ステボロニン

CTD　第 2 部

医薬品製造販売承認申請書　添付資料

2.5 臨床に関する概括評価

ステラファーマ株式会社

CONFIDENTIAL

目次

2.5臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　BNCT 及び SPM-011 7
2.5.1.1.1　BNCT 7
2.5.1.1.2　SPM-011 8
2.5.1.2　目標とする適応症 8
2.5.1.3　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病態 8
2.5.1.3.1　部位分類 8
2.5.1.3.2　病理学 9
2.5.1.3.3　病期分類 9
2.5.1.3.4　疫学 11
2.5.1.3.5　治療 12
2.5.1.3.6　BNCT の臨床的位置づけ 13
2.5.1.4　開発の経緯 14
2.5.1.4.1　開発の経緯 14
2.5.1.4.2　対面助言（治験相談） 15
2.5.1.4.3　臨床データパッケージ 17
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 18
2.5.3.1.1　血漿タンパク結合率 18
2.5.3.1.2　血球移行 18
2.5.3.1.3　肝 S9 による代謝確認 18
2.5.3.2　QT/QTc の評価 19
2.5.3.3　薬物動態（添付資料 5.3.3.2-1） 19
2.5.3.3.1　血漿中ボロファラン（^{10}B）濃度 19
2.5.3.3.2　全血中ホウ素濃度 20
2.5.3.3.3　尿中薬物濃度 20
2.5.3.3.4　薬物動態相互作用 20
2.5.4　有効性の概括評価 21
2.5.4.1　JHN002 試験の概要 21
2.5.4.1.1　試験デザイン 21
2.5.4.1.2　評価項目 21
2.5.4.1.2.1　目標症例数 22
2.5.4.1.3　有効性に関連する臨床データの分析結果 23
2.5.4.1.3.1　患者背景 23

2.5.4.1.3.2　主要評価項目　腫瘍縮小効果（奏効率）　23
2.5.4.1.3.3　副次評価項目　25
2.5.4.1.4　有効性まとめ　34
2.5.5　安全性の概括評価　38
2.5.5.1　薬理学的分類に特徴的な有害作用　38
2.5.5.2　国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験における安全性の概括評価　38
2.5.5.2.1　安全性の評価方法　38
2.5.5.2.2　試験対象集団　38
2.5.5.2.3　曝露状況　39
2.5.5.2.3.1　全般的な有害事象　40
2.5.5.2.3.2　比較的よく見られる有害事象　55
2.5.5.2.3.3　死亡　69
2.5.5.2.3.4　その他の重篤な有害事象　69
2.5.5.2.3.5　他の重要な有害事象　70
2.5.5.2.3.6　腎機能障害患者に対する安全性　74
2.5.5.2.3.7　本邦での研究報告　84
2.5.5.3　市販後の使用経験　85
2.5.5.4　安全性のまとめ　85
2.5.5.5　過量投与　87
2.5.5.6　薬物乱用　87
2.5.5.7　離脱症状及び反跳現象　87
2.5.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害　87
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論　87
2.5.6.1　現状の治療の問題点　87
2.5.6.2　ベネフィット　87
2.5.6.3　リスク　89
2.5.6.4　結論　92
2.5.7　参考文献　94

略語一覧表

略語	英名	和名
^{10}B	boron 10	ホウ素 10（ホウ素同位体）
^{18}F-FDG	^{18}F-fluorodeoxy glucose	フッ素 [^{18}F] を標識したフルオロデオキシグルコース
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
AUC	area under the blood concentration-time curve	薬物血中濃度–時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与後 0 時間から無限時間までの濃度–時間曲線下面積
AUC_t	area under the concentration-time curve from 0 to the last concentration measurement time	投与後 0 時間から最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積
BNCT	boron neutron capture therapy	ホウ素中性子捕捉療法
BNCT30	-	BNCT 治療システム（治験機器コード名）
CDDP	*cis*-Diamminedichloro-platinum (II)	シスプラチン
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL/F	total clearance of the drug from plasma	全身クリアランス
CL_R	renal clearance of the drug from plasma	腎クリアランス
CL_T	total clearance of the drug from plasma	総クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高血中濃度
Cmab	cetuximab	セツキシマブ
CMR	complete metabolic response	完全奏効（PERCIST）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バール・ウイルス
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimate glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	上皮成長因子受容体
EXTREME 試験	erbitux in 1st-line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer	セツキシマブの再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌に対する第 III 相臨床試験
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDG-PET/CT	2-deoxy-2-fluoro-^{18}F-D-glucopyranose-positron emission tomography /	フルオロデオキシグルコースをトレーサーに用いたポジトロン断層法と

略語	英名	和名
	computed tomography	コンピュータ断層撮影を一体化した装置
GCP	good clinical practice	医薬品/医療機器の臨床試験の実施の基準
Gy	gray	グレイ（放射線の吸収線量単位）
Gy-Eq	gray equivalent	グレイ当量(放射線の吸収放射線等価線量)
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
KPS	karnofsky performance status	カルノフスキー尺度
LET	linear energy transfer	線エネルギー付与
M2	L-tyrosine	L-チロシン
M7	3-[4-(^{10}B)boronophenyl] pyruvic acid	3-(4-ボロノフェニル)ピルビン酸-[^{10}B]
M8	DL-4-hydoroxyphenyllactic acid	4-ヒドロキシフェニル乳酸
M9	3-[4-(^{10}B)boronophenyl]-2-hydroxypropanoic acid	3-(4-ボロノフェニル)-2-ヒドロキシプロパン酸-[^{10}B]
M11	2-[4-(^{10}B)boronophenyl] acetic acid	2-(4-ボロノフェニル)酢酸-[^{10}B]
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japan	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MRT_t	mean residence time from 0 to the last concentration measurement time	投与後 0 時間から最終測定時点までの平均滞留時間
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合癌センターネットワーク
NE	inevaluable	評価不能
PD	progressive disease	進行
PERCIST	PET response criteria in solid tumors	FDG-PET による治療効果判定法
PMD	progressive metabolic disease	進行（PERCIST）
PMR	partial metabolic response	部分奏効（PERCIST）
ppm	parts per million	100 万分の 1 を基準とする割合の単位

略語	英名	和名
PR	partial response	部分奏効
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
QOL	quality of life	生活の質
QT	time in milliseconds from start of the Q wave to end of the T wave	Q 波開始から T 波終了までの時間
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
SD	stable disease	安定
SMD	stable metabolic response	安定（PERCIST）
SPM-011	-	治験薬コード名
SUL	SUV lean body mass	SUV を除脂肪体重で補正した値
$t_{1/2}$	elimination half-life period	消失半減期
$t_{1/2\alpha}$	distribution half-life	分布相半減期
$t_{1/2\beta}$	terminal half-life	消失相半減期
UICC	Union for International Cancer Control	国際対がん連合
V_{area}	volume of distribution at β phase	β 相の分布容積
V_c	volume of distribution in central compartment	セントラルコンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
V_z/F	volume of distribution at terminal phase	みかけの終末相分布容積

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　BNCT 及び SPM-011

2.5.1.1.1　BNCT

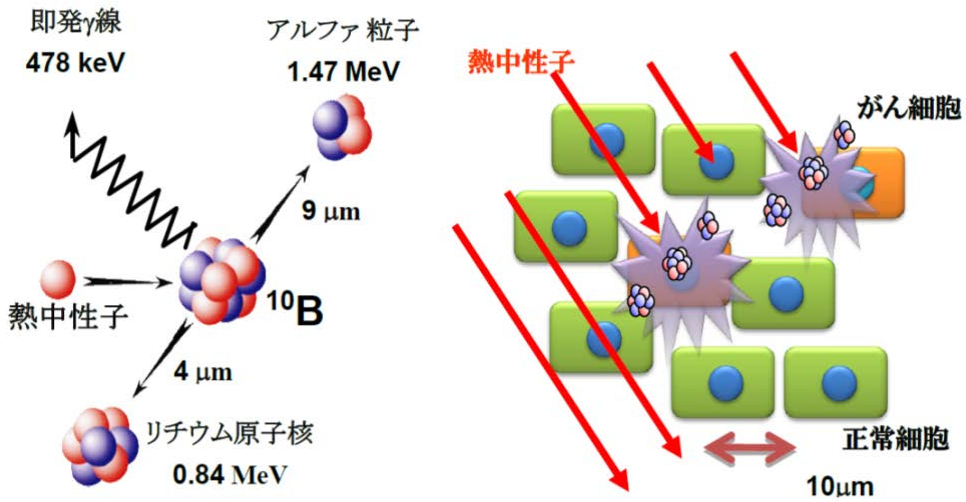
中性子捕捉療法は、中性子との反応性の大きい核種をあらかじめがん細胞に取り込ませておき、その核種と中性子との反応によりがん細胞を破壊する治療法である。

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

図 2.5- 1 に BNCT の原理を模式的に示した。

^{10}B (n,α) ^{7}Li 反応（Q 値 2.79 MeV）により発生するアルファ粒子及び ^{7}Li 核は高 LET 放射線であり、生体内での飛程はそれぞれ約 9 μm 及び 4 μm と、細胞の直径約 10 μm と同程度である。したがって、^{10}B が取り込まれているがん細胞に破壊効果が集中する。このようなことから、BNCT は頭頸部癌や悪性脳腫瘍等の高い治療選択性が望まれる腫瘍への適用が期待される。

図 2.5- 1　BNCT の原理



2.5.1.1.2　SPM-011

SPM-011 は、1 mL 中にボロファラン（^{10}B）30 mg を含有する（3w/v%）点滴静注用注射液である。溶解補助剤として 1 mL 中に 31.5 mg（3.15 w/v%）の D-ソルビトール、安定化剤として亜硫酸水素ナトリウム、pH 調整剤として水酸化ナトリウム及び塩酸を含有する。

ボロファラン（^{10}B）は、メラニン生合成系に取り込まれることにより、メラニン産生能の高い悪性黒色腫細胞に特異的に集積すると考えられたため、当初国内において BNCT の臨床研究の対象は悪性黒色腫が中心であった。その後、がん細胞の増殖に伴うタンパク代謝、アミノ酸輸送の亢進により、増殖の盛んながん細胞に対して能動的に集積することがわかり、脳腫瘍、頭頸部癌等に臨床研究の適応症例が広がっていった。従来の臨床研究では、溶解補助剤にフルクトースを使用したボロファラン（^{10}B）フルクトース溶液が使用されてきたが、ボロファラン（^{10}B）フルクトース溶液はメイラード反応（還元糖とアミノ化合物を加熱したときにみられる褐色物質メラノイジン生成反応）による不安定さに問題を抱えていた。これらの問題に対して申請者は、フルクトース製剤よりも溶解しやすく安定性に優れる溶解補助剤として D-ソルビトール（3.15w/v%）溶液を見出し、製剤化するに至った。またボロファラン（^{10}B）の腫瘍集積性及び中性子照射による抗腫瘍効果については、国内外の多くの臨床研究で報告[1)]がなされており臨床実績がある頭頸部癌を対象に本剤を用いた開発計画を進めることとした。

2.5.1.2　目標とする適応症

本承認申請における予定効能・効果及び予定用法・用量を以下に示した。

予定される効能・効果	切除不能な局所再発頭頸部癌 切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌
予定される用法・用量	通常、成人には、ボロファラン（^{10}B）として、500 mg/kg を 1 回、3 時間かけて点滴静脈内注射する。最初の 2 時間は 200 mg/kg/h で、残り 1 時間は 100 mg/kg/h で点滴静注する。点滴静注開始 2 時間後に中性子を病巣部位に照射し、中性子照射終了と同時に点滴を終了する。

2.5.1.3　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病態

2.5.1.3.1　部位分類

「頭頸部癌取扱い規約 第 6 版（編集: 日本頭頸部癌学会）[2)]」で頭頸部の部位分類は、UICC の TNM 分類を採用しており、その部位は以下のとおりである。なお、甲状腺癌の取扱いは、それ以外の頭頸部癌の取扱いとは大きく異なることから、甲状腺癌として単独で取り扱われるのが一般的である。

・口唇及び口腔　・鼻腔及び副鼻腔　・上咽頭　・中咽頭　・下咽頭
・喉頭　・大唾液腺　・甲状腺　・上気道消化管の悪性黒色腫
・原発不明-頸部リンパ節　・頭頸部の皮膚癌　・頭頸部の骨・軟部腫瘍

当該分類は国際標準であり、各部位の癌の性格や治療法は異なることが知られている。

一方、「放射線治療計画ガイドライン 2016 年版[3)]」での脳や脊髄等の中枢神経系を除く頭頸部の部位分類は、頭頸部領域に対する放射線治療のモダリティーに依存した分類であり、その部位分類は以下のとおりである。

・眼・眼窩　・上顎　・舌以外の口腔（口腔底、頬粘膜、上顎歯肉・下顎歯肉、硬口蓋）
・上咽頭　・中咽頭　・下咽頭　・喉頭　・唾液腺　・甲状腺
・舌　・原発不明頸部リンパ節転移

2.5.1.3.2　病理学

日本頭頸部癌学会の 2015 年の全国登録[4)]では、9,527 名の頭頸部癌患者が登録され、甲状腺癌を除く 87.8%（8,365/9,527）の患者が、扁平上皮癌と診断された。欧米でも頭頸部癌患者の約 90%が扁平上皮癌である。

扁平上皮癌以外では、大・小唾液腺や分泌腺から発生する腺系癌が代表例であるが、その他にも嗅神経芽細胞腫、悪性黒色腫、軟部組織由来の癌や悪性リンパ腫等、頭頸部領域から発生する癌は多岐にわたる。

2.5.1.3.3　病期分類

頭頸部癌の TNM 分類は、原発部位により癌の性質や治療法が異なることから、病期も各部位別に分類されている。治験実施時は UICC 第 7 版による分類であったが、2017 年の UICC 第 8 版に基づくものが最新の分類である。第 7 版から第 8 版への主な変更点は、咽頭癌において HPV 関連の有無で分類した点、N 分類において節外浸潤の有無を追加している点、口腔癌の T 分類において深さの概念を加えている点である。また、原発不明癌が新たに追加され、EBV 陽性は上咽頭癌の分類を適応することとなった[2)]。

T: 原発巣の大きさと進展度を表す。T1～4 までの 4 段階に分けられる。
N: 所属リンパ節への転移状況を表す。転移のないものを N0 とし、第一次リンパ節、第二次リンパ節への転移、周囲への浸潤の有無から N3 までの段階に分けられる。
M: 遠隔転移の有無を表す。遠隔転移がなければ M0、あれば M1 となる。

以上を指標として Stage I～IV までの 4 期に分ける。癌腫ごとに独自の分類を定めていることが多い。

以下に頭頸部癌の TNM 分類に基づく病期分類を示した。

①口唇・口腔、鼻腔・副鼻腔、中咽頭（p16 陰性）、下咽頭、喉頭、唾液腺癌の病期分類

0 期	Tis	N0	M0
Ⅰ期	T1	N0	M0
Ⅱ期	T2	N0	M0
Ⅲ期	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
ⅣA 期	T4a	N0,N1	M0
	T1,T2,T3,T4a	N2	M0
ⅣB 期	T に関係なく	N3	M0
	T4b	N に関係なく	M0
ⅣC 期	T に関係なく	N に関係なく	M1

②中咽頭（p16 陽性）

0 期	Tis	N0	M0
Ⅰ期	T1,T2	N0,N1	M0
Ⅱ期	T1,T2	N2	M0
	T3	N0,N1,N2	M0
Ⅲ期	T1,T2,T3	N3	M0
	T4	N に関係なく	M0
Ⅳ期	T に関係なく	N に関係なく	M1

③上咽頭癌の病期分類

0 期	Tis	N0	M0
Ⅰ期	T1	N0	M0
Ⅱ期	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
Ⅲ期	T1,T2	N2	M0
	T3	N0,N1,N2	M0
ⅣA 期	T4	N0,N1,N2	M0
	T に関係なく	N3	M0
ⅣB 期	T に関係なく	N に関係なく	M1

2.5.1.3.4　疫学

厚生労働省のがん登録（https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000468976.pdf）の 2016 年の登録では頭頸部癌の罹患者数は、口腔・咽頭 21,601 例、喉頭 5,285 例で合計 26,886 例である。その中で切除不能な頭頸部癌患者は菅澤の報告[5]によると、後期高齢者医療制度の対象となる 75 歳以上の頭頸部癌患者 94 例のうち、第一選択の手術治療が選択された患者は 59 例であり、残り 35 例（37.2%）が何らかの理由により手術不能とされた。また Adelstein ら[6]の報告によると、放射線及び化学療法施行時の完全奏効率は 49.4%であったことから、残りの 50.6%が再発例と考えた。さらに、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象としたセツキシマブの第Ⅱ相試験[7]におけるセツキシマブとプラチナ製剤を含む併用化学療法の完全奏効率は 3.0%であり、残り 97.0%が BNCT の対象であると考えられた。

以上より、予定の効能・効果「切除不能な局所再発頭頸部癌」の患者数は約 4,900 例（26,886×37.2%×50.6%×97.0%=4,909 例）と推定される。また、非扁平上皮癌患者数は、2.5.1.3.2 項に記載した頭頸部癌患者数及び扁平上皮癌患者数の割合から頭頸部癌患者の 12.2%と考えられる。したがって、「切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌」の患者数は約 1,200 例（26,886×12.2%×37.2%=1,220 例）と推定される。

日本頭頸部癌学会の 2015 年の全国登録[4]より頭頸部癌 9,527 名の年齢及び性別の分布を表 2.5- 1 に示した。頭頸部癌の罹患者数は 50 歳前後から特に男性で高くなる傾向にある。

表 2.5- 1　頭頸部癌の年齢及び性別分布（日本頭頸部学会　2015 年の全国登録）

年齢	男性	女性	合計
0～9	0	2	2
10～19	16	6	22
20～29	36	24	60
30～39	112	79	191
40～49	380	174	554
50～59	1028	289	1317
60～69	2732	494	3226
70～79	2408	531	2939
80～89	805	319	1124
90～99	57	34	91
100～109	0	1	1
合計	7574	1953	9527

2.5.1.3.5　治療

頭頸部癌治療において、解剖学的に外科的切除が困難とされる上咽頭癌については放射線療法、化学放射線療法が標準治療とされるが、基本的には外科的切除を軸とし、補助的に化学療法、放射線療法、化学放射線療法が実施される。「頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版」[8] 及び「NCCN ガイドライン 2018 年 第 2 版」[9] を参考に、頭頸部癌の原発部位別、病期別の標準治療を表 2.5- 2 に示した。

表 2.5- 2　頭頸部癌の原発部位別、病期別の標準治療

原発部位	Stage I 又は II	Stage III 又は IV
口唇	外科切除 又は RT	外科切除、 RT 又は CRT
口腔	外科切除 又は RT	外科切除
上顎洞	外科切除	外科切除+術後 RT
上咽頭	RT	CRT
中咽頭	RT	外科切除 又は RT
下咽頭	外科切除 又は RT	外科切除 又は RT
咽頭	部分切除 又は RT	外科切除 又は CRT
唾液腺	外科切除 （+術後 RT）	外科切除 又は 外科切除+術後 RT

RT：放射線療法、CRT：化学放射線療法

「頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版」[8] では再発・転移に対する化学療法に関して以下のとおり記載されている。

初回治療後の再発では、救済手術の適応のない場合に全身化学療法の適応がある。用いられる薬剤としては CDDP が主であり、単剤でも無治療と比較して生存期間の延長を認めている。多剤併用療法は CDDP+5FU が古くから標準治療として位置づけられ、治療開発に用いられてきた。しかし、CDDP 100 mg/m^2、5-FU 1000 mg/m^2/day×4～5days を 3 週間ごとで行うもので、個々の薬剤の最大量の投与は支持療法が十分に行えない時代では管理が容易ではなく、本邦の実地診療では 70～80%に減量されて実施されていた。Cmab が登場したが、CDDP 単独との併用では、生存に関する追加効果は示せなかった。CDDP+5FU への追加効果が検討され、CDDP+5FU と比較して CDDP+5FU+Cmab において生存期間の延長、腫瘍縮小、症状緩和、QOL 維持の効果が得られ、本邦でも安全性が確認され使用されている。

プラチナ製剤不応、不適症例に対する薬物療法として、タキサン類のドセタキセルやパクリタキセル、S-1、本邦では未承認ながらメトトレキサート等がある。標準治療として確立されたものがないため、新規薬剤の開発の起点にもなっている。本邦で創薬された免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD-1 抗体のニボルマブを、単剤のドセタキセル、メトトレキサート、Cmab のいずれかと比較する試験が行われ、有効性、安全性の両面で良好な結果が示され、海外でも本邦でも頭頸部癌に対し適応となった。現在、化学療法や放射線治療との併用での安全性を確認しつつ、根治を目指した治療における有効性評価が進められている。

2.5.1.3.6　BNCT の臨床的位置づけ

「頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版」[8] では、「切除不能な」頭頸部扁平上皮癌を対象とした標準的な治療ガイドラインは記載されていない。実際には、NCCN ガイドラインの「Very Advanced Head and Neck Cancer（ADV-1）」に準じた治療がなされている。診断時に切除不能と判断された患者に対しては、標準的な放射線療法、化学療法又は化学放射線療法を姑息的に施行するか、臨床試験に参加することが薦められている。

局所再発の頭頸部扁平上皮癌の場合は、実施可能な条件が整えば、外科切除が選択されることがあるが、根治照射後の組織は繊維化が進み重要臓器との癒着が強いため、完全切除が困難な場合が多い。さらに、手術創の治癒が遅延することもあり手術を行うこと自体のリスクが高い。また、頭頸部には、咀嚼、嚥下、発声、構音、臭覚、味覚等の日常生活に重要な機能が集中して存在しているため、機能が維持できない場合の患者の身体的及び精神的苦痛は大きい。さらに、整容性への影響は、患者の日常生活、社会復帰を精神的に阻害するため、患者による手術拒否という場合が 2 割程度存在するという報告がある [5]。化学療法にも一定の副作用リスクが存在し、標準治療であるプラチナ製剤を中心とした化学療法についても再発癌に対しては必ずしも有効とのエビデンスが存在するわけではないが、全身療法が必要な転移症例においては、リスクはあっても転移巣抑制のベネフィットが優先される場合がある。一方、局所再発のみである場合、腫瘍縮小というベネフィットを得るには、化学療法は全身にかかる副作用リスクの方が高く、施行することが困難な場合もある。

また、放射線治療の再照射は、様々な臓器において、腫瘍に対して一回目の照射に近い有効性が示されている。しかし、このときに障壁となるのが、腫瘍の周囲の正常組織の耐容線量であり、重篤な副作用の発症リスクがあることから、再照射に関する放射線治療法は未だ確立していない。

局所制御さえ可能であれば十分に QOL を保つことができるにもかかわらず、その手段が存在しないばかりに Best Supportive Care となってしまうことも多い。

一方、頭頸部非扁平上皮癌は全頭頸部癌の約 1 割と稀な疾患群であるが、放射線治療や抗癌剤に対して抵抗性を示すことが多い。そのため、手術非適応症例に対しての根治的な治療法が存在しない。局所進行・再発の頭頸部非扁平上皮癌でも手術可能であれば手術療法が選択されるが、多くの場合手術不能であり、また、手術適応の可能性があっても侵襲の大きな手術となるため局所再発頭頸部扁平上皮癌の場合と同様、患者による手術拒否という場合が 2 割程度存在するという報告がある [5]。この場合も、局所再発頭頸部扁平上皮癌と同様に、局所制御さえ可能であれば十分に QOL を保つことができるにもかかわらず、その手段が存在しないばかりに Best Supportive Care となってしまうことが多い。

以上のような現状の治療における問題点に対して、局所制御と正常組織温存の観点から従来の放射線治療とは異なる特徴を有する BNCT は新たな治療選択肢となり得ると考えている。

2.5.1.4　開発の経緯

2.5.1.4.1　開発の経緯

BNCT の臨床応用研究は 1951 年に建設された米国ブルックヘブン国立研究所の医療用原子炉を用い、Farr LE らにより 10 例の膠芽腫患者に対して行われた治療が最初である[10),11)]。国内においては京都大学の京大炉（KUR）、武蔵工業大学（現東京都市大学）の武蔵工大炉（MITRR）及び日本原子力研究開発機構の研究炉（JRR-4）で、悪性脳腫瘍、悪性黒色腫及び頭頸部癌等のがん患者に対して BNCT が施行された。KUR では 1974 年に BNCT 施行が開始されたが、1995 年の熱中性子照射装置の改修により、ほとんど純粋な熱中性子から熱外中性子まで様々なエネルギースペクトルを持つ中性子照射が可能となった。KUR の熱外中性子による BNCT は 2001 年末から行われるようになり、2001 年 12 月の耳下腺癌に対する BNCT の成功をきっかけに BNCT 症例が急増した。

また、BNCT 普及のためには病院内に設置可能な中性子源用小型加速器の開発が課題の一つとして挙げられていた。この課題に対して、住友重機械工業株式会社は、同社が保有するサイクロトロン技術を中性子源用小型加速器に応用し、新たな中性子照射装置（BNCT 治療システム：BNCT30）を開発した。この病院設置可能な中性子源用小型加速器の開発により BNCT 実施可能施設の枠が広がり、BNCT が新しい放射線治療として一般に普及する環境が整ったと考え、頭頸部癌等の患者を対象に臨床研究で実績のあるボロファラン（^{10}B）を原薬とした製剤（SPM-011)の開発を進めることとした。

「切除不能な局所再発頭頸部癌、切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌」に対する臨床開発の経緯を表 2.5- 3 に記載する。なお、本剤は 2017 年 4 月 21 日に先駆け審査指定制度の対象品目として指定を受けた。

表 2.5- 3　臨床開発の経緯

項目	試験	実施時期	[redacted]
対面助言	医療機器探索的治験相談	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	
	医療機器プロトコル相談　治験	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	
	医薬品[redacted]相談	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	
臨床試験	第 I 相臨床試験（JHN001 試験）	2014 年 3 月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	
	第 II 相臨床試験（JHN002 試験）	2016 年 6 月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（副次評価項目の評価継続中）	

2.5.1.4.2　対面助言（治験相談）

本剤の国内での臨床試験の治験実施計画等は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と住友重機械工業株式会社が実施した相談の結果作成した。また、本承認申請にあたり、[redacted]相談において助言を得た。各相談の議事録の概要及び対応を表 2.5- 4 に示した。なお詳細については、機構との相談記録（写）を 1.13 項に添付した。

表 2.5- 4　主な対面助言時の機構の助言

機構の助言	対応
医療機器探索的治験相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）　受付番号：[redacted]（[redacted]）	
本治験の最低線量の粘膜線量として 10 Gy-Eq に設定し、最高線量を 12 Gy-Eq に設定する妥当性について	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

機構の助言	対応
医療機器プロトコル相談　治験（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）　受付番号：[redacted] 号（[redacted]）	
申請パッケージの適切性について	
[redacted]	[redacted]
主要評価項目として「腫瘍縮小効果（奏効率）」を設定する適切性について	
[redacted]	[redacted]
その他の機構見解	
[redacted]	[redacted]

JHN002 試験において一定の有効性が認められ、安全性についても許容される内容であったこと、また、BNCT30 が設置されている医療機関は 3 施設であり、検証的試験の実施は困難であることから、JHN002 試験の後観察期間終了後に 2.5.1.4.3 に記載した臨床データパッケージでの申請に関して、医薬品[redacted]相談（受付日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　受付番号：[redacted]）を実施し、「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」を予定効能・効果とした、SPM-011/BNCT30 の承認申請を行うこととした。

2.5.1.4.3 臨床データパッケージ

本申請における目標とする適応症（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）で実施した国内第 I 相及び第 II 相試験（JHN001 試験及び JHN002 試験）を、有効性、安全性及び薬物動態の評価資料とした。本試験のデータパッケージを表 2.5- 5 に示した。

なお、本申請資料の評価資料とした臨床試験はすべて「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」、「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」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（医薬品 GCP：1997 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号）及び「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（医療機器 GCP：2005 年 3 月 23 日 厚生労働省令第 36 号）に従って実施した。

表 2.5- 5　臨床データパッケージ

実施国	開発の相	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象	試験期間
国内	I	WW2P2040E001/ SPM-011-JHN001	5.3.3.2-1 （評価資料） 5.3.3.2-2 （評価資料）	安全性及び忍容性	オープンラベル 単群	被験薬（SPM-011）：500 mg/kg 静脈内単回投与 粘膜線量：10、12 Gy-Eq 照射回数：1 回	9	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）	2014 年 3 月 [redacted] 日 ～ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
	II	WW2P2040E004/ SPM-011-JHN002	5.3.5.2-1 （評価資料）	有効性及び安全性	オープンラベル 単群	被験薬（SPM-011）：500 mg/kg （最大） 静脈内単回投与 粘膜線量：12 Gy-Eq 照射回数：1 回	21	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	2016 年 6 月 [redacted] 日 ～ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （副次評価項目の評価継続中）

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

該当資料なし。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理に関してはヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び JHN001 試験により評価した。

2.5.3.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料試験一覧を表 2.5- 6 に示した。

表 2.5- 6　ヒト生体試料試験一覧

試験の種類	ヒト組織等	[^{14}C] ボロファラン（^{10}B）投与量/適用量	添付資料
血漿タンパク結合率	ヒト血漿 ヒト血清アルブミン ヒトイムノグロブリン ヒトα_1-酸性糖タンパク質	10、100 及び 1000 μg/mL	4.2.2.3-3
血球移行	ヒト血液	ソルビトール処方：10、100 及び 1000 μg/mL	4.2.2.3-4
肝 S9 による代謝確認	ヒト肝 S9	50 μmol/L	4.2.2.4-1

2.5.3.1.1　血漿タンパク結合率

[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）（終濃度 10、100 及び 1000 μg/mL）の *in vitro* 血漿タンパク結合率は、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_1-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%であり、血漿タンパク結合率は低いものであった。

2.5.3.1.2　血球移行

ヒト血液中の[^{14}C] ボロファラン（^{10}B）の *in vitro* 血球移行［[^{14}C] ボロファラン（^{10}B）終濃度、ソルビトール処方：10、100 及び 1000 μg/mL］はそれぞれ 0.7%、1.9%及び 8.7%であり、血球移行率は高くないことが示唆された。

2.5.3.1.3　肝 S9 による代謝確認

肝 S9 未添加のブランク試料における反応 1 時間及び 2 時間後の[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）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%の割合で検出された。

ヒト肝 S9 反応液の[^{14}C] ボロファラン（^{10}B）の割合は反応 1 時間後がそれぞれ 91.0%、反応 2 時間後が 84.1%であった。一方、[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）以外の放射能成分は L-チロシンのみが検出され、反応 1 時間後が 9.0%、反応 2 時間後が 15.9%であった。

[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）は 37℃のインキュベーションにより経時的に L-チロシンに分解されることが確認された。またヒト肝 S9 反応液の[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）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ことから、[^{14}C]ボロファラン（^{10}B）はヒト肝 S9 中の酵素により代謝されないと推測された。

2.5.3.2　QT/QTc の評価

本剤は、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号別添）に基づき、QT 延長及び催不整脈リスクの評価が必要な薬剤に該当する。しかしながら、以下の理由より本剤投与により QT 延長及び不整脈が惹起される可能性は低いことから、本剤の製造販売承認申請にあたり、本ガイドラインに基づく thorough QT/QTc 試験を実施して日本人に対する本剤の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価する必要性は高くないと考え、試験の実施は不要と判断した。

（1）非臨床試験に関して、本剤のコアバッテリー試験として、ラットを用いた中枢神経系への影響確認試験（[redacted]0781 試験：4.2.1.3-1）、ラットを用いた呼吸器系への影響確認試験（[redacted]0782 試験：4.2.1.3-2）、イヌを用いた心血管系への影響確認試験（[redacted]0783 試験：4.2.1.3-4）及び *in vitro* での hERG 電流に及ぼす作用の確認試験（[redacted]0784 試験：4.2.1.3-3）を実施した結果、心血管系、呼吸器系に対して具体的な懸念を示す所見は無かった。

（2）臨床試験での評価に関して、本剤と BNCT30 を用いた臨床試験の用法・用量は、本剤を 2 時間投与後、減速投与し、減速投与中に BNCT30 による中性子線を照射する。そのため、血中濃度が最高点に到達すると思われる投与 2 時間時点において、QT/QTc 評価試験を実施することは、標準 12 誘導心電図測定機が磁場の影響を受けることから、放射線管理区域への設置が困難であり、測定できない。

JHN001 試験において可能な限り実施した標準 12 誘導心電図検査の結果、参加したすべての被験者において治療開始前と比較し臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、JHN001 試験及び JHN002 試験において、QT 間隔延長に関連する事象は認められなかった。

2.5.3.3　薬物動態（添付資料 5.3.3.2-1）

2.5.3.3.1　血漿中ボロファラン（^{10}B）濃度

JHN001 試験の結果、血漿中ボロファラン（^{10}B）のノンコンパートメントモデルでの薬物動態パラメーター値［平均値 ± 標準偏差、t_{max} のみ中央値（最小値～最大値）］は、C_{max} が 812.0 ± 115.9 μg/mL、t_{max} が 1.933（1.92～2.95）h、AUC_t が 5792 ± 768.7 μg·h/mL、$t_{1/2}$ が 9.470 ± 1.157 h、CL/F が 4.716 ± 1.388 L/h、V_z/F が 65.256 ± 23.100 L、MRT_t が 7.180 ± 1.068 h であった。また、2-コンパートメントモデルでは、C_{max} が 830.2 ± 78.65 μg/mL、AUC_{inf} が 4104 ± 541.1 μg·h/mL、CL_T が 5.344 ± 1.580 L/h、V_{area} が 71.93 ± 24.95 L、V_{ss} が 45.43 ± 13.37 L、V_c が 13.10 ± 2.855 L、$t_{1/2\alpha}$ が 0.769 ± 0.153 h、$t_{1/2\beta}$ が 9.236 ± 1.143 h であった。

モデル解析では、血漿中ボロファラン（^{10}B）濃度データは、2-コンパートメントモデルに良好にあてはまり、薬物動態パラメーターは、モデルによらない解析結果と大きな差は認められなかった。

2.5.3.3.2　全血中ホウ素濃度

BNCTの治療効果を期待するためには全血中ホウ素濃度20 ppm以上が必要である。JHN001試験の結果、本剤を 200 mg/kg/h の投与速度で点滴静注すると、投与開始 2 時間後に全 9 例で全血中ホウ素濃度は 20 ppm 超（24.6～35.8 ppm）に達し、投与速度を 100 mg/kg/h に減速した 1 時間後（投与開始 3 時間後）も全例で 20 ppm 超（24.4～33.3 ppm）が維持された。また、JHN002 試験においても、全 21 例の全血中ホウ素濃度は、投与開始 2 時間後は 20.1～41.4 ppm、中性子照射終了時は 21.9～33.8 ppm であり、全例で照射中の 20 ppm 超が維持された。

以上より、中性子線照射中は、治療効果が得られるために必要な 20 ppm 以上の全血中ホウ素濃度を維持できていることが確認され、500 mg/kg 投与方法（200 mg/kg/h、200 mg/kg/h、100 mg/kg/h の分割投与）が妥当であることが示唆された。

2.5.3.3.3　尿中薬物濃度

JHN001 試験の全 9 例（低線量群 6 例、高線量群 3 例）において、採尿期間のうち尿中未変化体濃度（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は中性子照射開始～BNCT 照射室退室時が最も高く、14650 ± 5881 μg/mL であり、次いで、投与開始～中性子照射前の 10420 ± 6194 μg/mL であった。投与 72 時間後の累積尿中未変化体排泄率は 50.384 ± 5.366%であった。投与 72 時間後までの腎クリアランス（$CL_{R,0\text{-}72}$）は 2.378 ± 0.738 L/h であった。ボロファラン（^{10}B）の代謝物（M2、M7、M8、M9 及び M11）の投与開始 72 時間の累積尿中排泄率は M7 が 6.485 ± 1.593%で最も高く、M9 が 4.662 ± 0.708%、M2 が 0.469 ± 0.201%、M8 が 0.098 ± 0.024%、M11 が 0.080 ± 0.031%の順であった。なお、いずれの薬物動態パラメーターにも低線量群と高線量群の間に大きな差は認められなかった。ボロファラン（^{10}B）の腎クリアランス（$CL_{R,0\text{-}72}$）は、2.378 ± 0.738 L/h であり、全身クリアランス（CL/F）が 4.716 ± 1.388 L/h であったことから、ボロファラン（^{10}B）の主要排泄経路は尿中と考えられた。

2.5.3.3.4　薬物動態相互作用

ラット及びイヌを用いた排泄試験（[redacted]0776 試験：4.2.2.2-2 及び[redacted]0777 試験：4.2.2.2-3）及び JHN001 試験の結果より、本剤の主要排泄経路は腎排泄であることが確認された。本剤の腎排泄におけるトランスポーターの関与を検討するため、非臨床試験ではトランスポーター阻害試験（[redacted] 試験：4.2.2.6-1）及びトランスポーター基質試験（[redacted] 試験：4.2.2.6-2）を実施した。その結果、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_{50}）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（^{10}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。

また、ボロファラン（^{10}B）は、主としてフェニルアラニントランスアミナーゼによりフェニルピルビン酸型やフェニル乳酸型に代謝され、一部がフェニルアラニンヒドロキシラーゼによりチロシンに代謝されることが推定されること及び肝 S9 を用いた *in vitro* 試験では、代謝物が検出されなかったことから、薬物代謝酵素（チトクローム P-450 等）に対して競合的な反応を示す可能性は低いと考えられる。

以上のことから、ボロファラン（^{10}B）の薬物動態学的相互作用の発現の可能性は低いと考えられ、本剤について、新たな薬物相互作用臨床試験の実施は不要と考えた。

2.5.4　有効性の概括評価

本申請における有効性評価資料は、JHN001 試験及び JHN002 試験とした。ただし、JHN001 試験は安全性及び薬物動態の評価を主な目的としており、本項では JHN002 試験を中心として有効性評価を行った。

2.5.4.1　JHN002 試験の概要

以下に JHN002 試験の概要を示した。なお詳細な治験概略に関しては「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び治験総括報告書（5.3.5.2-1）を参照。

2.5.4.1.1 試験デザイン

JHN002 試験は、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、SPM-011 と BNCT30 を用いた BNCT の有効性及び安全性を評価するための単群・オープンラベル試験である。

2.5.4.1.2 評価項目

主要評価項目は BNCT 施行日から 90 日以内の客観的な腫瘍縮小効果を RECIST ガイドライン（version 1.1）を用いて評価し算出した「腫瘍縮小効果（奏効率）」とした。奏効率は、評価対象病変の CR 及び PR を認める症例数の全適格例数に占める割合とした。なお、JHN002 試験では治験責任医師等の画像判定結果は収集しておらず、奏効率などはすべて画像中央判定委員会の画像判定結果をもとに算出している。

BNCT は通常の放射線治療と同様に、標的病変となる腫瘍に対する局所治療であることから、標的病変部位の腫瘍縮小効果（奏効率）の評価がもっとも重要である。既承認の粒子線治療装置（炭素イオン／陽子タイプ）においても、「放射線抵抗性固形癌」を対象とした試験で腫瘍縮小効果を主要評価項目に設定しており、JHN002 試験でも同様に設定することは妥当と考えられた。

また、副次評価項目として、以下を設定した。

（1）奏効期間

奏効期間は、RECIST ガイドライン（version 1.1）で CR 又は PR（最初に記録された方）の測定規準が最初に満たされた時点から、再発又は増悪が客観的に確認された最初の日までの期間とする。

（2）病勢コントロール率

BNCT 施行日から 90 日以内の客観的な腫瘍縮小効果を RECIST ガイドライン（version 1.1）を用いて評価する。病勢コントロール率は、評価対象病変の CR、PR 及び SD を認める症例数の全適格例数に占める割合とする。

（3）完全奏効率

BNCT 施行日から 90 日以内の客観的な腫瘍縮小効果を RECIST ガイドライン（version 1.1）を用いて評価する。完全奏効率は、評価対象病変の CR を認める症例数の全適格例数に占める割合とする。

（4）総合評価

BNCT 施行日から 90 日以内の、標的病変と非標的病変の腫瘍縮小効果の組み合わせから RECIST ガイドライン（version 1.1）における総合評価基準に準拠し、被験者ごとに総合効果判定を行う。

（5）全生存期間

全生存期間は、BNCT 施行日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。

（6）^{18}F -FDG の集積

スクリーニング時及び Day 90（又は Day 90 までの治験中止時）における、標的病変の ^{18}F-FDG 集積（SUL）の変化を、PERCIST（version 1.0）により評価する。

2.5.4.1.2.1　目標症例数

JHN002 試験の対象は「切除不能な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」患者である。Cmab の認可後、再発頭頸部扁平上皮癌に対する治療として、「Cmab+プラチナ製剤+5-FU」による 3 剤併用投与が標準化された。一方、初発頭頸部扁平上皮癌治療は、切除及び切除不能例ともに、放射線治療と CDDP 単剤又は CDDP+5-FU の同時併用が標準化されていることから、再発時はほとんどの症例で CDDP 既治療であり、「Cmab+プラチナ製剤+5-FU」の 3 剤併用による治療は、プラチナ製剤の再使用の観点から、困難な状況にある。したがって、初発治療で標準的な化学放射線療法を施行した切除不能な再発頭頸部扁平上皮癌患者に対する標準的な治療は未だ確立していない。また、扁平上皮癌以外の組織型の頻度は低いことから、認可を目的とした臨床試験は実施されていない状況であり、標準的な治療法は確立していない状況である。

以上のように JHN002 試験の対象となる患者では、標準的な治療法が確立していないことから、試験開始時点で再発時の標準的治療ではないものの、ラストラインとして選択可能であったセツキシマブの臨床試験を参考に、従来からの再発時の姑息的な治療法の一つであった CDDP+5-FU の治療成績（腫瘍縮小効果／奏効率）を用いて例数設定することとした。

例数設定には、再発又は転移頭頸部扁平上皮癌を対象としたセツキシマブの第 III 相ランダム化比較試験（EXTREME 試験）[12] の対照群として設定された CDDP+5-FU 治療群の奏効率（最良総合効果：CR 又は PR が 4 週間以上継続した被験者の割合）20%を閾値として採用した。

BNCT の奏効率の期待値は、京都大学原子炉実験所（現：京都大学複合原子力科学研究所）における頭頸部癌を対象とした BNCT 臨床研究 [13] での奏効率を参考に、50%に設定した。

以上の前提条件のもと、二項分布による比較検定により、片側検定、α=0.05、検出力 80%の条件で症例数を設計したところ、19 例（検出力：0.820、α=0.0233）が算出された。当該症例数（19 例）に脱落症例 10%を加味し、目標症例数を 21 例とした。

2.5.4.1.3　有効性に関連する臨床データの分析結果

2.5.4.1.3.1　患者背景

JHN002 試験の人口統計学的特性の詳細は、2.7.3 の 2.7.3.3.1 項に示した。製造販売後では JHN002 試験の対象と同様に「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」患者での使用を予想しており、製造販売後と JHN002 試験での患者背景には差はないと考える。ただし、JHN002 試験開始時は、ニボルマブ承認前であったことからニボルマブ投与後の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。また、JHN002 試験では重度の腎疾患患者を除外としているため、腎機能障害を有する患者に対する本剤の安全性についても確立していない。

2.5.4.1.3.2　主要評価項目　腫瘍縮小効果（奏効率）

JHN002 試験での FAS の腫瘍縮小効果の頻度集計を表 2.5- 7 に示した。

JHN002 試験での主要評価項目として設定した FAS での奏効率（両側 95%信頼区間）は Day 30 では 42.9%（21.8%～66.0%）、Day 60 では 57.1%（34.0%～78.2%）、Day 90 では 71.4% (47.8%～88.7%）であった。

Day 90 の FAS での奏効率（両側 95%信頼区間）は、扁平上皮癌では 75.0%（34.9%～96.8%）、非扁平上皮癌では 69.2%（38.6%～90.9%）であった。

JHN002 試験の結果、BNCT は「切除不能な局所再発頭頸部癌、切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌」に対して高い局所制御を示した。

表 2.5- 7　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（FAS）_ JHN002 試験（1/2）

原疾患の組織型	解析対象例数	腫瘍縮小効果	Day 30	Day 60	Day 90又は中止時
合計	21	CR	1 (4.8)	2 (9.5)	5 (23.8)
		PR	8 (38.1)	10 (47.6)	10 (47.6)
		SD	12 (57.1)	8 (38.1)	5 (23.8)
		PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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
局所再発頭頸部扁平上皮癌	8	CR	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)
		PR	3 (37.5)	4 (50.0)	2 (25.0)
		SD	4 (50.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
		PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		NE	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
		奏効率（%）	50.0	75.0	75.0
		両側95%信頼区間（%）	15.7 ～ 84.3	34.9 ～ 96.8	34.9 ～ 96.8
		病勢コントロール率（%）	100.0	87.5	87.5
		両側95%信頼区間（%）	68.8 ～ 100.0	47.3 ～ 99.7	47.3 ～ 99.7
		完全奏効率（%）	12.5	25.0	50.0
		両側95%信頼区間（%）	0.3 ～ 52.7	3.2 ～ 65.1	15.7 ～ 84.3
局所進行頭頸部非扁平上皮癌	11	CR	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
		PR	5 (45.5)	5 (45.5)	7 (63.6)
		SD	6 (54.5)	6 (54.5)	3 (27.3)
		PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		奏効率（%）	45.5	45.5	72.7
		両側95%信頼区間（%）	16.7 ～ 76.6	16.7 ～ 76.6	39.0 ～ 94.0
		病勢コントロール率（%）	100.0	100.0	100.0
		両側95%信頼区間（%）	76.2 ～ 100.0	76.2 ～ 100.0	76.2 ～ 100.0
		完全奏効率（%）	0.0	0.0	9.1
		両側95%信頼区間（%）	0.0 ～ 23.8	0.0 ～ 23.8	0.2 ～ 41.3

( ): %

奏効率（%）：（「CR」+「PR」の例数）/ 解析対象例数×100

病勢コントロール率（%）：（「CR」+「PR」+「SD」の例数）/ 解析対象例数×100

完全奏効率（%）：（「CR」の例数）/ 解析対象例数×100

表 2.5- 7　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（FAS）_ JHN002 試験（2/2）

原疾患の組織型	解析対象例数	腫瘍縮小効果	Day 30	Day 60	Day 90又は中止時
局所再発頭頸部非扁平上皮癌	2	CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		PR	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
		SD	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
		PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		奏効率（%）	0.0	50.0	50.0
		両側95%信頼区間（%）	0.0 ～ 77.6	1.3 ～ 98.7	1.3 ～ 98.7
		病勢コントロール率（%）	100.0	100.0	100.0
		両側95%信頼区間（%）	22.4 ～ 100.0	22.4 ～ 100.0	22.4 ～ 100.0
		完全奏効率（%）	0.0	0.0	0.0
		両側95%信頼区間（%）	0.0 ～ 77.6	0.0 ～ 77.6	0.0 ～ 77.6
非扁平上皮癌小計	13	CR	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
		PR	5 (38.5)	6 (46.2)	8 (61.5)
		SD	8 (61.5)	7 (53.8)	4 (30.8)
		PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		奏効率（%）	38.5	46.2	69.2
		両側95%信頼区間（%）	13.9 ～ 68.4	19.2 ～ 74.9	38.6 ～ 90.9
		病勢コントロール率（%）	100.0	100.0	100.0
		両側95%信頼区間（%）	79.4 ～ 100.0	79.4 ～ 100.0	79.4 ～ 100.0
		完全奏効率（%）	0.0	0.0	7.7
		両側95%信頼区間（%）	0.0 ～ 20.6	0.0 ～ 20.6	0.2 ～ 36.0

( ): %
奏効率（%）：（「CR」＋「PR」の例数）/ 解析対象例数×100
病勢コントロール率（%）：（「CR」＋「PR」＋「SD」の例数）/ 解析対象例数×100
完全奏効率（%）：（「CR」の例数）/ 解析対象例数×100

（5.3.5.2-1　WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験　表 11.4-1 を再掲）

2.5.4.1.3.3　副次評価項目

（1）　奏効期間

JHN002 試験の後観察期間（BNCT 施行後 90 日間）における奏効期間の要約統計量（FAS）を表 2.5- 8 に示した。

FAS の奏効期間の中央値（最小値～最大値）は 2.04（0.0～2.4）か月であった。FAS のうち、扁平上皮癌では 2.04（1.1～2.1）か月、非扁平上皮癌では 2.04（0.0～2.4）か月であった。

表 2.5- 8 奏効期間の要約統計量_後観察期間（BNCT 施行後 90 日間）（FAS）_JHN002 試験

原疾患の組織型	被験者数	奏効期間（月）				
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
合計	15	1.52	0.88	0.0	2.04	2.4
局所再発頭頸部扁平上皮癌	6	1.80	0.45	1.1	2.04	2.1
非扁平上皮癌						
局所進行頭頸部	8	1.37	1.14	0.0	2.05	2.4
局所再発頭頸部	1	1.12	N.C.	1.1	1.12	1.1
小計	9	1.34	1.07	0.0	2.04	2.4

対象: BNCT施行日から90日以内に客観的な腫瘍縮小効果が「CR」又は「PR」の症例
N.C.: Not calculated

（5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験　表 11.4-2 を再掲）

（2） 病勢コントロール率

JHN002 試験の後観察期間（BNCT 施行後 90 日間）における病勢コントロール率の要約統計量（FAS）を表 2.5- 7 に示した。

FAS の病勢コントロール率（両側 95%信頼区間）は Day 30 で 100.0%（86.7%～100.0%）、Day 60 で 95.2%（76.2%～99.9%）、Day 90 で 95.2%（76.2%～99.9%）であった。FAS のうち、扁平上皮癌ではそれぞれ 100.0%（68.8%～100.0%）、87.5%（47.3%～99.7%）、87.5%（47.3%～99.7%）、非扁平上皮癌ではすべて 100.0%（79.4%～100.0%）であった。

（3） 完全奏効率

JHN002 試験の後観察期間（BNCT 施行後 90 日間）における完全奏効率の要約統計量（FAS）を表 2.5- 7 に示した。

FAS の完全奏効率（両側 95%信頼区間）は、Day 30、Day 60 及び Day 90 でそれぞれ 4.8%（0.1%～23.8%）、9.5%（1.2%～30.4%）、23.8%（8.2%～47.2%）であった。FAS のうち、扁平上皮癌ではそれぞれ 12.5%（0.3%～52.7%）、25.0%（3.2%～65.1%）、50.0%（15.7%～84.3%）、非扁平上皮癌ではそれぞれ 0.0%（0.0%～20.6%）、0.0%（0.0%～20.6%）、7.7%（0.2%～36.0%）であった。

（4） 総合評価

JHN002 試験の後観察期間（BNCT 施行後 90 日間）における RECIST による総合効果の頻度集計（FAS）を表 2.5- 9 に示した。

FAS 21 例の総合評価は、CR は Day 30、Day 60 及び Day 90 でそれぞれ 1 例（4.8%）、2 例（9.5%）及び 5 例（23.8%）、PR はそれぞれ 8 例（38.1%）、10 例（47.6%）及び 10 例（47.6%）、SD はそれぞれ 12 例（57.1%）、8 例（38.1%）及び 5 例（23.8%）、NE はそれぞれ 0 例（0.0%）、1 例（4.8%）及び 1 例（4.8%）であった。PD はいずれも 0 例であった。なお、NE となった 1 例は重篤な有害事象により測定未実施であった。

FAS の扁平上皮癌の被験者 8 例のうち、CR は Day 30、Day 60 及び Day 90 でそれぞれ 1 例（12.5%）、2 例（25.0%）及び 4 例（50.0%）、PR はそれぞれ 3 例（37.5%）、4 例（50.0%）及

び 2 例（25.0%）、SD はそれぞれ 4 例（50.0%）、1 例（12.5%）及び 1 例（12.5%）、NE はそれぞれ 0 例（0.0%）、1 例（12.5%）及び 1 例（12.5%）であった。

FAS の非扁平上皮癌の被験者 13 例のうち、CR は Day 30、Day 60 及び Day 90 でそれぞれ 0 例（0.0%）、0 例（0.0%）及び 1 例（7.7%）、PR はそれぞれ 5 例（38.5%）、6 例（46.2%）及び 8 例（61.5%）、SD はそれぞれ 8 例（61.5%）、7 例（53.8%）、4 例（30.8%）であった。

表 2.5- 9　RECIST による総合効果の頻度集計（FAS）_JHN002 試験

原疾患の組織型	解析対象例数	総合効果	Day 30	Day 60	Day 90又は中止時
合計	21	CR	1 (4.8)	2 (9.5)	5 (23.8)
		PR	8 (38.1)	10 (47.6)	10 (47.6)
		SD	12 (57.1)	8 (38.1)	5 (23.8)
		PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		NE	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.8)
局所再発頭頸部扁平上皮癌	8	CR	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)
		PR	3 (37.5)	4 (50.0)	2 (25.0)
		SD	4 (50.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
		PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		NE	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
局所進行頭頸部非扁平上皮癌	11	CR	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
		PR	5 (45.5)	5 (45.5)	7 (63.6)
		SD	6 (54.5)	6 (54.5)	3 (27.3)
		PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所再発頭頸部非扁平上皮癌	2	CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		PR	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
		SD	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
		PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非扁平上皮癌小計	13	CR	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
		PR	5 (38.5)	6 (46.2)	8 (61.5)
		SD	8 (61.5)	7 (53.8)	4 (30.8)
		PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

( ): %

（5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験　表 11.4-3 を再掲）

（5）　全生存期間

全生存期間に関して、申請時点での最新のデータとして[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフを行い、生存データの解析を行った。以下にカットオフ時点における全生存期間の結果を示す。

各組織型における例数、全生存期間の中央値及び 95%信頼区間を表 2.5- 10 に、生存率の累積生存曲線を図 2.5- 2～図 2.5- 5 に示した。

1）全体

FAS 21 例における、BNCT 施行後 730 日目の生存率は、87.9%でその 95%信頼区間は 58.5～97.0%であった。全生存期間はデータカットオフ時点において中央値には到達しなかった。

2）切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者

切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者 8 例における、BNCT 施行後 730 日目の生存率は、65.6%でその 95%信頼区間は 15.7～90.9%であった。全生存期間はデータカットオフ時点において中央値には到達しなかった。

3）切除不能な局所進行の頭頸部非扁平上皮癌患者

切除不能な局所進行の頭頸部非扁平上皮癌患者 11 例における、BNCT 施行後 730 日目の生存率は、100.0%でその 95%信頼区間は 100.0～100.0%であった。全生存期間はデータカットオフ時点において中央値には到達しなかった。

4）切除不能な局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者

切除不能な局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者 2 例における、BNCT 施行後 730 日目の生存率は、100.0%でその 95%信頼区間は 100.0～100.0%であった。全生存期間はデータカットオフ時点において、中央値には到達しなかった。

表 2.5- 10　各組織型の全期間（BNCT 施行後 730 日間）における生存期間の中央値（FAS）

原疾患の組織型	解析対象例数	生存期間中央値（月）	生存期間中央値の95%信頼区間
合計	21	N.C.	N.C.
局所再発頭頸部扁平上皮癌	8	N.C.	N.C.
非扁平上皮癌			
局所進行頭頸部	11	N.C.	N.C.
局所再発頭頸部	2	N.C.	N.C.
小計	13	N.C.	N.C.

N.C.: Not calculated

データカットオフ日:[redacted]年[redacted]月[redacted]日

図 2.5- 2　FAS における全期間（BNCT 施行後 730 日間）における生存率の累積生存曲線

データカットオフ日:[redacted]年[redacted]月[redacted]日

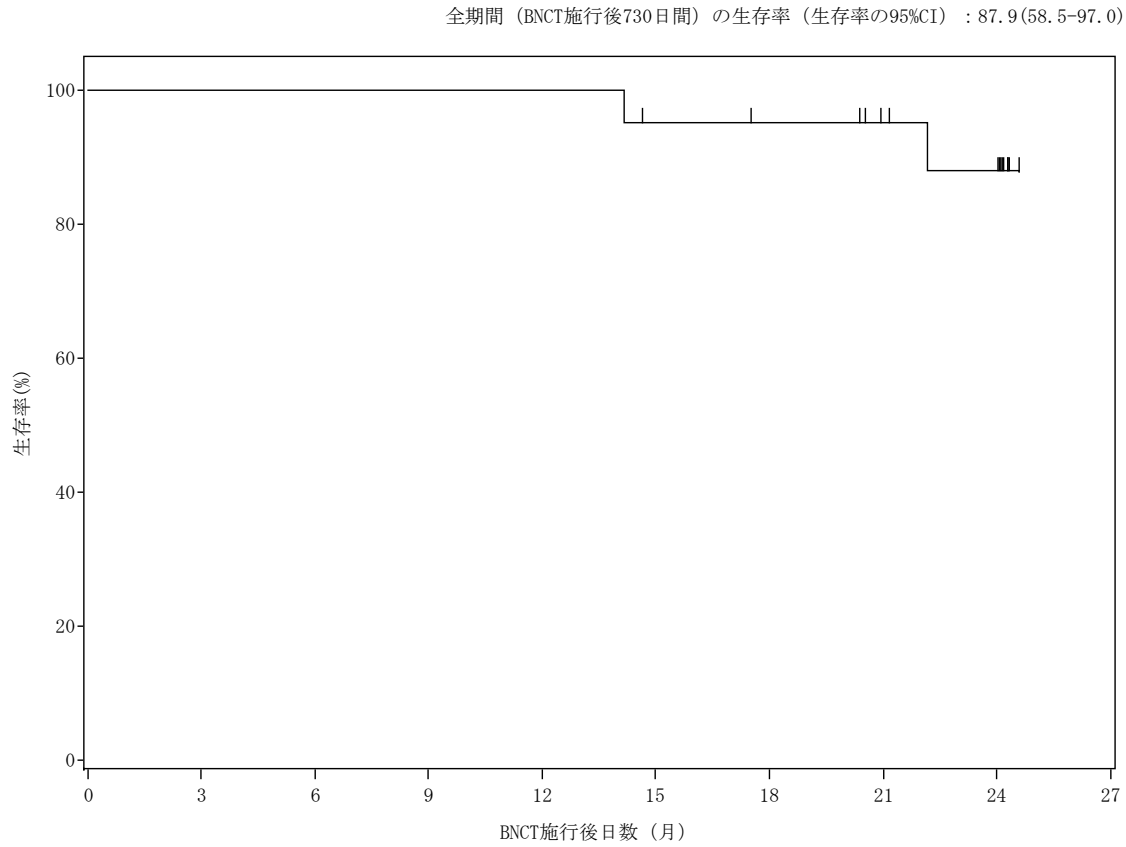


図 2.5- 3　切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者における全期間（BNCT 施行後 730 日間）における生存率の累積生存曲線

データカットオフ日:[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

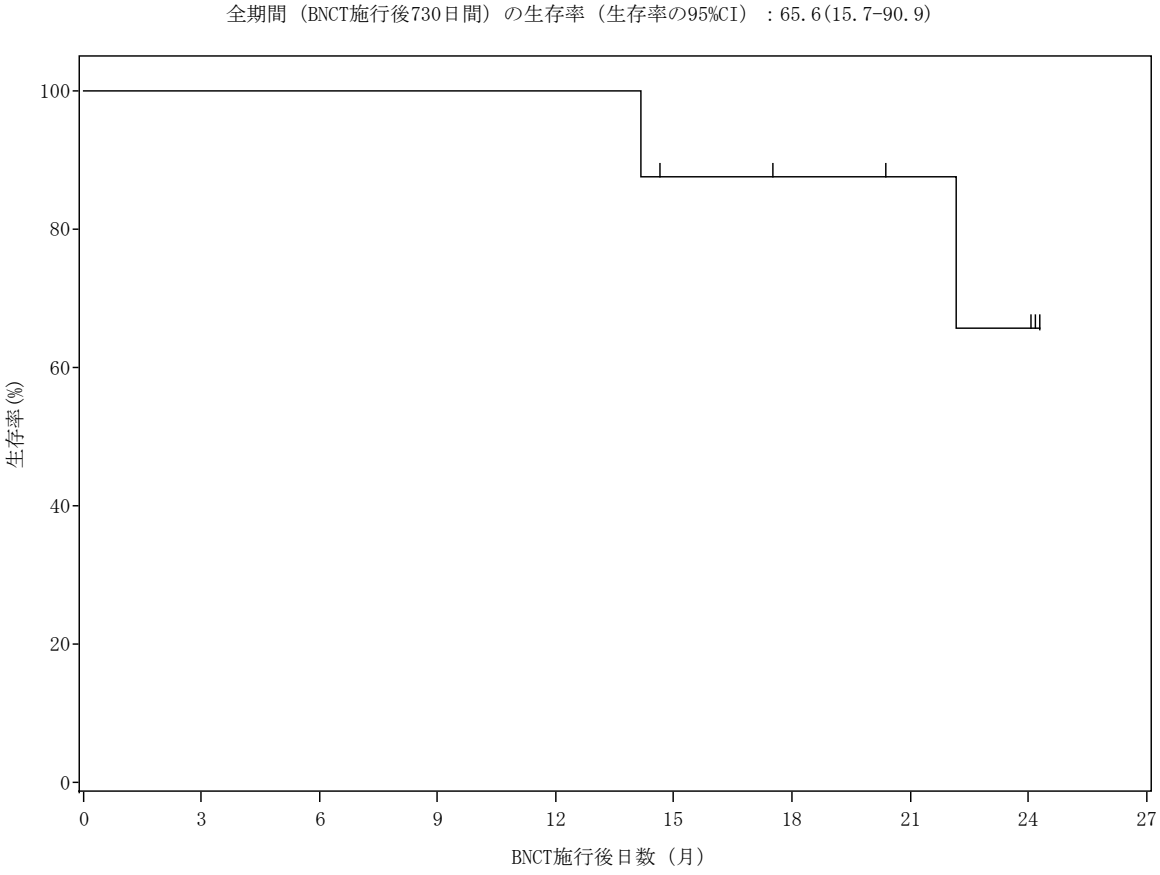


図 2.5-4　切除不能な局所進行の頭頸部非扁平上皮癌患者における全期間（BNCT 施行後 730 日間）における生存率の累積生存曲線

データカットオフ日:[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

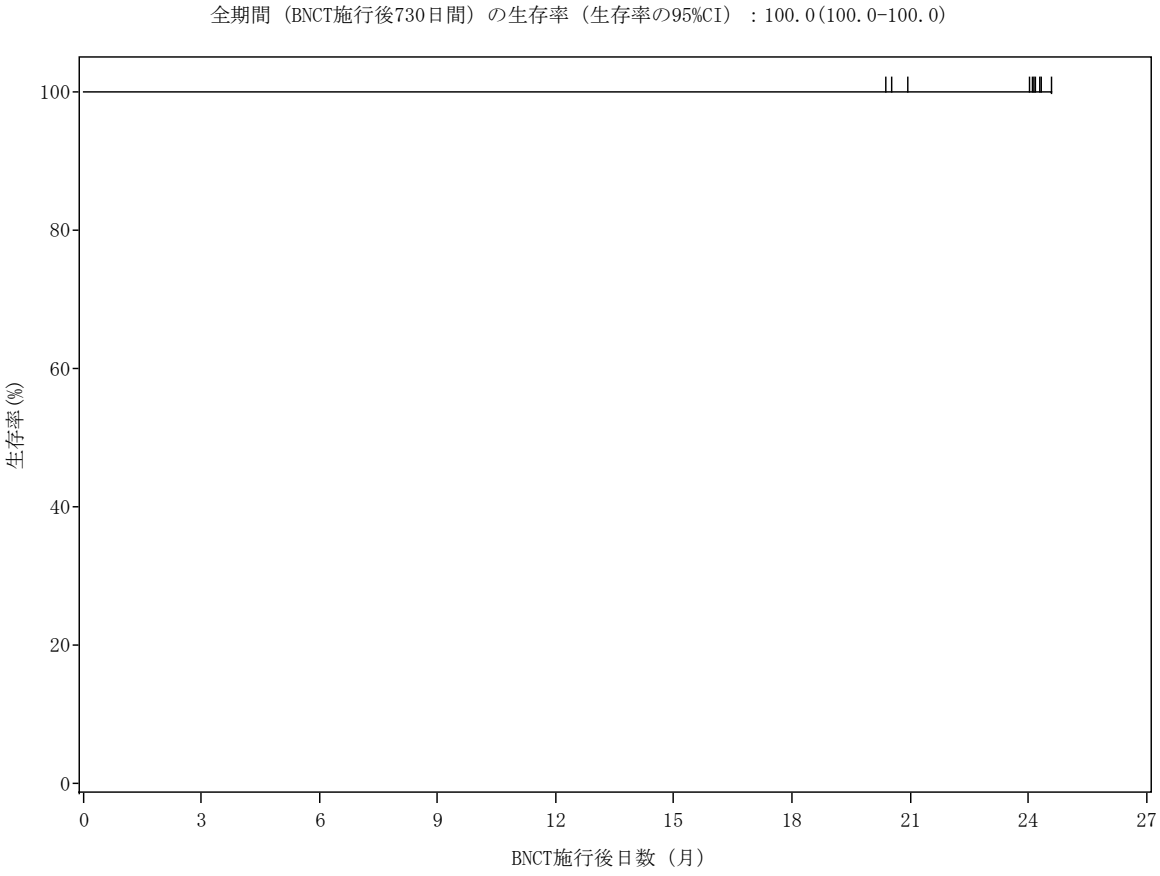
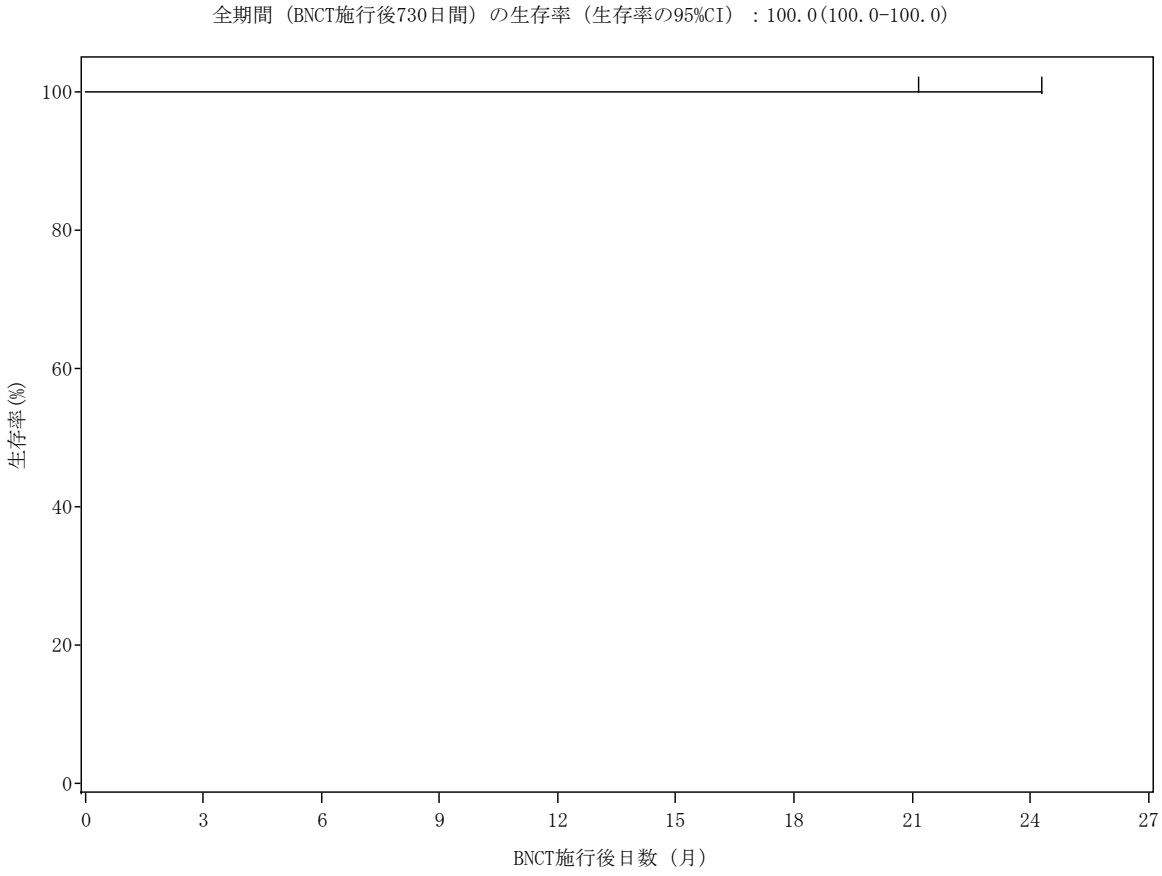


図 2.5-5　切除不能な局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者における全期間（BNCT 施行後 730 日間）における生存率の累積生存曲線

データカットオフ日:[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日



（6）　^{18}F-FDG の集積

JHN002 試験での ^{18}F-FDG の集積を指標とした腫瘍縮小効果の頻度集計（PERCIST）を表 2.5- 11 に示した。

FAS の 21 例で、Day 90 の CMR、PMR、SMD、PMD 及び 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。FAS のうち扁平上皮癌の被験者 8 例（うち 1 例が測定未実施）では、それぞれ 1 例（12.5%）、2 例（25.0%）、1 例（12.5%）、2 例（25.0%）及び 2 例（25.0%）であった。FAS のうち非扁平上皮癌の被験者 13 例では、それぞれ 1 例（7.7%）、8 例（61.5%）、4 例（30.8%）であり、PMD 及び NE はいずれも 0 例であった。

PMD と判定された 2 例（いずれも扁平上皮癌）は、RECIST では Day 90 にて CR と判定されているが、^{18}F-FDG の集積において、新病変が確認されたため、PMD と判定された。
NE となった 2 例（扁平上皮癌）のうち、1 例は重篤な有害事象により測定未実施、もう 1 例は、画像中央判定委員会にて、当該被験者の画像評価を実施した際、撮像条件の一つである待機時間が治療前後で異なり、治療前の SUL peak が過大評価される可能性があることから、評価不能と判断された。

表 2.5- 11　^{18}F-FDG の集積を指標とした腫瘍縮小効果の頻度集計（PERCIST）（FAS）_ JHN002 試験

原疾患の組織型	解析対象例数	腫瘍縮小効果	Day 90又は中止時
合計	21	CMR	2 (9.5)
		PMR	10 (47.6)
		SMD	5 (23.8)
		PMD	2 (9.5)
		NE	2 (9.5)
局所再発頭頸部扁平上皮癌	8	CMR	1 (12.5)
		PMR	2 (25.0)
		SMD	1 (12.5)
		PMD	2 (25.0)
		NE	2 (25.0)
局所進行頭頸部非扁平上皮癌	11	CMR	1 (9.1)
		PMR	7 (63.6)
		SMD	3 (27.3)
		PMD	0 (0.0)
		NE	0 (0.0)
局所再発頭頸部非扁平上皮癌	2	CMR	0 (0.0)
		PMR	1 (50.0)
		SMD	1 (50.0)
		PMD	0 (0.0)
		NE	0 (0.0)
非扁平上皮癌小計	13	CMR	1 (7.7)
		PMR	8 (61.5)
		SMD	4 (30.8)
		PMD	0 (0.0)
		NE	0 (0.0)

(): %

（5.3.5.2-1　WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験　表 11.4-5 を再掲）

2.5.4.1.4　有効性まとめ

JHN002 試験で主要評価項目として設定した FAS の奏効率（CR 又は PR が認められた被験者の割合）は、Day 90 では 71.4%［95%信頼区間（以下、同様）：47.8%～88.7%］であり、期待値として設定した 50%を上回った。

ここで、頭頸部癌患者を対象とする既存薬の臨床試験結果を示す。再発・転移性の頭頸部扁平上皮癌を対象としたセツキシマブの EXTREME 試験 [12] における Cmab+ CDDP+5-FU 治療群及び対照群（CDDP+5-FU 治療群）の最良総合効果（CR 又は PR が 4 週間以上継続した被験者の割合）は 36%（29%～42%）及び 20%（15%～25%）であった。また、JHN002 試験と同様にプラチナ不応性の再発又は転移性頭頸部扁平上皮がん患者を対象とした PD-1 阻害薬ニボルマブの CheckMate-141 試験 [14] におけるニボルマブ群の奏効率は 13.3%（9.3%～18.3%）であった。なお、各試験における選択・除外基準を表 2.5- 12 に示した。各項目について試験間の差分を評価した結果、奏効率等の結果に影響する大きな違いはないと考えられる。

JHN002 試験は、単群の試験であるため、単純な比較はできないが、JHN002 試験で得られた奏効率の 95%信頼区間の下限値は他の試験結果を上回っており、本剤を用いた BNCT の有効性が示唆されたと考える。

また、副次評価項目に関しても、病勢コントロール率が EXTREME 試験 [12] の対照群の成績をを上回る等、本剤を用いた BNCT の有効性を支持する結果が得られた。

本剤を用いた BNCT の適応となる切除不能な局所再発扁平上皮癌患者は、2.5.1.3.6 に示したとおり、有効な治療方法が確立されていない。一方で、JHN002 試験で BNCT を施行した 21 例のうち局所再発頭頸部扁平上皮癌の患者 8 例全てが放射線治療歴を有していたが、BNCT 施行 90 日後の奏効率及び病勢コントロール率はそれぞれ 75.0%（34.9%～96.8%）、87.5%（47.3%～99.7%）であり、放射線治療歴を有する再発患者に対しても BNCT による局所制御が可能であったと考えられる。くわえて、切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌患者に対しては、確立された治療がなく、認可を目的とした医薬品の臨床試験も実施されていないのが現状である。JHN002 試験では、局所進行頭頸部非扁平上皮癌患者 11 例においても BNCT 施行後 90 日までの奏効率は 72.7%（39.0%～94.0%）であり、一定程度の局所制御が可能であったと考えられる。

JHN002 試験開始時には認可されていなかったニボルマブが使用可能な現在において、JHN002 試験における選択基準を満たす患者に対し、ニボルマブが治療の選択肢となり得るが、局所再発の場合、全身投与のリスクが高いこと、CheckMate-141 試験 [14] の奏効率が 13.3%（9.3%～18.3%）に留まること等を考慮すると、局所制御を主目的とする治療において本剤を用いた BNCT は治療の選択肢となり得ると考える。

以上より、「切除不能な局所再発頭頸部癌、切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌」に対して、本剤を用いた BNCT の有効性が示されたと考える。

また、局所制御により奏効が得られることの臨床的意義は「全生存期間への寄与」及び「QOL の向上」と考えられる。以下にその理由を示す。

（1）全生存期間への寄与

JHN002 試験における対象と同様に①切除不能、②局所、③進行/再発、④放射線治療歴ありの患者でかつほかに有効な治療選択肢がない患者を対象とした場合の奏効率の予後パラメータへの寄与を検討するために、類似対象に対する薬剤の第Ⅲ相無作為化臨床試験（RCT）の文献間比較を行った。対象とした文献はセツキシマブに関する ECOG 5397 試験成績[15]が公表された 2005 年以降の対照群を設定した無作為化比較試験の論文とし、サブグループ解析文献やレビュー文献のほか、検索趣旨に合致しない文献を除いた。該当した文献[12),14),16)~20)]から奏効率と全生存期間又は無増悪生存期間の間には相関性が認められており、奏効が得られることに臨床的意義があると考える。

（2）QOL の向上

頭頸部扁平上皮癌において局所再発の場合、実施可能な条件が整えば手術療法が選択されることがあるが、根治照射後の組織は線維化が進み重要臓器との癒着が強いため、完全切除が困難な場合が多い。さらに、手術創の治癒が遅延することもあり手術を行うこと自体のリスクが高い。また、患者の QOL の観点から、視覚、聴覚、嗅覚、味覚、摂食・嚥下機能、呼吸機能などといった重要な機能に対する影響は大きい。さらに、整容性への影響は、患者の日常生活、社会復帰を精神的に阻害するため、患者による手術拒否が 2 割程度存在するという報告がある[5)]。

頭頸部非扁平上皮癌においては、放射線治療や抗癌剤に対して抵抗性を示すことが多い。そのため、手術非適応症例に対しての根治的な治療法が存在しない。局所進行・再発の頭頸部非扁平上皮癌でも可能であれば手術療法が選択されるが、多くの場合手術不能であり、また、可能性があっても侵襲の大きな手術となるため、患者による手術拒否が 2 割程度存在するという報告がある[5)]。この場合も局所再発頭頸部扁平上皮癌と同様に、局所制御さえ可能であれば十分に QOL を保つことができるにもかかわらず、その手段が存在しないばかりに最善の支持療法となってしまうことも多い。

上述のような患者に対して局所制御が得られることにより QOL の向上が望める。

表 2.5- 12　各試験の選択・除外基準

JHN002 試験	EXTREME 試験 [12)]	CheckMate-141 試験 [14)]
〈対象疾患〉		
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	再発・転移性の頭頸部扁平上皮癌	再発又は転移性頭頸部扁平上皮がん
〈主な選択基準〉		
・同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者	・18 歳以上の患者	・18 歳以上の患者
・KPS が 60%以上の患者	・KPS が 70%以上の患者	・ECOG のパフォーマンスステータススコア（PS）が 0 または 1 の患者（0 から 5 までのスケール。数字が高いほどより高い障害を示す。）
・原発巣が組織学的に頭頸部癌であると確認された、以下のいずれかの条件を満たす切除不能な頭頸部癌患者 （1）局所再発扁平上皮癌 1）前治療完了後 6 か月以内に局所再発が認められた患者のうち、以下のいずれかの条件を満たす患者 ・前治療にて標準的なプラチナ製剤を含む同時化学放射線療法を施行した患者 ・前治療にて根治を目的としたプラチナ製剤を含む導入化学療法後に放射線治療を施行した患者 ・前治療にて単独での放射線療法を施行し、局所再発の治療としてプラチナ製剤の適用が困難な患者又は化学療法を拒絶する患者 ・前治療にてプラチナ製剤以外の化学療法剤又はセツキシマブを含む同時放射線療法を施行し、局所再発の治療としてプラチナ製剤の適用が困難な患者又は化学療法を拒絶する患者 2）放射線療法を含む集学的治療から 6 か月を超えて局所再発が認められた患者のうち、以下のいずれかの条件を満たす患者 ・再発治療として 1 レジメン（プラチナ製剤を含む）による治療中又は治療後に腫瘍の進行又は再発が認められた患者 ・プラチナ製剤の適用が困難な患者又は化学療法を拒絶する患者 （2）非扁平上皮癌 非扁平上皮癌患者では、前治療の有無及び種類を問わない	・組織学的または細胞学的に再発性または転移性の頭頸部扁平上皮癌の患者	・組織学的に、口腔、咽頭、または喉頭の頭頸部（転移性疾患を含む）の再発性扁平上皮癌と診断された根治治療不適の患者 ・補助療法としてプラチナ製剤を含む化学療法の最終施行後 6 か月以内の腫瘍の進行又は再発を認める患者
・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 RECIST　version 1.1」に基づく測定可能病変を有する患者	・CT 又は MRI によって二次元的に測定可能な少なくとも 1 つの病変を有する患者	・RECIST　version 1.1 に基づく測定可能病変を有する患者
・前放射線治療の条件が以下のいずれかを満たす患者 （1）局所再発扁平上皮癌 1）通常の放射線治療を受けた患者で、評価対象病変部位に 1 日 2 Gy 程度の分割照射で総線量 40 Gy 以上かつ 75 Gy 以下の治療を受けた患者 2）強度変調放射線治療、定位放射線治療等で治療を受けた患者で、1 日 2 Gy を超える場合には、総線量 40 Gy 以上かつ 75 Gy 以下に相当	・局所療法が不適当な患者	

JHN002 試験	EXTREME 試験 [12]	CheckMate-141 試験 [14]
する生物学的実効線量の治療を受けた患者 （2）非扁平上皮癌 1）前放射線治療歴がない患者 2）放射線治療を受けている場合には、総線量 75 Gy 以下に相当する生物学的実効線量の治療を受けた患者 ・評価対象病変部位に対する前放射線治療の最終照射日から BNCT 施行予定日まで 90 日以上が経過している患者。ただし、非扁平上皮癌で前放射線治療歴がない場合はこの限りではない		
・スクリーニング検査値が以下の基準を満たしている患者 （1）腎機能　血清クレアチニン：施設基準値上限 1.5 倍以下 （2）肝機能　AST（GOT）：施設基準値上限 5 倍以下 ALT（GPT）：施設基準値上限 5 倍以下 （3）ヘモグロビン量：　8.0 g/dL 以上 （4）血小板数：　80000/μL 以上 （5）白血球数：　2500/μL 以上 （6）好中球数：　1500/μL 以上 ・標準 12 誘導心電図検査で、臨床的に問題となる異常所見がない患者 ・胸部 X 線検査で、臨床的に問題となる異常所見がない患者	・十分な血液学的機能、腎機能、肝機能を有する患者	・十分な骨髄機能、腎機能、肝機能を有する患者
	・EGFR 発現の評価可能な腫瘍組織を有する患者	
主な除外基準		
・活動性の重複がん（同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん）を有する患者	・鼻咽頭癌	
・遠隔転移病変を有する患者		・活動性の脳転移を有する患者
・全身的治療を要する活動性の感染症を有する患者 ・重篤な合併症がある患者 ・フェニルケトン尿症の患者 ・遺伝性果糖不耐症の患者		・自己免疫疾患を有する患者 ・ヒト免疫不全ウイルス、B 型又は C 型肝炎ウイルス等の全身性免疫疾患を有している患者
・同意取得時に、対象病変部位に Grade 3 以上の症状が認められる患者 ・同意取得時に、Grade 3 以上の白内障症状が認められる患者 ・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 ・齲蝕が判明し、同意取得時点で口腔外科医師（または、歯科医師）により治療完了と判断されていない患者		
・BNCT 施行予定日から 4 週間以内（ニトロソウレア系薬剤又はマイトマイシン C を使用の場合は 6 週間以内）に抗悪性腫瘍薬が投与されていた患者 ・スクリーニング時の画像で、治験責任（分担）医師により想定された照射軸において、照射軸上の皮膚表面から 1.0～5.0 cm の範囲に粘膜が含まれないと判断された患者	・4 週間以内に手術又は放射線治療が施行された患者 ・全身化学療法が施行された患者。ただし試験登録 6 か月以上前に完了した局所進行性疾患に対する集学的治療の一部は除く ・他の抗癌療法が併用される患者	・T 細胞補助刺激経路又は免疫チェックポイント経路を標的とした前治療歴を有する患者

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　薬理学的分類に特徴的な有害作用

BNCT は ^{10}B を予め癌細胞に取り込ませた後、BNCT30 で照射し、低エネルギー中性子の相互作用により生じるα線（He 原子核）や反跳 Li 原子核の直接作用により抗腫瘍効果を発揮する治療であり、放射線生物学的作用による血液毒性（貧血、白血球減少、血小板減少、リンパ球数減少、好中球減少等）、非血液毒性［粘膜炎、口内乾燥、疲労、食欲不振、頭痛、耳痛、回転性めまい、悪心、嘔吐、血清アミラーゼ増加（S 型）等］の有害事象が懸念される。

2.5.5.2　国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験における安全性の概括評価

2.5.5.2.1　安全性の評価方法

本項では、主に有害事象による安全性の評価について述べる。なお、臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性の他の観察項目では、臨床的に重要な異常や変動がみられていない、又は有害事象として報告されているため、これらに関する分析は、有害事象に関する論述の中に含めることとした。

各試験において、安全性の評価方法に関する詳細は、「2.7.4　臨床的安全性の概要　表 2.7.4-2」に示した。なお、特定の有害事象をモニターするための特別な方法は用いていない。安全性は JHN001 試験及び JHN002 試験を基に、試験ごとに評価を行った。また、本邦での BNCT の頭頸部癌 62 例を対象とした安全性に関するレトロスペクティブ調査についても参考として引用した。

2.5.5.2.2　試験対象集団

安全性解析対象集団は、本剤が投与された又は BNCT が施行された被験者とし、JHN001 試験では 9 例（低線量群 6 例、高線量群 3 例）、JHN002 試験で 21 例であった。安全性解析対象から除外された症例はなかった。両試験の人口統計学的及び他の基準値の特性の詳細は「2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性」に示した。

2.5.5.2.3　曝露状況

JHN001 試験及び JHN002 試験の投与方法に関して表 2.5- 13 に示した。

表 2.5- 13　試験の投与方法

JHN001 試験	JHN002 試験
SPM-011 をボロファラン（^{10}B）として 200 mg/kg/h の投与速度で 2 時間点滴静注後、投与速度を 100 mg/kg/h に減速し 1 時間点滴静注した。減速投与中に BNCT30 による中性子照射を施行した。照射時間は最大 60 分間とした。	SPM-011 をボロファラン（^{10}B）として 200 mg/kg/h の投与速度で 2 時間点滴静注後、投与速度を 100 mg/kg/h に減速し、減速投与中に BNCT30 による中性子照射を施行した。照射終了と同時に SPM-011 の投与を終了した。

JHN001 試験では、上述の投与方法で投与し、BNCT30 により粘膜線量として 10 又は 12 Gy-Eq の中性子線を照射した。本剤の投与量は、全例で計画通り 500 mg/kg であった。

JHN002 試験では、上述の投与方法で投与し、BNCT30 により粘膜線量 12 Gy-Eq の中性子線を照射した。治験実施計画書に従い、いずれの被験者にも治験薬は 200 mg/kg/h の投与速度で約 2 時間（2 時間～2 時間 4 分）投与後、投与速度を 100 mg/kg/h に減速し、中性子を照射粘膜線量が 12 Gy-Eq に達するまで照射した。いずれの被験者も本剤の投与量は上述の投与方法を遵守し、最大 500 mg/kg の投与が行われ、粘膜線量 12 Gy-Eq が付与された。ただし 1 例のみ治験機器の不具合により、投与終了後も中性子線の照射を継続し、照射時間が 65 分となった。

JHN001 試験及び JHN002 試験の照射状況を表 2.5- 14 に示した。

表 2.5- 14　JHN001 試験及び JHN002 試験の照射状況一覧表

	JHN001 試験		JHN002 試験
SPM-011 投与量	500mg/kg		500mg/kg （最大）
照射線量	10 Gy-Eq 群 （低線量群）	12 Gy-Eq 群 （高線量群）	12 Gy-Eq 群
被験者数（例）	6	3	21

2.5.5.2.3.1　全般的な有害事象

JHN001試験（群ごと）及びJHN002試験について、発現率が5%以上の有害事象及び副作用の発現頻度を表2.5- 15～表2.5- 18に示した。また、JHN001試験（群ごと）及びJHN002試験について、有害事象発現例数、死亡例数、重篤な有害事象発現例数、Grade 3以上の有害事象発現例数及び本薬/BNCT施行中に治療中断に至った有害事象発現例数を以下に示した。

（1）JHN001試験の低線量群（10 Gy-Eq）

有害事象は6/6例（100.0%）に認められ、このうち、治験薬に関する副作用、治験機器に関する副作用及びBNCTに関する副作用は、いずれも6/6例（100.0%）に認められた。

安全性評価期間及びPSFU期間中（治験薬投与540日後まで）の死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は1/6例（16.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、嚥下障害1例（16.7%）であった。本事象は治験薬及び治験機器との因果関係は否定されたが、BNCTとの因果関係は否定されなかった。

Grade 3以上の有害事象は2/6例（33.3%）に認められた。認められたGrade 3以上の有害事象は、リンパ球数減少2例（33.3%）、貧血1例（16.7%）、嚥下障害（重篤な有害事象）1例（16.7%）、上部消化管出血1例（16.7%）、高カルシウム血症1例（16.7%）、低アルブミン血症1例（16.7%）、咽頭出血1例（16.7%）、咽頭の炎症1例（16.7%）、喉頭の炎症1例（16.7%）、高血圧1例（16.7%）であった。このうち、治験薬に関する副作用は認められず、治験機器に関する副作用は、咽頭の炎症1例、喉頭の炎症1例、BNCTに関する副作用は、リンパ球数減少2例、嚥下障害（重篤な有害事象）1例、咽頭の炎症1例、喉頭の炎症1例であった。

本薬/BNCT施行中に治療中断に至った有害事象は認められなかった。

（2）JHN001試験の高線量群（12 Gy-Eq）

有害事象は3/3例（100.0%）に認められ、このうち、治験薬に関する副作用及びBNCTに関する副作用はいずれも3/3例（100.0%）、治験機器に関する副作用は1/3例（33.3%）に認められた。

安全性評価期間及びPSFU期間中（治験薬投与540日後まで）の死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

Grade 3以上の有害事象は1/3例（33.3%）に認められた。認められたGrade 3以上の有害事象はリンパ球数減少1例（33.3%）であった。本事象は治験薬及び治験機器との因果関係は否定されたが、BNCTとの因果関係は否定されなかった。

本薬/BNCT施行中に治療中断に至った有害事象は認められなかった。

（3）JHN002試験（12 Gy-Eq）

有害事象は21/21例（100.0%）に認められ、このうち、治験薬に関する副作用は認められず、治験機器に関する副作用は1/21例（4.8%）、BNCTに関する副作用は21/21例（100.0%）に認められた。

後観察期間中（治験薬投与90日後まで）の死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は1/21例(4.8%)に認められた。認められた重篤な有害事象は脳膿瘍1例(4.8%)であった。本事象は治験薬及び治験機器との因果関係は否定されたが、BNCTとの因果関係は否定されなかった。

Grade 3以上の有害事象は18/21例（85.7%）に認められた。認められたGrade 3以上の有害事象は、アミラーゼ増加16例 (76.2%)、リンパ球減少症1例 (4.8%)、リンパ球数減少1例 (4.8%)、口内炎1例（4.8%）、脳膿瘍（重篤な有害事象）1例（4.8%）、放射線皮膚損傷1例（4.8%）であった。これらのGrade 3以上の有害事象はいずれも治験薬及び治験機器との因果関係は否定されたが、BNCTとの因果関係は否定されなかった。

本薬/BNCT施行中に治療中断に至った有害事象は認められなかった。

表 2.5- 15　群別の発現率 5%以上の有害事象の Grade 別 SOC・PT 別発現頻度（1/7）

器官別大分類 基本語		JHN001試験 (10 Gy-Eq)		JHN001試験 (12 Gy-Eq)		JHN 002試験 (12 Gy-Eq)	
		6		3		21	
		全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
全体		6 (100.0)	2 (33.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	21 (100.0)	18 (85.7)
血液およびリンパ系障害		2 (33.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (9.5)	1 (4.8)
	貧血	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性頻脈	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害		2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	6 (28.6)	0 (0.0)
	伝音難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳出血	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
	回転性めまい	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
眼障害		2 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	5 (23.8)	0 (0.0)
	白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涙増加	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.5- 15　群別の発現率 5%以上の有害事象の Grade 別 SOC・PT 別発現頻度（2/7）

器官別大分類 基本語		JHN 001試験 (10 Gy-Eq)		JHN 001試験 (12 Gy-Eq)		JHN 002試験 (12 Gy-Eq)	
		6		3		21	
		全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
胃腸障害		5 (83.3)	1 (16.7)	3 (100.0)	0 (0.0)	21 (100.0)	1 (4.8)
	腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
	腹部膨満	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口唇炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	0 (0.0)
	齲歯	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
	口内乾燥	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嚥下障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	17 (81.0)	0 (0.0)
	口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	唾液腺痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
	口内炎	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	13 (61.9)	1 (4.8)
	上部消化管出血	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	10 (47.6)	0 (0.0)
	唾液管の炎症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.5- 15　群別の発現率 5%以上の有害事象の Grade 別 SOC・PT 別発現頻度（3/7）

器官別大分類 基本語		JHN 001試験 (10 Gy-Eq)		JHN 001試験 (12 Gy-Eq)		JHN 002試験 (12 Gy-Eq)	
		6		3		21	
		全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		6 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	18 (85.7)	0 (0.0)
	適用部位紅斑	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面浮腫	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
	顔面痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
	疲労	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	倦怠感	6 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	9 (42.9)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (42.9)	0 (0.0)
	限局性浮腫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能異常	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		5 (83.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	19 (90.5)	1 (4.8)
	蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	0 (0.0)
	結膜炎	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	7 (33.3)	0 (0.0)
	膀胱炎	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
	外耳蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
	中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	耳下腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	14 (66.7)	0 (0.0)
	唾液腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (33.3)	0 (0.0)
	皮膚感染	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.5- 15　群別の発現率 5%以上の有害事象の Grade 別 SOC・PT 別発現頻度（4/7）

器官別大分類 基本語		JHN 001試験 (10 Gy-Eq)		JHN 001試験 (12 Gy-Eq)		JHN 002試験 (12 Gy-Eq)	
		6		3		21	
		全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症		3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (47.6)	1 (4.8)
	転倒	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	放射線皮膚損傷	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (42.9)	1 (4.8)
臨床検査		6 (100.0)	2 (33.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	20 (95.2)	17 (81.0)
	アミラーゼ増加	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	18 (85.7)	16 (76.2)
	血中コレステロール増加	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中プロラクチン異常	5 (83.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	6 (28.6)	0 (0.0)
	血中プロラクチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (28.6)	0 (0.0)
	Ｃ－反応性蛋白増加	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	フィブリンＤダイマー増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	リンパ球数減少	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (9.5)	1 (4.8)
	好中球数減少	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球数増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数減少	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	0 (0.0)
	尿中結晶	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中ケトン体陽性	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿量減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.5- 15　群別の発現率 5%以上の有害事象の Grade 別 SOC・PT 別発現頻度（5/7）

器官別大分類 基本語		JHN 001試験 (10 Gy-Eq)		JHN 001試験 (12 Gy-Eq)		JHN 002試験 (12 Gy-Eq)	
		6		3		21	
		全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数(%)	例数(%)	例数 (%)
代謝および栄養障害		6 (100.0)	1 (16.7)	3 (100.0)	0 (0.0)	14 (66.7)	0 (0.0)
	脱水	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高カルシウム血症	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	4 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低アルブミン血症	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低カリウム血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	14 (66.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	6 (28.6)	0 (0.0)
	筋骨格痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
	顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	開口障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害		4 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	18 (85.7)	0 (0.0)
	味覚異常	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	15 (71.4)	0 (0.0)
	頭痛	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	4 (19.0)	0 (0.0)
	過眠症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
精神障害		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
	うつ病	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)

表 2.5- 15　群別の発現率 5%以上の有害事象の Grade 別 SOC・PT 別発現頻度（6/7）

器官別大分類 基本語		JHN 001試験 (10 Gy-Eq)		JHN 001試験 (12 Gy-Eq)		JHN 002試験 (12 Gy-Eq)	
		6		3		21	
		全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数(%)	例数(%)	例数 (%)
腎および尿路障害		6 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	血尿	6 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	神経因性膀胱	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蛋白尿	3 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿異常	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非感染性膀胱炎	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (50.0)	1 (16.7)	3 (100.0)	0 (0.0)	12 (57.1)	0 (0.0)
	誤嚥	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	4 (19.0)	0 (0.0)
	しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	喉頭浮腫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭出血	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸水	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭の炎症	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
	喉頭の炎症	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管の炎症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)

表 2.5- 15　群別の発現率 5%以上の有害事象の Grade 別 SOC・PT 別発現頻度（7/7）

器官別大分類 基本語		JHN 001試験 (10 Gy-Eq)		JHN 001試験 (12 Gy-Eq)		JHN 002試験 (12 Gy-Eq)	
		6		3		21	
		全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
		例数 (%)	例数(%)	例数(%)	例数 (%)	例数(%)	例数 (%)
皮膚および皮下組織障害		6 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	19 (90.5)	0 (0.0)
	脱毛症	6 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	19 (90.5)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多毛症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	0 (0.0)
血管障害		4 (66.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	4 (66.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低血圧	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1

JHN002 試験：MedDRA/J Ver.19.0）

表 2.5- 16　群別の発現率 5%以上の治験薬に関する副作用の Grade 別 SOC・PT 別発現頻度

器官別大分類 基本語		JHN 001試験 (10 Gy-Eq)		JHN 001試験 (12 Gy-Eq)		JHN 002試験 (12 Gy-Eq)	
		6		3		21	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
全体		6 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中プロラクチン異常	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中結晶	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿量減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害		6 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血尿	6 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蛋白尿	3 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿異常	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非感染性膀胱炎	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1
JHN002 試験：MedDRA/J Ver.19.0）

表 2.5- 17　群別の発現率 5%以上の治験機器に関する副作用の Grade 別 SOC・PT 別発現頻度

器官別大分類 基本語		JHN 001試験 (10 Gy-Eq)		JHN 001試験 (12 Gy-Eq)		JHN 002試験 (12 Gy-Eq)	
		6		3		21	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
全体		6 (100.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
	疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中プロラクチン異常	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭の炎症	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喉頭の炎症	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱毛症	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1
JHN002 試験：MedDRA/J Ver.19.0）

表 2.5- 18　群別の発現率 5%以上の BNCT における副作用の Grade 別 SOC･PT 別発現頻度
（1/4）

器官別大分類 基本語		JHN 001試験 (10 Gy-Eq)		JHN 001試験 (12 Gy-Eq)		JHN 002試験 (12 Gy-Eq)	
		6		3		21	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
		例数 (%)	例数(%)	例数 (%)	例数(%)	例数(%)	例数 (%)
全体		6 (100.0)	2 (33.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	21 (100.0)	18 (85.7)
耳および迷路障害		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	5 (23.8)	0 (0.0)
	伝音難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
眼障害		2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	5 (23.8)	0 (0.0)
	白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涙増加	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害		5 (83.3)	1 (16.7)	3 (100.0)	0 (0.0)	20 (95.2)	1 (4.8)
	腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
	口唇炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	口内乾燥	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嚥下障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	17 (81.0)	0 (0.0)
	口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	唾液腺痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
	口内炎	3 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	13 (61.9)	1 (4.8)
	嘔吐	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	10 (47.6)	0 (0.0)
	唾液管の炎症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.5- 18　群別の発現率 5%以上の BNCT における副作用の Grade 別 SOC･PT 別発現頻度
（2/4）

器官別大分類		JHN 001試験 (10 Gy-Eq)		JHN 001試験 (12 Gy-Eq)		JHN 002試験 (12 Gy-Eq)	
基本語		6		3		21	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		6 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	17 (81.0)	0 (0.0)
	適用部位紅斑	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面浮腫	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
	顔面痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
	疲労	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	倦怠感	6 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	9 (42.9)	0 (0.0)
	疼痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (42.9)	0 (0.0)
	限局性浮腫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		1 (16.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	19 (90.5)	1 (4.8)
	蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	0 (0.0)
	結膜炎	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	7 (33.3)	0 (0.0)
	外耳蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
	中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	耳下腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	14 (66.7)	0 (0.0)
	唾液腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (33.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (42.9)	1 (4.8)
	放射線皮膚損傷	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (42.9)	1 (4.8)

表 2.5- 18　群別の発現率 5%以上の BNCT における副作用の Grade 別 SOC・PT 別発現頻度
（3/4）

器官別大分類 基本語		JHN 001試験 (10 Gy-Eq)		JHN 001試験 (12 Gy-Eq)		JHN 002試験 (12 Gy-Eq)	
		6		3		21	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
臨床検査		6 (100.0)	2 (33.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	20 (95.2)	17 (81.0)
	アミラーゼ増加	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	18 (85.7)	16 (76.2)
	血中プロラクチン異常	5 (83.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	6 (28.6)	0 (0.0)
	血中プロラクチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (28.6)	0 (0.0)
	Ｃ－反応性蛋白増加	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	フィブリンＤダイマー増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	リンパ球数減少	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (9.5)	1 (4.8)
	好中球数減少	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球数増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数減少	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
	尿中結晶	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿量減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		5 (83.3)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	14 (66.7)	0 (0.0)
	脱水	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	14 (66.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (28.6)	0 (0.0)
	筋骨格痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
	顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	開口障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)

表 2.5- 18　群別の発現率 5%以上の BNCT における副作用の Grade 別 SOC･PT 別発現頻度
（4/4）

器官別大分類 基本語		JHN 001試験 (10 Gy-Eq)		JHN 001試験 (12 Gy-Eq)		JHN 002試験 (12 Gy-Eq)	
		6		3		21	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
		例数（%）	例数(%)	例数 (%)	例数(%)	例数(%)	例数 (%)
神経系障害		2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	16 (76.2)	0 (0.0)
	味覚異常	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	15 (71.4)	0 (0.0)
	頭痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
	顔面不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害		2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
	血尿	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (33.3)	1 (16.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	10 (47.6)	0 (0.0)
	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	0 (0.0)
	喉頭浮腫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭の炎症	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
	喉頭の炎症	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		6 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	19 (90.5)	0 (0.0)
	脱毛症	6 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	19 (90.5)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	0 (0.0)

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1
JHN002 試験：MedDRA/J Ver.19. 0）

2.5.5.2.3.2　比較的よく見られる有害事象

JHN001 試験又は JHN002 試験で 10%以上に発現した有害事象及び治験薬、治験機器及び BNCT に関する副作用の発現率を各々表 2.5- 19、表 2.5- 20、表 2.5- 21 及び表 2.5- 22 に示した。

有害事象に関して、両試験で 10%以上（JHN001 試験は 2 例以上）に発現した有害事象は「便秘」、「悪心」、「口内炎」、「嘔吐」、「倦怠感」、「結膜炎」、「放射線皮膚損傷」、「アミラーゼ増加」、「血中プロラクチン異常」、「食欲減退」、「味覚異常」、「頭痛」、「鼻出血」、「咽頭の炎症」及び「脱毛症」であった。

治験薬及び治験機器に関する副作用に関して、両試験で 10%以上（JHN001 試験は 2 例以上）に発現した有害事象はなかった。

BNCT に関する副作用に関して、両試験で 10%以上（JHN001 試験は 2 例以上）に発現した事象は「悪心」、「口内炎」、「嘔吐」、「倦怠感」、「結膜炎」、「放射線皮膚損傷」、「アミラーゼ増加」、「血中プロラクチン異常」、「食欲減退」、「味覚異常」、「咽頭の炎症」及び「脱毛症」であった。

JHN001 試験の治験薬に関する副作用では、「血尿」等の腎及び尿路障害が認められているが、上述した両試験で 10%以上（JHN001 試験は 2 例以上）に発現した治験薬に関する副作用には該当していない。この理由は、JHN001 試験では薬物動態測定のために蓄尿をしており BNCT 施行前のハイドレーション等の併用を禁止としていたが、JHN002 試験では治験実施計画書に併用可能療法として BNCT 施行後から必要に応じて、輸液を用いた水分負荷（ハイドレーション）を行うことを記載した。そのため、被験者に輸液や経口摂取等により水分が負荷され、発現が減少したと推測した。

BNCT に関する副作用は一般的な放射線障害や照射部位に依存する事象が認められた。

また、JHN001 試験及び JHN002 試験の有害事象、治験薬に関する副作用、治験機器に関する副作用及び BNCT に関する副作用の発現時期別発現件数を表 2.5- 23、表 2.5- 24、表 2.5- 25 及び表 2.5- 26 に示した。

有害事象は 528 件に認められた。発現時期別では BNCT 施行日～1 週間に 378 件、1 週間～2 週間に 47 件、2 週間～1 か月に 42 件、1～2 か月に 24 件、2～3 か月に 12 件、3～6 か月に 10 件、6～9 か月に 4 件、9～12 か月に 4 件、12 か月以降に 7 件で、BNCT 施行～1 週間に多く発現が認められた。BNCT 施行日～1 週間で最も頻度が高かった事象は、24 件の「アミラーゼ増加」、次いで 23 件の「悪心」、19 件の「食欲減退」、16 件の「倦怠感」、14 件の「耳下腺炎」、12 件の「嘔吐」、「血中プロラクチン異常」及び「味覚異常」、11 件の「血尿」、10 件の「口内炎」及び「結膜炎」、8 件の「放射線皮膚損傷」、7 件の「顔面浮腫」、「唾液腺炎」及び「リンパ球数減少」、6 件の「便秘」、「C-反応性蛋白増加」、「低アルブミン血症」及び「頭痛」、5 件の「発熱」、「白血球数増加」及び「咽頭の炎症」、4 件の「蜂巣炎」、「血中プロラクチン増加」、「高血糖」、「蛋白尿」及び「顔面腫脹」、3 件の「貧血」、「耳痛」、「腹部不快感」、「下痢」、「唾液腺痛」、「適用部位紅斑」、「外耳炎」、「フィブリン D ダイマー増加」、「低ナトリウム血症」、「頚部痛」、「尿異常」及び「喉頭の炎症」であった。1 週間～2 週間で最も頻度

が高かった事象は、13 件の「脱毛症」で、次いで 6 件の「口内炎」、4 件の「味覚異常」及び「鼻出血」、3 件の「放射線皮膚損傷」、2 件の「倦怠感」、「血中プロラクチン増加」及び「不眠症」であった。2 週間～1 か月で最も頻度が高かった事象は、12 件の「脱毛症」、次いで 3 件の「鼻出血」であった。1～2 か月以降で 3 件以上の発現を認めた事象はなかった。

治験薬に関する副作用は 25 件に認められた。発現時期別では全件 BNCT 施行日～1 週間に認められた。最も頻度が高かった事象は、9 件の「血尿」、次いで 4 件の「蛋白尿」、3 件の「尿異常」であった。

治験機器に関する副作用は 9 件に認められた。発現時期別では BNCT 施行日～1 週間に 6 件、1 週間～2 週間に 2 件、2 週間～1 か月に 1 件、1～2 か月以降は認められなかった。BNCT 施行日～1 週間は全て 1 件であった。各期間で 3 件以上の発現を認めた事象はなかった。

BNCT に関する副作用は 401 件に認められた。発現時期別では BNCT 施行日～1 週間に 314 件、1 週間～2 週間に 42 件、2 週間～1 か月に 31 件、1～2 か月に 7 件、2～3 か月に 4 件、3～6 か月に 1 件、6～9 か月及び 9～12 か月は発現なし、12 か月以降に 2 件であった。BNCT 施行日～1 週間で最も頻度が高かった事象は、24 件の「アミラーゼ増加」、次いで 22 件の「悪心」、19 件の「食欲減退」、16 件の「倦怠感」、14 件の「耳下腺炎」、12 件の「嘔吐」、「血中プロラクチン異常」及び「味覚異常」、10 件の「口内炎」、9 件の「口渇」及び「結膜炎」、8 件の「放射線皮膚損傷」、7 件の「顔面浮腫」、「唾液腺炎」及び「リンパ球数減少」、6 件の「C-反応性蛋白増加」、5 件の「咽頭の炎症」、4 件の「発熱」、「蜂巣炎」、「血中プロラクチン増加」、「白血球数増加」、「血尿」及び「顔面腫脹」、3 件の「耳痛」、「腹部不快感」、「唾液腺痛」、「適用部位紅斑」、「外耳炎」、「フィブリン D ダイマー増加」、「低アルブミン血症」、「頚部痛」及び「喉頭の炎症」であった。1 週間～2 週間で最も頻度が高かった事象は、13 件の「脱毛症」、次いで 6 件の「口内炎」、4 件の「味覚異常」、3 件の「放射線皮膚損傷」及び「鼻出血」であった。2 週間～1 か月で最も頻度が高かった事象は、12 件の「脱毛症」であった。1～2 か月以降で 3 件以上の発現を認めた事象はなかった。

全 528 件の有害事象のうち、467 件が BNCT 施行後 1 か月以内に発現しており、本剤を用いた BNCT 施行後に認められる有害事象の多くは急性期に認められると考えた。

また、BNCT 施行後 1 週間以内に胃腸障害等の事象を多く認めており、施行直後は注意が必要である。1 週目以降で多く発現が認められた副作用は「脱毛症」であった。

BNCT 施行後 3 か月以降に新たに発現した有害事象は 25 件であり、うち BNCT の副作用と判断されたのは 2 件（「伝音難聴」、「味覚異常」）のみであった。これらはいずれも照射野内で生じた事象と考えられ、他の放射線治療同様に照射野内の晩期障害にも留意する必要はある。ただし、程度はいずれも Grade 2 以下であり、臨床的には忍容可能な程度であった。

表 2.5- 19　JHN001 試験又は JHN002 試験で 10%以上に発現した有害事象の発現頻度（1/2）

	JHN001試験				JHN002試験	
	安全性評価期間※1		PSFU期間※1			
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
解析対象例数	9		7		21	
全体	9	100.0	3	42.9	21	100.0
貧血	3	33.3	0	0.0	0	0.0
耳痛	0	0.0	0	0.0	3	14.3
流涙増加	3	33.3	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	0	0.0	0	0.0	3	14.3
便秘	2	22.2	1	14.3	5	23.8
下痢	0	0.0	0	0.0	3	14.3
口内乾燥	2	22.2	0	0.0	0	0.0
悪心	5	55.6	2	28.6	17	81.0
唾液腺痛	0	0.0	0	0.0	3	14.3
口内炎	4	44.4	1	14.3	13	61.9
嘔吐	2	22.2	0	0.0	10	47.6
唾液管の炎症	2	22.2	0	0.0	0	0.0
適用部位紅斑	3	33.3	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	6	66.7	0	0.0	1	4.8
インフルエンザ様疾患	2	22.2	1	14.3	0	0.0
倦怠感	8	88.9	0	0.0	9	42.9
疼痛	2	22.2	1	14.3	0	0.0
発熱	3	33.3	0	0.0	2	9.5
口渇	0	0.0	0	0.0	9	42.9
蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	4	19.0
結膜炎	4	44.4	0	0.0	7	33.3
膀胱炎	2	22.2	0	0.0	1	4.8
外耳炎	1	11.1	0	0.0	3	14.3
耳下腺炎	1	11.1	0	0.0	14	66.7
唾液腺炎	0	0.0	0	0.0	7	33.3
放射線皮膚損傷	3	33.3	0	0.0	9	42.9
アミラーゼ増加	6	66.7	0	0.0	18	85.7
血中コレステロール増加	2	22.2	0	0.0	0	0.0
血中プロラクチン異常	7	77.8	0	0.0	6	28.6
血中プロラクチン増加	0	0.0	0	0.0	6	28.6
Ｃ－反応性蛋白増加	6	66.7	1	14.3	0	0.0
白血球数増加	1	11.1	0	0.0	4	19.0
リンパ球数減少	5	55.6	0	0.0	2	9.5
好中球数減少	2	22.2	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	2	22.2	0	0.0	0	0.0
尿中結晶	2	22.2	0	0.0	0	0.0
尿中ケトン体陽性	2	22.2	0	0.0	0	0.0

※1：安全性評価期間及びPSFU期間で新たに発現した事象のうち、2例以上に発現した事象

表 2.5- 19　JHN001 試験又は JHN002 試験で 10%以上に発現した有害事象の発現頻度（2/2）

	JHN001試験				JHN002試験	
	安全性評価期間※1		PSFU期間※1			
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
解析対象例数	9		7		21	
全体	9	100.0	5	71.4	21	100.0
脱水	2	22.2	0	0.0	0	0.0
高血糖	4	44.4	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	3	33.3	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	6	66.7	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	3	33.3	0	0.0	0	0.0
食欲減退	6	66.7	0	0.0	14	66.7
頚部痛	0	0.0	0	0.0	3	14.3
味覚異常	2	22.2	1	14.3	15	71.4
頭痛	3	33.3	1	14.3	4	19.0
血尿	9	100.0	0	0.0	2	9.5
蛋白尿	4	44.4	0	0.0	0	0.0
尿異常	3	33.3	0	0.0	0	0.0
尿路痛	2	22.2	0	0.0	0	0.0
非感染性膀胱炎	2	22.2	0	0.0	0	0.0
鼻出血	2	22.2	0	0.0	4	19.0
咽頭の炎症	3	33.3	0	0.0	3	14.3
喉頭の炎症	4	44.4	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0.0	3	14.3
脱毛症	8	88.9	0	0.0	19	90.5
皮膚乾燥	2	22.2	0	0.0	0	0.0
顔面腫脹	0	0.0	0	0.0	4	19.0
高血圧	4	44.4	0	0.0	0	0.0

JHN001試験：MedDRA/J Version 18.1

JHN002試験：MedDRA/J Version 19.0

※1：安全性評価期間及びPSFU期間で新たに発現した事象のうち、2例以上に発現した事象

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1、JHN002 試験：MedDRA/J Ver.19.0）

（5.3.3.2-1　WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験　表 1.12.2-2

5.3.3.2-2　WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験　付録 16.2.7-1

5.3.5.2-1　WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験　表 12.2-9 を一部改変）

表 2.5- 20　JHN001 試験又は JHN002 試験で 10%以上に発現した副作用（治験薬）の発現頻度

	JHN001試験				JHN002試験	
	安全性評価期間※1		PSFU期間※1			
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
解析対象例数	9		7		21	
全体	9	100.0	0	0.0	0	0.0
血中プロラクチン異常	2	22.2	0	0.0	0	0.0
尿中結晶	2	22.2	0	0.0	0	0.0
血尿	9	100.0	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	4	44.4	0	0.0	0	0.0
尿異常	3	33.3	0	0.0	0	0.0
非感染性膀胱炎	2	22.2	0	0.0	0	0.0

JHN001試験：MedDRA/J Version 18.1

JHN002試験：MedDRA/J Version 19.0

※1：安全性評価期間及びPSFU期間で新たに発現した事象のうち、2例以上に発現した事象

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1、JHN002 試験：MedDRA/J Ver.19.0）

（5.3.3.2-1　WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験　表 1.12.2-6

5.3.3.2-2　WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験　付録 16.2.7-1

5.3.5.2-1　WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験　表 12.2-10 を一部改変）

表 2.5- 21　JHN001 試験又は JHN002 試験で 10%以上に発現した副作用（治験機器）の発現頻度

	JHN001試験				JHN002試験	
	安全性評価期間※1		PSFU期間※1			
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
解析対象例数	9		7		21	
全体	7	77.8	0	0.0	1	4.8
脱毛症	3	33.3	0	0.0	0	0.0

JHN001試験：MedDRA/J Version 18.1

JHN002試験：MedDRA/J Version 19.0

※1：安全性評価期間及びPSFU期間で新たに発現した事象のうち、2例以上に発現した事象

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1、JHN002 試験：MedDRA/J Ver.19.0）

（5.3.3.2-1　WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験　表 1.12.2-7

5.3.3.2-2　WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験　付録 16.2.7-2

5.3.5.2-1　WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験　表 12.2-11 を一部改変）

表 2.5- 22　JHN001 試験又は JHN002 試験で 10%以上に発現した副作用（BNCT）の発現頻度（1/2）

	JHN001試験				JHN002試験	
	安全性評価期間※1		PSFU期間※1			
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
解析対象例数	9		7		21	
全体	9	100.0	1	14.3	21	100.0
耳痛	0	0.0	0	0.0	3	14.3
流涙増加	3	33.3	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	0	0.0	0	0.0	3	14.3
口内乾燥	2	22.2	0	0.0	0	0.0
悪心	5	55.6	0	0.0	17	81.0
唾液腺痛	0	0.0	0	0.0	3	14.3
口内炎	4	44.4	0	0.0	13	61.9
嘔吐	2	22.2	0	0.0	10	47.6
唾液管の炎症	2	22.2	0	0.0	0	0.0
適用部位紅斑	3	33.3	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	6	66.7	0	0.0	1	4.8
倦怠感	8	88.9	0	0.0	9	42.9
発熱	2	22.2	0	0.0	2	9.5
口渇	0	0.0	0	0.0	9	42.9
蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	4	19.0
結膜炎	3	33.3	0	0.0	7	33.3
外耳炎	1	11.1	0	0.0	3	14.3
耳下腺炎	1	11.1	0	0.0	14	66.7
唾液腺炎	0	0.0	0	0.0	7	33.3
放射線皮膚損傷	3	33.3	0	0.0	9	42.9

※1：安全性評価期間及びPSFU期間で新たに発現した事象のうち、2例以上に発現した事象

表 2.5- 22　JHN001 試験又は JHN002 試験で 10%以上に発現した副作用（BNCT）の発現頻度（2/2）

	JHN001試験				JHN002試験	
	安全性評価期間※1		PSFU期間※1			
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
解析対象例数	9		7		21	
全体	9	100.0	1	14.3	21	100.0
アミラーゼ増加	6	66.7	0	0.0	18	85.7
血中プロラクチン異常	7	77.8	0	0.0	6	28.6
血中プロラクチン増加	0	0.0	0	0.0	6	28.6
Ｃ－反応性蛋白増加	6	66.7	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	1	11.1	0	0.0	3	14.3
リンパ球数減少	5	55.6	0	0.0	2	9.5
好中球数減少	2	22.2	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	2	22.2	0	0.0	0	0.0
脱水	2	22.2	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	3	33.3	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	2	22.2	0	0.0	0	0.0
食欲減退	6	66.7	0	0.0	14	66.7
頚部痛	0	0.0	0	0.0	3	14.3
味覚異常	2	22.2	1	14.3	15	71.4
頭痛	2	22.2	0	0.0	1	4.8
血尿	2	22.2	0	0.0	2	9.5
鼻出血	0	0.0	0	0.0	4	19.0
咽頭の炎症	3	33.3	0	0.0	3	14.3
喉頭の炎症	4	44.4	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0.0	3	14.3
脱毛症	8	88.9	0	0.0	19	90.5
皮膚乾燥	1	11.1	0	0.0	0	0.0
顔面腫脹	0	0.0	0	0.0	4	19.0

JHN001試験：MedDRA/J Version 18.1

JHN002試験：MedDRA/J Version 19.0

※1：安全性評価期間及びPSFU期間で新たに発現した事象のうち、2例以上に発現した事象

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1 JHN002 試験：MedDRA/J Ver.19.0）

（5.3.3.2-1　WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験　表 1.12.2-8

5.3.3.2-2　WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験　付録 16.2.7-1

5.3.5.2-1　WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験　表 12.2-12 を一部改変）

表 2.5- 23　有害事象の発現時期別発現件数_JHN001 試験及び JHN002 試験（1/3）

	BNCT施行日～1週間	1週間～2週間	2週間～1ヶ月	1～2ヶ月	2～3ヶ月	3～6ヶ月	6～9ヶ月	9～12ヶ月	12ヶ月以降
器官別大分類 基本語	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数
対象例数	30	30	30	30	29	28	2	2	1
全体	378	47	42	24	12	10	4	4	7
血液およびリンパ系障害	4	0	1	1	0	0	0	0	0
貧血	3	0	0	1	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	5	0	0	2	1	0	0	0	1
伝音難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	1
耳出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0
耳痛	3	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	2	0	0	0	1	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	1	0	0	0	0	0
眼障害	5	2	1	1	0	1	0	1	1
白内障	0	0	0	1	0	1	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	0	1	1
眼乾燥	0	1	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1	1	1	0	0	0	0	0	0
涙器障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	66	9	5	2	2	1	1	2	1
腹部不快感	3	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	1	0	0	0	0	0	0
口唇炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	6	0	0	1	0	1	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	1	0	0	0	0
下痢	3	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	1	1	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1	0	0
歯肉痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	23	1	1	0	0	0	0	1	1
嚥下痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺痛	3	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	10	6	1	0	1	0	0	1	0
顎下腺腫大	1	0	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0
嘔吐	12	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液管の炎症	0	1	1	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	50	2	1	2	0	2	0	0	0
適用部位紅斑	3	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	7	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面痛	2	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	2	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1	0	0	1	0	1	0	0	0
倦怠感	16	2	1	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	2	0	0	0	0	1	0	0	0
発熱	5	0	0	0	0	0	0	0	0
腫脹	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	9	0	0	0	0	0	0	0	0
潰瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.5- 23　有害事象の発現時期別発現件数_JHN001 試験及び JHN002 試験（2/3）

	BNCT施行日～1週間	1週間～2週間	2週間～1ヶ月	1～2ヶ月	2～3ヶ月	3～6ヶ月	6～9ヶ月	9～12ヶ月	12ヶ月以降
器官別大分類	発現	発現	発現	発現	発現	発現	発現	発現	発現
基本語	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数
肝胆道系障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	1	0	0	0	0	0
対象例数	30	30	30	30	29	28	2	2	1
感染症および寄生虫症	45	1	4	1	1	0	0	1	0
脳膿瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0
蜂巣炎	4	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	10	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	2	0	1	0	0	0	0	0	0
外耳蜂巣炎	2	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	3	0	1	0	0	0	0	0	0
中耳炎	1	0	1	0	0	0	0	0	0
耳下腺炎	14	0	0	0	1	0	0	0	0
唾液腺炎	7	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	1	0	0	0	0	1	0
傷害、中毒および処置合併症	8	3	1	2	1	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	1	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	1	0	0	0	0	0
放射線皮膚損傷	8	3	1	0	0	0	0	0	0
放射線脱毛症	0	0	0	1	0	0	0	0	0
臨床検査	74	4	4	1	1	4	0	0	0
アミラーゼ増加	24	0	1	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1	0	1	0	0	0	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血中プロラクチン異常	12	1	1	0	0	1	0	0	0
血中プロラクチン増加	4	2	0	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	6	0	0	0	0	2	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	3	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	7	1	1	1	0	0	0	0	0
好中球数減少	2	0	0	0	1	0	0	0	0
好中球数増加	1	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	1	0	0	0
体重増加	1	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	2	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	5	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中結晶	2	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	2	0	0	0	0	0	0	0	0
尿量減少	1	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	36	2	0	1	2	1	0	0	0
脱水	2	0	0	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	1	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	4	0	0	1	0	1	0	0	0
高トリグリセリド血症	1	0	0	0	2	0	0	0	0
低アルブミン血症	6	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1	0	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	3	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	19	1	0	0	0	0	0	0	0

表 2.5- 23　有害事象の発現時期別発現件数_JHN001 試験及び JHN002 試験（3/3）

	BNCT施行日～1週間	1週間～2週間	2週間～1ヶ月	1～2ヶ月	2～3ヶ月	3～6ヶ月	6～9ヶ月	9～12ヶ月	12ヶ月以降
器官別大分類	発現	発現	発現	発現	発現	発現	発現	発現	発現
基本語	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数
筋骨格系および結合組織障害	8	0	0	1	1	0	0	0	1
筋骨格痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	3	0	0	0	0	0	0	0	0
顎痛	2	0	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群	0	0	0	0	1	0	0	0	0
開口障害	2	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	1	0	0	0	0	1
神経系障害	21	4	4	1	0	0	0	0	2
浮動性めまい	0	0	0	1	0	0	0	0	0
味覚異常	12	4	1	0	0	0	0	0	1
頭痛	6	0	2	0	0	0	0	0	1
過眠症	0	0	1	0	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	1	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面不全麻痺	2	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	2	0	1	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	1	0	0	0	0	0
不眠症	0	2	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	24	0	1	1	0	0	0	0	0
排尿困難	2	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	11	0	1	0	0	0	0	0	0
神経因性膀胱	0	0	0	1	0	0	0	0	0
蛋白尿	4	0	0	0	0	0	0	0	0
尿異常	3	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路痛	2	0	0	0	0	0	0	0	0
非感染性膀胱炎	2	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19	5	7	1	2	0	3	0	1
誤嚥	0	0	0	0	0	0	1	0	0
咳嗽	1	0	0	0	0	0	1	0	0
発声障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1	4	3	1	0	0	0	0	0
しゃっくり	2	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻の炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胸水	1	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肺腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	1
咽頭の炎症	5	0	1	0	1	0	0	0	0
喉頭の炎症	3	0	2	0	0	0	0	0	0
気管の炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	0
口腔咽頭痛	2	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	10	13	13	3	0	0	0	0	0
脱毛症	0	13	12	2	0	0	0	0	0
皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0
薬疹	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1	0	0	1	0	0	0	0	0
紅斑	1	0	0	0	0	0	0	0	0
多毛症	0	0	1	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	4	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	2	0	0	2	1	1	0	0	0
高血圧	2	0	0	1	1	1	0	0	0
低血圧	0	0	0	1	0	0	0	0	0

（JHN001 試験：MedDRA/J Version 18.1
JHN002 試験：MedDRA/J Version 19.0）

表 2.5- 24　治験薬に関する副作用の発現時期別発現件数_JHN001 試験及び JHN002 試験

	BNCT施行日～1週間	1週間～2週間	2週間～1ヶ月	1～2ヶ月	2～3ヶ月	3～6ヶ月	6～9ヶ月	9～12ヶ月	12ヶ月以降
器官別大分類 基本語	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数
対象例数	30	30	30	30	29	28	2	2	1
全体	25	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	5	0	0	0	0	0	0	0	0
血中プロラクチン異常	2	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中結晶	2	0	0	0	0	0	0	0	0
尿量減少	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	19	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	9	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	4	0	0	0	0	0	0	0	0
尿異常	3	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
非感染性膀胱炎	2	0	0	0	0	0	0	0	0

（JHN001 試験：MedDRA/J Version 18.1
JHN002 試験：MedDRA/J Version 19.0）

表 2.5- 25　治験機器に関する副作用の発現時期別発現件数_JHN001 試験及び JHN002 試験

	BNCT施行日～1週間	1週間～2週間	2週間～1ヶ月	1～2ヶ月	2～3ヶ月	3～6ヶ月	6～9ヶ月	9～12ヶ月	12ヶ月以降
器官別大分類 基本語	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数
対象例数	30	30	30	30	29	28	2	2	1
全体	6	2	1	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血中プロラクチン異常	1	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭の炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	2	1	0	0	0	0	0	0
脱毛症	0	2	1	0	0	0	0	0	0

（JHN001 試験：MedDRA/J Version 18.1
JHN002 試験：MedDRA/J Version 19.0）

表 2.5- 26　BNCT に関する副作用の発現時期別発現件数_JHN001 試験及び JHN002 試験（1/3）

	BNCT施行日～1週間	1週間～2週間	2週間～1ヶ月	1～2ヶ月	2～3ヶ月	3～6ヶ月	6～9ヶ月	9～12ヶ月	12ヶ月以降
器官別大分類 基本語	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数
対象例数	30	30	30	30	29	28	2	2	1
全体	314	42	31	7	4	1	0	0	2
血液およびリンパ系障害	1	0	1	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	1	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	4	0	0	1	0	0	0	0	1
伝音難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	1
耳痛	3	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	1	0	0	0	0	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	1	0	0	0	0	0
眼障害	5	2	1	1	0	1	0	0	0
白内障	0	0	0	1	0	1	0	0	0
眼乾燥	0	1	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1	1	1	0	0	0	0	0	0
涙器障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	59	8	4	0	1	0	0	0	0
腹部不快感	3	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	2	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	1	1	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	22	0	1	0	0	0	0	0	0
嚥下痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺痛	3	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	10	6	1	0	1	0	0	0	0
顎下腺腫大	1	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	12	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液管の炎症	0	1	1	0	0	0	0	0	0

表 2.5- 26　BNCT に関する副作用の発現時期別発現件数_JHN001 試験及び JHN002 試験（2/3）

	BNCT施行日～1週間	1週間～2週間	2週間～1ヶ月	1～2ヶ月	2～3ヶ月	3～6ヶ月	6～9ヶ月	9～12ヶ月	12ヶ月以降
器官別大分類 基本語	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数
対象例数	30	30	30	30	29	28	2	2	1
一般・全身障害および投与部位の状態	45	1	1	1	0	0	0	0	0
適用部位紅斑	3	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	7	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面痛	2	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	16	1	1	0	0	0	0	0	0
疼痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	4	0	0	0	0	0	0	0	0
腫脹	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	9	0	0	0	0	0	0	0	0
潰瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	42	1	2	1	1	0	0	0	0
脳膿瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0
蜂巣炎	4	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	9	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳蜂巣炎	2	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	3	0	1	0	0	0	0	0	0
中耳炎	1	0	1	0	0	0	0	0	0
耳下腺炎	14	0	0	0	1	0	0	0	0
唾液腺炎	7	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8	3	1	1	0	0	0	0	0
放射線皮膚損傷	8	3	1	0	0	0	0	0	0
放射線脱毛症	0	0	0	1	0	0	0	0	0
臨床検査	68	4	2	0	1	0	0	0	0
アミラーゼ増加	24	0	1	0	0	0	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血中プロラクチン異常	12	1	0	0	0	0	0	0	0
血中プロラクチン増加	4	2	0	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	6	0	0	0	0	0	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	3	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	7	1	1	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	2	0	0	0	1	0	0	0	0
好中球数増加	1	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	2	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	4	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中結晶	1	0	0	0	0	0	0	0	0
尿量減少	1	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.5- 26　BNCT に関する副作用の発現時期別発現件数_JHN001 試験及び JHN002 試験（3/3）

	BNCT施行日～1週間	1週間～2週間	2週間～1ヶ月	1～2ヶ月	2～3ヶ月	3～6ヶ月	6～9ヶ月	9～12ヶ月	12ヶ月以降
器官別大分類 基本語	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数	発現件数
代謝および栄養障害	27	1	0	0	0	0	0	0	0
脱水	2	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	1	0	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	3	0	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	2	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	19	1	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	3	0	0	0	0	0	0	0	0
顎痛	2	0	0	0	0	0	0	0	0
開口障害	2	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	17	4	2	0	0	0	0	0	1
味覚異常	12	4	1	0	0	0	0	0	1
頭痛	2	0	1	0	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	1	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面不全麻痺	2	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	5	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	4	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	4	5	0	1	0	0	0	0
咳嗽	1	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1	3	2	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	1	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻の炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	5	0	1	0	1	0	0	0	0
喉頭の炎症	3	0	2	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	9	13	12	2	0	0	0	0	0
脱毛症	0	13	12	2	0	0	0	0	0
皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0
薬疹	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	4	0	0	0	0	0	0	0	0

（JHN001 試験：MedDRA/J Version 18.1
JHN002 試験：MedDRA/J Version 19.0）

2.5.5.2.3.3　死亡

JHN001 試験及び JHN002 試験において有害事象による死亡例は認められなかった。

2.5.5.2.3.4　その他の重篤な有害事象

（1）　JHN001 試験

1）　安全性評価期間

JHN001 試験の安全性評価期間のその他の重篤な有害事象を表 2.5- 27 に示した。
重篤な有害事象は低線量群で 1 例 1 件発現した。発現した事象は、「嚥下障害」であった。入院又は入院期間の延長が必要であったことから重篤な有害事象とされ、治験薬及び治験機器との因果関係はいずれも否定できると判定されたが、BNCT 施行との因果関係は否定できないと判定された。また本事象は Grade 3 の事象であり DLT にも該当した。なお、本症例は BNCT 施行前より嚥下障害（Grade 2）を合併していた。

治験の中止後に実施した追跡調査で、BNCT 施行 95 日後、当該被験者の死亡が報告された。死亡は有害事象「嚥下障害」及び BNCT に影響するものではなく原疾患による死亡と判断された。

重篤な有害事象の詳細は治験総括報告書（5.3.3.2-1　1.12.3.2.1 項）に叙述した。

表 2.5- 27　治験薬、治験機器及び BNCT 施行におけるその他の重篤な有害事象一覧_（安全性評価期間）_JHN001 試験

粘膜線量	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名 器官別大分類 基本語	発現日 転帰確認日 転帰	重症度 重篤度	治験薬の処置変更 治験機器の処置変更 その他の処置	治験薬との因果関係 治験機器との因果関係 BNCTとの因果関係	特記事項
10 Gy-Eq	SPH[redacted]	女性	[redacted]	嚥下障害 胃腸障害 嚥下障害	BNCT施行後6日* 継続	Grade 3 重篤	なし なし 入院又は入院期間の延長,経鼻胃管（胃管カテーテル）、中心静脈栄養（IVH）、胃ろう造設	関連なし 関連なし 関連あり	被験者が死亡した為BNCT施行後95日*にて追跡終了とした。

MedDRA/J Version 18.1

（MedDRA/J Ver.18.1）

（5.3.3.2-1　WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験　表 1.12.3-1 を再掲）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2）　PSFU 期間

PSFU 期間にその他の重篤な有害事象は認められなかった。

（2）　JHN002 試験

JHN002 試験で発現したその他の重篤な有害事象一覧を表 2.5- 28 に示した。
重篤な有害事象は 1 例 1 件発現した。発現した事象は「脳膿瘍」であった。「脳膿瘍」は、BNCT との因果関係が関連ありと判断された。また、本事象は発現時点で「予測できない重篤な副作用」であった。

重篤な有害事象の詳細は治験総括報告書（5.3.5.2-1　12.3.2.2 項）に叙述した。

表 2.5- 28 その他の重篤な有害事象_JHN002 試験

原疾患の組織型	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	BNCT施行日	No.	有害事象名 器官別大分類 基本語	発現日 消失日 転帰	発現までの日数 持続日数 追跡終了日	重症度 重篤度	治験薬の処置変更 その他の処置 併用薬の投与	治験薬／治験機器との因果関係 BNCTとの因果関係 併用療法の施行
局所再発頭頸部扁平上皮癌	SH[redacted]	女	5[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	16_1	脳膿瘍	BNCT施行後55日*	55日	Grade 3	なし	関連なし／関連なし
						感染症および寄生虫症	BNCT施行後212日*	212日	重篤	入院又は入院期間の延長	関連あり
						脳膿瘍	消失	---		アネメトロ，セフタジジム，メロペン，スルバシリン，クラフォラン	脳膿瘍ドレナージ

MedDRA/J Version 19.0

（MedDRA/J Ver.19.0）

（5.3.5.2-1　WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験　表 12.3-1 を再掲）

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.5.2.3.5　他の重要な有害事象

（1）　治験の中止に至った有害事象

JHN001 試験及び JHN002 試験で、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）　他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、死亡・重篤な有害事象以外に、次の基準で個別に取り上げ検討した。

①JHN001 試験又は JHN002 試験で 50%以上に認められた因果関係（治験薬・治験機器・BNCT）が否定されなかった有害事象

②Grade 3 以上で因果関係（治験薬・治験機器・BNCT）が否定されなかった有害事象

③その他、重要と申請者側が判断した有害事象

上述の①~③の条件で抽出した結果を以下に示した。

①及び②に該当	アミラーゼ増加、リンパ球数減少、口内炎
①のみ該当	悪心、顔面浮腫、倦怠感、耳下腺炎、血中プロラクチン異常、C-反応性蛋白増加、食欲減退、味覚異常、血尿、脱毛症
②のみ該当	リンパ球減少症、嚥下障害、脳膿瘍、放射線皮膚損傷、咽頭の炎症、喉頭の炎症
③のみ該当	白内障、尿中結晶

JHN001 試験及び JHN002 試験で発現率の高かった副作用（50%以上）の治験薬、治験機器、BNCT との因果関係別の発現頻度を表 2.5- 29 に、Grade 3 以上の副作用の発現頻度を表 2.5- 30 に示した。各事象の詳細は「2.7.4.2.1.5（3）　その他の重要な有害事象」に記載した。

発現頻度及び重症度ともに高かった事象は「アミラーゼ増加」、「リンパ球数減少（リンパ

球減少症を含む)」及び「口内炎」であった。「アミラーゼ増加」に関して、JHN001 試験の結果から、「アミラーゼ増加」に大きく寄与したアミラーゼアイソザイムは放射線曝露の生物指標とされている主に唾液腺由来のアミラーゼアイソザイム S 型であった。「アミラーゼ増加」は、一過性で全症例が無処置にて回復しており、臨床上、忍容可能な事象と考えられた。「リンパ球数減少」は非臨床試験（マウスを用いた単回毒性試験）でも認められた放射線障害として発現が予想される事象である。本事象は、多くの症例が Grade 2 以下で無処置で回復しており、また関連する有害事象の報告も認められなかったことから、臨床上、忍容可能な事象と考えられた。なお、本剤は「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」を予定する効能・効果としており、治療対象の患者は既に化学療法を実施している可能性が高く、「リンパ球数減少（リンパ球減少症を含む)」を含めた骨髄抑制については、添付文書等で注意喚起を行う予定である。「口内炎」の多くは重症度が低く、副作用と判断された事象の多くが投薬により消失した。BNCT 施行日～2 週間以内に発現することが多く、施行後早期は注意深く観察する必要があると考える。なお、「口内炎」等のリスク低減として、一般的な放射線治療と同様に、オーラルケア［保湿剤の投与、虫歯治療（場合によっては抜歯）等］を検討する必要があると考える。発現率の高かった副作用（50%以上）はその他、「悪心」、「顔面浮腫」、「倦怠感」、「耳下腺炎」、「血中プロラクチン異常」、「C-反応性蛋白増加」、「食欲減退」、「味覚異常」、「血尿」、「脱毛症」であった。

「血中プロラクチン異常」及び「血尿」は本剤の起因が考えられる事象である。「血中プロラクチン異常」は非臨床試験（ラット及びイヌを用いた毒性試験）にて認められた事象であり、本剤投与により発現が予想される事象である。全例 Grade 1 で処置が必要であった症例はなく、また関連する有害事象の報告も認められなかったことから、臨床上、忍容可能な事象と考えられた。「血尿」については、「尿中結晶」による尿道への影響による事象と考えている。「尿中結晶」を含む尿路排尿障害に関して、非臨床試験［ラット及びイヌの毒性試験（単回静脈投与)］において白濁尿、ボロファラン（^{10}B）と思われる結晶が尿沈渣中に認められた。JHN001 試験では薬物動態測定のために蓄尿をしており BNCT 施行前のハイドレーション等の併用を禁止としていたが、JHN002 試験では治験実施計画書に併用可能療法として BNCT 施行後から必要に応じて、輸液を用いた水分負荷（ハイドレーション）を行うことを記載した。そのため、被験者に輸液や経口摂取等により水分が負荷され、発現が減少したと推測した。JHN002 試験での水分負荷推奨に伴ない、「尿路結晶」、「血尿」ともに発現が減少したことから、必要に応じて水分負荷（ハイドレーション）の検討を行うことが必要であると考える。

その他の事象は放射線障害として発現が予測される事象である。「悪心」等の消化器症状は BNCT 施行直後に認められており、施行直後に注意が必要であるが、その重症度は低く、処置等によりほとんどの症例が回復しており、消化器症状については、添付文書等で注意喚起を行う予定である。また、粘膜障害等も、消化器症状と同様に重症度は低く、処置等によりほとんどの症例が回復しており、臨床上、忍容可能な事象と考えられた。「脱毛症」は、BNCT 施行 1 週から 1 か月で多く発現を認めた。また、「味覚異常」は、12 か月以降に 1 件発現し

ており、BNCT との因果関係ありと判断された。BNCT 施行 1 年以降も発現する可能性があるので同様の事象の発現に注意が必要であると考える。

Grade 3 の副作用として、上述の「アミラーゼ増加」、「リンパ球数減少（リンパ球減少症を含む）」の他に、「嚥下障害」、「脳膿瘍」、「放射線皮膚損傷」、「咽頭の炎症」、「喉頭の炎症」が認められた。上述の事象については、放射線障害として発生が予測されるものであり、発現頻度は高くなかったが、「嚥下障害」、「脳膿瘍」は重篤な副作用にも該当している。「嚥下障害」、「脳膿瘍」に関しては、照射による正常組織への炎症等による反応によるものであり、照射後の照射部位の観察が十分必要であるため、添付文書で「重大な副作用」の項にて注意喚起を予定している。さらに、「嚥下障害」については、一般的な治療（化学放射線療法）時でも認められる事象であり、治療前に嚥下機能の低下を予測して胃瘻を設営している。BNCT でも同様に、リスク低減として、下咽頭への照射や、嚥下機能が低下している患者に対しては BNCT 施行前に胃瘻の設営等を検討する必要があると考える。また、「脳膿瘍」は中性子線照射によって左上顎洞腫瘍に合併していた炎症が増悪したものと考えられた。感染経路としては直接又は近隣炎症巣からの波及や、血液を介した可能性が考えられたが、治験で得られた情報の範囲内では感染経路を同定することは困難であった。BNCT 施行時には、腫瘍の進展範囲や活動性炎症の合併等の感染に関するリスク因子に十分に留意が必要であると考える。

また、「放射線皮膚損傷」、「咽頭の炎症」、「喉頭の炎症」に関しては、照射部位に依存する放射線障害と考えられる事象である。一部の症例ではステロイド等の投薬により回復し、それ以外のほとんどの症例は処置なく回復しており、臨床上、忍容可能な事象と考えられた。なお、放射線皮膚損傷に対しては、保湿剤等やガーゼ等を貼り、皮膚障害部分が直接空気に触れることがないようにし、感染予防等を行う必要があると考える。

「白内障」は JHN002 試験で発現を認めたが、発現は少なく、重症度も低かった。しかし非臨床試験（マウスでの BNCT の単回投与毒性試験）で発現が確認されている事象でもあり、眼球がコリメータ内に含まれる場合やコリメータ近傍の場合は眼球への中性子分布の程度により、フッ化リチウム板での遮蔽を行い、眼球への付与線量の低減に努める必要があると考える。

表 2.5- 29　JHN001 試験又は JHN002 試験で発現率の高かった副作用（50%以上）

	JHN001試験												JHN002試験					
	安全性評価期間 n=9						PSFU期間 n=7						n=21					
	治験薬との因果関係あり		治験機器との因果関係あり		BNCTとの因果関係あり		治験薬との因果関係あり		治験機器との因果関係あり		BNCTとの因果関係あり		治験薬との因果関係あり		治験機器との因果関係あり		BNCTとの因果関係あり	
基本語	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
アミラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	6	66.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	18	85.7
リンパ球数減少	0	0.0	0	0.0	5	55.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	9.5
悪心	1	11.1	0	0.0	5	55.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	17	81.0
口内炎	0	0.0	0	0.0	4	44.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	13	61.9
顔面浮腫	0	0.0	0	0.0	6	66.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.8
倦怠感	0	0.0	0	0.0	8	88.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	9	42.9
耳下腺炎	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	14	66.7
血中プロラクチン異常	2	22.2	1	11.1	7	77.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	28.6
C−反応性蛋白増加	0	0.0	0	0.0	6	66.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
食欲減退	0	0.0	0	0.0	6	66.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	14	66.7
味覚異常	0	0.0	0	0.0	2	22.2	0	0.0	0	0.0	1	14.3	0	0.0	0	0.0	15	71.4
血尿	9	100.0	0	0.0	2	22.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	9.5
脱毛症	0	0.0	3	33.3	8	88.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	19	90.5

JHN001試験；MedDRA/J Ver.18.1
JHN試験；MedDRA/J Ver.19.0
治験薬、治験機器及びBNCTとの因果関係に関しては重複して集計

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1 JHN002 試験：MedDRA/J Ver.19.0）
（5.3.3.2-1　WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験　1.12.2-6～8、
5.3.3.2-2 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験　付録 16.2.7-1、16.2.7-2
5.3.5.2-1　WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験　表 12.2-10～12 を一部改変）

表 2.5- 30　JHN001 試験又は JHN002 試験で Grade 3 以上の副作用の発現頻度

	JHN001試験												JHN002試験					
	安全性評価期間 n=9						PSFU期間 n=7						n=21					
	治験薬との因果関係あり		治験機器との因果関係あり		BNCTとの因果関係あり		治験薬との因果関係あり		治験機器との因果関係あり		BNCTとの因果関係あり		治験薬との因果関係あり		治験機器との因果関係あり		BNCTとの因果関係あり	
基本語	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
リンパ球減少症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.8
アミラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	16	76.2
リンパ球数減少	0	0.0	0	0.0	3	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.8
口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.8
嚥下障害	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脳膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.8
放射線皮膚損傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.8
咽頭の炎症	0	0.0	1	11.1	1	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
喉頭の炎症	0	0.0	1	11.1	1	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1 JHN002 試験：MedDRA/J Ver.19.0）

2.5.5.2.3.6　腎機能障害患者に対する安全性

「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018[21)]」によると、腎機能障害の指標として、eGFR が用いられている。当該ガイドラインにおける重症度分類表において、重症度は eGFR より分類されているが、明確に区分されていないため、eGFR より最新の CTCAE v5.0（JCOG 共用基準範囲に対応した CTCAE v5.0 Grade 定義表）（表 2.5- 31）を用いて、慢性腎臓病の項目で Grade 1 に該当する場合を軽度、Grade 2 に該当する場合を中等度として JHN001 試験及び JHN002 試験の計 30 例について腎機能障害別に区分けを行った。なお、JHN001 試験及び JHN002 試験ではクレアチニン値に除外基準として上限を設けたこともあり、Grade 3 以上に該当する症例はなかった。

eGFR の算出方法は以下のとおりとした。

eGFR（mL/分/1.73 m^2）=194×$Cr^{-1.094}$×$Age^{-0.287}$（女性は×0.739）

（Cr（クレアチニン）及び Age（年齢）はスクリーニング時の値を用いた。）

表 2.5- 31　CTCAE v 5.0 腎および尿路障害

CTCAE v5.0 MedDRA v20.1 Code	CTCAE v5.0 SOC 日本語	CTCAE v5.0 Term	CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
10064848	腎および尿路障害	Chronic kidney disease	慢性腎臓病	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが＜LLN-60 mL/min/1.73 m^2 または蛋白尿が2+; 尿蛋白/クレアチニン比＞0.5	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが59-30 mL/min/1.73 m^2	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが＜30-15 mL/min/1.73 m^2	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが＜15 mL/min/1.73 m^2; 人工透析/腎移植を要する	死亡
	基準範囲	男女共通	70 mL/min/1.73 m^2	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが＜70-60mL/min/1.73 m^2 または蛋白尿が2+; 尿蛋白/クレアチニン比＞0.5	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが59-30mL/min/1.73 m^2	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが＜30-15 mL/min/1.73 m^2	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが＜15 mL/min/1.73 m^2; 人工透析/腎移植を要する	

上述の基準に当てはめると正常患者 22 例、軽度腎機能障害患者 5 例、中等度腎機能障害患者 3 例となった。JHN001 試験及び JHN002 試験で発現した有害事象、治験薬、治験機器及び BNCT に関する副作用を腎機能の程度ごとに表 2.5- 32～表 2.5- 35 に示した。

発現した有害事象のうち、腎機能障害の重症度が悪化するほど発現頻度（%）が上昇した事象（正常＜軽度＜中等度）は「貧血」、「回転性めまい」、「下痢」、「フィブリン D ダイマー増加」、「低アルブミン血症」及び「咽頭の炎症」であった。発現頻度（%）は上昇しているものの、各事象の発現例数は軽度に 1 例及び中等度に 1 例のみであり、正常と比較した発現傾向に明確な違いはないと考える。また、Grade 3 以上の有害事象のうち、腎機能障害の重症度が悪化するほど発現頻度（%）が上昇した事象（正常＜軽度＜中等度）は認められなかった。

発現した有害事象のうち、中等度のみに発現した事象は「涙器障害」、「腹部膨満」、「嚥下障害」、「上部消化管出血」、「末梢性浮腫」、「潰瘍」、「肝機能異常」、「放射線脱毛症」、「血中フィブリノゲン増加」、「体重増加」、「高カルシウム血症」、「嗅覚錯誤」、「うつ病」、「咽頭出血」、「胸水」及び「低血圧」であった。これらの事象を発現した例数は全て 1 例のみであり、「腹部膨満」、「嚥下障害」、「上部消化管出血」、「末梢性浮腫」、「肝機能異常」、「体重増加」、「高カルシウム血症」、「うつ病」、「咽頭出血」、「胸水」及び「低血圧」は同一症例（被験者識別コード SPH[redacted]）に認められた事象であった。また、Grade 3 以上の有害事象のうち、中等度のみに発現した事象は、「貧血」、「嚥下障害」、「上部消化管出血」、「放射線皮膚損傷」、「高カルシウム血症」、「低アルブミン血症」、「咽頭出血」、「咽頭の炎症」、「喉頭の炎症」及び「高血圧」であった。Grade 3 以上の有害事象は、「放射線皮膚損傷」を除いて全て同一症例（被験者識別コード SPH[redacted]）に認められた事象であった。SPH[redacted] は、原疾患などの症状悪化のため安全性評価期間中（BNCT 施行 57 日後）に治験を中止しており、治験中止時の KPS は 30%であったことから全身状態が悪化していたと考えられる。また、本症例は DLT を発現しており、重篤な有害事象「嚥下障害」に随伴して発現した事象が多かったことを考慮する必要があると考える。

以上の結果から、軽度及び中等度の腎機能障害に該当する症例が少数であるため明確には言えないが、有害事象、治験薬、治験機器及び BNCT に関する副作用の発現傾向、重症度に関して腎機能の程度による大きな違いはないと考える。しかしながら、本剤の予定している適応である「切除不能な局所再発扁平上皮癌」についてはプラチナ製剤使用後の患者が多く、腎機能障害を有する患者も本剤/BNCT の対象となることが想定される。これまで実施した臨床試験において腎および尿路障害に関する重度な事象は認められていないものの、重度な腎疾患の患者は除外されていること、再発悪性神経膠腫を対象とした第 I 相試験において Grade 2 の腎盂腎炎の発現を認めていること、また非臨床試験においても、反復投与の結果ではあるが腎臓への影響を認めていることから、腎機能障害患者に対する投与に関しては注意喚起が必要であると考える。

表 2.5- 32　JHN001 試験及び JHN002 試験の腎機能障害の程度別の有害事象一覧（1/4）

器官別大分類 基本語	JHN001 & JHN002 30					
	腎機能正常 22		腎機能障害　軽度 5		腎機能障害　中等度 3	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
全体	22 (100.0)	15 (68.2)	5 (100.0)	3 (60.0)	3 (100.0)	3 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (4.5)	0 (0.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
貧血	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	7 (31.8)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
伝音難聴	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳出血	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
聴力低下	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	6 (27.3)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
白内障	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
涙器障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
胃腸障害	21 (95.5)	1 (4.5)	5 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	1 (33.3)
腹部不快感	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
口唇炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	5 (22.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
齲歯	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
口内乾燥	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
胃食道逆流性疾患	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	17 (77.3)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
嚥下痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺痛	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	15 (68.2)	1 (4.5)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
顎下腺腫大	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
嘔吐	11 (50.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液管の炎症	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.5- 32　JHN001 試験及び JHN002 試験の腎機能障害の程度別の有害事象一覧（2/4）

器官別大分類 基本語	JHN001 & JHN002 30					
	腎機能正常 22		腎機能障害　軽度 5		腎機能障害　中等度 3	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (90.9)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	5 (22.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
顔面痛	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	13 (59.1)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
疼痛	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
腫脹	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	7 (31.8)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
限局性浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	19 (86.4)	1 (4.5)	4 (80.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)
脳膿瘍	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	3 (13.6)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	8 (36.4)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
外耳蜂巣炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳下腺炎	11 (50.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
唾液腺炎	5 (22.7)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	9 (40.9)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
転倒	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線皮膚損傷	9 (40.9)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
放射線脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)

表 2.5- 32　JHN001 試験及び JHN002 試験の腎機能障害の程度別の有害事象一覧（3/4）

器官別大分類 基本語	JHN001 & JHN002 30					
	腎機能正常 22		腎機能障害　軽度 5		腎機能障害　中等度 3	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
臨床検査	22 (100.0)	15 (68.2)	5 (100.0)	3 (60.0)	2 (66.7)	2 (66.7)
アミラーゼ増加	18 (81.8)	12 (54.5)	5 (100.0)	3 (60.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
血中コレステロール増加	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中フィブリノゲン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
血中プロラクチン異常	10 (45.5)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
血中プロラクチン増加	6 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	5 (22.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フィブリンＤダイマー増加	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
リンパ球数減少	5 (22.7)	3 (13.6)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
好中球数減少	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
白血球数減少	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
尿中結晶	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ケトン体陽性	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	17 (77.3)	0 (0.0)	5 (100.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
脱水	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
高血糖	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	4 (18.2)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	16 (72.7)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	8 (36.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎関節症候群	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
開口障害	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.5- 32　JHN001 試験及び JHN002 試験の腎機能障害の程度別の有害事象一覧（4/4）

器官別大分類 基本語	JHN001 & JHN002 30					
	腎機能正常 22		腎機能障害　軽度 5		腎機能障害　中等度 3	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
神経系障害	16 (72.7)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	14 (63.6)	0 (0.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	5 (22.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
顔面不全麻痺	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
不眠症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	9 (40.9)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
排尿困難	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	9 (40.9)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
神経因性膀胱	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	3 (13.6)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿異常	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
尿路痛	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非感染性膀胱炎	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (63.6)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
誤嚥	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	4 (18.2)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺腫瘤	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭の炎症	4 (18.2)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
喉頭の炎症	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
気管の炎症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	21 (95.5)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
脱毛症	21 (95.5)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
紅斑	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多毛症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
高血圧	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1

JHN002 試験：MedDRA/J Ver.19.0）

表 2.5- 33　JHN001 試験及び JHN002 試験の腎機能障害の程度別の治験薬に関する副作用一覧

器官別大分類 基本語	JHN001 & JHN002 30					
	腎機能正常 22		腎機能障害　軽度 5		腎機能障害　中等度 3	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
全体	7 (31.8)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中プロラクチン異常	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中結晶	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	7 (31.8)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
血尿	7 (31.8)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
蛋白尿	3 (13.6)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿異常	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
尿路痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非感染性膀胱炎	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1
JHN002 試験：MedDRA/J Ver.19.0）

表 2.5- 34　JHN001 試験及び JHN002 試験の腎機能障害の程度別の治験機器に関する副作用一覧

器官別大分類 基本語	JHN001 & JHN002 30					
	腎機能正常 22		腎機能障害　軽度 5		腎機能障害　中等度 3	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
全体	6 (27.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中プロラクチン異常	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
咽頭の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
喉頭の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1
JHN002 試験：MedDRA/J Ver.19.0）

表 2.5- 35　JHN001 試験及び JHN002 試験の腎機能障害の程度別の BNCT に関する副作用一覧（1/3）

器官別大分類 基本語	JHN001 & JHN002 30					
	腎機能正常 22		腎機能障害　軽度 5		腎機能障害　中等度 3	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
全体	22 (100.0)	15 (68.2)	5 (100.0)	3 (60.0)	3 (100.0)	3 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	5 (22.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
伝音難聴	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
聴力低下	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	5 (22.7)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
白内障	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
涙器障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
胃腸障害	21 (95.5)	1 (4.5)	5 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
腹部不快感	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
歯肉痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	17 (77.3)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
嚥下痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺痛	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	14 (63.6)	1 (4.5)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
顎下腺腫大	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	11 (50.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液管の炎症	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.5- 35　JHN001 試験及び JHN002 試験の腎機能障害の程度別の BNCT に関する副作用一覧（2/3）

器官別大分類 基本語	JHN001 & JHN002 30					
	腎機能正常 22		腎機能障害　軽度 5		腎機能障害　中等度 3	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (86.4)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	5 (22.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
顔面痛	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	13 (59.1)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	7 (31.8)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
限局性浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	16 (72.7)	1 (4.5)	4 (80.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
脳膿瘍	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	3 (13.6)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	7 (31.8)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
外耳蜂巣炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳下腺炎	11 (50.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
唾液腺炎	5 (22.7)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	9 (40.9)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
放射線皮膚損傷	9 (40.9)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
放射線脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
臨床検査	22 (100.0)	15 (68.2)	5 (100.0)	3 (60.0)	2 (66.7)	2 (66.7)
アミラーゼ増加	18 (81.8)	12 (54.5)	5 (100.0)	3 (60.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
血中フィブリノゲン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
血中プロラクチン異常	10 (45.5)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
血中プロラクチン増加	6 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	5 (22.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フィブリンＤダイマー増加	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
リンパ球数減少	5 (22.7)	3 (13.6)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
好中球数減少	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
尿中結晶	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	17 (77.3)	0 (0.0)	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	16 (72.7)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.5- 35　JHN001 試験及び JHN002 試験の腎機能障害の程度別の BNCT に関する副作用一覧（3/3）

器官別大分類 基本語	JHN001 & JHN002 30					
	腎機能正常 22		腎機能障害　軽度 5		腎機能障害　中等度 3	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
筋骨格系および結合組織障害	7 (31.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
開口障害	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	15 (68.2)	0 (0.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
味覚異常	14 (63.6)	0 (0.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
顔面不全麻痺	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
排尿困難	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (50.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
咳嗽	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭の炎症	4 (18.2)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
喉頭の炎症	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
口腔咽頭痛	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	21 (95.5)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
脱毛症	21 (95.5)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（JHN001 試験：MedDRA/J Ver.18.1

JHN002 試験：MedDRA/J Vers.19.0）

2.5.5.2.3.7　本邦での研究報告

治験薬研究報告として当局報告した鈴木ら [13] の文献について概要を以下に示した。本報告は、本剤と同じ有効成分を用いたフルクトース製剤で原子炉中性子源を用いた頭頸部癌に対する BNCT の臨床研究であり、後ろ向き解析ではあるが、本邦で実施され、解析対象例数が多いため、安全性評価の参考とした。

文献	Suzuki ら [13]
実施国	日本
フェーズ	レトロスペクティブ調査
期間	2001 年 12 月～2007 年 9 月
対象	頭頸部癌
被験者数	62 例
結果（安全性）	・表 2.5- 36 に急性（1 か月以内）の有害事象一覧を示した。 ・有害事象は CTCAE ver3.0 で評価した。 ・43%の症例で BNCT 施行後に別の治療が施行されたため、集計は BNCT 施行後 1 か月以内とした。 ・Grade 3 又は 4 の急性毒性は高アミラーゼ血症（38.6%）、疲労（6.5%）、粘膜炎/口内炎及び疼痛（9.7%）であったがいずれも制御可能であった。これらの毒性の一つで、高アミラーゼ血症はおそらく唾液腺への照射の結果であった。これは不可避の事象であったが、重篤な症状とはならなかった。 ・表 2.5- 37 に重篤な有害事象一覧を示した。 3 例で頸動脈出血が認められた。さらに破裂した頸動脈は再発癌が浸潤しており、BNCT の再施行を受けた。1 例は栄養障害、2 例目は食欲不振で死亡した。

表 2.5- 36 急性の有害事象一覧表（Suzuki ら）

事象名	Grade 3（人）	Grade 4（人）	Grade 3/4（%）
貧血	0	1	1.6
白血球減少症	0	1	1.6
血小板減少症	0	1	1.6
高アミラーゼ血症	10	7	27.4
腎毒性	1	0	1.6
難聴	2	0	3.2
外耳炎（非感染性）	0	1	1.6
中耳炎（非感染性）	1	0	1.6
疲労	4	0	6.5
放射線性皮膚炎	1	1	3.2
潰瘍（皮膚）	2	0	3.2
口腔乾燥	1	0	1.6
嚥下障害	2	0	3.2
粘膜炎	4	2	9.7
角膜炎	1	0	1.6
疼痛	6	0	9.7
呼吸困難	3	0	4.8
浮腫（喉頭）	2	0	3.2
声の変化	1	0	1.6

表 2.5- 37 重篤な有害事象一覧（Suzuki ら）

病変部位	前放射線量	BNCT から発現までの期間（月）	BNCT 腫瘍線量	事象名
左耳下腺	45 Gy	18.0	66.2 Gy-Eq	左頸動脈出血（サルベージ手術）
左下顎	80.2 Gy	6.0	28.9 Gy-Eq	摂食不良に伴う栄養失調（死亡）
左頸部	66 Gy	2.0	25.3 Gy-Eq	左頸動脈出血（死亡）
左咽頭	60 gy	4.5	33.7 Gy-Eq	右頸動脈出血（死亡）

鈴木らの報告においても、JHN001 試験及び JHN002 試験と同様に照射部位に依存する放射線障害が多く報告されている。治験で発現していない事象として、照射部位の正常組織への障害に起因すると考えられる呼吸困難を認めていることから、照射時は正常組織への影響に注意が必要と考える。また、腎毒性（Grade 3）も認められている。JHN001 試験及び JHN002 試験では同様の事象は認められていないが、本剤は主に尿中に排泄されるため、腎障害を合併している患者への投与には注意が必要であると考える。重篤な有害事象として摂食不良に伴う栄養失調が認められているが、本症例は、再発受診時点で先行した化学放射線療法及び残存腫瘍のために痛みと開口障害が既に存在していた患者であり、BNCT 後の粘膜反応は軽度で開口障害が継続した。以降、化学療法を受けたが、左頚部リンパ節転移の増大により摂食障害が進行し死亡したことが確認されている。

上述した事象は、いずれの事象も適切な処置を行うことで対処可能な事象と考える。しかしながら本文献で報告された頸動脈出血については死につながる恐れのある重要な事象と考える。頸動脈出血のリスクについては、粟飯原ら[22)]により、「病変が皮膚浸潤を来し広汎に皮膚損傷があること及び放射線根治治療後の再発例は頸動脈破裂のリスク因子である」と報告されている。以上より治験においては、除外基準を設け「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」を除外している。BNCT 施行にあたり、頭頸部癌領域での病変が頸動脈に近接している患者については、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場合、皮膚欠損が生じ頸動脈破裂の危険性があるため、添付文書等で注意喚起を行う予定である。

2.5.5.3　市販後の使用経験

本剤は、未承認であるため、市販後の使用経験はない。

2.5.5.4　安全性のまとめ

治験薬に関する副作用として、「血中プロラクチン異常」及び尿路排尿障害（「血尿」等）が高頻度で認められた。「血中プロラクチン異常」は全例 Grade 1 で処置が必要であった症例はなく、臨床上、忍容可能な事象と考えられた。尿路排尿障害に関しては、本剤の主要な排泄経路は尿中と考えられ、必要に応じて、水分負荷（ハイドレーション）等を検討する必要があると考える。

治験機器に関する副作用では発現頻度の高い事象は認められなかったが、Grade 3 の事象として「咽頭の炎症」及び「喉頭の炎症」が認められた。「咽頭の炎症」及び「喉頭の炎症」はBNCT とも因果関係ありと判断された。

BNCT に関する副作用は一般的な放射線治療で予期される血液又は非血液毒性と考えられる副作用及び照射による局所的な副作用が発現することが示された。「アミラーゼ増加」、「リンパ球数減少（リンパ球減少症を含む）」及び「口内炎」については高頻度で重症度の高い事象が認められた。「アミラーゼ増加」及び「リンパ球数減少（リンパ球減少症を含む）」は、一過性であり、無処置で回復しており、BNCT 施行後に定期的に血液検査等を実施することで、臨床上、忍容可能な事象と考えられた。「口内炎」の多くは重症度が低く、副作用と判断された事象の多くが投薬により消失した。BNCT 施行後早期の発現が多く、施行後早期は注意深く観察する必要があると考える。なお、「口内炎」等のリスク低減として、一般的な放射線治療と同様に、オーラルケア［保湿剤の投与、虫歯治療（場合によっては抜歯）等］を検討する必要があると考える。その他の重症度が高い事象として「嚥下障害」、「脳膿瘍」、「放射線皮膚損傷」、「咽頭の炎症」、「喉頭の炎症」が認められた。

「嚥下障害」、「脳膿瘍」は重篤な副作用にも該当している。重篤な副作用に該当した事象については、添付文書で「重大な副作用」の項にて注意喚起することを予定している。

また、「嚥下障害」については、一般的な治療（化学放射線療法）時でも認められる事象であり、治療前に嚥下機能の低下を予測して胃瘻を設営している。BNCT でも同様に、リスク低減として、下咽頭への照射や、嚥下機能が低下している患者に対しては BNCT 施行前に胃瘻の設営等を行う必要があると考える。

「放射線皮膚損傷」、「咽頭の炎症」及び「喉頭の炎症」に関しては、一部の症例ではステロイド等の投薬により回復し、それ以外のほとんどの症例は処置なく回復しており、臨床上、忍容可能な事象と考えられた。なお、放射線皮膚損傷に対しては、保湿剤等やガーゼ等を貼り、皮膚障害部分が直接空気に触れることがないようにし、感染予防等を行う必要があると考える。

また、JHN002 試験で「白内障」を認めた。「白内障」は発現率、重症度ともに低かったが、非臨床試験（マウスでの BNCT の単回投与毒性試験）で発現が確認された事象である。眼球がコリメータ内に含まれる場合又はコリメータ近傍の場合は、眼球への中性子分布の程度によりフッ化リチウム板での遮蔽を行い、眼球への付与線量の低減に努め、定期的な眼科的検査を行う等の注意が必要と考える。

JHN001 試験及び JHN002 試験の結果、本剤に起因する血中プロラクチン異常及び尿路排尿障害、照射に関連する局所的な副作用及び一般的な放射線治療で予期される副作用が発現することが示されたが、いずれの事象も、新規の放射線治療の副作用としては、従来の放射線治療で認められたリスクを上回ることのない事象・重症度であったと考える。

鈴木らの研究報告においては JHN001 試験及び JHN002 試験同様に一般的な放射線障害による事象に加えて、重症度の高い事象として頸動脈出血が報告されており、頸動脈出血のリスクは、粟飯原らの報告[22)] でも指摘されている。そのため、BNCT 施行にあたり、頭頸部癌

領域での病変が頸動脈に近接している患者については、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場合、皮膚欠損が生じ頸動脈破裂の危険性があるため、添付文書等で注意喚起を予定している。

JHN001 試験及び JHN002 試験等で認められた事象は、既存の放射線治療で認められているリスクを上回る事象・程度ではなく、忍容可能な安全性プロファイルであると考える。

2.5.5.5　過量投与

実施したすべての臨床試験で、過量投与による成績は得られていない。

2.5.5.6　薬物乱用

実施したすべての臨床試験で、薬物乱用に関する有害事象の発現を示唆する成績は得られていない。

2.5.5.7　離脱症状及び反跳現象

実施したすべての臨床試験で、離脱症状及び反跳現象に関する有害事象の発現を示唆する成績は得られていない。

2.5.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討する臨床試験は実施していない。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　現状の治療の問題点

切除不能な局所再発頭頸部癌、切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌に対する治療上の問題点は、2.5.1.3.6 に記載したとおり、局所制御さえ可能であれば QOL を維持することができるにもかかわらず、その手段がないために Best Supportive Care となる点である。

上述の問題点を踏まえて、以下に BNCT のベネフィットとリスクの考察を行った。

2.5.6.2　ベネフィット

①「切除不能な局所再発頭頸部癌、切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌」に対して局所制御が可能

現状の治療法の問題点は手術療法が適応されない局所再発扁平上皮癌において、化学療法や放射線療法が無効である場合の再照射による局所制御、及び手術療法が適応されない局所進行又は再発の非扁平上皮癌に対する局所制御である。

JHN002 試験で主要評価項目として設定した FAS の奏効率（CR 又は PR が認められた被験者の割合）は、Day 90 では 71.4%（95%信頼区間（以下、同様）：47.8%～88.7%）であり、期待値として設定した 50%を上回った。一方、EXTREME 試験 [12] における Cmab+CDDP+5-FU

治療群及び対照群（CDDP+5-FU 治療群）の最良総合効果（CR 又は PR が 4 週間以上継続した被験者の割合）は 36%（29%～42%）及び 20%（15%～25%）であった。また、JHN002 試験と同様にプラチナ不応性の再発又は転移性頭頸部扁平上皮がん患者を対象とした PD-1 阻害薬ニボルマブの CheckMate-141 試験 [14] におけるニボルマブ群の奏効率は 13.3%（9.3%～18.3%）であった。JHN002 試験は、単群の試験であるため、単純な比較はできないが、JHN002 試験で得られた奏効率の 95%信頼区間の下限値は他の試験結果を上回っており、本剤を用いた BNCT の有効性が示唆されたと考える。

また、JHN002 試験において局所進行頭頸部非扁平上皮癌患者 11 例の Day 90 での奏効率及び病勢コントロール率は 72.7%（39.0%～94.0%）、100.0%（76.2%～100.0%）という結果が得られており、放射線抵抗性が高いと考えられている非扁平上皮癌においても局所制御が可能であることを示していると考える。

上述のとおり「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」患者に対して BNCT は、1 回照射で既存治療では認められていない局所制御を示すデータが得られたと考える。これは局所制御を中心とした治療を行うことで根治治療が期待される、又は QOL の改善が期待されるにもかかわらず、標準治療が存在しないために姑息的な治療とならざるをえなかった現状の問題点に対し新たな治療選択肢となり得ると同時に、既存治療では認められていない局所制御により、腫瘍切除が出来るようになる可能性や機能温存による患者の身体的及び精神的苦痛の軽減が期待されるという点で臨床上の意義は大きいと考える。

②再照射での有効性が認められた

2.5.1.3.6 に記載したとおり、「再照射」とは、放射線治療を施した部位に、もう一度放射線照射することを言う。様々な臓器の腫瘍に対する再照射は、一回目の照射に近い有効性を示すことが多くの論文で報告されているが、このときに障壁となるのが、腫瘍の周囲の正常組織の耐容線量であり、重篤な副作用の発症リスクとなる。再照射による重篤な副作用の発症を回避する方法として、定位照射や IMRT、小線源治療の技術が開発されているが、BNCT もそのうちの一つと位置付けられる。なお、BNCT は既存の治療法と殺細胞効果の原理が異なるため、従来の治療法では根治困難だった腫瘍に対しても 1 回の治療で効果が期待できると考える。

JHN002 試験では、21 例の患者に BNCT が施行され、このうち 8 例が局所再発頭頸部扁平上皮癌であり、全例が放射線照射歴を有していたが、その BNCT 施行 90 日後の奏効率は 75.0%（95%信頼区間（以下、同様）：34.9%～96.8%）であった。副次評価項目については、BNCT 施行 90 日後の病勢コントロール率が、局所再発頭頸部扁平上皮癌で 87.5%（47.3%～99.7%）であり、また BNCT 施行 90 日後の完全奏効率が、局所再発頭頸部扁平上皮癌で 50.0%（15.7%～84.3%）であったことから対象疾患における BNCT の腫瘍縮小効果（及び病勢制御効果）は既存治療である Cmab やニボルマブの第 III 相試験成績を上回る結果であったと考える。安全性では従来の放射線療法のリスクを超えるものは認められておらず、上述の結果 BNCT による「再照射」の有効性を証明できたと考える。

③短期間での治療が可能

本剤の予定効能・効果と同様の適応に対する陽子線・重粒子線治療では総線量 60 Gy 程度を分割法で治療が実施され、患者は 1～2 か月程度の間、治療のための来院を要することになる。一方 BNCT では、以下の予定される用法・用量（1 回投与）において、JHN002 試験の結果、2.5.6.2①に記載したとおり、1 回の治療で局所制御効果が得られており、治療期間は一般的な放射線治療と比較して非常に短期間であることから、患者の負担を軽減できるものと考える。

予定される用法・用量

通常、成人には、ボロファラン（^{10}B）として、500 mg/kg を 1 回、3 時間かけて点滴静脈内注射する。最初の 2 時間は 200 mg/kg/h で、残り 1 時間は 100 mg/kg/h で点滴静注する。点滴静注開始 2 時間後に中性子を病巣部位に照射し、中性子照射終了と同時に点滴を終了する。

2.5.6.3　リスク

以下に JHN001 試験、JHN002 試験及び文献報告から本剤/BNCT 施行時に注意が必要と考えられる事象について、その対処等を含めて記載した。

（1）嚥下障害

嚥下障害に関連する有害事象（嚥下障害、嚥下痛）は BNCT 施行後 1 週間以内に発現しており、照射直後は注意が必要であると考える。嚥下障害については、頭頸部癌患者に対する一般的な治療（化学放射線療法）時でも認められる有害事象であり、それらの治療での対処法を参考にする。具体的な対処法としては、嚥下機能が低下している場合、治療前に治療後のさらなる嚥下機能の低下を予測して胃瘻の設営を検討することとしている。また、添付文書の重大な副作用の項目に記載し、注意喚起を予定している。

（2）感染症

感染症に関連する有害事象の多くが BNCT 施行後 1 週間以内に認められており、照射直後は注意が必要である。具体的な対処法は感染の種類、症状等により異なるが、抗生剤等の投与及び症状に合わせた対処療法により対応が可能である。照射部位に損傷等が認められた場合は感染症の発現、増悪の可能性があることから、添付文書の重大な副作用（放射線皮膚損傷）の項目にその旨記載し、注意喚起を予定している。

（3）消化管障害

消化管障害に関連する有害事象（悪心、嘔吐等）の多くが BNCT 施行後 1 週間以内に認められており、照射直後は注意が必要である。治験では悪心、嘔吐等の消化管障害の多くが投

薬により改善しており、消化管障害発現時には制吐剤等の投与（予防的投与を含む）により対処もしくは重症度の軽減が可能である。悪心、嘔吐等の消化器症状については、添付文書の重要な基本的注意の項目に記載し、注意喚起を予定している。

（4）粘膜障害

粘膜障害に関連する有害事象（口内炎、咽頭の炎症等）の多くが BNCT 施行後 2 週間以内に認められている。感染症や嚥下障害の発症時期より遅れて認められる傾向があることから BNCT 施行後の診察時期の設定などを含め注意が必要である。治験では抗炎症剤等の投与により改善しており、粘膜障害発現時には抗炎症剤等の投与により対処が可能である。また、口内炎等のリスク低減として、一般的な放射線治療と同様に、BNCT 施行前のオーラルケア（保湿剤の投与、虫歯治療（場合によっては抜歯）等）を実施する必要がある。粘膜障害については、添付文書の重要な基本的注意の項目に口腔ケア及び口内炎、咽頭炎及び喉頭炎の発現について記載し、注意喚起を予定している。

（5）顔面浮腫

顔面浮腫は BNCT 施行後 1 週間以内に認められている。治験では多くが無処置にて回復しているが、必要に応じてステロイド剤等を投与することにより対処が可能である。治験で認められた顔面浮腫は重症度も低く、多くが無処置にて回復しており、注意喚起に関しては添付文書のその他の副作用の項目に事象名を記載することとしている。

（6）耳下腺炎

耳下腺炎の多くが BNCT 施行後 1 週間以内に認められている。治験では無処置又は抗炎症剤の投与により改善しており、発現時には抗炎症剤等により対処及び重症化を防ぐことが可能である。耳下腺炎は中性子照射により予想される有害事象であり、重症度も低く、注意喚起に関しては添付文書のその他の副作用の項目に事象名を記載することとしている。

（7）腎機能障害（尿路障害を含む）

腎機能障害（尿路障害を含む）に関連する有害事象の多くが BNCT 施行後 1 週間以内に認められており、照射直後は注意が必要である。腎機能障害（尿路障害を含む）に関して、非臨床試験（ラットでの BNCT の単回投与毒性）において白濁尿が認められており、投与薬物の析出により排泄経路で尿中結晶等が現れることがある。JHN002 試験では JHN001 試験と比較して発現頻度等が減少しており、このことは水分負荷（ハイドレーション等）を推奨したことも要因である。以上より、BNCT 施行後より水分負荷（ハイドレーション等）を行うことで本事象の対処は可能である。

添付文書の重要な基本的注意の項目に排泄経路の副作用を記載し、尿中結晶については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られため、重大な副作用の項にて注意喚起を予定している。また、水分負荷（ハイドレーション等）については添付文書にて重要

な基本的注意に排尿を促すために輸液等を用いることが望ましい旨を記載し注意喚起を予定している。

（8）白内障

白内障に関連する有害事象は BNCT 施行後 1～3 か月程度で認められている。白内障は非臨床試験（マウスでの BNCT の単回投与毒性）で発現が確認されている有害事象である。基本的には不可逆な事象であることから治療後の QOL にも影響がある事象であり、注意喚起が必要である。具体的な対処法として、眼球がコリメータ内に含まれる場合又はコリメータ近傍の場合は、眼球への中性子分布の程度によりフッ化リチウム板での遮蔽を行うことや、治療計画立案時の眼球への付与線量の低減に努める等、BNCT 施行にあたって注意が必要である。また、添付文書の重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意及び重大な副作用の項目に記載し、注意喚起を予定している。

（9）アミラーゼ増加

アミラーゼ増加に関連する有害事象の多くが BNCT 施行後 1 週間以内に認められている。アミラーゼ増加は主に唾液腺由来の S 型によるものと考えており、BNCT 施行によるものであると考えられるが、治験において関連する他覚所見はなく、一過性で無処置で消失しており、注意喚起に関しては添付文書のその他の副作用の項目に事象名を記載することとしている。

（10）血中プロラクチン異常

血中プロラクチン異常に関連する有害事象の多くが BNCT 施行後 2 週間以内に認められている。血中プロラクチン異常は本薬投与によるものであると考えられるが、治験において関連する他覚所見はなく、検査値は 1 か月程度でベースライン付近まで無処置で回復しており、注意喚起に関しては添付文書のその他の副作用の項目に事象名を記載することとしている。

（11）リンパ球減少症

リンパ球減少症に関連する有害事象の多くが BNCT 施行後 1 週間以内に認められている。リンパ球減少症は BNCT 施行によるものであると考えられるが、治験において無処置で回復しており、リンパ球数減少に関連する感染症等の有害事象の報告もなく、注意喚起に関しては添付文書のその他の副作用の項目に事象名を記載することとしている。

（12）出血

出血に関連する有害事象（耳出血、咽頭出血等）は多くがBNCT施行直後から2か月以内に認められた。発現した事象のうち、副作用と判断された有害事象は「フィブリンDダイマー増加」及び「鼻出血」であった。これらはBNCT施行後1か月以内に認められており、照射後早期の定期診察時には注意が必要である。出血時は止血等の処置を行うことで対応可能である。

治験では発現していないが、同一有効成分を用いた臨床研究では頸動脈出血が発現するリスクも報告されていることから、頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者については注意が必要であり、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項目に記載し、注意喚起を予定している。

（13）脳膿瘍

脳膿瘍に関連する有害事象はGrade 3の重篤な有害事象である脳膿瘍が1例1件に施行後55日に認められ、副作用と判断された。脳膿瘍は中性子線照射によって左上顎洞腫瘍に合併していた炎症が増悪したものと考えられた。感染経路としては直接又は近隣炎症巣からの波及や、血液を介した可能性が考えられたが、治験で得られた情報の範囲内では感染経路を同定することは困難であった。脳膿瘍を含めた感染症に関しては、BNCT施行時に、腫瘍の進展範囲や活動性炎症の合併等の感染に関するリスク因子に十分に留意が必要であると考える。

脳膿瘍については、添付文書の重大な副作用の項目に記載し、注意喚起を予定している。

（14）放射線皮膚損傷

放射線皮膚損傷に関連する有害事象は「放射線皮膚損傷」であり、ほとんどがBNCT施行後2週間以内に認められ、全例副作用と判断された。

中性子照射後、放射線皮膚損傷が現れ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必要がある。また、照射部位に損傷等がある場合、感染症の発現、増悪の可能性があるため、BNCT施行時は注意が必要である。

放射線皮膚損傷については、添付文書の重大な副作用の項目に記載し、注意喚起を予定している。

JHN001 試験及び JHN002 試験等の結果及び文献報告から、上述の副作用等が認めらたが、その安全性は許容されるものであると考える。

2.5.6.4　結論

「切除不能な局所再発頭頸部癌、切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌」における現状の問題点の一つは、局所制御さえ可能であれば QOL の維持が可能であるにもかかわらずその手段がなく Best Supportive Care とならざるを得ない点である。この問題点に対して、有効性について国内で実施した臨床試験で高い奏効率を示したことから一定の臨床的意義は認められると考える。さらに安全性においても、既存の放射線治療で認められているリスクを上回る事象・程度ではなかったことから忍容可能な安全性プロファイルであると考える。有効性及び安全性の結果から、BNCT は頭頸部癌における集学的治療において、新たな局所制御法の選択肢と位置付けられると考える。

以上より、本剤を用いた BNCT は「切除不能な局所再発頭頸部癌、切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌」において医療上のニーズを満たす、つまり頭頸部癌における集学的治療にお

いて 1 回の治療で局所制御を可能とする新たな治療選択肢として提供可能と考える。

2.5.7　参考文献

1）Barth RF, Coderre JA, Vicente MG, Blue TE. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects. Clin Cancer Res. 2005;11:3987-4002. 【5.4-1】

2）頭頸部癌取扱い規約 第 6 版. 日本頭頸部学会編. 金原出版; 2018;28-62. 【5.4-2】

3）放射線治療計画ガイドライン 2016年版. 日本放射線腫瘍学会編.金原出版; 2016;83-141. 【5.4-3】

4）Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan, Clinical Statistics of Registered Patients, 2015. Japan Society for Head and Neck Cancer. Cancer Registry Committee. 【5.4-4】

5）菅澤 正. 頭頸部癌手術 適応・適応外の判断 - 高齢者の手術適応 - .頭頸部外科.2009;19:85-91. 【5.4-5】

6）Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol. 2003;21: 92-8. 【5.4-6】

7）Yoshino T, Hasegawa Y, Takahashi S, Monden N, Homma A, Okami K, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab for the first-line treatment of Japanese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase II trial. Jpn J Clin Oncol. 2013 ; 43: 524-31. 【5.4-7】

8）頭頸部癌診療ガイドライン2018 年版. 日本頭頸部癌学会編. 金原出版;2018;32-77.【5.4-8】

9）NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers, Version 2.2018. National Comprehensive Cancer Network. 【5.4-9】

10）Farr LE, Sweet WH, Robertson JS, Foster CG, Locksley HB, Sutherland DL, et al. Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme. Am J Roentgenol 1954;71: 279-93. 【5.4-10】

11）Godwin JT, Farr LE, Sweet WH, Robertson JS. Pathological study of eight patients with glioblastoma multiforme treated by neutron-capture therapy using boron 10. Cancer. 1955;8:601-15. 【5.4-11】

12）Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359:1116-27. 【5.4-12】

13）Suzuki M, Kato I, Aihara T, Hiratsuka J, Yoshimura K, Niimi M, et al. Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer. J Radiat Res. 2014;55:146-53. 【5.4-13】

14）Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016; 375: 1856-67. 【5.4-14】

15）Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III Randomized Trial of Cisplatin Plus Placebo Compared With Cisplatin Plus Cetuximab in Metastatic/ Recurrent Head and

Neck Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol.2005;23:8646-54. 【5.4-15】

16）Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol.2013;14:697-710. 【5.4-16】

17）Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, et al. Phase III Study of Gefitinib Compared With Intravenous Methotrexate for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. J Clin Oncol.2009;27:1864-71. 【5.4-17】

18）Machiels JP, Subramanian S, Ruzsa A, Repassy G, Lifirenko I, Flygare A, et al. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol.2011; 12:333-43. 【5.4-18】

19）Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, Lee JW, Sachidanandam K, Kolesar JM, et al. Phase III Randomized, Placebo-Controlled Trial of Docetaxel With or Without Gefitinib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. J Clin Oncol.2013;31:1405-14. 【5.4-19】

20）Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol.2015;16:583-94. 【5.4-20】

21）エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 編集 日本腎臓学会. 東京医学社;2018;2-5. 【5.4-21】

22）Aihara T, Hiratsuka J, Ishikawa H, Kumada H, Ohnishi K, Kamitani N, et al. Fatal carotid blowout syndrome after BNCT for head and neck cancers. Appl Radiat Isot. 2015;106:202-6. 【5.4-22】