として広く受け入れられているが、遠隔転移例や再発例の治療成績は満足するに至っていない。

1.5.1.1.2　頭頸部癌に関する治療方法及びその課題

局所進行頭頸部扁平上皮癌に対しては、遠隔転移例や再発例の治療成績は、未だ満足するに至っていない。

そのような状況下、再発症例は切除可能であれば手術を行うが、切除不能な再発例は化学療法を選択するしかない状況であった。化学療法においては 2012 年 12 月に、抗体医薬であるセツキシマブが国内でも頭頸部癌の適応追加承認を取得したが、再発又は転移頭頸部扁平上皮癌を対象としたセツキシマブの第Ⅲ相ランダム化比較試験（EXTREME 試験）における切除不能な再発又は遠隔転移頭頸部癌の生存期間中央値は「セツキシマブ+白金系抗悪性腫瘍剤+5-FU」で約 10 か月であり、奏効率は 36%であった。また 1 年生存率は約 40 %にとどまることから [16]、新規抗体医薬がこれまでの化学放射線療法の治療成績を大きく上回るまでには至っていない。

2017 年 3 月に、免疫チェックポイント阻害薬であるヒト型抗ヒト PD-1（programmed cell death-1）モノクローナル抗体ニボルマブが再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する適応として承認された。日本人を含む再発又は転移性頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（ChackMate-141 試験）において、主要評価項目である全生存期間（中央値 ［95%信頼区間］）は、ニボルマブ群で 7.49 ［5.49～9.10］か月と、対照群（治験医師選択治療群）の 5.06 ［4.04～6.05］か月に対して統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.70 ［97.73%信頼区間：0.51～0.96］、p=0.0101 ［層別 log-rank 検定］）。しかしながら、全生存期間の延長が見られた一方で、無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）についてはニボルマブ群で、2.0［1.9～2.1］か月、対照群で 2.3［1.9～3.1］か月と、両群間に有意差が認められず、また奏効率は 13.3［9.3～18.3］%と依然局所制御の困難さを示唆する結果であった [17]。

さらなる全生存期間の延長を望むにあたり、局所病変の制御及び新病変発生（転移、再発）の制御が必要と考えられる。局所制御に目を向ける場合、手術や放射線治療との組み合わせが考えられるが、原発部位によっては、外科的切除が適用されない場合もあり、発声、嚥下、咀嚼、呼吸などの機能温存を望む患者も少なくない。また、化学放射線療法が初回の標準治療として広く受け入れられている状況では、再発時の放射線治療は、処方可能な線量が限定的であり、また周囲の重要臓器への悪影響が少なくはないことから、再発時に実施可能な新規の放射線治療の開発も望まれている。

さらに、非扁平上皮癌の各組織型の発症頻度は低いことから、薬事申請を目的とした臨床試験が限られており、手術以外の標準的な治療法が確立していない状況である。

1.5.1.1.3 先駆け審査指定制度

本剤は、「再発悪性神経膠腫」及び「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）」の効能・効果で 2017 年 4 月に先駆け審査指定制度の指定を受けている。【先駆審査（29 薬）第 4 号】

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質の概要

本薬及び本剤の品質に関する試験を実施し、それぞれについて適切な規格及び試験方法を設定した。

本剤の申請包装形態における有効期間は、長期保存試験及び加速試験の結果を基に、パイロットスケールで実施した長期保存試験成績のデータも踏まえ、36 か月と設定した。なお、長期保存試験は現在継続中である。

1.5.2.2 非臨床試験の概要

1.5.2.2.1 薬理試験

薬理試験では、本剤単独での効力を裏付ける試験は行わず、中性子源との組合せによる BNCT の試験を行った。BNCT30 と組み合わせた本剤は、中性子線を単独で照射した場合と比較して *in vitro* 試験における殺細胞効果及び *in vivo* 試験における腫瘍縮小効果に対する増強作用を示し、本剤を用いたホウ素中性子捕獲反応（BNCR）による抗腫瘍作用が確認された。また、安全性薬理試験において本薬単独で 1000 mg/kg まで中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に影響を及ぼすことはなく、BNCT30 と組み合わせた試験においても 1000 mg/kg まで運動協調性に影響を及ぼさないことが示された。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

マウスに本薬を皮下に単回投与したときの全血中ホウ素濃度は、投与後 30 分から 1 時間で C_{max} に達し、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} は投与量増加に伴い増加した。

ラット及びイヌに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内持続投与したときの放射能濃度は投与終了直後に C_{max} に達し、投与終了直後から $t_{1/2}$ 約 1 時間及び $t_{1/2}$ 55 時間で 2 相性に減少した。

腫瘍への分布を評価するため、ヒト神経膠芽腫由来の U-87 MG 腫瘍細胞を皮下移植したマウスに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回静脈内又は皮下投与した。その結果腫瘍中の放射能濃度は投与量依存的に増加し、血漿中放射能濃度の 1.3～2.7 倍（静脈内投与）及び 2.1～3.3 倍（皮下投与）であった。腫瘍からの放射能の消失は血漿に比べて緩やかであった。一方、[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）は皮下移植した腫瘍に比べて中枢神経系の正常組織への移行性は低いことが示唆された。

ラットに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を単回持続静脈内投与したとき、放射能の組織中濃度はほとんどの組織は血漿と同様に投与終了後 1 時間に最高濃度を示した。組織中濃度は、投与終了後 1 時間における膵臓及び腎臓が最も高い濃度を示したがその後減少した。組織からの放射能の消失は緩徐であることが示唆された。

膵臓への移行は、本薬と構造が類似する L-Phe のラットにおける分布試験においても認められ、本薬は体内で L-Phe と同様の挙動を示すものと推察されるが、本薬は、L-Phe に比べて分布した組織からの消失は速やかであった。

本薬のタンパク結合率は低く、最も高かったヒト血漿タンパクとの結合率でも検討した濃度で 22%未満であった。

ラット及びイヌに本薬を静脈内投与したとき、血漿、尿及び糞中に計 14 種の放射能ピークが検出された。血漿中の主要成分は未変化体であった。投与中の尿には未変化体が主に検出された。本薬はラット、イヌ及びヒト肝 S9 中の酵素により代謝されないと考えられたことから、代謝酵素を介した薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考えられた。

ラット及びイヌに[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）を持続静脈内投与したとき、放射能の排泄は投与終了後 48 時間でほぼ終了し、主要排泄経路は尿中排泄であることが示された。

本薬の腎排泄におけるトランスポーターの関与に関して検討した結果、本薬はトランスポーターMDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害能は低いと考えられた。また、本薬はトランスポーターMDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと考えられた。

1.5.2.2.3 毒性試験

毒性試験では本剤単独での試験と中性子源との組合せによる BNCT としての試験を行った。

本剤単独での毒性試験としては、単回投与試験、反復投与試験、遺伝毒性、生殖発生毒性、局所刺激性その他の毒性を評価する一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。本薬の単回投与試験では、ラットでは 500 mg/kg 以上の群で縮瞳による対光反射不能及び軽度な顎下腺腺房細胞の肥大が見られ、1000 mg/kg 群では白濁尿の排泄並びに雌で軽度な乳腺小葉過形成、卵巣の黄体肥大及び膣粘膜上皮の粘液変性が観察された。イヌでは 500 mg/kg 以上の群で縮瞳及び 1000 mg/kg 群で尿沈渣中の本薬由来と考えられる結晶析出が認められた。

反復投与試験では、ラット及びイヌの 2 週間反復静脈内投与毒性試験（250、500 及び 1000 mg/kg/日）では、対光反射不能（ラット）、縮瞳、眼球・角膜混濁、瞬膜弛緩（イヌ）などの眼に対する影響や、乳腺、雌性生殖器及び顎下腺の病理組織学的変化（ラット）が認められた。さらに、ラットの高用量群では、一般状態の悪化に付随すると考えられる変化（体重、摂餌量及び胸腺重量

の低値など）が認められたことより、無毒性量はラット及びイヌともに 250 mg/kg/日未満と推定された。

ラット及びイヌの 4 週間反復静脈内投与毒性試験（125、250 及び 500 mg/kg/日）では、2 週間反復静脈内投与毒性試験で観察された変化に加えて、振戦、傾眠といった神経症状（イヌ）並びに雄性生殖器及び腎臓の病理組織学的変化（ラット）が認められ、無毒性量はラットでは雌雄ともに 125 mg/kg/日未満、イヌでは雄 125 mg/kg/日、雌 125 mg/kg/日未満と推定された。

TK 試験では、2 週間及び 4 週間投与試験ともに、ラット及びイヌの曝露量（C_{max} 及び AUC）は初回及び最終投与日ともに投与量の増加に伴って増加し、明らかな性差及び反復投与による蓄積性は認められなかった。

反復投与毒性試験では、臨床曝露量と同程度又はより低い群においても毒性所見が見られ、唯一推定されたイヌ 4 週間反復投与毒性試験の雄の無毒性量での曝露量も臨床曝露量より低値であったが、臨床において本剤は単回投与であり、いずれの変化も軽度で可逆的であったことから、同様の変化がヒトで発現する可能性は低く、発現しても重篤な転帰に至るような懸念はないと考えられた。

その他、遺伝毒性では、本薬は遺伝毒性誘発能を示さなかった。生殖発生毒性では、500 mg/kg/日以上の群で体重及び摂餌量の低値が見られ、胎児では奇形は認められなかったが、1000 mg/kg/日群で内臓異常（胸腺索）の発現率の高値が見られ、500 mg/kg/日以上の群で体重及び胎盤重量の低値並びに骨化遅延が認められた。また、出生児では 1000 mg/kg/日群で一過性の体重低値が認められた。母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量はそれぞれ 500 mg/kg/日未満及び 1000 mg/kg/日と推定され、胎児及び出生児に対する無毒性量はそれぞれ 500 mg/kg/日未満及び 500 mg/kg/日と推定された。

局所刺激性としては、生理食塩液と同程度の軽度なものであり、皮膚一次刺激性はないものと考えられた。

BNCT の毒性試験として、急性期と晩期毒性評価をするため *in vivo* 試験を実施した。その結果、概略の致死量は中性子線 30 分照射では雄 1000 mg/kg、雌 1000 mg/kg 超、40 分照射では雄 500 mg/kg 未満、雌 1000 mg/kg であった。BNCT 単回施行（本剤の 500 又は 1000 mg/kg 及び中性子線 30 又は 40 分照射）により、主に早期（施行後 10～14 日）に多くの死亡が見られたが、施行後 95 日以降に死亡は認められなかった。死亡例では造血系及び免疫系器官に影響（萎縮）が見られ、早期死亡例では舌粘膜上皮細胞の変性／壊死も認められた。施行後 180 日まで体重及び摂餌・摂水量の低値が継続して見られたものの、造血系及び免疫系器官に対する影響は回復傾向を示した。施行後 99 日以降に眼球白濁が観察された。また、雌雄性腺の変化として雄では精子形成阻害が見られたが、施行後 90 日以降は認められなかった。雌では卵胞数の減少による卵巣重量の低値が施行後 180 日まで見られ、子宮及び膣の萎縮を伴った。

造血・免疫系組織、消化管粘膜の変化は、いずれも分裂の活発な細胞が標的になっていることから、中性子線による放射線生物学的作用が寄与しているものと考えられ、実際、媒体照射群においても骨髄造血細胞減少、胸腺・脾臓・リンパ節の萎縮、消化管陰窩部粘膜上皮の再生像が認められている。また、白内障、精子形成不全及び卵胞数減少についても、一般的な放射線障害の特徴的な変化であり、性腺は一般に放射線感受性の高い組織とされていることから、これらの変

化も中性子線による放射線生物学的作用と考えられた。なお、舌の変化については、舌は放射線感受性の高い組織であるため、強い BNCR が生じたためと考えられる。マウスの単回 BNCT 施行毒性試験での線量と *in vitro* 試験における照射野外の推定被曝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 の実験手技的制約により、全身の被曝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。以上から、マウスで見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。

1.5.2.3 臨床試験の概要

1.5.2.3.1 第Ⅰ相試験

臨床試験開始にあたり、共同開発先の住友重機械工業株式会社が[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医療機器探索的治験相談（[redacted]）を行い、照射線量の設定及び被験者輸送に関する方法について相談した。

第Ⅰ相試験（SPM-011-JHN001 試験、以下、「JHN001 試験」と示す。）では、本剤を用いた BNCT の忍容性と本剤の薬物動態を評価した。また、予備的に腫瘍縮小効果についても評価した。その結果、粘膜線量 12 Gy-Eq までの忍容性を確認し、有害事象の発現に線量依存性も認められなかった。さらに、設定した投与量・投与方法において全例で BNCT に必要と考えられている中性子照射時点での全血中ホウ素濃度 20 ppm 以上が確認できた。

1.5.2.3.2 第Ⅱ相試験

第Ⅰ相試験同様、住友重機械工業株式会社が[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医療機器プロトコル相談_治験（[redacted]）を行い、申請データパッケージの適切性、対象患者、主要評価項目、症例数の設定、[redacted]について相談した。

第Ⅱ相試験（SPM-011-JHN002 試験、以下、「JHN002 試験」と示す。）では、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に本剤を用いた BNCT の有効性と安全性を評価した。全 21 例のうち、非扁平上皮癌として 13 例が組み入れられた。主要評価項目として設定した BNCT 施行後 90 日後までの奏効率［95%信頼区間］（%）の結果は、71.4［47.8～88.7］（15/21 例）であった。さらに、確立された治療法の存在しない非扁平上皮癌においても BNCT 施行後 90 日までの奏効率は 69.2［38.6～90.9］であった。切除不能な頭頸部癌患者を対象としたセツキシマブ（遺伝子組換え）及びニボルマブ（遺伝子組換え）の第Ⅲ相試験における奏効率［95%信頼区間］（%）はそれぞれ 36［29～42］及び 13.3［9.3～18.3］であったことを踏まえると、本剤を用いた BNCT の奏効率に一定の臨床的意義が認められると考えた。また忍容可能な安全性プロファイルが認められた。さらに、JHN001 試験同様、全例で BNCT に必要と考えられている中性子照射時点での全血中ホウ素濃度 20 ppm 以上が確認できた。

以上より、本剤を用いた BNCT 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に対する新規治療法として、既存治療には認められていない腫瘍縮小効果が期待されることから、医療上のニーズに応え、新たな治療の選択肢を提供できるものと考え、今般本剤の承認申請を行うこととした。

1.5.2.3.3 臨床開発の経緯

国内では、BNCT 用の中性子照射装置を開発した住友重機械工業株式会社と共同開発契約（1.3 項参照）を締結し、臨床試験を行った。その作業分担表については表 1.5-1 に示す。本疾患に対して 2013 年より第Ⅰ相試験【試験名：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／JHN001 試験】を行い、2016 年より第Ⅱ相試験【試験名：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相試験／JHN002 試験】が実施された。第Ⅱ相試験では、有効性及び安全性を評価した。開発の経緯図を図 1.5-3 に示す。なお、本承認申請時点において海外で本剤の承認を取得又は申請している国又は地域はない。

第Ⅱ相試験の主要評価項目に関する結果より、有効性、安全性及び忍容性が確認されたと考え、今般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に対する本剤の承認申請を行うこととした。第Ⅱ相試験の主要評価に関する結果を受け、住友重機械工業株式会社が[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品申請前相談（オーファン以外）（[redacted]）では、国内で実施した 2 つの臨床データパッケージで申請するとの方針で受け入れ可能なことが、申請者と当局との間で確認されている。

表 1.5-1　住友重機械工業株式会社との臨床試験に関する共同開発契約に基づく作業分担

役割	ステラファーマ株式会社	住友重機械工業株式会社
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

図 1.5-3　開発の経緯図

試験項目		
品質	物理化学的性質、規格及び試験方法	
	安定性試験	本薬
		本剤
非臨床	薬理試験	本剤
		BNCT
	薬物動態試験	
	毒性試験	単回投与[*1*2]
		反復投与
		遺伝毒性
		生殖発生毒性
		局所刺激性
		その他の毒性
臨床	国内	第Ⅰ相
		第Ⅱ相

[redacted]

1.5.3　申請効能・効果、用法・用量、申請区分

表 1.5-2　製造販売承認申請の概略

一般名	ボロファラン（^{10}B）
販売名	ステボロニン点滴静注用 9000 mg/300 mL
申請効能・効果	切除不能な局所再発頭頸部癌 切除不能な局所進行頭頸部非扁平上皮癌
申請用法・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）。
申請区分	新有効成分含有医薬品

1.5.4　申請効能以外での開発

本邦において、住友重機械工業株式会社の中性子発生装置との組み合わせでは、再発悪性神経膠腫患者を対象とした本剤を用いた BNCT の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験が実施中である。また、医師主導治験として再発高悪性度髄膜腫患者を対象とした本剤を用いた BNCT の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験が実施中である。

さらに、株式会社 CICS の中性子発生装置との組み合わせでは、皮膚悪性腫瘍のうち悪性黒色腫または血管肉腫のいずれかの病理組織型の患者に対して第 I 相試験の治験計画届を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に提出している。

1.5.5　特徴及び有用性

がん治療の 3 本柱といわれる「手術療法」、「放射線療法」、「化学療法」のうち、「手術療法」と「放射線療法」は主として局所治療に、「化学療法」は全身治療を目的に実施される。「手術療法」は切除が可能である限りは、繰り返し実施可能であり、「化学療法」も効果が得られる限り又は効果が得られるレジメンに切り替えることで奏効する限りは繰り返し実施が可能である。しかしながら、放射線療法については、耐容線量を超えて繰り返し照射することは困難であり、正常組織へのダメージを少なく安全に再照射ができる方法がないことから、「再照射」を行う環境における新たな放射線治療として BNCT は期待される。

頭頸部癌においては、発声、嚥下、咀嚼、呼吸などの機能温存を望む患者も少なくなく、侵襲性が高い手術療法を拒否する症例が一定数存在する。また外科的切除が可能であっても、術後の機能障害が著しいことが予想される場合は非外科的治療が選択されることとなる。このような場合、BNCT による局所制御が望まれる。手術では周囲の重要機能を傷つける可能性があるが、BNCT により局所制御を行うことで、周囲の正常組織を傷つけることなく腫瘍のみを縮小させることで、生活への影響をきたさず QOL を維持できることが期待される。

再照射の際に障壁となるのが、腫瘍の周囲の正常組織の耐容線量であり、腫瘍に対して治療に必要な線量を付与すると重篤な有害事象の発症リスクが常に付きまとう。腫瘍の周囲にある正常組織は、副作用が生じる可能性が高くなる線量があると考えられており、その線量を正常組織の耐容線量と言う。再照射による重篤な有害事象の発症を回避する方法として、定位照射や IMRT、小線源治療の技術が開発されているが、BNCT はこれらの治療法と殺細胞効果の原理が異なるため、従来の治療法では根治困難だった放射線治療後の再発腫瘍に対しても効果が期待できると考えている。

JHN002 試験では、21 例の患者に BNCT が 1 回施行され、主要評価項目である BNCT 施行 90 日後の奏効率［95%信頼区間］（%）が 71.4［47.8～88.7］であった。このうち 8 例が局所再発頭頸部扁平上皮癌であり、全例が放射線照射歴を有していたが、その BNCT 施行 90 日後の奏効率［95%信頼区間］（%）は 75.0［34.9～96.8］であった。くわえて、認可を目的とした医薬品の臨床試験がなく、確立された治療がない非扁平上皮癌においても BNCT 施行後 90 日までの奏効率［95%信頼区間］（%）は 69.2［38.6～90.9］であった。副次評価項目については、奏効期間は 90 日間という観察期間の特性上、EXTREME 試験の結果より短い結果であったが、その他比較可能な病勢コントロール率は、BNCT 施行後 90 日で 95.2%であり、EXTREME 試験の CDDP+5-FU 治療の成績 60%を大きく上回った。^{18}F-FDG 集積の変化を評価した PERCIST では、12 例が PMR 以上であり PET における奏効が認められたと考える。主要評価項目である RECIST との相違については、各評価に使用するモダリティの特性の違いや縮小率の定義の違い等であると考える。
RECIST での完全奏効率の結果を加味しても、頭頸部癌に対する BNCT は、1 回の照射で他の治療法では認められない腫瘍抑制を示すデータが得られたと考える。

安全性においては、BNCT が施行された局所再発頭頸部扁平上皮癌症例 8 例中、Grade 4 がアミラーゼ増加（5 件／5 例）、Grade 3 が脳膿瘍（重篤：1 件／1 例）、アミラーゼ増加（1 件／1 例）、放射線皮膚損傷（1 件／1 例）報告されたが、その他はグレード 1 又は 2 と軽度なものであり、また、Grade 3、Grade 4 の事象は大きな安全性に懸念するようなものではなかったことから、従来の放射線療法のリスクを超えることなく BNCT による「再照射」の有効性及び安全性を証明することができたと考える。

このようなことから、適応疾患として「切除不能な再発頭頸部扁平上皮癌」、「切除不能な頭頸部非扁平上皮癌」に対し、放射線治療による局所制御は医療上の重要な課題であり、切除不能例に対する手術以外の新たな治療法の早期開発が求められている中、第Ⅱ相試験の結果は、その課題を克服できる治療選択肢としての証拠を示したと考える。

1.5.6　参考文献

1） Locher GL. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. Am J Roentgenol.1936;36:1-13.

2） Kruger PG. Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue. Proc Natl Acad Sci USA. 1940;26:181-92.

3） Zahl PA, Cooper FS, Dunning JR. Some in vivo effects of localized nuclear disintegration products on a transplantable mouse sarcoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1940;26:589-98.

4） Miyakawa T, Watanabe N. Applicability of neutron capture therapy with colloidal boron. Jpn J Radiol 1959;19:2104-14.

5） Farr LE, Sweet WH, Robertson JS, Foster CG, Locksley HB, Sutherland DL, et al. Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme. Am J Roentgenol. 1954;71(2): 279-93.

6） Godwin JT, Farr LE, Sweet WH, Robertson JS. Pathological study of eight patients with glioblastoma multiforme treated by neutron-capture therapy using boron 10. Cancer. 1955;8:601-15.

7） Slatkin DN. A history of boron neutron capture therapy of brain tumors. Brain. 1991;114:1609-29.

8） Hatanaka H, Kamano S, Amano K, Hojo S,Sano K,Egawa S, et al. Clinical experience of boron-neutron capture therapy for gliomas - a comparison with conventional chemo-immuno-radiotherapy. In:Hatanaka H,editor Bron-Neutron Capture Therapy for Tumors. Niigata, Japan: Nishimura.1986:349-79.

9） Barth RF, Coderre JA, Vicente MG, Blue TE. Boron neutron capture therapy of cancer: Current status and future prospects. Clin Cancer Res 2005;11(11):3987-4002.

10）Snyder HR, Reedy AJ, Lennarz WJ. Synthesis of aromatic boronic acids. Aldehydo boronic acids and a boronic acid analog of tyrosine. J Am Chem Soc. 1958;80:835-38.

11）Coderre JA, Chanana AD, Joel DD, Elowitz EH, Micca PL, Nawrocky MM, et al. Biodistribution of boronophenylalanine in patients with glioblastoma multiforme: Boron concentrationn correlates with tumor celluarity. Radiat Res. 1998; 149:163-70.

12）Chanana AD, Capala J, Chadha M, Coderre JA, Diaz AZ, Elowitz EH, et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: interim results from the phase I/II dose-escalation studies. Neorosurgery.1999;44(6):1182-93.

13）Kato I, Ono K, Sakurai Y, Ohmae M, Maruhashi A, Imahori Y, et al. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies. Appl Radiat Isot. 2004;61(5):1069-73.

14）Joensuu H, Kankaanranta L, Seppala T, Auterinen I, Kallio M, Kulvik M, et al. Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical traials at the Finnish facility using boronophenylalanine. J Neurooncol. 2003;62(1-2):123-34.

15）Capala J, Stenstam BH, Sköld K, Munck af Rosenschöld P, Giusti V, Persson C, et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: clinical studies in Sweden. J. Neurooncol. 2003;62(1-2):135-44.

16）Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359:1116-27

17）Ferris RL, Blumenschein,Jr G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2016;375:1856-67.

ステボロニン

CTD 第 1 部

医薬品製造販売承認申請書　添付資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ステラファーマ株式会社

CONFIDENTIAL

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 3

1.6　外国における使用状況等に関する資料

本剤は外国にて製造販売承認されておらず、使用実績はない。

ステボロニン

CTD 第 1 部
医薬品製造販売承認申請書　添付資料

1.7 同種同効品一覧表

ステラファーマ株式会社

CONFIDENTIAL

目次

1.7　同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	セツキシマブ(遺伝子組換え)	シスプラチン
販売名	オプジーボ点滴静注 20mg オプジーボ点滴静注 100mg オプジーボ点滴静注 240mg	アービタックス注射液 100mg	シスプラチン点滴静注 10mg「マルコ」 シスプラチン点滴静注 25mg「マルコ」 シスプラチン点滴静注 50mg「マルコ」
会社名	小野薬品工業株式会社	メルクバイオファーマ株式会社	株式会社ヤクルト本社
効能・効果	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫	EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 頭頸部癌	シスプラチン通常療法 睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）
添付文書改訂日	2019 年 7 月改訂（第 26 版）	2019 年 4 月改訂（第 10 版）	2018 年 4 月改訂（第 19 版）

CONFIDENTIAL

ステボロニン

CTD 第 1 部

医薬品製造販売承認申請書　添付資料

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照ください。

ステラファーマ株式会社

CONFIDENTIAL

目次

1.8　添付文書（案）.....3
1.8.1　効能又は効果、用法及び用量の設定根拠.....3
1.8.2　添付文書（案）.....10

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果、用法及び用量の設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果

・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

1.8.1.2 効能又は効果の設定根拠

本申請の効能・効果は、切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌又は切除不能な頭頸部非扁平上皮癌を対象とした第Ⅱ相試験（以下、「JHN002 試験」とする）の結果に基づき設定した。

JHN002 試験で主要評価項目として設定した FAS の奏効率（CR 又は PR が認められた被験者の割合）は、Day 90 では 71.4%［95%信頼区間（以下、同様）: 47.8%～88.7%］であり、期待値として設定した 50%を上回った。

再発・転移性の頭頸部扁平上皮癌を対象としたセツキシマブの EXTREME 試験における Cmab+CDDP+5-FU 治療群及び対照群（CDDP+5-FU 治療群）の最良総合効果（CR 又は PR が 4 週間以上継続した被験者の割合）は 36%（29%～42%）及び 20%（15%～25%）であった。また、JHN002 試験と同様にプラチナ不応性の再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした PD-1 阻害薬ニボルマブの CheckMate-141 試験におけるニボルマブ群の奏効率は 13.3%（9.3%～18.3%）であった。JHN002 試験は、単群の試験であるため、単純な比較はできないが、JHN002 試験で得られた奏効率の 95%信頼区間の下限値は他の試験結果を上回っており、本剤を用いた BNCT の有効性が示唆されたと考える。

切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者は、局所制御が可能な有効な治療方法が確立されていない。一方で、JHN002 試験で BNCT を施行した 21 例のうち局所再発頭頸部扁平上皮癌の患者 8 例全てが放射線治療歴を有していたが、BNCT 施行 90 日後の奏効率及び病勢コントロール率はそれぞれ 75.0%（34.9%～96.8%）、87.5%（47.3%～99.7%）であり、放射線治療歴を有する再発患者に対しても BNCT による局所制御が可能であったと考えられる。くわえて、切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌患者に対しては、確立された治療がなく、認可を目的とした医薬品の臨床試験も実施されていないのが現状である。JHN002 試験では、局所進行頭頸部非扁平上皮癌患者 11 例においても BNCT 施行 90 日後までの奏効率は 72.7%（39.0%～94.0%）であり、一定程度の局所制御が可能であったと考えられる。これらの結果より、局所制御を主目的とする治療において本剤を用いた BNCT は治療の選択肢となり得ると考える。

以上より、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」とした。

なお、審査の過程において効能又は効果及び関連する注意は以下の記載となった。

【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

＜効能又は効果に関する注意＞

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. 「17. 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。

1.8.1.3　用法及び用量

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）。

1.8.1.4　用法及び用量の設定根拠

BNCT の治療効果を期待するためには全血中ホウ素濃度 20 ppm 以上が必要である。切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌又は切除不能な頭頸部非扁平上皮癌を対象とした第 I 相試験（JHN001 試験）の結果、本剤を 200 mg/kg/h の投与速度で点滴静注すると、投与開始 2 時間後に全 9 例で全血中ホウ素濃度は 20 ppm 超（24.6～35.8 ppm）に達し、投与速度を 100 mg/kg/h に減速した 1 時間後（投与開始 3 時間後）も全例で 20 ppm 超（24.4～33.3 ppm）が維持された。また、JHN002 試験においても、全 21 例の全血中ホウ素濃度は、投与開始 2 時間後は 20.1～41.4 ppm、中性子照射終了時は 21.9～33.8 ppm であり、全例で照射中の 20 ppm 超が維持された。

以上より、中性子線照射中は、治療効果が得られるために必要な 20 ppm 以上の全血中ホウ素濃度を維持できていることが確認され、1.8.1.3 の投与方法が妥当であることが確認された。

なお、審査の過程において、用法及び用量については以下の記載となった。

【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。

1.8.1.5　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
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	本剤はホウ素中性子捕捉療法のための薬剤である。本剤の使用にあたっては、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守され

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。	る必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 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。］［11.1.6 参照］	 2.1 医薬品の一般的な注意事項として設定した。 2.2 同一有効成分と原子炉中性子源を用いた国内臨床研究において、頸動脈出血の報告があり設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 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。 5.2 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。 5.3「17.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、適応患者の選択をすること。	国内臨床試験の対象患者を考慮して設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 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。 7.2 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。	7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性が確立されていないため設定した。 7.2 本剤は中性子照射装置を用いて薬効を示すため、設定した。
8. 重要な基本的注意 結晶尿があらわれることがあるため、投与終了後は必要に応じて輸液を行う等、排尿を促すこと。［11.1.5 参照］	国内で実施した頭頸部癌に対する本剤の臨床試験における副作用発現に基づき設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者 頸動脈出血を起こすおそれがある[1)]。[11.1.6 参照]	 9.1.1 同一有効成分を用いた国内での原子炉中性子源を用いた臨床研究で頸動脈出血のリスク因子に関する文献報告があり設定した。

9.1.2 フェニルケトン尿症の患者 製剤中にフェニルアラニンを含むため、症状が悪化するおそれがある。	9.1.2 有効成分はフェニルアラニン骨格を含有し、製剤中の不純物でフェニルアラニンが生成されるため設定した。
9.1.3 心不全のある患者 血液量の増加により心臓に負荷がかかり、心不全が悪化するおそれがある。	9.1.3 短期間で大量の水分を投与することになるため設定した。
9.1.4 遺伝性果糖不耐症の患者 本剤の添加剤 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。	9.1.4 薬生安発 0319 第 2 号（平成 31 年 3 月 19 日）に基づき設定した。
9.2 腎機能障害患者 本剤は主に腎臓から排泄される。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.5 参照］	9.2 国内で実施した頭頸部癌に対する本剤の臨床試験においては、腎機能障害を有する患者は除外していたため設定した。
9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、治療終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照] 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、治療終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]	9.4 マウスに対する本剤と中性子照射装置を用いた安全性試験及び BNCT の遺伝毒性に関する文献報告より設定した。
9.5 妊婦 妊娠又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の動物試験（ラット）において、発育遅延が認められている[2)]。本剤を用いたホウ素中性子捕捉療法により胚・胎児発生に悪影響を及ぼすおそれがある。[9.4.1 参照]	9.5 ラットに対する本剤を用いた試験で発育遅延が認められたこと及びマウスに対する本剤と中性子照射装置を用いた安全性試験等より設定した。

<table>
<tr>
<td>9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td>
<td>9.6
非臨床試験では本薬の乳汁移行について検討していないが、血漿タンパク結合率が低いことを考慮すると、本薬の乳汁移行を否定することができず、また、臨床使用経験がないため、薬生発 0608 第 1 号（平成 29 年 6 月 8 日）に基づき設定した。

9.7
小児等での使用経験がないため設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>11. 副作用
次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 嚥下障害（頻度不明）
粘膜の炎症等を伴う嚥下障害があらわれることがある。
11.1.2 脳膿瘍（4.8%）
11.1.3 重度の皮膚障害（4.8%）
放射線皮膚損傷（4.8%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
11.1.4 白内障（9.5%）
11.1.5 結晶尿（頻度不明）
結晶尿があらわれ、血尿（9.5%）等があらわれることがある。［8.参照］
11.1.6 頸動脈出血（頻度不明）[2.2、9.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

<table>
<tr><th>種類/頻度</th><th>20%以上</th><th>5～20%未満</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系</td><td></td><td>リンパ球数減少、フィブリン D</td><td>鉄欠乏性貧血、リンパ球減少症、</td></tr>
</table>
</td>
<td>国内で実施した頭頸部癌に対する本剤の臨床試験における副作用発現に基づき設定した。</td>
</tr>
</table>

障害		ダイマー増加、白血球数増加	血中フィブリノゲン増加		
耳および迷路障害		耳痛	回転性めまい、聴力低下		
眼障害			眼乾燥、眼痛、眼瞼浮腫、涙器障害		
胃腸障害	アミラーゼ増加（85.7%）、悪心（81.0%）、口内炎（61.9%）、嘔吐（47.6%）	腹部不快感、便秘、唾液腺痛	下痢、嚥下痛、顎下腺腫大		
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感（42.9%）、口渇（42.9%）	発熱	顔面浮腫、顔面痛、腫脹 、潰瘍		
感染症および寄生虫症	耳下腺炎（66.7%）、結膜炎（33.3%）、唾液腺炎（33.3%）	蜂巣炎、外耳蜂巣炎、外耳炎、中耳炎	膀胱炎、口腔カンジダ症		
傷害、中毒および処置合併症			放射線脱毛症		
代謝お	食欲減退				

よび栄養障害	（66.7%）		
筋骨格系および結合組織障害		頚部痛、顎痛、開口障害	
神経系障害	味覚異常（71.4%）	顔面不全麻痺	頭痛、嗅覚錯誤
精神障害			不眠症
腎および尿路障害			排尿困難
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽頭の炎症、鼻出血、口腔咽頭痛	しゃっくり、鼻閉、鼻の炎症
皮膚および皮下組織障害	脱毛症（90.5%）	顔面腫脹	皮膚炎、薬疹、紅斑
内分泌障害	血中プロラクチン異常（28.6%）、血中プロラクチン増加（28.6%）		

14. 適用上の注意 14.1 投与時の注意 他剤との混注はしないこと。	本剤投与時の注意事項として、類薬を参考に設定した。
20. 取扱い上の注意 製品の品質を保持するために脱酸素剤を封入しており、	本剤投与時の注意事項として、類薬を参考に設定した。

また、遮光保存する必要があるため、使用直前までピロー包装を開封しないこと。	

1.8.2　添付文書（案）

2020年●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
XXXXXX

貯法：2～8℃で保存

有効期間：36カ月

抗悪性腫瘍剤

ボロファラン（^{10}B）

承認番号	
販売開始	

ステボロニン®点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL

STEBORONINE® 9000 mg/300 mL for infusion

1. 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。］［11.1.6参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

	1バッグ（300 mL）中の分量	
有効成分	ボロファラン（^{10}B）	9000 mg
添加剤	D-ソルビトール	9450 mg
	亜硫酸水素ナトリウム	60 mg
	pH調節剤	適量

3.2 製剤の性状

剤型	注射剤（点滴バッグ）
性状	無色～微黄色澄明の液
pH	7.4～7.8
浸透圧比	1.0～1.5（生理食塩液対比）

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

5.3 「17.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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。

8. 重要な基本的注意

結晶尿があらわれることがあるため、投与終了後は必要に応じて輸液を行う等、排尿を促すこと。［11.1.5参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者

頸動脈出血を起こすおそれがある[1]。［11.1.6参照］

9.1.2 フェニルケトン尿症の患者

製剤中にフェニルアラニンを含むため、症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 心不全のある患者

血液量の増加により心臓に負荷がかかり、心不全が悪化するおそれがある。

9.1.4 遺伝性果糖不耐症の患者

本剤の添加剤 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

本剤は主に腎臓から排泄される。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.5参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、治療終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、治療終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［15.2.2参照］

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤の動物試験（ラット）において、発育遅延が認められている[2]。本剤を用いたホウ素中性子捕捉療法により胚・胎児発生に悪影響を及ぼすおそれがある。［9.4.1参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 嚥下障害（頻度不明）

粘膜の炎症等を伴う嚥下障害があらわれることがある。

11.1.2 脳膿瘍（4.8%）

11.1.3 重度の皮膚障害（4.8%）

放射線皮膚損傷（4.8%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.4 白内障（9.5%）

11.1.5 結晶尿（頻度不明）

結晶尿があらわれ、血尿（9.5%）等があらわれることがある。［8.参照］

11.1.6 頸動脈出血（頻度不明）［2.2、9.1.1 参照］

11.2 その他の副作用

種類/頻度	20%以上	5～20%未満	5%未満
血液およびリンパ系障害		リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加、白血球数増加	鉄欠乏性貧血、リンパ球減少症、血中フィブリノゲン増加
耳および迷路障害		耳痛	回転性めまい、聴力低下
眼障害			眼乾燥、眼痛、眼瞼浮腫、涙器障害
胃腸障害	アミラーゼ増加（85.7%）、悪心（81.0%）、口内炎（61.9%）、嘔吐（47.6%）	腹部不快感、便秘、唾液腺痛	下痢、嚥下痛、顎下腺腫大
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感（42.9%）、口渇（42.9%）	発熱	顔面浮腫、顔面痛、腫脹、潰瘍
感染症および寄生虫症	耳下腺炎（66.7%）、結膜炎（33.3%）、唾液腺炎（33.3%）	蜂巣炎、外耳蜂巣炎、外耳炎、中耳炎	膀胱炎、口腔カンジダ症
傷害、中毒および処置合併症			放射線脱毛症
代謝および栄養障害	食欲減退（66.7%）		
筋骨格系および結合組織障害		頚部痛、顎痛、開口障害	
神経系障害	味覚異常（71.4%）	顔面不全麻痺	頭痛、嗅覚錯誤
精神障害			不眠症
腎および尿路障害			排尿困難
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽頭の炎症、鼻出血、口腔咽頭痛	しゃっくり、鼻閉、鼻の炎症
皮膚および皮下組織障害	脱毛症（90.5%）	顔面腫脹	皮膚炎、薬疹、紅斑
内分泌障害	血中プロラクチン異常（28.6%）、血中プロラクチン増加（28.6%）		

14. 適用上の注意

14.1 投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の動物試験（ラット又はイヌ）で雌雄生殖器の変化（黄体肥大、卵胞数減少、腟粘膜上皮粘液変性、子宮内膜増生、精母細胞変性、精巣上体管腔内の精子数減少・細胞残屑、精嚢・前立腺萎縮等）及び神経症状（対光反射消失、縮瞳、傾眠、振戦、瞬膜弛緩等）が認められている[3)-6)]。

15.2.2 本剤を用いたホウ素中性子捕捉療法の動物試験（マウス）で染色体異常（小核誘発）が認められている[7)]。また、^{10}B 存在下で細胞に中性子線を照射した際に遺伝子変異が認められたとの報告がある[8),9)]。［9.4.2 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

切除不能な局所再発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 例に本剤 500 mg/kg を投与開始後 2 時間は 200 mg/kg/時間、その後は 100 mg/kg/時間で点滴静注したときの本剤の薬物動態パラメータを表 16-1、血漿中濃度推移を図 16-1 に示す[10)]。また、全血中ホウ素濃度推移を表 16-2 に示す[10)]。

表 16-1　薬物動態パラメータ

AUC_{inf} (μg・h/mL)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
5811 ± 770.1	812.0 ±115.9	9.47 ± 1.16	65.26 ± 23.10	4.72 ± 1.39

平均値±標準偏差

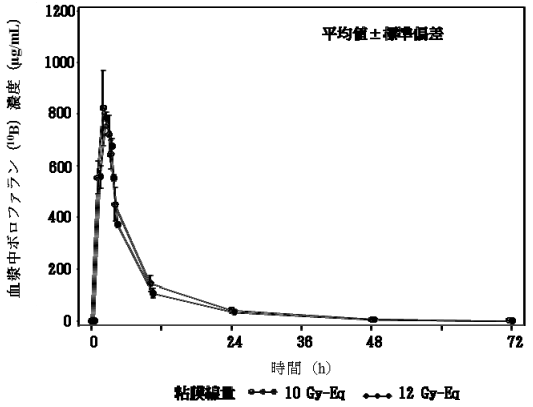


図 16-1　血漿中ボロファラン（^{10}B）濃度の推移

表 16-2　全血中ホウ素濃度の推移

投与開始後の時間	1 時間後	2 時間後	3 時間後
全血中ホウ素濃度（ppm）	18.78 ± 1.417	28.48 ± 3.773	26.93 ± 3.098

平均値±標準偏差

16.3 分布

ヒト血漿タンパク結合率は、10～1,000 μg/mL の濃度において、0～21.8%であった（*in vitro*）[11]。

16.4 代謝

本剤は、主としてフェニルアラニントランスアミナーゼによりフェニルピルビン酸体やフェニル乳酸体に代謝され、一部がフェニルアラニンヒドロキシラーゼによりチロシンに代謝されることが推定される[10]。

16.5 排泄

切除不能な局所再発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 例に本剤 500 mg/kg を投与したとき、投与 72 時間後までの尿中において、主に未変化体、フェニルピルビン酸体及びフェニル乳酸体が認められた（投与量に対する割合は、それぞれ 50.4、6.49 及び 4.66%）[10]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験（JHN002 試験）

(1)化学放射線療法又は放射線療法後の切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者又は(2)切除不能な頭頸部非扁平上皮癌患者[注1)] 21 例を対象に、本剤500 mg/kg を投与開始後2 時間は200 mg/kg/時間、その後は100 mg/kg/時間で点滴静注した。また、本剤の投与開始2 時間後から、口腔、咽頭又は喉頭粘膜線量として12 Gy-Eq の中性子線を最大60 分間単回照射した。主要評価項目である中央判定（RESIST v.1.1）による奏効率（完全奏効と部分奏効を合計した割合）は、71.4%（90%信頼区間：51.3～86.8%）であった[12]。

注1：以下の患者は除外された。
- 病変部位に対する放射線療法の最終照射日から90 日未満の患者。
- 病変部位に総線量75 Gy 以上の放射線照射を受けた患者。
- 照射軸上の皮膚表面から1.0～5.0 cm の範囲に粘膜が含まれない患者。

表17-1 JHN002試験の有効性に関する成績

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

本剤が投与されホウ素中性子捕捉療法が行われた21例において、21例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、脱毛症90.5%（19/21例）、アミラーゼ増加85.7%（18/21例）、悪心81.0%（17/21例）、味覚異常71.4%（15/21例）、耳下腺炎及び食欲減退66.7%（14/21例）、口内炎61.9%（13/21例）であった[12]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボロファラン（^{10}B）は、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 ^{10}B の存在比を高めた薬剤である。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 ^{10}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[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名 ： ボロファラン（^{10}B） (Borofalan(^{10}B))

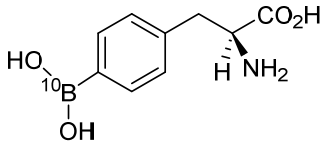
化学名 ： (*S*)-2-amino-3-[4-(^{10}B)dihydroxyboranyl phenyl]propanoic acid

分子式 ： $C_9H_{12}{}^{10}BNO_4$

分子量 ： 208.21

性状 ： ボロファラン（^{10}B）は白色の結晶性の粉末である。ギ酸に溶けやすく、水及びエタノールにほとんど溶けない。

構造式 ：



20. 取扱い上の注意

製品の品質を保持するために脱酸素剤を封入しており、また、遮光保存する必要があるため、使用直前までピロー包装を開封しないこと。

21. 承認条件

XX

22. 包装

ピロー包装入り300 mLソフトバッグ×5袋

23. 主要文献

1) Aihara T, et al. Appl Radiat Isot 2015; 106: 202-6
2) 社内資料：生殖発生毒性試験（20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.6）
3) 社内資料：単回投与毒性試験（ラット）（20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.2.1.1、2.6.6.2.1.2）
4) 社内資料：単回投与毒性試験（イヌ）（20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.2.1.3、2.6.6.2.1.4）
5) 社内資料：反復投与毒性試験（ラット）（20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.3.1、2.6.6.3.2）
6) 社内資料：反復投与毒性試験（イヌ）（20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.3.3、2.6.6.3.4）
7) 社内資料：マウスを用いたBNCT毒性試験（急性期）（20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.2.2.1）

8) Kinashi Y, et al. Appl Radiat Isot 2009;67:S325-7
9) Kinashi Y, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:508-14
10) 社内資料：国内第I相試験（20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.3）
11) 社内資料：血漿タンパク結合および結合タンパクの同定試験（20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
12) 社内資料：国内第II相試験（20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.3）
13) Locher GL, et al. AJR Am J Roentgenol. 1936; 36: 1-13

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ステラファーマ株式会社　安全性管理部
〒541-0043
大阪市中央区高麗橋3丁目2番7号　ORIX高麗橋ビル
電話 (06)6210-1129　FAX (06)4707-2077

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ステラファーマ株式会社
〒541-0043
大阪市中央区高麗橋3丁目2番7号　ORIX高麗橋ビル
電話 (06)4707-1516　FAX (06)4707-2077

ステボロニン

CTD 第 1 部

医薬品製造販売承認申請書　添付資料

1.9 一般的名称に係る文書

ステラファーマ株式会社

CONFIDENTIAL

目次

1.9　一般的名称に係る文書 3
1.9.1　一般的名称（JAN） 3
1.9.2　国際一般名（INN） 3

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　一般的名称（JAN）

平成 30 年 10 月 25 日付薬生薬審発 1025 第 3 号により以下のように通知された。

JAN（日本名）：ボロファラン（^{10}B）
（英名）：Borofalan(^{10}B)

1.9.2　国際一般名（INN）

WHO Drug Information, Vol.31, No.4, 2017 Proposed INN: List 118 649 ページに borofalan(^{10}B)として掲載された。

ステボロニン

CTD 第 1 部

医薬品製造販売承認申請書　添付資料

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

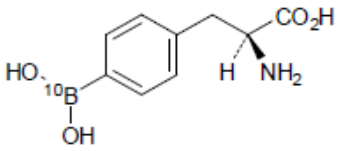
ステラファーマ株式会社

CONFIDENTIAL

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(S)-2-アミノ-3-[4-(^{10}B)ジヒドロキシボラニルフェニル]プロパン酸</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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 時間後に中性子線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）。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ボロファラン（^{10}B）
製剤：ステボロニン点滴静注用 9000 mg/300 mL（1 バッグ 300 mL 中、ボロファラン（^{10}B）9000 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>【急性】
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量(mg/kg)</th><th>概略の致死量(mg/kg)</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>雌雄</td><td>250、500、1000</td><td>>1000</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>静脈内</td><td>雌雄</td><td>250、500、1000</td><td>>1000</td></tr>
</table>
【亜急性】
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量(mg/kg/日)</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>2 週間</td><td>静脈内</td><td>雌雄</td><td>250、500、1000</td><td>250 mg/kg/日未満</td><td>500 mg/kg/日以上で対光反射不能
250 mg/kg/日で血漿中プロラクチンの上昇に起因すると考えられる生殖器の組織学的変化</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間</td><td>静脈内</td><td>雌雄</td><td>125、250、500</td><td>125 mg/kg/日未満</td><td>雄 : 250 mg/kg/日以上、雌：125 mg/kg/日で血</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

CONFIDENTIAL

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>漿中プロラクチン濃度の上昇に起因すると考えられる生殖器の組織学的変化
雄 250 mg/kg/日以上で腎臓の組織学的変化</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>2 週間</td><td>静脈内</td><td>雌雄</td><td>250、500、1000</td><td>250 mg/kg/日未満</td><td>250 mg/kg/日以上で縮瞳、体重増加抑制</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>4 週間</td><td>静脈内</td><td>雌雄</td><td>125、250、500</td><td>雄：125 mg/kg/日
雌：125 mg/kg/日未満</td><td>雌雄：500 mg/kg/日で神経症状
雄：250 mg/kg/日以上で体重増加抑制
雌：500 mg/kg/日で体重増加抑制
125mg/kg 以上で子宮萎縮</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内で実施した第Ⅱ相試験（JHN002 試験）のうち、本剤投与及び BNCT 施行された被験者 21 例中、21 例で BNCT に関する副作用が発現し、臨床検査値異常発現は 19 例であった。
<table>
<tr><td>副作用発現率</td><td>21/21=100%</td><td>臨床検査値異常発現率</td><td>19/21=90.5%</td></tr>
<tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>臨床検査値異常の種類</td><td>件数</td></tr>
<tr><td>脱毛症</td><td>19 件</td><td>アミラーゼ増加</td><td>18 件</td></tr>
<tr><td>アミラーゼ増加</td><td>18 件</td><td>血中プロラクチン異常</td><td>6 件</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>17 件</td><td>血中プロラクチン増加</td><td>6 件</td></tr>
<tr><td>味覚異常</td><td>15 件</td><td>白血球数増加</td><td>4 件</td></tr>
<tr><td>耳下腺炎</td><td>14 件</td><td>フィブリン D ダイマー増加</td><td>2 件</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>14 件　等</td><td>リンパ球数減少</td><td>2 件 等</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ステラファーマ株式会社：製造販売 [redacted]</td></tr>
</table>

CONFIDENTIAL

ステボロニン

CTD 第 1 部

医薬品製造販売承認申請書　添付資料

1.12 添付資料一覧

ステラファーマ株式会社

目次

1.12　添付資料一覧 3
1.12.1　第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書 3
1.12.2　第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書 8
1.12.3　第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書 21

1.12 添付資料一覧

1.12.1 第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価参考の別
3.2.S	原薬			
3.2.S.1	一般情報			
3.2.S.1.1	名称(ボロファラン(^{10}B)原薬、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	構造(ボロファラン(^{10}B)原薬、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	一般特性(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.2	製造(SPM-011、ステラファーマ株式会社)			
3.2.S.2.1	製造業者(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.5	プロセスバリデーション/プロセス評価(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.6	製剤工程の開発の経緯(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.3	特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2	不純物(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.4	原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）(ボロファラン(^{10}B)、ス	国内	社内資料	評価

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価参考の別
	テラファーマ株式会社)			
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4	ロット分析(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質			
3.2.S.5	標準品又は標準物質(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系			
3.2.S.6	容器及び施栓系(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.7	安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3	安定性データ(ボロファラン(^{10}B)、ステラファーマ株式会社)	国内	社内資料	評価
3.2.P	製剤			
3.2.P.1	製剤及び処方（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯（SPM-011、注射剤）			
3.2.P.2.1	製剤成分（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.1.1	原薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.1.2	添加剤	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2	製剤（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2.1	製剤設計	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2.2	過量仕込み	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2.3	物理化学的及び生物学的性質	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	製剤工程の開発の経緯（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴（SPM-011、注射	国内	社内資料	評価

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価参考の別
	剤）			
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3	製造（SPM-011、注射剤）			
3.2.P.3.1	製造者（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	製造処方（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	国内	社内資料	評価
3.2.P.4	添加剤の管理（SPM-011、注射剤）			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5	製剤の管理（SPM-011、注射剤）			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（SPM-011、注射剤）			
3.2.P.7.1	外観及び包装材料の仕様	国内	社内資料	評価
3.2.P.7.2	容器及び施栓系の規格及び試験方法	国内	社内資料	評価
3.2.P.7.3	試験方法	国内	社内資料	評価
3.2.P.8	安定性（SPM-011、注射剤）			

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価参考の別
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（SPM-011、注射剤）	国内	社内資料	評価
3.2.A	その他			
3.2.A.1	製造施設及び設備（品名、製造業者）			
	該当資料なし			
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（品名、剤型、製造業者）			
	該当資料なし			
3.2.A.3	添加剤			
	D-ソルビトール	国内	社内資料	評価
3.2.R	各極の要求資料			
	該当資料なし			

3.3 参考文献

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.3.1	Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects. Clin. Cancer Res.	海外	Barth, R.F , et al.	Clin Cancer Res 2005;11(11):3987-4002.	参考
3.3.2	Boron Neutoron Capture Therapy of Brain Tumors : Enhanced Survival following Intracarotid Injection of either Sodium Borocaptate or Boronophenylalanine with or without Blood-Brain Barrier Disruption.	海外	Barth, R.F , et al.	Cancer Res 1997;57: 1129-1136	参考
3.3.3	l-Amino acid transporter-1 and boronophenylalanine-based boron neutron capture therapy of human brain tumors.	海外	Deta A , et al.	Cancer Res. 2009; 69(5): 2126-2132.	参考
3.3.	Boronophenylalanine, a boron delivery	国内	Wongthai	Cancer Sci. 2015;	参考

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	掲載誌・その他	評価/参考の別
4	agent for boron neutron capture therapy, is transported by ATB0^{+}, LAT1 and LAT2.		P, et al.	106: 279-286	
3.3.5	多選択性アミノ酸トランスポーターファミリー:LAT ファミリー	国内	金井好克	蛋白質核酸酵素 46(5), 629-637, 2001-04.	参考
3.3.6	Identification and functional characterization of a Na+-independent neutral amino acid transporter with broad substrate selectivity.	国内	Segawa H	J Biol Chem. 1999 Jul 9;274(28):19745-51.	参考
3.3.7	Tissue disposition of boron in male Fischer rats.	海外	Ku WW ,et al,	Toxicol Appl Pharmacol. 1991; 111(1): 145-51.	参考
3.3.8	Derivations of relative biological effectiveness for the high-let radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9L rat gliosarcoma in vitro and in vivo.	海外	Coderre J A ,et.al,	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993 ;27(5):1121-9.	参考
3.3.9	ソルビトール加乳酸リンゲル液の毒性試験	国内	丸岡 久雄	基礎と臨床. 1975;9(11): 2616-2639.	参考
3.3.10	ソルビトール[redacted]	国内	−	[redacted]	参考
3.3.11	ソルビトール[redacted]	国内	−	[redacted]	参考
3.3.12	ソルビトール[redacted]	国内	−	[redacted]	参考
3.3.13	ソルビトール[redacted]	国内	−	[redacted]	参考
3.3.14	ソルビトール[redacted]	国内	−	[redacted]	参考

1.12.2 第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

資料番号	表題	試験番号	実施期間	実施場所	掲載誌	評価/参考の別
4.2.1	薬理試験					
4.2.1.1	効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	加速器中性子照射システムでの中性子線の生物学的効果比検討/加速器中性子照射システムと SPM-011 による殺細胞効果の確認	SPM011-1	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内試験	評価
4.2.1.1-2	加速器中性子照射システムと SPM-011 による腫瘍制御効果の検討（ヒト舌癌細胞 SAS：小腫瘍モデル）	SPM011-9	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内試験	評価
4.2.1.1-3	加速器中性子照射システムと SPM-011 による腫瘍制御効果の検討 （ヒト脳腫瘍細胞 U87-MG － 小腫瘍モデル）	SPM011-10	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内試験	評価
4.2.1.2	副次的薬理試験					
	該当資料なし					
4.2.1.3	安全性薬理試験					
4.2.1.3-1	SPM-011 の安全性薬理試験　ラットの一般症状および行動に及ぼす作用	[redacted]0781	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.1.3-2	SPM-011 の安全性薬理試験　ラットの呼吸機能に及ぼす作用	[redacted]0782	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	表題	試験番号	実施期間	実施場所	掲載誌	評価/参考の別
			[redacted]日	[redacted]		
4.2.1.3-3	SPM-011 の安全性薬理試験　hERG 電流に及ぼす作用	[redacted]0784	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.1.3-4	SPM-011 の安全性薬理試験　無麻酔・無拘束イヌの循環器系に及ぼす作用	[redacted]0783	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験					
	該当資料なし					
4.2.2	薬物動態試験					
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-1	LC/MS/MS によるラット血漿中 SPM-011 の濃度測定法バリデーション試験	[redacted]0764	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.1-2	LC/MS/MS によるイヌ血漿中 SPM-011 の濃度測定法バリデーション試験	[redacted]0765	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.1-3	LC/MS/MS によるラットおよびイヌ血漿	[redacted]0619	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	表題	試験番号	実施期間	実施場所	掲載誌	評価/参考の別
	中 SPM-011 の濃度測定法に関する部分バリデーション試験		[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]		
4.2.2.1-4	マウス全血中ホウ素濃度測定法バリデーション	[redacted]	[redacted]年[redacted]	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.2	吸収					
4.2.2.2-1	SPM-011（ソルビトール製剤）のマウス皮下投与における PK 測定試験	[redacted]319	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.2-2	[^{14}C]SPM-011 の雄性ラット単回投与における吸収，分布，代謝および排泄試験	[redacted]0776	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.2-3	[^{14}C]SPM-011 の雄性イヌ単回投与における吸収，代謝および排泄試験	[redacted]0777	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.3	分布					
4.2.2.3-1	[^{14}C]SPM-011 の腫瘍皮下移植マウスにおける分布試験	[redacted]0678	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.3-2	［^{14}C］SPM-011 の皮下投与での担癌マウスにおける分布試験	[redacted]0858	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	表題	試験番号	実施期間	実施場所	掲載誌	評価/参考の別
			[redacted]日	[redacted]		
4.2.2.3-3	［^{14}C］SPM-011 の *in vitro* 血漿タンパク結合及び結合タンパクの同定試験	[redacted]0056	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.3-4	[^{14}C]SPM-011 の *in vitro* 血球移行性試験（2 製剤）	[redacted]0614	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.3-5	[^{14}C]フェニルアラニンの雄性ラット単回投与における吸収および分布試験	[redacted]0965	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.4	代謝					
4.2.2.4-1	[^{14}C]SPM-011 の肝 S9 における代謝物の構造推定	[redacted]0163	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.4-2	[^{14}C]SPM-011 および代謝物の生体試料中の安定性	[redacted]0613	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	表題	試験番号	実施期間	実施場所	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.5	排泄					
	該当資料なし					
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）					
4.2.2.6-1	SPM-011 のトランスポーター阻害試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.6-2	SPM-011 のトランスポーター基質試験（腎臓）	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.7	その他の薬物動態試験					
	該当資料なし					
4.2.3	毒性試験					
4.2.3.1	単回投与毒性試験					
4.2.3.1.1	SPM-011 のラットを用いた単回静脈内投与毒性試験	[redacted]0768	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.1.2	SPM-011 のラットを用いた単回静脈内投与毒性試験(追加試験)	[redacted]0568	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.1.3	SPM-011 のビーグル犬を用いた単回静脈内投与毒性試験	[redacted]0771	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	表題	試験番号	実施期間	実施場所	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.1.4	SPM-011 のビーグル犬を用いた単回静脈内投与毒性試験（追加試験）－SPM-011 単回投与後の眼および血中ホルモン濃度に対する影響－	[redacted]0610	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.1.5	マウスを用いた SPM-011 の皮下投与後の中性子照射による BNCT 安全性試験（予備検討）	SP11-5	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.1.6	マウスを用いた SPM-011 の皮下投与後の中性子照射による BNCT 安全性試験（予備検討）	SP11-8	[redacted]年[redacted]0月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.1.7	SPM-011 のマウス単回投与毒性試験（急性期毒性）	[redacted]384	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.1.8	SPM-011 のマウスにおける単回皮下投与後の中性子線照射による BNCT 安全性試験（長期試験）	[redacted]417	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.2	反復投与毒性試験					

資料番号	表題	試験番号	実施期間	実施場所	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.2.1	SPM-011 のラットを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験および 2 週間回復試験	[redacted]0770	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2.2	SPM-011 のラットを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験	[redacted]0595	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2.3	SPM-011 のビーグル犬を用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験および 2 週間回復性試験	[redacted]0773	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2.4	SPM-011 のビーグル犬を用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験	[redacted]0594	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験					
4.2.3.3.1	In Vitro 試験					
4.2.3.3.1-1	SPM-011 の細菌を用いる復帰突然変異試験	[redacted]0864	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted])	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	SPM-011 のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	[redacted]0865	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	表題	試験番号	実施期間	実施場所	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.3.2	In Vivo 試験					
	該当資料なし					
4.2.3.4	がん原性試験					
	該当資料なし					
4.2.3.5	生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.2	SPM-011 のラットにおける胚・胎児及び出生児の発生に関する静脈内投与試験	[redacted]343	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.6	局所刺激性試験					
4.2.3.6.1	SPM-011 のウサギを用いた局所刺激性試験（血管刺激）	[redacted]0887	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.6.2	SPM-011 のウサギにおける皮膚一次刺激性試験	[redacted]0682	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.7	その他の毒性試験					
4.2.3.7.1	抗原性試験					
	該当資料なし					
4.2.3.7.2	免疫毒性試験					
	該当資料なし					
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験					
4.2.3.7.3-1	試験番号 P070770 に由来するラット血清中のホルモン濃度測定	[redacted]0451	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考

資料番号	表題	試験番号	実施期間	実施場所	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.7.3-2	試験番号 P090568 に由来する雌雄ラット血清中のチロシン濃度測定	[redacted]-07002	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.7.3-3	試験番号 P090610 に由来する雌雄ビーグル犬の血清中のチロシン濃度測定	[redacted]-07003	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.7.4	依存性試験					
	該当資料なし					
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験					
	該当資料なし					
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験					
4.2.3.7.6-1	L-AcBPA のラットを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験	[redacted]0264	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.7.6-2	L-AcBPA の細菌を用いる復帰突然変異試験	[redacted]0238	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.7.7	その他の試験					
4.2.3.7.7	BNCT 照射体系における照射野外でのバックグラウンド線量のバイオドジメトリーによる検討	SPM011-14	[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考

4.3 参考文献

資料番号	表題	著者	掲載誌	評価/参考の別

4.3.1	Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons.	Locher GL.	Am J Roentgenol. 1936;36:1-13.	参考
4.3.2	Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue.	Kruger PG.	Proc Natl Acad Sci. 1940;26:181-92.	参考
4.3.3	Some in vivo effects of localized nuclear disintegration products on a transplantable mouse sarcoma.	Zahl PA, Cooper FS, Dunning JR.	Proc Natl Acad Sci. 1940;26:589-98	参考
4.3.4	Applicability of neutron capture therapy with colloidal boron.	Miyakawa T, Watanabe N	Jpn J Radiol. 1959;19:2104-14.	参考
4.3.5	Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme.	Farr LE, Sweet WH, Robertson JS, Foster CG, Locksley HB, et al.	Am J Roentgenol. 1954; 71: 279-91.	参考
4.3.6	Pathological study of eight patients with glioblastoma multiforme treated by neutron-capture therapy using boron 10.	Godwin JT, Farr LE, Sweet WH, Robertson JS.	Cancer. 1955;8:601-15.	参考
4.3.7	A history of boron neutron capture therapy of brain tumors.	Slatkin DN.	Brain. 1991;114:1609-29.	参考
4.3.8	Clinical experience of boron-neutron capture therapy for gliomas - a comparison with conventional chemo-immuno-radiotherapy. Boron-Neutron Capture Therapy for Tumors.	Hatanaka H, Kamano S, Amano K, et al.	Edited by H. Hatanaka. Niigata, Japan: 1986:349-79.	参考
4.3.9	Boron neutron capture therapy of cancer: Current status and future prospects.	Barth RF, Coderre JA, Vicente MG, Blue TE.	Clin Cancer Res. 2005;11(11):3987-4002.	参考
4.3.10	Synthesis of aromatic boronic acids, aldehydo boronic acids and a boronic acid analog of tyrosine.	Snyder HR, Reedy AJ, Lennarz WJ.	J Am Chem Soc. 1958;80:835-8.	参考
4.3.1	Effects of boron neutron capture therapy on human	Kamida A,	Int J Radiat Biol.	参考

1	oral squamous cell carcinoma in a nude mouse model.	Obayashi S, Kato I, Ono K, Suzuki M, et al.	2006;82(1):21-9.	
4.3.12	Biodistribution of boronophenylalanine in patients with glioblastoma multiforme: Boron concentration correlates with tumor cellularity.	Coderre JA, Chanana AD, Joel DD, Elowitz EH, Micca PL, et al.	Radiat. Res. 1998, 149, 163-70.	参考
4.3.13	Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: interim results from the phase I/II dose-escalation studies.	Chanana AD, Capala J, Chadha M, Coderre JA, Diaz AZ, et al.	Neurosurgery. 1999, 44(6), 1182-93.	参考
4.3.14	Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies.	Kato I, Ono K, Sakurai Y, Ohmae M, Maruhashi A, et al.	Appl Radiat Isot. 2004, 61(5), 1069-73.	参考
4.3.15	Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical traials at the finnish facility using boronophenylalanine.	Joensuu H, Kankaanranta L, Seppala T, Auterinen I, Kallio M, et al.	J. Neurooncol. 2003, 62(1-2), 123-34.	参考
4.3.16	Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: clinical studies in Sweden.	Capala J, Stenstam BH, Skold K, Munck Af Rosenschöld P, Giusti V, Persson C, et al.	J. Neurooncol. 2003, 62(1-2), 135-44.	参考
4.3.17	L-Amino acid transporter-1 and boronophenylalanine-based boron neutron capture	Detta A, Cruickshank	Cancer Res. 2009;69(5):2126-	参考

	therapy of human brain tumors.	GC.	32.	
4.3.18	Boronophenylalanine, a boron delivery agent for boron neutron capture therapy, is transported by ATB0,+, LAT1 and LAT2.	Wongthai P, Hagiwara K, Miyoshi Y, Wiriyasermkul P, Wei L, et al.	Cancer Sci. 2015; 106: 279-86.	参考
4.3.19	Effect of L-10B-p-boronophenylalanine-fructose and the boron neutron capture reaction on mouse brain dopaminergic neurons.	Setiawan Y, Halliday GM, Harding AJ et al.	Cancer Res. 1995;55:874-7.	参考
4.3.20	Prolactin と男子性機能障害.	日泌尿会誌. 1988;79: 1002-10.	牧昭夫.	参考
4.3.21	オーファディンカプセル 2mg、同 5mg、同 10mg 公開資料概要.（ニチシノン）2.6.6 項. 製造販売承認年月日：2014 年 12 月 26 日承認	－	－	参考
4.3.22	クロルプロマジン塩酸塩錠 25mg「ツルハラ」. 医薬品インタビューフォーム. 2018 年 5 月改定（改定第 6 版）	－	－	参考
4.3.23	腫瘍細胞のアミノ酸トランスポーターの発現とそれを標的とした診断と治療への応用の可能性.	金井 好克.	膜. 2008; 33(3): 108-17.	参考
4.3.24	実験動物の生物学的特性データ	田嶋　嘉雄 監修	SOFT SCIENCE, INC.，東京. 1989；96.	参考
4.3.25	医薬品開発のためのファーマコキネティックス実験法.	花野　学ら 編集	SOFT SCIENCE, INC.，東京. 1985；477	参考
4.3.26	試験番号 SS7-09001　SPM-011・BNCT 治療システム（BNCT30）によるマウスを用いた BNCT に対する安全性試験	－	社内資料	参考
4.3.27	イオンビームおよびガンマ線による突然変異育種に関する研究.	山口博康	Bull Natl Inst Flor Sci. 2012;12:47-83.	参考
4.3.28	Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Boron. U.S. Department of	－	－	参考

	Health and Human Services. Public Health Service, Atlanta, Georgia. 2010.			
4.3.29	ビーフリード®輸液．医薬品インタビューフォーム．株式会社大塚製薬工場．2012 年 11 月（改訂第 7 版）	－	－	参考
4.3.30	European Food Safety Authority. Consideration of amino acids and related substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1 (2008)	－	The EFSA Journal. 2008;870:1-46.	参考
4.3.31	厚生省等による食品添加物の変異原性評価データシート（昭和 54 年度～平成 10 年度分）	林真，松井道子，石井健二，川崎通昭	Environ Mutagen Res. 2000;22:27-44.	参考
4.3.32	多選択性アミノ酸トランスポーターファミリー:LAT ファミリー	金井 好克	蛋白質 核酸 酵素. 2001; 46(5), 629-37.	参考
4.3.33	改訂 医薬品添加物ハンドブック	日本医薬品添加剤協会訳編	薬事日報社. 2007 ; 812-13.	参考
4.3.34	放射線治療計画ガイドライン 2016 年版．第 4 版.	日本放射線腫瘍学会編	金原出版. 2016.	参考
4.3.35	放射線皮膚障害に関する考察.	福田寛	核医学. 2003;40:213-20.	参考
4.3.36	Prolactin receptor expression in rat spermatogenic cells.	Hondo E, Kurohmaru M, Sakai S, et al.	Biol Reprod. 1995;52:1284-90.	参考
4.3.37	Tyrosinemia produced by 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-cyclohexane-1,3-dione (NTBC) in experimental animals and its relationship to corneal injury.	Lock EA, Gaskin P, Ellis M, et al.	Toxicol Appl Pharmacol. 2006;215:9-16.	参考
4.3.38	Bystander effect-induced mutagenicity in HPRT locus of CHO cells following BNCT neutron irradiation: characteristics of point mutations by sequence analysis.	Kinashi Y, Suzuki M, Masunaga S, et al.	Appl Radiat Isot 2009;67:S325-7.	参考
4.3.3	A bystander effect observed in boron neutron capture	Kinashi Y,	Int JRadiat Oncol	参考

9	therapy: a study of the induction of mutations in the HPRT locus.	Masunaga S, Nagata K,et al.	Biol Phys 2007;68:508-14	

1.12.3 第 5 部（モジュール 5）: 臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	実施期間	掲載誌･その他	評価/参考の別
5.2	臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－

5.3 試験報告書及び関連資料

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	実施期間	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの有無
5.3.1 生物薬剤学的試験報告書						
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA)試験報告書					
	該当資料なし			-	-	
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE)試験報告書					
	該当資料なし			-	-	
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書					
	該当資料なし			-	-	
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書					
	該当資料なし			-	-	
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書					
	該当資料なし（モジュール 4 参照）			-		
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書					
	該当資料なし（モジュール 4 参照）			-		
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書					
	該当資料なし（モジュール 4 参照）			-		
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書					
	該当資料なし（モジュール 4 参照）			-		
5.3.3 臨床薬物動態（PK)試験報告書						
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書					

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	実施期間	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの有無
	該当資料なし					
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書					
5.3.3.2-1	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癌（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 −BNCT 施行後 90 日間の BNCT（SPM-011 を含む）の安全性及び忍容性について−	国内		社内資料	評価	有
5.3.3.2-2	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癌（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−BNCT 施行後 90 日間の安全性評価期間終了後に実施した Post Study Follow-up の評価結果−	国内		社内資料	評価	有
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書					
	該当資料なし					
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書					
	該当資料なし					
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書					
	該当資料なし					

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	実施期間	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの有無
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書					
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書					
	該当資料なし					
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書					
	該当資料なし					
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書					
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書					
	該当資料なし					
5.3.5.2	非対照試験報告書					
	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	国内		社内資料	評価	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書					
	該当資料なし					
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書					
	該当資料なし					
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書					
	該当資料なし					
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録					
5.3.7.1	個々の有効性データ一覧表（JHN002 試験）	国内		社内資料	評価	有
5.3.7.2-1	副作用が観察された症例の一覧表（JHN001 試験）	国内		社内資料	評価	有
5.3.7.2-2	副作用が観察された症例の一覧表（JHN002 試験）	国内		社内資料	評価	有

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	実施期間	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの有無
5.3.7.3-1	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表（JHN001 試験）	国内		社内資料	評価	有
5.3.7.3-2	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表（JHN002 試験）	国内		社内資料	評価	有
5.3.7.4-1	臨床検査異常値の発現症例一覧表（JHN001 試験）	国内		社内資料	評価	有
5.3.7.4-2	臨床検査異常値の発現症例一覧表（JHN002 試験）	国内		社内資料	評価	有
5.3.7.5-1	臨床検査値の推移図（JHN001 試験）	国内		社内資料	評価	有
5.3.7.5-2	臨床検査値の推移図（JHN002 試験）	国内		社内資料	評価	有

5.4 参考文献

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	掲載誌・その他	評価/参考の別
5.4.1	Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects.	海外	Barth RF ,et al.	Clin Cancer Res. 2005;11:3987-4002.	参考
5.4.2	頭頸部癌取扱い規約 第 6 版.	-	日本頭頸部学会編	日本頭頸部学会編. 金原出版; 2018;28-62.	参考
5.4.3	放射線治療計画ガイドライン 2016 年版.	-	日本放射線腫瘍学会編	日本放射線腫瘍学会編 金原出版; 2016;83-141.	参考
5.4.4	Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan,	国内	Cancer Registry	Japan Society for Head and Neck	参考

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	掲載誌・その他	評価/参考の別
	Clinical Statistics of Registered Patients, 2015.		Committee	Cancer. Cancer Registry Committee.	
5.4.5	頭頸部癌手術 適応・適応外の判断 - 高齢者の手術適応 -	国内	菅澤 正	頭頸部外科.2009;19:85-91.	参考
5.4.6	An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer.	海外	Adelstein DJ ,et al.	J Clin Oncol. 2003;21: 92-8.	参考
5.4.7	Platinum-based chemotherapy plus cetuximab for the first-line treatment of Japanese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase II trial.	海外	Yoshino T ,et al.	Jpn J Clin Oncol. 2013 ; 43: 524-31.	参考
5.4.8	頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版.	-	日本頭頸部癌学会編.	日本頭頸部癌学会編. 金原出版;2018;32-77.	参考
5.4.9	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers	海外	National Comprehensive Cancer Network	Version 2.2018. National Comprehensive Cancer Network.	参考
5.4.10	Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme.	海外	Farr LE ,et al.	Am J Roentgenol 1954;71: 279-93.	参考
5.4.11	Pathological study of eight patients with glioblastoma multiforme treated by neutron-capture therapy using	海外	Godwin JT ,et al.	Cancer. 1955;8:601-15.	参考

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	掲載誌・その他	評価/参考の別
	boron 10.				
5.4.12	Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer.	海外	Vermorken JB ,et al.	N Engl J Med. 2008;359:1116-27.	参考
5.4.13	Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer.	国内	Suzuki M ,et al.	J Radiat Res. 2014;55:146-53.	参考
5.4.14	Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck.	海外	Ferris RL ,et al.	N Engl J Med. 2016; 375: 1856-67.	参考
5.4.15	Phase III Randomized Trial of Cisplatin Plus Placebo Compared With Cisplatin Plus Cetuximab in Metastatic/ Recurrent Head and Neck Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study.	海外	Burtness B,et al.	J Clin Oncol.2005;23:8646-54.	参考
5.4.16	Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial.	海外	Vermorken JB,et al.	Lancet Oncol.2013;14:697-710.	参考
5.4.17	Phase III Study of Gefitinib Compared With Intravenous Methotrexate for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.	海外	Stewart JS, et al.	J Clin Oncol.2009;27:1864-71.	参考
5.4.18	Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic	海外	Machiels JP, et al.	Lancet Oncol.2011; 12:333-43.	参考

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	掲載誌・その他	評価/参考の別
	squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial.				
5.4.19	Phase III Randomized, Placebo-Controlled Trial of Docetaxel With or Without Gefitinib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial.	海外	Argiris A, et al.	J Clin Oncol.2013;31:1405-14.	参考
5.4.20	Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial.	海外	Machiels JP,et al.	Lancet Oncol.2015;16:583-94.	参考
5.4.21	エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018.	国内	日本腎臓学会編.	日本腎臓学会編.東京医学社;2018;2-5.	参考
5.4.22	Fatal carotid blowout syndrome after BNCT for head and neck cancers.	国内	Aihara T ,et al.	Appl Radiat Isot. 2015;106:202-6.	参考
5.4.23	Neutron irradiation under continuous BPA injection for solving the problem of heterogeneous distribution of BPA.	国内	Ono K ,et al.	Advance in Neutoron Capture Therapy. 2006; 27-30.	参考
5.4.24	Biodistribution studies of boronophenylalanine-fructose in	海外	Liberman SJ ,et al.	Appl Radiat Isot. 2004; 61:1095-100.	参考

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	掲載誌・その他	評価/参考の別
	melanoma and brain tumor patients in Argentina.				
5.4.25	Pharmacokinetic modeling for boronophenylalanine-fructose mediated neutron capture therapy: 10B concentration predictions and dosimetric consequences.	海外	Kiger WS 3rd ,et al.	J Neurooncol. 2003;62:171-86.	参考
5.4.26	Boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme: a phase II study evaluating a prolonged high-dose of boronophenylalanine (BPA).	海外	Henriksson R ,et al.	Radiother Oncol. 2008;88:183-91.	参考
5.4.27	Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review.	海外	Trotti A ,et al.	Radiother Oncol. 2003;66:253-62.	参考
5.4.28	Oral complications of radiotherapy.	海外	Sciubba JJ ,et al.	Lancet Oncol. 2006;7:175-83.	参考
5.4.29	Derivations of relative biological effectiveness for the high-LET radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9L rat gliosarcoma in vitro and in vivo.	海外	Coderre JA ,et al.	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;27:1121-9.	参考
5.4.30	Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using 10B-paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and	国内	Fukuda H ,et al.	Radiat Res. 1994;138:435-42.	参考

資料番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	掲載誌・その他	評価/参考の別
	damage to the normal skin.				
5.4.31	Comparative assessment of single-dose and fractionated boron neutron capture therapy.	海外	Coderre JA ,et al.	Radiat Res. 1995;144:310-7.	参考
5.4.32	The effects of boron neutron capture irradiation on oral mucosa: evaluation using a rat tongue model.	海外	Coderre JA ,et al.	Radiat Res. 1999; 152: 113-8.	参考
5.4.33	The pathobiology of mucositis.	海外	Sonis ST	Nat Rev Cancer 2004;4:277-84.	参考
5.4.34	Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma.	海外	Salama JK ,et al.	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64:382-91.	参考
5.4.35	Increased serum amylase in patients after radiotherapy as a probable bioindicator for radiation exposure.	海外	Hofmann R ,et al.	Strahlenther Onkol. 1990;166:688-95.	参考