

適正使用ガイド

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌

抗悪性腫瘍剤 薬価基準収載

ステボロニン[®] 点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL

STEBORONINE[®] 9000 mg/300 mL for infusion

一般名：ボロファラン（¹⁰B）

注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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



STELLA PHARMA

適正使用に関するお願い

ステボロニン®（一般名：ボロファラン（ ^{10}B ）、以下、本剤）は、ホウ素中性子捕捉療法（以下、BNCT）に用いるホウ素製剤です。

本剤は、2020年3月「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」を効能・効果として製造販売承認を取得しました。

上記の効能・効果を適応症とした治療には、本剤とともに癌を標的として使用することを目的として承認されたホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置による中性子照射を組み合わせて使用します。

この冊子は本剤の適正使用推進のため、投与対象患者の選択、治療後の注意事項、発現する可能性のある副作用とその対策について解説したものです。本剤の適正使用と患者さんの安全確保の一助としてお役立てください。

なお、本剤を投与され治療を受ける患者さん又はそのご家族に対し、本剤の効果と共に発現する可能性のある副作用及びその対策などについて、治療開始前に十分にご説明いただき、同意を得てから治療してください。

本剤をご使用いただく際は、最新の添付文書、インタビューフォーム及び医薬品リスク管理計画書と併せて本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。また、本剤と組み合わせて使用する中性子照射装置の添付文書、取扱い説明書もご参照ください。



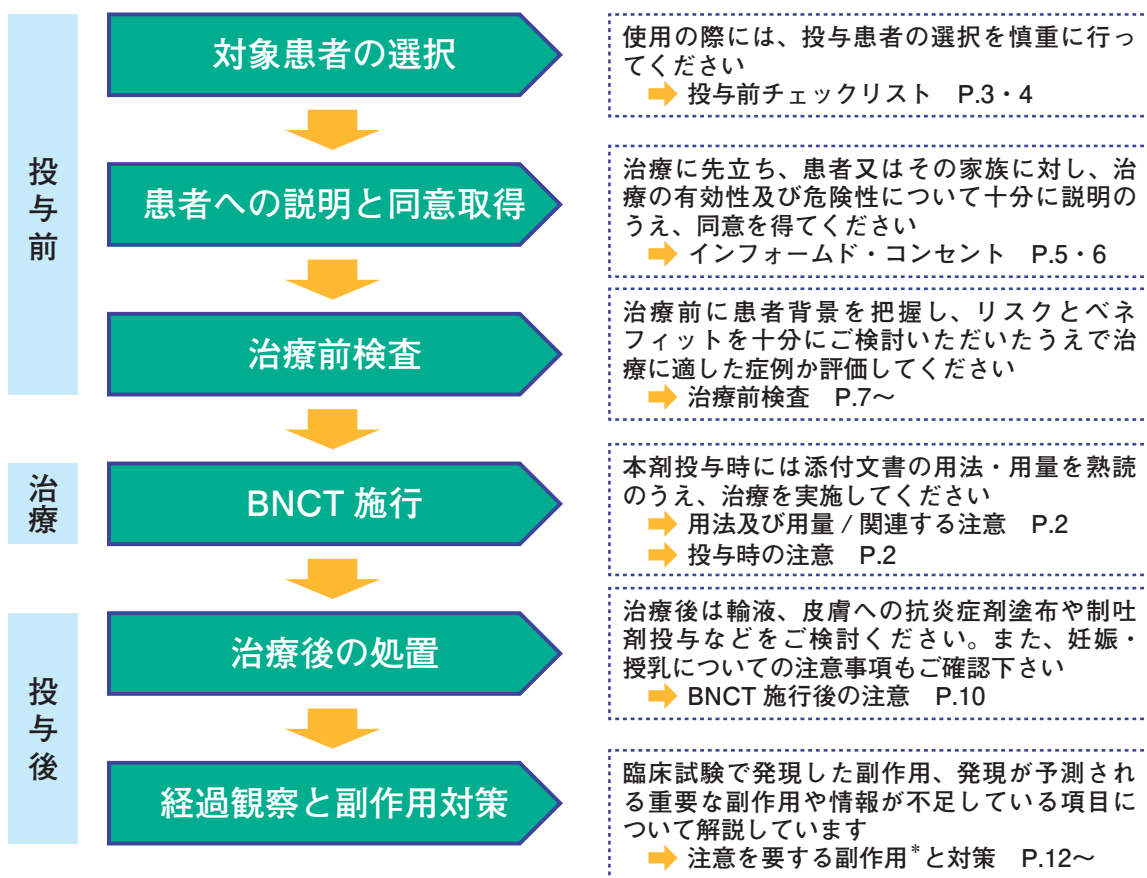
目次

1. ステボロニンを用いたBNCTに際して	1
1.1. 治療の流れ	1
1.2. 効能又は効果	2
1.3. 用法及び用量	2
1.4. 投与前チェックリスト	3
1.5. インフォームド・コンセント	5
1.6. 治療前検査	7
1.7. BNCT施行後の注意	10
2. 注意を要する副作用と対策	12
注意を要する副作用一覧	13
2.1. 重要な特定されたリスク	14
2.1.1. 嚥下障害	14
2.1.2. 脳膿瘍	16
2.1.3. 重度の皮膚障害	17
2.1.4. 白内障	18
2.1.5. 結晶尿	19
2.1.6. 頸動脈出血	20
2.1.7. 咽頭・喉頭浮腫	21
2.1.8. 壊死、粘膜潰瘍、穿孔、瘻孔	22
2.2. 重要な不足情報（晩期毒性）	23
2.2.1. 放射線骨壊死・骨髄炎	23
2.2.2. 眼障害	24
2.2.3. 中枢神経系損傷	25
3. 臨床試験の成績	26
3.1. 国内第Ⅰ相試験（JHN001 試験） ⁷⁾	26
3.2. 国内第Ⅱ相試験（JHN002 試験） ⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾	29
4. Q & A	37
1) 患者選択	37
2) 相互作用	38
3) 安全性	39
4) ステボロニンの取り扱い方法	39
5. 参考文献	40
Drug Information	41

1. ステボロニンを用いたBNCTに際して

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、BNCT に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用してください。日本中性子捕捉療法学会が定める実施施設・医師の条件もご確認ください。また、判断に必要な検査を実施したうえで患者の選択を慎重に行い、治療上の必要性を十分にご検討の上、治療の可否を判断してください。

1.1. 治療の流れ



* 注意を要する副作用一覧

重要な特定されたリスク

- ・嚥下障害
- ・脳膿瘍
- ・重度の皮膚障害
- ・咽頭・喉頭浮腫
- ・粘膜潰瘍
- ・瘻孔
- ・白内障
- ・結晶尿
- ・頸動脈出血
- ・壊死
- ・穿孔

重要な不足情報

- ・晩期毒性

1. 2. 効能又は効果

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌

効能又は効果に関連する注意（添付文書の記載より）

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

1. 3. 用法及び用量

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

- ステボロニン は 9000 mg/ 300 mL です。
- 例えば体重 60 kg の場合、開始から 2 時間で 800 mL（200 mg/kg/h）、その後照射が終了するまで（最大 1 時間）に最大 200 mL（100 mg/kg/h）を点滴静注します。

用法及び用量に関連する注意（添付文書の記載より）

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤とともに癌を標的として使用することを目的として承認されたホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置を使用し、中性子を照射すること。

投与時の注意（添付文書の記載より）

- 他剤との混注はしないこと。

1. 4. 投与前チェックリスト

本剤を用いて BNCT を施行する際には、投与患者の選択を慎重に行い、治療上の必要性を十分にご検討の上、投与の可否をご検討ください。患者選択にあたっては、臨床試験における選択・除外基準も参考にしてください。

33・34 ページ参照

国内第Ⅱ相試験における選択・除外基準

投与対象の患者（適応症）

☐ 切除不能な局所 <u>進行</u> 頭頸部癌（扁平上皮癌/非扁平上皮癌）	本剤の適応症です。
☐ 切除不能な局所 <u>再発</u> 頭頸部癌（扁平上皮癌/非扁平上皮癌）	
☐ その他	適応外です。他の治療法を検討してください。

投与禁忌の患者

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある	☐ いいえ	☐ はい	本剤を投与しないでください。 禁忌に該当します。
腫瘍が頸動脈を全周性に取り囲んでいる	☐ いいえ	☐ はい	

同意取得

インフォームド・コンセントの取得 5・6 ページ参照	☐ 有	☐ 無	治療に先立ち、患者又はその家族に対し、治療の有効性及び危険性について十分に説明のうえ、同意を得てください。
-------------------------------	----------------------------	----------------------------	---

投与状況（併用薬）

他の抗悪性腫瘍剤との併用	☐ 無	☐ 有	安全性は確立されていません。十分に安全性をご検討の上、治療の可否を判断してください。
--------------	----------------------------	----------------------------	--

留意すべき患者（患者背景）

チェック項目	チェック内容			添付文書上の記載
妊婦 又は妊娠している可能性のある女性	☐ いいえ	☐ はい	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与してください。	9.5 妊婦
小児等 (19 歳以下)	☐ いいえ	☐ はい	臨床試験に組み込まれておらず、安全性は確立されていません。 (使用経験がありません)	9.7 小児等

妊娠中・授乳中・挙児希望のある場合は、最新の添付文書の「生殖能を有する者」、「妊婦」、「授乳婦」の項を必ずご確認ください。

留意すべき患者（既往歴・合併症）

チェック項目	チェック内容		添付文書上の記載
骨髄抑制	☐ 無	☐ 有	悪化に十分注意して治療の可否を判断してください。
白内障 18 ページ参照	☐ 無	☐ 有	悪化に十分注意して治療の可否を判断してください。
頸動脈への腫瘍浸潤 20 ページ参照	☐ 無	☐ 有	頸動脈出血の可能性に注意して治療の可否を判断してください。
フェニルケトン尿症	☐ 無	☐ 有	臨床試験に組み込まれておらず、安全性は確立されていません。製剤中にフェニルアラニンを含むため、症状が悪化するおそれがあります。症状の悪化に十分注意して治療の可否を判断してください。
腎機能障害 7 ページ参照	☐ 無	☐ 有	重度の腎機能障害のある患者は臨床試験に組み込まれておらず、安全性は確立されていません。
心機能障害 （心不全のある患者等） 8 ページ参照	☐ 無	☐ 有	一般的に短期間に大量の水分を投与することにより循環器に負荷がかかります。患者の状態を十分に把握したうえで治療の可否を判断してください。

治療前検査

治療前に推奨される検査項目です。

7 ページ～参照

治療前検査

チェック	検査項目	確認内容
☐	腎機能検査	腎疾患の合併症・既往歴の確認、血液検査など
☐	心機能検査	心疾患の合併症・既往歴の確認、心電図検査など
☐	眼科検査	視力検査、眼圧検査、水晶体・角膜等の確認、眼底撮影など
☐	歯科検査	直近の歯科受診の時期の確認、むし歯や歯周病などの有無など

1.5. インフォームド・コンセント

同意取得

治療開始に先立ち、患者又はその家族に対し、BNCT の有効性及び危険性、予測される副作用とその対策について十分に説明し、同意を得てから治療してください。

主な説明事項

- 本剤を用いた BNCT の治療方法や効果
- 治療により発現する可能性のある副作用（症状、発現時期、対策などを含む）
 - ・ 治療後に自覚症状の変化などがあった場合には、すぐに医師などに連絡するように注意喚起してください。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への注意

治療における危険性を十分に説明し、同意を得たうえで治療を行ってください。

10 ページ参照

治療後の妊娠・授乳についての注意事項

37 ページ参照

Q1：妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対する治療は可能ですか？

患者さん向け情報

適切かつ安全に治療していただくために、以下の資料を作成しています。
患者又はその家族への説明時にご利用ください。

ステボロニン® ハンドブック

『ステボロニン®を用いた頭頸部がんの治療を受ける患者さんご家族へ』

とうけいぶ ステボロニンを用いた頭頸部がんの 治療を受ける患者さんご家族へ

○● 安心して治療を受けていただくために ●○



監修

高井 良尋 先生

一般財団法人 脳神経疾患研究所附属
南東北 BNCT 研究センター センター長
弘前大学 名誉教授

栗飯原 輝人 先生

学校法人 大阪医科薬科大学
関西 BNCT 共同医療センター 専門教授

1. 6. 治療前検査

治療前に以下の項目を検討し、リスクとベネフィットを十分にご検討いただいたうえで治療に適した症例か評価してください。治療が可能とご判断された場合においても、治療の際には副作用の発現に十分ご注意ください。

以下に記載がない項目につきましても、患者の背景を把握するために必要と判断された場合は検査を実施し、可能な限り予防や処置などの対策をお願いいたします。

腎機能検査

- 重度の腎機能障害のある患者は臨床試験に組み込まれておらず、安全性は確立されていません。
- 国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験では腎機能が保たれている患者（血清クレアチニン値が医療機関基準値上限の 1.5 倍以下）が対象とされており、腎機能障害のある患者での血中薬物動態及び安全性に関する情報は得られておりません。また、重篤な腎疾患（慢性腎不全、急性腎不全、ネフローゼ症候群など）がある患者を除外基準としていました。
- 本剤の主たる排泄経路は腎臓経由の尿中排泄であることが、非臨床試験及び国内第Ⅰ相試験から明らかになっています。
- 治療前の全身検索（血液検査等）にて腎機能に異常が見られた場合、クレアチンクリアランスを測定する等、詳細に患者の腎機能を把握しておくことを推奨します。
- 一般的に腎機能障害患者は尿中排泄速度が遅いことから血中薬物濃度が高くなることが知られており、投与終了後も本剤の血中濃度が高く維持され続ける可能性があります。血中薬物濃度が低下しない場合の副作用情報は得られておらず、腎機能障害患者へ本剤を投与した場合、未知の副作用が発現する可能性があります。患者の状態を十分に観察してください。

＜参考＞国内第Ⅱ相試験における選択・除外基準（P.33,34） 一部抜粋

- ・ 選択基準：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
腎機能 血清クレアチニン：施設基準値上限 1.5 倍以下
- ・ 除外基準：重篤な合併症がある患者
腎疾患（慢性腎不全、急性腎不全、ネフローゼ症候群など）

心機能検査

- 重度の心機能障害のある患者は臨床試験に組み込まれておらず、安全性は確立されていません。
- 国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験では、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が対象とされており、心機能障害のある患者における血中薬物動態及び安全性に関する情報は得られておりません。また、重篤な心疾患（NYHA 心機能分類の Class III 又は IV）がある患者、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、心臓ペースメーカー・補助人工心臓などを装着している患者を除外基準としていました。
- 本治療では短期間に大量の水分（本剤）を点滴静注します。例えば、体重 60kg の場合、開始から 2 時間で 800 mL（200 mg/kg/h）、その後 1 時間に最大 200 mL（100 mg/kg/h）、合計 3 時間に約 1L の水分が体内に入ることになります。また、施行後に必要に応じてハイドレーションが実施されます。

2 ページ参照

用法及び用量

10 ページ参照

BNCT 施行後、当日にしていきたい処置

一般的に大量の水分を短期間に点滴した場合、循環血液量の増加に伴い腎臓や心臓など循環器系へ負荷がかかります。心臓機能に障害のある患者は、心臓に器質的及び/又は機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻しているため、大量の輸液の投与により循環血液量が一度に増え前負荷が大きくなりすぎると、血圧上昇、頻脈など心不全症状が現れるおそれがあります。

- 治療前には、前項の腎機能検査に加え、心疾患の既往があるかを確認してください。心疾患の既往歴・合併症がある場合は、心機能検査を行うことを推奨します。腎機能と心機能の状態から総合して投与可否を判断してください。
- 本剤投与中、特に心疾患の既往歴・合併症のある患者に対しては、心不全症状の出現に留意してください。
- ペースメーカーを装着した患者については、公益社団法人日本放射線腫瘍学会（JASTRO）のガイドラインに準じた対応をご検討ください。

参考：＜植込み型心臓電気デバイス装着患者に対する放射線治療ガイドライン＞
<https://www.jastro.or.jp/medicalpersonnel/guideline/20191025.pdf>

＜参考＞国内第Ⅱ相試験における選択・除外基準（P.33,34） 一部抜粋

- ・ 選択基準：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
- ・ 除外基準：
 - ・ 重篤な合併症がある患者：心疾患（NYHA 心機能分類の Class III 又は IV）
 - ・ BNCT 施行予定日から 6 ヶ月以内の心筋梗塞、不安定狭心症、コントロール不良の不整脈を有する患者
 - ・ 心臓ペースメーカー、補助人工心臓などを装着している患者

眼科検査

重要な特定されたリスクとして「白内障」を挙げております。通常の放射線治療においても、照射野に眼球や視神経が含まれる場合、治療後の副作用として眼障害（緑内障、網膜症、複視、結膜炎、視神経障害、視交叉障害など）の発現リスクがあります。重篤な眼障害の発現により、治療後の QOL の低下につながる恐れもあるため、治療前に眼科検査から患者の状態を十分に把握し、治療の可否を判断されることを推奨します。

18 ページ参照

白内障

24 ページ参照

眼障害

歯科検査

一般的に頭頸部癌の放射線治療において、口腔粘膜の炎症や唾液腺障害が起こります。義歯により粘膜炎が増強され、むし歯や歯周病により口腔内感染のリスクが高まります。また、放射線治療後に抜歯すると、傷口から感染を起こし顎骨壊死の原因になります。BNCT の 2～3 週間前までに必要な歯科治療を完了してください。また、口内炎等のリスク低減のため、治療前に保湿剤の投与等もご検討ください。

23 ページ参照

放射線骨壊死・骨髓炎

1.7. BNCT施行後の注意

BNCT施行後、当日にしていきたい処置

- 治療後の水分負荷（ハイドレーション）

排尿による薬剤排泄を促すため、必要に応じて生理食塩水や細胞外液などの輸液による水分負荷を行ってください。

19 ページ参照

結晶尿

- 炎症性皮膚疾患治療剤などの塗布

放射線皮膚損傷の発現、悪化の軽減のため、皮膚に対して副腎皮質ホルモン剤（ステロイド）などの抗炎症剤や保湿剤の塗布を検討してください。

17 ページ参照

重度の皮膚障害

- 制吐剤の投与

悪心・嘔吐などの消化器症状が現れることがあります。患者の状態を十分に観察し、制吐剤の投与を検討してください。

なお、BNCT は放射線治療の一種ですので、一般的な放射線治療後における注意すべき点につきましてもご考慮の上、適切な処置を行ってください。

治療後の妊娠・授乳についての注意事項

女性患者への注意

- 妊娠する可能性のある女性

治療後一定期間（90 日以上）は適切な避妊法を用いるよう指導してください。

- 授乳中の女性

治療後一定期間（72 時間以上）授乳を中断するよう指導してください。

37・38 ページ参照

Q2:妊娠する可能性がある女性への治療に際して注意点はありますか？

Q4:授乳している女性への治療に際しての注意点はありますか？

男性患者への注意

- パートナーが妊娠する可能性のある男性

治療後一定期間（90 日以上）は適切な避妊法を用いるよう指導してください。

37 ページ参照

Q3: パートナーが妊娠する可能性のある男性への治療に際して注意すべき点はありますか？

治療後の検査項目及びスケジュール

国内第Ⅱ相試験における各種検査スケジュールを参考情報として一部抜粋します。
以下のスケジュールを参考に、治療後の患者の状態を十分に観察してください。

	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)
医師による診察	○	○	○	○	○	
KPS	○	○	○	○	○	○
身長・体重測定	○	○	○	○	○	
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			○	○	○	
標準 12 誘導心電図検査			○		○	
眼科的検査・聴力検査			○		○	
CT/MRI 検査			○	○	○	○
FDG-PET/CT 検査					○	
照射部位の皮膚観察	○	○	○	○	○	
照射部位の粘膜観察	○	○	○	○	○	
併用薬 / 併用療法	○	○	○	○	○	
生存確認	○	○	○	○	○	○
有害事象	○	○	○	○	○	○

「3.2.4 国内第Ⅱ相試験における治療・検査スケジュール」(P.31) より抜粋

2. 注意を要する副作用と対策

この項では、重大な安全性の問題を未然に防ぎ、また適正使用を推進するため、注意を要する副作用とその対策について解説いたします。治療後の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

副作用には全身性のものと局所性のものがありますが、BNCTは癌の病巣部に中性子を照射する局所療法であるため、局所的な副作用は照射野周辺に起きやすいと考えられます。次項のリスクの中でも発現部位が照射野に近いものには特にご注意ください。

なお、BNCTは放射線治療の一種であり、一般的な放射線治療による副作用が起きる可能性があります。この項に記載のないものにつきましてもご注意ください。

また、放射線治療の副作用には、治療中又は治療後まもなく現れる急性期の副作用と、治療が終わった数か月以降に現れる晩期の副作用があります。治療後も経過を追って患者の状態を十分に観察してください。

注意を要する副作用一覧

本剤の医薬品リスク管理計画書に記載しているリスクを以下に掲載します。

重要な特定されたリスク

■ 国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で発現した副作用のうち重大なもの

2. 1. 1.	嚥下障害	14
2. 1. 2.	脳膿瘍	16
2. 1. 3.	重度の皮膚障害	17
2. 1. 4.	白内障	18
2. 1. 5.	結晶尿	19

■ 発現が予測される重要な副作用

(臨床試験では発現していないが、本剤と同一有効成分を用いた国内臨床研究にて報告されているもの)

2. 1. 6.	頸動脈出血	20
----------	-------------	----

■ 製造販売後に発現した副作用のうち重大なもの

2. 1. 7.	咽頭・喉頭浮腫	21
2. 1. 8.	壊死、粘膜潰瘍、穿孔、瘻孔	22

重要な不足情報

■ 晩期毒性

(国内外の臨床研究で報告のあった晩期毒性)

2. 2. 1.	放射線骨壊死・骨髄炎	23
2. 2. 2.	眼障害	24
2. 2. 3.	中枢神経系損傷	25

本項における有害事象及び副作用の重症度評価は、有害事象共通用語基準（CTCAE）ver4.0 のグレード分類に準じています。

2. 1. 重要な特定されたリスク

2. 1. 1. 嚥下障害

リスクと対処方法

- BNCT 施行後、粘膜の炎症、唾液量の低下、開口障害、嚥下痛などを伴い、嚥下障害が現れ、摂水・摂食障害から重篤な転帰に至る可能性があります。
- 頭頸部癌に対する一般的な治療（化学放射線療法）においても治療後の障害として嚥下障害の発現リスクがあるとされており、BNCT 施行後も同様の注意が必要です。
- 治療に先立ち、嚥下障害の合併がある、又はそのリスクが高いと判断された場合、治療前に胃瘻の造設などの処置を検討してください。
- 患者に対して、あらかじめ粘膜炎などの症状から嚥下障害が発現する可能性があることを説明し、症状が認められた場合の対処法について指導してください。

6 ページ参照

患者さん向け情報（説明用資材を作成しております）

- 嚥下障害の発現要因となる粘膜の炎症などは、気道狭窄による呼吸困難を引き起こす可能性があります。このような症状は、照射直後からおよそ 1 週間程度の比較的早期に発現すると考えられます。頸部付近に BNCT を施行する際は、このような症状の発現にも留意してください。

有害事象の発現状況

国内第Ⅰ相試験において、本剤との因果関係が有とされた、重篤な嚥下障害を発現した症例が 1 例（n=9）認められました。なお、国内第Ⅱ相試験（n=21）では重篤な嚥下障害（Grade 3 以上）は認められておりません。

発現時期

発現時期の目安は照射当日から 3 か月後まで、比較的早期に現れることが想定されます。

臨床試験において、嚥下障害に関連する有害事象は BNCT 施行後 1 週間以内に発現していました。国内第Ⅰ相試験において、嚥下障害（1 例）は BNCT 施行後 1 週間以内に発現していました。また、嚥下障害に関連した事象（嚥下痛、Grade 2 以下）が国内第Ⅱ相試験で 1 例報告されており、こちらも BNCT 施行後 1 週間以内に発現していました。

Case Report

国内第 I 相試験において嚥下障害を発現した症例について、以下に示します。

年齢、性別	60 歳代、女性	腫瘍部位	舌癌（中咽頭後壁扁平上皮癌）
既往歴・合併症	発作性心房細動、甲状腺機能低下症、高血圧症、脂肪肝、 摂食障害（本剤投与前から Grade 2 の嚥下障害の合併あり）、 脂質異常症、誤嚥性肺炎、白内障		
頭頸部癌に 対する治療歴	右舌部分切除、頸部郭清術、気管切開術 放射線治療（60 Gy/30 分割、60 Gy/20 分割）		
経過*	所見・処置など		
Day 0	粘膜に対する線量を 10 Gy-Eq とし、BNCT 施行。		
Day 1	嚥下困難により胃管カテーテル挿入、誤嚥性肺炎継続。栄養は注入ではなく、 中心静脈栄養法で行う。咽頭粘膜炎及び喉頭粘膜炎が共に Grade 3。		
Day 2	誤嚥性肺炎は消失傾向だが、発熱は継続。 咽頭粘膜炎及び喉頭粘膜炎 Grade 3 継続。		
Day 3	栄養状態の悪化、低アルブミン血症を呈する。食事摂取は困難。 咽頭粘膜炎及び喉頭粘膜炎 Grade 3 継続。		
Day 7	胸水貯留を認める。		
Day 11	左上肺肺炎像はほぼ消失。胸水も消失。		
Day 13	肺炎改善。中心静脈栄養は継続。		
Day 14	全身状態、栄養状態改善。舌根、喉頭蓋粘膜炎消失。 嚥下の改善は認められない。		
Day 29	経腸栄養開始。		
Day 32	原疾患の改善を認める。		
Day 44	胃瘻造設		
Day 57	全身状態の悪化のため、試験から脱落とする。		

* ステロロニン投与/BNCT 施行日を 0 日とする。

2.1.2. 脳膿瘍

リスクと対処方法

- 腫瘍が頭蓋底に浸潤している場合、腫瘍の急激な縮小によって頭蓋底にろう孔が生じ、そこから感染することにより頭蓋内に炎症が広がり重篤化する可能性があります。腫瘍の進展範囲と治療後の縮小速度、活動性炎症などの合併に注意してください。
- 必要に応じ治療前に頭蓋底への浸潤の有無を確認されることを推奨します。

有害事象の発現状況

国内第Ⅱ相試験において、本剤との因果関係がありとされた、重篤な脳膿瘍を発現した症例が1例（n=21）認められました。これは BNCT により腫瘍周辺に合併していた炎症が増悪し、腫瘍の壊死・縮小部位から感染し脳膿瘍に発展、増悪したためと考えられました。なお、国内第Ⅰ相試験（n=9）では認められませんでした。

発現時期

発現時期の目安は照射から2～3か月以降です。

国内第Ⅱ相試験において脳膿瘍（1例）は照射から55日後に発現しています。

Case Report

国内第Ⅱ相試験において脳膿瘍を発現した症例について、以下に示します。

年齢、性別	50歳代、女性	腫瘍部位	左上顎洞扁平上皮癌
既往歴・合併症	花粉症		
頭頸部癌に対する治療歴	上顎部分切除、放射線療法		
経過*	所見・処置など		
Day 0	粘膜に対する線量を12 Gy-Eqとし、BNCT施行。		
Day 47	左上顎洞及び咀嚼筋近傍に腫瘍壊死組織を確認		
Day 55	頭痛、意識障害による入院。脳浮腫に対する点滴加療及び外減圧手術施行、腫瘍浸潤に伴う硬膜の脆弱化及び頭蓋内での膿汁の確認。 脳膿瘍と診断。		
Day 56	意識障害は改善、開眼及び発語を確認。感覚性失語が残存。		
Day 56 ～ Day 97	点滴にて抗菌薬投与。56-61日目セフトラジジム、メトロニダゾール、62-77日目メロペン、78-97日目スルバシリン。		
Day 98	上顎洞側より後上方の翼口蓋窩を開放。正円孔付近での排膿を認め、翼口蓋窩組織は壊死組織のみと病理診断された。頭蓋底の骨壊死は認められなかった。		
Day 113	頭部MRIにて小康状態との評価。上顎洞後方、翼状蓋窩の壊死領域の清掃、感覚失語の改善傾向、頭痛・めまい無し、体調良好のため、同日退院。原病はCR判定。		

*ステロロニン投与/BNCT施行日を0日とする。

2.1.3. 重度の皮膚障害

リスクと対処方法

- 通常の放射線治療においても治療後の障害として放射線皮膚損傷の発現リスクがあるとされています。BNCT 施行後も同様にご留意ください。
- 照射部位に損傷等が認められた場合、感染症の発現、増悪の可能性があります。BNCT 施行後、これらの症状に十分留意してください。異常が見られた場合、炎症性皮膚疾患治療剤の塗布など、適切な処置を行ってください。
- 施行後異常が見られない場合にも、皮膚への刺激を避けるなど、患者に対し放射線皮膚炎に対する一般的なスキンケアの指導を行ってください。必要に応じ、保湿剤の処方もご検討ください。

有害事象の発現状況

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において放射線皮膚損傷が12例(n=30)に発現しました。脱毛以外の皮膚症状の大部分は2週間以内に発現しました。これらのうち、1例はGrade 3と診断され、試験終了時点(BNCT 施行後273日)においてもGrade 1で未回復でした。残りの11例に関しては、抗炎症性塗布剤などの処方により30日以内に消失しました。

発生頻度

国内第Ⅰ相及び国内第Ⅱ相試験における群別の副作用発生頻度
放射線皮膚損傷の発現例数及び頻度一覧

第Ⅰ相試験 (n=9)		第Ⅱ相試験 (n=21)	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
3 例 (33%)	発現無し	9 例 (43%)	1 例 (5%)

発現時期

国内第Ⅰ相及び国内第Ⅱ相試験における発生時期別発現例数 (n=30)

	BNCT 施行後 1 週間以内	BNCT 施行から 1 週間～2 週間後	BNCT 施行から 2 週間～1 か月後	BNCT 施行から 1 か月後以降
第Ⅰ相試験	3 例	発現無し	発現無し	発現無し
第Ⅱ相試験	5 例*	3 例	1 例	発現無し

* 第Ⅱ相試験で発現した Grade 3 の放射線皮膚損傷は BNCT 施行から 1 週間以内に発現しました。

2. 1. 4. 白内障

リスクと対処方法

- 眼球が照射野に含まれる場合、又は照射野近傍の場合、白内障が出現又は既存の白内障が悪化し、不可逆的な視力低下・失明に至る可能性があります。
- 頭頸部癌に対する通常の放射線治療においても治療後の晩期障害として白内障の発現リスクがあるとされており、BNCT 施行後も同様の注意が必要です。
- 照射時に眼球への付与線量を可能な限り低減するために中性子遮蔽を行ってください。
- 治療計画立案時に眼球への付与線量の低減に努めてください。
- BNCT 施行後、定期的に眼科検診を行い、他の眼障害も含め視覚異常の発現に注意してください。

有害事象の発現状況

- 国内第Ⅱ相試験において白内障（悪化を含む）が2例（n=21）に認められました。なお、国内第Ⅰ相試験（n=9）では認められませんでした。
- Grade 3 以上の重篤な白内障は発現していません。

発現時期

白内障に関連する有害事象は BNCT 施行から数か月後に認められており、晩期障害のひとつであると考えられます。

国内第Ⅱ相試験において発現した2例の白内障の発現状況は以下のとおりです。

- 1例は BNCT 施行 1～2 か月後に両眼に発症しました。
- 1例は BNCT 施行時に Grade 2 の白内障ありと診断されており、3～6 か月後に両眼とも視力悪化（Grade 2 で維持）と診断されました。

2. 1. 5. 結晶尿

リスクと対処方法

- 結晶尿（尿中結晶）は投与終了直後から発現することもあり、悪化すると尿路閉塞から腎機能の悪化に至る可能性があります。
- 対策として、治療後（放射線照射終了後）に必要な応じて輸液などによるハイドレーションの実施により排尿を促してください。

有害事象の発現状況

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（n=30）において、尿中結晶 2 例、血尿 11 例、尿異常 3 例が認められました。これは本剤投与後、薬物の排泄に伴い現れたものです。結晶尿（尿中結晶）は BNCT 施行後、数日以内に寛解しました。

発生頻度

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験における群別の副作用発生頻度
結晶尿（尿中結晶）、血尿及び尿異常の発現例数及び頻度一覧

	第Ⅰ相試験（n=9）		第Ⅱ相試験（n=21）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
結晶尿 （尿中結晶）	2 例（22%）	発現無し	発現無し	発現無し
血尿	9 例（100%）	発現無し	2 例（10%）	発現無し
尿異常	3 例（33%）	発現無し	発現無し	発現無し

発現時期

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験における発生時期別発現例数（n=30）

		BNCT 施行後 1 週間以内	BNCT 施行から 1 週間～2 週間後以降
結晶尿（尿中結晶） （第Ⅰ相）		2 例	発現無し
血尿	第Ⅰ相	9 例	発現無し
	第Ⅱ相	2 例	発現無し
尿異常（第Ⅰ相）		3 例	発現無し

2. 1. 6. 頸動脈出血

リスクと対処方法

- 「腫瘍が頸動脈を全周性に取り囲んでいる患者」への本剤投与は禁忌です。（有害事象の発現状況を参照）
- 頸動脈が露出している場合や皮膚瘻がある場合は、感染症が起こりやすく、出血のリスクが高まります。また、放射線治療歴がある場合、累計線量によっては結合組織が障害され、出血のリスクが高まります。
- 治療後は腫瘍の縮小を確認すると共に、頸動脈を中心とした周辺組織からの出血及び感染症に十分留意してください。

35・36 ページ参照

国内第Ⅱ相試験における有効性評価（腫瘍縮小効果）

- 治療前に出血のリスクがあると判断された患者に対して、出血が起こる可能性があることをあらかじめ説明し、自覚症状の内容と症状が認められた場合の対処法について指導してください。また、症状が現れた場合にはすぐに医療機関に相談するよう指導してください。

6 ページ参照

患者さん向け情報（説明用資材を作成しております）

有害事象の発現状況

- 国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において動脈出血は発現していません。
- 国内臨床研究*において、頸動脈に腫瘍が近接し、かつ腫瘍が皮膚に浸潤している症例で、腫瘍の縮小及び壊死に伴う頸動脈出血並びに皮膚瘻形成が報告されております^{1, 2)}。そのため、腫瘍が頸動脈を全周性に取り囲んでいる患者への本剤投与を禁忌としております。

*国内臨床研究：原子炉中性子源及び本剤と同一有効成分を用いた臨床研究であり、放射線治療歴のある再発頭頸部癌患者を対象としていた

2.1.7. 咽頭・喉頭浮腫

リスクと対処方法

- 咽頭・喉頭浮腫があらわれ、気道の狭窄や閉塞を来すことがありますので、観察を十分行い、副腎皮質ホルモン剤の投与、気道の確保など適切な処置を行ってください。

有害事象の発現状況

- 国内製造販売後において、咽頭・喉頭浮腫に関連する症例が報告されています。
- 報告された症例のうち、本剤／BNCT と因果関係が否定できない重篤な症例が複数例認められています。
- 国内第Ⅰ相試験において、喉頭浮腫が 11.1%（1/9 例）認められましたが、CTCAE Grade3 以上の事象及び重篤な症例は認められませんでした。国内第Ⅱ相試験において咽頭・喉頭浮腫は発現しておりません。

＊海外臨床研究：原子炉中性子源及び本剤と同一有効成分を用いた臨床研究であり、放射線治療歴のある再発頭頸部癌患者を対象としていた

2.1.8. 壊死、粘膜潰瘍、穿孔、瘻孔

リスクと対処方法

- 照射部位の壊死に伴い、粘膜潰瘍、穿孔、瘻孔があらわれることがありますので、観察を十分行ってください。壊死、粘膜潰瘍、穿孔、瘻孔が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

有害事象の発現状況

- 国内製造販売後において、壊死、粘膜潰瘍、穿孔、瘻孔に関連する症例が報告されています。
- 報告された症例のうち、本剤／BNCT と因果関係が否定できない重篤な症例が複数例認められています。

2. 2. 重要な不足情報（晚期毒性）

放射線治療におけるリスクとして晚期毒性が知られていますが、臨床試験における本剤の治療後の安全性情報は限定的であるため、十分な情報が得られておりません。

そこで、製造販売後に診療下における安全性情報を長期間継続して収集する必要があると考え、晚期毒性を重要な不足情報として設定しました。

本項では、国内外の臨床研究にて報告のある晚期毒性に関する有害事象を 3 つ紹介します。

2. 2. 1. 放射線骨壊死・骨髄炎

リスクと対処方法

- 一般的に放射線治療による顎骨の血流障害から放射線性顎骨壊死を生じることがあります。
- 治療前に放射線治療歴を確認し、リスクが高いと判断された患者に対しあらかじめ主な自覚症状を説明してください。
- 放射線治療後に抜歯をすると、傷口からの感染により顎骨壊死の原因になります。一般的な放射線治療と同様に、治療の 2～3 週間前までにむし歯の治療など歯科処置を終えてください。
- 治療後は一般的な放射線治療後の口腔ケアを行ってください。
- 治療後に歯科受診する際には、歯科医に BNCT を受けたことを伝えるよう患者に指導してください。

6 ページ参照

患者さん向け情報（説明用資料を作成しております）

有害事象の発現状況

- 国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において放射線骨壊死・骨髄炎は発現しておりません。
- 海外臨床研究*において、重篤な放射線骨壊死が報告されております³⁾。

* 海外臨床研究：原子炉中性子源及び本剤と同一有効成分を用いた臨床研究であり、放射線治療歴のある再発頭頸部癌患者を対象としていた

2.2.2. 眼障害

「2.1.4 白内障」をあわせてご覧ください。

18 ページ参照

リスクと対処方法

- 治療時の照射野に眼球、視神経、視交叉などが含まれる場合、リスクが高まると考えられます。
- 治療後は定期的に眼科検診を行い、白内障も含め視覚異常の発現に注意してください。
- 頭頸部癌に対する通常の放射線治療においても治療後の副作用として眼障害（緑内障、複視、網膜症、結膜炎、視神経障害、視交叉障害など）の発現リスクがあるとされており、BNCT 施行後も同様の注意が必要です。

有害事象の発現状況

- 国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において、重篤な眼障害は発現していません。
- 国内・海外臨床研究*において、失明を含む重篤な眼障害（複視、角膜壊死）が報告されております^{3、4)}。

*国内・海外臨床研究：いずれも原子炉中性子源及び本剤と同一有効成分を用いた臨床研究であり、放射線治療歴のある再発頭頸部癌患者を対象としていた

2. 2. 3. 中枢神経系損傷

リスクと対処方法

- 治療時の照射野に脳、頸髄が含まれる場合、リスクが高まると考えられます。
- 頭頸部癌に対する通常の放射線治療においても中枢神経系損傷（正常脳壊死、脳神経障害、下垂体機能障害、運動障害、感覚障害、自律神経障害、末梢神経障害など）の発現リスクがあるとされており、BNCT 施行後も同様の注意が必要です。
- 治療後は定期的に画像検査及び臨床症状の確認により、早期発見に努めてください。

有害事象の発現状況

- 国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において中枢神経系損傷は発現していません。
- 国内・海外臨床研究において、正常脳に対する重篤な副作用（正常脳壊死、脳神経障害）が報告されています^{5) 6)}。

*国内・海外臨床研究：いずれも原子炉中性子源及び本剤と同一有効成分を用いた臨床研究であり、放射線治療歴のある再発頭頸部癌患者を対象としていた

3. 臨床試験の成績

3.1. 国内第 I 相試験（JHN001 試験）⁷⁾

3.1.1. 試験方法の概略

試験名	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（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
目的	BNCT（SPM-011 を含む）の安全性及び忍容性の検討
試験デザイン	オープンラベル試験
用法・用量	SPM-011 をボロファラン（ ¹⁰ B）として 500 mg/kg を静脈内持続投与する。200 mg/kg/h で 2 時間投与し、その後投与速度は 100 mg/kg/h に減速し、計 500 mg/kg を投与する。BNCT 施行については粘膜線量として 10、12 Gy-Eq に漸増する。
投与期間	1 日
中性子発生源	BNCT 治療システム（BNCT30）/住友重機械工業株式会社
評価項目	安全性・忍容性、薬物動態
被験者数	9 例（粘膜線量 10 Gy-Eq 群：6 例、粘膜線量 12 Gy-Eq 群：3 例）

3.1.2. 試験薬に関する副作用一覧

試験薬における副作用の発現頻度（JHN001 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Version 18.1)	10 Gy-Eq		12 Gy-Eq	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
全体	6 (100.0)	0	3 (100.0)	0
胃腸障害	1 (16.7)	0	0	0
悪心	1 (16.7)	0	0	0
臨床検査	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
血中プロラクチン異常	2 (33.3)	0	0	0
尿中結晶	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
尿量減少	1 (16.7)	0	0	0
腎及び尿路障害	6 (100.0)	0	3 (100.0)	0
血尿	6 (100.0)	0	3 (100.0)	0
蛋白尿	3 (50.0)	0	1 (33.3)	0
尿異常	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
尿路痛	0	0	1 (33.3)	0
非感染性膀胱炎	2 (33.3)	0	0	0

有害事象の重症度評価は、有害事象共通用語基準（CTCAE） v4.0 のグレード分類に準ずる

3.1.3. BNCT に関する副作用一覧

BNCT における副作用の発現頻度 (JHN001 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Version 18.1)	10 Gy-Eq		12 Gy-Eq	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
全体	6 (100.0)	2 (33.3)	3 (100.0)	1 (33.3)
耳及び迷路障害	0	0	1 (33.3)	0
伝音難聴	0	0	1 (33.3)	0
眼障害	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
角膜炎	0	0	1 (33.3)	0
流涙増加	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
胃腸障害	5 (83.3)	1 (16.7)	3 (100.0)	0
口唇炎	1 (16.7)	0	0	0
口内乾燥	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
嚥下障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
歯肉痛	1 (16.7)	0	0	0
悪心	3 (50.0)	0	2 (66.7)	0
口腔内痛	0	0	1 (33.3)	0
口内炎	3 (50.0)	0	1 (33.3)	0
嘔吐	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
唾液管の炎症	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	6 (100.0)	0	3 (100.0)	0
適用部位紅斑	1 (16.7)	0	2 (66.7)	0
顔面浮腫	4 (66.7)	0	2 (66.7)	0
顔面痛	0	0	1 (33.3)	0
疲労	1 (16.7)	0	0	0
倦怠感	6 (100.0)	0	2 (66.7)	0
疼痛	1 (16.7)	0	0	0
発熱	2 (33.3)	0	0	0
限局性浮腫	1 (16.7)	0	0	0
感染症及び寄生虫症	1 (16.7)	0	2 (66.7)	0
結膜炎	1 (16.7)	0	2 (66.7)	0
外耳炎	0	0	1 (33.3)	0
耳下腺炎	0	0	1 (33.3)	0
傷害、中毒及び処置合併症	3 (50.0)	0	0	0
放射線皮膚損傷	3 (50.0)	0	0	0

(つづく)

(つづき： BNCT における副作用の発現頻度 (JHN001 試験))

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Version 18.1)	10 Gy-Eq		12 Gy-Eq	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
臨床検査	6 (100.0)	2 (33.3)	3 (100.0)	1 (33.3)
アミラーゼ増加	4 (66.7)	0	2 (66.7)	0
血中プロラクチン異常	5 (83.3)	0	2 (66.7)	0
Cー反応性蛋白増加	4 (66.7)	0	2 (66.7)	0
フィブリンDダイマー増加	1 (16.7)	0	0	0
リンパ球数減少	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)
好中球数減少	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
好中球数増加	1 (16.7)	0	0	0
白血球数減少	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
白血球数増加	1 (16.7)	0	0	0
尿中結晶	1 (16.7)	0	0	0
尿量減少	1 (16.7)	0	0	0
代謝及び栄養障害	5 (83.3)	0	3 (100.0)	0
脱水	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
高血糖	1 (16.7)	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	3 (100.0)	0
低ナトリウム血症	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
食欲減退	4 (66.7)	0	2 (66.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害	1 (16.7)	0	0	0
筋骨格痛	1 (16.7)	0	0	0
神経系障害	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
味覚異常	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
頭痛	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
腎及び尿路障害	2 (33.3)	0	0	0
血尿	2 (33.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (66.7)	0
咳嗽	0	0	1 (33.3)	0
喉頭浮腫	1 (16.7)	0	0	0
咽頭の炎症	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	0
喉頭の炎症	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (66.7)	0
皮膚及び皮下組織障害	6 (100.0)	0	2 (66.7)	0
脱毛症	6 (100.0)	0	2 (66.7)	0
皮膚乾燥	1 (16.7)	0	0	0
そう痒症	1 (16.7)	0	0	0

有害事象の重症度評価は、有害事象共通用語基準 (CTCAE) v4.0 のグレード分類に準ずる

3. 2. 国内第Ⅱ相試験（JHN002 試験）⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾

3. 2. 1. 試験方法の概略

試験名	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
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 BNCT の有効性及び安全性を評価すること
試験デザイン	多施設共同・オープンラベル試験
用法・用量	SPM-011 を 200 mg/kg/h で 2 時間投与し、その後投与速度は 100 mg/kg/h に減速し、最大ボロファラン（ ¹⁰ B）として 500 mg/kg を投与する。BNCT 施行については粘膜線量として 12 Gy-Eq の中性子照射を施行。
投与期間	1 日
中性子発生源	BNCT 治療システム（BNCT30）/住友重機械工業株式会社
評価項目	有効性・安全性 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（version1.1）を用いて評価し、奏効率を算出する。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する。 副次評価項目：奏功期間、病勢コントロール率、完全奏効率、総合評価、全生存期間、フルオロデオキシグルコース（ ¹⁸ F）の集積、有害事象の発生、臨床検査測定値の経時的な推移
被験者数	21 例（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）

*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

3. 2. 2. 試験薬に関する副作用一覧

JHN002 試験では発現率 5%以上の試験薬に関する副作用は発現していません。

3. 2. 3. BNCT に関する副作用一覧

群別の発現率 5%以上の BNCT における副作用の発現頻度（JHN002 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Version 19.0)		全 Grade 例数 (%)	Grade3 以上 例数 (%)
全体		21 (100.0)	18 (85.7)
耳及び迷路障害		5 (23.8)	0
	耳痛	3 (14.3)	0
眼障害		5 (23.8)	0
	白内障	2 (9.5)	0
胃腸障害		20 (95.2)	1 (4.8)
	腹部不快感	3 (14.3)	0
	便秘	2 (9.5)	0
	悪心	17 (81.0)	0
	唾液腺痛	3 (14.3)	0
	口内炎	13 (61.9)	1 (4.8)
	嘔吐	10 (47.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		17 (81.0)	0
	倦怠感	9 (42.9)	0
	発熱	2 (9.5)	0
	口渇	9 (42.9)	0
感染症及び寄生虫症		19 (90.5)	1 (4.8)
	蜂巣炎	4 (19.0)	0
	結膜炎	7 (33.3)	0
	外耳蜂巣炎	2 (9.5)	0
	外耳炎	3 (14.3)	0
	中耳炎	2 (9.5)	0
	耳下腺炎	14 (66.7)	0
	唾液腺炎	7 (33.3)	0
	（脳膿瘍）	1 (4.8)	1 (4.8)
傷害、中毒及び処置合併症		9 (42.9)	1 (4.8)
	放射線皮膚損傷	9 (42.9)	1 (4.8)
臨床検査		20 (95.2)	17 (81.0)
	アミラーゼ増加	18 (85.7)	16 (76.2)
	血中プロラクチン異常	6 (28.6)	0
	血中プロラクチン増加	6 (28.6)	0
	フィブリンD ダイマー増加	2 (9.5)	0
	リンパ球数減少	2 (9.5)	1 (4.8)
	白血球数増加	3 (14.3)	0

（つづく）

(つづき；群別の発現率 5%以上の BNCT における副作用の発現頻度（JHN002 試験））

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Version 19.0)		全 Grade	Grade3 以上
		例数 (%)	例数 (%)
代謝及び栄養障害		14 (66.7)	0
	食欲減退	14 (66.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害		6 (28.6)	0
	頸部痛	3 (14.3)	0
	顎痛	2 (9.5)	0
	開口障害	2 (9.5)	0
神経系障害		16 (76.2)	0
	味覚異常	15 (71.4)	0
	顔面不全麻痺	2 (9.5)	0
腎及び尿路障害		2 (9.5)	0
	血尿	2 (9.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		10 (47.6)	0
	鼻出血	4 (19.0)	0
	咽頭の炎症	3 (14.3)	0
	口腔咽頭痛	3 (14.3)	0
皮膚及び皮下組織障害		19 (90.5)	0
	脱毛症	19 (90.5)	0
	顔面腫脹	4 (19.0)	0

有害事象の重症度評価は、有害事象共通用語基準（CTCAE） v4.0 のグレード分類に準ずる

3.2.4. 国内第Ⅱ相試験における治療・検査スケジュール

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	BNCT 施行日				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 までの試験中止時	Day 630 までの 90 日以上の経過観察 (規定来院日 ±14 日) 最終は Day 730 (Day 730~744)
				Day 0									
				治療薬投与									
Day -21 ~ Day -1	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			○										
治療薬投与				↔									
BNCT 施行 ²⁾					↔								
医師による診察		○	○				○	○	○	○	○		
KPS ⁹⁾		○	○				○	○	○	○	○	○ 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) 治療薬投与 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) 治療責任医師が合意した施設のみ実施。項目は治療責任医師又は分担医師が決定する。治療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療機器 QA から BNCT 照射工程完了までの治療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療機器の定期点検や偶発的な事象などによる不具合が認められた場合は、適宜調査する。 9) KPS : Karnofsky Performance Status

3. 2. 5. 国内第Ⅱ相試験における選択・除外基準

選択基準

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
2. 同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者
3. KPS が 60%以上の患者
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。
 - 1) 局所再発扁平上皮癌
 - ① 前治療完了後 6 ヶ月以内に局所再発が認められた患者のうち、以下のいずれかの条件を満たす患者
 - ・ 前治療にて標準的なプラチナ製剤を含む同時化学放射線療法を施行した患者
 - ・ 前治療にて根治を目的としたプラチナ製剤を含む導入化学療法後に放射線治療を施行した患者
 - ・ 前治療にて単独での放射線療法を施行し、局所再発の治療としてプラチナ製剤の適用が困難な患者又は化学療法を拒絶する患者
 - ・ 前治療にてプラチナ製剤以外の化学療法剤又はセツキシマブを含む同時放射線療法を施行し、局所再発の治療としてプラチナ製剤の適用が困難な患者又は化学療法を拒絶する患者
 - ② 放射線療法を含む集学的治療から 6 ヶ月を超えて局所再発が認められた患者のうち、以下のいずれかの条件を満たす患者
 - ・ 再発治療として 1 レジメン（プラチナ製剤を含む）による治療中又は治療後に腫瘍の進行又は再発が認められた患者
 - ・ プラチナ製剤の適用が困難な患者又は化学療法を拒絶する患者
 - 2) 非扁平上皮癌
 - ・ 非扁平上皮癌患者では、前治療の有無及び種類を問わない。
5. 対象病変部位に少なくとも 1 ヶ所以上の RECIST ガイドライン（version 1.1）に基づく測定可能病変を有する患者
6. 前放射線治療の条件が以下のいずれかを満たす患者
 - 1) 局所再発扁平上皮癌
 - ・ 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
 - ・ 強度変調放射線治療、定位放射線治療などを受けた患者で、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（別添 3）の治療を受けた患者
 - 2) 非扁平上皮癌
 - ・ 前放射線治療歴がない患者
 - ・ 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（別添 3）の治療を受けた患者
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。
8. 治験責任（分担）医師により、BNCT 施行後 90 以上の生存が期待できると判断される患者
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考えられる支持療法（G-CSF 製剤、輸血など）の実施は禁止する。
 - ・ 腎機能
血清クレアチニン： 施設基準値上限 1.5 倍以下
 - ・ 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
 - ・ ヘモグロビン量： 8.0 g/dL 以上
 - ・ 血小板数： 80000 / μ L 以上
 - ・ 白血球数： 2500 / μ L 以上
 - ・ 好中球数： 1500 / μ L 以上
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
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

除外基準

＜一次登録時の除外基準＞

1. 活動性の重複癌（同時性重複癌及び無病期間が5年以内の異時性重複癌）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
 - ・ 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 Class III 又は IV）
 - ・ 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. 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
8. BNCT 施行予定日から6ヵ月以内の心筋梗塞、不安定狭心症、コントロール不良の不整脈を有する患者
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
10. 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
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
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
13. 齦蝕が判明し、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
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
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
16. 心臓ペースメーカー、補助人工心臓などを装着している患者
17. 治験期間中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、治験期間中（BNCT 施行後6ヵ月以上かつ追跡調査終了まで）、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。
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・トランキライザー）を服用している患者
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
 - ・ 重積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
 - ・ 日常生活に支障があり、介護を必要とする患者
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、地理的などの理由による）
21. BNCT 施行歴がある患者
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

＜最終登録時（BNCT 照射前）の除外基準＞

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

3.2.6. 国内第Ⅱ相試験における有効性評価

国内第Ⅱ相試験での FAS* における腫瘍縮小効果の頻度集計を以下に示します。

*FAS (Full Analysis Set) : 最大の解析対象集団

合計(扁平上皮癌+非扁平上皮癌)

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
		NE	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

扁平上皮癌

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 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
		NE	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

- 局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象とした臨床試験は実施していないため、データがありません。

非扁平上皮癌

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
局所進行 頭頸部 非扁平上皮癌	11	CR	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
		NE	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
局所再発 頭頸部 非扁平上皮癌	2	CR	0	0	0
		PR	0	1 (50.0)	1 (50.0)
		SD	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
		PD	0	0	0
		NE	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
小計	13	CR	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
		NE	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

RECIST ガイドライン (version1.1) における効果判定基準

CR : Complete Response 完全奏効

PR : Partial Response 部分奏効

SD : Stable Disease 安定

PD : Progressive Disease 進行

NE : inevaluable 評価不能

4. Q & A

1) 患者選択

Q1：妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対する治療は可能ですか？

A：妊娠中の本治療に関する安全性は確立されておらず、胎児に対する放射線影響から流産、胎児死亡や胎児奇形などが生じる可能性があります。妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、治療により流産、胎児死亡や胎児奇形などが生じる可能性があることについて十分説明したうえで、治療してください。

【参考情報】（添付文書 「9.5 妊婦」より）

ラットの器官形成期に本剤を静脈内投与すると、次世代に対する発育遅延が認められたものの、催奇形性は認められなかった。また、本剤投与後の中性子線照射により胚・胎児発生に悪影響を及ぼすことが予想される。

Q2：妊娠する可能性がある女性への治療に際して注意点はありますか？

A：妊娠する可能性がある女性には、治療後に一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導してください。治療後の避妊期間の目安は 90 日以上です。

【参考情報】（添付文書 「9.4 生殖能を有する者」より）

マウスに対する非臨床試験において雌雄生殖器への影響が認められている。

<避妊期間の設定根拠>

本剤投与後の中性子線照射により胚・胎児発生に悪影響を及ぼすことが予想される。一時卵胞から二次卵母細胞への発育が約 70 日、二次卵胞から成熟卵胞への発育は月経周期によりおよそ 14~20 日とされており、排卵へと至る事を考慮すると、施行後 90 日間の避妊期間を設定する必要があると考えられる。

Q3：パートナーが妊娠する可能性のある男性への治療に際して注意点はありますか？

A：パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しても、妊娠する可能性がある女性と同様に、治療後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導してください。治療後の避妊期間の目安は 90 日以上です。

【参考情報】（添付文書 「9.4 生殖能を有する者」より）

マウスに対する非臨床試験において雌雄生殖器への影響が認められている。

<避妊期間の設定根拠>

本剤投与後の中性子線照射により胚・胎児発生に悪影響を及ぼすことが予想される。精原細胞から分裂成熟を経て精子が形成される期間はおおよそ 70 日間とされており、形成過程のうち精原細胞の放射線感受性が高いことを考慮すると、施行後 90 日間の避妊期間を設定する必要があると考えられる。

Q4：授乳している女性への治療に際しての注意点はありますか？

A：治療後一定期間（72 時間以上）授乳を中止するよう指導してください。本剤の乳汁中への移行に関するデータはなく、乳幼児に対する安全性は確立されていません。なお、本剤は投与 72 時間後の血中濃度が最高濃度の 1%未満となることが国内第 I 相試験で確認されています。

【参考情報】

臨床試験で得られたデータより、本剤の消失半減期の 5 倍はおおよそ 48 時間であった。

Q5：重度な腎機能障害を持つ患者への使用例はありますか？

A：臨床試験には組み込まれておらず、安全性は確立されていません。本剤の主な排泄経路は尿中のため、血中薬剤濃度が低下しないことに起因する未知の副作用が発現する可能性があります。

Q6：透析患者への投与事例はありますか？

A：臨床試験では重度の腎疾患を持つ患者を除外基準としていたため、投与例はありません。またその他の臨床研究においても透析患者への投与例はありません。

Q7：重篤な肝機能障害を持つ患者への使用例はありますか？

A：臨床試験には組み込まれておらず、安全性は確立されていません。

Q8：小児等（19 歳以下）への使用例はありますか？

A：臨床試験は 20 歳以上を対象として行われており、小児等（19 歳以下）での安全性は確立されていません。

2) 相互作用

Q9：食事は薬物動態に影響を与えますか？

A：臨床試験結果はありません。

Q10：他の抗悪性腫瘍薬と併用できますか？

A：国内第 I 相試験及び第 II 相試験では、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を除外基準としており、他の抗悪性腫瘍剤との併用についての有効性と安全性は確立されていません。

3) 安全性

Q11：治療後に推奨される副作用の軽減処置はありますか？

A：以下の処置を推奨しております。

- 治療後の水分負荷（ハイドレーション）
- 炎症性皮膚疾患治療剤や保湿剤などの塗布
- 制吐剤の投与

10 ページ参照

BNCT 施行後、当日にしていきたい処置

Q12：日本人と外国人での安全性に違いはありますか？

A：臨床試験における投与例がなく、人種差に関するデータはありません。

4) ステボロニンの取り扱い方法

Q：薬剤の取扱い上の注意点はありますか？

A：以下の点にご注意ください。

- 冷蔵保存品のため、使用前に常温に戻してください。
また本剤が凍結していた場合は使用しないでください。
- 脱酸素剤が封入されているため、使用直前までピロー包装（外袋の黄色のフィルム包装）を開封しないでください。

5. 参考文献

- 1) Aihara T、 Hiratsuka J、 Ishikawa H、 Kumada H、 Ohnishi K、 Kamitani N、 et al. Fatal carotid blowout syndrome after BNCT for head and neck cancers. *Appl Rad Isot.* 2015;106:202-206
- 2) Suzuki M, Kato I, Aihara T, Hiratsuka J, Yoshimura K, Niimi M, Kimura Y, Ariyoshi Y, Haginomori S, Sakurai Y, Kinashi Y, Masunaga S, Fukushima M, Ono K, Maruhashi A. Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer. *J Radiat Res.* 2014 Jan 1;55(1):146-53.
- 3) Kankaanranta L、 Seppälä T、 Koivunoro H、 Saarilahti K、 Atula T、 Collan J、 et al. Boron Neutron Capture Therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: Final analysis of a phase I/II trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2012;82:e67-75
- 4) 栗飯原ら、2014年にBNCTを行った再発頭頸部癌4症例の経過報告、第12回日本中性子捕捉療法学会、2015
- 5) 加藤ら、Boron Neutron Capture Therapy for Recurrent Head and Neck Malignancies. 第15回国際ホウ素中性子捕捉療法学会、2012
- 6) Wang LW、 Chen YW、 Ho CY、 Hsueh Liu YW、 Chou FI、 Liu YH、 et al. Fractionated Boron Neutron Capture Therapy in locally recurrent head and neck cancer: A prospective Phase I/II trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2016;95:396-403
- 7) 社内資料：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（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（JHN001 試験）（承認時評価資料）
- 8) 社内資料：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（JHN002 試験）（承認時評価資料）
- 9) Hirose K, Konno A, Hiratsuka J, et al. Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (^{10}B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): An open-label phase II trial. *Radiother Oncol.* 2021;155:182-187
- 10) Hirose K, Sato M, Kato T, et al. Profile analysis of adverse events after boron neutron capture therapy for head and neck cancer: a sub-analysis of the JHN002 study. *J Radiat Res.* 2022;63:393-401

Drug Information

抗悪性腫瘍剤

ステボロニン® 点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL

STEBORONINE® 9000 mg/300 mL for infusion

ボロファン (10B)

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

貯法 : 2〜8℃で保存

有効期間 : 36 カ月

日本標準商品

分類番号 874291

承認番号

30200AMX00438000

販売開始年月

2020 年 5 月

製造販売業者

ステラファーマ株式会社

1. 警告

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

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

3. 組成・性状

3.1 組成

1 バッグ (300 mL) 中の分量	
有効成分 ボロファン (10B)	9000 mg
添加剤 D-ソルビトール	9450 mg
亜硫酸水素ナトリウム	60 mg
pH 調節剤	適量

3.2 製剤の性状

剤型	注射剤 (点滴/バッグ)
性状	無色〜微黄色透明の液
pH	7.4〜7.8
浸透圧比	1.0〜1.5 (生理食塩液対比)

4. 効能又は効果

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 化学放射線療法等の標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 「17 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 本剤とともに癌を標的として使用することを目的として承認されたホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置を使用し、中性子を照射すること。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者

頸動脈出血を起こすおそれがある。[11.1.6 参照]

9.1.2 フェニルケトン尿症の患者

製剤中にフェニルアラニンを含むため、症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 心不全のある患者

血液量の増加により心臓に負荷がかかり、心不全が悪化するおそれがある。

9.1.4 遺伝性果糖不耐症の患者

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

9.2 腎機能障害患者

本剤は主に腎臓から排泄される。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.5 参照]

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 嚥下障害 (頻度不明)

粘膜の炎症等を伴う嚥下障害があらわれることがある。

11.1.2 脳腫瘍 (4.8%)

11.1.3 重度の皮膚障害 (4.8%)

放射線皮膚損傷 (4.8%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.4 白内障 (9.5%)

* 11.1.5 結晶尿 (頻度不明)

結晶尿があらわれ、血尿 (9.5%)、急性腎障害 (頻度不明) 等を来すことがある。[8 参照]

11.1.6 頸動脈出血 (頻度不明) [2.2、9.1.1 参照]

11.1.7 咽頭・喉頭浮腫 (頻度不明)

咽頭・喉頭浮腫があらわれ、気道の狭窄や閉塞を来すことがある。

* 11.1.8 壊死、粘膜潰瘍、穿孔、瘻孔 (いずれも頻度不明)

照射部位の壊死に伴い、粘膜潰瘍、穿孔、瘻孔があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

20. 取扱い上の注意

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

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

ビロー包装入り300 mLソフトバッグ×5袋

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ステラファーマ株式会社 お客様相談センター 電話 0120-262-620
大阪府中央区高麗橋3丁目2番7号 ORIX高麗橋ビル

25. 保険給付上の注意

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

* 2025 年 5 月改訂 (第 5 版)

詳細は最新の電子化された添付文書 (電子添文) をご参照ください。また、電子添文の改訂にご留意ください。



(01)704987946001000

監修

栗飯原 輝人 先生

学校法人 大阪医科薬科大学

関西 BNCT 共同医療センター 専門教授



製造販売元： **ステラファーマ株式会社**

〒541-0043 大阪府大阪市中央区高麗橋 3 丁目 2 番 7 号

〔資料請求先〕 お客様相談センター

TEL: 0120-262620 Fax: 06-4707-2077

受付時間：9 時～17 時（土、日、祝日及び当社休業日を除く）