

ステボロニン

CTD 第2部

2.7.1 生物薬剤学及び関連する
分析法の概要

ステラファーマ株式会社

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

本項に該当する試験は実施していない。

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

2.7.2 臨床薬理の概要

ステラファーマ株式会社

目次

2.7.2	臨床薬理の概要.....	5
2.7.2.1	背景及び概観.....	5
2.7.2.1.1	ヒト生体試料を用いた試験.....	5
2.7.2.1.2	臨床薬理試験.....	5
2.7.2.2	個々の試験結果の要約.....	6
2.7.2.2.1	ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験.....	6
2.7.2.2.1.1	血漿タンパク結合率 (試験番号: ■■■0056).....	6
2.7.2.2.1.2	血球移行 (試験番号: ■■■0614).....	6
2.7.2.2.1.3	肝 S9 による代謝確認 (試験番号: ■■■0163).....	6
2.7.2.2.2	JHN001 試験.....	7
2.7.2.2.2.1	試験概要.....	7
2.7.2.2.2.2	投与方法の設定根拠.....	8
2.7.2.2.2.3	試験結果.....	12
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	19
2.7.2.3.1	薬物動態プロファイル.....	19
2.7.2.3.1.1	血漿中ボロファラン (¹⁰ B) 濃度.....	19
2.7.2.3.1.2	全血中ホウ素濃度.....	19
2.7.2.3.1.3	尿中薬物濃度.....	19
2.7.2.3.2	薬物動態学的相互作用.....	20
2.7.2.3.3	肝機能障害者及び腎機能障害者への影響.....	20
2.7.2.3.4	QT/QTc の評価.....	21
2.7.2.4	特別な試験.....	22
2.7.2.5	付録.....	22
2.7.2.6	参考文献.....	23

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)
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)
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
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)
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子
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-hydroxyphenyllactic 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]
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
ppm	parts per million	100 万分の 1 を基準とする割合の単位
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

SPM-011	-	治験薬コード名
$t_{1/2}$	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
t_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TK	toxicokinetics	毒物動態
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

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

BNCT は、腫瘍選択性の高いホウ素化合物と熱中性子の反応により、がん細胞を選択的に破壊する機序から、正常組織に対する影響をより低減し、腫瘍選択的に効果を得ることを可能とするがん放射線治療法である。以下に本承認申請におけるヒト生体試料を用いた試験及び臨床薬理試験の概要を示した。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料による *in vitro* 試験では、血漿タンパク結合率、血球移行、肝 S9 による代謝確認の評価を行った。ヒト生体試料を用いた関連試験の概要を表 2.7.2-1 に示した。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料試験一覧

試験の種類	ヒト組織など	[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

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

切除不能な局所再発頭頸部癌又は切除不能な局所進行頭頸部癌（非扁平上皮癌）を対象に実施した第 I 相試験（WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 以下、JHN001 試験）で本剤の薬物動態を検討した。臨床試験の概要を表 2.7.2-2 に示した。

表 2.7.2-2 薬物動態の評価に用いた臨床試験

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
I	WW2P2040E001/ SPM-011-JHN001	5.3.3.2-1 (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）

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合率 (試験番号 : ■■■0056)

(添付資料 4.2.2.3-3)

[¹⁴C] ボロファラン (¹⁰B) (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 α₁-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。

2.7.2.2.1.2 血球移行 (試験番号 : ■■■0614)

(添付資料 4.2.2.3-4)

ヒト血液中の [¹⁴C] ボロファラン (¹⁰B) の *in vitro* 血球移行 ([¹⁴C] ボロファラン (¹⁰B) 終濃度、ソルビトール処方 : 10、100 及び 1000 µg/mL) は 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。

2.7.2.2.1.3 肝 S9 による代謝確認 (試験番号 : ■■■0163)

(添付資料 4.2.2.4-1)

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 [¹⁴C] ボロファラン (¹⁰B) 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 [¹⁴C] ボロファラン (¹⁰B) 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、 [¹⁴C] ボロファラン (¹⁰B) 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。

[¹⁴C] ボロファラン (¹⁰B) は 37°C 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 [¹⁴C] ボロファラン (¹⁰B) 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、 [¹⁴C] ボロファラン (¹⁰B) はヒト肝 S9 中の酵素により代謝されないと推測された。

2.7.2.2.2 JHN001 試験

2.7.2.2.2.1 試験概要

JHN001 試験は、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）患者を対象に実施された。薬物動態の検討に関する試験方法の要約を表 2.7.2-3 に示した。

表 2.7.2-3 薬物動態の検討に関する試験概要

項目	内容
治験の標題/ 試験番号	切除不能な局所再発頭頸部癌患者又は切除不能な局所進行頭頸部癌（非扁平上皮癌）患者を対象とした SPM-011・BNCT 治療システム（BNCT30）による第 I 相臨床試験/ WW2P2040E001/SPM-011-JHN001
治験の目的	治験薬 SPM-011 及び治験機器 BNCT30 を用いたホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の安全性及び忍容性を評価すること
開発のフェーズ	第 I 相
治験デザイン	多施設共同、非盲検・非対照試験
被験者数	計画時：最小 6 例、最大 12 例 安全性評価期間の解析時：9 例（低線量群：6 例、高線量群：3 例）
対象	対象病変部位に対する放射線治療歴を有する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）患者
投与方法	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 時間点滴静注し、その後、投与速度を 100 mg/kg/h に減速して、計 500 mg/kg を投与した。BNCT30 による中性子照射（粘膜線量として 10 Gy-Eq 又は 12 Gy-Eq）は、1 回とし、100 mg/kg/h の減速投与中に最大 60 分間照射した。
薬物動態の測定	<p>【血漿中ボロファラン (¹⁰B) 濃度測定】 薬物動態プロファイルを評価するため、血漿中ボロファラン (¹⁰B) 未変化体濃度を測定した（1 回採血量：1 mL）。 採血ポイントは、本剤投与開始前、投与開始 1 時間後、2 時間後、3 時間後及び 3 時間 15 分後、4 時間後、10 時間後、24 時間後、48 時間後、72 時間後とした。 注）投与 3 時間、10 時間後については可能な限り実施することとした。</p> <p>【全血中ホウ素濃度測定】 ICP 発光分析装置を用いて、全血中ホウ素濃度を測定した（1 回採血量：1 mL）。 採血ポイントは、本剤投与開始前、投与開始 1 時間後、2 時間後、3 時間後及び 3 時間 15 分後、4 時間後、10 時間後、21 時間後、24 時間後、48 時間後、72 時間後とした。 注）投与 3 時間、10 時間後については可能な限り実施することとした。</p> <p>【尿中薬物濃度測定】 本剤投与終了 72 時間後まで蓄尿した尿試料中のボロファラン (¹⁰B) 未変化体及びその代謝物（5 種類）の濃度を測定し、その尿中薬物排泄率を算出した。5 種類の代謝物は以下のとおりとした。 M2：L-チロシン M7：3-(4-ボロノフェニル)ピルビン酸-[¹⁰B] M8：DL-4-hydroxyphenyllactic acid M9：3-(4-ボロノフェニル)-2-ヒドロキシプロパン酸-[¹⁰B] M11：2-(4-ボロノフェニル)酢酸-[¹⁰B] 薬物動態に係る蓄尿開始・蓄尿終了時点の許容範囲は表 2.7.2-4 に示した。</p>
薬物動態の解析	<p>薬物動態解析対象集団： 検討のための生体試料が採取され、当該検体測定が行われた被験者をすべて解析対象とした。</p> <p>解析方法： モデルによらない方法でホウ素 (¹⁰B) 及びボロファラン (¹⁰B) 未変化体の C_{max}、AUC、t_{1/2}、クリアランス、尿中排泄率等を算出した。また、推移の当てはめが良好と想定された 2-コンパートメント解析も実施した。</p>

表 2.7.2- 4 蓄尿開始及び蓄尿終了（採尿）時点の許容範囲（Day 0～Day 3）

実施時期	許容範囲	
	蓄尿開始 ^{b)}	蓄尿終了（採尿実施時間）
投与開始前 ^{a)}	-	3分前まで（例示：9:00投与の場合、8時57分以前であれば可）
中性子照射前	投与開始3分前から	中性子照射直前まで
BNCT照射室退室時	中性子照射直前採尿後から	BNCT照射室退室時
10時間後	BNCT照射室退室時採尿後から	9時間55分～10時間5分
24時間後	9時間55分～10時間5分	23時間45分～24時間15分
36時間後	23時間45分～24時間15分	35時間45分～36時間15分
48時間後	35時間45分～36時間15分	47時間45分～48時間15分
60時間後	47時間45分～48時間15分	59時間45分～60時間15分
72時間後	59時間45分～60時間15分	71時間45分～72時間15分

a)：「投与開始前」は、スポット尿を採取した。

b)：直前の蓄尿バッグ回収後、速やかに蓄尿を開始した。

2.7.2.2.2.2 投与方法の設定根拠

(1) 有効性からみた設定根拠

1) 全血中ホウ素濃度

Barth ら¹⁾の報告によると BNCT において抗腫瘍効果を期待するためには、腫瘍組織内ホウ素濃度が 20 ppm を超え、かつ中性子照射中に 20 ppm を維持することが求められている。しかし、腫瘍内ホウ素濃度の測定については、現段階で確立された手法はなく、その代替指標として全血中ホウ素濃度を用いることとした。担がんマウスを用いた単回静脈内投与分布試験（■0678 試験：4.2.2.3-1）及び担がんマウスを用いた皮下投与分布試験（■0858 試験：4.2.2.3-2）の結果、腫瘍組織内ホウ素濃度が全血中を上回っていることから、代替指標として全血中ホウ素濃度を用いることは妥当であると考えている。

2) 投与量

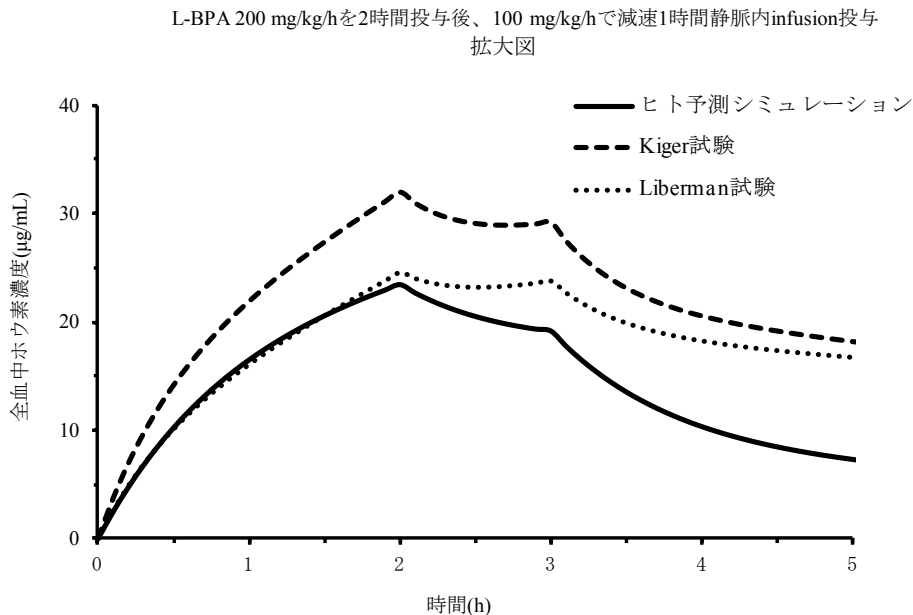
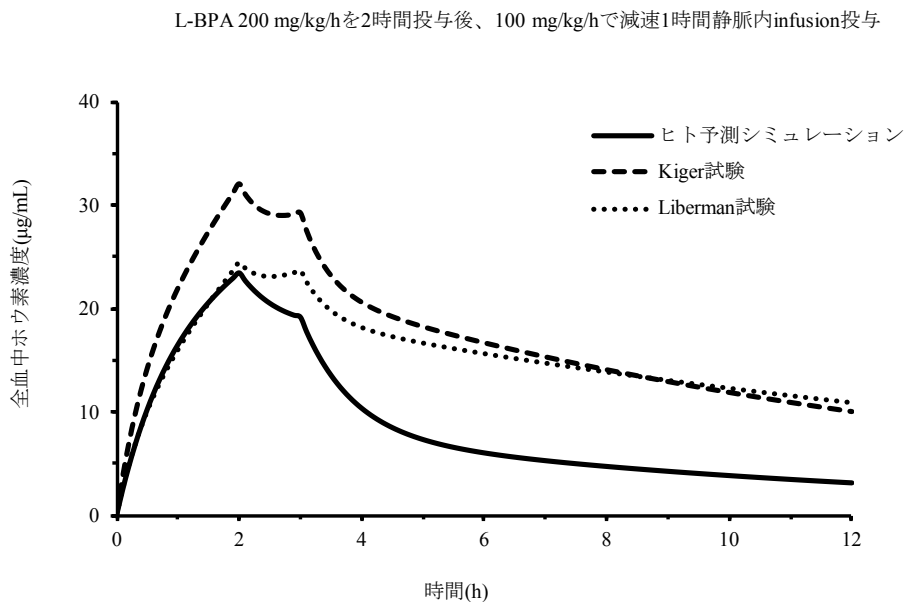
2004 年 6 月から 2006 年 2 月までに、京都大学原子炉実験所（現京都大学複合原子力科学研究所）の原子炉で実施された再発頭頸部腫瘍患者 15 例において、ボロファラン (¹⁰B)（フルクトース溶液）500 mg/kg（400 mg/kg を 200 mg/kg/h の一定速度で 2 時間投与した後、残りの 100 mg/kg を 100 mg/kg/h に減速し、一定速度で投与）が投与され、照射直後の全血中ホウ素濃度は平均で 25 ppm を上回り、照射直前の全血中ホウ素濃度をおおむね一定に維持したことが報告されている²⁾。一方、ボロファラン (¹⁰B)（フルクトース溶液）250 mg/kg 投与患者 5 例（6 回投与）における照射直後の全血中ホウ素濃度は 20 ppm を維持することができなかった。また、500 mg/kg 投与（照射前に一定速度で 2 時間投与）患者 8 例（10 回投与）における照射直後の全血中ホウ素濃度の平均値は 19.5 ppm であり、照射前の平均 30.4 ppm と比較し、照射前後の変動が認められた²⁾。したがって、照射中に 20 ppm を超える全血中ホウ素濃度が期待され、かつ照射前後で安定した濃度を維持する条件を満たす投与方法は、ボロファラン (¹⁰B) 500 mg/kg（400 mg/kg を 200 mg/kg/h の一定速度で 2 時間投与した後、残りの 100 mg/kg を 100 mg/kg/h に減速し、一定速度で投与）投与であることが示唆された。

これら知見を参考に、ボロファラン (¹⁰B) 400 mg/kg を 200 mg/kg/h の一定速度で 2 時間投与した後、残りの 100 mg/kg を 100 mg/kg/h に減速し、一定速度で 1 時間投与する条件において、ボロファラン (¹⁰B) 投与 2 時間後から減速投与期間に全血中ホウ素濃度が 20 ppm 以上に維持できることを確認するために、ボロファラン (¹⁰B) の非臨床 (ラット、イヌ) TK 試験データを用いたヒト薬物動態パラメーターの予測及びヒトにおける薬物動態シミュレーションを行った。当該 TK データを用いたアロメトリックスケーリングの手法により算出されるヒトの薬物動態パラメーターを用いて血中濃度推移の予測を行い、得られた結果の予測精度を検討する目的で文献 (Lieberman ら³⁾、Kiger ら⁴⁾ で報告されているボロファラン (¹⁰B) を投与したヒトにおけるホウ素の薬物動態パラメーターを用いて、当該投与条件における血漿中濃度推移を 2-コンパートメントモデルにより予測し、TK データに基づく予測との比較検討を行った。当該薬物動態解析の結果から、投与条件としてボロファラン (¹⁰B) 400 mg/kg を 200 mg/kg/h の一定速度で 2 時間投与した後、残りの 100 mg/kg を 100 mg/kg/h に減速し、一定速度で 1 時間投与することにより、最高血漿中濃度をほぼ一定に維持することが可能と予測された。また、アロメトリックスケーリングに基づく血漿中濃度推移の予測は、Lieberman らの報告値³⁾ に基づく予測と最高血漿中濃度がほぼ同じ値となった。

また、より精度高く予測するため、ラット、イヌ及びサルへの投与後の全血中ホウ素濃度の測定結果からアロメトリックスケーリングの手法により算出されるヒトの薬物動態パラメーターを用いて、ヒトに対してボロファラン (¹⁰B) 500 mg/kg を静脈内持続投与 (400 mg/kg を 200 mg/kg/h の一定速度で 2 時間投与した後、残りの 100 mg/kg を 100 mg/kg/h に減速し、一定速度で 1 時間投与する) した場合の全血中ホウ素濃度の推移をシミュレーションした。薬物動態シミュレーション結果及び文献 (Lieberman ら³⁾、Kiger ら⁴⁾ で報告されている全血中ホウ素濃度推移の予測結果と比較検討した結果を図 2.7.2-1 に示した。

複数の投与条件を想定した当該薬物動態シミュレーションの結果から、ボロファラン (¹⁰B) 400 mg/kg を 200 mg/kg/h の一定速度で 2 時間投与した後、残りの 100 mg/kg を 100 mg/kg/h に減速し、一定速度で 1 時間投与することにより、減速投与中の全血中ホウ素濃度をほぼ 20 ppm を超える濃度に維持することが可能である最低条件であることが示唆された。当該最低条件での全血中ホウ素濃度推移の傾向は、Lieberman ら³⁾ により報告されているボロファラン (¹⁰B) を投与したヒトにおけるホウ素の薬物動態パラメーターを用いた全血中ホウ素濃度推移の予測結果 [ボロファラン (¹⁰B) 投与中] と類似するプロファイルであった。

図 2.7.2-1 全血中ホウ素濃度のヒト予測結果に対する Liberman らの報告及び Kiger らの報告とのシミュレーション比較 (線形グラフ、下図は拡大図)



注：図中 L-BPA はボロファンラン (10B) を示す。

(2) 安全性からみた設定根拠

安全性においてはラット及びイヌにおける SPM-011 単回静脈内投与毒性試験（ラット：■■■■0768 試験：4.2.3.1.1、イヌ：■■■■0771 試験：4.2.3.1.3）の概略致死量は 1000 mg/kg を上回り、1000 mg/kg の投与でラットにおいて着色尿、イヌにおいて尿沈渣中結晶物が認められたものの、その他の異常は認められなかった。しかし、ラット及びイヌを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験及び回復性試験（ラット：■■■■0770 試験：4.2.3.2.1、イヌ：■■■■0773 試験：4.2.3.2.3）においては、250 mg/kg/day 以上の投与群で角膜・眼球混濁（イヌ）、縮瞳（ラット、イヌ）、唾液腺・乳腺・雌性生殖器の病理組織学的変化（ラット）等の可逆的な毒性兆候が観察された。当該毒性メカニズムの検討を目的としたラット及びイヌの単回静脈内投与毒性試験（追加試験）では、250 mg/kg 以上の投与群で、唾液腺腺房細胞腫大（ラット）、縮瞳／対光反射消失（ラット、イヌ）、血中のプロラクチン濃度の上昇（ラット、イヌ）、チロシン濃度の上昇（イヌ）の回復性のある変化が認められている。毒性試験の所見は重篤ではなく、かつ可逆性が認められたことから、ボロファラン (¹⁰B) 1000 mg/kg までの単回静脈内投与において重篤な影響が認められる可能性は低いと考えられた。

また、スウェーデンにおける BNCT（第 II 相臨床試験）では、膠芽腫患者 30 例（評価可能症例：29 例）を対象にボロファラン (¹⁰B) 900 mg/kg を 6 時間点滴静注し、その 2 時間後に照射を行っている。当該臨床試験の安全性情報から、一過性の重篤な有害事象は認められるものの、不可逆的な事象は認められておらず、ボロファラン (¹⁰B) 900 mg/kg、6 時間点滴静注 2 時間後の BNCT 施行の忍容性が確認されている⁵⁾。

(3) 結論

安全性の面から、ボロファラン (¹⁰B) の投与量が 1000 mg/kg 以下で、「中性子照射中に全血中ホウ素濃度が確度高く 20 ppm を超え、かつ中性子照射中に 20 ppm を維持する」ことを実現すると考えられるボロファラン (¹⁰B) の最低投与量は 500 mg/kg である。500 mg/kg を超える投与量については、投与量・投与時間を考慮すると被験者への負担も大きく、JHN001 試験では投与量を 500 mg/kg とし、照射線量を漸増する試験デザインを設定した。

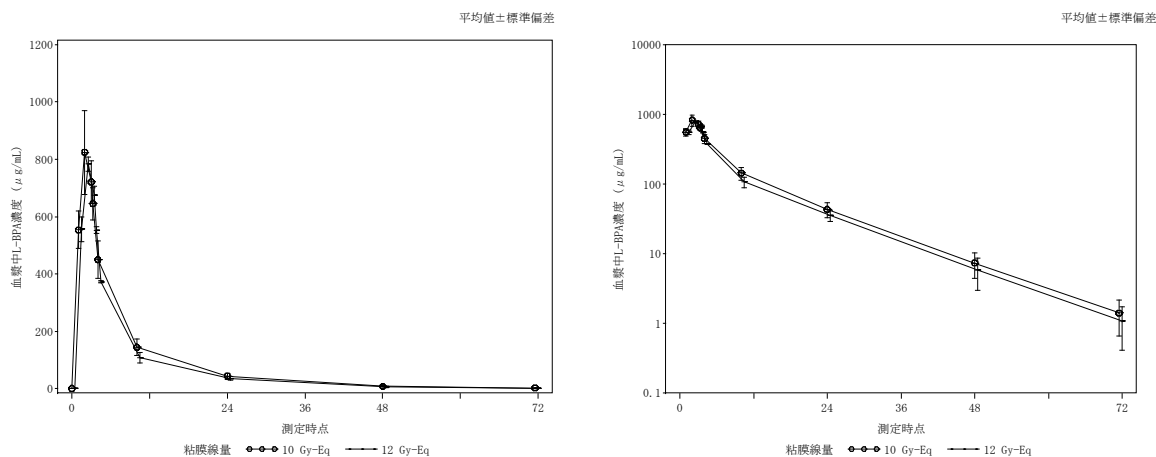
2.7.2.2.3 試験結果

(1) 血漿中ボロファンラン (¹⁰B) 濃度及び薬物動態パラメーター

血漿中ボロファンラン (¹⁰B) 濃度の経時的推移を図 2.7.2-2 に示した。また、薬物動態パラメーターの要約統計量を表 2.7.2-5 及び表 2.7.2-6 に示した。

薬物解析対象集団として採用された全 9 例のノンコンパートメントモデルでの血漿中ボロファンラン (¹⁰B) 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 $812.0 \pm 115.9 \mu\text{g/mL}$ 、 t_{max} が 1.933 (1.92～2.95) h、 AUC_t が $5792 \pm 768.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ が $9.470 \pm 1.157 \text{ h}$ 、 CL/F が $4.716 \pm 1.388 \text{ L/h}$ 、 V_z/F が $65.256 \pm 23.100 \text{ L}$ 、 MRT_t が $7.180 \pm 1.068 \text{ h}$ であった。また、2-コンパートメントモデルでは、 C_{max} が $830.2 \pm 78.65 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{inf} が $4104 \pm 541.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 CL_T が $5.344 \pm 1.580 \text{ L/h}$ 、 V_{area} が $71.93 \pm 24.95 \text{ L}$ 、 V_{ss} が $45.43 \pm 13.37 \text{ L}$ 、 V_c が $13.10 \pm 2.855 \text{ L}$ 、 $t_{1/2\alpha}$ が $0.769 \pm 0.153 \text{ h}$ 、 $t_{1/2\beta}$ が $9.236 \pm 1.143 \text{ h}$ であった。

図 2.7.2-2 血漿中ボロファンラン (¹⁰B) 濃度の経時的推移 (平均値±標準偏差)
(薬物動態解析対象集団)



注：図中 軸タイトル L-BPA はボロファンラン (¹⁰B) を示す。

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 図 1.11.4-3 を再掲)

表 2.7.2-5 血漿中ボロファラン (¹⁰B) 濃度の薬物動態パラメーターの要約統計量
(薬物動態解析対象集団)

粘膜線量	要約統計量	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _t (μg·h/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	MRT _t (h)	MRT _{inf} (h)	λ _z (1/h)
全体	被験者数	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	平均値	812.0	2.050	5792	5811	9.470	4.716	65.256	7.180	7.427	0.07426
	標準偏差	115.9	0.338	768.7	770.1	1.157	1.388	23.100	1.068	1.200	0.00987
	最小値	662	1.92	4890	4900	7.42	3.36	35.95	5.79	5.85	0.0648
	中央値	785.0	1.933	5782	5797	10.085	4.366	63.886	7.081	7.281	0.06873
	最大値	1030	2.95	6890	6910	10.70	7.32	106.48	9.37	9.86	0.0934
	変動係数	14.3	16.5	13.3	13.3	12.2	29.4	35.4	14.9	16.2	13.3
	幾何平均値	805.0	-	5748	5766	-	4.545	61.668	7.113	7.345	0.07371
10 Gy-Eq	被験者数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	826.0	2.106	6098	6118	9.597	4.859	67.750	7.305	7.564	0.07298
	標準偏差	143.3	0.414	769.7	768.6	1.057	1.587	24.995	1.160	1.296	0.00821
	最小値	662	1.92	4890	4900	8.35	3.36	40.50	6.15	6.39	0.0648
	中央値	803.5	1.942	6079	6115	9.716	4.642	61.415	6.903	7.061	0.07144
	最大値	1030	2.95	6890	6910	10.70	7.32	106.48	9.37	9.86	0.0830
	変動係数	17.4	19.7	12.6	12.6	11.0	32.7	36.9	15.9	17.1	11.3
	幾何平均値	815.8	-	6055	6076	-	4.653	64.099	7.234	7.479	0.07260
12 Gy-Eq	被験者数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	784.0	1.939	5181	5196	9.216	4.430	60.269	6.929	7.153	0.07682
	標準偏差	24.98	0.025	204.2	213.3	1.554	1.105	22.728	1.027	1.177	0.01435
	最小値	764	1.92	4960	4960	7.42	3.36	35.95	5.79	5.85	0.0683
	中央値	776.0	1.933	5232	5256	10.085	4.366	63.886	7.197	7.471	0.06873
	最大値	812	1.97	5350	5370	10.14	5.57	80.97	7.80	8.14	0.0934
	変動係数	3.2	1.3	3.9	4.1	16.9	25.0	37.7	14.8	16.5	18.7
	幾何平均値	783.7	-	5178	5193	-	4.337	57.079	6.876	7.085	0.07598

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.11.4-8 を再掲)

表 2.7.2-6 血漿中ボロファラン (¹⁰B) 濃度の薬物動態パラメーターの要約統計量
(2-コンパートメントモデル) (薬物動態解析対象集団)

粘膜線量	要約統計量	AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	CL _T (L/h)	V _{area} (L)	V _{ss} (L)	V _c (L)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	k ₁₂ (1/h)	k ₂₁ (1/h)	k _{e1} (1/h)
全体	被験者数	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	平均値	4104	830.2	5.344	71.93	45.43	13.10	0.769	9.236	0.41743	0.17331	0.41097
	標準偏差	541.1	78.65	1.580	24.95	13.37	2.855	0.153	1.143	0.08130	0.02628	0.08366
	最小値	3440	735	3.85	41.2	25.1	7.74	0.62	7.43	0.2312	0.1390	0.2865
	中央値	4055	817.9	4.897	67.18	43.75	13.66	0.728	9.500	0.42729	0.16647	0.41757
	最大値	4810	958	8.34	114	62.7	16.7	1.15	10.52	0.5472	0.2061	0.5204
	変動係数	13.2	9.5	29.6	34.7	29.4	21.8	19.9	12.4	19.5	15.2	20.4
	幾何平均値	4072	826.9	5.150	68.14	43.53	12.78	-	-	0.40877	0.17152	0.40283
10 Gy-Eq	被験者数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	4319	842.2	5.512	74.01	47.30	14.05	0.799	9.286	0.40837	0.17640	0.38995
	標準偏差	536.5	96.56	1.816	26.32	13.05	2.372	0.184	1.059	0.10131	0.02841	0.09465
	最小値	3440	735	3.86	45.0	30.3	10.0	0.62	8.08	0.2312	0.1390	0.2865
	中央値	4406	839.0	5.258	67.58	47.56	14.10	0.748	9.289	0.41988	0.17587	0.38548
	最大値	4810	958	8.34	114	62.7	16.7	1.15	10.52	0.5472	0.2061	0.5204
	変動係数	12.4	11.5	32.9	35.6	27.6	16.9	23.0	11.4	24.8	16.1	24.3
	幾何平均値	4289	837.6	5.274	70.27	45.72	13.87	-	-	0.39601	0.17445	0.38035
12 Gy-Eq	被験者数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	3674	806.1	5.009	67.76	41.71	11.20	0.709	9.136	0.43555	0.16713	0.45302
	標準偏差	190.8	11.42	1.222	26.81	16.07	3.226	0.031	1.549	0.00608	0.02568	0.04024
	最小値	3460	797	3.85	41.2	25.1	7.74	0.67	7.43	0.4317	0.1418	0.4176
	中央値	3724	801.9	4.897	67.18	42.90	11.73	0.727	9.510	0.43235	0.16647	0.44473
	最大値	3840	819	6.28	94.9	57.1	14.1	0.73	10.46	0.4426	0.1931	0.4968
	変動係数	5.2	1.4	24.4	39.6	38.5	28.8	4.4	17.0	1.4	15.4	8.9
	幾何平均値	3671	806.0	4.909	64.06	39.47	10.86	-	-	0.43552	0.16581	0.45185

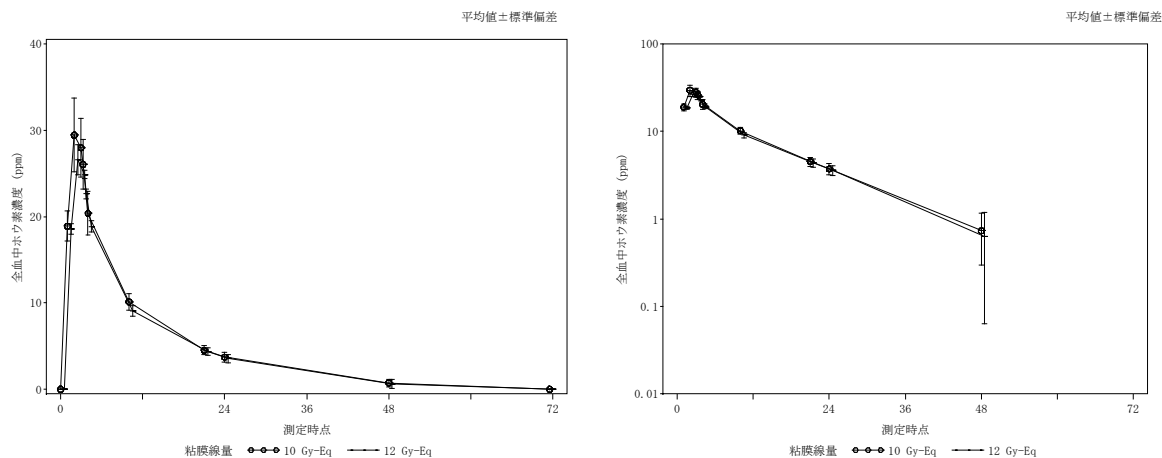
(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.11.4-9 を再掲)

(2) 全血中ホウ素濃度及び薬物動態パラメーター

全血中ホウ素濃度の経時的推移を図 2.7.2-3 に示した。また、薬物動態パラメーターの要約統計量を表 2.7.2-7 及び表 2.7.2-8 に示した。

本剤を 200 mg/kg/h の投与速度で点滴静注すると、全血中ホウ素濃度は投与開始 2 時間後には全 9 例で例外なく 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、投与終了 15 分後 (投与開始 3 時間 15 分後) でも全例 20 ppm (22.1~29.5 ppm) を超えていた。投与終了 1 時間後 (投与開始 4 時間後) で 20 ppm 超を維持していたのは 3 例であり、他の 6 例は 20 ppm 未満であった。薬物解析対象集団として採用された全 9 例の全血中ホウ素濃度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 28.60 ± 3.731 ppm、 t_{max} が 1.967 (1.92~2.95) h、 AUC_t が 306.8 ± 32.24 ppm·h、 $t_{1/2}$ が 10.854 ± 1.747 h、 CL/F が 3.982 ± 1.125 L/h、 V_z/F が 62.535 ± 20.936 L、 MRT_t が 9.108 ± 1.938 h であった。また、2-コンパートメントモデルでは、 C_{max} が 29.55 ± 2.800 ppm、 AUC_{inf} が 244.6 ± 20.02 ppm·h、 CL_T が 4.270 ± 1.205 L/h、 V_{area} が 65.22 ± 20.95 L、 V_{ss} が 55.30 ± 17.08 L、 V_c が 18.89 ± 3.649 L、 $t_{1/2\alpha}$ が 0.673 ± 0.094 h、 $t_{1/2\beta}$ が 10.572 ± 1.584 h であった。

図 2.7.2-3 全血中ホウ素濃度の経時的推移 (平均値 ± 標準偏差) (薬物動態解析対象集団)



(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 図 1.11.4-2 を再掲)

表 2.7.2-7 全血中ホウ素の薬物動態パラメーターの要約統計量 (薬物動態解析対象集団)

粘膜炎線量	要約統計量	C _{max} (ppm)	t _{max} (h)	AUC _t (ppm·h)	AUC _{inf} (ppm·h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	MRT _t (h)	MRT _{inf} (h)	λ _z (1/h)
全体	被験者数	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	平均値	28.60	2.274	306.8	327.9	10.854	3.982	62.535	9.108	11.875	0.06544
	標準偏差	3.731	0.495	32.24	26.65	1.747	1.125	20.936	1.938	1.870	0.01115
	最小値	24.7	1.92	240	283	8.07	2.82	39.61	5.79	9.10	0.0537
	中央値	27.90	1.967	313.6	333.5	10.903	3.542	57.103	9.549	11.926	0.06358
	最大値	35.8	2.95	350	361	12.92	5.93	100.35	11.11	14.42	0.0859
	変動係数	13.0	21.8	10.5	8.1	16.1	28.3	33.5	21.3	15.7	17.0
	幾何平均値	28.39	-	305.2	326.9	-	3.851	59.584	8.893	11.743	0.06463
10 Gy-Eq	被験者数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	29.58	2.275	317.1	336.0	10.737	4.209	65.114	9.220	11.716	0.06655
	標準偏差	4.211	0.517	25.11	25.16	1.993	1.283	23.196	1.868	2.119	0.01293
	最小値	24.7	1.92	278	290	8.07	3.08	41.30	5.79	9.10	0.0537
	中央値	29.50	1.958	323.1	344.6	10.826	3.832	60.356	9.539	11.504	0.06448
	最大値	35.8	2.95	350	361	12.92	5.93	100.35	11.11	14.42	0.0859
	変動係数	14.2	22.7	7.9	7.5	18.6	30.5	35.6	20.3	18.1	19.4
	幾何平均値	29.34	-	316.2	335.2	-	4.051	61.826	9.032	11.556	0.06553
12 Gy-Eq	被験者数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	26.63	2.272	286.4	311.6	11.089	3.526	57.376	8.884	12.195	0.06323
	標準偏差	1.626	0.558	40.50	25.78	1.468	0.694	18.659	2.485	1.593	0.00823
	最小値	24.8	1.93	240	283	9.72	2.82	39.61	6.04	10.71	0.0548
	中央値	27.20	1.967	305.7	318.1	10.903	3.542	55.707	9.949	11.993	0.06358
	最大値	27.9	2.92	314	334	12.64	4.21	76.81	10.66	13.88	0.0713
	変動係数	6.1	24.6	14.1	8.3	13.2	19.7	32.5	28.0	13.1	13.0
	幾何平均値	26.60	-	284.4	310.9	-	3.479	55.341	8.622	12.126	0.06287

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.11.4-6 を再掲)

表 2.7.2-8 全血中ホウ素の薬物動態パラメーターの要約統計量
(2-コンパートメントモデル) (薬物動態解析対象集団)

粘膜線量	要約統計量	AUC _{inf} (ppm·h)	C _{max} (ppm)	CL _T (L/h)	V _{area} (L)	V _{ss} (L)	V _c (L)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	k ₁₂ (1/h)	k ₂₁ (1/h)	k _{e1} (1/h)
全体	被験者数	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	平均値	244.6	29.55	4.270	65.22	55.30	18.89	0.673	10.572	0.57892	0.31184	0.22374
	標準偏差	20.02	2.800	1.205	20.95	17.08	3.649	0.094	1.584	0.11123	0.03929	0.02759
	最小値	214	26.7	2.99	40.7	34.3	13.2	0.56	8.11	0.3792	0.2642	0.1819
	中央値	248.5	28.22	3.809	59.15	51.97	18.28	0.670	10.550	0.59860	0.31502	0.22621
	最大値	267	35.6	6.43	102	84.1	25.7	0.85	12.44	0.7266	0.3891	0.2718
	変動係数	8.2	9.5	28.2	32.1	30.9	19.3	13.9	15.0	19.2	12.6	12.3
	幾何平均値	243.9	29.44	4.130	62.35	53.00	18.58	-	-	0.56854	0.30972	0.22224
10 Gy-Eq	被験者数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	250.4	30.34	4.518	67.85	57.41	19.79	0.681	10.451	0.57011	0.31286	0.22472
	標準偏差	20.03	3.198	1.365	22.64	18.20	3.437	0.110	1.746	0.12762	0.04369	0.03445
	最小値	214	26.7	3.33	44.4	37.4	16.7	0.56	8.11	0.3792	0.2642	0.1819
	中央値	259.4	30.29	4.139	63.19	54.54	19.25	0.665	10.473	0.59408	0.31286	0.22251
	最大値	267	35.6	6.43	102	84.1	25.7	0.85	12.33	0.7266	0.3891	0.2718
	変動係数	8.0	10.5	30.2	33.4	31.7	17.4	16.1	16.7	22.4	14.0	15.3
	幾何平均値	249.7	30.21	4.352	64.84	55.06	19.56	-	-	0.55719	0.31044	0.22252
12 Gy-Eq	被験者数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	233.2	27.95	3.773	59.95	51.08	17.10	0.657	10.814	0.59654	0.30980	0.22178
	標準偏差	17.45	0.2463	0.7683	20.28	17.26	4.060	0.067	1.510	0.08985	0.03735	0.00826
	最小値	214	27.7	2.99	40.7	34.3	13.2	0.58	9.45	0.5040	0.2701	0.2123
	中央値	236.8	27.90	3.809	57.98	50.12	16.79	0.674	10.550	0.60226	0.31502	0.22621
	最大値	249	28.2	4.52	81.1	68.8	21.3	0.71	12.44	0.6834	0.3443	0.2269
	変動係数	7.5	0.9	20.4	33.8	33.8	23.7	10.2	14.0	15.1	12.1	3.7
	幾何平均値	232.7	27.95	3.719	57.65	49.10	16.78	-	-	0.59195	0.30827	0.22168

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.11.4-7 を再掲)

(3) 尿中薬物濃度パラメーター

採尿期間のうち尿中未変化体濃度（平均値 \pm 標準偏差、薬物解析対象集団として採用された全9例、以下同様）は中性子照射開始～BNCT照射室退室時が最も高く、 $14650 \pm 5881 \mu\text{g/mL}$ であり、投与開始～中性子照射前の $10420 \pm 6194 \mu\text{g/mL}$ 、投与開始 10～24 時間後の $3938 \pm 2087 \mu\text{g/mL}$ 、BNCT照射室退室時～投与開始 10 時間後の $3354 \pm 1778 \mu\text{g/mL}$ の順であった。

投与開始からの累積尿中未変化体排泄率は中性子照射前 $13.224 \pm 5.519\%$ 、BNCT照射室退室時 $23.928 \pm 5.879\%$ 、10 時間後 $37.421 \pm 5.640\%$ 、24 時間後 $45.031 \pm 6.269\%$ 、36 時間後 $48.032 \pm 5.928\%$ 、48 時間後 $49.303 \pm 5.886\%$ 、72 時間後 $50.384 \pm 5.366\%$ であった。投与 72 時間後までの腎クリアランス ($\text{CL}_{\text{R},0-72}$) は $2.378 \pm 0.738 \text{ L/h}$ 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 $6.485 \pm 1.593\%$ で最も高く、M9が $4.662 \pm 0.708\%$ 、M2が $0.469 \pm 0.201\%$ 、M8が $0.098 \pm 0.024\%$ 、M11 が $0.080 \pm 0.031\%$ の順であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態プロファイル

2.7.2.3.1.1 血漿中ボロファラン (¹⁰B) 濃度

血漿中ボロファラン(¹⁰B)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 $812.0 \pm 115.9 \mu\text{g/mL}$ 、 t_{max} が 1.933 (1.92～2.95) h、 AUC_t が $5792 \pm 768.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ が $9.470 \pm 1.157 \text{ h}$ 、 CL/F が $4.716 \pm 1.388 \text{ L/h}$ 、 V_z/F が $65.256 \pm 23.100 \text{ L}$ 、 MRT_t が $7.180 \pm 1.068 \text{ h}$ であった。また、2-コンパートメントモデルでは、 C_{max} が $830.2 \pm 78.65 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{inf} が $4104 \pm 541.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 CL_T が $5.344 \pm 1.580 \text{ L/h}$ 、 V_{area} が $71.93 \pm 24.95 \text{ L}$ 、 V_{ss} が $45.43 \pm 13.37 \text{ L}$ 、 V_c が $13.10 \pm 2.855 \text{ L}$ 、 $t_{1/2\alpha}$ が $0.769 \pm 0.153 \text{ h}$ 、 $t_{1/2\beta}$ が $9.236 \pm 1.143 \text{ h}$ であった。

モデル解析では、血漿中ボロファラン (¹⁰B) 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。

2.7.2.3.1.2 全血中ホウ素濃度

2.7.2.2.2 に記載したとおり、BNCT の治療効果が期待され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。

全 9 例の全血中ホウ素濃度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 $28.60 \pm 3.731 \text{ ppm}$ 、 t_{max} が 1.967 (1.92～2.95) h、 AUC_t が $306.8 \pm 32.24 \text{ ppm}\cdot\text{h}$ 、 $t_{1/2}$ が $10.854 \pm 1.747 \text{ h}$ 、 CL/F が $3.982 \pm 1.125 \text{ L/h}$ 、 V_z/F が $62.535 \pm 20.936 \text{ L}$ 、 MRT_t が $9.108 \pm 1.938 \text{ h}$ であった。また、2-コンパートメントモデルでは、 C_{max} が $29.55 \pm 2.800 \text{ ppm}$ 、 AUC_{inf} が $244.6 \pm 20.02 \text{ ppm}\cdot\text{h}$ 、 CL_T が $4.270 \pm 1.205 \text{ L/h}$ 、 V_{area} が $65.22 \pm 20.95 \text{ L}$ 、 V_{ss} が $55.30 \pm 17.08 \text{ L}$ 、 V_c が $18.89 \pm 3.649 \text{ L}$ 、 $t_{1/2\alpha}$ が $0.673 \pm 0.094 \text{ h}$ 、 $t_{1/2\beta}$ が $10.572 \pm 1.584 \text{ h}$ であった。

2.7.2.3.1.3 尿中薬物濃度

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、 $14650 \pm 5881 \mu\text{g/mL}$ であり、次いで、投与開始～中性子照射前の $10420 \pm 6194 \mu\text{g/mL}$ であった。投与開始からの累積尿中未変化体排泄率は中性子照射前 $13.224 \pm 5.519\%$ 、BNCT 照射室退室時 $23.928 \pm 5.879\%$ 、10 時間後 $37.421 \pm 5.640\%$ 、24 時間後 $45.031 \pm 6.269\%$ 、36 時間後 $48.032 \pm 5.928\%$ 、48 時間後 $49.303 \pm 5.886\%$ 、72 時間後 $50.384 \pm 5.366\%$ であった。投与 72 時間後までの腎クリアランス ($CL_{R,0-72}$) は $2.378 \pm 0.738 \text{ L/h}$ であった。ボロファラン (¹⁰B) 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 $6.485 \pm 1.593\%$ で最も高く、M9 が $4.662 \pm 0.708\%$ 、M2 が 0.469

± 0.201%、M8 が 0.098 ± 0.024%、M11 が 0.080 ± 0.031%の順であった。また、ボロファラン (¹⁰B) の腎クリアランス (CL_{R,0-72}) 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 (¹⁰B) の主要排泄経路は尿中と考えられた。

2.7.2.3.2 薬物動態学的相互作用

ラット及びイヌを用いた排泄試験 (■0776 試験：4.2.2.2-2 及び ■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 (■ 試験：4.2.2.6-1) 及びトランスポーター基質試験 (■ 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 (IC₅₀) 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 (¹⁰B) 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 (¹⁰B) 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 (2.7.2.2.1.3) 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。

以上から、ボロファラン (¹⁰B) 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る。上述の結果より、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。

2.7.2.3.3 肝機能障害者及び腎機能障害者への影響

肝機能及び腎機能障害時の本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験は実施していない。

肝機能に関しては、本剤の非臨床試験 (毒性試験) の結果からも肝機能に影響する事象は認められていない。また、ボロファラン (¹⁰B) は、肝 S9 を用いた *in vitro* 試験 (2.7.2.2.1.3) では、代謝物が検出されなかったことから肝臓での代謝機能に影響を及ぼす可能性は低く、肝機能障害患者に対する本剤の投与に関して懸念すべき事項はない。

腎機能に関しては、本剤の非臨床試験 (ラットの反復毒性試験) の結果からは、腎臓の病理組織学的変化として腎乳頭先端部の限局性の間質の浮腫が認められており、腎臓の病理組織学的変化は、尿中で濃縮された本薬により発現した変化であると推察している。

2.7.2.3.1.3 に記載したとおり、JHN001 試験及び非臨床試験の結果から、ボロファラン (¹⁰B) 主要排泄経路は腎排泄と考えており、本剤は中性子線照射時にのみ単回投与される薬剤ではあるが、総投与量が体重 60 kg 相当で 1000 mL であることから、腎機能障害者への投与時は注意して投与する必要があると考える。一方、投与量に関しては、2.7.2.2.2.2 に記載したとお

り、BNCTの有効性の観点から全血中ホウ素濃度が20 ppmを超える必要があり、そのために総投与量500mg/kgでの投与が必要であると考え。

2.7.2.3.4 QT/QTcの評価

本剤において、「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)で推奨されているQT/QTc評価試験は、以下の理由により、不要と判断した。

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(■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(■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(■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(■0784試験:4.2.1.3-3)を実施した。

ラットの中枢神経、及び呼吸機能、ならびにイヌの循環器系機能に対してボロファラン(¹⁰B)の単回静脈内投与では臨床で予定される用法・用量(500 mg/kg)に対して1000 mg/kgまでの用量範囲において、問題となる作用を示さないことを確認した。また、hERG試験は、ヒトに投与したときの被験物質のC_{max}が0.5 mg/mLと予想されていたことから、高濃度を5 mg/mLと設定し試験を行った。その結果、適用濃度範囲においてhERGチャンネルの電流に作用を及ぼさないことを確認した。

次にマウスを用いたBNCTの急性期安全性試験(■384試験:4.2.3.1.7)において、心血管系、呼吸器系については、実行可能性の面(放射線管理区域内での試験実施可能性等)から、個別の評価を行わず■384試験の他の検査項目の詳細な観察によってのみ評価した。この評価において、心血管系、呼吸器系に対して具体的な懸念を示す所見はなかったことから非臨床試験においては、QT/QTc間隔の延長評価に関して独立した試験の実施は必要ないと考えた。

一方、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。このような用法・用量であることから、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治療上の実行可能性の観点より困難であると考えている。その理由は標準12誘導心電図測定機について、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るためである。

このような状況下、可能な限り本剤を用いたBNCTによるQT/QTc間隔延長の評価を行うため、JHN001試験ではスクリーニング時、投与翌日、7日目、90日目又は中止時に標準12誘導心電図検査の実施を行った。その結果、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心電図異常所見は認められなかった。以上より本剤については、QT/QTc延長に対して、臨床的に重要な影響を及ぼさないと判断した。

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、上述のよ

うに本剤投与により 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。

2.7.2.4 特別な試験

該当資料なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

2.7.2.6 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) Ono K, Masunaga S, Kinashi Y, Nagata K, Suzuki M, Sakurai Y, et al. Neutron irradiation under continuous BPA injection for solving the problem of heterogeneous distribution of BPA. *Advances in Neutron Capture Therapy.* 2006; 27-30. 【5.4-23】
- 3) Liberman SJ, Dagrosa A, Jiménez Rebagliati RA, Bonomi MR, Roth BM, Turjanski L, et al. Biodistribution studies of boronophenylalanine-fructose in melanoma and brain tumor patients in Argentina. *Appl Radiat Isot.* 2004; 61:1095-100. 【5.4-24】
- 4) Kiger WS 3rd, Palmer MR, Riley KJ, Zamenhof RG, Busse PM. Pharmacokinetic modeling for boronophenylalanine-fructose mediated neutron capture therapy: ^{10}B concentration predictions and dosimetric consequences. *J Neurooncol.* 2003;62:171-86. 【5.4-25】
- 5) Henriksson R, Capala J, Michanek A, Lindahl SA, Salford LG, Franzén L, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme: a phase II study evaluating a prolonged high-dose of boronophenylalanine (BPA). *Radiother Oncol.* 2008;88:183-91. 【5.4-26】

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

2.7.3 臨床的有効性の概要

ステラファーマ株式会社

目次

2.7.3	臨床的有効性の概要	5
2.7.3.1	背景及び概観	5
2.7.3.1.1	有効性の評価対象となった臨床試験方法の概要	5
2.7.3.1.1.1	JHN001 試験	6
2.7.3.1.1.2	JHN002 試験	12
2.7.3.2	個々の試験結果の要約	17
2.7.3.2.1	JHN001 試験 (評価資料 5.3.3.2-1、5.3.3.2-2)	17
2.7.3.2.2	JHN002 試験 (評価資料 5.3.5.2-1)	19
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	20
2.7.3.3.1	試験対象集団	20
2.7.3.3.1.1	被験者背景	20
2.7.3.3.1.2	中止症例	26
2.7.3.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	26
2.7.3.3.2.1	腫瘍縮小効果 (奏効率)	26
2.7.3.3.2.2	奏効期間	29
2.7.3.3.2.3	病勢コントロール率	29
2.7.3.3.2.4	完全奏効率	29
2.7.3.3.2.5	総合評価	29
2.7.3.3.2.6	全生存期間	31
2.7.3.3.2.7	¹⁸ F-FDG の集積	35
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較	36
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	36
2.7.3.4.1	全血中ホウ素濃度	36
2.7.3.4.2	有効性について	37
2.7.3.4.3	予定する用法・用量	38
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性	39
2.7.3.6	付録	39
2.7.3.7	参考文献	40

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
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	<i>cis</i> -Diamminedichloro-platinum (II)	シスプラチン
C _{max}	maximum concentration	最高血中濃度
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
EORTC	European Organization for Research & Treatment of Cancer	欧州癌研究治療学会議
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 / computed 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)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
KPS	karnofsky performance status	カルノフスキー尺度
LQ モデル	linear quadratic model	線形 2 次曲線モデル
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japan	ICH 国際医薬用語集日本語版

略語	英名	和名
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PD	progressive disease	進行
ppm	parts per million	100 万分の 1 を基準とする割合の単位
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred terms	基本語
QOL	quality of life	生活の質
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
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	米国腫瘍放射線治療グループ
SD	stable disease	安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類
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
SWOG	Southwest Oncology Group	米国南西部腫瘍学グループ
t _{1/2}	elimination half-life period	消失半減期
TD 5/5	tolerated dose 5/5	5 年間で 5%に副作用を生ずる線量
TD 50/5	tolerated dose 50/5	5 年間で 50%に副作用を生ずる線量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

BNCT は、腫瘍選択性の高いホウ素化合物と熱中性子の反応により、がん細胞を選択的に破壊する機序から、正常組織に対する影響をより低減し、腫瘍選択的に効果を得ることを可能とするがん放射線治療法である。本承認申請における「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 SPM-011・BNCT 治療システム (BNCT30) による BNCT の有効性は、国内第 I 相臨床試験及び国内第 II 相臨床試験を評価資料として評価した。「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」を対象とした最初の試験として、安全性及び忍容性、薬物動態を検討することを目的としたオープンラベル照射線量漸増試験の国内第 I 相臨床試験 (WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 以下、JHN001 試験) を実施した。JHN001 試験の結果、粘膜線量 12 Gy-Eq での安全性及び忍容性が確認されたことから、同照射線量にて臨床的有用性を確認する目的で国内第 II 相臨床試験 (WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 以下、JHN002 試験) を実施した。

「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 BNCT の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。有効性の評価に関して、JHN001 試験は主に安全性及び忍容性を検討した試験であることから、JHN002 試験の結果を中心に評価を行った。

なお、本承認申請にあたっては、臨床データパッケージの充足性について医薬品医療機器総合機構との医薬品^{〇〇〇〇}相談 (受付日: ^{〇〇〇〇}年^{〇〇}月^{〇〇}日 ^{〇〇〇〇}) において助言を得た。

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧表

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
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: ①10、②12 Gy-Eq 照射回数: 1 回	①6 ②3
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

2.7.3.1.1 有効性の評価対象となった臨床試験方法の概要

有効性の評価対象とした臨床試験の概要を以下の項に示す。各臨床試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各臨床試験の総括報告書に示した。

2.7.3.1.1.1 JHN001 試験

JHN001 試験は、切除不能な局所再発頭頸部癌患者又は切除不能な局所進行頭頸部癌（非扁平上皮癌）患者を対象に SPM-011・BNCT 治療システムによる BNCT に対する安全性及び忍容性を検討することを目的とした多施設共同・オープンラベル試験である。JHN001 試験の概要を表 2.7.3-2 に示した。

表 2.7.3-2 JHN001 試験の概要

項目	内容
試験の標題	切除不能な局所再発頭頸部癌患者又は切除不能な局所進行頭頸部癌（非扁平上皮癌）患者を対象とした SPM-011・BNCT 治療システム（BNCT30）による第 I 相臨床試験
試験期間	安全性評価期間：2014 年 3 月 〇 日～ 〇 年 〇 月 〇 日 Post Study Follow-up (PSFU) 期間： 〇 年 〇 月 〇 日～ 〇 年 〇 月 〇 日
デザイン	多施設共同、非盲検・非対照試験
投与方法	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 時間点滴静注し、その後、投与速度を 100 mg/kg/h に減速して、計 500 mg/kg を投与した。BNCT30 による中性子照射（粘膜線量として 10 Gy-Eq 又は 12 Gy-Eq）は、1 回とし、100 mg/kg/h の減速投与中に最大 60 分間照射した。
被験者数	計画時：最小 6 例、最大 12 例 安全性評価期間の解析時：9 例 PSFU の解析時：6 例
対象	<p>対象病変部位に対する放射線治療歴を有する切除不能な局所再発頭頸部癌患者又は切除不能な局所進行頭頸部癌（非扁平上皮癌）患者</p> <p>局所再発頭頸部癌を以下のとおり定義する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・前治療で腫瘍に対する効果又は安定が認められ、前治療終了後に再発が認められる場合 ・前治療中に腫瘍の進行が認められた場合 ・局所再発頭頸部癌は扁平上皮癌と非扁平上皮癌を区別しない <p>なお、局所再発は以下のいずれかの方法で診断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・組織診断及び超音波検査、CT 検査、MRI 検査等の 2 種類の画像における診断 <p>切除不能を以下のとおり定義する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・技術的に切除が困難な場合 ・切除では予後不良であることが予測される場合 ・切除を行うことで著しい機能障害をきたす可能性が高い場合 ・被験者が切除を拒否した場合 <p>PSFU の対象：安全性評価期間を終了し、PSFU へ移行した被験者</p> <p>主な選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) KPS が 60%以上の患者 (2) 原発巣が組織学的に頭頸部癌であると確認された切除不能な局所再発頭頸部癌患者又は切除不能な局所進行頭頸部癌（非扁平上皮癌）患者 (3) 局所再発扁平上皮癌の場合、対象病変部位に 1 日 2 Gy 程度の分割照射で総線量 40 Gy (Gy-Eq) 以上かつ 75 Gy (Gy-Eq) 以下の放射線治療を受けた患者。また、強度変調放射線治療、定位放射線治療、粒子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 以下に相当する生物学的実効線量の治療を受けた患者 局所再発非扁平上皮癌の場合は、対象病変部位に 1 日 2 Gy 程度の分割照射で総線量 75 Gy (Gy-Eq) 以下の放射線治療を受けた患者。また、強度変調放射線治療、定位放射線治療、粒子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 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 (4) 局所再発の場合、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 180 日以上が経過している患者。ただし、局所再発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 (5) 試験責任（分担）医師により、BNCT 施行後 90 日以上生存が期待できる患者。 (6) 照射軸上の皮膚表面から 1.0～5.0 cm 範囲に粘膜がある患者

項目	内容
	<p>主な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 動性の重複がんを有する患者（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、治療により治癒と判断される上皮内癌及び皮膚癌は含まない） (2) 遠隔転移病変を有する患者 (3) 全身的治療を要する活動性の感染症を有する患者 (4) 重篤な合併症がある患者 <ul style="list-style-type: none"> 1) コントロール不良の糖尿病 2) コントロール不良の高血圧 3) 慢性肺疾患（閉塞性肺炎、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫等） 4) 腎疾患（慢性腎不全、急性腎不全、ネフローゼ症候群等） 5) 心疾患（NYHA 心機能分類の Grade III 又は IV） 6) その他重篤な合併症 (5) 局所再発扁平上皮癌の場合、対象病変部位に 40 Gy (Gy-Eq) 未満又は 75 Gy (Gy-Eq) を超える前放射線治療を受けた患者、及び BNCT 施行歴を有する患者。また、強度変調放射線治療、定位放射線治療、粒子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 未満又は 75 Gy を超える線量に相当する生物学的実効線量の治療を受けた患者 局所再発非扁平上皮癌の場合は、対象病変部位に総線量 75 Gy (Gy-Eq) を越える前放射線治療を受けた患者。また、強度変調放射線治療、定位放射線治療、粒子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 75 Gy を超える線量に相当する生物学的実効線量の治療を受けた患者 (6) フェニルケトン尿症の患者 (7) 遺伝性果糖不耐症の患者 (8) 同意取得時に、対象病変部位に Grade 3 (CTCAE v4.0) 以上の症状が認められる患者 (9) 同意取得時に、Grade 3 (CTCAE v4.0) 以上の白内障症状が認められる患者 (10) 頸動脈が腫瘍に囲まれている患者 (11) 齶蝕が判明し、同意取得時点で治療完了していない患者
評価基準	<p>主要評価項目</p> <p>BNCT 施行後 90 日間の BNCT (SPM-011 を含む) の安全性及び忍容性 (有害事象、重篤な有害事象、死亡、有害事象発現による中止)</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 本剤投与後の血中及び尿中の薬物動態プロファイル (2) 有効性 <ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍縮小効果 [Day 90 (BNCT 施行 90 日後) までの標的病変の画像変化の評点] ・QOL <p>PSFU</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 安全性 <ul style="list-style-type: none"> 1) 有害事象 2) KPS 3) 眼科的検査 (2) 有効性 <ul style="list-style-type: none"> 1) 腫瘍縮小効果 (評価可能病変を有する場合) 2) 生存

項目	内容												
併用禁止薬 及び 併用禁止療法	併用禁止薬及び併用禁止療法を表 2.7.3-3 に示した。												
	表 2.7.3-3 併用禁止薬及び併用禁止療法												
	<table border="1" data-bbox="405 353 1356 405"> <thead> <tr> <th data-bbox="405 353 794 405">種類</th> <th data-bbox="794 353 1356 405">禁止期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="405 405 794 450">(1) 抗腫瘍効果を有する治療</td> <td data-bbox="794 405 1356 450">同意取得後から PSFU 終了まで</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 450 794 524">(2) 抗ドパミン作用を有する薬剤 (ただし、鎮吐剤を除く)</td> <td data-bbox="794 450 1356 524">治験薬投与から Day 7 まで</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 524 794 607">(3) フェニルアラニン系 サプリメント及び健康食品</td> <td data-bbox="794 524 1356 607">同意取得後から Day 3 まで</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 607 794 689">(4) 同意取得以降、新たに予防目的に使用される薬剤</td> <td data-bbox="794 607 1356 689">同意取得後から Day 90 まで</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 689 794 734">(5) 他の治験薬</td> <td data-bbox="794 689 1356 734">BNCT 施行予定日 28 日前から PSFU 終了まで</td> </tr> </tbody> </table>	種類	禁止期間	(1) 抗腫瘍効果を有する治療	同意取得後から PSFU 終了まで	(2) 抗ドパミン作用を有する薬剤 (ただし、鎮吐剤を除く)	治験薬投与から Day 7 まで	(3) フェニルアラニン系 サプリメント及び健康食品	同意取得後から Day 3 まで	(4) 同意取得以降、新たに予防目的に使用される薬剤	同意取得後から Day 90 まで	(5) 他の治験薬	BNCT 施行予定日 28 日前から PSFU 終了まで
	種類	禁止期間											
	(1) 抗腫瘍効果を有する治療	同意取得後から PSFU 終了まで											
	(2) 抗ドパミン作用を有する薬剤 (ただし、鎮吐剤を除く)	治験薬投与から Day 7 まで											
(3) フェニルアラニン系 サプリメント及び健康食品	同意取得後から Day 3 まで												
(4) 同意取得以降、新たに予防目的に使用される薬剤	同意取得後から Day 90 まで												
(5) 他の治験薬	BNCT 施行予定日 28 日前から PSFU 終了まで												
(1) 抗腫瘍効果を有する治療	同意取得後から PSFU 終了まで												
(2) 抗ドパミン作用を有する薬剤 (ただし、鎮吐剤を除く)	治験薬投与から Day 7 まで												
(3) フェニルアラニン系 サプリメント及び健康食品	同意取得後から Day 3 まで												
(4) 同意取得以降、新たに予防目的に使用される薬剤	同意取得後から Day 90 まで												
(5) 他の治験薬	BNCT 施行予定日 28 日前から PSFU 終了まで												
統計手法	<p>安全性評価期間：</p> <p>1.安全性の評価 安全性評価期間に認められた有害事象について、MedDRA/J、Version 18.1 を用いてコード化し、SOC 及び PT 別に以下の分類で分類・集計した。また、発現したすべての有害事象について、読替え一覧表を作成した。 (1) 有害事象 (全て)、(2) 有害事象 (関連あり)、(3) 重篤な有害事象 (全て)、(4) 重篤な有害事象 (関連あり)、(5) 死亡例 (全て)、(6) 有害事象発現による中止 (全て)。 また、PSFU 終了後に当該期間中に認められた有害事象を別途集計し、一覧表を作成することとした。</p> <p>2.薬物動態の評価 モデルによらない方法でホウ素 (10B) 及びボロファラン (10B) 未変化体の C_{max}、AUC、t_{1/2}、クリアランス、尿中排泄率等を算出した。また、推移の当てはめが良好と想定された 2-コンパートメント解析も実施した。</p> <p>3.有効性の評価 (1)腫瘍縮小効果の評価 評価可能病変を有する場合は、New response evaluation criteria in solid tumors [Revised RECIST guideline (version 1.1)] の定義を参考に、腫瘍縮小効果の予備的な検討を行った。Day 90 (BNCT 施行 90 日後) までの標的病変の画像変化を、完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR)、安定 (SD)、進行 (PD) 及び評価不能 (NE) で判定した。当該判定に属する例数を集計し、奏効割合を算出した。 CR：最長径の絶対値が 10 mm 未満の場合 PR：CR を含まず、ベースライン (治験開始前；スクリーニング時) に比して 30%以上の縮小を認めた場合 PD：ベースラインに比して 20%以上の増加で、かつ最長径の絶対値で 5 mm 以上の増加を認めた場合 SD：PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大がない NE：欠測の場合</p> <p>(2)QOL の評価 EORTC QLQ-C30 (version 3.0) 及び QLQ-H&N35 スコアの各評価時点での要約統計量を算出した。</p>												
	<p>PSFU：</p> <p>1.安全性の評価 (1)有害事象 有害事象について、MedDRA/J、Version 18.1 を用いてコード化し、SOC 及び PT 別に以下の分類で分類・集計した。また、発現したすべての有害事象について、読み替え一覧表を作成した。 (1) 有害事象 (全て)、(2) 有害事象 (関連あり)、(3) 重篤な有害事象 (全て)、(4) 重篤な有害事象 (関連あり)、(5) 死亡例 (全て)。</p>												

項目	内容
	(2)KPS 測定ポイントごとの各評価基準の頻度を粘膜線量ごとに集計し、一覧表を作成した。 (3)眼科的検査 測定ポイントごとの所見の分類を粘膜線量ごとに集計し、一覧表を作成した。 2.有効性の評価 (1)腫瘍縮小効果 評価可能病変を対象として、CT 検査又は MRI 検査による増強画像の断層像の最長径について、測定ポイントごとの測定値並びにベースライン（治験開始前；スクリーニング時）の測定値からの変化量の要約統計量を粘膜線量ごとに算出し、一覧表を作成した。 (2)生存の確認 生存の有無を粘膜線量ごとに集計し、一覧表を作成した。また、Day 90 以降の生存時間（日）の平均値を算出した。Kaplan-Meier 法により生存分析を実施し、生存曲線をプロットした。PSFU 終了日までの最終生存確認日をもって、本調査は打ち切りとした。

(1) 試験デザインの設定根拠

試験デザインの設定根拠に関して、以下に記載した。

1) 投与方法

BNCT は他の放射線治療と同様、吸収線量で有効性及び安全性を評価することから、正常組織の耐容線量を考慮して照射線量を漸増するデザインを採用した。BNCT で治療効果が得られるためには腫瘍内ホウ素濃度 20 ppm 以上を超え、かつ中性子照射中に 20 ppm を維持することが求められる。JHN001 試験では必要なホウ素濃度を維持するための用法・用量として 500 mg/kg（表 2.7.3-2 投与方法参照）を採用し試験を実施した。また、JHN001 試験では腫瘍内ホウ素濃度の代替指標として、全血中ホウ素濃度を測定し評価を行った。投与量 500 mg/kg の用法・用量の設定根拠の詳細は「2.7.2.2.2 投与方法の設定根拠」に記載した。

2) 照射線量

a) 口腔、咽頭又は喉頭粘膜線量により処方線量を規定した理由

頭頸部癌に対する従来の放射線治療では、ほとんどの症例で粘膜炎が認められ、Grade3、Grade4 の副作用もその約半数¹⁾で認められる。中でも、口腔、咽頭又は喉頭の粘膜炎は、放射線治療における急性期反応の代表例であり、特に、口腔粘膜炎は、頭頸部癌に対する放射線治療における大きな問題となっている²⁾。

また、ボロファラン (¹⁰B) を用いた BNCT における正常組織の CBE^{*}は、皮膚組織 2.5、脳組織 1.34、腫瘍組織 4.0、正常粘膜組織 4.9 として知られており^{3), 4), 5), 6)}、正常粘膜組織はボロファラン (¹⁰B) を用いた BNCT に対して高い感受性を示す。

※：BNCT の X 線等価線量を計算する際に用いる係数であり、化合物により異なる。

以上の理由から、JHN001 試験の照射線量は、口腔、咽頭又は喉頭の粘膜線量を基準として設定した。

b) 口腔、咽頭又は喉頭粘膜の耐容線量

正常粘膜組織の耐容線量について以下のとおり考えた。

臨床試験においては、WHO、EORTC、RTOG、米国 NCI、SWOG 等の様々な粘膜炎の評価指標が用いられており、高度の疼痛や液体のみが摂取可能な状態を伴う潰瘍形成はおおむね Grade 3 に位置付けられている⁷⁾。また、放射線治療や化学療法による粘膜炎は、疼痛を伴う潰瘍形成が最も進行している症状である⁸⁾。

このような背景から、JHN001 試験における正常粘膜組織の耐容線量を考える際に、高度の疼痛を伴い、摂食や嚥下に影響を及ぼす可能性のある「疼痛を伴う潰瘍形成」が生じる線量を指標とすることとした。

Coderre らは、ラット舌下粘膜に対し、12 Gy を超えるエックス線線量を 1 回照射したときに、照射 9～10 日目までに潰瘍が形成され、その発現ピークは照射 10～13 日目となることを報告している⁶⁾。SPM-011・BNCT30 によるマウスを用いた BNCT 安全性試験（試験番号：██████384 4.2.3.1.7）において、口腔粘膜線量として 4.31 (2 群)、9.76 (3 群)、13.01 (4 群)、15.00 (5 群)、20.00 (6 群) Gy-Eq が照射され、照射 10 日目以降に 4、5、6 群において死亡例が認められた。当該試験では、線量に依存した体重、摂餌・摂水量の一過性の低値が認められ（照射 8～11 日目）、これら諸変化は、死亡例を含め舌粘膜上皮細胞の変性及び壊死が原因と考えられた。当該舌粘膜の変性及び壊死が原因とされる摂餌・摂水の一過性の減少は、粘膜反応による疼痛の結果と考えられた。

以上のことから、JHN001 試験では ████████384 試験でマウス死亡例の認められた口腔粘膜線量 13.01 を超えない線量の設定が必要であると判断し、Coderre らの報告⁶⁾ を参考に「疼痛を伴う潰瘍形成」が発現する閾値線量を 1 回線量 12 Gy に設定し、当該線量を口腔、咽頭又は喉頭の正常粘膜組織の耐容線量と定義した。鼻腔・副鼻腔粘膜については、摂食や嚥下に影響を及ぼす可能性が低く、通常の放射線治療においてもその耐容線量に係る報告は認められないことから、当該閾値線量の対象とはしないこととした。

初回の放射線治療による口腔、咽頭又は喉頭の正常粘膜組織に対する線量の一定期間後の蓄積を理論的に評価する方法は確立しておらず、頭頸部癌患者への再放射線治療における口腔、咽頭又は喉頭粘膜組織の耐容線量を評価する手法も確立していない。

このような状況から、JHN001 試験では、「同意取得時に、照射対象病変部位に Grade 3 (CTCAE v4.0) 以上の症状が認められる患者」を除外し、局所の急性期反応の重症化を可能な限り防ぐ手段を講ずることにより、12 Gy-Eq を JHN001 試験の最高線量として採用した。

c) その他の正常組織の耐容線量

頭頸部癌に対する従来の放射線治療におけるリスク器官が、「放射線治療計画ガイドライン 2016 年度版（日本放射線腫瘍学会 編）⁸⁾」に示されている。頭頸部癌の原発部位領域や照射野内の眼部領域のリスク器官を同定し、その 1 回照射に換算した耐容線量を LQ モデルを用いて解析した。

頭頸部癌に対する標準的な照射線量は 70 Gy の分割照射（70 Gy/35 回/7 週、2 Gy/回）であ

り、この通常分割照射による耐容線量を LQ モデルで 1 回照射に換算したところ、水晶体の耐容線量（手術を要する白内障）が最も低く、TD5/5 が 3.3 Gy、TD50/5（5 年間で 50% に副作用が発現する線量）が 5.0 Gy であった。従来の放射線治療では外科的処置で改善する白内障は許容していることも考慮し、JHN001 試験では治療計画策定時に、水晶体の線量が TD50/5 に該当する 5.0 Gy を超えないよう十分に配慮する必要があると考えた。

ただし、頭頸部扁平上皮癌の再発及び二次がんに対する標準的な化学療法と再放射線治療の長期成績⁹⁾において、「頸動脈出血」及び「脊髄症」が報告されていることから、脊髄及び頸動脈血管の耐容線量についても考慮する必要があると考えた。治療計画によって、脊髄及び頸動脈が中性子発生源に近い位置になる場合も想定されるため、治療計画策定時は、脊髄及び頸動脈血管の耐容線量（LQ モデルで換算）13.9 Gy-Eq 及び 15.0 Gy-Eq を超えないよう配慮することとした。

d) 照射線量の設定

頭頸部癌に対する標準的な放射線治療は、総線量 70 Gy の分割照射（70 Gy/35 回/7 週、2 Gy/回）である。標的腫瘍病変に対して、この標準的な放射線治療と等価な 1 回照射線量を照射できれば有効性が期待できると仮定し、LQ モデル解析によりこの標準的な分割照射と等価な 1 回照射線量を算出すると 24.4 Gy が算出された。当該数値を参考に、腫瘍に 20 Gy-Eq 以上が照射されることを有効線量の目安として設定した。臨床使用を模擬した条件下（腫瘍深度 4~5 cm、全血中ホウ素濃度 20~30 ppm、正常粘膜組織の CBE 4.9）でシミュレーションした結果、JHN001 試験における有効性が期待できる粘膜線量の下限値を 10 Gy-Eq とした。

一方、「(2) 口腔、咽頭又は喉頭粘膜の耐容線量」の項で示したように、口腔、咽頭又は喉頭粘膜線量の耐容線量を 12 Gy-Eq に設定した。

したがって、JHN001 試験の最低線量を 10 Gy-Eq、最高線量を口腔、咽頭又は喉頭粘膜の耐容線量に合わせ 12 Gy-Eq に設定した。なお、線量段階については、当該最低線量と最高線量の線量差が 2 Gy-Eq であり（通常分割照射の 1 回線量に相当）、3 線量段階を設定することは線量幅が狭く、10 Gy-Eq 及び 12 Gy-Eq の 2 線量の設定とした。

3) 症例数

JHN001 試験は、各線量段階（コホート）の症例数を 3 例に設定した。ただし、BNCT との因果関係を否定できない重篤な有害事象が発現した場合、そのコホートに、さらに 3 例を加えることとし、本試験の症例数は最小 6 例、最大 12 例とした。JHN001 試験は、線量の漸増デザインによる第 I 相臨床試験であり、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に掲載された一般的な増量計画として用いられる方法で症例数を設定することが妥当と考えた。

2.7.3.1.1.2 JHN002 試験

JHN002 試験は、切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者又は切除不能な頭頸部非扁平上皮癌患者を対象に、本剤と BNCT30 を用いた BNCT の有効性及び安全性を評価することを目的とした多施設共同・オープンラベル試験である。JHN002 試験の試験方法の概要を表 2.7.3-4 に示した。

表 2.7.3-4 JHN002 試験の概要

項目	内容
試験の標題	切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者又は切除不能な頭頸部非扁平上皮癌患者を対象とした SPM-011・BNCT 治療システム (BNCT30) による第 II 相臨床試験
試験期間	2016 年 6 月 日～ 年 月 日
デザイン	多施設共同・オープンラベル試験
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・デザイン：多施設共同・オープンラベル試験 ・比較対照：設定なし ・試験方法 SPM-011 を 200 mg/kg/h [ボロファラン (¹⁰B) として] の投与速度で 2 時間点滴静注後、100 mg/kg/h に減速投与した。減速投与中に BNCT30 による中性子照射を施行し、照射終了と同時に SPM-011 の投与を終了した。中性子照射時間は、本試験で規定された生物学的エックス線等価線量を得るため SPM-011 200 mg/kg/h の 2 時間投与直後の全血ホウ素濃度をもとにして治療計画システムにより決定した。BNCT 施行は 1 回とした。試験期間はスクリーニングから BNCT 施行 2 年後までとし、BNCT 施行後 90 日間を後観察期間、後観察期間終了後、BNCT 施行から 2 年後までの期間を追跡調査期間とした。
被験者数	計画時：21 例 解析時：21 例
対象	<p>切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者又は切除不能な頭頸部非扁平上皮癌患者</p> <p>主な選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) KPS が 60%以上の患者 (2) 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 <ol style="list-style-type: none"> 1) 局所再発扁平上皮癌 <ol style="list-style-type: none"> a) 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 <ol style="list-style-type: none"> i) 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 ii) 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 iii) 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 iv) 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 b) 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 <ol style="list-style-type: none"> i) 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 ii) 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 <ol style="list-style-type: none"> i) 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 (3) 対象病変部位に少なくとも 1 か所以上の RECIST (version 1.1) に基づく測定可能病変を有する患者 (4) 前放射線治療の条件が以下のいずれかを満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 局所再発扁平上皮癌 <ol style="list-style-type: none"> a) 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

項目	内容										
	<p>射で総線量 40 Gy 以上かつ 75 Gy 以下の治療を受けた患者</p> <p>b) 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 以下に相当する生物学的実効線量の治療を受けた患者</p> <p>2) 非扁平上皮癌</p> <p>a) 前放射線治療歴がない患者</p> <p>b) 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</p> <p>(5) 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</p> <p>(6) 治験責任（分担）医師により、BNCT 施行後 90 日以上生存が期待できると判断される患者</p> <p>主な除外基準</p> <p><一次登録時の除外基準></p> <p>(1) 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。ただし、治療により治癒と判断される上皮内癌及び皮膚癌は無病期間が5年以内であっても活動性とはみなさない</p> <p>(2) 遠隔転移病変を有する患者</p> <p>(3) 全身の治療を要する活動性の感染症を有する患者</p> <p>(4) 重篤な合併症がある患者</p> <p>1) コントロール不良の糖尿病</p> <p>2) コントロール不良の高血圧</p> <p>3) 慢性肺疾患（閉塞性肺炎、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫等）</p> <p>4) 腎疾患（慢性腎不全、急性腎不全、ネフローゼ症候群等）</p> <p>5) 心疾患（NYHA 心機能分類の Class III 又は IV）</p> <p>6) その他重篤な合併症</p> <p>(5) フェニルケトン尿症の患者</p> <p>(6) 遺伝性果糖不耐症の患者</p> <p>(7) 同意取得時に、対象病変部位に Grade 3（CTCAE v4.0）以上の症状が認められる患者</p> <p>(8) 同意取得時に、Grade 3（CTCAE v4.0）以上の白内障症状が認められる患者</p> <p>(9) 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</p> <p>(10) 齶蝕が判明し、同意取得時点で口腔外科医師（又は、歯科医師）により治療完了と判断されていない患者</p> <p><最終登録時（BNCT 施行前）の除外基準></p> <p>(1) 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</p>										
併用禁止薬及び併用禁止療法	<p>併用禁止薬及び併用禁止療法を表 2.7.3-5 に示した。</p> <p>なお、照射野外に病変が認められる場合、BNCT の有効性及び安全性評価に影響を与えないと判断される外科的措置等の併用を許容した。</p> <p>表 2.7.3-5 併用禁止薬及び併用禁止療法</p> <table border="1" data-bbox="421 1644 1362 1854"> <thead> <tr> <th data-bbox="421 1644 759 1677">種類</th> <th data-bbox="759 1644 1102 1677">薬剤名等（例示）</th> <th data-bbox="1102 1644 1362 1677">禁止期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="421 1677 759 1733">(1) 抗腫瘍効果を有する治療</td> <td data-bbox="759 1677 1102 1733">シスプラチン、セツキシマブ、放射線治療、温熱療法等</td> <td data-bbox="1102 1677 1362 1854" rowspan="3">同意取得後から、本治療の中止まで、又は後観察期間終了後かつ PD が確認されるまで</td> </tr> <tr> <td data-bbox="421 1733 759 1792">(2) 原疾患（評価対象病変部位）に対する局所治療</td> <td data-bbox="759 1733 1102 1792">外科的治療、放射線治療、温熱療法等</td> </tr> <tr> <td data-bbox="421 1792 759 1854">(3) 他の治験薬</td> <td data-bbox="759 1792 1102 1854">抗腫瘍効果を有する未承認薬等</td> </tr> </tbody> </table>	種類	薬剤名等（例示）	禁止期間	(1) 抗腫瘍効果を有する治療	シスプラチン、セツキシマブ、放射線治療、温熱療法等	同意取得後から、本治療の中止まで、又は後観察期間終了後かつ PD が確認されるまで	(2) 原疾患（評価対象病変部位）に対する局所治療	外科的治療、放射線治療、温熱療法等	(3) 他の治験薬	抗腫瘍効果を有する未承認薬等
種類	薬剤名等（例示）	禁止期間									
(1) 抗腫瘍効果を有する治療	シスプラチン、セツキシマブ、放射線治療、温熱療法等	同意取得後から、本治療の中止まで、又は後観察期間終了後かつ PD が確認されるまで									
(2) 原疾患（評価対象病変部位）に対する局所治療	外科的治療、放射線治療、温熱療法等										
(3) 他の治験薬	抗腫瘍効果を有する未承認薬等										
評価基準	<p>評価項目：</p> <p>(1) 主要評価項目 腫瘍縮小効果（奏効率）</p> <p>(2) 副次評価項目（有効性評価項目）</p>										

項目	内容
	1) 奏効期間 2) 病勢コントロール率 3) 完全奏効率 4) 総合評価 5) 全生存期間 6) フッ素 [¹⁸ F] を標識したフルオロデオキシグルコース (¹⁸ F-FDG) の集積 (3) 副次評価項目 (安全性評価項目) 1) 有害事象 2) 臨床検査 (4) 探索的評価項目 腫瘍マーカーの増減
統計手法	(1) 解析対象集団 重大な GCP 違反症例 (同意取得違反、契約違反、治験審査委員会未審議) は、すべての解析対照集団から除外することとした。 1) 有効性解析対象集団 FAS による解析を主解析とした。PPS による解析は補完的に実施し、結果の頑健性を確認することを目的とした。PPS による解析は、主要評価項目を中心に解析することとした。 a) FAS: 本治験に登録された被験者集団から、頭頸部癌でない被験者及び BNCT が施行されていない被験者を除いた集団とした。 b) PPS: FAS から、重大な治験実施計画書違反 (選択基準違反、除外基準違反、治験薬投与規定に係る重大な違反、BNCT 施行を中断し計画線量まで照射できなかった場合、主要評価変数について治療開始以降データがない、併用薬及び併用療法に係る重大な規定違反) のあった被験者を除いた集団とした。 2) 安全性解析対象集団 本治験に登録された被験者集団から、BNCT が施行されていない被験者、治療開始後の安全性データがない被験者を除いた集団とした。 (2) 主要評価項目 腫瘍縮小効果 (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。 < 標的病変の評価 RECIST (version 1.1) > ベースライン評価において 2 個以上の測定可能病変を認める場合、すべての浸潤臓器を代表する、合計が最大 5 個 (各臓器につき最大 2 病変) までの病変を標的病変として選択する (JHN002 試験では活動性の重複がんを有する患者は除外されるため、事実上最大 2 病変となる)。標的病変は、病変のサイズ (最大径が測定可能な病変) に基づいて選択される。リンパ節は CT での短径が 15 mm 以上であるものであり、短径のみをベースライン評価の径の和に加える。 CR: すべての標的病変の消失。標的病変として選択したすべてのリンパ節病変は、短径で 10 mm 未満に縮小しなくてはならない。 PR: ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30% 以上減少。 PD: 経過中の最小の径和 (ベースライン径和が経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする) に比して、標的病変の径和が 20% 以上増加、かつ径和が絶対値でも 5 mm 以上増加。 SD: 経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない。 (3) 副次評価項目 (有効性評価項目) 1) 奏効期間 奏効期間は、CR 又は PR (最初に記録された方) の測定基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した。 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) を用いて評価した。病勢コントロール率は、評価対象病変の CR、PR

項目	内容																																								
	<p>及びSDを認める症例数の全適格例数に占める割合とした。</p> <p>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) を用いて評価した。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した。</p> <p>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った。 RECIST ガイドライン (version 1.1) の総合評価基準を表 2.7.3-6 に示した。</p> <p>表 2.7.3-6 RECIST ガイドライン (version 1.1) の総合評価基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>標的病変</th> <th>非標的病変</th> <th>新病変</th> <th>総合効果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>CR</td> <td>なし</td> <td>CR</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>Non-CR/Non-PD</td> <td>なし</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>評価なし</td> <td>なし</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>Non-PD or 評価の欠損あり</td> <td>なし</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>Non-PD or 評価の欠損あり</td> <td>なし</td> <td>SD</td> </tr> <tr> <td>評価の欠損あり</td> <td>Non-PD</td> <td>なし</td> <td>NE</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>問わない</td> <td>あり or なし</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>問わない</td> <td>PD</td> <td>あり or なし</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>問わない</td> <td>問わない</td> <td>あり</td> <td>PD</td> </tr> </tbody> </table> <p>5) 全生存期間 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した。なお、追跡調査終了日で観察打ち切りとした。Kaplan-Meier 法により生存分析を行った。</p> <p>6) ¹⁸F-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 ¹⁸F-FDG 集積 (SUL) の変化を、PERCIST (version 1.0) により評価した。</p> <p>(4) 副次評価項目 (安全性評価項目)</p> <ol style="list-style-type: none"> 有害事象 治療期間及び後観察期間における発現状況 臨床検査 測定値の経時的な推移 <p>(5) 探索的評価項目 BNCT 施行日から 90 日以内の腫瘍マーカー測定値の経時的な増減について、腫瘍マーカーの測定を実施した被験者ごとに検討した。</p>	標的病変	非標的病変	新病変	総合効果	CR	CR	なし	CR	CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR	CR	評価なし	なし	PR	PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR	SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD	評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE	PD	問わない	あり or なし	PD	問わない	PD	あり or なし	PD	問わない	問わない	あり	PD
標的病変	非標的病変	新病変	総合効果																																						
CR	CR	なし	CR																																						
CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR																																						
CR	評価なし	なし	PR																																						
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR																																						
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD																																						
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE																																						
PD	問わない	あり or なし	PD																																						
問わない	PD	あり or なし	PD																																						
問わない	問わない	あり	PD																																						

(1) 試験デザインの設定根拠

試験デザインの設定根拠に関して、以下に記載した。

1) 投与方法

2.7.3.1.1.1 (1) 1) に記載したとおり BNCT の治療効果を期待するためには全血中ホウ素濃度を 20 ppm 以上にすることが必要である。

JHN001 試験の結果、全 9 例における本剤投与 2 時間後の全血中ホウ素濃度は 28.5 ± 3.6 ppm であり、3 時間後 (減速投与終了直後) は 26.9 ± 2.9 ppm であった。

したがって、本投与方法における本剤投与2時間後から3時間後までの減速投与期間中(照射可能期間)に、全血中ホウ素濃度が20 ppmを超えることが確認されるとともに、忍容性も確認されたことから、JHN002試験の投与方法として設定した。

2) 照射線量

JHN001試験において忍容性及び安全性が確認された最高線量である口腔、咽頭又は喉頭粘膜線量12 Gy-Eqを照射線量として設定した。

3) 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。セツキシマブの認可後、再発頭頸部扁平上皮癌に対する治療として、「セツキシマブ+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、「セツキシマブ+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(以下、EXTREME試験)¹⁰⁾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。

SPM-011・BNCT30による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¹¹⁾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、 $\alpha = 0.05$ 、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、 $\alpha = 0.0233$)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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 JHN001 試験（評価資料 5.3.3.2-1、5.3.3.2-2）

JHN001 試験では、有効性の予備的な検討として腫瘍縮小効果と QOL の評価を行った。

全 9 例 [低線量群 (10 Gy-Eq) : 6 例、高線量群 (12 Gy-Eq) : 3 例] に BNCT が施行され、安全性解析対象集団、有効性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団から除外された症例はなかった。

有効性の評価

CT 検査・MRI 検査による病変部位の測定値（平均値）はスクリーニング（ベースライン）時、低線量群 40.17 mm、高線量群 23.67 mm であり、低線量群では BNCT 施行 30 日後及び 60 日後に、高線量群では施行 7 日後から 60 日後に病変部位の測定値の平均値の減少が認められたが、施行 90 日後又は中止時には両群とも病変部位の縮小を認めず、ベースライン値からの変化量（平均値）はそれぞれ 4.90 mm 及び 0.43 mm であった。

腫瘍縮小効果の頻度集計で、低線量群では BNCT 施行 90 日後又は中止時では SD 4 例、PD 2 例であった。高線量群では施行 30 日後から 90 日後まで 3 例とも SD であった。

QOL 評価のうち QLQ-C30 では、スクリーニング時に比べて BNCT 施行 90 日後、全般的健康状態のスコアの平均値が低線量群では低下したのに対し、高線量群では増加した。このことは、機能尺度のうち身体機能、症状尺度のうち倦怠感、悪心・嘔吐、呼吸困難感及び下痢のスコアの変化を反映したものと考えられた。QOL 評価のうち QLQ-H&N35 ではスクリーニング時に比べて BNCT 施行 90 日後、低線量群では多くの項目のスコアの平均値は不変又は増加であったのに対し、高線量群では、社会的コンタクト、性的減退、開口障害、痛み止め使用の有無等に関するスコアが低下した。

病変部位の測定値、腫瘍縮小効果の頻度集計及び QOL 評価に関して、BNCT 施行 90 日後で比較すると、高線量群が低線量群に比べ良好であった。

安全性の評価

安全性所見の詳細は、2.7.4 項、2.7.6 項及び治験総括報告書（5.3.3.2-1、5.3.3.2-2）に示した。

全血中ホウ素濃度

2.7.3.1.1.1 (1) 1) に記載のとおり、BNCT において抗腫瘍効果を期待するためには腫瘍組織内ホウ素濃度 20ppm 以上が求められており、その代替指標として全血中ホウ素濃度 20 ppm 以上を用いた。

JHN001 試験に登録された 9 例の全血中ホウ素の薬物濃度一覧を表 2.7.3-7 に示した。全血中ホウ素濃度は投与開始 1 時間後に 20 ppm を超えたのは 9 例中 1 例のみであったが、投与開始 2 時間後には全 9 例で 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）、全例で 20 ppm 超 (24.4~33.3 ppm) が維持さ

れ、投与終了 15 分後（投与開始 3 時間 15 分後）でも全例 20 ppm（22.1～29.5 ppm）を超えていた。（JHN001 試験の薬物動態の詳細な結果に関しては 2.7.2 参照。）

表 2.7.3- 7 全血中ホウ素の薬物濃度一覧表_JHN001 試験

粘膜線量	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	全血中ホウ素濃度 (ppm)										
				SPM-011	採血時点									
					投与開始後 (時間)									
				投与開始前	1	2	3	3.25	4	10	21	24	48	72
10 Gy-Eq	SPH-001	男性	6	-0.199	19.1	30.2	25.4	25.0	18.5	9.89	4.83	4.16	1.14	0.245
	SPH-002	女性	6	-0.0547	18.3	28.0	28.8	28.6	22.3	10.1	4.13	3.30	0.534	0.0067
	SPH-003	男性	5	-0.129	17.6	25.5	25.5	22.1	17.4	8.55	3.80	3.05	0.758	0.112
	SPH-004	女性	4	-0.0972	19.2	32.5	30.1	27.1	22.7	10.9	4.99	3.99	0.767	0.181
	SPH-005	女性	7	0.0120	17.1	24.6	24.7	23.9	18.4	10.1	5.11	4.45	1.18	0.300
	SPH-006	女性	4	-0.0251	22.0	35.8	33.3	29.5	23.0	11.2	4.22	3.43	0.491	-0.0054
12 Gy-Eq	SPH-007	女性	5	-0.0642	19.3	24.6	24.8	23.3	19.6	8.41	3.87	3.09	0.368	-0.0441
	SPH-008	男性	5	-0.0457	18.1	27.9	25.4	22.2	18.5	9.06	4.78	4.05	1.09	0.284
	SPH-009	男性	7	-0.0626	18.3	27.2	24.4	22.4	18.5	9.64	4.44	3.60	0.790	0.186

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 16.2.6-4 を一部改変)

2.7.3.2.2 JHN002 試験 (評価資料 5.3.5.2-1)

登録被験者 21 例全例を FAS 及び安全性解析対象集団に採用した。

有効性の評価

(1) 主要評価項目

FAS の奏効率 (両側 95%信頼区間) は、Day 90 で 71.4% (47.8%~88.7%) であった。扁平上皮癌及び非扁平上皮癌の Day 90 の FAS での奏効率 (両側 95%信頼区間) は、それぞれ 75.0% (34.9%~96.8%) 及び 69.2% (38.6%~90.9%) であった。

(2) 副次評価項目

FAS を対象とした有効性の副次評価項目は、以下の結果であった。

- ・奏効期間の中央値 (最小値~最大値) は 2.04 (0.0~2.4) か月であり、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。
- ・病勢コントロール率 (両側 95%信頼区間) は Day 90 で 95.2% (76.2%~99.9%)、扁平上皮癌では 87.5% (47.3%~99.7%)、非扁平上皮癌では 100.0% (79.4%~100.0%) であった。
- ・完全奏効率 (両側 95%信頼区間) は、FAS では Day 90 で 23.8% (8.2%~47.2%)、扁平上皮癌では 50.0% (15.7%~84.3%)、非扁平上皮癌では 7.7% (0.2%~36.0%) であった。
- ・総合評価は、CR は Day 90 で 5 例 (23.8%)、PR は 10 例 (47.6%)、SD は 5 例 (23.8%) であり、PD は 0 例 (0.0%)、NE は 1 例 (4.8%) であった。扁平上皮癌の 8 例では、CR は Day 90 で 4 例 (50.0%)、PR は 2 例 (25.0%)、SD は 1 例 (12.5%)、非扁平上皮癌の被験者 13 例では、CR は Day 90 で 1 例 (7.7%)、PR は 8 例 (61.5%)、SD は 4 例 (30.8%) であった。
- ・¹⁸F-FDG の集積を指標とした腫瘍縮小効果の頻度集計では、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。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。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%) 及び 4 例 (30.8%) であり、PMD 及び NE はいずれも 0 例であった。

安全性の評価

安全性所見の詳細は、2.7.4 項、2.7.6 項及び治験総括報告書 (5.3.5.2-1) に示した。

全血中ホウ素濃度

全血中ホウ素濃度の要約統計量を表 2.7.3- 8 に示した。本剤投与開始 2 時間後及び中性子照射終了時の全血中ホウ素濃度はいずれの被験者においても 20 ppm を超えていた（本剤投与開始 2 時間後：20.1～41.4 ppm、中性子照射終了時：21.9～33.8 ppm）。

表 2.7.3- 8 全血中ホウ素濃度の要約統計量_JHN002 試験

要約統計量	全血中ホウ素濃度 (ppm)			
	投与 開始前	投与 1時間後	投与 2時間後	照射 終了時
被験者数	21	21	21	21
平均値	0	21.13	32.38	27.38
標準偏差	0	3.320	5.320	3.679
最小値	0	13.6	20.1	21.9
中央値	0	22.20	32.80	28.10
最大値	0	25.2	41.4	33.8
変動係数	N.C.	15.7	16.4	13.4
幾何平均値	N.C.	20.85	31.92	27.14

N.C.: Not calculated

(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 表 14.1-7 を再掲)

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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、有効性に関しては予備的な検討である。BNCT の有効性評価に用いた主たるデータは腫瘍縮小効果を客観的に評価した JHN002 試験であるため、以下は JHN002 試験について記載する。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者背景

JHN002 試験の選択基準・除外基準を表 2.7.3- 9 に、JHN002 試験の FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3- 10 に示した。

FAS 21 例の人口統計学的及び他の基準値の特性は、年齢[以下、中央値(最小値～最大値)]が 62.0 (32～78) 歳、身長が 163.70 (143.4～173.9) cm、体重が 55.00 (40.6～70.5) kg、BMI が 21.27 (17.2～27.4) kg/m²、性別は男性 10 例及び女性 11 例であった。

原疾患の診断方法(重複集計)は、病理組織診断が 17 例(81.0%)、FDG-PET/CT が 12 例(57.1%)、CT 検査が 12 例(57.1%)、MRI 検査が 10 例(47.6%)及び超音波検査が 3 例(14.3%)であった。臨床病期(Stage 分類)は IVA 期が 9 例(42.9%)、I 期及び II 期がそれぞれ 3 例(14.3%)、III 期が 2 例(9.5%)、IVB 期が 1 例(4.8%)及び不明が 3 例(14.3%)であった。T 分類は T4a が 8 例(38.1%)、T1 が 4 例(19.0%)、T2 が 3 例(14.3%)、T3 が 2 例(9.5%)及び T4b が 1 例(4.8%)であり、3 例は分類評価されなかった。分類評価されなかった 3 例のうち、2 例は治療済みの原発部位と局所再発部位が完全一致しないために分類不能とされ、

1例は原発部位が左外耳道であり、取扱い規約第5版に外耳道分類が規定されていない(AJCC分類としてはT4であった)ことから分類不能とされた。N分類はN0が17例(81.0%)、N2bが2例(9.5%)、N1及びN2aがそれぞれ1例(4.8%)であった。M分類は全21例がM0であった。原疾患の治療歴は、手術及び化学療法はいずれも7例(33.3%)があり、放射線治療は8例(38.1%)があり、放射線治療+化学療法は5例(23.8%)であり、免疫療法は全21例がなく、その他の治療を受けた被験者はいなかった。放射線治療歴のある8例では、放射線量の中央値(最小値~最大値)は65.50(59.4~76.0)Gyであった。既往歴は8例(38.1%)で有、合併症は20例(95.2%)にあった。KPSは100%が12例(57.1%)、90%が8例(38.1%)及び80%が1例(4.8%)であった。

表 2.7.3-9 選択基準及び除外基準_JHN002 試験

選択基準	除外基準
<p>(1) 治験参加に本人の自由意思による文書同意が得られた患者</p> <p>(2) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者</p> <p>(3) KPS が 60%以上の患者</p> <p>(4) 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</p> <p>1) 局所再発扁平上皮癌</p> <p>a) 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</p> <p>i) 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</p> <p>ii) 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</p> <p>iii) 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</p> <p>iv) 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</p> <p>b) 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</p> <p>i) 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</p> <p>ii) 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</p> <p>2) 非扁平上皮癌</p> <p>i) 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。</p> <p>(5) 対象病変部位に少なくとも 1 か所以上の固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST) (version 1.1) に基づく測定可能病変を有する患者</p> <p>(6) 前放射線治療の条件が以下のいずれかを満たす患者</p> <p>1) 局所再発扁平上皮癌</p> <p>i) 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</p> <p>ii) 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 以下に相当する生物学的実効線量の治療を受けた患者</p> <p>2) 非扁平上皮癌</p> <p>i) 前放射線治療歴がない患者</p> <p>ii) 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</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 治験責任 (分担) 医師により、BNCT 施行後 90 日以上以上の生存が期待できると判断される患者</p>	<p><一次登録時の除外基準></p> <p>(1) 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。ただし、治療により治癒と判断される上皮内癌及び皮膚癌は無病期間が 5 年以内であっても活動性とはみなさない。</p> <p>(2) 遠隔転移病変を有する患者</p> <p>(3) 全身の治療を要する活動性の感染症を有する患者</p> <p>(4) 重篤な合併症がある患者</p> <p>1) コントロール不良の糖尿病</p> <p>2) コントロール不良の高血圧</p> <p>3) 慢性肺疾患 (閉塞性肺炎、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫等)</p> <p>4) 腎疾患 (慢性腎不全、急性腎不全、ネフローゼ症候群等)</p> <p>5) 心疾患 (NYHA 心機能分類の Class III 又は IV)</p> <p>6) その他重篤な合併症</p> <p>(5) フェニルケトン尿症の患者</p> <p>(6) 遺伝性果糖不耐症の患者</p> <p>(7) 薬物又は造影剤への重篤な過敏症 (皮疹、アナフィラキシー、血清病を含む) の合併又は既往を有する患者</p> <p>(8) BNCT 施行予定日から 6 か月以内の心筋梗塞、不安定狭心症、コントロール不良の不整脈を有する患者</p> <p>(9) 照射時の体位固定が不可能と治験責任 (分担) 医師が判断した患者</p> <p>(10) 同意取得時に、対象病変部位に Grade 3 [有害事象共通用語規準 (CTCAE) v4.0] 以上の症状が認められる患者</p> <p>(11) 同意取得時に、Grade 3 (CTCAE v4.0) 以上の白内障症状が認められる患者</p> <p>(12) 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</p> <p>(13) 齶蝕が判明し、同意取得時点で口腔外科医師 (又は、歯科医師) により治療完了と判断されていない患者</p> <p>(14) 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</p> <p>(15) BNCT 施行予定日から 4 週間以内に未承認薬の臨床試験に参加していた患者又は参加中の患者。又は、本治験中に他の治験に参加を予定している患者</p> <p>(16) 心臓ペースメーカー、補助人工心臓等を装着している患者</p> <p>(17) 治験期間中 (BNCT 施行後 6 か月以上かつ追跡調査終了まで) に妊娠を希望する患者、妊娠又は授乳中の患者。また、妊娠の可能性のある患者及び男性患者は、治験期間終了まで、経口避妊薬 (ピル)、コンドーム、精管切除、卵管結紮、避妊ペッサリー、子宮内避妊器具及び/又は殺精子剤を用いて適切な避妊を行うこと</p> <p>(18) 精神疾患又は精神症状を合併しており、治験への参加が困難とされる患者又は抗精神病薬 (メジャー抗精神病薬) を服用している患者</p> <p>(19) 以下に定義されるコントロール不良のてんかんを有する患者</p> <p>1) 重複発作もしくは臨床症状により頻繁な入院、又は発作・症状が継続しており、治療を必要とする患者</p> <p>2) 日常生活に支障があり、介護を必要とする患者</p> <p>(20) 治験実施計画書の遵守及びフォローアップが不可能な患者 (精神的、家族的、社会的、地理的等の理由による。)</p> <p>(21) BNCT 施行歴がある患者</p> <p>(22) その他、治験責任 (分担) 医師が本治験の対象として不適格と判断した患者</p>

選択基準	除外基準
<p>(9) 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。なお、スクリーニング検査前 14 日以内に以下の検査に影響を与えられとされる支持療法 [顆粒球コロニー刺激因子製剤 (G-CSF) や輸血等] の実施は禁止する。</p> <p>1) 腎機能 血清クレアチニン：施設基準値上限 1.5 倍以下</p> <p>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</p> <p>3) ヘモグロビン量：8.0 g/dL 以上</p> <p>4) 血小板数：80000/μL 以上</p> <p>5) 白血球数：2500/μL 以上</p> <p>6) 好中球数：1500/μL 以上</p> <p>(10) 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</p> <p>(11) 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</p>	<p><最終登録時 (BNCT 施行前) の除外基準></p> <p>(23) 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</p>

表 2.7.3- 10 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) _JHN002 試験 (1/3)

項目		局所再発頭頸部		非扁平上皮癌		小計
		合計	扁平上皮癌	局所進行頭頸部	局所再発頭頸部	
		21	8	11	2	13
年齢	被験者数	21	8	11	2	13
(同意取得時: 歳)	平均値	59.7	56.6	62.7	55.0	61.5
	標準偏差	14.9	15.2	16.2	2.8	15.1
	最小値	32	37	32	53	32
	中央値	62.0	52.5	65.0	55.0	63.0
	最大値	78	75	78	57	78
	20-29	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	30-39	3 (14.3)	1 (12.5)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (15.4)
	40-49	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50-59	6 (28.6)	3 (37.5)	1 (9.1)	2 (100.0)	3 (23.1)
	60-69	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
	70-79	8 (38.1)	3 (37.5)	5 (45.5)	0 (0.0)	5 (38.5)
身長	被験者数	21	8	11	2	13
(スクリーニング時: cm)	平均値	160.76	161.71	160.56	158.05	160.18
	標準偏差	9.23	8.53	10.53	7.99	9.93
	最小値	143.4	143.4	145.8	152.4	145.8
	中央値	163.70	165.65	159.90	158.05	159.90
	最大値	173.9	169.2	173.9	163.7	173.9
体重	被験者数	21	8	11	2	13
(スクリーニング時: kg)	平均値	55.83	52.58	58.10	56.40	57.84
	標準偏差	8.94	8.06	9.50	9.90	9.16
	最小値	40.6	41.9	40.6	49.4	40.6
	中央値	55.00	50.75	59.60	56.40	59.60
	最大値	70.5	67.9	70.5	63.4	70.5
BMI	被験者数	21	8	11	2	13
(スクリーニング時: kg/m ²)	平均値	21.57	20.17	22.43	22.46	22.43
	標準偏差	2.72	3.29	2.11	1.69	1.98
	最小値	17.2	17.2	18.0	21.3	18.0
	中央値	21.27	20.13	23.04	22.46	23.04
	最大値	27.4	27.4	25.2	23.7	25.2
性別	男	10 (47.6)	3 (37.5)	6 (54.5)	1 (50.0)	7 (53.8)
	女	11 (52.4)	5 (62.5)	5 (45.5)	1 (50.0)	6 (46.2)

(): %

表 2.7.3- 10 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) _JHN002 試験 (2/3)

項目		局所再発頭頸部		非扁平上皮癌		小計
		合計	扁平上皮癌	局所進行頭頸部	局所再発頭頸部	
		21	8	11	2	
原疾患の診断方法 (重複集計)	病理組織診断	17 (81.0)	6 (75.0)	11 (100.0)	0 (0.0)	11 (84.6)
	FDG-PET	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	FDG-PET/CT	12 (57.1)	4 (50.0)	8 (72.7)	0 (0.0)	8 (61.5)
	超音波検査	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
	CT検査	12 (57.1)	4 (50.0)	8 (72.7)	0 (0.0)	8 (61.5)
	MRI検査	10 (47.6)	1 (12.5)	9 (81.8)	0 (0.0)	9 (69.2)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床病期 (Stage分類)	I期	3 (14.3)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (50.0)	3 (23.1)
	II期	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
	III期	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (15.4)
	IVA期	9 (42.9)	5 (62.5)	3 (27.3)	1 (50.0)	4 (30.8)
	IVB期	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	IVC期	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	3 (14.3)	2 (25.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (7.7)
T分類	T0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Tis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	T1	4 (19.0)	1 (12.5)	2 (18.2)	1 (50.0)	3 (23.1)
	T2	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
	T3	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (15.4)
	T4a	8 (38.1)	3 (37.5)	4 (36.4)	1 (50.0)	5 (38.5)
	T4b	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
N分類	N0	17 (81.0)	5 (62.5)	10 (90.9)	2 (100.0)	12 (92.3)
	N1	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (7.7)
	N2a	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	N2b	2 (9.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	N2c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	N3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
M分類	M0	21 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	M1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (手術)	無	14 (66.7)	4 (50.0)	10 (90.9)	0 (0.0)	10 (76.9)
	有	7 (33.3)	4 (50.0)	1 (9.1)	2 (100.0)	3 (23.1)
原疾患の治療歴 (放射線治療) *	無	13 (61.9)	0 (0.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	8 (38.1)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線量 (Gy) **	被験者数	8	8	0	0	0
	平均値	65.30	65.30	N.C.	N.C.	N.C.
	標準偏差	5.72	5.72	N.C.	N.C.	N.C.
	最小値	59.4	59.4	N.C.	N.C.	N.C.
	中央値	65.50	65.50	N.C.	N.C.	N.C.
	最大値	76.0	76.0	N.C.	N.C.	N.C.

(): %

*: 原疾患の治療歴が「放射線治療+化学療法」の場合も含む

**: 原疾患の治療歴 (放射線治療) 有の被験者を対象とする

N.C.: Not calculated

表 2.7.3- 10 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) _JHN002 試験 (3/3)

項目		局所再発頭頸部		非扁平上皮癌		
		合計	扁平上皮癌	局所進行頭頸部	局所再発頭頸部	小計
		21	8	11	2	13
原疾患の治療歴 (化学療法)*	無	14 (66.7)	1 (12.5)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	7 (33.3)	7 (87.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (免疫療法)	無	21 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (放射線治療+化学療法)	無	16 (76.2)	3 (37.5)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	5 (23.8)	5 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (その他)	無	21 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
既往歴	無	13 (61.9)	5 (62.5)	8 (72.7)	0 (0.0)	8 (61.5)
	有	8 (38.1)	3 (37.5)	3 (27.3)	2 (100.0)	5 (38.5)
合併症	無	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (7.7)
	有	20 (95.2)	8 (100.0)	10 (90.9)	2 (100.0)	12 (92.3)
KPS	100%	12 (57.1)	3 (37.5)	7 (63.6)	2 (100.0)	9 (69.2)
	90%	8 (38.1)	4 (50.0)	4 (36.4)	0 (0.0)	4 (30.8)
	80%	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	70%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50%以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(): %

*: 原疾患の治療歴が「放射線治療+化学療法」の場合も含む

(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 表 11.2-1 を再掲)

2.7.3.3.1.2 中止症例

JHN002 試験で後観察期間で中止した被験者はおらず、BNCT を施行した 21 例すべての被験者が後観察期間を完了し、追跡調査期間に移行した。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3 で記載したとおり、各試験の比較は行わなかった。以降は有効性評価に用いた主たるデータである JHN002 試験に関して記載した。

2.7.3.3.2.1 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 2.7.3- 11 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。

表 2.7.3- 11 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 2.7.3- 11 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)

2.7.3.3.2.2 奏効期間

JHN002 試験での後観察期間における奏効期間の要約統計量 (FAS) を表 2.7.3-12 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 2.7.3-12 奏効期間の要約統計量_後観察期間 (BNCT 施行後 90 日間) (FAS) _

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)

2.7.3.3.2.3 病勢コントロール率

JHN002 試験での後観察期間における病勢コントロール率の要約統計量 (FAS) を表 2.7.3-11 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。

2.7.3.3.2.4 完全奏効率

JHN002 試験での後観察期間における完全奏効率の要約統計量 (FAS) を表 2.7.3-11 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。

2.7.3.3.2.5 総合評価

JHN002 試験での後観察期間における RECIST による総合効果の頻度集計 (FAS) を表 2.7.3-13 に示した。

FAS の 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。

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 2.7.3- 13 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)

2.7.3.3.2.6 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 年 月 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 2.7.3-14 に、生存率の累積生存曲線を図 2.7.3-1～図 2.7.3-4 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 2.7.3- 14 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)
_JHN002 試験

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: ■■■年■月■日

図 2.7.3- 1 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
_JHN002 試験

データカットオフ日: ■■■年■月■日

全期間 (BNCT施行後730日間) の生存率 (生存率の95%CI) : 87.9 (58.5-97.0)

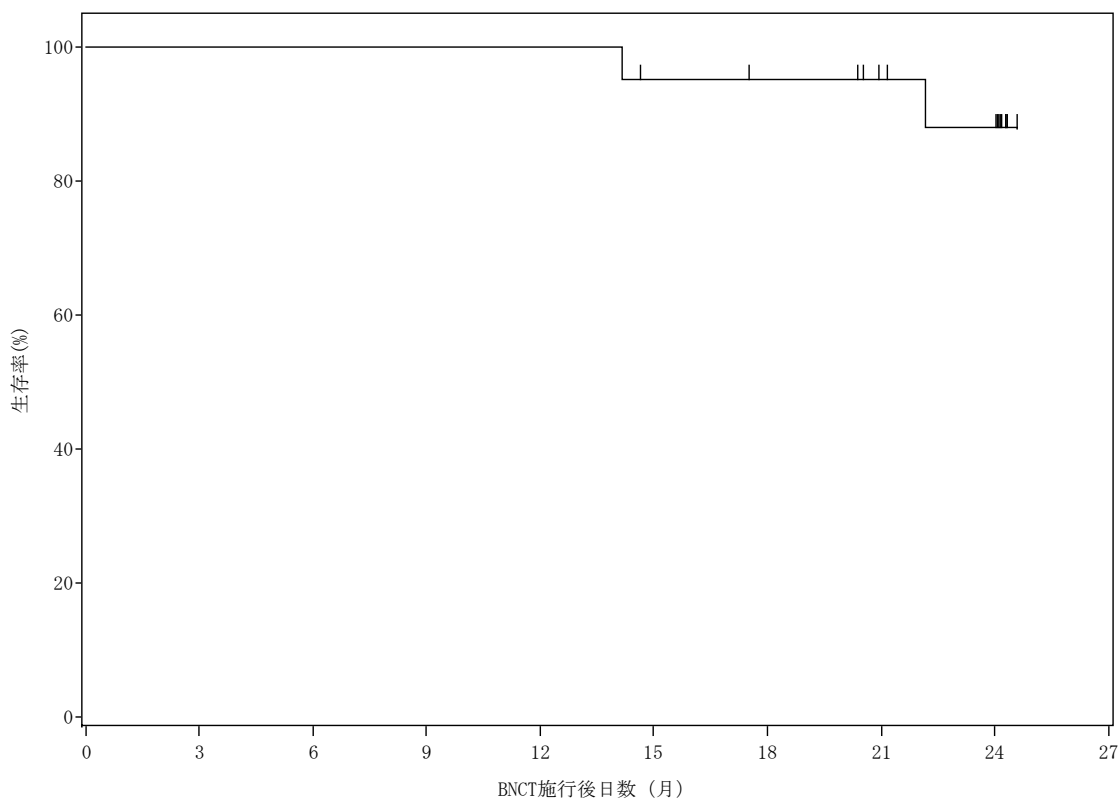


図 2.7.3-2 切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者における全期間(BNCT 施行後 730 日間)における生存率の累積生存曲線_JHN002 試験

データカットオフ日: 年 月 日

全期間 (BNCT施行後730日間) の生存率 (生存率の95%CI) : 65.6(15.7-90.9)

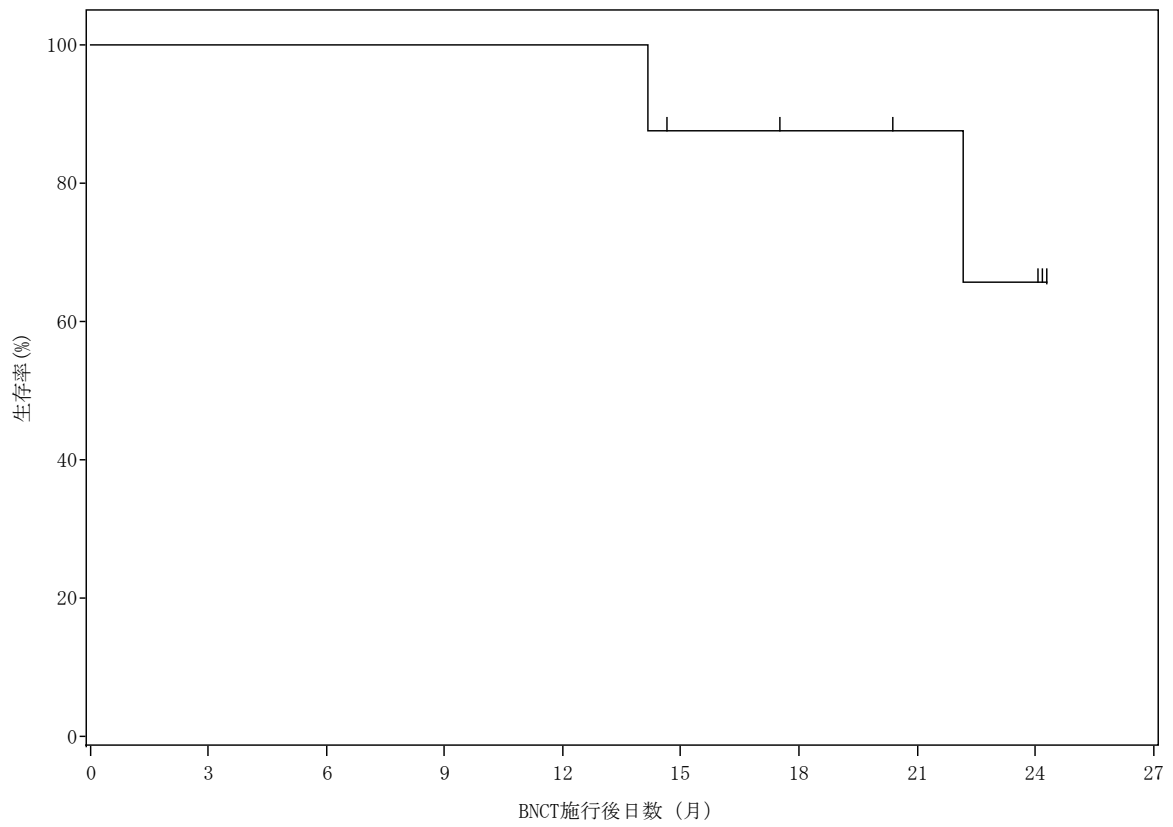


図 2.7.3- 3 切除不能な局所進行の頭頸部非扁平上皮癌患者における全期間 (BNCT 施行後 730 日間) における生存率の累積生存曲線_JHN002 試験

データカットオフ日: ■■■ 年 ■ 月 ■ 日

全期間 (BNCT施行後730日間) の生存率 (生存率の95%CI) : 100.0(100.0-100.0)

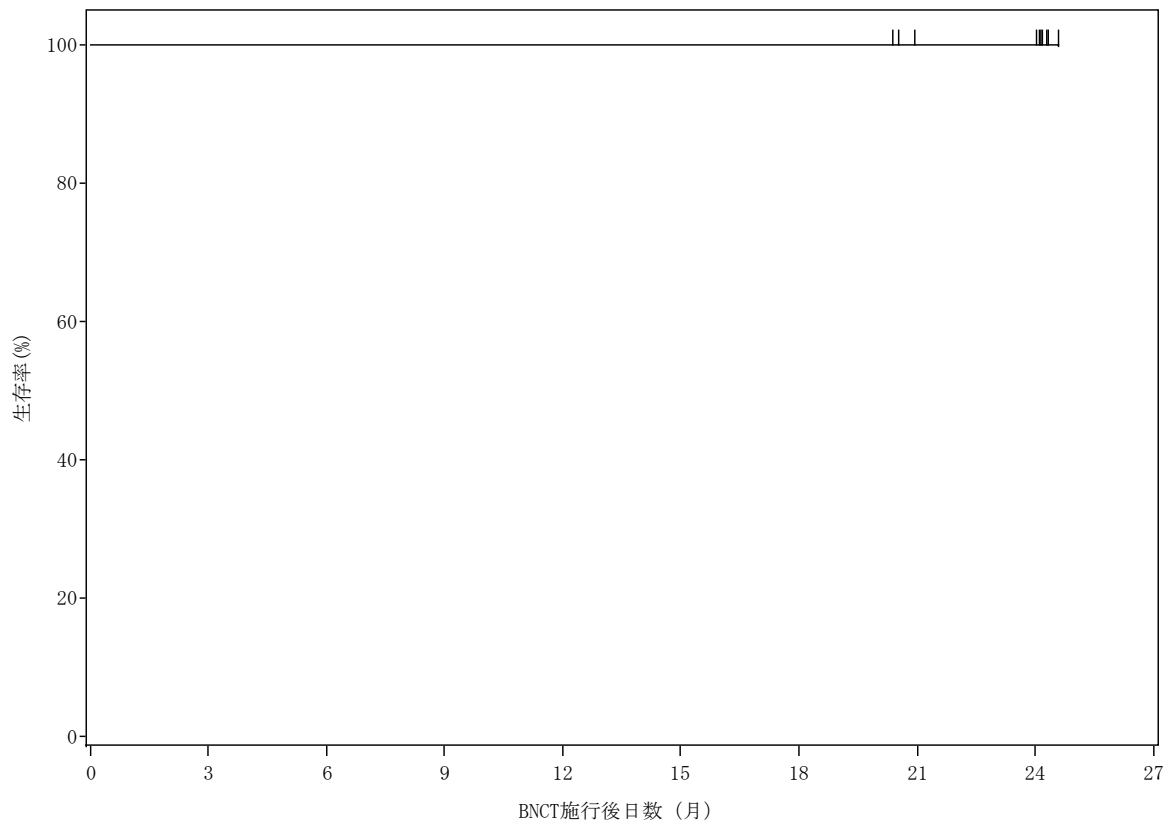
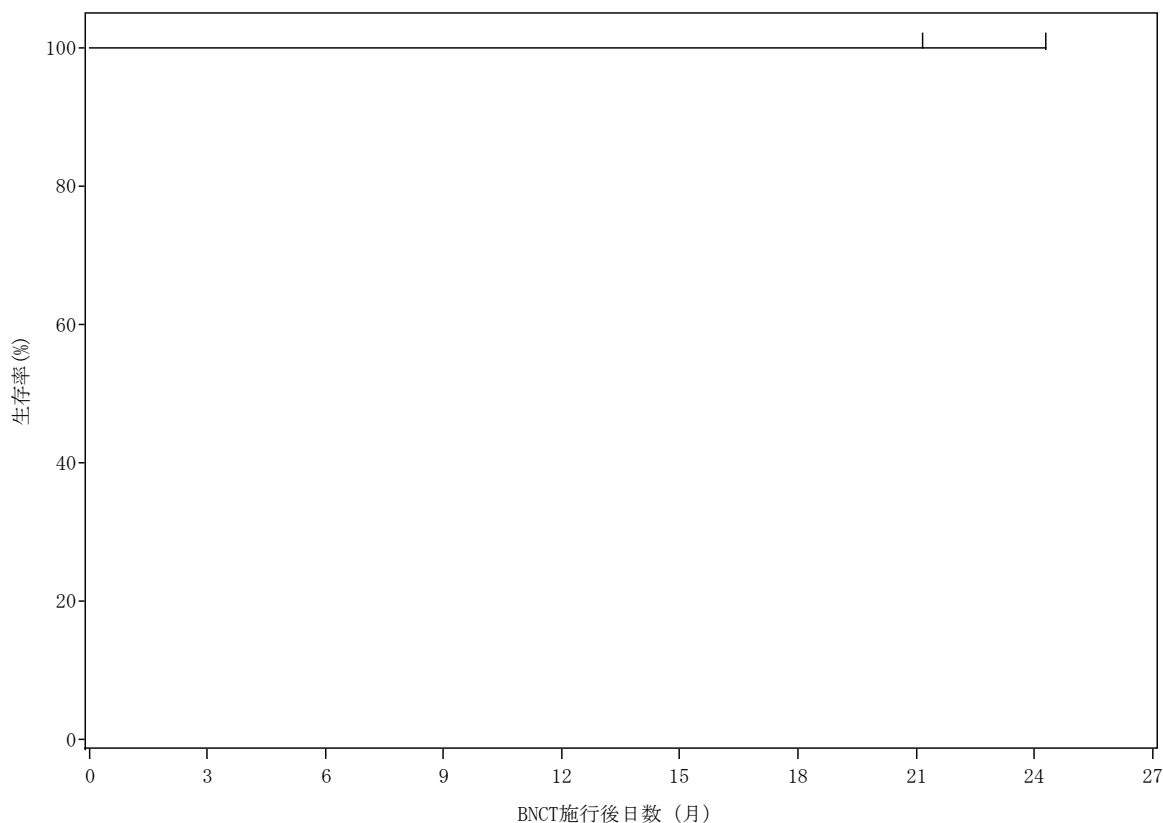


図 2.7.3-4 切除不能な局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者における全期間（BNCT 施行後 730 日間）における生存率の累積生存曲線_JHN002 試験

データカットオフ日: ■年■月■日

全期間（BNCT施行後730日間）の生存率（生存率の95%CI）：100.0(100.0-100.0)



2.7.3.3.2.7 ¹⁸F-FDG の集積

JHN002 試験での ¹⁸F-FDG の集積を指標とした腫瘍縮小効果（PERCIST）の頻度集計を表 2.7.3-15 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、¹⁸F-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（扁平上皮癌）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 2.7.3- 15 ¹⁸F-FDG の集積を指標とした腫瘍縮小効果 (PERCIST) の頻度集計 (FAS)

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)

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

部分集団の解析は計画しなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 全血中ホウ素濃度

2.7.3.1.1.1 (1) 1) に記載したとおり、BNCT において抗腫瘍効果を期待するには熱外中性子照射中における腫瘍組織内ホウ素濃度 20 ppm 以上に維持することが求められており¹³⁾、その代替指標として全血中ホウ素濃度を測定し、20 ppm 以上となるか評価した。

JHN001 試験全 9 例の結果、全血中ホウ素濃度は、投与開始 2 時間後には全 9 例で 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)、全例で 20 ppm 超 (24.4~33.3 ppm) が維持され、投与終了 15 分後 (投与開始 3 時間 15 分後) でも全例 20 ppm (22.1~29.5 ppm) を超えていた (JHN001 試験の薬物動態の詳細な結

果に関しては 2.7.2 参照)。また、JHN002 試験全 21 例の結果、本剤投与開始 2 時間後及び中性子照射終了時の全血中ホウ素濃度はいずれの被験者においても 20 ppm を超えていた (本剤投与開始 2 時間後 : 20.1~41.4 ppm、中性子照射終了時 : 21.9~33.8 ppm)。

以上より、中性子照射中において抗腫瘍効果が期待されると考える全血中ホウ素濃度 20 ppm 超えが維持されていたことが確認されたため、本剤の投与方法が適切な用法・用量であると考えた。

2.7.3.4.2 有効性について

「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」に対する治療に関して、頭頸部扁平上皮癌に対する治療は、手術療法、放射線療法、化学療法を組み合わせた集学的治療が主体となっている。局所再発症例では、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、患者の QOL という観点から、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¹²⁾。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がん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。局所制御さえ可能であれば 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。

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¹²⁾。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も多い。

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」では局所制御を行うことが非常に重要になる。

JHN001 試験結果より「切除不能な進行頭頸部非扁平上皮癌患者」に対する忍容性が確認できた粘膜線量 12 Gy-Eq の照射線量にて JHN002 試験を実施した。JHN002 試験の結果、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、例数設定の閾値として用いた EXTREME 試験¹⁰⁾ の対照群 (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 20% (15%~25%)、Cmab+CDDP+5-FU 治療群の最良総合効果は 36% (29%~42%) 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 (SCCHN) 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 13.3% (9.3%~18.3%) であった。単純な比較はできないが、JHN002 試験にて得られた奏効率の 95% 信頼区間下限値 (47.8%) は上述の他の試験成績を上回った。

副次評価項目として設定した、病勢コントロール率は Day 90 で 95.2%であったが、EXTREME 試験¹⁰⁾ の CDDP+5-FU 治療群での病勢コントロール率は 60%であり、主要評価項目同様に、BNCT が EXTREME 試験の成績を大きく上回った。

完全奏効率は奏効率同様、Day 30、Day 60、Day 90 で徐々に上昇し、Day 90 では 5/21 例が CR であったことから、良好な局所制御を示していると考えた。

総合評価 (標的病変と非標的病変の腫瘍縮小効果の組み合わせ) の被験者ごとの評価結果は、標的病変のみの評価と全て同じ結果であったことから、局所制御を含めた腫瘍全体の制御が良好であったことが示唆される。JHN002 試験の結果から「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 BNCT は、1 回照射で既存治療で認められない腫瘍抑制を示すデータが得られたと考える。

2.7.3.4.3 予定する用法・用量

JHN001 試験、JHN002 試験で採用した投与方法において、BNCT 施行中の全血中ホウ素濃度は 20 ppm 以上に維持されることが確認できた。また、粘膜線量 12 Gy-Eq の照射線量にて「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、良好な局所制御を示すことが確認された。安全性についても一般的な放射線治療で予期される血液及び非血液毒性と考えられる副作用及び頭頸部への照射による局所的な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、従来放射線治療で認められたリスクを上回る事象・重症度であったと考える (安全性の詳細な結果に関しては 2.7.4 参照)。

以上より予定する用法・用量は以下のように定めた。

予定される用法・用量

通常、成人には、ボロファラン (¹⁰B) 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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

効果の持続、耐薬性については検討していない。

2.7.3.6 付録

該当資料なし。

2.7.3.7 参考文献

- 1) Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.* 2003;66:253-62. 【5.4-27】
- 2) Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006;7:175-83. 【5.4-28】
- 3) Coderre JA, Makar MS, Micca PL, Nawrocky MM, Liu HB, Joel DD, et al. Derivations of relative biological effectiveness for the high-LET radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9L rat gliosarcoma in vitro and in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:1121-9. 【5.4-29】
- 4) Fukuda H, Hiratsuka J, Honda C, Kobayashi T, Yoshino K, Karashima H, et al. Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using ^{10}B -paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin. *Radiat Res.* 1994;138:435-42. 【5.4-30】
- 5) Coderre JA, Morris GM, Micca PL, Fisher CD, Ross GA. Comparative assessment of single-dose and fractionated boron neutron capture therapy. *Radiat Res.* 1995;144:310-7. 【5.4-31】
- 6) Coderre JA, Morris GM, Kalef-Ezra J, Micca PL, Ma R, Youngs K, et al. The effects of boron neutron capture irradiation on oral mucosa: evaluation using a rat tongue model. *Radiat Res.* 1999; 152: 113-8. 【5.4-32】
- 7) Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:277-84. 【5.4-33】
- 8) 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】
- 9) Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, Milano MT, Kao J, Stenson KM, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:382-91. 【5.4-34】
- 10) 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】
- 11) Suzuki M, Kato I, 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】
- 12) 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】
- 13) 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】
- 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】

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

2.7.4 臨床的安全性の概要

ステラファーマ株式会社

目次

2.7.4	臨床的安全性の概要	5
2.7.4.1	医薬品への曝露	5
2.7.4.1.1	総合的安全性評価及び安全性試験の記述	5
2.7.4.1.2	全般的な曝露状況	9
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	10
2.7.4.1.3.1	JHN001 試験	10
2.7.4.1.3.2	JHN002 試験	13
2.7.4.2	有害事象	16
2.7.4.2.1	有害事象の解析	16
2.7.4.2.1.1	比較的良好に見られる有害事象	16
2.7.4.2.1.2	発現時期別の有害事象	31
2.7.4.2.1.3	死亡	44
2.7.4.2.1.4	その他の重篤な有害事象	44
2.7.4.2.1.5	その他の重要な有害事象	45
2.7.4.2.1.6	器官別又は症候群別有害事象の解析	56
2.7.4.2.1.7	個別有害事象の文章による説明	59
2.7.4.3	臨床検査値の評価	59
2.7.4.3.1	JHN001 試験	59
2.7.4.3.1.1	安全性評価期間	59
2.7.4.3.1.2	PSFU 期間	60
2.7.4.3.2	JHN002 試験	60
2.7.4.4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目	61
2.7.4.4.1	バイタルサイン	61
2.7.4.4.2	標準 12 誘導心電図	62
2.7.4.4.3	眼科的検査	62
2.7.4.4.4	聴力検査	62
2.7.4.4.5	皮膚観察	63
2.7.4.4.6	粘膜所見	63
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	63
2.7.4.5.1	内因性要因	63
2.7.4.5.2	外因性要因	63
2.7.4.5.3	薬物相互作用	64
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	64
2.7.4.5.5	過量投与	64
2.7.4.5.6	薬物乱用	64

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....	64
2.7.4.5.8 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.....	64
2.7.4.5.9 市販後データ.....	64
2.7.4.6 付録.....	64
2.7.4.7 参考文献.....	65

略語一覧表

略語	英名	和名
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)
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
FDG-PET/CT	2-deoxy-2-fluoro- ¹⁸ F-D-glucopyranose-positron emission tomography / computed 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コンピュータ断層撮影を一体化した装置
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)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
KPS	karnofsky performance status	カルノフスキー尺度
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
PT	Preferred Terms	基本語 (MedDRA)
SOC	System Organ Class	器官別大分類 (MedDRA)
SPM-011	-	治験薬コード名

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総合的安全性評価及び安全性試験の記述

「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」に関する本剤の安全性の検討は、第 I 相臨床試験（WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 以下、JHN001 試験）及び第 II 相臨床試験（WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 以下、JHN002 試験）を評価資料とした。

本剤の安全性評価の対象とした国内臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示した。また、各試験の方法・結果の概略は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧表

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
I	WW2P2040E001/SP M-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
II	WW2P2040E004/SP M-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

安全性評価に関して、JHN001 試験は照射線量漸増試験（低線量群 6 例、高線量群 3 例）であり、JHN002 試験と同一の照射線量を照射している症例が限定的であること、また両試験間では、選択基準の一部（2.7.6 表 2.7.6-2 及び表 2.7.6-20 参照）が異なること（前放射線治療から BNCT 施行までの期間等）等から試験ごとに安全性を評価した。

各試験の安全性評価方法を表 2.7.4-2 に示した。

表 2.7.4-2 各試験の安全性評価方法

試験名	JHN001試験	JHN002試験
試験実施計画書番号	WW2P2040E001/ SPM-011-JHN001	WW2P2040E004/ SPM-011-JHN002
安全性解析対象集団	本試験に参加し、試験薬が投与された被験者又はBNCTが施行された被験者	本試験に登録された被験者集団から、BNCTが施行されていない被験者、治療開始後の安全性データがない被験者を除いた集団。
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、標準12誘導心電図検査、眼科的検査、聴力検査、臨床検査値の評価、その他の評価項目	有害事象、診察・問診、一般臨床検査、バイタルサイン、標準12誘導心電図検査、眼科学的検査、聴力検査、照射部位の皮膚及び粘膜観察
有害事象の定義	有害事象とは、試験薬の投与開始から追跡調査終了時までには生じたあらゆる好ましくない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、試験薬、試験機器及びBNCT施行との因果関係は問わない。 なお、以下の(1)～(4)は有害事象と定義しない。 (1) 同意取得後から試験薬投与開始までに被験者に生じたあらゆる好ましくない徴候 (2) 試験薬投与時点で未回復の疾患又は症状は合併症とする。 (3) 同意取得後から試験薬投与開始までに生じた事象については、症例報告書の「既往歴/合併症」記載欄に記載する。 (4) 効果不発揮による疾患の進行。ただし、疾患進行に伴う症状・徴候又は後遺症が、有害事象又は重篤な有害事象に該当する場合は、症例報告書の有害事象の項に記載する。	
有害事象の収集期間	試験薬の投与開始からPost Study Follow-up (PSFU) (BNCT施行後90日超～540日間) 終了時	試験薬の投与開始から後観察期間 (BNCT施行後90日間) 終了
重篤な有害事象の定義	重篤な有害事象とは、照射線量を問わず、発現する事象を指し、次のいずれかに該当するものをいう。 (1) 死亡に至ったもの (2) 生命を脅かすもの (3) 入院又は入院・加療期間の延長が必要となったもの (4) 永続的又は重大な機能不全に陥ったもの (5) 先天異常を来したもの (6) その他の重大な医学的事象 死亡、生命を脅かす事象又は入院を必要とする事象に該当しない場合でも、被験者が危機にさらされたり、(1)～(6)のいずれかの結果に至らぬよう内科的又は外科的処置が必要と医学的に判断されたりする場合は、重篤な有害事象とみなす。 ただし、試験開始前より予定していた手術や検査目的のための入院は、重篤な有害事象とはしない。	
有害事象の重症度判定	有害事象の重症度は、以下のCTCAE v4.0に規定されるGradingに準じて判定する。CTCAE v4.0で規定できない事象の場合、以下のとおりに判定する。 Grade 1 (軽症) : ・症状がない又は軽度の症状がある、・臨床所見又は検査所見のみ、・治療を必要としない Grade 2 (中等症) : ・最小限、局所的又は非侵襲的治療を必要とする、・年齢相応の身の回り以外の日常生活動作 ^{a)} の制限 Grade 3 (重症) : ・医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない、・入院又は入院期間の延長を必要とする、・活動不能又は動作不能、・身の回りの日常生活動作 ^{b)} の制限 Grade 4 : ・生命を脅かす、・緊急処置を必要とする Grade 5 : ・有害事象による死亡 a) 食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理等 b) 入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態	
有害事象の試験薬との因果関係判定	有害事象の因果関係判定の基準を以下に示す。 「(2) 関連なし」以外の因果関係判定は、副作用とする。 (1) 関連あり SPM-011又はBNCT30の使用、若しくはBNCTの施行により、有害事象が発現した可能性がある場合（他の理由が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当であることなどから、因果関係を除外することができない場合） (2) 関連なし 有害事象の発現とSPM-011又はBNCT30の使用、若しくはBNCTの施行との関連性があるとする妥当性がなく、他の原因の可能性が高い又は他の原因が合理的な可能性を有する場合 (3) 不明	有害事象の因果関係判定の基準を以下に示す。「(2) 関連なし」以外の因果関係判定は、副作用とする。 (1) 関連あり SPM-011もしくはBNCT30の使用、又はBNCTの施行により、有害事象が発現した可能性がある場合（他の理由が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当であること等から、因果関係を除外することができない場合） (2) 関連なし 有害事象の発現とSPM-011もしくはBNCT30の使用、又はBNCTの施行との関連性があるとする妥当性がなく、他の原因の可能性が高い又は他の原因が合理的な可能性を有する場合

試験名	JHN001試験	JHN002試験
	SPM-011又はBNCT30の使用、若しくはBNCTの施行と有害事象の関連性が不明な場合	
有害事象の追跡	<p>治験責任（分担）医師は、すべての有害事象について、その因果関係（例えば、治験薬又は他の疾患由来のものか等）を判定するための十分な情報を入力し、因果関係を判定した結果を症例報告書に記録する。有害事象又はその後遺症が持続している場合は、治験終了（中止）後も追跡調査をする。追跡調査は、その有害事象又は後遺症が消失するか、治験責任（分担）医師が容認し得る程度に安定するまで継続する。</p>	<p>治験責任（分担）医師は、すべての有害事象及び不具合について、その因果関係（例えば、治験薬又は他の疾患由来のものか等）を判定するための十分な情報を入力し、因果関係を判定した結果を症例報告書に記録する。有害事象又はその後遺症が持続している場合は、後観察期間終了（中止）後も追跡をする。後観察期間終了時点で継続している有害事象は、原則として、当該有害事象が不変もしくは消失するまで、又は追跡調査が終了するまで追跡する。やむを得ず、消失まで追跡できない場合（死亡を除く）はその理由を記録する。追跡調査期間は、治験薬、治験機器又はBNCTとの因果関係が否定できない重篤な有害事象のみ症例報告書に記録する。</p>
DLTの定義と評価方法	<p>BNCTとの因果関係が否定できないCTCAE v4.0のGrade 3以上に該当する非血液毒性及びGrade 4以上に該当する血液毒性をDLTと定義する。ただし、従来の放射線療法で認められる有害事象で、コントロール可能と考えられ、BNCTとの因果関係が否定できない重篤な有害事象はDLTと定義しない。なお、コントロール可能な定義は以下のとおりとする。</p> <p>(1) 無治療により有害事象が消失した。 (2) 治療により有害事象が消失した（外科的措置等は除く）。</p> <p>また、従来の放射線治療で予期される非血液毒性、血液毒性の詳細については、あらかじめ効果安全性評価委員会で決定する。なお、従来の放射線治療で予期される非血液毒性、血液毒性の詳細は以下のとおりとする。</p> <p>(1) 非血液毒性 1) 粘膜炎や口内乾燥等 粘膜炎や口内乾燥等は、頭頸部癌に対する従来の放射線治療で高い頻度で認められる治療と関連する有害事象であるが、本治験ではBNCTとの因果関係が否定できないGrade 3以下に該当する次の事象を「従来の放射線治療で予期されるもの」と定義する（BNCTとの因果関係が否定できないGrade 4以上に該当するものはDLTと定義した）。 ・口腔粘膜炎、咽頭粘膜炎、喉頭粘膜炎、口内乾燥、唾液腺炎症 2) その他の毒性 その他、従来の放射線治療で予期される非血液毒性は、次のとおり定義する。 ・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） (2) 血液毒性 貧血、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少、好中球減少</p>	
MedDRA Ver.	MedDRA/J Version 18.1	MedDRA/J Version 19.0
有害事象の集計方法	<p>安全性解析対象集団の有害事象について、MedDRA/J Version 18.1を用いてコード化し、SOC及びPT別に分類して集計する。また、発現したすべての有害事象について、読替え一覧表を作成する。集計に際して発現率は、解析対象例に占める発現例の割合とする。有害事象の発現例数の計数に際して、</p>	<p>有害事象については、重篤度、程度、処置、転帰、治験薬・治験機器・BNCT施行との関連性について集計するとともに、発現率を算出する。有害事象は、MedDRA Version 19.0を用いてコード化し、SOC及びPT別に分類・集計する。分類・集計は以下の分類で行う。詳細については別途「統計解析計画書」に定める。</p>

試験名	JHN001試験	JHN002試験
	<p>MedDRA/Jで読み替えたときに、同一被験者で同じ有害事象が複数存在する場合には、重症度別ではより重症度の高いものを、治験薬、治験機器又はBNCTとの因果関係ではより因果関係が強いもの（関連あり、不明、関連なしの順）をそれぞれ1例として集計する。有害事象の因果関係判定においては「関連なし」以外を副作用とする。</p> <p>有害事象の集計対象は、治験薬の投与開始からPSFU終了日までを集計対象とし、安全性評価期間（BNCT施行後90日間）及びPSFU期間（BNCT施行後90日超～540日間）のそれぞれで集計する。</p>	<p>(1) 有害事象（すべて） (2) 有害事象（関連あり） (3) 重篤な有害事象（すべて） (4) 重篤な有害事象（関連あり） (5) 死亡例（すべて） (6) 有害事象発現による中止（すべて）</p> <p>後観察期間終了とともに集計作業を実施し、追跡調査終了後には当該期間中に認められたBNCT施行との因果関係が否定されない重篤な有害事象を別途集計し、一覧表を作成する。</p> <p>また、臨床検査値（定性的な検査値を除く）については、要約統計量（平均、標準偏差、最小値、最大値、中央値）を求める。</p>

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

JHN001 試験及び JHN002 試験の投与方法に関して表 2.7.4-3 に示した。

表 2.7.4-3 各試験の投与方法

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、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 2.7.4-4 に示した。

表 2.7.4-4 各試験の照射状況一覧表

	JHN001 試験		JHN002 試験
SPM-011 投与量	500 mg/kg		500 mg/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

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 JHN001 試験

JHN001 試験の安全性評価期間の安全性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4-5 に示した。なお、有効性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び安全性解析集団の被験者構成は同一であったことより、人口統計学的及び他の基準値の特性はいずれの解析集団においても同一であった。

低線量群及び高線量群の有効性解析対象集団の性別構成はそれぞれ男性 2 例、女性 4 例及び男性 2 例、女性 1 例であった。年齢 [中央値 (最小値～最大値)、以下同様] はそれぞれ 61.5 (45～74) 歳及び 53.0 (50～73) 歳、身長は 161.5 (155～176) cm 及び 168.0 (153～168) cm、体重は 55.95 (44.5～76.9) kg 及び 46.80 (33.9～59.8) kg、BMI は 20.39 (17.4～29.3) kg/m² 及び 16.58 (14.5～21.2) kg/m² であった。原疾患の種類は被験者全 9 例 (低線量群 6 例、高線量群 3 例) が再発頭頸部癌であり、診断方法は低線量群では病理組織診断 3 例、その他 3 例、高線量群では MRI 検査 1 例、その他 2 例であった。臨床病期は低線量群ではⅡ期 2 例、ⅣA 期 1 例、ⅣB 期 2 例、不明 1 例、高線量群ではⅡ期 2 例、Ⅲ期 1 例であった。KPS は低線量群では 90% が 4 例、80% が 2 例、高線量群では全 3 例が 90% であった。原疾患の治療歴は手術歴が低線量群では 3 例にあり、残りの 3 例はなく、高線量群では全 3 例にあった。放射線治療歴は被験者全 9 例 (低線量群 6 例、高線量群 3 例) にあり、被放射線量 [中央値 (最小値～最大値)] は低線量群では 57.60 (40.0～70.0) Gy、高線量群では 70.00 (50.0～70.0) Gy であった。化学療法歴も被験者全 9 例 (低線量群 6 例、高線量群 3 例) にあった。免疫療法歴は被験者全 9 例のうち低線量群の 1 例にあった。その他の治療歴はいずれの被験者にもなかった。

低線量群と高線量群との間の人口統計学的特性に大きな差は認められなかった。なお、PSFU 期間有害事象の解析に関しては、PSFU 期間へ移行した 6 例に安全性評価期間終了後有害事象の追跡が可能であった 1 例を加えた 7 例で実施した。

表 2.7.4-5 人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)_JHN001 試験 (1/2)

項目		10 Gy-Eq 6	12 Gy-Eq 3
年齢 (同意取得時:歳)	被験者数	6	3
	平均値	59.3	58.7
	標準偏差	11.9	12.5
	最小値	45	50
	中央値	61.5	53.0
	最大値	74	73
	20-29	0 (0.0)	0 (0.0)
	30-39	0 (0.0)	0 (0.0)
身長 (スクリーニング時: cm)	被験者数	6	3
	平均値	164.2	163.0
	標準偏差	8.4	8.7
	最小値	155	153
	中央値	161.5	168.0
	最大値	176	168
	40-49	2 (33.3)	0 (0.0)
体重 (スクリーニング時: kg)	被験者数	6	3
	平均値	58.18	46.83
	標準偏差	14.85	12.95
	最小値	44.5	33.9
	中央値	55.95	46.80
	最大値	76.9	59.8
	50-59	1 (16.7)	2 (66.7)
BMI (スクリーニング時: kg/m ²)	被験者数	6	3
	平均値	21.41	17.42
	標準偏差	4.47	3.43
	最小値	17.4	14.5
	中央値	20.39	16.58
	最大値	29.3	21.2
	60-69	2 (33.3)	0 (0.0)
性別	男	2 (33.3)	2 (66.7)
	女	4 (66.7)	1 (33.3)
原疾患の種類	再発頭頸部癌患者	6 (100.0)	3 (100.0)
	進行頭頸部癌 (非扁平上皮癌) 患者	0 (0.0)	0 (0.0)
診断方法	病理組織診断	3 (50.0)	0 (0.0)
	超音波検査	0 (0.0)	0 (0.0)
	CT検査	0 (0.0)	0 (0.0)
	MRI検査	0 (0.0)	1 (33.3)
	その他	3 (50.0)	2 (66.7)
臨床病期 (Stage分類)	I 期	0 (0.0)	0 (0.0)
	II 期	2 (33.3)	2 (66.7)
	III 期	0 (0.0)	1 (33.3)
	IVA 期	1 (16.7)	0 (0.0)
	IVB 期	2 (33.3)	0 (0.0)
	IVC 期	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	1 (16.7)	0 (0.0)

(): %

表 2.7.4- 5 人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)_JHN001 試験 (2/2)

項目		10 Gy-Eq 6	12 Gy-Eq 3
T分類	T0	2 (33.3)	1 (33.3)
	Tis	0 (0.0)	0 (0.0)
	T1	0 (0.0)	0 (0.0)
	T2	2 (33.3)	2 (66.7)
	T3	0 (0.0)	0 (0.0)
	T4a	0 (0.0)	0 (0.0)
	T4b	2 (33.3)	0 (0.0)
N分類	N0	4 (66.7)	2 (66.7)
	N1	1 (16.7)	1 (33.3)
	N2a	0 (0.0)	0 (0.0)
	N2b	0 (0.0)	0 (0.0)
	N2c	1 (16.7)	0 (0.0)
	N3	0 (0.0)	0 (0.0)
M分類	M0	6 (100.0)	3 (100.0)
	M1	0 (0.0)	0 (0.0)
KPS	100%	0 (0.0)	0 (0.0)
	90%	4 (66.7)	3 (100.0)
	80%	2 (33.3)	0 (0.0)
	70%	0 (0.0)	0 (0.0)
	60%	0 (0.0)	0 (0.0)
	50%以下	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (手術)	無	3 (50.0)	0 (0.0)
	有	3 (50.0)	3 (100.0)
原疾患の治療歴 (放射線治療)	無	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	6 (100.0)	3 (100.0)
放射線量 (Gy) *	被験者数	6	3
	平均値	54.37	63.33
	標準偏差	11.68	11.55
	最小値	40.0	50.0
	中央値	57.60	70.00
	最大値	70.0	70.0
原疾患の治療歴 (化学療法)	無	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	6 (100.0)	3 (100.0)
原疾患の治療歴 (免疫療法)	無	5 (83.3)	3 (100.0)
	有	1 (16.7)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (その他)	無	6 (100.0)	3 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)
既往歴	無	2 (33.3)	1 (33.3)
	有	4 (66.7)	2 (66.7)
合併症	無	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	6 (100.0)	3 (100.0)

(): %

*: 原疾患の治療歴 (放射線治療) 有の被験者を対象とする

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.12.1-1 を再掲)

2.7.4.1.3.2 JHN002 試験

JHN002 試験の安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4- 6 に示した。

安全性解析対象集団 21 例の人口統計学的及び他の基準値の特性は、年齢 [中央値 (最小値～最大値)、以下同様] が 62.0 (32～78) 歳、身長が 163.70 (143.4～173.9) cm、体重が 55.00 (40.6～70.5) kg、BMI が 21.27 (17.2～27.4) kg/m²、性別は男性 10 例及び女性 11 例であった。

原疾患の診断方法 (重複集計) は、病理組織診断が 17 例 (81.0%)、FDG-PET/CT が 12 例 (57.1%)、CT 検査が 12 例 (57.1%)、MRI 検査が 10 例 (47.6%) 及び超音波検査が 3 例 (14.3%) であった。臨床病期 (Stage 分類) は IVA 期が 9 例 (42.9%)、I 期及び II 期がそれぞれ 3 例 (14.3%)、III 期が 2 例 (9.5%)、IVB 期が 1 例 (4.8%) 及び不明が 3 例 (14.3%) であった。原疾患の治療歴は、手術及び化学療法はいずれも 7 例 (33.3%) があり、放射線治療は 8 例 (38.1%) があり、放射線治療+化学療法は 5 例 (23.8%) であり、免疫療法は全 21 例がなく、その他の治療を受けた被験者はいなかった。放射線治療歴のある 8 例では、放射線量の中央値 (最小値～最大値) は 65.50 (59.4～76.0) Gy であった。KPS は 100% が 12 例 (57.1%)、90% が 8 例 (38.1%) 及び 80% が 1 例 (4.8%) であった。

表 2.7.4- 6 人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)_JHN002 試験 (1/3)

項目		局所再発頭頸部		非扁平上皮癌		小計
		合計	扁平上皮癌	局所進行頭頸部	局所再発頭頸部	
		21	8	11	2	13
年齢 (同意取得時: 歳)	被験者数	21	8	11	2	13
	平均値	59.7	56.6	62.7	55.0	61.5
	標準偏差	14.9	15.2	16.2	2.8	15.1
	最小値	32	37	32	53	32
	中央値	62.0	52.5	65.0	55.0	63.0
	最大値	78	75	78	57	78
	20-29	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	30-39	3 (14.3)	1 (12.5)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (15.4)
	40-49	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50-59	6 (28.6)	3 (37.5)	1 (9.1)	2 (100.0)	3 (23.1)
60-69	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (23.1)	
70-79	8 (38.1)	3 (37.5)	5 (45.5)	0 (0.0)	5 (38.5)	
身長 (スクリーニング時: cm)	被験者数	21	8	11	2	13
	平均値	160.76	161.71	160.56	158.05	160.18
	標準偏差	9.23	8.53	10.53	7.99	9.93
	最小値	143.4	143.4	145.8	152.4	145.8
	中央値	163.70	165.65	159.90	158.05	159.90
	最大値	173.9	169.2	173.9	163.7	173.9
体重 (スクリーニング時: kg)	被験者数	21	8	11	2	13
	平均値	55.83	52.58	58.10	56.40	57.84
	標準偏差	8.94	8.06	9.50	9.90	9.16
	最小値	40.6	41.9	40.6	49.4	40.6
	中央値	55.00	50.75	59.60	56.40	59.60
	最大値	70.5	67.9	70.5	63.4	70.5
BMI (スクリーニング時: kg/m ²)	被験者数	21	8	11	2	13
	平均値	21.57	20.17	22.43	22.46	22.43
	標準偏差	2.72	3.29	2.11	1.69	1.98
	最小値	17.2	17.2	18.0	21.3	18.0
	中央値	21.27	20.13	23.04	22.46	23.04
	最大値	27.4	27.4	25.2	23.7	25.2
性別	男	10 (47.6)	3 (37.5)	6 (54.5)	1 (50.0)	7 (53.8)
	女	11 (52.4)	5 (62.5)	5 (45.5)	1 (50.0)	6 (46.2)

(): %

表 2.7.4- 6 人口統計学的及び他の基準値の特性 (安全性解析対象集団)_JHN002 試験 (2/3)

項目		局所再発頭頸部		非扁平上皮癌		
		合計	扁平上皮癌	局所進行頭頸部	局所再発頭頸部	小計
				11	2	
		21	8			
原疾患の診断方法 (重複集計)	病理組織診断	17 (81.0)	6 (75.0)	11 (100.0)	0 (0.0)	11 (84.6)
	FDG-PET	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	FDG-PET/CT	12 (57.1)	4 (50.0)	8 (72.7)	0 (0.0)	8 (61.5)
	超音波検査	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
	CT検査	12 (57.1)	4 (50.0)	8 (72.7)	0 (0.0)	8 (61.5)
	MRI検査	10 (47.6)	1 (12.5)	9 (81.8)	0 (0.0)	9 (69.2)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床病期 (Stage分類)	I期	3 (14.3)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (50.0)	3 (23.1)
	II期	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
	III期	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (15.4)
	IVA期	9 (42.9)	5 (62.5)	3 (27.3)	1 (50.0)	4 (30.8)
	IVB期	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	IVC期	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	3 (14.3)	2 (25.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (7.7)
T分類	T0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Tis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	T1	4 (19.0)	1 (12.5)	2 (18.2)	1 (50.0)	3 (23.1)
	T2	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
	T3	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (15.4)
	T4a	8 (38.1)	3 (37.5)	4 (36.4)	1 (50.0)	5 (38.5)
	T4b	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
N分類	N0	17 (81.0)	5 (62.5)	10 (90.9)	2 (100.0)	12 (92.3)
	N1	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (7.7)
	N2a	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	N2b	2 (9.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	N2c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	N3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
M分類	M0	21 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	M1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (手術)	無	14 (66.7)	4 (50.0)	10 (90.9)	0 (0.0)	10 (76.9)
	有	7 (33.3)	4 (50.0)	1 (9.1)	2 (100.0)	3 (23.1)
原疾患の治療歴 (放射線治療) *	無	13 (61.9)	0 (0.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	8 (38.1)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線量 (Gy) **	被験者数	8	8	0	0	0
	平均値	65.30	65.30	N.C.	N.C.	N.C.
	標準偏差	5.72	5.72	N.C.	N.C.	N.C.
	最小値	59.4	59.4	N.C.	N.C.	N.C.
	中央値	65.50	65.50	N.C.	N.C.	N.C.
	最大値	76.0	76.0	N.C.	N.C.	N.C.

(): %

*: 原疾患の治療歴が「放射線治療+化学療法」の場合も含む

**: 原疾患の治療歴 (放射線治療) 有の被験者を対象とする

N.C.: Not calculated

表 2.7.4- 6 人口統計学的及び他の基準値の特性 (安全性解析対象集団)_JHN002 試験 (3/3)

項目		局所再発頭頸部		非扁平上皮癌		
		合計	扁平上皮癌	局所進行頭頸部	局所再発頭頸部	小計
		21	8	11	2	13
原疾患の治療歴 (化学療法) *	無	14 (66.7)	1 (12.5)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	7 (33.3)	7 (87.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (免疫療法)	無	21 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (放射線治療+化学療法)	無	16 (76.2)	3 (37.5)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	5 (23.8)	5 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (その他)	無	21 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
既往歴	無	13 (61.9)	5 (62.5)	8 (72.7)	0 (0.0)	8 (61.5)
	有	8 (38.1)	3 (37.5)	3 (27.3)	2 (100.0)	5 (38.5)
合併症	無	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (7.7)
	有	20 (95.2)	8 (100.0)	10 (90.9)	2 (100.0)	12 (92.3)
KPS	100%	12 (57.1)	3 (37.5)	7 (63.6)	2 (100.0)	9 (69.2)
	90%	8 (38.1)	4 (50.0)	4 (36.4)	0 (0.0)	4 (30.8)
	80%	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	70%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50%以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(): %

*: 原疾患の治療歴が「放射線治療+化学療法」の場合も含む

(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 表 11.2-1 を再掲)

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

安全性の評価資料とした JHN001 試験及び JHN002 試験で報告された有害事象について以下に記載した。なお、有害事象の定義、収集方法、使用した MedDRA のバージョン及び集計方法等は表 2.7.4-2 に示した。

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

(1) JHN001 試験

1) 安全性評価期間

JHN001 試験においては全 9 例 (低線量群 6 例、高線量群 3 例) で、2 線量を合算して評価した (JHN001 試験に関する以降の評価も同様)。また、症例数が全 9 例と少数であることから比較的良好に見られる有害事象として、2 例以上に発現した有害事象を集計した。

JHN001 試験の安全性評価期間で全 9 例のうち、2 例以上に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.4-7 に示した。また、2 例以上に発現した治験薬、治験機器及び BNCT に関する副作用の発現頻度を表 2.7.4-8、表 2.7.4-9 及び表 2.7.4-10 に示した。有害事象の重症度別発現頻度を表 2.7.4-11 に示した。

有害事象は全 9 例に発現した。安全性評価期間で 2 例以上に発現した有害事象は 9 例 (100.0%) 10 件の「血尿」、8 例 (88.9%) 9 件の「倦怠感」、8 件の「脱毛症」、7 例 (77.8%)

9 件の「血中プロラクチン異常」、6 例 (66.7%) 7 件の「アミラーゼ増加」及び「C-反応性蛋白増加」、6 件の「顔面浮腫」、「低アルブミン血症」及び「食欲減退」、5 例 (55.6%) 8 件の「悪心」及び「リンパ球数減少」、4 例 (44.4%) 6 件の「高血糖」、5 件の「口内炎」、「喉頭の炎症」及び「高血圧」、4 件の「結膜炎」及び「蛋白尿」、3 例 (33.3%) 4 件の「貧血」、「頭痛」及び「咽頭の炎症」、3 件の「流涙増加」、「適用部位紅斑」、「発熱」、「放射線皮膚損傷」、「高トリグリセリド血症」、「低ナトリウム血症」及び「尿異常」、2 例 (22.2%) 3 件の「好中球数減少」及び「鼻出血」、2 件の「便秘」、「口内乾燥」、「嘔吐」、「唾液管の炎症」、「インフルエンザ様疾患」、「疼痛」、「膀胱炎」、「血中コレステロール増加」、「白血球数減少」、「尿中結晶」、「尿中ケトン体陽性」、「脱水」、「味覚異常」、「尿路痛」、「非感染性膀胱炎」及び「皮膚乾燥」であった。

安全性評価期間で 2 例以上に発現した治験薬に関する副作用は、9 例 (100.0%) 9 件の「血尿」、4 例 (44.4%) 4 件の「蛋白尿」、3 例 (33.3%) 3 件の「尿異常」、2 例 (22.2%) 2 件の「血中プロラクチン異常」、「尿中結晶」及び「非感染性膀胱炎」であった。

安全性評価期間で 2 例以上に発現した治験機器に関する副作用は、3 例 (33.3%) 3 件の「脱毛症」であった。

安全性評価期間で 2 例以上に発現した BNCT に関する副作用は、8 例 (88.9%) 8 件の「倦怠感」及び「脱毛症」、7 例 (77.8%) 7 件の「血中プロラクチン異常」、6 例 (66.7%) 7 件の「アミラーゼ増加」、6 件の「顔面浮腫」、「C-反応性蛋白増加」及び「食欲減退」、5 例 (55.6%) 7 件の「リンパ球数減少」、6 件の「悪心」、4 例 (44.4%) 5 件の「口内炎」及び「喉頭の炎症」、3 例 (33.3%) 4 件の「咽頭の炎症」、3 件の「流涙増加」、「適用部位紅斑」、「結膜炎」、「放射線皮膚損傷」及び「低アルブミン血症」、2 例 (22.2%) 3 件の「好中球数減少」、2 件の「口内乾燥」、「嘔吐」、「唾液管の炎症」、「発熱」、「白血球数減少」、「脱水」、「低ナトリウム血症」、「味覚異常」、「頭痛」及び「血尿」であった。

重症度別の有害事象に関して、安全性評価期間で Grade 5 の有害事象はなかった。Grade 4 の有害事象は 1 例 (11.1%) 2 件の「リンパ球数減少」及び 1 件の「高カルシウム血症」であった。Grade 3 は 2 例 (22.2%) 2 件の「リンパ球数減少」、1 例 (11.1%) 1 件の「貧血」、「嚥下障害」、「上部消化管出血」、「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 4 の有害事象のうち、「高カルシウム血症」は治験薬、治験機器及び BNCT との因果関係はなしと判断された。1 例 2 件に認められた Grade 4 の「リンパ球数減少」の 1 件に関しては、治験薬及び治験機器との因果関係は否定されたが、BNCT との因果関係はありと判断された。本事象は施行 14 日後に無処置にて回復したため、DLT には該当しなかった。残り 1 件は治験薬、治験機器及び BNCT との因果関係はなしと判断された。

表 2.7.4-7 2例以上に発現した有害事象発現頻度 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験

MedDRA/J Version 18.1 基本語	10 Gy-Eq			12 Gy-Eq			合計		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6			3			9		
全体 ^{※1}	6	100.0	157	3	100.0	70	9	100.0	227
貧血	2	33.3	3	1	33.3	1	3	33.3	4
流涙増加	2	33.3	2	1	33.3	1	3	33.3	3
便秘	2	33.3	2	0	0.0	0	2	22.2	2
口内乾燥	1	16.7	1	1	33.3	1	2	22.2	2
悪心	3	50.0	5	2	66.7	3	5	55.6	8
口内炎	3	50.0	3	1	33.3	2	4	44.4	5
嘔吐	1	16.7	1	1	33.3	1	2	22.2	2
唾液管の炎症	1	16.7	1	1	33.3	1	2	22.2	2
適用部位紅斑	1	16.7	1	2	66.7	2	3	33.3	3
顔面浮腫	4	66.7	4	2	66.7	2	6	66.7	6
インフルエンザ様疾患	1	16.7	1	1	33.3	1	2	22.2	2
倦怠感	6	100.0	7	2	66.7	2	8	88.9	9
疼痛	1	16.7	1	1	33.3	1	2	22.2	2
発熱	3	50.0	3	0	0.0	0	3	33.3	3
結膜炎	2	33.3	2	2	66.7	2	4	44.4	4
膀胱炎	2	33.3	2	0	0.0	0	2	22.2	2
放射線皮膚損傷	3	50.0	3	0	0.0	0	3	33.3	3
アミラーゼ増加	4	66.7	4	2	66.7	3	6	66.7	7
血中コレステロール増加	2	33.3	2	0	0.0	0	2	22.2	2
血中プロラクチン異常	5	83.3	7	2	66.7	2	7	77.8	9
C-反応性蛋白増加	4	66.7	5	2	66.7	2	6	66.7	7
リンパ球数減少	3	50.0	5	2	66.7	3	5	55.6	8
好中球数減少	1	16.7	1	1	33.3	2	2	22.2	3
白血球数減少	1	16.7	1	1	33.3	1	2	22.2	2
尿中結晶	1	16.7	1	1	33.3	1	2	22.2	2
尿中ケトン体陽性	2	33.3	2	0	0.0	0	2	22.2	2
脱水	1	16.7	1	1	33.3	1	2	22.2	2
高血糖	4	66.7	6	0	0.0	0	4	44.4	6
高トリグリセリド血症	2	33.3	2	1	33.3	1	3	33.3	3
低アルブミン血症	3	50.0	3	3	100.0	3	6	66.7	6
低ナトリウム血症	1	16.7	1	2	66.7	2	3	33.3	3
食欲減退	4	66.7	4	2	66.7	2	6	66.7	6
味覚異常	1	16.7	1	1	33.3	1	2	22.2	2
頭痛	2	33.3	2	1	33.3	2	3	33.3	4
血尿	6	100.0	7	3	100.0	3	9	100.0	10
蛋白尿	3	50.0	3	1	33.3	1	4	44.4	4
尿異常	2	33.3	2	1	33.3	1	3	33.3	3
尿路痛	1	16.7	1	1	33.3	1	2	22.2	2
非感染性膀胱炎	2	33.3	2	0	0.0	0	2	22.2	2
鼻出血	1	16.7	1	1	33.3	2	2	22.2	3
咽頭の炎症	1	16.7	1	2	66.7	3	3	33.3	4
喉頭の炎症	2	33.3	2	2	66.7	3	4	44.4	5
脱毛症	6	100.0	6	2	66.7	2	8	88.9	8
皮膚乾燥	2	33.3	2	0	0.0	0	2	22.2	2
高血圧	4	66.7	5	0	0.0	0	4	44.4	5

※1: 全体の発現例数、発現率(%)、発現件数は10%以下の有害事象も含めた値。

(MedDRA/J Ver.18.1)

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.12.2-2 を一部改変)

表 2.7.4- 8 2 例以上に発現した副作用／治験薬の発現頻度（安全性解析対象集団）
JHN001 試験

MedDRA/J Version 18.1 因果関係	10 Gy-Eq						12 Gy-Eq						合計		
	関連あり			不明			関連あり			不明			関連あり又は不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
基本語															
解析対象例数	6						3						9		
全体 ^{※1}	6	100	17	0	0.0	1	3	100.0	7	0	0.0	0	9	100.0	25
血中プロラクチン異常	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	22.2	2
尿中結晶	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	2	22.2	2
血尿	6	100	6	0	0.0	0	3	100.0	3	0	0.0	0	9	100.0	9
蛋白尿	3	50	3	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	4	44.4	4
尿異常	2	33.3	2	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	3	33.3	3
非感染性膀胱炎	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	22.2	2

※1: 全体の発現例数、発現率(%)、発現件数は10%以下の有害事象も含めた値。

(MedDRA/J Ver.18.1)

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.12.2-6 を一部改変)

表 2.7.4- 9 2 例以上に発現した副作用／治験機器の発現頻度（安全性解析対象集団）
JHN001 試験

MedDRA/J Version 18.1 因果関係	10 Gy-Eq						12 Gy-Eq						合計		
	関連あり			不明			関連あり			不明			関連あり又は不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
基本語															
解析対象例数	6						3						9		
全体 ^{※1}	5	83.3	6	1	16.7	1	1	33.3	1	0	0.0	0	7	77.8	8
脱毛症	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	33.3	3

※1: 全体の発現例数、発現率(%)、発現件数は10%以下の有害事象も含めた値。

(MedDRA/J Ver.18.1)

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.12.2-7 を一部改変)

表 2.7.4- 10 2 例以上に発現した副作用／BNCT の発現頻度（安全性解析対象集団）
JHN001 試験

MedDRA/J Version 18.1 因果関係	10 Gy-Eq						12 Gy-Eq						合計		
	関連あり			不明			関連あり			不明			関連あり又は不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
基本語															
解析対象例数	6						3						9		
全体※1	6	100.0	81	0	0.0	1	3	100.0	53	0	0.0	0	9	100.0	135
流涙増加	2	33.3	2	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	3	33.3	3
口内乾燥	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	2	22.2	2
悪心	3	50.0	3	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0	5	55.6	6
口内炎	3	50.0	3	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0	4	44.4	5
嘔吐	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	2	22.2	2
唾液管の炎症	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	2	22.2	2
適用部位紅斑	1	16.7	1	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	3	33.3	3
顔面浮腫	4	66.7	4	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	6	66.7	6
倦怠感	6	100.0	6	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	8	88.9	8
発熱	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	22.2	2
結膜炎	1	16.7	1	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	3	33.3	3
放射線皮膚損傷	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	33.3	3
アミラーゼ増加	4	66.7	4	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0	6	66.7	7
血中プロラクチン異常	4	66.7	4	1	16.7	1	2	66.7	2	0	0.0	0	7	77.8	7
C-反応性蛋白増加	4	66.7	4	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	6	66.7	6
リンパ球数減少	3	50.0	4	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0	5	55.6	7
好中球数減少	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0	2	22.2	3
白血球数減少	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	2	22.2	2
脱水	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	2	22.2	2
低アルブミン血症	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	3	0	0.0	0	3	33.3	3
低ナトリウム血症	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	2	22.2	2
食欲減退	4	66.7	4	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	6	66.7	6
味覚異常	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	2	22.2	2
頭痛	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	2	22.2	2
血尿	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	22.2	2
咽頭の炎症	1	16.7	1	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0	3	33.3	4
喉頭の炎症	2	33.3	2	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0	4	44.4	5
脱毛症	6	100.0	6	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	8	88.9	8

※1: 全体の発現例数、発現率(%)、発現件数は10%以下の有害事象も含めた値。

(MedDRA/J Ver.18.1)

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.12.2-8 を一部改変)

表 2.7.4- 11 重症度別有害事象（安全性評価対象集団）_JHN001 試験（1/4）

MedDRA/J Version 18.1 重症度 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq										12 Gy-Eq																						
	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5														
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数												
解析対象例数	6										3																						
全体	0	0.0	116	4	66.7	29	1	16.7	9	1	16.7	3	0	0.0	0	0	0.0	51	2	66.7	18	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血液およびリンパ系障害	1	16.7	2	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
貧血	1	16.7	2	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心臓障害	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
洞性頻脈	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	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	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳出血	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
回転性めまい	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
角膜炎	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	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
流涙増加	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	3	50.0	12	1	16.7	5	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	5	2	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腹部膨満	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口唇炎	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
便秘	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
齲歯	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内乾燥	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	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	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
歯肉痛	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	2	33.3	2	1	16.7	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔内痛	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	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	33.3	1	0	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	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液管の炎症	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	66.7	17	2	33.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	9	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
適用部位紅斑	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面浮腫	4	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疲労	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	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	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	4	66.7	5	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.4- 11 重症度別有害事象（安全性評価対象集団）_JHN001 試験（2/4）

MedDRA/J Version 18.1 重症度 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq										12 Gy-Eq																			
	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5											
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数									
解析対象例数	6										3																			
一般・全身障害および投与部位の状態	4	66.7	17	2	33.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	9	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
末梢性浮腫	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疼痛	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
限局性浮腫	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能異常	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	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	4	66.7	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜炎	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
膀胱炎	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳下腺炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚感染	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	2	33.3	3	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
転倒	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
放射線皮膚損傷	2	33.3	2	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	2	33.3	26	2	33.3	5	1	16.7	1	1	16.7	2	0	0.0	0	1	33.3	9	1	33.3	4	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
アミラーゼ増加	3	50.0	3	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中コレステロール増加	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	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	7	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
C-反応性蛋白増加	4	66.7	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
フィブリンDダイマー増加	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	0	0.0	0	1	16.7	2	1	16.7	1	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数減少	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数増加	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
体重減少	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
体重増加	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中結晶	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中ケトン体陽性	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿量減少	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.4- 11 重症度別有害事象（安全性評価対象集団）_JHN001 試験（3/4）

MedDRA/J Version 18.1 重症度 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq										12 Gy-Eq																			
	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5											
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数									
解析対象例数	6										3																			
代謝および栄養障害	0	0.0	12	5	83.3	5	0	0.0	1	1	16.7	1	0	0.0	0	2	66.7	8	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
脱水	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	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	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
高血糖	4	66.7	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	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	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
低アルブミン血症	2	33.3	2	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
低カリウム血症	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	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	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	2	33.3	2	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	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	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
筋骨格痛	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顎関節症候群	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
筋骨格硬直	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	3	50.0	3	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
味覚異常	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	1	16.7	1	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
過眠症	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
うつ病	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不眠症	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	3	50.0	12	3	50.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	5	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血尿	5	83.3	6	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経因性膀胱	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
蛋白尿	2	33.3	2	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿異常	1	16.7	1	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿路痛	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
非感染性膀胱炎	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.4- 11 重症度別有害事象（安全性評価対象集団）_JHN001 試験（4/4）

MedDRA/J Version 18.1		10 Gy-Eq															12 Gy-Eq														
重症度		Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4			Grade 5			Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4			Grade 5		
器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数			
解析対象例数		6															3														
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	33.3	3	0	0.0	1	1	16.7	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	7	1	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	咳嗽	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	鼻出血	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	喉頭浮腫	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	咽頭出血	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	胸水	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	咽頭の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	喉頭の炎症	1	16.7	1	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	1	33.3	1	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	8	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	脱毛症	3	50.0	3	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	アレルギー性皮膚炎	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	皮膚乾燥	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	多毛症	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	そう痒症	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害		3	50.0	5	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	高血圧	3	50.0	4	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	低血圧	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.18.1)

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.12.2-4 を再掲)

2) PSFU 期間

PSFU 期間に新たに認められた有害事象の一覧を表 2.7.4-12 に示した。

PSFU 期間において 7 例中 3 例に新たな有害事象を認めた。新たに発現した事象のうち、2 例以上に発現した有害事象は 2 例 (28.6%) 2 件の「悪心」であった。

PSFU 期間で新たに発現した事象のうち、2 例以上に認められた治験薬、治験機器及び BNCT に関する副作用はなかった。

PSFU 期間で新たに発現した事象のうち、Grade 3、Grade 4 及び Grade 5 の有害事象はなかった。

表 2.7.4-12 PSFU 期間に新たに認められた有害事象 (安全性評価対象集団) _JHN001 試験

被験者識別コード	照射線量	MedDRA/J Ver.18.1		重症度	治験薬/治験機器/BNCTとの因果関係		
		器官別大分類	基本語		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
SPI-001	10 Gy-Eq	胃腸障害	便秘	Grade 1	関連なし	関連なし	関連なし
			胃食道逆流性疾患	Grade 2	関連なし	関連なし	関連なし
			悪心	Grade 1	関連なし	関連なし	関連なし
SPI-002	12 Gy-Eq		口内炎	Grade 1	関連なし	関連なし	関連なし
			悪心	Grade 1	関連なし	関連なし	関連なし
SPI-003	10 Gy-Eq	呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管の炎症	Grade 2	関連なし	関連なし	関連なし
			誤嚥	Grade 2	関連なし	関連なし	関連なし
			咳嗽	Grade 2	関連なし	関連なし	関連なし
SPI-004	12 Gy-Eq		肺腫瘍	Grade 1	関連なし	関連なし	関連なし
SPI-005	10 Gy-Eq	一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	Grade 2	関連なし	関連なし	関連なし
SPI-006	10 Gy-Eq		インフルエンザ様疾患	Grade 1	関連なし	関連なし	関連なし
SPI-007	12 Gy-Eq	眼障害	結膜出血	Grade 1	関連なし	関連なし	関連なし
			結膜出血	Grade 1	関連なし	関連なし	関連なし
SPI-008	12 Gy-Eq	神経系障害	味覚異常	Grade 1	関連なし	関連なし	関連あり
			頭痛	Grade 1	関連なし	関連なし	関連なし
SPI-009	10 Gy-Eq	感染症および寄生虫症	皮膚感染	Grade 1	関連なし	関連なし	関連なし
SPI-010	10 Gy-Eq	臨床検査	C-反応性蛋白増加	Grade 1	関連なし	関連なし	関連なし
SPI-011	12 Gy-Eq	耳および迷路障害	伝音難聴	Grade 2	関連なし	関連なし	関連あり
SPI-012	12 Gy-Eq	筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	Grade 1	関連なし	関連なし	関連なし

(MedDRA/J Ver.18.1)

(5.3.3.2-2 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 付録 16.2.7-1 及び 16.2.7-2 を一部改変)

(2) JHN002 試験

JHN002 試験で発現率 10%以上の有害事象の因果関係別発現頻度を表 2.7.4-13 に、有害事象の重症度別発現頻度を表 2.7.4-14 に示した。また、発現率 10%以上の BNCT に関する副作用の重症度別発現頻度を表 2.7.4-15 に示した。

有害事象は全 21 例に発現した。発現率 10%以上の有害事象は 19 例 (90.5%) 19 件の「脱毛症」、18 例 (85.7%) 18 件の「アミラーゼ増加」、17 例 (81.0%) 17 件の「悪心」、15 例 (71.4%) 15 件の「味覚異常」、14 例 (66.7%) 14 件の「耳下腺炎」及び「食欲減退」、13 例 (61.9%) 13 件の「口内炎」、10 例 (47.6%) 10 件の「嘔吐」、9 例 (42.9%) 10 件の「倦怠感」、9 件の「口渇」及び「放射線皮膚損傷」、7 例 (33.3%) 7 件の「結膜炎」及び「唾液腺炎」、6 例 (28.6%) 6 件の「血中プロラクチン異常」及び「血中プロラクチン増加」、5 例 (23.8%) 5 件の「便秘」、4 例 (19.0%) 6 件の「鼻出血」、4 件の「蜂巣炎」、「白血球数増加」、「頭痛」及び「顔面腫脹」、

3例 (14.3%) 3件の「耳痛」、「腹部不快感」、「下痢」、「唾液腺痛」、「外耳炎」、「頸部痛」、「咽頭の炎症」及び「口腔咽頭痛」であった。

治験薬に関する副作用は認められなかった。

また、発現率 10%以上の治験機器に関する副作用は認められなかった。

発現率 10%以上の BNCT に関する副作用は、19例 (90.5%) 19件の「脱毛症」、18例 (85.7%) 18件の「アミラーゼ増加」、17例 (81.0%) 17件の「悪心」、15例 (71.4%) 15件の「味覚異常」、14例 (66.7%) 14件の「耳下腺炎」及び「食欲減退」、13例 (61.9%) 13件の「口内炎」、10例 (47.6%) 10件の「嘔吐」、9例 (42.9%) 10件の「倦怠感」、9件の「口渇」及び「放射線皮膚損傷」、7例 (33.3%) 7件の「結膜炎」及び「唾液腺炎」、6例 (28.6%) 6件の「血中プロラクチン異常」及び「血中プロラクチン増加」、4例 (19.0%) 6件の「鼻出血」、4件の「蜂巣炎」及び「顔面腫脹」、3例 (14.3%) 3件の「耳痛」、「腹部不快感」、「唾液腺痛」、「外耳炎」、「白血球数増加」、「頸部痛」、「咽頭の炎症」及び「口腔咽頭痛」であった。

発現率 10%以上の有害事象のうち全件が副作用であったのは、「脱毛症」、「アミラーゼ増加」、「悪心」、「味覚異常」、「耳下腺炎」、「食欲減退」、「口内炎」、「嘔吐」、「倦怠感」、「口渇」、「放射線皮膚損傷」、「結膜炎」、「唾液腺炎」、「血中プロラクチン異常」、「血中プロラクチン増加」、「蜂巣炎」、「鼻出血」、「顔面腫脹」、「耳痛」、「腹部不快感」、「唾液腺痛」、「外耳炎」、「頸部痛」、「咽頭の炎症」及び「口腔咽頭痛」であった。逆に全件が副作用ではない、と判断されたものはなかった。因果関係があり、なし共に判定された事象は「便秘」、「白血球数増加」、「頭痛」、「下痢」であった。

被験者全 21 例に発現した有害事象 282 件の重症度別の内訳は Grade 1、Grade 2、Grade 3、Grade 4 がそれぞれ 167 件、94 件、6 件及び 15 件で Grade 5 の事象はなかった。Grade 4 の有害事象はいずれも「アミラーゼ増加」で 15 例 (71.4%) 15 件に発現し、全て BNCT との因果関係ありと判断された。Grade 3 の有害事象は「リンパ球減少症」、「口内炎」、「脳膿瘍」、「放射線皮膚損傷」、「アミラーゼ増加」及び「リンパ球数減少」が各 1 例 (4.8%) 1 件認められ、全て BNCT との因果関係ありと判断された。Grade 4 の「アミラーゼ増加」は全て 15 日以内に無処置にて回復した。

表 2.7.4- 13 有害事象発現率 10%以上の因果関係別発現頻度 (安全性解析対象集団)

因果関係 器官別大分類 基本語		合計								
		関連あり			関連なし			合計		
		発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数		21								
全体		21	100.0	216	0	0.0	9	21	100.0	225
耳および迷路障害		3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3
耳痛		3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3
胃腸障害		20	95.2	49	1	4.8	5	21	100.0	54
腹部不快感		3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3
便秘		2	9.5	2	3	14.3	3	5	23.8	5
下痢		1	4.8	1	2	9.5	2	3	14.3	3
悪心		17	81.0	17	0	0.0	0	17	81.0	17
唾液腺痛		3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3
口内炎		13	61.9	13	0	0.0	0	13	61.9	13
嘔吐		10	47.6	10	0	0.0	0	10	47.6	10
一般・全身障害および投与部位の状態		16	76.2	19	0	0.0	0	16	76.2	19
倦怠感		9	42.9	10	0	0.0	0	9	42.9	10
口渇		9	42.9	9	0	0.0	0	9	42.9	9
感染症および寄生虫症		19	90.5	35	0	0.0	0	19	90.5	35
蜂巣炎		4	19.0	4	0	0.0	0	4	19.0	4
結膜炎		7	33.3	7	0	0.0	0	7	33.3	7
外耳炎		3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3
耳下腺炎		14	66.7	14	0	0.0	0	14	66.7	14
唾液腺炎		7	33.3	7	0	0.0	0	7	33.3	7
傷害、中毒および処置合併症		9	42.9	9	0	0.0	0	9	42.9	9
放射線皮膚損傷		9	42.9	9	0	0.0	0	9	42.9	9
臨床検査		19	90.5	33	0	0.0	1	19	90.5	34
アミラーゼ増加		18	85.7	18	0	0.0	0	18	85.7	18
血中プロラクチン異常		6	28.6	6	0	0.0	0	6	28.6	6
血中プロラクチン増加		6	28.6	6	0	0.0	0	6	28.6	6
白血球数増加		3	14.3	3	1	4.8	1	4	19.0	4
代謝および栄養障害		14	66.7	14	0	0.0	0	14	66.7	14
食欲減退		14	66.7	14	0	0.0	0	14	66.7	14
筋骨格系および結合組織障害		3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3
頰部痛		3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3
神経系障害		15	71.4	16	2	9.5	3	17	81.0	19
味覚異常		15	71.4	15	0	0.0	0	15	71.4	15
頭痛		1	4.8	1	3	14.3	3	4	19.0	4
呼吸器、胸部および縦隔障害		8	38.1	12	0	0.0	0	8	38.1	12
鼻出血		4	19.0	6	0	0.0	0	4	19.0	6
咽頭の炎症		3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3
口腔咽頭痛		3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3
皮膚および皮下組織障害		19	90.5	23	0	0.0	0	19	90.5	23
脱毛症		19	90.5	19	0	0.0	0	19	90.5	19
顔面腫脹		4	19.0	4	0	0.0	0	4	19.0	4

MedDRA/J Version 19.0

(MedDRA/J Ver.19.0)

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

表 2.7.4- 14 有害事象の重症度別発現頻度 (安全性解析対象集団) _JHN002 試験 (1/2)

MedDRA/J Version 19.0

重症度 器別大分類 基本語	合計														
	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4			Grade 5		
解析対象例数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
全体	0	0.0	167	3	14.3	94	3	14.3	6	15	71.4	15	0	0.0	0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球減少症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	3	14.3	3	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳痛	0	0.0	0	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
回転性めまい	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
聴力低下	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	3	14.3	4	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白内障	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼乾燥	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼痛	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼瞼浮腫	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
涙器障害	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	1	4.8	21	19	90.5	34	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
腹部不快感	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
便秘	3	14.3	3	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
下痢	2	9.5	2	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	1	4.8	1	16	76.2	16	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嚔下痛	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺痛	0	0.0	0	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	5	23.8	5	7	33.3	7	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
顎下腺腫大	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	5	23.8	5	5	23.8	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	16	76.2	24	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面浮腫	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面痛	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疲労	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	9	42.9	10	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腫脹	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口渇	9	42.9	9	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
潰瘍	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	7	33.3	23	11	52.4	19	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
脳膿瘍	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
蜂巣炎	3	14.3	3	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜炎	1	4.8	1	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳蜂巣炎	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔カンジダ症	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	2	9.5	2	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
中耳炎	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳下腺炎	8	38.1	8	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺炎	6	28.6	6	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.4- 14 有害事象の重症度別発現頻度 (安全性解析対象集団) _JHN002 試験 (2/2)

MedDRA/J Version 19.0

重症度 器官別大分類 基本語	合計														
	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4			Grade 5		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
傷害_ 中毒および処置合併症	7	33.3	7	2	9.5	3	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
四肢損傷	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
放射線皮膚損傷	7	33.3	7	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
放射線脱毛症	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	3	14.3	21	0	0.0	1	2	9.5	2	15	71.4	15	0	0.0	0
アミラーゼ増加	2	9.5	2	0	0.0	0	1	4.8	1	15	71.4	15	0	0.0	0
血中フィブリノゲン増加	1	4.8	1	0	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	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中プロラクチン増加	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
フィブリンDダイマー増加	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	0	0.0	0	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	4	19.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	8	38.1	8	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	8	38.1	8	6	28.6	6	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	4	19.0	5	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頸部痛	2	9.5	2	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頸痛	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
開口障害	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	13	61.9	18	5	23.8	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
浮動性めまい	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
味覚異常	15	71.4	15	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	1	4.8	1	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嗅覚錯乱	1	4.8	1	0	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	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不眠症	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	2	9.5	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
排尿困難	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血尿	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	10	47.6	14	2	9.5	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発声障害	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	3	14.3	4	1	4.8	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
しゃっくり	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻閉	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻の炎症	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭の炎症	2	9.5	2	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭痛	3	14.3	3	0	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	9	42.9	15	10	47.6	11	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
脱毛症	9	42.9	9	10	47.6	10	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚炎	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
薬疹	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
紅斑	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面腫脹	4	19.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.19.0)

(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 表 12.2-4 を一部改変)

表 2.7.4- 15 有害事象発現率 10%以上で因果関係あり (BNCT) の重症度別発現頻度 (安全性解析対象集団) _ JHN002 試験

MedDRA/J Version 19.0

重症度	合計														
	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4			Grade 5		
器官別大分類	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
基本語	21														
解析対象例数	21														
全体	0	0.0	124	4	19.0	70	2	9.5	3	15	71.4	15	0	0.0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳痛	0	0.0	0	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	14	19	90.5	31	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
腹部不快感	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	1	4.8	1	16	76.2	16	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺痛	0	0.0	0	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	5	23.8	5	7	33.3	7	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	5	23.8	5	5	23.8	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16	76.2	19	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	9	42.9	10	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口渴	9	42.9	9	0	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	7	33.3	20	12	57.1	15	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
蜂巣炎	3	14.3	3	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜炎	1	4.8	1	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	2	9.5	2	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳下腺炎	8	38.1	8	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺炎	6	28.6	6	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	7	33.3	7	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
放射線皮膚損傷	7	33.3	7	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	3	14.3	17	0	0.0	0	1	4.8	1	15	71.4	15	0	0.0	0
アミラーゼ増加	2	9.5	2	0	0.0	0	1	4.8	1	15	71.4	15	0	0.0	0
血中プロラクチン異常	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中プロラクチン増加	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	8	38.1	8	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	8	38.1	8	6	28.6	6	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	2	9.5	2	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頸部痛	2	9.5	2	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	15	71.4	15	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
味覚異常	15	71.4	15	0	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	7	33.3	9	1	4.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	3	14.3	4	1	4.8	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭の炎症	2	9.5	2	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭痛	3	14.3	3	0	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	9	42.9	13	10	47.6	10	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
脱毛症	9	42.9	9	10	47.6	10	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面腫脹	4	19.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.19.0)

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

2.7.4.2.1.2 発現時期別の有害事象

各試験の発現時期別の有害事象を以下に記載する。

(1) JHN001 試験

JHN001 試験の有害事象の発現時期別発現件数を表 2.7.4-16 に示した。また、有害事象のうち、治験薬、治験機器及び BNCT に関する副作用の発現時期別発現件数をそれぞれ表 2.7.4-17、表 2.7.4-18 及び表 2.7.4-19 に示した。

有害事象は 246 件に認められた。発現時期別では BNCT 施行日～1 週間に 152 件、1 週間～2 週間に 15 件、2 週間～1 か月に 28 件、1～2 か月に 16 件、2～3 か月に 11 件、3～6 か月に 9 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、9 件の「血尿」、次いで 7 件の「倦怠感」及び「血中プロラクチン異常」、6 件の「悪心」、「顔面浮腫」、「アミラーゼ増加」、「C-反応性蛋白増加」及び「低アルブミン血症」、5 件の「リンパ球数減少」及び「食欲減退」、4 件の「高血糖」及び「蛋白尿」、3 件の「貧血」、「適用部位紅斑」、「発熱」、「結膜炎」、「放射線皮膚損傷」、「低ナトリウム血症」、「尿異常」及び「喉頭の炎症」、2 件の「口内炎」、「嘔吐」、「疼痛」、「好中球数減少」、「白血球数減少」、「尿中結晶」、「尿中ケトン体陽性」、「脱水」、「頭痛」、「尿路痛」、「非感染性膀胱炎」、「咽頭の炎症」及び「高血圧」で、その他は 1 件の発現であった。1 週間～2 週間で最も頻度が高かった事象は、2 件の「脱毛症」で、その他は 1 件の発現であった。2 週間～1 か月で最も頻度が高かった事象は、5 件の「脱毛症」、次いで 2 件の「頭痛」及び「喉頭の炎症」で、その他は 1 件の発現であった。1～2 か月は全て 1 件の発現であった。2～3 か月で最も頻度が高かった事象は、2 件の「高トリグリセリド血症」で、その他は 1 件の発現であった。3～6 か月で最も頻度が高かった事象は、2 件の「C-反応性蛋白増加」で、その他は 1 件の発現であった。6～9 か月以降は全て 1 件の発現であった。

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。BNCT 施行日～1 週間で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」、2 件の「血中プロラクチン異常」、「尿中結晶」及び「非感染性膀胱炎」で、その他は 1 件の発現であった。

治験機器に関する副作用は 8 件に認められた。発現時期別では BNCT 施行日～1 週間に 5 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、「疼痛」、「血中プロラクチン異常」、「筋骨格痛」、「咽頭の炎症」、「喉頭の炎症」であった。1 週間～2 週間は「脱毛症」が 2 件に認められた。

BNCT に関する副作用は 137 件に認められた。発現時期別では BNCT 施行日～1 週間に 103 件、1 週間～2 週間に 10 件、2 週間～1 か月に 17 件、1～2 か月に 1 件、2～3 か月に 4 件、3～6 か月、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、7 件の「倦怠感」及び「血中プロラクチン異

常)、次いで6件の「顔面浮腫」、「アミラーゼ増加」及び「C-反応性蛋白増加」、5件の「悪心」、「リンパ球数減少」及び「食欲減退」、3件の「適用部位紅斑」、「放射線皮膚損傷」、「低アルブミン血症」及び「喉頭の炎症」、2件の「口内炎」、「嘔吐」、「発熱」、「結膜炎」、「好中球数減少」、「白血球数減少」、「脱水」、「低ナトリウム血症」、「血尿」及び「咽頭の炎症」で、その他は1件の発現であった。1週間～2週間で最も頻度が高かった事象は、2件の「脱毛症」で、その他は1件の発現であった。2週間～1か月で最も頻度が高かった事象は、5件の「脱毛症」、次いで2件の「喉頭の炎症」で、その他は1件の発現であった。1～2か月以降は全て1件の発現であった。

全246件の有害事象のうち、222件がBNCT施行後3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。

BNCT施行後3か月以降に新たに発現した有害事象は24件であり、そのうち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がある。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 2.7.4- 16 有害事象の発現時期別発現件数_JHN001 試験 (1/2)

器官別大分類 基本語	MedDRA/J Version 18.1								
	BNCT施行日 ～1週間	1週間 ～2週間	2週間 ～1か月	1～2か月	2～3か月	3～6か月	6～9か月	9～12か月	12か月以降
	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	9	9	9	9	8	7	2	2	1
全体	152	15	28	16	11	9	4	4	7
血液およびリンパ系障害	3	0	0	1	0	0	0	0	0
貧血	3	0	0	1	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	0	0	0	1	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
回転性めまい	0	0	0	0	1	0	0	0	0
眼障害	2	1	1	0	0	0	0	1	1
結膜出血	0	0	0	0	0	0	0	1	1
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
胃腸障害	15	4	5	2	2	1	1	2	1
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	1	0	0	1	0	1	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	1	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	6	1	1	0	0	0	0	1	1
口腔内痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	2	1	1	0	1	0	0	1	0
上部消化管出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0
嘔吐	2	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	26	1	1	1	0	2	0	0	0
適用部位紅斑	3	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	6	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1	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	7	1	1	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0
痒痛	2	0	0	0	0	1	0	0	0
発熱	3	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0
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
感染症および寄生虫症	5	1	2	0	1	0	0	1	0
結膜炎	3	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1	0	1	0	0	0	0	0	0
外耳炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺炎	0	0	0	0	1	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	3	0	0	0	1	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	1	0	0	0	0
放射線皮膚損傷	3	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	38	1	4	1	1	4	0	0	0
アミラーゼ増加	6	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
血中プロラクチン異常	7	0	1	0	0	1	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	1	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	5	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	1	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

表 2.7.4- 16 有害事象の発現時期別発現件数_JHN001 試験 (2/2)

MedDRA/J Version 18.1									
器官別大分類 基本語	BNCT施行日	1週間	2週間	1~2か月	2~3か月	3~6か月	6~9か月	9~12か月	12か月以降
	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	9	9	9	9	8	7	2	2	1
代謝および栄養障害	22	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	5	1	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	1	1	0	0	0	1
筋骨格痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群	0	0	0	0	1	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	1	0	0	0	0	1
神経系障害	3	1	3	0	0	0	0	0	2
味覚異常	1	1	0	0	0	0	0	0	1
頭痛	2	0	2	0	0	0	0	0	1
過眠症	0	0	1	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	1	0	1	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	1	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	20	0	1	1	0	0	0	0	0
血尿	9	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	8	1	5	1	1	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
鼻出血	0	1	1	1	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	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
肺腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1
咽頭の炎症	2	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
皮膚および皮下組織障害	3	2	6	2	0	0	0	0	0
脱毛症	0	2	5	1	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1	0	0	1	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
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

(MedDRA/J Ver.18.1)

表 2.7.4- 17 治験薬に関する副作用の発現時期別発現件数_JHN001 試験

MedDRA/J Version 18.1									
	BNCT施行日 ～1週間	1週間 ～2週間	2週間 ～1か月	1～2か月	2～3か月	3～6か月	6～9か月	9～12か月	12か月以降
器官別大分類	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
基本語	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数
対象例数	9	9	9	9	8	7	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

(MedDRA/J Ver.18.1)

表 2.7.4- 18 治験機器に関する副作用の発現時期別発現件数_JHN001 試験

MedDRA/J Version 18.1									
	BNCT施行日 ～1週間	1週間 ～2週間	2週間 ～1か月	1～2か月	2～3か月	3～6か月	6～9か月	9～12か月	12か月以降
器官別大分類	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
基本語	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数
対象例数	9	9	9	9	8	7	2	2	1
全体	5	2	1	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	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、胸部および縦隔障害	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

(MedDRA/J Ver.18.1)

表 2.7.4- 19 BNCT に関する副作用の発現時期別発現件数_JHN001 試験

器官別大分類 基本語	MedDRA/J Version 18.1								
	BNCT施行日 ～1週間	1週間 ～2週間	2週間 ～1か月	1～2か月	2～3か月	3～6か月	6～9か月	9～12か月	12か月以降
対象例数	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	発現 件数
全体	103	10	17	1	4	0	0	0	2
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1
伝音難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	1
眼障害	2	1	1	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
胃腸障害	13	3	4	0	1	0	0	0	0
口唇炎	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	5	0	1	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	2	1	1	0	1	0	0	0	0
嘔吐	2	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	22	0	1	0	0	0	0	0	0
適用部位紅斑	3	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	6	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	7	0	1	0	0	0	0	0	0
疼痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	2	0	0	0	0	0	0	0	0
眼局性浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	3	1	0	0	1	0	0	0	0
結膜炎	2	1	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	0	0	0	0	0	0	0	0
放射線皮膚損傷	3	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	33	1	2	0	1	0	0	0	0
アミラーゼ増加	6	0	1	0	0	0	0	0	0
血中プロラクチン異常	7	0	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	1	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	5	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	1	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
代謝および栄養障害	13	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	5	1	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
神経系障害	2	1	1	0	0	0	0	0	1
味覚異常	1	1	0	0	0	0	0	0	1
頭痛	1	0	1	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	2	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	2	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	0	3	0	1	0	0	0	0
咳嗽	1	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	2	0	1	0	1	0	0	0	0
喉頭の炎症	3	0	2	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2	2	5	1	0	0	0	0	0
脱毛症	0	2	5	1	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1	0	0	0	0	0	0	0	0

(MedDRA/J Ver.18.1)

(2) JHN002 試験

JHN002 試験の有害事象の発現時期別発現件数を表 2.7.4-20 に示した。また、有害事象のうち、治験機器及び BNCT に関する副作用の発現時期別発現件数をそれぞれ表 2.7.4-21 及び表 2.7.4-22 に示した。

有害事象は 282 件に認められた。発現時期別では BNCT 施行日～1 週間に 226 件、1 週間～2 週間に 32 件、2 週間～1 か月に 14 件、1～2 か月に 8 件、2～3 か月に 1 件、3～6 か月に 1 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、18 件の「アミラーゼ増加」、次いで 17 件の「悪心」、14 件の「耳下腺炎」及び「食欲減退」、11 件の「味覚異常」、10 件の「嘔吐」、9 件の「倦怠感」及び「口渇」、8 件の「口内炎」、7 件の「結膜炎」及び「唾液腺炎」、5 件の「便秘」、「放射線皮膚損傷」及び「血中プロラクチン異常」、4 件の「蜂巣炎」、「血中プロラクチン増加」、「白血球数増加」、「頭痛」及び「顔面腫脹」、3 件の「耳痛」、「腹部不快感」、「下痢」、「唾液腺痛」、「頸部痛」及び「咽頭の炎症」、2 件の「回転性めまい」、「発熱」、「外耳蜂巣炎」、「口腔カンジダ症」、「外耳炎」、「フィブリン D ダイマー増加」、「リンパ球数減少」、「顎痛」、「開口障害」、「顔面不全麻痺」、「排尿困難」、「血尿」、「しゃっくり」及び「口腔咽頭痛」で、その他は 1 件の発現であった。

1 週間～2 週間で最も頻度が高かった事象は、11 件の「脱毛症」、次いで 5 件の「口内炎」、3 件の「放射線皮膚損傷」、「味覚異常」及び「鼻出血」、2 件の「血中プロラクチン増加」で、その他は 1 件の発現であった。2 週間～1 か月で最も頻度が高かった事象は、7 件の「脱毛症」、次いで 2 件の「鼻出血」で、その他は 1 件の発現であった。1～2 か月以降は全て 1 件の発現であった。

治験薬に関する副作用は認められなかった。

治験機器に関する副作用は 1 件で、BNCT 施行日～1 週間に認められた「疲労」であった。

BNCT に関する副作用は 264 件に認められた。発現時期別では BNCT 施行日～1 週間に 211 件、1 週間～2 週間に 32 件、2 週間～1 か月に 14 件、1～2 か月に 6 件、2～3 か月に発現なし、3～6 か月に 1 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、18 件の「アミラーゼ増加」、次いで 17 件の「悪心」、14 件の「耳下腺炎」及び「食欲減退」、11 件の「味覚異常」、10 件の「嘔吐」、9 件の「倦怠感」及び「口渇」、8 件の「口内炎」、7 件の「結膜炎」及び「唾液腺炎」、5 件の「放射線皮膚損傷」及び「血中プロラクチン異常」、4 件の「蜂巣炎」、「血中プロラクチン増加」及び「顔面腫脹」、3 件の「耳痛」、「腹部不快感」、「唾液腺痛」、「白血球数増加」、「頸部痛」及び「咽頭の炎症」、2 件の「便秘」、「発熱」、「外耳蜂巣炎」、「外耳炎」、「フィブリン D ダイマー増加」、「リンパ球数減少」、「顎痛」、「開口障害」、「顔面不全麻痺」、「血尿」及び「口腔咽頭痛」で、その他は 1 件の発現であった。

1 週間～2 週間で最も頻度が高かった事象は、11 件の「脱毛症」、次いで 5 件の「口内炎」、3 件の「放射線皮膚損傷」、「味覚異常」及び「鼻出血」、2 件の「血中プロラクチン増加」

で、その他は1件の発現であった。2週間～1か月で最も頻度が高かった事象は、7件の「脱毛症」、次いで2件の「鼻出血」で、その他は1件の発現であった。1～2か月以降は全て1件の発現であった。

全282件の有害事象のうち、226件がBNCT施行～1週間間に認められており、JHN001試験と同様の傾向であった。1週目以降で多く発現が認められた副作用は「脱毛症」であり、JHN001試験と同様の傾向であった。

表 2.7.4- 20 有害事象の発現時期別発現件数_JHN002 試験 (1/2)

MedDRA/J Version 19.0						
	BNCT施行日 ～1週間	1週間 ～2週間	2週間 ～1か月	1～2か月	2～3か月	3～6か月
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
対象例数	21	21	21	21	21	21
全体	226	32	14	8	1	1
血液およびリンパ系障害	1	0	1	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1	0	0	0
リンパ球減少症	1	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	5	0	0	1	0	0
耳痛	3	0	0	0	0	0
回転性めまい	2	0	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	1	0	0
眼障害	3	1	0	1	0	1
白内障	0	0	0	1	0	1
眼乾燥	0	1	0	0	0	0
眼痛	1	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	1	0	0	0	0	0
涙器障害	1	0	0	0	0	0
胃腸障害	51	5	0	0	0	0
腹部不快感	3	0	0	0	0	0
便秘	5	0	0	0	0	0
下痢	3	0	0	0	0	0
悪心	17	0	0	0	0	0
嚥下痛	1	0	0	0	0	0
唾液腺痛	3	0	0	0	0	0
口内炎	8	5	0	0	0	0
顎下腺腫大	1	0	0	0	0	0
嘔吐	10	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	24	1	0	1	0	0
顔面浮腫	1	0	0	0	0	0
顔面痛	1	0	0	0	0	0
疲労	1	0	0	0	0	0
倦怠感	9	1	0	0	0	0
発熱	2	0	0	0	0	0
腫脹	1	0	0	0	0	0
口渇	9	0	0	0	0	0
潰瘍	0	0	0	1	0	0
感染症および寄生虫症	40	0	2	1	0	0
脳膿瘍	0	0	0	1	0	0
蜂巣炎	4	0	0	0	0	0
結膜炎	7	0	0	0	0	0
膀胱炎	1	0	0	0	0	0
外耳蜂巣炎	2	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2	0	0	0	0	0
外耳炎	2	0	1	0	0	0
中耳炎	1	0	1	0	0	0
耳下腺炎	14	0	0	0	0	0
唾液腺炎	7	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5	3	1	2	0	0
四肢損傷	0	0	0	1	0	0
放射線皮膚損傷	5	3	1	0	0	0
放射線脱毛症	0	0	0	1	0	0

表 2.7.4- 20 有害事象の発現時期別発現件数_JHN002 試験 (2/2)

MedDRA/J Version 19.0						
	BNCT施行日 ～1週間	1週間 ～2週間	2週間 ～1か月	1～2か月	2～3か月	3～6か月
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
対象例数	21	21	21	21	21	21
臨床検査	36	3	0	0	0	0
アミラーゼ増加	18	0	0	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	1	0	0	0	0	0
血中プロラクチン異常	5	1	0	0	0	0
血中プロラクチン増加	4	2	0	0	0	0
フィブリンDダイマー増加	2	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	2	0	0	0	0	0
白血球数増加	4	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	14	0	0	0	0	0
食欲減退	14	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7	0	0	0	0	0
頸部痛	3	0	0	0	0	0
顎痛	2	0	0	0	0	0
開口障害	2	0	0	0	0	0
神経系障害	18	3	1	1	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1	0	0
味覚異常	11	3	1	0	0	0
頭痛	4	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	1	0	0	0	0	0
顔面不全麻痺	2	0	0	0	0	0
精神障害	0	1	0	0	0	0
不眠症	0	1	0	0	0	0
腎および尿路障害	4	0	0	0	0	0
排尿困難	2	0	0	0	0	0
血尿	2	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	4	2	0	1	0
発声障害	1	0	0	0	0	0
鼻出血	1	3	2	0	0	0
しゃっくり	2	0	0	0	0	0
鼻閉	1	0	0	0	0	0
鼻の炎症	1	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1	0
咽頭の炎症	3	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7	11	7	1	0	0
脱毛症	0	11	7	1	0	0
皮膚炎	1	0	0	0	0	0
薬疹	1	0	0	0	0	0
紅斑	1	0	0	0	0	0
顔面腫脹	4	0	0	0	0	0

注) 後観察期間は 90 日間であるが、発現時期別の集計は、治験の規定来院日ではなく、実際の日数で集計している。規定来院日は許容範囲を設けているため、後観察期間が 90 日を超える症例も存在する。

(MedDRA/J Ver.19.0)

表 2.7.4- 21 治験機器に関する副作用の発現時期別発現件数_JHN002 試験

器官別大分類 基本語	MedDRA/J Version 19.0					
	BNCT施行日 ～1週間	1週間 ～2週間	2週間 ～1か月	1～2か月	2～3か月	3～6か月
	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	21	21	21	21	21	21
全体	1	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	0	0	0	0
疲労	1	0	0	0	0	0

(MedDRA/J Ver.19.0)

表 2.7.4- 22 BNCT に関する副作用の発現時期別発現件数_JHN002 試験 (1/2)

MedDRA/J Version 19.0

	BNCT施行日 ～1週間	1週間 ～2週間	2週間 ～1か月	1～2か月	2～3か月	3～6か月
器官別大分類	発現 件数	発現 件数	発現 件数	発現 件数	発現 件数	発現 件数
基本語						
対象例数	21	21	21	21	21	21
全体	211	32	14	6	0	1
血液およびリンパ系障害	1	0	1	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1	0	0	0
リンパ球減少症	1	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	4	0	0	1	0	0
耳痛	3	0	0	0	0	0
回転性めまい	1	0	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	1	0	0
眼障害	3	1	0	1	0	1
白内障	0	0	0	1	0	1
眼乾燥	0	1	0	0	0	0
眼痛	1	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	1	0	0	0	0	0
涙器障害	1	0	0	0	0	0
胃腸障害	46	5	0	0	0	0
腹部不快感	3	0	0	0	0	0
便秘	2	0	0	0	0	0
下痢	1	0	0	0	0	0
悪心	17	0	0	0	0	0
嚥下痛	1	0	0	0	0	0
唾液腺痛	3	0	0	0	0	0
口内炎	8	5	0	0	0	0
顎下腺腫大	1	0	0	0	0	0
嘔吐	10	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23	1	0	1	0	0
顔面浮腫	1	0	0	0	0	0
顔面痛	1	0	0	0	0	0
倦怠感	9	1	0	0	0	0
発熱	2	0	0	0	0	0
腫脹	1	0	0	0	0	0
口渇	9	0	0	0	0	0
潰瘍	0	0	0	1	0	0
感染症および寄生虫症	39	0	2	1	0	0
脳膿瘍	0	0	0	1	0	0
蜂巣炎	4	0	0	0	0	0
結膜炎	7	0	0	0	0	0
膀胱炎	1	0	0	0	0	0
外耳蜂巣炎	2	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1	0	0	0	0	0
外耳炎	2	0	1	0	0	0
中耳炎	1	0	1	0	0	0
耳下腺炎	14	0	0	0	0	0
唾液腺炎	7	0	0	0	0	0

表 2.7.4- 22 BNCT に関する副作用の発現時期別発現件数_JHN002 試験 (2/2)

MedDRA/J Version 19.0

器官別大分類 基本語	BNCT施行日	1週間	2週間	1~2か月	2~3か月	3~6か月
	~1週間	~2週間	~1か月			
対象例数	発現 件数	発現 件数	発現 件数	発現 件数	発現 件数	発現 件数
放射線皮膚損傷	5	3	1	0	0	0
放射線脱毛症	0	0	0	1	0	0
臨床検査	35	3	0	0	0	0
アミラーゼ増加	18	0	0	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	1	0	0	0	0	0
血中プロラクチン異常	5	1	0	0	0	0
血中プロラクチン増加	4	2	0	0	0	0
フィブリンDダイマー増加	2	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	2	0	0	0	0	0
白血球数増加	3	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	14	0	0	0	0	0
食欲減退	14	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7	0	0	0	0	0
頸部痛	3	0	0	0	0	0
顎痛	2	0	0	0	0	0
開口障害	2	0	0	0	0	0
神経系障害	15	3	1	0	0	0
味覚異常	11	3	1	0	0	0
頭痛	1	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	1	0	0	0	0	0
顔面不全麻痺	2	0	0	0	0	0
精神障害	0	1	0	0	0	0
不眠症	0	1	0	0	0	0
腎および尿路障害	3	0	0	0	0	0
排尿困難	1	0	0	0	0	0
血尿	2	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	4	2	0	0	0
鼻出血	1	3	2	0	0	0
しゃっくり	1	0	0	0	0	0
鼻閉	1	0	0	0	0	0
鼻の炎症	1	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	3	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7	11	7	1	0	0
脱毛症	0	11	7	1	0	0
皮膚炎	1	0	0	0	0	0
薬疹	1	0	0	0	0	0
紅斑	1	0	0	0	0	0
顔面腫脹	4	0	0	0	0	0

(MedDRA/J Ver.19.0)

2.7.4.2.1.3 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。

2.7.4.2.1.4 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 2.7.4-23 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と判断され、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断された。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。

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 2.7.4-23 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	女性		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 2.7.4-24 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。

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 2.7.4- 24 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	発現日	発現までの 日数	重症度	治験薬の処置 変更	治験薬／治験機器 との因果関係
										器官別大分類 基本語	消失日 転帰
局所再発 頭頸部扁 平上皮癌	SH- [redacted]	女	[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、 セフトジジム、 メロベン、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

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

(1) 用量制限毒性 (DLT)

DLT の定義は表 2.7.4- 2 に示した。JHN001 試験において、DLT は低線量群（粘膜線量 10 Gy-Eq）3 例のうち 1 例に発現した「嚥下障害」の 1 件であった。「嚥下障害」は Grade 3 の事象で、重篤な有害事象でもあった。(2.7.4.2.1.4 参照)。

低線量群 3 例のうち 1 例に DLT が発現したことより、治験実施計画書の規定に従い、低線量群に 3 例を追加し、BNCT を施行した。追加施行した 3 例に DLT は発現せず、治験実施計画書の規定に従い、高線量群 3 例に BNCT を施行した。高線量群 3 例にも DLT は発現しなかった。

(2) 治験の中止に至った有害事象

その他の重要な有害事象として、治験の中止に至った有害事象を集計した。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。

(3) その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。

- ① JHN001 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
- ② Grade 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記載する。

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

(1) アミラーゼ増加

JHN001 試験では、安全性評価期間に有害事象として「アミラーゼ増加」が6例(66.7%)7件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCTと因果関係ありと判断された。重症度はGrade 2又はGrade 1であった。

PSFU 期間では新たな発現はなかった。

JHN002 試験では、有害事象として「アミラーゼ増加」が18例(85.7%)18件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCTと因果関係ありと判断された。重症度はGrade 4が15例15件、Grade 3が1例1件で、その他はGrade 1であった。Grade 4及びGrade 3と判定された「アミラーゼ増加」はすべて15日以内に無処置にて消失し、そのほとんどは7日以内に消失した。

「アミラーゼ増加」はJHN001 試験及びJHN002 試験で25件発現しており、24件がBNCT施行日~1週間に発現していた。

JHN001 試験の結果では、「アミラーゼ増加」に寄与したアイソザイムはアミラーゼ S型であった。加えてアミラーゼアイソザイム S型は放射線曝露の生物指標¹⁾とされていることから、JHN002 試験で認められた「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いる。これらより、本剤を用いたBNCTにより生じる「アミラーゼ増加」はS型由来の事象と考えた。「アミラーゼ増加」に関連する重篤な他覚所見はなく、いずれも無処置で消失した。

(2) リンパ球数減少、リンパ球減少症

JHN001 試験では、安全性評価期間に有害事象として「リンパ球数減少」が5例(55.6%)8件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、5例7件がBNCTと因果関係ありと判断された。JHN001 試験では「リンパ球減少症」は認められなかった。

BNCTと因果関係ありと判断された事象のうち、重症度はGrade 4が1例1件で、Grade 3が2例2件で、その他はGrade 2であった。Grade 4及びGrade 3の1例はBNCT施行前より合併症(Grade 2)があり、その悪化であった。Grade 4の事象は、BNCT施行1日後に発現し、14日間継続した後、無処置で消失した。Grade 3の事象のうち1例は、施行3日後に発現し、15日間継続した後、無処置にて消失した。もう1例は、BNCT施行1日後に発現

し、90日間継続した後、無処置にて消失した。

PSFU 期間では新たな発現はなかった。

JHN002 試験では、有害事象として「リンパ球数減少」が2例(9.5%)2件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCTと因果関係ありと判断された。重症度はGrade3及びGrade2が各1例1件であった。Grade3と判定された「リンパ球数減少」は90日で無処置にて消失した。

また、有害事象として「リンパ球減少症」が1例(4.8%)1件に認められた。治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCTと因果関係ありと判断された。重症度はGrade3であった。BNCT施行2日後に発現し、26日間継続した後、無処置で消失した。

「リンパ球数減少」及び「リンパ球減少症」はJHN001試験及びJHN002試験でそれぞれ10件及び1件発現しており、8件がBNCT施行日～1週間に発現していた。

「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。副作用と判断された「リンパ球数減少」は、無処置で消失した。また、「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認められなかった。

(3) 口内炎

JHN001試験では、安全性評価期間に有害事象として「口内炎」が4例(44.4%)5件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCTと因果関係ありと判断された。

重症度はGrade2が1例1件で、その他はGrade1であった。4例中3例で処置として投薬(Grade2の1例は、アフタゾン口腔用軟膏及びロキソニン錠、Grade1の1例は、エトドラク錠、ロキソニン錠及びアズノール錠、もう1例は、アズノール錠及びキシロカイン液)され、その他は無処置で、1例(転帰:継続 追跡調査終了)を除き消失した。

PSFU期間では新たに1例(14.3%)1件で「口内炎」が発現したが、治験薬、治験機器及びBNCTと因果関係なし(食事の際に偶然、右頬粘膜を噛んだため)と判断された。

JHN002試験では、有害事象として「口内炎」が13例(61.9%)13件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCTと因果関係ありと判断された。

重症度はGrade3が1例1件、Grade2が7例7件で、その他はGrade1であった。13例中12例で処置として投薬(含嗽用ハチアズレ顆粒、デキサルチン口腔用軟膏、キシロカイン液、グリセリン、カロナール錠、ロキソプロフェンNa錠、セレコックス錠、サルコートカプセル外用アズレンうがい液、キシロカインビスカス、オキシコンチン錠)され、1例(転帰:軽快 追跡調査終了)を除き消失した。その他1例は無処置で消失した。

「口内炎」はJHN001試験及びJHN002試験で19件発現しており、10件がBNCT施行日～1週間、6件がBNCT施行後1週間～2週間に発現していた。9か月以降に1件の発現を認めたが、治験薬、治験機器及びBNCTと因果関係なしと判断された。

「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。

(4) 悪心

JHN001 試験では、安全性評価期間に有害事象として「悪心」が 5 例 (55.6%) 8 件に認められた。全例治験機器と因果関係なしと判断され、1 例 1 件が治験薬と因果関係ありと判断され、5 例 6 件が BNCT と因果関係ありと判断された。

治験薬と因果関係ありとされた事象は、Grade 2 の事象であり処置として投薬 (プリンペラン注射液) された。BNCT と因果関係ありと判断された事象のうち、重症度は Grade 2 が 2 例 2 件で、その他は Grade 1 であった。Grade 2 の 2 例及び Grade 1 の 1 例は処置として投薬 (Grade 2 の 1 例は、プリンペラン注射液、ソリュージェン F 注及びプリンペラン錠、残り 2 例は各々プリンペラン注射液) され、その他は無処置で、全例消失した。

PSFU 期間では新たな有害事象として「悪心」が 2 例 (28.6%) 2 件に認められた。治験薬、治験機器及び BNCT と因果関係なしと判断された。

JHN002 試験では、有害事象として「悪心」が 17 例 (81.0%) 17 件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCT と因果関係ありと判断された。

重症度は Grade 2 が 16 例 16 件で、その他は Grade 1 であった。17 例中 15 例で処置として投薬 (プリンペラン錠、プリンペラン注射液、グラニセトロン点滴静注液、ノバミン錠、プロイメンド点滴静注液、デキサート注射用、オメプラゾール注用、モサプリドクエン酸塩錠、トラベルミン配合錠、イメンドカプセル、ナウゼリン OD 錠) され、その他は無処置で、全例消失した。

「悪心」は JHN001 試験及び JHN002 試験で 27 件発現しており、23 件が BNCT 施行日～1 週間に発現していた。9 か月以降に 2 件の発現を認めたが、治験薬、治験機器及び BNCT と因果関係なしと判断された。

「悪心」は、重症度は低く、副作用と判断された事象は無処置又は投薬により消失した。BNCT 施行日～1 週間以内に発現することが多く、施行直後は注意深く観察する必要があると考える。

(5) 顔面浮腫

JHN001 試験では、安全性評価期間に有害事象として「顔面浮腫」が 6 例 (66.7%) 6 件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCT と因果関係ありと判断された。

重症度は全例 Grade 1 であり、1 例は処置として投薬 (ラシックス注) され、その他は無処置で、全例消失した。

PSFU 期間では新たな発現はなかった。

JHN002 試験では、有害事象として「顔面浮腫」が1例(4.8%)1件に認められた。治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCTと因果関係ありと判断された。

重症度はGrade 1であり、処置として投薬(注射用ソル・メルコート)され、消失した。

「顔面浮腫」はJHN001試験及びJHN002試験で7件発現しており、全件がBNCT施行日～1週間に発現していた。

「顔面浮腫」は、重症度は低く、多くが無処置で消失した。

(6) 倦怠感

JHN001試験では、安全性評価期間に有害事象として「倦怠感」が8例(88.9%)9件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、8例8件がBNCTと因果関係ありと判断された。

BNCTと因果関係ありと判断された事象のうち、重症度はGrade 2が2例2件で、その他はGrade 1であり、無処置で全例消失した。

PSFU期間では新たな発現はなかった。

JHN002試験では、有害事象として「倦怠感」が9例(42.9%)10件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCTと因果関係ありと判断された。

重症度は全例Grade 1であり、無処置で全例消失した。

「倦怠感」はJHN001試験及びJHN002試験で19件発現しており、16件がBNCT施行日～1週間に発現していた。

「倦怠感」は、重症度は低く、副作用と判断された事象は無処置で消失した。BNCT施行日～1週間以内に発現することが多く、施行直後は注意深く観察する必要があると考える。

(7) 耳下腺炎

JHN001試験では、安全性評価期間に有害事象として「耳下腺炎」が1例(11.1%)1件に認められた。治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCTと因果関係ありと判断された。重症度はGrade 1であり、無処置で消失した。

PSFU期間では新たな発現はなかった。

JHN002試験では、有害事象として「耳下腺炎」が14例(66.7%)14件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCTと因果関係ありと判断された。

「耳下腺炎」はJHN001試験及びJHN002試験で15件発現しており、14件がBNCT施行日～1週間に発現していた。

重症度はGrade 2が6例6件で、その他はGrade 1であった。14例中7例で処置として投薬(ロキソプロフェンNa錠、カロナール錠、オキシコンチン錠)され、その他は無処置で、1例(転帰：継続 追跡調査終了)を除き消失した。また、14例中9例では耳下腺炎は右側で原発部位又は再発部位も右側であり、2例が左耳下腺炎で原発部位又は再発部位も左側、3例では耳下腺炎の左右は不明であり、原発部位は右耳下腺及び左耳下腺であり、その多く

が照射部位に依存していた。

「耳下腺炎」は、重症度は低く、多くが投薬により消失した。BNCT 施行日～1 週間以内に発現することが多く、施行直後は注意深く観察する必要があると考える。

(8) 血中プロラクチン異常

JHN001 試験では、安全性評価期間に有害事象として「血中プロラクチン異常」が 7 例 (77.8%) 9 件に認められた。7 例 7 件が BNCT と因果関係あり (不明も含む) と判断され、そのうち 2 例 2 件で治験薬と因果関係ありと判断され、1 例 1 件で治験機器と因果関係がありと判断された。

重症度は全例 Grade 1 であり、無処置で 3 例 (転帰：継続 2 例 不明 1 例) を除き消失した。

PSFU 期間では新たな発現はなかった。

JHN002 試験では、有害事象として「血中プロラクチン異常」が 6 例 (28.6%) 6 件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCT と因果関係ありと判断された。重症度は全例 Grade 1 であり、全例無処置で、1 例 (転帰：継続 追跡調査終了) を除き消失した。

「血中プロラクチン異常」は JHN001 試験及び JHN002 試験で 15 件発現しており、12 件が BNCT 施行日～1 週間に発現していた。

「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、治験薬投与により発現が予想される事象である。「血中プロラクチン異常」は、重症度は低く、副作用と判断された事象の多くが無処置で消失した。また、「血中プロラクチン異常」に関連する有害事象の報告も認められなかった。

(9) C-反応性蛋白増加

JHN001 試験では、安全性評価期間に有害事象として「C-反応性蛋白増加」が 6 例 (66.7%) 7 件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、6 例 6 件が BNCT と因果関係ありと判断された。

BNCT と因果関係ありと判断された事象で、重症度は全例 Grade 1 であり、無処置で 1 例 (転帰：継続 追跡調査終了) を除き消失した。

PSFU 期間では新たに 1 例 (14.3%) 1 件で「C-反応性蛋白増加」が発現したが、治験薬、治験機器及び BNCT と因果関係なしと判断された。

JHN002 試験では、有害事象として「C-反応性蛋白増加」の発現は認められなかった。

「C-反応性蛋白増加」は JHN001 試験で 8 件発現しており、6 件が BNCT 施行日～1 週間に発現していた。

「C-反応性蛋白増加」は、重症度は低く、「C-反応性蛋白増加」に関連する重篤な他覚所見はなく、副作用と判断された事象の多くが無処置で消失した。

(10) 食欲減退

JHN001 試験では、安全性評価期間に有害事象として「食欲減退」が 6 例 (66.7%) 6 件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCT と因果関係ありと判断された。また、6 例中 4 例は有害事象「悪心」も発現していた。

重症度は Grade 2 が 2 例 2 件で、その他は Grade 1 であり、無処置で全例消失した。

PSFU 期間では新たな発現はなかった。

JHN002 試験では、有害事象として「食欲減退」が 14 例 (66.7%) 14 件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCT と因果関係ありと判断された。重症度は Grade 2 が 6 例 6 件で、その他は Grade 1 であり、14 例中 8 例で処置として投薬 (モサプリドクエン酸塩錠、エンシュアリキッド、エンシュア H) され、その他は無処置で、全例消失した。また、14 例中 12 例は有害事象「悪心」も発現していた。

「食欲減退」は JHN001 試験及び JHN002 試験で 20 件発現しており、19 件が BNCT 施行日～1 週間に発現していた。

「食欲減退」は、重症度は低く、多くが投薬により消失した。同時期に「悪心」を発現しており、胃腸障害に関連した食欲減退の可能性も考えられた。「悪心」と同様 BNCT 施行日～1 週間以内に発現することが多く、施行直後は注意深く観察する必要があると考える。

(11) 味覚異常

JHN001 試験では、安全性評価期間に有害事象として「味覚異常」が 2 例 (22.2%) 2 件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCT と因果関係ありと判断された。

重症度は全例 Grade 1 であり、無処置で全例消失した。

PSFU 期間では新たに 1 例 (14.3%) 1 件で「味覚異常」が発現した。治験薬、治験機器と因果関係なしと判断され、BNCT と因果関係ありと判断された。重症度は Grade 1 であり、無処置で転帰：継続で追跡調査を終了した。

JHN002 試験では、有害事象として「味覚異常」が 15 例 (71.4%) 15 件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCT と因果関係ありと判断された。

「味覚異常」は JHN001 試験及び JHN002 試験で 18 件発現しており、12 件が BNCT 施行日～1 週間に発現していた。また、12 か月以降に 1 件発現しており、BNCT と因果関係ありと判断された。重症度は全例 Grade 1 であり、無処置で 3 例 (1 例は転帰：継続 追跡調査終了、1 例は転帰：軽快 追跡調査終了、1 例は転帰：継続 追跡調査中) を除き消失した。

「味覚異常」は、重症度は低く、多くが無処置で消失した。「味覚異常」は BNCT 施行日～1 週間に多く認められるが、晩期でも 1 例認められており、BNCT 施行 1 年以降も本事象が発現する可能性があるため同様の事象の発現に注意が必要であると考えられる。

(12) 血尿

JHN001 試験では、安全性評価期間に有害事象として「血尿」が 9 例 (100.0%) 10 件に認められた。全例治験機器と因果関係なしと判断され、9 例 9 件が治験薬と因果関係ありと判断され、そのうち 2 例 2 件が BNCT と因果関係ありと判断された。

治験薬又は BNCT と因果関係ありと判断された事象のうち、重症度は Grade 2 が 1 例 1 件で、その他は Grade 1 であり、無処置で全例消失した。

PSFU 期間では新たな発現はなかった。

JHN002 試験では、有害事象として「血尿」が 2 例 (9.5%) 2 件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCT と因果関係ありと判断された。

重症度は全例 Grade 1 であり、無処置で全例消失した。

「血尿」は JHN001 試験及び JHN002 試験で 12 件発現しており、11 件が BNCT 施行日～1 週間に発現していた。

「血尿」は、重症度は低く、副作用と判断された事象は、無処置で消失した。

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 (¹⁰B) と思われる結晶が尿沈査中に認められている。このことから JHN002 試験で認められた血尿は本剤由来の可能性があると考えた。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、JHN002 試験では発現が減少したと推測した。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える。

(13) 脱毛症

JHN001 試験では、安全性評価期間に有害事象として「脱毛症」が 8 例 (88.9%) 8 件に認められた。全例治験薬と因果関係なしと判断され、BNCT と因果関係ありと判断され、そのうち 3 例 3 件が治験機器と因果関係ありと判断された。

重症度は Grade 2 が 5 例 5 件であり、その他は Grade 1 であった。

PSFU 期間では新たな発現はなかった。

JHN002 試験では、有害事象として「脱毛症」が 19 例 (90.5%) 19 件、「放射線脱毛症」が 1 例 (4.8%) 1 件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCT と因果関係ありと判断された。

重症度は Grade 2 が「脱毛症」10 例 10 件、「放射線脱毛症」1 例 1 件で、その他は Grade 1 であった。

「脱毛症(放射線脱毛症を含む)」は JHN001 試験及び JHN002 試験で 27 件発現しており、13 件が BNCT 施行後 1 週間～2 週間に 12 件が BNCT 施行後 2 週間～1 か月、3 件が BNCT

施行後 1 か月～2 か月でほとんどが BNCT 施行後 1 か月以内に発現していた。

転帰は JHN001 試験 8 例中 3 例で消失 (33～164 日) が確認されたが、5 例では継続 (追跡調査終了) であった。

転帰は JHN002 試験 20 例 (放射線脱毛症を含む) 中 9 例では消失 (44～278 日) が確認されたが、3 例では継続 (追跡調査中)、4 例では継続 (追跡調査終了)、4 例では軽快 (追跡調査終了) であった。

(14) 嚥下障害

JHN001 試験では、「嚥下障害」が 1 例 (11.1%) 1 件に認められた。「嚥下障害」は Grade 3 の事象で BNCT と因果関係ありと判断された。また、重篤な有害事象に該当した。「嚥下障害」に関して詳細は 2.7.4.2.1.4 に記載した。

JHN002 試験では、「嚥下障害」の発現は認められなかった。

(15) 脳膿瘍

JHN001 試験では、「脳膿瘍」の発現は認められなかった。

JHN002 試験では、「脳膿瘍」が 1 例 (4.8%) 1 件に認められた。「脳膿瘍」は Grade 3 の事象で BNCT と因果関係ありと判断された。また、重篤な有害事象に該当した。「脳膿瘍」に関して詳細は 2.7.4.2.1.4 に記載した。

本事象は、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る。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、翼口蓋窩又は正円孔や卵円孔を介して感染が脳内へ波及した可能性が高いと考えられたが、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る。感染経路の同定が困難であることから、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られる。

(16) 放射線皮膚損傷

JHN001 試験では、安全性評価期間に有害事象として「放射線皮膚損傷」が 3 例 (33.3%) 3 件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCT と因果関係ありと判断された。

重症度は Grade 2 が 1 例 1 件であり、その他は Grade 1 であり、無処置で全例消失した。

PSFU 期間では新たな発現はなかった。

JHN002 試験では、有害事象として「放射線皮膚損傷」が 9 例 (42.9%) 9 件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCT と因果関係ありと判断された。

重症度は Grade 3 及び Grade 2 が各 1 例 1 件で、その他は Grade 1 であった。Grade 3 の 1 例 (ゲンタシン軟膏、リンデロン V、アズノール軟膏) 及び Grade 1 の 1 例 (リンデロン VG 軟膏) で処置として投薬され、その他は無処置で、1 例 (Grade 3 転帰：継続 追跡調

査中)を除き消失した。また、Grade 3の事象を発現した症例は、放射線皮膚損傷 Grade 1、糖尿病 Grade 2をBNCT施行前より合併しており、BNCTにより合併症が悪化・遷延したと考えられる。皮膚損傷が生じた部位は外耳道であり、皮膚が薄く、血流もなく皮膚損傷が出やすい部分でもあった。

「放射線皮膚損傷」はJHN001試験及びJHN002試験で12件発現しており、8件がBNCT施行日～1週間に発現していた。

(17) 咽頭の炎症

JHN001試験では、安全性評価期間に有害事象として「咽頭の炎症」が3例(33.3%)4件に認められた。全例治験薬と因果関係なしと判断され、BNCTと因果関係ありと判断され、そのうち1例1件は治験機器と因果関係もありと判断された。

重症度はGrade 3及びGrade 2が1例1件であり、その他の事象はGrade 1であり、無処置で全例消失した。

PSFU期間では新たな発現はなかった。

JHN002試験では、有害事象として「咽頭の炎症」が3例(14.3%)3件に認められた。全例治験薬及び治験機器と因果関係なしと判断され、BNCTと因果関係ありと判断された。

重症度はGrade 2が1例1件で、その他はGrade 1であった。3例中2例で処置として投薬(オキシコンチン錠、キシロカイン液、グリセリン、カロナール錠、ロキソプロフェンNa錠、含嗽用ハチアズレ顆粒)され、その他は無処置で、全例消失した。

「咽頭の炎症」はJHN001試験及びJHN002試験で7件発現しており、5件がBNCT施行日～1週間に発現していた。

(18) 喉頭の炎症

JHN001試験では、安全性評価期間に有害事象として「喉頭の炎症」が4例(44.4%)5件に認められた。全例治験薬と因果関係なしと判断され、BNCTと因果関係ありと判断され、そのうち1例1件は治験機器と因果関係もありと判断された。

重症度はGrade 3及びGrade 2が各1例1件であり、その他はGrade 1であり、無処置で全例消失した。

PSFU期間では新たな発現はなかった。

JHN002試験では、有害事象として「喉頭の炎症」の発現はなかった。

「喉頭の炎症」はJHN001試験で5件発現しており、3件がBNCT施行日～1週間、2件がBNCT施行後2週間～1か月に発現していた。

「喉頭の炎症」はJHN001試験において、Grade 3の事象は1例であり、全例が無処置で消失した。

(19) 白内障

非臨床試験 (BNCT の単回投与毒性) でも発現が確認されている事象である。不可逆性の感覚器の障害であることから患者の QOL への影響も大きく、他の重要な事象として取り扱った。

JHN001 試験では、「白内障」の発現は認められなかった。

JHN002 試験では、有害事象として「白内障」が 2 例 (9.5%) 2 件に認められた。重症度は Grade 2 が 1 例 1 件、Grade 1 が 1 例 1 件であった。無処置で、転帰は継続で追跡調査を終了した。Grade 2 の事象は BNCT 施行前より「白内障」を合併症しており、その悪化であった。

「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事象である。JHN001 試験及び JHN002 試験では発現頻度は少なく、重症度も低かったが、眼球がコリメータ内に含まれる場合や、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る等 BNCT 施行にあたっては注意が必要であると考ええる。

(20) 尿中結晶

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 (¹⁰B) と思われる結晶が尿沈査中に認められており、腎機能に影響を及ぼす 2 次的事象の発現の観点からも、他の重要な事象として取り扱った。

JHN001 試験では、安全性評価期間に有害事象として「尿中結晶」が 2 例 (22.2%) 2 件に認められた。全例治験機器と因果関係なしと判断され、2 例 2 件が治験薬と因果関係ありと判断され、そのうち 1 例 1 件が BNCT と因果関係ありと判断された。

重症度は全例 Grade 1 であり、無処置で全例消失した。

PSFU 期間では新たな発現はなかった。

JHN002 試験では、「尿中結晶」の発現は認められなかった。

「尿中結晶」は JHN001 試験で 2 件発現しており、2 件が BNCT 施行日～1 週間に発現していた。

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、JHN002 試験では発現が認められなかったと推測した。必要に応じて、水分負荷 (ハイドレーション) の検討が必要であると考ええる。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

JHN001 試験（安全性評価期間）及び JHN002 試験の SOC 別の有害事象及び副作用を表 2.7.4-25 及び表 2.7.4-26 に示した。また、JHN001 試験（PSFU 期間）で新たに認められた有害事象の一覧を表 2.7.4-12 に示した。

表 2.7.4-25 SOC 別有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）_JHN001 試験

MedDRA/J Version 18.1 器官別大分類	有害事象 (n=9)			治療薬に関する副作用 (n=9)			治療機器に関する副作用 (n=9)			BNCTに関する副作用 (n=9)		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
	全体	9	100.0	227	9	100.0	25	7	77.8	8	9	100.0
血液およびリンパ系障害	3	33.3	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心臓障害	1	11.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	2	22.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	3	33.3	4	0	0.0	0	0	0.0	0	3	33.3	4
胃腸障害	8	88.9	28	1	11.1	1	0	0.0	0	8	88.9	21
一般・全身障害および投与部位の状態	9	100.0	29	0	0.0	0	1	11.1	1	9	100.0	23
肝胆道系障害	1	11.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	6	66.7	9	0	0.0	0	0	0.0	0	3	33.3	5
傷害、中毒および処置合併症	3	33.3	4	0	0.0	0	0	0.0	0	3	33.3	3
臨床検査	9	100.0	48	3	33.3	5	1	11.1	1	9	100.0	37
代謝および栄養障害	9	100.0	28	0	0.0	0	0	0.0	0	8	88.9	14
筋骨格系および結合組織障害	2	22.2	3	0	0.0	0	1	11.1	1	1	11.1	1
神経系障害	5	55.6	7	0	0.0	0	0	0.0	0	3	33.3	4
精神障害	1	11.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	9	100.0	22	9	100.0	19	0	0.0	0	2	22.2	2
呼吸器、胸部および縦隔障害	5	55.6	16	0	0.0	0	1	11.1	2	4	44.4	11
皮膚および皮下組織障害	8	88.9	13	0	0.0	0	3	33.3	3	8	88.9	10
血管障害	4	44.4	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.18.1)

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.12.2-2、1.12.2-6～8 を一部改変)

表 2.7.4-26 SOC 別有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）_JHN002 試験

MedDRA/J Version 19.0 器官別大分類	有害事象 (n=21)			治療薬に関する副作用 (n=21)			治療機器に関する副作用 (n=21)			BNCTに関する副作用 (n=21)		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
	全体	21	100.0	282	0	0.0	0	1	4.8	1	21	100.0
血液およびリンパ系障害	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	2	9.5	2
耳および迷路障害	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	5	23.8	5
眼障害	5	23.8	6	0	0.0	0	0	0.0	0	5	23.8	6
胃腸障害	21	100.0	56	0	0.0	0	0	0.0	0	20	95.2	51
一般・全身障害および投与部位の状態	18	85.7	26	0	0.0	0	1	4.8	1	17	81.0	25
感染症および寄生虫症	19	90.5	43	0	0.0	0	0	0.0	0	19	90.5	42
傷害、中毒および処置合併症	10	47.6	11	0	0.0	0	0	0.0	0	9	42.9	10
臨床検査	20	95.2	39	0	0.0	0	0	0.0	0	20	95.2	38
代謝および栄養障害	14	66.7	14	0	0.0	0	0	0.0	0	14	66.7	14
筋骨格系および結合組織障害	6	28.6	7	0	0.0	0	0	0.0	0	6	28.6	7
神経系障害	18	85.7	23	0	0.0	0	0	0.0	0	16	76.2	19
精神障害	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1
腎および尿路障害	2	9.5	4	0	0.0	0	0	0.0	0	2	9.5	3
呼吸器、胸部および縦隔障害	12	57.1	18	0	0.0	0	0	0.0	0	10	47.6	15
皮膚および皮下組織障害	19	90.5	26	0	0.0	0	0	0.0	0	19	90.5	26

(MedDRA/J Ver.19.0)

(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 表 12.2-2、12.2-6～8 を一部改変)

(1) SOC 別の有害事象

JHN001 試験で全 9 例のうち 2 例以上に発現した SOC 別の有害事象は、臨床検査が 9 例 (100.0%) 48 件、一般・全身障害および投与部位の状態が 9 例 (100.0%) 29 件、代謝および栄養障害が 9 例 (100.0%) 28 件、腎および尿路障害が 9 例 (100.0%) 22 件、胃腸障害が 8 例 (88.9%) 28 件、皮膚および皮下組織障害が 8 例 (88.9%) 13 件、感染症および寄生虫症が 6 例 (66.7%) 9 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 5 例 (55.6%) 16 件、神経系障害が 5 例 (55.6%) 7 件、血管障害が 4 例 (44.4%) 6 件、血液およびリンパ系障害、眼障害及び傷害、中毒および処置合併症が各 3 例 (33.3%) 4 件、筋骨格系および結合組織障害が 2 例 (22.2%) 3 件、耳および迷路障害が 2 例 (22.2%) 2 件であった。

PSFU 期間に移行した全 7 例で PSFU 期間に新たに発現した有害事象のうち、2 例以上に認められた SOC 別の有害事象は、胃腸障害が 2 例 (28.6%) 5 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 2 例 (28.6%) 4 件、一般・全身障害および投与部位の状態が 2 例 (28.6%) 2 件であった。

JHN002 試験で全 21 例のうち発現率が 10%以上の SOC 別の有害事象は、胃腸障害が 21 例 (100.0%) 56 件、臨床検査が 20 例 (95.2%) 39 件、感染症および寄生虫症が 19 例 (90.5%) 43 件、皮膚および皮下組織障害が 19 例 (90.5%) 26 件、一般・全身障害および投与部位の状態が 18 例 (85.7%) 26 件、神経系障害が 18 例 (85.7%) 23 件、代謝および栄養障害が 14 例 (66.7%) 14 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 12 例 (57.1%) 18 件、傷害、中毒および処置合併症が 10 例 (47.6%) 11 件、筋骨格系および結合組織障害が 6 例 (28.6%) 7 件、耳および迷路障害が 6 例 (28.6%) 6 件、眼障害が 5 例 (23.8%) 6 件であった。

両試験とも放射線障害で一般的に認められる胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、臨床検査、及び皮膚および皮下組織障害が多く認められた。JHN001 試験と JHN002 試験を比較すると、腎及び尿路障害が JHN001 試験に多く認められた。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。また、血液およびリンパ系障害が JHN001 試験に多く認められた。PT 別では「貧血」が 3 例に認められており、全例治験薬、治験機器及び BNCT との因果関係は否定された。また JHN001 試験で血管障害、血液およびリンパ系障害を多く認めたが、PT 別でみると発現した事象は「高血圧」、「低血圧」、「貧血」であり、全て治験薬、治験機器及び BNCT との因果関係は否定された。

(2) SOC 別の治験薬に関する副作用

JHN001 試験で 2 例以上に発現した SOC 別の治験薬に関する副作用は、腎および尿路障害が 9 例 (100.0%) 19 件、臨床検査が 3 例 (33.3%) 5 件であった。

PSFU 期間で新たに発現した有害事象のうち、治験薬に関する副作用は認められなかった。JHN002 試験で治験薬に関する副作用は認められなかった。

JHN001 試験では、腎及び尿路障害が多く認められた。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。

(3) SOC 別の治験機器に関する副作用

JHN001 試験で 2 例以上に発現した SOC 別の治験機器に関する副作用は、皮膚および皮下組織障害が 3 例 (33.3%) 3 件であった。

PSFU 期間で新たに発現した有害事象のうち、治験機器に関する副作用は認められなかった。

JHN002 試験で発現率が 10%以上の SOC 別の治験機器に関する副作用も認められなかった。

治験機器に関する副作用は JHN001 試験で皮膚及び皮下組織障害を認めているが、PT 別で見ると発現した事象は「脱毛症」であり、JHN002 試験でも認められている事象である。試験間で大きな違いはないと考えられた。

(4) SOC 別の BNCT に関する副作用

JHN001 試験で 2 例以上に発現した SOC 別の BNCT に関する副作用は、臨床検査が 9 例 (100.0%) 37 件、一般・全身障害および投与部位の状態が 9 例 (100.0%) 23 件、胃腸障害が 8 例 (88.9%) 21 件、代謝および栄養障害が 8 例 (88.9%) 14 件、皮膚および皮下組織障害が 8 例 (88.9%) 10 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 4 例 (44.4%) 11 件、感染症および寄生虫症が 3 例 (33.3%) 5 件、眼障害及び神経系障害が各 3 例 (33.3%) 4 件、傷害、中毒および処置合併症が 3 例 (33.3%) 3 件、腎および尿路障害が 2 例 (22.2%) 2 件であった。

PSFU 期間で新たに発現した有害事象のうち、2 例以上に発現した SOC 別の BNCT に関する副作用は認められなかった。

JHN002 試験で発現率が 10%以上の SOC 別の BNCT に関する副作用は、胃腸障害が 20 例 (95.2%) 51 件、臨床検査が 20 例 (95.2%) 38 件、感染症および寄生虫症が 19 例 (90.5%) 42 件、皮膚および皮下組織障害が 19 例 (90.5%) 26 件、一般・全身障害および投与部位の状態が 17 例 (81.0%) 25 件、神経系障害が 16 例 (76.2%) 19 件、代謝および栄養障害が 14 例 (66.7%) 14 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 10 例 (47.6%) 15 件、傷害、中毒および処置合併症が 9 例 (42.9%) 10 件、筋骨格系および結合組織障害が 6 例 (28.6%) 7 件、眼障害が 5 例 (23.8%) 6 件、耳および迷路障害が 5 例 (23.8%) 5 件であった。

両試験とも放射線障害で一般的に認められる胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、臨床検査、及び皮膚および皮下組織障害が多く認められた。JHN001 試験と JHN002 試験を比較すると、JHN002 試験で感染症および寄生虫症、筋骨格系および結合組織障害が

多く認められた。PT 別にみると「耳下腺炎」、「頸部痛」、「顎痛」及び「開口障害」が JHN002 試験で多く認められており、これらの事象は照射部位に依存するものと考えられた。

2.7.4.2.1.7 個別有害事象の文章による説明

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。その他の重篤な有害事象については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に叙述を示した。2.7.6 に叙述を示した事象を含め、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述については、各試験の総括報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 JHN001 試験

2.7.4.3.1.1 安全性評価期間

臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、凝固系検査、ホルモン系検査）の要約統計量は治験総括報告書（5.3.3.2-1）の表 1.14.3-3～5、7～8 に、被験者ごとの推移は治験総括報告書（5.3.3.2-1）の付録 1.16.2.8 に提示している。

安全性評価期間で有害事象と判定された臨床検査異常は全例で認められ、低線量群に 6 例 34 件、高線量群に 3 例 14 件、計 9 例に 48 件であった。（表 2.7.4-27 参照）

全 9 例のうち 2 例以上の有害事象と判定された臨床検査異常は「血中プロラクチン異常」7 例（77.8%）9 件、「アミラーゼ増加」6 例（66.7%）7 件、「C-反応性蛋白増加」6 例（66.7%）7 件、「リンパ球数減少」5 例（55.6%）8 件、「好中球数減少」2 例（22.2%）3 件、「血中コレステロール増加」、「白血球数減少」、「尿中結晶」及び「尿中ケトン体陽性」各 2 例（22.2%）2 件であった。

臨床検査では基準値範囲外の測定値が散見されたものの、ほとんどが Grade 2 以下であった。Grade 3 の有害事象と判定された臨床検査異常として、「リンパ球数減少」が 2 例 2 件に認められた。Grade 3 の事象のうち 1 例は、施行 3 日後に発現し施行 17 日後、無処置にて消失した。もう 1 例は、施行 1 日後に発現し施行 90 日後に、無処置にて消失した。

Grade 4 の有害事象と判定された臨床検査異常は「リンパ球数減少」1 例 1 件のみで、BNCT 施行 1 日後に発現し、施行 14 日後に無処置で消失した。「リンパ球数減少」等の詳細については「2.7.4.2.1.5 (3) その他の重要な有害事象」にも記載した。

Grade 5 の有害事象と判定された臨床検査異常は認められなかった。

表 2.7.4- 27 臨床検査に関する有害事象一覧（安全性解析対象集団）_JHN001 試験

MedDRA/J Version 18.1 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq			12 Gy-Eq		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6			3		
全体	6	100.0	157	3	100.0	70
臨床検査	6	100.0	34	3	100.0	14
アミラーゼ増加	4	66.7	4	2	66.7	3
血中コレステロール増加	2	33.3	2	0	0.0	0
血中プロラクチン異常	5	83.3	7	2	66.7	2
C-反応性蛋白増加	4	66.7	5	2	66.7	2
フィブリンDダイマー増加	1	16.7	1	0	0.0	0
リンパ球数減少	3	50.0	5	2	66.7	3
好中球数減少	1	16.7	1	1	33.3	2
好中球数増加	1	16.7	1	0	0.0	0
体重減少	1	16.7	1	0	0.0	0
体重増加	1	16.7	1	0	0.0	0
白血球数減少	1	16.7	1	1	33.3	1
白血球数増加	1	16.7	1	0	0.0	0
尿中結晶	1	16.7	1	1	33.3	1
尿中ケトン体陽性	2	33.3	2	0	0.0	0
尿量減少	1	16.7	1	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.18.1)

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.12.2-2 を一部改変)

2.7.4.3.1.2 PSFU 期間

JHN001 試験の PSFU 期間では治験による臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、凝固系検査、ホルモン系検査）は実施していない。

PSFU 期間で有害事象と判定された臨床検査異常は、低線量群に 3 例 5 件、高線量群に 2 例 3 件で、計 5 例に 8 件であった。（詳細は 2.7.6.2.2.2 (5) 1) 有害事象の項を参照）

全 7 例のうち 2 件以上で発現が認められた有害事象と判定された臨床検査異常は「C-反応性蛋白増加」3 例（42.9%）3 件、「血中プロラクチン異常」2 例（28.6%）2 件であった。

臨床検査では基準値範囲外の測定値が散見されたものの、全て Grade 2 以下の事象であった。

2.7.4.3.2 JHN002 試験

臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、凝固系検査、プロラクチン検査）の要約統計量は治験総括報告書（5.3.5.2-1）の表 14.3-7~11 に、被験者ごとの推移は治験総括報告書（5.3.5.2-1）の付録 16.2.8-3~7 に提示している。

有害事象と判定された臨床検査異常は 21 例中 20 例 39 件で認められた。（表 2.7.4- 28 参照）

全 21 例のうち発現率が 10%以上の有害事象と判定された臨床検査異常は、「アミラーゼ

増加」18例 (85.7%) 18件、「血中プロラクチン異常」及び「血中プロラクチン増加」各6例 (28.6%) 6件、「白血球数増加」4例 (19.0%) 4件であった。

臨床検査では基準値範囲外の測定値が散見されたものの、ほとんどが Grade 2 以下であった。Grade 3 及び Grade 4 の有害事象と判定された臨床検査異常は「アミラーゼ増加」及び「リンパ球数減少」であった。「アミラーゼ増加」は Grade 3 が1例及び Grade 4 が15例に、「リンパ球数減少」は Grade 3 が1例に認められた。「アミラーゼ増加」は一過性で可逆的な事象で、無処置で15日以内に全例回復し、そのほとんどが7日以内に回復した。また、Grade 3 と判定された「リンパ球数減少」は90日で無処置にて消失した。

「アミラーゼ増加」、「血中プロラクチン異常」及び「リンパ球数減少」等の詳細については「2.7.4.2.1.5 (3) その他の重要な有害事象」にも記載した。

Grade 5 の有害事象と判定された臨床検査異常は認められなかった。

表 2.7.4-28 臨床検査に関する有害事象一覧 (安全性解析対象集団) _JHN002 試験

MedDRA/J Version 19.0			
器官別大分類 基本語	合計		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数		21	
臨床検査	20	95.2	39
アミラーゼ増加	18	85.7	18
血中フィブリノゲン増加	1	4.8	1
血中プロラクチン異常	6	28.6	6
血中プロラクチン増加	6	28.6	6
フィブリンDダイマー増加	2	9.5	2
リンパ球数減少	2	9.5	2
白血球数増加	4	19.0	4

(MedDRA/J Ver.19.0)

(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 表 12.2-2 を一部改変)

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

JHN001 試験の安全性評価期間におけるバイタルサイン値及びバイタルサイン値のベースラインからの変化量の要約統計量は治験総括報告書 (5.3.3.2-1) の表 1.14.3-9~10 に提示されている。

BNCT 施行 90 日後までの安全性評価期間のバイタルサインのうち、体温及び体重に低線量群及び高線量群ともに一定の変化はなかったが、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値の BNCT 施行 3~14 日後を最大とした一過性の低下がいずれの群においても認めら

れた。PSFU 期間でバイタルの測定は実施していない。

JHN002 試験のバイタルサイン値及びバイタルサイン値のベースラインからの変化量の要約統計量は治験総括報告書 (5.3.5.2-1) の表 14.3-14 に提示されている。

Day 90 までの後観察期間のバイタルサインのうち、脈拍数、体温及び体重の平均値に一定の変化は認められなかった。

2.7.4.4.2 標準 12 誘導心電図

JHN001 試験の安全性評価期間における標準 12 誘導心電図所見の頻度集計は治験総括報告書 (5.3.3.2-1) の表 1.14.3-11 に提示されている。安全性評価期間にスクリーニング時から問題となる変化は認められなかった。PSFU 期間で標準 12 誘導心電図の測定は実施していない。

JHN002 試験の標準 12 誘導心電図所見の頻度集計は治験総括報告書 (5.3.5.2-1) の表 14.3-15 に提示されている。スクリーニング時からの変化は認められなかった。

2.7.4.4.3 眼科的検査

JHN001 試験の安全性評価期間における眼科的検査所見の頻度集計は治験総括報告書 (5.3.3.2-1) の表 1.14.3-12 に提示されている。

眼科的検査では、眼圧検査、水晶体・網膜・角膜・結膜の確認、網膜及び視神経の眼底撮影（後極部）及び光干渉断層撮影を実施したが、いずれにおいても変化は認められなかった。

PSFU 期間における眼科的検査所見の頻度集計は治験総括報告書 (5.3.3.2-2) の表 14.3-2 に提示されている。眼科的検査では、眼圧検査、水晶体・網膜・角膜・結膜の確認、網膜及び視神経の眼底撮影（後極部）及び光干渉断層撮影を実施した。低線量群の 1 例に Day 180 の、高線量群 1 例に Day 360 のいずれも水晶体・網膜・角膜・結膜の確認において臨床的意義のない異常が認められた以外、異常所見は認められなかった。

JHN002 試験の眼科的検査所見の頻度集計は治験総括報告書 (5.3.5.2-1) の表 14.3-16 に提示されている。眼科的検査では、視力検査、眼圧検査、水晶体・網膜・角膜の確認、網膜及び視神経の眼底撮影（後極部）を実施したが、スクリーニング時と比較して異常ありを 2 例（被験者識別コード：SH■■■ に Day 90 で両眼に白内障による視力低下、SH■■■ に Day 30 で両眼白内障）に認めた。いずれも非重篤で Grade 1 及び Grade 2 の副作用と判断され、転帰は追跡終了日まで継続であった。他の被験者には眼科的検査にスクリーニング時からの変化は認められなかった。

2.7.4.4.4 聴力検査

JHN001 試験の安全性評価期間における聴力検査所見の頻度集計は治験総括報告書 (5.3.3.2-1) の表 1.14.3-13 に提示されている。

聴力検査の所見には安全性評価期間にスクリーニング時から問題となる変化は認められなかった。PSFU 期間で聴力検査は実施していない。

JHN002 試験の聴力検査所見の頻度集計は治験総括報告書 (5.3.5.2-1) の表 14.3-17 に提示されている。聴力検査ではスクリーニング時と比較して異常ありを 2 例に認めた。1 例は Day 30 に左耳で聴力低下、1 例は Day 30 に左耳で中耳炎が発現した。いずれも BNCT と因果関係ありと判断され、それぞれ Grade 1 及び Grade 2 であり、発現から 148 日後に中耳炎は消失したが、聴力低下は後観察期以降も継続した。

2.7.4.4.5 皮膚観察

JHN001 試験では皮膚観察 (照射部位の皮膚反応) についての集計は実施していない。

JHN002 試験の照射部位の皮膚観察の異常所見の頻度集計は治験総括報告書 (5.3.5.2-1) の表 14.3-18 に提示されている。放射性皮膚炎が有りであった被験者数は、スクリーニング時、Day 7、Day 30、Day 60 及び Day 90 でそれぞれ 21 例中 0 例、7 例、9 例、7 例、2 例及び 1 例であった。

2.7.4.4.6 粘膜所見

JHN001 試験の安全性評価期間における粘膜観察の異常所見の頻度集計は治験総括報告書 (5.3.3.2-1) の表 1.14.3-14 に提示されている。

粘膜観察の異常所見の頻度は低線量群で BNCT 施行前には 6 例中 1 例であったが、Day 1 ~ Day 3 で 6 例中 3 例、Day 7 で 6 例中 4 例と粘膜観察の異常所見の頻度は上昇したが、Day 30 では 6 例中 1 例であり、一過性の異常であった。一方、高線量群では BNCT 施行前 ~ Day 2 では 3 例中 0 例であったが、Day 3 で 3 例中 1 例、Day 7 で 3 例中 0 例、Day 14 で 3 例中 2 例、Day 30 及び Day 60 で 3 例中 1 例、Day 90 で 3 例中 2 例と持続的に粘膜の異常所見が認められた。PSFU 期間で粘膜所見の観察は実施していない。

JHN002 試験の照射部位の粘膜観察の異常所見の頻度集計は治験総括報告書 (5.3.5.2-1) の表 14.3-19 に提示されている。照射部位の粘膜観察では、異常所見が有りであった被験者数は、スクリーニング時、Day 7、Day 14、Day 30、Day 60 及び Day 90 でそれぞれ 21 例中 0 例、10 例、13 例、5 例、1 例及び 1 例であった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

該当資料なし。

2.7.4.5.2 外因性要因

該当資料なし。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討する臨床試験は実施していない。

なお、本剤の主要排泄経路は腎排泄であり、本剤の腎排泄におけるトランスポーターの関与に関する非臨床試験及び肝 S9 を用いた非臨床試験の結果から、本剤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る（詳細は 2.7.2.3.3 参照）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

実施したすべての臨床試験で、妊婦又は授乳婦の患者は試験対象から除外しており、また妊婦又は授乳婦を対象とした臨床試験は実施していないことから妊婦及び授乳婦に対する本剤の安全性は確立していない。

2.7.4.5.5 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。

2.7.4.5.6 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。

2.7.4.5.7 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。

2.7.4.5.8 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。

2.7.4.5.9 市販後データ

本剤は未承認であるため、市販後の使用経験はない。

2.7.4.6 付録

添付資料なし。

2.7.4.7 参考文献

- 1) Hofmann R, Schreiber GA, Willich N, Westhaus R, Bögl KW. Increased serum amylase in patients after radiotherapy as a probable bioindicator for radiation exposure. *Strahlenther Onkol.* 1990;166:688-95. 【5.4-35】

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

2.7.5 参考文献

ステラファーマ株式会社

目次

2.7.5	参考文献.....	3
2.7.5.1	「2.7.2 で引用した文献」	3
2.7.5.2	「2.7.3 で引用した文献」	3
2.7.5.3	「2.7.4 で引用した文献」	4

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.2 で引用した文献」

- 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) Ono K, Masunaga S, Kinashi Y, Nagata K, Suzuki M, Sakurai Y, et al. Neutron irradiation under continuous BPA injection for solving the problem of heterogeneous distribution of BPA. *Advance in Neutron Capture Therapy.* 2006; 27-30. 【5.4-23】
- 3) Liberman SJ, Dagrosa A, Jiménez Rebagliati RA, Bonomi MR, Roth BM, Turjanski L, et al. Biodistribution studies of boronophenylalanine-fructose in melanoma and brain tumor patients in Argentina. *Appl Radiat Isot.* 2004; 61:1095-100. 【5.4-24】
- 4) Kiger WS 3rd, Palmer MR, Riley KJ, Zamenhof RG, Busse PM. Pharmacokinetic modeling for boronophenylalanine-fructose mediated neutron capture therapy: ^{10}B concentration predictions and dosimetric consequences. *J Neurooncol.* 2003;62:171-86. 【5.4-25】
- 5) Henriksson R, Capala J, Michanek A, Lindahl SA, Salford LG, Franzén L, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme: a phase II study evaluating a prolonged high-dose of boronophenylalanine (BPA). *Radiother Oncol.* 2008;88:183-91. 【5.4-26】

2.7.5.2 「2.7.3 で引用した文献」

- 1) Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.* 2003;66:253-62. 【5.4-27】
- 2) Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006;7:175-83. 【5.4-28】
- 3) Coderre JA, Makar MS, Micca PL, Nawrocky MM, Liu HB, Joel DD, et al. Derivations of relative biological effectiveness for the high-LET radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9L rat gliosarcoma in vitro and in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:1121-9. 【5.4-29】
- 4) Fukuda H, Hiratsuka J, Honda C, Kobayashi T, Yoshino K, Karashima H, et al. Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using ^{10}B -paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin. *Radiat Res.* 1994;138:435-42. 【5.4-30】
- 5) Coderre JA, Morris GM, Micca PL, Fisher CD, Ross GA. Comparative assessment of single-dose and fractionated boron neutron capture therapy. *Radiat Res.* 1995;144:310-7. 【5.4-31】
- 6) Coderre JA, Morris GM, Kalef-Ezra J, Micca PL, Ma R, Youngs K, et al. The effects of boron neutron capture irradiation on oral mucosa: evaluation using a rat tongue model. *Radiat Res.* 1999; 152: 113-8. 【5.4-32】
- 7) Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:277-84. 【5.4-33】
- 8) 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】

- 9) Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, Milano MT, Kao J, Stenson KM, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:382-91. 【5.4-34】
- 10) 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】
- 11) Suzuki M, Kato I, 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】
- 12) 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】
- 13) 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】
- 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】

2.7.5.3 「2.7.4 で引用した文献」

- 1) Hofmann R, Schreiber GA, Willich N, Westhaus R, Bögl KW. Increased serum amylase in patients after radiotherapy as a probable bioindicator for radiation exposure. *Strahlenther Onkol.* 1990;166:688-95. 【5.4-35】

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

ステラファーマ株式会社

目次

2.7.6	個々の試験のまとめ	6
2.7.6.1	臨床試験一覧表	6
2.7.6.2	WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 (第 I 相) (JHN001 試験)	7
2.7.6.2.1	試験方法	7
2.7.6.2.2	試験成績	12
2.7.6.2.2.1	安全性評価期間	12
2.7.6.2.2.2	PSFU 期間	43
2.7.6.3	WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 (第 II 相) (JHN002 試験)	56
2.7.6.3.1	試験方法	56
2.7.6.3.2	試験成績	61
2.7.6.3.2.1	被験者の内訳	61
2.7.6.3.2.2	解析したデータセット	61
2.7.6.3.2.3	人口統計学的及び他の基準値の特性	62
2.7.6.3.2.4	有効性の解析	65
2.7.6.3.2.5	安全性評価	76

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
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
ALT	alanine amino transferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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)
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
CMR	complete metabolic response	完全奏効 (PERCIST)
CR	complete response	完全奏効
CR	computed radiography	コンピュータエックス線撮影
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
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
EORTC	European Organization for Research & Treatment of Cancer	欧州癌研究治療学会議
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 / computed 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)

略語	英名	和名
Gy-Eq	gray equivalent	グレイ当量 (放射線の吸収放射線等価線量)
HBs	hepatitis B surface	ヒト B 型肝炎ウイルスの表面タンパク
HCV	hepatitis C virus	ヒト C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
KPS	karnofsky performance status	カルノフスキー尺度
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-hydroxyphenyllactic 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
NE	inevaluable	評価不能
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
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
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PT	Preferred Terms	基本語 (MedDRA)
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

略語	英名	和名
SD	stable disease	安定
SMD	stable metabolic response	安定 (PERCIST)
SOC	System Organ Class	器官別大分類 (MedDRA)
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
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
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

表 2.7.6- 1 臨床試験一覧表

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	試験の進行状況 報告書の種類
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)	完了 完全な 報告書
	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	継続 (副次評価 項目の評価 継続中)

2.7.6.2 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 (第 I 相) (JHN001 試験)

治験総括報告書 (資料 5.3.3.2-1、5.3.3.2-2) の概要を以下に示した。

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要及び試験スケジュールを表 2.7.6-2 及び表 2.7.6-4 に示した。

表 2.7.6-2 試験方法の概要 (JHN001 試験)

項目	内容
治験の標題／ 試験番号	切除不能な局所再発頭頸部癌患者又は切除不能な局所進行頭頸部癌 (非扁平上皮癌) 患者を対象とした SPM-011・BNCT 治療システム (BNCT30) による第 I 相臨床試験/ WW2P2040E001/SPM-011-JHN001
治験の目的	治験薬 SPM-011 及び治験機器 BNCT30 を用いたホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の安全性及び忍容性を評価すること
開発のフェーズ	第 I 相
治験期間	安全性評価期間：2014 年 3 月 日～ 年 月 日 Post Study Follow up (PSFU) 期間： 年 月 日～ 年 月 日
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・デザイン：多施設共同、非盲検・非対照試験 ・比較対照：設定なし ・治験方法： SPM-011 をボロファラン (¹⁰B) として 200 mg/kg/h の投与速度で 2 時間点滴静注し、その後、投与速度を 100 mg/kg/h に減速して、計 500 mg/kg を投与した。BNCT30 による中性子照射 (粘膜線量として 10 Gy-Eq 又は 12 Gy-Eq) は、1 回とし、100 mg/kg/h の減速投与中に最大 60 分間照射した。BNCT 施行は 1 回とした。治験期間はスクリーニングから BNCT 施行後最大 18 か月間とした。 BNCT 施行後の 90 日間の安全性評価期間終了後に BNCT 施行後最大 18 か月までを PSFU 期間として、BNCT 施行 180 日後までは 30 日に 1 回、180 日以降は 60 日に 1 回実施した。
被験者数	計画時：最小 6 例、最大 12 例 安全性評価期間の解析時：9 例 PSFU の解析時：6 例
対象	<p>対象病変部位に対する放射線治療歴を有する切除不能な局所再発頭頸部癌患者又は切除不能な局所進行頭頸部癌 (非扁平上皮癌) 患者 PSFU：安全性評価期間を終了し、PSFU へ移行した被験者</p> <p>主な選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) KPS が 60%以上の患者 (2) 原発巣が組織学的に頭頸部癌であると確認された切除不能な局所再発頭頸部癌患者又は切除不能な局所進行頭頸部癌 (非扁平上皮癌) 患者 (3) 局所再発扁平上皮癌の場合、対象病変部位に 1 日 2 Gy 程度の分割照射で総線量 40 Gy (Gy-Eq) 以上かつ 75 Gy (Gy-Eq) 以下の放射線治療を受けた患者。また、強度変調放射線治療、定位放射線治療、粒子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 以下に相当する生物学的実効線量の治療を受けた患者 局所再発非扁平上皮癌の場合は、対象病変部位に 1 日 2 Gy 程度の分割照射で総線量 75 Gy (Gy-Eq) 以下の放射線治療を受けた患者。また、強度変調放射線治療、定位放射線治療、粒子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 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 (4) 局所再発の場合、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 180 日以上が経過している患者。ただし、局所再発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 (5) 治験責任 (分担) 医師により、BNCT 施行後 90 日以上生存が期待できる患者 (6) 照射軸上の皮膚表面から 1.0～5.0 cm 範囲に粘膜がある患者

項目	内容
	<p>主な除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 活動性の重複がんを有する患者（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で、治療により治癒と判断される上皮内癌及び皮膚癌は含まない） (2) 遠隔転移病変を有する患者 (3) 全身的治疗を要する活動性の感染症を有する患者 (4) 重篤な合併症がある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・コントロール不良の糖尿病 ・コントロール不良の高血圧 ・慢性肺疾患（閉塞性肺炎、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫など） ・腎疾患（慢性腎不全、急性腎不全、ネフローゼ症候群など） ・心疾患（NYHA 心機能分類の Grade III 又は IV） ・その他重篤な合併症 (5) 局所再発扁平上皮癌の場合、対象病変部位に 40 Gy (Gy-Eq) 未満又は 75 Gy (Gy-Eq) を超える前放射線治療を受けた患者、及び BNCT 施行歴を有する患者。また、強度変調放射線治療、定位放射線治療、粒子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 未満又は 75 Gy を超える線量に相当する生物学的実効線量の治療を受けた患者 局所再発非扁平上皮癌の場合は、対象病変部位に総線量 75 Gy (Gy-Eq) を超える前放射線治療を受けた患者。また、強度変調放射線治療、定位放射線治療、粒子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 75 Gy を超える線量に相当する生物学的実効線量の治療を受けた患者 (6) フェニルケトン尿症の患者 (7) 遺伝性果糖不耐症の患者 (8) 同意取得時に、対象病変部位に Grade 3 (CTCAE v4.0) 以上の症状が認められる患者 (9) 同意取得時に、Grade 3 (CTCAE v4.0) 以上の白内障症状が認められる患者 (10) 頸動脈が腫瘍に囲まれている患者 (11) 齧蝕が判明し、同意取得時点で治療完了していない患者
評価基準	<p>主要評価項目 BNCT 施行後 90 日間の BNCT (SPM-011 を含む) の安全性及び忍容性 (有害事象、重篤な有害事象、死亡、有害事象発現による中止)</p> <p>副次評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤投与後の血中及び尿中の薬物動態プロファイル (2) 有効性 <ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍縮小効果 [Day 90 (BNCT 施行 90 日後) までの標的病変の画像変化の評点] ・QOL <p>PSFU</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 安全性 <ol style="list-style-type: none"> 1) 有害事象 2) KPS 3) 眼科的検査 (2) 有効性 <ol style="list-style-type: none"> 1) 腫瘍縮小効果 (評価可能病変を有する場合) 2) 生存

項目	内容												
併用禁止薬及び併用禁止療法	<p>併用禁止薬及び併用禁止療法を表 2.7.6-3 に示した。</p> <p>表 2.7.6-3 併用禁止薬及び併用禁止療法</p> <table border="1" data-bbox="419 369 1377 712"> <thead> <tr> <th data-bbox="419 369 820 416">種類</th> <th data-bbox="820 369 1377 416">禁止期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="419 416 820 456">(1) 抗腫瘍効果を有する治療</td> <td data-bbox="820 416 1377 456">同意取得後から PSFU 終了まで</td> </tr> <tr> <td data-bbox="419 456 820 526">(2) 抗ドパミン作用を有する薬剤 (ただし、鎮吐剤を除く)</td> <td data-bbox="820 456 1377 526">治験薬投与から Day 7 まで</td> </tr> <tr> <td data-bbox="419 526 820 595">(3) フェニルアラニン系 サプリメント及び健康食品</td> <td data-bbox="820 526 1377 595">同意取得後から Day 3 まで</td> </tr> <tr> <td data-bbox="419 595 820 665">(4) 同意取得以降、新たに予防目的に使用される薬剤</td> <td data-bbox="820 595 1377 665">同意取得後から Day 90 まで</td> </tr> <tr> <td data-bbox="419 665 820 712">(5) 他の治験薬</td> <td data-bbox="820 665 1377 712">BNCT 施行予定日 28 日前から PSFU 終了まで</td> </tr> </tbody> </table>	種類	禁止期間	(1) 抗腫瘍効果を有する治療	同意取得後から PSFU 終了まで	(2) 抗ドパミン作用を有する薬剤 (ただし、鎮吐剤を除く)	治験薬投与から Day 7 まで	(3) フェニルアラニン系 サプリメント及び健康食品	同意取得後から Day 3 まで	(4) 同意取得以降、新たに予防目的に使用される薬剤	同意取得後から Day 90 まで	(5) 他の治験薬	BNCT 施行予定日 28 日前から PSFU 終了まで
種類	禁止期間												
(1) 抗腫瘍効果を有する治療	同意取得後から PSFU 終了まで												
(2) 抗ドパミン作用を有する薬剤 (ただし、鎮吐剤を除く)	治験薬投与から Day 7 まで												
(3) フェニルアラニン系 サプリメント及び健康食品	同意取得後から Day 3 まで												
(4) 同意取得以降、新たに予防目的に使用される薬剤	同意取得後から Day 90 まで												
(5) 他の治験薬	BNCT 施行予定日 28 日前から PSFU 終了まで												
統計手法	<p>安全性評価期間：</p> <p>1.安全性の評価 安全性評価期間に認められた有害事象について、MedDRA/J、Version 18.1 を用いてコード化し、SOC 及び PT 別に以下の分類で分類・集計した。また、発現したすべての有害事象について、読替え一覧表を作成した。 (1) 有害事象 (全て)、(2) 有害事象 (関連あり)、(3) 重篤な有害事象 (全て)、(4) 重篤な有害事象 (関連あり)、(5) 死亡例 (全て)、(6) 有害事象発現による中止 (全て)。 また、PSFU 終了後に当該期間中に認められた有害事象を別途集計し、一覧表を作成することとした。</p> <p>2.薬物動態の評価 モデルによらない方法でホウ素 (¹⁰B) 及びボロファラン (¹⁰B) 未変化体の C_{max}、AUC、t_{1/2}、クリアランス、尿中排泄率等を算出した。また、推移の当てはめが良好と想定された 2-コンパートメント解析も実施した。</p> <p>3.有効性の評価 (1) 腫瘍縮小効果の評価 評価可能病変を有する場合は、New response evaluation criteria in solid tumors [Revised RECIST guideline (version 1.1)] の定義を参考に、腫瘍縮小効果の予備的な検討を行った。Day 90 (BNCT 施行 90 日後) までの標的病変の画像変化を、完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR)、安定 (SD)、進行 (PD) 及び評価不能 (NE) で判定した。当該判定に属する例数を集計し、奏効割合を算出した。 CR：最長径の絶対値が 10 mm 未満の場合 PR：CR を含まず、ベースライン (治験開始前；スクリーニング時) に比して 30% 以上の縮小を認めた場合 PD：ベースラインに比して 20%以上の増加で、かつ最長径の絶対値で 5 mm 以上の増加を認めた場合 SD：PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大がない NE：欠測の場合</p> <p>(2)QOL の評価 EORTC QLQ-C30 (version 3.0) 及び QLQ-H&N35 スコアの各評価時点での要約統計量を算出した。</p> <p>PSFU：</p> <p>1.安全性 (1) 有害事象 有害事象について、MedDRA/J、Version 18.1 を用いてコード化し、SOC 及び PT 別に以下の分類で分類・集計した。また、発現したすべての有害事象について、読み替え一覧表を作成した。 (1) 有害事象 (全て)、(2) 有害事象 (関連あり)、(3) 重篤な有害事象 (全て)、(4) 重篤な有害事象 (関連あり)、(5) 死亡例 (全て)。 (2) KPS</p>												

項目	内容
	<p>測定ポイントごとの各評価基準の頻度を粘膜線量ごとに集計し、一覧表を作成した。</p> <p>(3) 眼科的検査 測定ポイントごとの所見の分類を粘膜線量ごとに集計し、一覧表を作成した。</p> <p>2.有効性の評価</p> <p>(1) 腫瘍縮小効果 評価可能病変を対象として、CT 検査又は MRI 検査による増強画像の断層像の最長径について、測定ポイントごとの測定値並びにベースライン（治験開始前；スクリーニング時）の測定値からの変化量の要約統計量を粘膜線量ごとに算出し、一覧表を作成した。</p> <p>(2) 生存 生存の有無を粘膜線量ごとに集計し、一覧表を作成した。また、Day 90 以降の生存時間（日）の平均値を算出した。Kaplan-Meier 法により生存分析を実施し、生存曲線をプロットした。PSFU 終了日までの最終生存確認日をもって、本調査は打ち切りとした。</p>

表 2.7.6-4 治験のスケジュール_JHN001 試験

項目	時期	安全性評価期間														Post Study follow-up ①	Post Study follow-up ②
		スクリーニング	BNCT 施行日					入院期間				Day 14	Day 30	Day 60	Day 90 又は Day 90 までの治験中止時	Day 180 まで、30 日ごとに経過観察	Day 180 以降、60 日ごとに経過観察
		Day -21 ~ Day -3	治験薬投与				投与 24 時間後まで	Day 1	Day 2	Day 3	Day 7	Day 14	Day 30	Day 60	Day 90~104	規定来院日±定来日	規定来院日±定来日
		開始前	1 時間後	2 時間後	3 時間後	投与 24 時間後まで	Day 1	Day 2	Day 3	Day 6~8	Day 11~17	Day 27~33	Day 53~67	Day 90~104	規定来院日±定来日	規定来院日±定来日	
同意取得	○																
患者背景因子調査	○																
選択・除外基準の確認	○																
一次登録	○																
治療計画用 CT 検査	○																
CR 検査 (照射位置固定)			←→														
最終登録	○																
治験薬投与		←→	←→	←→	←→												
BNCT 施行				←→	←→												
理学的検査	○	○					○		○	○	○	○	○	○			
KPS 評価	○									○	○	○	○	○	○	○	○
身長・体重測定 ¹⁾	○	○					○	○	○	○	○	○	○	○			○
バイタルサイン	○	○					○	○	○	○	○	○	○	○			
血液学的検査	○						○		○	○	○	○	○	○			
血液生化学検査	○						○		○	○	○	○	○	○			
尿検査	○						○			○	○	○	○	○			
凝固系検査	○						○		○	○	○	○	○	○			
ホルモン系検査	○						○			○	○	○	○	○			
HBs 抗原・HCV 抗体・HIV 抗原抗体検査	○																
妊娠検査	○																
胸部エックス線検査	○																
標準 12 誘導心電図検査	○						○			○						○	
眼科的検査	○									○		○		○		○ ²⁾	○ ³⁾
聴力検査	○									○		○	○	○			
CT/MRI 検査	○									○		○	○	○		○	○
粘膜観察	○	○					○	○	○	○	○	○	○	○			
QOL 評価	○															○	
血漿中ボロファラン (¹⁰ B) 濃度測定		←→	←→	←→	←→	←→											
尿中未変化体濃度測定		←→	←→	←→	←→	←→											
全血中ホウ素濃度測定		←→	←→	←→	←→	←→											
併用薬 / 併用療法	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→
有害事象 (生存確認) / 不具合 (治験機器)	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→

¹⁾ 身長は、スクリーニング時のみ測定。²⁾ Day 180 のみ実施。³⁾ Day 360 及び Day 540 に実施。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 安全性評価期間

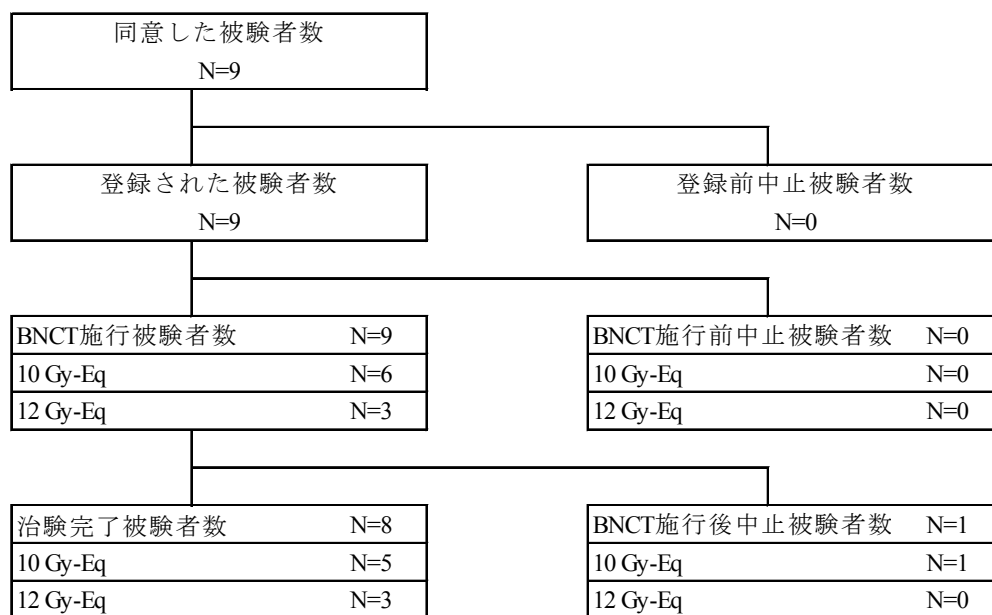
(1) 被験者の内訳

9例（10 Gy-Eq 照射（低線量）群：6例、12 Gy-Eq 照射（高線量）群：3例）に BNCT が施行された。BNCT 施行後 90 日間の安全性評価期間に低線量群の 1 例が治験を中止し、8 例が治験（安全性評価期間）を完了した。BNCT の施行を開始した低線量群 3 例のうち 1 例に DLT が発現したことより、低線量群に 3 例を追加した。追加した 3 例に DLT は発現せず、高線量群 3 例に BNCT を施行した。高線量群 3 例に DLT は発現せず、高線量群の追加例なく本治験の安全性評価期間は終了した。

(2) 解析したデータセット

安全性評価期間の解析対象集団の内訳を図 2.7.6- 1 に示した。いずれの解析対象集団についても不採用例はなかった。

図 2.7.6- 1 被験者の内訳_JHN001 試験



(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 図 1.10.1-1 を再掲)

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6- 5 に示した。なお、有効性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び安全性解析集団の被験者構成は同一であったことより、人口統計学的及び他の基準値の特性はいずれの解析集団においても同一であった。

低線量群及び高線量群の有効性解析対象集団の性別構成はそれぞれ男性 2 例、女性 4 例及び男性 2 例、女性 1 例であった。年齢 [中央値 (最小値~最大値)、以下同様] はそれぞれ 61.5 (45~74) 歳及び 53.0 (50~73) 歳、身長は 161.5 (155~176) cm 及び 168.0 (153~168) cm、体重は 55.95 (44.5~76.9) kg 及び 46.80 (33.9~59.8) kg、BMI は 20.39 (17.4~29.3) kg/m² 及び 16.58

(14.5~21.2) kg/m²であった。原疾患の種類は被験者全9例(低線量群6例、高線量群3例)が再発頭頸部癌であり、診断方法は低線量群では病理組織診断3例、その他3例、高線量群ではMRI検査1例、その他2例であった。臨床病期は低線量群ではII期2例、IVA期1例、IVB期2例、不明1例、高線量群ではII期2例、III期1例であった。T分類は低線量群ではT0 2例、T2 2例、T4b 2例、高線量群ではT0 1例、T2 2例、N分類は低線量群ではN0 4例、N1 1例、N2c 1例、高線量群ではN0 2例、N1 1例、M分類で被験者全9例(低線量群6例、高線量群3例)がM0であった。KPSは低線量群では90%が4例、80%が2例、高線量群では全3例が90%であった。原疾患の治療歴は手術歴が低線量群では3例にあり、残りの3例はなく、高線量群では全3例にあった。放射線治療歴は被験者全9例(低線量群6例、高線量群3例)にあり、被放射線量[中央値(最小値~最大値)]は低線量群では57.60(40.0~70.0) Gy、高線量群では70.00(50.0~70.0) Gyであった。化学療法歴も被験者全9例(低線量群6例、高線量群3例)にあった。免疫療法歴は被験者全9例のうち低線量群の1例にあった。その他の治療歴はいずれの被験者にもなかった。既往歴は低線量群では4例にあり、残りの2例にはなく、高線量群では2例にあり、残りの1例にはなかった。合併症は被験者全9例(低線量群6例、高線量群3例)にあった。

低線量群と高線量群との間の人口統計学的特性に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（有効性解析対象集団）_JHN001 試験（1/2）

項目		10 Gy-Eq 6	12 Gy-Eq 3
年齢 (同意取得時:歳)	被験者数	6	3
	平均値	59.3	58.7
	標準偏差	11.9	12.5
	最小値	45	50
	中央値	61.5	53.0
	最大値	74	73
	20-29	0 (0.0)	0 (0.0)
	30-39	0 (0.0)	0 (0.0)
	40-49	2 (33.3)	0 (0.0)
	50-59	1 (16.7)	2 (66.7)
身長 (スクリーニング時:cm)	被験者数	6	3
	平均値	164.2	163.0
	標準偏差	8.4	8.7
	最小値	155	153
	中央値	161.5	168.0
	最大値	176	168
	20-29	0 (0.0)	0 (0.0)
	30-39	0 (0.0)	0 (0.0)
	40-49	2 (33.3)	0 (0.0)
	50-59	1 (16.7)	2 (66.7)
体重 (スクリーニング時:kg)	被験者数	6	3
	平均値	58.18	46.83
	標準偏差	14.85	12.95
	最小値	44.5	33.9
	中央値	55.95	46.80
	最大値	76.9	59.8
BMI (スクリーニング時:kg/m ²)	被験者数	6	3
	平均値	21.41	17.42
	標準偏差	4.47	3.43
	最小値	17.4	14.5
	中央値	20.39	16.58
	最大値	29.3	21.2
性別	男	2 (33.3)	2 (66.7)
	女	4 (66.7)	1 (33.3)
原疾患の種類	再発頭頸部癌患者	6 (100.0)	3 (100.0)
	進行頭頸部癌（非扁平上皮癌）患者	0 (0.0)	0 (0.0)
診断方法	病理組織診断	3 (50.0)	0 (0.0)
	超音波検査	0 (0.0)	0 (0.0)
	CT検査	0 (0.0)	0 (0.0)
	MRI検査	0 (0.0)	1 (33.3)
	その他	3 (50.0)	2 (66.7)
臨床病期 (Stage分類)	I 期	0 (0.0)	0 (0.0)
	II 期	2 (33.3)	2 (66.7)
	III 期	0 (0.0)	1 (33.3)
	IVA 期	1 (16.7)	0 (0.0)
	IVB 期	2 (33.3)	0 (0.0)
	IVC 期	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	1 (16.7)	0 (0.0)

0: %

表 2.7.6-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（有効性解析対象集団）_JHN001 試験（2/2）

項目		10 Gy-Eq 6	12 Gy-Eq 3
T分類	T0	2 (33.3)	1 (33.3)
	Tis	0 (0.0)	0 (0.0)
	T1	0 (0.0)	0 (0.0)
	T2	2 (33.3)	2 (66.7)
	T3	0 (0.0)	0 (0.0)
	T4a	0 (0.0)	0 (0.0)
	T4b	2 (33.3)	0 (0.0)
N分類	N0	4 (66.7)	2 (66.7)
	N1	1 (16.7)	1 (33.3)
	N2a	0 (0.0)	0 (0.0)
	N2b	0 (0.0)	0 (0.0)
	N2c	1 (16.7)	0 (0.0)
	N3	0 (0.0)	0 (0.0)
M分類	M0	6 (100.0)	3 (100.0)
	M1	0 (0.0)	0 (0.0)
KPS	100%	0 (0.0)	0 (0.0)
	90%	4 (66.7)	3 (100.0)
	80%	2 (33.3)	0 (0.0)
	70%	0 (0.0)	0 (0.0)
	60%	0 (0.0)	0 (0.0)
	50%以下	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴（手術）	無	3 (50.0)	0 (0.0)
	有	3 (50.0)	3 (100.0)
原疾患の治療歴（放射線治療）	無	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	6 (100.0)	3 (100.0)
放射線量（Gy）*	被験者数	6	3
	平均値	54.37	63.33
	標準偏差	11.68	11.55
	最小値	40.0	50.0
	中央値	57.60	70.00
	最大値	70.0	70.0
原疾患の治療歴（化学療法）	無	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	6 (100.0)	3 (100.0)
原疾患の治療歴（免疫療法）	無	5 (83.3)	3 (100.0)
	有	1 (16.7)	0 (0.0)
原疾患の治療歴（その他）	無	6 (100.0)	3 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)
既往歴	無	2 (33.3)	1 (33.3)
	有	4 (66.7)	2 (66.7)
合併症	無	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	6 (100.0)	3 (100.0)

0: %

*: 原疾患の治療歴（放射線治療）有の被験者を対象とする

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.11.2-1 を再掲)

(4) 安全性評価

1) 治験薬投与・BNCT が施行された症例数、期間及び用量

すべての被験者に治験実施計画書に従って本剤 500 mg/kg が投与されたこと及び治験機器より中性子線（粘膜線量 10 Gy-Eq 又は 12Gy-Eq）が照射されたことが確認された。

2) 有害事象

a) 全般的安全性

有害事象、有害事象の治験薬との因果関係別、治験機器との因果関係別、BNCT との因果関係別集計をそれぞれ表 2.7.6-6、表 2.7.6-7、表 2.7.6-8 及び表 2.7.6-9 に示した。

有害事象は全例で発現し、計 227 件であった。粘膜線量別では低線量群が 6 例 157 件、高線量群が 3 例 70 件であった。線量に依存して有害事象発現率が上昇する傾向は認められなかった。

全 9 例に発現した有害事象のうち最も頻度が高かったのは「血尿」であり全 9 例に認められた。次いで、8 例 (88.9%) の「倦怠感」及び「脱毛症」、7 例 (77.8%) の「血中プロラクチン異常」、6 例 (66.7%) の「顔面浮腫」、「アミラーゼ増加」、「C-反応性蛋白増加」、「低アルブミン血症」及び「食欲減退」、5 例 (55.6%) の「悪心」及び「リンパ球数減少」、4 例 (44.4%) の「口内炎」、「結膜炎」、「高血糖」、「蛋白尿」、「喉頭の炎症」及び「高血圧」、3 例 (33.3%) の「貧血」、「流涙増加」、「適用部位紅斑」、「発熱」、「放射線皮膚損傷」、「高トリグリセリド血症」、「低ナトリウム血症」、「頭痛」、「尿異常」及び「咽頭の炎症」、2 例 (22.2%) の「便秘」、「口内乾燥」、「嘔吐」、「唾液管の炎症」、「インフルエンザ様疾患」、「疼痛」、「膀胱炎」、「血中コレステロール増加」、「好中球数減少」、「白血球数減少」、「尿中結晶」、「尿中ケトン体陽性」、「脱水」、「味覚異常」、「尿路痛」、「非感染性膀胱炎」、「鼻出血」及び「皮膚乾燥」であり、他の有害事象はいずれも 1 例であった。

治験薬に関する副作用は全例で発現し、計 25 件であった。治験薬に関する副作用のうち最も頻度が高かったのは「血尿」であり全 9 例 (100.0%) に認められた。次いで、4 例 (44.4%) の「蛋白尿」、3 例 (33.3%) の「尿異常」、2 例 (22.2%) の「尿中結晶」、「血中プロラクチン異常」及び「非感染性膀胱炎」であった。

治験機器に関する副作用は 9 例中 7 例 (77.8%) で発現し、計 8 件であった。粘膜線量別では低線量群が 6 例 7 件、高線量群が 1 例 1 件であった。治験機器に関する副作用のうち最も頻度が高かったのは、「脱毛症」であり 3 例 (33.3%) に認められた。

BNCT に関する副作用は全例で発現し、計 135 件であった。粘膜線量別では低線量群が 6 例 82 件、高線量群が 3 例 53 件であった。BNCT に関する副作用のうち最も頻度が高かったのは「倦怠感」及び「脱毛症」であり 8 例 (88.9%) に認められた。次いで、7 例 (77.8%) の「血中プロラクチン異常」、6 例 (66.7%) の「顔面浮腫」、「アミラーゼ増加」、「C-反応性蛋白増加」及び「食欲減退」、5 例 (55.6%) の「悪心」及び「リンパ球数減少」、4 例 (44.4%) の「口内炎」及び「喉頭の炎症」、3 例 (33.3%) の「流涙増加」、「適用部位紅斑」、「結膜炎」、「放射線皮膚損傷」、「低アルブミン血症」及び「咽頭の炎症」、2 例 (22.2%) の「口内乾燥」、「嘔吐」、「唾液管の炎症」、「好中球数減少」、「白血球数減少」、「脱水」、「低ナトリウム血症」、「味覚異常」、「頭痛」、「発熱」及び「血尿」であった。

表 2.7.6- 6 有害事象の SOC・PT 別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _
JHN001 試験 (1/3)

MedDRA/J Version 18.1 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq			12 Gy-Eq		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6			3		
全体	6	100.0	157	3	100.0	70
血液およびリンパ系障害	2	33.3	3	1	33.3	1
貧血	2	33.3	3	1	33.3	1
心臓障害	1	16.7	1	0	0.0	0
洞性頻脈	1	16.7	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	2	33.3	2	0	0.0	0
耳出血	1	16.7	1	0	0.0	0
回転性めまい	1	16.7	1	0	0.0	0
眼障害	2	33.3	2	1	33.3	2
角膜炎	0	0.0	0	1	33.3	1
流涙増加	2	33.3	2	1	33.3	1
胃腸障害	5	83.3	19	3	100.0	9
腹部膨満	1	16.7	1	0	0.0	0
口唇炎	1	16.7	1	0	0.0	0
便秘	2	33.3	2	0	0.0	0
齲歯	1	16.7	1	0	0.0	0
口内乾燥	1	16.7	1	1	33.3	1
嚥下障害	1	16.7	1	0	0.0	0
歯肉痛	1	16.7	1	0	0.0	0
悪心	3	50.0	5	2	66.7	3
口腔内痛	0	0.0	0	1	33.3	1
口内炎	3	50.0	3	1	33.3	2
上部消化管出血	1	16.7	1	0	0.0	0
嘔吐	1	16.7	1	1	33.3	1
唾液管の炎症	1	16.7	1	1	33.3	1
一般・全身障害および投与部位の状態	6	100.0	20	3	100.0	9
適用部位紅斑	1	16.7	1	2	66.7	2
顔面浮腫	4	66.7	4	2	66.7	2
顔面痛	0	0.0	0	1	33.3	1
疲労	1	16.7	1	0	0.0	0
インフルエンザ様疾患	1	16.7	1	1	33.3	1
倦怠感	6	100.0	7	2	66.7	2
末梢性浮腫	1	16.7	1	0	0.0	0
疼痛	1	16.7	1	1	33.3	1
発熱	3	50.0	3	0	0.0	0
限局性浮腫	1	16.7	1	0	0.0	0
肝胆道系障害	1	16.7	1	0	0.0	0
肝機能異常	1	16.7	1	0	0.0	0

表 2.7.6- 6 有害事象の SOC・PT 別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _
JHN001 試験 (2/3)

MedDRA/J Version 18.1 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq			12 Gy-Eq		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6			3		
感染症および寄生虫症	4	66.7	5	2	66.7	4
結膜炎	2	33.3	2	2	66.7	2
膀胱炎	2	33.3	2	0	0.0	0
外耳炎	0	0.0	0	1	33.3	1
耳下腺炎	0	0.0	0	1	33.3	1
皮膚感染	1	16.7	1	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	50.0	4	0	0.0	0
転倒	1	16.7	1	0	0.0	0
放射線皮膚損傷	3	50.0	3	0	0.0	0
臨床検査	6	100.0	34	3	100.0	14
アミラーゼ増加	4	66.7	4	2	66.7	3
血中コレステロール増加	2	33.3	2	0	0.0	0
血中プロラクチン異常	5	83.3	7	2	66.7	2
C-反応性蛋白増加	4	66.7	5	2	66.7	2
フィブリンDダイマー増加	1	16.7	1	0	0.0	0
リンパ球数減少	3	50.0	5	2	66.7	3
好中球数減少	1	16.7	1	1	33.3	2
好中球数増加	1	16.7	1	0	0.0	0
体重減少	1	16.7	1	0	0.0	0
体重増加	1	16.7	1	0	0.0	0
白血球数減少	1	16.7	1	1	33.3	1
白血球数増加	1	16.7	1	0	0.0	0
尿中結晶	1	16.7	1	1	33.3	1
尿中ケトン体陽性	2	33.3	2	0	0.0	0
尿量減少	1	16.7	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	6	100.0	19	3	100.0	9
脱水	1	16.7	1	1	33.3	1
高カルシウム血症	1	16.7	1	0	0.0	0
高血糖	4	66.7	6	0	0.0	0
高トリグリセリド血症	2	33.3	2	1	33.3	1
低アルブミン血症	3	50.0	3	3	100.0	3
低カリウム血症	1	16.7	1	0	0.0	0
低ナトリウム血症	1	16.7	1	2	66.7	2
食欲減退	4	66.7	4	2	66.7	2
筋骨格系および結合組織障害	1	16.7	1	1	33.3	2
筋骨格痛	1	16.7	1	0	0.0	0
顎関節症候群	0	0.0	0	1	33.3	1
筋骨格硬直	0	0.0	0	1	33.3	1

表 2.7.6- 6 有害事象の SOC・PT 別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _
JHN001 試験 (3/3)

MedDRA/J Version 18.1	10 Gy-Eq			12 Gy-Eq		
器官別大分類 基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6			3		
神経系障害	4	66.7	4	1	33.3	3
味覚異常	1	16.7	1	1	33.3	1
頭痛	2	33.3	2	1	33.3	2
過眠症	1	16.7	1	0	0.0	0
精神障害	1	16.7	2	0	0.0	0
うつ病	1	16.7	1	0	0.0	0
不眠症	1	16.7	1	0	0.0	0
腎および尿路障害	6	100.0	16	3	100.0	6
血尿	6	100.0	7	3	100.0	3
神経因性膀胱	1	16.7	1	0	0.0	0
蛋白尿	3	50.0	3	1	33.3	1
尿異常	2	33.3	2	1	33.3	1
尿路痛	1	16.7	1	1	33.3	1
非感染性膀胱炎	2	33.3	2	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	50.0	7	2	66.7	9
咳嗽	0	0.0	0	1	33.3	1
鼻出血	1	16.7	1	1	33.3	2
喉頭浮腫	1	16.7	1	0	0.0	0
咽頭出血	1	16.7	1	0	0.0	0
胸水	1	16.7	1	0	0.0	0
咽頭の炎症	1	16.7	1	2	66.7	3
喉頭の炎症	2	33.3	2	2	66.7	3
皮膚および皮下組織障害	6	100.0	11	2	66.7	2
脱毛症	6	100.0	6	2	66.7	2
アレルギー性皮膚炎	1	16.7	1	0	0.0	0
皮膚乾燥	2	33.3	2	0	0.0	0
多毛症	1	16.7	1	0	0.0	0
そう痒症	1	16.7	1	0	0.0	0
血管障害	4	66.7	6	0	0.0	0
高血圧	4	66.7	5	0	0.0	0
低血圧	1	16.7	1	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.18.1)

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

表 2.7.6- 7 有害事象の治験薬との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験 (1/5)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6									3								
全体	6	100.0	17	0	0.0	139	0	0.0	1	3	100.0	7	0	0.0	63	0	0.0	0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	2	33.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
貧血	0	0.0	0	2	33.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
心臓障害	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
洞性頻脈	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳出血	0	0.0	0	1	16.7	1	0	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	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
角膜炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
流涙増加	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	0	4	66.7	18	1	16.7	1	0	0.0	0	3	100.0	9	0	0.0	0
腹部膨満	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口唇炎	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
齲歯	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内乾燥	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
嚥下障害	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
歯肉痛	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	2	33.3	4	1	16.7	1	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0
口腔内痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
上部消化管出血	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
唾液管の炎症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0

表 2.7.6- 7 有害事象の治験薬との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験 (2/5)

MedDRA/J Version 18.1			10 Gy-Eq						12 Gy-Eq									
因果関係	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
器官別大分類																		
基本語																		
解析対象例数	6									3								
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	6	100.0	20	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	9	0	0.0	0
適用部位紅斑	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
顔面浮腫	0	0.0	0	4	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
顔面痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
疲労	0	0.0	0	1	16.7	1	0	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	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
倦怠感	0	0.0	0	6	100.0	7	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
末梢性浮腫	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疼痛	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
発熱	0	0.0	0	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
限局性浮腫	0	0.0	0	1	16.7	1	0	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	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能異常	0	0.0	0	1	16.7	1	0	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	0	0.0	0	4	66.7	5	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	4	0	0.0	0
結膜炎	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
耳下腺炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
皮膚感染	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	3	50.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
転倒	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
放射線皮膚損傷	0	0.0	0	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.6- 7 有害事象の治験薬との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験 (3/5)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語 解析対象例数	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
臨床検査	2	33.3	4	4	66.7	30	0	0.0	0	1	33.3	1	2	66.7	13	0	0.0	0
アミラーゼ増加	0	0.0	0	4	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0
血中コレステロール増加	0	0.0	0	2	33.3	2	0	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	33.3	2	3	50.0	5	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
C-反応性蛋白増加	0	0.0	0	4	66.7	5	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
フィブリンDダイマー増加	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	0	0.0	0	3	50.0	5	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0
好中球数減少	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
好中球数増加	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
体重減少	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
体重増加	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中結晶	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中ケトン体陽性	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿量減少	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	6	100.0	19	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	9	0	0.0	0
脱水	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
高カルシウム血症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
高血糖	0	0.0	0	4	66.7	6	0	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	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
低アルブミン血症	0	0.0	0	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	3	0	0.0	0
低カリウム血症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
低ナトリウム血症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
食欲減退	0	0.0	0	4	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0

表 2.7.6- 7 有害事象の治験薬との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験 (4/5)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6									3								
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
筋骨格痛	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顎関節症候群	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
筋骨格硬直	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
神経系障害	0	0.0	0	4	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	3	0	0.0	0
味覚異常	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
頭痛	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
過眠症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
うつ病	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不眠症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	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	13	0	0.0	3	0	0.0	0	3	100.0	6	0	0.0	0	0	0.0	0
血尿	6	100.0	6	0	0.0	1	0	0.0	0	3	100.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0
神経因性膀胱	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
蛋白尿	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
尿異常	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
尿路痛	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
非感染性膀胱炎	2	33.3	2	0	0.0	0	0	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	3	50.0	7	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	9	0	0.0	0
咳嗽	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
鼻出血	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
喉頭浮腫	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭出血	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胸水	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭の炎症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0
喉頭の炎症	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0

表 2.7.6-7 有害事象の治験薬との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験 (5/5)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6									3								
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	6	100.0	11	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
脱毛症	0	0.0	0	6	100.0	6	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚乾燥	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
多毛症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	4	66.7	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
高血圧	0	0.0	0	4	66.7	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
低血圧	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.18.1)

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

表 2.7.6- 8 有害事象の治験機器との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験 (1/5)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6									3								
全体	5	83.3	6	0	0.0	150	1	16.7	1	1	33.3	1	2	66.7	69	0	0.0	0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	2	33.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
貧血	0	0.0	0	2	33.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
心臓障害	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
洞性頻脈	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳出血	0	0.0	0	1	16.7	1	0	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	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
角膜炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
流涙増加	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	0	5	83.3	19	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	9	0	0.0	0
腹部膨満	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口唇炎	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
齲歯	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内乾燥	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
嚥下障害	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
歯肉痛	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	3	50.0	5	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0
口腔内痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
上部消化管出血	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
唾液管の炎症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0

表 2.7.6- 8 有害事象の治験機器との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験 (2/5)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6									3								
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	6	100.0	20	0	0.0	0	1	33.3	1	2	66.7	8	0	0.0	0
適用部位紅斑	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
顔面浮腫	0	0.0	0	4	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
顔面痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
疲労	0	0.0	0	1	16.7	1	0	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	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
倦怠感	0	0.0	0	6	100.0	7	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
末梢性浮腫	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疼痛	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	0	0.0	0	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
限局性浮腫	0	0.0	0	1	16.7	1	0	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	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能異常	0	0.0	0	1	16.7	1	0	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	0	0.0	0	4	66.7	5	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	4	0	0.0	0
結膜炎	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
耳下腺炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
皮膚感染	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	3	50.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
転倒	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
放射線皮膚損傷	0	0.0	0	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.6- 8 有害事象の治験機器との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験 (3/5)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6									3								
臨床検査	0	0.0	0	5	83.3	33	1	16.7	1	0	0.0	0	3	100.0	14	0	0.0	0
アミラーゼ増加	0	0.0	0	4	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0
血中コレステロール増加	0	0.0	0	2	33.3	2	0	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	0	0.0	0	4	66.7	6	1	16.7	1	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
C-反応性蛋白増加	0	0.0	0	4	66.7	5	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
フィブリンDダイマー増加	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	0	0.0	0	3	50.0	5	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0
好中球数減少	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
好中球数増加	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
体重減少	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
体重増加	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中結晶	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
尿中ケトン体陽性	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿量減少	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	6	100.0	19	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	9	0	0.0	0
脱水	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
高カルシウム血症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
高血糖	0	0.0	0	4	66.7	6	0	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	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
低アルブミン血症	0	0.0	0	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	3	0	0.0	0
低カリウム血症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
低ナトリウム血症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
食欲減退	0	0.0	0	4	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0

表 2.7.6- 8 有害事象の治験機器との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験 (4/5)

因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6									3								
筋骨格系および結合組織障害	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
筋骨格痛	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顎関節症候群	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
筋骨格硬直	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
神経系障害	0	0.0	0	4	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	3	0	0.0	0
味覚異常	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
頭痛	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
過眠症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
うつ病	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不眠症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	6	100.0	16	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	6	0	0.0	0
血尿	0	0.0	0	6	100.0	7	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	3	0	0.0	0
神経因性膀胱	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
蛋白尿	0	0.0	0	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
尿異常	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
尿路痛	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
非感染性膀胱炎	0	0.0	0	2	33.3	2	0	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	2	2	33.3	5	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	9	0	0.0	0
咳嗽	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
鼻出血	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
喉頭浮腫	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭出血	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胸水	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭の炎症	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0
喉頭の炎症	1	16.7	1	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0

表 2.7.6- 8 有害事象の治験機器との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験 (5/5)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6									3								
皮膚および皮下組織障害	3	50.0	3	3	50.0	8	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
脱毛症	3	50.0	3	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚乾燥	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
多毛症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	4	66.7	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
高血圧	0	0.0	0	4	66.7	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
低血圧	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.18.1)

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

表 2.7.6- 9 有害事象の BNCT との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験 (1/5)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6									3								
全体	6	100.0	81	0	0.0	75	0	0.0	1	3	100.0	53	0	0.0	17	0	0.0	0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	2	33.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
貧血	0	0.0	0	2	33.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
心臓障害	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
洞性頻脈	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳出血	0	0.0	0	1	16.7	1	0	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	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
角膜炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
流涙増加	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	5	83.3	12	0	0.0	7	0	0.0	0	3	100.0	9	0	0.0	0	0	0.0	0
腹部膨満	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口唇炎	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
齲歯	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内乾燥	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嚥下障害	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
歯肉痛	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	3	50.0	3	0	0.0	2	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔内痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
上部消化管出血	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液管の炎症	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.6- 9 有害事象の BNCT との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験 (2/5)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6									3								
一般・全身障害および投与部位の状態	6	100.0	16	0	0.0	4	0	0.0	0	3	100.0	7	0	0.0	2	0	0.0	0
適用部位紅斑	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面浮腫	4	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
疲労	1	16.7	1	0	0.0	0	0	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	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
倦怠感	6	100.0	6	0	0.0	1	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
末梢性浮腫	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疼痛	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
発熱	2	33.3	2	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
限局性浮腫	1	16.7	1	0	0.0	0	0	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	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能異常	0	0.0	0	1	16.7	1	0	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	1	3	50.0	4	0	0.0	0	2	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜炎	1	16.7	1	1	16.7	1	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
耳下腺炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚感染	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	50.0	3	0	0.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
転倒	0	0.0	0	1	16.7	1	0	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	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.6- 9 有害事象の BNCT との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団)_JHN001 試験 (3/5)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語 解析対象例数	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
臨床検査	6	100.0	23	0	0.0	10	0	0.0	1	3	100.0	13	0	0.0	1	0	0.0	0
アミラーゼ増加	4	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0	0	0.0	0
血中コレステロール増加	0	0.0	0	2	33.3	2	0	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	4	66.7	4	0	0.0	2	1	16.7	1	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
C-反応性蛋白増加	4	66.7	4	0	0.0	1	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
フィブリンDダイマー増加	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	3	50.0	4	0	0.0	1	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数減少	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数増加	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
体重減少	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
体重増加	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中結晶	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
尿中ケトン体陽性	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿量減少	1	16.7	1	0	0.0	0	0	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	7	1	16.7	12	0	0.0	0	3	100.0	7	0	0.0	2	0	0.0	0
脱水	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
高カルシウム血症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
高血糖	1	16.7	1	3	50.0	5	0	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	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
低アルブミン血症	0	0.0	0	3	50.0	3	0	0.0	0	3	100.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0
低カリウム血症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	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	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	1	33.3	1	0	0.0	0
食欲減退	4	66.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.6-9 有害事象のBNCTとの因果関係別発現頻度_安全性評価期間(安全性解析対象集団)_JHN001試験(4/5)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6									3								
筋骨格系および結合組織障害	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
筋骨格痛	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顎関節症候群	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
筋骨格硬直	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
神経系障害	2	33.3	2	2	33.3	2	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	1	0	0.0	0
味覚異常	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	1	16.7	1	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	1	0	0.0	0
過眠症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
うつ病	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不眠症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	2	33.3	2	4	66.7	14	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	6	0	0.0	0
血尿	2	33.3	2	4	66.7	5	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	3	0	0.0	0
神経因性膀胱	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
蛋白尿	0	0.0	0	3	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
尿異常	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
尿路痛	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
非感染性膀胱炎	0	0.0	0	2	33.3	2	0	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	2	33.3	4	1	16.7	3	0	0.0	0	2	66.7	7	0	0.0	2	0	0.0	0
咳嗽	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
喉頭浮腫	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭出血	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胸水	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭の炎症	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0	0	0.0	0
喉頭の炎症	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.6-9 有害事象の BNCT との因果関係別発現頻度_安全性評価期間 (安全性解析対象集団) _JHN001 試験 (5/5)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	6									3								
皮膚および皮下組織障害	6	100.0	8	0	0.0	3	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
脱毛症	6	100.0	6	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚乾燥	1	16.7	1	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
多毛症	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	4	66.7	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
高血圧	0	0.0	0	4	66.7	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
低血圧	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.18.1)

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

b) DLT

DLTは低線量群の1例に発現した「嘔下障害」の1件であった。「嘔下障害」はGrade 3の事象で、重篤な有害事象でもあった。

低線量群3例のうち1例にDLTが発現したことより、治験実施計画書の規定に従い、低線量群に3例を追加し、BNCTを施行した。追加施行した3例にDLTは発現せず、治験実施計画書の規定に従い、高線量群3例にBNCTを施行した。高線量群3例にDLTは認められなかった。

c) 死亡

安全性評価期間に有害事象による死亡例は認められなかった。

d) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は低線量群で1例1件発現した「嘔下障害」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と判断された。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断されたが、BNCT施行との因果関係は否定できないと判断された。なお、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「嘔下障害」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。重篤な有害事象が発現した1例についての詳細は治験総括報告書(5.3.3.2-1 1.12.3.2項)に叙述した。

e) 他の重要な有害事象

安全性評価期間に治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

f) 臨床検査値

血液学的検査では放射線治療で予期される血液毒性と考えられる白血球数、赤血球数及びリンパ球数の減少、同様に血液生化学的検査ではアミラーゼアイソザイムS型の増加及び炎症と関するCRPの増加が顕著であった。また、血糖の上昇も、特に低線量群で認められた。尿検査では蛋白、ケトン体、潜血の基準値上限からの逸脱がいずれの群でも認められ、治験薬との因果関係が否定できないと判定された腎・尿路系の有害事象との関連が示唆された。凝固系検査では問題となる変化は認められず、ホルモン系検査ではプロラクチンの基準値上限からの逸脱が多くの例で認められた。

g) バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値のBNCT施行3～14日後を最大とした一過性の低下がいずれの群においても認められた。

h) 標準12誘導心電図

安全性評価期間にベースラインと比較して臨床的意義がある心電図異常所見は認められなかった。

i) 眼科的検査

安全性評価期間にベースラインと比較して臨床的意義がある所見は認められなかった。

j) 聴力検査

安全性評価期間にベースラインと比較して臨床的意義がある所見は認められなかった。

k) 粘膜観察

低線量群・高線量群とも BNCT 施行後から 3 日後に異常所見の発現を認めた。BNCT 施行後に発現した異常所見のほとんどは Grade 1 又は 2 の軽度なものであったが、低線量群の 1 例のみ Grade 3 の異常所見が観察された。これは、他の症例は BNCT 施行以前の放射線治療が約 1 年前又は 1 年以上前に実施されたのに対し、当該症例は、前回の放射線治療が BNCT 施行 154 日前まで実施されており、前回放射線治療と BNCT 施行の間隔が他の症例に比べ短期間であったことに起因した可能性があると考えられた。急性症状とされる炎症に起因すると考えられる異常所見は BNCT 施行 14 日後以降に消失する症例がほとんどであったが、晩期症状とされる線維化に起因すると考えられる症状（口内乾燥）は BNCT 施行 90 日後まで認める症例もあった。

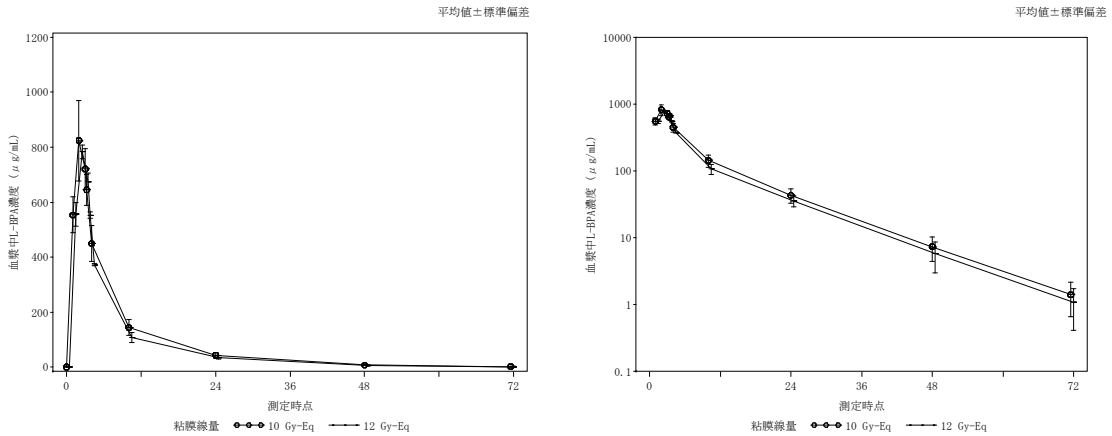
(5) 薬物動態の解析

1) 血漿中ボロファラン (¹⁰B) 濃度及び全血中ホウ素濃度

血漿中ボロファラン (¹⁰B) 濃度について、推移図を [図 2.7.6- 2](#) に示した。また、薬物動態パラメーターの要約統計量を [表 2.7.6- 10](#) 及び [表 2.7.6- 11](#) に示した。

薬物解析対象集団として採用された全 9 例のノンコンパートメントモデルでの血漿中ボロファラン (¹⁰B) 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 $812.0 \pm 115.9 \mu\text{g/mL}$ 、 t_{max} が $1.933 (1.92 \sim 2.95) \text{ h}$ 、 AUC_t が $5792 \pm 768.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ が $9.470 \pm 1.157 \text{ h}$ 、 CL/F が $4.716 \pm 1.388 \text{ L/h}$ 、 V_z/F が $65.256 \pm 23.100 \text{ L}$ 、 MRT_t が $7.180 \pm 1.068 \text{ h}$ であった。また、2-コンパートメントモデルでは、 C_{max} が $830.2 \pm 78.65 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{inf} が $4104 \pm 541.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 CL_T が $5.344 \pm 1.580 \text{ L/h}$ 、 V_{area} が $71.93 \pm 24.95 \text{ L}$ 、 V_{ss} が $45.43 \pm 13.37 \text{ L}$ 、 V_c が $13.10 \pm 2.855 \text{ L}$ 、 $t_{1/2\alpha}$ が $0.769 \pm 0.153 \text{ h}$ 、 $t_{1/2\beta}$ が $9.236 \pm 1.143 \text{ h}$ であった。

図 2.7.6- 2 血漿中ボロファン (10B) 濃度の経時的推移 (平均値±標準偏差)
(薬物動態解析対象集団) _JHN001 試験



注：図中 軸タイトル L-BPA はボロファン (10B) を示す。

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 図 1.11.4-3 を再掲)

表 2.7.6- 10 血漿中ボロファン (10B) 濃度の薬物動態パラメーターの要約統計量
(薬物動態解析対象集団) _JHN001 試験

粘膜線量	要約統計量	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _t (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	MRT _t (h)	MRT _{inf} (h)	λ _z (1/h)
全体	被験者数	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	平均値	812.0	2.050	5792	5811	9.470	4.716	65.256	7.180	7.427	0.07426
	標準偏差	115.9	0.338	768.7	770.1	1.157	1.388	23.100	1.068	1.200	0.00987
	最小値	662	1.92	4890	4900	7.42	3.36	35.95	5.79	5.85	0.0648
	中央値	785.0	1.933	5782	5797	10.085	4.366	63.886	7.081	7.281	0.06873
	最大値	1030	2.95	6890	6910	10.70	7.32	106.48	9.37	9.86	0.0934
	変動係数	14.3	16.5	13.3	13.3	12.2	29.4	35.4	14.9	16.2	13.3
	幾何平均値	805.0	-	5748	5766	-	4.545	61.668	7.113	7.345	0.07371
10 Gy-Eq	被験者数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	826.0	2.106	6098	6118	9.597	4.859	67.750	7.305	7.564	0.07298
	標準偏差	143.3	0.414	769.7	768.6	1.057	1.587	24.995	1.160	1.296	0.00821
	最小値	662	1.92	4890	4900	8.35	3.36	40.50	6.15	6.39	0.0648
	中央値	803.5	1.942	6079	6115	9.716	4.642	61.415	6.903	7.061	0.07144
	最大値	1030	2.95	6890	6910	10.70	7.32	106.48	9.37	9.86	0.0830
	変動係数	17.4	19.7	12.6	12.6	11.0	32.7	36.9	15.9	17.1	11.3
	幾何平均値	815.8	-	6055	6076	-	4.653	64.099	7.234	7.479	0.07260
12 Gy-Eq	被験者数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	784.0	1.939	5181	5196	9.216	4.430	60.269	6.929	7.153	0.07682
	標準偏差	24.98	0.025	204.2	213.3	1.554	1.105	22.728	1.027	1.177	0.01435
	最小値	764	1.92	4960	4960	7.42	3.36	35.95	5.79	5.85	0.0683
	中央値	776.0	1.933	5232	5256	10.085	4.366	63.886	7.197	7.471	0.06873
	最大値	812	1.97	5350	5370	10.14	5.57	80.97	7.80	8.14	0.0934
	変動係数	3.2	1.3	3.9	4.1	16.9	25.0	37.7	14.8	16.5	18.7
	幾何平均値	783.7	-	5178	5193	-	4.337	57.079	6.876	7.085	0.07598

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.11.4-8 を再掲)

表 2.7.6- 11 血漿中ボロファラン (¹⁰B) 濃度の薬物動態パラメーターの要約統計量
(2-コンパートメントモデル) (薬物動態解析対象集団) _JHN001 試験

粘膜炎線量	要約統計量	AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CL _T (L/h)	V _{area} (L)	V _{ss} (L)	V _c (L)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	k ₁₂ (1/h)	k ₂₁ (1/h)	k _{el} (1/h)
全体	被験者数	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	平均値	4104	830.2	5.344	71.93	45.43	13.10	0.769	9.236	0.41743	0.17331	0.41097
	標準偏差	541.1	78.65	1.580	24.95	13.37	2.855	0.153	1.143	0.08130	0.02628	0.08366
	最小値	3440	735	3.85	41.2	25.1	7.74	0.62	7.43	0.2312	0.1390	0.2865
	中央値	4055	817.9	4.897	67.18	43.75	13.66	0.728	9.500	0.42729	0.16647	0.41757
	最大値	4810	958	8.34	114	62.7	16.7	1.15	10.52	0.5472	0.2061	0.5204
	変動係数	13.2	9.5	29.6	34.7	29.4	21.8	19.9	12.4	19.5	15.2	20.4
	幾何平均値	4072	826.9	5.150	68.14	43.53	12.78	-	-	0.40877	0.17152	0.40283
10 Gy-Eq	被験者数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	4319	842.2	5.512	74.01	47.30	14.05	0.799	9.286	0.40837	0.17640	0.38995
	標準偏差	536.5	96.56	1.816	26.32	13.05	2.372	0.184	1.059	0.10131	0.02841	0.09465
	最小値	3440	735	3.86	45.0	30.3	10.0	0.62	8.08	0.2312	0.1390	0.2865
	中央値	4406	839.0	5.258	67.58	47.56	14.10	0.748	9.289	0.41988	0.17587	0.38548
	最大値	4810	958	8.34	114	62.7	16.7	1.15	10.52	0.5472	0.2061	0.5204
	変動係数	12.4	11.5	32.9	35.6	27.6	16.9	23.0	11.4	24.8	16.1	24.3
	幾何平均値	4289	837.6	5.274	70.27	45.72	13.87	-	-	0.39601	0.17445	0.38035
12 Gy-Eq	被験者数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	3674	806.1	5.009	67.76	41.71	11.20	0.709	9.136	0.43555	0.16713	0.45302
	標準偏差	190.8	11.42	1.222	26.81	16.07	3.226	0.031	1.549	0.00608	0.02568	0.04024
	最小値	3460	797	3.85	41.2	25.1	7.74	0.67	7.43	0.4317	0.1418	0.4176
	中央値	3724	801.9	4.897	67.18	42.90	11.73	0.727	9.510	0.43235	0.16647	0.44473
	最大値	3840	819	6.28	94.9	57.1	14.1	0.73	10.46	0.4426	0.1931	0.4968
	変動係数	5.2	1.4	24.4	39.6	38.5	28.8	4.4	17.0	1.4	15.4	8.9
	幾何平均値	3671	806.0	4.909	64.06	39.47	10.86	-	-	0.43552	0.16581	0.45185

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.11.4-9 を再掲)

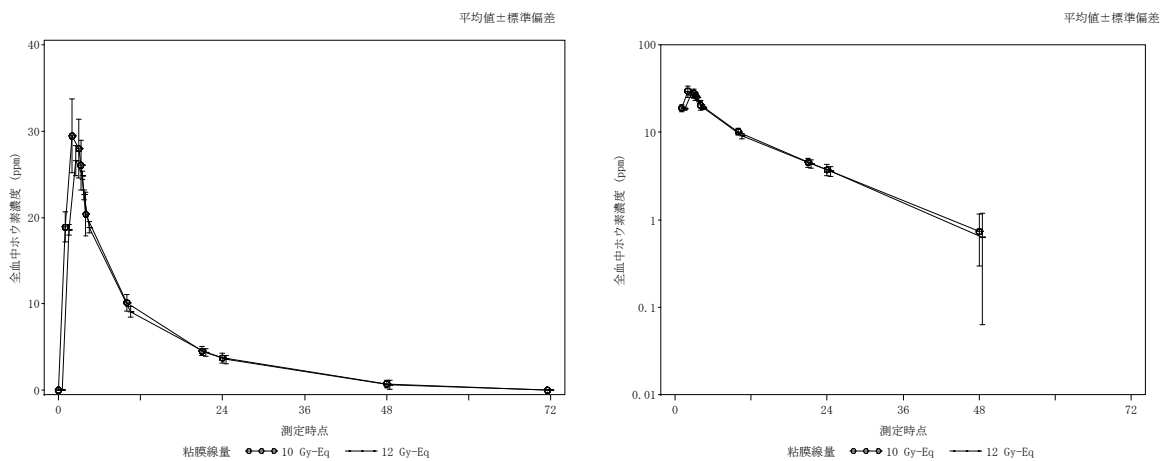
2) 全血中ホウ素濃度

全血中ホウ素濃度の経時的推移を図 2.7.6- 3 に示した。また、薬物動態パラメーターの要約統計量を表 2.7.6- 12 及び表 2.7.6- 13 に示した。

本剤を 200 mg/kg/h の投与速度で点滴静注すると、全血中ホウ素濃度は投与開始 2 時間後には全 9 例で例外なく 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、投与終了 15 分後 (投与開始 3 時間 15 分後) でも全例 20 ppm (22.1~29.5 ppm) を超えていた。投与終了 1 時間後 (投与開始 4 時間後) で 20 ppm 超を維持していたのは 3 例であり、他の 6 例は 20 ppm 未満であった。

薬物解析対象集団として採用された全 9 例の全血中ホウ素濃度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 28.60 ± 3.731 ppm、 t_{max} が 1.967 (1.92~2.95) h、 AUC_t が 306.8 ± 32.24 ppm·h、 $t_{1/2}$ が 10.854 ± 1.747 h、 CL/F が 3.982 ± 1.125 L/h、 V_z/F が 62.535 ± 20.936 L、 MRT_t が 9.108 ± 1.938 h であった。また、2-コンパートメントモデルでは、 C_{max} が 29.55 ± 2.800 ppm、 AUC_{inf} が 244.6 ± 20.02 ppm·h、 CL_T が 4.270 ± 1.205 L/h、 V_{area} が 65.22 ± 20.95 L、 V_{ss} が 55.30 ± 17.08 L、 V_c が 18.89 ± 3.649 L、 $t_{1/2\alpha}$ が 0.673 ± 0.094 h、 $t_{1/2\beta}$ が 10.572 ± 1.584 h であった。

図 2.7.6- 3 全血中ホウ素濃度の経時的推移 (平均値 ± 標準偏差) (薬物動態解析対象集団) _JHN001 試験



(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 図 1.11.4-2 を再掲)

表 2.7.6- 12 全血中ホウ素の薬物動態パラメーターの要約統計量（薬物動態解析対象集団）
JHN001 試験

粘膜炎線量	要約統計量	C _{max} (ppm)	t _{max} (h)	AUC _t (ppm·h)	AUC _{inf} (ppm·h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	MRT _t (h)	MRT _{inf} (h)	λ _z (1/h)
全体	被験者数	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	平均値	28.60	2.274	306.8	327.9	10.854	3.982	62.535	9.108	11.875	0.06544
	標準偏差	3.731	0.495	32.24	26.65	1.747	1.125	20.936	1.938	1.870	0.01115
	最小値	24.7	1.92	240	283	8.07	2.82	39.61	5.79	9.10	0.0537
	中央値	27.90	1.967	313.6	333.5	10.903	3.542	57.103	9.549	11.926	0.06358
	最大値	35.8	2.95	350	361	12.92	5.93	100.35	11.11	14.42	0.0859
	変動係数	13.0	21.8	10.5	8.1	16.1	28.3	33.5	21.3	15.7	17.0
	幾何平均値	28.39	-	305.2	326.9	-	3.851	59.584	8.893	11.743	0.06463
10 Gy-Eq	被験者数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	29.58	2.275	317.1	336.0	10.737	4.209	65.114	9.220	11.716	0.06655
	標準偏差	4.211	0.517	25.11	25.16	1.993	1.283	23.196	1.868	2.119	0.01293
	最小値	24.7	1.92	278	290	8.07	3.08	41.30	5.79	9.10	0.0537
	中央値	29.50	1.958	323.1	344.6	10.826	3.832	60.356	9.539	11.504	0.06448
	最大値	35.8	2.95	350	361	12.92	5.93	100.35	11.11	14.42	0.0859
	変動係数	14.2	22.7	7.9	7.5	18.6	30.5	35.6	20.3	18.1	19.4
	幾何平均値	29.34	-	316.2	335.2	-	4.051	61.826	9.032	11.556	0.06553
12 Gy-Eq	被験者数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	26.63	2.272	286.4	311.6	11.089	3.526	57.376	8.884	12.195	0.06323
	標準偏差	1.626	0.558	40.50	25.78	1.468	0.694	18.659	2.485	1.593	0.00823
	最小値	24.8	1.93	240	283	9.72	2.82	39.61	6.04	10.71	0.0548
	中央値	27.20	1.967	305.7	318.1	10.903	3.542	55.707	9.949	11.993	0.06358
	最大値	27.9	2.92	314	334	12.64	4.21	76.81	10.66	13.88	0.0713
	変動係数	6.1	24.6	14.1	8.3	13.2	19.7	32.5	28.0	13.1	13.0
	幾何平均値	26.60	-	284.4	310.9	-	3.479	55.341	8.622	12.126	0.06287

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.11.4-6 を再掲)

表 2.7.6- 13 全血中ホウ素の薬物動態パラメーターの要約統計量 (2-コンパートメントモデル)
(薬物動態解析対象集団) _JHN001 試験

粘膜線量	要約統計量	AUC _{inf} (ppm·h)	C _{max} (ppm)	CL _T (L/h)	V _{area} (L)	V _{ss} (L)	V _c (L)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	k ₁₂ (1/h)	k ₂₁ (1/h)	k _{el} (1/h)
全体	被験者数	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	平均値	244.6	29.55	4.270	65.22	55.30	18.89	0.673	10.572	0.57892	0.31184	0.22374
	標準偏差	20.02	2.800	1.205	20.95	17.08	3.649	0.094	1.584	0.11123	0.03929	0.02759
	最小値	214	26.7	2.99	40.7	34.3	13.2	0.56	8.11	0.3792	0.2642	0.1819
	中央値	248.5	28.22	3.809	59.15	51.97	18.28	0.670	10.550	0.59860	0.31502	0.22621
	最大値	267	35.6	6.43	102	84.1	25.7	0.85	12.44	0.7266	0.3891	0.2718
	変動係数	8.2	9.5	28.2	32.1	30.9	19.3	13.9	15.0	19.2	12.6	12.3
	幾何平均値	243.9	29.44	4.130	62.35	53.00	18.58	-	-	0.56854	0.30972	0.22224
10 Gy-Eq	被験者数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	250.4	30.34	4.518	67.85	57.41	19.79	0.681	10.451	0.57011	0.31286	0.22472
	標準偏差	20.03	3.198	1.365	22.64	18.20	3.437	0.110	1.746	0.12762	0.04369	0.03445
	最小値	214	26.7	3.33	44.4	37.4	16.7	0.56	8.11	0.3792	0.2642	0.1819
	中央値	259.4	30.29	4.139	63.19	54.54	19.25	0.665	10.473	0.59408	0.31286	0.22251
	最大値	267	35.6	6.43	102	84.1	25.7	0.85	12.33	0.7266	0.3891	0.2718
	変動係数	8.0	10.5	30.2	33.4	31.7	17.4	16.1	16.7	22.4	14.0	15.3
	幾何平均値	249.7	30.21	4.352	64.84	55.06	19.56	-	-	0.55719	0.31044	0.22252
12 Gy-Eq	被験者数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	233.2	27.95	3.773	59.95	51.08	17.10	0.657	10.814	0.59654	0.30980	0.22178
	標準偏差	17.45	0.2463	0.7683	20.28	17.26	4.060	0.067	1.510	0.08985	0.03735	0.00826
	最小値	214	27.7	2.99	40.7	34.3	13.2	0.58	9.45	0.5040	0.2701	0.2123
	中央値	236.8	27.90	3.809	57.98	50.12	16.79	0.674	10.550	0.60226	0.31502	0.22621
	最大値	249	28.2	4.52	81.1	68.8	21.3	0.71	12.44	0.6834	0.3443	0.2269
	変動係数	7.5	0.9	20.4	33.8	33.8	23.7	10.2	14.0	15.1	12.1	3.7
	幾何平均値	232.7	27.95	3.719	57.65	49.10	16.78	-	-	0.59195	0.30827	0.22168

(5.3.3.2-1 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 1.11.4-7 を再掲)

3) 尿中薬物濃度パラメーター

採尿期間のうち尿中未変化体濃度 (平均値 \pm 標準偏差、薬物解析対象集団として採用された全 9 例、以下同様) は中性子照射開始～BNCT 照射室退室時が最も高く、 $14650 \pm 5881 \mu\text{g/mL}$ であり、次いで、投与開始～中性子照射前の $10420 \pm 6194 \mu\text{g/mL}$ であった。投与開始からの累積尿中未変化体排泄率は中性子照射前 $13.224 \pm 5.519\%$ 、BNCT 照射室退室時 $23.928 \pm 5.879\%$ 、10 時間後 $37.421 \pm 5.640\%$ 、24 時間後 $45.031 \pm 6.269\%$ 、36 時間後 $48.032 \pm 5.928\%$ 、48 時間後 $49.303 \pm 5.886\%$ 、72 時間後 $50.384 \pm 5.366\%$ であった。投与 72 時間後までの腎クリアランス ($\text{CL}_{\text{R},0-72}$) は $2.378 \pm 0.738 \text{ L/h}$ 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 $6.485 \pm 1.593\%$ で最も高く、M9 が $4.662 \pm 0.708\%$ 、M2 が $0.469 \pm 0.201\%$ 、M8 が $0.098 \pm 0.024\%$ 、M11 が $0.080 \pm 0.031\%$ の順であった。ボロファラン (^{10}B) の腎クリアランス ($\text{CL}_{\text{R},0-72}$) は、 $2.378 \pm 0.738 \text{ L/h}$ であり、全身クリアランス (CL/F) が $4.716 \pm 1.388 \text{ L/h}$ 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。

(6) 有効性の評価

CT 検査・MRI 検査による病変部位の測定値 (平均 \pm 標準偏差) はスクリーニング (ベースライン) 時、低線量群で $40.17 \pm 25.59 \text{ mm}$ 、高線量群で $23.67 \pm 12.66 \text{ mm}$ であり、低線量群では BNCT 施行 30 日後及び 60 日後に、高線量群では施行 7 日後から 60 日後に病変部位の測定値の平均値の減少が認められたが、施行 90 日後又は中止時には両群とも病変部位の測定値の平均値の減少は認められず、ベースライン値からの変化量 (平均 \pm 標準偏差) はそれぞれ $4.90 \pm 16.74 \text{ mm}$ 及び $0.43 \pm 4.37 \text{ mm}$ であった、腫瘍縮小効果の頻度集計で、低線量群では BNCT 施行 90 日後又は中止時では SD 4 例、PD 2 例であり、高線量群では施行 30 日後から 90 日後まで 3 例とも SD であった。

QOL 評価のうち QLQ-C30 では、スクリーニング時に比べて BNCT 施行 90 日後、全般的健康状態のスコアの平均値が低線量群では低下したのに対し、高線量群では増加した。このことは、機能尺度のうち身体機能、症状尺度のうち倦怠感、悪心・嘔吐、呼吸困難感及び下痢のスコアの変化を反映したものと考えられた。QOL 評価のうち QLQ-H&N35 ではスクリーニング時に比べて BNCT 施行 90 日後、低線量群では多くの項目のスコアの平均値は不変又は増加であったのに対し、高線量群では、社会的コンタクト、性的減退、開口障害、痛み止め使用の有無等に関するスコアが低下した。

病変部位の測定値、腫瘍縮小効果の頻度集計及び QOL 評価に関して、BNCT 施行 90 日後で比較すると、高線量群が低線量群に比べ良好であった。

2.7.6.2.2.2 PSFU 期間

(1) 被験者の内訳

安全性評価を完了した 8 例のうち、PSFU 期間に移行した被験者は 6 例（低線量群 3 例、高線量群 3 例）であった。

(2) 解析したデータセット

PSFU を実施した被験者 6 例（低線量群 3 例、高線量群 3 例）は全例が安全性解析対象集団として採用された。有効性解析対象集団は PSFU 期間に移行した 6 例の被験者のうち、有効性のデータが得られなかった高線量群の 1 例を除いた低線量群 3 例及び高線量群 2 例の計 5 例とした。安全性解析集団のうち、有害事象の解析に関しては、PSFU に移行した 6 例に安全性評価期間終了後有害事象の追跡が可能であった 1 例を加えた 7 例で実施した。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

PSFU 期間の有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の治験開始時の特性を表 2.7.6-14 に示した。

PSFU 期間における低線量群及び高線量群の有効性解析対象集団の性別構成はそれぞれ男性 1 例、女性 2 例及び男性 1 例、女性 1 例であった。同意取得時の年齢 [中央値 (最小値～最大値)、以下同様] はそれぞれ 58.0 (45～74) 歳及び 63.0 (53～73) 歳であった。原疾患の種類は被験者全 5 例（低線量群 3 例、高線量群 2 例）が再発頭頸部癌であった。臨床病期は低線量群では II 期 1 例、IVB 期 1 例、不明 1 例、高線量群では II 期 1 例、III 期 1 例であった。T 分類は低線量群では T0 1 例、T2 1 例、T4b 1 例、高線量群では T0 1 例、T2 1 例、N 分類は低線量群では N0 2 例、N1 1 例、高線量群では N0 1 例、N1 1 例、M 分類で被験者全 5 例（低線量群 3 例、高線量群 2 例）が M0 であった。KPS は低線量群では 90%が 2 例、80%が 1 例、高線量群では全 2 例が 90%であった。原疾患の治療歴は手術歴が低線量群では 1 例にあり、残りの 2 例にはなく、高線量群では全 2 例に手術歴があった。放射線治療歴は被験者全 5 例にあり、被放射線量 [中央値 (最小値～最大値)] は低線量群では 57.60 (41.0～70.0) Gy、高線量群では 60.00 (50.0～70.0) Gy であった。化学療法歴も被験者全 5 例にあった。免疫療法歴は被験者全 5 例のうち低線量群の 1 例にあった。その他の治療歴はいずれの被験者にもなかった。

表 2.7.6- 14 人口統計学的及び他の基準値の特性_有効性解析対象集団_JHN001 試験 (1/2)

項目		10 Gy-Eq	12 Gy-Eq
		3	2
年齢 (同意取得時: 歳)	被験者数	3	2
	平均値	59.0	63.0
	標準偏差	14.5	14.1
	最小値	45	53
	中央値	58.0	63.0
	最大値	74	73
	20-29	0 (0.0)	0 (0.0)
	30-39	0 (0.0)	0 (0.0)
	40-49	1 (33.3)	0 (0.0)
	50-59	1 (33.3)	1 (50.0)
60-69	0 (0.0)	0 (0.0)	
70-79	1 (33.3)	1 (50.0)	
身長 (スクリーニング時: cm)	被験者数	3	2
	平均値	165.0	160.5
	標準偏差	9.6	10.6
	最小値	158	153
	中央値	161.0	160.5
	最大値	176	168
体重 (スクリーニング時: kg)	被験者数	3	2
	平均値	53.70	40.35
	標準偏差	14.72	9.12
	最小値	45.1	33.9
	中央値	45.30	40.35
	最大値	70.7	46.8
BMI (スクリーニング時: kg/m ²)	被験者数	3	2
	平均値	19.46	15.53
	標準偏差	2.94	1.48
	最小値	17.4	14.5
	最大値	22.8	16.6
性別	男	1 (33.3)	1 (50.0)
	女	2 (66.7)	1 (50.0)
原疾患の種類	再発頭頸部癌患者	3 (100.0)	2 (100.0)
	進行頭頸部癌 (非扁平上皮癌) 患者	0 (0.0)	0 (0.0)
診断方法	病理組織診断	1 (33.3)	0 (0.0)
	超音波検査	0 (0.0)	0 (0.0)
	CT検査	0 (0.0)	0 (0.0)
	MRI検査	0 (0.0)	1 (50.0)
	その他	2 (66.7)	1 (50.0)

(): %

表 2.7.6- 14 人口統計学的及び他の基準値の特性_有効性解析対象集団_JHN001 試験 (2/2)

項目		10 Gy-Eq 3	12 Gy-Eq 2
臨床病期 (Stage分類)	I 期	0 (0.0)	0 (0.0)
	II 期	1 (33.3)	1 (50.0)
	III 期	0 (0.0)	1 (50.0)
	IVA 期	0 (0.0)	0 (0.0)
	IVB 期	1 (33.3)	0 (0.0)
	IVC 期	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	1 (33.3)	0 (0.0)
T分類	T0	1 (33.3)	1 (50.0)
	Tis	0 (0.0)	0 (0.0)
	T1	0 (0.0)	0 (0.0)
	T2	1 (33.3)	1 (50.0)
	T3	0 (0.0)	0 (0.0)
	T4a	0 (0.0)	0 (0.0)
	T4b	1 (33.3)	0 (0.0)
N分類	N0	2 (66.7)	1 (50.0)
	N1	1 (33.3)	1 (50.0)
	N2a	0 (0.0)	0 (0.0)
	N2b	0 (0.0)	0 (0.0)
	N2c	0 (0.0)	0 (0.0)
	N3	0 (0.0)	0 (0.0)
M分類	M0	3 (100.0)	2 (100.0)
	M1	0 (0.0)	0 (0.0)
KPS	100%	0 (0.0)	0 (0.0)
	90%	2 (66.7)	2 (100.0)
	80%	1 (33.3)	0 (0.0)
	70%	0 (0.0)	0 (0.0)
	60%	0 (0.0)	0 (0.0)
	50%以下	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (手術)	無	2 (66.7)	0 (0.0)
	有	1 (33.3)	2 (100.0)
原疾患の治療歴 (放射線治療)	無	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	3 (100.0)	2 (100.0)
放射線量 (Gy) *	被験者数	3	2
	平均値	56.20	60.00
	標準偏差	14.55	14.14
	最小値	41.0	50.0
	中央値	57.60	60.00
	最大値	70.0	70.0
原疾患の治療歴 (化学療法)	無	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	3 (100.0)	2 (100.0)
原疾患の治療歴 (免疫療法)	無	2 (66.7)	2 (100.0)
	有	1 (33.3)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (その他)	無	3 (100.0)	2 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)
既往歴	無	0 (0.0)	1 (50.0)
	有	3 (100.0)	1 (50.0)
合併症	無	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	3 (100.0)	2 (100.0)

(): %

*: 原疾患の治療歴 (放射線治療) 有の被験者を対象とする。

(5.3.3.2-2 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 11.2-1 を再掲)

(4) 有効性評価

1) 腫瘍縮小効果

CT 検査・MRI 検査による病変部位の被験者ごとの測定値を表 2.7.6-15 に示した。

病変部位 (最長径) の測定値はベースライン (低線量群: 被験者識別コード: SPH■■■、85.0 mm; 被験者識別コード: SPH■■■、30.4 mm; 被験者識別コード: SPH■■■、53.0 mm 及び高線量群: 被験者識別コード: SPH■■■、26.0 mm; 被験者識別コード: SPH■■■、10.0 mm) に対し Day 120 で全 5 例が低値又は不変であった (低線量群のベースラインからの変化量: それぞれ-12 mm、-3.4 mm、-1 mm 及び高線量群のベースラインからの変化量: それぞれ-6 mm、0 mm)。Day 150 でも測定を実施した全 3 例 [低線量群 2 例 (被験者識別コード: SPH■■■ 及び SPH■■■)、高線量群 1 例 (被験者識別コード: SPH■■■)] がベースラインより低値であった (低線量群のベースラインからの変化量: それぞれ-12 mm、-1 mm 及び高線量群のベースラインからの変化量: -6 mm)。Day 300 まで測定を実施した低線量群の 1 例 (被験者識別コード: SPH■■■) では Day 180 以降病変部位の測定値は徐々に大きくなり、いずれの測定時点においてもベースラインより高値であった (ベースラインからの変化量: Day 180 が 9 mm、Day 240 が 20 mm、Day 300 が 41 mm)。PSFU 完了時まで測定した高線量群の 1 例 (被験者識別コード: SPH■■■) では Day 180 以降 Day 540 まで一貫してベースラインより低値であった (ベースラインからの変化量: いずれの測定時点においても -6 mm)。

表 2.7.6-15 CT 検査・MRI 検査による病変部位の被験者ごとの測定値

Post Study Follow-up 期間 (有効性解析対象集団) _JHN001 試験

粘膜線量	被験者 識別コード	性別	年齢 (歳)	測定時点	病変部位の評価 (最長径: mm)	ベースライン* からの変化量 (mm)
10 Gy-Eq	SPH■■■	男	5	Day 120	73	-12
				Day 150	73	-12
				Day 180	94	9
				Day 240	105	20
				Day 300	126	41
	SPH■■■	女	4	Day 120	27.0	-3.4
	SPH■■■	女	7	Day 120	52	-1
Day 150				52	-1	
12 Gy-Eq	SPH■■■	女	5	Day 120	20	-6
				Day 150	20	-6
				Day 180	20	-6
				Day 240	20	-6
				Day 300	20	-6
				Day 360	20	-6
				Day 420	20	-6
				Day 480	20	-6
				Day 540	20	-6
					SPH■■■	男

*: スクリーニング時の測定値

(5.3.3.2-2 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 11.4-1 を再掲)

2) 生存状況

生存確認の頻度集計を表 2.7.6-16 に示した。

PSFU 期間中に死亡は認められず、生存が確認された期間 (PSFU 終了時又は完了時) の平均値は低線量群で BNCT 施行後 194.7 日、高線量群で BNCT 施行後 337.0 日であった。

表 2.7.6-16 生存確認の頻度集計_Post Study Follow-up 期間_JHN001 試験

粘膜線量	解析対象	生存確認	Day 120	Day 150	Day 180	Day 240	Day 300	Day 360	Day 420	Day 480	Day 540	生存時間 (日)
		例数										平均値
10 Gy-Eq	3	生存	3	2	1	1	1	0	0	0	0	194.7
		死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12 Gy-Eq	2	生存	2	2	1	1	1	1	1	1	1	337.0
		死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

(5.3.3.2-2 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 11.4-2 を再掲)

(5) 安全性の評価

1) 有害事象

a) 全般的安全性

有害事象は PSFU 期間に発現した事象及び安全性評価期間から継続の事象を集計した。

有害事象、有害事象の治験機器及び、BNCT との因果関係別集計をそれぞれ表 2.7.6-17、表 2.7.6-18、表 2.7.6-19 に示した。

有害事象は全例で発現し、計 57 件認められた。有害事象のうち最も頻度が高かったのは「脱毛症」であり、4 例 (57.1%) に認められた。次いで、3 例 (42.9%) の「悪心」及び「C-反応性蛋白増加」、2 例 (28.6%) の「流涙増加」、「口内乾燥」、「口内炎」、「疼痛」、「血中プロラクチン異常」、「高血糖」、「高トリグリセリド血症」及び「高血圧」であり、他の有害事象はいずれも 1 例であった。

治験薬に関する副作用はいずれの群においても認められなかった。

治験機器に関する副作用は 7 例中 3 例 (42.9%) に発現し、計 3 件認められた。治験機器に関する副作用は 2 例 (28.6%) の「脱毛症」、1 例 (14.3%) の「筋骨格痛」であった。

BNCT に関する副作用は全例で発現し、計 20 件認められた。BNCT 施行に関する副作用のうち最も頻度が高かったのは「脱毛症」であり 4 例 (57.1%) に認められた。次いで、2 例 (28.6%) の「流涙増加」及び「口内乾燥」、1 例 (14.3%) の「伝音難聴」、「口内炎」、「疼痛」、「外耳炎」、「C-反応性蛋白増加」、「好中球数減少」、「白血球数減少」、「高血糖」、「筋骨格痛」、「味覚異常」、「咽頭の炎症」及び「喉頭の炎症」であった。

PSFU 期間中に新たに発現が認められたのは、安全性評価が可能であった全 7 例で 19 件であった。いずれの有害事象も治験薬・治験機器との因果関係は否定できると判定され、BNCT 施行との因果関係が否定できないと判定された 1 例 2 件（「伝音難聴」及び「味覚異常」）以外は、BNCT との因果関係は否定できると判定された。

表 2.7.6- 17 有害事象の SOC・PT 別発現頻度_Post Study Follow-up 期間_JHN001 試験 (1/2)

MedDRA/J Version 18.1 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq			12 Gy-Eq		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	4			3		
全体	4	100.0	36	3	100.0	21
耳および迷路障害	1	25.0	1	1	33.3	1
伝音難聴	0	0.0	0	1	33.3	1
回転性めまい	1	25.0	1	0	0.0	0
眼障害	2	50.0	2	1	33.3	2
結膜出血	0	0.0	0	1	33.3	2
流涙増加	2	50.0	2	0	0.0	0
胃腸障害	3	75.0	6	3	100.0	4
便秘	1	25.0	1	0	0.0	0
齲歯	1	25.0	1	0	0.0	0
口内乾燥	1	25.0	1	1	33.3	1
胃食道逆流性疾患	1	25.0	1	0	0.0	0
悪心	2	50.0	2	1	33.3	1
口内炎	0	0.0	0	2	66.7	2
一般・全身障害および投与部位の状態	4	100.0	4	0	0.0	0
インフルエンザ様疾患	1	25.0	1	0	0.0	0
倦怠感	1	25.0	1	0	0.0	0
疼痛	2	50.0	2	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	2	50.0	2	1	33.3	1
膀胱炎	1	25.0	1	0	0.0	0
外耳炎	0	0.0	0	1	33.3	1
皮膚感染	1	25.0	1	0	0.0	0
臨床検査	3	75.0	5	2	66.7	3
血中プロラクチン異常	2	50.0	2	0	0.0	0
C-反応性蛋白増加	2	50.0	2	1	33.3	1
好中球数減少	0	0.0	0	1	33.3	1
体重減少	1	25.0	1	0	0.0	0
白血球数減少	0	0.0	0	1	33.3	1
代謝および栄養障害	2	50.0	3	1	33.3	1
高血糖	2	50.0	2	0	0.0	0
高トリグリセリド血症	1	25.0	1	1	33.3	1
筋骨格系および結合組織障害	1	25.0	1	1	33.3	2
筋骨格痛	1	25.0	1	0	0.0	0
顎関節症候群	0	0.0	0	1	33.3	1
筋骨格硬直	0	0.0	0	1	33.3	1

表 2.7.6- 17 有害事象の SOC・PT 別発現頻度_Post Study Follow-up 期間_JHN001 試験 (2/2)

MedDRA/J Version 18.1 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq			12 Gy-Eq		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	4			3		
全体	4	100.0	36	3	100.0	21
神経系障害	1	25.0	1	1	33.3	3
味覚異常	0	0.0	0	1	33.3	1
頭痛	0	0.0	0	1	33.3	2
過眠症	1	25.0	1	0	0.0	0
腎および尿路障害	2	50.0	2	0	0.0	0
血尿	1	25.0	1	0	0.0	0
神経因性膀胱	1	25.0	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	50.0	4	3	100.0	3
誤嚥	1	25.0	1	0	0.0	0
咳嗽	1	25.0	1	0	0.0	0
鼻出血	1	25.0	1	0	0.0	0
肺腫瘍	0	0.0	0	1	33.3	1
咽頭の炎症	0	0.0	0	1	33.3	1
喉頭の炎症	0	0.0	0	1	33.3	1
気管の炎症	1	25.0	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	3	75.0	3	1	33.3	1
脱毛症	3	75.0	3	1	33.3	1
血管障害	2	50.0	2	0	0.0	0
高血圧	2	50.0	2	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.18.1)

(5.3.3.2-2 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 12.2-2 を再掲)

表 2.7.6- 18 有害事象の治験機器との因果関係別発現頻度_Post Study Follow-up 期間_JHN001 試験 (1/2)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	4									3								
全体	3	75.0	3	1	25.0	33	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	21	0	0.0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
伝音難聴	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
回転性めまい	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
結膜出血	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
流涙増加	0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	0	3	75.0	6	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	4	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
齲歯	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内乾燥	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	2	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	4	100.0	4	0	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	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疼痛	0	0.0	0	2	50.0	2	0	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	0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
皮膚感染	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	0	0.0	0	3	75.0	5	0	0.0	0	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0
血中プロラクチン異常	0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
C-反応性蛋白増加	0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
好中球数減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
体重減少	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0

表 2.7.6- 18 有害事象の治験機器との因果関係別発現頻度_Post Study Follow-up 期間_JHN001 試験 (2/2)

MedDRA/J Version 18.1		10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
因果関係		関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
器官別大分類		発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
基本語																			
解析対象例数		4									3								
全体		3	75.0	3	1	25.0	33	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	21	0	0.0	0
代謝および栄養障害		0	0.0	0	2	50.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
高血糖		0	0.0	0	2	50.0	2	0	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		0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害		1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
筋骨格痛		1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顎関節症候群		0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
筋骨格硬直		0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
神経系障害		0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	3	0	0.0	0
味覚異常		0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
頭痛		0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
過眠症		0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害		0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血尿		0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経因性膀胱		0	0.0	0	1	25.0	1	0	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	2	50.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	3	100.0	3	0	0.0	0
誤嚥		0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咳嗽		0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血		0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肺腫瘍		0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
咽頭の炎症		0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
喉頭の炎症		0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
気管の炎症		0	0.0	0	1	25.0	1	0	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		2	50.0	2	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
脱毛症		2	50.0	2	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
血管障害		0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
高血圧		0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.18.1)

(5.3.3.2-2 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 12.2-7 を再掲)

表 2.7.6- 19 有害事象の BNCT との因果関係別発現頻度_ Post Study Follow-up 期間_JHN001 試験 (1/2)

MedDRA/J Version 18.1 因果関係 器官別大分類 基本語	10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
	関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	4									3								
全体	4	100.0	9	0	0.0	27	0	0.0	0	3	100.0	11	0	0.0	10	0	0.0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
伝音難聴	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
回転性めまい	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
結膜出血	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
流涙増加	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	1	25.0	1	2	50.0	5	0	0.0	0	2	66.7	2	1	33.3	2	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
齲歯	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内乾燥	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	1	33.3	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	25.0	1	3	75.0	3	0	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	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疼痛	1	25.0	1	1	25.0	1	0	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	0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚感染	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	0	0.0	0	3	75.0	5	0	0.0	0	2	66.7	3	0	0.0	0	0	0.0	0
血中プロラクチン異常	0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
C-反応性蛋白増加	0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
体重減少	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.6- 19 有害事象の BNCT との因果関係別発現頻度_ Post Study Follow-up 期間_JHN001 試験 (2/2)

MedDRA/J Version 18.1		10 Gy-Eq									12 Gy-Eq								
因果関係		関連あり			関連なし			不明			関連あり			関連なし			不明		
器官別大分類		発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
基本語																			
解析対象例数		4									3								
全体		4	100.0	9	0	0.0	27	0	0.0	0	3	100.0	11	0	0.0	10	0	0.0	0
代謝および栄養障害		1	25.0	1	1	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
	高血糖	1	25.0	1	1	25.0	1	0	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	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害		1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
	筋骨格痛	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	顎関節症候群	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
	筋骨格硬直	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
神経系障害		0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	2	0	0.0	0
	味覚異常	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	頭痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	2	0	0.0	0
	過眠症	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害		0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	血尿	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	神経因性膀胱	0	0.0	0	1	25.0	1	0	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	2	50.0	4	0	0.0	0	2	66.7	2	1	33.3	1	0	0.0	0
	誤嚥	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	咳嗽	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	鼻出血	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	肺腫瘍	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0
	咽頭の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	喉頭の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	気管の炎症	0	0.0	0	1	25.0	1	0	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		3	75.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	脱毛症	3	75.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害		0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	高血圧	0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.18.1)

(5.3.3.2-2 WW2P2040E001/SPM-011-JHN001 試験 表 12.2-8 を再掲)

b) 死亡

PSFU 期間に有害事象による死亡例は認められなかった。

c) その他の重篤な有害事象

PSFU 期間にその他の重篤な有害事象は認められなかった。

d) 他の重要な有害事象

PSFU 期間に治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

e) 眼科的検査

PSFU 期間に臨床的意義がある所見は認められなかった。

2.7.6.3 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験（第Ⅱ相）（JHN002 試験）

治験総括報告書（資料 5.3.5.2-1）の概要を以下に示した。

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概要及び試験のスケジュールを表 2.7.6-20 及び表 2.7.6-23 に示した。

表 2.7.6-20 試験方法の概要（JHN002 試験）

項目	内容
治験の標題／ 試験番号	切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者又は切除不能な頭頸部非扁平上皮癌患者を対象とした SPM-011・BNCT 治療システム（BNCT30）による第Ⅱ相臨床試験/ WW2P2040E004/SPM-011-JHN002
治験の目的	切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者又は切除不能な頭頸部非扁平上皮癌患者を対象に、SPM-011 と BNCT30 を用いたホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の有効性及び安全性を評価すること
開発の フェーズ	第Ⅱ相
治験期間	2016年6月■日～■年■月■日
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・デザイン：多施設共同・オープンラベル試験 ・比較対照：設定なし ・試験方法 <p>SPM-011 を 200 mg/kg/h（ボロファラン (¹⁰B）として）の投与速度で 2 時間点滴静注後、100 mg/kg/h に減速投与した。減速投与中に BNCT30 による中性子照射を施行し、照射終了と同時に SPM-011 の投与を終了した。中性子照射時間は、本治験で規定された生物学的エックス線等価線量を得るため SPM-011 200 mg/kg/h の 2 時間投与直後の全血ホウ素濃度をもとにして治療計画システムにより決定した。BNCT 施行は 1 回とした。治験期間はスクリーニングから BNCT 施行 2 年後までとし、BNCT 施行後 90 日間を後観察期間、後観察期間終了後、BNCT 施行から 2 年後までの期間を追跡調査期間とした。</p>
被験者数	計画時：21 例 解析時：21 例
対象	<p>切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者又は切除不能な頭頸部非扁平上皮癌患者</p> <p>主な選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) KPS が 60%以上の患者 (2) 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 <ol style="list-style-type: none"> 1) 局所再発扁平上皮癌 <ol style="list-style-type: none"> a) 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 <ol style="list-style-type: none"> i) 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 ii) 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 iii) 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 iv) 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 b) 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 <ol style="list-style-type: none"> i) 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 ii) 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 <ol style="list-style-type: none"> i) 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 (3) 対象病変部位に少なくとも 1 か所以上の RECIST（version 1.1）に基づく測定可能病変を有する患者

項目	内容
	<p>(4) 前放射線治療の条件が以下のいずれかを満たす患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 局所再発扁平上皮癌 <ol style="list-style-type: none"> a) 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 b) 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 <ol style="list-style-type: none"> a) 前放射線治療歴がない患者 b) 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 <p>(5) 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</p> <p>(6) 治験責任（分担）医師により、BNCT 施行後 90 日以上生存が期待できると判断される患者</p> <p>主な除外基準</p> <p><一次登録時の除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 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。ただし、治療により治癒と判断される上皮内癌及び皮膚癌は無病期間が 5 年以内であっても活動性とはみなさない (2) 遠隔転移病変を有する患者 (3) 全身的治疗を要する活動性の感染症を有する患者 (4) 重篤な合併症がある患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) コントロール不良の糖尿病 2) コントロール不良の高血圧 3) 慢性肺疾患（閉塞性肺炎、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫等） 4) 腎疾患（慢性腎不全、急性腎不全、ネフローゼ症候群等） 5) 心疾患（NYHA 心機能分類の Class III 又は IV） 6) その他重篤な合併症 (5) フェニルケトン尿症の患者 (6) 遺伝性果糖不耐症の患者 (7) 同意取得時に、対象病変部位に Grade 3（CTCAE v4.0）以上の症状が認められる患者 (8) 同意取得時に、Grade 3（CTCAE v4.0）以上の白内障症状が認められる患者 (9) 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 (10) 齶蝕が判明し、同意取得時点で口腔外科医師（又は、歯科医師）により治療完了と判断されていない患者 <p><最終登録時（BNCT 施行前）の除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 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
評価基準	<p>評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 主要評価項目 腫瘍縮小効果（奏効率） (2) 副次評価項目（有効性評価項目） <ol style="list-style-type: none"> 1) 奏効期間 2) 病勢コントロール率 3) 完全奏効率 4) 総合評価 5) 全生存期間 6) フッ素 [¹⁸F] を標識したフルオロデオキシグルコース（¹⁸F-FDG）の集積 (3) 副次評価項目（安全性評価項目） <ol style="list-style-type: none"> 1) 有害事象 2) 臨床検査

項目	内容										
併用禁止薬 及び 併用禁止療法	<p>(4) 探索的評価項目 腫瘍マーカーの増減</p> <p>併用禁止薬及び併用禁止療法を表 2.7.6-21 に示した。 なお、照射野外に病変が認められる場合、BNCT の有効性及び安全性評価に影響を与えないと判断される外科的措置等の併用を許容した。</p> <p>表 2.7.6-21 併用禁止薬及び併用禁止療法</p> <table border="1" data-bbox="405 488 1366 698"> <thead> <tr> <th data-bbox="405 488 759 517">種類</th> <th data-bbox="759 488 1099 517">薬剤名等 (例示)</th> <th data-bbox="1099 488 1366 517">禁止期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="405 517 759 573">(1) 抗腫瘍効果を有する治療</td> <td data-bbox="759 517 1099 573">シスプラチン、セツキシマブ、放射線治療、温熱療法等</td> <td data-bbox="1099 517 1366 698" rowspan="3">同意取得後から、本試験の中止まで、又は後観察期間終了後かつ PD が確認されるまで</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 573 759 629">(2) 原疾患 (評価対象病変部位) に対する局所治療</td> <td data-bbox="759 573 1099 629">外科的治療、放射線治療、温熱療法等</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 629 759 698">(3) 他の治験薬</td> <td data-bbox="759 629 1099 698">抗腫瘍効果を有する未承認薬等</td> </tr> </tbody> </table>	種類	薬剤名等 (例示)	禁止期間	(1) 抗腫瘍効果を有する治療	シスプラチン、セツキシマブ、放射線治療、温熱療法等	同意取得後から、本試験の中止まで、又は後観察期間終了後かつ PD が確認されるまで	(2) 原疾患 (評価対象病変部位) に対する局所治療	外科的治療、放射線治療、温熱療法等	(3) 他の治験薬	抗腫瘍効果を有する未承認薬等
種類	薬剤名等 (例示)	禁止期間									
(1) 抗腫瘍効果を有する治療	シスプラチン、セツキシマブ、放射線治療、温熱療法等	同意取得後から、本試験の中止まで、又は後観察期間終了後かつ PD が確認されるまで									
(2) 原疾患 (評価対象病変部位) に対する局所治療	外科的治療、放射線治療、温熱療法等										
(3) 他の治験薬	抗腫瘍効果を有する未承認薬等										
統計手法	<p>(1) 解析対象集団 重大な GCP 違反症例 (同意取得違反、契約違反、治験審査委員会未審議) は、すべての解析対照集団から除外することとした。</p> <p>1) 有効性解析対象集団 FAS による解析を主解析とした。PPS による解析は補完的に実施し、結果の頑健性を確認することを目的とした。PPS による解析は、主要評価項目を中心に解析することとした。</p> <p>a) FAS : 本試験に登録された被験者集団から、頭頸部癌でない被験者及び BNCT が施行されていない被験者を除いた集団とした。</p> <p>b) PPS : FAS から、重大な治験実施計画書違反 (選択基準違反、除外基準違反、治験薬投与規定に係る重大な違反、BNCT 施行を中断し計画線量まで照射できなかった場合、主要評価変数について治療開始以降データがない、併用薬及び併用療法に係る重大な規定違反) のあった被験者を除いた集団とした。</p> <p>2) 安全性解析対象集団 本試験に登録された被験者集団から、BNCT が施行されていない被験者、治療開始後の安全性データがない被験者を除いた集団とした。</p> <p>(2) 主要評価項目 腫瘍縮小効果 (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。</p> <p>< 標的病変の評価 RECIST (version 1.1) > ベースライン評価において 2 個以上の測定可能病変を認める場合、すべての浸潤臓器を代表する、合計が最大 5 個 (各臓器につき最大 2 病変) までの病変を標的病変として選択する (JHN002 試験では活動性の重複がんを有する患者は除外されるため、事実上最大 2 病変となる)。標的病変は、病変のサイズ (最大径が測定可能な病変) に基づいて選択される。リンパ節は CT での短径が 15 mm 以上であるものであり、短径のみをベースライン評価の径の和に加える。</p> <p>CR : すべての標的病変の消失。標的病変として選択したすべてのリンパ節病変は、短径で 10 mm 未満に縮小しなくてはならない。</p> <p>PR : ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少。</p> <p>PD : 経過中の最小の径和 (ベースライン径和が経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする) に比して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ径和が絶対値でも 5 mm 以上増加。</p> <p>SD : 経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない。</p> <p>(3) 副次評価項目 (有効性評価項目) 1) 奏効期間 奏効期間は、CR 又は PR (最初に記録された方) の測定基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した。</p>										

項目	内容																																								
	<p>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) を用いて評価した。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した。</p> <p>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) を用いて評価した。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した。</p> <p>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った。 RECIST ガイドライン (version 1.1) の総合評価基準を表 2.7.6-22 に示した。</p> <p>表 2.7.6-22 RECIST ガイドライン (version 1.1) の総合評価基準</p> <table border="1" data-bbox="459 752 1311 1151"> <thead> <tr> <th>標的病変</th> <th>非標的病変</th> <th>新病変</th> <th>総合効果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>CR</td> <td>なし</td> <td>CR</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>Non-CR/Non-PD</td> <td>なし</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>評価なし</td> <td>なし</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>Non-PD or 評価の欠損あり</td> <td>なし</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>Non-PD or 評価の欠損あり</td> <td>なし</td> <td>SD</td> </tr> <tr> <td>評価の欠損あり</td> <td>Non-PD</td> <td>なし</td> <td>NE</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>問わない</td> <td>あり or なし</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>問わない</td> <td>PD</td> <td>あり or なし</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>問わない</td> <td>問わない</td> <td>あり</td> <td>PD</td> </tr> </tbody> </table> <p>5) 全生存期間 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した。なお、追跡調査終了日で観察打ち切りとした。Kaplan-Meier 法により生存分析を行った。</p> <p>6) ¹⁸F-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 ¹⁸F-FDG 集積 (SUL) の変化を、PERCIST (version 1.0) により評価した。</p> <p>(4) 副次評価項目 (安全性評価項目)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 有害事象 治療期間及び後観察期間における発現状況 2) 臨床検査 測定値の経時的な推移 (5) 探索的評価項目 BNCT 施行日から 90 日以内の腫瘍マーカー測定値の経時的な増減について、腫瘍マーカーの測定を実施した被験者ごとに検討した。 	標的病変	非標的病変	新病変	総合効果	CR	CR	なし	CR	CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR	CR	評価なし	なし	PR	PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR	SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD	評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE	PD	問わない	あり or なし	PD	問わない	PD	あり or なし	PD	問わない	問わない	あり	PD
標的病変	非標的病変	新病変	総合効果																																						
CR	CR	なし	CR																																						
CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR																																						
CR	評価なし	なし	PR																																						
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR																																						
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD																																						
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE																																						
PD	問わない	あり or なし	PD																																						
問わない	PD	あり or なし	PD																																						
問わない	問わない	あり	PD																																						

表 2.7.6- 23 治験のスケジュール (JHN002 試験)

項目	時期 同意取得時	治療開始前	治療期間				後観察期間					追跡調査期間
		スクリーニング Day -21~ Day -1	BNCT 施行日 Day 0				Day 7 (Day 6~8)	Day 14 (Day 11~17)	Day 30 (Day 27~33)	Day 60 (Day 53~67)	Day 90 (Day 90~104) 又は Day 90 までの 治験中止時	Day 630 まで、90 日ごと に経過観察 (規定来院日±14 日) 最終は Day 730 (Day730~744)
			開始前	1 時間後	2 時間後	BNCT 終了時						
同意取得	○											
被験者背景因子調査		○										
選択・除外基準の確認		○										
一次登録		○										
治療計画用 CT 検査		○										
CR 撮影 (照射位置固定) ¹⁾			←→									
最終登録		○										
治験薬投与			←→									
BNCT 施行 ²⁾					←→							
医師による診察		○	○			○	○	○	○	○		
KPS		○				○	○	○	○	○	○ ⁵⁾	
身長・体重測定 ³⁾		○	○			○	○	○	○	○		
バイタルサイン		○	○			○	○	○	○	○		
血液・血液生化学的検査		○				○	○	○	○	○		
尿検査		○				○	○	○	○	○		
凝固系検査		○				○	○	○	○	○		
プロラクチン検査		○				○	○	○	○	○		
腫瘍マーカー測定 ⁴⁾		○						○	○	○		
妊娠検査		○										
胸部 X 線検査		○										
標準 12 誘導心電図検査		○						○		○		
眼科的検査・聴力検査		○						○		○		
CT/MRI 検査		○						○	○	○	○ ⁵⁾	
FDG-PET/CT 検査		○								○		
照射部位の皮膚観察		○				○	○	○	○	○		
照射部位の粘膜観察		○				○	○	○	○	○		
全血中ホウ素濃度測定			○	○	○	○						
併用薬 / 併用療法			←→									
生存確認 ⁶⁾			←→									←→
有害事象			←→									←→ ^{5) 7)}
不具合 (治験機器) ⁸⁾			←→									

1) 可能な場合は実施する。 2) 治験薬投与 2 時間後以降、最長 60 分間 3) 身長は、スクリーニング時及び Day 90 (又は Day 90 までの中止時) のみ測定する。 4) 治験責任医師が合意した施設のみ実施。項目は治験責任 (分担) 医師が決定する。治験期間を通じて同じ項目を測定する。適切な腫瘍マーカーが存在しない場合は測定しないこともできる。 5) 再発/転移又は PD を認めるまで実施。 6) 再発/転移又は PD 後も可能な限り実施。 7) 因果関係が否定できない重篤な有害事象の確認を行う。 8) 被験者ごとの BNCT 施行では、照射ごとに行う事前の治験機器品質保証 (QA) から BNCT 施行工程完了までの治験機器の不具合を調査する。その他、被験者ごとの BNCT 施行に係ることのない治験機器の定期点検や偶発的な事象等による不具合が認められた場合は、適宜調査する。

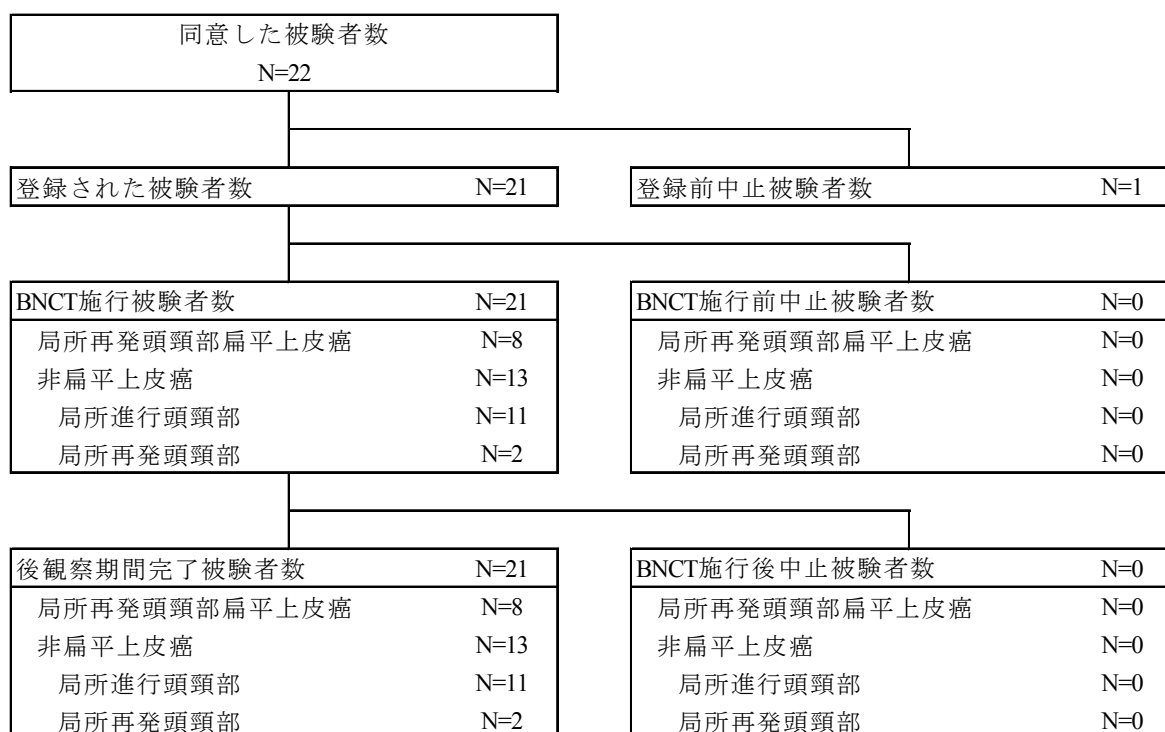
2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

JHN002 試験では BNCT 施行後 90 日間の後観察期間での評価と、BNCT 施行後最大 2 年間の追跡調査期間での評価を行った。

後観察期間の被験者の内訳を図 2.7.6-4 に示した。22 名の患者から同意を得たが登録前に 1 例が中止となり、21 例の被験者に BNCT を施行した。21 例のうち、8 例が局所再発頭頸部扁平上皮癌、13 例が非扁平上皮癌（11 例が局所進行頭頸部、2 例が局所再発頭頸部）と診断された被験者であった。後観察期間で中止した被験者はおらず、BNCT を施行した 21 例すべての被験者が後観察期間を完了し、追跡調査期間に移行した。

図 2.7.6-4 被験者の内訳_後観察期間（BNCT 施行後 90 日間）_JHN002 試験



(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 図 10.1-1 を再掲)

2.7.6.3.2.2 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を図 2.7.6-5 に示した。登録された被験者に選択基準に合致しない被験者はおらず、また、除外基準に抵触する被験者もいなかったことから、登録被験者 21 例全例を FAS 及び安全性解析対象集団に採用した。治験機器の照射逸脱があった 1 例を除き、20 例を PPS に採用した。

図 2.7.6- 5 解析対象集団の内訳_JHN002 試験

登録された被験者数 N=21					
安全性解析対象集団					
合計		局所再発頭頸部 扁平上皮癌		非扁平上皮癌	
				局所進行頭頸部	局所再発頭頸部
採用被験者数	N=21	採用被験者数	N=8	採用被験者数	N=11
不採用被験者数	N=0	不採用被験者数	N=0	不採用被験者数	N=0
				採用被験者数	N=2
				不採用被験者数	N=0
				採用被験者数 N=13	
				不採用被験者数 N=0	
FAS					
合計		局所再発頭頸部 扁平上皮癌		非扁平上皮癌	
				局所進行頭頸部	局所再発頭頸部
採用被験者数	N=21	採用被験者数	N=8	採用被験者数	N=11
不採用被験者数	N=0	不採用被験者数	N=0	不採用被験者数	N=0
				採用被験者数	N=2
				不採用被験者数	N=0
				採用被験者数 N=13	
				不採用被験者数 N=0	
PPS					
合計		局所再発頭頸部 扁平上皮癌		非扁平上皮癌	
				局所進行頭頸部	局所再発頭頸部
採用被験者数	N=20	採用被験者数	N=8	採用被験者数	N=10
不採用被験者数	N=1	不採用被験者数	N=0	不採用被験者数	N=1
				採用被験者数	N=2
				不採用被験者数	N=0
				採用被験者数 N=12	
				不採用被験者数 N=1	

(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 図 11.1-1 を再掲)

2.7.6.3.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6- 24 に示した。

FAS 21 例の人口統計学的及び他の基準値の特性は、年齢 [中央値 (最小値～最大値)、以下同様] が 62.0 (32～78) 歳、身長が 163.70 (143.4～173.9) cm、体重が 55.00 (40.6～70.5) kg、BMI が 21.27 (17.2～27.4) kg/m²、性別は男性 10 例及び女性 11 例であった。

原疾患の診断方法(重複集計)は、病理組織診断が 17 例(81.0%)、FDG-PET/CT が 12 例(57.1%)、CT 検査が 12 例 (57.1%)、MRI 検査が 10 例 (47.6%) 及び超音波検査が 3 例 (14.3%) であった。臨床病期 (Stage 分類) は IVA 期が 9 例 (42.9%)、I 期及び II 期がそれぞれ 3 例 (14.3%)、III 期が 2 例 (9.5%)、IVB 期が 1 例 (4.8%) 及び不明が 3 例 (14.3%) であった。T 分類は T4a が 8 例 (38.1%)、T1 が 4 例 (19.0%)、T2 が 3 例 (14.3 例)、T3 が 2 例 (9.5%) 及び T4b が 1 例 (4.8%) であり、3 例は分類評価されなかった。分類評価されなかった 3 例のうち、2 例は治療済みの原発部位と局所再発部位が完全一致しないために分類不能とされ、1 例は原発部位が左外耳道であり、取扱い規約第 5 版に外耳道分類が規定されていない (AJCC 分類としては T4 であった) ことから分類不能とされた。N 分類は N0 が 17 例 (81.0%)、N2b が 2 例 (9.5%)、N1 及び N2a がそれぞれ 1 例 (4.8%) であった。M 分類は全 21 例が M0 であった。原疾患の治療歴は、手術及び化学療法はいずれも 7 例 (33.3%) があり、放射線治療は 8 例 (38.1%) があり、放射線治療+化学療法は 5 例 (23.8%) であり、免疫療法は全 21 例がなく、その他の治療を受けた被験者はいなかった。放射線治療歴のある 8 例では、放射線量の中央値 (最小値～最大値) は 65.50 (59.4～76.0) Gy

であった。既往歴は 8 例 (38.1%) であり、合併症は 20 例 (95.2%) にあった。KPS は 100% が 12 例 (57.1%)、90% が 8 例 (38.1%) 及び 80% が 1 例 (4.8%) であった。

表 2.7.6- 24 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) _JHN002 試験 (1/3)

項目		局所再発頭頸部		非扁平上皮癌		小計
		合計	扁平上皮癌	局所進行頭頸部	局所再発頭頸部	
		21	8	11	2	13
年齢 (同意取得時: 歳)	被験者数	21	8	11	2	13
	平均値	59.7	56.6	62.7	55.0	61.5
	標準偏差	14.9	15.2	16.2	2.8	15.1
	最小値	32	37	32	53	32
	中央値	62.0	52.5	65.0	55.0	63.0
	最大値	78	75	78	57	78
	20-29	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	30-39	3 (14.3)	1 (12.5)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (15.4)
40-49	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
50-59	6 (28.6)	3 (37.5)	1 (9.1)	2 (100.0)	3 (23.1)	
60-69	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (23.1)	
70-79	8 (38.1)	3 (37.5)	5 (45.5)	0 (0.0)	5 (38.5)	
身長 (スクリーニング時: cm)	被験者数	21	8	11	2	13
	平均値	160.76	161.71	160.56	158.05	160.18
	標準偏差	9.23	8.53	10.53	7.99	9.93
	最小値	143.4	143.4	145.8	152.4	145.8
	中央値	163.70	165.65	159.90	158.05	159.90
	最大値	173.9	169.2	173.9	163.7	173.9
体重 (スクリーニング時: kg)	被験者数	21	8	11	2	13
	平均値	55.83	52.58	58.10	56.40	57.84
	標準偏差	8.94	8.06	9.50	9.90	9.16
	最小値	40.6	41.9	40.6	49.4	40.6
	中央値	55.00	50.75	59.60	56.40	59.60
	最大値	70.5	67.9	70.5	63.4	70.5
BMI (スクリーニング時: kg/m ²)	被験者数	21	8	11	2	13
	平均値	21.57	20.17	22.43	22.46	22.43
	標準偏差	2.72	3.29	2.11	1.69	1.98
	最小値	17.2	17.2	18.0	21.3	18.0
	中央値	21.27	20.13	23.04	22.46	23.04
	最大値	27.4	27.4	25.2	23.7	25.2
性別	男	10 (47.6)	3 (37.5)	6 (54.5)	1 (50.0)	7 (53.8)
	女	11 (52.4)	5 (62.5)	5 (45.5)	1 (50.0)	6 (46.2)

(): %

表 2.7.6- 24 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) _JHN002 試験 (2/3)

項目		局所再発頭頸部		非扁平上皮癌		小計
		合計	扁平上皮癌	局所進行頭頸部	局所再発頭頸部	
				11	2	
21	8	11	2	13		
原疾患の診断方法 (重複集計)	病理組織診断	17 (81.0)	6 (75.0)	11 (100.0)	0 (0.0)	11 (84.6)
	FDG-PET	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	FDG-PET/CT	12 (57.1)	4 (50.0)	8 (72.7)	0 (0.0)	8 (61.5)
	超音波検査	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
	CT検査	12 (57.1)	4 (50.0)	8 (72.7)	0 (0.0)	8 (61.5)
	MRI検査	10 (47.6)	1 (12.5)	9 (81.8)	0 (0.0)	9 (69.2)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床病期 (Stage分類)	I期	3 (14.3)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (50.0)	3 (23.1)
	II期	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
	III期	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (15.4)
	IVA期	9 (42.9)	5 (62.5)	3 (27.3)	1 (50.0)	4 (30.8)
	IVB期	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	IVC期	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	3 (14.3)	2 (25.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (7.7)
T分類	T0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Tis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	T1	4 (19.0)	1 (12.5)	2 (18.2)	1 (50.0)	3 (23.1)
	T2	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
	T3	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (15.4)
	T4a	8 (38.1)	3 (37.5)	4 (36.4)	1 (50.0)	5 (38.5)
	T4b	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
N分類	N0	17 (81.0)	5 (62.5)	10 (90.9)	2 (100.0)	12 (92.3)
	N1	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (7.7)
	N2a	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	N2b	2 (9.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	N2c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	N3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
M分類	M0	21 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	M1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (手術)	無	14 (66.7)	4 (50.0)	10 (90.9)	0 (0.0)	10 (76.9)
	有	7 (33.3)	4 (50.0)	1 (9.1)	2 (100.0)	3 (23.1)
原疾患の治療歴 (放射線治療) *	無	13 (61.9)	0 (0.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	8 (38.1)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線量 (Gy) **	被験者数	8	8	0	0	0
	平均値	65.30	65.30	N.C.	N.C.	N.C.
	標準偏差	5.72	5.72	N.C.	N.C.	N.C.
	最小値	59.4	59.4	N.C.	N.C.	N.C.
	中央値	65.50	65.50	N.C.	N.C.	N.C.
	最大値	76.0	76.0	N.C.	N.C.	N.C.

(): %

*: 原疾患の治療歴が「放射線治療+化学療法」の場合も含む

**: 原疾患の治療歴 (放射線治療) 有の被験者を対象とする

N.C.: Not calculated

表 2.7.6- 24 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) _JHN002 試験 (3/3)

項目		局所再発頭頸部		非扁平上皮癌		
		合計	扁平上皮癌	局所進行頭頸部	局所再発頭頸部	小計
		21	8	11	2	13
原疾患の治療歴 (化学療法) *	無	14 (66.7)	1 (12.5)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	7 (33.3)	7 (87.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (免疫療法)	無	21 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (放射線治療+化学療法)	無	16 (76.2)	3 (37.5)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	5 (23.8)	5 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の治療歴 (その他)	無	21 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
既往歴	無	13 (61.9)	5 (62.5)	8 (72.7)	0 (0.0)	8 (61.5)
	有	8 (38.1)	3 (37.5)	3 (27.3)	2 (100.0)	5 (38.5)
合併症	無	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (7.7)
	有	20 (95.2)	8 (100.0)	10 (90.9)	2 (100.0)	12 (92.3)
KPS	100%	12 (57.1)	3 (37.5)	7 (63.6)	2 (100.0)	9 (69.2)
	90%	8 (38.1)	4 (50.0)	4 (36.4)	0 (0.0)	4 (30.8)
	80%	1 (4.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	70%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50%以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(): %

*: 原疾患の治療歴が「放射線治療+化学療法」の場合も含む

(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 表 11.2-1 を再掲)

2.7.6.3.2.4 有効性の解析

(1) 主要評価項目

1) 腫瘍縮小効果 (奏効率)

FAS の腫瘍縮小効果の頻度集計を表 2.7.6- 25 に示した。

FAS での奏効率 (両側 95%及び 90%信頼区間) は Day 30 では 42.9% (21.8%~66.0%及び 24.5%~62.8%)、Day 60 では 57.1% (34.0%~78.2%及び 37.2%~75.5%)、Day 90 では 71.4% (47.8%~88.7%及び 51.3%~86.8%) であった。病型別の FAS での奏効率 (両側 95%及び 90%信頼区間) は、扁平上皮癌では Day 30 で 50.0% (15.7%~84.3%及び 19.3%~80.7%)、Day 60 及び Day90 で 75.0% (34.9%~96.8%及び 40.0%~95.4%)、非扁平上皮癌では Day 30 で 38.5% (13.9%~68.4%及び 16.6%~64.5%)、Day60 で 46.2% (19.2%~74.9%及び 22.4%~71.3%)、Day90 で 69.2% (38.6%~90.9%及び 42.7%~88.7%) であった。

表 2.7.6- 25 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 2.7.6- 25 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) 副次評価項目

1) 奏効期間

後観察期間における奏効期間の要約統計量 (FAS) を表 2.7.6-26 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 2.7.6-26 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

後観察期間における病勢コントロール率の要約統計量 (FAS) を表 2.7.6-25 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

後観察期間における完全奏効率の要約統計量 (FAS) を表 2.7.6-25 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

後観察期間における RECIST による総合効果の頻度集計 (FAS) を表 2.7.6-27 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 (扁平上皮癌)

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%)及び4例(30.8%)であった。

表 2.7.6- 27 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■■■年■月■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2.7.6-28に、生存率の累積生存曲線を図2.7.6-6～図2.7.6-9に示した。

a) 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。

b) 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。

c) 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。

d) 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 2.7.6- 28 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)
_JHN002 試験

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: 年 月 日

図 2.7.6- 6 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
_JHN002 試験

データカットオフ日: 年 月 日

全期間 (BNCT施行後730日間) の生存率 (生存率の95%CI) : 87.9 (58.5-97.0)

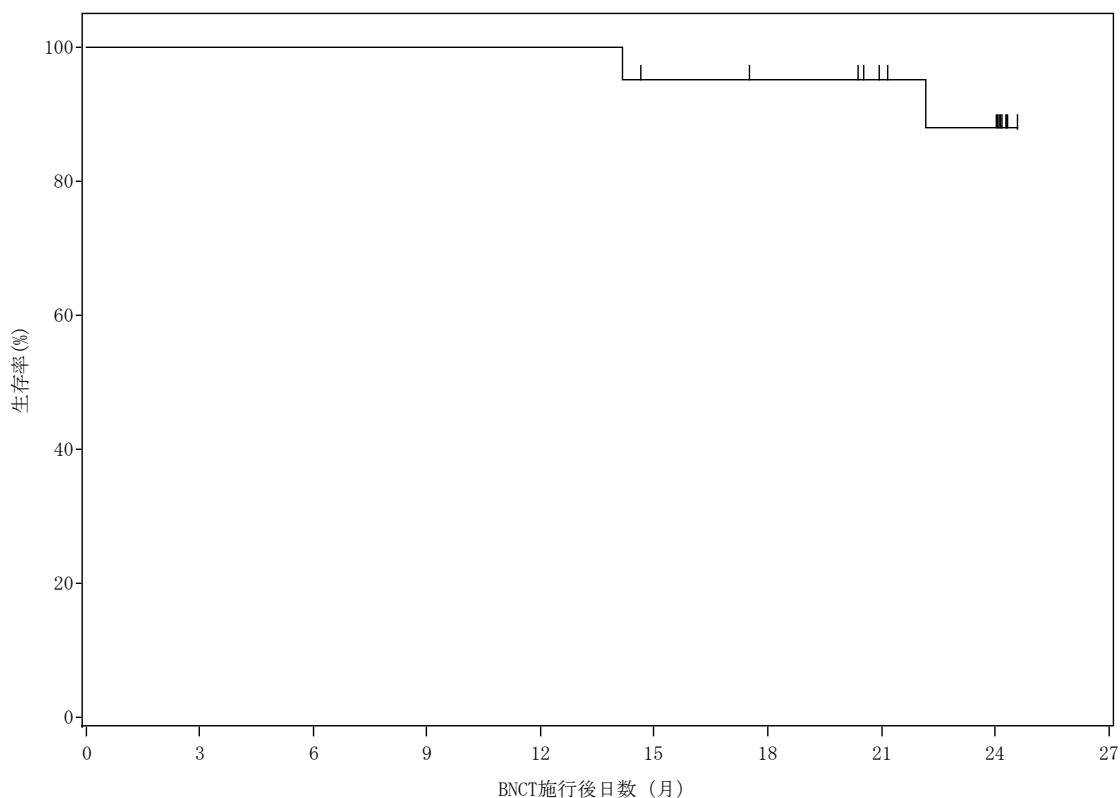


図 2.7.6- 7 切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者における全期間（BNCT 施行後 730 日間）における生存率の累積生存曲線_JHN002 試験

データカットオフ日: ■■■ 年 ■ 月 ■ 日

全期間（BNCT施行後730日間）の生存率（生存率の95%CI）：65.6(15.7-90.9)

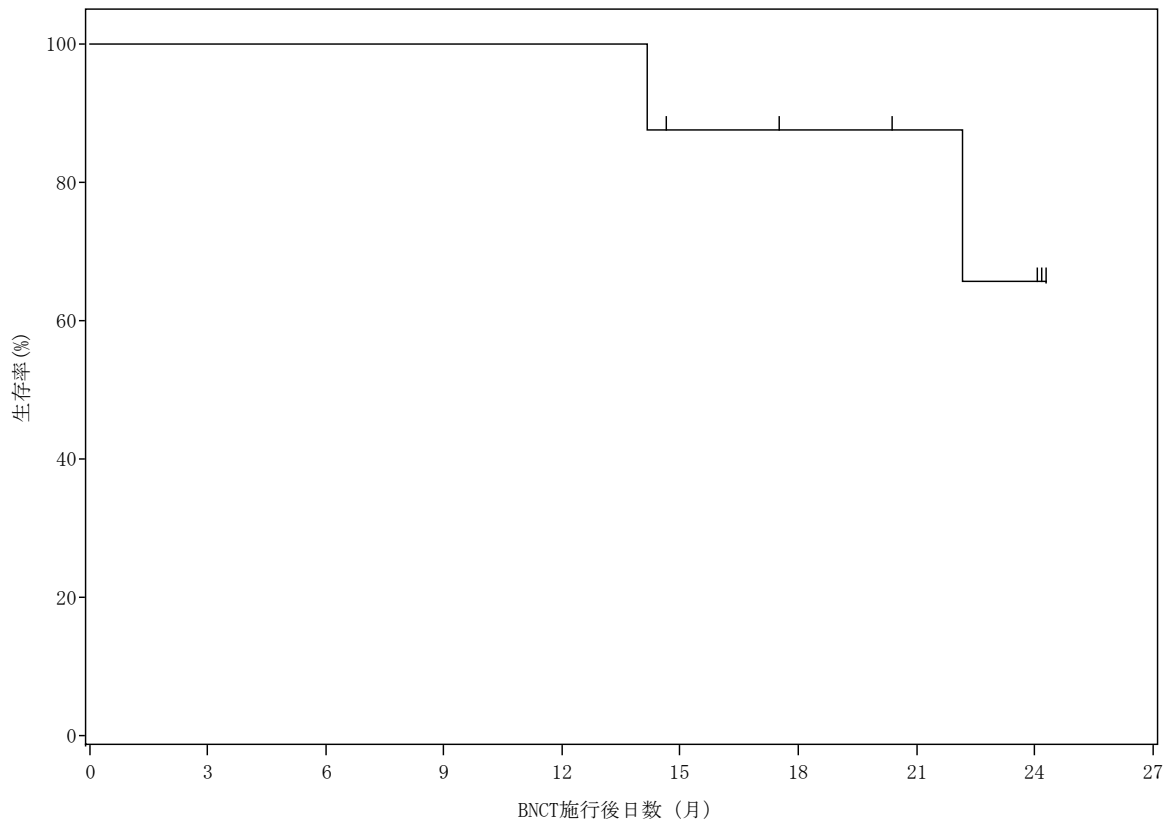


図 2.7.6- 8 切除不能な局所進行の頭頸部非扁平上皮癌患者における全期間（BNCT 施行後 730 日間）における生存率の累積生存曲線_JHN002 試験

データカットオフ日: ■■■年■月■日

全期間（BNCT施行後730日間）の生存率（生存率の95%CI）：100.0(100.0-100.0)

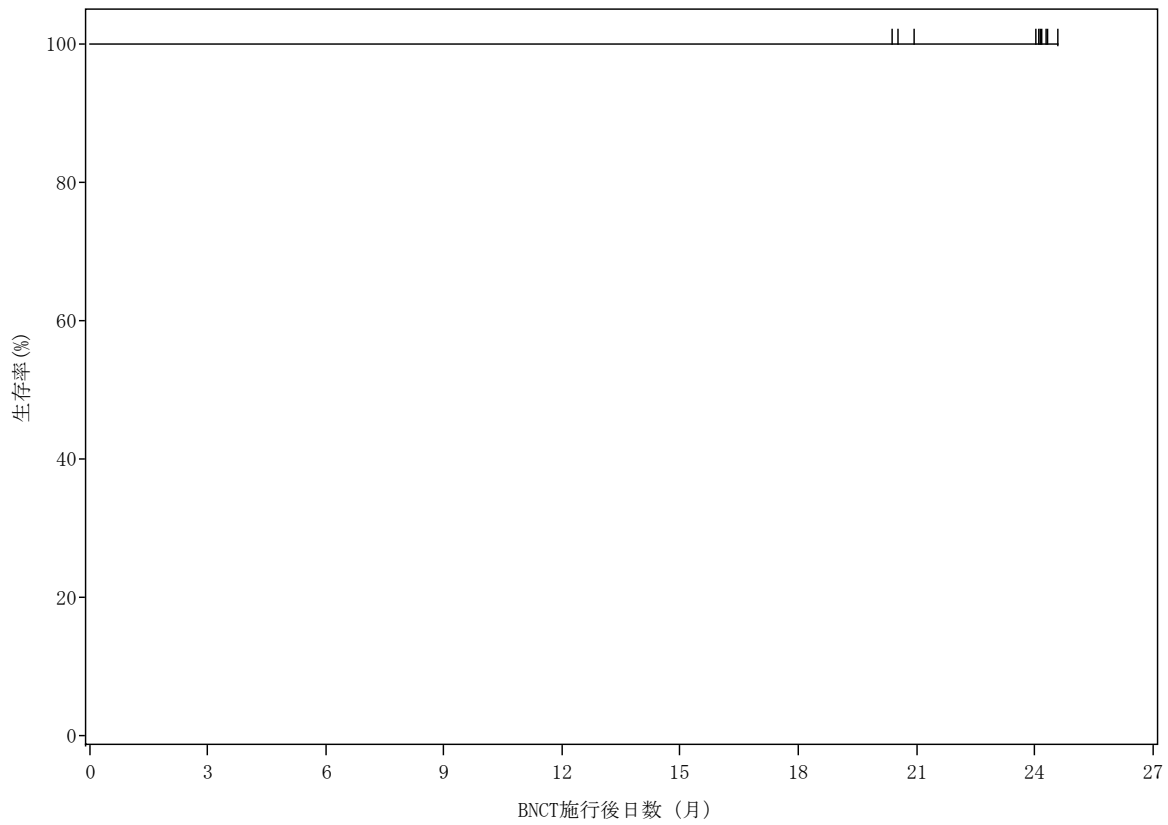
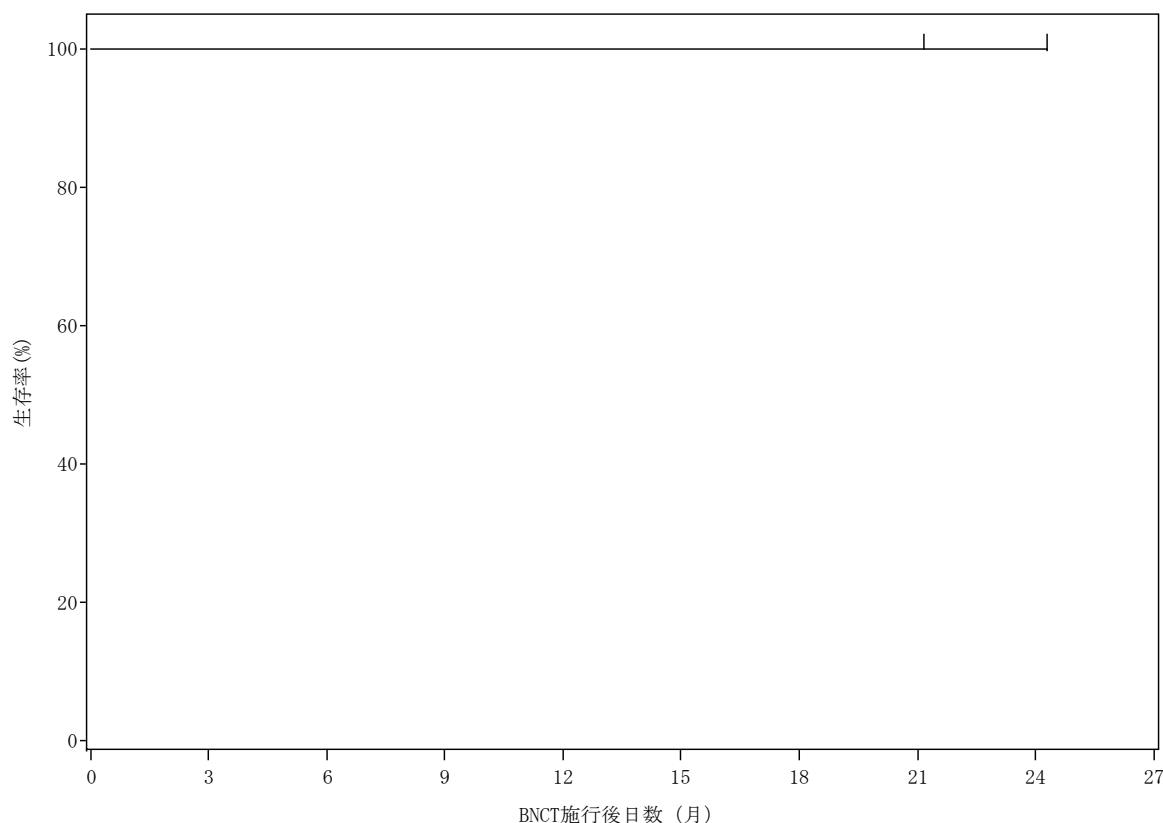


図 2.7.6- 9 切除不能な局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者における全期間（BNCT 施行後 730 日間）における生存率の累積生存曲線_JHN002 試験

データカットオフ日: ■■■ 年 ■ 月 ■ 日

全期間（BNCT施行後730日間）の生存率（生存率の95%CI）：100.0(100.0-100.0)



6) ¹⁸F-FDG の集積

¹⁸F-FDG の集積を指標とした腫瘍縮小効果（PERCIST）の頻度集計を表 2.7.6- 29（FAS）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、¹⁸F-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（いずれも扁平上皮癌）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 2.7.6- 29 ¹⁸F-FDG の集積を指標とした腫瘍縮小効果 (PERCIST) の頻度集計 (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)

2.7.6.3.2.5 安全性評価

(1) 治験薬投与・BNCT が施行された症例数、期間及び用量

治験実施計画書に従い、いずれの被験者にも本剤は 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。照射時間は 60 分以内で、照射終了後、直ちに本剤の投与を終了したが、1 例のみ治験機器の不具合により照射時間が 65 分間 (治験実施計画書からの逸脱) となった (本剤の投与は減速投与開始後 60 分で終了)。なお、本剤投与開始 2 時間後及び中性子照射終了時の全血中ホウ素濃度はいずれの被験者においても 20 ppm を超えていた (本剤投与開始 2 時間後 : 20.1～41.4 ppm、中性子照射終了時 : 21.9～33.8 ppm)。全血中ホウ素濃度の要約統計量を表 2.7.6- 30 に示した。また全血中ホウ素濃度一覧は治験総括報告書 (5.3.5.2-1 付録 16.2.5-3) に示した。

表 2.7.6- 30 全血中ホウ素濃度の要約統計量_JHN002 試験

要約統計量	全血中ホウ素濃度 (ppm)			
	投与 開始前	投与 1時間後	投与 2時間後	照射 終了時
被験者数	21	21	21	21
平均値	0	21.13	32.38	27.38
標準偏差	0	3.320	5.320	3.679
最小値	0	13.6	20.1	21.9
中央値	0	22.20	32.80	28.10
最大値	0	25.2	41.4	33.8
変動係数	N.C.	15.7	16.4	13.4
幾何平均値	N.C.	20.85	31.92	27.14

N.C.: Not calculated

(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 表 14.1-7 を再掲)

(2) 有害事象

1) 全般的安全性

症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J Version 19.0 を用いて読み替えた。

有害事象、BNCT との因果関係別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6- 31 及び表 2.7.6- 32 に示した。また、発現率 10%以上の有害事象の因果関係別発現頻度を表 2.7.6- 33 に、発現率 10%以上で BNCT との因果関係ありの有害事象の重症度別発現頻度を表 2.7.6- 34 に示した。

有害事象は全例で発現し、計 282 件に認められた。副作用は全例で発現し、265 件に認められた。局所再発頭頸部癌の 8 例において、有害事象は 8 例 (100%) 122 件、副作用は 8 例 (100%) 115 件、重篤な副作用は 1 例 (12.5%) 1 件に認められた。頭頸部非扁平上皮癌の 13 例では、有害事象は 13 例 (100%) 160 件、副作用は 13 例 (100%) 150 件に認められ、重篤な有害事象及び重篤な副作用は認められなかった。

BNCT 施行後 90 日間の後観察期間に被験者全 21 例 (内訳 : 局所再発頭頸部扁平上皮癌 8 例、局所進行頭頸部非扁平上皮癌 11 例、局所再発頭頸部非扁平上皮癌 2 例) に発現した有害事象のうち最も頻度が高かったのは「脱毛症」であり、19 例 (90.5%) に発現した。次いで、18 例 (85.7%)

の「アミラーゼ増加」、17例 (81.0%) の「悪心」、15例 (71.4%) の「味覚異常」、14例 (66.7%) の「耳下腺炎」及び「食欲減退」、13例 (61.9%) の「口内炎」、10例 (47.6%) の「嘔吐」、9例 (42.9%) の「倦怠感」、「口渇」及び「放射線皮膚損傷」、7例 (33.3%) の「結膜炎」及び「唾液腺炎」、6例 (28.6%) の「血中プロラクチン異常」及び「血中プロラクチン増加」、5例 (23.8%) の「便秘」、4例 (19.0%) の「蜂巣炎」、「白血球数増加」、「頭痛」、「鼻出血」及び「顔面腫脹」、3例 (14.3%) の「耳痛」、「腹部不快感」、「下痢」、「唾液腺痛」、「外耳炎」、「頸部痛」、「咽頭の炎症」及び「口腔咽頭痛」、2例 (9.5%) の「回転性めまい」、「白内障」、「発熱」、「外耳蜂巣炎」、「口腔カンジダ症」、「中耳炎」、「フィブリンDダイマー増加」、「リンパ球数減少」、「顎痛」、「開口障害」、「顔面不全麻痺」、「排尿困難」、「血尿」及び「しゃっくり」であり、他の有害事象はいずれも1例であった。

治験薬に関する副作用は認められなかった。

治験機器に関する副作用は21例中1例 (4.8%) に認められた「疲労」のみであった。

BNCTに関する副作用は全例で発現し、計264件であった。BNCTに関する副作用のうち、最も頻度が高かったのは「脱毛症」であり、19例 (90.5%) に認められた。次いで、18例 (85.7%) の「アミラーゼ増加」、17例 (81.0%) の「悪心」、15例 (71.4%) の「味覚異常」、14例 (66.7%) の「耳下腺炎」及び「食欲減退」、13例 (61.9%) の「口内炎」、10例 (47.6%) の「嘔吐」、9例 (42.9%) の「倦怠感」、「口渇」及び「放射線皮膚損傷」、7例 (33.3%) の「結膜炎」及び「唾液腺炎」、6例 (28.6%) の「血中プロラクチン異常」及び「血中プロラクチン増加」、4例 (19.0%) の「蜂巣炎」、「鼻出血」及び「顔面腫脹」、3例 (14.3%) の「耳痛」、「腹部不快感」、「唾液腺痛」、「外耳炎」、「白血球数増加」、「頸部痛」、「咽頭の炎症」及び「口腔咽頭痛」、2例 (9.5%) の「白内障」、「便秘」、「発熱」、「外耳蜂巣炎」、「中耳炎」、「フィブリンDダイマー増加」、「リンパ球数減少」、「顎痛」、「開口障害」、「顔面不全麻痺」及び「血尿」であった。

発現率10%以上の有害事象のうち全件の因果関係が関連ありと判定された有害事象は、「脱毛症」の19例 (90.5%)、「アミラーゼ増加」の18例 (85.7%)、「悪心」の17例 (81.0%)、「味覚異常」の15例 (71.4%)、「耳下腺炎」及び「食欲減退」の14例 (66.7%)、「口内炎」の13例 (61.9%)、「嘔吐」の10例 (47.6%)、「倦怠感」、「口渇」及び「放射線皮膚損傷」の9例 (42.9%)、「結膜炎」及び「唾液腺炎」の7例 (33.3%)、「血中プロラクチン異常」及び「血中プロラクチン増加」の6例 (28.6%)、「鼻出血」、「蜂巣炎」及び「顔面腫脹」の4例 (19.0%)、「耳痛」、「腹部不快感」、「唾液腺痛」、「外耳炎」、「頸部痛」、「咽頭の炎症」及び「口腔咽頭痛」の3例 (14.3%)であった。逆に、全件の因果関係が関連なしと判定された有害事象はなかった。発現率10%以上の有害事象のうち因果関係があり、なし共に判定された事象は「便秘」の5例 (23.8%)、「白血球数増加」及び「頭痛」の4例 (19.0%)、「下痢」の3例 (14.3%)であった。

発現率10%以上のBNCTに関する副作用は、Grade5の事象はなく、Grade4が「アミラーゼ増加」、Grade3が「口内炎」、「放射線皮膚損傷」及び「アミラーゼ増加」、Grade2は「悪心」、「脱毛症」、「口内炎」、「結膜炎」、「耳下腺炎」、「食欲減退」、「嘔吐」、「耳痛」、「唾液腺痛」、「蜂巣炎」、「外耳炎」、「唾液腺炎」、「放射線皮膚損傷」、「頸部痛」、「鼻出血」及び「咽頭の炎症」、Grade1は「味覚異常」、「脱毛症」、「倦怠感」、「口渇」、「耳下腺炎」、「食欲減退」、「口内炎」、「放射線皮膚損傷」、「唾液腺炎」、「血中プロラクチン異常」、「血中プロラクチン増加」、「嘔吐」、「顔面腫脹」、

「蜂巣炎」、「鼻出血」、「腹部不快感」、「白血球数増加」、「口腔咽頭痛」、「外耳炎」、「頸部痛」、「咽頭の炎症」、「アミラーゼ増加」、「悪心」及び「結膜炎」であった。

なお、後観察期間終了後に治験薬、治験機器又はBNCTとの因果関係が否定できない死亡に至った又は重篤な有害事象の発現は認められなかった。

表 2.7.6- 31 有害事象のSOC・PT別発現頻度_後観察期間(安全性解析対象集団) _
JHN002 試験 (1/2)

MedDRA/J Version 19.0															
器官別大分類 基本語	合計			局所再発頭頸部 扁平上皮癌			局所進行頭頸部			非扁平上皮癌 局所再発頭頸部			小計		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	21			8			11			2			13		
全体	21	100.0	282	8	100.0	122	11	100.0	136	2	100.0	24	13	100.0	160
血液およびリンパ系障害	2	9.5	2	1	12.5	1	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
鉄欠乏性貧血	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球減少症	1	4.8	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
耳および迷路障害	6	28.6	6	2	25.0	2	3	27.3	3	1	50.0	1	4	30.8	4
耳痛	3	14.3	3	0	0.0	0	2	18.2	2	1	50.0	1	3	23.1	3
回転性めまい	2	9.5	2	1	12.5	1	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
聴力低下	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	5	23.8	6	2	25.0	2	1	9.1	1	2	100.0	3	3	23.1	4
白内障	2	9.5	2	0	0.0	0	1	9.1	1	1	50.0	1	2	15.4	2
眼乾燥	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1	1	7.7	1
眼痛	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1	1	7.7	1
眼瞼浮腫	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
涙器障害	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	21	100.0	56	8	100.0	22	11	100.0	29	2	100.0	5	13	100.0	34
腹部不快感	3	14.3	3	2	25.0	2	0	0.0	0	1	50.0	1	1	7.7	1
便秘	5	23.8	5	2	25.0	2	3	27.3	3	0	0.0	0	3	23.1	3
下痢	3	14.3	3	2	25.0	2	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
悪心	17	81.0	17	5	62.5	5	10	90.9	10	2	100.0	2	12	92.3	12
嘔下痛	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺痛	3	14.3	3	0	0.0	0	3	27.3	3	0	0.0	0	3	23.1	3
口内炎	13	61.9	13	6	75.0	6	5	45.5	5	2	100.0	2	7	53.8	7
顎下腺腫大	1	4.8	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
嘔吐	10	47.6	10	4	50.0	4	6	54.5	6	0	0.0	0	6	46.2	6
一般・全身障害および投与部位の状態	18	85.7	26	8	100.0	14	8	72.7	9	2	100.0	3	10	76.9	12
顔面浮腫	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面痛	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疲労	1	4.8	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
倦怠感	9	42.9	10	5	62.5	5	3	27.3	4	1	50.0	1	4	30.8	5
発熱	2	9.5	2	2	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腫脹	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口渇	9	42.9	9	3	37.5	3	4	36.4	4	2	100.0	2	6	46.2	6
潰瘍	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	19	90.5	43	7	87.5	20	11	100.0	22	1	50.0	1	12	92.3	23
脳膿瘍	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
蜂巣炎	4	19.0	4	3	37.5	3	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
結膜炎	7	33.3	7	4	50.0	4	2	18.2	2	1	50.0	1	3	23.1	3
膀胱炎	1	4.8	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
外耳蜂巣炎	2	9.5	2	2	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔カンジダ症	2	9.5	2	1	12.5	1	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
外耳炎	3	14.3	3	0	0.0	0	3	27.3	3	0	0.0	0	3	23.1	3
中耳炎	2	9.5	2	1	12.5	1	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
耳下腺炎	14	66.7	14	4	50.0	4	10	90.9	10	0	0.0	0	10	76.9	10
唾液腺炎	7	33.3	7	4	50.0	4	3	27.3	3	0	0.0	0	3	23.1	3

表 2.7.6- 31 有害事象の SOC・PT 別発現頻度_後観察期間 (安全性解析対象集団) _
JHN002 試験 (2/2)

MedDRA/J Version 19.0

器官別大分類 基本語	合計			局所再発頭頸部 扁平上皮癌			局所進行頭頸部			非扁平上皮癌			小計		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
	解析対象例数			8			11			2			13		
傷害、中毒および処置合併症	10	47.6	11	5	62.5	6	4	36.4	4	1	50.0	1	5	38.5	5
四肢損傷	1	4.8	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
放射線皮膚損傷	9	42.9	9	5	62.5	5	3	27.3	3	1	50.0	1	4	30.8	4
放射線脱毛症	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	20	95.2	39	7	87.5	14	11	100.0	22	2	100.0	3	13	100.0	25
アミラーゼ増加	18	85.7	18	7	87.5	7	9	81.8	9	2	100.0	2	11	84.6	11
血中フィブリノゲン増加	1	4.8	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
血中プロラクチン異常	6	28.6	6	4	50.0	4	2	18.2	2	0	0.0	0	2	15.4	2
血中プロラクチン増加	6	28.6	6	2	25.0	2	3	27.3	3	1	50.0	1	4	30.8	4
フィブリンDダイマー増加	2	9.5	2	1	12.5	1	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
リンパ球数減少	2	9.5	2	0	0.0	0	2	18.2	2	0	0.0	0	2	15.4	2
白血球数増加	4	19.0	4	0	0.0	0	4	36.4	4	0	0.0	0	4	30.8	4
代謝および栄養障害	14	66.7	14	5	62.5	5	9	81.8	9	0	0.0	0	9	69.2	9
食欲減退	14	66.7	14	5	62.5	5	9	81.8	9	0	0.0	0	9	69.2	9
筋骨格系および結合組織障害	6	28.6	7	4	50.0	5	2	18.2	2	0	0.0	0	2	15.4	2
頸部痛	3	14.3	3	2	25.0	2	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
顎痛	2	9.5	2	2	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
開口障害	2	9.5	2	1	12.5	1	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
神経系障害	18	85.7	23	5	62.5	7	11	100.0	13	2	100.0	3	13	100.0	16
浮動性めまい	1	4.8	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
味覚異常	15	71.4	15	4	50.0	4	9	81.8	9	2	100.0	2	11	84.6	11
頭痛	4	19.0	4	2	25.0	2	2	18.2	2	0	0.0	0	2	15.4	2
嗅覚錯誤	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面不全麻痺	2	9.5	2	0	0.0	0	1	9.1	1	1	50.0	1	2	15.4	2
精神障害	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不眠症	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	2	9.5	4	2	25.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
排尿困難	2	9.5	2	2	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血尿	2	9.5	2	2	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	57.1	18	5	62.5	9	6	54.5	8	1	50.0	1	7	53.8	9
発声障害	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	4	19.0	6	2	25.0	4	2	18.2	2	0	0.0	0	2	15.4	2
しゃっくり	2	9.5	2	0	0.0	0	2	18.2	2	0	0.0	0	2	15.4	2
鼻閉	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1	1	7.7	1
鼻の炎症	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	1	4.8	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
咽頭の炎症	3	14.3	3	1	12.5	1	2	18.2	2	0	0.0	0	2	15.4	2
口腔咽頭痛	3	14.3	3	2	25.0	2	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
皮膚および皮下組織障害	19	90.5	26	6	75.0	10	11	100.0	13	2	100.0	3	13	100.0	16
脱毛症	19	90.5	19	6	75.0	6	11	100.0	11	2	100.0	2	13	100.0	13
皮膚炎	1	4.8	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
薬疹	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
紅斑	1	4.8	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	1	7.7	1
顔面腫脹	4	19.0	4	3	37.5	3	0	0.0	0	1	50.0	1	1	7.7	1

(MedDRA/J Ver.19.0)

(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 表 12.2-2 を再掲)

表 2.7.6- 32 有害事象の BNCT との因果関係別発現頻度_後観察期間 (安全性解析対象集団) _ JHN002 試験 (1/6)

MedDRA/J Version 19.0

因果関係 器官別大分類 基本語	合計						局所再発頭頸部 扁平上皮癌					
	関連あり			関連なし			関連あり			関連なし		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	21						8					
全体	21	100.0	264	0	0.0	18	8	100.0	115	0	0.0	7
血液およびリンパ系障害	2	9.5	2	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
鉄欠乏性貧血	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
リンパ球減少症	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	5	23.8	5	1	4.8	1	2	25.0	2	0	0.0	0
耳痛	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
回転性めまい	1	4.8	1	1	4.8	1	1	12.5	1	0	0.0	0
聴力低下	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
眼障害	5	23.8	6	0	0.0	0	2	25.0	2	0	0.0	0
白内障	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼乾燥	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼痛	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼瞼浮腫	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
涙器障害	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
胃腸障害	20	95.2	51	1	4.8	5	8	100.0	19	0	0.0	3
腹部不快感	3	14.3	3	0	0.0	0	2	25.0	2	0	0.0	0
便秘	2	9.5	2	3	14.3	3	1	12.5	1	1	12.5	1
下痢	1	4.8	1	2	9.5	2	0	0.0	0	2	25.0	2
悪心	17	81.0	17	0	0.0	0	5	62.5	5	0	0.0	0
嚥下痛	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
唾液腺痛	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	13	61.9	13	0	0.0	0	6	75.0	6	0	0.0	0
顎下腺腫大	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	10	47.6	10	0	0.0	0	4	50.0	4	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17	81.0	25	1	4.8	1	8	100.0	14	0	0.0	0
顔面浮腫	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
顔面痛	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
疲労	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	9	42.9	10	0	0.0	0	5	62.5	5	0	0.0	0
発熱	2	9.5	2	0	0.0	0	2	25.0	2	0	0.0	0
腫脹	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
口渇	9	42.9	9	0	0.0	0	3	37.5	3	0	0.0	0
潰瘍	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	19	90.5	42	0	0.0	1	7	87.5	19	0	0.0	1
脳膿瘍	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
蜂巣炎	4	19.0	4	0	0.0	0	3	37.5	3	0	0.0	0
結膜炎	7	33.3	7	0	0.0	0	4	50.0	4	0	0.0	0
膀胱炎	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳蜂巣炎	2	9.5	2	0	0.0	0	2	25.0	2	0	0.0	0
口腔カンジダ症	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1
外耳炎	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
中耳炎	2	9.5	2	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
耳下腺炎	14	66.7	14	0	0.0	0	4	50.0	4	0	0.0	0
唾液腺炎	7	33.3	7	0	0.0	0	4	50.0	4	0	0.0	0

表 2.7.6- 32 有害事象の BNCT との因果関係別発現頻度_後観察期間 (安全性解析対象集団) _
JHN002 試験 (2/6)

MedDRA/J Version 19.0												
因果関係	合計						局所再発頭頸部 扁平上皮癌					
	関連あり			関連なし			関連あり			関連なし		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	21						8					
傷害、中毒および処置合併症	9	42.9	10	1	4.8	1	5	62.5	6	0	0.0	0
四肢損傷	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
放射線皮膚損傷	9	42.9	9	0	0.0	0	5	62.5	5	0	0.0	0
放射線脱毛症	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
臨床検査	20	95.2	38	0	0.0	1	7	87.5	14	0	0.0	0
アミラーゼ増加	18	85.7	18	0	0.0	0	7	87.5	7	0	0.0	0
血中フィブリノゲン増加	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中プロラクチン異常	6	28.6	6	0	0.0	0	4	50.0	4	0	0.0	0
血中プロラクチン増加	6	28.6	6	0	0.0	0	2	25.0	2	0	0.0	0
フィブリンDダイマー増加	2	9.5	2	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
リンパ球数減少	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	3	14.3	3	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	14	66.7	14	0	0.0	0	5	62.5	5	0	0.0	0
食欲減退	14	66.7	14	0	0.0	0	5	62.5	5	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	6	28.6	7	0	0.0	0	4	50.0	5	0	0.0	0
頸部痛	3	14.3	3	0	0.0	0	2	25.0	2	0	0.0	0
顎痛	2	9.5	2	0	0.0	0	2	25.0	2	0	0.0	0
開口障害	2	9.5	2	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
神経系障害	16	76.2	19	2	9.5	4	5	62.5	6	0	0.0	1
浮動性めまい	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
味覚異常	15	71.4	15	0	0.0	0	4	50.0	4	0	0.0	0
頭痛	1	4.8	1	3	14.3	3	1	12.5	1	1	12.5	1
嗅覚錯誤	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
顔面不全麻痺	2	9.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
不眠症	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
腎および尿路障害	2	9.5	3	0	0.0	1	2	25.0	3	0	0.0	1
排尿困難	1	4.8	1	1	4.8	1	1	12.5	1	1	12.5	1
血尿	2	9.5	2	0	0.0	0	2	25.0	2	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	47.6	15	2	9.5	3	4	50.0	8	1	12.5	1
発声障害	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1
鼻出血	4	19.0	6	0	0.0	0	2	25.0	4	0	0.0	0
しゃっくり	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻閉	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻の炎症	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭の炎症	3	14.3	3	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
口腔咽頭痛	3	14.3	3	0	0.0	0	2	25.0	2	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	19	90.5	26	0	0.0	0	6	75.0	10	0	0.0	0
脱毛症	19	90.5	19	0	0.0	0	6	75.0	6	0	0.0	0
皮膚炎	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
薬疹	1	4.8	1	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
紅斑	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面腫脹	4	19.0	4	0	0.0	0	3	37.5	3	0	0.0	0

表 2.7.6- 32 有害事象の BNCT との因果関係別発現頻度_後観察期間 (安全性解析対象集団) _
JHN002 試験 (3/6)

MedDRA/J Version 19.0												
非扁平上皮癌												
因果関係	局所進行頭頸部						局所再発頭頸部					
	関連あり			関連なし			関連あり			関連なし		
器官別大分類	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
基本語												
解析対象例数	11						2					
全体	11	100.0	125	0	0.0	11	2	100.0	24	0	0.0	0
血液およびリンパ系障害	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球減少症	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	2	18.2	2	1	9.1	1	1	50.0	1	0	0.0	0
耳痛	2	18.2	2	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
回転性めまい	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
聴力低下	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	1	9.1	1	0	0.0	0	2	100.0	3	0	0.0	0
白内障	1	9.1	1	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
眼乾燥	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
眼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
眼瞼浮腫	0	0.0	0	0	0.0	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	0	0.0	0
胃腸障害	10	90.9	27	1	9.1	2	2	100.0	5	0	0.0	0
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
便秘	1	9.1	1	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0
下痢	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	10	90.9	10	0	0.0	0	2	100.0	2	0	0.0	0
嚥下痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺痛	3	27.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	5	45.5	5	0	0.0	0	2	100.0	2	0	0.0	0
顎下腺腫大	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	6	54.5	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7	63.6	8	1	9.1	1	2	100.0	3	0	0.0	0
顔面浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疲労	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	3	27.3	4	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
発熱	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口渇	4	36.4	4	0	0.0	0	2	100.0	2	0	0.0	0
潰瘍	0	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	11	100.0	22	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
脳膿瘍	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
蜂巣炎	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜炎	2	18.2	2	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
膀胱炎	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳蜂巣炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔カンジダ症	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	3	27.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
中耳炎	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳下腺炎	10	90.9	10	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺炎	3	27.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.6- 32 有害事象の BNCT との因果関係別発現頻度_後観察期間 (安全性解析対象集団) _ JHN002 試験 (4/6)

MedDRA/J Version 19.0												
非扁平上皮癌												
因果関係	局所進行頭頸部						局所再発頭頸部					
	関連あり			関連なし			関連あり			関連なし		
器官別大分類	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
基本語												
解析対象例数	11						2					
傷害、中毒および処置合併症	3	27.3	3	1	9.1	1	1	50.0	1	0	0.0	0
四肢損傷	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
放射線皮膚損傷	3	27.3	3	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
放射線脱毛症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	11	100.0	21	0	0.0	1	2	100.0	3	0	0.0	0
アミラーゼ増加	9	81.8	9	0	0.0	0	2	100.0	2	0	0.0	0
血中フィブリノゲン増加	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中プロラクチン異常	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中プロラクチン増加	3	27.3	3	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
フィブリンDダイマー増加	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	3	27.3	3	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	9	81.8	9	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	9	81.8	9	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	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頸部痛	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顎痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
開口障害	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	9	81.8	10	2	18.2	3	2	100.0	3	0	0.0	0
浮動性めまい	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
味覚異常	9	81.8	9	0	0.0	0	2	100.0	2	0	0.0	0
頭痛	0	0.0	0	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0
嗅覚錯誤	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面不全麻痺	1	9.1	1	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不眠症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
排尿困難	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血尿	0	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	5	45.5	6	1	9.1	2	1	50.0	1	0	0.0	0
発声障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
しゃっくり	1	9.1	1	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻閉	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
鼻の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭の炎症	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭痛	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	11	100.0	13	0	0.0	0	2	100.0	3	0	0.0	0
脱毛症	11	100.0	11	0	0.0	0	2	100.0	2	0	0.0	0
皮膚炎	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
薬疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
紅斑	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0

表 2.7.6- 32 有害事象の BNCT との因果関係別発現頻度_後観察期間 (安全性解析対象集団) _ JHN002 試験 (5/6)

MedDRA/J Version 19.0						
非扁平上皮癌						
小計						
因果関係 器官別大分類 基本語	関連あり			関連なし		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	13					
全体	13	100.0	149	0	0.0	11
血液およびリンパ系障害	1	7.7	1	0	0.0	0
鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球減少症	1	7.7	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	3	23.1	3	1	7.7	1
耳痛	3	23.1	3	0	0.0	0
回転性めまい	0	0.0	0	1	7.7	1
聴力低下	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	3	23.1	4	0	0.0	0
白内障	2	15.4	2	0	0.0	0
眼乾燥	1	7.7	1	0	0.0	0
眼痛	1	7.7	1	0	0.0	0
眼瞼浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0
涙器障害	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	12	92.3	32	1	7.7	2
腹部不快感	1	7.7	1	0	0.0	0
便秘	1	7.7	1	2	15.4	2
下痢	1	7.7	1	0	0.0	0
悪心	12	92.3	12	0	0.0	0
嚥下痛	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺痛	3	23.1	3	0	0.0	0
口内炎	7	53.8	7	0	0.0	0
顎下腺腫大	1	7.7	1	0	0.0	0
嘔吐	6	46.2	6	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9	69.2	11	1	7.7	1
顔面浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面痛	0	0.0	0	0	0.0	0
疲労	0	0.0	0	1	7.7	1
倦怠感	4	30.8	5	0	0.0	0
発熱	0	0.0	0	0	0.0	0
腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0
口渇	6	46.2	6	0	0.0	0
潰瘍	0	0.0	0	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	12	92.3	23	0	0.0	0
脳膿瘍	0	0.0	0	0	0.0	0
蜂巣炎	1	7.7	1	0	0.0	0
結膜炎	3	23.1	3	0	0.0	0
膀胱炎	1	7.7	1	0	0.0	0
外耳蜂巣炎	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔カンジダ症	1	7.7	1	0	0.0	0
外耳炎	3	23.1	3	0	0.0	0
中耳炎	1	7.7	1	0	0.0	0
耳下腺炎	10	76.9	10	0	0.0	0
唾液腺炎	3	23.1	3	0	0.0	0

表 2.7.6- 32 有害事象の BNCT との因果関係別発現頻度_後観察期間 (安全性解析対象集団) _
JHN002 試験 (6/6)

MedDRA/J Version 19.0						
非扁平上皮癌						
小計						
因果関係 器官別大分類 基本語	関連あり			関連なし		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	13					
傷害、中毒および処置合併症	4	30.8	4	1	7.7	1
四肢損傷	0	0.0	0	1	7.7	1
放射線皮膚損傷	4	30.8	4	0	0.0	0
放射線脱毛症	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	13	100.0	24	0	0.0	1
アミラーゼ増加	11	84.6	11	0	0.0	0
血中フィブリノゲン増加	1	7.7	1	0	0.0	0
血中プロラクチン異常	2	15.4	2	0	0.0	0
血中プロラクチン増加	4	30.8	4	0	0.0	0
フィブリンDダイマー増加	1	7.7	1	0	0.0	0
リンパ球数減少	2	15.4	2	0	0.0	0
白血球数増加	3	23.1	3	1	7.7	1
代謝および栄養障害	9	69.2	9	0	0.0	0
食欲減退	9	69.2	9	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	15.4	2	0	0.0	0
頸部痛	1	7.7	1	0	0.0	0
顎痛	0	0.0	0	0	0.0	0
開口障害	1	7.7	1	0	0.0	0
神経系障害	11	84.6	13	2	15.4	3
浮動性めまい	0	0.0	0	1	7.7	1
味覚異常	11	84.6	11	0	0.0	0
頭痛	0	0.0	0	2	15.4	2
嗅覚錯誤	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面不全麻痺	2	15.4	2	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	0	0.0	0
不眠症	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0
排尿困難	0	0.0	0	0	0.0	0
血尿	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	46.2	7	1	7.7	2
発声障害	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	2	15.4	2	0	0.0	0
しゃっくり	1	7.7	1	1	7.7	1
鼻閉	1	7.7	1	0	0.0	0
鼻の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	1	7.7	1
咽頭の炎症	2	15.4	2	0	0.0	0
口腔咽頭痛	1	7.7	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	13	100.0	16	0	0.0	0
脱毛症	13	100.0	13	0	0.0	0
皮膚炎	1	7.7	1	0	0.0	0
薬疹	0	0.0	0	0	0.0	0
紅斑	1	7.7	1	0	0.0	0
顔面腫脹	1	7.7	1	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.19.0)

(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 表 12.2-8 を再掲)

表 2.7.6- 33 有害事象発現率 10%以上の因果関係別発現頻度_後観察期間 (安全性解析対象集団_JHN002 試験 (1/3))

MedDRA/J Version 19.0

因果関係 器官別大分類 基本語 解析対象例数	合計						局所再発頭頸部 扁平上皮癌											
	関連あり		関連なし		合計		関連あり		関連なし		合計							
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)						
全体	21	100.0	216	0	0.0	9	21	100.0	225	8	100.0	87	0	0.0	4	8	100.0	91
耳および迷路障害	3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳痛	3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	20	95.2	49	1	4.8	5	21	100.0	54	8	100.0	18	0	0.0	3	8	100.0	21
腹部不快感	3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3	2	25.0	2	0	0.0	0	2	25.0	2
便秘	2	9.5	2	3	14.3	3	5	23.8	5	1	12.5	1	1	12.5	1	2	25.0	2
下痢	1	4.8	1	2	9.5	2	3	14.3	3	0	0.0	0	2	25.0	2	2	25.0	2
悪心	17	81.0	17	0	0.0	0	17	81.0	17	5	62.5	5	0	0.0	0	5	62.5	5
唾液腺痛	3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	13	61.9	13	0	0.0	0	13	61.9	13	6	75.0	6	0	0.0	0	6	75.0	6
嘔吐	10	47.6	10	0	0.0	0	10	47.6	10	4	50.0	4	0	0.0	0	4	50.0	4
一般・全身障害および投 与部位の状態	16	76.2	19	0	0.0	0	16	76.2	19	7	87.5	8	0	0.0	0	7	87.5	8
倦怠感	9	42.9	10	0	0.0	0	9	42.9	10	5	62.5	5	0	0.0	0	5	62.5	5
口渴	9	42.9	9	0	0.0	0	9	42.9	9	3	37.5	3	0	0.0	0	3	37.5	3
感染症および寄生虫症	19	90.5	35	0	0.0	0	19	90.5	35	7	87.5	15	0	0.0	0	7	87.5	15
蜂巣炎	4	19.0	4	0	0.0	0	4	19.0	4	3	37.5	3	0	0.0	0	3	37.5	3
結膜炎	7	33.3	7	0	0.0	0	7	33.3	7	4	50.0	4	0	0.0	0	4	50.0	4
外耳炎	3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳下腺炎	14	66.7	14	0	0.0	0	14	66.7	14	4	50.0	4	0	0.0	0	4	50.0	4
唾液腺炎	7	33.3	7	0	0.0	0	7	33.3	7	4	50.0	4	0	0.0	0	4	50.0	4
傷害、中毒および処置合 併症	9	42.9	9	0	0.0	0	9	42.9	9	5	62.5	5	0	0.0	0	5	62.5	5
放射線皮膚損傷	9	42.9	9	0	0.0	0	9	42.9	9	5	62.5	5	0	0.0	0	5	62.5	5
臨床検査	19	90.5	33	0	0.0	1	19	90.5	34	7	87.5	13	0	0.0	0	7	87.5	13
アミラーゼ増加	18	85.7	18	0	0.0	0	18	85.7	18	7	87.5	7	0	0.0	0	7	87.5	7
血中プロラクチン異 常	6	28.6	6	0	0.0	0	6	28.6	6	4	50.0	4	0	0.0	0	4	50.0	4
血中プロラクチン増 加	6	28.6	6	0	0.0	0	6	28.6	6	2	25.0	2	0	0.0	0	2	25.0	2
白血球数増加	3	14.3	3	1	4.8	1	4	19.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	14	66.7	14	0	0.0	0	14	66.7	14	5	62.5	5	0	0.0	0	5	62.5	5
食欲減退	14	66.7	14	0	0.0	0	14	66.7	14	5	62.5	5	0	0.0	0	5	62.5	5
筋骨格系および結合組織 障害	3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3	2	25.0	2	0	0.0	0	2	25.0	2
頸部痛	3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3	2	25.0	2	0	0.0	0	2	25.0	2
神経系障害	15	71.4	16	2	9.5	3	17	81.0	19	4	50.0	5	0	0.0	1	4	50.0	6
味覚異常	15	71.4	15	0	0.0	0	15	71.4	15	4	50.0	4	0	0.0	0	4	50.0	4
頭痛	1	4.8	1	3	14.3	3	4	19.0	4	1	12.5	1	1	12.5	1	2	25.0	2
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	8	38.1	12	0	0.0	0	8	38.1	12	4	50.0	7	0	0.0	0	4	50.0	7
鼻出血	4	19.0	6	0	0.0	0	4	19.0	6	2	25.0	4	0	0.0	0	2	25.0	4
咽頭の炎症	3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3	1	12.5	1	0	0.0	0	1	12.5	1
口腔咽頭痛	3	14.3	3	0	0.0	0	3	14.3	3	2	25.0	2	0	0.0	0	2	25.0	2
皮膚および皮下組織障害	19	90.5	23	0	0.0	0	19	90.5	23	6	75.0	9	0	0.0	0	6	75.0	9
脱毛症	19	90.5	19	0	0.0	0	19	90.5	19	6	75.0	6	0	0.0	0	6	75.0	6
顔面腫脹	4	19.0	4	0	0.0	0	4	19.0	4	3	37.5	3	0	0.0	0	3	37.5	3

表 2.7.6- 33 有害事象発現率 10%以上の因果関係別発現頻度_後観察期間 (安全性解析対象集団_JHN002 試験 (2/3))

MedDRA/J Version 19.0

因果関係 器官別大分類 基本語	非扁平上皮癌																	
	局所進行頭頸部						局所再発頭頸部											
	関連あり		関連なし		合計		関連あり		関連なし		合計							
発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数				
解析対象例数	11						2											
全体	11	100.0	110	0	0.0	5	11	100.0	115	2	100.0	19	0	0.0	0	2	100.0	19
耳および迷路障害	2	18.2	2	0	0.0	0	2	18.2	2	1	50.0	1	0	0.0	0	1	50.0	1
耳痛	2	18.2	2	0	0.0	0	2	18.2	2	1	50.0	1	0	0.0	0	1	50.0	1
胃腸障害	10	90.9	26	1	9.1	2	11	100.0	28	2	100.0	5	0	0.0	0	2	100.0	5
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0	1	50.0	1
便秘	1	9.1	1	2	18.2	2	3	27.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
下痢	1	9.1	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	10	90.9	10	0	0.0	0	10	90.9	10	2	100.0	2	0	0.0	0	2	100.0	2
唾液腺痛	3	27.3	3	0	0.0	0	3	27.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	5	45.5	5	0	0.0	0	5	45.5	5	2	100.0	2	0	0.0	0	2	100.0	2
嘔吐	6	54.5	6	0	0.0	0	6	54.5	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7	63.6	8	0	0.0	0	7	63.6	8	2	100.0	3	0	0.0	0	2	100.0	3
倦怠感	3	27.3	4	0	0.0	0	3	27.3	4	1	50.0	1	0	0.0	0	1	50.0	1
口渴	4	36.4	4	0	0.0	0	4	36.4	4	2	100.0	2	0	0.0	0	2	100.0	2
感染症および寄生虫症	11	100.0	19	0	0.0	0	11	100.0	19	1	50.0	1	0	0.0	0	1	50.0	1
蜂巣炎	1	9.1	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜炎	2	18.2	2	0	0.0	0	2	18.2	2	1	50.0	1	0	0.0	0	1	50.0	1
外耳炎	3	27.3	3	0	0.0	0	3	27.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳下腺炎	10	90.9	10	0	0.0	0	10	90.9	10	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺炎	3	27.3	3	0	0.0	0	3	27.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	27.3	3	0	0.0	0	3	27.3	3	1	50.0	1	0	0.0	0	1	50.0	1
放射線皮膚損傷	3	27.3	3	0	0.0	0	3	27.3	3	1	50.0	1	0	0.0	0	1	50.0	1
臨床検査	10	90.9	17	0	0.0	1	10	90.9	18	2	100.0	3	0	0.0	0	2	100.0	3
アミラーゼ増加	9	81.8	9	0	0.0	0	9	81.8	9	2	100.0	2	0	0.0	0	2	100.0	2
血中プロラクチン異常	2	18.2	2	0	0.0	0	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中プロラクチン増加	3	27.3	3	0	0.0	0	3	27.3	3	1	50.0	1	0	0.0	0	1	50.0	1
白血球数増加	3	27.3	3	1	9.1	1	4	36.4	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	9	81.8	9	0	0.0	0	9	81.8	9	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	9	81.8	9	0	0.0	0	9	81.8	9	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	9.1	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頸部痛	1	9.1	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	9	81.8	9	2	18.2	2	11	100.0	11	2	100.0	2	0	0.0	0	2	100.0	2
味覚異常	9	81.8	9	0	0.0	0	9	81.8	9	2	100.0	2	0	0.0	0	2	100.0	2
頭痛	0	0.0	0	2	18.2	2	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	4	36.4	5	0	0.0	0	4	36.4	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	2	18.2	2	0	0.0	0	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭の炎症	2	18.2	2	0	0.0	0	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭痛	1	9.1	1	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	11	100.0	11	0	0.0	0	11	100.0	11	2	100.0	3	0	0.0	0	2	100.0	3
脱毛症	11	100.0	11	0	0.0	0	11	100.0	11	2	100.0	2	0	0.0	0	2	100.0	2
顔面腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0	1	50.0	1

表 2.7.6- 33 有害事象発現率 10%以上の因果関係別発現頻度_後観察期間 (安全性解析対象集団_JHN002 試験 (3/3))

MedDRA/J Version 19.0									
非扁平上皮癌									
小計									
因果関係	関連あり			関連なし			合計		
器官別大分類	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
基本語	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
解析対象例数	13								
全体	13	100.0	129	0	0.0	5	13	100.0	134
耳および迷路障害	3	23.1	3	0	0.0	0	3	23.1	3
耳痛	3	23.1	3	0	0.0	0	3	23.1	3
胃腸障害	12	92.3	31	1	7.7	2	13	100.0	33
腹部不快感	1	7.7	1	0	0.0	0	1	7.7	1
便秘	1	7.7	1	2	15.4	2	3	23.1	3
下痢	1	7.7	1	0	0.0	0	1	7.7	1
悪心	12	92.3	12	0	0.0	0	12	92.3	12
唾液腺痛	3	23.1	3	0	0.0	0	3	23.1	3
口内炎	7	53.8	7	0	0.0	0	7	53.8	7
嘔吐	6	46.2	6	0	0.0	0	6	46.2	6
一般・全身障害および投与部位の状態	9	69.2	11	0	0.0	0	9	69.2	11
倦怠感	4	30.8	5	0	0.0	0	4	30.8	5
口渇	6	46.2	6	0	0.0	0	6	46.2	6
感染症および寄生虫症	12	92.3	20	0	0.0	0	12	92.3	20
蜂巣炎	1	7.7	1	0	0.0	0	1	7.7	1
結膜炎	3	23.1	3	0	0.0	0	3	23.1	3
外耳炎	3	23.1	3	0	0.0	0	3	23.1	3
耳下腺炎	10	76.9	10	0	0.0	0	10	76.9	10
唾液腺炎	3	23.1	3	0	0.0	0	3	23.1	3
傷害、中毒および処置合併症	4	30.8	4	0	0.0	0	4	30.8	4
放射線皮膚損傷	4	30.8	4	0	0.0	0	4	30.8	4
臨床検査	12	92.3	20	0	0.0	1	12	92.3	21
アミラーゼ増加	11	84.6	11	0	0.0	0	11	84.6	11
血中プロラクチン異常	2	15.4	2	0	0.0	0	2	15.4	2
血中プロラクチン増加	4	30.8	4	0	0.0	0	4	30.8	4
白血球数増加	3	23.1	3	1	7.7	1	4	30.8	4
代謝および栄養障害	9	69.2	9	0	0.0	0	9	69.2	9
食欲減退	9	69.2	9	0	0.0	0	9	69.2	9
筋骨格系および結合組織障害	1	7.7	1	0	0.0	0	1	7.7	1
頸部痛	1	7.7	1	0	0.0	0	1	7.7	1
神経系障害	11	84.6	11	2	15.4	2	13	100.0	13
味覚異常	11	84.6	11	0	0.0	0	11	84.6	11
頭痛	0	0.0	0	2	15.4	2	2	15.4	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	30.8	5	0	0.0	0	4	30.8	5
鼻出血	2	15.4	2	0	0.0	0	2	15.4	2
咽頭の炎症	2	15.4	2	0	0.0	0	2	15.4	2
口腔咽頭痛	1	7.7	1	0	0.0	0	1	7.7	1
皮膚および皮下組織障害	13	100.0	14	0	0.0	0	13	100.0	14
脱毛症	13	100.0	13	0	0.0	0	13	100.0	13
顔面腫脹	1	7.7	1	0	0.0	0	1	7.7	1

(MedDRA/J Ver.19.0)

(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 表 12.2-9 を再掲)

表 2.7.6- 34 有害事象発現率 10%以上で因果関係あり (BNCT) の重症度別発現頻度_
後観察期間 (安全性解析対象集団) _JHN002 試験 (1/5)

MedDRA/J Version 19.0

重症度 器官別大分類 基本語	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4			Grade 5		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	21														
全体	0	0.0	124	4	19.0	70	2	9.5	3	15	71.4	15	0	0.0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳痛	0	0.0	0	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	14	19	90.5	31	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
腹部不快感	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	1	4.8	1	16	76.2	16	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺痛	0	0.0	0	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	5	23.8	5	7	33.3	7	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	5	23.8	5	5	23.8	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	16	76.2	19	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	9	42.9	10	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口渇	9	42.9	9	0	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	7	33.3	20	12	57.1	15	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
蜂巣炎	3	14.3	3	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜炎	1	4.8	1	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	2	9.5	2	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳下腺炎	8	38.1	8	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺炎	6	28.6	6	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	7	33.3	7	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
放射線皮膚損傷	7	33.3	7	1	4.8	1	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	3	14.3	17	0	0.0	0	1	4.8	1	15	71.4	15	0	0.0	0
アミラーゼ増加	2	9.5	2	0	0.0	0	1	4.8	1	15	71.4	15	0	0.0	0
血中プロラクチン異常	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中プロラクチン増加	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	3	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	8	38.1	8	6	28.6	6	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	8	38.1	8	6	28.6	6	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	2	9.5	2	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頸部痛	2	9.5	2	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	15	71.4	15	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
味覚異常	15	71.4	15	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	7	33.3	9	1	4.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	3	14.3	4	1	4.8	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭の炎症	2	9.5	2	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭痛	3	14.3	3	0	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	9	42.9	13	10	47.6	10	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
脱毛症	9	42.9	9	10	47.6	10	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面腫脹	4	19.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.6- 34 有害事象発現率 10%以上で因果関係あり (BNCT) の重症度別発現頻度_
後観察期間 (安全性解析対象集団) _JHN002 試験 (2/5)

MedDRA/J Version 19.0

重症度 器官別大分類 基本語	局所再発頭頸部 扁平上皮癌														
	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4			Grade 5		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	8														
全体	0	0.0	53	1	12.5	24	2	25.0	3	5	62.5	5	0	0.0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	0	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	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	5	7	87.5	11	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0
腹部不快感	2	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	5	62.5	5	0	0.0	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	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	5	62.5	5	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	3	37.5	3	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	7	87.5	8	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	5	62.5	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口渇	3	37.5	3	0	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	2	25.0	10	5	62.5	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
蜂巣炎	3	37.5	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜炎	1	12.5	1	3	37.5	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳下腺炎	2	25.0	2	2	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺炎	4	50.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	37.5	3	1	12.5	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0
放射線皮膚損傷	3	37.5	3	1	12.5	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	12.5	7	0	0.0	0	1	12.5	1	5	62.5	5	0	0.0	0
アミラーゼ増加	1	12.5	1	0	0.0	0	1	12.5	1	5	62.5	5	0	0.0	0
血中プロラクチン異常	4	50.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中プロラクチン増加	2	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	3	37.5	3	2	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	3	37.5	3	2	25.0	2	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	12.5	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頸部痛	1	12.5	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	4	50.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
味覚異常	4	50.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	3	37.5	4	1	12.5	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	1	12.5	2	1	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭の炎症	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭痛	2	25.0	2	0	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	5	62.5	8	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
脱毛症	5	62.5	5	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面腫脹	3	37.5	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.6- 34 有害事象発現率 10%以上で因果関係あり (BNCT) の重症度別発現頻度_
後観察期間 (安全性解析対象集団) _JHN002 試験 (3/5)

MedDRA/J Version 19.0

重症度 器官別大分類 基本語	非扁平上皮癌 局所進行頭頸部														
	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4			Grade 5		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	11														
全体	0	0.0	59	2	18.2	40	0	0.0	0	9	81.8	9	0	0.0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳痛	0	0.0	0	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	6	10	90.9	18	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	1	9.1	1	9	81.8	9	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺痛	0	0.0	0	3	27.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	3	27.3	3	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	2	18.2	2	4	36.4	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	7	63.6	8	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	3	27.3	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口渇	4	36.4	4	0	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	45.5	10	6	54.5	9	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
蜂巣炎	0	0.0	0	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜炎	0	0.0	0	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	2	18.2	2	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳下腺炎	6	54.5	6	4	36.4	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺炎	2	18.2	2	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	27.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
放射線皮膚損傷	3	27.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	9.1	8	0	0.0	0	0	0.0	0	9	81.8	9	0	0.0	0
アミラーゼ増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	9	81.8	9	0	0.0	0
血中プロラクチン異常	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中プロラクチン増加	3	27.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	3	27.3	3	0	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	45.5	5	4	36.4	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	5	45.5	5	4	36.4	4	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	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頸部痛	1	9.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	9	81.8	9	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
味覚異常	9	81.8	9	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	4	36.4	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭の炎症	2	18.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭痛	1	9.1	1	0	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	4	36.4	4	7	63.6	7	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
脱毛症	4	36.4	4	7	63.6	7	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	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.6- 34 有害事象発現率 10%以上で因果関係あり (BNCT) の重症度別発現頻度_
後観察期間 (安全性解析対象集団) _JHN002 試験 (4/5)

MedDRA/J Version 19.0

重症度 器官別大分類 基本語	非扁平上皮癌 局所再発頭頸部														
	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4			Grade 5		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	2														
全体	0	0.0	12	1	50.0	6	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳痛	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	3	2	100.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腹部不快感	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	2	100.0	2	0	0.0	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	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	2	100.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	2	100.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口渇	2	100.0	2	0	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	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
蜂巣炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜炎	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳下腺炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
放射線皮膚損傷	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
アミラーゼ増加	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1	0	0.0	0
血中プロラクチン異常	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中プロラクチン増加	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	0	0.0	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	0.0	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	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頸部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	2	100.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
味覚異常	2	100.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭の炎症	0	0.0	0	0	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	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1	2	100.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
脱毛症	0	0.0	0	2	100.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面腫脹	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.7.6- 34 有害事象発現率 10%以上で因果関係あり (BNCT) の重症度別発現頻度_
後観察期間 (安全性解析対象集団) _JHN002 試験 (5/5)

MedDRA/J Version 19.0

重症度 器官別大分類 基本語	非扁平上皮癌														
	小計														
	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4			Grade 5		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
解析対象例数	13														
全体	0	0.0	71	3	23.1	46	0	0.0	0	10	76.9	10	0	0.0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	3	23.1	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳痛	0	0.0	0	3	23.1	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	9	12	92.3	20	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腹部不快感	1	7.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	1	7.7	1	11	84.6	11	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺痛	0	0.0	0	3	23.1	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	5	38.5	5	2	15.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	2	15.4	2	4	30.8	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	9	69.2	11	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	4	30.8	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口渇	6	46.2	6	0	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	38.5	10	7	53.8	10	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
蜂巣炎	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜炎	0	0.0	0	3	23.1	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
外耳炎	2	15.4	2	1	7.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳下腺炎	6	46.2	6	4	30.8	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
唾液腺炎	2	15.4	2	1	7.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	4	30.8	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
放射線皮膚損傷	4	30.8	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	2	15.4	10	0	0.0	0	0	0.0	0	10	76.9	10	0	0.0	0
アミラーゼ増加	1	7.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	10	76.9	10	0	0.0	0
血中プロラクチン異常	2	15.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中プロラクチン増加	4	30.8	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	3	23.1	3	0	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	38.5	5	4	30.8	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	5	38.5	5	4	30.8	4	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	7.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頸部痛	1	7.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	11	84.6	11	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
味覚異常	11	84.6	11	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	4	30.8	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	2	15.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭の炎症	2	15.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭痛	1	7.7	1	0	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	4	30.8	5	9	69.2	9	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
脱毛症	4	30.8	4	9	69.2	9	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面腫脹	1	7.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

(MedDRA/J Ver.19.0)

(5.3.5.2-1 WW2P2040E004/SPM-011-JHN002 試験 表 12.2-12 を再掲)

2) 死亡

後観察期間に有害事象による死亡例は認められなかった。

3) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6-35 に示した。その他の重篤な有害事象は 1 例に認められた「脳膿瘍」で、副作用と判定された。

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 2.7.6- 35 治験薬／治験機器におけるその他の重篤な有害事象一覧（後観察期間）

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	発現までの 日数	重症度	治験薬の処置 変更	治験薬／治験機器 との因果関係
							消失日	持続日数	重篤度	その他の処置	BNCTとの因果関係
							転帰	追跡終了日	併用薬の投与	併用療法の施行	
局所再発 頭頸部扁 平上皮癌	SH	女	5	16年 1月	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、 セフトジジム、 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

4) 他の重要な有害事象

後観察期間に治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

5) 臨床検査値の評価

臨床検査のいずれの項目でも平均値に大きな変動は見られなかったが、好中球、γ-GTP、CRP、ALT、フィブリノーゲン、D ダイマー、プロラクチンの平均値では基準値上限よりも高い値が見られ、リンパ球数及び Na の平均値では基準値下限付近又はそれよりも低い値が見られた。アミラーゼ増加は BNCT 施行との因果関係が否定できないと判定された有害事象であったが、血清アミラーゼ、アミラーゼアイソザイム P 型及び S 型の平均値が基準値を逸脱することはなかった。有害事象として挙げられたアミラーゼ増加の多くが重症度 Grade 4 であったが、本事象は BNCT 施行翌日に発現し、多くの場合、無処置で Day 7 には消失していた。

6) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

Day 90 までの後観察期間のバイタルサインのうち、脈拍数、体温及び体重の平均値に一定の変化は認められなかった。

標準 12 誘導心電図所見では、スクリーニング時から臨床的意義のある心電図異常所見は認められなかった。

眼科的検査では、視力検査、眼圧検査、水晶体・網膜・角膜の確認、網膜及び視神経の眼底撮影（後極部）を実施したが、スクリーニング時と比較して異常ありを2例（1例に Day 90 で両眼に白内障による視力低下、1例に Day 30 で両眼白内障）に認めた。いずれも非重篤で Grade 1 及び Grade 2 の副作用と判断され、転帰は追跡終了日まで継続であった。他の被験者には眼科的検査にスクリーニング時からの変化は認められなかった。

聴力検査ではスクリーニング時と比較して異常ありを2例に認めた。1例は Day 30 に左耳で聴力低下、1例は Day 30 に左耳で中耳炎が発現した。いずれも関連ありと判断され、それぞれ Grade 1 及び Grade 2 であり、発現から 148 日後に中耳炎は消失したが、聴力低下の転帰は継続（追跡調査中）である。

照射部位の皮膚観察では、放射線性皮膚炎がありであった被験者数は、スクリーニング時、Day 7、Day 14、Day 30、Day 60 及び Day 90 でそれぞれ 21 例中 0 例、21 例中 7 例、21 例中 9 例、21 例中 7 例、20 例中 2 例及び 20 例中 1 例であった。

照射部位の粘膜観察では、異常所見がありであった被験者数は、スクリーニング時、Day 7、Day 14、Day 30、Day 60 及び Day 90 で 21 例中それぞれ 0 例、21 例中 10 例、21 例中 13 例、21 例中 5 例、20 例中 1 例及び 20 例中 1 例であった。