

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はステラファーマ株式会社にあり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ステラファーマ株式会社

(別紙様式)

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 (¹⁰ B)
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		令和4年1月	

1.1. 安全性検討事項			
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁
嚥下障害	5	該当なし	10
脳膿瘍	5		
重度の皮膚障害	6	【重要な不足情報】	頁
白内障	7	晩期毒性	10
結晶尿	7		
頸動脈出血	8		
1.2. 有効性に関する検討事項			
該当なし			11

↓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
通常の医薬品安全性監視活動		12
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		
追加の医薬品安全性監視活動		12
市販直後調査による情報収集		
一般使用成績調査		
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
該当なし		14

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		15
添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		15
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。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和4年1月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪府中央区高麗橋三丁目2番7号

氏名：ステラファーマ株式会社

代表取締役社長 上原 幸樹

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	令和2年3月25日	薬効分類	429
再審査期間	8年	承認番号	30200AMX00438000
国際誕生日	令和2年3月25日		
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 (I ⁰ B)		
含量及び剤型	ステボロニンは、1 mL 中に L-4-ボロノフェニルアラニン (I ⁰ B) 30 mg を含有する (3 w/v%) 点滴静注用注射液であり、ソフトバッグに 300 mL 充填されている。		
用法及び用量	通常、成人にはボロファラン (I ⁰ 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 (I ⁰ B) を点滴静注する。		
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		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 令和3年1月25日
変更内容の概要： <ul style="list-style-type: none"> ① 2. 医薬品安全性監視計画の概要 <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 [実施計画] <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査症例数達成後、症例登録のみに移行した際の症例登録方法の追記 ・ 同一患者に対して複数回施行（BNCTを施行）した症例の取り扱いの追記 ② 添付資料1 一般使用成績調査（頭頸部癌）実施計画書の改訂
変更理由： <ul style="list-style-type: none"> - 一般使用成績調査が予定例数に到達したことによる、到達後の症例登録方法を追記した。 - 当初計画にはなかった同一患者への複数回施行（BNCT施行）が発生したことにより、複数回施行の取り扱いを追記した。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
嚥下障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅱ相試験において、本剤を用いたホウ素中性子捕捉療法（以下、BNCT と記載）との因果関係が否定できない嚥下障害は認められなかったが、国内第Ⅰ相試験において、本剤/BNCT との因果関係が否定できない重篤な嚥下障害が 11.1%（1/9 例）に認められた。</p> <p>既存の放射線治療において粘膜の炎症等を伴う嚥下障害は既知のリスクであり、BNCT 施行後、粘膜の炎症等を伴う嚥下障害があらわれ、重篤化する可能性があることから重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における嚥下障害の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動 添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者並びに患者及びその家族に対して、適正使用に関する情報を提供し、重症化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
脳膿瘍	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅱ相試験において、本剤/BNCT との因果関係が否定できない重篤な脳膿瘍が 4.8%（1/21 例）に認められた。</p> <p>既存の放射線治療において照射部位の壊死による感染は既知のリスクであり、腫瘍に近接した脳へ感染が及ぶことにより脳膿瘍があらわれ、重篤化する可能性があることから重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における脳膿瘍の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者並びに患者及びその家族に対して、適正使用に関する情報を提供し、重症化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
重度の皮膚障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤/BNCT との因果関係が否定できない皮膚障害は、国内第 I 相試験において 88.9% (8/9 例)、国内第 II 相臨床試験において 95.2% (20/21 例) に認められた。</p> <p>本剤/BNCT との因果関係が否定できない重度の皮膚障害として、CTCAE Grade 3 の放射線皮膚損傷が国内第 II 相試験において 4.8% (1/21 例) に認められた。なお、本剤/BNCT との因果関係が否定できない放射線皮膚損傷が国内第 I 相試験において 33.3% (3/9 例)、国内第 II 相試験において 42.9% (9/21 例) に認められた。</p> <p>既存の放射線治療において皮膚障害は既知のリスクであり、BNCT 施行後、重度の皮膚障害があらわれ、重篤化する可能性があることから重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における重度の皮膚障害の発現状況を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 添付文書の「11.1重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者並びに患者及びその家族に対して、適正使用に関する情報を提供し、重症化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
白内障	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅱ相試験において、本剤/BNCTとの因果関係が否定できない白内障が9.5%（2/21例）に認められた。</p> <p>既存の放射線治療において白内障は既知のリスクであり、BNCT 施行後、白内障が出現又は既存の白内障が悪化し、不可逆的な視力低下・失明に至り、QOL に影響を及ぼす可能性があると考え、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における白内障の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 添付文書の「11.1重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者並びに患者及びその家族に対して、適正使用に関する情報を提供し、重症化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
結晶尿	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅰ相試験において、本剤との因果関係が否定できない尿中結晶が 22.2%（2/9 例）、血尿が 100%（9/9 例）に認められ、国内第Ⅱ相試験では排尿を促す目的で必要に応じて輸液等を行うこととされた。国内第Ⅱ相試験において、本剤/BNCT との因果関係が否定</p>

	<p>できない血尿が 9.5% (2/21 例) に認められた。</p> <p>ラット及びイヌを用いた非臨床試験において、着色尿及び尿沈渣中に本剤由来と考えられる析出物がそれぞれ認められている。</p> <p>本剤を投与終了後は、必要に応じて輸液を行う等、排尿を促す必要があること、尿路閉塞等から腎機能の悪化に至る可能性もあると考え、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における尿中結晶の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 添付文書の「8.重要な基本的注意」及び「11.1重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者並びに患者及びその家族に対して、適正使用に関する情報を提供し、重症化に至る等のリスクを最小化するため。</p>
	<p>頸動脈出血</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第 I 相及び第 II 相試験において、本剤/BNCT と因果関係が否定できない頸動脈出血は認められなかったが、本剤と同一有効成分を用いた国内で実施された放射線治療歴のある再発頭頸部癌を対象とした原子炉 BNCT 臨床研究において、頸動脈に腫瘍が浸潤し、かつ腫瘍が皮膚に露頭している症例で腫瘍の縮小及び壊死に伴う頸動脈出血が報告されている¹⁾。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。</p> <p>また、頸動脈が全周性に囲まれていなくとも頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者では、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ため、頸動脈出血を重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>1) Aihara T, Hiratuska J, Ishikawa H, et al. Fatal carotid blowout syndrome after BNCT for head and neck cancers. Appl Radiat Isot. 2015; 106: 202-6</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における頸動脈出血の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 添付文書の「2. 禁忌」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者又はその家族に頸動脈出血の発現状況等に関する情報提供を行い、重症化に至る等のリスクを最小化するため。</p>

重要な潜在的リスク
該当なし

重要な不足情報
晩期毒性
<p>重要な不足情報とした理由： 放射線治療におけるリスクとして晩期毒性が知られているものの、臨床試験において本剤/BNCT実施後の晩期毒性に関する情報は得られていない。晩期毒性は治療後のQOLに影響を及ぼす可能性や重篤化する可能性があると考えたことから重要な不足情報とした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 一般使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後における患者での未知の副作用の発現状況を把握することが重要と考えるため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動：なし</p> <p>【選択理由】 現時点において、本剤/BNCTによる晩期毒性の発現リスクは明確でないことから、添付文書での注意喚起は行わない。製造販売後における発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性
該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報、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及び実行	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
	<p>[安全性検討事項]</p> <p>重要な特定されたりリスク：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</p> <p>重要な不足情報：晩期毒性</p> <p>[目的]</p> <p>本剤の製造販売後の使用実態下における安全性、有効性に関する以下の事項を確認することを目的として、承認条件に基づき調査を行う。</p> <ol style="list-style-type: none">(1) 未知の副作用の把握(2) 副作用の発生状況(3) 安全性・有効性等に影響を与えられ考えられる要因 <p>[実施計画]</p> <ul style="list-style-type: none">・ 目標症例数：本剤/BNCT が実施された切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者 150 例（安全性解析対象症例数として）・ 実施予定期間：販売開始から 2027 年 5 月（7 年間）・ 登録予定期間：販売開始から <u>2022 年 1 月 31 日まで</u> 症例登録期間は、<u>2022 年 1 月 31 日までとし、症例登録期間以降の症例に関しては、医療機関への調査票の新規記入依頼は終了し、承認条件解除までの間は症例登録のみ継続した上で、必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。</u> <u>なお、症例登録のみに移行した後の登録は BNCT 施行施設からのみとし、BNCT 施行後に患者が通院又は入院する医療機関からの症例登録は不要とする。</u>・ 実施方法：中央登録方式による全例調査方式にて実施する。・ 観察期間：原則として投与開始から 3 年間。ただし、途中で死亡した場合はその時点までを観察期間とする。・ 調査項目：患者背景、本剤及び他の併用薬の投与状況、有害事象や臨床検査値等の安全性情報、生存率・腫瘍縮小効果等の有効性情報等・ 解析項目：安全性に関する事項では、患者背景因子別副作用・感染症発現率、腎機能障害患者における安全性、心機能障害患者における安全性、有効性に関する事項では、患者背景別有効性等評価項目の検討等

- ・複数回施行症例の取り扱い：複数回施行（BNCT を施行）した症例とは、同一症例に対して 1 回目の BNCT 完遂後、異なる時期に本剤を投与（BNCT を施行）した症例と定義する。

[実施計画の根拠]

- ・目標症例数：安全性の検討に必要な例数設定根拠

本剤は中性子照射装置を有する医療機関でのみ投与されることから、実施医療機関が限定的な状況である。本剤に設定された再審査期間中における本調査の実施可能性を考慮し、登録予定期間を 2 年とし、その間に登録が想定される症例数を目標登録症例数とすることとした。

なお、2 年間で登録される症例数は、疫学調査等の結果より 190 例と予測される。190 例が登録された場合、本剤未投与症例等を 10%、中性子線未照射症例（BNCT 安全性解析対象除外症例）を 10%と仮定すると、150 例が本剤/BNCT 安全性解析対象症例として収集可能である。150 例以上集まれば、2.0%の頻度で発現する副作用を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出することが可能である。

また、国内第Ⅱ相臨床試験（JHN002 試験）の結果より、安全性検討事項として設定した事象の発現率の最低値は「脳膿瘍」及び「重度の皮膚障害」の 4.8%であった。本剤/BNCT 安全性解析対象症例として少なくとも 150 例が集積された場合に同様の発現率であった場合、これらの事象は 7 例以上の発現が観察されることとなり、4.8%よりさらに低い発現率の事象が検出可能となるため、一定の安全性プロファイルが評価可能と考える。

また、安全性検討事項である「晩期毒性」についても、公表文献²⁾での成績を参考にすると晩期毒性で認められた事象の発現率の最低値が 6%であることから、同様に 9 例以上の発現が観察されることとなり、臨床試験で認められていない晩期毒性における安全性プロファイルが評価可能と考える。

2) Kankaanranta L, Seppala T, Koivunoro H, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: Final analysis of a Phase I/II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 82(1): e67-75

[節目となる予定の時期及びその根拠]

- ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・第 5 回安全性定期報告時（調査開始 3 年後；2023 年 5 月）を目途に、収集した調査結果を集計解析し、中間集計結果を作成する。
- ・最終症例の調査完了後に調査結果を集計解析し、調査結果のまとめを作成する（2027 年 5 月）。

[当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準]

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画（RMP）の見直しを行う。

	<ul style="list-style-type: none">・新たな安全性検討事項の追加の要否、および本調査の計画内容の変更要否について検討する。・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討する。・既存の安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討する。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
追加のリスク最小化活動
該当なし

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報、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及び実行				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 か月後	終了	作成済み (2021 年 1 月提出)
一般使用成績調査	150 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時 (調査票作成対象症例 of 全データが 集積された時点)	販売開始時 より実施中	第 5 回安全性定期報告時 (調査開始 3 年後 ; 2023 年 5 月) 調査終了時 (2027 年 5 月)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

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及び注意喚起		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 か月間	終了