

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

ギリアデル[®] 脳内留置用剤 **7.7mg**

〈カルムスチン脳内留置用剤〉

Gliadel[®] 7.7mg Implant

剤 形	脳内留置用徐放性製剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意－ 医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1枚中にカルムスチンを7.7mg含有する。
一般名	和名：カルムスチン (JAN) 洋名：Carmustine (JAN)、carmustine (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造・輸入承認年月日：2012年9月28日 薬価基準収載年月日：2012年11月22日 発売年月日：2013年1月9日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売(輸入)元：エーザイ株式会社 販売提携：ノーベルファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhc ホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 http://www.eisai.co.jp ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター フリーダイヤル：0120-003-140 http://nobelpark.jp/contact/contact.php

本 IF は 2016 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行なわれた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自ら評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の作成の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するのと IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF に使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名（命名法）…………… 2
 - (2) 洋名（命名法）…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名（命名法）…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 4
 - (7) その他の主な示性値…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 6
 - (2) 製剤の物性…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 6
 - (3) その他…………… 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 8
7. 溶出性…………… 8
8. 生物学的試験法…………… 8

9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 8
11. 力価…………… 8
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 8
14. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 用法及び用量…………… 9
3. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
 - (2) 臨床効果…………… 11
 - (3) 臨床薬理試験…………… 13
 - (4) 探索的試験…………… 14
 - (5) 検証的試験…………… 23
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 23
 - 2) 比較試験…………… 23
 - 3) 安全性試験…………… 32
 - 4) 患者・病態別試験…………… 32
 - (6) 治療的使用…………… 32
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）…………… 32
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 33

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 34
2. 薬理作用…………… 34
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 34
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 35
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 38

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 39
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 39
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 39
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 39
 - (4) 中毒域…………… 39
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 39
 - (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 40
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 40
 - (1) 解析方法…………… 40
 - (2) 吸収速度定数…………… 40
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 41

(4) 消失速度定数	41	(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	52
(5) クリアランス	41	9. 高齢者への投与	52
(6) 分布容積	41	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	52
(7) 血漿蛋白結合率	41	11. 小児等への投与	53
3. 吸収	41	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
4. 分布	42	13. 過量投与	53
(1) 血液－脳関門通過性	42	14. 適用上の注意	53
(2) 血液－胎盤関門通過性	42	15. その他の注意	54
(3) 乳汁への移行性	42	16. その他	54
(4) 髄液への移行性	43		
(5) その他の組織への移行性	43		
5. 代謝	43	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 代謝部位及び代謝経路	43	1. 薬理試験	55
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の 分子種	44	(1) 薬効薬理試験	55
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	44	（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	44	(2) 副次的薬理試験	55
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	44	(3) 安全性薬理試験	55
6. 排泄	44	(4) その他の薬理試験	55
(1) 排泄部位及び経路	44	2. 毒性試験	55
(2) 排泄率	44	(1) 単回投与毒性試験	55
(3) 排泄速度	45	(2) 反復投与毒性試験	56
7. トランスポーターに関する情報	45	(3) 生殖発生毒性試験	58
8. 透析等による除去率	45	(4) その他の特殊毒性	59
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		X. 管理的事項に関する項目	
1. 警告内容とその理由	46	1. 規制区分	60
2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）	46	2. 有効期間又は使用期限	60
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	46	3. 貯法・保存条件	60
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	46	4. 薬剤取扱い上の注意点	60
5. 慎重投与内容とその理由	46	(1) 薬局での取扱い上の留意点に ついて	60
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	46	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	60
7. 相互作用	47	（患者等に留意すべき必須事項）	
(1) 併用禁忌とその理由	47	(3) 調剤時の留意点について	60
(2) 併用注意とその理由	47	(4) 輸送時の注意	60
8. 副作用	48	(5) 廃棄に関する注意	61
(1) 副作用の概要	48	5. 承認条件等	61
(2) 重大な副作用と初期症状	48	6. 包装	61
(3) その他の副作用	50	7. 容器の材質	61
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査 値異常一覧	51	8. 同一成分・同効薬	61
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	52	9. 国際誕生年月日	61
		10. 製造販売承認年月日及び承認番号	61
		11. 薬価基準収載年月日	61
		12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	62
		13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	62
		14. 再審査期間	62
		15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	62

16. 各種コード…………… 62

17. 保険給付上の注意…………… 62

XI. 文献

1. 引用文献…………… 63

2. その他の参考文献…………… 64

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 65

2. 海外における臨床支援情報…………… 66

XIII. 備考

その他の関連資料…………… 67

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ギリアデル®脳内留置用剤 7.7mg（以下、「本剤」）は、有効成分としてニトロソウレア系アルキル化剤の抗悪性腫瘍剤であるカルムスチン（BCNU）を含有する脳内留置用の徐放性製剤であり、悪性神経膠腫切除術時の切除面に留置される。本剤の形状は、微黄白色から微黄色を呈する直径約 14.0 mm、厚さ約 1.3 mm の滅菌されたウェハー（重合体形成物）であり、徐放化のために新添加物であるポリフェブロサン 20 を基剤としている。本剤は 1 枚中にカルムスチン 7.7 mg を含有し、腫瘍切除面に最大 8 枚（カルムスチンとして 61.6 mg）を留置する。

本剤の有効成分であるカルムスチンは、注射剤として 1979 年に米国で多発性骨髄腫等の適応で承認されて以来、欧米では、脂溶性で血液脳関門を良く通過することから、主に脳腫瘍に広く用いられてきた。しかし、これまでのカルムスチン注射剤は、脳腫瘍に対する効果は認められるものの、脳において腫瘍細胞を死に至らしめる濃度に達するには高用量の投与を必要とし、骨髄抑制や肺毒性等の重篤な全身的な副作用が発現していた。

本剤は、脳腫瘍細胞へ高濃度カルムスチンの曝露と重篤な副作用発現の回避可能な脳内留置用の徐放性製剤による脳腫瘍部への局所投与が理想的な投与形態であると考えられたことから開発された。

本剤は、すでに米国を始め欧州諸国、アジア諸国等 29 ヶ国で承認され、「初発の悪性神経膠腫患者における手術及び放射線療法との併用」及び「再発の膠芽腫患者における手術との併用」の適応で、Eisai Inc. が製造している製剤（米国商品名：GLIADEL® Wafer）と同一の製剤である。

国内では、2008 年 9 月開催の第 18 回未承認薬使用問題検討会議に取り上げられ、医療上の必要性が認められたことから、ノーベルファーマ株式会社は国内における開発権を Eisai Inc. の所有権者であるエーザイ株式会社から入手し、本剤の開発に着手した。

ノーベルファーマ株式会社は、2012 年 9 月にギリアデル®脳内留置用剤 7.7 mg の販売名で製造販売承認を取得した。

なお、2013 年 12 月、ギリアデル®脳内留置用剤 7.7mg の製造販売承認はエーザイ株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、ニトロソウレア系アルキル化剤であるカルムスチン（BCNU）を生体内分解性ポリマー基材に含んだ、唯一の脳内留置用の徐放性製剤である。
- (2) 悪性神経膠腫の摘出術後に本剤を留置することで、手術後の標準療法（放射線療法、化学療法など）開始までの治療空白期の治療が可能となる。
- (3) 国内第 I / II 相試験において、本剤は、初発悪性神経膠腫及び再発悪性神経膠腫患者に対し、良好な抗腫瘍効果を示した。
 - 初発悪性神経膠腫：12 ヶ月生存；16/16 例
 - 再発悪性神経膠腫：6 ヶ月生存；7/8 例 12 ヶ月生存；5/8 例
- (4) 外国第 III 相試験において、本剤は、初発悪性神経膠腫及び再発悪性神経膠腫患者に対し、プラセボに比べ全生存期間を有意に延長した。（ $p=0.027$ 、Log-rank 検定）
 - 初発悪性神経膠腫：ギリアデル群（ $n=120$ ）13.9 ヶ月 プラセボ群（ $n=120$ ）11.6 ヶ月
 - 再発膠芽腫：ギリアデル群（ $n=72$ ）6.4 ヶ月 プラセボ群（ $n=73$ ）4.6 ヶ月

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ギリアデル®脳内留置用剤 7.7 mg

(2) 洋名

Gliadel® 7.7mg Implant

(3) 名称の由来

英語の商品名から、ギリアデルと命名

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

カルムスチン (JAN)

(2) 洋名(命名法)

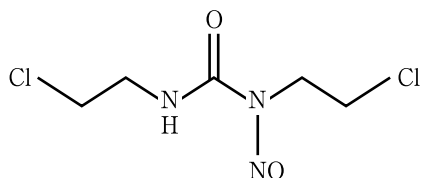
Carmustine (JAN)

carmustine (INN)

(3) ステム

Antineoplastic、alkylating agent、(β -chloroethyl) amine derivatives : -mustine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_5H_9Cl_2N_3O_2$

分子量 : 214.05

5. 化学名(命名法)

日本名 : 1,3-ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソ尿素

英名 : 1,3-Bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：BCNU

NPC-08 (治験番号)

7. CAS登録番号

154-93-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色の粉末

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 カルムスチンの各種溶媒に対する溶解性

溶媒	溶解性（日本薬局方）	本品 1g を溶かすに 要する溶媒量(mL)
ジメチルスルホキシド ^{注1)}	極めて溶けやすい	< 1
ジクロロメタン ^{注1)}	極めて溶けやすい	< 1
エタノール(95) ^{注1)}	極めて溶けやすい	< 1
アセトニトリル ^{注2)}	極めて溶けやすい	< 1
プロピレングリコール ^{注1)}	溶けやすい	1.03 ^{注4)}
メタノール ^{注2)}	溶けやすい	1.3
無水ジエチルエーテル ^{注2)}	溶けやすい	1.5
水 ^{注3)}	溶けにくい	244 ^{注4)}

注1) 25℃

注2) 5℃

注3) 室温

注4) 繰り返し数 2 回の平均値

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 31℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=1.57±0.51

(6) 分配係数

オクタノール／水系での分配係数 (Log P) : 1.54

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-2 カルムスチンの安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	二重ポリエチレン袋 /金属缶	24 ヶ月	変化なし
加速試験	25±2℃/ 60±5%RH	二重ポリエチレン袋 /金属缶	3 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (光)	紫外線照射 約 15 万 lx・h	無包装	24 時間	含量低下及び分解物の増加を認め、光に不安定であった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験及び上昇させた温度での試験

表IV-2 製剤の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20±5℃	二重アルミラミネート袋	48 ヶ月	変化なし
上昇させた温度での試験	5±3℃		6 ヶ月	含量は、3 ヶ月までは変化なかった。 6 ヶ月後には初期値に比べ2～7%の含量低下が認められた。

試験項目：性状、分子量、溶状、類縁物質、放出性、無菌、含量

(2) -80℃/-20℃サイクル試験

本剤は、紙箱包装品をドライアイス同梱にて輸送する。このドライアイス同梱-80℃の超低温条件及び-20℃と-80℃との温度変化が製剤の品質に及ぼす影響を評価するため、-20℃/-80℃の温度サイクル試験を実施した。

本剤をドライアイス同梱（約-80℃）に3～5日間保存した後、再度-20℃±5℃に2日間保存し、このサイクルを4回繰り返した（表IV-3）。その結果、すべての試験項目において規格に適合し、温度変化のない状態で-20℃に継続して保存した場合と比較しても差はみられなかった。したがって、-20℃から、ドライアイス同梱（約-80℃）への温度変化を繰り返し受けた場合でも、本剤の品質には影響を及ぼさないことが確認された。

表IV-3 サイクル試験の概要

	試験開始時	サイクル1		サイクル2		サイクル3		サイクル4		延長試験
		-80℃	-20℃	-80℃	-20℃	-80℃	-20℃	-80℃	-20℃	
保存条件		3日間	2日間	5日間	2日間	5日間	2日間	5日間	2日間	1 ヶ月
試験項目	出荷試験結果	①			①、②				①、②	①、②

① 性状、分子量、溶状、類縁物質、含量

② 放出性

(3) -20℃/室温サイクル試験

本剤を-20℃の冷凍庫から取り出して22℃の室温に6時間放置後、再度-20℃の冷凍庫に戻し、少なくとも16時間保存した。この温度変化を1サイクルとして3回繰り返した。3サイクル目終了後に各試験項目の初期測定を行ない、更に-20℃で180日間保存した後、再度測定を行った。その結果、いずれの試験項目*においても、室温に6時間放置したこと及び室温/-20℃の繰り返しの影響は認められなかったことから、本剤は、室温で6時間安定であると判断した。

* 色調、性状、分子量、溶状、総類縁物質、放出性、含量

適用上の注意（抜粋）

(1) 薬剤交付時

- 1) 本剤（二重のアルミラミネート袋入り）は、保存庫（-15℃以下）から、未開封のまま手術室に運び、脳内留置の準備ができるまで開封しない。
- 2) 本剤は、室温で6時間まで安定である。（未開封時）
- 3) 室温で6時間以内の本剤（未開封）は、1回のみ再凍結（-15℃以下）保存できるが、再凍結後の本剤は、6ヵ月以内に使用すること（ただし外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること）。

IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

（放出性）

In vitro 放出試験法により、日本薬局方溶出試験法「徐放性製剤の判定法 1」L1、L2、L3 の水準における判定基準に従う。

時間	累積放出率 (%)
4	15 ~ 35
8	30 ~ 55
12	45 ~ 65
18	55 ~ 80
24	65 ~ 90
36	75 %以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

カルムスチン由来の分解物：1,3-ビス(2-クロロエチル)尿素、アセトアルデヒド、2-クロロエタノール、2-クロロエチルイソシアナート、2-クロロエチルアミン

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

悪性神経膠腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤は、術中迅速病理組織診断等により組織型を確認の上、留置すること。
2. 本剤からのカルムスチンの浸透範囲、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍切除率及び組織型等について、【薬物動態】及び【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

〔解説〕

本剤の使用に当たっては、病理組織診断、添付文書【薬物動態】及び【臨床成績】の項の内容並びに有効性及び安全性を理解した上で、適応患者の選択が必要であることから記載した。

2. 用法及び用量

通常、成人には、腫瘍切除腔の大きさや形状に応じて、本剤8枚（カルムスチンとして61.6mg）又は適宜減じた枚数を脳腫瘍切除術時の切除面を被覆するように留置する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤は、切除腔の大きさ・形状により、わずかに重なりあって留置することは可能であるが、組織表面と接しない切除腔に充填しないこと。
2. 本剤を分割して使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
3. 本剤を2回以上留置した場合の有効性及び安全性は確立していない。

〔解説〕

本剤の国内臨床試験成績及び海外臨床試験の成績を基に、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を設け注意を記載した。

1. 本剤を脳腫瘍切除腔内に無理に留置される可能性を否定できないことから、本剤を切除腔内に充填するのではなく、切除面を覆うように留置することを記載した（脳内留置の説明図参照）。なお、本剤の脳内留置方法については、「VIII. 安全性に関する項目の14. 適用上の注意」の項参照。
2. 本剤承認時までの国内外の臨床試験では、開封時に半分に割れた本剤が使用可能とされていたものの、現時点では本剤を分割して使用した場合の有効性及び安全性に関する情報は得られていない。2分割した場合の薬剤の放出性は未分割製剤と同様であり、ほぼ半分に割れた本剤の使用は可能な場合もあると考えるものの、本剤を分割して使用した場合の有効性及び安全性は不明であり、本剤の小片による水頭症発現の可能性があることから、本剤の小片を使用しないことを記載した。
3. 海外において本剤を再留置した例はあるものの、本邦での承認時において本剤を再留置した場合の有効性及び安全性に関する十分なデータは得られていない。本剤承認時までの臨床試験及び海外製造販売後における再手術又は剖検例において、40～232日後にウェハーの遺残を認めており、同一部位への再留置は特に注意する必要があると考え、本剤の再留置例は限定的であることについて、医療現場に適切に注意喚起及び情報提供する必要があることから記載した。

V. 治療に関する項目

<本剤の腫瘍切除面への留置に関する説明図>

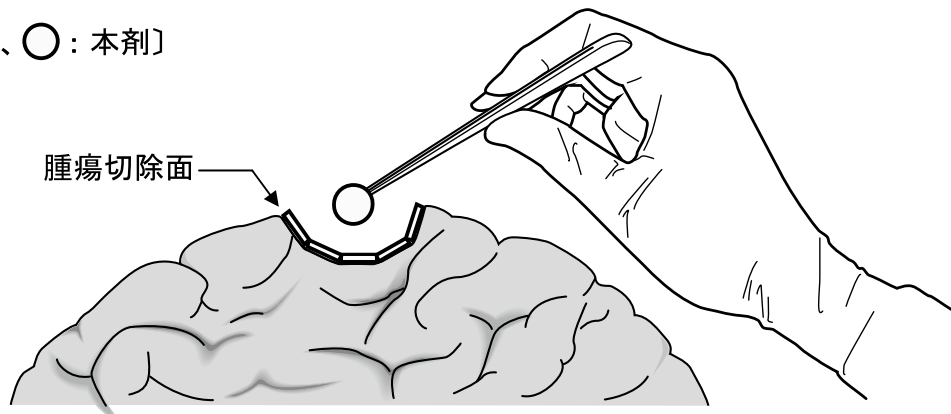
「ギリアデル®脳内留置用剤 7.7 mg」の腫瘍切除面への留置について

説明図

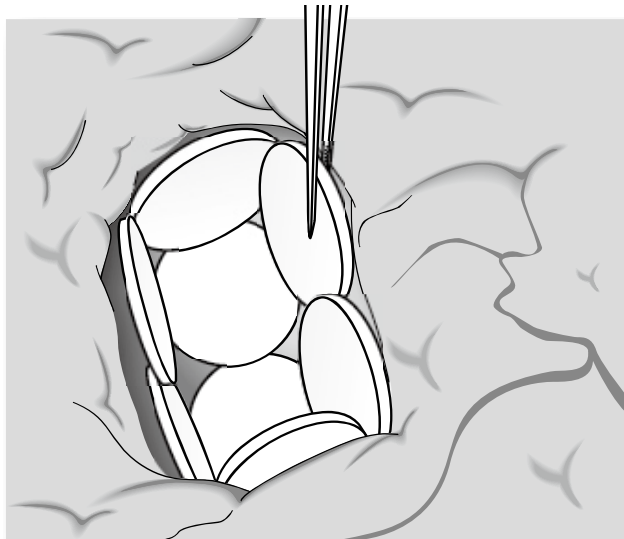
- ① 本剤の留置前に、腫瘍切除面が十分に止血できていることを確認する。

- ② 腫瘍切除面を被覆するように、本剤を留置する。(最大8枚まで)

□、○：本剤



- ③ 腫瘍切除腔の大きさ・形状により、本剤がわずかに重なり合っ
て留置することは可能である。



注意：腫瘍切除面を被覆するように本剤を留置したら、それ以上、本剤の留置は行わないこと。
留置枚数が7枚以下の場合、残った本剤を組織表面と接しない切除腔に充填しないこと。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 V-1 臨床試験一覧

試験区分	試験番号	対象（実施国）	資料区分	デザイン	試験内容
第 I/II 相	NPC-08-01	初発悪性神経膠腫 16 例及び再発悪性神経膠腫患者 8 例（日本）	評価	非無作為化 非盲検	海外用法・用量による本剤脳内留置後の安全性及び有効性の評価
第 I 相	9601	再発悪性神経膠腫患者 44 例（米国）	参考	非盲検 用量漸増	6.5%、10%、14.5%、20%あるいは 28% 含有製剤脳内留置後のカルムスチン血中濃度及び安全性 (MTD) の検討
第 I/II 相	8701	再発悪性神経膠腫患者 21 例（米国）	参考	非盲検 用量漸増	1.925%、3.85%あるいは 6.35% カルムスチン含有ウェハー脳内留置後の安全性及び有効性の評価
	9003	初発悪性神経膠腫患者 22 例（米国）	参考	非盲検	初発悪性腫瘍患者における安全性の評価
第 III 相	8802	再発悪性神経膠腫患者 222 例（米国、カナダ）	参考	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	プラセボとウェハーとの比較による有効性及び安全性の評価
	CL-0190	初発悪性神経膠腫患者 32 例（フィンランド、ノルウェー）	参考	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	外科手術及び放射線療法と併用したときの有効性及び安全性の評価
	T-301	初発悪性神経膠腫患者 240 例（米国、EU 等 42 カ国）	参考	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	外科手術及び放射線療法と併用したときの有効性及び安全性の評価
	T-301	初発悪性神経膠腫患者 58 例（米国、EU 等 42 カ国）	参考	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	T-301（本試験期）の追跡期間終了時の時点で、生存していた 58 例の患者の死亡時期に関する長期追跡調査
	9115	再発悪性神経膠腫患者 40 例（米国、カナダ）	参考	非盲検	本剤を腫瘍切除面に留置した後の安全性の評価
	9501	再発悪性神経膠腫患者 363 例（米国）	参考	非盲検	本剤を腫瘍切除面に留置した後の安全性の評価

試験における本剤の用法：腫瘍切除面に留置した（単回投与）。

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験成績 (NPC-08-01)

初発悪性神経膠腫患者 16 例及び再発悪性神経膠腫患者 8 例を対象に、非対照、非盲検臨床試験を行った。この試験では、腫瘍切除術時に本剤を留置した時の有効性及び安全性について評価した。中央病理診断による 24 例の病理組織型は、初発例では膠芽腫 9 例、膠芽腫以外 7 例（内訳：退形成性乏突起神経膠腫 3 例、乏突起神経膠腫 2 例、退形成性神経節膠腫及び乏突起星細胞腫各 1 例）、再発例では膠芽腫 4 例、膠芽腫以外 4 例（内訳：退形成性乏突起神経膠腫、退形成性乏突起星細胞腫、退形成性星細胞腫及び高グレード神経膠腫各 1 例）であり、本剤留置時の腫瘍摘出率（平均値±標準偏差）は、初発例で 91.9±8.5%、再発例で 87.3±17.0%、全体で 90.3±11.8%であった。初発例では、本剤留置後にテモゾロミドと放射線療法との併用療法を行った。本剤の留置枚数は 24 例中 21 例に 8 枚が留置され、その他の 3 例は 5 枚、6 枚、7 枚であった。その結果、Kaplan-Meier 法による初発例の 12 ヶ月生存率は 100.0%であり、再発例の 6 ヶ月生存率は 87.5%、12 ヶ月生存率は 62.5%であった（図 V-1）。12 ヶ月時点の生存期間中央値は、初発例及び再発例ともに算出できなかった。無増悪生存率は、初発例の 6 ヶ月で 75.0%（95%信頼区間：46.3-89.8%）、12 ヶ月で 62.5%（95%信頼区間：34.9-81.1%）、無増悪生存期間中央値は、12 ヶ月時点では算出できなかった。再発例の 6 ヶ月無増悪生存率は、37.5%（95%信頼区間：8.7-67.4%）、

V. 治療に関する項目

12 ヶ月では、25.0% (95%信頼区間 : 3.7-55.8%)、無増悪生存期間中央値は、170 日であった¹⁾。

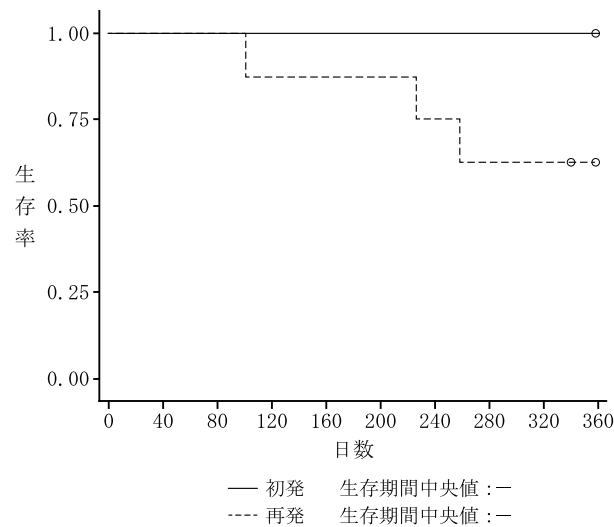


図 V-1 初発・再発別の留置後 12 ヶ月 (360 日) の Kaplan-Meier 生存曲線 (FAS)

2) 外国臨床試験成績

①初発悪性神経膠腫 (T-301 試験)

初発悪性神経膠腫患者 240 例を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験を行った。この試験では、腫瘍切除術時に本剤又はプラセボウェハーを留置した時の安全性及び有効性について比較検討した (放射線治療を併用)。ウェハーの平均留置枚数は、本剤群 (120 例)、プラセボ群 (120 例) とともに 6.3 枚であった。

その結果、生存期間中央値はプラセボ群では 11.6 ヶ月 (95%信頼区間 : 10.2-12.6 ヶ月) であったが、本剤群では 13.9 ヶ月 (同 : 12.1-15.3 ヶ月) で、本剤留置後 12 ヶ月の生存率は本剤群で 59.2% (同 : 50.4-68.0%)、プラセボ群で 49.6% (同 40.6-58.6%) であった ($p=0.027$, Log-rank 検定)。本剤治療のハザード比は 0.73 (95%信頼区間 : 0.56~0.95) であった²⁾。

240 例での Kaplan-Meier の生存曲線を図 V-2 に示す。

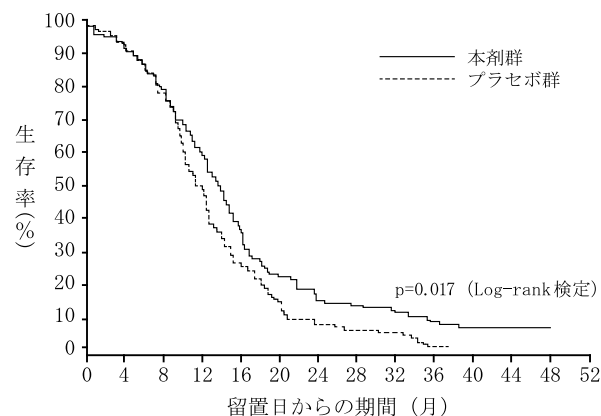


図 V-2 初発悪性神経膠腫における長期追跡調査期での Kaplan-Meier 生存曲線

V. 治療に関する項目

②再発悪性神経膠腫（8802 試験）

再発悪性神経膠腫患者 222 例を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を行った。この試験では、腫瘍切除術時に本剤又はプラセボウェハーを留置した時の安全性及び有効性について比較検討した。ウェハーの平均留置枚数は、本剤群（110 例）7.6 枚、プラセボ群（112 例）7.7 枚であった。6 ヶ月生存率は本剤群では 60%（66/110 例）プラセボ群では 47%（53/112 例）で（ $p=0.061$ ；Fisher 直接確率）、生存期間中央値は本剤群では 7.24 ヶ月（95%信頼区間：6.05～8.54 ヶ月）、プラセボ群で 5.42 ヶ月（同：4.73～6.44 ヶ月）であった（Log-rank 検定： $p=0.297$ 、一般化 Wilcoxon 検定： $p=0.106$ ）。

膠芽腫患者 145 例の層別解析では、6 ヶ月の生存率は本剤群で 56%（40/72 例）とプラセボ群 36%（26/73 例）と比較して有意に高かった（ $p=0.020$ 、Fisher 直接確率法）。また、膠芽腫患者における両群の累積死亡率を、Kaplan-Meier 法で比較すると、本剤はプラセボより有意に減少した（ $p=0.013$ ：Log-rank 検定、 $p=0.015$ ：一般化 Wilcoxon 検定）³⁾。

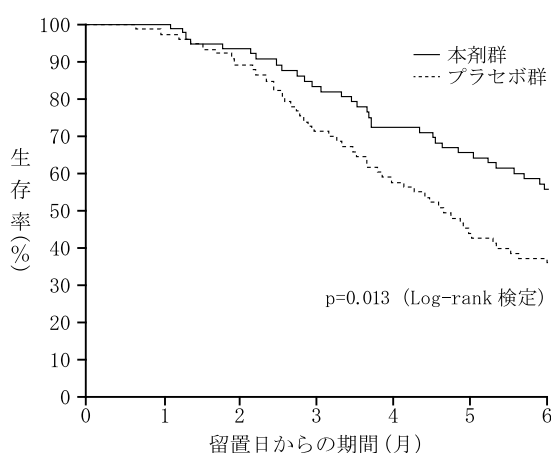


図 V-3 再発膠芽腫に対する本剤又はプラセボ治療患者での Kaplan-Meier 生存曲線 (ITT)

(3) 臨床薬理試験

1) 国内第 I / II 相臨床試験 (NPC-08-01 試験)

日本人初発悪性神経膠腫患者及び再発悪性神経膠腫患者計 24 例（男性 12 例、女性 12 例）に対し、腫瘍切除後の切除面に本剤 5～8 枚（カルムスチンとして 38.5～61.6 mg）を脳内留置した結果、13 例（54.2%）で副作用（本剤との因果関係が否定できない有害事象）の発現がみられた。主な副作用（5%以上）は、脳浮腫が 6 例（25.0%）、発熱、リンパ球数減少、片麻痺（不全片麻痺 2 例を含む）が各 3 例（12.5%）、悪心、嘔吐、頭痛、食欲減退、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 2 例（8.3%）であった。このうち重度と判定された副作用で多かった（5%以上）のは、脳浮腫、不全片麻痺が各 2 例（8.3%）であった。生命を脅かす副作用は認められなかった¹⁾。

「VIII.-8. 副作用 (1) 副作用の概要：＜国内臨床試験＞」の項参照

2) 外国第 I 相用量漸増臨床試験 (9601 試験)

外国人再発悪性神経膠腫患者計 44 例を対象とし、カルムスチン 6.5%（6 例）、10%（6 例）、14.5%（6 例）、20%（22 例）及び 28%（4 例）含有製剤を 5～8 枚 腫瘍切除面に留置し、カルムスチンの最大耐薬量について検討した。その結果、6.5%～20%のカルムスチン含有製剤では用量制限毒性となる中毒症状は認められなかった。6.5%投与群（カルムスチンとして 65～104 mg）の 1 例で水頭症が、1 例で肝酵素上昇及び 4 回の痙攣がみられた。10%（カルムスチンとして 120～160 mg）及び 14.5%（カルムスチンとして 232 mg）投与群で硬膜下液貯留、敗血症、創傷感染及び脳脊髄液漏出が各 1 例認められたが、再発悪性神経膠腫と診断され、腫瘍の摘出を行った患者で典型的に観察

V. 治療に関する項目

されるものと考えられた。20%投与群（カルムスチンとして280～320 mg）の3例で痙攣、脳浮腫、創傷感染、創部ドレナージ及び骨弁の感染症が認められたが、いずれも再度の開頭術を受けた患者に共通にみられるものと考えられ、追加で投与を行った6例ではこれらの有害事象は認められなかった。28%投与群4例中3例に重大な脳浮腫及び痙攣が認められ、これらの3例について、減量が必要となる中毒症状が認められたと考えられた。

20%群で10例の追加投与を行い、カルムスチン20%が最大耐薬量であることが確認された⁴⁾。

注)本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

通常、成人には、腫瘍切除腔の大きさや形状に応じて、本剤8枚（カルムスチンとして61.6mg）又は適宜減じた枚数を脳腫瘍切除術時の切除面を被覆するように留置する。

(4) 探索的試験

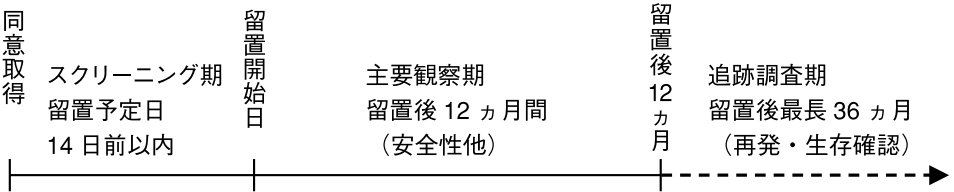
国内において用量反応探索試験は行っていない。

1) 国内第 I / II 相臨床試験（NPC-08-01 試験）

初発の悪性神経膠腫及び再発の悪性神経膠腫患者を対象とし、海外での用法・用量に従い本剤を投与したときの安全性を確認するとともに、生存率等有効性についても評価した結果、本剤を最大8枚（カルムスチンとして61.6 mg）を留置したときの安全性に、重要な問題は認められなかった¹⁾。

主要目的	初発の悪性神経膠腫及び再発の悪性神経膠腫を対象として、脳腫瘍切除術時に本剤を外国で使用されている用法・用量に従い留置し、その後の安全性を確認する。また、生存率、無増悪生存率、神経症状改善効果等の検討を行う。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	18歳以上65歳未満の初発悪性神経膠腫（WHO Grade III or IVに相当する神経膠腫）及び再発の悪性神経膠腫
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤留置前14日以内にMRI検査を実施可能な患者 ● MRI検査で大脳実質内に腫瘍病変が確認されている患者 ● 再発の悪性神経膠腫患者の場合は、以下に該当する患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) MRI検査により直径1.0 cm以上の大きさの腫瘍の再発又は増悪が確認されていること 2) 本剤留置前の最新の病理診断、又は、今回の腫瘍切除術の本剤留置前に、術中迅速病理診断で、組織学的に膠芽腫（WHO Grade IVに相当する神経膠腫）であることが疑われること 3) 前治療での放射線療法で、十分な照射線量を受けており、今回の治療で放射線療法を予定していない患者 4) 再発時の腫瘍切除術が適切な治療であると治験責任（分担）医師が判断した患者 ● 初発の神経膠腫患者の場合、今回の腫瘍切除術時の本剤留置前に、術中迅速病理診断で、組織学的に悪性神経膠腫（WHO Grade III or IVに相当する神経膠腫）であることが疑われること ● KPSスコアが60以上の患者 ● 組織標本（未染組織切片4枚（可能ならば6枚）又はパラフィンブロック）を中央病理判定委員に提供可能なこと

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MRI 検査で、多発性の腫瘍が認められている、又は正中線を超える腫瘍がある患者 • 重篤な全身疾患を合併しており、その全身疾患で、初発悪性神経膠腫患者の場合は 12 ヶ月以内、再発悪性神経膠腫患者は 6 ヶ月以内に、死亡する可能性が高いと治験責任（分担）医師が判断した患者 • 再発の悪性神経膠腫患者の場合は、本剤留置前 4 週間以内（ニトロソウレア系化学療法剤は 6 週間以内）に化学療法を受けた患者 • 初発の悪性神経膠腫患者の場合は、以下に該当する患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 脳腫瘍の部分切除又は全切除術が既実施の患者、ただし、生検が実施された患者は除く 2) 今回切除術前に化学療法が実施された患者、又は、化学療法に類する医薬品での治療（抗体療法、ワクチン療法、ペプチド療法、細胞療法、遺伝子治療等）が実施された患者 3) 脳に対する放射線治療を受けた患者 • 組織内照射及び定位手術的照射治療を受けた患者 • 造影 MRI 検査が実施できない患者 • ニトロソウレア系化学療法剤に対する過敏症を有する患者 • 本剤留置前 14 日以内に実施した臨床検査値で、以下の基準に該当する患者 <table border="1" data-bbox="435 763 1118 1066"> <thead> <tr> <th>臨床検査項目</th> <th>基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数</td> <td><3,500/mm³</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td><100,000/mm³</td> </tr> <tr> <td>SGOT 及び SGPT</td> <td>≧基準値上限×2.5 倍（いずれも）</td> </tr> <tr> <td>総ビリルビン</td> <td>≧基準値上限×1.5 倍</td> </tr> <tr> <td>ALP</td> <td>≧基準値上限×2.5 倍</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>≧基準値上限×1.5 倍</td> </tr> <tr> <td>BUN</td> <td>≧基準値上限×2.5 倍</td> </tr> <tr> <td>尿蛋白</td> <td>≧（+3）</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • 脳以外の悪性腫瘍の既往又は併発している患者 • 過去に本剤又は、カルムスチンを使用したことがある患者 	臨床検査項目	基準	白血球数	<3,500/mm ³	血小板数	<100,000/mm ³	SGOT 及び SGPT	≧基準値上限×2.5 倍（いずれも）	総ビリルビン	≧基準値上限×1.5 倍	ALP	≧基準値上限×2.5 倍	クレアチニン	≧基準値上限×1.5 倍	BUN	≧基準値上限×2.5 倍	尿蛋白	≧（+3）
臨床検査項目	基準																		
白血球数	<3,500/mm ³																		
血小板数	<100,000/mm ³																		
SGOT 及び SGPT	≧基準値上限×2.5 倍（いずれも）																		
総ビリルビン	≧基準値上限×1.5 倍																		
ALP	≧基準値上限×2.5 倍																		
クレアチニン	≧基準値上限×1.5 倍																		
BUN	≧基準値上限×2.5 倍																		
尿蛋白	≧（+3）																		
<p>試験方法</p>	<p>本試験は、スクリーニング期、主要観察期及び追跡調査期で構成した（図参照）。主要観察期は本剤留置後 12 ヶ月間とし、外国臨床試験で確認された用法・用量で、本剤留置後に放射線療法又は化学療法等の併用療法が実施された場合も含め登録後留置を開始した 24 例（FAS）*で安全性を主に評価することとした。追跡調査期は、主要観察期終了後に本剤留置後最長 36 ヶ月まで再発・生存の確認を行うこととした。</p>  <p>同 意 取 得 スクリーニング期 留置予定日 14 日前以内</p> <p>留 置 開 始 日</p> <p>主 要 観 察 期 留置後 12 ヶ月間 (安全性他)</p> <p>留 置 後 12 ヶ 月</p> <p>追 跡 調 査 期 留置後最長 36 ヶ月 (再発・生存確認)</p> <p>先ず少数例（6 例）で本剤留置後 14 日目の安全性評価項目より本剤の安全性について効果安全性評価委員会で検討した後、症例数を増やして（18 例）試験を拡大した。本剤の投与は、切除術時の腫瘍切除面に最大 8 枚（カルムスチンとして 61.6 mg）を留置することとし、8 枚を超えて留置しなかった。本剤の再留置は禁止した。</p>																		
<p>評価項目</p>	<p><u>安全性（本剤留置後 12 ヶ月まで）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 有害事象（副作用） • 臨床検査値、バイタルサイン <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 本剤留置後 6 ヶ月及び 12 ヶ月の生存率及び全生存期間 • 本剤留置後 6 ヶ月及び 12 ヶ月の無増悪生存率 • 本剤留置後 12 ヶ月までの KPS^{a)}、神経学的検査（神経症状^{b)}、MMSE スコア^{c)}）等 																		

V. 治療に関する項目

【結果】

〔安全性〕

• 副作用

本剤の投与に起因すると思われる死亡及び生命を脅かす有害事象は見られなかった。

安全性解析対象 24 例 (FAS) 全例で計 417 件の有害事象が発現し、このうち本剤との因果関係がありとされた有害事象 (副作用) は 13 例 (54.2%) で 40 件であった。

主な副作用 (5%以上) は、脳浮腫が 6 例 (25.0%)、発熱、リンパ球数減少が各 3 例 (12.5%)、悪心、嘔吐、頭痛、不全片麻痺、食欲減退、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 2 例 (8.3%) であった。このうち重篤な副作用は 3 例 (12.5%) で報告され、脳浮腫 1 例、不全性片麻痺 2 例であった。

〔有効性〕

• 生存率及び生存期間

Kaplan-Meier 法による 6 ヶ月生存率及び 12 ヶ月生存率を表 V-2 に示す。初発悪性神経膠腫での 6 ヶ月生存率及び 12 ヶ月生存率は全例生存で 100%、再発悪性神経膠腫での 6 ヶ月生存率は 87.5%、12 ヶ月生存率は 62.5%であった。悪性神経膠腫全体の 6 ヶ月生存率は 95.8%、12 ヶ月生存率は 87.5%であった。

24 例 (FAS) での留置後 12 ヶ月の Kaplan-Meier 生存曲線は図 V-1 参照。

表 V-2 本剤留置後 6 ヶ月及び 12 ヶ月の生存率 (FAS)

	例数	6 ヶ月生存率 (%)	6 ヶ月生存率 95%信頼区間	12 ヶ月生存率 (%)	12 ヶ月生存率 95%信頼区間
初発	16	100.0	1.000 - 1.000	100.0	1.000 - 1.000
再発	8	87.5	0.387 - 0.981	62.5	0.229 - 0.861
全体	24	95.8	0.739 - 0.994	87.5	0.661 - 0.958

• 無増悪生存率

6 ヶ月及び 12 ヶ月無増悪生存率 (効果安全性評価委員会判定) を表 V-3 に示す。

全体では、6 ヶ月無増悪生存率は 62.5%、12 ヶ月では 49.7%であった。初発悪性神経膠腫での 6 ヶ月生存率は 75.0%、12 ヶ月生存率は 62.5%、再発悪性神経膠腫での 6 ヶ月生存率は、37.5%、12 ヶ月生存率は、25.0%であった。

表 V-3 本剤留置後 6 ヶ月及び 12 ヶ月の無増悪生存率 (FAS)

	例数	6 ヶ月生存率 (%)	6 ヶ月生存率 95%信頼区間	12 ヶ月生存率 (%)	12 ヶ月生存率 95%信頼区間
初発	16	75.0	0.463 - 0.898	62.5	0.349 - 0.811
再発	8	37.5	0.087 - 0.674	25.0	0.037 - 0.558
全体	24	62.5	0.403 - 0.784	49.7	0.287 - 0.676

• KPS スコア及び神経学的検査

KPS スコアのベースラインから留置 12 ヶ月までの変化で有意差が認められた時点はなかった。

神経学的検査のベースラインから留置 12 ヶ月までの変化では感覚の 6 ヶ月後及 12 ヶ月後の 2 時点で、いずれも有意な悪化が認められたが、その他の項目では大きな変化はなく、有意差が認められた項目はなかった。

• MMSE スコア (認知機能検査、満点 30 点)

MMSE スコアのベースラインから留置 12 ヶ月までの変化では、早期の 3 日以内の 1 時点で有意差が認められたものの、この他の項目及び時点には大きな変化はなく、有意差はなかった。

V. 治療に関する項目

• 腫瘍病変の大きさ

腫瘍病変の大きさ（2方向測定方法の積）と留置前（ $20.98 \pm 13.77 \text{ cm}^2$ ）からの測定時点ごとの変化量について表 V-4 に示す。留置後 3 日以内の腫瘍の大きさを基準に各時点の腫瘍病変の大きさと比べた結果、いずれの時点の腫瘍病変にも統計学的に有意な変化は認められなかった。

表 V-4 腫瘍病変の大きさ（平均値±標準偏差）の変化

測定時点	留置前	3 日以内	3 カ月	6 カ月	12 カ月
例数	24	24	22	18	16
変化量(cm^2)	—	-17.58 ± 12.76	-16.59 ± 14.35	-15.43 ± 16.61	-13.33 ± 19.94
P 値*	—	—	0.5519	0.2971	0.3396

* Wilcoxon 符号付順位和検定

*FAS : Full Analysis Set 最大の解析対象集団

- KPS (Karnofsky Performance Status) : 国内外で使用されている患者の全身状態評価尺度
- 神経症状評価 (神経学的検査) : 神経症状 11 項目 (バイタルサイン、意識レベル、人格の変化、言語障害、視覚の状態、眼底、第Ⅲ・Ⅳ・Ⅵ脳神経、その他の脳神経、運動の状態、感覚の状態、小脳の状態) について、1 : 正常~4 : 重度の異常及び 5 : 測定不能の 5 段階で判定する。国内ではバイタルサインを除く 10 項目で評価した。
- MMSE (Mini-Mental State Examination) : 国内外で使用されている患者の精神状態評価尺度で、5 項目 (見当識、記憶、注意力および計算、想起、言語) の質問で構成され、合計ポイントで評価する。

V. 治療に関する項目

2) 外国第 I / II 相用量漸増試験

① 再発悪性神経膠腫（8701 試験：参考資料）

再発悪性神経膠腫患者を対象とし、カルムスチンの含有量の異なる製剤の用量漸増試験により、手術時に留置後担体ウェハーから放出されるカルムスチンの安全性と有効性を評価した結果、用量反応性は認められなかったが、カルムスチン含有量として 3.85% が望ましいと判断された⁵⁾。

主要目的	グレードⅢ又はⅣの再発悪性神経膠腫の手術を施行した患者に対する本剤留置の安全性と有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、用量漸増
対象	18歳以上の過去に脳の悪性神経膠腫を切除した再発悪性神経膠腫（グレードⅢ又はⅣ）患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> • 病理学的検査によりグレードⅢ又はⅣの悪性神経膠腫（退形成性星細胞腫又は膠芽腫）と診断された腫瘍に対する手術の既往のある患者 • 過去に根治的放射線外部照射（5,000 rad 以上）を受けた患者 • 本試験での手術時に、CTにより確認された直径 1.5 cm 以上の片側性の単一病巣を有する患者 • 再手術が適切な治療法である患者 • KPS スコアが 60 以上の患者 • 試験薬を留置する前に、グレードⅢ又はⅣの神経膠腫の存在が凍結標本又は圧挫細胞診標本のいずれかにより確認された患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 重大な腎疾患又は肝疾患が確認された患者 • 試験開始後 49 日以内に死亡する可能性が十分にある、重大な、生命を脅かす合併症のある患者 • 試験開始前 4 週間以内に抗腫瘍化学療法剤の投与を受けた患者（ニトロソウレア系薬剤は 6 週間以内）、抗腫瘍化学療法剤を現在投与中又は試験開始後 49 日以内に投与予定の患者 • ニトロソウレア系化学療法剤に対するアナフィラキシー反応が既知である患者 • 血小板数が 100,000/mm³ 未満又は白血球数が 4,000/mm³ 未満の患者 • 放射線組織内照射の既往のある患者
試験方法	<p>本試験は、試験薬留置日を試験第 1 日目とし、第 49 日目までの 7 週間を試験期間とした。試験第 49 日目以降は患者の死亡時まで追跡した。</p> <p>カルムスチン投与群として、以下のとおり 3 段階の治療群を設定した。</p> <p>治療群 1（1.925%カルムスチン含有製剤投与群）：5 例 治療群 2（3.85%カルムスチン含有製剤投与群）：5 例 治療群 3（6.35%カルムスチン含有製剤投与群）：11 例</p> <p>最小用量群の治療群 1 より患者登録を開始した。治療群 1 の患者の登録が終了した時点で、新たな登録を一旦中止した。治療群 1 での試験期間の安全性評価を実施し、用量増加が可能と判断した後、治療群 2 の登録を開始した。次の治療群への移行もこれと同様とした。</p>
評価項目	<p><u>安全性</u> 有害事象（副作用）、臨床検査値、試験中止率</p> <p><u>有効性</u> 生存率、生存期間、神経学的検査、KPS スコア、腫瘍の画像検査</p>

V. 治療に関する項目

【結果】

〔安全性〕

- 試験中止率

試験に参加した 21 例全ての患者が 49 日目までの観察を終了し、中止例はなかった。

- 副作用

治験薬の投与に起因すると思われる死亡例はみられなかった。

副作用は、治療群 1 の 5/5 例 (100%)、治療群 2 の 4/5 例 (80%)、治療群 3 の 11/11 例 (100%) に認められた (表 V-5)。

表 V-5 副作用発現状況の概要

用量群 (カルムスチン含有%)	治療群 1 (1.925%)	治療群 2 (3.85%)	治療群 3 (6.35%)
カルムスチン投与量： 平均値±標準偏差 (最少 - 最大)	29.6±2.6 mg (25.0 - 30.8)	60.8±1.7 mg (57.8 - 61.6)	95.5±16.3 mg (47.6 - 101.6)
対象症例数	5	5	11
副作用発現例数 (%)	5 (100)	4 (80.0)	11 (100)
副作用発現件数	26	10	38

全患者の 2 例以上 (10%) に認められた副作用は、頭痛、痙攣、治癒不良、発熱、感染、頭蓋内圧上昇、高血糖、悪心、疼痛、高血圧、脳浮腫及び低マグネシウム血症であった。このうち最も発現頻度が高かった事象は頭痛であり、治療群 1 で 1/5 例 (20%)、治療群 2 で 1/5 例 (20%)、治療群 3 で 4/11 例 (36%) に認められた。

重篤かつ未知の副作用は 2 例で報告され、両者とも頭蓋内圧迫所見を認め、副腎皮質ステロイドではコントロール不良又は不能であったために再手術を施行された。手術時所見では壊死組織、悪性腫瘍及び治験薬の残存を認めた。

〔有効性〕

- 生存期間 (Kaplan -Meier 法)

治験薬留置後の生存期間を表 V-6 に示した。

生存期間中央値は、治療群 1 (5 例)、2 (5 例) 及び 3 (11 例) でそれぞれ 65 週間、47 週間及び 23 週間であった。治験薬留置後 6 ヶ月 (26 週) 以上の生存例は、治療群 3 では 5/11 例 (45%) であったのに対し、治療群 1 では 4/5 例 (80%)、治療群 2 では 5/5 例 (100%) であった。治験薬留置後 12 ヶ月以上の生存例は、治療群 3 では 3/11 例 (27%)、治療群 2 では 2/5 例 (40%)、治療群 1 では 3/5 例 (60%) であった。治験薬留置後 18 ヶ月までの累積死亡例数は、治療群 3 では 11/11 例 (100%)、治療群 2 では 4/5 例 (80%)、治療群 1 では 3/5 例 (60%) であった。

表 V-6 全登録患者 (21 例) の治験薬留置後の生存期間

治療群	治療群 1	治療群 2	治療群 3	全体	
例数	5	5	11	21	
生存期間中央値 (週)	65.4	47.1	23.4	45.4	
95%信頼区間	15.9~176.0	42.0~133.6	16.7~52.7	23.4~64.6	
6 ヶ月 (26 週) 生存率	4 例 (80%)	5 例 (100%)	5 例 (45%)	14 例 (67%)	
累積死亡率	6 ヶ月	1 例 (20%)	0 例 (0%)	6 例 (55%)	7 例 (33%)
	12 ヶ月	2 例 (40%)	3 例 (60%)	8 例 (73%)	13 例 (62%)
	24 ヶ月	4 例 (80%)	4 例 (80%)	11 例 (100%)	19 例 (90%)

V. 治療に関する項目

- **KPS スコア及び神経学的検査**

ベースライン時の KPS スコアの平均値±標準偏差は、治療群 1、2 及び 3 で、それぞれ 82 ± 13 (5 例)、 86 ± 9 (5 例) 及び 82 ± 13 (11 例) で、手術日には治療群 1、2 及び 3 で、それぞれ 74 ± 18 (5 例)、 72 ± 18 (5 例) 及び 78 ± 15 (11 例) と、全治療群ともベースライン時に比べ悪化した。

試験第 7 日目では治療群 1、2 及び 3 で、それぞれ 85 ± 13 (4 例)、 86 ± 9 (5 例) 及び 76 ± 17 (11 例) となり、治療群 1 及び 2 ではベースライン時の水準まで回復したが、治療群 3 では悪化し続けた。

試験第 49 日目では、治療群 1 及び 2 ではそれぞれ 84 ± 17 (5 例)、 86 ± 9 (5 例) とベースライン時の水準が維持されていたが、治療群 3 では 72 ± 24 (11 例) とベースライン時より平均で約 10 ポイント低下した (1 例ではベースライン時 70 から 10 に悪化した)。

神経学的検査では、ベースラインからの総スコアの変化量は、試験期間を通して小さかった。

- **腫瘍の画像検査**

画像検査から腫瘍の体積を推定した。治験薬留置時に腫瘍の切除を行った時点 (試験第 1 日目) と比較して、試験第 14 日目に著明な腫瘍の増大と判断された患者は、治療群 1 で 3/5 例、治療群 2 で 1/5 例、治療群 3 で 2/11 例であった。その後、試験第 49 日目には、治療群 1 で 3/5 例、治療群 2 で 2/5 例、治療群 3 で 6/11 例が著明な腫瘍の増大と判断された。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

通常、成人には、腫瘍切除腔の大きさや形状に応じて、本剤 8 枚 (カルムスチンとして 61.6mg) 又は適宜減じた枚数を脳腫瘍切除術時の切除面を被覆するように留置する。

V. 治療に関する項目

② 初発悪性神経膠腫（9003 試験：参考資料）

最初に、初発悪性神経膠腫患者を対象としたパイロット試験で、手術及び外部放射線治療の付加治療として、初回手術時に脳内に留置するカルムスチン含有脳内留置製剤の安全性を検討した。本剤の脳内留置あるいは放射線療法併用と明らかに関連のある有害事象はみられず、全身毒性を示す事象、特に骨髄抑制を示す事象は認めなかった⁶⁾。

主要目的	初発の悪性神経膠腫患者に対して、外科手術及び放射線照射療法の付加治療として本剤を使用した場合の安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
対象	18歳以上の初発悪性神経膠腫患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 本剤留置前に、凍結標本又は圧挫細胞診標本のいずれかにより悪性度の高い神経膠腫を確認した患者 本試験での手術時に、CT又はMRIにより確認された直径1cm以上の片側性の単一病巣を有し、その腫瘍が正中線と交差していない患者 KPSスコアが60以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 重大な腎疾患又は肝疾患が確認された患者 試験開始後6ヵ月以内に死亡する可能性が十分にある、重大な、生命を脅かす合併症のある患者 白血球数が3,500/mm³未満又は血小板数が100,000/mm³未満の患者 腫瘍画像スキャンが不可能と推察される造影剤過敏症の患者
試験方法	登録患者22例の腫瘍を切除し、その切除面にカルムスチン含有製剤（1枚あたりカルムスチン7.7mgを含有）を最大8枚留置し、約3週間後に各施設の放射線専門医による標準的 外部放射線治療を施した。 観察時期は、ベースライン（手術前7日以内）、手術日（Visit 1）、退院日（Visit 2）、放射線療法開始日（Visit 3）、留置後60日（Visit 4）、留置後120日（Visit 5）、留置後180日（Visit 6）、留置後210日（Visit 7）とし、それ以降は2ヵ月ごとに、留置後最長2年間追跡した。
評価項目	<u>安全性</u> 有害事象（副作用）、重篤な有害事象、臨床検査、試験中止率 <u>有効性</u> 生存率、生存期間、神経学的検査、KPSスコア、腫瘍の画像検査 等

【結果】

〔安全性〕

- 試験中止率
試験を中止した例はなく、22例全例で、死亡時またはデータカットオフ日まで追跡可能であった。
- 死亡
本試験期間中の死亡は19/22例（86%）で、18/19例（95%）は腫瘍増悪又は脳腫瘍の再発、1例はびまん性腹腔内悪性リンパ腫によるもので、いずれも試験薬との関連性は認められなかった。
- 副作用
評価対象22例中副作用は、6例（27.3%）で10件（16.9%）発現した。
- 主な副作用は壊死が3/22例（13.6%）、脳浮腫及び痙攣が各2/22例（9.1%）、無力症、傾眠及び神経学的代償不全が各1/22例（4.5%）であった。
Grade 3（重度）と判定された副作用は3例で、壊死、神経学的代償不全、脳浮腫及び痙攣が各1例であった。
重篤有害事象は2例に発現したが、いずれも試験薬との因果関係はなしと判定された。
- 臨床検査値
試験薬留置後みられた臨床検査値の異常所見は、大手術、失血、高用量の副腎皮質ステロイドによる脳浮腫の治療時と同様な所見であり、いずれも本剤の影響による変化は認めなかった。

V. 治療に関する項目

〔有効性〕

• 生存率及び生存期間 (Kaplan -Meier 法)

生存期間及び累積死亡率を表V-7に示した

生存期間の中央値は、留置後 41.7 週 (95%信頼区間 : 31.9~54.0 週) であった。また、留置後 6 カ月の生存数は、18 例 (82%) であった。また、累積死亡者数は、留置後 6 カ月で 4 例 (18%)、12 カ月で 14 例 (64%)、18 カ月で 18 例 (82%)、24 カ月で 19 例 (86%) であった。

表V-7 全登録患者(22例)の治験薬留置後の生存期間(週)

項目	全患者(22例)	
生存期間平均値±標準偏差(週)	40.6±17.8	
95%信頼区間	31.9~54.0	
6カ月(26週)生存率	18例(82%)	
累積死亡率	6カ月	4例(18%)
	12カ月	14例(64%)
	18カ月	18例(82%)
	24カ月	19例(86%)

• KPSスコア及び神経学的検査

KPSスコアの平均値±標準偏差は、ベースライン時の 82.3±13.8 (22例) に対し、手術日が 67.3±18.6 (22例)、Visit 4 (留置後 60日) が 82.7±15.2 (22例)、Visit 7 (留置後 210日) が 59.4±26.9 (16例)、最終診察日が 54.1±29.1 (22例) であった。

神経学的検査の異常は、言語障害及び運動障害の 11/22例 (50%) が最も多かったが、軽度の異常を認めたのみで、眼底(乳頭浮腫)及び脳神経(第Ⅲ、第Ⅳ、第Ⅵ)は全例正常であった。Visit 2 (退院日) から Visit 5 (留置後 120日) において、眼底(乳頭浮腫)及び脳神経(第Ⅲ、第Ⅳ、第Ⅵ)を除くすべての項目でベースラインに比べていずれかの観察日で改善を示したが、Visit 6及び7 (留置後 180及び210日) では、すべての項目が悪化した。

• 腫瘍の画像検査

画像検査による腫瘍サイズの評価を表V-8に示した。

ベースライン時の腫瘍の平面の面積の平均値(±標準偏差)は 16.1 (±8.1) cm² で、手術により減少したが、Visit 7 (留置後 210日) まで徐々に増加した。

表V-8 画像検査による腫瘍サイズの変化

評価日	腫瘍面積(平均値±標準偏差) cm ²	著明に増大した患者(%)*)
ベースライン日	16.1±8.1	—
手術日	11.9±9.4	0/14 (0)
Visit 3 (放射線治療開始日)	15.9±8.1	2/15 (13)
Visit 4 (留置後 60日)	16.0±6.2	3/20 (15)
Visit 5 (留置後 120日)	17.2±6.3	6/18 (33)
Visit 6 (留置後 180日)	18.4±7.2	3/12 (25)
Visit 7 (留置後 210日)	23.7±8.7	9/12 (75)
最終診察日	20.7±8.0	11/21 (52)

*) 著明に増大した患者数/画像検査実施患者数

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

国内において検証的試験は実施していない。

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験（無作為化、二重盲検、プラセボ対象試験：外国試験）

① 再発（8802 試験：参考資料）³⁾

再発悪性神経膠腫患者を対象とし、第 I / II 相用量漸増試験（8701 試験）において選択した 1 枚あたりカルムスチンを 7.7 mg（3.85%）含有する製剤（本剤）について、カルムスチンを含有しない製剤（プラセボウェハー）との比較により有効性及び安全性を評価した。本剤群では、再発悪性神経膠腫の再手術施行例に対して 6 ヶ月死亡率が減少した。手術直後（0～5 日）の痙攣頻度が増加したものの、カルムスチンの全身投与時にしばしば認める重篤な有害事象を引き起こすことはなかった。

主要目的	外科的に留置した本剤から放出するカルムスチンの有効性を 6 ヶ月生存率の改善により検討し、また、本治療関連の副作用を評価する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第 III 相試験
対象	18 歳以上の再発悪性神経膠腫患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> • 以前の腫瘍縮小手術又は生検手術で病理学的に悪性神経膠腫又は膠芽腫と診断された患者 • 十分な根治的放射線外部照射療法の既往があり、これ以上の放射線治療に不適格な患者 • 本治験での手術時に、腫瘍画像検査により確認された直径 1 cm 以上の片側性の単一病巣を有する患者 • 再手術が適切な治療法である患者 • KPS スコアが 60 以上の患者 • 治験薬を留置する前に、凍結標本又は圧挫細胞診標本のいずれかにより「悪性腫瘍」を確認した患者で、これら手術中の病理標本において悪性であることは見出されないが、「腫瘍（壊死ではない）」が確認され、かつ手術直前には腫瘍が悪性神経膠腫とされていた患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 放射線組織内照射の既往のある患者 • 試験開始前 4 週間以内に抗腫瘍化学療法剤（ニトロソウレア系薬剤は 6 週間以内）の投与を受けた患者 • 腫瘍画像スキャンが不可能と推察される造影剤過敏症の患者
試験方法	スクリーニング適格患者に対し、摘出手術時に悪性神経膠腫細胞の存在が確認された場合、本剤又はプラセボウェハーを脳内留置した。治験薬留置後 2 週間以内は腫瘍に対する他の化学療法を禁止した。 留置日、退院日、全身化学療法開始日（施行した場合）、留置後 2、4、6 及び 8 ヶ月、それ以降は 3 ヶ月ごとに評価を行い、最長 3 年間又はデータカットオフ日まで患者を追跡した。 <ul style="list-style-type: none"> • 本剤群：3.85%のカルムスチンを含有したウェハー • プラセボ群：本剤と外見が同一のプラセボ（カルムスチンを含まない）ウェハー
主要評価項目	留置後 6 ヶ月の生存率及び 6 ヶ月間の累積死亡率
副次的評価項目	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 全生存期間 • KPS スコア、MMSE スコア • その他：神経学的状態、意識レベル（LOC）、腫瘍の画像検査 <p><u>安全性</u></p> <p>死亡発生頻度、試験中止率、有害事象（副作用）、臨床検査値</p>

V. 治療に関する項目

【結果】

〔有効性〕

• 主要評価項目：6 ヶ月生存率及び6 ヶ月間の累積死亡率

有効性の解析対象 222 例（本剤群 110 例、プラセボ群 112 例）での留置後 6 ヶ月間の累積死亡率を表 V-9 に示した。留置後 6 ヶ月時点において、本剤群（110 例）は 66 例（60%）、プラセボ群（112 例）は 53 例（47%）が生存していた（ $p=0.061$ ；Fisher 直接確率法）。また、Log-rank 検定及び一般化 Wilcoxon 検定の結果、留置後 0~6 ヶ月間における累積死亡率は、本剤群において低いものの統計的有意差は認められなかった（それぞれ $p=0.063$ 及び $p=0.077$ ）。

Kaplan-Meier 生存曲線については「V. 3 (2) の 2) 外国臨床成績②再発性悪性腫瘍」の図 V-3 参照。

表 V-9 留置後 6 ヶ月間の累積死亡率

留置後	本剤群 (110 例)			プラセボ群 (112 例)		
	累積死亡率 (%)	累積死亡数 (例)	死亡率の標準誤差	累積死亡率 (%)	累積死亡数 (例)	死亡率の標準誤差
1 ヶ月	0.9	1	0.90	2.7	3	1.53
2 ヶ月	8.2	9	2.61	8.9	10	2.69
3 ヶ月	16.4	18	3.53	23.2	26	3.99
4 ヶ月	26.4	29	4.20	33.9	38	4.47
5 ヶ月	33.6	37	4.51	46.4	52	4.71
6 ヶ月	40.0	44	4.67	52.7	59	4.72

Log-rank 検定: $p=0.2971$ 、一般化 Wilcoxon 検定: $p=0.1056$

層別解析による膠芽腫群（145 例）における留置後 6 ヶ月までの生存数は、本剤群は 40/72 例（56%）で、プラセボ群の 26/73 例（36%）と比較して有意に多かった（ $p=0.020$ ；Fisher 直接確率法）。膠芽腫以外では、留置後 6 ヶ月までの生存例の割合は本剤群、プラセボ群ともほぼ同様であった。

• 全生存期間

留置後観察期間終了まで生存した患者は、本剤群（110 例）が 5 例（5%）、プラセボ群（112 例）が 5 例（5%）で、全生存期間の中央値は、本剤群が 7.24 ヶ月（95%信頼区間：6.05~8.54 ヶ月）、プラセボ群が 5.42 ヶ月（95%信頼区間：4.73~6.44 ヶ月）であった（Log-rank 検定: $p=0.297$ 、一般化 Wilcoxon 検定: $p=0.106$ ）。

• KPS スコア及び MMSE スコア

ベースラインから最終診療日までの KPS スコアの変化量の平均値（±標準偏差）及び中央値は、本剤群が-23（±21）及び-20、プラセボ群が-23（±23）及び-20 と両群で同様であった。

試験期間を通じて、MMSE スコアは本剤群とプラセボ群との間に経時的に一貫した相違は認められなかった。

• 神経学的検査

各神経学的検査の経過は両群ともに悪化し、スコアの変化には経時的に一貫した相違は認められなかった。ベースラインから最終診療日までの総スコアの変化の平均値（±標準偏差）及び中央値は、それぞれ本剤群で 5.11（±6.78）及び 3.15、プラセボ群で 5.56（±7.84）及び 3.27 とプラセボ群が本剤群よりわずかに大きかった。

• 意識レベル（LOC）

いずれの観察日においても両群間に差はなかった。

• 腫瘍の画像検査

ベースライン時の腫瘍面積の平均値（±標準偏差）及び中央値は、それぞれ本剤群が 20.2（±10.0） cm^2 及び 20.0 cm^2 、プラセボ群が 22.9（±13.9） cm^2 及び 20.0 cm^2 であった（ $p=0.184$ ）。

手術日の腫瘍面積は、本剤群が 12.3（±11.9） cm^2 、プラセボ群が 16.3（±15.1） cm^2 であった（ $p=0.094$ ）。留置後 2 ヶ月では前回の画像診断と比較して腫瘍サイズがわずかに増大した患者は本剤群で 20/84 例（24%）、プラセボ群で 17/80 例（21%）であり、著明に増大した患者は、本剤群で 35/84 例（42%）、プラセボ群で 27/80 例（34%）であった。

4 ヶ月では腫瘍サイズが増大する頻度は両治療群とも 2 ヶ月の時点とほぼ同じであったが、6 ヶ月では、腫瘍サイズが増大する頻度は、本剤群で低下した。それに対し、プラセボ治療群では、著明に増大が 15/41 例（37%）と 2 ヶ月及び 4 ヶ月の評価時点を上回る頻度を示した。

V. 治療に関する項目

[安全性]

• 死亡または試験中止率

試験実施中及び追跡期間中において、本剤群の 105/110 例 (95%) 及びプラセボ群の 107/112 例 (96%) が死亡したが、治験薬に関連すると判断した死亡例はなかった。また、有害事象による治験中止例はなかった。

• 有害事象 (副作用)

安全性の解析対象 222 例 (本剤群 110 例、プラセボ群 112 例) 中、本剤群 67 例 (60.9%) に 190 件、プラセボ群 71 例 (63.4%) に 182 件の副作用が認められた。

5%以上にみられた副作用は、本剤群では、頭痛が 16/110 例 (14.5%)、痙攣が 13/110 例 (11.8%)、傾眠が 10/110 例 (9.1%)、嘔吐、治癒不良、発熱及び片麻痺が各 9/110 例 (8.2%)、錯乱状態が 7/110 例 (6.4%)、感染が 6/110 例 (5.5%)、プラセボ群では、痙攣が 15/112 例 (13.4%)、片麻痺が 14/112 例 (12.5%)、失語症が 9/112 例 (8.0%)、感染、傾眠及び頭痛が各 8/112 例 (7.1%)、嘔吐及び錯乱状態が各 7/112 例 (6.3%)、発熱及び貧血が各 6/112 例 (5.4%) であった。

本剤群では Grade 3 (重度) の副作用が 20/110 例 (18.2%) に 24 件、Grade 4 (生命を脅かす、又は死亡) が 7/110 例 (6.4%) に 11 件、プラセボ群では Grade 3 (重度) が 22/112 例 (19.6%) に 28 件で、Grade 4 (生命を脅かす、又は死亡) が 8/112 例 (7.1%) に 9 件であった。

本剤投与群において、重篤かつ未知の副作用は発現しなかった。

• 臨床検査値

臨床的に注目すべき臨床検査異常の発現頻度に群間差はなかった ($p=0.410$)。

異常変動の全体の発現率は、本剤群が 71/110 例 (64.5%) 及びプラセボ群が 66/112 例 (58.9%) で、主に赤血球関連検査値の低下及び白血球数の増加で、ヘマトクリット減少が本剤群で 42/109 例 (38.5%) 及びプラセボ群で 41/112 例 (36.6%)、白血球数増加が本剤群で 26/109 例 (23.9%) 及びプラセボ群で 26/112 例 (23.2%) であった。

V. 治療に関する項目

② 初発 RT 併用 (T-301 試験：参考資料)

初発の悪性神経膠腫に対する初回手術を施行する患者を対象とし、腫瘍切除時にカルムスチン 3.85%含有ポリフェプロサン 20 (本剤) またはプラセボウェハーを脳内留置したときの有効性及び安全性について検討した。本剤群の生存期間は、プラセボ群と比較して有意な延長がみられ、有害事象の発現状況もプラセボと同程度であった²⁾。

主要目的	初発悪性神経膠腫患者に対し生存期間の延長を目的とした外科手術及び局所放射線療法に本剤留置を併用した場合の有効性及び安全性を、プラセボウェハー留置を併用した場合と比較して評価する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第Ⅲ相試験
対象	18 歳～65 歳の初発悪性神経膠腫患者で、過去に脳腫瘍に対する手術、放射線治療及び化学療法が未施行の患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 頭部の MRI で、コントラスト増強がみられる単一のテント上片側性脳腫瘍が確認されている患者 ● ベースラインの MRI スキャンから 2 週間以内の手術が必要な患者 ● 以下に示す術中病理学検査による基準を満たす患者 (術前の生検又は病理学的診断の有無により基準は異なる) <ol style="list-style-type: none"> a) 術前の生検が未実施の場合、凍結切片又は圧搾細胞診標本のいずれかによる術中病理診断で悪性神経膠腫と診断された患者 b) 術前の生検で悪性神経膠腫が確認されていた場合、凍結切片又は圧搾細胞診標本のいずれかによる術中病理診断で悪性神経膠腫又は悪性腫瘍 (壊死組織でない) のいずれかと診断された患者 ● KPS スコアが 60 以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 腫瘍縮小手術の既往がある患者 (ただし、診断のための定位生検は除く) ● 頭部 MRI の冠状断像により、複数の腫瘍又は正中を横断する腫瘍を認める患者 ● 試験開始 12 ヶ月以内に死亡する可能性が十分にある生命を脅かす重大な合併症のある患者 ● ニトロソウレアに対する過敏症がある患者 ● 過去に脳の放射線治療を受けたことがある患者 ● ベースライン評価前に悪性神経膠腫に対する化学療法を受けた患者又は化学療法治療剤の投与を受けている患者 ● 血小板数が 100,000/mm³ 未満又は白血球数が 3,500/mm³ 未満の患者 ● 肝機能検査値 (AST と ALT の両方、総ビリルビン、ALP) のうち 1 つ以上が、正常値上限の 1.5 倍以上である患者 ● 血清クレアチニンが正常値上限の 1.5 倍以上、BUN が正常値上限の 2.5 倍以上、蛋白尿 (>3 g/dL) 又は肉眼的血尿を認める患者
試験方法	<p>本剤又はプラセボウェハーを無作為に 1 対 1 (それぞれ 120 例) の割合で割り付け、腫瘍摘出後各患者に治験薬を最高 8 枚まで留置し、局所放射線療法を施行した。最終患者の登録後 12 ヶ月の時点データをデータカットオフ日として、それまでの死亡例は死亡時まで追跡調査した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤群：3.85%のカルムスチンを含有するウェハー (1 枚あたりのカルムスチン含有量 7.7 mg) ● プラセボ群：本剤と外見が同一のプラセボウェハー
主要評価項目	有効性：全生存期間(最終登録患者の登録後 12 ヶ月経過時)
副次的評価項目	<p><u>有効性</u> 膠芽腫患者の生存期間、無増悪生存期間、KPS スコア、神経学的検査</p> <p><u>安全性</u> 有害事象 (副作用)、重篤有害事象、臨床検査値</p>

V. 治療に関する項目

【結果】

〔有効性〕

• 主要評価項目：生存期間

全無作為化集団 (ITT) 240 例 (本剤群 120 例、プラセボ群 120 例) を対象とした生存期間を表 V-10 に示した。

最終患者登録後 12 ヶ月目 (最初の患者の登録から約 30 ヶ月時点) までに、本剤群の 88/120 例 (73.3%) 及びプラセボ群の 93/120 例 (77.5%) が死亡した。各治療群の Kaplan-Meier 法による生存関数の違いを Log-rank 検定で検討した結果、有意差が認められた ($p=0.027$)。

Kaplan-Meier 生存曲線については「V. 3 (2) の 2) 外国臨床成績①初発悪性腫瘍」の図 V-2(p.13)参照。

表 V-10 ITT 集団 (240 例) の生存期間 (Kaplan-Meier 法)

	本剤群 (120 例)	プラセボ群 (120 例)
死亡例数 (%)	88 (73.3)	93 (77.5)
生存期間中央値 (月)	13.9	11.6
95%信頼区間	12.1~15.3	10.2~12.6
1 年生存率 (%)	59.2	49.6
95%信頼区間	50.4~68.0	40.6~58.6
層別 Log-rank 検定 (p 値)	0.027	

• 膠芽腫群での生存期間

ITT 集団 240 例の部分集団として膠芽腫患者 207 例 (本剤群 101 例、プラセボ群 106 例) における生存期間を表 V-11 に示した。最終患者登録後 12 ヶ月目 (最初の患者の登録から約 30 ヶ月時点) までに本剤群の 79/101 例 (78.2%) 及びプラセボ群の 85/106 例 (80.2%) が死亡した。

各治療群の Kaplan-Meier 法による生存関数の違いを層別 Log-rank 検定で検討したが、有意差はなかった ($p=0.098$)。Cox 比例ハザードモデルにより予後因子で調整した結果、治療群による影響は統計学的に有意であった ($p=0.050$)。

表 V-11 膠芽腫患者 (207 例) の生存期間 (Kaplan-Meier 法)

	本剤群 (101 例)	プラセボ群 (106 例)
死亡例数 (%)	79 (78.2)	85 (80.2)
生存期間中央値 (月)	13.5	11.4
95%信頼区間	11.4~14.8	10.2~12.6
1 年生存率 (%)	57.4	48.6
95%信頼区間	47.8~67.1	39.0~58.1
層別 Log-rank 検定 (p 値)	0.098	

• 12 ヶ月までの生存

ITT 集団について、治験薬留置後 12 ヶ月間に死亡又は試験を中止した患者数は本剤群で 49/120 例 (40.8%)、プラセボ群で 60/120 例 (50.0%) であった。1 年間の生存について、治療群間に有意差はなかった ($p=0.108$ 、層別 Log-rank 検定)。

膠芽腫患者では、治験薬留置後 12 ヶ月までに死亡又は試験を中止した患者数は本剤群で 43/101 例 (42.6%)、プラセボ群で 54/106 例 (50.9%) であった。1 年間の生存について、治療群間に有意差はなかった ($p=0.206$ 、層別 Log-rank 検定)。

V. 治療に関する項目

- 無増悪生存期間

ITT 集団について、Kaplan-Meier 法により推定した無増悪生存期間の中央値は、本剤群で 5.9 カ月 (95%信頼区間: 4.4~8.3 カ月)、プラセボ群で 5.9 カ月 (同: 4.7~7.4 カ月) であった。また、治験薬留置後 6 カ月間に腫瘍の増悪がみられなかった患者の割合は、本剤群で 48.8% (95%信頼区間: 39.7~58.0%)、プラセボ群で 48.1% (同: 39.0~57.3%) であった。無増悪生存期間について、各治療群の Kaplan-Meier 法による生存関数の違いを層別 Log-rank 検定で検討した結果、有意差はなかった ($p=0.901$)。

膠芽腫患者について、無増悪生存期間は、ITT 集団よりもわずかに短かったが、ITT 集団の結果と同じく、無増悪生存期間は治療群間で同様であり、有意差はなかった ($p=0.621$ 、層別 Log-rank 検定)。

- KPS スコア

ITT 集団について、Kaplan-Meier 法により推定した KPS スコアの悪化までの期間の中央値は、本剤群で 11.9 カ月 (95%信頼区間: 10.4~13.7 カ月)、プラセボ群で 10.4 カ月 (同: 9.5~11.9 カ月) であり、治験薬留置後 1 年間に KPS スコアの悪化がみられなかった患者の割合は、本剤群で 47.5% (95%信頼区間: 38.4~56.5%)、プラセボ群で 39.3% (同: 30.3~48.3%) であった。KPS スコアの悪化までの期間について、各治療群の Kaplan-Meier 法による生存関数の違いを層別 Log-rank 検定で検討した結果、有意差が認められた。

膠芽腫患者の部分集団について、Kaplan-Meier 法により推定した KPS スコアの悪化までの期間の中央値は、本剤群で 11.7 カ月 (95%信頼区間: 10.0~12.7 カ月)、プラセボ群で 10.3 カ月 (同: 9.2~11.6 カ月) であり、治験薬留置後 1 年間に KPS スコアの悪化がみられなかった患者の割合は、本剤群で 43.6% (95%信頼区間: 33.8~53.4%)、プラセボ群で 38.0% (同: 28.6~47.4%) であった。KPS スコアの悪化までの期間について、各治療群の Kaplan-Meier 法による生存関数の違いを層別 Log-rank 検定で検討した結果、有意差はなかった ($p=0.189$ 、層別 Log-rank 検定)。

- 神経学的検査

ITT 集団について、Kaplan-Meier 法により推定した神経学的評価の悪化までの期間は、視覚を除くすべての項目で本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められ ($P<0.05$ 、層別 Log-rank 検定)、いずれも本剤群で悪化までの期間の中央値は延長していた。視覚では治療群間に有意差がみられなかったが ($p=0.087$ 、層別 Log-rank 検定)、プラセボ群と比較して、本剤群で悪化までの期間の中央値は延長し (本剤群: 44.0 週間、プラセボ群: 42.4 週間)、1 年間に悪化がみられなかった患者の割合は高かった (本剤群: 42.3%、プラセボ群: 35.8%)。

- QOL

EORTC QLQ-C30 は、下位尺度として機能の 5 尺度 (身体、役割、認知、感情、社会)、症状の 3 尺度 (疲労、疼痛、悪心・嘔吐)、全般的 QOL 及び症状の単一項目 (呼吸困難、不眠、食欲不振、便秘、下痢) で構成する 30 の質問からなる。

全般的 QOL に関して、ベースラインからの変化量の平均値を治療群間で比較した結果、すべての評価期間で治療群間に差はなかった。

V. 治療に関する項目

〔安全性〕

• 死亡

本剤群の 88/120 例 (73.3%) 及びプラセボ群の 93/120 例 (77.5%) が最終患者登録後 12 ヶ月以前に死亡し、その多く (本剤群 75 例、プラセボ群 84 例) は悪性腫瘍による死亡であった。

• 有害事象 (副作用)

安全性の解析対象 (ITT) 240 例 (本剤群 120 例、プラセボ群 120 例) 中、本剤群の 67 例 (55.8%) に 203 件、プラセボ群の 73 例 (60.8%) に 242 件の副作用が認められた。

2%以上に認められた副作用は、本剤群で痙攣、片麻痺、副作用 (反応増悪)、頭痛、脳浮腫、治癒不良、失語症、悪心、嘔吐、感染、発熱、無力症、膿瘍、錯乱状態、深部静脈血栓症、会話障害、傾眠、末梢性ニューロパチー、人格障害、糖尿病及び発疹であった。一方、プラセボ群では、痙攣、片麻痺、副作用 (反応増悪)、頭痛、脳浮腫、失語症、嘔吐、感染、発熱、錯感覚、健忘、末梢性ニューロパチー、錯乱状態、悪心、治癒不良、発疹、無力症、疼痛、眼の障害、複視、傾眠、振戦及び思考異常であった。

Grade 3 (重度) の副作用は、本剤群で 20.8% (25/120 例) に 47 件、プラセボ群で 30.8% (37/120 例) に 65 件認められた。また、Grade 4 (生命を脅かす、又は死亡) の有害事象は、本剤群で 15.0% (18/120 例) に 20 件、プラセボ群で 13.3% (16/120 例) に 20 件認められた。

重篤な副作用は、本剤群の 45 例 (37.5%) に 92 件、プラセボ群の 50 例 (41.7%) に 104 件認められた。このうち最も頻度が高かった事象は、本剤群及びプラセボ群ともに痙攣 [本剤群 14.2% (17/120 例)、プラセボ群 18.3% (22/120 例)] であった。

• 臨床検査値

血液学的検査値及び血液生化学的検査値のベースラインからの変化について、いずれも治験薬と関連すると考えられる臨床的に意味のある変化はみられなかった。

尿検査値についても、尿蛋白、尿糖及びビリルビンについて両治療群とも治験期間を通じて特筆すべき変化は認められず、また治療群間で違いはみられなかった。

V. 治療に関する項目

③ 初発 RT 併用 (CL-0190 試験：参考資料)⁷⁾

初発悪性神経膠腫患者を対象とし、手術及び外部放射線治療の付加治療としての本剤の効果を、プラセボウェハー（本剤の基剤である生分解性ポリマーで有効成分を含有していない製剤）と比較した。

主要目的	初発悪性神経膠腫患者に対し、外科手術及び放射線照射療法の付加治療として使用する本剤の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、第Ⅲ相試験
対象	18歳～65歳の初発悪性神経膠腫患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 悪性神経膠腫と初期診断され、外科手術、放射線療法及び化学療法の治療歴がない患者 本試験での手術時に、脳画像検査で直径1 cm以上の片側性の単一病巣が確認され、その腫瘍が正中線と交差していない患者 KPSスコアが60以上の患者 治験薬留置前に、凍結標本又は圧搾細胞診標本のいずれかにより悪性度の高い神経膠腫を確認した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 重大な腎疾患又は肝疾患のある患者 試験開始6ヵ月以内に死亡する可能性が十分にある、生命を脅かす重大な合併症のある患者 血小板数が$100 \times 10^9/L$未満又は白血球数が$4.0 \times 10^9/L$未満の患者 CT又はMRIによる腫瘍画像スキャンが不可能と推察される造影剤過敏症の患者
試験方法	<p>手術中の病理学的検査で悪性神経膠腫を診断後、患者を登録し、腫瘍の最大切除後、切除面に最大8枚の本剤又はプラセボウェハーを留置した。手術後約3週間に標準的放射線療法を開始した。</p> <p>観察時期は、留置前14日以内（ベースライン）、試験第1日（手術日）（Visit 1）、試験第3日（Visit 2）、退院日又は試験第10日（Visit 3）、試験第14～30日に実施する放射線療法開始日（Visit 4）、試験第90日（Visit 5）、試験第180日（Visit 6）、試験第270日（Visit 7）とし、それ以降は3ヵ月ごとに、留置後最長2年間追跡した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤群：3.85%のカルムスチン含有するウェハー（1枚あたりのカルムスチン含有量7.7 mg） プラセボ群：本剤と外見が同一のプラセボウェハー
評価項目	<p><u>有効性</u> 留置後12ヵ月生存率、生存期間の中央値、治療無効までの期間 神経学的検査、KPSスコア、MMSEスコア</p> <p><u>安全性</u> 有害事象（副作用）、重篤有害事象、臨床検査値</p>

【結果】

〔有効性〕

- 主要評価項目：12ヵ月生存率及び全生存期間

全登録患者32例を有効性の解析対象とした（本剤群16例、プラセボ群16例）。全生存期間の中央値及び留置後12ヵ月時点の生存患者数を表V-12に示した。留置後12ヵ月間生存した患者数は、本剤群が10/16例（63%）及びプラセボ群が3/16例（19%）で、本剤群の生存患者数が有意に多かった（ $p=0.029$ 、Fisher直接確率法）。全期間にわたって生存した患者数は、本剤群が5/16例（31%）及びプラセボ群が1/16例（6%）であった（最長追跡期間：24ヵ月間）。生存期間中央値は、本剤群が58.1週間（13.37ヵ月）（95%信頼区間：42.0週間～推定不能）、プラセボ群が39.9週間（9.17ヵ月）（95%信頼区間：37.6～45.0週間）で両群間に有意差を認めた（ $p=0.011$ ）。

本剤群ではプラセボ群に比較し、生存期間が46%延長した。Log-rank検定及び一般化Wilcoxon順位和検定の結果、治験薬留置後12ヵ月間の生存効果（累積死亡率）について、両群間で統計的な有意差を認めた（各 $p=0.0087$ 及び $p=0.0105$ ）。また、全期間（留置後24ヵ月まで）の生存も同様の差を認めた（各 $p=0.0116$ 及び $p=0.0106$ ）。

V. 治療に関する項目

表 V-12 全登録患者 (32 例) の全生存期間及び留置後 12 ヶ月時点の生存 (Kaplan-Meier 法)

	本剤群 (16 例)	プラセボ群 (16 例)	P 値
生存期間中央値 (週)	58.1	39.9	0.011 注1)
95%信頼区間	42.00 - 推定不能	37.57 - 45.00	
12 ヶ月生存例数 (%)	10(63)	3(19)	0.029 注2)

注 1) Wilcoxon 順位和検定

注 2) Fisher 直接確率法

膠芽腫 27 例 (本剤群 11 例、プラセボ群 16 例) では、留置後 12 ヶ月まで生存した患者は本剤群が 6/11 例 (55%)、及びプラセボ群が 3/16 例 (19%) であった ($p=0.097$: Fisher 直接確率法)。

本剤留置後の全生存期間の中央値は、本剤群が 53.3 週間 (95%信頼区間: 40.1~77.7 週間) に対してプラセボ群は 39.9 週間 (95%信頼区間: 37.6~45.0 週間) であり、本剤群の生存期間は 34%延長した ($p=0.093$: Wilcoxon 検定)。

• 治療無効までの期間

治療無効は、①CT 又は MRI 画像の腫瘍サイズが、手術時又は放射線治療時以後の最小サイズに比較して体積で 80%以上又は面積で 50%以上増大、②KPS スコアが 4 週間を超える間隔で 30 以上低下、③CT 又は MRI による腫瘍サイズが増大 (体積で 40%以上 80%未満又は面積で 25%以上 50%未満)、かつ KPS スコアが 4 週間を超える間隔で 20 以上低下、のいずれか一つに該当する場合とした。

本剤群の 12 例 (75%) 及びプラセボ群の 14 例 (88%) を治療無効と判断した。治療無効までの期間の中央値はそれぞれ 7.79 ヶ月及び 6.67 ヶ月で有意差はなかった (Log-rank 検定: $p=0.4668$ 、Wilcoxon 検定: $p=0.9635$)

• KPS スコア

平均 KPS スコアは、両群ともベースライン時から最終診療日の間に低下した。総スコアの平均値 (±標準偏差) は、ベースライン時が本剤群で 79 (±14) 及びプラセボ群で 82 (±15)、最終診療日が本剤群で 52 (±30) 及びプラセボ群で 43 (±24) となり、平均変化量は本剤群が -27 (±29) 及びプラセボ群が -40 (±27) で、統計的に有意差を認めなかった ($p=0.197$)。

• MMSE スコア

ベースラインから最終診療日までの総スコアの変化量には統計的に有意差を認めなかった ($p=0.683$)。

• 神経学的検査

本剤群において、ベースラインから最終診療日までの各スコアの平均変化量で最大の改善を認めた項目 (平均値±標準偏差) は、視覚変化 (-0.15±0.69)、眼底 (乳頭浮腫) (-0.40±1.40)、脳神経 (第Ⅲ、第Ⅳ、第Ⅵ) (-0.19±1.11) 及び小脳徴候 (-0.07±0.27) で、いずれも平均値は改善方向への変化であった。一方、プラセボ群では各スコアの平均値は改善せず、最良の結果はバイタルサインの不安定性 (0.06±0.25)、脳神経 (第Ⅲ、第Ⅳ、第Ⅵ) (0.00±0.00)、その他の脳神経 (第Ⅲ、第Ⅳ、第Ⅵ以外) (0.13±0.83)、小脳徴候 (0.21±0.80) であった。すべての項目において、変化量には、両群間に統計的な有意差はなかった。

V. 治療に関する項目

〔安全性〕

• 死亡又は試験中止

試験実施期間中に本剤群で 11/16 例 (69%)、プラセボ群で 15/16 例 (94%) が死亡したが、本剤との因果関係はなしと判断された。

試験を中止した患者はなく、全例を死亡又は観察期間終了まで追跡した。

• 副作用

安全性の解析対象 32 例 (本剤群 16 例、プラセボ群 16 例) 中、本剤群の 5 例 (31.3%) に 9 件、プラセボ群の 4 例 (25.0%) に 6 件の副作用が認められた。本剤群でみられた副作用は発熱、感染、髄膜炎、血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、水頭症、頭痛及び痙攣が各 1/16 例 (6.3%)、プラセボ群では感染、白血球減少症、深部静脈血栓症、呼吸困難、肺塞栓症及び痙攣が各 1/16 例 (6.3%) であった。

本剤群では Grade 3 (重度) の副作用は 1/16 例 (6.3%) に 2 件 (髄膜炎及び水頭症が各 1 例)、Grade 4 (生命を脅かす、又は死亡) が 1/16 例 (6.3%) に肺塞栓症 1 件であった。プラセボ群では Grade 3 (重度) が 1/16 例 (6.3%) に 2 件 (深部静脈血栓症及び肺塞栓症が各 1 例) で、Grade 4 はなかった。

重篤かつ未知の副作用は本剤群で 1 件 (創傷感染)、プラセボ群で 2 件 (創傷感染及び髄膜炎各 1 件) が報告された。

• 臨床検査値

臨床的に注目すべき臨床検査値異常の発現は、本剤群が 9/16 例 (56%) 及びプラセボ群が 12/16 例 (75%) であった。発現した臨床検査値異常は、主として血液学的検査 (ヘモグロビン減少及び白血球数増加) で、その他では、両群で SGPT (ALT) 増加を 4/16 例 (25%) に認めた。

全体的に臨床検査値のベースライン値からの変化は一過性で、手術日に最大となり、大手術、失血、副腎皮質ステロイドの高用量使用の臨床経過に一致した。また、全身毒性を示唆する臨床検査値異常又は臨床検査値変化の傾向はみられなかった。

3) 安全性試験

該当しない

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

〔使用成績調査 (全例調査)〕

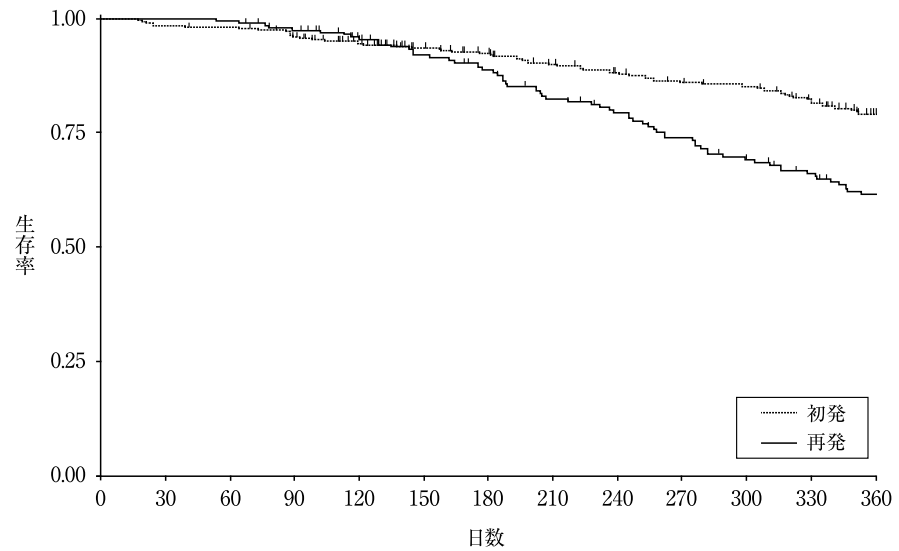
承認条件に基づき、使用成績調査 (全例調査) を実施し、2013 年 1 月 9 日の販売開始日から 2013 年 7 月 10 日までに本剤を使用した全ての症例を調査票入手対象の症例登録とした。

登録症例数は 561 例であり、重複症例 3 例を除いた 558 例を安全性解析対象症例とし、さらに悪性神経膠腫以外の症例 (適応外症例) 22 例を除いた 536 例を有効性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例において、副作用は 199 例 365 件に認められ、副作用発現症例率は 35.7% であった。主な副作用 (発現率 1% 以上) は、「脳浮腫」(22.2%)、「痙攣」(7.7%)、「発熱」(3.8%)、「片麻痺」(3.0%)、「治癒不良」(2.5%)、「てんかん」(2.0%)、「脳脊髄液漏」(1.6%)、「失語症」(1.4%)、「水頭症」(1.3%)、「気脳体」(1.3%) 及び「髄膜炎」(1.1%) であった。また、Grade 3 以上の主な副作用 (発現率 1% 以上) は「脳浮腫」(6.8%)、「治癒不良」(2.2%)、「痙攣」(1.6%)、「水頭症」(1.3%)、「髄膜炎」(1.1%) 及び「片麻痺」(1.1%) であった。なお、Grade 5 の副作用の発現は認められなかった。

有効性解析対象症例において、Kaplan-Meier 法による初発悪性神経膠腫 (334 例) の 6 ヶ月及び 1 年生存率はそれぞれ 92.3% 及び 79.1%、再発悪性神経膠腫 (202 例) の 6 ヶ月及び 1 年生存率はそれぞれ 88.7% 及び 61.6% であった。

V. 治療に関する項目



図V-4 初発及び再発悪性神経膠腫における留置後1年のKaplan-Meier生存曲線

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件に基づき上記使用成績調査（全例調査）を実施した。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ラニムスチン、ニムスチン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

カルムスチンの作用機序は、がん細胞の DNA をアルキル化することにより DNA 複製を阻害して細胞死をもたらすと考えられている⁸⁾。カルムスチンは分解して、2-クロロエチルジアゾニウムイオンとイソシアネートを生成するが、2-クロロエチルジアゾニウムイオンは強力な電子吸引性を帯び、DNA 鎖のグアニン (O6 位、N7 位)、シトシン (N3 位)、アデニン (N1 位、N3 位) 等をアルキル化する。アルキル基先端の塩素原子の転移により異常な DNA 鎖間架橋 (ミスマッチ) が形成される。この鎖間架橋が細胞毒性に至る損傷を与えると考えられる (図VI-1)。この作用は細胞周期に無関係に働き、G0 期の細胞にも及ぶ。増殖が盛んな細胞に対して強い作用を示す⁹⁾。

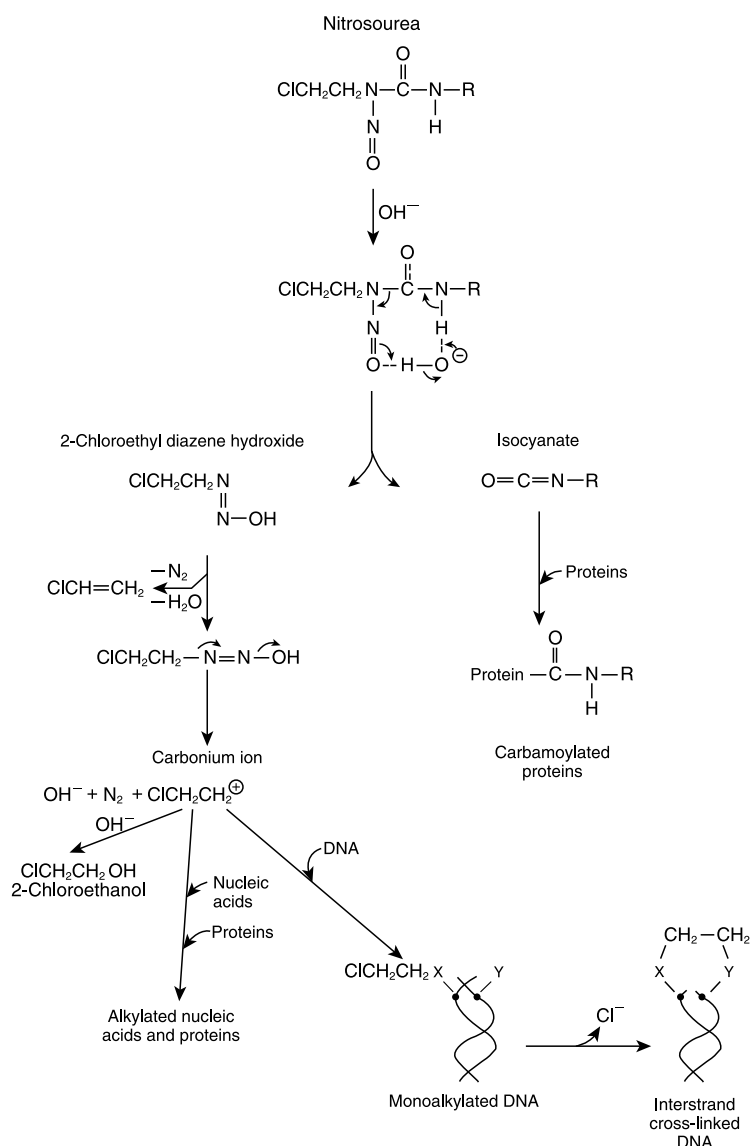


図 VI-1 カルムスチン (ニトロソウレア系化学療法剤) の分解と作用機序

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 細胞増殖抑制作用試験

ヒト神経膠芽腫細胞をクローン化した EFC-2 細胞を用い、カルムスチンによるコロニー形成能抑制作用について検討した。

結果を表 VI-1 に示す。薬物を 1 回添加した場合のコロニー形成能抑制作用 (ED₅₀ 値) はカルムスチン (BCNU) で 7.8 μ g/mL、同じニトロソウレア (NU) 系であるニムスチン (ACNU) で 6.5 μ g/mL であり、3 回添加した場合の ED₅₀ 値はそれぞれ 4.9 及び 5.0 μ g/mL と、同程度の抗腫瘍作用を示した¹⁰⁾。

表 VI-1 EFC-2 細胞のコロニー形成能に対する抑制作用

薬物×添加回数	ED ₅₀ 値 (μ g/mL) ^{注)}
BCNU×1	7.8
ACNU×1	6.5
BCNU×3	4.9
ACNU×3	5.0

注) 3 回の平均値

2) カルムスチンの薬効薬理に関する *In vivo* 試験

① ヒト脳腫瘍細胞異種移植マウスモデルにおけるカルムスチン (BCNU) の生存日数延長作用

ヒト神経膠芽腫細胞 (U-87MG) をヌードマウス頭蓋内に移植後、マウスの生存時間に対するカルムスチンの影響を検討した。

カルムスチンは 10mg/kg (カルムスチンの LD₁₀ 値 13.3mg/kg の約 80% に相当) を 1 日 1 回、腫瘍移植後 1、5 及び 10 日目の計 3 回、静脈内に投与した。比較薬剤として用いたニムスチン (ACNU) も 10mg/kg を同様に投与し、各投与群における生存日数中央値を算出した。

結果を表 VI-2 に示す。対照群は 22 日目までにすべてのマウスが死亡し、生存日数中央値は 20 日であったのに対し、カルムスチン投与群ではすべてのマウスの死亡は 29 日目、生存日数中央値は 26 日と有意な生存時間の延長が認められた。ニムスチン投与群でも有意な生存時間延長の作用が観察され、すべてのマウスが死亡したのは 31 日目で、生存日数中央値は 28 日であった。両剤の生存時間の延長には差が認められなかった¹¹⁾。

表 VI-2 ヒト脳腫瘍細胞移植マウスにおける BCNU の生存日数延長作用 (3 回静脈内投与)

処置	例数	生存日数中央値 (日)	生存日数範囲 (最小日数-最大日数)	延命率 (%)
対象群	10	20	15-22	—
BCNU 投与群	10	26*	23-29	130
ACNU 投与群	10	28*	23-31	140

*p<0.001 vs 対照群 (Kaplan-Meier 法 log-rank test)

② ラット脳腫瘍細胞移植ラットにおけるカルムスチン (BCNU) の生存日数延長作用 (単回及び 2 回投与)

9L-ラット神経膠肉腫細胞 (腫瘍倍加時間: 40 時間) を脳白質内に接種したラットにおけるカルムスチンの生存時間に対する影響を検討した。

カルムスチン投与群として、腫瘍細胞接種 14 日目に LD₁₀ 値 (13.3 mg/kg) 相当のカルムスチンを腹腔内に単回投与した群、さらにその 5 日、10 日又は 14 日後に 2 回目のカルムスチン投与群を設定し、各群の生存日数中央値を算出した。

結果を表 VI-3 に示す。対照群であるカルムスチン非投与群の生存日数中央値は 23 日であった。それに対してカルムスチン単回投与群では 36 日、2 回投与群では、いずれも 52 ないし 52.5 日となり生存時間の延長が認められた¹²⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

表VI-3 ラット脳腫瘍細胞移植ラットにおけるBCNUの生存日数延長作用（単回及び2回投与）

	例数	生存日数中央値	長期生存例(%)	
			60日	90日
対照群	12	23.0	0	0
14日目BCNU単回投与群	12	36.0	0	0
BCNU2回投与群 (14日目初回投与)	+5日後再投与	14	52.5	6/14(43)
	+10日後再投与	14	52.5	4/14(29)
	+14日後再投与	12	52.0	5/12(42)

③ラット脳腫瘍細胞移植ラットにおけるカルムスチン（BCNU）の生存日数延長作用（放射線治療との併用）

9L-ラット神経膠肉腫細胞をラット脳白質内に接種し、16日目にカルムスチン 13.3mg/kg (LD₁₀値に相当) 腹腔内投与と放射線治療（XRT）を併用したときの生存時間延長効果を検討した。放射線（2,000 rad の X 線）は、カルムスチン投与前6時間、投与直後、又は投与後6時間に照射表 VI-4 に示す。対照群の生存日数中央値は22日であった。それに対しカルムスチン単独群では43日、XRT 単独群では32.5日であった。カルムスチン投与前6時間に放射線を照射した群では87.5日、カルムスチンと放射線の同時処置群では78.5日、カルムスチン投与後6時間に放射線照射した群では66日となり、いずれも有意な併用効果が認められた（ $p < 0.01$ ）。100日以上長期生存例も認められた¹³⁾。

表VI-4 ラット脳腫瘍細胞移植ラットにおけるBCNUの生存日数延長作用（放射線との併用）

処置	例数	生存日数中央値	延命率(%)	長期生存例(100日)
対照群	9	22.0	—	0
BCNU 単独群	10	43.0	95*	0
放射線単独群	10	32.5	48*	0
BCNU 投与後6時間に放射線	10	66.0	200*	3/10
BCNU 投与直後に放射線	10	78.5	257*	0
BCNU 投与前6時間に放射線	10	87.5	298*	4/10

*: $p < 0.01$: All combination therapies better than either agent singly (Wilcoxon-Gehan analysis)

④ラット脳腫瘍細胞移植ラットにおけるカルムスチン（BCNU）の生存日数延長作用（脳腫瘍摘出手術との併用）

9L-ラット神経膠肉腫細胞をラット脳白質内に接種後16日目に腫瘍摘出手術を行い、外科的脳腫瘍切除とカルムスチン腹腔内投与を併用したときの生存時間についても検討した。

カルムスチンは摘出術前24、12、1時間、摘出手術と同時、又は摘出術後1、12、24、72時間に、13.3mg/kg (LD₁₀値に相当) を腹腔内投与した。

結果を表 VI-5 に示す。対照群の生存日数中央値は24.5日、カルムスチン単独投与群で43.7日、摘出手術群では38日であった。それに対してカルムスチンと摘出手術併用群では、いずれも生存時間延長効果が確認され、特に手術前1時間、手術後1時間あるいは手術後12時間のカルムスチン投与により、単独処置群に比べて生存日数が延び、もっとも併用効果が顕著（生存日数中央値74~76日）であった¹⁴⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

表VI-5 ラット脳腫瘍移植に対する BCNU の生存時間延長作用（腫瘍摘出手術との併用）

処置	例数	生存日数中央値
対照群	10	24.5
BCNU 単独投与群	10	43.7
摘出手術単独群	10	38.0
摘出 24 時間前 BCNU 投与	10	36.0
摘出 12 時間前 BCNU 投与	10	50.0
摘出 1 時間前 BCNU 投与	10	76.0
摘出と同時に BCNU 投与	10	34.0
摘出 1 時間後 BCNU 投与	10	75.0
摘出 12 時間後 BCNU 投与	10	74.0
摘出 24 時間後 BCNU 投与	10	44.0
摘出 72 時間後 BCNU 投与	10	41.0

3) カルムスチン（BCNU）含有ポリマーの薬効薬理に関する *In vivo* 試験

本剤の有効成分カルムスチンを脳内局所に留置するための徐放性基剤であるポリフェプロサン 20 は、1,3-ビス（p-カルボキシフェノキシ）プロパン（CPP）とセバシン酸（SA）の共重合体（CPP：SA=20：80）である。

このポリマーをラット脳内に埋植したとき生体適合性が認められ、36 日目で消失し、その間、全身性あるいは神経学的な副作用は認められなかった¹⁵⁾。

①10% [³H]-カルムスチン含有ポリマー埋植時のウサギ脳内カルムスチンの分布

CPP：SA=20：80 の共重合体に生体適合性が認められたことから、これにカルムスチンを含有させ脳内に局所投与したとき、カルムスチンが安定してコントロールリリースされるか否か検討した。

³H 標識したカルムスチンを 10% 含有したポリマー 12 mg（カルムスチンとして 1200 μ g 含有）をウサギ脳内に埋植し、3、7、14、21 日後に脳スライスを作成してカルムスチンの脳内分布をオートラジオグラフにて脳内の放射活性を測定した。

結果を表 VI-6 に示す。埋植後 3 日目では全脳の 58.5% に、7 日目では 18% に、また 14、21 日目では 10% 以下に放射活性が認められた¹⁶⁾。

表VI-6 ³H-BCNU 含有ポリマーを脳内に埋植したときの放射活性分布

投与量	埋植後	曝露脳部位(%全脳)	曝露脳部位の平均 BCNU 濃度(mM)
10% [³ H]-BCNU ポリマー (BCNU : 1200 μ g)	3 日目	58.5	2.9
	7 日目	18.0	6.3
	14 日目	7.0	7.6
	21 日目	4.5	7.3

Values are average data for two animals sacrificed at each time point

②カルムスチン（BCNU）含有ポリマーのラット脳腫瘍抑制作用

ラット 9L-神経膠肉腫モデルを用いて、カルムスチンを腫瘍内に直接投与した群と、カルムスチンを 20% 含有したポリマーを埋植した群の生存時間の比較を検討した。

ラット脳内に 9L-神経膠肉腫細胞を移植し、移植 5 日目にカルムスチンを 1 又は 2 mg を脳内腫瘍部に直接投与した群、ポリマー単独、又は 20%カルムスチン含有ポリマー 10 mg（カルムスチンとして 2 mg）を埋植した群を設定し、処置後の生存日数を観察した。

結果を表 VI-7 に示す。ポリマー単独投与群の生存日数中央値は 15.5 日であった。カルムスチン

VI. 薬効薬理に関する項目

の1 mg 及び2 mg 直接投与群では、それぞれ19 日及び21 日となり有意な生存時間の延長効果は認められなかった。それに対し20%カルムスチン含有ポリマー（カルムスチンを2 mg 含有）を埋植した群では57.5 日となり、271%の有意な生存時間延長効果が認められた（ $p < 0.01$ ）。カルムスチンは組織内半減期が短いため、直接投与するよりも、ポリマーにカルムスチンを含有させてコントロールリリースさせたほうが、持続的に腫瘍細胞に作用すると考えられた¹⁷⁾。

表VI-7 腫瘍内 BCNU 投与による生存時間延長作用

処置	例数	生存日数中央値	延命率(%)	統計学的有意差
ポリマー単独埋植 (対照)	10	15.5	—	—
腫瘍内 BCNU 直接投与	1mg	6	19	NS
	2mg	10	21	NS
20%BCNU 含有ポリマー埋植	10	57.5	271	$p < 0.001^*$

*: 対照群との統計学的有意差が見られた。NS: 統計学的有意差なし (Kruskal-Wallis statistics)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

本剤は、脳腫瘍切除術後の切除腔等の水分の多い環境に留置すると、本剤を構成するウェハーである生分解性の酸無水物共重合体 ポリフェプロサン 20 が、徐々にカルボキシフェノキシプロパンとセバシン酸に加水分解されるとともに、有効成分であるカルムスチンが放出され、残存腫瘍に効果を発揮する製剤である。

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人患者 (NPC-08-01 試験)

第 I / II 相臨床試験において、初発の悪性神経膠腫及び再発の膠芽腫患者の 6 例 (21~61 歳) に、本剤 (3.85%カルムスチン含有製剤) を平均 7.3 枚 (5~8 枚:カルムスチンとして 38.5~61.6 mg) 留置し、全血中カルムスチン濃度を測定した。その結果、いずれの患者においても、本剤留置後約 3 時間に 6.5~19.4ng/mL (平均値±標準偏差: 10.19±4.77 ng/mL) の濃度が得られたが、24 時間又はそれ以降では定量下限 (2.0 ng/mL) 未満であった¹⁸⁾。

なお、本剤留置後ヒト脳組織に移行するカルムスチンの濃度は確認されていない (確認できない)。

2) 外国人 (9601 試験)

再発の悪性神経膠腫患者 44 例 (18 歳以上) を対象として、カルムスチン濃度 6.5% (6 例)、10% (6 例)、14.5% (6 例) 及び 20% (12 例) のカルムスチン含有製剤を 5~8 枚、脳腫瘍の切除面に留置し、全血中カルムスチン濃度を測定した。6.5%カルムスチン含有製剤ではカルムスチン投与量として平均 93.2 mg (65~104 mg) が投与されたが、留置後 3~168 時間までの血中にカルムスチンは検出されなかった。10~20%カルムスチン含有製剤 (カルムスチン投与量として 120~320 mg) では、留置後 3~168 時間の血中に 2.04~48.66 ng/mL のカルムスチン濃度を検出した⁴⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

2) 薬物相互作用

<参考>

カルムスチンは、アルキル化剤であるシクロホスファミド及びイホスファミドの活性化を拮抗阻害することが知られている（表VII-1）。また、フェノバルビタール、デキサメタゾンの前処置によってカルムスチンの脱ニトロソ化代謝活性の誘導が示されている（図VII-1）¹⁹⁾。

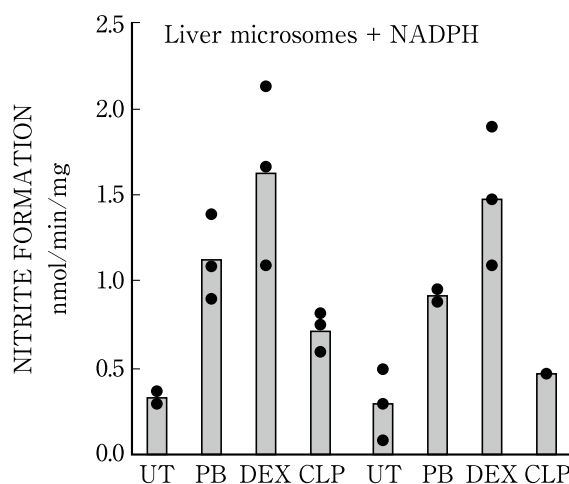
表VII-1 ラット肝ミクロソームでのシクロホスファミド及びイホスファミド代謝へのカルムスチンの影響

カルムスチン濃度 (mM)	パラメータ	アクロレイン生成速度 (nmol/min/mg ミクロソームたん白質)		
		PB 誘導ミクロソーム		DEX 誘導ミクロソーム
		シクロホスファミド	イホスファミド	イホスファミド
0	$K_n^{1)}$	0.7	1.1	1.0
	$V_{max}^{2)}$	12.3	9.0	5.9
0.5	K_n	2.5	-	-
	V_{max}	13.1	-	-
2.0	K_n	5.8	6.7	3.8
	V_{max}	11.0	7.2	6.1

シクロホスファミド及びイホスファミド濃度：0.5～4.0mM

PB：フェノバルビタール、DEX：デキサメタゾン、1)：mM、2)：nmol/min/mg ミクロソームたん白質

-：測定値なし



UT：誘導剤非処理、PB：フェノバルビタール処理、DEX：デキサメタゾン処理、CLF：クロフィブレート処理

●：個々のラットから調製した肝ミクロソームの脱ニトロソ化活性、棒グラフは平均値を示す

図VII-1 NADPH 依存性ミクロソームカルムスチン脱ニトロソ化代謝に対する誘導剤の影響

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当しない

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

<参考>

カルムスチンは、0°Cで、ヒト血漿たん白質と約80%が結合した (*in vitro*)²⁰⁾。

3. 吸収

<参考>

サル脳内に³H標識カルムスチン20%含有ポリマー（カルムスチン含有量は本剤の約5倍）を留置したとき、放射能の脳組織への浸透範囲（放射能濃度がポリマー/組織接触面の10%以上の範囲）は、留置後1日で6.1mm、留置後14日で2.9mmであったことが報告されている²¹⁾。

(1) ポリマーからの放出

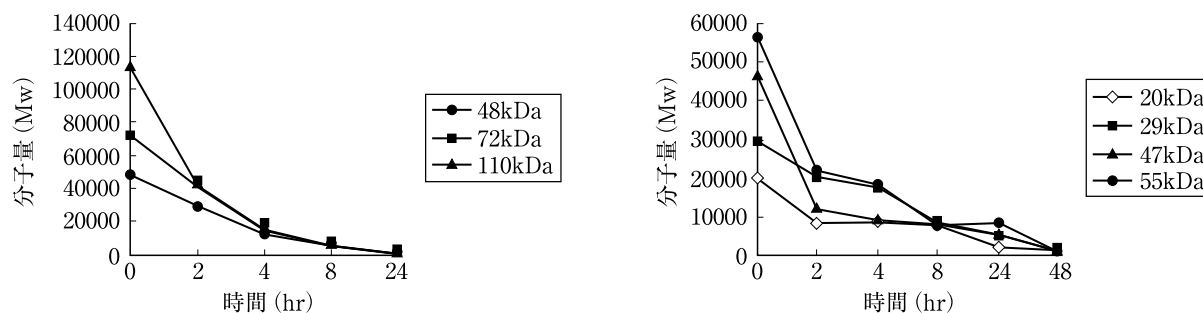
カルムスチンは拡散及びカルムスチン含有ポリマーの崩壊を介してポリマーから放出された。

In vitro 及び *in vivo* いずれにおいても、カルムスチン含有ポリマーの崩壊は、ポリマーの分子量の急速な減少と、それ以降の緩徐な減少で示された（図VII-2）。

In vitro 溶出検討におけるポリマーからの構成モノマー（CPP及びSA）の溶出速度は、水溶性の高いSA^{注)}の方が、水溶性の低いCPP^{注)}よりも速く、7日間のインキュベーションで、SAは80%、CPPは5%、それぞれ溶出した²²⁾。

走査型電子顕微鏡（SEM）分析では、崩壊段階でポリマーに生じた穴が徐々に増加し、同時に個々のマイクロスフェア形状が消失することが示された。また、カルムスチン1.6%含有ポリマー埋植後5日目にラット脳から回収されたポリマーは、一様に多孔性となり、マイクロスフェアは既に認められなかった²³⁾。

注) SA：セバシン酸、CPP：1,3-ビス(p-カルボキシフェノキシ)プロパン



図VII-2 カルムスチン含有ポリマーの分子量の変化

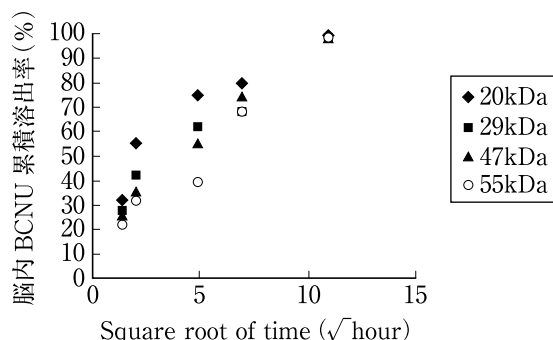
VII. 薬物動態に関する項目

(2) 持続投与（脳内埋植）

ラットにカルムスチン含有ポリマーを脳内埋植したとき、埋植後 24 時間にカルムスチンの約 50% が、5 日以内に及び 90% 以上が脳内に放出された（図VII-3）²²⁾。

ラットに 20% ³H-カルムスチン含有ポリマーを脳内埋植したとき、カルムスチン含有ポリマー/組織接触面に、殺腫瘍細胞濃度のカルムスチンが認められ、長期間持続して存在した（表VII-2）²⁴⁾。

ウサギに 10% ³H-カルムスチン含有ポリマーを脳内埋植したとき、脳内の曝露部位におけるカルムスチン曝露時間は、同量レベルでのカルムスチンを直接脳内に注射した場合よりも延長した¹⁶⁾。



図VII-3 ラット脳におけるカルムスチン含有ポリマーからのカルムスチンの溶出

表VII-2 ラット脳中埋植した³H-カルムスチン含有ポリマーからのカルムスチンの溶出

埋植後の時間 (日)	Co ^a (mM)	dp ^b (mm)	Ed ^c (mm)
1	1.9±0.4	4.7±1.2	5.8±1.2
3	0.94±0.07	1.6±0.6	5.4±0.2
7	0.77±0.09	1.2±0.4	5.6±0.5
14	0.73±0.03	1.0±0.5	4.8±0.0
30	-	-	3.6±0.6

a: ポリマー/組織接触面の放射能濃度、b: 浸透距離（放射能濃度がポリマー境界面組織濃度の10%以上の範囲）、c: 分布の広がり（放射能濃度がバックグラウンドより2標準偏差高い範囲）、-: 測定値なし

1、3及び7日 (n=3)、14及び30日 (n=2)

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当しない

(2) 血液－胎盤関門通過性

カルムスチンは、動物において胎児毒性及び催奇形性が報告されており（「IX. 2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照）、カルムスチンの胎児移行は明らかである。したがって、妊娠女性への投与は禁忌としたため、臨床試験は実施していない。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳ラットに¹⁴C-カルムスチンを6.65 mg/kg 単回静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は、投与後2時間を除いて血漿中放射能濃度を上回り（血漿中放射能濃度の0.98～2.21倍）、乳汁中放射能濃度のC_{max}及びAUC_{0-t}は血漿中放射能濃度のC_{max}及びAUC_{0-t}のそれぞれ2.21及び1.28倍であり、カルムスチン及び/又はその代謝物の乳汁中移行性が示された²⁵⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

イヌに ^{14}C -カルムスチンを 10 mg/kg 静脈内投与したとき、放射能は、投与後速やかに脳脊髄液中に検出され、投与後 1 分で、血漿中濃度の 18% に達し、カルムスチンの速やかな脳への移行が示唆された。血漿及び脳脊髄液中放射能濃度は、投与後 15 分以降ほぼ同等で推移した。

また、イヌで、一定の血漿中カルムスチン濃度を維持するため、カルムスチンを持続静脈内注入したとき、血漿中カルムスチンが一定濃度に到達後の脳脊髄液中カルムスチン濃度は、血漿中と同様に、ほぼ一定で推移し（血漿中カルムスチン濃度の約 48%）、カルムスチンの脳への移行が血漿中カルムスチン濃度と関係することが示唆された。注入終了後は、血漿中と同様に速やかに低下した。

また、サルに ^{14}C -カルムスチンを 10 mg/kg 静脈内投与し、血漿及び脳脊髄液中の放射能濃度を測定したところ、脳脊髄液中放射能濃度は、投与後 15 分で血漿中放射能濃度の 73% に達し、カルムスチンの速やかな脳への移行が示唆された。2 時間後においても、血漿中放射能濃度の 85~94% に相当する放射能濃度が脳脊髄液中に観察された^{20,21)}。

(5) その他の組織への移行性

本剤留置後ヒト脳組織に移行するカルムスチンの濃度は確認されていない（確認できない）。

<参考>

ラットに ^{14}C -カルムスチン 1.6% 含有ポリマー (14±1 mg/ラット) を脳内埋植し、埋植後 7 日におけるカルムスチンの組織内分布及び回収したポリマー中の残存量について検討した。埋植後 7 日において、脳、肝臓、脂肪及び血漿中に、それぞれ投与放射能の 0.97%、0.48%、0.17% 及び 0.06% が認められた。埋植後 7 日に回収したポリマー中には投与放射能の 3.43% に相当するカルムスチンが残存した。投与放射能の大部分は投与後 7 日間の尿中に検出された²⁶⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト肝ミクロソーム及びサイトソームを用いた *in vitro* 代謝試験結果から、カルムスチンは、ミクロソームでの脱ニトロソ反応によって 1,3-ビス(2-クロロエチル)ウレアに代謝されると推察された。また、非酵素的に 2-クロロエチルイソシアネートに分解した後、グルタチオンと抱合体を形成すると推察された²⁷⁾。カルムスチンのヒトでの推定代謝経路を図 VII-4 に示した。

<参考>

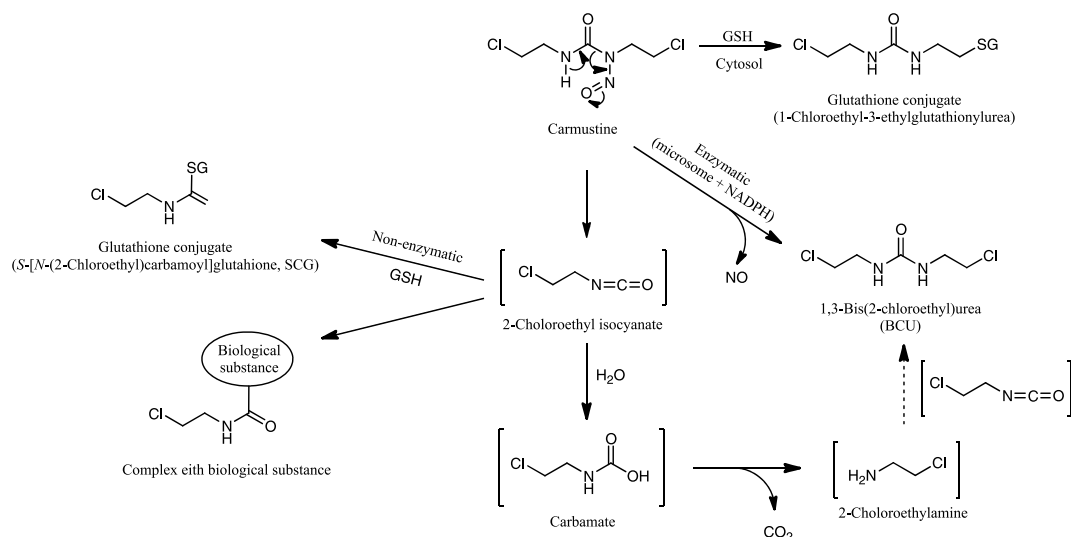
ウサギに ^3H -カルムスチン 10% 含有ポリマーを脳内埋植したとき、埋植後 3 日において、ポリマーから放出された脳内放射能の 26% が未変化カルムスチンであり、24% が極性化合物であった¹⁶⁾。

ラットに ^{14}C -カルムスチン 1.6% 含有ポリマーを脳内埋植したとき (14±1 mg/ラット)、カルムスチンの一部は CO_2 に代謝され、埋植後 7 日間の呼気中に ^{14}C - CO_2 として検出された²⁶⁾。

カルムスチンは、ラット及びマウスの肝ミクロソーム NADPH 依存性酵素 (P450) 及び肝サイトソーム GSH 依存性酵素 (glutathione S-transferase) によって脱ニトロソ化及びグルタチオン抱合を受け、主要代謝物として 1,3-bis(2-chloroethyl) urea (BCU) 及び 1-chloroethyl-3-ethyl-glutathionylurea に代謝された。

肝ミクロソーム NADPH 依存性のカルムスチン脱ニトロソ化には、P450 2B1 の関与が示唆された²⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-4 推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

カルムスチンは、P450 2B1によって脱ニトロソ化代謝される²⁴⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<参考>

ラット、ウサギにカルムスチン含有ポリマーを脳内埋植したときの主排泄経路はいずれも尿中排泄であった^{26,29)}。

(2) 排泄率

1) カルムスチン (外国人)

外国人悪性腫瘍患者に¹⁴C標識カルムスチン 200 mg/m²を単回静脈内投与したとき、投与後96時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の約60%及び1%未満が排泄され、6%は二酸化炭素として呼気中に排泄された³⁰⁾。

<参考>

ラット及びウサギに¹⁴C-カルムスチン 1.6%含有ポリマーを脳内埋植したとき、ラットでは、投与放射能の約62%及び5%が7日間の尿、糞及び呼気中にそれぞれ排泄された。埋植後7日に回収したポリマー中には、初期含有放射能の約3%が残存した。ポリマー中のカルムスチンの半減期は1.2日であった²⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

ウサギでは、投与放射能の約 57%、及び 2%が埋植後 7 日間の尿及び糞中にそれぞれ排泄された。埋植後 7 日に回収したポリマー中には、初期含有放射能の約 12%が残存した²⁹⁾。

2) ポリフェプロサン 20

ヒトでのポリフェプロサン 20 の薬物動態は不明である。

<参考>

ラット及びウサギの脳内に ¹⁴C-SA 又は ¹⁴C-CPP を含むカルムスチン含有ポリフェプロサン 20 を留置したときの、構成モノマーであるセバシン酸 (SA) 及び 1,3-ビス (p-カルボキシフェノキシ) プロパン (CPP) の薬物動態について検討した。

SA は、ラットでは留置後 7 日間において、尿、糞及び呼気中にそれぞれ約 11%、1%及び 46%が排泄され、約 9%が組織中に残留し、また、ウサギでは留置後 7 日間において、尿及び糞中に約 9% 及び 1.2%が排泄され、7 日後の組織及び回収したポリマー中の残存量と合わせた総回収率は約 29%であった。

CPP は、ラットでは留置後 7 日間の尿及び糞への総排泄率は約 4%であり、回収したポリマー中に約 97%が残存し、ウサギでは留置後 21 日までに尿及び糞中に、それぞれ約 62%及び 2%が排泄され、留置後 21 日に回収したポリマー中の残存量は約 29%であった³¹⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

通常、成人には、腫瘍切除腔の大きさや形状に応じて、本剤 8 枚 (カルムスチンとして 61.6mg) 又は適宜減じた枚数を脳腫瘍切除術時の切除面を被覆するように留置する。

(3) 排泄速度

「VII.6. (1) 排泄部位及び経路及び (2) 排泄率」を参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、悪性脳腫瘍の外科手術及び薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の留置が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

〔解説〕

本項は、患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、抗悪性腫瘍剤における一般的な注意喚起として設定した。

本剤の投与は、緊急時の対応が十分可能な医療施設で、悪性脳腫瘍の外科手術及び薬物療法に対して十分な知識と経験を持つ医師により、本療法が適切と判断された患者のみに行うこと。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

〔解説〕

1. 本項は、過敏症に対する一般的な注意事項として記載した。本剤の成分に対して過敏症のある場合、重篤なアレルギー反応を発現するおそれがあることから、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を使用しないこと。
2. 本剤の有効成分であるカルムスチンの動物実験において、胎児毒性や催奇形性が報告されている。「VIII.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

1. 重要な基本的注意

- (1) 腫瘍切除術後に切除腔から脳室系に至る間隙が認められる場合には、本剤の留置前にその間隙を閉鎖する等の対応を行った上で本剤を留置すること。〔本剤が脳室系に移行して水頭症が発症するおそれがある。〕
- (2) 本剤留置患者において、脳脊髄液の漏出が認められることがあるので、手術時の硬膜閉鎖等の処置を適切に実施すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (3) 本剤留置後のCT及びMRI検査において、切除腔周囲の脳組織に造影増強が認められた場合には、本剤の留置又は腫瘍の増大に起因する可能性があることに留意し、適切な処置を検討すること。
- (4) 本剤留置部位に気体の貯留が認められることがあり、神経症状を発現した例も報告されている。本剤留置後は、片麻痺、失語症、意識障害等の神経症状の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

[解説]

本項は、本剤の脳内留置による重大な副作用の発現を回避するための注意喚起を、CCDS^{注)}及び海外の臨床試験成績並びに添付文書の記載に基づいて記載した。

- (1) 海外臨床試験で本剤を留置した患者において、酸化セルロース（ガーゼ又は綿型の止血剤）を併用した際に、酸化セルロースが栓の役割となってモンロー孔内の脳脊髄液流を遮断して水頭症症状が発現した。

腫瘍切除術後の切除腔から脳室系に至る間隙が本剤の直径より大きい場合、本剤を腫瘍切除腔内で固定することを兼ねて他の物質を使用すると、本剤あるいは併用した物質が脳室系に移行して水頭症が発症するおそれがある。

この事象を回避するため、腫瘍切除術後に切除腔から脳室系に至る間隙が認められる場合には、本剤の留置前にその間隙を閉鎖する等の対応を行った上で本剤を留置すること。

- (2) CCDS^{注)}及び海外の添付文書において、脳脊髄液の漏出が本剤の初回留置群の5%にみられたとする記載がある。脳脊髄液の漏出の危険を最小限に抑えるため、手術時、防水性のある方法で硬膜閉鎖を確保するよう注意喚起することとした。

- (3) 海外での本剤の症例報告において、本剤留置部位周囲近傍脳組織に嚢胞（cyst）により脳腫瘍や脳浮腫等の炎症が発現し、CT及びMRI検査時に同部位の画像が造影増強したとの報告^{32,33)}があり、また、本剤留置による嚢胞（cyst）形成によるものか原疾患である腫瘍の増大によるものなのか鑑別が難しいとの報告もあった³⁴⁾。

以上のことから、CCDS^{注)}及び海外の添付文書と同様に本剤留置後の切除腔周囲の脳組織のCT及びMRIの造影増強の画像所見の判定に注意することを記載した。

- (4) 本剤を留置した患者において、留置部位に気体の貯留が報告され、片麻痺、失語症、意識障害等の神経症状が報告されていることから注意喚起することとした。

注) Company Core Data Sheet（企業中核データシート）

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

- (2) 併用注意とその理由

該当しない

<参考>

本剤と他薬剤との相互作用については十分には評価されていない。化学療法と組み合わせて用いた際の本剤の短期と長期の毒性プロファイルは十分には調査されていない。放射線治療と組み合わせて用いた際の本剤に起因する急性又は慢性の副作用は報告されていない。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<国内臨床試験>

国内で行われた臨床試験(24例)において副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は13例(54.2%)で、主な副作用は、脳浮腫6例(25.0%)、発熱3例(12.5%)、リンパ球数減少3例(12.5%)、片麻痺(不全片麻痺を含む)3例(12.5%)、悪心2例(8.3%)、嘔吐2例(8.3%)、食欲減退2例(8.3%)、頭痛2例(8.3%)、ALT(GPT)増加2例(8.3%)であった。(承認時)

[解説]

副作用発現状況の概要については、国内の患者(24例)を対象とした国内臨床試験でみられた副作用(臨床検査値異常を含む)で、2例以上に発現した事象を記載した。

承認時までの国内臨床試験における副作用項目別発現頻度については、「VIII-8.(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 痙攣、大発作痙攣(頻度不明^{注)})

痙攣、大発作痙攣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、抗痙攣剤投与等の適切な処置を行うこと。

2) 脳浮腫、頭蓋内圧上昇、水頭症、脳ヘルニア

脳浮腫(25.0%)、頭蓋内圧上昇(頻度不明^{注)})、水頭症(頻度不明^{注)})、脳ヘルニア(頻度不明^{注)})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、適切な処置を行うこと。

3) 創傷治癒不良(頻度不明^{注)})

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、脳脊髄液の漏出、創傷治癒遅延による創し開、創合併症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、適切な処置を行うこと。

4) 感染症(頻度不明^{注)})

創傷感染、膿瘍、髄膜炎等の感染症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、適切な処置を行うこと。

5) 血栓塞栓症(頻度不明^{注)})

脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症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、適切な処置を行うこと。

6) 出血(頻度不明^{注)})

腫瘍出血、脳出血、頭蓋内出血等の出血症状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、適切な処置を行うこと。

注)：海外でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

[解説]

1) 痙攣は、脳腫瘍自体や、脳外科手術後に見られる合併症^{35,36)}として知られている。国内臨床試験(NPC-08-01試験)では副作用の発現は報告されなかったが、CCDS^{注)}及び海外の添付文書に本剤の留置と関連する事象として記載されている。

2) 脳浮腫は、国内臨床試験(NPC-08-01試験)においても高い発現率(25.0%)を示した。頭蓋内圧上昇、水頭症、脳ヘルニアは、海外の臨床試験あるいは自発報告を受けており、かつ、脳腫瘍自体³⁷⁾や開頭術後の合併症^{35,38)}として知られている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 3) 国内臨床試験 (NPC-08-01 試験) では、創傷治癒に影響を及ぼす可能性のある副作用の発現はみられず、本剤が創傷治癒遅延に影響するような報告もなかったが、海外の臨床試験では脳脊髄液の漏出、創し開等の創傷治癒不良が報告されている (「6. 重要な基本的注意(2)」項参照)。
- 4) 国内臨床試験 (NPC-08-01 試験) では、術後の創部感染や膿瘍、髄膜炎、頭蓋内感染等の発現は報告されていないが、海外の臨床試験では、髄膜炎、膿瘍により死亡に至った例が報告され、頭蓋内感染が、CCDS^{注)} 及び海外の添付文書に本剤の留置と関連する事象として記載されている。
- 5) 海外の臨床試験において、これらの事象が発現したとの報告があり、死亡例又は重篤例も認められている。
- 6) 海外の臨床試験において、これらの事象が発現したとの報告があり、重篤例も認められている。

1)～6) については、本剤においても同様の事象が発現する可能性があるため、本剤留置後の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

注) Company Core Data Sheet (企業中核データシート)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	頻度不明 ^{注)}
全身症状	発熱	低体温、浮腫	顔面浮腫、無力症、倦怠感、腫脹、腫瘍、嚢胞、疼痛、胸痛、体重減少
精神神経系	頭痛、片麻痺	失語症、感覚鈍麻、記憶障害、半盲、単麻痺	錯乱状態、うつ病、解離、感情不安定、激越、幻覚、思考異常、人格障害、不安、失見当識、不眠症、妄想症、認知症、傾眠、昏迷、ジスキネジア、異常感覚、会話障害、協調運動異常、構語障害、昏睡、錯感覚、刺激無反応、視野欠損、振戦、脳神経麻痺、めまい、部分発作、片頭痛、末梢性ニューロパチー、嗜眠
感覚器		斜視	眼筋麻痺、散瞳、視神経乳頭浮腫、視力障害、失明、弱視、複視、霧視、羞明、耳鳴
血液	リンパ球数減少	血小板数減少、白血球数増加	白血球数減少、プロトロンビン量減少、汎血球減少症、貧血、血液量減少症
肝臓	ALT(GPT)増加		肝機能検査異常、Al-P増加
腎臓・泌尿器		尿失禁	尿閉、膀胱感覚消失、頻尿、多尿、尿糖
循環器			ショック、高血圧、低血圧、チアノーゼ、頻脈、心電図異常、心拍出量異常
消化器	悪心、嘔吐、食欲減退	腹部不快感	下痢、便秘
皮膚			そう痒症、皮膚変色、蕁麻疹、多汗症、発疹
筋骨格系			筋攣縮、筋骨格硬直、頸部痛、背部痛、四肢痛、筋力低下
呼吸器			しゃっくり、呼吸困難、誤嚥性肺炎
代謝・内分泌			尿崩症、高血糖、脱水、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症
感染症			敗血症、カンジダ症、帯状疱疹、尿路感染、蜂巣炎
その他		不規則月経、CRP増加、CK(CPK)増加	処置後血腫、切開部位痛、切開部位浮腫、切開部位紅斑、帽状腱膜下血腫、創腐敗、創部炎症、髄液貯留、脳室炎、嚢胞性リンパ管腫、髄液細胞増加

注)：海外でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例数	24 例
副作用発現例数	13 例
副作用発現率	54.2%

器官区分・事象名 (※)	全 Grade ^{注)}	Grade3 ^{注)}	Grade4 ^{注)}
胃腸障害			
悪心	2 (8.3)	-	-
腹部不快感	1 (4.2)	-	-
嘔吐	2 (8.3)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態			
低体温	1 (4.2)	-	-
発熱	3 (12.5)	-	-
浮腫	1 (4.2)	-	-
神経系障害			
感覚鈍麻	1 (4.2)	-	-
記憶障害	1 (4.2)	-	-
失語症	1 (4.2)	-	-
斜視	1 (4.2)	-	-
頭痛	2 (8.3)	-	-
同名性半盲	1 (4.2)	-	-
尿失禁	1 (4.2)	-	-
脳浮腫	6 (25.0)	2 (8.3)	-
不全単麻痺	1 (4.2)	-	-
不全片麻痺	2 (8.3)	2 (8.3)	-
片麻痺	1 (4.2)	-	-
生殖系および乳房障害			
不規則月経	1 (4.2)	-	-
代謝および栄養障害			
食欲減退	2 (8.3)	-	-
臨床検査			
C-反応性蛋白増加	1 (4.2)	-	-
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.3)	1 (4.2)	-
リンパ球数減少	3 (12.5)	-	-
血小板数減少	1 (4.2)	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.2)	1 (4.2)	-
白血球数増加	1 (4.2)	-	-

※PT: MedDRA/J Version 14.0

注) CTCAE(有害事象共通用語基準) version 3.0 を用いた。

Grade: 重症度分類

Grade1: 軽度

Grade2: 中等度

Grade3: 重度

Grade4: 生命を脅かす又は活動不能に至る

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

〔解説〕

「VIII.-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の解説を参照。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、留置しないこと。妊娠可能な婦人には、本剤留置後最低2週間は適切な避妊法を用いるよう指導する。パートナーが妊娠する可能性のある男性についても最低3ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導する。〔本剤の有効成分であるカルムスチンを妊娠動物（ウサギ、ラット）に投与したときに胎児毒性や催奇形性が、雄動物（ラット）に投与したときに授胎能の低下、胚死亡の増加が認められたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の婦人に留置する場合は、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で¹⁴C標識カルムスチンを静脈内投与したとき、放射能の乳汁移行が認められている。〕

〔解説〕

(1) カルムスチンのラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、胚致死作用及び催奇形性作用が認められている³⁹⁾ことから、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、留置しないこと。」とした。

妊娠可能な婦人への避妊期間の設定については、下記①～④を踏まえ、患者の個体差も考慮して、留置後2週間の避妊期間が適切であると判断し、「妊娠可能な婦人には、本剤留置後最低2週間は適切な避妊法を用いるよう指導する。」と記載した。

① カルムスチンをサルに静脈内投与した場合に蓄積性が認められないこと。

② カルムスチン含有ポリマーをラット及びウサギ脳内に埋植した場合に蓄積性が認められないこと。

③ 国内の患者では本剤留置後72時間で血中カルムスチン濃度が定量限界値（2.0 ng/mL）未満であったこと。

④ 海外の患者では本剤留置後3～168時間まで血中カルムスチンが検出されなかったこと（10%～20%カルムスチン高含有製剤では、留置後3～168時間の血中カルムスチン2.04～48.66ng/mLが検出された）。

パートナーが妊娠する可能性のある男性への避妊期間の設定については、雄動物（ラット）に投与したときに授胎能の低下、胚死亡の増加が認められたとの報告があることから、本剤が脳内留置された生殖可能年齢の男性に避妊を行わせることが必要であると考えた。したがって、精子形成期間（精祖細胞～精子）である9週間に加え、本剤留置後の血中カルムスチン濃度が定量限界値（2.0 ng/mL）未満になる最長期間である2週間を合わせて、避妊期間を本剤留置後3ヵ月間とし、「パートナーが妊娠する可能性のある男性についても最低3ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導する。」と記載した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (2) ラットを用いた乳汁移行性試験成績に基づき、授乳中の婦人へ留置した場合は授乳を中止させるよう注意喚起することとした。

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

〔解説〕

小児における使用経験はないことから、小児に対する本剤の安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

<参考>

本剤のウェハーが8枚を超えて留置された症例はなかった。なお、再発悪性膠腫患者を対象とした外国第Ⅰ相試験(9601試験)において、4例の患者にカルムスチン28%を含有する製剤(ウェハー1枚あたりカルムスチン56mg含有)を最大8枚(カルムスチン量として448mg)留置し、このうち3例で重大な脳浮腫及び発作が認められた⁴⁾。

14. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

- 1) 本剤(二重のアルミラミネート袋入り)は、保存庫(-15℃以下)から、未開封のまま手術室に運び、脳内留置の準備ができるまで開封しない。
- 2) 本剤は、室温で6時間まで安定である。(未開封時)
- 3) 室温で6時間以内の本剤(未開封)は、1回のみ再凍結(-15℃以下)保存できるが、再凍結後の本剤は、6ヵ月以内に使用すること(ただし外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること)。

(2) 二重のアルミラミネート袋の開封

本剤は、割れやすいため、開封時の留意点等を別に示す。〔説明図参照〕

(3) 脳内留置時

- 1) 腫瘍を切除して十分に止血した後、切除面をできるだけ被覆するように、本剤を留置する。なお、切除腔の大きさ・形状により、本剤がわずかに重なり合っただけで留置することは可とする。〔説明図参照〕
- 2) 搬送による衝撃等により、開封時に本剤が割れていた場合は、原則使用せずに廃棄すること。〔本剤をほぼ同じ大きさに2分割したとき、カルムスチン放出性は未分割の製剤と同様であったが、分割して使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

〔解説〕

(1) 薬剤交付時

- 1) 本剤は、無菌製剤である。製剤の無菌性の保持のため、アルミラミネート袋入りとしているので、未開封のまま手術室に運び、使用直前に開封すること。本剤の保管温度は、長期保存試験結果に

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

に基づき、冷凍庫(-15℃以下)保存とした。

- 2) 使用時の安定性に関する検討において、本剤を冷凍庫(-20℃)の保存状態から室温(22℃)に移し、6時間放置した条件において、本剤が安定であることを確認している。海外添付文書及びCCDS^{注)}の記載にあわせ「室温で6時間まで安定である」とした。
- 3) 使用時の安定性に関する検討結果から「1回のみで再凍結保存できること」及び「凍結後の本剤の使用期限を6ヵ月」とした。

(2) 二重のアルミラミネート袋の開封

袋から本剤を取り出す時、二重のアルミラミネート袋を手でちぎると本剤を割ってしまう危険性があるので必ずハサミを使用する等の留意点を、説明図(添付文書 p.4)で示した。説明図については、「VIII. 備考:「ギリアデル[®]脳内留置用剤 7.7mg」開封時の留意点について」参照。

(3) 脳内留置時

- 1) 本剤の脳内留置方法を具体的に記載し、本剤を適正に使用するため、本剤の脳内留置方法について具体的に説明図とともに記載した。

説明図については、「VIII. 備考:「ギリアデル[®]脳内留置用剤 7.7mg」の腫瘍切除面への留置について」参照。

- 2) 割れて使用できない本剤の取扱いを記載した。国内外の臨床試験では開封時に半分に割れた本剤が使用可能とされていたものの、本剤を分割して使用した場合の有効性及び安全性に関する情報は得られていない。2分割した場合の薬剤の放出性は未分割製剤と同様であり、ほぼ半分に割れた本剤の使用は可能な場合もあると考えるものの、本剤を分割して使用した場合の有効性及び安全性は不明である。本剤の小片による水頭症発現の可能性があることから、本剤の小片を使用しないことを十分に注意喚起する必要があると考え「分割した本剤の有効性及び安全性は確立していない」と記載した。

「V.-2. 用法及び用量 <用法・用量に関連する使用上の注意>」参照。

本剤の廃棄に関する注意については、「VIII. 備考:「ギリアデル[®]脳内留置用剤 7.7mg」の廃棄について」参照。

注) Company Core Data Sheet (企業中核データシート)

15. その他の注意

本剤の有効成分であるカルムスチンは、他のアルキル化剤と同様に遺伝毒性を有し、マウス、ラットのリンパ組織、肺等において腫瘍が発生したとの報告がある。

[解説]

カルムスチンがニトロソアミン類他のアルキル化剤と同様に遺伝毒性を有し⁴⁰⁾、マウス、ラットのリンパ組織、肺等において腫瘍が認められること⁴¹⁾、IARC 発ガン性リスク一覧^{注)}において、Group2A (Probably Carcinogenic) に分類されていることから、注意を記載した。

注) IARC 発ガン性リスク一覧: 国際がん研究機関 (IARC: International Agency for Research on Cancer) の発がん性分類

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

ラットに CPP-SA (20 : 80) ポリマーを脳内に埋植したとき、生体適合性が認められ、埋植後 36 日で消失し、その間、全身性あるいは神経学的な副作用は認められなかった¹⁵⁾。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理ガイドラインに準拠し、カルムスチンのラット一般症状、イヌ循環器系及び呼吸器系、*in vitro* での hERG チャンネルに対する影響を検討した。

安全性薬理試験の結果（表IX-1）から、カルムスチンを含む本剤を脳内に留置した場合、中枢、循環器及び呼吸器系に対する影響は極めて少ないと考えられた^{42~44)}。

表IX-1 *in vitro* 及び *in vivo* 安全性薬理試験一覧

試験項目	試験の種類	試料あるいは動物	濃度あるいは投与量 (投与方法)	結果
中枢神経系	<i>in vivo</i>	SD系雄ラット	3.33、6.65、13.3 mg/kg (静脈内投与)	カルムスチン 3.33~13.3 mg/kg の静脈内投与で一般症状、行動及び死亡について有意な変化は認められなかった。
循環器系 及び 呼吸器系	<i>in vivo</i>	無麻酔・無拘束イヌ	0.5、1、2 mg/kg (静脈内投与)	カルムスチン 0.5~2 mg/kg の静脈内投与で、SBP、DBP、MBP 及び HR に対して影響は認められなかった。心電図の PQ 間隔、QRS 群持続時間、QT 間隔及び QTc に対しても影響は認められなかった。呼吸器系機能に関しては、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対して影響を与えなかった。
hERG	<i>in vitro</i>	hERG チャンネルを 発現させた HEK293 細胞	0.2、2、20 µM	0.2、2 及び 20µM の添加による hERG 電流の阻害率はそれぞれ 0.7、1.2 及び 8.2%であった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

カルムスチン（10%エタノールに溶解）の単回静脈内投与による毒性について、表IX-2 に示す。

静脈内投与におけるマウスの LD₅₀ 値は 51~63 mg/kg、イヌ及びサル の概略致死量はそれぞれ 4 mg/kg 及び 26.4 mg/kg であり、イヌでは致死量がマウス、サルに比べて低値となった⁴⁵⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

表IX-2 カルムスチンの単回静脈内投与毒性

動物種性(数)	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な毒性所見
マウス 雌雄 (各10匹)	0、34、40、47、 55、64、76、90	LD ₅₀ 雄 51 雌 63	64 mg/kg 以上で以下の所見が認められた。 <ul style="list-style-type: none"> 顕著な肝細胞腫大及び空胞変性・壊死 十二指腸の粘膜変性及び絨毛の短縮、腎臓で蛋白様構造物を含む尿細管拡張及び尿細管の退行変性 脾臓及びリンパ節でリンパ球の減少及び肋骨骨髓の形成不全
イヌ 雌雄 (各1頭)	0.5、1、2、4	4	2mg/kg 以下では特記すべき変化は見られなかった。 4mg/kg 群において、以下の所見が認められた。 <ul style="list-style-type: none"> 流涎、下痢、運動失調、体温上昇 胸腺、扁桃、領域リンパ節、腸間膜リンパ節、気管支リンパ節におけるリンパ球の減少、壊死及びびうっ血 肋骨・大腿骨骨髓の形成不全及びびうっ血、骨髓 M/E 比の減少
サル 雌雄 (各1頭)	1.67、3.3、6.6、 13.2、26.4	26.4	26.4mg/kg 群で以下の所見が認められた。 <ul style="list-style-type: none"> 投与後 8、9 日に嘔吐、軟便、体重減少及び体温下降 (雄) 投与後 8 日で胸腺、脾臓、扁桃、領域リンパ節、腸間膜リンパ節、気管支リンパ節におけるリンパ球の減少、ヘモジデリン沈着 肋骨・大腿骨骨髓の形成不全及びびうっ血、骨髓 M/E 比の減少

(2) 反復投与毒性試験

1) カルムスチンの反復静脈内投与による毒性

イヌ及びサルにおけるカルムスチン (10%エタノールに溶解) の 5 日間静脈内反復投与毒性試験の結果を表IX-3 に示す。主な毒性所見は、各種リンパ系臓器における白血球数の減少、骨髓の形成不全、肝臓の胆管増生、壊死等で、主要な標的臓器は、両種ともにリンパ系臓器、骨髓及び肝臓で、アルキル化剤に共通の毒性と考えられた。無毒性量はイヌで 0.25mg/kg、サルで 0.83mg/kg であった⁴⁵⁾。

表IX-3 カルムスチンの 5 日間反復静脈内投与毒性試験の概要

動物種性/性 例数	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
イヌ/雌雄 各1頭/群	0、0.25、0.5、 1、2、4	0.25	<ul style="list-style-type: none"> 体重の低下、白血球数、好中球比率、網状赤血球の減少とリンパ球比の増加 (≥0.5mg/kg) AST (GOT) 及び GPT (ALT) (2mg/kg の雄及び 4mg/kg) リンパ系臓器におけるリンパ球の減少、骨髓の形成不全、肝臓の胆管増生、壊死 (≥1mg/kg)
サル/雌雄 各1頭/群	0、0.83、1.67、 3.3、6.6、13.2	0.83	<ul style="list-style-type: none"> 体重の低下、軽度の貧血傾向 (≥1.67 mg/kg) 白血球数の減少、AST (GOT) 及び GPT (ALT) の増加 (≥3.3mg/kg) GLU 及び BSP 滞留時間の増加 (≥6.6mg/kg) BUN、Na、Mg の増加 (≥13.2mg/kg) リンパ系臓器におけるリンパ球の減少、骨髓の形成不全 (≥6.6mg/kg)

IX. 非臨床試験に関する項目

2) カルムスチン含有製剤の脳内留置による毒性

ウサギ及びサルにカルムスチン含有製剤を局所留置したときの毒性試験について表IX-4に示す。製剤を埋植した毒性試験においては、埋植部位の障害性変化以外には特記すべき毒性変化は認められなかった。

表IX-4 カルムスチン含有製剤の脳内留置による毒性試験の概要

動物種/性別数	投与経路 投与期間	カルムスチン 含量	主な毒性所見
ウサギ/雄 15匹/群	脳内埋植 4週間	0 (ポリマー群) 3.85% (製剤群)	<ul style="list-style-type: none"> 両群とも死亡、症状、体重、摂餌量、行動に異常はなかった。 埋植後1~5日目に壊死が認められ、壊死の程度は製剤群がポリマー群よりやや強く認められたが、4週後では両群ともに観察されなかった。 埋植部位における単核細胞浸潤、埋植部位の大脳皮質での出血及び異染性・退行性炎症細胞浸潤等が観察されたが、ポリマー群及び製剤群の間で差異はなかった。
ウサギ/雄 10匹/群	脳内埋植 40週間	0 (ポリマー群) 3.85% (製剤群)	<ul style="list-style-type: none"> 死亡例はなく、体重に両群で差はみられなかった。 一部動物に耳介反射、正向反射の異常がみられたが、ポリマー群、製剤群とも対照群と概ね差がなかった。 4週目に対照群を含む全群で脈絡叢の空胞化及びうっ血、外包(レンズ核被膜)の空胞化がみられたが、40週では埋植部位の単核細胞浸潤以外の障害は消失した。 40週目における埋植部位でのポリマーの遺残は、製剤群で1匹認められた。
サル雄 9頭	脳内埋植 40週間	0 (ポリマー群) 20% (製剤群)	<ul style="list-style-type: none"> 両群とも死亡例はなく、血液・血液生化学的検査及び臓器重量には異常はなかった。 埋植後1週間にわたり衰弱(製剤群1頭) 手術の影響と考えられる上肢の一時的機能低下(両群各1頭) 1週目の平均0.7kgの一時的体重低下(両群) 埋植部位の炎症及び黄変(製剤群1頭) 脳の埋植部位の出血性壊死、髄膜動脈の内膜過形成、髄膜硬化(両群) 埋植部位におけるポリマーの遺残は両群とも13週目では認められなかった。

製剤をウサギの脳内に埋植し、薬物動態を検討した(TK試験)。製剤中でのカルムスチンの残存は、埋植後1日で42%、3日で43%、5日で14%であった。ウサギの血液、脳脊髄液及び脳組織中のカルムスチン濃度は、埋植後1、3、5日のいずれにおいても検出されなかった。

本剤は脳内に留置され、局所適用されることから、毒性試験での無毒性量を基準にヒトでの安全域を考慮する必要性は低いと考えられる。サルの脳内に20%カルムスチン含有脳内留置用製剤(カルムスチン8mg/kg相当)を埋植した場合の血液・血液生化学的検査及び臓器重量測定にはいずれも異常はみられなかった。また、ウサギの脳内に3.85%カルムスチン含有製剤(本剤)を埋植したときの血液、脳脊髄液及び脳組織中にはカルムスチンは検出されていない。このことから、3.85%カルムスチン含有脳内留置用製剤をヒトに留置した場合、脳腫瘍部位以外の全身生体曝露量は極めて少ないものと推察され、全身性の副作用の懸念は少ないものと考えられる^{46~48)}。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験 (ip, iv) では、0.25～1 mg/kg 以上より着床数の減少、吸収胚の増加、胎児体重の低値及び奇形（胸腹部の閉鎖不全、眼及び中枢神経系の異常、大動脈弓の異常、骨格の癒合・化骨不全等）の他、雄ラットの受胎能への影響も認められた³⁹⁾。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄ラットにカルムスチン（1～8 mg/kg）を交配 9 週間前から交配期間中まで、週 1 回腹腔内投与した。投与 9 週後、無処置雌ラットと交配させ、雌ラットの妊娠 20 日目に剖検して胎児・胚の観察を行った。カルムスチン 4 mg/kg 以上で雄ラットでは体重及び摂餌量の低下、振戦及び下痢が観察され、8 mg/kg では死亡又は瀕死期屠殺が 14/20 匹に認められた。4 及び 8 mg/kg では、雌ラットの妊娠率の減少傾向、着床数、黄体数、吸収胚数及び同腹児数の減少が認められた。以上の結果から、カルムスチンの雄ラットに対する一般毒性学的無毒性量は 1 mg/kg/週、生殖能及び胚・胎児に対する無毒性量は 1 mg/kg/週以下であった。

雌ラットに交配 2 週間前より交配期間中及び妊娠 20 日までカルムスチン（0.25～1.5mg/kg）を毎日投与した試験においては、0.75 mg/kg 以上で吸収胚数の減少、着床数及び妊娠率の減少が認められ、母動物では体重及び摂餌量の低下が認められた。また分娩させた動物のうち、0.25 及び 0.75 mg/kg で分娩の遅延がみられた。以上の結果から、母動物の一般毒性・生殖能に対する無毒性量は 0.25 mg/kg/日以下、胚・胎児に対する無毒性量は 0.25 mg/kg/日であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

雌ラットの妊娠 6～15 日間にわたってカルムスチン（1.5 mg/kg）を腹腔内投与する試験に加え、妊娠期間を妊娠 6～9 日、9～12 日及び 12～15 日に区分して 1～4 mg/kg を投与した試験を実施した。妊娠 20 日に剖検して胚・胎児の生存数と体重測定、性比及び形態的観察を行った。胎児では、吸収胚数の増加、胎児体重の低値及び奇形（心臓転位、脳ヘルニア、胸腹部の閉鎖不全、眼及び中枢神経系の異常、ヘルニア、骨格の癒合・化骨不全等）が認められた。カルムスチンの臨界期は妊娠 6～9 日にあたりと推定され、奇形発現用量は 1.5 mg/kg/日以上と考えられた。母動物の一般毒性・生殖能及び胚・胎児に対する無毒性量は 1 mg/kg/日以下であった。

ウサギを用いた試験ではカルムスチン（0.5～4 mg/kg/日）を妊娠 6～18 日に静脈内投与した。4 mg/kg を投与された母動物では顕著な体重増加の抑制、死亡又は瀕死期屠殺が妊娠 25～28 日の間で 3/15 匹に認められた。その他流産（1 及び 4 mg/kg）等も認められ、生存胎児が得られた母ウサギは 1 匹のみであった。着床痕数、黄体数、吸収胚数及び同腹児数には異常はなかったが、カルムスチン投与により胎児の体重低下（0.5mg/kg 以上）、外形及び内臓奇形（水頭症、腎盂の拡張、骨格変異）が認められた。カルムスチンのウサギの器官形成期投与における母動物の一般毒性・生殖能に対する無毒性量は 0.5 mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は 0.5mg/kg/日以下であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響をラットで観察した結果、妊娠期間はやや延長したものの、難産や分娩時間への影響等は認められなかった。新生児の生後 4 日までの体重増加率、離乳までの生存率に対しても影響は認められなかった。しかし、生後 21 日の体重は低値となった。カルムスチンの母動物に対する一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は 0.75 mg/kg/日、胚・出生児に対する無毒性量は 0.25 mg/kg/日であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

カルムスチンは細菌を用いる復帰突然変異試験、肺線維芽細胞を用いる染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いる *in vivo* 染色体異常試験及びマウス小核試験において、いずれも陽性を示した。これらの作用はアルキル化剤に共通の遺伝毒性と考えられた^{49,50)}。

2) がん原性試験

カルムスチンは遺伝毒性物質として知られ、マウスで肺腫瘍及びリンパ肉腫等が、ラットでは胸部、肺及び皮下組織の腫瘍が認められており、カルムスチンのがん原性は明らかにされている。本邦ガイドラインにおいて、進行性がんの治療を目的とした抗悪性腫瘍剤等では、通常がん原性試験を必要としないとされていることから、がん原性試験を実施しなかった。

3) 局所刺激性試験

3.85%カルムスチン含有脳内留置用製剤の5種類のロットにつき、ウサギの傍脊椎筋の左右に埋植して、埋植部位を8日間観察し、肉眼観察及び病理組織学的検査を行った結果、埋植したすべての部位で肉芽組織による被包化が認められ、筋線維の変化/壊死、炎症性細胞の浸潤、線維症/被包化、筋線維の再生像が認められた。これらの影響に対するロット間の差は認められなかった⁵¹⁾。

カルムスチン含有製剤をウサギ及びサルに脳内に4及び40週間埋植した結果、埋植部位に出血性壊死及び脳炎等がみられ、これらの障害は埋植後40週でほぼ消退した。また、脳内に埋植された製剤（ポリマー成型体）の遺残は埋植後40週までには確認されず、ほぼ吸収されたと考えられる（(2)反復投与毒性の2）参照）。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：カルムスチン

毒薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：48 ヶ月

使用期限：外箱に表示

3. 貯法・保存条件

遮光して、 -15°C 以下で保存^{注)}

未開封のアルミラミネート袋包装品は、室温で最大 6 時間保存することができる。

注) 本品の長期保存試験の保存条件は $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ であり、48 ヶ月間安定であったこと、製造工程における温度管理が $-15\sim -25^{\circ}\text{C}$ であること、海外の本品の添付文書での保管温度は -20°C 以下と表記されているが、この表示に基づき許容される保管温度は、 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 又は -20°C 以下であることから、 -15°C 以下と設定した。

本品を、 -20°C から取り出して 22°C の室温に 6 時間放置後、再度 -20°C に少なくとも 16 時間保存した。この室温/ -20°C サイクル試験を 3 回繰り返した後、更に、これを -20°C で 180 日間保存後に、その安定性を確認した。室温に 6 時間放置したこと及び室温/ -20°C の繰返しの影響は認められなかったことから、本品は室温で 6 時間安定であると判断した。

4. 薬剤取扱い上の注意点

カルムスチンが皮膚に接触すると、重度の熱傷と色素沈着をきたすおそれがあるので、本剤の取扱い時には十分に注意すること。

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項）

該当しない

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

(4) 輸送時の注意

本剤を輸送するときは、ドライアイス等を同梱して、低温状態を保つこと。

本剤をドライアイス同梱（約 -80°C ）に 3～5 日間保存した後、再度本剤の保存条件である $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ に 2 日間保存し、このサイクルを 4 回繰り返した。この後さらに $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ で 1 ヶ月経過した本剤に

X. 管理的事項に関する項目

についても、安定性について検討した結果、すべての試験項目において規格に適合し、温度変化のない状態で-20℃に継続して保存した場合と比較しても差はみられなかった。したがって、-20℃から、ドライアイス同梱（約-80℃）への温度変化を繰り返し受けた場合でも、本剤の品質には影響を及ぼさないことを確認している。

(5) 廃棄に関する注意

以下のように扱われた本剤及びその他廃材は、廃棄物専用容器に廃棄すること。

- ① 開封後、脳内に留置する前に誤って本剤を落としたもの
- ② 室温で6時間を経過した未開封の本剤
- ③ 再凍結後6ヵ月を経過した未開封の本剤
- ④ 本剤の留置時に使用した二重の手術用手袋の外側の手袋及びその他廃材

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg : 8枚 (分包1枚×8)
4枚 (分包1枚×4)
1枚 (分包1枚)

7. 容器の材質

内袋：アルミラミネート（低密度ポリエチレン+アルミニウム+低密度ポリエチレン+セロファン）
外袋：アルミラミネート（低密度ポリエチレン+アルミニウム+ポリエチレンテレフタレート）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：テモゾロミド、ラニムスチン（サイメリン）、ニムスチン（ニドラン塩酸塩）

9. 国際誕生年月日

1996年9月23日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2012年9月28日

承認番号：22400AMX01402000

11. 薬価基準収載年月日

2012年11月22日

X. 管理的事項に関する項目

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年間：2012年9月28日～2022年9月27日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

包装	基準番号 (HOT 番号 13 桁)	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
ギリアデル®脳内留置用剤 7.7 mg 8 枚 (分包 1 枚×8)	1221329 01 0101	4219 700X 1020	622213201
4 枚 (分包 1 枚×4)	1221329 01 0103	4219 700X 1020	622213201
1 枚 (分包 1 枚)	1221329 01 0102	4219 700X 1020	622213201

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

- | 1. 引用文献 | 文献請求番号 |
|--|----------|
| 1) Aoki T., et al., Neurol. Med. Chir (Tokyo)., 2014 ; 54 : 290-301 | GLI-0106 |
| 2) Westphal M., Neuro-Oncol., 2003 ; 5(2) : 79-88 | GLI-0044 |
| 3) Brem H., Lancet, 1995 ; 345(8956) : 1008-1012 | GLI-0045 |
| 4) Olivi A., J. Clin. Oncol., 2003 ; 21(9) : 1845-1849 | GLI-0012 |
| 5) Brem H., J. Neurosurg., 1991; 74(3) : 441-446 | GLI-0013 |
| 6) Brem H., J. Neuro-Oncol., 1995 ; 26(2) : 111-123 | GLI-0014 |
| 7) Valtonen S., Neurosurgery, 1997; 41(1) : 44-49 | GLI-0015 |
| 8) Chabner B.A., Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed., 2006, 1324 | GLI-0011 |
| 9) Pratt W.B., et al., The Anticancer Drugs(2nd ed.)
New York oxford University Press 1994, 128-131 | GLI-0070 |
| 10) Iwata K., et al., Neurol. Med. Chir., 1988; 28(10) : 965-969 | GLI-0005 |
| 11) 社内資料：ヒト神経膠芽腫細胞株 (U-87MG) の頭蓋内移植モデルに対する
カルムスチンの抗腫瘍効果 | GLI-0053 |
| 12) Nomura K., et al., Neurol. Med. Chir., 1981; 21(1) : 19-25 | GLI-0017 |
| 13) Barker M., et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1979; 5(9) : 1581-1583 | GLI-0008 |
| 14) Tel E., et al., J. Neurosurg., 1980 ; 52(4) : 529-532 | GLI-0009 |
| 15) Tamargo R.J., et al., J. Biomed. Mater. Res. 1989; 23(2) : 253-266 | GLI-0018 |
| 16) Grossman S.A., et al., J. Neurosurg., 1992; 76(4) : 640-647 | GLI-0019 |
| 17) Buahin K.G., et al., J. Neuro-Oncol., 1995 ; 26(2) : 103-110 | GLI-0010 |
| 18) 社内資料：国内第 I /II 相臨床試験におけるヒト保存全血中のカルムスチンの
測定 | GLI-0021 |
| 19) Weber G.F., et al., Arch. Biochem. Biophys., 1993; 307(2) : 369-378 | GLI-0022 |
| 20) Loo T.L., et al., J.Pharm. Sci., 1966 ; 55(5) : 492-497 | GLI-0023 |
| 21) Fung L.K., et al. : Cancer Res., 1998 ; 58(4) : 672-684 | GLI-0047 |
| 22) Dang W., et al., J. Controlled Release, 1996; 42(1) : 83-92 | GLI-0024 |
| 23) Dang W., et al., Pharm. Res., 1996; 13(5) : 683-691 | GLI-0025 |
| 24) Fung L.K., et al., Pharm. Res., 1996 ; 13(5) : 671-682 | GLI-0026 |
| 25) 社内資料：カルムスチンのラットにおける乳汁移行 | GLI-0057 |
| 26) Domb A.J., et al., Biomaterials, 1994; 15(9) : 681-688 | GLI-0029 |
| 27) 社内資料：カルムスチンのヒト肝ミクロソーム、ヒト肝サイトソールに
対する影響 | GLI-0051 |
| 28) Lin H.S., et al., J. Med. Chem., 1981; 24(6) : 761-763 | GLI-0030 |
| 29) 社内資料：Absorption, Distribution, and Excretion of Radiolabeled Polymer
Miniwafers with and without BCNU | GLI-0032 |
| 30) DeVita V.T., et al., Clin. Pharmacol. Ther., 1967; 8(2) : 566-577 | GLI-0002 |
| 31) 社内資料：ラット及びウサギにおけるポリフェプロサン 20 の薬物動態 | GLI-0052 |
| 32) Engelhard H.H., Surg. Neurol., 2000; 53(3) : 220-224 | GLI-0061 |
| 33) McGirt M.J., et al., J. Neurosurg., 2002; 96(5) : 941-945 | GLI-0062 |
| 34) Hammoud D.A., et al., AJR., 2003 ; 180(5) : 1469-1475 | GLI-0063 |
| 35) 師田信人、他. 脳神経外科ケアマニュアル (大井静雄編) 株式会社照林社.
2002 ; 177-199 | GLI-0064 |
| 36) 橋詰清隆. 脳神経外科学体系 4 周術期管理 (総編集 山浦晶) 中山書店.
2005 ; 171-173 | GLI-0065 |

XI. 文献

- 37) 窪田惺. 脳神経外科バイブルIV脳腫瘍を究める (第1版) 株式会社永井書店.
2004 ; 33-36 GLI-0066
- 38) 藤巻高光、他. 改訂第3版脳神経外科周術期管理のすべて (松谷雅夫、田村晃編)
株式会社メディカルビュー社. 2009 ; 132-137 GLI-0067
- 39) Thompson D.J., et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. 1974 ; 30(3) : 422-439 GLI-0040
- 40) Wiencke J.K., et al., Mutat. Res., 1995 ; 339 : 91-119 GLI-0068
- 41) Weisburger E.K., Cancer 1977 ; 40(S4) : 1935-1949 GLI-0069
- 42) 社内資料 : 安全性薬理試験 (ラット一般症状及び行動に及ぼす作用) GLI-0033
- 43) 社内資料 : 安全性薬理試験 (イヌ呼吸器系及び心血管系に及ぼす作用) GLI-0034
- 44) 社内資料 : 安全性薬理試験 (hERG 電流に及ぼす作用) GLI-0035
- 45) A toxicologic evaluation of BCNU (NSC-409962) in dogs, monkeys and mice.
Midwest Research Institute (NIH), 1978, NTIS PB282265 GLI-0036
- 46) 社内資料 : 製剤の脳内留置による毒性 (ウサギ 4 週間) GLI-0037
- 47) 社内資料 : 製剤の脳内留置による毒性 (ウサギ 40 週間) GLI-0038
- 48) 社内資料 : 製剤の脳内留置による毒性 (サル 40 週間) GLI-0039
- 49) Suling W.J., et al., J. Natl. Cancer Inst., 1983 ; 70(4) : 767-769 GLI-0041
- 50) Tates A.D., et al., Mutat. Res., 1977 ; 44(1) : 87-95 GLI-0042
- 51) 社内資料 : Intramuscular biocompatibility study in rabbits. GLI-0043

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、1996年9月に米国で最初に承認を受け、2015年9月の時点で米国及び英国等で販売されている。米国及び英国での承認状況を表XII-1に示す。

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

悪性神経膠腫

用法及び用量

通常、成人には、腫瘍切除腔の大きさや形状に応じて、本剤8枚（カルムスチンとして61.6mg）又は適宜減じた枚数を脳腫瘍切除術時の切除面を被覆するように留置する。

表XII-1 米国及び英国での承認状況

国名	販売名 (剤型・含量)	効能・効果	用法・用量
米国	GLIADEL [®] WAFER (Implant・Each GLIADEL Wafer contains 7.7mg of carmustine.)	GLIADEL Wafer is indicated for the treatment of patients with: <ul style="list-style-type: none"> ・ newly-diagnosed high-grade malignant glioma as an adjunct to surgery and radiation, and ・ recurrent glioblastoma multiforme as an adjunct to surgery. 	Recommended Dose The recommended dose of GLIADEL Wafer is eight 7.7 mg wafers for a total of 61.6 mg implanted intracranially. The safety and effectiveness of repeat administration have not been studied. Insertion Instructions Following maximal tumor resection, confirmation of tumor pathology and establishment of hemostasis, place up to a maximum of eight GLIADEL Wafers to cover as much of the resection cavity as possible. Should the size and shape of the resected cavity not accommodate eight wafers, place the maximum number of wafers feasible within the cavity. Slight overlapping of the wafers is acceptable. Wafers broken in half may be used, but discard wafers broken in more than two pieces. Oxidized regenerated cellulose (Surgicel [®]) may be placed over the wafers to secure them against the cavity surface. After placement of the wafers, irrigate the resection cavity and close the dura in a water-tight fashion.
英国	GLIADEL 7.7 MG (Implant・Each implant contains 7.7mg of carmustine.)	1. GLIADEL Implant is indicated in newly-diagnosed high-grade malignant glioma patients as an adjunct to surgery and radiation. 2. GLIADEL Implant is indicated for use as an adjunct to surgery in patients with recurrent histologically proved glioblastoma multiforme for whom surgical resection is indicated.	For intracranial use in adults only. Each GLIADEL Implant contains 7.7 mg of carmustine, resulting in a dose of 61.6 mg when eight implants are placed in the tumour resection cavity. It is recommended that a maximum of eight implants be placed if the size and shape of the resection cavity allows it. Implants broken in half may be used, but implants broken in more than two pieces should be discarded in the dedicated biohazard waste containers. It is recommended that the placement of the implants should be directly from the product's inner sterile packaging into the resection cavity. Oxidised regenerated cellulose may be placed over the implants to secure them to the cavity surface.

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国のFDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、留置しないこと。妊娠可能な婦人には、本剤留置後最低2週間は適切な避妊法を用いるよう指導する。パートナーが妊娠する可能性のある男性についても最低3ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導する。〔本剤の有効成分であるカルムスチンを妊娠動物（ウサギ、ラット）に投与したときに胎児毒性や催奇形性が、雄動物（ラット）に投与したときに授胎能の低下、胚死亡の増加が認められたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人に留置する場合は、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で¹⁴C標識カルムスチンを静脈内投与したとき、放射能の乳汁移行が認められている。〕

分類	
FDA : Pregnancy Category	オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)
D	D

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

米国の添付文書では「小児に対するグリアデル®ウェハーの安全性と、有効性は確立していない。」とされている。英国では本剤の投与は成人に限定されている（「表XII-1 米国及び英国での承認状況」参照）。

尚、本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

その他の関連資料

「ギリアデル®脳内留置用剤 7.7 mg」の開封時の留意点について

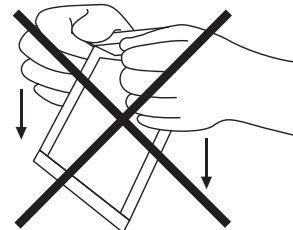
説明図

- ①本剤の開封前に、手術用手袋を二重に着用すること。
- ②本剤の取扱いが終了するまで、手袋を着用したままにすること。
(本剤が皮膚に接触すると重度の熱傷と色素沈着をきたすおそれがある)

① 左右にゆっくり引く



①の注意 勢いよくはがさない!



外袋を勢いよくはがさないこと。
本剤に外圧がかかると破損する可能性がある。

②

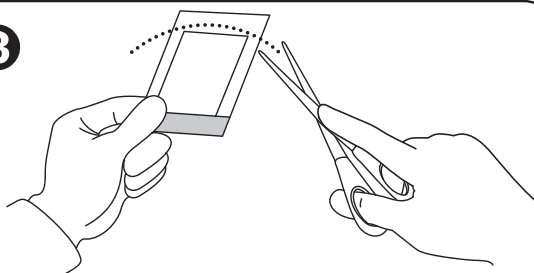


又は



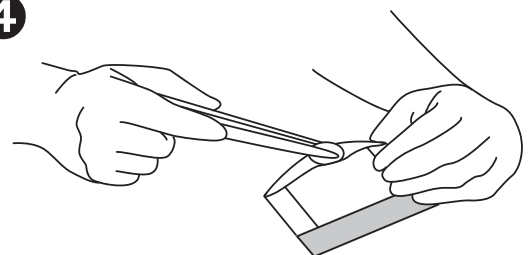
内袋(滅菌済み)の端を慎重に、指又は滅菌済みのピンセットでしっかりつまんで取り出す。(つまんだまま、次の操作で内袋をカットするため)

③



内袋の端をつまんで、滅菌済みのハサミで内袋を円弧状にカットする。
(円弧状にすると本剤を取り出しやすい)

④



本剤を、内袋からゆっくりと滅菌済みのピンセットで取り出し、腫瘍切除腔へ留置する。

注：本剤の開封に使用したピンセット、ハサミは、手術に使用しないこと。

「ギリアデル®脳内留置用剤 7.7 mg」の廃棄について

以下のように扱われた本剤及びその他廃材は、廃棄物専用容器に廃棄すること。

- ① 開封後、脳内に留置する前に誤って本剤を落としたもの
- ② 室温で6時間を経過した未開封の本剤
- ③ 再凍結後6ヵ月を経過した未開封の本剤
- ④ 本剤の留置時に使用した二重の手術用手袋の外側の手袋及びその他廃材

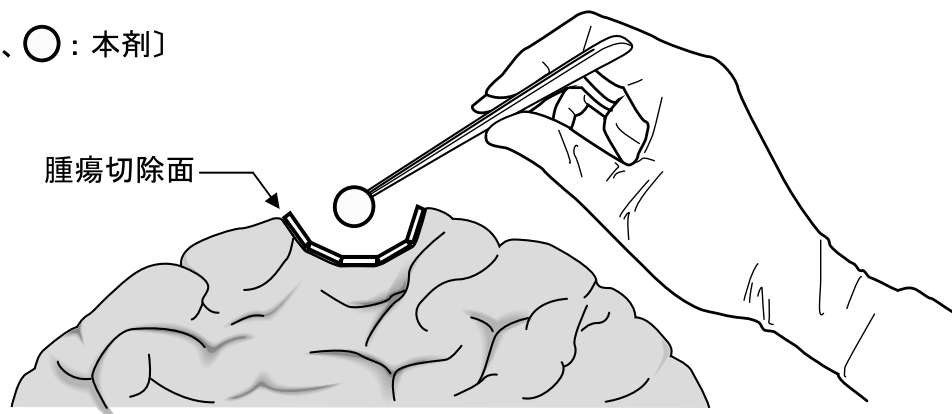
「ギリアデル®脳内留置用剤 7.7 mg」の腫瘍切除面への留置について

説明図

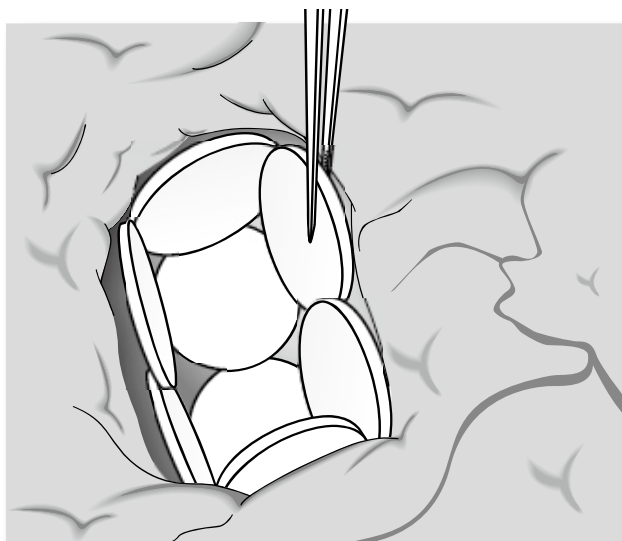
- ① 本剤の留置前に、腫瘍切除面が十分に止血できていることを確認する。

- ② 腫瘍切除面を被覆するように、本剤を留置する。(最大8枚まで)

〔、: 本剤〕



- ③ 腫瘍切除腔の大きさ・形状により、本剤がわずかに重なり合っ
て留置することは可能である。



注意：腫瘍切除面を被覆するように本剤を留置したら、それ以上、本剤の留置は行わないこと。
留置枚数が7枚以下の場合、残った本剤を組織表面と接しない切除腔に充填しないこと。



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

販売提携

Nobelpharma
ノーベルファーマ株式会社