審議結果報告書

令 和 8 年 10 月 23 日
医薬局医薬品審査管理課

［販　売　名］　ステボロニン点滴静注バッグ9000mg/300mL
［一　般　名］　ボロファラン（^{10}B）
［申 請 者 名］　ステラファーマ株式会社
［申請年月日］　令和８年３月17日

［審 議 結 果］
令和８年 10 月 21 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は 10 年とされた。

［承 認 条 件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 8 年 10 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　ステボロニン点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL
［一　般　名］　ボロファラン（^{10}B）
［申　請　者］　ステラファーマ株式会社
［申請年月日］　令和 8 年 3 月 17 日
［剤形・含量］　1 バッグ（300 mL）中にボロファラン（^{10}B）9000 mg を含有する注射剤
［申請区分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品
［特記事項］　希少疾病用医薬品（指定番号：（R6 薬）第 628 号、令和 6 年 9 月 20 日付け医薬薬審発 0920 第 6 号）
優先審査（令和 8 年 6 月 23 日付け医薬薬審発 0623 第 1 号）
［審査担当部］　新薬審査第五部
［審査結果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発髄膜腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能又は効果］
切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌
再発髄膜腫

（下線部追加）

［用法及び用量］
通常、成人にはボロファラン（^{10}B）として、1 時間あたり 200 mg/kg の速度で 2 時間点滴静注する。その後、病巣部位への中性子線の照射を開始し、照射中は 1 時間あたり 100 mg/kg の速度でボロファラン（^{10}B）を点滴静注する。

（変更なし）

［承認条件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別　紙

審査報告（1）

令和 8 年 9 月 7 日

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

申請品目

［販　売　名］　ステボロニン点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL
［一　般　名］　ボロファラン（^{10}B）
［申　請　者］　ステラファーマ株式会社
［申請年月日］　令和 8 年 3 月 17 日
［剤形・含量］　1 バッグ（300 mL）中にボロファラン（^{10}B）9000 mg を含有する注射剤

［申請時の効能・効果］
切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌
再発髄膜腫

（下線部追加）

［申請時の用法・用量］
通常、成人にはボロファラン（^{10}B）として、1 時間あたり 200 mg/kg の速度で 2 時間点滴静注する。その後、病巣部位への中性子線の照射を開始し、照射中は 1 時間あたり 100 mg/kg の速度でボロファラン（^{10}B）を点滴静注する。

（変更なし）

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 23

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

BNCT は、体外より中性子線を照射することで腫瘍細胞に取り込まれた ^{10}B から発生するアルファ線及びリチウム原子核による殺細胞効果を期待する治療法である。

本薬は、申請者により創製された、フェニルアラニン誘導体である 4-ボロノ-L-フェニルアラニンに含まれるホウ素中の ^{10}B の存在比を高めた薬剤であり、髄膜腫を含む複数の癌腫において高発現しているアミノ酸トランスポーターである LAT-1（膜 2008; 33: 108-17）を介して腫瘍細胞に集積することが示唆されている（Cancer Res 2009; 69: 2126-32）。

本邦において、本薬は 2020 年 3 月に「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

本邦において、大阪医科薬科大学関西 BNCT 共同医療センター等により、医師主導治験として、再発高悪性度髄膜腫患者を対象とした国内第Ⅱ試験（001DR 試験）が 2019 年 8 月から実施された。

2026 年 7 月時点で、海外において本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、001DR 試験を主要な臨床試験成績として、再発髄膜腫に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は 2024 年 9 月に「再発髄膜腫」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R6 薬）第 628 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」として JG001 試験の成績が提出され、機構は、本薬等の PK に関する申請者の説明について、初回承認時に評価済みの内容と相違ないことを確認した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 1 に示す臨床試験が提出された。

表 1　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名（jRCT 番号等）	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	001DR 試験（jRCT2051190044）	Ⅱ	再発高悪性度髄膜腫患者*1	18 ① 12 ② 6	① 本薬を、投与開始後 2 時間は 200 mg/kg/時間、中性子線照射中は 100 mg/kg/時間で単回静脈内投与。本薬の投与開始 2 時間後から中性子線 7.5 Gy-Eq.*2 を 1 回照射*3 ② BSC	有効性 安全性
参考	国内	JG001 試験（jRCT2051210053）	I	再発悪性神経膠腫患者*4	12 ① 3 ② 6 ③ 3	本薬を、投与開始後 2 時間は 200 mg/kg/時間、その後 1 時間は 100 mg/kg/時間で単回静脈内投与。本薬の投与開始 2 時間後から中性子線①5.5、②7.0 又は③8.5Gy-Eq.*2 を 1 回照射*3	安全性 忍容性 PK

*1：WHO 分類（2016）Grade 2 又は 3 の患者、*2：皮膚に付与される線量、*3：BNCT 治療システム（BNCT30）が用いられた、*4：WHO 分類（2007）Grade Ⅲ又はⅣの患者

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1　評価資料

7.1.1　国内試験

7.1.1.1　国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1：001DR 試験＜2019 年 8 月～2024 年 7 月＞）

腫瘍摘出術で治癒が困難な再発高悪性度髄膜腫患者[1)]（目標症例数：18 例[2)]）を対象に、本薬/BNCT と BSC の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、国内 2 施設で実施された。

本薬の用法・用量は、投与開始後 2 時間は 200 mg/kg/時間、中性子線照射中は 100 mg/kg/時間で単回静脈内投与することとされた。また、中性子照射については、本薬の投与開始 2 時間後から BNCT 治療システム（BNCT30）を用いて、皮膚線量として 7.5 Gy-Eq.[3)] の中性子を最大 1 時間、単回照射することとされ、当該照射終了と同時に本薬の投与を終了することとされた。

無作為化[4)] された 18 例（本薬/BNCT 群 12 例、BSC 群 6 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。うち、必要な計画線量が照射されなかった本薬/BNCT 群 1 例を除く 17 例（本薬/BNCT 群 11 例、BSC 群 6 例）が PPS として有効性の解析対象とされた。なお、BSC 群に割り付けられた患者は、疾

1) WHO 分類（2016）に基づく Grade 2 又は 3 と診断された患者が対象とされた。選択基準として、標的病変部位が頭蓋部に限局している患者、標的病変部位に 1 回 2 Gy の X 線分割換算で総線量 65 Gy 以下の治療歴を有する患者、照射部位に 1 つ以上の測定可能病変を有する患者（すべての標的及び非標的病変が同一照射野に含まれる場合は許容する）等が設定され、標的病変の主座がテント下である患者等は除外された。

2) 再発高悪性度髄膜腫に対する臨床研究（Neuro Oncol 2015; 17: 116-21、J Neurooncol 2014; 117: 93-101、Neurology 2015; 84: 280-6）の結果に基づき BSC 群の PFS 中央値を 5 カ月と仮定した。また、再発高悪性度髄膜腫の放射線再照射例での PFS 中央値が 26 カ月程度であることが報告されている（Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018; 102:194-203、Radiat Oncol 2018; 13: 86）こと等に基づき、本薬/BNCT 群の PFS 中央値を 24 カ月と仮定した。以上より、BSC 群に対する本薬/BNCT 群のハザード比を 0.208 と仮定し、本薬/BNCT 群及び BSC 群への割付比を 2：1、有意水準（両側）0.10、検出力を 80%、試験期間を 52 カ月（登録期間 16 カ月、追跡期間 36 カ月）、脱落割合を 15%とした場合、目標症例数は 18 例と算出された。

3) 再発悪性神経膠腫患者を対象とした JG001 試験において皮膚線量 8.5 Gy-Eq.の安全性が確認されたこと、高悪性度髄膜腫は悪性神経膠腫よりも病巣がやや浅いこと等を考慮し、7.5 Gy-Eq.とした。

4) WHO 分類（2016）に基づく Grade（2、3）が層別化因子とされた。

患進行後に本薬/BNCT の実施が許容された。BSC 群 6 例のうち 5 例がレスキュー治療として本薬/BNCT を実施し、RTS とされた。

主要評価項目は改変 Macdonald 基準[5] に基づく BICR 判定による pseudo-progression を考慮した PFS[6] とされ、有効性評価観察期間はプロトコル治療期間（1 日間）の翌日から 156 週間とされた。ただし、生存調査については、本試験終了時まで継続された。

有効性について、主要評価項目とされた改変 Macdonald 基準に基づく BICR 判定による pseudo-progression を考慮した PFS の主解析（2024 年 7 月 24 日データカットオフ）の結果は表 2 及び図 1 のとおりであった。

表 2　PFS の主解析結果（改変 Macdonald 基準、BICR 判定、PPS、2024 年 7 月 24 日データカットオフ）

	本薬/BNCT 群	BSC 群
例数	11	6
イベント数（%）	8（72.7）	4（66.7）
中央値［95%CI］（カ月）	14.4［7.9, 26.4］	1.4［1.0, 9.0］
ハザード比［95%CI］*1	0.19［0.05, 0.83］*2	
p 値（両側）*3	0.0157	

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した 90%CI は［0.06, 0.66］、*3：非層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.10

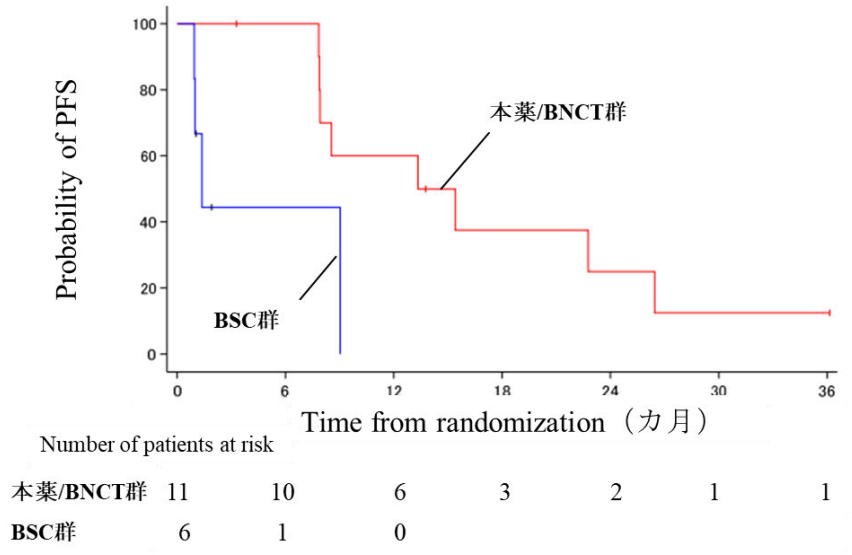


図 1　PFS の主解析時の Kaplan-Meier 曲線
（改変 Macdonald 基準、BICR 判定、PPS、2024 年 7 月 24 日データカットオフ）

---

[5] Macdonald 基準の CR、PR 及び PD 判定根拠からステロイド使用に関する項目、CR 判定根拠から測定不能病変に関する項目、及び PR 判定根拠から新規病変に関する項目を削除する改変が治験依頼者により行われた。
また、ベースラインで測定可能病変を含む治療対象となる病変を標的病変として選択（最大 5 個）し、T1Gd 強調画像で最長径×直交径の積（複数病変は積の合計）を腫瘍測定値として記録する運用とされた。登録時点で画像上の再発又は増悪が確認された造影病変を評価対象として標的病変が設定された。

[6] 無作為化された日から増悪又はあらゆる原因による死亡までの期間とされた。pseudo-progression による評価の誤りを避けるため、PD が 16 週間持続した場合に増悪と判断することとされた。また、最初に PD と判定された後に、腫瘍評価が実施されなかった患者は、最初に PD と判定された時点で増悪と判断することとされた。画像検査間隔は、無作為化後 6 カ月間は 1 カ月に 1 回、それ以降は 2 カ月に 1 回とされた。なお、以下のいずれかに該当する患者は、該当する日のうち最も早い日で打切りとすることとされた。

- 増悪又は死亡が認められなかった患者は、最新の画像評価日
- 増悪又は死亡が認められる前に追跡不能となった患者は、追跡不能となる以前の最新の画像評価日
- 増悪又は死亡が認められる前に抗悪性腫瘍剤等の後治療が開始された患者は、後治療開始日
- 試験治療施行後に画像評価を実施していない患者は、試験治療施行日

安全性について、本薬/BNCT 実施中又は実施後 1,092 日までの死亡は本薬/BNCT 群 4 例（原疾患の進行 4 例）、BSC 群 1 例（原疾患の進行 1 例）で認められ、いずれも治療との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 国内試験

7.2.1.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2.1-2：JG001 試験＜2012 年 10 月～2016 年 6 月＞）

再発悪性神経膠腫患者[7)]（目標症例数：最大 18 例）を対象に、本薬/BNCT の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

本薬の用法・用量は、投与開始後 2 時間は 200 mg/kg/時間で、その後 1 時間は 100 mg/kg/時間で単回静脈内投与することとされた。中性子照射については、本薬の投与開始 2 時間後から BNCT 治療システム（BNCT30）を用いて、皮膚線量として 5.5、7 又は 8.5 Gy-Eq.の中性子を最大 1 時間、単回照射することとされ、当該照射終了と同時に本薬の投与を終了することとされた。なお、投与中に中性子照射が終了した場合でも、100 mg/kg/時間で 1 時間の投与は完了された。

登録された 12 例（5.5 Gy-Eq.群 3 例、7.0 Gy-Eq.群 6 例、8.5 Gy-Eq.群 3 例）全例に本薬/BNCT が実施され、安全性の解析対象とされた。

本薬/BNCT 実施後 90 日間が安全性評価期間とされた。その結果、DLT は 7.0 Gy-Eq.群の 1 例（Grade 3 の脳浮腫及び中枢神経系壊死）で認められ、5.5 Gy-Eq.群及び 8.5 Gy-Eq.群では DLT は認められなかった。7.0 Gy-Eq.群で DLT が認められたのは 6 例中 1 例であり、効果安全性評価委員会で忍容性が認められたと判断されたため、本薬/BNCT の推奨線量は 8.5 Gy-Eq.とされた。

安全性について、本薬/BNCT 実施中又は実施後 90 日までの死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、腫瘍摘出術で治癒が困難な再発高悪性度髄膜腫患者に対する本薬/BNCT の有効性及び安全性について、001DR 試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、腫瘍摘出術で治癒が困難な再発高悪性度髄膜腫患者に対して、本薬/BNCT の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対象患者及び対照群について

申請者は、001DR 試験の対象患者及び対照群について、以下のように説明している。

001DR 試験の計画時点の海外診療ガイドライン[8)]において、髄膜腫に対する治療選択肢について、下記の旨が記載されていた。なお、001DR 試験の計画時には、本邦において髄膜腫に係る診療ガイドラインは発行されていなかった。

- 治療を要する場合の第一選択は手術である。

---

7) WHO 分類（2007）に基づく Grade Ⅲ又はⅣと診断された患者が対象とされた。選択基準として、治療対象腫瘍が造影による画像診断によりテント上及び一側半球に限局する患者、放射線治療歴がある患者等が設定された。

8) EANO ガイドライン（Lancet Oncol 2016; 17: e383-91）

- 手術困難又は再発例では、腫瘍の大きさ、部位及び既治療歴に応じて放射線治療又は定位放射線治療が治療選択肢である。
- 薬物療法は、すべての Grade の髄膜腫において研究的治療と位置付けられ、さらなる手術又は放射線治療の選択肢がない場合にのみ考慮される。

上記を踏まえ、001DR 試験においては、放射線治療歴のある腫瘍摘出術で治癒が困難な再発高悪性度髄膜腫患者を対象とし、対照群として BSC を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2　有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、001DR 試験における主要評価項目として改変 Macdonald 基準に基づく BICR 判定による pseudo-progression を考慮した PFS を設定した理由について、以下のように説明している。

- 髄膜腫では疾患進行によって発生部位に応じた神経機能障害が生じることが報告されており、再発高悪性度髄膜腫患者において PFS が延長することにより、QOL 等を維持できるとの報告があることから（Neuro Oncol 2024; 26: 1742-80、Neuro Oncol 2025; 27: 1670-85）、臨床的意義があると考え、主要評価項目として PFS を設定した。
- 造影 MRI において頭蓋内病変に隣接して認められる硬膜肥厚像と硬膜への腫瘍浸潤との鑑別が困難であり、造影最大径のみで評価する RECIST ver.1.1 基準では治療効果評価が困難であることが想定された。
- 本薬/BNCT 群では放射線既照射患者における無症候性又は症候性の放射線脳壊死に対するステロイド使用が想定された一方、BSC 群では緩和治療としてのステロイド使用が想定された[9)] ため、本試験においては 2 次元面積評価法である改変 Macdonald 基準を設定した。
- BNCT は高 LET 粒子線治療であり、治療後早期（概ね 3 カ月以内）に炎症や免疫反応により pseudo-progression[10)] を生じる可能性があるため（Neuro Oncol 2009; 11: 430-6）、pseudo-progression を考慮し、本薬/BNCT 群では 16 週間連続して改変 Macdonald 基準に基づき PD と判定された場合に「増悪」と評価することとした。また、患者により pseudo-progression の出現時期や持続期間にばらつきがあるため、治験治療開始からの一律の期間を定義することは困難と考え、pseudo-progression を考慮する期間は規定しなかった。
- BSC 群においては、pseudo-progression は理論上起こりえないため、初回の PD 判定を「増悪」と定義した。

申請者は、001DR 試験における本薬/BNCT の有効性について、以下のように説明している。

001DR 試験において、主要評価項目とされた改変 Macdonald 基準に基づく BICR 判定による pseudo-progression を考慮した PFS について、BSC 群と本薬/BNCT 群を比較した結果は統計学的に有意であった（7.1.1.1 参照）。

9) 001DR 試験において副腎皮質ステロイドは本薬/BNCT 群 4/11 例及び BSC 群 3/6 例で併用され、主要評価項目である改変 Macdonald 基準に基づく PFS における全観察期間あたりの投与量（平均値）（mg/日）は本薬/BNCT 群 0.81、BSC 群 0.85 であった。

10) 治療に伴う炎症や免疫反応の結果、MRI 画像上で腫瘍の造影効果が一時的に増強され、腫瘍が進行したように見える現象

BNCT は照射線量が治療効果に大きく影響する治療法であることを踏まえ、治験実施計画書において規定した照射条件下での本薬/BNCT の有効性を評価するために、001DR 試験の有効性の主たる解析対象集団は PPS とした。FAS における PFS の解析結果は表 3 及び図 2 のとおりであり、PPS における結果と同様の傾向を示していた。

表 3　pseudo-progression を考慮した PFS の解析結果
（改変 Macdonald 基準、BICR 判定、FAS、2024 年 7 月 24 日データカットオフ）

	本薬/BNCT 群	BSC 群
例数	12	6
イベント数（%）	9（75.0）	4（66.7）
中央値［95%CI］（カ月）	15.0［7.9, 26.4］	1.4［1.0, 9.0］
ハザード比［95%CI］*	0.17［0.04, 0.74］	

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

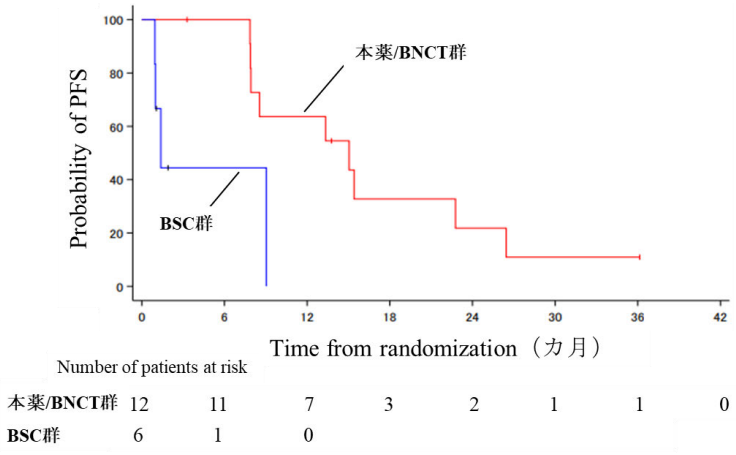


図 2　PFS の Kaplan-Meier 曲線
（改変 Macdonald 基準、BICR 判定、FAS、2024 年 7 月 24 日データカットオフ）

PPS におけるベースライン評価時の KPS は表 4 のとおりであり、群間で不均衡が認められたものの、ベースライン評価時の KPS（連続値）を説明変数に加えた非層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく BSC 群に対する本薬/BNCT 群のハザード比［95%CI］は 0.131［0.022, 0.764］であり、主解析の結果と明らかな差異は認められなかったことから、ベースライン評価時の KPS の不均衡が PFS の評価に及ぼす影響は限定的であると考える。

表 4　ベースライン評価時の KPS（PPS）

KPS	例数（%）	
	本薬/BNCT 群 11 例	BSC 群 6 例
60	0	1（16.7）
70	0	1（16.7）
80	3（27.3）	3（50.0）
90	6（54.5）	1（16.7）
100	2（18.2）	0

また、WHO 分類（2016）に基づく Grade を層別因子とした改変 Macdonald 基準に基づく pseudo-progression を考慮した PFS の結果は表 5 のとおりであった。Grade 2 及び 3 のいずれの集団においても PFS の延長傾向が認められており、腫瘍摘出術で治癒が困難な再発高悪性度髄膜腫患者においては、Grade によらず本薬/BNCT の有効性は期待できると考える。

表 5　Grade 別の pseudo-progression を考慮した PFS の解析結果
（改変 Macdonald 基準、BICR 判定、PPS、2024 年 7 月 24 日データカットオフ）

	Grade 2		Grade 3	
	本薬/BNCT 群	BSC 群	本薬/BNCT 群	BSC 群
例数	8	4	3	2
イベント数（%）	6（75.0）	3（75.0）	2（66.7）	1（50.0）
中央値［95%CI］（カ月）	15.4［7.9, －］	1.4［1.0, －］	8.5［7.9, －］	－［1.0, －］
ハザード比［95%CI］*	0.15［0.02, 0.91］		0.00［0.00, －］	

－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

申請者は、主要評価項目において本薬/BNCT 群では pseudo-progression を考慮し、PD と判定された状態が 16 週間継続した場合に「増悪」と判断する設定が結果に及ぼした影響について、以下のように説明している。

「増悪」の判定条件を変更した下記の①及び②のいずれの解析結果においても、BSC 群と比較して本薬/BNCT 群で PFS が一貫して延長していたことから、本薬/BNCT の主要評価項目の結果は、特定の判定条件に依存したものではないと考える。

① 001DR 試験における副次評価項目の一つとされた改変 Macdonald 基準に基づく BICR 判定による初回の PD 判定を「増悪」とする PFS の解析結果は表 6 及び図 3 のとおりであった。

表 6　初回の PD 判定を「増悪」とする PFS の解析結果
（改変 Macdonald 基準、BICR 判定、PPS、2024 年 7 月 24 日データカットオフ）

	本薬/BNCT 群	BSC 群
例数	11	6
イベント数（%）	9（81.8）	4（66.7）
中央値［95%CI］（カ月）	7.9［3.4, 13.3］	1.4［1.0, 9.0］
ハザード比［95%CI］*	0.40［0.11, 1.42］	

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

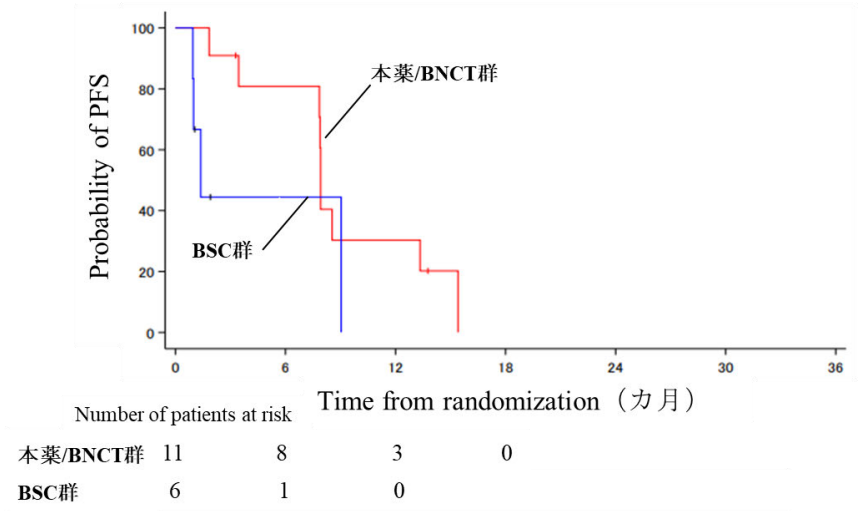


図 3　初回の PD 判定を「増悪」とする PFS の Kaplan-Meier 曲線
（改変 Macdonald 基準、BICR 判定、PPS、2024 年 7 月 24 日データカットオフ）

② 改変 Macdonald 基準に基づく BICR 判定による PFS について、本薬/BNCT 実施後 6 カ月又は 12 カ月以降に観察された PD 判定を pseudo-progression は考慮せずに「増悪」とした結果、BSC 群に対する本薬/BNCT 群のハザード比［95%CI］はそれぞれ 0.25［0.06, 0.98］又は 0.19［0.05, 0.83］であっ

た。また、PD 判定された状態が 8 週間継続した場合に「増悪」とした結果、BSC 群に対する本薬/BNCT 群のハザード比［95%CI］は 0.25［0.06, 0.98］であった。

また、001DR 試験における副次評価項目の一つとされた OS の解析結果は表 7 及び図 4 のとおりであった。なお、OS の解析において、レスキュー治療として BNCT が実施された BSC 群の患者は、BNCT 実施日で打切りとされた。

表 7　OS の解析結果（PPS、2024 年 7 月 24 日データカットオフ）

	本薬/BNCT 群	BSC 群
例数	11	6
イベント数（%）	6（54.5）	1（16.7）
中央値［95%CI］（カ月）	46.9［27.1, 46.9］	18.8［－, －］
ハザード比［95%CI］*	0.10［0.01, 1.53］	

－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

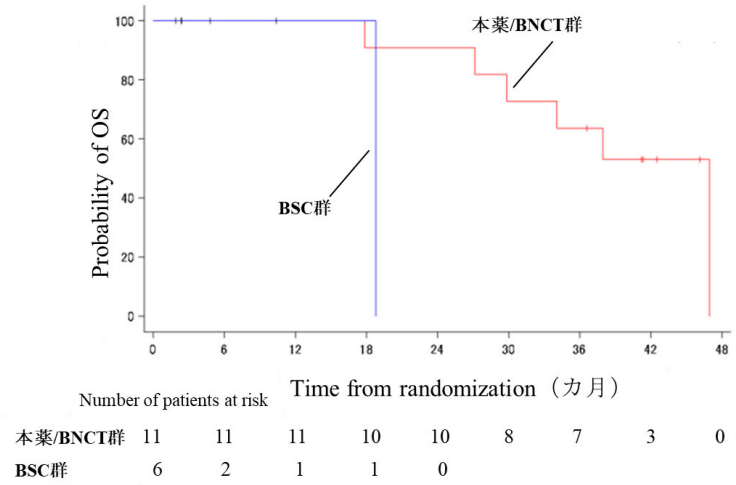


図 4　OS の Kaplan-Meier 曲線（PPS、2024 年 7 月 24 日データカットオフ）

OS について、追加調査[11)]により収集された生存情報を用いたレスキュー治療を打切りとしない解析結果は、表 8 及び図 5 のとおりであった。

表 8　レスキュー治療を打切りとしない OS の解析結果
（001DR 試験及び追加調査、PPS、2024 年 7 月 24 日データカットオフ）

	本薬/BNCT 群	BSC 群
例数	11	6
イベント数（%）	6（54.5）	4（66.7）
中央値［95%CI］（カ月）	46.95［27.14, －］	20.24［12.22, －］
ハザード比［95%CI］*	0.30［0.10, 1.40］	

－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

11)　再発高悪性度髄膜腫に対する本薬/BNCT の有効性に寄与する患者特性の同定に関する調査＜2025 年 9 月～2026 年 3 月＞。001DR 試験に登録された腫瘍摘出術で治癒が困難な再発高悪性度髄膜腫患者を対象に、本薬/BNCT の有効性に寄与する患者特性の同定に関する調査が、国内 1 施設で実施された。001DR 試験に登録された 18 例のうち、①17 例が腫瘍情報の収集対象とされ、②18 例全例が生存情報及び併存薬用量の収集の対象とされた。併用薬は、18 例のうち、ステロイド使用歴がある患者のみが収集対象とされた。

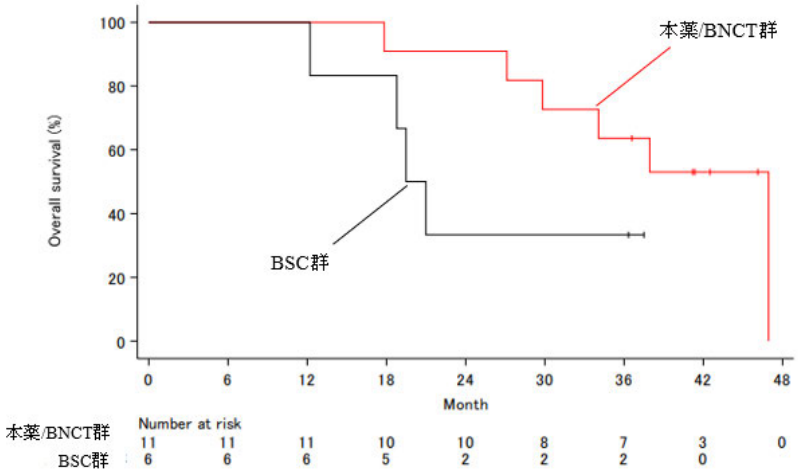


図 5　レスキュー治療を打切りとしない OS の Kaplan-Meier 曲線
（001DR 試験及び追加調査、PPS、2024 年 7 月 24 日データカットオフ）

001DR 試験における副次評価項目の一つである KPS について、MMRM を用いて推定したベースラインからの変化量の推移は図 6 のとおりであった。

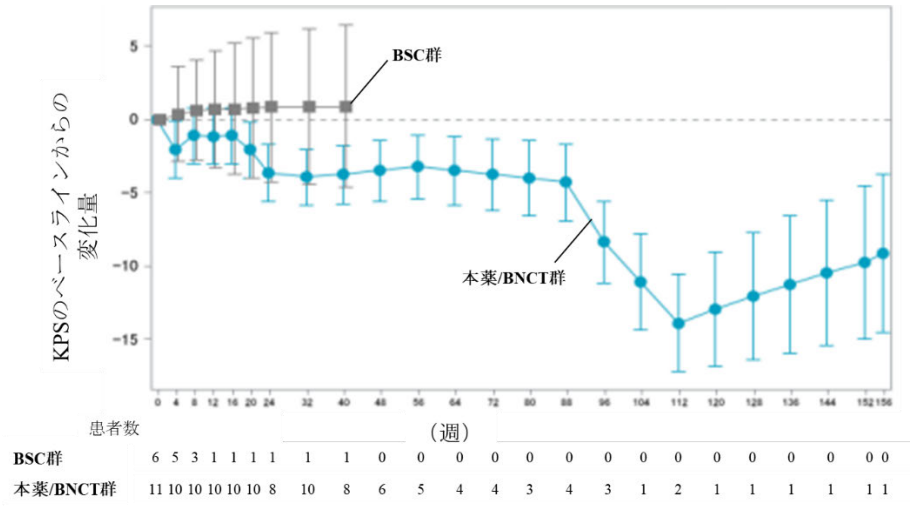


図 6　KPS のベースラインからの変化量（最小二乗平均±標準誤差）の推移
（PPS、2024 年 7 月 24 日データカットオフ）

BSC 群と比較して本薬/BNCT 群において悪化傾向が認められたものの、BSC 群では PD 等による観察終了のためデータが限定的である一方、本薬/BNCT 群では長期間観察された患者が存在し、当該患者における KPS の低下が本薬/BNCT 群における KPS の悪化傾向に寄与したと考えられる。本試験の結果から明確な結論を導くことには限界があるものの、本薬/BNCT 群において KPS が長期間ベースライン程度に維持された患者が存在しており、持続的に良好な全身状態が保持されていたことから、本薬/BNCT により KPS 悪化までの期間が延長する可能性が示唆され、再発高悪性度髄膜腫において奏効

が得られること[12]は、病勢進行に伴う神経学的所見等の臨床症状の悪化を抑制することが期待できると考える。

申請者は、皮膚から腫瘍最深部までの距離、腫瘍面積[13] 及び腫瘍体積と本薬/BNCT の有効性の関係について、以下のように説明している。

001DR 試験及び追加調査[11]から収集した FAS のデータを用いて、①皮膚から腫瘍最深部までの距離、②腫瘍面積及び腫瘍体積と本薬/BNCT の腫瘍縮小効果の関連を検討した結果は下記のとおりであった。

① 皮膚から腫瘍最深部までの距離と本薬/BNCT の有効性

本薬/BNCT 群の FAS における皮膚から腫瘍最深部までの距離は 2.5～7.4 cm であった。本薬/BNCT 群において、皮膚から腫瘍までの距離が 4.5 cm [14] 以下の患者では BICR 判定による奏効割合が 57.1%（4/7 例）であった一方、4.5 cm 超の患者 5 例では奏効例は認められなかった。

② 腫瘍面積及び腫瘍体積と本薬/BNCT の有効性

本薬/BNCT 群の FAS における腫瘍面積は 177.51～1,855.38 mm^2であった。本薬/BNCT 群において、腫瘍面積 548.68 mm^2 [15] 以下の患者では BICR 判定による奏効割合は 100%（2/2 例）であった一方、548.68 mm^2超の患者では 20.0%（2/10 例）であった。

本薬/BNCT 群の FAS における腫瘍体積は 547～32,300 mm^3であった。本薬/BNCT 群において、腫瘍体積 18,460 mm^3 [15] 以下の患者では BICR 判定による奏効割合は 22.2%（2/9 例）であった一方、18,460 mm^3超の患者では 66.7%（2/3 例）であった。

腫瘍深度が深い患者では奏効例は認められず、腫瘍面積が大きい患者及び腫瘍体積が小さい患者では奏効割合が低い傾向であったものの、各部分集団の症例数は限られることを踏まえると、これらの因子が腫瘍縮小効果に関連すると結論付けることはできない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001DR 試験における主要評価項目に用いられた改変 Macdonald 基準等は標準化されていないものの、主要評価項目の設定に関する申請者の説明は一定の理解は可能であり、下記の点等を考慮すると、腫瘍摘出術で治癒が困難な再発高悪性度髄膜腫患者に対する本薬/BNCT の一定の有効性は示されたと判断した。

- 001DR 試験の主要評価項目とされた改変 Macdonald 基準に基づく BICR 判定による pseudo-progression を考慮した PFS について、BSC 群と本薬/BNCT 群を比較した結果は統計学的に有意であり、本薬/BNCT 群で延長が認められたことに加えて、pseudo-progression の判定条件に関する感度分析等の PFS と一貫した結果が認められたこと
- 001DR 試験の副次評価項目の一つとされた OS について、BSC 群の 5/6 例がレスキュー治療開始時に打切りとして扱われたことから、当該解析結果の解釈には限界があると考えるものの、追加調査

[12] 001DR 試験における改変 Macdonald 基準に基づく BICR 判定による奏効割合は本薬/BNCT 群 27.3%（3/11 例）、BSC 群 0%（0/6 例）であった。奏効例の内訳は PR3 例であった。

[13] スクリーニング時点での造影 MRI 画像上で腫瘍の最長径及び当該最長径に直交する最大径を測定し、両者の積として算出した。

[14] FAS において腫瘍縮小効果が確認された 4 例の皮膚から腫瘍最深部までの距離の中央値は 4.3 cm であったことから、4.5 cm をカットオフ値とした。

[15] FAS を対象とした ROC 解析における Youden Index をカットオフ値とした。

により収集された生存情報を用いたレスキュー治療を打切りとしない OS の解析結果において BSC 群と比較して本薬/BNCT 群で明らかに短縮する傾向は認められなかったこと

7.R.3　安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、腫瘍摘出術で治癒が困難な再発高悪性度髄膜腫患者に対する本薬/BNCT 時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象[16)] に加え、脳浮腫、腫瘍出血、痙攣発作、創傷治癒遅延であると判断した。

また、機構は、本薬/BNCT の実施にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、引き続きがん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、腫瘍摘出術で治癒が困難な再発高悪性度髄膜腫患者においても本薬/BNCT は忍容可能と判断した。

7.R.3.1　安全性プロファイルについて

申請者は、001DR 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/BNCT の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

001DR 試験における安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

表 9　安全性の概要
（001DR 試験、データカットオフ：2024 年 2 月 21 日（本薬/BNCT 群及び BSC 群）、2024 年 7 月 23 日（RTS））

	例数（%）		
	本薬/BNCT 群 12 例	BSC 群 6 例	RTS 5 例
全有害事象	12（100）	3（50.0）	5（100）
Grade 3 以上の有害事象	7（58.3）	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	5（41.7）	0	2（40.0）
中止に至った有害事象	0	0	0

また、001DR 試験においていずれかの群で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 10 のとおりであった。なお、死亡に至った有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

16)　嚥下障害、脳膿瘍、重度の皮膚障害、結晶尿、白内障、頸動脈出血、咽頭・喉頭浮腫、及び壊死・粘膜潰瘍・穿孔・瘻孔（「令和 2 年 3 月 3 日付け審査報告書　ステボロニン点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL」等参照）

表 10　いずれかの群で一定以上の発現が認められた有害事象*（001DR 試験、データカットオフ：2024 年 2 月 21 日（本薬/BNCT 群及び BSC 群）、2024 年 7 月 23 日（RTS））

PT（MedDRA ver.24.0）	例数（%）		
	本薬/BNCT 群 12 例	BSC 群 6 例	RTS 5 例
全有害事象			
放射線脱毛症	12（100）	0	4（80.0）
放射線壊死	3（25.0）	0	0
便秘	3（25.0）	0	1（20.0）
悪心	2（16.7）	0	0
脳浮腫	2（16.7）	1（16.7）	1（20.0）
倦怠感	2（16.7）	0	2（40.0）
高血糖	2（16.7）	0	1（20.0）
譫妄	2（16.7）	0	1（20.0）
敗血症	2（16.7）	0	0
高血圧	2（16.7）	0	0
そう痒症	1（8.3）	0	2（40.0）
Grade 3 以上の有害事象			
敗血症	2（16.7）	0	0
重篤な有害事象			
敗血症	2（16.7）	0	0

*：発現例数が 2 例以上の事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001DR 試験の本薬/BNCT で一定以上の発現が認められた有害事象は、本薬/BNCT 時に発現する可能性があり、注意する必要があるものの、001DR 試験の本薬/BNCT で一定以上の発現が認められた有害事象のうち、本薬又は BNCT と因果関係が否定できない事象は、脳浮腫及び譫妄を除き既知の事象であり、脳浮腫及び譫妄については死亡に至った又は重篤な事象は認められていないこと等も考慮すると、引き続きがん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、腫瘍摘出術で治癒が困難な再発高悪性度髄膜腫患者においても本薬/BNCT は忍容可能であると判断した。

以下の項では、001DR 試験を含む本薬/BNCT の臨床試験及び国内製造販売後の使用経験における安全性情報等から、脳浮腫、腫瘍出血、創傷治癒遅延及び痙攣発作について、新たな注意喚起の要否に関する検討を行った。

7.R.3.2　脳浮腫

申請者は、本薬/BNCT による脳浮腫[17)]について、以下のように説明している。

001DR 試験における脳浮腫は、本薬/BNCT 群で 2/12 例に認められ、BSC 群で 1/6 例に認められた。001DR 試験の本薬/BNCT 群における脳浮腫の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、18（8、28）であった。

001DR 試験の本薬/BNCT 群において、死亡又は本薬/BNCT の中止に至った脳浮腫、重篤な脳浮腫及び Grade 3 以上の脳浮腫は認められなかった。なお、001DR 試験の本薬/BNCT 群において合併症又は有害事象としての脳浮腫に対する治療目的で副腎皮質ステロイド投与が行われたものの、本薬/BNCT 実施前から予防的に副腎皮質ステロイド投与が行われた患者はいなかった。

17)　MedDRA PT の「脳浮腫」に該当する事象を集計した。

001DR 試験を含む本薬/BNCT の臨床試験及び国内製造販売後において、本薬又は BNCT との因果関係が否定できない重篤な脳浮腫が発現した患者の詳細は、表 11 のとおりであった。

表 11　本薬又は BNCT との因果関係が否定できない重篤な脳浮腫が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT[*2]	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	転帰
JG002[*1]	6■	男	脳浮腫	3	7	継続中	未回復
	3■	女	脳浮腫	2	28	継続中	未回復
JG001	4■	男	脳浮腫	3	6	継続中	軽快
	4■	男	脳浮腫	3	99	継続中	軽快
	6■	男	脳浮腫	3	187	継続中	軽快
製造販売後	5■	女	脳浮腫	3	691	624	未回復
	5■	男	脳浮腫	3	約 755[*3]	約 1,720[*3]	未回復
	5■	女	脳浮腫	3	590	114	軽快
	6■	男	脳浮腫	3	497	561	回復
	4■	女	脳浮腫	3	2	5	回復

*1：再発悪性神経膠腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験、*2：JG002 試験は MedDRA ver.18.1、JG001 試験は MedDRA ver.18.0、国内製造販売後は MedDRA ver.28.1、*3：脳浮腫発現日は 2023 年 1 月頃と報告されたことから、発現日を 2023 年 1 月 15 日として算出された

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/BNCT の臨床試験及び国内製造販売後において、本薬又は BNCT との因果関係が否定できない重篤な脳浮腫が認められているものの、原疾患の影響を否定できないこと等から、現時点において、本薬/BNCT による重篤な脳浮腫の発現リスクについて結論付けることは困難である。一方、脳浮腫は放射線治療において既知のリスクであることを考慮すると、本薬/BNCT に際して脳浮腫の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における脳浮腫の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.3　腫瘍出血

申請者は、本薬/BNCT による腫瘍出血[18)] について、以下のように説明している。

001DR 試験における腫瘍出血の発現状況は、本薬/BNCT 群で 1/12 例（腫瘍出血 1 例）に認められ、BSC 群では認められなかった。また、001DR 試験の本薬/BNCT 群における腫瘍出血の初回発現時期は、226 日であった。

死亡又は本薬/BNCT の中止に至った腫瘍出血、重篤な腫瘍出血及び Grade 3 以上の腫瘍出血は認められなかった。

001DR 試験を含む本薬/BNCT の臨床試験及び国内製造販売後において、本薬又は BNCT との因果関係が否定できない重篤な腫瘍出血が発現した患者の詳細は、表 12 のとおりであった。

表 12　本薬又は BNCT との因果関係が否定できない重篤な腫瘍出血が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT[*2]	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	転帰
JG002[*1]	3■	女	腫瘍出血	3	71	7	回復
	2■	男	腫瘍出血	3	2	2	回復
製造販売後	6■	男	腫瘍出血	不明	15	8	回復
	5■	男	腫瘍出血	4	182	14	軽快

*1：再発悪性神経膠腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験、*2：JG002 試験は MedDRA ver.18.1、国内製造販売後は MedDRA ver.28.1

18)　MedDRA PT の「腫瘍出血」に該当する事象を集計した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/BNCT の臨床試験及び国内製造販売後において、本薬又は BNCT との因果関係が否定できない重篤な腫瘍出血が認められているものの、原疾患の影響も否定できないこと等から、現時点において、本薬/BNCT による重篤な腫瘍出血の発現リスクについて結論付けることは困難である。一方、腫瘍出血は放射線治療において既知のリスクであることを考慮すると、本薬/BNCT に際して腫瘍出血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腫瘍出血の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.4 創傷治癒遅延（創離開を含む）

申請者は、本薬/BNCT による創傷治癒遅延（創離開を含む）[19] について、以下のように説明している。

001DR 試験における創傷治癒遅延（創離開を含む）は、本薬/BNCT 群で 1/12 例（創離開 1 例）に認められ、BSC 群では認められなかった。001DR 試験の本薬/BNCT 群における創傷治癒遅延（創離開を含む）の初回発現時期は、204 日であった。

重篤な創傷治癒遅延（創離開を含む）は本薬/BNCT 群で 1/12 例（創離開 1 例）に認められ、死亡又は本薬/BNCT の中止に至った創傷治癒遅延（創離開を含む）、Grade 3 以上の創傷治癒遅延（創離開を含む）は認められなかった。

001DR 試験を含む本薬/BNCT の臨床試験及び国内製造販売後において、本薬又は BNCT との因果関係が否定できない重篤な創傷治癒遅延（創離開を含む）が発現した患者の詳細は、表 13 のとおりであった。

表 13 本薬又は BNCT との因果関係が否定できない重篤な創傷治癒遅延（創離開を含む）が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT[*1]	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	転帰
001DR	7■	男	創離開	2	204	451	回復
製造販売後	6■	男	創離開	3	735	378	未回復
	7■	男	創離開	不明	不明	不明	回復
	5■	男	治癒不良	不明	160	29	軽快

*1：001DR 試験は MedDRA ver.24.0、国内製造販売後は MedDRA ver.28.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/BNCT の臨床試験及び国内製造販売後において、本薬又は BNCT との因果関係が否定できない重篤な創傷治癒遅延の発現は認められるものの、発現例数は限られていること、併用薬等の影響も否定できないこと等から、現時点において、本薬/BNCT による重篤な創傷治癒遅延の発現リスクについて結論付けることは困難である。一方、創傷治癒遅延は放射線治療において既知のリスクであることを考慮すると、本薬/BNCT に際して創傷治癒遅延の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における創傷治癒遅延の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

[19] MedDRA PT の「創離開」、「治癒不良」、「腹部創離開」、「創壊死」、「創腐敗」、「術後創合併症」に該当する事象を集計した。

7.R.3.5　痙攣発作

申請者は、本薬/BNCT による痙攣発作[20)] について、以下のように説明している。

001DR 試験における痙攣発作は、本薬/BNCT 群で 1/12 例（痙攣発作 1 例）に認められ、BSC 群では認められなかった。001DR 試験の本薬/BNCT 群における痙攣発作の初回発現時期は、1 日であった。

重篤な痙攣発作は本薬/BNCT 群で 1/12 例（痙攣発作 1 例）に認められ、死亡又は本薬/BNCT の中止に至った痙攣発作、Grade 3 以上の痙攣発作は認められなかった。

001DR 試験を含む本薬/BNCT の臨床試験及び国内製造販売後において、本薬又は BNCT との因果関係が否定できない重篤な痙攣発作が発現した患者の詳細は、表 14 のとおりであった。

表 14　本薬又は BNCT との因果関係が否定できない重篤な痙攣発作が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT[*3]	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	転帰
JG002[*1]	4■	男	てんかん	3	20	継続中	未回復
	4■	男	痙攣発作	3	14	19	回復
JG001	5■	女	痙攣発作	1	79	継続中	軽快
	4■	男	痙攣発作	3	109	継続中	軽快
製造販売後[*2]	4■	男	痙攣発作	不明	66	1	軽快
	7■	女	てんかん	2	4	81	回復

*1：再発悪性神経膠患者を対象とした国内第Ⅱ相試験、*2：原疾患は再発悪性神経膠腫（特定臨床研究及び適応外使用）、*3：JG002 試験は MedDRA ver.18.1、JG001 試験は MedDRA ver.18.0、国内製造販売後は MedDRA ver.28.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/BNCT の臨床試験及び国内製造販売後において、本薬又は BNCT との因果関係が否定できない重篤な痙攣発作の発現が認められているものの、原疾患の影響も否定できないこと等から、現時点において、本薬/BNCT による重篤な痙攣発作の発現リスクについて結論付けることは困難である。一方、痙攣発作は放射線治療において既知のリスクではあることを考慮すると、臨床試験における痙攣発作の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.6　病変部位に対する前放射線治療の初回照射日から 90 日未満の患者における本薬/BNCT の安全性について

申請者は、病変部位に対する前放射線治療の初回照射日から 90 日未満の患者における安全性について、以下のように説明している。

001DR 試験においては、病変部位に対する前放射線治療の初回照射日から 90 日未満の患者は除外された。当該規定は、頭蓋底の髄膜腫においては頭頸部癌と照射領域が重なること、切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者及び切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（JHN002 試験）において安全性が確認されたこと等を踏まえ、JHN002 試験の除外基準等を参考に設定した。また、照射直後～亜急性期における浮腫等の放射線反応を一定程度軽減する期間を経過させること、照射後早期の画像変化が有効性評価に与える影響を低減させる必要性を考慮した。

001DR 試験において当該患者は除外されており、当該患者に対する本薬/BNCT の安全性に関する臨床試験成績は得られていない。また、001DR 試験に組み入れられた患者における、前放射線治療終了から本薬/BNCT 実施までの期間の中央値（最小値、最大値）は 826（406、3,075）日であり、前放射線治療終了から短期間の患者に対する本薬/BNCT の安全性に関する臨床試験成績も得られていない。

[20)] MedDRA SMQ の「痙攣」、MedDRA PT の「発作症状の変化」、「非痙攣性全般てんかん」及び「特発性部分てんかん」に該当する事象を集計した。

しかしながら、髄膜腫について、放射線照射から再照射までの期間を明確に規定している国内外の診療ガイドラインはない。また、治療の安全性及び有効性を担保するための重要な臨床的指標として、頭蓋部に対する放射線初回照射から再照射までの期間について、3 カ月から 12 カ月以上の期間が実質的な指標とされている（J Clin Oncol 2023; 41: 1285-95、Radiother Oncol 2024; 195: 110271）ものの、絶対的な基準は定義されておらず、患者の全身状態、腫瘍の状態、前回放射線治療の内容等を総合的に評価し個別に判断されるべきものとされている。患者の臨床的状況を踏まえて放射線再照射の可否が判断されることも考慮すると、病変部位に対する放射線治療の初回照射日から 90 日未満の患者に対する本薬/BNCT は許容されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について概ね了承した。ただし、病変部位に対する放射線治療の初回照射日から 90 日未満の患者における本薬/BNCT の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、001DR 試験では当該患者が除外された旨等について、添付文書等を用いて医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.7　病変部位に 1 回 2 Gy の X 線分割換算で総線量 65 Gy を超える放射線照射を受けた患者における本薬/BNCT の安全性について

申請者は、病変部位に 1 回 2 Gy の X 線分割換算で総線量 65 Gy を超える放射線照射を受けた患者における安全性について、以下のように説明している。

病変部位に総線量 65 Gy を超える放射線照射を受けた患者は、標準的な線量を超える照射を受けていることから、001DR 試験では当該患者は除外されており、当該患者に対する本薬/BNCT の有効性及び安全性に関する成績は得られていない。しかしながら、過去の照射野・線量（EQD2 等）、標的腫瘍と危険臓器の位置関係、治療計画上の線量分布（OAR 制約の達成可否）を総合的に評価し、治療の成立性が確認できる場合には、本薬/BNCT を治療選択肢とすることは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、病変部位に 1 回 2 Gy の X 線分割換算で総線量 65 Gy を超える放射線照射を受けた患者に対する本薬/BNCT の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、001DR 試験では当該患者が除外された旨について、添付文書等を用いて医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8　標的病変の主座をテント下に有する患者における本薬/BNCT の安全性について

申請者は、標的病変の主座をテント下に有する患者に対する本薬/BNCT の安全性について、以下のように説明している。

001DR 試験計画時、脳領域で参照可能な臨床試験は再発悪性神経膠腫を対象とした JG001 試験のみであり、悪性神経膠腫に対する BNCT の先行臨床研究計画及び臨床経験を踏まえて、悪性神経膠腫の多くがテント上に発生すること、テント下には脳幹等の重要な神経構造が存在し、限られた後頭蓋窩内で浮腫が生じた場合には、わずかな浮腫であっても脳幹圧迫、水頭症又は重篤な神経症状をきたし、患者の全身状態が急速に悪化する可能性があること等の理由から、当該試験において当該患者は除外されていたため、本試験においても当該患者を除外した。現時点で、標的病変の主座をテント下に有する患者に

おける本薬/BNCT の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていない。しかしながら、線量計画において重要臓器の線量制約を満たし、かつ臨床症状・画像診断により慎重にモニタリングすることにより、当該患者を本薬/BNCT の適応とすることは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、標的病変の主座をテント下に有する患者に対する本薬/BNCT の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、001DR 試験では当該患者が除外された旨について、添付文書等を用いて医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果は「再発髄膜腫」とされ、効能・効果に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定した上で、効能・効果を申請どおり設定することが適切と判断した。

＜効能共通＞

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜再発髄膜腫＞

- 手術等の根治的治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、組織学的悪性度、病変の部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1　本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書[21)]において、再発髄膜腫に対する本薬/BNCT に関する記載は認められなかった。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

髄膜腫の診療ガイドラインとして定められたものは国内には存在せず、NCCN ガイドライン（中枢神経系腫瘍）（v.1.2026）では再発・進行が確認された場合、切除可能な場合には手術が第一選択として位置付けられている。切除不能又は切除後の状況に応じて放射線治療（初回照射又は再照射）や臨床試験への参加が検討され、薬物療法は、推奨レジメンが確立していない又はエビデンスが限定的とされる。

NCI-PDQ（2025 年 3 月 28 日版）においては、WHO 分類 Grade 1 の髄膜腫の治療として、積極的監視（active surveillance）による治療の待機、手術、3 cm 未満の腫瘍に対する定位放射線手術が記載されている。残存病変が既知若しくは疑われる患者、又は手術後に再発した患者等に対しては、手術に加えて

21) NCCN ガイドライン（中枢神経系腫瘍）（v.1.2026）、NCI-PDQ（2025 年 3 月 28 日版）、脳腫瘍診療ガイドライン（2019 年版）及び新臨床腫瘍学（改訂第 7 版）

放射線治療、切除不能な場合には分割放射線治療の選択肢が示されている。Grade 2 及び 3 の髄膜腫は完全切除が困難な場合が多く、増殖が速いため、Grade 1 の髄膜腫の患者と比較して予後不良とされ、手術と放射線治療の併用が治療選択肢とされている。

腫瘍摘出術で治癒が困難な再発高悪性度髄膜腫患者を対象とした 001DR 試験の結果、本薬/BNCT の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、本薬/BNCT は当該患者に対する局所治療の選択肢の一つとして位置付けられると考える。

001DR 試験の対象は再発高悪性度髄膜腫とされ、WHO 分類 Grade 1 の患者は組み入れられなかったものの、以下の点を踏まえると、再発髄膜腫においては、組織学的悪性度によらず、本薬/BNCT が推奨されると考える。

- Grade 1 の髄膜腫であっても、全摘出後に 20%が再発するという報告があり（BMC Cancer 2021; 21: 211）、NCCN ガイドライン（中枢神経系腫瘍）（v.1.2026）及び NCI-PDQ（2025 年 3 月 28 日版）において、再発髄膜腫に対しては、Grade にかかわらず、手術が第一選択とされ、加えて放射線治療が選択肢とされており、治療選択肢は乏しいこと
- 正常髄膜と比して、LAT-1 の高発現が髄膜腫の Grade にかかわらず確認され、アミノ酸トランスポーターを介して取り込まれており（Cancer Biol Ther 2013; 14: 333-9）、AMT を用いた PET 撮像研究においても、髄膜腫の Grade にかかわらず LAT-1 の取込みと代謝が測定可能であることが示されていることから（Neuro Oncol 2015; 17: 1284-92）、Grade 1 の髄膜腫においてもフェニルアラニン誘導体である本薬が集積し、BNCT の治療原理を踏まえると、本薬/BNCT による治療効果が期待されること
- Grade 1 の再発髄膜腫に対するボロノフェニルアラニンを用いた BNCT の有効性及び安全性に係る後方視的調査の報告（Int J Mol Sci 2023; 24: 4978、J Neurooncol 2025; 175: 879-86）において、有効性については、WHO 分類 Grade 1 の 5/6 例に RANO 基準に基づく奏効が認められ、安全性については、全例で Grade 2 以上の重篤な有害事象は認められていないこと

再発高悪性度髄膜腫に対しては術後補助療法として放射線治療が行われているものの、術後補助療法としての本薬/BNCT の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することとした。

また、001DR 試験の対象患者、用法・用量、照射条件、有効性、安全性等を十分に理解した上で本薬/BNCT の適応患者の選択を行うことが適切であることから、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うよう注意喚起することとした。

001DR 試験に組み入れられた患者は前治療として放射線治療歴のある患者のみであったが、放射線治療歴のない再発髄膜腫に対しても本薬/BNCT の有効性が認められた旨の報告があり（J Neurol Surg B Skull Base 2018; 79: S322-7）、放射線治療歴の有無にかかわらず本薬/BNCT による高い局所制御効果が期待できると考えられることから、放射線治療歴の有無のみをもって投与対象を限定するための注意喚起は不要と考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、効能・効果を「再発髄膜腫」と設定した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/BNCT は 001DR 試験の対象患者に対する局所治療の一つとして位置付けられるとの申請者の説明を了承した。

また、WHO 分類 Grade 1 の患者における本薬/BNCT の有効性及び安全性に関する臨床成績は得られていないものの、申請者の説明は一定の理解が可能であり、手術等が困難な場合には Grade 2 又は 3 の患者と同様に治療選択肢が限られていることを考慮すると、本薬/BNCT の対象を高悪性度に限定する必要性は乏しいと考える。ただし、再発髄膜腫に対して手術が推奨されており、手術等の根治的治療を上回る本薬/BNCT の臨床成績は示されていないこと、及び 001DR 試験の対象は腫瘍摘出術で治癒が困難な患者であったことを考慮すると、手術等の根治的治療が可能な患者に対してはこれらの治療を優先されるものと考えるため、当該内容を注意喚起することが適切であると判断した。また、001DR 試験の対象は組織学的悪性度が WHO 分類 Grade 2 又は 3 であったこと、放射線治療歴があり、かつ病変部位に総線量 65 Gy を超える放射線量を受けておらず、前放射線治療から一定期間経過した患者であったこと（7.R.3.6 及び 7.R.3.7 参照）、標的病変の主座がテント下にある患者は除外されていたこと（7.R.3.8 参照）を「臨床成績」の項において情報提供した上で、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切と判断した。さらに、術後補助療法としての本薬/BNCT の有効性及び安全性に関する臨床成績は得られていないことから、効能・効果に関連する注意の項において当該内容を注意喚起することは適切と判断した。

以上より、下記のように効能・効果に関連する注意の項を設定した上で、効能・効果は「再発髄膜腫」とすることが適切と判断した。

＜効能共通＞

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜再発髄膜腫＞

- 手術等の根治的治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、組織学的悪性度、病変の部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5　用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた（現行の内容と同一）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはボロファラン（^{10}B）として、1 時間あたり 200 mg/kg の速度で 2 時間点滴静注する。その後、病巣部位への中性子線の照射を開始し、照射中は 1 時間あたり 100 mg/kg の速度でボロファラン（^{10}B）を点滴静注する。	• 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 • 本薬とともに癌を標的として使用することを目的として承認されたホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置を使用し、中性子を照射すること。

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.5.1　本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

既承認の用法・用量と同一の用法・用量を設定した 001DR 試験において、腫瘍摘出術で治癒が困難な再発高悪性度髄膜腫に対する本薬/BNCT の臨床的有用性が示されたことから、001DR 試験における設定に基づき本一変申請に係る本薬の用法・用量を既承認の用法・用量と同一の設定とした。なお、「本薬とともに癌を標的として使用することを目的として承認されたホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置を使用し、中性子を照射すること」を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

また、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用した臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6　RMP（案）について

本薬は、初回審査を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3　安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、「重要な潜在的リスク」に脳浮腫、腫瘍出血、痙攣発作及び創傷治癒遅延を追加し、表 15 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 15　RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 嚥下障害 • 脳膿瘍 • 重度の皮膚障害 • 白内障 • 結晶尿 • 頸動脈出血 • 咽頭・喉頭浮腫 • 壊死、粘膜潰瘍、穿孔、瘻孔	• 脳浮腫 • 腫瘍出血 • 痙攣発作 • 創傷治癒遅延	• 晩期毒性
有効性に関する検討事項		
なし		

*：下線：本一変申請において追加する事項

7.R.7　製造販売後の検討事項について

申請者は、現時点では再発髄膜腫患者に対して製造販売後に明らかにすべき安全性上の懸念事項はないと考えるため、本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、本一変申請の承認後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動において安全性情報を収集する旨を説明している。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、通常の医薬品安全性監視活動において、本薬/BNCT 時に特に注意を要する事象に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、再発髄膜腫を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

- 本薬/BNCT で特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）について、既存の放射線治療における既知のリスクであり、現時点で本薬に特有の安全性の懸念は確認されていないこと
- 001DR 試験並びに既承認の効能・効果に係る臨床試験、製造販売後調査[22)] 及び製造販売後の使用経験において、本薬/BNCT の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1　評価資料」及び「7.2　参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第Ⅰ相試験（JG001 試験）

有害事象は、5.5 Gy-Eq 群で 3/3 例（100%）、7.0 Gy-Eq.群で 6/6 例（100%）、8.5 Gy-Eq.群で 3/3 例（100%）に認められ、いずれも本薬又は BNCT との因果関係が否定されなかった。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、5.5 Gy-Eq.群で脱毛症及びアミラーゼ増加各 2 例（66.7%）、7.0 Gy-Eq.群で脱毛症 6 例（100%）、アミラーゼ増加 5 例（83.3%）、リンパ球数減少 4 例（66.7%）、脳浮腫及び頭痛各 3 例（50.0%）、8.5 Gy-Eq.群で脱毛症、アミラーゼ増加及び血中プロラクチン異常各 3 例（100%）、悪心 2 例（66.7%）であった。

重篤な有害事象は、7.0 Gy-Eq.群で 2/6 例（33.3%）に認められ、5.5 Gy-Eq.群及び 8.5 Gy-Eq.群では認められなかった。認められた重篤な有害事象は痙攣発作、脳浮腫及び中枢神経系壊死各 1 例（16.7%）であり、いずれも本薬又は BNCT との因果関係が否定されなかった。

本薬/BNCT の中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国内第Ⅱ相試験（001DR 試験）

有害事象は、本薬/BNCT 群で 12/12 例（100%）、BSC 群で 3/6 例（50.0%）、RTS で 5/5 例（100%）に認められ、本薬又は BNCT との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/BNCT 群で 12/12 例（100%）、RTS で 4/5 例（80.0%）に認められ、BSC 群では治療との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。2 例以上に認められた有害事象は、本薬/BNCT 群で放射線脱毛症 12 例（100%）、放射線壊死及び便秘各 3 例（25.0%）、悪心、脳浮腫、倦怠感、高血糖、譫妄、敗血症及び高血圧各 2 例（16.7%）、RTS で放射線脱毛症 4 例（80.0%）、倦怠感及びそう痒症各 2 例（40.0%）であった。

重篤な有害事象は、本薬/BNCT 群で 5/12 例（41.7%）、RTS で 2/5 例（40.0%）に認められ、BSC 群では認められなかった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/BNCT 群で敗血症 2 例（16.7%）であり、いずれも本薬又は BNCT との因果関係は否定された。

本薬/BNCT 又は BSC の中止に至った有害事象は認められなかった。

---

22) 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査が実施され、162 例の安全性情報が収集された。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験実施医療機関

- 一部の被験者となるべき者を治験に参加させる際に、他の実施医療機関の治験責任医師等が包括的に説明し同意を得ており、当該実施医療機関の治験責任医師等として文書により同意を得ていなかった

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発髄膜腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、再発髄膜腫における新たな治療の選択肢を提供するものとして、臨床的意義があると考える。また機構は、有効性、臨床的位置付け及び効能・効果については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告（2）

令和 8 年 10 月 7 日

申請品目

［販　売　名］　ステボロニン点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL
［一　般　名］　ボロファラン（^{10}B）
［申　請　者］　ステラファーマ株式会社
［申請年月日］　令和 8 年 3 月 17 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　有効性及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.2　有効性について」及び「7.R.5　用法・用量について」の項に関する機構の判断は、専門委員により支持された。

1.2　臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について」の項に関する機構の判断は専門委員により支持されるとともに、以下の意見が出された。

- WHO 分類 Grade 1 の患者に対しても本薬/BNCT による治療効果は期待できると考えるものの、Grade 2 又は 3 と比較すると、Grade 1 は良性の経過を辿ることから、Grade 1 は再発かつ摘出困難であるのみでなく、増大速度が速い又は再発を繰り返す患者のみを対象とすべきである。
- 放射線再照射が可能な場合には、放射線再照射と本薬/BNCT を比較検討する必要がある旨も注意喚起すべきである。
- 過去の放射線治療歴、照射部位、照射線量、標的病変、周囲正常組織への線量等を十分に考慮し、本薬/BNCT の実施が適切と判断される患者を選択する必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001DR 試験に組み入れられた患者は Grade 2 又は 3 であり、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の組織学的悪性度について熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うよう注意喚起していることから、当該注意喚起により適切に患者選択がされるものと考える。また、001DR 試験の対象は放射線再照射が困難な患者に限られていなかったこと、放射線再照射の臨床的位置付けは確立していないこと等を踏まえると、添付文書において放射線再照射が可能な場合に関する注意喚起を設定する必要性は高くないと考える。

機構は、専門協議における上記の議論を踏まえ、以下の点について医療現場に適切に周知するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

- WHO 分類 Grade 1 の患者については、001DR 試験の対象ではなかったこと、本薬/BNCT のリスクに加え、再発後の病勢も踏まえて、治療の必要性を十分に検討し、慎重に本薬/BNCT の適応の可否を判断すること
- 過去の放射線治療歴、照射部位、照射線量、標的病変及び周囲正常組織への線量、また、放射線再照射等他の治療選択肢のそれぞれのベネフィット・リスクを十分に考慮し、本薬/BNCT の適応の可否を判断すること

1.3　安全性、RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.3　安全性について」、「7.R.6　RMP（案）について」及び「7.R.7　製造販売後の検討事項について」の項に関する機構の判断は専門委員により支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 重要な潜在的リスクとして、放射線脳壊死、重度の神経障害、脳血管障害を加えるべきである。
- 001DR 試験に組み入れられた患者数や観察期間は限られていること等を踏まえると、全例調査を行う必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

放射線脳壊死については、既に重要な特定されたリスクとして「壊死」を設定しており、引き続き注意喚起を行う。また、重度の神経障害については、001DR 試験及び JG001 試験における重篤な神経障害関連事象の発現状況等を踏まえ、痙攣発作及び脳浮腫を重要な潜在的リスクとして設定することが適切と判断した。一方、脳血管障害については、001DR 試験及び JG001 試験では認められていないこと等を踏まえ、現時点では重要な潜在的リスクに設定する必要はないと判断した。また、001DR 試験等における安全性情報等も踏まえ、現時点では、全例調査ではなく、通常の安全性監視活動において副作用発現状況等を注視することは受入れ可能と判断した。

RMP（案）及び製造販売後の検討事項について、審査報告（1）の「7.R.6　RMP（案）について」及び「7.R.7　製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果並びに上記の議論も踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）において、表 16 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。また、本一変申請に係る追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を承認後直ちに実施する必要はなく、通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

表 16　RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 嚥下障害 • 脳膿瘍 • 重度の皮膚障害 • 白内障 • 結晶尿 • 頸動脈出血 • 咽頭・喉頭浮腫 • 壊死、粘膜潰瘍、穿孔、瘻孔	• 脳浮腫 • 腫瘍出血 • 痙攣発作 • 創傷治癒遅延	• 晩期毒性
有効性に関する検討事項		
なし		

下線：本一変申請において追加する事項

2.　総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は「再発髄膜腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果における再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

［効能・効果］（下線部追加）

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌

再発髄膜腫

［用法・用量］（変更なし）

通常、成人にはボロファラン（^{10}B）として、1 時間あたり 200 mg/kg の速度で 2 時間点滴静注する。その後、病巣部位への中性子線の照射を開始し、照射中は 1 時間あたり 100 mg/kg の速度でボロファラン（^{10}B）を点滴静注する。

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

［警　　告］（変更なし）

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

［禁　　忌］（変更なし）

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

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
AMT	α-methyltryptophan	L-トリプトファンアナログ
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
BNCT	boron neutron capture therapy	ホウ素中性子捕捉療法
BSC	best supportive care	最良の支持療法
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EANO ガイドライン	European Association of Neuro-Oncology guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas	
EQD2	Equivalent Dose in 2Gy Fractions	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Gy-Eq.	gray equivalent	グレイ当量（放射線の吸収放射線等価線量）
KPS	Karnofsky Performance Scale	
LAT-1	L-type amino acid transporter-1	L 型アミノ酸トランスポーター1
LET	linear energy transfer	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures	
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴イメージング
NCCN ガイドライン（中枢神経系腫瘍）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers	
NCI-PDQ	National Cancer Institute PDQ Cancer Information for Health Professionals	
OAR	organs at risk	危機臓器
OS	Overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression free survival	無増悪生存期間

PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
RANO	Response Assessment in Neuro-oncology	
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
ROC	receiver operating characteristic	
RTS	rescue treatments set	レスキュー治療集団
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
WHO 分類	World Health Organization Classification of Tumours	世界保健機構腫瘍分類
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
001DR 試験		OMC-BNCT001DR 試験
JG001 試験		SPM-011-JG001/WW2J1040E024 試験
JG002 試験		SPM-011-JG002/WW2J1040E053 試験
JHN002 試験		WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験
本薬		ボロファラン（^{10}B）
本薬/BNCT		本薬を用いた BNCT