

2020年5月（第2版）

市販直後調査  
販売開始後6カ月間

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

874291

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

ステボロニン®点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL

STEBORONINE® 9000 mg/300 mL for infusion

剤形	点滴用注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意：医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 バッグ（300 mL）中にボロファラン（ <sup>10</sup> B）9000 mg を含有する注射剤
一般名	和名：ボロファラン（ <sup>10</sup> B） 洋名：Borofalan( <sup>10</sup> B)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年3月25日 薬価基準収載年月日：2020年5月20日 販売開始年月日：2020年5月20日
製造販売元	ステラファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ステラファーマ株式会社 お客様相談センター Tel 0120-262-620 受付時間 9:00 - 17:00 医療関係者向けホームページ <a href="https://stella-pharma.co.jp/medical/">https://stella-pharma.co.jp/medical/</a>

本IFは2020年5月作成の添付文書に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置づけ、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1988年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

## 2. IFとは

IFは「添付文書の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目および配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提出されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応すると共に、必要な保管をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意

等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことのできない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであるから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

## 目次

略語集	7
<b>I. 概要に関する項目</b>	8
1. 開発の経緯	8
2. 製品の治療学的特性	8
3. 製品の製剤学的特性	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	9
5. 承認条件および流通・使用上の制限事項	9
6. RMP の概要	10
<b>II. 名称に関する項目</b>	11
1. 販売名	11
2. 一般名	11
3. 構造式又は示性式	11
4. 分子式および分子量	11
5. 化学名（命名法）	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	11
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	12
1. 物理化学的性質	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	13
3. 有効成分の確認試験法、定量法	13
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	14
1. 剤形	14
2. 製剤の組成	15
3. 添付溶解液の組成及び用量	15
4. 力価	15
5. 混入する可能性のある夾雑物	15
6. 製剤の各種条件下における安定性	16
7. 調整法および溶解後の安定性	16
8. 他剤との配合変化	16
9. 溶出性	16
10. 容器・包装	16
11. 別途提供される資材類	17
12. その他	17
<b>V. 治療に関する項目</b>	18
1. 効能又は効果	18
2. 効能又は効果に関連する注意	18
3. 用法及び用量	18

4. 用法及び用量に関連する注意	19
5. 臨床成績	19
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	<b>23</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 薬理作用	23
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	<b>26</b>
1. 血中濃度の推移	26
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
4. 吸収	28
5. 分布	28
6. 代謝	32
7. 排泄 <sup>1)</sup>	34
8. トランスポーターに関する情報 <sup>1)</sup>	34
9. 透析等による除去率	35
10. 特定の背景を有する患者	35
11. その他	35
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>36</b>
1. 警告内容とその理由	36
2. 禁忌内容とその理由	36
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
5. 重要な基本的注意とその理由	36
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
7. 相互作用	39
8. 副作用	39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
10. 過量投与	43
11. 適用上の注意	43
12. その他の注意	43
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>44</b>
1. 薬理試験	44
2. 毒性試験	45
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>48</b>
1. 規制区分	48
2. 有効期間	48
3. 包装状態での貯法	48
4. 取扱い上の注意	48

5. 患者向け資材 .....	48
6. 同一成分・同効薬 .....	48
7. 国際誕生年月日 .....	48
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	48
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日およびその内容 .....	49
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	49
11. 再審査期間 .....	49
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	49
13. 各種コード .....	49
14. 保険給付上の注意 .....	49
XI. 文献 .....	50
1. 引用文献 .....	50
2. その他の参考文献 .....	51
XII. 参考資料 .....	52
1. 主な外国での発売状況 .....	52
2. 海外における臨床支援情報 .....	52
XIII. 備考 .....	53

## 略語集

略語	略語内容
BNCT	ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy)
CTCAE	有害事象共通用語基準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
Gy-Eq	吸収放射線等価線量 (Gy-Equivalent)
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

中性子捕捉療法は、中性子との反応性の大きい核種をあらかじめがん細胞に取り込ませておき、その核種と中性子との反応によりがん細胞を破壊する治療法である。

この核種としては、現在、ホウ素 10 ( $^{10}\text{B}$ ) が適用されており、他の生体構成元素より中性子散乱断面積が 2000 倍程度大きな値となっている。この  $^{10}\text{B}$  を用いた中性子捕捉療法が、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) と呼ばれる<sup>\*1)</sup>。

ステボロニン (一般名: ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ )) はステラファーマ株式会社により BNCT のホウ素源として用いられていたボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) を製剤化した薬剤であり、中性子を照射することにより抗腫瘍効果を示す。天然のホウ素原子は安定同位体として  $^{11}\text{B}$  が約 80%、 $^{10}\text{B}$  が約 20%含まれている。これらの安定同位体のうち中性子と相互作用を起こすのは  $^{10}\text{B}$  のみであり、BNCT としての治療効果を高めるには、使用するホウ素原子の  $^{10}\text{B}$  同位体比率を向上されることが重要である。ステラファーマ株式会社の親会社であるステラケミファ株式会社は国内で唯一、工業的に濃縮率 99%以上の濃縮  $^{10}\text{B}$  を製造する技術を有する企業であり、ステラファーマ株式会社はこれを用いた創薬研究を行い、ステボロニンを開発した。

本邦では「切除不能な局所再発頭頸部癌」、「切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌」の患者を対象とした臨床試験を 2014 年 3 月より開始し、有効性が確認されたことから、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」の効能・効果でステボロニン点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL の製造販売承認を取得した。

なお、本剤は 2017 年 4 月 21 日付で先駆け審査指定制度の指定要件に該当することが認められ、対象品目に指定された。[指定番号: 先駆け審査 (29 薬) 第 4 号]

### 2. 製品の治療学的特性

(1) 切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌又は切除不能な頭頸部非扁平上皮癌の患者を対象とした臨床試験 (国内第II相試験) の結果、中央判定 (RECIST v.1.1) による奏効率は、BNCT 施行後 90 日後では、71.4%であった。(V. 5. (3) 用量反応探索試験の項参照)

(2) 主な副作用として脱毛症、アミラーゼ増加、悪心、食欲減退、口内炎、耳下腺炎、味覚異常等が報告されている。「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」承認時)

重大な副作用として、嚥下障害、脳膿瘍、重度の皮膚障害、白内障、結晶尿 (「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」承認時) が報告されている。(V. 5. (3) 用量反応探索試験の項参照)

(3) 本剤及び代謝物は主に尿中に排泄される。(VII. 7. (2) 排泄率の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

(1) 本剤は 99%以上に濃縮した  $^{10}\text{B}$  を用いたボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) 製剤である。

(2) 中性子照射装置として、住友重機械工業株式会社により新規に開発されたサイクロトロンを用いた中性子源用小型加速器である NeuCure システムを用いる。



#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材, 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル, 参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改定等について (令和2年5月19日 保医発0519第3号)

本剤は2017年4月21日付で先駆け審査指定制度の指定要件に該当することが認められ、対象品目に指定された[指定番号:先駆け審査(29薬)第4号]

#### 5. 承認条件および流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

##### (2) 流通・使用上の制限事項

無し

## 6. RMP の概要

### ステボロニン®点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ステボロニン®点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL	有効成分	ボロファラン (10B)
製造販売業者	ステラファーマ株式会社	薬効分類	429
提出年月		2020年5月	

1.1. 安全性検討事項			
【重要な特定されたり リスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁
嚥下障害		該当なし	
脳膿瘍			
重度の皮膚障害			
白内障			
結晶尿			
頸動脈出血			
1.2. 有効性に関する検討事項			
該当なし			

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常 of 医薬品安全性監視活動	
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討ならびに実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査による情報収集	
3. 有効性に関する調査・試験の計画	頁
該当なし	

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常 of リスク最小化活動	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加 of リスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

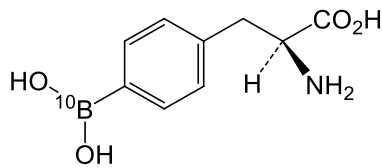
- (1) 和名：ステボロニン®点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL
- (2) 英名：STEBORONINE® 9000 mg/300 mL for infusion
- (3) 名称の由来：慣用名として長らく使用されてきたボロノフェニルアラニンとステラファーマ最初の医薬品であることから、ラテン語で星を意味する「ステラ」との組み合わせによる造語

### 2. 一般名

- (1) 和名：ボロファラン (<sup>10</sup>B) (JAN)
- (2) 洋名：Borofalan(<sup>10</sup>B) (JAN)

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式および分子量

分子式： C<sub>9</sub>H<sub>12</sub><sup>10</sup>BNO<sub>4</sub> (CHN 理論値 C：51.9%、H：5.8%、N：6.7%)

分子量： 208.21

### 5. 化学名（命名法）

化学名： (S)-2-アミノ-3-[4-(<sup>10</sup>B)ジヒドロキシボラニルフェニル]プロパン酸  
(IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：ボロノフェニルアラニン

略号：L-BPA

開発番号：SPM-011

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性

溶媒	1 g を溶かすのに要する 溶媒量 (mL)	日本薬局法の溶解度表記
水	10000 以上	ほとんど溶けない
エタノール (99.5)	10000 以上	ほとんど溶けない
ギ酸	1~10	溶けやすい

各種 pH 溶媒に対する溶解性

水溶液の pH	飽和溶液の濃度 (mg/mL)	日本薬局法の溶解度表記
2	1.36	溶けにくい
4	0.63	極めて溶けにくい
6	0.60	極めて溶けにくい
8	0.72	極めて溶けにくい
10	1.82	溶けにくい

##### (3) 吸湿性

相対湿度 90%においても、吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：239.5°C（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa1：9.66、pKa2：求められない。

##### (6) 分配係数

ボロファラン（<sup>10</sup>B）の分配係数

	Britton-Robinson 広域緩衝液					水
	pH 2	pH 4	pH 6	pH 8	pH 10	
分配係数 (Log P)	-2.14	-1.74	-1.74	-1.87	- <sup>a</sup>	-1.76

<sup>a</sup> オクタノール層の濃度が 0.00 µg/mL であり、Log P は求められなかった

##### (7) その他の主な示性式

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ ：-4.5~-8.5°

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験	25°C 60%RH	内袋：低密度ポリエチレン袋 外袋：低密度ポリエチレン袋 容器：ファイバードラム	60 箇月	いずれの項目も規格内であった。	
加速試験	40°C 75%RH	内袋：低密度ポリエチレン袋 外袋：低密度ポリエチレン袋 容器：ファイバードラム	6 箇月	いずれの項目も規格内であった。	
苛酷試験	温度	60°C	ガラス瓶、密栓	6 箇月	いずれの項目も規格内であった。
	湿度	25°C 90%RH	ガラス瓶、開放	6 箇月	いずれの項目も規格内であった。
		40°C 90%RH			
光	25°C D65 ランプ 照射 (2000 lx)	曝光：シャーレに広げる 遮光（対照）：シャーレに広げ、 アルミニウムホイルで覆う	25 日	いずれの項目も規格内であった。	

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### (1) 確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

### (2) 定量法

液体クロマトグラフィー

<試験条件>

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：223 nm）

充填剤：5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

移動相：0.05 mol/L リン酸二水素ナトリウム試液、pH 2.5 / メタノール混液（19 : 1）

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別

剤形	区分
注射剤	溶液

###### (2) 製剤の外観及び性状

外観：300 mL ソフトバッグ

性状：無色～微黄色澄明の液である。



###### (3) 識別コード

該当無し

###### (4) 製剤の物性

pH、浸透圧比（規格値）

pH	浸透圧比（生理食塩液に対する日）
7.4～7.8	1.0～1.5

###### (5) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

本剤は1容器中に次の成分を含有する注射液である。

販売名	ステボロニン点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL	
有効成分	ボロファラン (10B)	9000 mg
添加物	D-ソルビトール	9450 mg
	亜硫酸水素ナトリウム	60 mg
	pH 調節剤	適量

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

<参考>

本剤は pH 調節剤（水酸化ナトリウム、塩酸）による塩化ナトリウムを含有する。

### (3) 熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び用量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬製造工程の中間体としては Ac-BPA、製剤の分解生成物としては L-チロシン、L-フェニルアラニンが考えられる。製剤製造時の副生成物としては、ボロファラン (10B) の光学異性体が考えられる。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C	半透過性容器／脱酸素剤を封入した遮光機能ありの外袋	42 箇月	いずれの項目も規格内であったが、L-Phe の増加傾向を認めた。
加速試験	25°C 60%RH	半透過性容器／脱酸素剤を封入した遮光機能ありの外袋	6 箇月	いずれの項目も規格内であったが、L-Phe の増加傾向を認めた。
苛酷試験	湿度 40°C 75%RH	半透過性容器／脱酸素剤を封入した遮光機能ありの外袋	6 箇月	3 箇月で L-Phe が増加（規格外）し、6 箇月で総類縁物質及び光学異性体（D 体）の増加（規格内）、含量の低下（規格内）を認めた。
	光 D65 ランプ照射 (2000 lx)	外袋なし（半透過性容器） 外袋あり（半透過性容器／脱酸素剤を封入した遮光機能ありの外袋）	25 日	60 万 lx・hr で着色（微黄色澄明）（規格内）、L-Tyr の増加（規格外）を認めた。 いずれの項目も規格内であったが、L-Tyr 及び L-Phe の増加傾向を認めた。

## 7. 調整法および溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化

投与時の注意

(1) 他剤との混注はしないこと。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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

### (2) 包装

ピロー包装入り 300 mL ソフトバッグ×5 袋

### (3) 予備容量

該当しない



**(4) 容器の材質**

	容器	栓体	栓体（樹脂部）
ソフトバッグ	ポリエチレン	ポリブタジエンゴム	ポリエチレン

**1 1. 別途提供される資材類**

該当しない

**1 2. その他**

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 化学放射線療法等の標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(解説)

臨床試験に組み入れられた患者背景や、本剤の有効性及び安全性について十分に理解し、ベネフィット・リスクを踏まえ、慎重に適応患者の選択を行う必要があることから設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) 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 ( $^{10}\text{B}$ ) を点滴静注する。

(解説)

抗腫瘍効果を得るために必要と考えられる血中ホウ素濃度 20 ppm 以上を中性子照射中に維持するために、静脈内注射開始2時間後より中性子線を照射し、照射中は減速し、投与を継続する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

切除不能な局所再発頭頸部癌又は切除不能な局所進行頭頸部癌（非扁平上皮癌）を対象にした国内第 I 相試験の結果、本剤 500 mg/kg で口腔、咽頭又は喉頭粘膜線量として2線量レベル（低線量：10 Gy-Eq、高線量：12 Gy-Eq）で BNCT を施行した結果、粘膜線量 12 Gy-Eq までの忍容性が示された。また、BNCT において、抗腫瘍効果を期待するため必要な全血中ホウ素濃度 20 ppm 以上が、全9例で中性子線照射中に維持された。

(VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度の項参照)

また、切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌又は切除不能な頭頸部非扁平上皮癌を対象にした国内第 II 相試験の結果、本剤500 mg/kgを「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の用法・用量にて投与し、粘膜線量 12 Gy-Eqの照射線量にて中性子を照射した21例で

のBNCT施行後90日での奏効率は71.4%であり、安全性は許容されるものであった。

(V. 5. (3) 用量反応探索試験の項参照)

以上より「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」に対して「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の用法・用量を設定した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

国内で実施した第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験では、他の抗悪性腫瘍剤を併用禁止薬として設定しており、他の抗悪性腫瘍剤を併用したときの、有効性及び安全性は確認していないため、設定した。

7.2 住友重機械工業株式会社製の中性子照射装置を使用し、中性子を照射すること。

(解説)

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌の臨床試験において、住友重機械工業株式会社製の中性子照射装置を使用し、試験を実施した結果、最大粘膜線量として12 Gy-Eqの照射線量において、「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」に対する有効性・安全性が認められたことから設定した。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

<切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌>

Phase	試験番号	デザイン	対象	被験者数 (例)	目的	評価資料 /参考資料
国内 第Ⅰ相試験 <sup>1)</sup>	WW2P2040E001/ SPM-011-JHN001	非盲検	切除不能な局所再発頭頸部癌又は切除不能な局所進行頭頸部癌 (非扁平上皮癌)	9	安全性 及び 忍容性	評価資料
国内 第Ⅱ相試験 <sup>2)</sup>	WW2P2040E004/ SPM-011-JHN002	非盲検	切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌又は切除不能な頭頸部非扁平上皮癌	21	有効性 及び 安全性	評価資料

##### (2) 臨床薬理試験<sup>1)</sup>

切除不能な局所再発頭頸部癌又は切除不能な局所進行頭頸部癌 (非扁平上皮癌) を対象に、本剤投与量を 500 mg/kg とし、口腔、咽頭又は喉頭粘膜線量として 2 線量レベル (低線量: 10 Gy-Eq、高線量: 12 Gy-Eq) を設定し、1 コホート 3 例を基本とするコホート法により、低線量から線量を漸増した。低線量群 3 例のうち 1 例に用量制限毒性

(DLT) として「嚥下障害」が発現したことより、低線量群に 3 例を追加し、BNCT を施行した。追加施行した 3 例に DLT は発現せず、高線量群 3 例に BNCT を施行した。高線量群 3 例にも DLT は発現しなかった。

安全性評価期間に発現した副作用は低線量群全 6 例に 94 件、高線量群全 3 例に 61 件に発現した。

BNCT 施行との因果関係が否定できない血液毒性及び非血液毒性と考えられる有害事象として脱毛症、アミラーゼ増加、悪心等は発現するものの、これらは一般的な放射線治療で予期される事象であり、安全かつ忍容性が示された。また、本剤との因果関係が否定できない血尿、結晶尿等の腎・尿路系の有害事象についても忍容性が示された。これら有害事象に線量依存性は認められず、BNCT 施行の臨床推奨量は高線量である 12 Gy-Eq であることが示された。

### (3) 用量反応探索試験

国内第 II 相臨床試験<sup>2)</sup>

目的：本剤と NeuCure システムを用いた BNCT の有効性及び安全性の評価

試験デザイン	多施設共同・非盲検試験
対象	切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者又は切除不能な頭頸部非扁平上皮癌患者：21 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Karnofsky Performance Status (KPS) が 60%以上の患者</li> <li>・原発巣が組織学的に頭頸部癌であると確認された切除不能な頭頸部癌患者</li> <li>・対象病変部位に少なくとも 1 か所以上の「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST) (version 1.1)」に基づく測定可能病変を有する患者等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・活動性の重複がんを有する患者</li> <li>・遠隔転移病変を有する患者</li> <li>・全身的治療を要する活動性の感染症を有する患者</li> <li>・重篤な合併症がある患者</li> <li>・Grade 3 (CTCAE v4.0) 以上の白内障症状が認められる患者</li> <li>・画像上、頸動脈への腫瘍浸潤が認められ、かつその腫瘍が皮膚に露頭している患者等</li> </ul>
試験方法	<p>投与方法：本剤を 200 mg/kg/h (ボロファラン (<sup>10</sup>B) として) の投与速度で 2 時間点滴静注後、100 mg/kg/h に減速投与した。減速投与中に BNCT30 による中性子照射 (粘膜線量 12 Gy-Eq) を施行し、照射終了と同時に本剤の投与を終了した。BNCT 施行は 1 回とした。</p> <p>観察期間：スクリーニングから BNCT 施行 2 年後まで BNCT 施行後 90 日間を後観察期間、後観察期間終了後、BNCT 施行から 2 年後までの期間を追跡調査期間とした。</p>
主要評価項目	腫瘍縮小効果 (奏効率)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・奏効期間</li> <li>・病勢コントロール率</li> <li>・完全奏効率</li> <li>・総合評価</li> <li>・全生存期間</li> <li>・フッ素 [<sup>18</sup>F] を標識したフルオロデオキシグルコース (<sup>18</sup>F-FDG) の集</li> </ul>

積																																																				
結果	<p>主要評価項目 奏効率（中央判定） 中央判定（RECIST v.1.1）による奏効率（CR と PR の合計した割合）は、BNCT 施行後 90 日後では、71.4%（95 %信頼区間：47.8 - 88.7%）であった。</p> <p>表 5-1 腫瘍縮小効果の頻度集計：奏効率、病勢コントロール率、完全奏効率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">腫瘍縮小効果</th> <th>BNCT 施行 30 日後</th> <th>BNCT 施行 60 日後</th> <th>BNCT 施行 90 日後</th> </tr> <tr> <th>例数 (%)</th> <th>例数 (%)</th> <th>例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全奏効 (CR)</td> <td>1 (4.8)</td> <td>2 (9.5)</td> <td>5 (23.8)</td> </tr> <tr> <td>部分奏効 (PR)</td> <td>8 (38.1)</td> <td>10 (47.6)</td> <td>10 (47.6)</td> </tr> <tr> <td>安定 (SD)</td> <td>12 (57.1)</td> <td>8 (38.1)</td> <td>5 (23.8)</td> </tr> <tr> <td>進行 (PD)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>評価不能 (NE)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (4.8)</td> <td>1 (4.8)</td> </tr> <tr> <td>奏効率 (%)</td> <td>42.9</td> <td>57.1</td> <td>71.4</td> </tr> <tr> <td>両側 95%信頼区間 (%)</td> <td>21.8 - 66.0</td> <td>34.0 - 78.2</td> <td>47.8 - 88.7</td> </tr> <tr> <td>病勢コントロール率 (%)</td> <td>100.0</td> <td>95.2</td> <td>95.2</td> </tr> <tr> <td>両側 95%信頼区間 (%)</td> <td>86.7 - 100.0</td> <td>76.2 - 99.9</td> <td>76.2 - 99.9</td> </tr> <tr> <td>完全奏効率 (%)</td> <td>4.8</td> <td>9.5</td> <td>23.8</td> </tr> <tr> <td>両側 95%信頼区間 (%)</td> <td>0.1 - 23.8</td> <td>1.2 - 30.4</td> <td>8.2 - 47.2</td> </tr> </tbody> </table>	腫瘍縮小効果	BNCT 施行 30 日後	BNCT 施行 60 日後	BNCT 施行 90 日後	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	完全奏効 (CR)	1 (4.8)	2 (9.5)	5 (23.8)	部分奏効 (PR)	8 (38.1)	10 (47.6)	10 (47.6)	安定 (SD)	12 (57.1)	8 (38.1)	5 (23.8)	進行 (PD)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	評価不能 (NE)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.8)	奏効率 (%)	42.9	57.1	71.4	両側 95%信頼区間 (%)	21.8 - 66.0	34.0 - 78.2	47.8 - 88.7	病勢コントロール率 (%)	100.0	95.2	95.2	両側 95%信頼区間 (%)	86.7 - 100.0	76.2 - 99.9	76.2 - 99.9	完全奏効率 (%)	4.8	9.5	23.8	両側 95%信頼区間 (%)	0.1 - 23.8	1.2 - 30.4	8.2 - 47.2
	腫瘍縮小効果		BNCT 施行 30 日後	BNCT 施行 60 日後	BNCT 施行 90 日後																																															
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)																																																
	完全奏効 (CR)	1 (4.8)	2 (9.5)	5 (23.8)																																																
	部分奏効 (PR)	8 (38.1)	10 (47.6)	10 (47.6)																																																
	安定 (SD)	12 (57.1)	8 (38.1)	5 (23.8)																																																
	進行 (PD)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																
	評価不能 (NE)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.8)																																																
	奏効率 (%)	42.9	57.1	71.4																																																
	両側 95%信頼区間 (%)	21.8 - 66.0	34.0 - 78.2	47.8 - 88.7																																																
	病勢コントロール率 (%)	100.0	95.2	95.2																																																
	両側 95%信頼区間 (%)	86.7 - 100.0	76.2 - 99.9	76.2 - 99.9																																																
	完全奏効率 (%)	4.8	9.5	23.8																																																
	両側 95%信頼区間 (%)	0.1 - 23.8	1.2 - 30.4	8.2 - 47.2																																																
<p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・奏効期間（中央判定） 奏効期間（15 例）の中央値（最小値 - 最大値）は 2.04（0.0 - 2.4）箇月であった。そのうち、扁平上皮癌患者（6 例）では 2.04（1.1 - 2.1）箇月、非扁平上皮癌患者（9 例）では 2.04（0.0 - 2.4）箇月であった。</li> <li>・病勢コントロール率（中央判定） 中央判定（RECIST v.1.1）による病勢コントロール率（CR、PR 及び SD の割合）は BNCT 施行後 90 日後では、95.2%（76.2 - 99.9%）であった。（表 5-1 参照）</li> <li>・完全奏効率 中央判定（RECIST v.1.1）による完全奏効率は BNCT 施行後 90 日後では、23.8%（8.2 - 47.2%）であった。（表 5-1 参照）</li> <li>・総合評価 BNCT 施行後 90 日後の総合評価は、CR は 5 例（23.8%）、PR は 10 例</li> </ul>																																																				

	<p>(47.6%)、SD は 5 例 (23.8%)、NE は 1 例 (4.8%) であった。(表 5-1 参照)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全生存期間 データカットオフ時点で BNCT 施行後 730 日目の生存率は 87.9% (58.5 - 97.0%) であった。全生存期間はデータカットオフ時点で中央値には到達しなかった。</li> <li>・フッ素 [<sup>18</sup>F] を標識したフルオロデオキシグルコース (<sup>18</sup>F-FDG) の集積 中央判定 (PERCIST v.1.0) による <sup>18</sup>F-FDG の集積を指標とした腫瘍縮小効果の判定は、BNCT 施行後 90 日後では、完全奏効 (CMR)、部分奏効 (PMR)、安定 (SMD)、進行 (PMD) 及び評価不能 (NE) はそれぞれ 2 例 (9.5%)、10 例 (47.6%)、5 例 (23.8%)、2 例 (9.5%) 及び 2 例 (9.5%) であった。</li> </ul>
	<p>副作用 副作用は BNCT が施行された 21 例中 21 例 (100%) 265 件に認められた。発現率が 10%以上の副作用は 19 例 (90.5%) 19 件の脱毛症、18 例 (85.7%) 18 件のアミラーゼ増加、17 例 (81.0%) 17 件の悪心、15 例 (71.4%) 15 件の味覚異常、14 例 (66.7%) 14 件の耳下腺炎及び食欲減退、13 例 (61.9%) 13 件の口内炎、10 例 (47.6%) 10 件の嘔吐、9 例 (42.9%) 10 件の倦怠感、9 例 (42.9%) 9 件の口渇及び放射線皮膚損傷、7 例 (33.3%) 7 件の結膜炎及び唾液腺炎、6 例 (28.6%) 6 件の血中プロラクチン異常及び血中プロラクチン増加、4 例 (19.0%) 6 件の鼻出血、4 例 (19.0%) 4 件の蜂巣炎及び顔面腫脹、3 例 (14.3%) 3 件の白血球数増加、耳痛、腹部不快感、唾液腺痛、外耳炎、頸部痛、咽頭の炎症、口腔咽頭痛であった。 重篤な副作用として脳膿瘍が 1 例 (4.8%) 1 件に認められた。 また、本試験において死亡に至った副作用は認められなかった。</p>

#### (4) 検証的試験

該当資料なし。

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし。

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査

##### a) 一般使用成績調査 (実施中)

「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」を対象とし、製造販売後の使用実態下での本剤の安全性及び有効性を検討する (全例調査)。

#### (7) その他

該当資料なし。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

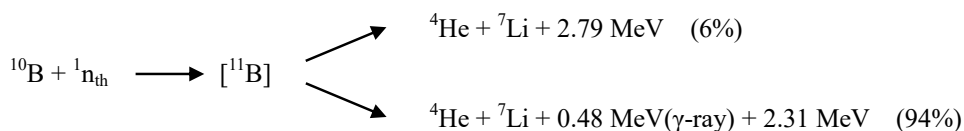
該当なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) に中性子線を照射することによりホウ素 10 が中性子と核反応を起こし、 $\alpha$  線と Li 核が生じる。この  $\alpha$  線と Li 核が腫瘍細胞内で生じることで、細胞内より障害を与え、抗腫瘍効果を示すものと考えられる。

$^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$  反応の反応式



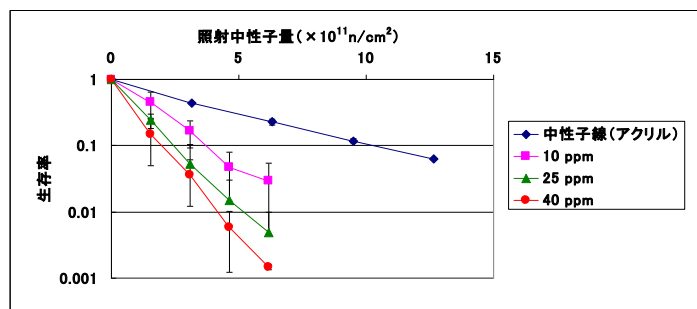
#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 殺細胞効果 *in vitro* 細胞傷害試験<sup>3)</sup>

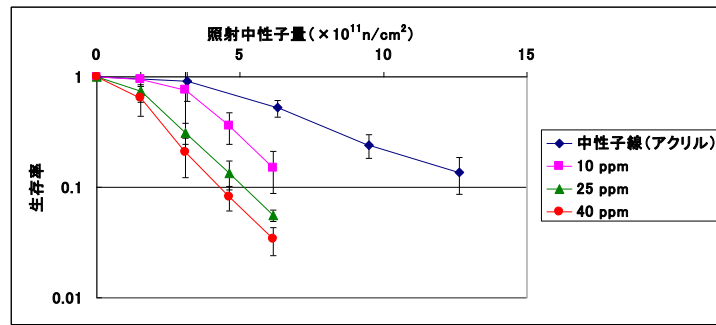
ヒト舌がん由来細胞株 (SAS)、マウス扁平上皮がん由来細胞、ヒト神経膠芽腫由来細胞及び新生児皮膚線維芽細胞由来細胞を本剤の存在下 ( $^{10}\text{B}$  として 10、25、40 ppm) 及び非存在下で NeuCure システムにより中性子線 (照射熱中性子線量として 1.54、3.08、4.62、6.16 $\times 10^{11}$  n/cm<sup>2</sup>) を照射し、コロニー形成法で細胞生存率を評価した。熱中性子束を増加させる目的で中性子線照射上流側にアクリル板を設置した。

試験結果を以下に示す。いずれの細胞株においても、本剤の濃度及び中性子線照射量に依存して細胞生存率が低下する傾向が認められ、本剤と中性子線照射の組み合わせによる殺細胞効果が示された。

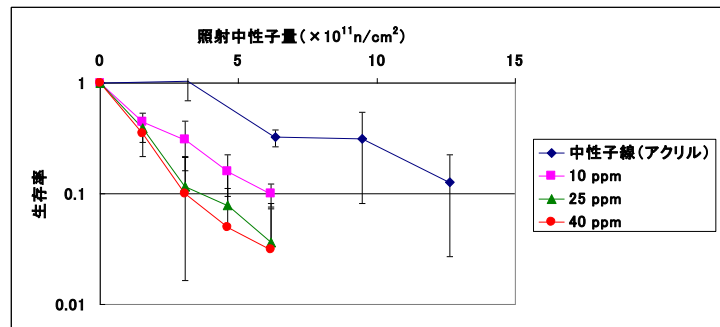
$^{10}\text{B}$  濃度と中性子線量が細胞生存率に及ぼす影響 (平均 $\pm$ 標準偏差、n=2 または 3)



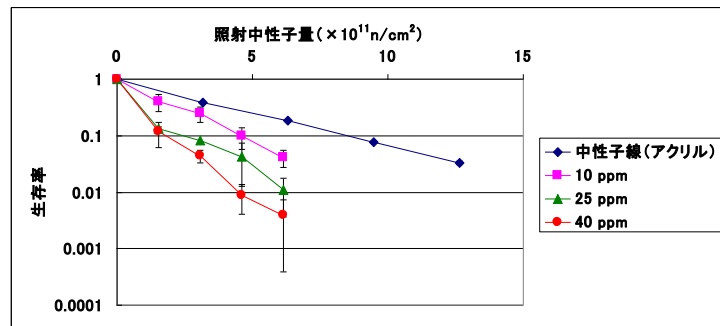
(a) ヒト舌がん由来細胞株 (SAS) の細胞生存率



(b) マウス扁平上皮がん由来細胞株の細胞生存率



(c) ヒト神経膠芽腫由来細胞株の細胞生存率



(d) 新生児皮膚線維芽細胞由来細胞株の細胞生存率

## 2) 腫瘍抑制効果 (ヒト舌癌細胞 SAS : 小腫瘍モデル、ヒト神経膠芽腫由来細胞 : 小腫瘍モデル) 4, 5)

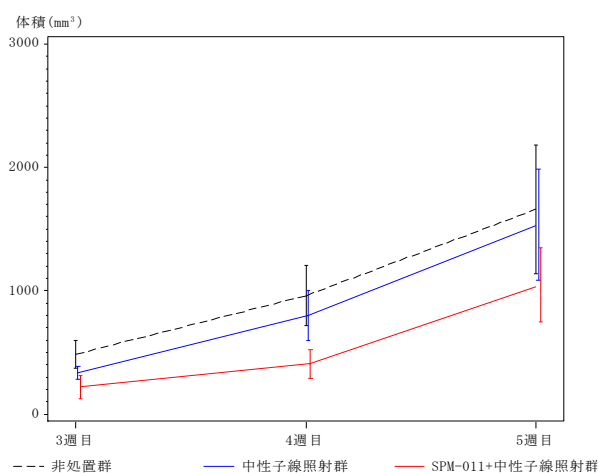
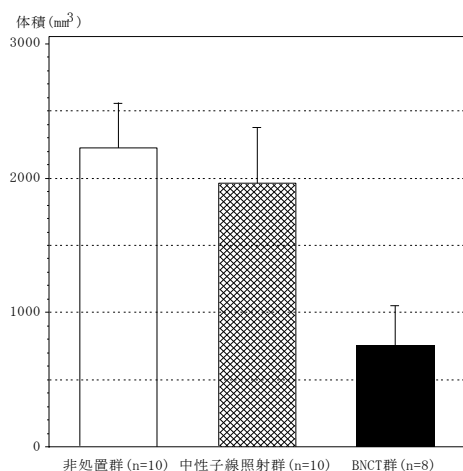
BALB/c-nu マウス (雌、入荷時7週齢) の左大腿部皮下にヒト舌がん由来細胞株 (SAS) 又はヒト神経膠芽腫由来細胞株を移植し個体を 3 群に分け (n=8~10)、非処置群、NeuCure システムによる中性子線照射 (4 Gy-Eq) 群及び本剤 (本薬として 500 mg/kg : 予定臨床用量) を静脈内投与後に NeuCure システムにより中性子線を照射 (4 Gy-Eq) する BNCT 群を設定した。線量設定根拠は、小動物への照射は全身照射となるため、観察期間中に生存が期待できる最大線量を設定した。中性子線照射後、腫瘍体積を測定し、中性子線照射及び BNCT の腫瘍増殖に対する効果を評価した。

試験結果を以下に示す。SAS 細胞を移植したマウスでは、BNCT 群の照射 21±1 日目の腫瘍体積が、非処置群及び中性子線照射群と比べて、統計学的に有意な減少を示した



( $p < 0.0001$ )。ヒト神経膠芽腫由来細胞株を移植したマウスでは、BNCT 群の照射後 3～5 週目の腫瘍体積が非処置群と比べて、統計学的に有意な減少を示した (3 週目 :  $p < 0.05$ 、4 及び 5 週目 :  $p < 0.0001$ )。また、中性子線照射群と比べて、BNCT 群では照射後 4 及び 5 週目の腫瘍体積が統計学的に有意な減少が認められた (4 週目 :  $p < 0.01$ 、5 週目 :  $p < 0.001$ )。したがって、本剤と NeuCure システムによる中性子線照射の組合せにより、非処置及び中性子線照射単独と比べて顕著な腫瘍抑制効果が確認された。

### 担がんマウスの腫瘍増殖に対する BNCT の効果 (平均±標準偏差、 $n=8\sim 10$ )



#### (a) SAS 細胞株

- (a) BNCT 群 vs. 非処置群  $p < 0.0001$   
 BNCT 群 vs. 中性子照射群  $p < 0.0001$

- (b) BNCT 群 vs. 非処置群 (3 週目)  $p < 0.05$   
 (4 週目、5 週目)  $p < 0.0001$   
 BNCT 群 vs. 中性子照射群 (4 週目)  $p < 0.01$   
 (5 週目)  $p < 0.001$

#### (b) ヒト神経膠芽腫由来細胞株細胞株

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当データ無し

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

全血中ホウ素濃度：20 ppm 以上

BNCT において、抗腫瘍効果を期待するためには、腫瘍組織内ホウ素濃度が 20 ppm を超え、かつ中性子照射中に 20 ppm を維持することが求められている。しかし、腫瘍内ホウ素濃度の測定については、現段階で確立された手法はなく、その代替指標として全血中ホウ素濃度を用いた。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>1)</sup>

切除不能な局所再発頭頸部癌又は切除不能な局所進行頭頸部癌（非扁平上皮癌）9 例を対象に、本剤 500 mg/kg（400 mg/kg を 200 mg/kg/h の一定速度で 2 時間投与した後、残りの 100 mg/kg を 100 mg/kg/h に減速し、一定速度で投与）を単回静脈内投与したときの血漿中ボロファラン（<sup>10</sup>B）濃度の推移図を図 7-1 に、全血中ホウ素濃度の推移を表 7-1 に、薬物動態パラメータを表 7-2 に示した。

中性子照射中、全血中ホウ素濃度は全例 20 ppm 以上に維持された。

図 7-1 血漿中ボロファラン（<sup>10</sup>B）濃度の推移図

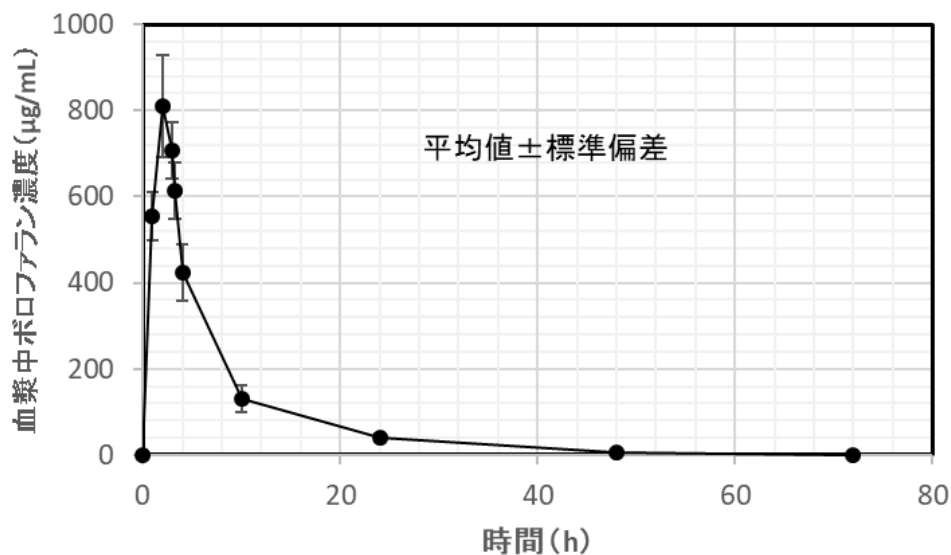


表 7-1 全血中ホウ素濃度の推移（平均値±標準偏差）

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

表 7-2 薬物動態パラメータ

	$t_{\max}^a)$ (h)	$C_{\max}^b)$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{1/2}^c)$ (h)	$\text{AUC}_{\text{inf}}^d)$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	$\text{CL/F}^e)$ (L/h)	$V_z/F^f)$ (L)
ステボロニン 500mg 点滴静注 <sup>g)</sup>	2.050±0.338	812.0±115.9	9.47±1.16	5811±770.1	4.72±1.39	65.26±23.10

ノンコンパートメント解析、n=9、平均値±標準偏差

a) 最高血漿中薬物濃度到達時間

b) 最高血漿中薬物濃度

c) 消失半減期

d) 最終採血時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積

e) 全身クリアランス

f) みかけの終末相分布容積

g) 400 mg/kg を 200 mg/kg/h の一定速度で 2 時間投与した後、残りの 100 mg/kg を 100 mg/kg/h に減速し、一定速度で投与

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

切除不能な局所再発頭頸部癌又は切除不能な局所進行頭頸部癌（非扁平上皮癌）9 例に本剤 500 mg/kg（400 mg/kg を 200 mg/kg/h の一定速度で 2 時間投与した後、残りの 100 mg/kg を 100 mg/kg/h に減速し、一定速度で投与）を単回静脈内投与したときの血漿中ボロファラン（<sup>10</sup>B）濃度データを収集し、ノンコンパートメントモデル、2-コンパートメントモデルで解析した。

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) 消失速度定数

0.07426±0.00987 ( $\text{h}^{-1}$ )（平均値±標準偏差）

### (4) クリアランス

VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度の項参照

### (5) 分布容積

VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度の項参照

## (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

該当資料なし

## 4. 吸収

該当しない

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

VII. 5. (5) その他の項参照

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他

該当資料なし

<参考：動物データ>

#### 1) ラットにおける臓器・組織内濃度<sup>6)</sup>

雄 SD ラットに<sup>14</sup>C]ボロファラン (<sup>10</sup>B) (500 mg/3.87 MBq/16.7 mL/kg) を 1 mL/kg/min の速度で尾静脈に単回投与した。

投与終了後 1、8、24 及び 168 時間に組織中放射能濃度を測定した。

各測定時間における組織中放射能分布を表 7-3 に示す。

放射能の組織中濃度において、眼球は投与終了後 8 時間に C<sub>max</sub> を示したが、他の組織は血漿と同様に投与終了後 1 時間に C<sub>max</sub> を示した。組織中濃度は、投与終了後 1 時間における脾臓及び腎臓が最も高い濃度を示し、両臓器とも血漿中濃度の 6.1 倍であったが、腎臓中濃度はその後低下し投与終了後 8 時間に血漿中濃度の 2.7 倍となった。脾

臓中濃度は投与終了後 8 時間において血漿中濃度の 4.1 倍を示したが投与終了後 24 時間には血漿中濃度の 2.3 倍まで低下し、投与終了後 168 時間においては他の組織と同程度の濃度であった。脾臓及び腎臓以外の組織では眼球が投与終了後 8 及び 24 時間において他の組織より比較的高い濃度で推移した。投与終了後 168 時間においても、全ての組織で放射能は認められ、さらに血漿中濃度に対する比率は経時的に上昇する傾向であったことから、組織からの放射能の消失は緩徐であることが示唆された。

表 7-3 雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g or mL}$ )			
	1 h	8 h	24 h	168 h
血漿	246 ± 19	171 ± 13	84.0 ± 12.1	8.48 ± 1.43
血液	246 ± 15(1.0 ± 0.0)	161 ± 11(0.9 ± 0.1)	71.6 ± 9.6(0.9 ± 0.1)	6.79 ± 1.07(0.8 ± 0.0)
大脳	119 ± 11(0.5 ± 0.0)	105 ± 16(0.6 ± 0.1)	31.9 ± 5.8(0.4 ± 0.1)	11.9 ± 1.3(1.4 ± 0.1)
小脳	143 ± 6(0.6 ± 0.0)	116 ± 14(0.7 ± 0.1)	35.1 ± 6.4(0.4 ± 0.1)	12.1 ± 1.3(1.5 ± 0.1)
脳下垂体	634 ± 212(2.6 ± 0.8)	339 ± 19(2.0 ± 0.2)	126 ± 21(1.5 ± 0.1)	22.6 ± 2.6(2.7 ± 0.8)
眼球	243 ± 28(1.0 ± 0.1)	338 ± 31(2.0 ± 0.2)	192 ± 21(2.3 ± 0.2)	12.6 ± 1.3(1.5 ± 0.1)
ハーパー腺	260 ± 41(1.0 ± 0.1)	224 ± 33(1.3 ± 0.1)	182 ± 39(2.2 ± 0.5)	28.8 ± 1.9(3.4 ± 0.4)
顎下腺	316 ± 33(1.3 ± 0.1)	181 ± 15(1.0 ± 0.1)	78.3 ± 14.3(0.9 ± 0.1)	23.3 ± 5.2(2.7 ± 0.2)
甲状腺	241 ± 15(1.0 ± 0.2)	201 ± 31(1.2 ± 0.1)	126 ± 20(1.5 ± 0.2)	36.4 ± 2.0(4.4 ± 0.9)
胸腺	334 ± 20(1.4 ± 0.1)	168 ± 4(1.0 ± 0.1)	81.9 ± 10.7(1.0 ± 0.2)	20.5 ± 2.8(2.4 ± 0.1)
肺	238 ± 19(1.0 ± 0.0)	141 ± 3(0.8 ± 0.1)	63.7 ± 9.4(0.8 ± 0.2)	20.1 ± 2.3(2.4 ± 0.2)
心臓	276 ± 17(1.1 ± 0.1)	142 ± 11(0.8 ± 0.1)	57.3 ± 9.5(0.7 ± 0.1)	22.8 ± 1.3(2.7 ± 0.3)
肝臓	280 ± 10(1.1 ± 0.1)	218 ± 17(1.3 ± 0.1)	143 ± 27(1.7 ± 0.1)	36.5 ± 5.1(4.3 ± 0.2)
腎臓	1490 ± 51(6.1 ± 0.5)	463 ± 45(2.7 ± 0.2)	183 ± 23(2.2 ± 0.3)	31.2 ± 2.7(3.7 ± 0.4)
副腎	333 ± 52(1.3 ± 0.1)	168 ± 58(1.0 ± 0.3)	131 ± 24(1.6 ± 0.2)	34.0 ± 2.8(4.1 ± 0.4)
脾臓	381 ± 37(1.6 ± 0.1)	215 ± 10(1.2 ± 0.1)	99.1 ± 14.8(1.2 ± 0.2)	22.9 ± 3.4(2.7 ± 0.1)
膵臓	1500 ± 166(6.1 ± 0.2)	692 ± 75(4.1 ± 0.7)	188 ± 29(2.3 ± 0.4)	20.7 ± 1.2(2.5 ± 0.3)
膀胱	315 ± 54(1.3 ± 0.3)	160 ± 12(0.9 ± 0.1)	67.3 ± 20.6(0.8 ± 0.2)	21.9 ± 3.1(2.6 ± 0.2)
骨格筋	388 ± 27(1.6 ± 0.1)	208 ± 43(1.2 ± 0.2)	67.0 ± 6.2(0.8 ± 0.0)	19.1 ± 6.0(2.4 ± 0.9)
骨髄	354 ± 25(1.4 ± 0.1)	235 ± 17(1.4 ± 0.1)	139 ± 18(1.7 ± 0.2)	17.1 ± 2.0(2.0 ± 0.2)
大腿骨	167 ± 18(0.7 ± 0.1)	109 ± 13(0.6 ± 0.1)	61.3 ± 9.5(0.7 ± 0.0)	13.4 ± 1.3(1.6 ± 0.3)
脊髄	108 ± 10(0.4 ± 0.0)	91.7 ± 11.9(0.6 ± 0.1)	30.9 ± 5.7(0.4 ± 0.1)	12.8 ± 0.9(1.5 ± 0.2)
腸間膜リンパ節	315 ± 34(1.3 ± 0.1)	167 ± 21(1.0 ± 0.1)	68.9 ± 5.3(0.8 ± 0.1)	20.4 ± 3.3(2.4 ± 0.2)
褐色脂肪	147 ± 33(0.6 ± 0.1)	111 ± 17(0.7 ± 0.1)	76.1 ± 10.1(0.9 ± 0.2)	30.6 ± 5.3(3.6 ± 0.7)
白色脂肪	26.0 ± 7.2(0.1 ± 0.0)	23.6 ± 0.6(0.1 ± 0.0)	17.4 ± 4.9(0.2 ± 0.1)	21.9 ± 3.4(2.6 ± 0.1)
皮膚	428 ± 221(1.7 ± 0.9)	295 ± 20(1.7 ± 0.2)	153 ± 7(1.8 ± 0.2)	26.1 ± 2.3(3.1 ± 0.3)
精巣	212 ± 4(0.9 ± 0.1)	114 ± 13(0.7 ± 0.1)	42.8 ± 9.0(0.5 ± 0.1)	14.3 ± 1.8(1.7 ± 0.1)
精巣上体	335 ± 16(1.4 ± 0.2)	184 ± 23(1.1 ± 0.1)	75.0 ± 15.8(0.9 ± 0.1)	20.8 ± 3.9(2.4 ± 0.1)
前立腺	237 ± 15(1.0 ± 0.2)	163 ± 16(1.0 ± 0.1)	106 ± 16(1.3 ± 0.2)	20.9 ± 1.3(2.5 ± 0.3)
精囊	254 ± 29(1.0 ± 0.1)	168 ± 33(1.0 ± 0.2)	92.4 ± 5.6(1.1 ± 0.1)	36.3 ± 7.7(4.3 ± 0.5)
胃	317 ± 15(1.3 ± 0.1)	191 ± 18(1.1 ± 0.1)	86.8 ± 8.5(1.0 ± 0.1)	21.0 ± 2.5(2.5 ± 0.2)
小腸	233 ± 25(0.9 ± 0.1)	144 ± 14(0.8 ± 0.1)	89.9 ± 14.9(1.1 ± 0.2)	12.3 ± 2.0(1.4 ± 0.1)
大腸	197 ± 17(0.8 ± 0.1)	144 ± 7(0.9 ± 0.1)	73.4 ± 12.7(0.9 ± 0.1)	15.6 ± 1.2(1.9 ± 0.4)

平均 ± 標準偏差 (n=3)

括弧内の数値は、組織内放射能濃度の対血漿中放射能濃度比

## 2) 担がんマウスにおける臓器・組織内濃度<sup>7)</sup>

ヒト神経膠芽腫由来細胞を右背部皮下（前肢側）に移植した雄 BALB/cA Jcl-*nu/nu* マウスに、 $[^{14}\text{C}]$ ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) (500 mg/3.87 MBq/16.7 mL/kg 又は 1000 mg/7.74 MBq/33.4 mL/kg) を左後肢付近に単回皮下投与した。なお、血中ハウ素濃度を一定時間維持するために皮下投与を選択した。

投与後 1、2、3 及び 4 時間に 1 時点 3 匹の組織中放射能濃度を測定した。

各測定時間における組織中放射能分布を表 7-4 及び 7-5 に示した。

放射能の平均血漿中濃度は、投与後 1 時間で  $C_{max}$  に達した後、投与後 4 時間にはそれぞれ  $C_{max}$  の 33 及び 38%まで経時的に減少した。

500 mg/kg 投与群における平均組織中放射能濃度は、大脳、小脳、下垂体及び眼球（投与後 2 時間）、口腔粘膜（投与後 3 時間）を除いて、多くの組織で投与後 1 時間に  $C_{max}$  を示した。最も高い放射能が検出された組織は膵臓であり、次いで腎臓において高い放射能が検出された。

1000 mg/kg 投与群における平均組織中放射能濃度は、口腔粘膜（投与後 3 時間）を除く全ての組織において投与後 1 時間に  $C_{max}$  を示した。最も高い放射能が検出された組織は膵臓であり、次いで腎臓で高い放射能が検出された。

平均腫瘍中放射能濃度は、投与後 1、2、3 及び 4 時間に 500 mg/kg 投与群ではそれぞれ 481、419、266 及び 191  $\mu\text{g eq./g}$  を示し、1000 mg/kg 投与群ではそれぞれ 759、632、471 及び 329  $\mu\text{g eq./g}$  を示し、腫瘍/全血比は、500 mg/kg 投与群では 2.2~3.1、1000 mg/kg 投与群では 1.9~3.0 であった。

表 7-4 担がんマウスに $^{14}\text{C}$  ポロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) (500 mg/kg) を単回皮下投与したときの組織中放射能濃度および対血液中放射能濃度比

組織	放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./mL or g}$ )			
	1 h	2 h	3 h	4 h
血液	220±8	135±12	85.1±6.6	63.1±5.2
血漿	202±10(0.9±0.1)	128±13(0.9±0.1)	84.5±6.5(1.0±0.0)	65.7±4.5(1.0±0.1)
腫瘍	481±9(2.2±0.1)	419±19(3.1±0.2)	266±13(3.1±0.1)	191±7(3.0±0.3)
大脳	90.0±2.5(0.4±0.0)	94.6±2.6(0.7±0.1)	66.6±8.3(0.8±0.1)	51.0±3.7(0.8±0.0)
小脳	84.2±12.1(0.4±0.1)	98.9±4.6(0.7±0.1)	65.7±8.4(0.8±0.1)	48.0±4.8(0.8±0.1)
下垂体	149±13(0.7±0.1)	273±9(2.0±0.2)	116±37(1.4±0.5)	62.1±6.9(1.0±0.1)
眼球	130±6(0.6±0.0)	135±4(1.0±0.1)	107±6(1.3±0.1)	105±3(1.7±0.1)
肺	200±15(0.9±0.1)	149±6(1.1±0.1)	87.2±3.4(1.0±0.1)	69.8±6.6(1.1±0.2)
心臓	201±5(0.9±0.0)	130±4(0.9±0.1)	76.3±3.6(0.9±0.1)	59.0±5.9(0.9±0.1)
肝臓	283±19(1.3±0.1)	211±17(1.6±0.1)	185±15(2.2±0.2)	163±9(2.6±0.3)
腎臓	965±281(4.4±1.1)	443±45(3.3±0.6)	225±35(2.6±0.2)	171±31(2.7±0.4)
脾臓	279±12(1.3±0.1)	199±11(1.5±0.1)	115±7(1.3±0.1)	104±9(1.6±0.1)
膵臓	2130±30(9.7±0.3)	1130±150(8.4±0.5)	575±13(6.8±0.6)	373±41(5.9±0.2)
骨格筋	126±11(0.6±0.1)	104±12(0.8±0.1)	68.3±8.2(0.8±0.2)	51.1±7.6(0.8±0.1)
皮膚	286±7(1.3±0.1)	203±6(1.5±0.2)	134±13(1.6±0.0)	89.3±19.1(1.4±0.3)
小腸	191±23(0.9±0.1)	164±5(1.2±0.1)	130±14(1.5±0.2)	103±9(1.7±0.3)
大腸	201±36(0.9±0.2)	180±12(1.3±0.2)	107±17(1.3±0.2)	89.3±4.5(1.4±0.1)
口腔粘膜	51.4±61.8(0.4)	243±58(1.8±0.5)	274±84(3.2±1.0)	111±15(1.7±0.1)

平均±標準偏差 (n=3)

括弧内の数値は、組織内放射能濃度の対血液中放射能濃度比

表 7-5 担がんマウスに<sup>[14C]</sup> ボロファラン (<sup>10</sup>B) (1000 mg/kg) を単回皮下投与したときの組織中放射能濃度および対血液中放射能濃度比

組織	放射能濃度 (μg eq./mL or g)			
	1 h	2 h	3 h	4 h
血液	390±5	217±33	162±34	128±11
血漿	357±19(0.9±0.0)	213±22(1.0±0.1)	150±21(1.0±0.1)	135±14(1.0±0.1)
腫瘍	759±130(1.9±0.4)	632±39(3.0±0.3)	471±94(2.9±0.1)	329±43(2.6±0.4)
大脳	133±7(0.3±0.1)	130±16(0.6±0.1)	109±15(0.7±0.1)	116±16(0.9±0.1)
小脳	153±6(0.4±0.0)	151±26(0.7±0.0)	98.8±51.6(0.6±0.2)	116±15(0.9±0.0)
下垂体	375±187(0.9±0.5)	267±85(1.2±0.3)	144±83(0.9±0.6)	88.3±76.5(1.1)
眼球	224±18(0.6±0.1)	215±38(1.0±0.1)	190±25(1.2±0.1)	153±10(1.2±0.2)
肺	412±12(1.1±0.1)	249±53(1.1±0.1)	162±27(1.0±0.0)	128±8(1.0±0.1)
心臓	376±31(1.0±0.1)	216±46(1.0±0.1)	141±43(0.9±0.1)	114±11(0.9±0.1)
肝臓	435±30(1.1±0.1)	331±40(1.6±0.1)	314±41(2.0±0.2)	294±31(2.3±0.1)
腎臓	1620±70(4.1±0.2)	783±146(3.6±0.2)	446±94(2.8±0.1)	332±32(2.6±0.2)
脾臓	535±43(1.4±0.1)	335±40(1.6±0.2)	223±39(1.4±0.1)	245±60(1.9±0.4)
膵臓	3800±140(9.7±0.5)	1650±550(7.5±1.3)	1100±260(6.8±1.0)	1000±80(7.8±0.3)
骨格筋	374±55(0.9±0.2)	170±13(0.8±0.2)	110±5(0.7±0.2)	89.6±12.8(0.7±0.2)
皮膚	649±171(1.7±0.5)	328±33(1.5±0.2)	182±20(1.2±0.2)	151±36(1.2±0.3)
小腸	409±13(1.0±0.1)	239±41(1.1±0.1)	225±127(1.3±0.5)	177±32(1.4±0.4)
大腸	329±23(0.8±0.1)	195±42(0.9±0.1)	238±153(1.4±0.6)	180±27(1.4±0.1)
口腔粘膜	94.3±36.0(0.2±0.1)	351±55(1.6±0.3)	387±165(2.4±1.1)	209±76(1.7±0.8)

平均±標準偏差 (n=3)

括弧内の数値は、組織内放射能濃度の対血液中放射能濃度比

### 3) 血球への移行 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

*in vitro* におけるヒト血液中の<sup>[14C]</sup> ボロファラン (<sup>10</sup>B) の *in vitro* 血球移行 (<sup>[14C]</sup> ボロファラン (<sup>10</sup>B) 終濃度 : 10、100 及び 1000 μg/mL) はそれぞれ 0.7%、1.9%及び 8.7%であった。

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>9)</sup>

<sup>[14C]</sup> ボロファラン (<sup>10</sup>B) (終濃度 10、100 及び 1000 μg/mL) の *in vitro* 血漿蛋白結合率は、ヒト血漿、ヒト血清アルブミン、ヒトイムノグロブリン及びヒト α<sub>1</sub>-酸性糖タンパク質で 0.0~21.8%、5.4~16.7%、5.4~9.0%及び 4.3~7.7%であった。

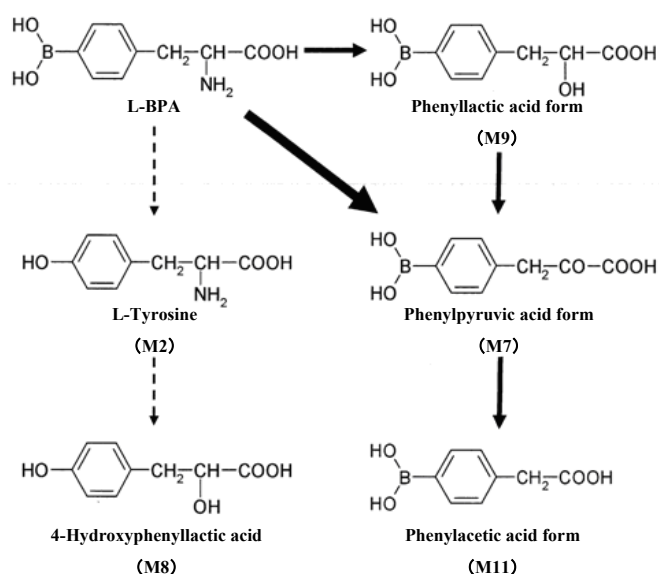
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### 1) ボロファラン (<sup>10</sup>B) の推定代謝経路<sup>6)</sup>



雄性ラットに、 $[^{14}\text{C}]$ ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) を単回静脈内投与した結果、以下のような推定代謝経路により代謝されると考えられる。ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) は主にアミノ基部分が代謝を受け、フェニルピルビン酸体 (ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) のアミノ基が脱離しケトンとなった化合物) 及びフェニル乳酸体 (ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) のアミノ基が水酸基に置換した化合物) に代謝された後、フェニル酢酸体まで代謝されることが確認された。また、ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) のホウ素部分が水酸基となった L-チロシン及びその代謝物である 4-ヒドロキシフェニル乳酸も確認されたが、代謝若しくは分解のいずれにより生成したかは不明であった。



ラットでの L-BPA の推定代謝経路

## 2) 肝 S9 による代謝確認 (*in vitro*)<sup>10)</sup>

$[^{14}\text{C}]$ ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ )  $50\ \mu\text{mol/L}$  (終濃度) と市販のラット、イヌ及びヒト肝 S9  $1.0\ \text{mg protein/mL}$  (終濃度) を  $37^\circ\text{C}$  でインキュベーションし、1 又は 2 時間後の試料を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析した。

肝 S9 無添加のブランク反応液における反応後 1 及び 2 時間の未変化体の割合はそれぞれ 84.1 及び 80.4% であり、L-チロシンがそれぞれ 15.9 及び 19.6% 検出された。

ラット、イヌ及びヒト肝 S9 反応液の反応後 1 時間の未変化体の割合はそれぞれ 92.7、93.5 及び 91.0%、反応後 2 時間がそれぞれ 88.6、87.7 及び 84.1% と経時的に減少した。一方、未変化体以外の放射能成分は、L-チロシンに相当するピークのみが検出され、反応後 1 時間でそれぞれ 7.3、6.5 及び 9.0%、反応後 2 時間がそれぞれ 11.4、12.3 及び 15.9% と経時的に増加した。

また、ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) は、室温保存下の血漿及び尿中で L-チロシンに分解することが確認されている。

以上から、ボロファラン (<sup>10</sup>B) は 37°C のインキュベーションにより L-チロシンに分解されると考えられる。また、ラット、イヌ及びヒト肝 S9 による反応後の未変化体の割合はブランク試料と同程度であり、L-チロシン以外の放射能成分は検出されなかった。したがって、ボロファラン (<sup>10</sup>B) は、ラット、イヌ及びヒト肝 S9 中の酵素により代謝されないと考えられた。

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄<sup>1)</sup>

#### (1) 排泄部位及び経路

主として腎より尿中に排泄される。

#### (2) 排泄率

国内において局所再発頭頸部癌又は切除不能な局所進行頭頸部癌 (非扁平上皮癌) 9 例に本剤 500 mg/kg 単回静脈内投与 (400 mg/kg を 200 mg/kg/h の一定速度で 2 時間投与した後、残りの 100 mg/kg を 100 mg/kg/h に減速し、一定速度で投与) した場合、投与 72 時間までの未変化体の尿中排泄率は 50.384%であった。

#### (3) 排泄速度

上記「VII. 7. (2) 排泄率の項参照」

### 8. トランスポーターに関する情報<sup>1)</sup>

本剤の排泄経路は主として腎臓である。腎排泄におけるトランスポーターの関与を検討した結果、本剤はトランスポーターMDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K のモデル基質の輸送に対して 50%を超える阻害作用を示さず、50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は > 100 µmol/L であったことから、検討したトランスポーターに対するボロファラン (<sup>10</sup>B) の阻害能は低いと考えられた。また、本剤はトランスポーターMDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと考えられた。

以上から、ボロファラン (<sup>10</sup>B) のこれらのトランスポーター及び肝臓の代謝酵素を介した薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考えられた。

#### **9. 透析等による除去率**

該当資料なし

#### **10. 特定の背景を有する患者**

該当資料なし

#### **11. その他**

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

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

（解説）

本剤はホウ素中性子捕捉療法のための薬剤である。本剤の使用にあたっては、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品の一般的な注意事項として設定した。

##### 2.2 腫瘍が頸動脈を全周性に取り囲んでいる患者〔頸動脈出血を起こすおそれがある〕[11.1.6 参照]

（解説）

同一有効成分と原子炉中性子源を用いた国内臨床研究において、頸動脈出血の報告があり設定した\*2)。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

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

（解説）

国内で実施した頭頸部癌に対する本剤の臨床試験における副作用発現に基づき設定し

た。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者

頸動脈出血を起こすおそれがある。[11.1.6 参照]

(解説)

同一有効成分を用いた国内での原子炉中性子源を用いた臨床研究で頸動脈出血のリスク因子に関する文献報告\*<sup>2)</sup>があり設定した。

#### 9.1.2 フェニルケトン尿症の患者

製剤中にフェニルアラニンを含むため、症状が悪化するおそれがある。

(解説)

有効成分はフェニルアラニン骨格を含有し、製剤中の不純物でフェニルアラニンが生成されるため設定した。

#### 9.1.3 心不全のある患者

血液量の増加により心臓に負荷がかかり、心不全が悪化するおそれがある。

(解説)

短期間で大量の水分を投与することになるため設定した。

#### 9.1.4 遺伝性果糖不耐症の患者

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

(解説)

薬生安発 0319 第 2 号（平成 31 年 3 月 19 日）に基づき設定した。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

本剤は主に腎臓から排泄される。

腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.5 参照]

(解説)

国内で実施した頭頸部癌に対する本剤の臨床試験においては、腎機能障害を有する患者は除外していたため設定した。

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない。

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

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

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

(解説)

マウスに対する本剤を用いた BNCT 安全性試験の結果より設定した。

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

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

(解説)

ラットに対する本剤を用いた試験で発育遅延が認められたこと及びマウスに対する本剤と中性子照射装置を用いた安全性試験より卵巣への影響が認められたため設定した。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

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

(解説)

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

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等での使用経験がないため設定した。

## (8) 高齢者

設定されていない。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 嚥下障害（頻度不明）

粘膜の炎症等を伴う嚥下障害があらわれることがある。

(解説)

BNCT 施行後、粘膜の炎症、唾液量の低下、開口障害、嚥下痛等を伴い、嚥下障害が現れ、摂水、摂食障害から重篤な転帰に至る可能性がある。国内第 I 相臨床試験での発現症例は BNCT 施行前より嚥下障害を合併していたが、治療後全身状態の悪化を経て死亡に至った。治療に先立ち嚥下障害の合併がある、もしくはそのリスクが高いと判断された場合、事前に胃瘻の設営等の処置を検討すること。

#### 11.1.2 脳膿瘍 (4.8%)

(解説)

国内第Ⅱ相臨床試験において発現が認められた (1/21 例)。BNCT 施行後、腫瘍近傍に合併していた炎症が増悪し、腫瘍の壊死・縮小部から感染し脳膿瘍に発展、増悪したと考えられる。腫瘍の進展範囲と治療後の腫瘍の縮小速度および活動性の炎症の合併に注意すること。

#### 11.1.3 重度の皮膚障害 (4.8%)

放射線皮膚損傷 (4.8%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

(解説)

国内第Ⅱ相臨床試験において放射線皮膚損傷が認められ (9/21 例)、そのうち Grade3 と判断された 1 例が試験終了時点 (BNCT 施行 273 日後) に Grade1 で未回復であった。治療後放射線皮膚損傷が重篤化することがあるので、炎症性皮膚疾患治療剤の塗布等の処置を行い、感染症の発現、増悪に十分注意すること。

#### 11.1.4 白内障 (9.5%)

(解説)

国内第Ⅱ相臨床試験において、白内障 (悪化を含む) が認められた (2/21 例)。またマウスに対する非臨床試験において中性子照射 99 日以降に白内障が認められている。眼球が照射野に含まれる場合、不可逆的な視力の低下、失明に至る可能性があるため、照射時に遮蔽材を用いるなどして可能な限り眼球への線量を低減し、治療後は定期的に眼科検診をすることが望ましい。

#### 11.1.5 結晶尿 (頻度不明)

結晶尿があらわれ、血尿 (9.5%) 等があらわれることがある。[8 参照]

(解説)

国内第Ⅰ相臨床試験において尿中結晶、また第Ⅱ相臨床試験において血尿 (2/21 例) が認められた。薬剤排泄に伴い、尿中結晶や血尿が現れることがある。尿路閉塞から腎機能の悪化に至る可能性もあると考えられ、投与終了後から排尿を促す目的で輸液等を用いることが望ましい。



#### 11.1.6 頸動脈出血（頻度不明）[2.2、9.1.1 参照]

（解説）

同一有効成分を用いた国内原子炉 BNCT 臨床研究において頸動脈出血による死亡例が報告されている\*2)。放射線照射後の頸動脈は脆弱になっていることを考慮すると、頸動脈への腫瘍浸潤が全周性に認められた患者では、BNCT 施行後に頸動脈出血を発現する可能性が極めて高いことから禁忌としている。

また、頸動脈が全周性に囲まれていなくとも腫瘍と近接する患者では、治療後の腫瘍縮小及び壊死に伴い、頸動脈露出・皮膚瘻を伴い出血するリスクが高まる可能性があるため、治療後の十分な観察が必要であり、発現した際には重篤な転帰をたどる可能性がある。

## (2) その他の副作用

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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

## 10. 過量投与

設定されていない。

## 11. 適用上の注意

### 14.1 投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

(解説)

本剤投与時の注意事項として、類薬を参考に設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

(解説)

ラットまたはイヌに対する本剤を用いた毒性試験の結果より設定した。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) ボロファラン (10B) の安全性薬理試験

試験項目	動物種	投与量又は濃度	試験方法	結果
中枢神経系に及ぼす影響（一般症状及び行動） <sup>12)</sup>	ラット （雄, n=6）	250、500、 1000 mg/kg	Irwin の変法 （運動性、異常行動、平衡感覚と歩行、中枢興奮、情動性反応、感覚運動反応、筋緊張度及び自律神経系）	1000 mg/kg まで影響は認められなかった。
呼吸機能に及ぼす影響 <sup>13)</sup>	ラット （雄, n=6）	250、500、 1000 mg/kg	非拘束全身容積変動測定法 （呼吸数、1 回換気量及び分時換気量）	1000 mg/kg まで影響は認められなかった。
循環器系に及ぼす影響 <sup>14, 15)</sup>	hERG チャネル導入 HEKb293 細胞	0.05、0.5、 5 mg/mL	hERG 電流抑制率	5 mg/mL まで hERG チャネルの電流に作用を及ぼさなかった。
	イヌ （雄, n=4）	250、500、 1000 mg/kg	テレメトリー法 [ 血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧）、心拍数及び心電図（PQ 間隔、QRS 群持続時間、QT 間隔及び QTc 間隔）]	1000 mg/kg まで影響は認められなかった。

##### 2) BNCT の安全性薬理試験

試験項目	動物種	投与量又は濃度	試験方法	結果
中枢神経系に及ぼす影響（一般症状及び行動） <sup>16)</sup>	マウス （雌雄, n=18 又は 24）	500、 1000 mg/kg 中性子線照射: 30、40 分	ロータロッドを用いた運動協調性	本剤の 1000 mg/kg-照射時間 40 分までの BNCT による影響は認められなかった。なお、1000

				mg/kg-40分照射群の雌1匹で投与11日に運動性の低下等が認められ、翌日死亡したが、摂餌及び摂水不良に起因した状態悪化と考えられることから、BNCTの中樞神経系への影響ではないと判断している。
--	--	--	--	--

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>17, 18)</sup>

ボロファラン (<sup>10</sup>B) 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 以上の群で縮腫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陰粘膜上皮の粘液変性が観察された。イヌでは 500 mg/kg 以上の群で縮腫及び 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。

### (2) 反復投与毒性試験<sup>19, 20, 21, 22)</sup>

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)、縮腫、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。

### (3) 遺伝毒性試験

#### 1) ポロファン (<sup>10</sup>B) の試験<sup>23, 24, 21)</sup>

*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。

### (4) 生殖発生毒性試験<sup>25)</sup>

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。

### (5) 局所刺激性試験<sup>26, 27)</sup>

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。

### (6) その他の特殊毒性

#### 1) L-AcBPA の毒性試験<sup>28, 29)</sup>

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。

#### 2) BNCT の影響

##### ① 単回投与・単回照射試験<sup>30, 31)</sup>

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巢重量の低値が施行後 180 日までみられ、子宮及び膈の萎縮を伴った。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。

## ② 遺伝毒性試験<sup>30)</sup>

*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。

## ③ 照射野外での被曝線量の評価<sup>32)</sup>

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、NeuCure システム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。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ステボロニン®点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)：注意-医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間

36 カ月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

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

(解説)

本剤投与時の注意事項として、類薬を参考に設定した。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：無

その他の患者向け資材：有（ステボロニンを用いた治療を受ける患者さんご家族へ）

### 6. 同一成分・同効薬

なし

### 7. 国際誕生年月日

2020年3月25日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ステボロニン®点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL

製造販売承認年月日：2020年3月25日

承認番号：30200AMX00438000

薬価基準収載年月日：2020年5月20日

販売開始年月日：2020年5月20日



**9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日およびその内容**

該当なし

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当なし

**11. 再審査期間**

8年：2020年3月25日～2028年3月24日

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号 (13桁)	レセプト電 算コード
ステボロニン <sup>®</sup> 点 滴 静注 バッグ 9000 mg/300 mL	4291453A1027	4291453A1027	1279764010101	622797601

**14. 保険給付上の注意**

本剤の効能又は効果に関連する注意に、「化学放射線療法等の標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。」と記載されているので、本剤の投与が必要と判断した理由を診療報酬明細書に記載すること。(令和2年5月19日 保医発0519第3号)

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内第I相試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.2、2.7.2.3.1、2.7.6.2）
- 2) 社内資料：国内第II相試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.6.3）
- 3) 社内資料：*in vitro* 細胞傷害試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 4) 社内資料：腫瘍抑制効果評価試験（ヒト舌癌由来細胞）（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2）
- 5) 社内資料：腫瘍抑制効果評価試験（ヒト神経膠芽腫由来細胞）（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2）
- 6) 社内資料：ラット単回投与試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.4.3.1.2、2.6.4.4.3、2.6.4.5.2、2.6.4.6.1）
- 7) 社内資料：担ガンマウス単回投与試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.4.4.2）
- 8) 社内資料：血球移行性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.4.4.5.1）
- 9) 社内資料：血漿タンパク結合率（2020年3月25日承認、CTD2.6.4.4.4）
- 10) 社内資料：肝S9代謝試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.4.5.1）
- 11) 社内資料：トランスポーター基質試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.4.7）
- 12) 社内資料：BNCTの中樞神経系への影響（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.4.1）
- 13) 社内資料：ラット呼吸器系への影響（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.4.2）
- 14) 社内資料：hERGチャンネル電流抑制試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.4.3.1）
- 15) 社内資料：イヌ心血管系への影響（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.4.3.2）
- 16) 社内資料：BNCTのマウス中樞神経系への影響（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.4.4）
- 17) 社内資料：ラット単回投与毒性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.2.1.1、2.6.6.2.1.2）
- 18) 社内資料：イヌ単回投与毒性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.2.1.3、2.6.6.2.1.4）
- 19) 社内資料：ラット2週間反復投与毒性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3.1）
- 20) 社内資料：イヌ2週間反復投与毒性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3.3）
- 21) 社内資料：ラット4週間反復投与毒性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3.2）
- 22) 社内資料：イヌ4週間反復投与毒性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3.4）
- 23) 社内資料：復帰突然変異試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.4.1.1）
- 24) 社内資料：ハムスター細胞を用いた染色体異常試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.4.1.2）
- 25) 社内資料：ラット生殖発生毒性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.6.1）
- 26) 社内資料：ウサギ局所刺激性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.7.1）
- 27) 社内資料：ウサギ局所刺激性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.7.2）
- 28) 社内資料：L-AcBPAの復帰突然変異試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.8.2.2）
- 29) 社内資料：L-AcBPAのラット2週間反復投与毒性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.8.2.1）

- 30) 社内資料：マウス BNCT 毒性試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.6.2.2.1）
- 31) 社内資料：マウス BNCT 毒性試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.6.2.2.2）
- 32) 社内資料：照射野外の被曝評価試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.6.8.3）

\*1) Locher GL, et al. AJR Am J Roentgenol. 1936;36:1-13（PMID 無し）

\*2) Aihara T, et al. Appl Radiat Isot. 2015;106:202-6（PMID : 26282568）

## 2. その他の参考文献

該当なし

## **XII. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当無し

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当無し

### **XIII. 備考**

その他の関連資料

無し