ステボロニン

CTD　第 2 部

医薬品製造販売承認申請書　添付資料

2.2 緒言

ステラファーマ株式会社

目次

2.2　緒言 3

2.2　緒言

中性子捕捉療法は、中性子との反応性の大き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。

この核種としては、現在、ホウ素 10（^{10}B, 天然存在比 19.9%）が適用されており、他の生体構成元素より中性子捕獲断面積が 2000 倍程度大きな値となっている。この ^{10}B を用いた中性子捕捉療法が、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）と呼ばれる。

^{10}B が中性子を捕捉して ^{11}B が生成されるが、10^{-12} 秒程度で 2 つの安定核（^{7}Li 核 と アルファ粒子）になる。^{10}B (n,α) ^{7}Li 反応（Q 値 2.79 MeV）により発生するアルファ粒子及び ^{7}Li 核は高 LET（Linear Energy Transfer: 線エネルギー付与）であり、生体内での飛程はそれぞれ約 9 μm 及び 4 μm と、細胞の直径約 10 μm と同程度である。したがって、^{10}B が取り込まれているがん細胞に破壊効果が集中する。このようなことから、BNCT は頭頸部癌や悪性脳腫瘍等の高い治療選択性が望まれる腫瘍に適用される。

BNCT は 1951 年に建設された米国ブルックヘブン国立研究所の医療用原子炉を用い、Farr LE らにより 10 例の膠芽腫患者に対して行われた治療が最初である。

本邦においては、1968 年に最初の医療中性子照射が日立製作所の日立炉で行われた。その後、京都大学の京大炉、武蔵工業大学（現東京都市大学）の武蔵工大炉及び日本原子力研究開発機構の研究炉で、悪性脳腫瘍、悪性黒色腫及び頭頸部癌等のがん患者に対して BNCT が施行された。

BNCT の施行には、中性子の照射源が必須であり、中性子を取り出すのに実験用原子炉を使って行われていたが、BNCT の普及のためには病院内に設置可能な中性子源用小型加速器の開発が必要な課題であった。そこで、住友重機械工業株式会社は、同社が保有するサイクロトロン技術を中性子源用小型加速器の開発に応用し、病院設置可能な中性子源用小型加速器として BNCT 治療システム（BNCT30）を新規に開発した。この BNCT30 の開発により、医療現場への BNCT の普及が現実的なものとなった。

上述の経緯より申請者は「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」に対して、国内第Ⅰ相試験（JHN001 試験）及び第Ⅱ相試験（JHN002 試験）を計画した。

臨床試験の結果、BNCT は「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」に対して良好な局所制御を示し、安全性に関しては、一般的な放射線治療で発現が認められる血液毒性等の有害事象は認めるものの、その安全性は十分許容されるものであると考えられた。

そのため、今回以下の内容で承認申請を行うに至った。

なお、本剤は 2017 年 4 月 21 日に先駆け審査指定制度の対象品目として指定を受けている。

申請区分	（1）　新有効成分含有医薬品
販売名	ステボロニン
予定される効能・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
予定される用法・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。