ステボロニン

CTD　第 2 部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.6 毒性試験の概要文

ステラファーマ株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 5
2.6.6.1 まとめ 5
2.6.6.2 単回投与（急性）毒性試験 8
2.6.6.2.1 ボロファラン（^{10}B） 8
2.6.6.2.1.1 ラットの単回静脈内投与毒性試験 8
2.6.6.2.1.2 ラットの単回静脈内投与毒性試験（追加試験） 9
2.6.6.2.1.3 イヌの単回静脈内投与毒性試験 9
2.6.6.2.1.4 イヌの単回静脈内投与毒性試験（追加試験） 10
2.6.6.2.2 BNCT 10
2.6.6.2.2.1 マウスの単回 BNCT 施行毒性試験（急性期毒性） 10
2.6.6.2.2.2 マウスの単回 BNCT 施行毒性試験（長期毒性） 13
2.6.6.3 反復投与毒性試験 15
2.6.6.3.1 ラットの 2 週間静脈内投与毒性試験 15
2.6.6.3.2 ラットの 4 週間静脈内投与毒性試験 16
2.6.6.3.3 イヌの 2 週間静脈内投与毒性試験 17
2.6.6.3.4 イヌの 4 週間静脈内投与毒性試験 19
2.6.6.4 遺伝毒性試験 19
2.6.6.4.1 *In Vitro* 試験 20
2.6.6.4.1.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 20
2.6.6.4.1.2 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 20
2.6.6.4.2 *In Vivo* 試験 20
2.6.6.4.2.1 ボロファラン（^{10}B） 21
2.6.6.4.2.2 BNCT 21
2.6.6.5 がん原性試験 21
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 22
2.6.6.6.1 胚・胎児発生及び出生児の発生に関する試験 22
2.6.6.7 局所刺激性試験 23
2.6.6.7.1 ウサギ血管刺激性試験 23
2.6.6.7.2 ウサギ皮膚一次刺激性試験 24
2.6.6.8 その他の毒性試験 24
2.6.6.8.1 毒性発現の機序に関する試験 24
2.6.6.8.1.1 ラット血清中性ホルモン濃度に及ぼす影響 24
2.6.6.8.1.2 ラットの血漿中ホルモン濃度に対する影響 25
2.6.6.8.1.3 イヌの血漿中ホルモン濃度に対する影響 25
2.6.6.8.2 不純物の毒性試験 26

2.6.6.8.2.1 ラットの 2 週間反復静脈内投与毒性試験 27
2.6.6.8.2.2 細菌を用いた復帰突然変異試験 27
2.6.6.8.3 照射野外でのバックグラウンド線量 28
2.6.6.9 考察及び結論 28
2.6.6.10 図表 32
2.6.6.11 参考文献 32

略語一覧表

略語	英名	和名
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the concentration-time curve from 0 to the last concentration measurement time	投与後 0 時間から最終測定時点までの濃度−時間曲線下面積
^{10}B	boron 10	ホウ素 10（ホウ素同位体）
BNCT	boron neutron capture therapy	ホウ素中性子捕捉療法
BSP	bromosulfophthalein	スルホブロモフタレイン
CHL	Chinese hamster lung	チャイニーズハムスター肺
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CP	cyclophosphamide monohydrate	シクロホスファミド一水和物
EIA	enzyme immunoassay	酵素免疫測定
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
IE	immature erythrocyte	幼若赤血球
Gy-Eq	gray equivalent	−
(L-)AcBPA	(L-)*N*-acetyl-4-boronophenylalanine	(L-)*N*-アセチル-4-ボロノフェニルアラニン
L-BPA	L-4-boronophenylalanine	L-4-ボロノフェニルアラニン
L-Phe	L-phenylalanine	L-フェニルアラニン
L-Tyr	L-tyrosine	L-チロシン
MNIE	micronucleated immature erythrocyte	小核を有する幼若赤血球
NTP	National Toxicology Program	米国国家毒性プログラム
OSHA	Occupational Safety and Health Administration	米国労働安全衛生局
RIA	radioimmunoassay	放射免疫測定
SD ラット	Sprague Dawley rat	−
t_{max}	time to reach peak or maximum concentration	最高濃度到達時間

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

ボロファラン（^{10}B）原薬（以下、本薬と示す）又は製剤（以下、本剤と示す）の単回及び反復投与毒性、遺伝毒性、生殖発生毒性、局所刺激性並びに不純物の毒性について検討した。なお、2週間反復静脈内投与毒性試験で雌雄乳腺及び雌性生殖器に病理組織学的変化が認められたことから、ラット及びイヌ血中性ホルモン濃度及びチロシン濃度に対する影響を検討した。また、本剤と BNCT 治療システム（BNCT30、住友重機械工業株式会社）によるホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の単回施行毒性及び遺伝毒性を評価した。さらに、臨床での BNCT の頭部への照射体系をシミュレーションするため、照射野外でのバックグラウンド線量について検討した。

表 2.6.6-1　ボロファラン（^{10}B）の毒性試験一覧

試験の種類／投与期間		投与経路	動物種等
被験物質：ボロファラン（^{10}B）			
単回投与（急性）毒性		静脈内	ラット、イヌ
反復投与毒性	2 週間	静脈内	ラット、イヌ
	4 週間	静脈内	ラット、イヌ
遺伝毒性	復帰突然変異	*In vitro*	ネズミチフス菌・大腸菌
	染色体異常	*In vitro*	CHL 線維芽細胞
	小核（末梢血）	静脈内	ラット
生殖発生毒性 胚・胎児及び出生児発生		静脈内（製剤）	ラット
局所刺激性	血管刺激性	静脈内	ウサギ
	皮膚一次刺激性	閉塞貼付	ウサギ
その他の毒性試験 血中性ホルモン及びチロシン濃度		静脈内	ラット、イヌ
不純物：2 週間反復投与毒性		静脈内	ラット
不純物：復帰突然変異		*In vitro*	ネズミチフス菌・大腸菌
被験物質及び機器：ボロファラン（^{10}B）+ BNCT30			
単回投与毒性（急性期毒性）		皮下（製剤）	マウス
単回投与毒性（長期毒性）		皮下（製剤）	マウス
遺伝毒性	小核（骨髄）	皮下（製剤）	マウス
その他の試験 照射野外でのバックグラウンド線量		*In vitro*	CHO 細胞

CHL：チャイニーズハムスター肺、CHO：チャイニーズハムスター卵巣

実施した毒性試験より得られた主要所見を以下に示す。

単回投与（急性）毒性試験

ボロファラン（^{10}B）

本薬の 250～1000 mg/kg をラット及びイヌに単回静脈内投与した結果、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みられ、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みられたが、いずれの動物種においても死亡及び重篤な一般状態の変化は認められなかった。したがって、本薬の概略の致死量は雌雄のラット及びイヌともに 1000 mg/kg 超であった。

BNCT

マウスに本剤を単回皮下投与して中性子線照射する BNCT 単回施行時の急性及び遅発毒性を評価した。その結果、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）に多くの死亡が認められた。死亡例では造血系及び免疫系器官に影響（萎縮）がみられ、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 95 日以降に死亡は認められなかった。施行後 180 日まで体重及び摂餌・摂水量の低値が継続してみられたものの、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みられたが、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 日までみられ、子宮及び膣の萎縮を伴った。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、雌 1000 mg/kg であった。

反復投与毒性試験

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、並びに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が認められた。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、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明らかな蓄積性は認められなかった。

遺伝毒性試験

ボロファラン（^{10}B）

In vitro 試験として実施した細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株（CHL/IU）を用いる染色体異常試験、並びに *in vivo* 試験として反復投与毒性試験に組み込んで実施したマウス小核試験において、本薬は遺伝毒性誘発能を示さなかった。

BNCT

In vivo 試験として単回 BNCT 施行毒性試験に組み込んで実施したマウス小核試験において、小核を有する幼若赤血球（MNIE）出現頻度の高値が、本剤の投与量及び中性子線照射時間に依存してみられたが、明らかな回復性が認められた。

生殖発生毒性試験

本剤（500 及び 1000 mg/kg/日）のラット胚・胎児及び出生児の発生に関する試験（妊娠 7～17 日、妊娠 0 日：交尾確認日）では、母動物では 1000 mg/kg/日群で運動性の低下、500 mg/kg/日以上の群で体重及び摂餌量の低値がみられ、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）の発現率の高値がみられ、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。

局所刺激性試験

ウサギを用いて本薬の血管刺激性及び皮膚一次刺激性を評価した結果、血管及び周辺組織に対する刺激の程度は、生理食塩液と同程度のごく軽度なものであると判断され、皮膚一次刺激性はないものと考えられた。

血中性ホルモン濃度及び血清中チロシン濃度に及ぼす影響

2 週間反復静脈内投与毒性試験で雌雄乳腺及び雌性生殖器に病理組織学的変化が認められたことから、ラット及びイヌ血中性ホルモン濃度に対する影響を検討するため、ラット 2 週間静脈内投与毒性試験で採取した血清を用いて血清中性ホルモン濃度を測定した結果、雄の 250 mg/kg/日以上の全ての投与群でプロラクチン濃度の高値がみられ、500 及び 1000 mg/kg/日群でテストステロン濃度の低値傾向が認められた。雌では、1000 mg/kg/日群でプロゲステロン濃度の高値傾向が認められた。いずれの変化も回復性を示した。

本薬をラット（500 及び 1000 mg/kg/日）及びイヌ（250、500 及び 1000 mg/kg/日）に単回静脈内投与して血漿中性ホルモン濃度を測定した結果、雌雄ラット及びイヌの全投与群（特に雌ラット）で血漿中プロラクチン濃度の上昇、雌ラットで血漿中プロゲステロンの上昇が認められた。ラット及びイヌともに、雄の血漿中テストステロン濃度に影響は認められなかった。また、同試験で血清中チロシン濃度を測定した結果、雌雄のイヌで投与後初期に高値傾向を示したが、ラットでは明らかな影響は認められなかった。

不純物の毒性試験

本薬及び本剤の不純物の規格値で安全性確認が必要となる閾値（それぞれ 0.05 及び 0.15%）を超える L-チロシン（L-Tyr）、L-フェニルアラニン（L-Phe）及び L-*N*-アセチル-4-ボロノフェニルアラニン（L-AcBPA）について、安全性を評価した。

天然アミノ酸である L-Tyr 及び L-Phe はいずれも既存のアミノ酸輸液に規格値上限の 2.5 倍以上含まれており、遺伝毒性は陰性であることが明らかとなっている。また、L-AcBPA について、ラットの 2 週間反復静脈内投与毒性試験（31.5～125 mg/kg/日）及び細菌を用いる復帰突然変異試験（～5000 μg/plate）を実施した結果、雄の無毒性量は推定臨床曝露量の 62.5 倍に相当する

125 mg/kg/日と推定され、変異原性は陰性であった。なお、2 週間反復静脈内投与毒性試験における雌の無毒性量は 31.5 mg/kg 未満と推定されたが、雌の 31.5 mg/kg 群で観察された所見は乳腺及び生殖器に限定され、軽度で低頻度（1/10 例）であった。

以上のことから、本薬及び本剤に含まれる安全性確認の閾値を超える量の不純物（L-Tyr、L-Phe 及び L-AcBPA）の安全性は確認されていると判断した。

照射野外でのバックグラウンド線量

臨床での BNCT の頭部への照射体系をシミュレーションし、照射野外の漏洩線量が細胞に与える影響について本剤（ホウ素濃度として 25 ppm）を 1 時間曝露した CHO 細胞をヒトファントム（首、胸、臍、鼠径部、膝及びくるぶし）に貼り付け、BNCT30 により中性子線を照射して検討した結果、微小核数は「首」で 216.5 と最も多く観察され、X 線線量に概算した漏洩被曝線量も 1.57 Gy-Eq と最も大きかった。そのほかの部位における微小核数の平均値は 80～130 であり、推定線量は約 0.35～0.78 Gy-Eq であった。

2.6.6.2　単回投与（急性）毒性試験

本薬の単回投与（急性）毒性を評価するため、ラット及びイヌを用いた単回静脈内投与毒性試験を 2 試験ずつ実施した。また、本剤を単回皮下投与後に中性子線を照射する BNCT 単回施行の急性及び遅発毒性を評価した。

2.6.6.2.1　ボロファラン（^{10}B）

2.6.6.2.1.1　ラットの単回静脈内投与毒性試験

（4.2.3.1.1：[redacted]0768 試験、評価資料）

SD ラット（雌雄各 5 匹/群）に本薬の 0（生理食塩液）、0（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール）、250、500 又は 1000 mg/kg を 1 mL/kg/分の速度で単回静脈内投与して、14 日間の観察期間終了後に剖検した。さらに TK 試験として、サテライト群（投与群の雌雄各 6 匹/群）を設けて血漿中ボロファラン（^{10}B）濃度を測定した（3 匹/各測定時点）。

高用量には、本薬の水への溶解度は低く、安定な投与液濃度は 30 mg/mL であることから、動物への負荷を考慮して 1000 mg/33.3 mL/kg を設定した。

結果を 2.6.7.5.A に示した。観察期間を通じて、死亡例は認められなかった。一般状態観察では、投与後 2 時間に 1000 mg/kg の雌雄で着色尿（尿中に白い浮遊物が認められる）が認められたものの、その後は全例で異常は認められなかった。体重及び剖検においても、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$）は投与量増加に伴い増加した。

以上の結果から、本薬をラットに単回静脈内投与したときの概略の致死量は、雌雄ともに 1000 mg/kg 超であった。

2.6.6.2.1.2　ラットの単回静脈内投与毒性試験（追加試験）

（4.2.3.1.2：[redacted]0568 試験、評価資料）

ラットの 2 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.1）で病理組織学的変化がみられた器官・組織（乳腺、雌性生殖器、肝臓及び顎下腺）における急性期の毒性兆候及び血漿中性ホルモン濃度に対する影響について検討する目的で本試験を実施した。

SD ラット（雌雄各 15 匹/群）に本薬の 0（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール）、500 又は 1000 mg/kg を 1 mL/kg/分の速度で単回静脈内投与し、投与後 1、3 及び 7 日に剖検した。一般状態観察、体重測定、剖検及び病理組織学的検査、対光反射の確認並びに血漿中性ホルモン（雄はプロラクチン及びテストステロン、雌はプロラクチン及びプロゲステロン）及びチロシン濃度測定を実施した。血漿中ホルモン濃度測定結果については、2.6.6.8.1.2 に記載した。

結果を 2.6.7.5.A に示した。観察期間を通して死亡の発生はなく、一般状態の変化も認められなかった。

対光反射の確認では、500 mg/kg 群の雌及び 1000 mg/kg 群の雌雄で極度の縮瞳状態による直接対光反射不能が投与後 1 時間より認められた。その回復は速やかであり、1000 mg/kg 群の雄 1 例（投与後 2 日に回復）を除いて投与後 24 時間には回復した。

病理組織学的検査では、投与後 1 及び 3 日に 500 及び 1000 mg/kg 群の雄で顎下腺の軽度の腺房細胞の肥大がみられたが（投与後 1 日：500 mg/kg 群 2 例、1000 mg/kg 群 5 例全例；投与後 3 日：500 mg/kg 群 1 例、1000 mg/kg 群 2 例）、いずれも軽度な変化で傷害性変化を伴っておらず、明らかな回復性がみられた。また、投与後 7 日には、1000 mg/kg 群の雌 1 例で軽度な乳腺の小葉過形成、卵巣の黄体肥大及び膣粘膜上皮の粘液変性が認められ、血漿中プロラクチン濃度上昇に関連する変化と考えられた。ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験で所見（巣状壊死）がみられた肝臓には、被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

2.6.6.2.1.3　イヌの単回静脈内投与毒性試験

（4.2.3.1.3：[redacted]0771 試験、評価資料）

ビーグル犬（雄 2 匹/群）に本薬の 0（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール）、250、500 又は 1000 mg/kg を 1 mL/kg/分の速度で単回静脈内投与した。さらに TK 試験として、血漿中ボロファラン（^{10}B）濃度を測定した。

高用量には、本薬の水への溶解度は低く、安定な投与液濃度は 30 mg/mL であることから、動物への負荷を考慮して 1000 mg/33.3 mL/kg を設定した。

結果を 2.6.7.5.A に示した。観察期間を通して、死亡例は認められなかった。尿検査において、投与後 1 日に 1000 mg/kg 群の 1 例で被験物質由来の析出物と考えられる結晶が尿沈渣中に認められたものの、一般状態、体重、摂餌量及び剖検では、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

C_{max} は概ね用量比に応じた増加を示し、$AUC_{0\text{-last}}$ は 1000 mg/kg 群の 1 例を除き、投与量増加に伴い増加した（2.6.7.3）。

以上の結果から、本薬をイヌに単回静脈内投与したときの概略の致死量は、雌雄ともに 1000 mg/kg 超であった。

2.6.6.2.1.4　イヌの単回静脈内投与毒性試験（追加試験）

（4.2.3.1.4：[redacted]0610 試験、評価資料）

イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.3）において眼の変化が認められたことから、眼における急性期の毒性兆候を検討し、ラット（2.6.6.8.1.1）で影響のみられた血漿中性ホルモン濃度に及ぼす影響についても検討する目的で本試験を実施した。

ビーグル犬（雌雄各 3 匹/群）に本薬の 0（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール）、250、500 又は 1000 mg/kg を 1 mL/kg/分の速度で単回静脈内投与した。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、眼科的検査並びに血漿中性ホルモン（雄はプロラクチン及びテストステロン、雌はプロラクチン及びプロゲステロン）及びチロシン濃度測定を実施した。血漿中ホルモン濃度測定結果については、2.6.6.8.1.3 に記載した。さらに TK 試験を実施した。

結果を 2.6.7.5.A に示した。観察期間を通じて、死亡例は認められなかった。一般状態、体重及び摂餌量測定では、被験物質に関連した変化は認められなかった。

眼科的検査では、投与後 1 日に 500 mg/kg 以上の群の雌雄全例で縮瞳が確認された。これらのうち、500 mg/kg 群の雌雄各 1 例、1000 mg/kg 群の雄 2 例では散瞳剤点眼後の散瞳が認められなかった。

TK 試験では、血漿中ボロファラン（^{10}B）濃度は、いずれの群の雌雄においても投与終了後 5 分で C_{max} に達し、C_{max} は概ね用量比に応じた上昇を示した。$AUC_{0\text{-}last}$ は雌雄とも投与量の増加に伴い上昇したが、上昇の程度は全体として用量比よりも小さかった。いずれのパラメータにも性差は認められなかった（2.6.7.3）。

2.6.6.2.2　BNCT

BNCT の急性期及び長期安全性を検討するために、マウスを用いた単回 BNCT 施行毒性試験を実施した。なお、非げっ歯類（イヌ）を用いた BNCT 施行毒性試験については、加速器を用いる照射試験では、実験実施施設の飼育環境・設備や規定（放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律、昭和 32 年 6 月 10 日 法律第 167 号）」に基づいて規定された内規）による制限があり、実行可能性を鑑み実施しなかった。

2.6.6.2.2.1　マウスの単回 BNCT 施行毒性試験（急性期毒性）

（4.2.3.1.5：SP11-5 試験、参考資料）

（4.2.3.1.6：SP11-8 試験、参考資料）

（4.2.3.1.7：[redacted]384 試験、参考資料）

臨床では本剤を 2 段階に速度を変化させて点滴静注し、2 段階目の投与中に中性子線を照射する。本剤を臨床適用経路である静脈内投与すると速やかに C_{max} に達する（0.083 時間）ことから、少しでも臨床と類似した条件で試験を実施するため、投与経路を皮下投与とした（皮下投与時の t_{max} は 0.5～1 時間、2.6.4.1 参照）。マウスへの照射体系については、予備検討結果 [1)] を基に脳及び頭頸部への中性子線照射時における BNCT の安全性を評価するため、頭部への熱中性子線量を可能な限り増幅させる照射体系を設定した。また、照射時間は予備検討の結果（SP11-5 及び SP11-8 試験）、雌雄マウスに本薬の 1000 mg/kg を単回皮下投与したときの概略の致死照射時間が 40～42.5

分であったことから、40 分及び 30 分照射の 2 群を設定した。なお、1000 mg/kg-40 分照射時の皮膚及び脳線量はそれぞれ約 12 及び 9 Gy-Eq に相当する（臨床における予定最大平均皮膚及び全脳線量はそれぞれ 9 及び 2.25 Gy-Eq）。

BALB/c マウス（雌雄各 18 又は 24 匹/群）に本剤の 0（媒体）、500 及び 1000 mg/kg を単回皮下投与した後、無麻酔下で保定器（マウス封入管）に入れ、フッ化リチウム板に固定した。BNCT30 により中性子線を 30 又は 40 分間（対照群は 0 又は 40 分間）頭部を目標に単回照射し（図 2.6.6-1）、施行後 4、8、15 又は 29 日（投与日=1 日）に剖検して、脳及び頭頸部を中心として全身毒性を調べた。また、小核試験を本試験に組み入れて実施した（小核試験については 2.6.6.4.2.2（1）に記載）。群構成を表 2.6.6-2 に示した。

図 2.6.6-1　BNCT30 を用いたマウスに対する照射体系

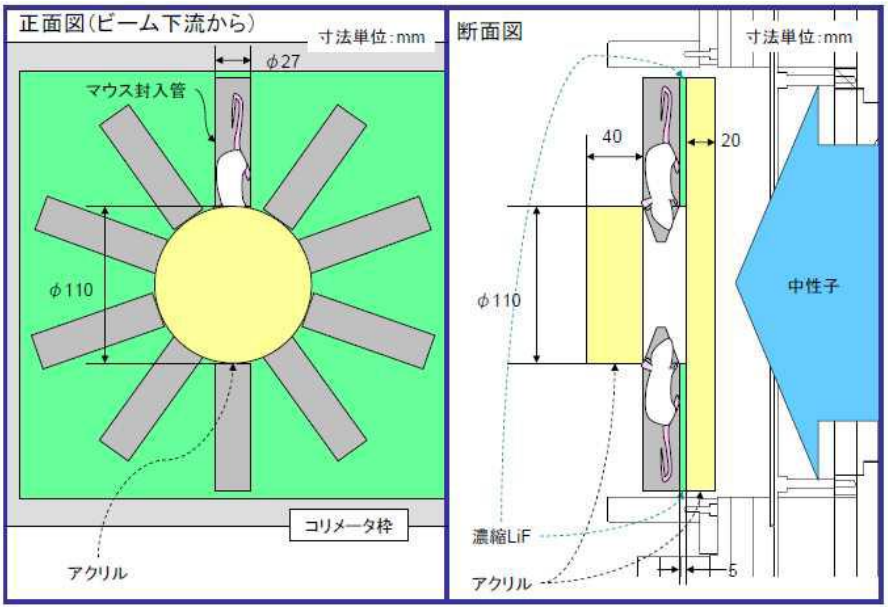


表 2.6.6-2　マウスの単回 BNCT 施行毒性試験（急性期毒性）の群構成

投与物質	投与量（mg/kg）	中性子線照射時間（分）[a]	動物数（雌雄各）			
			4 日剖検	8 日剖検	15 日剖検	29 日剖検
媒体	0	0	6	6	6	6
		40	6	6	6	-
SPM-011 製剤	500	30	6	6	6	-
		40	6	6	6	-
	1000	30	6	6	6	6
		40	6	6	6	6

a　中性子線照射時間は、加速器が陽子ビーム電流 1 mA で稼動時の照射量として記載。

結果を 2.6.7.5.B-1 に示した。雄の 500 mg/kg-40 分照射並びに 1000 mg/kg-30 分及び-40 分照射群、雌の 1000 mg/kg-40 分照射群で、施行後 10～12 日に死亡が認められた。死亡数は雄の 500 mg/kg-40 分照射群で 2 例、1000 mg/kg-30 分照射群で 1 例及び 1000 mg/kg-40 分照射群で 7 例であり、雌の

1000 mg/kg-40 分照射群では 3 例であった（表 2.6.6-3）。1000 mg/kg-40 分照射群の雌 1 例では、施行後 11 日に運動性の低下、円背位、眼漏及び閉眼が認められ、翌日死亡した。そのほかの動物には一般状態の異常は認められなかった。死亡例では、体重、摂餌・摂水量の減少、胸骨及び大腿骨骨髄の造血細胞減少、胸腺、脾臓、顎下リンパ節の萎縮、舌粘膜上皮の変性・壊死、卵巣、子宮及び膣の萎縮が認められた。死因は舌粘膜上皮の変性・壊死により、摂餌・摂水不良に起因した状態悪化と考えられた。

表 2.6.6-3　マウスの単回 BNCT 施行毒性試験（急性期毒性）の死亡数

群	雄	雌
媒体非照射群（雌雄各 24 匹）	0	0
媒体 40 分照射群（雌雄各 18 匹）	0	0
500 mg/kg-30 分照射群（雌雄各 18 匹）	0	0
500 mg/kg -40 分照射群（雌雄各 18 匹）	2	0
1000 mg/kg -30 分照射群（雌雄各 24 匹）	1	0
1000 mg/kg -40 分照射群（雌雄各 24 匹）	7	3

媒体 40 分照射群では、中性子線照射による影響として、施行後 4 日に体重及び摂餌・摂水量の低値がみられ、血液学的検査で血小板数、白血球数、リンパ球数、好中球数、単球数及び好酸球数の低値、血液生化学的検査でビリルビンの高値、器官重量で胸腺、脾臓及び精巣重量の低値が認められた。病理組織学的検査では胸骨及び大腿骨骨髄の造血細胞減少、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節及びパイエル板の萎縮、小・大腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸及び結腸）の陰窩部粘膜上皮の再生が認められた。その後、体重、摂餌量及び摂水量が施行後 8 日、その他の変化も施行後 15 日には回復した。また、施行後 8 日以降で精巣の精子形成阻害が認められた。

BNCT 施行（本剤投与+中性子線照射）群では、投与量及び中性子線照射時間に依存して、体重減少及び摂餌・摂水量の低値がみられ、血液学的検査で血小板数、白血球数、リンパ球数、好中球数、単球数及び好酸球数の低値、血液生化学的検査でビリルビンの高値、器官重量で胸腺、脾臓及び精巣重量の低値が認められた。病理組織学的検査では胸骨及び大腿骨骨髄の造血細胞減少、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節及びパイエル板の萎縮、小・大腸の陰窩部粘膜上皮の再生が観察された。さらに 500 mg/kg-40 分照射群、1000 mg/kg-30 分照射群及び 1000 mg/kg-40 分照射群で舌粘膜上皮の変性・壊死、1000 mg/kg-40 分照射群で雌性生殖器（卵巣、子宮及び膣）に萎縮が認められた。また、施行後 8 日以降に 1000 mg/kg-40 分照射群の雄で精巣に精子形成阻害、施行後 29 日に 1000 mg/kg-30 分照射群及び 1000 mg/kg-40 分照射群の雌雄全例で眼に白内障が認められた。

以上より、被験物質投与後に頭部に中性子線照射を行った場合、体重、摂餌・摂水量の減少、消化器系及びリンパ・造血系への障害は投与量及び中性線照射時間に依存して増強されたが、回復傾向を示した。また、眼及び精巣に遅発性の障害が惹起される可能性が示唆された。30 分中性子線照射時の概略の致死量は雄 1000 mg/kg、雌 1000 mg/kg 超であり、40 分中性子線照射時の概略の致死量は雄 500 mg/kg、雌 1000 mg/kg であった。

2.6.6.2.2.2　マウスの単回 BNCT 施行毒性試験（長期毒性）

（4.2.3.1.8：[redacted]417 試験、参考資料）

BALB/c マウス（雌雄各 18 又は 36 匹/群）に本剤の 0（媒体）、500 及び 1000 mg/kg を単回皮下投与した後、無麻酔下で保定器に入れ、フッ化リチウム板に固定して BNCT30 により中性子線を 30 又は 40 分間（対照群は 0 又は 40 分間、500 mg/kg 群は 40 分間）頭部を目標に単回照射した。施行後 90、150 又は 180 日（投与日=1 日）に剖検して、脳及び頭頸部並びに眼及び生殖器への影響の転機を中心に全身毒性を調べた。群構成を表 2.6.6-4 に示した。

表 2.6.6-4　マウスの単回 BNCT 施行毒性試験（長期毒性）の群構成

投与物質	投与量（mg/kg）	中性子線照射時間（分）[a]	動物数		
			90 日剖検	150 日剖検	180 日剖検
媒体	0	0	雄 3、雌 6	雌 3	雄 15、雌 9
		40	雄 6、雌 6	雌 3	雄 12、雌 9
SPM-011 製剤	500	40	雄 4、雌 6	雄 4、雌 4	雄 10、雌 8
	1000	30	雄 5、雌 4	雄 4、雌 4	雄 9、雌 10
		40	雄 10、雌 12	雄 12、雌 11	雄 14、雌 13

a　中性子線照射時間（分）は、加速器が陽子ビーム電流 1 mA で稼動時の照射量として記載。

結果を 2.6.7.5.B-2 に示した。死亡が雄では 500 mg/kg-40 分照射並びに 1000 mg/kg-30 分及び-40 分照射群、雌では 1000 mg/kg-30 分及び-40 分照射群で、施行後 10～14 日（早期）及び 51～94 日（晩期）に認められた。死亡数は雄では 500 mg/kg-40 分照射群で 9 例（早期死亡：8 例、晩期死亡：1 例）、1000 mg/kg-30 分照射群で 12 例（早期死亡：8 例、晩期死亡：4 例）及び 1000 mg/kg-40 分照射群で 34 例（早期死亡：34 例）みられ、雌では 1000 mg/kg-30 分照射群で 1 例（晩期死亡）及び 1000 mg/kg-40 分照射群で 28 例（早期死亡：21 例、晩期死亡：7 例）認められた（表 2.6.6-5）。死亡例の病理組織学的検査では、本剤投与及び中性子腺照射の影響として骨髄造血細胞の中等度～極めて重度の減少、免疫系器官（胸腺、脾臓、リンパ節）の軽度～極めて重度のび慢性萎縮、早期死亡ではさらに中等度～極めて重度の舌粘膜上皮変性／壊死が認められた。晩期死亡例では、早期死亡例と比較して造血系及び免疫系器官への影響は減弱し、舌の異常は認められなかった。病理組織学的所見より、死因は本剤投与及び中性子線照射の影響による全身状態の悪化が考えられ、施行後 51～94 日の死亡例の死因は、免疫抑制による状態悪化が継続していたことによると推察された。

表 2.6.6-5　マウスの単回 BNCT 施行毒性試験（長期毒性）の死亡数

群	早期（施行後 10～14 日）死亡数		晩期（施行後 51～94 日）死亡数	
	雄	雌	雄	雌
媒体非照射群（雌雄各 18 匹）	0	0	0	0
媒体 40 分照射群（雌雄各 18 匹）	0	0	0	0
500 mg-40 分照射群（雌雄各 18 匹）	8	0	1	0
1000 mg-30 分照射群（雌雄各 18 匹）	8	0	4	1
1000 mg-40 分照射群（雌雄各 36 匹）	34	21	0	7

500 mg/kg-40 分照射並びに 1000 mg/kg-30 分及び-40 分照射群では、施行後約 2 週間以内に発現する死亡、体重増加抑制、摂餌量の低下、一般状態の異常（眼漏、閉眼、円背位）などの影響のほかに、施行後 43 日ごろより体重増加抑制、摂餌・摂水量の低下、死亡を伴う遅発性の影響があることが明らかとなった。死亡はほぼ施行後 80 日までには収まり、施行後 95 日以降は施行後 180 日の観察期間終了まで死亡例はみられなかったが、体重及び摂餌・摂水量の低値が継続してみられたことから、完全には回復しなかった。また、施行後 99 日以降に眼球白濁が観察された。

媒体 40 分照射群においては、一般状態観察で死亡並びに眼漏、閉眼、円背位及び眼球白濁などの異常は認められず、さらに体重及び摂餌・摂水量の推移から、本剤投与群と比較して影響は軽微であった。

施行後 91 及び 181 日の血液学的検査では、本剤投与及び中性子照射によると判断できる明らかな影響は認められなかった。血液生化学的検査では、主に雌にアミラーゼ活性及びトリグリセリドの低値並びに総コレステロールの高値が認められたが、用量・照射時間の増加に伴う程度の変化は明確でなかった。

一般状態観察又は剖検で媒体群を含む全ての照射群に眼球白濁が観察され、本剤投与群では時間の経過とともに程度が増強された。病理組織学的検査では、媒体非照射群の雌雄にも軽度な白内障が認められていることから、本剤投与及び中性子線照射は自然発生性の白内障の発現を増強すると考えられた。

器官重量では、媒体群を含む全ての照射群で卵巣重量の低値がみられ、病理組織学的検査では施行後 90～180 日の剖検例の媒体 40 分照射群及び 1000 mg/kg-40 分照射群で（500 mg/kg-40 分照射及び 1000 mg/kg-30 分照射群では検査せず）、卵胞数減少が重度又は極めて重度に認められた。卵巣の変化に付随して、子宮及び膣の萎縮も認められた。媒体 40 分照射群では精巣、500 mg/kg-40 分照射並びに 1000 mg/kg-30 分及び-40 分照射群では顎下腺、脾臓、腎臓、心臓、肝臓及び胸腺重量の低値がみられたが、顎下腺（腺房萎縮）以外に重量の低値を反映する本剤投与及び中性子腺照射の影響を疑わせる病理組織学的変化は認められなかった。したがって、これら器官重量の低値は、免疫抑制による全身状態の悪化に起因すると考えられるものの、施行後 180 日には器質的変化はみられなかったことから、回復傾向にあると判断された。

中性子線 40 分照射時の概略の致死量は雄 500 mg/kg、雌 1000 mg/kg であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ラットの 2 週間静脈内投与毒性試験

（4.2.3.2.1：[redacted]0770 試験、評価資料）

SD ラット（雌雄各 10 匹/群）に本薬の 0（生理食塩液）、0（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール）、250、500 又は 1000 mg/kg/日を 1 mL/kg/分の速度で 2 週間反復静脈内投与した。陰性対照群、媒体対照群及び高用量群では回復性試験に雌雄各 6 匹を追加し、投与期間終了後に 2 週間の休薬期間を設けた。また、各本薬投与群には雌雄各 3 匹/群のサテライト群を設け、血漿中ボロファラン（^{10}B）濃度を測定した。一般状態観察、体重・摂餌量測定、眼科的検査、血液学・血液生化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

本試験の投与量は、ラットの単回静脈内投与毒性試験（2.6.6.2.1.1）において、最高用量である 1000 mg/kg で毒性変化が認められなかったことから、1000 mg/kg/日を高用量に設定し、以下公比 2 で減じて中用量及び低用量を設定した。

結果を 2.6.7.7.A に示した。曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）は、用量比よりやや低いものの投与量に依存した増加を示し、明らかな性差及び反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。

500 mg/kg/日群の雄 1 例が投与 8 日の投与終了後 2～4 時間の観察時に眼球蒼白及び痙攣が観察された後に死亡した。しかしながら、前日まで一般状態、体重及び摂餌量に異常はみられていないこと、剖検及び病理組織学的検査においても異常は観察されなかったこと、かつ 1000 mg/kg/日群に重篤な症状（痙攣、死亡等）は認められなかったことから、被験物質投与との関連性は極めて低いものと判断した。1000 mg/kg/日群の雌雄で活動性低下が投与 11～14 日に認められ、250 mg/kg/日群の雄を除く本薬投与群で着色尿（尿中に白い浮遊物）が投与 10 日以降に散見された。いずれの変化も休薬により回復した。

媒体対照群と比較して体重の高値が、250 及び 500 mg/kg/日群の雌でそれぞれ投与 8～14 日及び投与 4～14 日にみられ、低値が 1000 mg/kg/日群の雄で投与 8 日より休薬期間を通じて認められた（休薬 4 日以降は順調な体重増加を示した）。媒体対照群と比較して摂餌量の低値が、1000 mg/kg/日群の雄では投与 8～18 日（休薬 4 日）に、同群の雌では投与 14 日にみられ、摂餌量の高値が 250 及び 500 mg/kg/日群の雌で投与 4～14 日に認められた。

眼科的検査では、500 及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で対光反射不能（無照明下で散瞳しない）が認められた。対光反射不能がみられた動物のうち、散瞳剤を点眼した動物では散瞳剤の効力がなくなった後の検査で全例に対光反射が確認された。

血液学的検査では、1000 mg/kg/日群の雌雄で網状赤血球率の低値がみられ、1000 mg/kg/日群の雄で好中球比の低値が認められた。回復群では、雄のみ（1000 mg/kg/日群）に網状赤血球率の高値が認められた。血液生化学的検査では、1000 mg/kg/日群の雌雄でアルカリホスファターゼの低値がみられ、500 mg/kg 群の雌及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で無機リンの低値が認められた。尿検査では、500 mg/kg/日以上の群の雌雄で浸透圧の低値が、500 mg/kg/日以上の群の雄及び 1000 mg/kg/日群の雌で比重の低値が認められた。

器官重量では、1000 mg/kg/日群の雌で子宮重量の低値がみられ、同群の雄では肝臓重量の低値が認められた。また、動物の状態悪化に伴う二次的な変化として、1000 mg/kg/日群の雌で胸腺重量の低値が認められた。剖検では、1000 mg/kg/日群の雌 1 例で前胃粘膜の褐色点が認められた。

病理組織学的検査では、乳腺、卵巣、膣、子宮、肝臓及び顎下腺に毒性学的意義を有すると考えられる変化が認められた。乳腺では 250 mg/kg/日以上の群の雌全例で軽度の小葉過形成がみられ、1000 mg/kg/日群の雄 7 例で軽度の雌性化［雌型（管状胞状）への形態変化］が認められた。卵巣では、250、500 及び 1000 mg/kg/日群のそれぞれ 7、9 及び 9 例に軽度な黄体肥大がみられ、膣では 250、500 及び 1000 mg/kg/日群のそれぞれ 4、7 及び 9 例に粘膜上皮の軽度な粘液変性が認められた。さらに、子宮では、250 及び 500 mg/kg/日群のそれぞれ 1 及び 3 例に内膜の軽度増生（ひだ状上皮の出現）が認められた。肝臓では、1000 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 4 例で臓側面に限局した巣状壊死が認められた。顎下腺では、250 mg/kg/日群の雄 5 例及び雌 2 例、500 mg/kg/日群の雄 8 例及び雌 4 例、1000 mg/kg/日群の雌雄全例で軽度又は中等度の腺房細胞肥大が認められた。回復群（1000 mg/kg/日群）では、3 例にみられた軽度な黄体肥大を除き、上述したいずれの所見も認められなかった。

以上のほか、1000 mg/kg/日群では動物の状態悪化に伴う二次的な変化として、雌雄各 3 例で胸腺皮質の軽度萎縮、雄 4 例及び雌 2 例で大腿骨及び胸骨骨髄の軽度造血低下、5 例で子宮内膜の軽度萎縮が認められた。剖検で前胃粘膜の褐色点がみられた 1000 mg/kg/日群の雌 1 例では、前胃粘膜に軽度な潰瘍が認められた。

なお、媒体対照群では、媒体投与に起因した毒性変化は認められなかった。

以上のように、被験物質投与に関連すると考えられる変化として、雌雄に活動性低下、摂餌量の低値を伴う体重の低値、対光反射不能、又は乳腺、雌性生殖器、肝臓もしくは顎下腺の組織学的変化が認められた。250 mg/kg/日以上の群の雄では顎下腺の軽度／中等度な腺房細胞肥大がみられ、同投与量群の雌では、顎下腺の軽度／中等度な腺房細胞肥大に加え、着色尿、プロラクチンの上昇に関連すると考えられる体重及び摂餌量の高値、生殖器の病理組織学的変化などが認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 250 mg/kg/日未満と推定された。

2.6.6.3.2 ラットの 4 週間静脈内投与毒性試験

（4.2.3.2.2：[redacted]0595 試験、評価資料）

SD ラット（雌雄各 10 匹/群）に本薬の 0（生理食塩液）、0（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール）、125、250 又は 500 mg/kg/日を約 1 mL/kg/分の速度で 4 週間反復静脈内投与した。また、各本薬投与群には雌雄各 6 匹/群のサテライト群を設け、血漿中ボロファラン（^{10}B）濃度を測定した。一般状態観察、体重・摂餌量測定、眼科的検査、血液学・血液生化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。さらに、小核誘発能に関する試験を本試験に組み込んで実施したが、方法及び結果については 2.6.6.4.2.1（1）に記載した。

本試験の投与量は、ラットの 2 週間反復静脈内投与試験（2.6.6.3.1）の結果から、明らかな毒性兆候が発現すると考えられる 500 mg/kg/日を高用量に設定し、以下公比約 2 で減じて中用量及び低用量を設定した。

結果を 2.6.7.7.B に示した。曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）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明らかな蓄積性は認められなかった。

投与期間を通じて、死亡又は瀕死動物は認められなかった。一般状態の異常として、500 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で投与期間中に被毛の汚れがみられ、雌 1 例では一時的に削痩も認められた。

これらの例では、ほぼ同時期に体重や摂餌量の減少がみられ、同群の雄については、約半数例で体重や摂餌量の減少が認められた。しかし、いずれも投与期間中に回復した。

骨髄への影響として、血液学的検査で 250 mg/kg/日群の雌及び 500 mg/kg/日群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、250 mg/kg/日以上の雄で白血球数又は好酸球比の低値が認められ、病理組織学的検査において 250 mg/kg/日以上の雌雄で大腿骨骨髄に、500 mg/kg/日群の雌雄で胸骨骨髄に造血低下が認められた。また、500 mg/kg/日群の雌雄では、骨髄の造血低下の代償性変化と考えられる脾臓における赤芽球系細胞の髄外造血亢進が認められた。

腎臓への影響として、尿検査で 250 mg/kg/日群の雄でナトリウム及びクロールの低値、並びに 500 mg/kg/日群の雄でカリウム及びクロールの低値が認められ、病理組織学的検査において 250 mg/kg/日以上の群の雄で腎乳頭先端部の限局性間質浮腫が認められた。

生殖器への影響として、器官重量では 125 mg/kg/日以上の群で卵巣及び子宮重量の低値がみられ、剖検では 250 及び 500 mg/kg/日群で精嚢の小型化、500 mg/kg/日群で前立腺の小型化が認められた。病理組織学的検査において 125 mg/kg/日以上の群で卵巣黄体肥大、子宮内膜増生（ひだ状上皮の出現）及び膣粘膜上皮の粘液変性がみられ、乳腺では 125 mg/kg/日以上の群の雄で雌性化、雌で小葉過形成が認められた。また、雄では、250 mg/kg/日以上の群で精巣の精母細胞の変性及び精嚢の萎縮、500 mg/kg/日群で前立腺の萎縮、精巣上体管腔内の精子数減少及び細胞残屑が認められた。

全ての被験物質投与群の雌雄で顎下腺重量の低値が認められ、さらに 125 mg/kg/日以上の群の雌で血清アミラーゼの高値、500 mg/kg/日群の雄で血清アミラーゼの低値がみられ、顎下腺の病理組織学的検査で 250 mg/kg/日以上の群の雌雄で腺房細胞肥大が認められた。125 mg/kg/日群では、顎下腺に器質的変化がみられなかったことから、毒性学的意義は乏しいと判断した。また、500 mg/kg/日群の雌雄で十二指腸粘膜上皮の再生及び粘膜固有層への好中球浸潤が認められた。

そのほか、血液生化学的検査において、500 mg/kg/日群の雄で ALT、尿素窒素、グルコース、総蛋白質、α1 グロブリン比及び濃度、カルシウムの低値、並びにクロールの高値がみられ、雌で無機リンの低値が認められた。また、125 mg/kg/日以上の群の雄で総コレステロール及びリン脂質の高値がみられ、250 及び 500 mg/kg/日群の雌でリン脂質の高値、500 mg/kg/日群の雌でトリグリセリドの高値が認められたが、以上の変化は 500 mg/kg/日群の雄を除き、個別値はいずれも生理的変動範囲内の軽度な変化であることから、毒性学的意義は乏しいと判断した。

なお、媒体対照群では、媒体投与に起因した毒性変化は認められなかった。

以上のように、250 mg/kg/日以上の雄、125 mg/kg/日以上の雌で生殖器の組織学的変化が認められ、125 mg/kg/日以上の雌雄で乳腺、250 mg/kg/日以上の雌雄で骨髄や顎下腺、雄で腎臓、さらに 500 mg/kg/日の雌雄で十二指腸に組織学的変化が認められた。したがって、無毒性量は雌雄ともに 125 mg/kg/日未満と推定された。

2.6.6.3.3 イヌの 2 週間静脈内投与毒性試験

（4.2.3.2.3：[redacted]0773 試験、評価資料）

ビーグル犬（雌雄各 3 匹/群）に本薬の 0（生理食塩液）、0（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール）、250、500 又は 1000 mg/kg/日を約 1 mL/kg/分の速度で 2 週間反復静脈内投与した。陰性対照群、

媒体対照群及び高用量群では回復性試験に雌雄各 2 匹を追加し、投与期間終了後に 2 週間の休薬期間を設けた。各被験物質投与群では初回及び最終投与時に血漿中ボロファラン（^{10}B）濃度を測定した。一般状態観察、体重・摂餌量測定、眼科的検査、心電図検査、血液学・血液生化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

本試験の投与量は、イヌの単回静脈内投与毒性試験（2.6.6.2.1.3）において、最高用量の 1000 mg/kg においても毒性変化が認められなかったことから、高用量に 1000 mg/kg を設定し、以下公比約 2 で減じて中用量及び低用量を設定した。

結果を 2.6.7.7.C に示した。初回及び最終投与時とも投与量の増加に伴う血漿中ボロファラン（^{10}B）濃度の増加が認められたが、曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）の増加の程度は用量比より小さく、特に 500 及び 1000 mg/kg/日群間の増加の程度は小さかった。反復投与により、250 及び 500 mg/kg/日群の曝露量は明らかな増加を示したが、1000 mg/kg/日群の雄の増加の程度は 500 mg/kg/日以下の群と比較して緩やかであり、同群の雌では初回投与時よりも下回った。なお、初回及び最終投与時を通じて、曝露量に明らかな性差は認められなかった。

投与期間を通じて、死亡例は認められなかった。一般状態観察では、500 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 14 日に右眼の瞬膜弛緩が認められた。1000 mg/kg/日群の雌雄の各 2 例で投与 3 日以降に縮瞳又は瞬膜弛緩がみられたが、瞬膜弛緩は一過性で消失する傾向にあった。また、同群の雌 1 例では投与 4 及び 5 日に眼球混濁も認められた。

各本薬投与群の雌雄のほぼ全例で投与 8 日以降に体重増加抑制が認められた。しかしながら、投与期間中の体重増加量を媒体対照群と比較するとその差はわずかであったことから、この体重増加抑制は軽微な変化であると判断した。摂餌量に変化は認められなかった。

眼科的検査では、250 mg/kg/日以上の群の雌雄全例で縮瞳が確認された。その程度は投与量の増加に伴い強く発現しており、1000 mg/kg/日群では対光反射が認められなかった。また、250 及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で限局性の角膜混濁がみられたが、陰性対照群で認められた自然発生性の角膜混濁との明らかな違いはなかった。

心電図検査、血液学・血液生化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査では、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。また、媒体対照群では、媒体投与に起因した毒性変化は認められなかった。

回復群では、投与期間中にみられた体重増加抑制は、1000 mg/kg/日群の雌雄とも休薬開始時から消失し、回復期間を通じて順調な体重増加が認められた。投与期間中にみられた眼の変化は、一般状態観察では全て消失し、眼科的検査では角膜混濁を除いて消失していることが確認された。角膜混濁については、いずれの個体も投与 2 週時と比較すると変化の程度が軽減する傾向を示した。

以上のように、250 mg/kg/日以上の雌雄に縮瞳及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 250 mg/kg/日未満と推定された。

2.6.6.3.4 イヌの 4 週間静脈内投与毒性試験

（4.2.3.2.4：[redacted]0594 試験、評価資料）

ビーグル犬（雌雄各 3 匹/群）に本薬の 0（生理食塩液）、0（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール）、125、250 又は 500 mg/kg/日を約 1 mL/kg/分の速度で 4 週間反復静脈内投与した。各被験物質投与群では初回及び最終投与時に血漿中ボロファラン（^{10}B）濃度を測定した。一般状態観察、体重・摂餌量測定、眼科的検査、心電図検査、血液学・血液生化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

本試験の投与量は、イヌの 2 週間静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.3）の結果から、明らかな毒性兆候が発現すると考えられる 500 mg/kg/日を高用量に設定し、以下公比約 2 で減じて中用量及び低用量を設定した。

結果を 2.6.7.7.D に示した。投与期間を通じて、死亡及び瀕死例の発現は認められなかった。一般状態の異常として、500 mg/kg/日群の雄 2 例で縮瞳及び傾眠がみられ、同群の雌 1 例で振戦が認められた。これらの変化はいずれも投与中期以降に発現し、縮瞳や振戦は発現から投与期間終了時まで継続的に観察され、傾眠は散発的に認められた。また、125 mg/kg/日以上の群の雌雄で軟便が散見され、500 mg/kg/日群で発現頻度が高い傾向を示した。軟便は、本試験の馴化期間中にも観察され、正常なイヌにも認められる変化ではあるが、250 mg/kg/日以上の群の雄及び 500 mg/kg/日群の雌では、軟便に起因すると考えられる体重への影響が認められていることから、毒性所見と判断した。

眼科学的検査では、縮瞳による影響と考えられる対光反射の消失が 500 mg/kg/日群の雄 1 例で認められた。

血液生化学的検査では 500 mg/kg/日群の雄でリン脂質及びトリグリセリドの高値がみられ、尿検査では 250 及び 500 mg/kg/日群の雌雄で尿ケトン体の陽性反応（+）が認められた。

器官重量では、500 mg/kg/日群の雄で肝臓重量の高値、125 mg/kg/日以上の群で子宮重量の低値が認められた。病理組織学的検査では、250 mg/kg/日群の雌 1 例、500 mg/kg/日群の雌 2 例で子宮の萎縮が認められた。

摂餌量、心電図、血液学的検査及び剖検では、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。また、媒体対照群では、媒体投与に起因した毒性変化は認められなかった。

TK 試験では、曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）は初回及び最終投与時とも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明らかな蓄積性は認められなかった。

以上のように、500 mg/kg/日の雌雄で神経症状、250 mg/kg/日以上の雄及び 500 mg/kg/日の雌で体重増加抑制がみられ、500 mg/kg/日の雄で血清脂質の高値が認められた。また、雌の 125 mg/kg/日以上の群で子宮重量の低値、250 mg/kg/日以上の群で子宮萎縮が認められた。したがって、無毒性量は雄 125 mg/kg/日、雌 125 mg/kg/日未満と推定された。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞（CHL 線維芽細胞）を用いた染色体異常試験、並びにラットを用いた小核試験を実施した。なお、ラットの小核試験は、ラットの 4 週間

反復投与毒性試験（2.6.6.3.2）に組み込んで実施した。また BNCT のマウスを用いた小核試験をマウスの単回 BNCT 施行毒性試験（2.6.6.2.2.1）に組み込んで実施した。

2.6.6.4.1 *In Vitro* 試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

（4.2.3.3.1-1：[redacted]0864 試験、評価資料）

ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvr*A）を用い、代謝活性化系（S9 mix）非存在下及び存在下でプレインキュベーション法により本薬の復帰突然変異誘発性を検討した。用量設定試験は 5、15、50、150、500、1500 及び 5000 μg/plate の 7 用量で実施し、本試験は用量設定試験の結果から 313、625、1250、2500 及び 5000 μg/plate の 5 用量で実施した。

結果を 2.6.7.8.A に示した。最高用量の 5000 μg/plate においても、S9 mix の有無にかかわらず、いずれの試験菌株においても生育阻害は認められず、被験物質処理群における復帰変異コロニー数は陰性対照値の 2 倍未満であった。また、S9 mix の有無にかかわらず、いずれの被験物質濃度においてもプレート上に沈殿は認められなかった。用量設定試験及び本試験により再現性が確認された。

以上の結果から、本試験条件下において本薬の変異原性は陰性であると判断した。

2.6.6.4.1.2 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験

（4.2.3.3.1-2：[redacted]0865 試験、評価資料）

雌チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株（CHL/IU）を用い、S9 mix 存在下又は非存在下での短時間処理法（6 時間処理後、18 時間の回復培養）、及び S9 mix 非存在下での連続処理法 24 時間処理により、本薬の染色体異常誘発作用を検討した。細胞増殖抑制試験では、いずれの処理条件においても最高濃度の 5000 μg/mL まで 50%以上の細胞増殖抑制がみられなかったことから、染色体異常試験では各処理条件について 1250、2500 及び 5000 μg/mL の 3 濃度を設定した。

結果を 2.6.7.8.B に示した。いずれの処理条件のいずれの被験物質処理群においても、処理開始時及び終了時に、被験物質の沈殿が認められたが、50%以上の細胞増殖抑制は認められなかった。染色体異常を有する細胞の出現頻度は、いずれの処理条件のいずれの被験物質処理群においても 5%未満であった。

以上の結果から、本試験条件下において、本薬の CHL/IU 細胞に対する染色体異常誘発性は陰性と判断した。

2.6.6.4.2 *In Vivo* 試験

本薬の末梢血小核誘発能をラットの 4 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.2）に、BNCT の骨髄小核誘発能をマウスの単回 BNCT 施行試験（2.6.6.2.2.1）に組み込んで検討した。

2.6.6.4.2.1　ボロファラン（^{10}B）

（1）　ラット末梢血小核試験

（4.2.3.2.2：[redacted]0595 試験、評価資料）

SD ラット（雄 5 匹/群）に本薬の 0（生理食塩液）、0（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール）、125、250 又は 500 mg/kg/日を 4 週間反復静脈内投与した（2.6.6.3.2 参照）。また、陽性対照物質である cyclophosphamide monohydrate（CP）の 20 mg/kg を雄 5 匹の SD ラットに計画解剖日の前々日（第 27 日）に単回経口投与した。採取した血液（約 0.1 mL）と約 0.3 mL の 10 v/v%リン酸緩衝ホルマリンを血液が凝固しないよう攪拌・混合して室温に保存し、標本観察の直前に、ホルマリン固定血液とアクリジン・オレンジ染色液（500 μg/mL）を 1：1 で混合して染色してスライドグラスに伸展した。スライド標本は蛍光顕微鏡下で、個体ごとに全赤血球［幼若（多染性）赤血球（IE）及び成熟赤血球］2000 個あたりの IE 数を計数するとともに、IE 4000 個あたりの小核を有する幼若赤血球（MNIE）数を計数して、出現率を求めた。

結果を 2.6.7.9.A に示した。被験物質群では有意な小核の誘発は認められず、小核の出現頻度は陰性対照群と同等であったことから、本試験条件下において、本薬の小核誘発性は陰性と判定され、染色体異常誘発作用を有していないものと結論した。

2.6.6.4.2.2　BNCT

（1）　マウス骨髄小核試験

（4.2.3.1.7：[redacted]384 試験、参考資料）

BALB/c マウス（雌雄各 18 又は 24 匹/群）に本剤の 0（媒体）、500 及び 1000 mg/kg を単回皮下投与した後、無麻酔下で保定器に入れ、フッ化リチウム板に固定して BNCT30 により中性子線を 30 又は 40 分間（対照群は 0 又は 40 分間）頭部に単回照射した（2.6.6.2.2.1 参照）。施行後 4、8、15 又は 29 日の剖検時に大腿骨骨髄を採取して、5 分間遠心して集めた細胞をスライドグラスに塗抹・乾燥させ、メタノール固定した各個体 3 又は 5 枚の骨髄塗抹標本を作製し、観察日にアクリジン・オレンジ蛍光染色して IE を 1 個体あたり 2000 個観察し、MNIE 数を計数して出現率を求めた。また、全赤血球をおよそ 1000 個観察することにより、全赤血球に占める IE の割合を算出した。

結果を 2.6.7.9.B に示した。媒体 40 分照射群では、統計学的に有意ではなかったが媒体未照射群に比べ、雌雄ともに投与 4 及び 8 日で MNIE 出現率の高値、投与 4 日で IE 率の低値が認められた。本剤照射群では、いずれの群においても MNIE 出現率の高値及び IE 率の低値が認められた。これらの変化は、投与量及び照射時間に依存した増強傾向を示し、その後、施行後の日数の経過に伴い回復傾向がみられ、施行後 29 日ではほぼ回復した。

なお、中性子線は X 線やγ線等と同様に染色体異常を誘発する物理的変異原であることが知られている[2)]。

2.6.6.5　がん原性試験

本薬は単独では抗腫瘍効果を示さないが、臨床においては抗悪性腫瘍に対する BNCT に適用され、単独投与されることは予定されておらず、かつ BNCT は通常単回施行（本剤も単回投与）で

あり、本剤が長期にわたり投与されることはない。また、本薬のラット及びイヌにおける反復投与毒性試験において前がん病変は観察されず、本薬は遺伝毒性を有していないことが示されており、米国労働安全衛生局（OSHA）及び米国国家毒性プログラム（NTP）の発がん性物質リストに記載がなく、国際がん研究機関（IARC）の発がん性物質リストにも該当していない。さらに、本薬は長期間組織に停滞しないことが明らかとなっている（投与後 168 時間における組織中分布率は 4.9%、2.6.4.4.3 参照）。

マウスを用いた単回 BNCT 施行毒性試験に組み込んで実施したマウス骨髄小核試験（2.6.6.4.2.2 参照）により BNCT 施行による遺伝毒性を検討した結果、本剤を用いた BNCT は遺伝毒性のリスクを有すると考えられるものの、本薬/BNCT の臨床使用における目的は進行がん患者の治療である。

以上より、本薬は発がん性が懸念される薬物ではないと考えられること、また本剤を用いた BNCT は進行がん患者の治療に通常単回施行で使用されることから、「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス」（平成 9 年 4 月 14 日 薬審発 315 号）及び「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（平成 22 年 6 月 4 日薬食審査発 0604 第 1 号）に鑑みて、がん原性試験は実施しなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

本剤は進行がん患者の治療を目的とした BNCT に適用され、単独で使用することは予定していないことから、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（平成 22 年 6 月 4 日 薬食審査発 0604 第 1 号）に鑑み、本剤の胚・胎児発生に関する試験を実施した。本薬は投与後 168 時間でも組織中に残留したことから（2.6.4.4.3 参照）、本試験では分娩群を設けて周産期及び出生児の発生に及ぼす影響についても評価した。

なお、実施したラットの胚・胎児発生及び出生児の発生に関する試験で発生毒性（発育遅延）が認められたこと及び以下の根拠に基づき、第二種の動物種での試験は実施しなかった。

① 母動物に高用量のホウ素（ホウ酸として）を経口投与した新生児では、低体重、先天異常及び発達遅延が生じることが知られている [3)]。

② BNCT の骨髄小核試験（2.6.6.4.2.2）において回復性を示したものの染色体異常誘発作用が認められた。

③ マウスの単回 BNCT 施行毒性試験（2.6.6.2.2）で傷害のみられた組織が、ベルゴニー・トリボンドーの法則（分裂頻度の高い細胞、若い細胞系、機能的及び形態的に未分化な細胞であるほど放射線感受性が高い）により放射線感受性が高い又はやや高いとされている組織（舌・消化管粘膜上皮、骨髄造血系細胞、性腺）であったことを考慮すると、中性子線は放射線療法に用いられている X 線やγ線などのほかの放射線と同様に、胚・胎児発生に対して悪影響を及ぼすことが予想される。

2.6.6.6.1 胚・胎児発生及び出生児の発生に関する試験

（4.2.3.5.2 : [redacted]343 試験、評価資料）

SD 妊娠ラット（41 又は 42 匹/群）に本剤の 0（媒体）、500 又は 1000 mg/kg/日を妊娠 7～17 日（妊娠 0 日=交尾成立日）に連日静脈内投与した。20 匹/群の妊娠雌は妊娠 20 日に帝王切開して胚・胎児発生に及ぼす影響を検討し、21 匹/群の妊娠雌は自然分娩させ、周産期の母動物及び出生児の発生に及ぼす影響について検討した。

本試験の高用量は、ラット 2 週間静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.1）でいずれの用量でも毒性変化がみられたが、投与を制限する重篤な変化は高用量の 1000 mg/kg/日においても認められなかったことから、生殖発生毒性試験の限界量として十分な 1000 mg/kg/日とし、薬効薬理試験の結果から（2.6.2.2.2 参照）、至適用量として確認されている 500 mg/kg/日を低用量に設定した。

結果を 2.6.7.13 に示した。被験物質投与の影響として、母動物では 500 及び 1000 mg/kg/日群で妊娠期間中の体重及び摂餌量の低値がみられ、1000 mg/kg/日群ではさらに、一般状態の変化として運動性の低下が認められた。妊娠期間中にみられた体重及び摂餌量の低値は、分娩後に回復した。母動物の妊娠維持、分娩及び哺育などの生殖機能に被験物質投与の影響はみられず、剖検でも被験物質投与に関連する異常は認められなかった。

胎児では、500 及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で体重及び胎盤重量の低値（500 mg/kg/日群の雌の胎盤重量を除く）並びに骨化遅延が認められた。1000 mg/kg/日群ではさらに、胎児の発育抑制に関連した内臓異常として、胸腺索の発現率の高値が認められたが、催奇形性を示唆する内臓所見は認められなかった。胎児の生存、外表及び骨格形態には被験物質投与の影響は認められなかった。

出生児では、1000 mg/kg/日群の雄で生後 4 日に体重の低値がみられたが、7 日以降は対照群と同程度であった。1000 mg/kg/日群の雌雄で発育分化（耳介展開）の遅延傾向がみられたが（統計学的に有意ではないが、施設背景データの下限を逸脱）、生後 4 日の発現率は 100%を示したことから、毒性学的意義はない変動と考えられた。一般状態、生存率、初期行動及び生後 21 日の剖検では被験物質投与の影響は認められなかった。

以上のように、母動物に明らかな毒性がみられた用量において、胎児の発育抑制及び骨化遅延がみられたものの、催奇形性は認められなかった。また、胎児でみられた発育抑制も出生後には回復した。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。

2.6.6.7　局所刺激性試験

2.6.6.7.1　ウサギ血管刺激性試験

（4.2.3.6.1：[redacted]0887 試験、評価資料）

日本白色種ウサギ（雄 5 匹/群）に本薬（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール）の 30 mg/mL、陰性対照物質（生理食塩液）又は陽性対照物質［5w/v%スルホブロモフタレイン（BSP）ナトリウム塩水溶液］を、両端をクリップで止血した 3 cm 幅の耳介後静脈部分に 0.05 mL 投与し、約 3 分間貯留後にクリップをはずした。投与は 8 日間行った。初回投与以降、各投与前及び最終投与の翌日に肉眼的に血栓及び炎症反応（充血、腫脹及び熱感等）の程度を判定するとともに、病理組織学的検査を実施した。

結果を 2.6.7.16 に示した。一般状態及び体重に異常は認められなかった。本薬投与部位では、投与初期に注射針刺入部に限局した軽度炎症がみられたが、第 4 日以降所見は認められず、病理組織学的検査において変化は観察されなかった。生理食塩液投与部位では、本薬投与部位と同様に投与初期に軽度の炎症がみられたが、病理組織学的検査では変化は認められなかった。一方、BSP ナトリウム投与部位では、肉眼観察で血栓形成及び耳介の広範に及ぶ炎症が認められた。投与 2 日以降には投与液の血管内注入が確認できずに投与不可能となる動物が認められ、最長でも投与 6 日以降は全例で投与不可能となった。病理組織学的検査では、軽度の血栓や周辺組織の軽度の出血、さらに軽度又は中等度の浮腫及び炎症性細胞浸潤が認められた。

以上より、本薬及び生理食塩液の投与部位でみられた炎症は、注射針刺入による物理的な一過性の炎症であると考えられ、本薬の血管及び周辺組織に対する刺激の程度は、生理食塩液と同程度のごく軽度であると判断した。

2.6.6.7.2 ウサギ皮膚一次刺激性試験

（4.2.3.6.2：[redacted]0682 試験、参考資料）

New Zealand White ウサギ（雄 3 匹）の背部皮膚に、本薬の 0.5 g/site（2.5×2.5 cm）を注射用水で軽く湿らせたリント布に乗せて 4 時間閉塞貼付したときの皮膚一次刺激性を Draize の評価基準により評価した。

結果を 2.6.7.16 に示した。試験期間を通じて全例の投与部位で皮膚反応は認められず、刺激性の程度は「無刺激物」に分類されたことから、本薬に皮膚一次刺激性はないものと考えられた。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 毒性発現の機序に関する試験

ラットの 2 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.1）において雌雄乳腺及び雌性生殖器に病理組織学的変化が認められたことから、その発現機序解明の一助としてラット血清中（又は血漿中）及びイヌ血漿中性ホルモン濃度に及ぼす影響を検討した。さらに、単回静脈内投与時のラット及びイヌ血清中チロシン濃度に対する影響についても検討した。

2.6.6.8.1.1 ラット血清中性ホルモン濃度に及ぼす影響

（4.2.3.7.3-1：[redacted]0451 試験、参考資料）

ラットの 2 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.1）で採取し、凍結保存した投与群及び回復群の全生存例の血清を測定に供した。雄ではプロラクチン及びテストステロンを、雌ではプロラクチン及びプロゲステロンを測定した。プロラクチンは酵素免疫測定（EIA）サンドイッチ法、テストステロン及びプロゲステロンは放射免疫測定（RIA）チューブ固相法により測定した。

結果を 2.6.7.17 に示した。雄では、媒体対照群に比較して全ての本薬投与群（250、500 及び 1000 mg/kg/日群）で血清中プロラクチン濃度の有意な高値がみられ、500 及び 1000 mg/kg/日群では血清中テストステロン濃度の低値傾向も認められた。回復期間終了時（1000 mg/kg/日群）では、いずれも媒体対照群との間に有意差はなかった。雌では、いずれの投与群においても血清中プロラ

クチン濃度に有意な変化は認められなかった。1000 mg/kg/日群の血清中プロゲステロン濃度は媒体対照群に比べ高値傾向を示したが、回復期間終了時には媒体対照群と同程度であった。

2.6.6.8.1.2　ラットの血漿中ホルモン濃度に対する影響

（4.2.3.1.2：[redacted]0568 試験、評価資料）
（4.2.3.7.3-2：[redacted]-07002 試験、参考資料）

SD ラット（雌雄各 5 匹/群）に本薬の 0（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール）、500 又は 1000 mg/kg を 1 mL/kg/分の速度で単回静脈内投与し、投与後 1、3 及び 7 日に剖検して、血漿中性ホルモン濃度（雄はプロラクチン及びテストステロン、雌はプロラクチン及びプロゲステロン）を測定した。プロラクチンは EIA サンドイッチ法、テストステロン及びプロゲステロンは RIA チューブ固相法により測定した（[redacted]0568 試験）。また、本試験で採取した血清の一部を用いて、血清中チロシン濃度を測定キット（ダイヤカラー・BTR、東洋紡績株式会社）を用いて分光光度計により測定した（[redacted]-07002 試験）。

結果を 2.6.7.17 に示した。500 及び 1000 mg/kg 群の雌で投与後 1 時間に血漿中プロラクチン濃度の上昇が認められたが、500 mg/kg 群では投与後 4 時間、1000 mg/kg 群では投与後 7 時間以降には低下した。また、1000 mg/kg 群の雌では、投与後 7 時間に一過性の血漿中プロゲステロン濃度の上昇も認められた。一方、雄では雌と比較して顕著な変化ではなかったが、500 mg/kg 群で投与後 4 時間、1000 mg/kg 群で投与後 1～7 時間に血漿中プロラクチン濃度の上昇（投与後 1 時間で有意）が認められた。テストステロン濃度に著変は認められなかった。

血清中チロシン濃度には明らかな群間差は認められなかった。

2.6.6.8.1.3　イヌの血漿中ホルモン濃度に対する影響

（4.2.3.1.4：[redacted]0610 試験、評価資料）
（4.2.3.7.3-3：[redacted]-07003 試験、参考資料）

ビーグル犬（雌雄各 3 匹/群）に本薬の 0（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール）、250、500 又は 1000 mg/kg を 1 mL/kg/分の速度で単回静脈内投与し、投与終了後 72 時間までの血漿中性ホルモン濃度（雄はプロラクチン及びテストステロン、雌はプロラクチン及びプロゲステロン）を測定した。プロラクチン濃度は EIA サンドイッチ法、テストステロン及びプロゲステロンは RIA チューブ固相法により測定した（[redacted]0610 試験）。また、本試験で採取した血清の一部を用いて、血清中チロシン濃度を測定キット（ダイヤカラー・BTR、東洋紡績株式会社）を用いて分光光度計により測定した（[redacted]-07003 試験）。

結果を 2.6.7.17 に示した。250、500 及び 1000 mg/kg 群の雌雄全例で投与終了後 5 分からプロラクチン濃度の上昇が認められた。本変化は、いずれの個体も投与終了直後から 24 時間後まで同程度のレベルが維持されたが、最終測定時点の投与終了後 72 時間には低下した。なお、上昇の程度と投与量に明らかな関連性はなく、性差も認められなかった。テストステロン及びプロゲステロン濃度に変化は認められなかった。

血清中チロシン濃度測定では、雌雄の被験物質投与群で投与終了後 5～30 分に高値傾向が認められた。

2.6.6.8.2 不純物の毒性試験

本剤の臨床における 1 日最大投与量は 30 g（500 mg/kg；体重 60 kg）であることから、原薬及び製剤の不純物で安全性確認が必要な閾値はそれぞれ 0.05 及び 0.15%となる。これらの閾値を超える規格値が設定されている不純物は、原薬及び製剤ともに L-チロシン（L-Tyr）、L-フェニルアラニン（L-Phe）及び L-*N*-アセチル-4-ボロノフェニルアラニン（L-AcBPA）の 3 種類である（原薬規格値；L-Tyr：≤[redacted]%、L-Phe：≤[redacted]%、AcBPA：≤[redacted]%、製剤規格値； L-Tyr：≤[redacted]%、L-Phe：≤[redacted]%、AcBPA：≤[redacted]%）（2.6.7.4）。

また、製剤の製造過程及び保管において L-Tyr 及び L-Phe が生成することから、一部のボロファラン（^{10}B）から ^{10}B が脱離し、^{10}B ホウ酸として製剤中に存在していると考えられる。この存在量は生成する L-Tyr、L-Phe の化学量論量と等しく、L-Tyr の規格値を[redacted]%以下、L-Phe の規格値を[redacted]%以下と設定することで、^{10}B ホウ酸は[redacted]%以下となる。L-Tyr 及び L-Phe はいずれも天然アミノ酸であり、本剤の臨床用量から換算した推定曝露量（体重 60 kg あたりそれぞれ[redacted]及び[redacted] mg）は、既存のアミノ酸輸液であるビーフリード®輸液（株式会社大塚製薬工場）[4] の 1 日最大投与量（2500 mL）に含まれる L-Tyr 量（約 375 mg）及び L-Phe 量（約 5250mg）のそれぞれ約[redacted]%及び[redacted]%に相当する。また、L-Tyr は大腸菌を用いる変異原性試験（プレート法）、マウスリンフォーマ TK 試験及び CHO 細胞を用いる染色体異常試験の全てで陰性を示し[5]、L-Phe は Ames 試験及び染色体異常試験で陰性であることが明らかとなっている[6]。

また、L-AcBPA については、2 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.8.2.1）及び細菌を用いた復帰突然変異試験（2.6.6.8.2.2）を実施して安全性を評価した結果、推定臨床曝露量の 62.5 倍に相当する 125 mg/kg/日が雄の無毒性量と推定され、5000 µg/plate までの濃度で変異原性は陰性であった。なお、2 週間反復静脈内投与毒性試験において、雌では低用量の 31.5 mg/kg 群においても乳腺（小葉過形成）及び生殖器（黄体肥大及び膣粘膜変性）に影響がみられたため、無毒性量は推定できなかった。しかしながら、いずれの変化も本薬のラット 2 週間静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.1）でも観察された変化であり、軽度で低頻度（1/10 例）であった。

本薬の臨床用途である BNCT では、BNCT が放射線治療の一つであることもあり、その遺伝毒性試験から一過性の染色体異常誘発作用を示すことが明らかになっている。そのため L-AcBPA の染色体異常誘発性については個別の試験を実施していない。

しかしながら、L-AcBPA を含有する原薬を用いた 3 種類の遺伝毒性試験（*in vitro* 復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* 骨髄小核試験）ではいずれも遺伝毒性を示さず、L-AcBPA の染色体異常誘発性を懸念する兆候がみられなかったこともあり、L-AcBPA の曝露による染色体異常に対する懸念は低いと考える。

また、Ac-BPA は、α-アミノ基がアセチル化されているため、ボロファラン（^{10}B）が腫瘍細胞に特異的に高濃度に集積する機構と考えられているアミノ酸トランスポーターの基質になり難い[7]。そのため、BNCT による殺細胞効果は組織内 ^{10}B ホウ素濃度が 20 ppm を超える必要があることを考慮すると、Ac-BPA の規格値を[redacted]%以下とすることで、中性子照射による毒性増強の可能性は低いと考える。

^{10}B ホウ酸の含有量上限値は「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」[8)]に記載されている LD_{50} 値（マウス静脈内投与 1.24 g/kg、ラット静脈内投与 1.33 g/kg）よりはるかに低い。

ホウ酸は「環境保健クライテリア（No.204 ホウ素）」に受動拡散により体液全体に分布すると記載されていることから照射部位に局在するとは考え難く、^{10}B ホウ酸を[redacted]%以下に管理すれば、中性子照射による毒性増強の可能性は低いと考える。

また、臨床では本剤は単回投与であることからも、ヒトの安全性に対する懸念は低いと考える。

以上より、本薬及び本剤に含まれる安全性確認の閾値を超える量の不純物（L-Tyr、L-Phe、L-AcBPA 及び ^{10}B ホウ酸）の安全性は確認されていると判断した。

2.6.6.8.2.1　ラットの 2 週間反復静脈内投与毒性試験

（4.2.3.7.6-1：[redacted]0264 試験、評価資料）

SD ラット（雌雄各 10 匹/群）に L-AcBPA の 0（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール）、31.5、62.5 又は 125 mg/kg/日を約 1 mL/kg/分の速度で 2 週間反復静脈内投与し、一般状態観察、体重・摂餌量測定、眼科的検査、血液学・血液生化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。高用量の 125 mg/kg/日は、規格値（0.5%）における推定臨床曝露量の 50 倍に相当する。

結果を 2.6.7.17 に示した。投与期間を通じて死亡例はみられず、一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査、器官重量並びに剖検においても、被験物質投与との関連を示唆する変化は認められなかった。

病理組織学的検査では、雌の 31.5 mg/kg/日以上の群で被験物質投与による生殖器への影響（卵巣黄体肥大及び膣粘液変性）及び乳腺小葉過形成が各投与群（1～4 例）にみられ、いずれの変化も軽微又は軽度であった。さらに、軽微な黄体嚢胞及び軽微な子宮内膜増生が 125 mg/kg/日群の 1 例で認められた。これら雌性生殖器及び乳腺の変化は本薬のラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.1）においても観察された。しかしながら、本試験の変化は原薬と比較すると総じて軽度で、発現頻度も低かった。一方、雄では、全投与群で毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

以上より、L-AcBPA の反復投与では本薬で認められた変化以外の新たな変化は認められず、無毒性量は雄 125 mg/kg、雌 31.5 mg/kg 未満であると推定された。

2.6.6.8.2.2　細菌を用いた復帰突然変異試験

（4.2.3.7.6-2：[redacted]0238 試験、評価資料）

L-AcBPA の復帰突然変異誘発性を、ネズミチフス菌 4 菌株（TA100、TA1535、TA98 及び TA1537）及び大腸菌株（WP2*uvrA*）の 5 菌株を用い、S9 mix 非存在下及び存在下でプレインキュベーション法により検討した。用量設定試験は 5、15、50、150、500、1500 及び 5000 μg/plate の 7 用量で実施し、本試験は用量設定試験の結果から 313、625、1250、2500 及び 5000 μg/plate の 5 用量で実施した。

結果を 2.6.7.17 に示した。最高用量の 5000 μg/plate においても、S9 mix の有無にかかわらず、いずれの試験菌株においても生育阻害は認められず、被験物質処理群における復帰変異コロニー数は陰性対照値の 2 倍未満であった。また、S9 mix の有無にかかわらず、いずれの被験物質濃度においてもプレート上に沈殿は認められなかった。

以上の結果から、L-AcBPA は変異原性を有していないと判断された。

2.6.6.8.3 照射野外でのバックグラウンド線量

（4.2.3.7.7：SPM011-14 試験、参考資料）

臨床での BNCT の頭部への照射体系をシミュレーションし、照射野外の漏洩線量が細胞に与える影響を検討する目的で、本剤 25 ppm（ホウ素濃度として）含有培地で 1 時間曝露させた CHO 細胞浮遊液を 360 μL ずつクライオチューブに移し、12 本をヒトファントムの首、胸、臍、鼠径部、膝及びくるぶしに貼り付けて、BNCT30 により「右側頭葉に悪性脳腫瘍が存在、背臥位、右側頭部が照射野中心及び 10 cm コリメーター」の照射体系の条件で 12 Gy-Eq の線量（約 44 分間照射）の中性子線を照射した。中性子線照射後の細胞を回収し、カルノア固定、ギムザ染色を施したスライド標本を作製して、各群 1000 個の 2 核細胞あたりの微小核頻度を求め、X 線に換算した漏洩被曝線量を推定した。

結果を表 2.6.6-6 及び 2.6.7.17 に示した。微小核数は「首」で 216.5 と最も多く観察され、X 線線量に概算した漏洩被曝線量も 1.57 Gy-Eq と最も大きかった。そのほかの部位における微小核数の平均値は 80～130 であり、推定線量は約 0.35～0.78 Gy-Eq であった。この被曝線量は X 線通常分割照射での皮膚の耐容線量 [9] を大きく下回る。また、単回照射で生じる皮膚障害は 2 Gy 程度から生じると考えられていることから [10]、照射野外で生じる皮膚障害は起こらないか、Grade の低い障害に抑えられることが可能と考えられる。

表 2.6.6-6 各部位における 1000 個の 2 核細胞あたりの微小核数と推定線量

部位	平均値	Induced Level	推定線量（Gy-Eq）
首	216.5	175.5	1.57288
胸	117.0	76.0	0.68113
臍	99.5	58.5	0.52429
鼠径部	128.5	87.5	0.78420
膝	114.0	73.0	0.65425
くるぶし	79.5	38.5	0.34505
未照射	41.0	NA	NA

2.6.6.9 考察及び結論

本薬の一般毒性試験で認められた変化に関する考察

本薬についてこれまでに実施したラット及びイヌの一般毒性試験で認められた特徴的な変化としては、振戦及び傾眠などの神経症状（イヌ）と、対光反射不能（ラット）、縮瞳、眼球・角膜混濁及び瞬膜弛緩（イヌ）などの眼に対する影響、並びに乳腺及び雌雄生殖器の病理組織学的変化（ラット）であった。

ラットでは血漿中プロラクチン及びプロゲステロン濃度の上昇が認められた（2.6.6.8.1）。BALB/c マウスに[^{10}B]L-BPA の 32 mg/animal を腹腔内投与した結果、チロシン（本薬と化学構造が類似）をレボドパに代謝するチロシン水酸化酵素が一過性に減少（照射後 48 時間までには回復）することが報告されている [11] ことから、レボドパの減少に引き続き、レボドパから合成されるプロラクチン抑制因子であるドパミンが一過性に減少することで血中プロラクチン濃度が上昇すると考えられる。500 mg/kg/日の本薬を反復投与したイヌにみられた振戦及び傾眠などの神経症状は、このドパミンの減少が原因とも考えられるが、1000 mg/kg/日の 2 週間反復投与時及びラットでは同様の変化が認められなかったことから、原因については不明である。

一般に、プロラクチンは黄体に作用してプロゲステロン分泌を維持し、また乳腺に働いて乳汁分泌を促すことが知られており、精子形成細胞に直接的な作用を有していることが示唆されている [12]。したがって、乳腺（雄乳腺の雌性化、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、精嚢及び前立腺萎縮）及び卵巣（黄体肥大、卵胞数減少）にみられた病理組織学的変化は、本薬の直接作用によるものではなく、高プロラクチン血症に起因した変化と考えられた。雄生殖器では精巣組織ばかりでなく、前立腺及び精嚢にもプロラクチン受容体が存在しており、高プロラクチン血症により前立腺及び精嚢の萎縮が生じることが知られている [13]。子宮（内膜増生）及び膣（粘液変性）にみられた変化は、卵巣に対する影響に付随した変化と考えられた。雌乳腺及び雌性生殖器に対する変化は軽度ではあるが、予定臨床用量の倍量の単回投与時にも認められていることから、臨床においても発現する可能性がある。しかしながら、いずれも軽度な変化であり、反復投与時に明らかな回復性も認められていることから、重篤な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

イヌで観察された眼球・角膜混濁は、本薬の直接的な作用によるものではなく、血中チロシン濃度が投与後 5～30 分後に一過性の上昇（2.6.6.8.1.3、投与後 72 時間では投与前値と同程度に低下）がみられていることから、血中チロシン濃度の上昇が関係している可能性が高い。可逆的な水晶体・角膜混濁は、遺伝性高チロシン血症 I 型治療薬のニチシノンのイヌ反復経口投与毒性試験でもみられており、血中チロシン濃度の上昇に伴う前眼房水のチロシン濃度の上昇によるもの（涙液中におけるチロシン結晶の生成による眼障害）と考えられる [14)，15)]。ただし、眼球・角膜混濁は 1000 mg/kg/日の単回投与では発現せず、反復投与時にのみ眼科的検査で観察されたことから（眼の病理組織学的変化なし）、臨床において発現する可能性は低く、眼に対して重篤な影響を及ぼす可能性は極めて低いと考える。また、ラットでみられた縮瞳による対光反射不能並びにイヌでみられた縮瞳及び瞬膜弛緩については、上述したチロシン水酸化酵素の一過性の減少により、ドパミンのみならずノルアドレナリンやアドレナリンなどのカテコールアミンの合成も低下したため、相対的に副交感神経系支配になったことによると考えられる。

その他の変化として、単回投与時に着色尿（ラット）及び尿沈渣中の本薬由来と思われる結晶析出（イヌ）が低頻度にみられ、反復投与時に着色尿及び腎乳頭先端部の限局性間質浮腫（ラット）が観察された。薬物動態試験の結果から、本薬の主要排泄経路は尿中であり、投与後、一時的に腎臓に高濃度に分布することが確認されている（2.6.4.1）ことから、尿及び腎臓の変化は、尿中で濃縮された本薬に関連した変化であると推察されるが、臨床では単回投与であることから、腎臓に対して組織学的影響を及ぼす可能性は低いと考える。なお、ラットでみられた顎下腺の病

理組織学的変化については、その原因については不明であるものの、組織傷害性を有する変化ではなかった。

BNCT の単回施行毒性試験で認められた変化に関する考察

マウスに本剤を単回皮下投与して、BNCT30 により中性子線を単回照射（皮膚及び粘膜線量としてそれぞれ最大約 12 及び 20 Gy-Eq）した単回 BNCT 施行毒性試験において、照射後 10～14 日（早期）及び 51～94 日（晩期）に死亡が発生している。早期死亡は、舌粘膜上皮細胞の変性／壊死による摂食障害及び造血・免疫系障害による全身状態の悪化が原因と考えられ、晩期死亡は、免疫抑制による状態悪化の継続が原因と考えられた。また、急性毒性の特徴的な変化としては、死亡原因と考えられた舌粘膜上皮細胞の変性／壊死、白血球数（特にリンパ球数）の顕著な低値、胸腺・脾臓重量の低値、骨髄造血系細胞の低値、脾臓・リンパ節の（濾胞）萎縮といった造血・免疫系組織への影響に加えて、消化管粘膜への影響（腸管陰窩粘膜上皮の再生）も認められている。遅発毒性の特徴的な変化は、白内障、精子形成不全、極めて重度の卵胞数減少、並びに卵巣の変化に付随した子宮及び膣粘膜上皮の萎縮といった雌雄生殖器への影響であった。

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（恒常的細胞再生系細胞）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、性腺は放射線感受性の高い組織であることから、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、舌は放射線感受性が比較的高い組織であるため、強いホウ素中性子捕捉反応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（2.6.6.2.2.1）と *in vitro* における照射野外の推定被曝線量の評価結果（2.6.6.8.3）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。このことから、マウスでみ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。

臨床における粘膜線量としての最高線量は 12 Gy-Eq と設定されているが（2.5 参照）、マウス（最大粘膜線量：20 Gy-Eq）でみられたような BNCT に起因した重篤な変化が起きる可能性は低いと考えられる。

遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験、CHL/IU を用いる染色体異常試験及び反復投与毒性試験に組み込んで実施したラット末梢血小核試験により本薬の遺伝毒性を検討した結果、いずれの試験においても陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を有していないと考えられた。

単回 BNCT 施行毒性試験に組み込んで実施したマウス骨髄小核試験により BNCT 施行による遺伝毒性を検討した結果、中性子線照射により MNIE 出現率は高値を示し、本剤の投与量及び照射

時間に依存して遺伝毒性は増強傾向を示した。MNIE 出現率は施行後の日数の経過に伴い回復傾向がみられ、施行後 29 日ではほぼ回復した。

ここで木梨らは、10 ppm の BSH を含む培地に CHO K-1（wild-type）細胞を懸濁させた後、電気穿孔法（エレクトロポレーション法）により強制的に BSH を細胞内に導入した検体（BSH-electroporated cell）に対して中性子を照射する検討により、BNCT が遺伝子変異を引き起こすことを報告している[16),17)]。木梨らの使用したホウ素化合物はボロファラン（^{10}B）とは異なるが、電気穿孔法により強制的に化合物を細胞内に導入していることから、使用する化合物の特性の違いは無視でき、細胞内に一定程度の濃度のホウ素 10（^{10}B）が存在する状況下で中性子を照射すると、他の放射線の曝露と同様に遺伝子変異が引き起こされる事を示している。

すなわち、本薬/BNCT においても同様の事象が起こることが想定されることから、本薬を用いた BNCT は、遺伝毒性のリスクを有すると考える。

生殖発生毒性

本剤をラットの妊娠 7～17 日に反復静脈内投与し、帝王切開群と分娩群を設けた胚・胎児及び出生児の発生に関する試験において、母動物では運動性の低下、体重及び摂餌量の低値が認められた。胎児では催奇形性はみられなかったが、内臓異常（胸腺索）の発現率の高値がみられ、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、出生児では一過性の体重低値及び発育分化（耳介展開）の遅延傾向がみられたが、離乳時にはいかなる影響も認められなかった。

胎児及び出生児にみられた体重の低値、胸腺索及び骨化遅延は、いずれも本剤の直接的な作用（細胞増殖、アポトーシス及び細胞生存などの重要な細胞プロセスを調節するエピジェネティックな酵素であるヒストン脱アセチル化酵素の阻害）による[3)]ものとも考えられるが、本剤投与に関連した母動物の体重増加抑制に起因した発育障害の結果とも考えられた。

結　論

ボロファラン（^{10}B）の単回及び反復投与毒性、遺伝毒性、生殖発生毒性、局所刺激性並びに不純物の毒性について検討し、本剤と BNCT30 による BNCT の単回施行毒性を評価した。その結果、本薬と化学構造が類似するチロシンの代謝系への作用に起因すると考えられる一般状態の変化、並びに乳腺及び生殖器の病理組織学的変化が観察され、本薬の排泄／析出によると考えられる腎臓及び眼の変化がみられたが、いずれの変化も反復投与時のみで認められたか、軽度で可逆的な変化であった。したがって、臨床では単回投与であることを考慮すると、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る。しかしながら、本剤の器官形成期投与で催奇形性は認められなかったものの、次世代に対する発生毒性（発育遅延）がみられたこと、及び中性子線照射により胚・胎児発生に悪影響を及ぼすことが予想されることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する BNCT 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実施すべきであり、その場合にも慎重に行われるべきと考える。

ただし、ドパミン D2 受容体拮抗薬であるクロルプロマジン塩酸塩では、てんかん発作の閾値の低下のリスクが知られていることから[18)]、抗ドパミン作用を有する薬剤と併用する際には、注意深く観察を行う必要があると考える。さらに、尿排泄経路への本剤による負荷を軽減するため、

本剤投与終了後より必要に応じて輸液等を用いた水分負荷（ハイドレーション）の措置を検討すべきと考える。

マウスの単回 BNCT 施行毒性試験では死亡例のほか、造血・免疫系組織、消化管粘膜、生殖器、眼及び舌に対する影響が認められたが、ヒトと比較して全身被曝線量が高かったためであり、マウスでみられた全身の諸変化がヒトで発現する可能性は低いと考える。しかしながら、BNCT 施行後には、通常の放射線治療と同様に定期的な眼科的検査を行い、白内障の発現に留意すべきと考える。また、舌等の口腔粘膜傷害及び免疫力の低下に留意する必要がある。

マウスの単回 BNCT 施行毒性試験に組み込んで実施したマウス骨髄小核試験のみでは BNCT 施行による遺伝子変異の発現リスクは否定できず、照射野外のバックグラウンド線量として鼠径部にも 0.78 Gy-Eq 程度の線量が付与されることから、放射線感受性が高い精原細胞及び精母細胞や一次卵母細胞、二次卵母細胞が受精に関与し、次の世代に対して影響を及ぼすリスクを回避するため精子形成期間及び月経周期を考慮した避妊期間を設定する必要がある。

以上より、本薬/BNCT 施行により、一時的な不妊をもたらすような生殖腺への線量付与が予想されることも踏まえ、男女ともに BNCT 施行後 90 日間程度の避妊を推奨すべきと考える。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に示した。

2.6.6.11 参考文献

1） 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．[redacted] 年（社内資料）【4.3-26】

2） 山口博康，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．Bull Natl Inst Flor Sci. 2012;12:47-83.【4.3-27】

3） Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Boron. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, Atlanta, Georgia. 2010.【4.3-28】

4） 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）【4.3-29】

5） 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.【4.3-30】

6） 林真，松井道子，石井健二，川崎通昭．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）．Environ Mutagen Res. 2000;22:27-44.【4.3-31】

7） 金井 好克, 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, 蛋白質 核酸 酵素. 2001; 46(5), 629-37.【4.3-32】

8） 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 ; 812-3.【4.3-33】

9） 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.【4.3-34】

10）福田寛．放射線皮膚障害に関する考察．核医学. 2003;40:213-20.【4.3-35】

11）Setiawan Y, Halliday GM, Harding AJ et al. Effect of L-^{10}B-p-boronophenylalanine-fructose and the boron neutron capture reaction on mouse brain dopaminergic neurons. Cancer Res. 1995;55:874-7.【4.3-19】

12）Hondo E, Kurohmaru M, Sakai S, et al. Prolactin receptor expression in rat spermatogenic cells. Biol Reprod. 1995;52:1284-90.【4.3-36】

13）牧昭夫．Prolactin と男子性機能障害．日泌尿会誌．1988;79: 1002-10.【4.3-20】

14）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【4.3-21】

15）Lock EA, Gaskin P, Ellis M, et al. Tyrosinemia produced by 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-cyclohexane-1,3-dione (NTBC) in experimental animals and its relationship to corneal injury. Toxicol Appl Pharmacol. 2006;215:9-16.【4.3-37】

16）Kinashi Y, Suzuki M, Masunaga S, Ono K, et al. Bystander effect-induced mutagenicity in HPRT locus of CHO cells following BNCT neutron irradiation: characteristics of point mutations by sequence analysis. Appl Radiat Isot 2009;67:S325-7. 【4.3-38】

17）Kinashi Y, Masunaga S, Nagata K, Suzuki M, Takahashi S, Ono K, et al. A bystander effect observed in boron neutron capture therapy: a study of the induction of mutations in the HPRT locus. Int JRadiat Oncol Biol Phys 2007;68:508-14 【4.3-39】

18）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）【4.3-22】

ステボロニン

CTD　第２部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.7　毒性試験の概要表

ステラファーマ株式会社

目次

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（1/2）　3
2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表　5
2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧　6
2.6.7.4　毒性試験：使用ロット一覧　7
2.6.7.5　単回投与毒性試験　8
2.6.7.5.A　ボロファラン（^{10}B）の単回投与毒性試験（1/2）　8
2.6.7.5.B　単回 BNCT 施行毒性試験　10
2.6.7.5.B-1　急性期毒性（1/6）　11
2.6.7.5.B-2　長期毒性（1/4）　17
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験　21
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験　22
2.6.7.7.A　ラット 2 週間静脈内投与毒性試験（1/3）　22
2.6.7.7.B　ラット 4 週間静脈内投与毒性試験（1/3）　25
2.6.7.7.C　イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験（1/2）　28
2.6.7.7.D　イヌ 4 週間静脈内投与毒性試験（1/2）　30
2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験　32
2.6.7.8.A　細菌を用いる復帰突然変異試験（1/3）　32
2.6.7.8.B　哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（1/2）　35
2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験　37
2.6.7.9.A　ラット末梢血小核試験　37
2.6.7.9.B　マウス骨髄小核試験（1/2）　38
2.6.7.10　がん原性試験　40
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験　40
2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験　40
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生及び出生児に関する試験（1/3）　41
2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験　44
2.6.7.15　新生児を用いた試験　44
2.6.7.16　局所刺激性試験　45
2.6.7.17　その他の毒性試験（1/5）　46

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（1/2）

被験物質：ボロファラン（^{10}B）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適応	実施施設	試験番号	CTDにおける記載箇所
単回投与毒性試験	ラット／Crl:CD(SD)	静脈内	単回	250、500、1000	適	[redacted]	[redacted]0768	4.2.3.1.1
	ラット／Crl:CD(SD)	静脈内	単回	500、1000	適	[redacted]	[redacted]0568	4.2.3.1.2
	イヌ／ビーグル	静脈内	単回	250、500、1000	適	[redacted]	[redacted]0771	4.2.3.1.3
	イヌ／ビーグル	静脈内	単回	250、500、1000	適	[redacted]	[redacted]0610	4.2.3.1.4
反復投与毒性試験	ラット／Crl:CD(SD)	静脈内	2週間	250、500、1000	適	[redacted]	[redacted]0770	4.2.3.2.1
	ラット／Crl:CD(SD)	静脈内	4週間	125、250、500	適	[redacted]	[redacted]0595	4.2.3.2.2
	イヌ／ビーグル	静脈内	2週間	250、500、1000	適	[redacted]	[redacted]0773	4.2.3.2.3
	イヌ／ビーグル	静脈内	4週間	125、250、500	適	[redacted]	[redacted]0594	4.2.3.2.4
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌、大腸菌	*In vitro*	NA	5～5000 μg/plate	適	[redacted]	[redacted]0864	4.2.3.3.1-1
	CHL由来線維芽細胞	*In vitro*	NA	39.1～5000 μg/mL	適	[redacted]	[redacted]0865	4.2.3.3.1-2
	ラット／Crl:CD(SD)	静脈内	4週間	125、250、500	適	[redacted]	[redacted]0595	4.2.3.2.2
生殖発生毒性試験	ラット／Crl:CD(SD)	静脈内	妊娠7～17日	500、1000（製剤）	適	[redacted]	[redacted]343	4.2.3.5.2
局所刺激性試験	ウサギ／Kbs:JW	静脈内	8日間	0.5 mL/site/回	適	[redacted]	[redacted]0887	4.2.3.6.1
	ウサギ／Kbs:NZW	経皮（貼付）	4時間	0.5 g/site	非適	[redacted]	[redacted]0682	4.2.3.6.2
その他の毒性試験								
毒性発現の機序に関する試験（血中ホルモン濃度）	ラット／Crl:CD(SD)	静脈内	2週間	250、500、1000	非適	[redacted]	[redacted]0451	4.2.3.7.3-1
	ラット／Crl:CD(SD)	静脈内	単回	500、1000	適	[redacted]	[redacted]0568	4.2.3.1.2
					非適	[redacted]	[redacted]-07002	4.2.3.7.3-2
	イヌ／ビーグル	静脈内	単回	250、500、1000	適	[redacted]	[redacted]610	4.2.3.1.4
					非適	[redacted]	[redacted]-07003	4.2.3.7.3-3
不純物（L-AcBPA）の毒性試験	ラット／Crl:CD(SD)	静脈内	2週間	31.5、62.5、125	適	[redacted]	[redacted]0264	4.2.3.7.6-1
	ネズミチフス菌、大腸菌	*In vitro*	NA	5～5000 μg/plate	適	[redacted]	[redacted]0238	4.2.3.7.6-2

CHL：チャイニーズハムスター肺、[redacted]、NA：該当せず

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（2/2）

被験物質及び機器：ボロファラン（^{10}B）製剤及びBNCT30

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適応	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
単回投与毒性試験	マウス／BALB/c	皮下[a]	単回	1000、1500	非適	KURNS	SP[redacted]-5	4.2.3.1.5
	マウス／BALB/c	皮下[b]	単回	500、1000	非適	KURNS	SP[redacted]-8	4.2.3.1.6
	マウス／BALB/cAnNCrlCrlj	皮下[c]	単回	500、1000	適（一部非適）	[redacted]、[redacted]	[redacted]384	4.2.3.1.7
	マウス／BALB/cAnNCrlCrlj	皮下[c]	単回	500、1000	適（一部非適）	[redacted]、[redacted]	[redacted]417	4.2.3.1.8
遺伝毒性試験[c]	マウス／BALB/cAnNCrlCrlj	皮下	単回	500、1000	適（一部非適）	[redacted]、[redacted]	[redacted]384	4.2.3.1.7
その他の試験[d]	CHO 細胞	*In vitro*	NA	25 ppm（ホウ素濃度として）	非適	KURNS	SPM011-14	4.2.3.7.7

BNCT30：サイクロトロン中性子照射システム（住友重機械工業株式会社）、CHO：チャイニーズハムスター卵巣、KURNS：京都大学原子炉実験所（現：京都大学複合原子力科学研究所）、[redacted]：[redacted]、NA：該当せず

a　ボロファラン（^{10}B）製剤の単回投与後にBNCT30で42.5又は60分間中性子線照射

b　ボロファラン（^{10}B）製剤の単回投与後にBNCT30で10、20、30又は40分間中性子線照射

c　ボロファラン（^{10}B）製剤の単回投与後にBNCT30で30又は40分間中性子線照射

d　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

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ボロファラン（^{10}B）

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP 適用	試験番号	CTD における記載箇所
単回投与毒性試験	ラット	静脈内	250、500、1000	適	[redacted]0768	4.2.3.1.1
	イヌ	静脈内	250、500、1000	適	[redacted]0771	4.2.3.1.3
	イヌ	静脈内	250、500、1000	適	[redacted]0610	4.2.3.1.4
2 週間反復投与毒性試験	ラット	静脈内	250、500、1000	適	[redacted]0770	4.2.3.2.1
4 週間反復投与毒性試験	ラット	静脈内	125、250、500	適	[redacted]0595	4.2.3.2.2
2 週間反復投与毒性試験	イヌ	静脈内	250、500、1000	適	[redacted]0773	4.2.3.2.3
4 週間反復投与毒性試験	イヌ	静脈内	125、250、500	適	[redacted]0594	4.2.3.2.4

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：ボロファラン（^{10}B）

C_{max} (μg/mL)：静脈内投与

投与量	ラット		イヌ		ヒト
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	男女
125	222.6 [c]	170.1 [c]	207.1 [c]	269.3 [c]	
250	298 [a]、370 [b]、410.8 [c]	239 [a]、339 [b]、341 [c]	588 [a]、559 [a]、695 [b]、444 [c]	597 [a]、782 [b]、407.8 [c]	
500	611 [a]、596 [b]、638.8 [c]	446 [a]、583 [b]、424.2 [c]	970 [a]、1020 [a]、1280 [b]、728.8 [c]	1100 [a]、1370 [b]、938.6 [c]	812[d]、782 [e]
1000	804 [a]、962 [b]	595 [a]、885 [b]	1730 [a]、1900 [a]、1510 [b]	1880 [a]、1510 [b]	

a　単回静脈内投与毒性試験、b　2 週間静脈内投与毒性試験、c　4 週間静脈内投与毒性試験、d　第 I 相（頭頸部癌）、e　第 I 相（再発悪性神経膠腫）

AUC (μg·h/mL)：静脈内投与

投与量	ラット		イヌ		ヒト
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	男女
125	1037 [c]	771.6 [c]	1507 [c]	1518 [c]	
250	1860 [a]、2110 [b]、1694 [c]	1150 [a]、1630 [b]、1254 [c]	2775 [a]、3460 [a]、2770 [b]、2384 [c]	3050 [a]、2850 [b]、2508 [c]	
500	2980 [a]、2780 [b]、2379 [c]	1980 [a]、2340 [b]、1825 [c]	5495 [a]、5020 [a]、4410 [b]、3439 [c]	4550[a]、4530 [b]、3849 [c]	5811 [d]、5460 [e]
1000	4030 [a]、3630 [b]	2730 [a]、3250 [b]	6225 [a]、7260 [a]、5680 [b]	6660 [a]、5540 [b]	

a　単回投与毒性試験、b　2 週間投与毒性試験、c　4 週間投与毒性試験、d　第 I 相（頭頸部癌）、e　第 I 相（再発悪性神経膠腫）

2.6.7.4　毒性試験：使用ロット一覧

被験物質：ボロファラン（^{10}B）

ロット番号	含量（%）	規格設定された類縁物質（%）					試験番号	試験の種類
		D-BPA	L-Try	L-Phe	AcBPA	総量		
原薬 [a]	[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]		
製剤 [b]	[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]		
[redacted]（原薬）	[redacted] [c]	ND	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ND	[redacted]0768	ラット単回静脈内投与毒性試験
							[redacted]0568	ラット単回静脈内投与毒性試験（追加試験）
							[redacted]0771	イヌ単回静脈内投与毒性試験
							[redacted]0610	イヌ単回静脈内投与毒性試験（追加試験）
							[redacted]0770	ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験
							[redacted]0773	イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験
							[redacted]0864	細菌を用いる復帰突然変異試験
							[redacted]0865	哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
							[redacted]0887	ウサギ血管刺激性試験
							[redacted]0682	ウサギ皮膚一次刺激性試験
[redacted]（原薬）	[redacted]	ND	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ND	[redacted]0595	ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験
							[redacted]0594	イヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験
[redacted]（製剤）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]343	ラットの胚・胎児及び出生児の発生に関する静脈内投与試験
[redacted]（製剤）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]384	マウス単回 BNCT 施行毒性試験（急性期毒性）
							[redacted]417	マウス単回 BNCT 施行毒性試験（長期毒性）
[redacted]（製剤）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SPM011-14	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

D-BPA：D-4-ボロノフェニルアラニン、L-Try：L-チロシン、L-Phe：L-フェニルアラニン、AcBPA：アセチル-p-ボロノフェニルアラニン

ND：未検出

a　1.S.4.1 参照

b　1.P.5.1 参照

c　初回分析値

2.6.7.5　単回投与毒性試験

2.6.7.5.A　ボロファラン（^{10}B）の単回投与毒性試験（1/2）

被験物質：ボロファラン（^{10}B）

動物種／系統	投与方法（媒体／投与形態）	投与量（mg/kg）	動物数／群	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号／CTD における記載箇所
ラット／Crl:CD(SD)	静脈内（31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液）	0（生食／媒体）、250、500、1000	雌雄各5匹	1000	>1000	死亡：なし 体重、剖検：特記すべき変化なし 一般状態：着色尿（1000 mg/kg の雄 2 例、雌 1 例）	[redacted]0768／4.2.3.1.1
ラット／Crl:CD(SD)	静脈内（31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液）	0（媒体）、500、1000	雌雄各15匹	1000	>1000	死亡：なし 一般状態、体重、剖検：特記すべき変化なし 対光反射：縮瞳状態による直接対光反射不能（500 mg/kg 群の雌 1 例、1000 mg/kg 群の雌雄各 3 例）。全例が投与後 2 日までに回復。 病理組織学的検査：投与後 1 日に顎下腺の軽度腺房細胞肥大（500 mg/kg 群の雄 2 例及び 1000 mg/kg 群の雄全例）、投与後 3 日に顎下腺の軽度腺房細胞肥大（500 mg/kg 群の雄 1 例及び 1000 mg/kg 群の雄 2 例）、投与後 7 日では乳腺の軽度小葉過形成、卵巣の軽度黄体肥大、膣粘膜上皮の軽度粘液変性（1000 mg/kg 群の雌 1 例）	[redacted]0568／4.2.3.1.2
イヌ／ビーグル	静脈内（31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液）	0（媒体）、250、500、1000	雄 2 匹	1000	>1000	死亡：なし 一般状態、体重、摂餌量、剖検：特記すべき変化なし 尿検査：尿沈渣中に本薬由来の析出物と考えられる結晶（1000 mg/kg 群の 1 例）	[redacted]0771／4.2.3.1.3

2.6.7.5.A　ボロファラン（^{10}B）の単回投与毒性試験（2/2）

動物種／系統	投与方法（媒体／投与形態）	投与量（mg/kg）	動物数／群	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号／CTD における記載箇所
イヌ／ビーグル	静脈内（31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液）	0（媒体）、250、500、1000	雌雄各 3 匹	1000	>1000	死亡：なし 一般状態、体重、摂餌量：特記すべき変化なし 眼科的検査：縮瞳（投与後 1 日に 500 mg/kg 以上の群の雌雄全例。うち、500 mg/kg 群の雌雄各 1 例、1000 mg/kg 群の雄 2 例で散瞳不可）。	[redacted]0610／4.2.3.1.4

生食：生理食塩液

2.6.7.5.B　単回 BNCT 施行毒性試験

被験物質：ボロファラン（^{10}B）製剤

動物種／系統	投与方法（媒体／投与形態）	投与量（mg/kg）	中性子線照射時間（分）[a]	動物数／群	特記すべき所見	試験番号／CTD における記載箇所
マウス／BALB/c	皮下（31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液）	0（媒体）、1000、1500	42.5、60	雌 5 匹	1000 mg/kg-42.5 及び 60 分照射群並びに 1500 mg/kg-42.5 及び 60 分照射群では、照射翌日より体重減少、照射 3 日後より立毛、被毛粗剛、閉眼、自発運動低下及び鎮静が観察され、照射 7 日後より死亡が認められた。 死亡数： 媒体非照射群　：0/5 1000 mg/kg-42.5 分照射群　：4/5 1000 mg/kg-60 分照射群　：5/5 1500 mg/kg 非照射群　：0/5 1500 mg/kg-42.5 分照射群　：5/5 1500 mg/kg-60 分照射群　：5/5	SP11-5／4.2.3.1.5
マウス／BALB/c	皮下（31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液）	0（媒体）、500、1000	10、20、30、40	雄 5 匹	死亡：1000 mg/kg- 40 分照射群の 1 例 全照射群で照射 2～6 日後に被毛粗剛が観察されたが、その後回復した。投与量又は照射時間に依存した一過性の体重減少が観察され、照射 15 日後には照射日と同程度の値を示した。	SP11-8／4.2.3.1.6

a　中性子線照射は、BNCT30 を使用

2.6.7.5.B-1　急性期毒性（1/6）

報告書の題名：SPM-011 のマウス単回投与毒性試験（急性期毒性）		被験物質：ボロファラン（^{10}B）製剤
動物種／系統：マウス／BALB/cAnNCrlCrlj	投与・照射期間：単回	試験番号：[redacted]384
試験開始週齢：10 週齢	投与・照射方法：被験物質を皮下投与後に BNCT30 で中性子線照射（陽子ビーム電流 1 mA で 30 又は 40 分間）	CTD における記載箇所：4.2.3.1.7
投与・照射年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	観察期間：最長 29 日間（投与日=1 日）	GLP 適応：適（一部非適）
媒体／投与形態：31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液		
概略の致死量（mg/kg）：中性子線 30 分照射；雄 1000、雌>1000、中性子線 40 分照射；雄 500、雌 1000		

投与量（mg/kg）		0（媒体）		500		1000		0（媒体）		500		1000	
中性子線照射時間（分）[a]		0	40	30	40	30	40	0	40	30	40	30	40
動物数		M: 24	M: 18	M: 18	M: 18	M: 24	M: 24	F: 24	F: 18	F: 18	F: 18	F: 24	F: 24
死亡数		0	0	0	2	1	7	0	0	0	0	0	3
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	運動性低下、円背位、眼漏、閉眼（1 例）
体重(g)	4 日	26.3	25.8	25.8	25.4	25.6	25.9	20.5	20.0	20.2	20.1	19.1*	20.3
(n=6)	8 日	25.7	25.4	25.1	22.3**##	24.1*	21.8**##	21.3	20.9	20.6	20.0*	20.5	17.5**##
	15 日	27.4	27.3	26.6	25.5 (4)	25.4 (5)	25.9 (1)	21.9	22.3	21.6	21.3	21.9	21.0 (5)
	29 日	28.0	NA	NA	NA	27.6	27.5 (4)	23.0	NA	NA	NA	23.0	23.5 (4)
摂餌量	4 日	2.8	2.4	2.6	2.3	2.3	2.4	2.6	2.0	2.2	2.1	1.8	2.1
(g/anim/日)	8 日	3.0	3.3	3.0	2.2	2.7	2.1	2.7	2.9	2.7	2.6	2.5	1.7
(n=6)	15 日	3.2	3.1	3.4	4.1 (4)	4.1 (5)	4.4 (1)	2.6	2.9	2.8	3.3	3.0	2.9 (5)
	29 日	3.2	NA	NA	NA	2.9	4.9 (4)	3.1	NA	NA	NA	2.8	3.0 (4)
摂水量	4 日	2.7	2.6	2.8	2.4	2.5	2.5	3.0	1.8	2.1	2.3	1.4	2.1
(mL/anim/日)	8 日	3.6	3.6	3.2	2.2	3.3	2.2	3.6	3.5	3.3	3.1	3.4	2.1
(n=6)	15 日	3.8	3.8	4.1	4.9 (4)	4.6 (5)	6.8 (1)	3.8	4.2	3.1	3.8	3.4	3.6 (5)
	29 日	3.8	NA	NA	NA	3.3	3.6 (4)	3.7	NA	NA	NA	3.5	3.8 (4)

2.6.7.5.B-1　急性期毒性（2/6）

投与量（mg/kg）		0（媒体）		500		1000		0（媒体）		500		1000	
中性子線照射時間（分）[a]		0	40	30	40	30	40	0	40	30	40	30	40
動物数		M: 24	M: 18	M: 18	M: 18	M: 24	M: 24	F: 24	F: 18	F: 18	F: 18	F: 24	F: 24
血液学的検査 (n=6)													
血小板数	4 日	547	525	465	459	468	477	393	483	441	384	305	433
(10^3/μL)	8 日	467	281	255	281	297	257	584	255	239**	247**	262**	245**
	15 日	514	471	327**$^{\#}$	351*(4)	380 (5)	524 (1)	738	594	457**	554*	382**$^{\#}$	524*(5)
	29 日	455	NA	NA	NA	375	481 (4)	540	NA	NA	NA	481	375* (4)
白血球数	4 日	7.32	2.30	3.18**	2.34**	3.32**	2.80**	9.24	4.25	3.83**	4.02*	5.59	2.86**
(10^3/μL)	8 日	10.70	3.33	3.16	2.12**	3.01	1.35**$^{\#\#}$	11.37	4.41	5.59	3.99*	3.06**	2.10**$^{\#\#}$
	15 日	7.43	4.76	7.15	5.58 (4)	4.48 (5)	3.91 (1)	11.35	6.44	5.08**	6.94	6.29*	6.49 (5)
	29 日	8.23	NA	NA	NA	8.31	4.26 (4)	8.34	NA	NA	NA	6.84	7.81 (4)
好中球	4 日	1.99	1.23	1.77	1.49	1.98	2.07	1.88	1.15	1.25	1.62	2.22	1.45
(10^3/μL)	8 日	2.82	1.40	1.28	0.99**	1.35	0.62**#	3.21	2.29	2.68	2.01	1.25**	1.26*
	15 日	1.99	2.17	3.14	3.13 (4)	2.42 (5)	1.70 (1)	3.72	2.35	1.83*	3.66	2.09	3.29 (5)
	29 日	2.10	NA	NA	NA	3.27	2.24 (4)	1.74	NA	NA	NA	2.23	2.75 (4)
リンパ球	4 日	5.08	0.97	1.29	0.78**	1.21*	0.68**	6.90	2.91	2.42	2.26	3.17	1.32**
(10^3/μL)	8 日	7.20	1.65	1.60	0.96**$^{\#}$	1.46	0.66**$^{\#\#}$	7.29	1.80	2.45	1.49*	1.57*	0.73**$^{\#}$
	15 日	4.89	2.08	3.24*$^{\#}$	1.79**(4)	1.55**(5)	1.68 (1)	6.83	3.26	2.60	2.52**	3.39	2.33**(5)
	29 日	5.68	NA	NA	NA	4.15	1.70**(4)	6.18	NA	NA	NA	4.09*	4.29 (4)
単球	4 日	0.12	0.09	0.11	0.06	0.10	0.03**	0.16	0.14	0.09	0.12	0.15	0.06
(10^3/μL)	8 日	0.41	0.22	0.23	0.14*	0.17	0.06**$^{\#\#}$	0.55	0.28	0.39	0.43	0.19*	0.10**
	15 日	0.31	0.36	0.58	0.50 (4)	0.43 (5)	0.41 (1)	0.46	0.47	0.43	0.59	0.53	0.58 (5)
	29 日	0.23	NA	NA	NA	0.58	0.17 (4)	0.25	NA	NA	NA	0.37	0.50 (4)
好酸球	4 日	0.12	0.01	0.00**	0.01**	0.03	0.01	0.31	0.06	0.06	0.02**	0.05	0.03**
(10^3/μL)	8 日	0.28	0.06	0.05	0.03*	0.04*	0.01**$^{\#}$	0.32	0.04	0.08	0.06*	0.04*	0.02**
	15 日	0.24	0.16	0.19	0.17 (4)	0.08 (5)	0.12 (1)	0.33	0.37	0.23	0.17$^{\#}$	0.29	0.28 (5)
	29 日	0.23	NA	NA	NA	0.31	0.14* (4)	0.18	NA	NA	NA	0.15	0.27 (4)

2.6.7.5.B-1　急性期毒性（3/6）

投与量（mg/kg）		0（媒体）		500		1000		0（媒体）		500		1000	
中性子線照射時間（分）[a]		0	40	30	40	30	40	0	40	30	40	30	40
動物数		M: 24	M: 18	M: 18	M: 18	M: 24	M: 24	F: 24	F: 18	F: 18	F: 18	F: 24	F: 24
血液生化学的検査		(n=6)											
ビリルビン	4 日	0.08	0.10	0.12**	0.15**##	0.12**	0.12**	0.04	0.05	0.05	0.06	0.08**#	0.08**#
(mg/dL)	8 日	0.07	0.05	0.05**	0.05**	0.05*	0.04**	0.05	0.03	0.04	0.04	0.04	0.03
	15 日	0.05	0.04	0.05	0.04 (4)	0.04 (5)	0.06 (1)	0.04	0.04	0.05	0.04	0.05	0.05 (5)
	29 日	0.04	NA	NA	NA	0.04	0.04 (4)	0.03	NA	NA	NA	0.04	0.04 (4)
剖検		-	-	-	胸腺小型化 (1 例)	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 (n=6)													
胸腺(mg)	4 日	38	16	16**	13**	18**	18**	46	17	14**	15**	12**	13**
	8 日	37	24	21**	18**##	18**##	15**##	45	19	22**	15**	20**	10**##
	15 日	39	36	39	18*#(3)	19*#(5)	32 (1)	45	44	41	28**##	44	37 (5)
	29 日	42	NA	NA	NA	52	48 (4)	43	NA	NA	NA	52*	57**(4)
脾臓(mg)	4 日	87	52	52**	46**	47**	43**#	90	58	51**	46**##	44**##	41**##
	8 日	97	58	59	47**##	56	42**##	122	66	69**	64**	60**	44**##
	15 日	105	108	112	80 (4)	86 (5)	96 (1)	141	131	112*	118	114*	127 (5)
	29 日	103	NA	NA	NA	99	88 (4)	114	NA	NA	NA	103*	98**(4)
精巣(mg)	4 日	156	133	145	145	150	157	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	8 日	156	144	145	136**	142	137**	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	15 日	163	117	111*	94**(4)	116 (5)	115 (1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	29 日	165	NA	NA	NA	82*	78** (4)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

2.6.7.5.B-1　急性期毒性（4/6）

投与量（mg/kg）	0（媒体）		500		1000		0（媒体）		500		1000	
中性子線照射時間（分）[a]	0	40	30	40	30	40	0	40	30	40	30	40
動物数	M: 24	M: 18	M: 18	M: 18	M: 24	M: 24	F: 24	F: 18	F: 18	F: 18	F: 24	F: 24
病理組織学的検査												
4 日（例数）	(n=6)	(n=6)	(n=0)	(n=0)	(n=0)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=0)	(n=0)	(n=0)	(n=6)
胸骨骨髄												
造血細胞減少	-	++5, +++1	NA	NA	NA	++2, +++4	-	++5, +++1	NA	NA	NA	++1, +++4
大腿骨骨髄												
造血細胞減少	-	±1, +5	NA	NA	NA	+3, ++3	-	±4, +2	NA	NA	NA	+3, ++2
胸腺												
萎縮	-	++6	NA	NA	NA	++6	-	+1, ++5	NA	NA	NA	++6
脾臓												
萎縮	-	+6	NA	NA	NA	+2, ++4	-	+6	NA	NA	NA	+3, ++3
顎下リンパ節												
萎縮	-	+6	NA	NA	NA	+6	-	+6	NA	NA	NA	±1, +4
腸間膜リンパ節												
萎縮	-	+6	NA	NA	NA	+6	-	+6	NA	NA	NA	+6
パイエル板												
萎縮	-	±6	NA	NA	NA	±6	-	±6	NA	NA	NA	±6
小腸 [b]												
陰窩部粘膜上皮再生	-	±5, +1	NA	NA	NA	+6	-	±5, +1	NA	NA	NA	+6
大腸 [b]												
陰窩部粘膜上皮再生	-	±5, +1	NA	NA	NA	+6	-	±6	NA	NA	NA	+6
精巣												
精細管萎縮･間細胞過形成	-	++1	NA	NA	NA	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA
精巣上体												
精子数減少	-	+++1	NA	NA	NA	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA

2.6.7.5.B-1　急性期毒性（5/6）

投与量（mg/kg）	0（媒体）		500		1000		0（媒体）		500		1000	
中性子線照射時間（分）[a]	0	40	30	40	30	40	0	40	30	40	30	40
動物数	M: 24	M: 18	M: 18	M: 18	M: 24	M: 24	F: 24	F: 18	F: 18	F: 18	F: 24	F: 24
8 日（例数）	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)
胸骨骨髄												
造血細胞減少	-	±5, +1	NE	NE	NE	±2, +3, ++1	-	±3, +3	NE	NE	NE	±1, +1, ++4
大腿骨骨髄												
造血細胞減少	-	-	NE	NE	NE	±3	-	-	NE	NE	NE	±2
胸腺												
萎縮	-	±6	NE	NE	NE	±5, +1	-	±5, +1	NE	NE	NE	±1, +4, ++1
脾臓												
萎縮	-	±6	NE	NE	NE	+4, ++2	-	±6	NE	NE	NE	±5, +1
舌												
粘膜上皮変性／壊死	-	-	-	±5, +1	±5, +1	±4, +2	-	-	-	±2	±5	±3, +3
精巣												
精子形成阻害	-	±6	NE	NE	NE	±6	NA	NA	NA	NA	NA	NA
卵巣												
萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	NE	NE	NE	±5
子宮												
萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	NE	NE	-	±5
膣												
上皮萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	NE	NE	NE	±5
15 日（例数）	(n=6)	(n=6)	(n=0)	(n=1)[c]	(n=0)	(n=1)	(n=6)	(n=6)	(n=0)	(n=0)	(n=0)	(n=5)
胸骨骨髄												
造血細胞減少	-	±6	NA	NA	NA	±1	-	±3	NA	NA	NA	±3, +2
胸腺												
萎縮	-	-	NA	++1	NA	-	-	-	NA	NA	NA	-
脾臓												
髄外造血	±2, +4	±1, +3, ++2	NA	NA	NA	++1	±4, +2	±1, +5	NA	NA	NA	+2, ++3
精巣												
精子形成阻害	-	+6	NA	NA	NA	+1	NA	NA	NA	NA	NA	NA

2.6.7.5.B-1　急性期毒性（6/6）

投与量（mg/kg）	0（媒体）		500		1000		0（媒体）		500		1000	
中性子線照射時間（分）[a]	0	40	30	40	30	40	0	40	30	40	30	40
動物数	M: 24	M: 18	M: 18	M: 18	M: 24	M: 24	F: 24	F: 18	F: 18	F: 18	F: 24	F: 24
29 日（例数）	(n=6)	(n=0)	(n=0)	(n=0)	(n=6)	(n=4)	(n=6)	(n=0)	(n=0)	(n=0)	(n=6)	(n=4)
精巣												
精子形成阻害	-	NA	NA	NA	NE	++4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
精巣上体												
精子数減少	-	NA	NA	NA	NE	±4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
眼球												
白内障	-	NA	NA	NA	±6	±4	-	NA	NA	NA	±6	±4

平均値（括弧内は例数）、M：雄、F：雌、NA：該当せず、NE：検査せず、小腸=十二指腸、空腸、回腸、大腸=盲腸、結腸

-：異常所見なし、±：軽度、+：中等度、++：重度、+++：極めて重度

a　中性子線照射時間は、加速器が陽子ビーム電流 1 mA で稼動時の照射量として記載

b　程度／頻度が最も重度なもの代表として表示

c　剖検時異常動物

*: p<0.05, **: p<0.01（vs 媒体非照射群）、#: p<0.05, ##: p<0.01（vs 媒体 40 分照射群）：Dunnett 法（等分散）又は平均順位の差について Dunnett 型の検定（不等分散）

2.6.7.5.B-2　長期毒性（1/4）

報告書の題名：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）		被験物質：ボロファラン（^{10}B）製剤
動物種／系統：マウス／BALB/cAnNCrlCrlj	投与・照射期間：単回	試験番号：[redacted]417
試験開始週齢：10 週齢	投与・照射方法：被験物質を皮下投与後に BNCT30 で中性子線照射（陽子ビーム電流 1 mA で 30 又は 40 分間）	CTD における記載箇所：4.2.3.1.8
投与・照射年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日	観察期間：最長 180 日間（投与日=1 日）	GLP 適応：適（一部非適）
媒体／投与形態：31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液		
概略の致死量（mg/kg）：中性子線 40 分照射；雄 500、雌 1000		

投与量（mg/kg）		0（媒体）		500	1000		0（媒体）		500	1000	
中性子線照射時間（分）[a]		0	40	40	30	40	0	40	40	30	40
動物数		M: 18	M: 18	M: 18	M: 18	M: 36	F: 18	F: 18	F: 18	F: 18	F: 36
死亡数											
早期（10～14 日）		0	0	8	8	34	0	0	0	0	21
晩期（51～94 日）		0	0	1	4	0	0	0	0	1	7
一般状態（例数）											
眼漏		0	0	2	1	7	0	0	0	0	2
閉眼		0	0	7	7	24	0	0	2	1	8
眼球白濁		0	0	6	4	2	0	0	12	13	5
円背位		0	0	4	1	16	0	0	0	3	8
体重(g)	8 日	26.4 (18)	26.3 (17)	21.7**$^{\#\#}$(18)	21.7**$^{\#\#}$(18)	20.7**$^{\#\#}$(36)	21.9 (18)	21.3* (18)	19.4**$^{\#\#}$(18)	19.5**$^{\#}$(18)	17.8**$^{\#\#}$(36)
(n)	50 日	30.1 (18)	29.5 (17)	27.3**$^{\#\#}$(10)	28.1**(10)	28.4 (2)	24.5 (18)	24.3 (18)	23.6*(18)	23.7 (18)	22.3**$^{\#}$(15)
	106 日	32.3 (15)	31.1 (12)	29.8**(6)	29.5**(4)	29.1 (2)	26.4 (12)	26.4 (12)	24.5**$^{\#\#}$(12)	25.4 (13)	24.0**$^{\#\#}$(5)
	181 日	34.2 (15)	33.0 (12)	29.9**$^{\#\#}$ (6)	29.0**$^{\#\#}$ (4)	29.7 (2)	27.2 (9)	28.0 (9)	25.8**$^{\#\#}$(8)	26.6$^{\#}$ (9)	25.9 (2)
摂餌量(g/日)	8 日	2.8 (18)	2.9 (17)	1.7 (18)	1.8 (18)	1.5 (36)	2.4 (18)	2.4 (18)	2.0 (18)	1.9 (18)	1.6 (36)
(n)	50 日	3.1 (18)	2.9 (17)	2.5 (10)	2.6 (10)	2.7 (2)	2.6 (18)	2.5 (18)	2.2 (18)	2.2 (18)	2.1 (15)
	106 日	4.1 (15)	3.7 (12)	3.2 (6)	3.4 (4)	3.1 (2)	2.7 (12)	2.7 (12)	2.4 (12)	2.6 (13)	2.5 (5)
	181 日	4.4 (15)	4.0 (12)	3.3 (6)	3.4 (4)	3.5 (2)	2.9 (9)	2.9 (9)	2.8 (8)	3.0 (9)	3.4 (2)

2.6.7.5.B-2　　長期毒性（2/4）

投与量（mg/kg）		0（媒体）		500	1000		0（媒体）		500	1000	
中性子線照射時間（分）[a]		0	40	40	30	40	0	40	40	30	40
動物数		M: 18	M: 18	M: 18	M: 18	M: 36	F: 18	F: 18	F: 18	F: 18	F: 36
摂水量(g/日)	8 日	3.3 (18)	3.2 (17)	2.0 (18)	1.9 (18)	1.8 (36)	2.9 (18)	2.9 (18)	2.2 (18)	2.2 (18)	2.0 (36)
(n)	50 日	3.6 (18)	3.5 (17)	2.9 (10)	3.3 (10)	3.4 (2)	3.2 (18)	2.9 (18)	2.6 (18)	2.6 (18)	2.7 (15)
	106 日	5.6 (15)	4.4 (12)	3.8 (6)	4.2 (4)	3.7 (2)	3.2 (12)	2.9 (12)	2.4 (12)	2.8 (13)	2.9 (5)
	181 日	6.5 (15)	5.2 (12)	3.7 (6)	4.9 (4)	3.3 (2)	3.5 (9)	3.2 (9)	3.2 (8)	3.4 (9)	7.3 (2)
血液学的検査 (n)											
赤血球数	91 日	9.66 (3)	9.45 (4)	9.81$^{\#}$ (3)	9.65 (2)	NA	9.92 (6)	9.95 (6)	9.93 (6)	9.28*$^{\#}$(4)	9.38 (3)
(10^6/μL)	181 日	9.51 (13)	8.86**(10)	10.00$^{\#\#}$ (4)	9.82$^{\#\#}$(4)	10.28 (2)	9.46 (8)	9.26*(8)	9.55 (6)	9.62 (7)	9.50 (2)
ヘモグロビン	91 日	14.9 (3)	14.5 (4)	14.7 (3)	14.4 (2)	NA	15.3 (6)	15.4 (6)	15.1 (6)	14.2*$^{\#}$(4)	14.1 (3)
(g/dL)	181 日	15.1 (13)	14.1**(10)	15.3$^{\#\#}$ (4)	15.3$^{\#\#}$(4)	15.8 (2)	15.1 (8)	14.8 (8)	14.7 (6)	14.8 (7)	15.1 (2)
ヘマトクリット	91 日	45.33 (3)	43.89 (4)	45.38$^{\#}$ (3)	44.34 (2)	NA	-	-	-	-	-
(%)	181 日	42.73 (13)	40.18**(10)	43.34$^{\#\#}$(4)	42.97$^{\#\#}$(4)	44.56 (2)	-	-	-	-	-
血小板数	91 日	764 (3)	680 (4)	637 (3)	590 (2)	NA	-	-	-	-	-
(10^3/μL)	181 日	633 (13)	624 (10)	510*$^{\#}$(4)	479**$^{\#\#}$(4)	490 (2)	565 (8)	507** (8)	537 (6)	548 (7)	515 (2)
白血球球	91 日	-	-	-	-	NA	-	-	-	-	-
(10^3/μL)	181 日	-	-	-	-	-	4.03 (8)	5.52* (8)	6.26* (6)	4.98 (7)	5.63 (2)
好中球	91 日	1.74 (3)	2.57 (4)	1.90 (3)	2.03 (2)	NA	-	-	-	-	-
(10^3/μL)	181 日	1.87 (13)	2.69 (10)	2.03 (4)	2.13 (4)	2.48 (2)	0.96 (8)	1.77**(8)	1.81**(6)	1.87* (7)	1.72 (2)
リンパ球	91 日	3.21 (3)	5.98* (4)	2.88$^{\#}$ (3)	2.70 (2)	NA	-	-	-	-	-
(10^3/μL)	181 日	3.19 (13)	4.12 (10)	3.52 (4)	3.57 (4)	4.37 (2)	2.76 (8)	3.31 (8)	4.05**(6)	2.64 (7)	3.41 (2)
血液生化学的検査											
総コレステロール	91 日	-	-	-	-	NA	79 (6)	91**(6)	86 (6)	103**(4)	108**(3)
(mg/dL)	181 日	-	-	-	-	-	76 (8)	88**(8)	87**(6)	91**(7)	98 (2)
トリグリセリド	91 日	152 (3)	130 (5)	74$^{\#}$ (3)	70 (2)	NA	175 (6)	209 (6)	135$^{\#}$ (6)	227 (4)	208 (3)
(mg/dL)	181 日	118 (13)	139 (10)	101 (4)	61*$^{\#\#}$(4)	112 (2)	112 (8)	157 (8)	63*$^{\#\#}$(6)	111 (7)	111 (2)
アミラーゼ活性	151 日	NA	NA	NA	NA	NA	2693 (3)	1715 (3)	1488 (4)	1667 (4)	1363* (3)
(U/L)	181 日	-	-	-	-	-	2634 (8)	1827**(8)	2103 (6)	2346 (7)	1638 (2)

2.6.7.5.B-2　　長期毒性（3/4）

投与量（mg/kg）		0（媒体）		500	1000		0（媒体）		500	1000	
中性子線照射時間（分）[a]		0	40	40	30	40	0	40	40	30	40
動物数		M: 18	M: 18	M: 18	M: 18	M: 36	F: 18	F: 18	F: 18	F: 18	F: 36
剖検 (例数/検査数)											
眼球白濁	151 日	NA	NA	NA	NA	NA	0/3	0/3	4/4	4/4	3/3
	181 日	0/13	0/10	4/4	4/4	2/2	0/8	0/8	6/6	7/7	2/2
子宮小型化	91 日	NA	NA	NA	NA	NA	0/6	0/6	0/6	2/4	1/3
	181 日	NA	NA	NA	NA	NA	0/8	0/8	2/6	1/7	0/2
器官重量 (n)											
顎下腺(mg)	91 日	199 (3)	176* (5)	161* (3)	172 (2)	NA	108 (6)	116 (6)	95$^{\#\#}$ (6)	89*$^{\#\#}$(4)	87*$^{\#\#}$(3)
	181 日	228 (13)	197**(10)	145**$^{\#\#}$(4)	148**$^{\#}$(4)	146 (2)	121 (8)	144**(8)	102*$^{\#\#}$(6)	116$^{\#\#}$(7)	116 (2)
胸腺(mg)	91 日	-	-	-	-	NA	35 (6)	31 (6)	29 (6)	23* (4)	17**$^{\#}$ (3)
	181 日	-	-	-	-	-	30 (8)	24**(8)	22**(6)	23**(7)	19 (2)
心臓(mg)	91 日	-	-	-	-	NA	122 (6)	129 (6)	114$^{\#}$ (6)	115 (4)	110$^{\#}$ (3)
	181 日	184 (13)	178 (10)	148**$^{\#\#}$(4)	158*$^{\#}$(4)	153 (2)	133 (8)	138 (8)	118*$^{\#\#}$(6)	125 (7)	129 (2)
肝臓(mg%)	91 日	5072 (3)	5196 (5)	4549*$^{\#}$(3)	4790 (2)	NA	-	-	-	-	-
	181 日	5409 (13)	5716 (10)	4655*$^{\#\#}$(4)	4908$^{\#\#}$(4)	4413 (2)	4524 (8)	4856 (8)	4871 (6)	4500$^{\#}$ (7)	5386 (2)
脾臓(mg)	91 日	122 (3)	122 (5)	97*$^{\#}$(3)	95 (2)	NA	-	-	-	-	-
	181 日	124 (13)	148* (10)	102$^{\#\#}$ (4)	112$^{\#}$(4)	95 (2)	116 (8)	121 (8)	100**$^{\#\#}$(6)	106$^{\#}$ (7)	96 (2)
腎臓(mg)	91 日	503 (3)	488 (5)	415$^{\#}$(3)	392 (2)	NA	296 (6)	309 (6)	282 (6)	255$^{\#}$ (4)	270 (3)
	181 日	612 (13)	577 (10)	443**$^{\#\#}$ (4)	414**$^{\#\#}$(4)	418 (2)	328 (8)	370* (8)	305$^{\#\#}$ (6)	309$^{\#\#}$ (7)	336 (2)
精巣(mg)	181 日	168 (13)	139* (10)	151 (4)	146* (4)	142 (2)	NA	NA	NA	NA	NA
卵巣(mg)	91 日	NA	NA	NA	NA	NA	10 (6)	7** (6)	5** (6)	3**$^{\#\#}$(4)	2**$^{\#\#}$(3)
	181 日	NA	NA	NA	NA	NA	10 (8)	10 (8)	3**$^{\#\#}$(6)	8* (7)	3 (2)
子宮(mg)	91 日	NA	NA	NA	NA	NA	121 (6)	106 (6)	76 (6)	54**$^{\#}$ (4)	34**$^{\#\#}$(3)
	181 日	NA	NA	NA	NA	NA	123 (8)	71** (8)	37**$^{\#\#}$(6)	45**$^{\#\#}$(7)	44 (2)

2.6.7.5.B-2　　長期毒性（4/4）

投与量（mg/kg）	0（媒体）		500	1000		0（媒体）		500	1000	
中性子線照射時間（分）[a]	0	40	40	30	40	0	40	40	30	40
動物数	M: 18	M: 18	M: 18	M: 18	M: 36	F: 18	F: 18	F: 18	F: 18	F: 36
病理組織学的検査										
91 日（例数）	(n=3)	(n=5)	(n=3)	(n=2)	NA	(n=6)	(n=6)	NE	(n=2)	(n=3)
眼球　白内障	-	±5	NE	NE		-	±6		NE	+3
精巣　精細管萎縮	±2	±5	±3	±2		NA	NA		NA	NA
卵巣　萎縮	NA	NA	NA	NA		-	±3		NE	±1, +2
卵胞数減少	NA	NA	NA	NA		-	+++6		NE	+++3
子宮　萎縮	NA	NA	NA	NA		-	±1		++2	±1, +1, ++1
膣　粘膜上皮萎縮	NA	NA	NA	NA		-	-		NE	±2
粘膜粘液変性	NA	NA	NA	NA		-	±2		NE	±1
181 日（例数）	(n=15)	(n=12)	(n=6)	(n=4)	(n=2)	(n=9)	(n=9)	(n=8)	(n=9)	(n=2)
眼球　白内障	±1	±11, +1	++2, +++4	+++4	+++2	±2	±8, +1	++2, +++6	++2, +++7	+++2
精巣　精細管萎縮	±11	±6, +2, ++1, +++1	±4	±4	±2	NA	NA	NA	NA	NA
卵巣　萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	-	±2	NE	NE	+2
卵胞数減少	NA	NA	NA	NA	NA	-	+++8	NE	NE	++1, +++1
子宮　萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	-	±7, +1	++2 (2)	++1 (1)	+2
膣　粘膜上皮萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	-	±4	NE	NE	±2
粘膜粘液変性	NA	NA	NA	NA	NA	-	±5	NE	NE	-

平均値（括弧内は例数）、M：雄、F：雌、NA：該当せず、NE：検査せず

-：異常所見なし、±：軽度、+：中等度、++：重度、+++：極めて重度

a　中性子線照射時間は、加速器が陽子ビーム電流 1 mA で稼動時の照射量として記載

*: p<0.05, **: p<0.01（vs 媒体非照射群）、#: p<0.05, ##: p<0.01（vs 媒体 40 分照射群）; Dunnett 法（等分散）又は平均順位の差について Dunnett 型の検定（不等分散）

2.6.7.6　　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.A　ラット 2 週間静脈内投与毒性試験（1/3）

報告書の題名：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		被験物質：ボロファラン（^{10}B）
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)	投与期間：2 週間	試験番号：[redacted]0770
試験開始週齢：6 週齢	休薬期間：2 週間	CTD における記載箇所：4.2.3.2.1
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：静脈内（1 日 1 回投与）	GLP 適応：適
媒体／投与形態：31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液	陰性対照：生理食塩液	
特記事項：TK 試験のため一群雌雄各 3 例からなるサテライト群を設けた。		
無毒性量：雌雄；250 mg/kg/日未満		

投与量（mg/kg/日）		0（陰性対照）		0（媒体対照）		250		500		1000	
動物数（投与群／回復群）		M：10/6	F：10/6	M：10/6	F：10/6	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10/6	F：10/6
トキシコキネティクス（n=3）：											
C_{max}（μg/mL）	初回投与	NA	NA	NA	NA	353	235	534	417	977	704
	投与 14 日	NA	NA	NA	NA	370	339	596	583	962	885
$AUC_{0\text{-}last}$（μg·h/mL）	初回投与	NA	NA	NA	NA	1330	1160	2740	1650	3880	3070
	投与 14 日	NA	NA	NA	NA	2110	1630	2780	2340	3630	3250
死亡数		0	0	0	0	0	0	1（眼球蒼白・痙攣）	0	0	0
一般状態（例数）		－	－	－	－	－	着色尿：1	着色尿：2	着色尿：3	活動性低下：3 着色尿：7	活動性低下：4 着色尿：6
体重（g）	投与 14 日	302.2	199.8	305.3	203.4	306.6	233.5**	296.4	230.0**	231.6**	189.2
	休薬 14 日	390.1	238.3	394.2	228.1	NA	NA	NA	NA	346.9**	238.1
摂餌量（g）	投与 14 日	23.9	17.6	24.6	17.2	23.6	20.6**	22.7	17.0	9.4**	12.0*
	休薬 14 日	28.2	22.7	28.8	18.2##	NA	NA	NA	NA	31.1	21.5*

2.6.7.7.A　ラット 2 週間静脈内投与毒性試験（2/3）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		250		500		1000	
動物数（投与群／回復群）	M：10/6	F：10/6	M：10/6	F：10/6	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10/6	F：10/6
眼科的検査（例数）										
対光反射の消失[a]	0/5	0/5	0/5	0/5	0/10	0/10	3/10	1/10	9/16	8/16
血液学的検査										
網状赤血球率（%）投与群	2.5	1.1	2.9	1.3	2.5	1.6	2.0**	1.4	0.9**	0.6**
回復群	2.0	1.9	2.0	1.7	NA	NA	NA	NA	3.3*	2.0
好中球比（%）	19.9	12.3	13.5##	14.4	9.8	16.1	11.1	15.3	7.7**	12.0
血液生化学的検査										
アルカリホスファターゼ（IU/L）	530	275	473	296	443	276	416	238	377**	192**
無機リン（mg/dL）	9.0	7.7	9.0	8.2	8.8	7.7	8.7	7.4*	7.8**	7.1**
尿検査	－	－	－	－	－	－	浸透圧・比重の低値	浸透圧の低値	浸透圧・比重の低値	浸透圧・比重の低値
器官重量										
胸腺（g）	0.56	0.48	0.56	0.49	0.65	0.58	0.63	0.58	0.40*	0.35**
肝臓（g）	8.74	5.92	9.35	5.93	9.25	7.12**	9.10	7.12**	7.11*	5.77
（g/100 g 体重）	3.23	3.22	3.38	3.21	3.29	3.36	3.33	3.39	3.13*	3.33
子宮（g）	NA	0.44	NA	0.43	NA	0.39	NA	0.37	NA	0.27**
剖検（例数）	－	－	－	－	－	－	－	－	－	前胃粘膜褐色点：1

2.6.7.7.A　ラット 2 週間静脈内投与毒性試験（3/3）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		250		500		1000	
動物数（投与群／回復群）	M：10/6	F：10/6	M：10/6	F：10/6	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10/6	F：10/6
病理組織学的検査（例数 [b]）										
前胃　潰瘍	0	0/0	0	0/0	NA	NA	NA	0	0	+1/0
肝臓　巣状壊死	0/0	0/0	0/0	0/0	NA	NA	0	0	+1/0	+4/0
顎下腺 腺房細胞肥大	0/0	0/0	0/0	0/0	+5	+2	+8	+4	+8, ++2/0	+9, ++1/0
乳腺　雌性化	0/0	NA	0/0	NA	NA	NA	0	NA	+7/0	NA
小葉過形成	0/0	0/0	0/0	0/0	NA	+10	0	+10	0/0	+10/0
卵巣　黄体肥大	NA	0/0	NA	0/0	NA	+7	NA	+9	NA	+9/+3
子宮　内膜増生	NA	0/0	NA	0/0	NA	+1	NA	+3	NA	0/0
内膜萎縮	NA	0/0	NA	0/0	NA	0	NA	0	NA	+5/0
膣　粘膜上皮の粘液変性	NA	0/0	NA	0/0	NA	+4	NA	+7	NA	+9/0
胸腺　皮質萎縮	0/0	0/0	0/0	0/0	NA	NA	0	0	+3/0	+3/0
骨髄（大腿骨）　造血低下	0/0	0/0	0/0	0/0	NA	NA	0	0	+4/0	+2/0
骨髄（胸骨）　造血低下	0/0	0/0	0/0	0/0	NA	NA	0	0	+4/0	+2/0

平均値、－：特記すべき所見なし、NA：該当せず

+：軽度、++：中等度

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（vs 媒体対照群）、##：$p<0.01$（vs 陰性対照群）；Dunnett 法（等分散）又は Steel 検定（不等分散）

a　対光反射の消失：無照明下で散瞳しない

b　投与群／回復群

2.6.7.7.B　ラット 4 週間静脈内投与毒性試験（1/3）

報告書の題名：SPM-011 のラットを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験		被験物質：ボロファラン（^{10}B）
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)	投与期間：4 週間	試験番号：[redacted]0595
試験開始週齢：6 週齢	休薬期間：なし	CTD における記載箇所：4.2.3.2.2
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：静脈内（1 日 1 回投与）	GLP 適応：適
媒体／投与形態：31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液	陰性対照：生理食塩液	
特記事項：TK 試験のため一群雌雄各 6 例からなるサテライト群を設けた。また、末梢血を用いる小核試験を組み込んだ（小核試験の結果については 2.6.7.9 に記載）。		
無毒性量：雌雄；125 mg/kg/日未満		

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
トキシコキネティクス（n=3）：										
C_{max}（μg/mL）　初回投与	NA	NA	NA	NA	165.5	137.5	318	236.5	489.3	417.1
投与 28 日	NA	NA	NA	NA	222.6	170.1	410.8	341	638.8	424.2
$AUC_{0\text{-}last}$（μg·h/mL）初回投与	NA	NA	NA	NA	776.3	638	1403	1172	2172	1788
投与 28 日	NA	NA	NA	NA	1037	771.6	1694	1254	2379	1825
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態（例数）	―	―	―	―	―	―	―	―	被毛汚れ：1	被毛汚れ・削痩：1
体重（g）　投与 28 日	385.33	224.28	393.25	229.93	391.07	253.14	367.96	237.36	295.73**	228.76
摂餌量（g/日）　投与 24～28 日	28.36	19.17	28.38	19.52	28.28	18.82	24.78*	17.52	23.47**	16.88**
眼科的検査	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―

2.6.7.7.B　ラット 4 週間静脈内投与毒性試験（2/3）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液学的検査										
赤血球数（10^6/μL）	8.270	7.966	8.249	7.868	8.096	7.805	8.221	7.413**	7.629**	7.249**
ヘモグロビン濃度（g/dL）	16.08	15.19	16.00	15.28	15.72	15.05	15.88	14.16**	14.76**	13.93**
ヘマトクリット値（%）	46.19	42.42	46.00	42.68	45.17	42.32	45.33	39.92**	41.93**	38.93**
白血球数（10^3/μL）	9.062	5.985	9.978	6.255	8.800	6.422	7.731*	6.570	6.331**	6.179
好酸球比（%）	0.79	1.08	0.92	1.10	0.68	1.12	0.70	1.18	0.54*	0.95
PT（秒）	13.68	8.29	14.03	7.81	11.53**	7.71	10.64**	7.64	8.69**	7.60*
APTT（秒）	20.24	15.81	21.00	14.12	19.96	14.90	18.60**	14.16	16.66**	15.49
血液生化学的検査										
ALT（U/L）	23.4	15.5	23.5	17.1	21.3	14.5	23.0	15.4	17.9*	17.0
アミラーゼ（U/L）	1315.2	705.6	1298.5	627.6	1289.5	780.3*	1272.5	843.2**	1088.7**	861.8**
尿素窒素（mg/dL）	13.23	15.15	13.51	13.89	11.43	13.91	12.32	13.42	10.49**	13.38
グルコース（mg/dL）	127.3	121.7	136.1	122.6	127.0	140.9	133.4	126.4	116.4**	122.7
総コレステロール（mg/dL）	70.2	72.5	68.4	69.9	83.2*	67.7	87.8**	80.6	101.1**	90.2
リン脂質（mg/dL）	110.9	127.2	108.7	115.5	128.2**	113.7	135.7**	139.3**	154.7**	147.7**
トリグリセリド（mg/dL）	36.7	16.5	41.1	18.5	38.0	17.5	41.1	23.0	31.1	26.0*
総蛋白質（g/dL）	6.60	6.67	6.73	6.63	6.59	6.75	6.69	6.74	6.26**	6.71
α1 グロブリン（g/dL）	1.31	1.07	1.40	1.06	1.28	1.23*	1.25	1.15	1.06**	1.10
α1 グロブリン比（%）	19.84	15.98	20.86	15.90	19.48	18.21**	18.55	17.03	16.98**	16.31
カルシウム（mg/dL）	10.25	10.13	10.49	10.12	10.31	10.18	10.89	9.98	9.76**	9.98
無機リン（mg/dL）	8.97	8.41	8.61	8.71	8.57	8.25	8.45	8.10	8.86	7.90*
クロール（mmol/L）	103.0	105.1	103.4	104.3	103.3	104.6	103.8	102.6	105.6**	103.8
尿検査										
ナトリウム（mmol）	2.054	1.379	2.235	1.249	1.791	1.420	1.565*	1.389	1.732	1.550*
カリウム（mmol）	2.754	2.036	3.078	1.928	3.109	2.320	2.424	2.110	2.082*	1.994
クロール（mmol）	2.663	1.839	3.006	1.714	2.425	1.804	1.924**	1.587	2.071*	1.578

2.6.7.7.B　ラット 4 週間静脈内投与毒性試験（3/3）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
器官重量										
顎下腺（g）	0.577	0.399	0.632	0.411	0.527**	0.407	0.498**	0.376	0.459**	0.365*
卵巣（mg）	NA	80.93	NA	88.83	NA	81.75	NA	72.15*	NA	65.38**
子宮（g）	NA	0.642	NA	0.566	NA	0.348**	NA	0.322**	NA	0.371**
剖検所見（例数）	－	－	－	－	－	－	精嚢小型化：1	－	精嚢･前立腺小型化：1	－
病理組織学的検査（例数）										
腎臓　腎乳頭先端部間質限局性浮腫	0	0	0	0	0	NE	±3	NE	±7	0
顎下腺　腺房細胞肥大	0	0	0	0	0	0	±7	±4	±10	±8
脾臓　赤芽球系細胞の髄外造血亢進	0	0	0	0	NE	NE	0	0	±5	±1
十二指腸　粘膜上皮の再生	0	0	0	0	NE	NE	0	0	±2	±1
粘膜固有層好中球浸潤	0	0	0	0	NE	NE	0	0	±2	0
骨髄（大腿骨）造血低下	0	0	0	0	0	0	±1	±1	±7	±1
骨髄（胸骨）　造血低下	0	0	0	0	NE	NE	0	0	±5	±1
精巣　精母細胞の変性	0	NA	0	NA	0	NA	±1	NA	±2	NA
精嚢　萎縮	0	NA	0	NA	0	NA	±1	NA	±2	NA
前立腺　萎縮	0	NA	0	NA	NE	NA	0	NA	±2	NA
精巣上体 管腔内精子数減少	0	NA	0	NA	NE	NA	0	NA	±1	NA
細胞残屑	0	NA	0	NA	NE	NA	0	NA	±1	NA
子宮　内膜増生	NA	0	NA	0	NA	±6	NA	±5	NA	±6
卵巣　黄体肥大	NA	0	NA	0	NA	±5	NA	±6	NA	±7
膣　粘膜上皮の粘液変性	NA	0	NA	0	NA	±7	NA	±7	NA	±7
乳腺　雌性化	0	NA	0	NA	±3	NA	±6	NA	±10	NA
小葉過形成	0	0	0	0	0	±10	0	±10	0	±10

平均値、－：特記すべき所見なし
ALT：アラニントランスアミナーゼ、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、NA：該当せず、NE：検査せず、PT：プロトロンビン時間
*：p<0.05、**：p<0.01（vs 媒体対照群）；Dunnett 法（等分散）又は Steel 検定（不等分散）、±：軽微

2.6.7.7.C　イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験（1/2）

報告書の題名：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		被験物質：ボロファラン（^{10}B）
動物種／系統：イヌ／ビーグル	投与期間：2 週間	試験番号：[redacted]0773
投与開始週齢：6 ヵ月齢	休薬期間：2 週間	CTD における記載箇所：4.2.3.2.3
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：静脈内（1 日 1 回投与）	GLP 適応：適
媒体／投与形態：31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液	陰性対照：生理食塩液	
特記事項：なし		
無毒性量：雌雄；250 mg/kg/日未満		

投与量（mg/kg/日）		0（陰性対照）		0（媒体対照）		250		500		1000	
動物数		M：5	F：5	M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5
トキシコキネティクス：											
C_{max}（μg/mL）	初回投与	NA	NA	NA	NA	383	472	703	827	1260	1680
	投与 14 日	NA	NA	NA	NA	695	782	1280	1370	1510	1510
$AUC_{0\text{-}last}$（μg·h/mL）	初回投与	NA	NA	NA	NA	1900	1750	2370	2560	4320	6120
	投与 14 日	NA	NA	NA	NA	2770	2850	4410	4530	5680	5540
死亡数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態（例数）		—	—	—	—	—	—	瞬膜弛緩：1	—	縮瞳：2 瞬膜弛緩：3	縮瞳：3 瞬膜弛緩：2 眼球混濁：1
体重（kg）	投与開始日	8.8	8.9	8.9	8.8	8.7	8.9	8.7	8.7	8.7	8.5
	投与 14 日	9.2	9.1	9.2	9.1	8.8	8.7	8.7	8.5	8.6	8.5
	休薬開始日	9.2	9.2	9.4	8.8	NA	NA	NA	NA	8.6	8.6
	休薬 14 日	9.6	9.7	9.9	9.4	NA	NA	NA	NA	9.3	9.1
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7.C　イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験（2/2）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		250		500		1000	
動物数	M：5	F：5	M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5
眼科的検査　投与群	－ 回復群	角膜混濁：1 －	角膜混濁：1 －	－ －	縮瞳：3 角膜混濁：1 NA	縮瞳：3 角膜混濁：3 NA	縮瞳：3 NA	縮瞳：3 角膜混濁：2 NA	縮瞳：5 角膜混濁：4 角膜混濁：2	縮瞳：5 角膜混濁：2 角膜混濁：1
心電図検査	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学・血液生化学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

平均値
－：特記すべき所見なし、NA：該当せず

2.6.7.7.D　イヌ 4 週間静脈内投与毒性試験（1/2）

報告書の題名：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		被験物質：ボロファラン（^{10}B）
動物種／系統：イヌ／ビーグル	投与期間：4 週間	試験番号：[redacted]0594
試験開始週齢：6～7 ヵ月齢	休薬期間：なし	CTD における記載箇所：4.2.3.2.4
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：静脈内（1 日 1 回投与）	GLP 適応：適
媒体／投与形態：31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液	陰性対照：生理食塩液	
特記事項：なし		
無毒性量：雄；125 mg/kg/日、雌；125 mg/kg/日未満		

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
トキシコキネティクス：										
C_{max}（μg/mL）　初回投与	NA	NA	NA	NA	142	161	279.4	374.6	675	671.4
投与 28 日	NA	NA	NA	NA	207.1	269.3	444	407.8	728.8	938.6
$AUC_{0\text{-}last}$（μg·h/mL）初回投与	NA	NA	NA	NA	1050	1021	1841	1687	2910	2533
投与 28 日	NA	NA	NA	NA	1507	1518	2384	2508	3439	3849
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態（例数）	－	－	－	－	軟便：2	軟便：2	軟便：3	軟便：3	縮瞳・傾眠：2、軟便：3	振戦：1、軟便：3
体重（kg）　投与開始日	8.20	7.53	8.13	7.23	8.07	7.43	8.30	7.73	7.87	7.43
投与 28 日	8.67	7.80	8.50	7.63	8.17	7.50	8.17	7.77	7.70	7.27
摂餌量	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科的検査（例数）	－	－	－	－	－	－	－	－	対光反射消失：1	－
心電図検査	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

2.6.7.7.D　イヌ 4 週間静脈内投与毒性試験（2/2）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
血液生化学的検査										
リン脂質（mg/dL）	282.7	264.0	248.3	273.3	287.3	278.7	305.3	328.3	345.7*	327.0
トリグリセリド（mg/dL）	23.3	28.3	23.3	19.7	36.7	30.0	40.7	39.0	55.0*	43.3
尿検査										
ナトリウム（mmol）	3.502	3.448	2.715	8.251	1.985	1.253**	3.407	1.311**	3.079	1.595**
カリウム（mmol）	25.734	27.275	27.084	27.105	17.773*	19.681**	17.947*	18.342**	17.530**	20.141**
クロール（mmol）	26.392	28.785	26.441	27.674	11.487**	19.403*	11.417**	16.646**	9.889**	19.107*
ケトン体（例数）	－	±：1	－	±：2	±：2	±：1	1+：3	±：1、1+：1	±：2、1+：1	1+：3
器官重量										
肺（g）	75.73	63.20	75.33	69.50	70.07	59.37	65.50	63.63	61.60*	59.10
肝臓（%）	2.536	2.536	2.473	2.930	3.052	2.998	2.975	2.890	3.302*	2.969
子宮（g）	NA	2.430	NA	2.390	NA	1.430*	NA	1.170*	NA	0.853**
（10^3%）	NA	31.46	NA	30.91	NA	19.30*	NA	14.78**	NA	11.42**
剖検	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査（例数）										
子宮の萎縮	NA	0/3	NA	0/3	NA	0/3	NA	1/3	NA	2/3

平均値

－：特記すべき所見なし、NA：該当せず

*：p<0.05、**：p<0.01（vs 媒体対照群）；Dunnett 法（等分散）又は Steel 検定（不等分散）

2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.A　細菌を用いる復帰突然変異試験（1/3）

報告書の題名：SPM-011 の細菌を用いる復帰突然変異試験		被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験	独立して実施した試験数：2	試験番号：[redacted]0864
菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌	プレート数：2	CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-1
代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝 S9 mix		GLP 適応：適
媒体：被験物質：DMSO 陽性対照：NaN_3：注射用水 AF-2、9-AA、2-AA：DMSO		
処理：プレインキュベーション法（37℃、20 分間）、48 時間		試験開始年月：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
細胞毒性：なし		
遺伝毒性：なし		

2.6.7.8.A　細菌を用いる復帰突然変異試験（2/3）

代謝活性化系の有無	被験物質	濃度（μg/plate）	用量設定試験：復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	WP2*uvrA*
なし	DMSO	0	111	11	22	12	24
	ボロファラン（^{10}B）	5	116	10	22	12	24
		15	118	10	25	12	25
		50	112	10	23	12	23
		150	106	12	25	11	30
		500	117	10	22	10	23
		1500	112	11	23	10	27
		5000	119	10	21	12	26
	AF-2	0.01	747	NA	NA	NA	180
		0.1	NA	NA	788	NA	NA
	NaN_3	0.5	NA	549	NA	NA	NA
	9-AA	80	NA	NA	NA	443	NA
あり	DMSO	0	117	10	27	19	36
	ボロファラン（^{10}B）	5	121	12	30	18	36
		15	109	12	29	20	33
		50	125	12	27	17	38
		150	116	15	29	19	32
		500	119	11	26	18	33
		1500	109	13	30	17	32
		5000	119	11	24	18	36
	2AA	0.5	NA	NA	316	NA	NA
		1	1348	NA	NA	NA	NA
		2	NA	261	NA	196	NA
		10	NA	NA	NA	NA	1558

2.6.7.8.A　細菌を用いる復帰突然変異試験（3/3）

代謝活性化系の有無	被験物質	濃度（μg/plate）	本試験：復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	WP2*uvrA*
なし	DMSO	0	113	13	19	10	37
	ボロファラン（^{10}B）	313	128	12	18	14	33
		625	121	8	19	11	35
		1250	114	12	18	13	37
		2500	141	11	18	12	39
		5000	132	11	17	12	35
	AF-2	0.01	618	NA	NA	NA	207
		0.1	NA	NA	691	NA	NA
	NaN_3	0.5	NA	596	NA	NA	NA
	9-AA	80	NA	NA	NA	397	NA
あり	DMSO	0	124	10	28	19	39
	ボロファラン（^{10}B）	313	149	11	25	21	43
		625	140	12	26	21	45
		1250	139	13	25	19	47
		2500	145	12	26	18	46
		5000	161	12	25	18	45
	2AA	0.5	NA	NA	360	NA	NA
		1	1569	NA	NA	NA	NA
		2	NA	252	NA	213	NA
		10	NA	NA	NA	NA	1501

NA：該当せず

2-AA：2-アミノアントラセン、9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩、AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、DMSO：ジメチルスルホキシド、NaN_3：アジ化ナトリウム

2.6.7.8.B　哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（1/2）

報告書の題名：SPM-011 のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験		被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験の種類：染色体異常試験	独立して実施した試験数：2	試験番号：[redacted]0865
菌株：チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）	プレート数：2	CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-2
代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝 S9 mix		GLP 適応：適
媒体：被験物質：DMSO 陽性対照：MMC：注射用水、生理食塩液 BP：DMSO		分析細胞数/培養：100
処理：S9 mix 存在下又は非存在下での 6 時間処理後、18 時間の回復培養 S9 mix 非存在下での 24 時間連続処理		試験開始年月：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
細胞毒性：なし		
遺伝毒性：なし		

細胞増殖性試験

被験物質	濃度（μg/mL）	細胞増殖率（%）		
		短時間処理法（6 時間処理、18 時間回復）		連続処理法（24 時間処理）
		代謝活性化系なし	代謝活性化系あり	代謝活性化系なし
陰性対照（DMSO）	0	100	100	100
ボロファラン（^{10}B）	39.1	95.9	96.8	106.0
	78.1	96.4 P	93.8 P	108.4 P
	156	96.3 P	97.1 P	101.0 P
	313	100.0 P’	97.6 P’	96.6 P
	625	96.9 P’	95.7 P’	94.6 P’
	1250	84.0 P’	101.1 P’	84.4 P’
	2500	86.6 P’	97.1 P’	78.9 P’
	5000	72.6 P’	85.8 P’	72.9 P’

DMSO：ジメチルスルホキシド、P：処理開始時に被験物質の沈殿が認められた、P’：処理開始時及び終了時に被験物質の沈殿が認められた。

2.6.7.8.B　哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（2/2）

染色体異常試験

代謝活性化系の有無	被験物質	処理時間-回復時間	濃度（μg/mL）	構造異常細胞数（出現頻度%）	ギャップの出現数	細胞増殖率（%）	数的異常細胞数（出現頻度%）
短時間処理法							
なし	陰性対照（DMSO）	6-18	0	0（0.0）	0	100.0	0（0.0）
	ボロファラン（^{10}B）	6-18	1250 P	2（1.0）	0	89.0	0（0.0）
		6-18	2500 P	2（1.0）	0	81.4	0（0.0）
		6-18	5000 P	2（1.0）	0	71.7	0（0.0）
	MMC	6-18	0.1	95（47.5）	0	NA	0（0.0）
あり	陰性対照（DMSO）	6-18	0	0（0.0）	0	100.0	2（1.0）
	ボロファラン（^{10}B）	6-18	1250 P	0（0.0）	0	78.6	1（0.5）
		6-18	2500 P	0（0.0）	0	72.1	1（0.5）
		6-18	5000 P	2（1.0）	0	69.2	1（0.5）
	BP	6-18	20	156（78.0）	0	NA	0（0.0）
連続処理法							
なし	陰性対照（DMSO）	24-0	0	1（0.5）	0	100.0	0（0.0）
	ボロファラン（^{10}B）	24-0	1250 P	0（0.0）	1	82.3	0（0.0）
		24-0	2500 P	0（0.0）	0	78.2	0（0.0）
		24-0	5000 P	1（0.5）	0	68.8	0（0.0）
	MMC	24-0	0.05	68（34.0）	0	NA	0（0.0）

BP：ベンゾ[a]ピレン、DMSO：ジメチルスルホキシド、MMC：マイトマイシン C、NA：該当せず、P：処理開始時及び終了時に被験物質の沈殿が認められた。

2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.A　ラット末梢血小核試験

報告書の題名：SPM-011 のラットを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験		被験物質：ボロファラン（^{10}B）
試験方法：末梢血を用いる小核試験	投与期間：4 週間（CP：採取前々日に単回）	試験番号：[redacted]0595
動物種／系統：雄ラット／Crl:CD(SD)	投与方法：静脈内（CP：経口）	CTD における記載箇所：4.2.3.2.2
試験開始週齢：6 週齢	初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	GLP 適応：適
媒体／投与形態：31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液、	陽性物質（CP）：注射用水	
評価した細胞：末梢血の幼若赤血球	分析細胞数／動物：4000 個	
特記事項：本試験はラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.7.7.B）に組み込んで実施した。 毒性／細胞毒性：なし 遺伝毒性：なし		

投与物質	投与量（mg/kg/日）	C_{max} [a]（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$ [a]（ng·h/mL）	動物数	小核を有する幼若赤血球出現率（%）	全赤血球（2000 個）あたりの幼若赤血球出現率（%）
生理食塩液	0	NA	NA	5	0.160	4.6
媒体	0	NA	NA	5	0.125	3.9
ボロファラン（^{10}B）	125	222600	1037000	5	0.110	3.9
	250	410800	1694000	5	0.090	3.4
	500	638800	2379000	5	0.165	4.7
CP	20	NA	NA	5	1.710$^{\$\$}$	1.5**

CP：cyclophosphamide monohydrate、NA：該当せず

a　4 週間静脈内投与毒性試験における小核試験に使用しなかった雄動物の投与 28 日の値

$^{\$\$}$：$p<0.01$（出現数、Kastenbaum – Bowman 法）

**：$p<0.01$（Student の t 検定）

2.6.7.9.B　マウス骨髄小核試験（1/2）

報告書の題名：SPM-011 のマウス単回投与毒性試験（急性期毒性）		被験物質及び機器：ボロファラン（^{10}B）製剤及び BNCT30
試験方法：骨髄を用いる小核試験	投与期間／投与方法：単回／皮下	試験番号：[redacted]384
動物種／系統：マウス／BALB/cAnNCrlCrlj	中性子線照射回数：単回	CTD における記載箇所：4.2.3.1.7
試験開始週齢：10 週齢	投与・照射日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	GLP 適応：適
媒体／投与形態：31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液	照射時間：加速器が陽子ビーム電流 1 mA で稼動時の照射量（30 又は 40 分間）	
評価した細胞：大腿骨骨髄中の幼若赤血球	分析細胞数／動物：2000 個	
特記事項：本試験はマウス単回 BNCT 施行毒性試験（2.6.7.5、[redacted]384 試験）に組み込んで実施した。 毒性／細胞毒性：あり 遺伝毒性：あり		

2.6.7.9.B　マウス骨髄小核試験（2/2）

投与物質	投与量（mg/kg/日）	中性子線照射時間（分）	採取日（投与後日）	動物数（雄/雌）	小核を有する幼若赤血球出現率（%）[a]		全赤血球（1000 個）あたりの幼若赤血球出現率（%）[b]	
					雄	雌	雄	雌
媒体	0	0	4	6/6	0.18	0.23	65.9	69.2
			8	6/6	0.19	0.18	68.3	62.8
			15	6/6	0.28	0.25	68.3	55.3
			29	6/6	0.31	0.30	60.9	68.4
		40	4	6/6	1.03	0.63	37.9	36.1
			8	6/6	0.38	0.28	71.3	68.1
			15	6/6	0.28	0.36	62.4	55.2
ボロファラン（^{10}B）製剤	500	30	4	6/6	0.94**	0.59**	34.5	36.1**
			8	6/6	0.39**	0.35*	71.2	67.4
			15	6/6	0.40	0.51**	61.2*	60.6
		40	4	6/6	1.47**##	0.97**##	17.2**##	16.1**##
			8	6/6	0.47**	0.46**#	67.6	68.3
			15	4/6	0.59**##	0.51**	64.8	57.6
	1000	30	4	6/6	1.21**	0.93**#	30.5	26.1**
			8	6/6	0.38*	0.46**#	65.8	66.6
			15	5/6	0.37	0.41*	63.4	65.9**##
			29	6/6	0.41	0.23	64.6	64.0
		40	4	6/6	2.10**##	1.15**##	13.9**##	11.8**##
			8	6/6	0.67**##	0.79**##	70.4	70.1*
			15	1/5	0.35	0.52**	62.1	63.9*##
			29	4/4	0.41	0.31	65.2	62.1

*：p<0.05、**：p<0.01（vs 媒体非照射群）

#：p<0.05、##：p<0.01（vs 媒体照射群）

a　Fisher の正確検定計算法

b　Dunnett 法（等分散）又は平均順位の差について Dunnett 型の検定（不等分散）

2.6.7.10　がん原性試験

該当なし。

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし。

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当なし。

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生及び出生児に関する試験（1/3）

報告書の題名：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		被験物質：ボロファラン（^{10}B）製剤
試験計画：ICH 4.1.3 に準拠	投与期間：妊娠 7～17 日	試験番号：[redacted]343
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)	交尾成立日：妊娠 0 日	CTD における記載箇所：4.2.3.5.2
交尾成立時週齢：9～11 週齢	帝王切開日：妊娠 20 日	GLP 適応：適
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：静脈内	
媒体／投与形態：31.5 mg/mL D-ソルビトール／溶液	同腹児の調整／非調整：生後 4 日に各腹雌雄各 4 例に調整	
特記事項：分娩群を設けて、周産期の母動物及び出生児の発生に及ぼす影響についても評価した。		
無毒性量：母動物：一般毒性；500 mg/kg/日未満、生殖機能；1000 mg/kg/日 胎児：500 mg/kg/日未満 出生児：500 mg/kg/日		

投与量（mg/kg/日）		0（媒体）	500	1000
母動物				
妊娠動物数（帝王切開群／分娩群）		41（20／21）	41（20／21）	42（20／21）
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	1（妊娠 11 日）
流産又は全胚吸収母体数		0	0	0
一般状態 妊娠期間／授乳期間		－／－	－／－	運動性の低下（25 例）／－
体重（g）	妊娠 7 日	293	293	291
	妊娠 17 日	349	342	316**
	分娩後 0 日	286	267*	258**
	分娩後 21 日	317	326	328
摂餌量（g/日）	妊娠 7～8 日	23.0	21.6*	20.6**
	妊娠 16～17 日	26.1	24.5**	18.7**
	分娩後 0～4 日	30.1	29.5	31.2
	分娩後 11～14 日	63.1	64.8	65.8

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生及び出生児に関する試験（2/3）

投与量（mg/kg/日）	0（媒体）	500	1000
帝王切開群			
黄体数	16.4	16.8	17.3
着床数	15.7	15.4	16.3
剖検	―	―	―
分娩群			
全児死亡動物数	0	1（授乳 3 日までに全児死亡）	0
出産率（%）[a]	100	100	100
妊娠期間（日）	21.5	22.0*	21.9
異常分娩動物数	0	0	0
剖検	―	―	片側腎臓に大型化及び淡褐色結節（1 例）
胎児			
生存胎児数	14.6	14.2	15.3
着床前死亡率（%）	3.9	8.2	5.0
着床後死亡率（%）[b]	6.8	7.8	6.7
生存胎児体重（g）　雄／雌	4.33／4.06	3.98**／3.76**	3.66**／3.50**
胎盤重量（g）　雄／雌	0.501／0.478	0.484*／0.459	0.416**／0.406**
性比（雄／雄+雌）	0.53	0.50	0.49
外表検査	―	―	―
内臓検査 内臓異常［発現例数（%）］ 胸腺索 胎児 母動物	 1（0.7） 1（5.0）	 4（2.6） 3（15.0）	 14（8.9）** 11（55.0）**
骨格検査 骨格異常・変異 骨化進行度（骨化数） 仙尾椎数 胸骨分節数 中手骨数 指骨基節骨数（前肢）	 ― 8.5 5.9 7.8 1.0	 ― 8.3 5.7* 7.7 0.6	 ― 8.2* 5.4** 7.4* 0.1**

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生及び出生児に関する試験（3/3）

投与量（mg/kg/日）	0（媒体）	500	1000
出生児			
着床痕数	15.0	15.6	15.6
出産児数	14.2	14.8	14.4
出生児数	14.1	13.0	14.2
死産児数	0.1	1.7	0.2
出生率 [c]	93.9	83.4	90.9
4 日生存率 [d]	98.6	92.0	93.5
離乳率 [e]	100.0	100.0	100.0
出生児体重（g） 生後 0 日　雄／雌 生後 4 日　雄／雌 生後 21 日　雄／雌	 6.27／5.89 9.89／9.25 57.6／55.2	 6.12／5.74 9.98／9.57 58.4／56.6	 5.68**／5.39* 9.22*／8.87 57.1／55.7
性比（雄／雄+雌）	0.57	0.47	0.57
一般状態	－	哺育不良の 1 母動物（動物番号 2F13）の出生児全例において、胃内乳汁なし及び体表温度の低下がみられ、生後 3 日までに全児が死亡した。	－
外表異常	－	－	－
発育分化	－	－	耳介展開の発現率の低値傾向（雄：生後 2 及び 3 日、雌：生後 2 日）
初期行動	－	－	－
剖検（離乳時）	腎盂拡張（雌 1 例）	－	－

－：特記すべき所見なし

*：p<0.05、**：p<0.01（vs 対照群）；Dunnett 法（等分散）又は Steel 検定（不等分散）

a　（生児出産母動物数／妊娠母動物数）× 100

b　（総死亡胎児数／着床数）× 100

c　（出生児数／着床痕数）× 100

d　（生後 4 日生存児数／出生時生存児数）× 100

e　（離乳児数／生後 4 日の児数調整後の生存児数）× 100

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当なし。

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当なし。

2.6.7.16　局所刺激性試験

被験物質：ボロファラン（^{10}B）

動物種／系統	投与方法	投与物質	投与量	動物数／群	特記すべき所見	試験番号	CTD における記載箇所
ウサギ／Kbs:JW	3 cm幅の耳介後静脈内 8 日間投与	生理食塩液 ボロファラン（^{10}B）（媒体：31.5 mg/mL D-ソルビトール） 5w/v%スルホブロモフタレインナトリウム塩水溶液	0.05 mL/site/回	雄 5 匹	投与部位では、肉眼観察で投与初期に注射針刺入部に限局した軽度炎症がみられたが、第 4 日以降に所見は認められなかった。また、病理組織学的検査では変化は認められなかった。 ボロファラン（^{10}B）の血管及び周辺組織に対する刺激性の程度はごく軽度なものであり、生理食塩液の炎症と同程度であった。	[redacted]0887	4.2.3.6.1
ウサギ／Kbs:NZW	背部皮膚に 4 時間閉塞貼付	ボロファラン（^{10}B）	0.5 g/site	雄 3 匹	貼付除去後 1、24、48 及び 72 時間のいずれにおいても、全例の投与部位で皮膚反応は認められず、一次刺激性指数は 0 で、刺激性の程度は「無刺激物」に分類された（Draize の評価基準）。	[redacted]0682	4.2.3.6.2

2.6.7.17　その他の毒性試験（1/5）

被験物質：ボロファラン（^{10}B）

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	動物数／群	特記すべき所見	試験番号	CTD における記載箇所
毒性発現の機序に関する試験							
ラット／Crl:CD(SD)	静脈内	2 週間	0（生理食塩液）、0（媒体）、250、500、1000	250 mg/kg 群：雌雄各 10 例 500 mg/kg 群：雄 9 例、雌 10 例 1000 mg/kg 群：雌雄各 10 例、回復群；雌雄各 6 例	血清中性ホルモン濃度（投与後 2 週）[a]： 250 mg/kg：プロラクチンの高値（雄） 500 mg/kg：プロラクチンの高値（雄）、テストステロンの低値傾向（雄） 1000 mg/kg：プロラクチンの高値（雄）、テストステロンの低値傾向（雄）、プロゲステロンの高値傾向（雌） 雄投与群） (mg/kg/日)　0(陰性)　0(媒体)　250　500　1000 プロラクチン　3.38　0.90　9.51*　14.39*　20.75* テストステロン　3.23　1.75　1.05　0.64　0.76 雄回復群） プロラクチン　1.68　2.14　-　-　1.90 テストステロン　5.36　2.93　-　-　2.31 雌投与群） (mg/kg/日)　0(陰性)　0(媒体)　250　500　1000 プロラクチン　39.70　40.46　21.09　37.35　38.24 プロゲステロン　24.26　17.03　15.50　29.51　85.44 雌回復群） プロゲステロン　17.44　19.91　-　-　23.02 平均値 (ng/mL)、*: p<0.01 (vs 媒体対照群)	[redacted]0451	4.2.3.7.3-1

a　[redacted]0770 試験（2.6.7.7.A）で採取した試料の血清中性ホルモン濃度を測定。

2.6.7.17　その他の毒性試験（2/5）

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	動物数／群	特記すべき所見	試験番号	CTD における記載箇所
毒性発現の機序に関する試験							
ラット／Crl:CD(SD)	静脈内	単回	0（媒体）、500、1000	雌雄各 5 例	血漿中性ホルモン濃度： 500 及び 1000 mg/kg 群の雌雄で血漿中プロラクチンの一過性の上昇、1000 mg/kg 群の雌で血漿中プロゲステロンの一過性の上昇が認められた。 雄） プロラクチン (ng/mL) Pre　1　4　7　24 h 対照群　5.47　BLQ　1.88　4.79　1.32 500 mg/kg　4.74　2.19　5.62　4.71　4.24* 1000 mg/kg　3.82　6.49*　7.54　9.09　2.26 BLQ <0.78 ng/mL 雌） プロラクチン (ng/mL) Pre　1　4　7　24 h 対照群　4.52　1.07　8.55　18.09　1.40 500 mg/kg　1.47　32.27*　13.58　18.55　4.50* 1000 mg/kg　2.14　24.15*　25.83*　19.22　9.56* プロゲステロン (ng/mL) Pre　1　4　7　24 h 対照群　3.92　1.90　2.14　7.31　5.12 500 mg/kg　7.44　5.62*　8.93*　11.32　12.07 1000 mg/kg　5.57　2.07　2.74　14.86　3.73	[redacted]0568	4.2.3.1.2
ラット／Crl:CD(SD)	静脈内	単回	0（媒体）、500、1000	雌雄各 5 例	[redacted]0568 試験で血清中チロシン濃度を測定。 血清中チロシン濃度に明らかな群間差なし。	SS7-07002	4.2.3.7.3-2

Pre：投与前、*：p<0.05（vs 対照群）；Dunnett 法（等分散）又は Steel 検定（不等分散）

2.6.7.17　その他の毒性試験（3/5）

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	動物数／群	特記すべき所見	試験番号	CTD における記載箇所
毒性発現の機序に関する試験							
イヌ／ビーグル	静脈内	単回	0（媒体）、250、500、1000	雌雄各 3 例	血漿中性ホルモン濃度（雄；プロラクチン及びテストステロン、雌；プロラクチン及びプロゲステロン）： 250 mg/kg 以上の群の雌雄全例で血漿中プロラクチンの上昇が認められた。 プロラクチン(ng/mL) 雄　Pre　0.083　0.25　4　24　72 h 対照群　3.72　4.77　4.50　3.29　4.43　4.10 250 mg/kg　3.37　7.76　7.90　7.92*　7.40　5.61 500 mg/kg　2.90　10.57*　9.01*　10.07**　8.55　6.23 1000 mg/kg　3.30　7.72　7.09　7.82*　7.63　6.94 雌　Pre　0.083　0.25　4　24　72 h 対照群　3.35　5.79　5.40　3.05　5.17　3.87 250 mg/kg　BLQ　10.87*　10.94*　8.96*　9.30　5.62 500 mg/kg　2.53　12.23**　11.73*　10.98**　9.27　6.56 1000 mg/kg　BLQ　11.50**　9.42　13.66**　10.22　7.74	[redacted]0610	4.2.3.1.4

*：p<0.05, **：p<0.01（vs 対照群）；Dunnett 法（等分散）又は Steel 検定（不等分散）

2.6.7.17　その他の毒性試験（4/5）

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	動物数／群	特記すべき所見	試験番号	CTD における記載箇所
イヌ／ビーグル	静脈内	単回	0（媒体）、250、500、1000	雌雄各 3 例	[redacted]0610 試験で血清中チロシン濃度を測定。 雌雄の被験物質投与群で投与終了後 5～30 分に血清中チロシン濃度の高値傾向が認められた。 雄（μmol/L） Pre　0.083　0.25　0.5　1 h 対照群　38.9　42.0　49.6　37.5　49.0 250 mg/kg　39.5　65.6　56.5　42.4　42.8 500 mg/kg　43.0　80.9　60.1　54.5　47.5 100 mg/kg　32.8　97.3　72.3　64.6　45.6 雌（μmol/L） Pre　0.083　0.25　0.5　1 h 対照群　45.4　40.9　32.3　29.0　37.5 250 mg/kg　41.9　64.1　51.4　38.0　45.4 500 mg/kg　56.2　77.9　52.3　44.7　45.4 100 mg/kg　47.8　78.9　61.8　52.3　46.4	SS7-07003	4.2.3.7.3-3

BLQ：定量下限値未満、Pre：投与前

2.6.7.17　その他の毒性試験（5/5）

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	動物数／群	特記すべき所見	試験番号	CTD における記載箇所
不純物（L-AcBPA）の毒性試験							
ラット／Crl:CD(SD)	静脈内	2 週間	L-AcBPA：31.5、62.5、125	雌雄各 10 匹	本薬でみられた毒性以外の新たな毒性の発現は認められなかった。 125 mg/kg/日：卵巣の黄体嚢胞、子宮内膜増生 ≥31.5 mg/kg/日：卵巣の黄体肥大、膣粘液の変性、乳腺の小葉過形成 L-AcBPA の無毒性量：雄 125 mg/kg、雌<31.5 mg/kg	[redacted]0264	4.2.3.7.6-1
ネズミチフス菌、大腸菌	*In vitro*	NA	用量設定試験：L-AcBPA 5～5000 µg/plate 本試験：L-AcBPA 313～5000 µg/plate	NA	S9 mix の有無にかかわらず、いずれの被験物質処理群においてもプレート上に沈殿はみられず、いずれの試験菌株においても生育阻害は認められず、復帰変異コロニー数は媒体対照値の 2 倍未満であった。L-AcBPA は変異原性を有しないと結論した。	[redacted]0238	4.2.3.7.6-2
その他の試験 [b]							
チャイニーズハムスター卵巣細胞	*In vitro*	NA	ボロファラン（^{10}B）：25 ppm（ホウ素濃度として）	NA	ヒトファントム上の首、胸、臍、鼠径部、膝及びくるぶしの各部位について、1000 個の 2 核細胞あたりの微小核形成頻度は、「首」で 216.5 と最も多く、X 線線量に概算した漏洩被曝線量は 1.57 Gy-Eq と推定された。そのほかの部位での微小核数の平均値は 80～130 であり、推定線量は約 0.35～0.78 Gy-Eq であった。	SPM011-14	4.2.3.7.7

NA：該当せず

b　BNCT 照射体系の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（生物学的線量算定法）を検討。