

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
カルムスチン脳内留置用剤

ギリアデル[®] 脳内留置用剤 7.7mg

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 ・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2013年1月9日
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
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 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2026年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 2

II. 名称に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別…………… 6
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) 製剤の物性…………… 6
 - (5) その他…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 6

- (2) 電解質等の濃度…………… 6
- (3) 熱量…………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 8
 - (2) 包装…………… 8
 - (3) 予備容量…………… 8
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 12
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 12
 - (2) 臨床薬理試験…………… 12
 - (3) 用量反応探索試験…………… 13
 - (4) 検証的試験…………… 21
 - 1) 有効性検証試験…………… 21
 - 2) 安全性試験…………… 31
 - (5) 患者・病態別試験…………… 31
 - (6) 治療的使用…………… 31
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 31
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 32
 - (7) その他…………… 32

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…………… 33
2. 薬理作用…………… 33
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 33

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………34
- (3) 作用発現時間・持続時間……………37

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移……………38
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………38
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………38
 - (3) 中毒域……………38
 - (4) 食事・併用薬の影響……………38
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………39
 - (1) 解析方法……………39
 - (2) 吸収速度定数……………39
 - (3) 消失速度定数……………39
 - (4) クリアランス……………39
 - (5) 分布容積……………39
 - (6) その他……………40
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………40
 - (1) 解析方法……………40
 - (2) パラメータ変動要因……………40
- 4. 吸収……………40
- 5. 分布……………41
 - (1) 血液－脳関門通過性……………41
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………41
 - (3) 乳汁への移行性……………41
 - (4) 髄液への移行性……………42
 - (5) その他の組織への移行性……………42
 - (6) 血漿蛋白結合率……………42
- 6. 代謝……………42
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………42
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………43
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………43
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………43
- 7. 排泄……………43
- 8. トランスポーターに関する情報……………44
- 9. 透析等による除去率……………44
- 10. 特定の背景を有する患者……………44
- 11. その他……………44

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……………45
- 2. 禁忌内容とその理由……………45
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………45
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………45
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………45

- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………46
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………46
 - (2) 腎機能障害患者……………46
 - (3) 肝機能障害患者……………46
 - (4) 生殖能を有する者……………46
 - (5) 妊婦……………47
 - (6) 授乳婦……………47
 - (7) 小児等……………47
 - (8) 高齢者……………47
- 7. 相互作用……………48
 - (1) 併用禁忌とその理由……………48
 - (2) 併用注意とその理由……………48
- 8. 副作用……………48
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………48
 - (2) その他の副作用……………49
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………51
- 10. 過量投与……………51
- 11. 適用上の注意……………51
- 12. その他の注意……………52
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………52
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………52

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………53
 - (1) 薬効薬理試験……………53
 - (2) 安全性薬理試験……………53
 - (3) その他の薬理試験……………53
- 2. 毒性試験……………54
 - (1) 単回投与毒性試験……………54
 - (2) 反復投与毒性試験……………54
 - (3) 遺伝毒性試験……………55
 - (4) がん原性試験……………56
 - (5) 生殖発生毒性試験……………56
 - (6) 局所刺激性試験……………57
 - (7) その他の特殊毒性……………57

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………58
- 2. 有効期間……………58
- 3. 包装状態での貯法……………58
- 4. 取扱い上の注意……………58
- 5. 患者向け資材……………58
- 6. 同一成分・同効薬……………59
- 7. 国際誕生年月日……………59
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………59

-
9. 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……………59
 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容……………59
 11. 再審査期間……………59
 12. 投薬期間制限に関する情報……………59
 13. 各種コード……………59
 14. 保険給付上の注意……………59

XI. 文献

1. 引用文献……………60
2. その他の参考文献……………61

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………62
2. 海外における臨床支援情報……………63

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う
にあたっての参考情報……………64
 - (1) 粉碎……………64
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ
の通過性……………64
2. その他の関連資料……………65

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 14.0mm、厚さ約 1.3mm 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プロサン 20 を基剤としている。本剤は 1 枚中にカルムスチン 7.7mg を含有し、腫瘍切除面に最大 8 枚（カルムスチンとして 61.6mg）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、既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 7.7mg 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. 製品の治療学的特性

(1) 悪性神経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。

(2) 国内第 I / II 相試験において、本剤は、初発悪性神経腫及び再発悪性神経腫患者に対し、良好な抗腫瘍効果を示した。

●初発悪性神経腫：12 ヶ月生存；16/16 例

●再発悪性神経腫：6 ヶ月生存；7/8 例 12 ヶ月生存；5/8 例

(3) 外国第 III 相試験において、本剤は、初発悪性神経腫及び再発悪性神経腫患者に対し、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

3. 製品の製剤学的特性

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。

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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 7.7mg

(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)

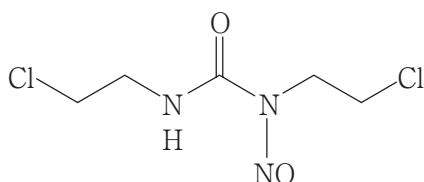
Carmustine (JAN)

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) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : BCNU

NPC-08 (治験番号)

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ヵ月	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ヵ月	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、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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

6. 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-1 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ヵ月	いずれの測定項目においても規格内であった。
上昇させた温度での試験	5±3℃		6ヵ月	いずれの測定項目においても規格内であった。なお、含量は、1ヵ月までは初期値から1%以上の変化はなかったが、6ヵ月後に初期値に比べ2~7%の含量低下が認められた。

測定項目：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-2）。その結果、全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。従って、-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-2 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℃ 3日間	-20℃ 2日間	-80℃ 5日間	-20℃ 2日間	-80℃ 5日間	-20℃ 2日間	-80℃ 5日間	-20℃ 2日間	
保存条件									-20℃ 1ヵ月
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

IV. 製剤に関する項目

(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

14. 適用上の注意（抜粋）

14.1 薬剤留置前の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は、室温で6時間まで安定である。（未開封時）

14.1.3 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）。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 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

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

1枚（分包1枚）

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 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）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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、「16. 薬物動態」及び「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。[16.1、16.2、17.1.1 参照]

(解説)

本剤の使用にあたっては、病理組織診断、添付文書「16. 薬物動態」及び「17. 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項を参照のこと

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。[14.2.4 参照]

7.3 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、「用法及び用量に関連する注意」の項を設け注意を記載した。

7.1 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 11. 適用上の注意」の項参照。

7.2 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。

V. 治療に関する項目

7.3 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。

<本剤の腫瘍切除面への留置に関する説明図>

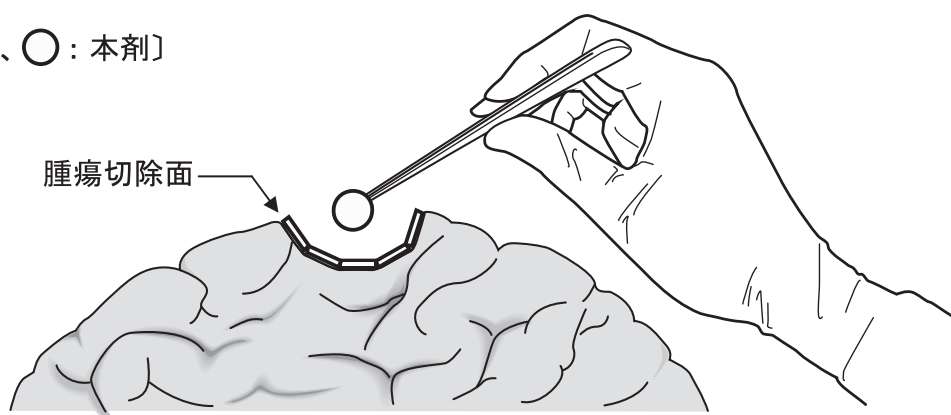
「ギリアデル®脳内留置用剤 7.7 mg」の腫瘍切除面への留置について

説明図

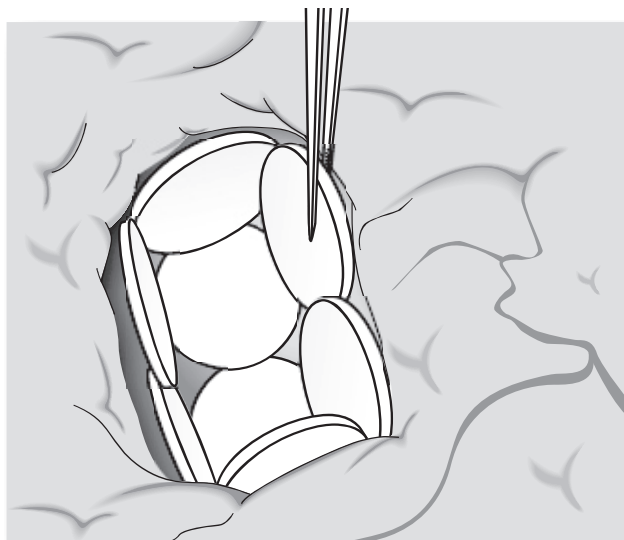
① 本剤の留置前に、腫瘍切除面が十分に止血できていることを確認する。

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

5. 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) 臨床薬理試験

1) 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65～104mg）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120～160mg）及び14.5%（カルムスチンとして232mg）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280～320mg）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⁾。

V. 治療に関する項目

注) 本剤の承認された用法及び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) 用量反応探索試験

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）

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及び用量に従い留置し、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"> MRI 検査により直径 1.0cm 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 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 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 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 																		
主な除外基準	<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ヵ月以内、再発悪性神経膠腫患者は 6ヵ月以内に、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"> 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 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 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="443 1675 1129 2027"> <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> 	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)																		
	<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 																		

V. 治療に関する項目

<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ヵ月間とし、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ヵ月まで再発・生存の確認を行うこととした。</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 61.6mg）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>安全性（本剤留置後 12ヵ月まで）</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>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤留置後 6ヵ月及び 12ヵ月の生存率及び全生存期間 ・本剤留置後 6ヵ月及び 12ヵ月の無増悪生存率 ・本剤留置後 12ヵ月までの KPS^{a)}、神経学的検査（神経症状^{b)}、MMSE スコア^{c)}）等

日本人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、計 24 例（男性 12 例、女性 12 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とき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（本剤 5～8 枚：カルムスチンとして 38.5～61.6mg）。

【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みられなかった¹⁾。

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、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。このうち重篤な副作用は 3 例（12.5%）で報告され、脳浮腫 1 例、不全片麻痺 2 例であった。生命を脅かす副作用は認められなかった。「VIII.-8. 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照。

V. 治療に関する項目

[有効性]

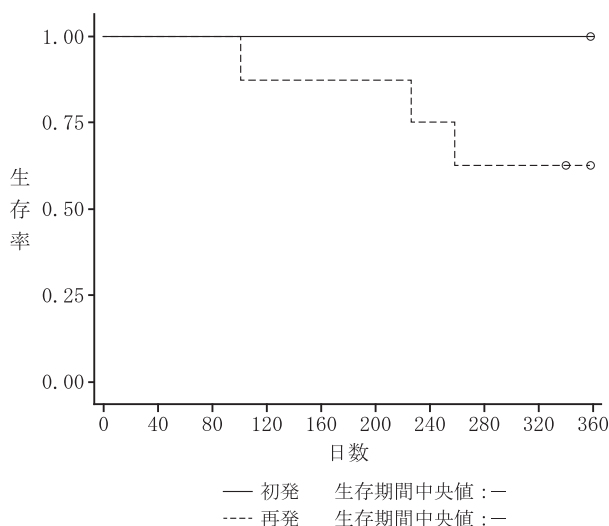
• 生存率及び生存期間

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

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

表V-2 本剤留置後6ヵ月及び12ヵ月の生存率（FAS）

	例数	6ヵ月生存率 (%)	6ヵ月生存率 95%信頼区間	12ヵ月生存率 (%)	12ヵ月生存率 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



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

• 無増悪生存率

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

全体では、6ヵ月無増悪生存率は62.5%、12ヵ月では49.7%であった。初発悪性神経膠腫での6ヵ月生存率は75.0%、12ヵ月生存率は62.5%、再発悪性神経膠腫での6ヵ月生存率は、37.5%、12ヵ月生存率は、25.0%であった。無増悪生存期間中央値は、初発例については12ヵ月時点では算出できなかったが、再発例においては170日であった¹⁾。

表V-3 本剤留置後6ヵ月及び12ヵ月の無増悪生存率（FAS）

	例数	6ヵ月生存率 (%)	6ヵ月生存率 95%信頼区間	12ヵ月生存率 (%)	12ヵ月生存率 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

V. 治療に関する項目

• 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ヵ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ヵ月までの変化では感覚の6ヵ月後及び12ヵ月後の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ヵ月までの変化では、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。

• 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ヵ月	6ヵ月	12ヵ月
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

- a) 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
- b) 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。
- c) 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、注意力及び計算、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）

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（5,000rad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 1.5cm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、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、治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 日目を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>

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⁾。

【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）。

V. 治療に関する項目

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±2.6mg (25.0-30.8)	60.8±1.7mg (57.8-61.6)	95.5±16.3mg (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、治療不良、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ヵ月（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ヵ月以上の生存例は、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ヵ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ヵ月（26週）生存率	4例（80％）	5例（100％）	5例（45％）	14例（67％）
累積死亡率	6ヵ月	1例（20％）	0例（0％）	7例（33％）
	12ヵ月	2例（40％）	3例（60％）	13例（62％）
	24ヵ月	4例（80％）	4例（80％）	11例（90％）

• 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。

V. 治療に関する項目

・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及び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。

②初発悪性神経膠腫（9003試験：参考資料）

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 ・本治験での手術時に、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$3,500/\text{mm}^3$未満又は血小板数が$100,000/\text{mm}^3$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	<p><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</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 等</p>

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⁾。

【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、死亡時又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、いずれも治験薬との関連性は認められなかった。

V. 治療に関する項目

• 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、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

• 臨床検査値

治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。

[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 ヶ月の生存数は、18 例 (82%) であった。また、累積死者数は、留置後 6 ヶ月で 4 例 (18%)、12 ヶ月で 14 例 (64%)、18 ヶ月で 18 例 (82%)、24 ヶ月で 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 ヶ月 (26 週) 生存率	18 例 (82%)	
累積死亡率	6 ヶ月	4 例 (18%)
	12 ヶ月	14 例 (64%)
	18 ヶ月	18 例 (82%)
	24 ヶ月	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 (第三、第四、第六) 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 (第三、第四、第六) を除く全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、全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。

V. 治療に関する項目

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)
最終診療日	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

(4) 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) 有効性検証試験

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⁾

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 • 本試験での手術時に、腫瘍画像検査により確認された直径 1cm 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

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 7.7mg (3.85%) 含有する製剤 (本剤) について、腫瘍切除術時に本剤又はプラセボウェハーを留置したとき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。

【結果】

〔有効性〕

• 主要評価項目：6ヵ月生存率及び6ヵ月間の累積死亡率

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ヵ月間の累積死亡率を表 V-9 に示した。留置後 6ヵ月時点において、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)。生存期間中央値は本剤群では 7.24ヵ月 (95%信頼区間 : 6.05~8.54ヵ月)、プラセボ群で 5.42ヵ月 (同 : 4.73~6.44ヵ月) であった (Log-rank 検定 : $p=0.297$ 、一般化 Wilcoxon 検定 : $p=0.106$)。また、Log-rank 検定及び一般化 Wilcoxon 検定の結果、留置後 0~6ヵ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図 V-2 参照。

表 V-9 留置後 6ヵ月間の累積死亡率

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ヵ月	0.9	1	0.90	2.7	3	1.53
2ヵ月	8.2	9	2.61	8.9	10	2.69
3ヵ月	16.4	18	3.53	23.2	26	3.99
4ヵ月	26.4	29	4.20	33.9	38	4.47
5ヵ月	33.6	37	4.51	46.4	52	4.71
6ヵ月	40.0	44	4.67	52.7	59	4.72

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

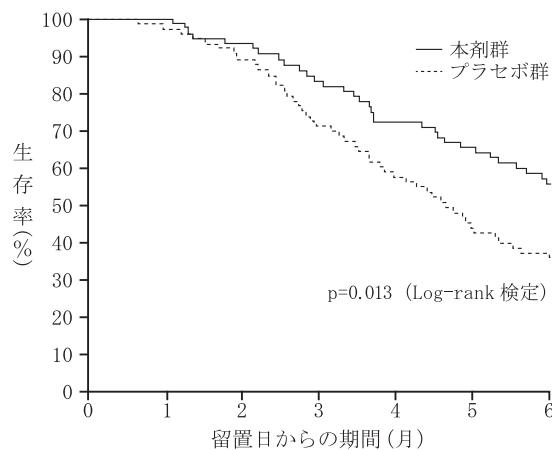


図 V-2 再発膠芽腫に対する本剤又はプラセボ治療患者での Kaplan-Meier 生存曲線 (ITT)

層別解析による膠芽腫群 (145 例) における留置後 6ヵ月までの生存数は、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)。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⁾。膠芽腫以外では、留置後 6ヵ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。

V. 治療に関する項目

• 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ヵ月（95%信頼区間：6.05～8.54ヵ月）、プラセボ群が5.42ヵ月（95%信頼区間：4.73～6.44ヵ月）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）cm²及び20.0cm²、プラセボ群が22.9（±13.9）cm²及び20.0cm²であった（p=0.184）。

手術日の腫瘍面積は、本剤群が12.3（±11.9）cm²、プラセボ群が16.3（±15.1）cm²であった（p=0.094）。

留置後2ヵ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ヵ月では腫瘍サイズが増大する頻度は両治療群とも2ヵ月の時点とほぼ同じであったが、6ヵ月では、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ヵ月及び4ヵ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]

• 死亡又は試験中止率

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、手術直後 (0~5 日) の痙攣頻度が増加したものの、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。また、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）

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	18～65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、凍結切片又は圧挫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、凍結切片又は圧挫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 • 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（>3g/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ヵ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%のカルムスチン含有するウェハー（1枚あたりのカルムスチン含有量7.7mg） • 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ヵ月経過時）
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>

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とき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）とも6.3枚であった。

【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。

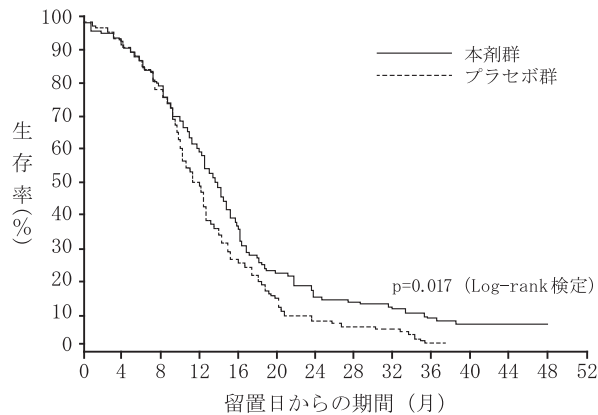
最終患者登録後12ヵ月目（最初の患者の登録から約30ヵ月時点）までに、本剤群の88/120例（73.3%）及びプラセボ群の93/120例（77.5%）が死亡した。各治療群のKaplan-Meier法による生存関数の違いをLog-rank検定で検討した結果、有意差が認められた（ $p=0.027$ ）。本剤治療のハザード比は0.73（95%信頼区間：0.56～0.95）であった²⁾。

Kaplan-Meier生存曲線については図V-3参照。

V. 治療に関する項目

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	



図V-3 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

• 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ヵ月目（最初の患者の登録から約30ヵ月時点）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ヵ月までの生存

ITT集団について、治験薬留置後12ヵ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ヵ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ヵ月（95%信頼区間：4.4～8.3ヵ月）、プラセボ群で5.9ヵ月（同：4.7～7.4ヵ月）であった。また、治験薬留置後6ヵ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ヵ月（95%信頼区間：10.4～13.7ヵ月）、プラセボ群で10.4ヵ月（同：9.5～11.9ヵ月）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ヵ月（95%信頼区間：10.0～12.7ヵ月）、プラセボ群で10.3ヵ月（同：9.2～11.6ヵ月）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、視覚を除く全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%）。

V. 治療に関する項目

• 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、全ての評価期間で治療群間に差はなかった。

[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、治療不良、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、治療不良、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、有害事象の発現状況は本剤群とプラセボ群で同程度であった²⁾。

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⁾

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	18～65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1cm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。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%のカルムスチンを含むウェハー（1枚あたりのカルムスチン含有量7.7mg） 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>有効性 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>安全性 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 $p=0.0106$ ）。

表V-12 全登録患者（32例）の全生存期間及び留置後12ヵ月時点の生存（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ヵ月生存例数（%）	10（63）	3（19）	0.029 ^{注2)}

注1) Wilcoxon順位和検定

注2) Fisher直接確率法

V. 治療に関する項目

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と比較して体積で 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。全ての項目において、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。

2) 安全性試験

該当しない

(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

[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。

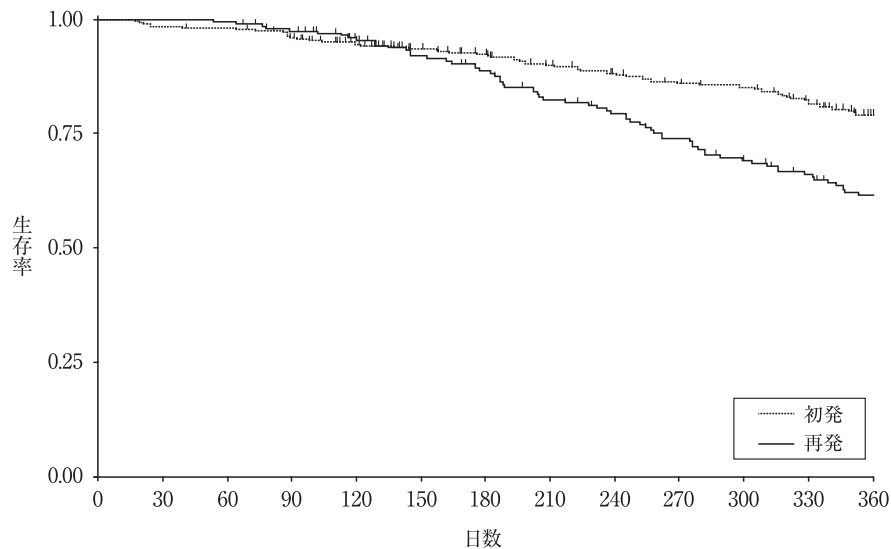
登録症例数は 561 例であり、重複症例 3 例を除いた 558 例を安全性解析対象症例とし、更に悪性神経膠腫以外の症例 (適応外症例) 22 例を除いた 536 例を有効性解析対象症例とした。

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

V. 治療に関する項目

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ヵ月及び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ヵ月及び1年生存率はそれぞれ88.7%及び61.6%であった。



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調査・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。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

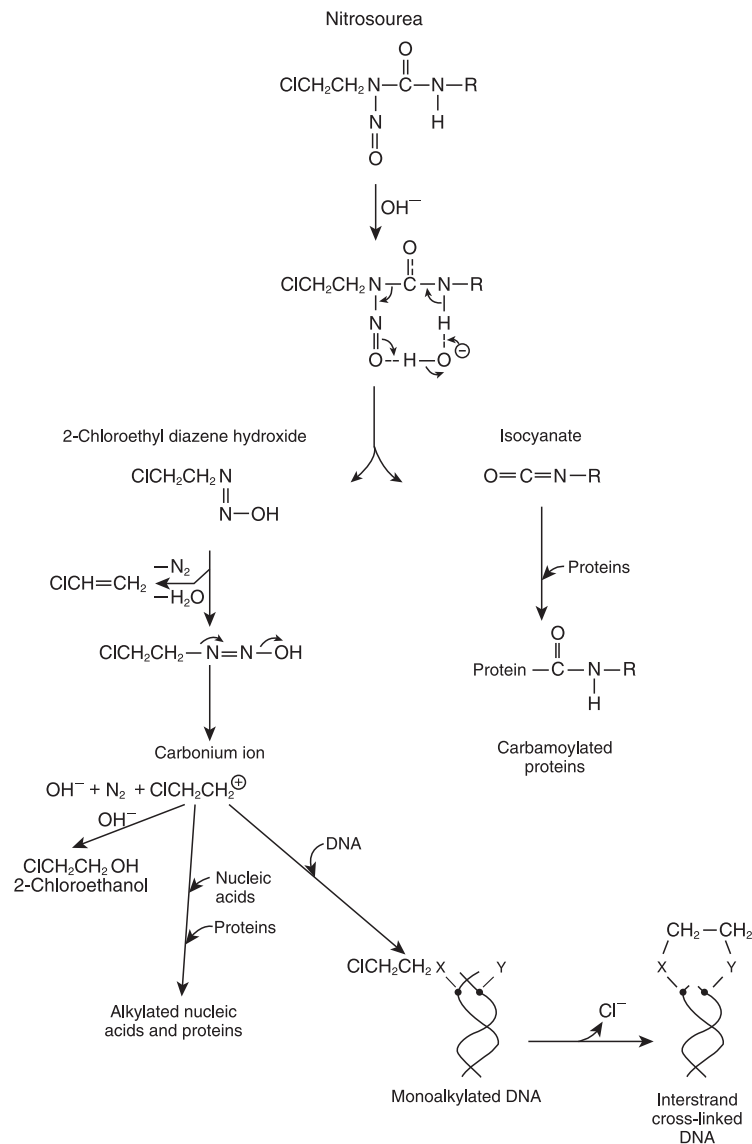
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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力を帯び、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 µg/mL、同じニトロソウレア (NU) 系であるニムスチン (ACNU) で6.5 µg/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 µg/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 (µg/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日目までに全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全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、全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 (13.3mg/kg) 相当のカルムスチンを腹腔内に単回投与した群、更にその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	
BCNU 2回投与群 (14日目初回投与)	+5日後再投与	14	52.5	6/14 (43)	3/14 (21)
	+10日後再投与	14	52.5	4/14 (29)	3/14 (21)
	+14日後再投与	12	52.0	5/12 (42)	4/14 (33)

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 (2,000rad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、最も併用効果が顕著 (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12mg（カルムスチンとして1200μg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：1200μg)	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2mg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10mg（カルムスチンとして2mg）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 1mg 及び 2mg 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 2mg 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方が、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みられた。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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 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 38.5~61.6mg) 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±4.77ng/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 (2.0ng/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 93.2mg (65~104mg) 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 120~320mg) では、留置後 3~168 時間の血中に 2.04~48.66ng/mL のカルムスチン濃度を検出した⁴⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない

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⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

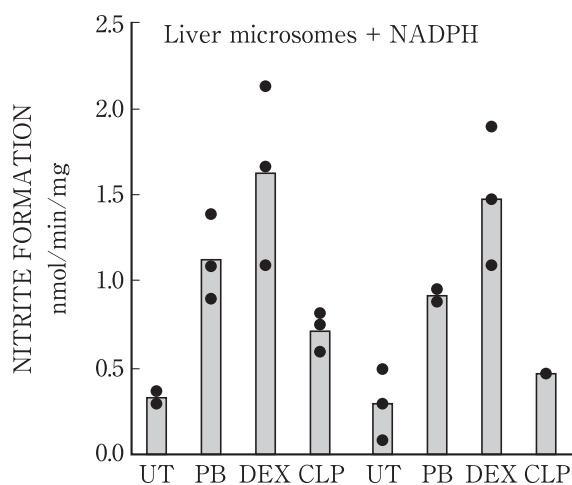
表VII-1 ラット肝ミクロソームでのシクロホスファミド及びイホスファミド代謝へのカルムスチンの影響

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

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

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) その他

該当しない

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当しない

(2) パラメータ変動要因

該当しない

4. 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

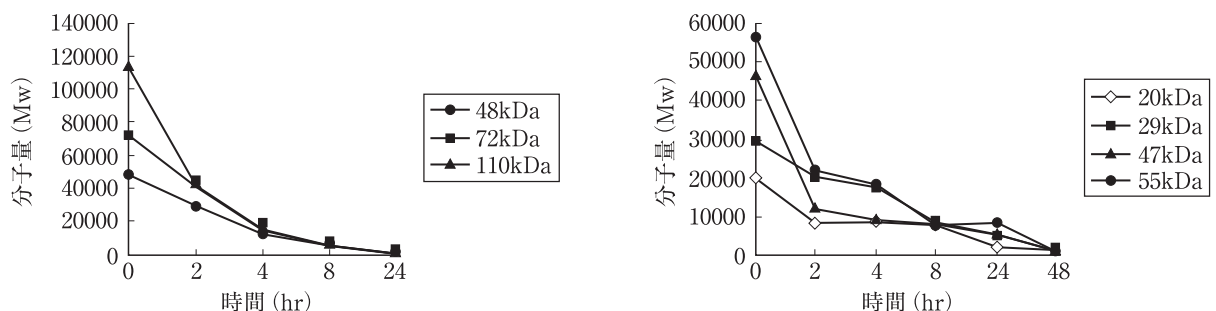
カルムスチンは拡散及びカルムスチン含有ポリマーの崩壊を介してポリマーから放出された。

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

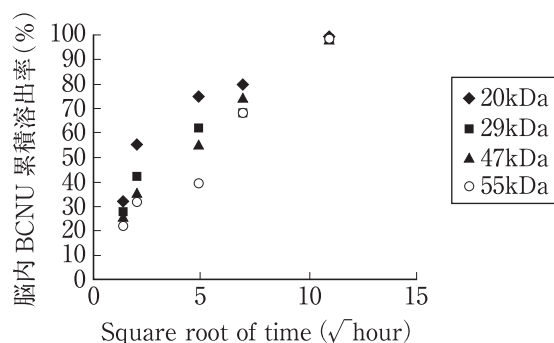
VII. 薬物動態に関する項目

(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)

5. 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. (5) 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。従って、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

<参考>

授乳ラットに¹⁴C-カルムスチンを 6.65mg/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

<参考>

イヌに ^{14}C -カルムスチンを 10mg/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 10mg/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 ± 1mg/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⁾。

(6) 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⁾。

6. 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>

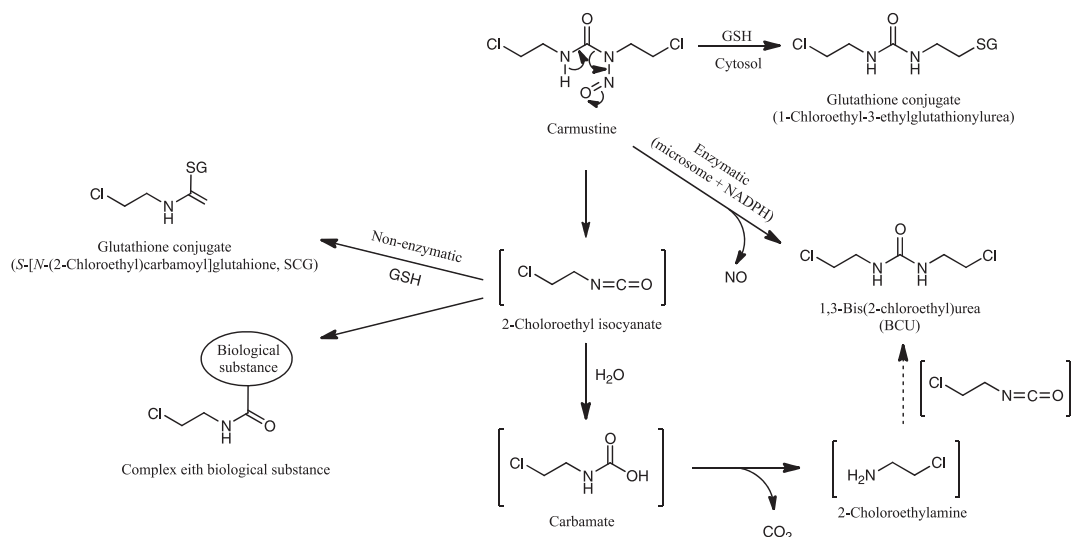
ウサギに ^3H -カルムスチン 10% 含有ポリマーを脳内埋植したとき、埋植後 3 日において、ポリマーから放出された脳内放射能の 26% が未変化カルムスチンであり、24% が極性化合物であった¹⁶⁾。

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 ± 1mg/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 (CYP等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 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 200mg/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⁾。

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⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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 ^{14}C -SA 又は ^{14}C -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及び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. 7. (1) 排泄部位及び経路及び (2) 排泄率」を参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

1. 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

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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

2.1 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。

2.2 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.-6.-（5）妊婦」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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ので、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。[11.1.2 参照]

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（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。

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤留置後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤留置後3ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。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。[15.2 参照]

（解説）

9.4.1 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（薬生薬審発 0216 第1号／薬生安発 0216 第1号 令和5年2月16日付）において、遺伝毒性のある医薬品の投与に関する妊娠可能な女性への避妊期間は、発育途上の卵胞への曝露を避ける予防的行動として、最

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

終投与日からの血中の消失期間（半減期（ $T_{1/2}$ ）の5倍の期間）に、さらに6ヵ月を加えた「 $5 \times T_{1/2} + 6$ ヵ月」が推奨されている。

本剤の脳内留置時の $T_{1/2}$ に関する情報は得られていないが、上記ガイダンスを参考に、これまでに得られた下記の臨床試験及び非臨床試験の結果も考慮し、本剤を留置した妊娠可能な女性患者の避妊期間として、本剤の最終留置から6ヵ月間と設定した。

- ①カルムスチン静脈投与時の $T_{1/2}$ は22分と短かった。
- ②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は定量限界値（2.0ng/mL）未満であった。
- ③サルに静脈内投与したとき、カルムスチンの蓄積性は認められなかった。
- ④カルムスチン含有ポリマーをラット及びウサギの脳内に埋植したとき、蓄積性は認められなかった。

9.4.2 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。従って、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（2.0ng/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、男性についても「バリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。」と記載した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、留置しないこと。

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、胎児毒性や催奇形性が認められたとの報告がある。[2.2、9.4 参照]

(解説)

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女性には、留置しないこと。」とした。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

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)

ラットを用いた乳汁移行性試験成績に基づき、授乳中の女性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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

(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。

(8) 高齢者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

<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。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣、大発作痙攣（いずれも頻度不明）

11.1.2 脳浮腫（25.0%）、頭蓋内圧上昇（頻度不明）、水頭症（頻度不明）、脳ヘルニア（頻度不明）

[8.1 参照]

11.1.3 創傷治癒不良（頻度不明）

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。

11.1.4 感染症（頻度不明）

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。

11.1.5 血栓塞栓症（頻度不明）

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。

11.1.6 出血（頻度不明）

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。

(解説)

11.1.1 痙攣は、脳腫瘍自体や、脳外科手術後にみられる合併症^{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。

11.1.2 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。

11.1.3 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（「5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」項参照）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.4 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。

11.1.5 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。

11.1.6 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。

11.1.1～11.1.6 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）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	1～5%未満	頻度不明
全身症状	発熱	低体温、浮腫	顔面浮腫、無力症、倦怠感、腫脹、腫瘤、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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

Grade 1：軽度

Grade 2：中等度

Grade 3：重度

Grade 4：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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<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⁾。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤留置前の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は、室温で6時間まで安定である。（未開封時）

14.1.3 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）。

14.2 薬剤留置時の注意

14.2.1 二重のアルミラミネート袋の開封時、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]

14.2.2 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。

14.2.3 脳内留置時、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]

14.2.4 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。[7.2 参照]

(解説)

14.1.1 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基づき、冷凍庫（-15℃以下）保存とした。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.2.1 袋から本剤を取り出すとき、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、「XIII. 備考：「ギリアデル®脳内留置用剤7.7mg」の開封時の留意点について」参照。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14.2.3 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して別途記載した。

説明図については、「XIII. 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。

14.2.4 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分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.-4. 用法及び用量に関連する注意」参照。

本剤の廃棄に関する注意については、「XIII. 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)

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。[9.4.1、9.4.2 参照]

(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

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」の項参照

(2) 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、13.3mg/kg (静脈内投与)	カルムスチン 3.33~13.3mg/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、2mg/kg (静脈内投与)	カルムスチン 0.5~2mg/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 μ M	0.2、2及び20 μ M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。

(3) その他の薬理試験

<参考情報>

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⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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51~63mg/kg、イヌ及びサルの概略致死量はそれぞれ4mg/kg及び26.4mg/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⁾。

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	64mg/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みられなかった。 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、壊死及びうっ血 肋骨・大腿骨骨髓の形成不全及びうっ血、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/性別数	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及び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 (≥1.67mg/kg) 白血球数の減少、AST及び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(Toxicokinetics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)}。

(3) 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)}。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) 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。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験 (ip, iv) では、0.25～1mg/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 (1～8mg/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4mg/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、8mg/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8mg/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1mg/kg/週、生殖能及び胚・胎児に対する無毒性量は1mg/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、0.75mg/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0.75mg/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0.25mg/kg/日以下、胚・胎児に対する無毒性量は0.25mg/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 (1.5mg/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1～4mg/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日にあたと推定され、奇形発現用量は1.5mg/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1mg/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 (0.5～4mg/kg/日) を妊娠6～18日に静脈内投与した。4mg/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4mg/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0.5mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は0.5mg/kg/日以下であった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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0.75mg/kg/日、胚・出生児に対する無毒性量は0.25mg/kg/日であった。

(6) 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、埋植した全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) 反復投与毒性試験の2) 参照)。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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 7.7mg

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

4年

3. 包装状態での貯法

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ヵ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 の繰り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. 取扱い上の注意

(1) 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。この後更に $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ で1ヵ月経過した本剤についても、安定性について検討した結果、全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°C 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。従って、 -20°C から、ドライアイス同梱(約 -80°C)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。

(2) 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. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

X. 管理的事項に関する項目

6. 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）、ニムスチン塩酸塩（ニドラン）

7. 国際誕生年月日

1996年9月23日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ギリアデル®脳内留置用剤 7.7mg	2012年9月28日	22400AMX01402000	2012年11月22日	2013年1月9日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

10年間：2012年9月28日～2022年9月27日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

包装	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ギリアデル®脳内留置用剤 7.7mg 1枚（分包1枚）	4219 700X 1020	4219 700X 1020	1221329 01 0102	622213201

14. 保険給付上の注意

該当しない

- | 1. 引用文献 | 文献請求番号 |
|--|----------|
| 1) Aoki T., et al.: Neurol. Med. Chir. (Tokyo), 2014; 54: 290-301 [PMID: 24739422] | GLI-0106 |
| 2) Westphal M.: Neuro-Oncol., 2003; 5(2): 79-88 [PMID: 12672279] | GLI-0044 |
| 3) Brem H.: Lancet, 1995; 345(8956): 1008-1012 [PMID: 7723496] | GLI-0045 |
| 4) Olivi A.: J. Clin. Oncol., 2003; 21(9): 1845-1849 [PMID: 12721262] | GLI-0012 |
| 5) Brem H.: J. Neurosurg., 1991; 74(3): 441-446 [PMID: 1993909] | GLI-0013 |
| 6) Brem H.: J. Neuro-Oncol., 1995; 26(2): 111-123 [PMID: 8787853] | GLI-0014 |
| 7) Valtonen S.: Neurosurgery, 1997; 41(1): 44-49 [PMID: 9218294] | 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 [PMID: 2462685] | 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 [PMID: 6168947] | GLI-0017 |
| 13) Barker M., et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1979; 5(9): 1581-1583 [PMID: 536266] | GLI-0008 |
| 14) Tel E., et al.: J. Neurosurg., 1980; 52(4): 529-532 [PMID: 7373376] | GLI-0009 |
| 15) Tamargo R.J., et al.: J. Biomed. Mater. Res., 1989; 23(2): 253-266 [PMID: 2708412] | GLI-0018 |
| 16) Grossman S.A., et al.: J. Neurosurg., 1992; 76(4): 640-647 [PMID: 1545259] | GLI-0019 |
| 17) Buahin K.G., et al.: J. Neuro-Oncol., 1995; 26(2): 103-110 [PMID: 8787852] | 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 [PMID: 8274024] | 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 [PMID: 9485020] | 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 [PMID: 8860422] | GLI-0025 |
| 24) Fung L.K., et al.: Pharm. Res., 1996; 13(5): 671-682 [PMID: 8860421] | 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 [PMID: 7948590] | 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 [PMID: 7252986] | 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(4): 566-577 [PMID: 4951973] | 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 [PMID: 10773252] | GLI-0061 |
| 33) McGirt M.J., et al.: J. Neurosurg., 2002; 96(5): 941-945 [PMID: 12005403] | GLI-0062 |
| 34) Hammoud D.A., et al.: AJR., 2003; 180(5): 1469-1475 [PMID: 12704070] | GLI-0063 |

XI. 文献

- 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
- 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 [PMID: 4446036]
GLI-0040
- 40) Wiencke J.K., et al.: Mutat. Res., 1995; 339: 91-119 [PMID: 7791804] GLI-0068
- 41) Weisburger E.K.: Cancer, 1977; 40(S4): 1935-1949 [PMID: 907995] 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 [PMID: 6220173] GLI-0041
- 50) Tates A.D., et al.: Mutat. Res., 1977; 44(1): 87-95 [PMID: 561304] 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、2026年5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、本邦における効能又は効果、用法及び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 (剤形・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)

本邦における妊婦等に関する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。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤留置後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤留置後3ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。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。[15.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、留置しないこと。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、胎児毒性や催奇形性が認められたとの報告がある。[2.2、9.4 参照]

9.6 乳婦

授乳しないことが望ましい。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）。

なお、本邦における小児等に関する記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

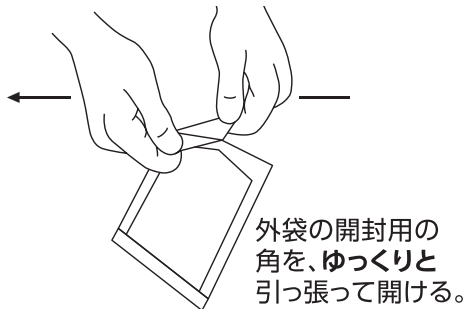
2. その他の関連資料

「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

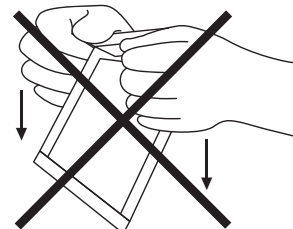
説明図

- 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!

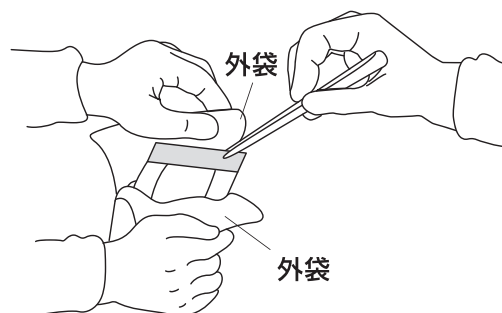


外袋を勢いよくはがさないこと。
本剤に外圧がかかると破損する可能性がある。

②

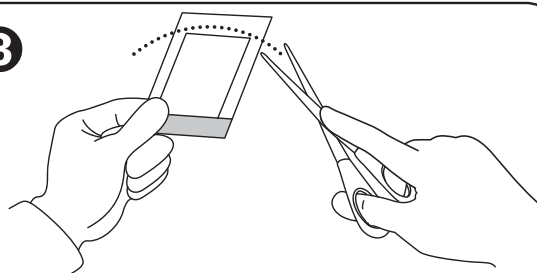


又は



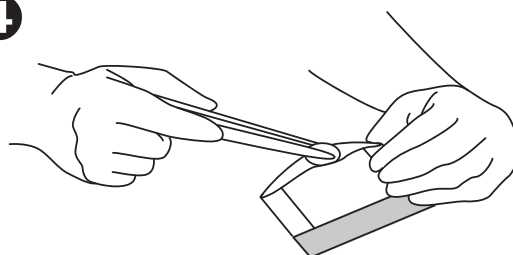
内袋(滅菌済み)の端を慎重に、指又は滅菌済みのピンセットでしっかりつまんで取り出す。(つまんだまま、次の操作で内袋をカットするため)

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

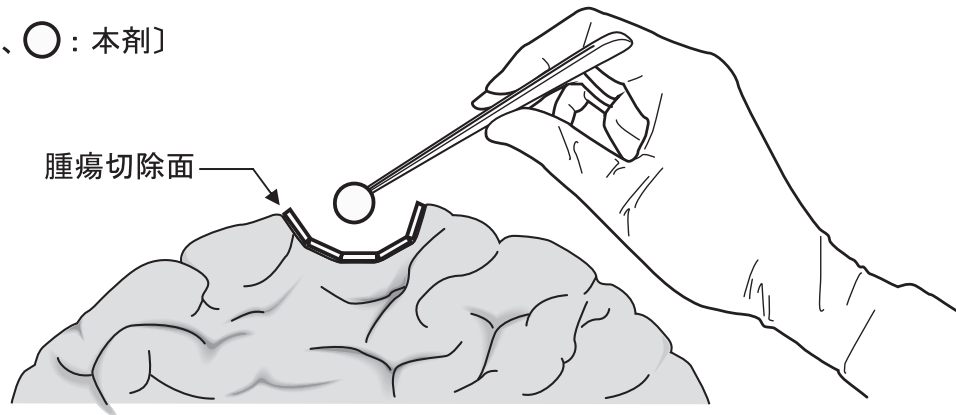
「ギリアデル®脳内留置用剤 7.7 mg」の腫瘍切除面への留置について

説明図

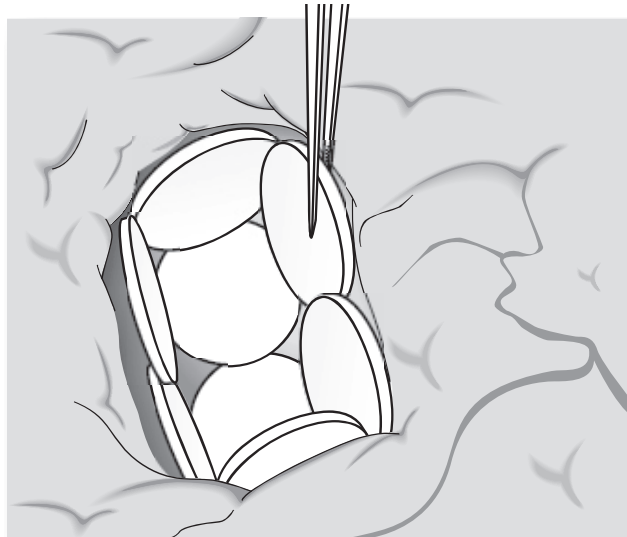
- ① 本剤の留置前に、腫瘍切除面が十分に止血できていることを確認する。

- 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たり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。

