

審議結果報告書

平成 24 年 9 月 11 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ギリアデル脳内留置用剤7.7mg

[一 般 名] カルムスチン

[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社

[申請年月日] 平成23年11月15日

[審 議 結 果]

平成24年9月6日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は10年とし、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

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

審査報告書

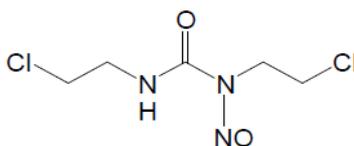
平成 24 年 8 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ギリアデル脳内留置用剤 7.7mg
[一 般 名]	カルムスチン
[申 請 者 名]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 15 日
[剤形・含量]	1 枚中にカルムスチンを 7.7mg 含有する脳内留置用徐放性製剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式 : $C_5H_9Cl_2N_3O_2$

分子量 : 214.05

化学名 :

(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

[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (平成 21 年 6 月 5 日付薬食審査発第 0605017 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成24年8月27日

[販 売 名] ギリアデル脳内留置用剤 7.7mg

[一 般 名] カルムスチン

[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 11 月 15 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の悪性神経膠腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、脳浮腫、痙攣、治癒不良、感染症及び水頭症の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 悪性神経膠腫

[用法・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。

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

審査報告 (1)

平成 24 年 6 月 29 日

I. 申請品目

[販売名]	グリアデルウェハー脳内留置剤 7.7mg
[一般名]	カルムスチン
[申請者]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 15 日
[剤形・含量]	1 枚中にカルムスチンを 7.7mg 含有する脳内留置用徐放性製剤
[申請時効能・効果]	悪性神経膠腫
[申請時用法・用量]	腫瘍切除術時の切除腔に、本剤を、最大 8 枚（カルムスチンとして 61.6mg）を留置する。腫瘍切除腔の大きさや形状によるが、できる限り多くの枚数を留置することが望ましい。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本剤の概要

カルムスチンは、米国 The Chemotherapy Program of The National Cancer Institute により見出されたニトロソウレア系化合物である。カルムスチンの活性代謝物である 2-クロロエチルジアゾニウムイオンは DNA をアルキル化し、DNA 合成を阻害することで細胞増殖を抑制すると考えられている。

海外において、カルムスチンを有効成分とする注射剤は、血液-脳関門の通過性が高いことから、主に脳腫瘍に用いられてきた。米国 Massachusetts Institute of Technology では、カルムスチンの有効性及び安全性の更なる向上を期待して、徐放性を有する脳内留置用の基剤（ポリマー）開発が行われ、1,3-ビス（4-カルボキシフェノキシ）プロパン（以下、「CPP」）とセバシン酸（以下、「SA」）の共重合体であるポリフェプロサン 20 が見出された。この基剤（ポリマー）にカルムスチンを含有させた脳内留置用剤（以下、「本剤」）は、脳腫瘍切除術後の切除腔に留置されると、ポリフェプロサン 20 の加水分解とともにカルムスチンが放出されることから、腫瘍部位は高濃度のカルムスチンに長期間曝露されると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、Nova Pharmaceuticals Inc.により、再発の悪性神経膠腫患者を対象に、1987 年 9 月から本剤の第 I / II 相試験（8701 試験）が、1989 年 3 月から第 III 相試験（8802 試験）がそれぞれ実施された。8802 試験を主な試験成績として、米国では 1996 年 9 月に「GLIADEL Wafer is indicated in patients with recurrent glioblastoma multiforme as an adjunct to surgery.」、また、英国では 1999 年 5 月に「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.」を効能・効果として本剤が承認された。その後、初発の悪性神経膠腫患者を対象に、1997 年 12 月から実施された第 III 相試験（T-301 試験）を主な試験成績として、米国では 2003 年 2 月に「GLIADEL Wafer is indicated in patients with newly diagnosed high-grade malignant glioma as an adjunct to surgery and radiation.」、また、英国では 2004 年 12 月に「GLIADEL Implant is indicated in newly-diagnosed high-grade malignant glioma patients as an adjunct to surgery and radiation.」を追加効能として承認されている。

なお、2011年11月時点において、本剤は悪性神経膠腫に関する効能・効果にて29の国又は地域で承認され、Eisai Inc.により製造販売されている。

本邦においては、申請者により、初発の悪性神経膠腫及び再発の膠芽腫患者を対象に、2009年6月から第I/II相試験（NPC-08-1試験）が実施された。今般、国内NPC-08-1試験及び海外臨床試験を主な根拠資料として、本剤の承認申請が行われた。

本剤は「グリアデルウェハー脳内留置剤7.7mg」を販売名として承認申請されたが、医療安全等の観点から「ギリアデル脳内留置用剤7.7mg」へ変更することとされた。

なお、本剤は「悪性神経膠腫」を予定される効能・効果として、2009年6月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（21薬）第225号）。また、2010年4月に開催された第3回医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討において、医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、同年5月に厚生労働省から申請者に対して本剤の悪性神経膠腫に対する開発要請がなされている

（http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は淡黄色の粉末であり、性状、溶解性、融点、解離定数、分配係数、熱分析及び結晶多形について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-NMR）及び質量スペクトル（MS）により確認されている。

2) 製造方法

原薬は[]及び[]を出発物質として合成される。

重要工程として、[]の合成工程、[]の合成工程及びカルムスチンの精製工程が設定されている。なお、[]の合成工程及び[]の合成工程には、各々工程管理項目と工程管理値が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（目視、溶解性、融点）、確認試験（IR）、純度試験（ジエチルエーテル不溶物、重金属、類縁物質1（1,3-ビス（2-クロロエチル）尿素（液体クロマトグラフィー（HPLC）））、類縁物質2（アセトアルデヒド（ガスクロマトグラフィー（GC）））、類縁物質3（2-クロロエタノール（GC））、類縁物質4（2-クロロエチルアミン（薄層クロマトグラフィー））及び総類縁物質）、水分及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産：5ロット	5±3℃	—	ポリエチレン袋（二重、外	24カ月
加速試験	実生産：3ロット	25±2℃	60±5%RH	袋にシリカゲル）+金属缶	3カ月

加速試験は3カ月まで実施し、3カ月時点で明確な品質の変化は認められていない。一方、

原薬を [] に入れ、 [] ([]) [] 付の蓋をして保存した [] カ月の加速試験では、 [] カ月目に含量の規格不適合が [] ロット中 [] ロットで認められ、 [] カ月目には [] ロットとも [] の項目で規格不適合となった。申請者は、 [] つの加速試験結果の相違は [] の違いに起因するものではなく、加速試験で設定した [] と [] の [] が近いため、加速試験で設定した [] を [] として [] の [] が [] ことに起因すると考察している。

以上より、原薬のリテスト期間は、長期保存試験のデータに基づき、二重のポリエチレン袋（シリカゲル入り外袋）に入れて、光を避ける適切な容器（金属缶）により 2～8℃で保存するとき、 [] カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 枚中に原薬 7.7mg を含有する徐放性の脳内留置用剤である。製剤には、ポリフェプロサン 20 が新添加剤として含まれる。

原薬は、脂溶性で血液-脳関門の通過が良好であり、脳腫瘍には注射剤が使用されていたが、有効性及び安全性の更なる向上を期待して、高濃度のカルムスチンが脳腫瘍部位に長期間曝露されることを目指した脳内留置用製剤の基剤（ポリマー）開発が行われた。その結果、1,3-ビス(4-カルボキシフェノキシ)プロパンとセバシン酸をモル比 1:4 でランダム共重合させたポリフェプロサン 20 が見出された。その後の検討により、ポリフェプロサン 20 を使用することで、徐放性かつ脳腫瘍部への局所投与が可能な製剤が開発された。

また、滅菌条件を検討した結果、原薬の融点及びポリフェプロサン 20 の熱安定性から製剤を加熱滅菌することは不可能と考えられること、並びにエチレンオキサイドによる滅菌は、エチレンオキサイドの残留による毒性の可能性があることから、製剤の滅菌方法として、 γ 線照射を選択した。 ^{60}Co 線源を用いて、 [] の [] に基づき、無菌性保証レベル 10^{-6} を達成するための照射線量を決定した。

2) 製造方法

製剤は、① [] 及び [] 工程、② [] 及び [] 工程、並びに③ [] [] 工程により製造され、 [] も重要工程とされている。なお、 [] の工程にも各々工程管理項目と工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、IR）、分子量（HPLC）、純度試験（溶状、類縁物質 1（1,3-ビス(2-クロロエチル)尿素（HPLC））、類縁物質 2（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（GC））、類縁物質 3（2-クロロエチルアミン（HPLC））、総類縁物質及び分解生成物（ [] （GC））、エンドトキシン、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、放出性（HPLC）、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、無菌性については、以下の設定を踏まえ、ドジメトリックリリース（照射線量及び製造記録等の照査）により保証されている。

- γ 線照射前の検体の微生物限度試験を行うことにより、照射量の妥当性を確認する（微生物限度： [] 個の平均値が [] CFU/個以下で、個々が [] CFU/個以下）。
- [] ～ [] kGy の γ 線を照射する。
- 「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改定について」（平成 23 年 4 月 20 日付、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）（以下、「事務連絡」）で示された基準又はこれと同等以上の海外の基準に従って滅菌に関するバリデーションを実施する。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。なお、原薬が光に不安定であること及び製剤の包装形態において、輸送時及び保管時は適切に遮光することから、XXXXXXXXXX試験は実施していない。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産：5ロット	-20±5℃	—	二重のアルミラミネート袋	48カ月

以上より、製剤の有効期間は、長期保存試験のデータに基づき、二重のアルミラミネート袋に包装し、-25~-15℃で保存するとき、48カ月と設定された。

使用時の安定性に関する検討として、製剤を-20℃の保存状態から20~22℃に移し、6時間放置後、再度-20℃で18時間保存する計24時間を1サイクルとし、これを3回繰り返した後に、さらに-20℃で30日間保存した際に、製剤が安定であることを確認している。また、輸送時の安定性に関する検討として、製剤を約-80℃（ドライアイス同梱）で3又は5日間保存後、-20℃で2日間保存する計5又は7日間を1サイクルとし、これを4回繰り返した後に、さらに-20℃で1カ月保存した際に、製剤が安定であることを確認している。

現在、承認予定の包装に用いられている二重アルミラミネート袋のうち、内袋の仕様を以下のように変更することを計画していることから、内袋変更後の包装形態で長期保存試験を実施中であり、XXXXカ月まで安定であることを確認している。内袋変更後の包装形態での長期保存試験は48カ月まで継続予定である。

内袋の仕様の変更内容

	変更前	変更後
材質	(1) 低密度ポリエチレン： XXXX g/m ² 、厚さ XXXX μm (2) アルミニウム： XXXX g/m ² 、厚さ XXXX μm (3) 低密度ポリエチレン： XXXX g/m ² 、厚さ XXXX μm (4) セロファン： XXXX g/m ² 、厚さ XXXX μm	(1) 低密度ポリエチレン： XXXX g/m ² 、厚さ XXXX μm (2) アルミニウム： XXXX g/m ² 、厚さ XXXX μm (3) ポリエチレンテレフタレート： XXXX g/m ² 、厚さ XXXX μm

注：製剤と接触する層から外側の順序に記載

<審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 無菌性（ドジメトリックリリース）について

製剤の無菌性は、ドジメトリックリリースにて保証することとされている（「<提出された資料の概略> (2) 3) 製剤の管理」の項参照）。

機構は、事務連絡に基づく製剤の無菌性を保証するための管理方法について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

製剤の無菌性を保証するために以下のように対応しており、無菌性保証水準（SAL）10⁻⁶を達成することを目的としたドジメトリックリリースによる恒常的な無菌性は十分に担保可能であると判断した。

- XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX の手順に従ったバリデーションの結果に基づく滅菌線量の設定。
- 設定した照射線量に従って照射が行われたことを実証する記録の作成及び管理。
- 滅菌対象物のバイオーバーデンの調査として、製造する全ロットの工程管理において微生物限度試験を実施。
- 滅菌対象物の形態はバリデーションの結果に基づき設定し、文書として規定。
- 照射前後の保管場所を分離した、物理的に混在しない設備構造での保管管理。

- 照射後の滅菌対象物の品名、載荷形態、数量、照射日及び吸収線量を管理し、照射前及び照射後の滅菌対象物については追跡が可能となるように、各々独自の番号を付与。
- 照射後の滅菌対象物には、保管管理上の最小包装形態である ■ 個入りの箱毎に、既定の位置に照射済みであることを示すラベルを貼付。
- 線量測定システムは、日本の国家標準への追跡可能性が確保されたものを使用。
- 照射滅菌委託者と受託者との間で以下の取り決めを文書にて規定。
 - ✓ 輸送中の無菌性保持のために、包装形態及び積載形態について規定し、輸送中に二重アルミラミネート袋に物理的負荷がかかっていることを確認。
 - ✓ 委託先より発行される照射済品であることを証明する書類の書式を規定。
 - ✓ 照射滅菌された個々のロットについての情報を受託者より提供することを規定。
- 定期的な滅菌線量監査を実施。

機構は、上記の回答を踏まえ、製剤の無菌性をドジメトリックリリースにより保証することは妥当であると判断した。なお、出荷時の無菌性の適否の判断には用いないものの「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付、医薬審発第 568 号）で求められているとおり、無菌性を管理する試験方法及び規格についても設定するよう指示し、申請者は日局無菌試験（直接法）を設定した。

（2）原薬の加速試験について

申請者は、異なる包装形態により実施した原薬の加速試験（「＜提出された資料の概略＞（1）4）原薬の安定性」の項参照）において、■ の試験結果に相違が認められた理由について、加速試験の ■ と ■ が近いため、■ を ■ として ■ の ■ が ■ ことに起因するものであると考察している。

機構は、承認予定の包装形態では、■ カ月時点で明確な品質の変化が認められておらず、■ の加速試験結果の相違は包装形態の違いに起因する可能性もあると考えられることから、承認予定の包装形態における ■ カ月の加速試験を実施するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（3）新添加剤について

製剤には、脳内投与において使用前例のない新添加剤であるポリフェプロサン 20 が賦形剤（徐放性の機能付与）の目的で使用されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ポリフェプロサン 20 の規格及び試験方法については、日局等を参考に再設定するよう申請者に指示し、適切に修正されたことを確認した。また、安定性については、提出された資料から、ポリフェプロサン 20 の有効期間は ■ °C で保存するとき ■ カ月と設定された。

2) 安全性について

機構は、提出された資料から、今回の使用量において全身的な安全性上の問題点が起きる可能性は極めて低いものと判断した。また、脳内のポリフェプロサン 20 の留置部位において物理的刺激に起因すると考えられる炎症反応等が生じる可能性が示唆されているが、限局的なものであり、製剤の治療効果を妨げるようなものではないと判断した。

以上の検討より、機構は本製剤における本添加剤の使用において、特段の問題はないものと判断した。

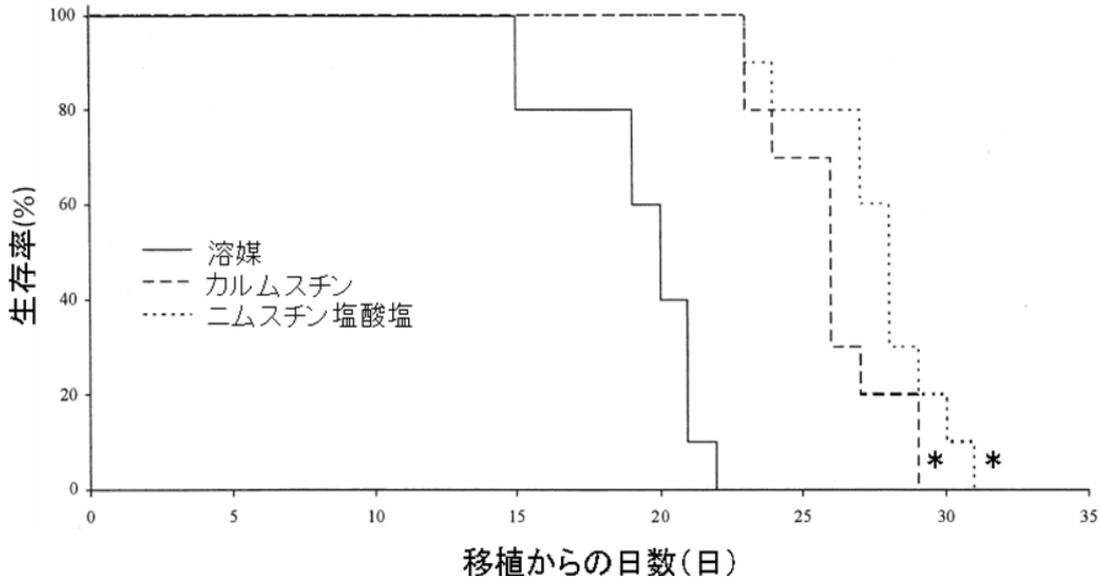
3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験 (報告書P090838)

ヒト神経膠芽腫由来U-87MG細胞株を頭蓋内移植した胸腺欠損マウス (ヌードマウス) を用いて、カルムスチンの延命効果が検討された。移植1、5及び10日後にカルムスチン10mg/kg、ニムスチン塩酸塩 (陽性対照) 又は溶媒 (陰性対照) が尾静脈内投与された。カルムスチン群及びニムスチン塩酸塩群で、溶媒群と比較して統計学的に有意な生存期間の延長が示された (下図)。なお、カルムスチン群とニムスチン塩酸塩群との間に統計学的な差異は認められなかった。



カルムスチンの延命効果 (Kaplan-Meier 曲線)
n=10、* : 溶媒 (陰性対照) 群に対して p<0.001 (Log-rank 検定)

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用 (報告書P090835)

雄性ラット (各群6例) にカルムスチン3.33、6.65及び13.3mg/kgが単回静脈内投与され、投与24時間後まで、一般症状及び行動に及ぼす影響がIrwinの変法により検討された。いずれの投与群でも生物学的に意義のある所見は認められなかった。

2) 心血管系に対する作用

①hERG電流に対する作用 (報告書P090837)

ヒトether-a-go-go関連遺伝子 (hERG) を導入したヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、カルムスチン0.2、2及び20µmol/Lのカリウムイオン電流に及ぼす影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。hERG電流は、カルムスチン20µmol/L処理時のみ、溶媒 (対照) 群と比較して統計学的に有意に阻害された。

申請者は、阻害率は $8.2 \pm 4.1\%$ (平均値±標準偏差) であり、軽微な変化と考える、と説明している。

②血圧、心拍数及び心電図に対する作用 (報告書P090836)

雄性イヌ (計4例) にカルムスチン0.5、1及び2mg/kgが6日間間隔のクロスオーバー法で静脈内投与され、投与24時間後まで、血圧、心拍数並びに心電図 (PQ間隔、QRS群持続時間、QT間隔及びQTc) に及ぼす影響が検討された。溶媒 (対照) 群を含むすべての群で、投与1時間後まで、投与前と比べ血圧の低下、心拍数の増加、並びにPQ及びQT間隔の短縮が認め

られた。

申請者は、血圧及び心拍数の変化については、溶媒群でも同様の傾向が認められたこと、並びに用量依存性が認められないことから、溶媒に含まれるエタノールの血管拡張作用によるものと考え、と説明している。また、心電図の変化については、程度は軽微であり、溶媒群でも同程度の変化が認められていることから、カルムスチンによるものではないと考える、と説明している。

3) 呼吸系に対する作用 (報告書P090836)

雄性イヌ (計4例) にカルムスチン0.5、1及び2mg/kgが6日間間隔のクロスオーバー法で静脈内投与され、投与24時間後まで、呼吸数、1回換気量及び分時換気量に及ぼす影響が全身Plethysmograph法により検討された。溶媒 (対照) 群を含むすべての群で投与直後から1時間後まで、投与前と比べ呼吸数及び分時換気量の増加、並びに1回換気量の減少が認められた。

申請者は、当該変化について、試験施設での背景データとの比較から、異常な呼吸状態を示すものではなく、また、溶媒群でも同程度の変化が認められていることから、カルムスチンによる影響ではないと考える、と説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、悪性神経膠腫に対するカルムスチンの有効性は期待できると判断した。

カルムスチンの作用機序について

申請者は、カルムスチンの作用機序について、以下のように説明している。

カルムスチンは、生体内で2-クロロエチルジアズニウムイオンに変換され、DNA鎖をアルキル化し、鎖内架橋を形成することで、核酸 (DNA 及び RNA) の合成を阻害すると考えられている (Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 11th edition, Cancer Res 1984; 44: 3763-7, Biochem Pharmacol 1979; 28: 511-7)。また、カルムスチン処理による、以下に示す知見が得られていることから、カルムスチンは核酸合成阻害により細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導し、悪性神経膠腫に対して、腫瘍増殖抑制作用を示すと考える。

- U-87MG 細胞株において、カルムスチン処理 24 時間後に S 期、その後は G2/M 期の細胞の割合が増加し、また、p53 及び p21 タンパクの発現量の増加が認められた (Int J Cancer 2005; 116: 187-92)。
- ヒト髄芽腫由来 D341MED 細胞株において、チェックポイントキナーゼ 1 (Chk1) のリン酸化が認められた (Mol Pharmacol 2009; 75: 1356-63)。
- U-87MG 細胞株及びヒト神経膠腫由来 U-138MG 細胞株に対して、アポトーシスを誘導した (Cancer Res 2007; 67: 11886-95)。
- ヒト神経膠芽腫由来 NS044 細胞株及び NS090 細胞株において、抗アポトーシスタンパクである Bcl-xL 及び Bcl-2 の発現量が減少した (J Neuro-oncol 2004; 68: 233-41)。

機構は、申請者の説明を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

非臨床の薬物動態 (以下、「PK」) に関する評価資料として、ヒト生体試料を用いたカルムスチンの代謝試験成績、ラットを用いたカルムスチンの乳汁中排泄試験成績、並びにラット及びウサギを用いたポリマーのPKに関する試験成績が提出された。また、参考資料として、Guilford Pharmaceuticals Inc.による米国でのカルムスチン3.85% (1枚あたり7.7mg) 含

有ウェハー製剤（以下、「本剤」）の承認申請（1996年9月承認）時に提出された公表論文、並びにPubMed（<http://pubmed.gov>）において「carmustine」、「sebacic acid」及び「1,3-bis-(p-carboxyphenoxy)propane」に関するキーワードで検索された報告の中から、カルムスチンの非臨床のPKデータを申請者が確認し、選定した下記の公表論文が提出された。

- カルムスチンのPK（吸収：6報、分布：6報、代謝：9報、排泄：3報、薬物動態学的相互作用：5報、計20報）
吸収：Tumori 1984; 70: 491-8、J Pharm Sci 1966; 55: 492-7、Clin Pharmacol Ther 1967; 8: 566-77、J Control Release 1996; 42: 83-92、Pharm Res 1996; 13: 671-82、J Neurosurg 1992; 76: 640-7
分布：Clin Pharmacol Ther 1967; 8: 566-77、Cancer Chemother Rep 1964; 42: 9-12、Biomaterials 1994; 15: 681-8、J Pharm Sci 1966; 55: 492-7、J Neurosurg 1992; 76: 640-7、Cancer Invest 2009; 27: 901-8
代謝：J Neurosurg 1992; 76: 640-7、Biomaterials 1994; 15: 681-8、J Med Chem 1981; 24: 761-3、Arch Biochem Biophys 1993; 307: 369-78、Cancer Res 1989; 49: 2621-5、Drug Metab Dispos 1983; 11: 175-6、Cancer Res 1975; 35: 296-301、Chem Res Toxicol 1993; 6: 376-83、J Med Chem 1979; 22: 1193-8
排泄：Clin Pharmacol Ther 1967; 8: 566-77、Biomaterials 1994; 15: 681-8、Chem Res Toxicol 1993; 6: 376-83
薬物動態学的相互作用：Arch Biochem Biophys 1993; 307: 369-78、Cancer Chemther Pharmacol 1990; 25: 227-35、Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1982; 36: 439-48、AAPS PharmSci 1999; 1: 58-65、Toxicol Lett 2004; 147: 219-28
- ポリマーのPK（計5報）
J Control Release 1996; 42: 83-92、Pharm Res 1996; 13: 683-91、Biomaterials 1994; 15: 681-8、Biomaterials 1995; 16: 1069-72、Clin Pharmacokinet 2002; 41: 403-19

申請者は、上記の評価資料及び参考資料の内容を基に、以下の旨を説明している。

(1) カルムスチンのPK

1) 吸収

①単回投与

雄性ラットにカルムスチン20mg/kgを単回静脈内投与したとき、血漿中カルムスチン濃度は二相性に消失した。平均体重が171g及び226gのラットにおいて、 $t_{1/2\alpha}$ はそれぞれ3及び1分、 $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ17及び18分、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ217及び209 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ であった。

雌性イヌにカルムスチン10mg/kgを単回静脈内投与したとき、血漿中カルムスチン濃度の $t_{1/2}$ は15分未満と推測された。

雌性サルに ^{14}C 標識したカルムスチン10mg/kgを単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度は速やかに低下した後、2～3時間程度かけて上昇し、その後、21～27時間の $t_{1/2}$ で消失した。

分娩後13日のラットに、 ^{14}C 標識したカルムスチン6.65mg/kgを単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度は初回測定時点である投与後15分に C_{max} を示した後、経時的に低下した。血漿中放射能濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ3.5 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ 及び11.7 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

以上から、申請者は以下のように説明している。

カルムスチンをラット及びイヌに静脈内投与したとき、血漿中からのカルムスチンの消失は速やかであると考えられた。一方、サルにおいて血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ が長く、消失が緩徐であった点については、カルムスチンが組織中に移行した後、カルムスチン又はその代謝物が血中へ徐々に放出される可能性が推察されるが、明確な機序は不明である。なお、動物におけるカルムスチンのPKの線形性について、考察可能な知見は報告されていない。

い。

②脳内留置

脳内留置時におけるカルムスチンのPKについて、以下の知見が得られている。

分子量 100~200 kDaの4種類のポリマー（カルムスチン3.85%含有）を雄性ラットの脳内に留置したとき、脳内へのカルムスチンの放出速度はポリマーの分子量にかかわらず同程度であり、留置後24時間及び5日までにそれぞれ投与したカルムスチンの約50%及び90%以上が脳内へ放出された（機構注：本剤で使用されているポリマーの分子量は 100~200 kDaである）。

³H標識したカルムスチン20%含有ポリマー（半径：1.5mm）を雄性ラットの脳内に留置したとき、ポリマーの組織接触面での放射能濃度は、留置後1日で1.9mmol eq./L、留置後3~14日で0.73~0.94mmol eq./Lであり、これらの放射能濃度は、ヒト悪性神経膠腫細胞株U-251及びSF-126に対して細胞傷害作用を示すことが報告されているカルムスチン濃度（14~15µmol/L）（Cancer Res 1990; 50: 2769-72）より高値を示した。また、留置後1~14日において、ポリマーの中心から4.8~5.8mmの範囲で他の脳部位よりも高い放射能が検出された。

³H標識したカルムスチン2.5、5又は10%含有ポリマーを雄性ウサギの脳内に留置したとき、脳内の平均放射能濃度は、留置後3日では1.9~2.9mmol eq./L、留置後7~21日では5.3~7.7mmol eq./Lであった。また、³H標識したカルムスチン1000µgを脳定位に直接注入したときに比べて、カルムスチン10%（1200µg）含有ポリマーを留置した場合に、放射能の脳内曝露はより長期間維持された。なお、カルムスチン10%含有ポリマーでは、脳内留置後3日の脳組織において、ポリマーから放出された放射能の46%がエタノール不溶性画分から検出され、カルムスチン由来成分が組織に結合していることが示唆された。

以上から、申請者は以下のように説明している。

- カルムスチン含有ポリマーを動物の脳内に留置したとき、カルムスチンはポリマーから脳内へ放出・浸透すると考えられる。
- カルムスチンをポリマーに含有させて脳内留置することで、一定期間、留置部位近傍ではカルムスチン濃度が維持されると考えられる。

2) 分布

①組織分布

雄性マウスに¹⁴C標識したカルムスチン10mg/kgを単回腹腔内投与したとき、組織中放射能量は、投与後1時間では小腸（内容物を含む、投与放射能の13%）、肝臓（同8.0%）、大腸（内容物を含む、同2.4%）、腎臓（同2.1%）及び膀胱（同1.4%）で高く、投与後24時間では大腸（同1.4%）及び肝臓（同1.3%）を除いて、0.7%以下に低下した。

マウス（機構注：雌雄は不明）に¹⁴C標識したカルムスチン20mg/kgを単回腹腔内投与したとき、腎臓、肝臓、肺、脾臓、心臓及び脳の放射能濃度は投与後6時間までに速やかに低下した。投与後48時間における各組織中放射能濃度は、血液中と同程度であった。

雌性サルに¹⁴C標識したカルムスチン10mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後192時間における組織中放射能濃度は、脾臓、肝臓及び卵巣で他の組織に比べて高値を示した。

以上から、申請者は以下のように説明している。

マウスでは、組織中放射能濃度は、消化管（内容物を含む）、肝臓、腎臓等で高値を示したが、いずれの組織においても経時的に低下した。また、サルにおいて投与後192時間に認められた組織中放射能量は、最大でも投与放射能の1.2%（肝臓）であり、カルムスチン及びその代謝物の組織への残留性は低いと推察された。

¹⁴C標識したカルムスチン1.6%含有ポリマーを雌雄ラットの脳内に留置したとき、留置後7日における組織中放射能量は、脳、肝臓、脂肪及び血漿でそれぞれ投与放射能の0.97、0.48、0.17及び0.06%であった。

雌性イヌにカルムスチン10mg/kgを静脈内投与し、その後20mg/kg/hで持続投与したとき、血漿中カルムスチン濃度が一定となった後は、脳脊髄液中のカルムスチン濃度は血漿中の約48%の濃度で一定に推移した。持続投与終了後、血漿中濃度の低下とともに、脳脊髄液中濃度も低下した。

雌性イヌに¹⁴C標識したカルムスチン10mg/kgを単回静脈内投与したとき、脳脊髄液中の放射能濃度は、投与後1分で血漿中濃度の18%に達し、投与後15分以降は血漿中濃度と同程度で推移した。

雌性サルに¹⁴C標識したカルムスチン10mg/kgを単回静脈内投与したとき、脳脊髄液中の放射能濃度は、投与後15分で血漿中濃度の73%に達し、以降は血漿中濃度と同程度で推移した。

以上の結果及びマウスを用いた組織分布試験において放射能の脳への移行が認められたことから、申請者は、カルムスチン及びその代謝物は、血液-脳関門及び血液-脳脊髄液関門を通過する、と説明している。

②血漿タンパク結合性

カルムスチン (93.6 μ mol/L) をヒト血漿と0°Cでインキュベートしたとき、血漿タンパク結合率は約80%であった。

③胎盤透過性及び胎児移行性

カルムスチンの胎盤透過性及び胎児移行性は検討されていないが、胚・胎児発生に関する毒性試験において、胎児毒性及び催奇形性が報告されていること（「(iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）から、カルムスチンは胎盤を通過する可能性がある旨を添付文書にて注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

3) 代謝

①*in vivo*

³H標識したカルムスチン含有ポリマーを雄性ウサギの脳内に留置したとき、留置後3日において、ポリマーから放出された脳内放射能の26%がカルムスチン（未変化体）であり、24%が極性化合物であった。

¹⁴C標識したカルムスチン含有ポリマーを雌雄ラットの脳内に留置したとき、留置後7日までの呼気中に¹⁴CO₂が認められた。

雄性ラットにカルムスチンを単回腹腔内投与したとき、投与後4時間までの胆汁中にS-[N-(2-クロロエチル)-カルバモイル] グルタチオン（以下、「SCG」）が認められた。

悪性腫瘍患者を対象に、¹⁴C標識したカルムスチンを単回経口投与又は静脈内投与したとき、投与後24時間以上経過した時点において、いずれの投与経路においても呼気中に¹⁴CO₂が認められた。

②*in vitro*

グルタチオン（以下、「GSH」）を添加したラット肝サイトソール、及び還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（以下、「NADPH」）を添加したラット肝ミクロソームとカルムスチンをインキュベートしたとき、脱ニトロソ化反応が認められ、生成する代謝物はそれぞれ1-クロロエチル-3-エチルグルタチオニルウレア及び1,3-ビス(2-クロロエチル)ウレア（以下、「BCU」）と推定された。肝サイトソールでの反応にはグルタチオンS-転移酵素が、また、肝ミクロソームでの反応にはCYP2B1が関与することが示唆された。

¹⁴C標識したカルムスチン2mmol/Lを、未処理又は加熱処理したヒト肝ミクロソーム及びサイトソールとそれぞれインキュベートしたとき、下記の結果が得られた。なお、肝ミクロソームの検討はNADPH又はGSH存在下で、また、肝サイトソールの検討はGSH存在下でそれぞれ実施された。

- 主に4つの放射能成分が認められ、うち3つは、未変化体、BCU及びSCGと推定された。残る1つは、構造不明であった。
- 未変化体は、いずれの条件においても同程度の速度で消失した。
- BCUは、NADPH存在下の未処理ミクロソームでのみ、経時的にわずかに増加した。
- SCGは、GSH存在下のミクロソーム及びサイトソールにおいて、未処理及び加熱処理で同程度生成した。
- NADPH存在下の未処理ミクロソームにおいて、反応系に残存する放射エネルギーが反応前値の60%まで減少したことから、カルムスチンがCO₂まで代謝されたことが示唆された。

以上から、申請者は以下のように説明している。

カルムスチンはヒトにおいて、①化学的に2-クロロエチルイソシアネートと活性代謝物2-クロロエチルジアゾニウムイオンに変換された後、2-クロロエチルイソシアネートが主に非酵素的にSCGに代謝される、②NADPH依存的なミクロソーム代謝による脱ニトロソ化反応によってBCUに代謝される、及び③NADPH依存的なミクロソーム代謝によってCO₂に代謝される、と推察された。BCUへの代謝にはラットと同様にCYP分子種が関与している可能性が考えられる。なお、本試験系においては、カルムスチンは主に非酵素的な反応により代謝され、酵素反応の代謝への寄与は小さいと考えられた。

4) 排泄

①尿中、糞中及び呼気中排泄

雄性マウスに¹⁴C標識したカルムスチン10mg/kgを単回腹腔内投与したとき、各個体の投与後24時間までの尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は、それぞれ75～82%及び1.4～2.0%であった。また、各個体の投与後24時間までの呼気中排泄率（¹⁴CO₂として、以下同様）は7.0及び10%であった。

雌性サルに¹⁴C標識したカルムスチン10mg/kgを単回静脈内投与したとき、各個体の投与後48時間までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ63～71%及び0.5～1.2%であった。また、各個体の投与後5時間までの呼気中排泄率は2%以下であった。

¹⁴C標識したカルムスチン1.6%含有ポリマーを雌雄ラットの脳内に留置したとき、留置後7日までの尿中、糞中及び呼気中排泄率の平均値は、それぞれ62、4.7及び4.7%であった。なお、留置後7日に回収されたポリマーには、投与放射能の3.4%が残存した。

¹⁴C標識したカルムスチン1.6%含有ポリマーを雌雄ウサギの脳内に留置したとき、留置後7日までの尿中及び糞中排泄率の平均値は、それぞれ57及び1.9%であった。なお、留置後7日に回収されたポリマー中には、投与放射能の12%が残存した。

②胆汁中排泄

雄性ラットにカルムスチン24mg/kgを単回腹腔内投与したとき、投与後4時間までの胆汁中に、投与量の3.9%がSCGとして排泄された。

以上から、申請者は、カルムスチン及びその代謝物の主な排泄経路は尿中排泄であり、また、代謝物は尿中、糞中及び胆汁中に加えて、CO₂として呼気中からも排泄される、と説明している。

③乳汁中排泄

分娩後13日のラットに、¹⁴C標識したカルムスチン6.65mg/kgを単回静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後15分にC_{max}を示した後、経時的に低下した。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、放射能濃度のC_{max}比及びAUC_{0-t}比（乳汁中/血漿中）はそれぞれ2.21及び1.28であった。

以上から、申請者は、カルムスチン及びその代謝物は乳汁中へ移行する、と説明している。

5) 薬物動態学的相互作用

雄性ラットにカルムスチン 20mg/kg を単回腹腔内投与したとき、投与後 14 日における肝ミクロソーム中の CYP 含量及びエチルモルフィン *N*-脱メチル化酵素活性 (CYP3A 活性) は、対照群と比較してそれぞれ 18 及び 36%低下した。

雄性マウスにカルムスチン 30mg/kg を単回腹腔内投与したとき、投与後 21 日における肝ミクロソーム中の CYP 含量、総エチルモルフィン代謝活性及びエチルモルフィン *N*-脱メチル化酵素活性は、対照群と比較してそれぞれ 16、53 及び 15%低下し、ベンゾ (α) ピレン水酸化酵素活性 (CYP1A 活性) は 68%上昇した。

カルムスチンは、シクロホスファミドのカルボキシエチルホスファミドマスタードへの代謝に関与するヒトアルデヒド脱水素酵素 1 を阻害し、 K_i 値は $1.95\mu\text{mol/L}$ であった。

以上から、申請者は、カルムスチンのヒト CYP 分子種に対する阻害作用及び誘導作用に関する知見は報告されていないが、マウス及びラットでの報告を踏まえると、カルムスチンが CYP 活性に影響を及ぼす可能性は否定できない、と説明している。

(2) ポリマーのPK

1) ポリマーの崩壊

分子量 100~200 kDaの3種類のポリマー (カルムスチン無含有) をリン酸緩衝生理食塩液 (以下、「PBS」) (pH7.4) 中、37°Cでインキュベート (*in vitro*)、又は分子量 100~200 kDaの4種類のポリマー (カルムスチン3.85%含有) を雄性ラットの脳内に留置 (*in vivo*) したとき、ポリマーの分子量の減少速度は使用したポリマーの初期分子量にかかわらず同程度であったが、*in vitro*に比べて*in vivo*でやや遅かった。また、*in vitro*での検討において、ポリマーからの溶出はセバシン酸 (以下、「SA」) の方が1,3-ビス (4-カルボキシフェノキシ) プロパン (以下、「CPP」) より速く、試験開始後7日までの溶出率はSA及びCPPでそれぞれ80及び5%であった。

カルムスチン1.6%含有ポリマーを、PBS (pH7.4) 中、37°Cでインキュベート (*in vitro*)、又はラットの脳内に留置 (*in vivo*) したとき、走査型電子顕微鏡下では、ポリマーに生じた孔が経時的に増加するとともに、マイクロスフェア形状の減少が観察された。*in vivo*では、マイクロスフェア形状は留置後5日までに認められなくなった。

以上から、申請者は、ポリマーは、*in vitro*に比べて崩壊が遅い可能性は示唆されるものの、*in vivo*においても崩壊すると考えられた、と説明している。

2) SAのPK

^{14}C 標識したSAを用いて合成したポリマー (カルムスチン1.6%含有) を雌雄ラットの脳内に留置したとき、留置後7日において、脳、腎臓、肝臓、血漿等の組織中放射能量は1.1%以下であった。また、留置後7日までの放射能の尿中、糞中及び呼気中排泄率は、それぞれ11、1.0及び46%であった。なお、留置後7日に回収されたポリマーには、投与放射能の8.3%が残存した。

^{14}C 標識したSAを用いて合成したポリマー (カルムスチン1.6%含有) を雌雄ウサギの脳内に留置したとき、留置後7日において、組織中放射能量は、脳で1.8%、腎臓、肝臓、脂肪及び血漿では1.0%以下であった。また、留置後7日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ9.3及び1.2%であった。なお、留置後7日に回収されたポリマーには、投与放射能の14%が残存した。

以上から、申請者は以下のように説明している。

ラットでは投与放射能の46%が呼気中排泄されたこと、及びSAを投与したラットの尿中

にSAのβ酸化代謝物であるアジピン酸及びスベリン酸が認められたとの報告（Eur Rev Med Pharmacol Sci 1999; 3: 119-25）を踏まえると、ラットでは、ポリマーから溶出したSAは全身循環に移行した後、主にβ酸化を介して最終的にCO₂に代謝され呼気中排泄されると考えられる。また、ウサギでは呼気中排泄は検討されていないものの、ラットと同様の消失経路が推察される。

3) CPPのPK

¹⁴C標識したCPPを用いて合成したポリマー（カルムスチン1.6%含有）を雌雄ラットの脳内に留置したとき、留置後7日において、脳、腎臓、肝臓、血漿等の組織中放射能量は0.8%以下であった。また、留置後7日までの放射能の尿中、糞中及び呼気中排泄率は、それぞれ1.3、2.6及び0%であった。なお、留置後7日に回収されたポリマーには、投与放射能の97%が残存した。

¹⁴C標識したCPPを用いて合成したポリマー（カルムスチン1.6%含有）を雌雄ウサギの脳内に留置したとき、留置後21日において、組織中放射能量は、脳で2.2%、腎臓、肝臓、脂肪及び血漿では0.2%以下であった。また、留置後21日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ62及び1.7%であり、放射能は主に尿中排泄された。なお、留置後21日に回収されたポリマー中には、投与放射能の29%が残存した。

以上から、申請者は以下のように説明している。

ポリマー留置後7日まで検討を行ったラットでは放射能の尿糞中排泄率は4%未満であったが、留置後21日までの検討を行ったウサギでは当該排泄率は60%超であったことから、消失速度はSAに比べて遅いものの、CPPも体内から消失することが示唆された。なお、現時点で、CPPの代謝に関する知見はない。

<審査の概略>

本申請においては、ヒト生体試料を用いたカルムスチンの代謝試験成績、ラットを用いたカルムスチンの乳汁中排泄試験成績、並びにラット及びウサギを用いたポリマーのPKに関する試験成績のみが評価資料として提出され、他の検討内容に関する非臨床PK試験成績等は提出されていない。

申請者は、当該理由について、①特に、有効成分であるカルムスチンについては、承認申請に必要な検討結果を含めて多くの公表論文が報告されていること、及び②本剤は米国等において承認されており、米国での本剤の承認申請時に提出された資料に加えて、適切な公表論文を申請者が精査することにより、本剤の非臨床PKの評価は可能であると考えられたことから、新有効成分含有医薬品の承認申請に必要な大部分の非臨床PK試験の実施は省略可能と判断した、と説明している。

機構は、以下のように考える。

本申請において、非臨床PK試験成績の多くは評価資料として提出されていないものの、公表論文を含めて、カルムスチン及びポリマーの吸収、分布、代謝及び排泄に関する知見は概ね得られていると判断した。ただし、カルムスチン及びポリマーの非臨床PKで明確にされていない点（ヒトにおけるカルムスチンの代謝に関与する酵素（CYP分子種）や、ヒトCYP分子種に及ぼす影響を含めて知見が限られているカルムスチンの薬物動態学的相互作用等）については、公表論文等を含めて、今後も情報収集していくことが望ましいと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

カルムスチンは、欧米において長期の使用実績があり、臨床的な安全性について、医学

薬学上公知と考えられることから、カルムスチンの非臨床安全性評価については類縁物質の毒性試験を除き、公表文献を用いて考察がなされている。

(1) 単回投与毒性試験

1) マウス単回静脈内投与毒性試験

雌雄各 1 群 10 例のマウス (CD2F1) にカルムスチン 0 (溶媒対照)、34、40、47、55、64、76 又は 90mg/kg が単回静脈内投与された。LD₅₀ 値は雄 51mg/kg、雌 63mg/kg と判断された。病理組織学的検査では、肝臓における肝細胞の空胞変性・壊死を伴う巨大肝細胞の出現及び過形成結節が認められ、所見の程度は用量依存的であり、一部の個体では門脈域の炎症及び浮腫が認められた。また、主に 64mg/kg 以上の投与群で十二指腸粘膜の変性及び絨毛の短縮、腎臓の尿細管拡張及び尿細管変性、脾臓及びリンパ節におけるリンパ球の減少並びに肋骨骨髓の低形成が認められた。

2) イヌ単回静脈内投与毒性試験

雌雄各 1 群 1 例のイヌ (ビーグル) にカルムスチン 0.5、1、2 又は 4mg/kg が単回静脈内投与された。4mg/kg 群においては、一般状態の悪化、摂餌量の減少、流涎、下痢、運動失調及び体温上昇が認められ、雄動物は投与後 8 日に瀕死のため安楽死が行われた。致死量は 4mg/kg 付近と判断された。なお、2mg/kg 以下の投与量では特記すべき所見は認められなかった。病理組織学的検査では、4mg/kg 群でリンパ組織におけるリンパ球の減少及び壊死、骨髓の低形成並びに免疫抑制に伴うと考えられる細菌感染に関連する所見が認められた。

3) サル単回静脈内投与毒性試験

雌雄各 1 群 1 例のアカゲザルにカルムスチン 1.67、3.3、6.6、13.2 又は 26.4mg/kg が単回静脈内投与された。26.4mg/kg 群の雄動物は投与後 7、8 日に嘔吐、軟便、体重減少が認められ、投与後 8 日に瀕死のため安楽死が行われた。13.2mg/kg 以下の投与群では一般状態に特記すべき所見は認められず、致死量は 26.4mg/kg 付近と判断された。病理組織学的検査では、26.4mg/kg 群でリンパ組織におけるリンパ球の減少及び骨髓の低形成が認められた。骨髓における M/E 比の減少が 6.6mg/kg 以上の投与群で投与後 7 日の剖検時に認められたが、投与後 44 又は 46 日では正常であり、回復性の変化と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

1) イヌ反復静脈内投与毒性試験

雌雄各 1 群 1 例 (1mg/kg のみ雌雄各 2 例) のイヌ (ビーグル) にカルムスチン 0 (溶媒対照)、0.25、0.5、1、2 又は 4mg/kg/日が 5 日間反復静脈内投与され、投与後 5 又は 51 日に剖検が行われた。4mg/kg/日群で摂餌量及び体重の減少、嘔吐、流涎、下痢等の所見が認められ、雄動物は投与後 8 日に瀕死のため安楽死が行われた。血液学的検査では、0.5mg/kg/日以上以上の投与群で白血球数の減少が認められ、一部の個体では好中球比の減少、リンパ球比の増加及び網状赤血球数の減少が認められた。また、1mg/kg/日以上以上の投与群で一部の個体に血小板数の減少が認められた。血液生化学的検査では、2mg/kg/日群の雌及び 4mg/kg/日群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) の増加が認められ、4mg/kg/日群の雄で尿素窒素 (以下、「BUN」) の増加及び血糖 (以下、「GLU」) の減少が認められた。また、1mg/kg/日以上以上の投与群の一部の個体でブロムスルファレイン (以下、「BSP」) 滞留時間及びアルカリホスファターゼの増加が認められた。病理組織学的検査では、1mg/kg/日以上以上の投与群でリンパ組織におけるリンパ球の減少 (2mg/kg/日群を除く)、骨髓の低形成及び骨髓における M/E 比の減少が認められ、4mg/kg/日群で顕著に認められた。肝臓では 2mg/kg/日以上以上の投与群で変性・壊死所見が認められ、肺では 4mg/kg/日群の雄で細菌感染を伴う炎症所見が認められた。無毒性量は 0.25mg/kg/日と判断された。

2) サル静脈内反復投与毒性試験

雌雄各 1 群 1 例のアカゲザルにカルムスチン 0 (溶媒対照)、0.83、1.67、3.3、6.6 又は 13.2mg/kg/日が 5 日間反復静脈内投与され、投与後 5 又は 51 日に剖検が行われた。13.2mg/kg/日群で摂餌量の減少、嘔吐、流涎、下痢等の所見が認められ、雌動物は投与後 7 日に死亡した。6.6mg/kg/日群の雄動物は投与後 13 日より吐血、下痢等の一般状態の悪化が認められ、投与後 15 日に瀕死のため安楽死が行われた。血液学的検査では、3.3mg/kg/日以上投与群で白血球数減少が認められ、6.6mg/kg/日以上投与群で網状赤血球数及び血小板数の減少が認められた。血液生化学的検査では、3.3mg/kg/日以上投与群で AST 及び ALT の増加傾向、6.6mg/kg/日以上投与群で GLU 及び BSP 滞留時間の増加、13.2mg/kg/日群で BUN、Na 及び Mg の増加がそれぞれ一部の個体に認められた。病理組織学的検査では、6.6mg/kg/日以上投与群でリンパ組織におけるリンパ球の減少 (6.6mg/kg/日群では雄のみ)、骨髄の低形成、骨髄における M/E 比の減少等が認められた。無毒性量は 0.83mg/kg/日と判断された。

3) 脳内留置用剤のウサギ 4 週間脳内留置による毒性試験

1 群 15 例の雄ウサギ (NZW) にポリマー又はカルムスチン 3.85%含有脳内留置用剤の脳内留置が行われ、留置後 1、3、5、14 又は 28 日に各 3 例ずつの剖検が行われた。両群とも死亡は認められず、一般状態にも異常は認められなかった。脳の病理組織学的検査では、両群ともに留置部位周囲の脳組織の壊死、出血及び炎症細胞浸潤が留置後 14 日までの剖検時に認められ、壊死の程度はポリマー群よりカルムスチン含有製剤群でやや強く認められた。なお、壊死所見は留置後 28 日剖検時には認められず、回復性が示唆された。

4) 脳内留置用剤のウサギ 40 週間脳内留置による毒性試験

1 群 10 例の雄ウサギ (NZW) に偽手術 (対照) 若しくはポリマー又はカルムスチン 3.85%含有脳内留置用剤の脳内留置が行われ、留置後 4 週 (4 例) 又は 40 週 (6 例) に剖検が行われた。いずれの群においても死亡は認められず、体重等に対照群との差は認められなかった。カルムスチン含有製剤群の一部の個体では耳介反射及び正向反射の異常が認められた。病理組織学的検査では、留置後 4 週時点では偽手術 (対照) を含むいずれの群でも脈絡叢及び留置側の外包の空胞化、並びに脈絡叢のうっ血が一様に認められた。また、ポリマー群及びカルムスチン含有製剤群で留置部位の単核細胞浸潤が認められ、カルムスチン含有製剤群では留置部位の壊死も高頻度に認められた。留置後 40 週時点では留置部位の単核細胞浸潤を除き、大部分の所見が消退し、ポリマーの遺残もカルムスチン含有製剤群の 1 例で認められるのみであった。

5) 脳内留置用剤のウサギ脳内留置におけるトキシコキネティクス試験

18 例の雄ウサギ (NZW) にカルムスチン 3.85%含有脳内留置用剤の脳内留置が行われ、薬物動態が検討された。留置後 1、3 又は 5 日に各 6 例より血液、脳組織及び脳脊髄液を採取し、カルムスチン濃度の測定が行われた。いずれの採取日においても血液、脳組織及び脳脊髄液ともにカルムスチンは検出されなかった。また、脳内のカルムスチン含有製剤中には留置後 1 日で 42%、3 日で 43%、5 日で 14%のカルムスチンが残存していることが確認された。

6) 脳内留置用剤のサル 40 週間脳内留置による毒性試験

9 例の雄カニクイザルにポリマー (4 例) 又はカルムスチン 20%含有脳内留置用剤 (5 例) の脳内留置が行われ、留置後 1、4、13 又は 40 週に各 1 例 (40 週の 20%カルムスチン含有脳内留置用剤群のみ 2 例) の剖検が行われた。いずれの群においても死亡は認められなかったものの、カルムスチン含有製剤群の 1 例で留置後 1 週間にわたり衰弱が認められ、

ポリマー群の 1 例及びカルムスチン含有製剤群の 2 例で手術の影響と考えられる上肢の機能低下が 6~7 日間持続して認められた。体重は両群ともに留置後 1 週目に減少し、その後回復が認められた。摂餌量、血液学的検査値、血液生化学的検査値及び器官重量では、両群間に差は認められなかった。剖検所見では、カルムスチン含有製剤群の留置後 1 週時点で留置部位の炎症及び黄変が認められた。病理組織学的検査では、脳の留置部位の出血性壊死がポリマー群では留置後 1 週まで、カルムスチン含有製剤群では留置後 4 週まで認められた。また、脳炎、髄膜動脈の内膜過形成、髄膜硬化等の所見が認められたものの、両群間に差はないものと判断された。留置部位のポリマーは留置後 13 週には認められなかった。脳以外の組織・器官に対するカルムスチン投与の影響は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞及び精原細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験並びにマウス小核試験が実施された。マウス精原細胞において染色体異常が認められなかったものの、他の試験の結果はすべて陽性であり、カルムスチンが遺伝毒性を有することが示唆された。

(4) がん原性試験

がん原性試験については、カルムスチンが進行がん患者に適用される医薬品であることから、実施されていないものの、マウス及びラットにおいてカルムスチンはがん原性を有することが報告されている (Cancer 1977; 40: 1935-49)。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄投与試験

各群 20 例の雄ラット (SD) にカルムスチン 0 (溶媒対照)、1、4 又は 8mg/kg が交配前 9 週から交配期間終了時まで、週 1 回腹腔内投与され、無処置雌ラットと交配が行われた。4mg/kg/週以上の投与群で投与 2 又は 3 回目以降に振戦や下痢が散見され、8mg/kg/週群では投与の繰り返しとともに一般状態が悪化し、投与 9 週時点で 14/20 例で死亡又は瀕死による安楽死例が認められた。4mg/kg/週以上の投与群で体重の増加抑制又は減少が認められ、摂餌量は対照群に比して低値を示したものの、1mg/kg/週群では対照群との差異は認められなかった。雄の交尾率には影響は認められなかったものの、1mg/kg/週以上の投与群で着床数及び同腹児数の低値、4mg/kg/週以上の投与群では妊娠率及び黄体数の低値、並びに胚吸収率の高値が認められた。これらの雄ラットを 48 日間休薬後に無処置雌ラットと交配させた場合には異常は認められなかった。雄親動物の一般毒性に対する無毒性量は 1mg/kg/週、生殖能及び胚発生に対する無毒性量は 1mg/kg/週未満と判断された。

雌投与試験

各群 25 例の雌ラット (SD) にカルムスチン 0 (溶媒対照)、0.25、0.75 又は 1.5mg/kg が交配前 2 週から交配期間中及び妊娠 20 日まで、連日腹腔内投与され、無処置雄ラットと交配が行われた。各群の半数は妊娠 13 日に剖検して胚発生の観察を行い、残りの半数は分娩させ、出生児の成長及び母体の機能を観察した。0.75mg/kg/日以上以上の投与群で投与期間中の体重増加量及び摂餌量が対照群に比して低値を示した。性周期には異常は認められなかったものの、妊娠 13 日の剖検時点での胚吸収率は 0.75mg/kg/日群 60%、1.5mg/kg/日群 100% であった。1.5mg/kg/日群では妊娠率及び着床数ともに低値を示した。分娩時において、対照群の 3 例及び 0.25mg/kg/日群の 1 例が分娩中に死亡し、0.25 及び 0.75mg/kg/日群の各 1 例で分娩の遅延が認められた。生存児を出産した母動物数は 0.75mg/kg/日群で低値を示し、1.5mg/kg/日群では分娩動物は認められず、吸収胚の状態であった。なお、出生児の性比及び体重には異常は認められなかった。母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は 0.25mg/kg/日、胚発生に対する無毒性量についても 0.25mg/kg/日と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験

各群 30 例の雌ラット (SD) にカルムスチン 0 (溶媒対照) 又は 1.5mg/kg/日が妊娠 6~15 日に腹腔内投与された。また、各群 15 例の雌ラット (SD) にカルムスチン 1、2 又は 4mg/kg/日が妊娠 6~9 日、9~12 日又は 12~15 日に腹腔内投与された。体重増加量の低値が 1.5mg/kg/日群及び 2mg/kg/日以上全ての投与群に認められ、2mg/kg/日以上投与群では投与期間中の体重減少も認められた。投与期間中の摂餌量は 1mg/kg/日の妊娠 9~12 及び 12~15 日群を除き、低値が認められた。胎児体重の低値が 1mg/kg/日の妊娠 9~12 日群を除くすべての投与群で認められ、2mg/kg/日以上妊娠 6~9 日の投与群で吸収胚数の高値及び同腹児数の低値が認められた。催奇形性所見として、脳ヘルニア、異所性心、臍ヘルニア、小/無顎症、水頭症、小/無眼球症、骨格の癒合所見等が認められ、奇形発現用量は 1mg/kg/日付近、臨界期は妊娠 6~9 日と推定された。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/日未満と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

各群 15 例の雌ウサギ (Dutch-Belted) にカルムスチン 0 (溶媒対照)、0.5、1、2 又は 4mg/kg/日が妊娠 6~18 日に静脈内投与された。4mg/kg/日群の母動物で体重減少が認められ、妊娠末期の死亡又は瀕死安楽死例は 3/15 例、流産は 5/15 例に認められた。4mg/kg/日群のその他の母動物では、受胎しなかった個体及び妊娠初期の胚吸収が認められ、生存胎児が得られた母動物は 1 例のみであり、胎児では 2 例で腎盂の拡張が認められた。2mg/kg/日以下の投与群の母動物には異常は認められなかったものの、2mg/kg/日群の胎児では水頭症、肋骨及び胸骨の癒着等の催奇形性所見が認められた。また、胎児ではすべてのカルムスチン群で体重の低値、及び過剰腰肋、胸骨の過剰化骨等の骨格変異所見が認められた。母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は 2mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は 0.5mg/kg/日未満と判断された。

4) ラット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

各群 20 例の雌ラット (SD) にカルムスチン 0 (溶媒対照)、0.25、0.75 又は 1.5mg/kg/日が妊娠 15 日から分娩後 21 日まで腹腔内投与された。1.5mg/kg/日群で妊娠期間の若干の延長が認められたものの、難産、分娩時間の延長等はいずれの投与群でも認められなかった。新生児の生後 4 日までの体重及び離乳までの生存率に対照群との差はなかったが、生後 21 日の体重は 0.75mg/kg/日以上投与群で低値が認められた。1.5mg/kg/日群の母動物では体重増加量が授乳 2 週に一過性の低値を示した。母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は 0.75mg/kg/日、胎児及び出生児に対する無毒性量は 0.25mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

6 例の雌ウサギ (NZW) に 3.85%カルムスチン含有脳内留置用製剤 1×1×10mm 片が傍脊椎筋の左右それぞれ 4 カ所に留置され、留置後 7 日に剖検が行われた。剖検時の肉眼所見として、肉芽組織による被包化が認められ、病理組織学的検査では、筋線維の変性及び壊死、炎症細胞浸潤、線維化、筋線維再生等の所見が認められた。なお、ロット間における局所刺激性の差はないものと判断された。

(7) その他の毒性試験

1) カルムスチンの類縁物質の毒性試験

各群 5 例の雄ラット (SD) にカルムスチンの類縁物質である 1,3-ビス (2-クロロエチル) 尿素 (以下、「BCU」) 及び 2-クロロエチルアミン塩酸塩が単回腹腔内投与された。なお、対照としてカルムスチン及び溶媒投与群も設定された。投与量はカルムスチンについては、臨床投与量の約 ■ 倍に相当する 10mg/kg、BCU 及び 2-クロロエチルアミン塩酸塩について

は規格限度値の ■ 倍量に相当する 0.2mg/kg 及び 0.02mg/kg (2-クロロエチルアミン換算)であった。BCU 及び 2-クロロエチルアミン塩酸塩ともに特段の所見は認められず、規格上限値における安全性は担保されているものと判断された。

<審査の概略>

提出された資料からは、カルムスチンが全身投与された際には骨髄毒性、免疫毒性、消化管毒性、肝毒性等が認められる一方、脳内の局所に留置した場合には、留置部位の炎症や壊死性所見が発現する可能性は有するものの、全身へのカルムスチンの移行は極めて少ないことが示唆されている（「<提出された資料の概略> (2) 5 脳内留置用剤のウサギ脳内留置におけるトキシコキネティクス試験」の項参照）。

機構は、生殖発生毒性試験においては全身投与で胚致死作用や催奇形性所見が認められ、雄動物のみに全身投与を行った場合でも授胎能及び初期胚発生に影響が認められる（「<提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）ものの、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対してカルムスチンは用いないこと、妊娠可能な女性については適切な避妊を行うこと、パートナーが妊娠する可能性のある男性についても適切な避妊を行うことについて、添付文書等で注意喚起されることから許容可能と判断した。また、カルムスチンは遺伝毒性を有することが明確（「<提出された資料の概略> (3) 遺伝毒性」の項参照）であり、発がん性も報告されていることから、二次発がんの可能性について申請者が注意喚起することについても必要なものとする。

(1) 妊娠可能な女性に対する取り扱いについて

機構は、生殖発生毒性試験において胎児毒性及び催奇形性が認められている（「<提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）ことから、妊娠可能な女性に対してカルムスチンを適用する場合に、避妊期間を設定する必要性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤留置後の血中カルムスチン濃度が定量下限値未満になる期間が72時間である（「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 国内第 I / II 相試験」の項参照）ことから、添付文書に、妊娠可能な女性には、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旨を記載し、注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 妊娠可能なパートナーを持つ男性患者に対する取り扱いについて

機構は、ラット授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の雄投与試験において、授胎能の低値及び初期胚死亡を示唆する所見が認められ、当該所見がカルムスチンの突然変異誘発能に起因する生殖細胞への影響による可能性を考慮し、男性患者に対する避妊の必要性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

男性患者については本剤留置後の血中カルムスチン濃度が定量限界値未満になる期間（72 時間）に加え、精子の形成期間（9 週間）を考慮し、添付文書に、パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤留置後 3 カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導する旨を記載し、注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) カルムスチンの発がん性について

機構は、カルムスチンは遺伝毒性を有することが示唆されており、また二次発がんの可能性も否定できないことから、当該情報について添付文書等で注意喚起する必要性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

カルムスチンは遺伝毒性及びがん原性を有することが報告されており（「<提出された資料の概要> (3) 遺伝毒性試験及び (4) がん原性試験」の項参照）、カルムスチンにおける

発がん性リスクは否定できないと考えることから、添付文書に、動物実験（マウス、ラット）で、リンパ組織、肺等に腫瘍が発生したとの報告がある旨を記載し、注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) 定量法

カルムスチンのヒト全血中濃度は、LC/MS/MS法により測定された。

<審査の概略>

(1) 本剤からのカルムスチンの放出に影響を及ぼす要因について

機構は、カルムスチン3.85% (1枚あたり7.7mg) 含有ウェハー製剤（以下、「本剤」）からの脳内留置後におけるカルムスチンの放出に影響を及ぼす要因、及び当該要因を踏まえた注意喚起の必要性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

p-ニトロアニリン含有ポリマーを用いた*in vitro*での検討結果(J Biomed Mater Res 1985; 19: 941-55) から、カルムスチンは、本剤から腫瘍切除腔への拡散に加えて、ポリマーの崩壊によっても、腫瘍切除腔へ放出されると考えられる。ポリマーの崩壊に影響を及ぼす要因に関する以下の知見を踏まえると、ポリマー周囲の水分量及びポリマーの表面積は、本剤からのカルムスチンの放出に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

- *in vitro*ではポリマーの分解は低pHほど遅かったが、低pHを示す可吸収性局所止血剤とともにポリマーをラット脳内に留置したとき、ポリマーの分解に明らかな遅延は認められなかった。また、ポリマーのカルムスチン含有の有無、及び留置部位の腫瘍の有無は、ラット脳内におけるポリマーの分解に明らかな影響を与えなかった。一方、セバシン酸（以下、「SA」）及び1,3-ビス(4-カルボキシフェノキシ)プロパン（以下、「CPP」）の溶液中でポリマーをインキュベートしたとき、ポリマーの分解は高濃度の溶液ほど遅く、ポリマー周囲の水分量はポリマーの分解に影響を及ぼすことが示唆された（J Biomed Mater Res 1994; 28: 387-95）。
- *in vitro*において、厚さのみが異なるポリマーをインキュベートしたとき、ポリマーの分解速度（初期速度及び最大速度）はポリマー間で概ね同程度であり、ポリマーの分解時間がポリマーの厚さに応じて延長したことから、ポリマーは表面崩壊（Surface erosion）により崩壊することが示唆された（Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 552-6）。

ポリマー周囲の水分量及びポリマーの表面積がカルムスチンの放出に影響を及ぼす可能性を考慮し、本剤は止血後に留置する旨、及び開封時に本剤が小片状に割れている場合は使用しない旨を注意喚起する予定である。

機構は、臨床使用時においては、本剤留置部位の止血は適切に行われると考えるものの、ポリマー周囲の水分量が本剤からのカルムスチンの放出に影響を及ぼす可能性は否定できないことから、当該内容については医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、ポリマーの表面積が及ぼす影響については、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ることが示されているものの（「(iii) <審査の概略> (4) 3) 本剤の分割」の項参照）、より小片状に割れている場合における薬剤の放出性は不明であることから、本剤の小片を使用しないよう、適切に注意喚起する必要があると考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

悪性神経膠腫及び膠芽腫患者に本剤を脳内留置したときのカルムスチンの薬物動態（以下、「PK」）が検討された。

(1) 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-1 : NPC-08-1試験<2009年6月~2011年5月>)

初発悪性神経膠腫及び再発膠芽腫患者24例（PK解析対象は6例）を対象に、腫瘍切除腔に本剤を5~8枚留置し、本剤留置前、留置後3~6時間、留置後24時間、及び留置後72又は168時間における、全血中カルムスチン濃度が検討された（下表）。全血中カルムスチン濃度は、留置後約3時間に6.49~19.4ng/mLとなり、最高値を示した後、留置後24時間以降に概ね定量下限（2.00ng/mL）未満まで低下した。

当該試験成績について、申請者は以下のように説明している。

外国人悪性腫瘍患者を対象に、シクロホスファミド及びシスプラチン併用投与下で、カルムスチン300~750mg/m²を60~150分かけて単回静脈内投与したとき、血漿中カルムスチン濃度のC_{max}（カルムスチン600mg/m²投与に用量補正）は4.7μmol/L（1,005ng/mL）であったことが報告されている（Cancer Treat Rep 1986; 70: 877-80）。静注用カルムスチン製剤の米国における承認用法・用量（1回150~200mg/m²を2時間以上かけて投与）とは異なる用法・用量で静脈内投与した際の血漿中濃度（機構注：国内NPC-08-1試験では全血中濃度が測定された）との比較ではあるものの、本剤脳内留置時におけるカルムスチンの全身曝露は、カルムスチン静脈内投与時に比べて極めて低いと推察された。

本剤を脳内留置したときの個々の患者における全血中カルムスチン濃度

患者	本剤留置枚数 (枚)	カルムスチン投与量 (mg)	留置後の名目上の採血時間 (hr)	留置後の実際の採血時間 (hr min)	全血中カルムスチン濃度 (ng/mL)
A-05	8	61.6	-1	留置前	BLQ
			3~6	3:07	19.40
			24	24:05	3.63
			72 又は 168	72:00	BLQ
B-06	8	61.6	-1	留置前	BLQ
			3~6	3:30	6.49
			24	24:01	2.30
			72 又は 168	72:00	BLQ
B-07	7	53.9	-1	留置前	BLQ
			3~6	3:00	8.96
			24	24:00	2.16
			72 又は 168	72:00	BLQ
C-03	8	61.6	-1	留置前	BLQ
			3~6	3:02	6.72
			24	23:57	BLQ
			72 又は 168	71:57	BLQ
C-04	8	61.6	-1	留置前	BLQ
			3~6	2:56	10.6
			24	24:00	BLQ
			72 又は 168	71:55	-
E-01	5	38.5	-1	留置前	BLQ
			3~6	3:09	8.98
			24	26:32	BLQ
			72 又は 168	169:55	BLQ

BLQ : 定量下限 (2.00ng/mL) 未満、- : 全血中カルムスチン濃度は不明

(2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : 9601試験)

Guilford Pharmaceuticals Inc.が作成したカルムスチンのPKに関する中間報告書が参考資料として提出された。

再発悪性神経膠腫患者44例（PK解析対象は30例）を対象に、腫瘍切除腔にカルムスチン

(6.5、10、14.5、20又は28%)を含有するウェハー製剤を5～8枚留置し、28%含有製剤を除く投与群において、全血中カルムスチン濃度が検討された。6.5%含有製剤群では、全血中カルムスチン濃度はすべての測定時点において定量下限(2.00ng/mL)未満であった。10、14.5及び20%含有製剤群では、全血中カルムスチン濃度は留置後3～12時間に最高値を示した後、定量下限未満まで低下した。各群における各患者の最高血中濃度は、それぞれ2.10～11.80、5.48～11.55及び4.64～48.66ng/mLであった。

(3) 脳内留置後の遺残物について

本剤を含むウェハー製剤脳内留置後の遺残物について、参考資料として提出された試験成績等に基づき、申請者は以下の旨を説明している。

- 海外第I/II相試験(8701試験)(「(iii) <提出された資料の概略><参考資料>(1) 1) 海外第I/II相試験」の項参照)において、カルムスチン含有ウェハー製剤が脳内留置された症例のうち、4例において留置後40～137日に再手術又は剖検が行われた結果、遺残物としてウェハーの存在が確認された。このうち1例の遺残物では、IgG、IgA、IgM及び神経膠原線維性酸性タンパクが認められ、フェリチンは認められなかったことから、異物に対する非特異的抗体反応が示唆された。また、本剤留置後49日に脳の画像診断を行った結果、11/18例でウェハーの残存が視認された。
- 本剤が脳内留置された2例について、留置後64日又は92日に再手術により脳内から遺残物が回収され、その組成の分析が行われた。その結果、遺残物の重量の74%以上は水分が占め、カルムスチン、SA及びCPPの各含量は、それぞれ本剤含有量(初期値)の0.034%以下、4%以下及び14%以下であった。

<審査の概略>

(1) 本剤留置後の腫瘍切除腔におけるカルムスチン濃度について

機構は、以下のように考える。

本剤は、脳内留置後にカルムスチンが腫瘍切除腔へ徐放性に放出するように設計された製剤であり、本剤が有効性を示すためには、腫瘍切除腔のカルムスチン濃度が細胞傷害作用を示すのに十分な濃度に達する必要がある。しかしながら、ヒトを対象として腫瘍切除腔におけるカルムスチン濃度を確認することは極めて困難であること、及び申請製剤と同一の製剤を用いた非臨床薬物動態試験は実施されていないことから、本剤留置後のヒト脳におけるカルムスチン濃度推移は不明であり、本剤のカルムスチン含有率の適切性について、臨床薬理的な観点からは明確ではないと考える。

一方、下記の知見を踏まえると、脳内留置後に本剤から腫瘍切除腔へカルムスチンが放出されることは期待されると考えることから、本剤のカルムスチン含有率の適切性については、国内外の臨床試験において得られた有効性及び安全性に関する試験成績を踏まえて判断したい。

- 本剤を脳内留置した患者の末梢血中から、カルムスチンが検出されていること(「<提出された資料の概略>(1) 国内第I/II相試験」の項参照)。
- カルムスチン(非標識体又は³H標識体)を含有するポリマーをラット及びウサギに脳内留置したとき、カルムスチン又は放射能が脳内へ放出されることが報告されていること(3.(ii) <提出された資料の概略>(1) 1) ②脳内留置」の項参照)。
- 動物の脳内において、ポリマーは分解することが報告されており(「3.(ii) <提出された資料の概略>(2) ポリマーのPK」の項参照)、また、本剤が脳内留置された2例の患者から回収された遺残物においてもSA及びCPPの各含量の減少が認められていること(「<提出された資料の概略>(3) 脳内留置後の遺残物について」の項参照)。

国内外の臨床試験において得られた有効性及び安全性に関する試験成績を含めた用法・用量の設定に関する審査の概要は、「(iii) <審査の概略>(5) 用法・用量について」の

項に記載する。

(2) ヒトにおけるカルムスチン及びポリマーのPKに関する知見について

本承認申請においては、評価資料として、本剤脳内留置時のカルムスチンのPKを検討した国内NPC-08-1試験成績のみが提出されている。機構は、静脈内投与等を含めたヒトにおけるカルムスチン及びポリマーのPKについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ヒトにおけるカルムスチン及びポリマーのPKについては、これまでに報告されている知見を踏まえ、以下のように考える。

1) カルムスチンのPK

①血中濃度

脳腫瘍患者を対象に、カルムスチン $30\sim 170\text{mg}/\text{m}^2$ を $12.5\sim 75$ 分かけて単回静脈内投与したとき、血漿中カルムスチン濃度は二相性に消失し、全患者における $t_{1/2}$ 、CL及び Vd_{ss} の算術平均は、それぞれ 21.5 分、 $56\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ 及び $3.25\text{L}/\text{kg}$ であった (Cancer Treat Rep 1978; 62: 1305-12)。

悪性腫瘍患者を対象に、シクロホスファミド及びシスプラチン併用投与下で、カルムスチン $300\sim 750\text{mg}/\text{m}^2$ を $60\sim 150$ 分かけて単回静脈内投与したとき、血漿中カルムスチン濃度は一相性に消失し、全患者における C_{max}^* 、 AUC^* 、 $t_{1/2}$ 、CL及び Vd の算術平均は、それぞれ $4.7\mu\text{mol}/\text{L}$ 、 $0.322\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ 、 22.2 分、 $77.6\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ 及び $5.1\text{L}/\text{kg}$ であった (Cancer Treat Rep 1986; 70: 877-80)。

*：カルムスチン $600\text{mg}/\text{m}^2$ 投与に用量補正

悪性腫瘍患者を対象に、 ^{14}C 標識したカルムスチン 50 又は $200\text{mg}/\text{m}^2$ を単回経口投与又は静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ は経口投与及び静脈内投与でそれぞれ約 34 及び約 67 時間であった (Clin Pharmacol Ther 1967; 8: 566-77)。

以上の知見から、カルムスチン静脈内投与後のカルムスチンの $t_{1/2}$ は約 22 分であり、血漿中からの未変化体の消失は速やかであるが、 ^{14}C 標識したカルムスチン静脈内投与後の放射能の $t_{1/2}$ は約 67 時間であり、未変化体又はその代謝物の体内からの消失は緩徐であると考えられる。

②分布

悪性腫瘍患者を対象に、 ^{14}C 標識したカルムスチン $200\text{mg}/\text{m}^2$ を単回経口投与又は静脈内投与したとき、各患者の脳脊髄液中放射能濃度は、静脈内投与後 1 時間では血漿中濃度の 30 及び 97% 、経口投与後 9 時間では血漿中濃度の 30% であった (Clin Pharmacol Ther 1967; 8: 566-77)。

以上の知見から、カルムスチン及びその代謝物は血液-脳脊髄液関門を通過すると考える。また、カルムスチンの分布容積は 3.25 及び $5.1\text{L}/\text{kg}$ と報告されており (「1) ①血中濃度」の項参照)、ヒト血漿容積 ($40\text{mL}/\text{kg}$ 、「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)及び「血液製剤の使用指針」(改定版)(日本赤十字社、平成17年9月(平成21年2月一部改正))より大きいことから、カルムスチンの組織移行性は高いと考える。

③代謝

ヒトにおけるカルムスチンの代謝に関する知見は、「3. (ii) <提出された資料の概略> 3) 代謝」の項に示すとおりである。

④排泄

悪性腫瘍患者を対象に、 ^{14}C 標識したカルムスチン 50 又は $200\text{mg}/\text{m}^2$ を単回経口投与又は静脈内投与したとき、各患者における最終測定時点(投与後 $48\sim 144$ 時間)までの放射能の尿中排泄率は経口投与及び静脈内投与でそれぞれ投与放射能の $65\sim 71\%$ 及び $62\sim 66\%$ であり、糞中排泄率はいずれの投与経路においても投与放射能の 1% 未満であった。また、投与後 24

時間以上経過した時点において、放射能 ($^{14}\text{CO}_2$ として) の呼気中排泄率は、経口投与及び静脈内投与でそれぞれ10%及び6%であった (Clin Pharmacol Ther 1967; 8: 566-77)。

以上の知見から、カルムスチン及びその代謝物の主な排泄経路は尿中排泄であり、また代謝物は CO_2 として呼気中からも排泄されると考える。

⑤薬物動態学的相互作用

脳腫瘍患者にカルムスチン及びシスプラチンを静脈内投与したとき、血中フェニトイン濃度を治療域に維持するために、フェニトインの増量が必要となったとの報告がなされている (Am J Med 1989; 87: 505-10, J Neurooncol 1992; 12: 25-32)。

なお、カルムスチンの薬物動態学的相互作用に関する知見は非臨床を含めて限られているものの、本剤脳内留置時におけるカルムスチンの全身曝露は限定的であることを踏まえると、本剤が臨床上問題となるような薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと考える。

⑥カルムスチンのPKに影響を及ぼす要因

年齢、性別、肝機能、腎機能、民族等がカルムスチンのPKに及ぼす影響は明確にされていない。

2) ポリマーのPK

健康成人男性を対象に、 ^{14}C 標識したSAを静脈内投与したとき、投与後10時間までの放射能 ($^{14}\text{CO}_2$ として) の呼気中排泄率は6.1%であった (JPEN J Parenter Enteral Nutr 1991; 15: 454-9)。

以上の知見から、SAは β 酸化によって最終的に CO_2 に代謝され呼気中排泄されるものと考ええる。

なお、ポリマー及びモノマーのCPPのPKに関する知見は報告されていない。

機構は、以下のように考える。

カルムスチンについては、申請用法である本剤脳内留置時のPKは、国内NPC-08-1試験において確認されている。また、静脈内投与時のPKに関する知見等が報告されており、PKに影響を及ぼす要因など明確でない点もあるものの、現時点において、本剤の臨床使用時に問題となるような薬物動態学的知見は認められていないと考える。

ポリマーについては、動物において脳内留置した際のPKについて一定の評価がなされているものの、ヒトでの知見は限られており、ヒトにおけるポリマーのPKは明確ではないと考える。ただし、臨床使用時において、ポリマーに起因する全身的な安全性上の問題が起こる可能性は極めて低いものと考え (「2.<審査の概略> (3) 新添加剤について」の項参照)。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第I/II相試験1試験が提出された。また、参考資料として、海外第I相試験1試験、海外第I/II相試験2試験、海外第III相試験5試験、海外第III相継続試験1試験の計9試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	NPC-08-1	I / II	初発悪性神経膠腫及び再発膠芽腫	24	カルムスチン 3.85%含有ウエハーを腫瘍切除腔に最大 8 枚留置	安全性 有効性 PK
参考	海外	8701	I / II	再発悪性神経膠腫	21	カルムスチン 1.925%、3.85%又は 6.35%含有ウエハーを腫瘍切除腔に最大 8 枚留置	安全性 有効性
		8802	III	再発悪性神経膠腫	222	カルムスチン 3.85%含有ウエハー又はプラセボウエハーを腫瘍切除腔に最大 8 枚留置	有効性 安全性
		9115	III	再発悪性神経膠腫	40	カルムスチン 3.85%含有ウエハーを腫瘍切除腔に最大 8 枚留置	安全性
		9003	I / II	初発悪性神経膠腫	22	カルムスチン 3.85%含有ウエハーを腫瘍切除腔に最大 8 枚留置	安全性
		CL-0190	III	初発悪性神経膠腫	32	カルムスチン 3.85%含有ウエハー又はプラセボウエハーを腫瘍切除腔に最大 8 枚留置	有効性 安全性
		T-301	III	初発悪性神経膠腫	240	カルムスチン 3.85%含有ウエハー又はプラセボウエハーを腫瘍切除腔に最大 8 枚留置	有効性 安全性
		T-301Follow-Up	III継	初発悪性神経膠腫	59	カルムスチン 3.85%含有ウエハー又はプラセボウエハーを腫瘍切除腔に最大 8 枚留置	有効性 安全性
		9501	III	再発悪性神経膠腫	363	カルムスチン 3.85%含有ウエハーを腫瘍切除腔に最大 8 枚留置	安全性
		9601	I	再発悪性神経膠腫	44	カルムスチン 6.5%、10%、14.5%、20%又は 28%含有ウエハーを腫瘍切除腔に最大 8 枚留置	PK 安全性

PK：薬物動態

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

1) 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-1 : NPC-08-1 試験<2009 年 6 月~2011 年 5 月>)

初発悪性神経膠腫 (WHO Grade III 又は IV に相当する神経膠腫) 及び再発膠芽腫患者 (目標症例数: 計 24 例、初発例及び再発例をそれぞれ 8 例以上) を対象に、脳腫瘍切除術時に本剤を留置した場合の安全性及び有効性を検討することを目的とした、非盲検非対照試験が国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、切除術時の腫瘍切除腔に本剤を最大 8 枚留置することとされた。本剤留置後 14 日以降、初発の悪性神経膠腫患者に対してはテモゾロミドと放射線療法との併用療法を、再発の膠芽腫患者に対しては化学療法を含む適切な治療を、それぞれ治験責任 (分担) 医師の判断で行うことが可能とされた。また、本剤留置後 14 日間で腫瘍の再発又は増悪が確認された場合は、化学療法を含む適切な治療を行うことが可能とされた。

本試験に登録された 35 例のうち、本剤が留置された 24 例が Full analysis set (以下、「FAS」) とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、本剤留置後 12 カ月までの安全性とされた。

有効性について、FAS における Kaplan-Meier 法により推定した 6 カ月 (180 日) 生存率及び 12 カ月 (360 日) 生存率は、それぞれ 95.8% (95%信頼区間 (以下、「CI」) [73.9%, 99.4%]) 及び 87.5% (95%CI [66.1%, 95.8%]) であった。

安全性について、治験期間中 (本剤留置後 12 カ月) の死亡は 3 例に認められた。死因は新生物進行、新生物進行/転移性新生物及び病勢進行各 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

<参考資料>

(1) 海外臨床試験

1) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2-2 : 8701 試験<1987 年 9 月~1991 年 2 月>)

再発悪性神経膠腫患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を用量漸増法により検討することを目的とした、非盲検非対照試験が海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、切除術時の腫瘍切除腔にカルムスチン含有量の異なるウェハー (1 枚あたりカルムスチンとして 3.85mg (1.925%)、7.7mg (3.85%) 又は 12.7mg (6.35%) 含有) を最大 8 枚留置することとされた。

本試験に登録された 21 例 (1.925%群 5 例、3.85%群 5 例及び 6.35%群 11 例) 全例で治験薬が留置され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は 21 例に認められた (全例死亡に至るまで追跡)。死因は腫瘍増悪 14 例、脳腫瘍再発 4 例、病勢の進行、腫瘍増悪/脳血管性発作及び肺塞栓症各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 III 相試験 (5.3.5.1-1 : 8802 試験<1989 年 3 月~1995 年 11 月> 公表文献 : Lancet 1995; 345: 1008-12)

再発悪性神経膠腫患者 (目標症例数 : 各群 110 例、計 220 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした、二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験が海外 27 施設で実施された。

用法・用量は、切除術時の術中病理検査で、悪性神経膠腫細胞の存在が確認された場合に、腫瘍切除腔に本剤又はプラセボウェハーを最大 8 枚留置することとされた。

本試験に登録された 222 例 (本剤群 110 例、プラセボ群 112 例) 全例で治験薬が留置され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である留置後 6 カ月の生存率は、本剤群 60% (66/110 例)、プラセボ群 47% (53/112 例) であり、両群間に統計学的有意差は認められなかった ($p=0.061$: Fisher 直接確率法)。

安全性について、治験実施中及び追跡期間中の死亡は本剤群 105 例及びプラセボ群 107 例に認められた。本剤群の死因は腫瘍再発/腫瘍増悪 90 例、不明 6 例、肺炎 2 例、肺塞栓症、肺塞栓症/脳腫瘍、術後合併症、大腸癌、心肺停止、頭蓋内圧亢進及び認知症各 1 例、プラセボ群の死因は腫瘍再発/腫瘍増悪 94 例、不明 3 例、肺炎及び術後合併症各 2 例、急性呼吸窮迫症候群、肺塞栓症/心停止、肺塞栓症、多発性骨髄腫、癌合併及び自殺各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

3) 海外第 III 相試験 (5.3.5.2-3 : 9115 試験<1992 年 1 月~1995 年 11 月>)

再発悪性神経膠腫患者 (目標症例数 : 40 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした、非盲検非対照試験が海外 11 施設で実施された。

用法・用量は、切除術時の腫瘍切除腔に本剤を最大 8 枚留置することとされた。

本試験に登録された 40 例全例で本剤が留置され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は 31 例に認められた。死因は腫瘍増悪 11 例、腫瘍再発 10 例、脳腫瘍 3 例、膠芽腫 2 例、膠芽腫再発/脳浮腫/テントヘルニア、腫瘍再発/脳浮腫、不明、腫瘍増悪/再発及び脳腫瘍/頭蓋内圧上昇各 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

4) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2-4: 9003 試験<1990 年 7 月~1995 年 11 月> 公表文献 : J Neurooncol 1995; 26: 111-23)

初発悪性神経膠腫患者 (目標症例数 : 22 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした、非盲検非対照試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、切除術時の腫瘍切除腔に本剤を最大 8 枚留置することとされた。

本試験に登録された 22 例全例で本剤が留置され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は 19 例に認められた。死因は腫瘍増悪 13 例、腫瘍再発 4 例、腫瘍の合併及びびまん性腹腔内悪性リンパ腫各 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

5) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : CL-0190 試験<1992 年 3 月~1995 年 5 月> 公表文献 : *Neurosurgery* 1997; 41: 44-9)

初発悪性神経膠腫患者 (目標症例数 : 100 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした、二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験が海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、切除術時の腫瘍切除腔に本剤又はプラセボウェハーを最大 8 枚留置することとされた。

本試験は、32 例登録した時点で、治験薬の長期保管における無菌性を担保する試験成績の欠如により治験を中断し、その後中止された。本試験に登録された 32 例 (本剤群 16 例、プラセボ群 16 例) 全例で治験薬が留置され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、試験実施期間中の死亡は本剤群 11 例及びプラセボ群で 15 例に認められた。本剤群の死因は脳腫瘍 10 例、評価不能 1 例、プラセボ群の死因は脳腫瘍 13 例、評価不能及び肺塞栓症各 1 例であり、評価不能例以外で治験薬との因果関係は否定された。

6) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3 : T-301 試験<1997 年 12 月~2000 年 6 月> 公表文献 : *Neuro Oncol* 2003; 5: 79-88)

初発悪性神経膠腫患者 (目標症例数 : 各群 120 例、計 240 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした、二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験が海外 42 施設で実施された。

用法・用量は、切除術時の腫瘍切除腔に本剤又はプラセボウェハーを最大 8 枚留置することとされた。

本試験に登録された 240 例 (本剤群 120 例、プラセボ群 120 例) 全例で治験薬が留置され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、全生存期間 (データカットオフ日は最終登録患者の登録後 12 カ月経過時) とされた。

有効性について、最終患者登録後 12 カ月目 (最初の患者の登録から約 30 カ月時点) までにおける、Kaplan-Meier 法により推定した全生存期間の中央値は、本剤群 13.9 カ月 (95%CI [12.1 カ月, 15.3 カ月])、プラセボ群 11.6 カ月 (95%CI [10.2 カ月, 12.6 カ月]) であり、事前に規定された解析では統計学的有意差が示されなかった (Log-rank 検定、 $p=0.078$)。なお、治験実施国別の層別 Log-rank 検定では統計学的有意差が認められた ($p=0.027$)。

安全性について、治験期間中の死亡は、本剤群 88 例及びプラセボ群 93 例に認められた。本剤群の死因は悪性腫瘍 75 例、肺塞栓症 5 例、初回手術の合併症 2 例、手術の合併症 (再発)、急性の腹部又は冠動脈の事象、胃潰瘍の出血、肺炎、気胸及び腫瘍増悪各 1 例であり、プラセボ群の死因は悪性腫瘍 84 例、肺塞栓症 2 例、敗血症、気管支肺炎、肺炎、心臓関連、自殺、腫瘍増悪による進行性の神経学的障害及び悪性腫瘍に関連した発作各 1 例であった。

7) 海外第Ⅲ相継続試験 (5.3.5.1-4 : T-301 Follow-Up 試験<1997 年 12 月~2002 年 8 月> 公表文献 : *Acta Neurochir* 2006; 148: 269-75)

T-301 試験に登録された患者を対象に、2002 年 8 月 16 日までの生存状況を確認し、本剤の長期有効性をプラセボと比較検討する追跡調査が海外 42 施設で実施された。

主要評価項目は、全生存期間とされた。

T-301 試験のデータカットオフ日である 2000 年 6 月 30 日時点で打ち切りとされた 59 例

(生存 58 例及び追跡不能 1 例) に対して追跡調査が実施され、2002 年 8 月 16 日又は最後に連絡が取れた日の時点で、59 例中 47 例が死亡、11 例が生存、1 例が引き続き追跡不能であった。

有効性について、T-301 試験における有効性解析対象集団 240 例すべての患者の生存データ (5.3.5.1-3 : T-301 試験を含む) に基づいて、Kaplan-Meier 法により推定した全生存期間の中央値は、本剤群 13.8 カ月 (95%CI [12.1 カ月, 15.1 カ月])、プラセボ群 11.6 カ月 (95%CI [10.2 カ月, 12.7 カ月]) であり、統計学的有意差が認められた (Log-rank 検定、 $p=0.017$)。

安全性について、長期追跡期間中の死亡は、本剤群 23 例及びプラセボ群 24 例に認められたが、死因は特定されなかった。

8) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-5 : 9501 試験<1995 年 11 月~1998 年 2 月>)

再発悪性神経膠腫患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした、非盲検非対照試験が海外 170 施設で実施された。

用法・用量は、切除術時の腫瘍切除腔に本剤を最大 8 枚留置することとされた。

本試験に登録された 363 例全例で本剤が留置され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、追跡調査期間中の死亡は、235 例に認められた。死因は、腫瘍再発 183 例、その他の死因 44 例、不明 8 例であり、このうち、本剤との因果関係が否定されなかった事象は、神経膠芽腫、神経膠芽腫/脳腫瘍、脳浮腫及び腫瘍による頭蓋内圧亢進、膿瘍/再発腫瘍、てんかん重積状態に続発した心肺停止、大腸菌性髄膜炎、脳膿瘍、神経機能低下、脳浮腫/呼吸不全、疾患増悪並びに昏睡/呼吸抑制各 1 例であった。

9) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : 9601 試験)

再発悪性神経膠腫患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした、非盲検非対照試験が海外 11 施設で実施された。

用法・用量は、切除術時の腫瘍切除腔にカルムスチン含有量の異なるウェハー (1 枚あたりカルムスチンとして 13mg (6.5%)、20mg (10%)、29mg (14.5%)、40mg (20%) 又は 56mg (28%) 含有) を最大 8 枚留置することとされた。

本試験に登録された 44 例 (6.5%群 6 例、10%群 6 例、14.5%群 6 例、20%群 22 例、28%群 4 例) 全例で治験薬が留置され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は評価されなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤は、悪性神経膠腫患者の脳内局所に留置する徐放性製剤であり、術後の放射線療法や化学療法を開始するまでの治療空白期に、脳腫瘍細胞に効率よくカルムスチンを曝露させることが可能な製剤である。本剤は、初発悪性神経膠腫患者に対しては、海外で実施された二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験において全生存期間の延長が示されており (T-301 試験)、米国 National Comprehensive Cancer Network (以下、「NCCN」) ガイドライン等の診療ガイドラインで推奨されている。また、再発した悪性神経膠腫に対しても臨床試験において有効性が示唆されており (8802 試験)、治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、海外の代表的な教科書及び診療ガイドライン等に基づき、以下の点を確認した。

<教科書>

- HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE 18th edition (McGraw-Hill Companies, Inc. 2011, USA) :
High grade astrocytoma での治療選択肢の一つとして本剤が挙げられている。

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) :
GradeIV glioblastoma に対する化学療法の項で、本剤を脳腫瘍切除術時に留置するとプラセボ群と比較して治療成績の改善を認めたというエビデンスがある旨が記載されている。

<診療ガイドライン等>

- NCCN Central Nervous System Cancers Clinical Practice Guidelines in Oncology (v.1.2012) :
初発悪性神経膠腫では、手術で最大限に腫瘍を切除し、その後本剤を腫瘍切除部位に留置し、術後療法として、Performance Status に応じて放射線療法、テモゾロミドを含む化学療法、それらの併用療法等を実施することが推奨されている。再発悪性神経膠腫では、再手術で局所腫瘍が切除可能であれば、再切除術と本剤の留置及び術後の追加治療を検討し、再切除をしない場合には、放射線の再照射、全身化学療法等の実施が推奨されている。
- National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ[®]) (2012年5月9日版) :
二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 (T-301 試験) における全生存期間での良好な治療成績を基に、臨床試験により判明した臨床エビデンスが最も高い、証拠レベル「1a」として評価されており、本剤は、膠芽腫における標準治療の選択肢として記載されている。
- 英国 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ガイダンス (2007年6月版) :
初発の high grade glioma のうち、手術で腫瘍を 90%以上切除された患者に対して本剤の留置が推奨される旨が記載されている。

機構は、以下のように考える。

本剤は、海外で実施された二重盲検比較試験の結果から悪性神経膠腫患者に対して種々の国際的な教科書、診療ガイドライン等で使用が推奨されており、海外においては初発及び再発悪性神経膠腫の手術例に対する治療選択肢の一つとして標準的に用いられていると考える。

今般の承認申請では、評価資料として、非盲検非対照試験である国内第 I / II 相試験 (NPC-08-1 試験) のみが提出されているが、以下の検討結果等を踏まえ、日本人悪性神経膠腫患者に対しても本剤は治療選択肢の一つとしての臨床的意義はあるものと判断した。

(2) 有効性について

申請者は、国内 NPC-08-1 試験の有効性評価項目の設定理由及び評価結果について、以下のように説明している。

国内 NPC-08-1 試験では有効性評価項目として、海外臨床試験での評価項目を基に臨床的意義のある項目及び当該領域で一般的に実施されている評価項目を設定することとし、生存率、生存期間、無増悪生存率及び無増悪生存期間を設定した。8802 試験では有効性の主要評価指標として、再発悪性神経膠腫において 6 カ月を超える生存例は少ないことから 6 カ月生存率が、また、CL-0190 試験では有効性の評価指標として、初発悪性神経膠腫におけるプラセボ投与群で予想される全生存期間中央値は 12 カ月であることから、12 カ月生存率が設定された。実際、8802 試験及び T-301 試験におけるプラセボ群の全生存期間中央値は、それぞれ 20 週及び 11.6 カ月であり、評価指標として妥当であったと考えられ、国内 NPC-08-1 試験でもこれらの項目を設定した。また、国内 NPC-08-1 試験では、初発悪性神経膠腫患者に対する術後療法として、テモゾロミドと放射線療法との併用療法を治験責任 (分担) 医師の判断で実施できると規定していたが、初発悪性神経膠腫に対して本剤とテモゾロミド及び放射線療法を併用した海外臨床試験 (J Clin Oncol 2005; 16S: 1547) では、12 カ月後無

増悪生存率が評価されていることから、国内 NPC-08-1 試験において無増悪生存率についても設定した。

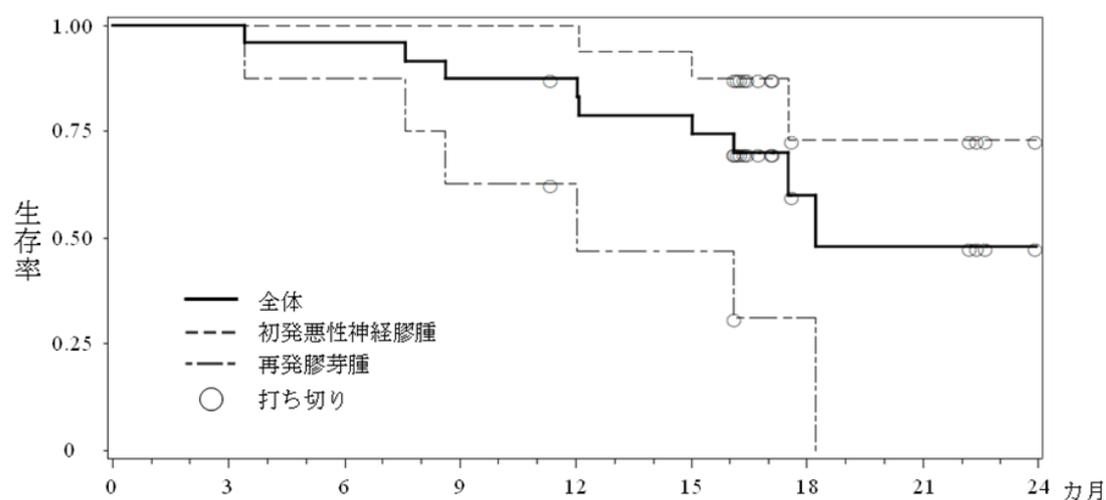
国内NPC-08-1試験の有効性の結果は下表のとおりであった。

有効性の結果 (国内NPC-08-1試験、FAS)

	初発悪性神経膠腫	再発膠芽腫	全体
対象症例数	16 例	8 例	24 例
6 カ月 ^{*1} 生存率 [95%CI] (%)	100 [100, 100]	87.5 [38.7, 98.1]	95.8 [73.9, 99.4]
12 カ月 ^{*1} 生存率 [95%CI] (%)	100 [100, 100]	62.5 [22.9, 86.1]	87.5 [66.1, 95.8]
6 カ月 ^{*1} 無増悪生存率 [95%CI] (%) ^{*2}	75.0 [46.3, 89.8]	37.5 [8.7, 67.4]	62.5 [40.3, 78.4]
12 カ月 ^{*1} 無増悪生存率 [95%CI] (%) ^{*2}	62.5 [34.9, 81.1]	25.0 [3.7, 55.8]	49.7 [28.7, 67.6]

Kaplan-Meier法により推定、*1：180日を6カ月、360日を12カ月と換算、*2：無増悪生存率は効果安全性評価委員会 (FAS) による評価

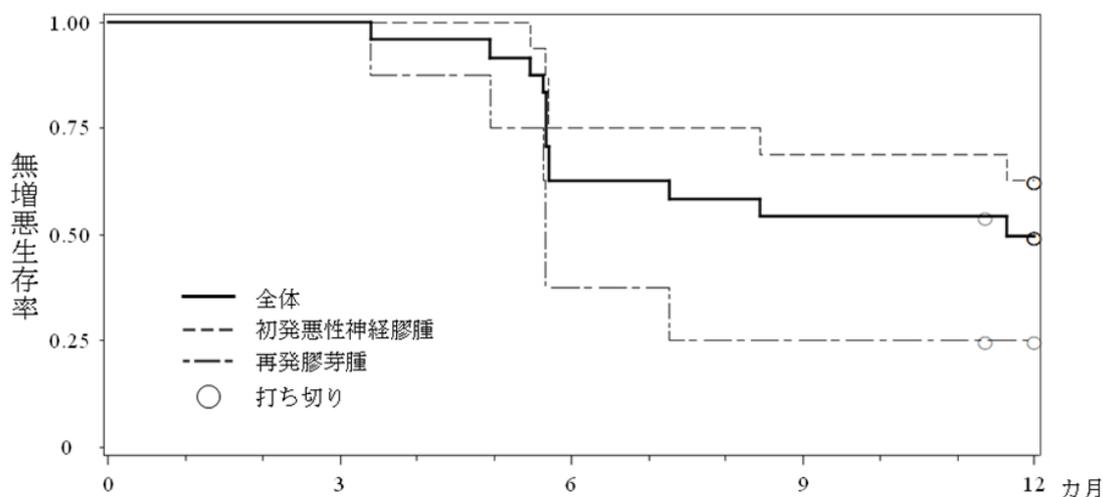
また、FASにおける無増悪生存期間中央値は349日 (11.6カ月) であり、全生存期間中央値は546日 (18.2カ月) であった。なお、効果安全性評価委員会及び治験責任 (分担) 医師判定では、MRI画像による増悪・再発の判定は、留置後12カ月 (360日) までの評価しか行っておらず、その時点までに増悪又は死亡が観察されなかった症例は12カ月時点で打ち切りとした。



at risk数

全体	24	24	23	21	20	18	5	4	0
初発	16	16	16	16	16	15	4	4	0
再発	8	8	7	5	4	3	1	0	0

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2011 年 8 月 26 日データカットオフ)



at risk数

全体	24	24	15	13	11
初発	16	16	12	11	10
再発	8	8	3	2	1

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (効果安全性評価委員会判定、FAS、
2011年8月26日データカットオフ)

機構は、以下のように考える。

国内 NPC-08-1 試験は、本剤の安全性の確認を主要目的として計画・実施された少数例での非盲検非対照試験であり、全生存期間等の指標は患者背景等の相違によって大きな影響を受ける可能性があることから、当該試験で得られた有効性の評価には限界があると考えられる。しかしながら、本剤は T-301 試験及び 8802 試験の結果を踏まえて悪性神経膠腫の治療体系における選択肢の一つとして海外では既に確立している治療法であり（「(1) 臨床的位置付けについて」の項参照）、国内 NPC-08-1 試験で得られた生存率等の結果は、海外診療ガイドラインにおける有効性評価と矛盾しないと考えられ、本剤の一定の有効性は期待できると判断した。

(3) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本剤の使用にあたって注意すべき有害事象は、痙攣、脳浮腫、水頭症、創傷治癒不良、感染症、血栓塞栓症及び出血性事象であり、本剤の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考えるが、がん薬物療法及び脳外科手術に十分な知識と経験を有する医師によって、適切に脳内留置され、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は忍容可能と判断した。ただし、日本人に対する本剤の投与経験は極めて限られていることから、国内外の臨床試験で発現した有害事象について適切に情報提供を行うとともに、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考えられる。

1) 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

国内外の臨床試験における安全性の概要及び主に発現した有害事象を下表に示す。

有害事象の概要

SOC/PT	国内試験 (NPC-08-1 試験)	海外二重盲検比較試験併合* (8802 試験、CL-0190 試験及び T-301 試験)	
	本剤群	本剤群	プラセボ群
対象症例数	24	246	248
全有害事象の発現症例数 (%)	24 (100)	231 (93.9)	229 (92.3)
有害事象 (Grade 3) の発現症例数 (%)	19 (79.2)	121 (49.2)	120 (48.4)
有害事象 (Grade 4) の発現症例数 (%)	2 (8.3)	98 (39.8)	100 (40.3)
重篤な有害事象の発現症例数 (%)	12 (50.0)	199 (80.9)	183 (73.8)

(MedDRA/J Version 14.0)

*: 参考資料

有害事象の発現例数 (いずれかの群で発現率10%以上)

SOC/PT	例数 (%)		
	国内試験 (NPC-08-1 試験)	海外二重盲検比較試験併合* (8802 試験、CL-0190 試験及び T-301 試験)	
	本剤群	本剤群	プラセボ群
対象症例数	24	246	248
発現症例数	24 (100)	231 (93.9)	229 (92.3)
発現件数	417	1532	1554
胃腸障害			
悪心	12 (50.0)	32 (13.0)	26 (10.5)
上腹部痛	3 (12.5)	0	0
腹部不快感	3 (12.5)	0	0
便秘	14 (58.3)	25 (10.2)	17 (6.9)
嘔吐	9 (37.5)	38 (15.4)	29 (11.7)
一般・全身障害および投与部位の状態			
倦怠感	9 (37.5)	0	1 (0.4)
治癒不良	1 (4.2)	34 (13.8)	20 (8.1)
発熱	18 (75.0)	35 (14.2)	30 (12.1)
副作用	0	98 (39.8)	95 (38.3)
無力症	1 (4.2)	29 (11.8)	21 (8.5)
感染症および寄生虫症			
感染	0	39 (15.9)	40 (16.1)
尿路感染	1 (4.2)	33 (13.4)	32 (12.9)
鼻咽頭炎	4 (16.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
筋骨格痛	4 (16.7)	0	0
血液およびリンパ系障害			
貧血	3 (12.5)	11 (4.5)	17 (6.9)
傷害、中毒および処置合併症			
創合併症	11 (45.8)	1 (0.4)	0
神経系障害			
てんかん	4 (16.7)	0	0
感覚鈍麻	4 (16.7)	7 (2.8)	8 (3.2)
記憶障害	4 (16.7)	0	0
傾眠	2 (8.3)	28 (11.4)	30 (12.1)
失語症	6 (25.0)	33 (13.4)	35 (14.1)
頭痛	13 (54.2)	50 (20.3)	58 (23.4)
尿失禁	3 (12.5)	13 (5.3)	10 (4.0)
脳浮腫	9 (37.5)	32 (13.0)	24 (9.7)
不全片麻痺	3 (12.5)	0	0
片麻痺	8 (33.3)	76 (30.9)	79 (31.9)
痙攣	6 (25.0)	64 (26.0)	68 (27.4)
精神障害			

SOC/PT	例数 (%)		
	国内試験 (NPC-08-1 試験)	海外二重盲検比較試験併合* (8802 試験、CL-0190 試験及び T-301 試験)	
	本剤群	本剤群	プラセボ群
対象症例数	24	246	248
錯乱状態	0	39 (15.9)	34 (13.7)
不眠症	7 (29.2)	9 (3.7)	8 (3.2)
代謝および栄養障害			
食欲減退	8 (33.3)	5 (2.0)	3 (1.2)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	5 (20.8)	1 (0.4)	5 (2.0)
眼瞼浮腫	3 (12.5)	0	0
顔面腫脹	5 (20.8)	0	0
顔面浮腫	4 (16.7)	8 (3.3)	10 (4.0)
紅斑	3 (12.5)	0	0
脱毛症	16 (66.7)	12 (4.9)	14 (5.6)
発疹	4 (16.7)	20 (8.1)	17 (6.9)
放射線皮膚損傷	5 (20.8)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物			
脳新生物	10 (41.7)	0	0
臨床検査			
C-反応性蛋白増加	3 (12.5)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.5)	4 (1.6)	3 (1.2)
ヘモグロビン減少	3 (12.5)	0	0
リンパ球数減少	9 (37.5)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (25.0)	3 (1.2)	3 (1.2)
血中ブドウ糖増加	3 (12.5)	0	0
好酸球数増加	3 (12.5)	0	0
体重減少	5 (20.8)	3 (1.2)	2 (0.8)
白血球数減少	11 (45.8)	0	0
白血球数増加	3 (12.5)	0	0

(MedDRA/J Version 14.0)

*：参考資料

国内 NPC-08-1 試験では 24 例全例で有害事象が発現し、多く認められる有害事象 (40% 以上) として、発熱、脱毛症、便秘、頭痛、悪心、白血球数減少、創合併症、脳新生物の順に認められた。また、本剤との因果関係が否定されなかった事象 (副作用) は、13 例 (54.2%) に認められ、2 例以上認められた副作用は、脳浮腫 6 例 (25%)、発熱及びリンパ球数減少各 3 例 (12.5%)、頭痛、悪心、嘔吐、不全片麻痺、食欲減退及び ALT 増加各 2 例 (8.3%) であった。

また、プラセボとの比較検討のため、海外二重盲検比較試験 3 試験 (8802 試験、CL-0190 試験及び T-301 試験) の併合データを用いて検討を行った。本剤群とプラセボ群で 10% 以上の差が認められた有害事象はなく、種類、発現率ともに大きな差はみられなかった。本剤群では副作用 (MedDRA version 14.0 の PT、下層語 (LLT) は「反応増悪」 (医師表現における腫瘍進行、腫瘍再発、脳腫瘍進展、悪性疾患の進行、神経学的所見の悪化、KPS の悪化、病勢進行、健康状態の悪化等を含む)) が最も高率に認められたが、プラセボ群でも同程度に認められた。次いで片麻痺、痙攣、頭痛が認められたが、上位 4 位まで本剤群とプラセボ群とで同順で、発現率もほぼ同じであった。その他、本剤群では、感染、錯乱状態、嘔吐、発熱、治癒不良、失語症、尿路感染、脳浮腫、悪心、無力症、傾眠及び便秘が 10% 以上の発現を認めた。これらについても、手術創傷部の治癒不良を除いてプラセボ群と発現率は同程度 (発現率の差は 5% 未満) であった。治癒不良は本剤群 13.8% (34/246 例)

に対してプラセボ群 8.1% (20/248 例) と、本剤群での発現率がやや高かった。以上より、海外二重盲検比較試験 3 試験を併合した有害事象の発現率からは、本剤とプラセボの安全性に大きな差異は認められないと考える。

さらに、重要な有害事象として、①国内 NPC-08-1 試験で発現率の高かった副作用（発現率 20%以上）である脳浮腫、②海外試験のうち、1 群あたり 100 例以上を有する試験（9501 試験、8802 試験及び T-301 試験）において 5%以上の発現率が複数の試験で認められる副作用である痙攣、治癒不良、感染、頭痛及び片麻痺、並びに③発現率が 5%未満であっても臨床的に重要と考えられた有害事象である髄膜炎及び水頭症について、国内外試験での重症度別の発現状況を検討した（下表）。

重症度別の重要な有害事象

PT	例数 (%)							
	国内試験 (NPC-08-1 試験)		海外非盲検試験*1		海外二重盲検比較試験*2 (8802 試験、CL-0190 試験及び T-301 試験)			
	本剤群 (24 例)		本剤群 (430 例)		本剤群 (246 例)		プラセボ群 (248 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
脳浮腫	9 (37.5)	4 (16.7)	28 (6.5)	13 (3.0)	32 (13.0)	15 (6.1)	24 (9.7)	14 (5.6)
痙攣	6 (25.0)	1 (4.2)	60 (14.0)	9 (2.1)	64 (26.0)	20 (8.1)	68 (27.4)	29 (11.7)
治癒不良	1 (4.2)	0	12 (2.8)	3 (0.7)	34 (13.8)	4 (1.6)	20 (8.1)	1 (0.4)
感染	0	0	18 (4.2)	9 (2.1)	39 (15.9)	8 (3.3)	40 (16.1)	6 (2.4)
頭痛	13 (54.2)	0	56 (13.0)	13 (3.0)	50 (20.3)	15 (6.1)	58 (23.4)	19 (7.7)
片麻痺	8 (33.3)	6 (25.0)	13 (3.0)	6 (1.4)	76 (30.9)	38 (15.4)	79 (31.9)	38 (15.3)
髄膜炎	0	0	12 (2.8)	10 (2.3)	7 (2.8)	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)
水頭症	0	0	11 (2.6)	6 (1.4)	8 (3.3)	3 (1.2)	7 (2.8)	2 (0.8)

(MedDRA/J Version 14.0)

*1：参考資料（8701 試験、9115 試験、9003 試験及び 9501 試験）、*2：参考資料

痙攣については、国内外とも発現率は高かったが、国内 NPC-08-1 試験ではいずれも因果関係が否定され、海外二重盲検比較試験では本剤とプラセボ間で発現に差は認められなかった。脳浮腫については、国内外で比較的高い発現率で認められた。治癒不良については、海外二重盲検試験の本剤群でプラセボ群に比べて発現率が高い傾向を認めたが、国内 NPC-08-1 試験では 1 例のみであり、本剤との因果関係は否定された。感染については、国内 NPC-08-1 試験での報告例はなかったが、海外試験で比較的高い発現率で認められた。しかし、海外二重盲検比較試験では本剤とプラセボ群間で大きな差は認めなかった。以上より、国内外の有害事象の発現率に一部差異は認められるものの、本剤の国内外の安全性プロファイルは類似していると考えられる。

機構は、以下のように考える。

プラセボを用いない脳腫瘍切除術のみと比較した試験成績は提出されておらず、脳腫瘍切除術に本剤留置を追加することの安全性を厳密に評価することは困難であると考えられるものの、国内 NPC-08-1 試験で発現した有害事象は、片麻痺、痙攣、感染、失語症、脳浮腫等の、脳腫瘍切除術後に一般的に発現しうると考えられる合併症（Neurosurgery 1998; 42: 1044-55）が中心であり、海外二重盲検比較試験3試験を併合した有害事象の発現率においても、本剤群とプラセボ群との間で治癒不良以外の事象について大きな差異は認められていないと考える。

したがって、以下では、神経系障害を中心に事象の発現率や発現した場合の転帰の重篤性等を考慮して本剤の安全性について検討を行った。

2) 痙攣

申請者は、痙攣について以下のように説明している。

痙攣の発現率は、国内 NPC-08-1 試験と海外二重盲検比較試験で同様であり、海外二重盲検比較試験のプラセボ群においても本剤群と同程度の発現率で認められた（「(2) 1) 本剤の安全性プロファイルについて」の項参照）。痙攣は、脳腫瘍自体や脳外科手術後に一般的に認められる合併症であり、国内 NPC-08-1 試験で発現した痙攣に関しては、原疾患、手術等に起因するものと判断され、いずれも本剤との因果関係は否定された。8802 試験において、本剤群とプラセボ群で痙攣の発現率に差異は認められなかったものの、痙攣が発現した症例における治験薬留置後から痙攣が発現するまでの日数（平均値±標準偏差）は、本剤群 24.7±32.4 日、プラセボ群 55.9±45.5 日であり、本剤群で発現時期が早かった。しかし、CL-0190 及び T-301 試験では、本剤とプラセボ留置群間の発現時期及び発現率に差異は認められず、また、国内 NPC-08-1 試験で痙攣が発現が認められた 6 例の発現時期は中央値 91.5 日（範囲 6～309 日）であった。以上より、本剤の留置により痙攣の発現時期が早期化することはないと考える。

機構は、以下のように考える。

痙攣の発現率は国内外及び本剤群とプラセボ群間に大きな差異はなく、また、本剤留置により痙攣の発現時期が早くなる傾向は明確ではないと考えるものの、痙攣は本剤留置後に高い発現率で認められていること及び重篤例も認められていることから、本剤留置後には注意が必要であると考ええる。

3) 脳浮腫

申請者は、脳浮腫について以下のように説明している。

有害事象としての脳浮腫の発現率は、国内 NPC-08-1 試験 37.5% (9/24 例)、海外試験の本剤群全体 8.9% (60/676 例) であり、国内 NPC-08-1 試験の発現率が高かったものの、悪性神経膠腫自体及び腫瘍切除術も脳浮腫を発現する原因であり、海外二重盲検比較試験の併合では脳浮腫の発現率は本剤群 (13.0%) とプラセボ群 (9.7%) との間に差異はなかったことから、脳浮腫は本剤に特有な事象ではないと考える。ただし、臨床的に重要であることから、添付文書で注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

国内 NPC-08-1 試験の 8/24 例に本剤留置前から脳浮腫を認めており、悪性神経膠腫自体及び腫瘍切除術も脳浮腫の発現に関連すると考えられるものの、国内 NPC-08-1 試験において脳浮腫が高率に発現しており、海外試験において脳浮腫の対応として再手術による本剤の除去（回収）が必要となった症例も認められていること（「(5) 6) 除去（回収）について」の項参照）から、注意が必要であると考ええる。添付文書において発現状況等について注意喚起を行った上で、製造販売後にも情報収集し、脳浮腫の発現率に加えて、脳浮腫の有無、腫瘍の大きさ、本剤の枚数等の背景因子が脳浮腫へ及ぼす影響を検討する必要があると考える。

4) 水頭症

申請者は、水頭症について以下のように説明している。

水頭症は、海外非盲検試験 4 試験併合 2.6% (11/430 例)、海外二重盲検比較試験併合の本剤群 3.3% (8/246 例)、プラセボ群 2.8% (7/248 例) に認められ、大部分が本剤又はプラセボウェハー留置後 4 カ月以上経過してから発現していた。このうち副作用は本剤群 0.7% (5/676 例)、プラセボ群 0.4% (1/248 例) であり、国内 NPC-08-1 試験では発現を認めなかった。

本剤又はプラセボウェハー留置が水頭症を発症させる機序として、腫瘍切除腔に留置した本剤又はプラセボウェハーが脳室系に移動して髄液の流れを閉鎖することが考えられる。

9115 試験の本剤群で、サージセル（ガーゼ又は綿型の止血剤）による止血の結果、術後早期にサージセルがモンロー孔を閉鎖し水頭症が生じたと考えられる症例が 1 例認められている。サージセルは通常、本剤を腫瘍切除腔内で固定することを兼ねて本剤を覆うように使用されるが、腫瘍切除腔と脳室系間に開口部が存在する場合、サージセルや本剤が脳室系に移動する可能性がある。以上より、本剤が脳室系に移動して閉塞性水頭症を来たすことを防止するための対応について、添付文書等で注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

水頭症は国内 NPC-08-1 試験では発現を認めていないものの、海外試験では本剤留置に関連した水頭症の発現が認められており、再手術が必要となった症例もあったことから、本剤留置時における具体的な対処法を含めた注意喚起が必要であると考ええる。

5) 創傷治癒不良

申請者は、創傷治癒不良について以下のように説明している。

手術創部の治癒不良は、国内 NPC-08-1 試験及び海外非盲検試験 4 試験併合では、それぞれ 4.2% (1/24 例)、2.8% (12/430 例) に発現した。また、海外二重盲検比較試験 3 試験の併合では、本剤群 13.8% (34/246 例)、プラセボ群 8.1% (20/248 例) と本剤群で発現率が高く、重症度別の発現率（「(2) 1) 本剤の安全性プロファイルについて」の項参照）及び重篤例の発現率（本剤群 5.7% (14/246 例)、プラセボ群 1.2% (3/248 例)）も本剤群でやや高率であった。

機構は、治癒不良のうち脳脊髄液漏出について、T-301 試験において本剤群 5.0% (6/120 例)、プラセボ群 0.8% (1/120 例) と差が見られていることから、国内外の臨床試験における、脳脊髄液漏出の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

「脳脊髄液漏出」の事象のみを抽出することができないため、「脳脊髄液漏出」に関連すると考えられる「治癒不良」、「脳脊髄液検査異常」及び「脳圧低下」について再度検討集計したところ、下表のとおりであった。国内外の臨床試験で発現はほぼ同様であり、本剤群とプラセボ群との比較では、本剤群の発現率がやや高かった。創傷治癒異常及び脳脊髄液漏出については、手術時の硬膜閉鎖及び局所創傷に対する処置が重要であることから、添付文書で注意喚起する予定である。

脳脊髄液漏出に関連する有害事象（「治癒不良」、「CSF 検査異常」及び「脳圧低下」）

	例数 (%)					
	本剤群			プラセボ群		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
NPC-08-1 試験	2/24 (8.3%)	0	0	—	—	—
8802 試験	15/110 (13.6%)	1/110 (0.9%)	0	6/112 (5.4%)	0	0
C-0190 試験	0	0	0	1/16 (6.3%)	0	0
T-301 試験	20/120 (16.7%)	4/120 (3.3%)	0	15/120 (12.5%)	1/120 (0.8%)	0

機構は、以下のように考える。

脳脊髄液漏出を含む治癒不良は国内 NPC-08-1 試験において発現しており、海外臨床試験においてプラセボ群に比べ本剤群で発現率が高い傾向にあることから、注意が必要であると考ええる。しかし、海外臨床試験において本剤群で発現率が高い傾向を認めたものの、術後の対処等によりほぼ回復しており、がん化学療法及び脳外科手術に十分な知識と経験のある医師の管理下では忍容可能と考える。ただし、脳脊髄液漏出を含めた創傷治癒異常に

ついで、手術中及び術後の対処とともに注意喚起及び情報提供が必要であると考え。

6) 感染症

申請者は、感染症について以下のように説明している。

感染の多くは術後の創部感染及び骨弁感染であり、海外二重盲検比較試験の併合では、本剤群 15.9% (39/246 例)、プラセボ群 16.1% (40/248 例) に発現し、同程度であった。また、海外非盲検試験 4 試験の併合の発現率は 4.2% (18/430 例) であった。髄膜炎の発現率は、海外非盲検試験併合 2.8% (12/430 例)、海外二重盲検比較試験併合の本剤群 2.8% (7/246 例)、プラセボ群 1.2% (3/248 例) であった。脳膿瘍については、海外非盲検試験併合では、3.0% (13/430 例)、海外二重盲検比較試験併合では、本剤群 2.4% (6/246 例)、プラセボ群 1.6% (4/248 例) に認められた。いずれの有害事象についても、国内 NPC-08-1 試験では認められず、術中・術後の感染予防対策と管理が徹底された結果と考えられた。海外試験では、髄膜炎及び脳膿瘍の発現がプラセボ群と比べて本剤群でやや高率であり、髄膜炎を発現した場合には、臨床的に重大な経過 (死亡、後遺症、再手術等) をたどる可能性があることから、添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

国内 NPC-08-1 試験では髄膜炎、脳膿瘍等の感染は認められておらず、海外試験においても重篤な感染の頻度は低いことから、国内 NPC-08-1 試験と同様の管理下においては、本剤は忍容可能と考える。しかし、本剤留置後に髄膜炎の対応として再手術による本剤の除去 (回収) が必要となった症例も認められていること、及び、髄膜炎、脳膿瘍等が発現した場合には重篤な経過をたどる可能性があることから、十分に注意喚起を行い、製造販売後においても更なる情報収集を行う必要があると考える。

7) 血栓塞栓症

申請者は、血栓塞栓症について以下のように説明している。

国内外の臨床試験において認められた有害事象 (MedDRA/J Version 14.0 の PT (基本語)) のうち、深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症、血栓症、血栓性静脈炎、心筋梗塞、大脳静脈血栓症及び脳虚血を血栓塞栓症として解析した。

国内 NPC-08-1 試験では、深部静脈血栓症、肺塞栓症及び脳梗塞が各 1 例認められたが、因果関係は全例で否定された。また、海外二重盲検比較試験の併合での発現は、本剤群で 17.5% (43/246 例)、プラセボ群 17.3% (43/248 例) と両群で同様であり、血栓塞栓症の内訳でも、大きな差異はないと考えられた。しかし、海外試験において重篤又は死亡例も認めており、脳梗塞は本剤留置後に発現率の高い有害事象である片麻痺の原因の一つでもあることから、添付文書において注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

血栓塞栓症は、国内外の臨床試験において発現を認めており、重篤又は死亡例も発現していることから、注意が必要であると考え。また、脳梗塞は本剤留置後に発現率の高い有害事象である片麻痺の原因の一つでもあることから、血栓塞栓症に対する注意喚起が必要であると考え。

8) 出血性事象

申請者は、出血性事象について以下のように説明している。

国内外の臨床試験において認められた有害事象 (MedDRA/J Version 14.0 の PT (基本語)) のうち、硬膜下血腫、くも膜下出血、胃腸出血、直腸出血、脳出血、歯周炎、鼓室内出血、眼出血、出血、注射部位出血、頭蓋内出血、鼻出血、点状出血、斑状出血及び網膜出血を出血性事象として解析した。

国内 NPC-08-1 試験では、硬膜下血腫が 1 例認められたが、本剤との因果関係は否定された。海外二重盲検比較試験の併合での発現は、本剤群 10.6% (26/246 例)、プラセボ群 8.9% (22/248 例) と両群で同様であり、出血性事象の内訳でも、大きな差異はないと考えられた。しかし、海外試験において重篤例も認めており、脳出血は本剤留置後に発現率の高い有害事象である片麻痺の原因の一つでもあることから、添付文書において注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

出血性事象は国内外の臨床試験において発現を認めており、重篤例も発現していることから、注意が必要であると考え。また、脳出血は脳腫瘍切除術後に注意すべき合併症の一つであり、本剤留置後に発現率の高い有害事象である片麻痺の原因の一つでもあることから、出血性事象に対する注意喚起が必要であると考え。

9) 頭痛

申請者は、頭痛について以下のように説明している。

頭痛は、国内 NPC-08-1 試験で 54.2% (13/24 例) に認められ、海外試験の本剤群全体の 15.7% (106/676 例) より高率であった。しかし、国内 NPC-08-1 試験で本剤との因果関係ありと判断されたのは 2 例のみであり、副作用発現率は、国内 NPC-08-1 試験 8.3% (2/24 例)、海外試験 7.2% (49/676 例) と、国内外で同様であった。また、海外二重盲検比較試験における頭痛の発現は、本剤群 20.3% (50/246 例)、プラセボ群 23.4% (58/248 例) であり、本剤群とプラセボ群でも同様であった。頭痛は、脳外科手術後に頻発する症状であり、頭痛に関して特段の注意喚起は行わないが、その原因として重要なものである脳浮腫、治癒不良、感染等については添付文書で注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

頭痛は脳腫瘍自体及び脳腫瘍切除術後に一般的に広く認められる症状であることに加えて、本剤留置により発現する可能性のある有害事象に伴い認められる症状であるため、頭痛の原因となり得る事象に関して注意喚起を行うとの申請者の説明は妥当であると考え。ただし、臨床試験において頭痛の発現が認められていることから、発現状況については添付文書で情報提供する必要があると考え。また、本剤留置に伴い発現する重篤な有害事象の症状として頭痛が発現する可能性も否定できないことから、頭痛が発現した場合には原因検索のための画像検査等、適切な対処がなされる必要があると考え。

(10) 片麻痺

申請者は、片麻痺について以下のように説明している。

片麻痺の有害事象発現率は、国内 NPC-08-1 試験 33.3% (8/24 例)、海外二重盲検比較試験併合における本剤群 30.9% (76/246 例)、プラセボ群 31.9% (79/248 例) と、これら国内外試験間で発現はほぼ同様であり、本剤とプラセボ間にも差はなかった。国内 NPC-08-1 試験で因果関係が否定されなかった 1 例は、本剤による脳浮腫の発現に伴って片麻痺が発現したと判断された。片麻痺は脳腫瘍、脳梗塞、脳出血、感染症等が原因で生じるが、本剤留置による脳梗塞、脳出血、感染等の発現の結果として間接的に片麻痺を発現すると考えることから、添付文書では脳血管事象や感染等について注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

片麻痺について、海外試験で本剤群とプラセボ群の発現率は同様であったこと、血栓塞栓症や出血の結果として発現しうる症状であることから、片麻痺の原因となり得る事象に関して注意喚起を行うとの申請者の説明は妥当であると考え。しかし、国内外試験ともに片麻痺は高率に発現していることから、発現状況については添付文書で情報提供する必

要があると考ええる。

(4) 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、「悪性神経膠腫」と設定されていた。

機構は、本剤の効能・効果について、「(1) 臨床的位置付けについて」、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下の検討結果から、申請どおり「悪性神経膠腫」と設定することが適切であると判断した。ただし、再発患者に対する本剤の有効性の成績は限定的であることから、臨床試験で対象とされた再発患者の組織型や試験成績、各種ガイドラインの内容等について、十分情報提供する必要があると考ええる。

本剤の投与対象について

申請者は、以下の①から③での検討を踏まえ、本剤の申請効能・効果を「悪性神経膠腫」と設定した旨を説明している。

①悪性神経膠腫の定義について

悪性神経膠腫は、WHOの組織分類（第4版、2007年）によるGrade分類Ⅲ及びⅣに該当し、代表的な退形成性星細胞腫（GradeⅢ）、膠芽腫（GradeⅣ）に加えて、稀な組織型として退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫、退形成性上衣腫等が含まれる。これらの神経膠腫は名称が異なるものの星細胞由来腫瘍であり、病理学的に連続するスペクトラム上に分布する腫瘍である。これらの腫瘍の境界は必ずしも明確でなく、臨床現場では悪性神経膠腫に対して組織型にかかわらず同じ治療体系であることから、本剤の対象患者を病理組織別に分類する意義は小さいと考える。

②初発例について

膠芽腫（GradeⅣ）及び退形成性星細胞腫、退形成性乏突起膠腫等のGradeⅢを含む初発の悪性神経膠腫を対象とした海外のプラセボ対照二重盲検比較試験（T-301試験）において、本剤の有効性が示されたことから、海外各種ガイドライン等で本剤の使用が推奨されている。また、国内NPC-08-1試験に登録された初発悪性神経膠腫患者の成績は海外試験とほぼ同様であり、12カ月生存率は100%であった。

③再発例について

再発の悪性神経膠腫を対象とした8802試験では、主要評価項目である本剤留置後の6カ月生存率について、プラセボ群に対して本剤群で高い傾向が示唆されているものの、統計学的有意差は認められなかった。しかし、留置後6カ月のデータに関して実施された解析では、予後因子（腫瘍型、KPSスコア、放射線照射部位、年齢、治験前の化学療法の有無、初回手術から本手術までの年数及び治験薬留置枚数）で調整した場合に、試験全体として本剤群で有意な生存率の改善を認め（多変量Cox回帰 ハザード比：0.584（95%CI[0.391, 0.875]）、本剤留置後の全観察期間（最長71カ月間）を通じた全生存期間に対する検討においても、予後因子（腫瘍型、KPSスコア、放射線照射部位、腫瘍切除率、年齢及び留置枚数）で調整した場合に、本剤群ではプラセボ群と比較して死亡リスクが有意に低下していた（多変量Cox回帰 ハザード比：0.75（95%CI[0.568, 0.994]）。また、腫瘍の組織型別の検討では、留置後6カ月までの生存率は、膠芽腫患者で本剤群56%（40/72例）、プラセボ群36%（26/73例）、膠芽腫以外の患者で本剤群68%（26/38例）、プラセボ群69%（27/39例）であり、膠芽腫において本剤群とプラセボ群の6カ月生存率に差が認められたものの、膠芽腫以外では差が認められなかった。

なお、欧米においては再発患者の効能・効果として「再発膠芽腫」が設定されている。

また、国内NPC-08-1試験において、再発患者は膠芽腫（GradeⅣ）のみと設定し、術中迅速病理診断等で組織型が判断されたが、術後の確定病理診断では、8例のうち施設病理診断で2/8例（25%）、中央病理診断で4/8例（50%）が、膠芽腫以外と診断された。中央病理診

断で膠芽腫以外と判断された例も悪性神経膠腫に該当するものであり（GradeⅢ）、当該患者においても、6カ月生存率100%（4/4例）、12カ月生存率75.0%（3/4例）と良好な結果であった。以上の結果、及び再発患者においても組織型（GradeⅢ及びⅣ）で治療体系は同様であることから、効能・効果を膠芽腫に限定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

再発患者を対象とした8802試験では、膠芽腫以外の組織型を含む再発悪性神経膠腫全体集団に対する本剤の有効性は検証されておらず、部分集団解析において膠芽腫のみで有効性が認められたことから、欧米では再発患者に対しての効能・効果は膠芽腫のみに限定されている。また、国内NPC-08-1試験の再発患者は膠芽腫のみが対象とされていた。再発悪性神経膠腫に対する本剤の有効性が明確に検証された結果はなく、膠芽腫を含め再発患者に対して本剤を推奨する根拠は乏しいと考える。しかし、下記の点を考慮すると、本剤の効能・効果においては悪性神経膠腫のうちの再発患者又は膠芽腫以外の再発悪性神経膠腫の患者を除外せず、臨床試験において対象とされた再発患者の組織型や試験成績等について、十分情報提供を行った上で、効能・効果として「悪性神経膠腫」と設定することは可能と判断した。

- 海外の診療ガイドライン等において、再発悪性神経膠腫で手術が可能と判断された場合には、手術時に本剤を留置することが治療選択肢の一つとして推奨されていること。
- 国内NPC-08-1試験において再発患者は膠芽腫のみと規定されていたものの、最終診断では半数が膠芽腫以外と判定されており、膠芽腫との診断を手術時に厳密に判断することは困難であると考えられること。
- 国内外の試験において再発患者を含め本剤は忍容可能と考えられること。
- 再発悪性神経膠腫は稀少かつ予後不良な疾患であり、当該患者に対する治療選択肢は極めて限られていること。
- 初発患者では膠芽腫以外を含む悪性神経膠腫に対して有効性が認められていること。

なお、悪性神経膠腫の定義について、脳腫瘍取扱い規約第3版（社団法人日本脳神経外科学会・社団法人日本病理学会編、金原出版、2010年）では、神経膠腫は神経膠細胞（グリア細胞）由来の腫瘍の総称であり、悪性神経膠腫はWHOのGradeと明確な関係性がないこと、及びhigh grade gliomaがWHO GradeⅢ及びⅣを指していることが記載されている。国内NPC-08-1試験の選択基準ではWHO GradeⅢ又はⅣに該当する神経膠腫と設定されており、「高悪性度神経膠腫」の表現が、本剤の対象患者をより明確に示すと考えるものの、臨床現場においても一般的にGradeⅢ又はⅣの神経膠腫が「悪性神経膠腫」として認識されていること等から、本剤ががん薬物療法及び脳外科手術に十分な知識・経験を有する医師が使用する前提において、臨床試験に組み入れられた組織型やガイドライン等に関する情報提供を行った上で、効能・効果を「悪性神経膠腫」と設定することは可能と考える。

(5) 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は、「腫瘍切除術時の切除腔に、本剤を、最大8枚（カルムスチンとして61.6mg）を留置する。腫瘍切除腔の大きさや形状によるが、できる限り多くの枚数を留置することが望ましい。」と設定されていた。

機構は、以下の検討結果から、本剤の用法・用量は、「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。」との内容を設定することが適切であると判断した。また、用量・用量に関連する使用上の注意として、以下の旨を記載し、情報提供することが適切であると判断した。

- 切除腔の大きさ、形状により本剤がわずかに重なりあって留置することは可能である

が、切除腔に充填しないこと。

- 本剤が開封時に分割していた場合、小片を使用しないこと。
- 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。

1) カルムスチン含有率について

申請者は、本剤のカルムスチン含有率の設定について、以下のように説明している。

Nova Pharma Inc.により実施された8701試験では、当初カルムスチン含有量1.925～13.47%の異なる5製剤についての検討が計画された。6.35%含有製剤の検討において最大耐量には達しなかったが、カルムスチンの静脈内投与で得られる脳内濃度の約3,000倍の局所濃度が予想されたため、海外規制当局との協議により、以降の検討は中止された。8701試験の試験報告書では、その後の臨床試験用製剤として3.85%含有製剤を選択した理由は記載されていないが、6.35%群での留置1週間後及び49日後の全身状態の悪化、18カ月後の死亡例数、全生存期間等の成績から、3.85%含有製剤が選択されたと考える。その後の臨床試験では3.85%含有製剤が使用され、海外にて承認されている。

機構は、本剤のカルムスチン含有率の設定の経緯は明確ではないものの、国内外の主要な臨床試験において3.85%含有製剤が使用されており、国内NPC-08-1試験において3.85%含有製剤の忍容性が確認され、かつ一定の有効性も期待できると考えることから、申請者の説明を了承した。

2) 留置枚数について

申請者は、本剤の留置枚数の設定根拠について、以下のように説明している。

開発初期の臨床試験である8701試験では、試験実施計画書において、既に切除腔への本剤留置枚数は最大8枚であると規定されており、「最大8枚」の根拠となった非臨床試験の情報は不明である。8701試験では、17/21例の患者で本剤8枚が留置され、中央値は8枚、平均値は7.7枚であった。その後のすべての臨床試験においても、本剤の留置枚数は切除腔の大きさや形状により、最大8枚と設定した。その結果、平均留置枚数は6.3～7.9枚、中央値8枚であり、ほとんどの患者において、最大枚数の8枚が留置されていた。

また、8701試験では、治験薬中のカルムスチン含有量と有害事象発現率との間に明らかな関連を認めなかった。

以上より、本剤は、臨床試験での設定と同様に腫瘍切除腔の組織表面を覆うように8枚を留置することを前提に、可能な限り8枚留置し、切除腔の大きさや形状から8枚が留置できない場合には、医師の判断で留置枚数を減らすことが適切であると考えられる。なお、切除腔の組織表面に直接的に接しない切除腔内にまで無理に詰め込むことは推奨しない。

次に機構は、8枚を超えて留置された場合の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験で本剤が8枚を超えて留置された例はない。海外では、18例で本剤が9～24枚使用されていたが、特段の安全性の懸念は報告されていない（*Neurooncol* 2004; 6: 375. Abstract TA-24, *Neurosurg Q* 2010; 20: 48-51）。また、8701試験においてカルムスチン6.35%含有製剤を8枚（カルムスチン3.85%製剤として13枚相当）留置した場合の有害事象の発現状況は、3.85%製剤8枚留置時と同様であった。

機構は、以下のように考える。

本剤の用法・用量について、本剤留置枚数を最大8枚と設定した根拠は脆弱であるものの、これまでの国内外の臨床試験が当該設定において実施されており、忍容可能であると考えられることから、「最大8枚」と設定することは可能であると判断した。また、8枚以上留置した場合の有効性及び安全性の情報は限定的であり、推奨できないと考える。申請

用法・用量として設定された「できる限り多くの枚数を留置することが望ましい」との記載については、当該設定により切除腔内に無理に留置される可能性が否定できないことから、切除腔内に充填するのではなく、組織表面を覆うように留置することについて注意喚起を行った上で、臨床試験ではできる限り多くの枚数を留置することが推奨されていたこと等の具体的な設定や実際に使用された枚数等については資材等で情報提供を行うことが適切であると判断した。

3) 本剤の分割について

機構は、本剤が腫瘍切除腔の大きさや形状に合わせて分割して使用される可能性及び輸送時の衝撃等により開封時に分割している本剤が使用される可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

分割について、国内 NPC-08-1 試験の治験実施計画書では、海外試験での治験実施計画書を参考に、「開封時に、半分に分かれた本剤は使用可能であるが、3 つ以上に割れていた場合には使用しない（留置時に、割って使用することは可とする）。」と規定していたが、使用時に本剤を割って使用したかどうかについての記録は求めていなかった。また、外国試験においても、腫瘍切除腔の大きさや形状に合わせて、本剤を分割して使用されたか否かについては不明であった。

本剤を 2 分割して使用した場合の薬剤の放出性を未分割製剤と比較した結果、差異は認められていない。しかし、本剤の小片と未分割製剤との放出性を比較したデータはなく、異なる大きさの 2 片に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。本剤の小片を使用し、腫瘍切除術後の切除腔から脳室系に至る間隙が小片の径よりも大きかった場合には、留置後にその小片が脳室系に移動し、モンロー孔等を閉鎖することによる水頭症発現の可能性は否定できないと考える。本剤の留置前に脳腫瘍切除術後の切除腔から脳室系に至る間隙を十分閉鎖させる等の処置を実施することにより、本剤が留置後に脳室系に移動することによる水頭症発現はある程度防止できるものと考え、小片状の本剤の有効性及び安全性は不明であり、水頭症発現の可能性も否定できないことから、開封時に 2 分割の一方が小片状の場合や 3 つ以上に割れていた場合には、使用しないよう注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験では開封時に半分に分か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、ほぼ半分に分か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十分に注意喚起する必要があると考える。

4) 他の治療法との併用について

申請者は、本剤と他の治療法を併用した場合の有効性及び安全性について、以下のよう

に説明している。

国内 NPC-08-1 試験に登録された初発例では、治験実施計画書の規定どおり、本剤が留置された全 16 例に対し、テモゾロミドと放射線療法による併用療法が実施された。また、再発例では、本剤が留置された全 8 例において、他の治療法（テモゾロミド投与 7 例、テモゾロミド及びインターフェロン ベータ併用投与 1 例）が実施された。これらの症例のうち、再々発した 2 症例に対しては、さらに他の治療法（ベバシズマブ（遺伝子組換え）1 例及び強度変調放射線治療（IMRT）1 例）が実施された。

国内 NPC-08-1 試験における他の治療法と併用した場合の安全性について、初発の悪性神経膠腫の場合は本剤留置後 14 日以降に、テモゾロミドと放射線療法との併用療法を行うこ

とを可能としていたことから、国内 NPC-08-1 試験の初発悪性神経膠腫患者 16 例における有害事象の発現時期別の検討を行った。その結果、本剤とテモゾロミド併用後で有害事象発現件数が増加する傾向が認められたが、いずれも放射線療法及びテモゾロミド投与によって一般に認められる事象であり、本剤との相互作用や新たな有害事象は認められなかった。

また、初発の悪性神経膠腫又は膠芽腫に対して本剤留置後に放射線療法とテモゾロミドを併用した海外報告 (J Clin Oncol 2005; 16S: 1547, J Neurooncol 2008; 88: 353-7, Cancer 2009; 115: 3501-11, Neurosurg Rev 2010; 33: 441-9) における有害事象は、放射線療法とテモゾロミドの併用のみの有害事象プロファイルと同様であった。当該報告での全生存期間中央値は12.7~22.4カ月、12カ月生存率は56.8~81%であった。初発悪性神経膠腫の標準的な治療法として、手術による腫瘍切除後、放射線療法とテモゾロミドとの併用療法が診療ガイドライン等で推奨されており、これらに加えて手術時に本剤を留置することは、リスク・ベネフィットの観点から推奨できると考える。

一方、再発の悪性神経膠腫においては、現在でも標準的な治療法はないが、本剤留置後にテモゾロミド等を併用した場合の全生存期間中央値は7~12.6カ月であり、安全性プロファイルはテモゾロミド等で予想される有害事象の範囲内であった (Ann Surg Oncol 2010; 17: 1740-6, Clin Cancer Res 2009; 15: 1064-8)。

機構は、以下のように考える。

本剤留置後にテモゾロミド及び放射線療法を併用することについて、国内 NPC-08-1 試験では初発例全例で実施されており、発現した有害事象は放射線療法及びテモゾロミド投与によって一般的に認められる事象の範囲内であり、テモゾロミドの用法・用量の規定に従った減量・休薬により回復していること等から、がん薬物療法、放射線療法及び脳外科手術に十分な知識・経験を有する医師によって、有害事象や合併症の観察や管理、テモゾロミド等の抗悪性腫瘍剤の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、併用可能と判断した。ただし、国内 NPC-08-1 試験の検討例数は限られていることから、本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法と併用した場合の安全性については、製造販売後においても情報収集が必要があると考ええる。

5) 再留置について

機構は、本剤が再留置された場合の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内 NPC-08-1 試験では再留置例は認めなかったが、海外試験では 9501 試験 9 例及び T-301 試験 2 例 (本剤群 1 例、プラセボ群 1 例) で本剤又はプラセボが再留置された。

9501 試験での 9 例について、再留置された理由、再留置部位が初回留置時と同一部位であったか否か等は不明であった。再留置までの期間は、初回留置から 70~224 日であり、再留置後の有害事象の発現は 3/9 例、重篤な有害事象は 2/9 例に認められたが、特徴的な有害事象の発現は認められなかった。

T-301 試験での 2 例について、本剤群の 1 例では 3 回、プラセボ群の 1 例では 1 回再留置されたが、再留置された部位、再留置された詳細な理由等は不明であった。再留置までの期間は、141~300 日であり、再留置後において初回留置時と異なる特徴的な有害事象の発現は認められなかった。いずれの症例も初回留置から再留置までの期間は 70 日以上であり、初回留置時の本剤の影響は少ないと推察され、再留置した場合の安全性に特段の問題は認められなかった。以上より、再留置に関する注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

海外試験において本剤を再留置した例はあるものの、現時点では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と考える。臨床試験又は海外

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る。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と判断した。

6) 除去（回収）について

申請者は、脳内留置後に本剤の除去（回収）が必要となる可能性について、以下のように説明している。

本剤留置後に本剤の除去（回収）が必要となった例は国内 NPC-08-1 試験では認めなかったが、海外試験では 5 例認められた。除去（回収）が必要になった理由と推測された有害事象は、脳浮腫 2 例、髄膜炎、頭蓋内圧亢進及び水頭症各 1 例であった。当該症例では、本剤又は本剤と同時に留置されたサージセルの除去によりこれらの有害事象が回復しており、国内においても脳浮腫や頭蓋内圧亢進の出現により、再手術による本剤の除去（回収）が必要となる可能性があると考えることから、添付文書で当該内容について注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

有害事象等により本剤の除去（回収）が必要となる可能性に関して注意喚起を行うとともに、臨床試験で本剤を除去（回収）が必要であった例の理由等について情報提供を行うことが適切であると判断した。

7) 小児に対する投与について

機構は、小児に対する本剤の海外製造販売後における使用経験について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

小児に対する本剤の臨床試験成績はなく、海外で収集された製造販売後安全性情報データベースにおいても小児に関する有害事象報告・安全性情報は 1 件も報告されていない。また、本剤の小児に対する使用経験について、症例報告等において小児での使用経験が数例認められた（Oncology Reports 2008; 19: 1219-23、Neuro Oncol 2007; 9S: 536 Abst MP-03、Neuro Oncol 2008; 10: 1084 Abst P009、J Pediatr Hematol Oncol 2010; 32: e202-6、Childs Nerv Syst 2012; 28: 747-50）が、小児に対する安全性を評価できるほどの情報は得られなかった。

機構は、以下のように考える。

悪性神経膠腫は小児においても認められ、治療体系も類似しているものの（脳高次機能保全をはかった小児悪性脳腫瘍治療法の確立 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集平成 15 年: 264-8, 2003）、国内外において小児に対する本剤の安全性は不明であることについては注意喚起する必要があると考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として、本剤が使用された全症例を対象とする中央登録方式の使用成績調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、①国内 NPC-08-1 試験で発現率の高かった副作用（発現率 20% 以上）である脳浮腫、②海外試験のうち、1 群あたり 100 例以上を有する試験（9501 試験、8802 試験及び T-301 試験）において 5%以上の発現率が複数の試験で認められ、かつ申請者が本剤に起因する可能性があり、临床上重要と考える痙攣、治癒不良（創傷治癒の異常を含む）及び感染症（頭蓋内感染、髄膜炎、脳膿瘍を含む）、並びに③海外試験における副作用発現率が 5%未満であるが、申請者が临床上重要と考える水頭症を設定する予定である。

予定症例数は、1%の割合で発現する未知の副作用を 90%の確率で少なくとも 1 例検出可能な例数として、250 例を設定する予定である。なお、重点調査項目とした 5 事象について、

海外臨床試験での有害事象としての発現率はいずれも1%を超えていることから、本調査の予定症例数250例で重点調査項目の5事象の発現は把握可能と考えている。

本調査の観察期間は、重点調査項目とした5事象が、国内NPC-08-1試験では本剤留置から3カ月までに概ね発現しており、本剤留置から3カ月以降は数例程度しか発現が認められなかったこと、海外臨床試験における発現時期も国内NPC-08-1試験と同様であったことから、本剤留置後3カ月間と設定する予定である。

なお、本調査は登録期間3年間、調査期間4年間を予定している。

機構は、以下のように考える。

申請時に提出された日本人における本剤の安全性情報は限られており、迅速に情報収集する必要があることから、製造販売後の一定期間は本剤が使用された全症例を対象とする製造販売後調査の実施が必要であると考えられる。

本調査の重点調査項目、予定症例数及び観察期間について、申請者の計画は受入れ可能と考えるが、以下の内容についても情報収集及び検討が可能となるように調査計画を検討すべきと考える。

- 本剤留置直後に実施された他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法が本剤の安全性に及ぼす影響
- 脳浮腫の発現要因（術前の脳浮腫の有無、腫瘍切除量、本剤の留置状況等）
- 本剤除去（回収）の有無とその理由

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第I/II相試験 (NPC-08-1 試験)

有害事象は、24/24例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は13/24例（54.2%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率20%以上）

SOC/PT	例数 (%)	
	本剤群 (24例)	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	24 (100)	19 (79.2)
胃腸障害		
悪心	12 (50.0)	0
便秘	14 (58.3)	0
嘔吐	9 (37.5)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	9 (37.5)	0
発熱	18 (75.0)	1 (4.2)
傷害、中毒及び処置合併症		
創合併症	11 (45.8)	0
神経系障害		
失語症	6 (25.0)	3 (12.5)
頭痛	13 (54.2)	0
脳浮腫	9 (37.5)	4 (16.7)
片麻痺	8 (33.3)	6 (25.0)
痙攣	6 (25.0)	1 (4.2)
精神障害		
不眠症	7 (29.2)	0
代謝及び栄養障害		

SOC/PT	例数 (%)	
	本剤群 (24例)	
	全Grade	Grade 3以上
食欲減退	8 (33.3)	0
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	5 (20.8)	0
顔面腫脹	5 (20.8)	0
脱毛症	16 (66.7)	0
放射線皮膚損傷	5 (20.8)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物		
脳新生物	10 (41.7)	7 (29.2)
臨床検査		
リンパ球数減少	9 (37.5)	2 (8.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (25.0)	2 (8.3)
体重減少	5 (20.8)	0
白血球数減少	11 (45.8)	2 (8.3)

(MedDRA/J Version 14.0)

重篤な有害事象は、12/24 例 (50.0%) に認められ、内訳は、脳浮腫、不全片麻痺、片麻痺、新生物進行及び脳新生物各 2 例 (8.3%)、裂肛、肛門狭窄、疾患進行、指切断、胆嚢炎、変形性関節症、肺塞栓症、意識消失、意識変容状態、硬膜下血腫、頭蓋内圧上昇及び転移性新生物各 1 例 (4.2%) であった。このうち、不全片麻痺 2 例及び脳浮腫 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第 I / II 相試験 (8701 試験)

有害事象は、1.925%群 5/5 例 (100%)、3.85%群 4/5 例 (80.0%) 及び 6.35%群 11/11 例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 5/5 例 (100%)、4/5 例 (80.0%) 及び 11/11 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの群で発現率 20%以上)

SOC/PT	例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)	
	1.925%群 (5例)		3.85%群 (5例)		6.35%群 (11例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	5 (100)	1 (20.0)	4 (80.0)	0	11 (100)	4 (36.4)
胃腸障害						
悪心	1 (20.0)	0	0	0	2 (18.2)	0
胃腸障害	1 (20.0)	0	0	0	0	0
口内炎	1 (20.0)	0	0	0	0	0
便秘	1 (20.0)	0	0	0	2 (18.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
倦怠感	0	0	1 (20.0)	0	0	0
治癒不良	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	3 (27.3)	0
潰瘍	1 (20.0)	0	0	0	0	0
発熱	1 (20.0)	0	0	0	2 (18.2)	1 (9.1)
分泌物分泌	0	0	1 (20.0)	0	0	0
疼痛	2 (40.0)	0	0	0	0	0
外科および内科処置						
感染予防	3 (60.0)	0	1 (20.0)	0	0	0
感染症および寄生虫症						
感染	1 (20.0)	0	0	0	3 (27.3)	0
尿路感染	2 (40.0)	0	0	0	1 (9.1)	0
眼障害						
霧視	0	0	1 (20.0)	0	0	0

SOC/PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)	
	1.925%群 (5例)		3.85%群 (5例)		6.35%群 (11例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害						
白血球減少症	1 (20.0)	0	0	0	0	0
貧血	1 (20.0)	0	0	0	0	0
血管障害						
高血圧	1 (20.0)	0	0	0	1 (9.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
胸痛	-	0	1 (20.0)	0	0	0
肺うっ血	1 (20.0)	0	0	0	0	0
心臓障害						
徐脈	1 (20.0)	0	0	0	0	0
神経系障害						
筋力低下	1 (20.0)	0	0	0	0	0
頭蓋内圧上昇	1 (20.0)	0	0	0	2 (18.2)	0
頭痛	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	4 (36.4)	2 (18.2)
脳浮腫	2 (40.0)	0	1 (20.0)	0	1 (9.1)	1 (9.1)
痙攣	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	3 (27.3)	0
代謝および栄養障害						
インスリン必要量の増加	1 (20.0)	0	0	0	0	0
血液量減少症	0	0	1 (20.0)	0	0	0
高血糖	1 (20.0)	0	0	0	2 (18.2)	0
低カリウム血症	1 (20.0)	0	0	0	1 (9.1)	0
低カルシウム血症	1 (20.0)	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	2 (40.0)	0	0	0	0	0
低リン酸血症	1 (20.0)	0	0	0	0	0
電解質失調	1 (20.0)	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態						
予定外妊娠	1 (20.0)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
爪甲点状凹窩	1 (20.0)	0	0	0	0	0
免疫系障害						
過敏症	0	0	1 (20.0)	0	0	0
臨床検査						
血中マグネシウム減少	1 (20.0)	0	0	0	0	0
血中リン	1 (20.0)	0	0	0	0	0
心電図T波逆転	0	0	1 (20.0)	0	0	0
心拍出量	0	0	1 (20.0)	0	0	0
薬物濃度減少	1 (20.0)	0	0	0	1 (9.1)	0
薬物濃度増加	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0	0

(MedDRA/J Version 14.0)

重篤な有害事象は、1.925%群の3/5例(60.0%)、3.85%群の2/5例(40.0%)及び6.35%群の7/11例(63.6%)に認められ、内訳は、1.925%群では治癒不良、感染予防、白血球減少症、頭蓋内圧上昇、頭痛、痙攣、予定外妊娠及び薬物濃度減少各1例(20.0%)、3.85%群では分泌物分泌、頭痛及び脳浮腫各1例(20.0%)、6.35%群では頭蓋内圧上昇及び痙攣各2例(18.2%)、治癒不良、浮腫、感染、髄膜炎、白血球増加症、頭痛、脳浮腫及び中枢神経系新生物各1例(9.1%)であった。このうち、1.925%群の治癒不良、白血球減少症、頭蓋内圧上昇、頭痛及び痙攣各1例、3.85%群の頭痛及び脳浮腫各1例、6.35%群の頭蓋内圧上昇及び痙攣が各2例、浮腫、感染、髄膜炎、白血球増加症、頭痛及び中枢神経系新生物各1例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第Ⅲ相試験 (8802 試験)

有害事象は、本剤群 100/110 例 (90.9%) 及びプラセボ群 100/112 例 (89.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 67/110 例 (60.9%) 及び 71/112 例 (63.4%) に認められた。本剤群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (本剤群で発現率 10%以上)

SOC/PT	例数 (%)		例数 (%)	
	本剤群 (110例)		プラセボ群 (112例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	100 (90.9)	44 (40.0)	100 (89.3)	38 (33.9)
胃腸障害				
嘔吐	13 (11.8)	2 (1.8)	10 (8.9)	2 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
治癒不良	15 (13.6)	1 (0.9)	6 (5.4)	0
発熱	13 (11.8)	0	9 (8.0)	0
感染症および寄生虫症				
感染	16 (14.5)	2 (1.8)	15 (13.4)	1 (0.9)
尿路感染	23 (20.9)	0	19 (17.0)	1 (0.9)
神経系障害				
傾眠	15 (13.6)	1 (0.9)	12 (10.7)	3 (2.7)
頭痛	16 (14.5)	7 (6.4)	14 (12.5)	4 (3.6)
片麻痺	21 (19.1)	6 (5.5)	22 (19.6)	8 (7.1)
痙攣	21 (19.1)	5 (4.5)	21 (18.8)	5 (4.5)
精神障害				
錯乱状態	11 (10.0)	2 (1.8)	9 (8.0)	0

(MedDRA/J Version 14.0)

重篤な有害事象は、本剤群の 79/110 例 (71.8%) 及びプラセボ群の 67/112 例 (59.8%) に認められ、内訳は、本剤群では片麻痺 13 例 (11.8%)、痙攣 12 例 (10.9%)、治癒不良、感染及び深部静脈血栓症各 10 例 (9.1%)、傾眠、昏迷及び頭痛各 7 例 (6.4%)、肺炎 6 例 (5.5%)、発熱及び肺塞栓症各 5 例 (4.5%)、嘔吐、髄膜炎、失語症、水頭症、頭蓋内圧上昇及び思考異常各 4 例 (3.6%)、高血圧、低血圧、頻脈、神経学的代償不全、脳浮腫及び錯乱状態各 3 例 (2.7%)、末梢性浮腫、疼痛、敗血症、背部痛、血小板減少症及び昏睡各 2 例 (1.8%)、悪心、胃腸出血、便失禁、嚥下障害、無力症、尿路感染、胆嚢炎、眼筋麻痺、視力障害、失明、頸部痛、ショック、気胸、呼吸困難、誤嚥性肺炎、低酸素症、肺浸潤、切開部位紅斑、創合併症、損傷、チアノーゼ、くも膜下出血、意識レベルの低下、会話障害、硬膜下血腫、刺激無反応、視野欠損、神経学的症状、尿失禁、認知症、脳血管発作、脳出血、歩行障害、うつ病、嚢胞性リンパ管腫、血液量減少症、食欲減退、脱水、低カリウム血症、結腸新生物及び中枢神経系新生物各 1 例 (0.9%)、プラセボ群では片麻痺 18 例 (16.1%)、痙攣 11 例 (9.8%)、感染 10 例 (8.9%)、嘔吐及び肺塞栓症各 8 例 (7.1%)、深部静脈血栓症、傾眠及び失語症各 7 例 (6.3%)、肺炎、昏睡及び昏迷各 5 例 (4.5%)、嚥下障害及び頭蓋内圧上昇各 4 例 (3.6%)、尿路感染、運動失調、視野欠損及び頭痛各 3 例 (2.7%)、治癒不良、発熱、敗血症、蜂巣炎、複視、血栓症、胸痛、低酸素症、会話障害、健忘、水頭症、脳梗塞、脳出血、錯乱状態、低ナトリウム血症及び肝機能検査異常各 2 例 (1.8%)、下痢、嚢胞、末梢性浮腫、無力症、膿瘍、肝炎、視神経萎縮、失明、霧視、血小板減少症、貧血、血栓性静脈炎、高血圧、静脈炎、低血圧、呼吸困難、呼吸不全、誤嚥性肺炎、無気肺、無呼吸、熱傷、脳ヘルニア、心障害、心停止、不整脈、意識消失、筋力低下、失行症、神経系障害、大発作痙攣、単麻痺、脳血管発作、脳浮腫、うつ病、激越、思考異常、不眠症、悪液質、食欲減退、クッシング症候群、皮膚潰瘍、骨転移、中枢神経系新生物、血中アミラーゼ増加及び耐糖能低下各 1 例 (0.9%) であった。このうち、本剤群の痙攣 8 例、頭痛 7 例、治癒不良、感染及び傾眠各 6 例、深部静脈血栓症及び昏迷各 5

例、髄膜炎及び片麻痺各 4 例、嘔吐、発熱、高血圧及び頭蓋内圧上昇各 3 例、末梢性浮腫、背部痛、神経学的代償不全、脳浮腫、錯乱状態及び思考異常各 2 例、疼痛、敗血症、眼筋麻痺、視力障害、頸部痛、血小板減少症、ショック、低血圧、呼吸困難、切開部位紅斑、創合併症、チアノーゼ、頻脈、意識レベルの低下、視野欠損、失語症、神経学的症状、水頭症、認知症、歩行障害、うつ病、嚢胞性リンパ管腫及び食欲減退各 1 例、プラセボ群の片麻痺 12 例、痙攣 10 例、感染 7 例、嘔吐、昏迷及び失語症各 5 例、傾眠 4 例、深部静脈血栓症、昏睡及び頭痛各 3 例、胸痛、肺塞栓症、視野欠損、頭蓋内圧上昇、脳梗塞及び錯乱状態各 2 例、嚥下障害、治癒不良、嚢胞、発熱、無力症、膿瘍、視神経萎縮、失明、複視、血栓症、肺炎、脳ヘルニア、水頭症、大発作痙攣、単麻痺、うつ病、激越、思考異常、低ナトリウム血症、骨転移、肝機能検査異常及び血中アミラーゼ増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第Ⅲ相試験 (9115 試験)

有害事象は、36/40 例 (90.0%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 13/40 例 (32.5%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

SOC/PT	例数 (%)	
	本剤群 (40例)	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	36 (90.0)	24 (60.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
治癒不良	6 (15.0)	2 (5.0)
発熱	6 (15.0)	0
感染症および寄生虫症		
感染	5 (12.5)	3 (7.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺塞栓症	4 (10.0)	4 (10.0)
神経系障害		
失語症	4 (10.0)	0
頭蓋内圧上昇	4 (10.0)	0
頭痛	5 (12.5)	2 (5.0)
脳浮腫	4 (10.0)	2 (5.0)
片麻痺	7 (17.5)	2 (5.0)
痙攣	6 (15.0)	1 (2.5)

(MedDRA/J Version 14.0)

重篤な有害事象は、24/40 例 (60.0%) に認められ、内訳は、肺塞栓症 4 例 (10.0%)、感染及び水頭症各 3 例 (7.5%)、治癒不良、髄膜炎、視野欠損、神経学的代償不全、頭痛、脳浮腫、片麻痺及び中枢神経系新生物各 2 例 (5.0%)、胃腸出血、下痢、医薬品副作用、活動状態低下、鎖骨下動脈血栓症、深部静脈血栓症、肺炎、うつ血性心不全、意識変容状態、昏睡、昏迷、浮動性めまい、痙攣、思考異常及び抗利尿ホルモン不適合分泌各 1 例 (2.5%) であった。このうち、治癒不良、感染、髄膜炎、意識変容状態、神経学的代償不全、頭痛、浮動性めまい及び片麻痺各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (9003 試験)

有害事象は、21/22 例 (95.5%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 6/22 例 (27.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 20%以上）

SOC/PT	例数 (%)	
	本剤群 (22例)	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	21 (95.5)	9 (40.9)
神経系障害		
痙攣	11 (50.0)	2 (9.1)

(MedDRA/J Version 14.0)

重篤な有害事象は、9/22 例 (40.9%) に認められ、内訳は、痙攣 2 例 (9.1%)、胃腸出血、嘔吐、壊死、敗血症、深部静脈血栓症、肺炎、過量投与、昏睡、昏迷、神経学的代償不全、大発作痙攣、脳浮腫、錯乱状態、脱水及びリンパ腫各 1 例 (4.5%) であった。このうち、壊死、神経学的代償不全、脳浮腫、痙攣各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第Ⅲ相試験 (CL-0190 試験)

有害事象は、本剤群 12/16 例 (75.0%) 及びプラセボ群 9/16 例 (56.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 5/16 例 (31.3%) 及び 4/16 例 (25.0%) に認められた。本剤群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（本剤群で発現率 10%以上）

SOC/PT	例数 (%)		例数 (%)	
	本剤群 (16例)		プラセボ群 (16例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	12 (75.0)	8 (50.0)	9 (56.3)	6 (37.5)
神経系障害				
視野欠損	2 (12.5)	1 (6.3)	0	0
失語症	2 (12.5)	2 (12.5)	1 (6.3)	0
片麻痺	6 (37.5)	5 (31.3)	4 (25.0)	4 (25.0)
痙攣	3 (18.8)	1 (6.3)	2 (12.5)	0

(MedDRA/J Version 14.0)

重篤な有害事象は、本剤群の 8/16 例 (50.0%) 及びプラセボ群の 6/16 例 (37.5%) に認められ、内訳は、本剤群では片麻痺 5 例 (31.3%)、失語症 2 例 (12.5%)、状態悪化、髄膜炎、脊椎炎、血栓性静脈炎、肺塞栓症、昏迷、視野欠損、水頭症、脳浮腫、痙攣、うつ病及び糖尿病各 1 例 (6.3%)、プラセボ群では片麻痺 4 例 (25.0%)、髄膜炎、深部静脈血栓症及び肺塞栓症各 1 例 (6.3%) であった。このうち、本剤群の髄膜炎、肺塞栓症及び水頭症各 1 例、プラセボ群の深部静脈血栓症及び肺塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第Ⅲ相試験 (T-301 試験)

有害事象は、本剤群 119/120 例 (99.2%) 及びプラセボ群 120/120 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 67/120 例 (55.8%) 及び 73/120 例 (60.8%) に認められた。本剤群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（本剤群で発現率 10%以上）

SOC/PT	例数 (%)		例数 (%)	
	本剤群 (120例)		プラセボ群 (110例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	119 (99.2)	104 (86.7)	120 (100)	106 (88.3)
胃腸障害				
悪心	26 (21.7)	2 (1.7)	20 (16.7)	3 (2.5)
便秘	23 (19.2)	3 (2.5)	14 (11.7)	0
嘔吐	25 (20.8)	3 (2.5)	19 (15.8)	2 (1.7)

SOC/PT	例数(%)		例数(%)	
	本剤群 (120例)		プラセボ群 (110例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
一般・全身障害および投与部位の状態				
治癒不良	19 (15.8)	3 (2.5)	14 (11.7)	1 (0.8)
発熱	21 (17.5)	3 (2.5)	21 (17.5)	6 (5.0)
副作用	98 (81.7)	84 (70.0)	95 (79.2)	83 (69.2)
無力症	26 (21.7)	4 (3.3)	18 (15.0)	4 (3.3)
疼痛	16 (13.3)	2 (1.7)	18 (15.0)	4 (3.3)
感染症および寄生虫症				
感染	22 (18.3)	6 (5.0)	24 (20.0)	5 (4.2)
血管障害				
深部静脈血栓症	12 (10.0)	2 (1.7)	11 (9.2)	3 (2.5)
神経系障害				
会話障害	13 (10.8)	9 (7.5)	10 (8.3)	1 (0.8)
傾眠	13 (10.8)	4 (3.3)	18 (15.0)	4 (3.3)
失語症	21 (17.5)	13 (10.8)	22 (18.3)	10 (8.3)
頭痛	33 (27.5)	8 (6.7)	44 (36.7)	15 (12.5)
脳浮腫	27 (22.5)	14 (11.7)	23 (19.2)	14 (11.7)
片麻痺	49 (40.8)	27 (22.5)	53 (44.2)	26 (21.7)
痙攣	40 (33.3)	14 (11.7)	45 (37.5)	24 (20.0)
精神障害				
うつ病	19 (15.8)	4 (3.3)	12 (10.0)	3 (2.5)
錯乱状態	28 (23.3)	11 (9.2)	25 (20.8)	8 (6.7)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	12 (10.0)	1 (0.8)	14 (11.7)	0
発疹	14 (11.7)	0	13 (10.8)	1 (0.8)

(MedDRA/J Version 14.0)

重篤な有害事象は、本剤群の 112/120 例 (93.3%) 及びプラセボ群の 110/120 例 (91.7%) に認められ、内訳は、本剤群では副作用 (反応増悪) 85 例 (70.8%)、痙攣 40 例 (33.3%)、片麻痺 19 例 (15.8%)、肺塞栓症 10 例 (8.3%)、錯乱状態 8 例 (6.7%)、発熱、頭蓋内圧上昇、頭痛及び脳浮腫各 7 例 (5.8%)、感染、膿瘍、会話障害及び大発作痙攣各 6 例 (5.0%)、深部静脈血栓症及び失語症各 5 例 (4.2%)、嘔吐、治癒不良、出血、損傷、昏睡及び末梢性ニューロパチー各 4 例 (3.3%)、悪心、無力症、肺炎、傾眠、脳出血及び中枢神経系新生物各 3 例 (2.5%)、腹痛、死亡、嚢胞、胸痛、心停止、筋力低下、昏迷、第 7 脳神経麻痺、脳梗塞及び新生物各 2 例 (1.7%)、胃腸出血、下痢、直腸出血、便秘、末梢性浮腫、疼痛、尿路感染、蜂巣炎、白血球減少症、血栓性静脈炎、気胸、呼吸困難、肺障害、過量投与、上室性頻脈、心筋梗塞、頻脈、運動低下、協調運動異常、振戦、水頭症、精神遅滞、大脳静脈血栓症、頭蓋内出血、尿失禁、認知症、脳血管発作、うつ病、幻覚、人格障害、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、糖尿病、発疹、悪性新生物、肝新生物及び肝機能検査異常各 1 例 (0.8%)、プラセボ群では副作用 (反応増悪) 83 例 (69.2%)、痙攣 44 例 (36.7%)、片麻痺 18 例 (15.0%)、肺塞栓症 10 例 (8.3%)、脳浮腫 8 例 (6.7%)、深部静脈血栓症及び頭痛各 7 例 (5.8%)、肺炎、傾眠、昏睡及び失語症各 6 例 (5.0%)、発熱、大発作痙攣及び末梢性ニューロパチー各 5 例 (4.2%)、悪心、昏迷及び錯乱状態各 4 例 (3.3%)、死亡、感染、膿瘍、出血及び健忘各 3 例 (2.5%)、嘔吐、嚢胞、無力症、尿路感染、敗血症、血小板減少症、血栓性静脈炎、肺障害、損傷、運動低下、会話障害、協調運動異常、筋力低下、振戦、頭蓋内圧上昇、自殺企図、糖尿病及び中枢神経系新生物各 2 例 (1.7%)、イレウス、下痢、急性腹症、腹膜炎、膵炎、壊死、治癒不良、評価不能の事象、末梢性浮腫、疼痛、帯状疱疹、失明、複視、筋攣縮、背部痛、再生不良性貧血、ショック、塞栓症、静脈炎、低血圧、誤嚥性肺炎、心筋梗塞、不整脈、筋緊張低下、錯感覚、水頭症、第 7 脳神経麻痺、尿失禁、浮動性めまい、歩行障害麻痺、

うつ病、感情不安定思考異常、人格障害、精神病性障害、不眠症、妄想症、高血糖、電解質失調、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、新生物、肺の悪性新生物、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査異常各 1 例 (0.8%) であった。このうち、本剤群の痙攣 17 例、副作用 (反応増悪) 11 例、片麻痺 7 例、脳浮腫 6 例、治癒不良、膿瘍が各 4 例、悪心、感染、失語症及び頭痛各 3 例、嘔吐、嚢胞、無力症及び脳出血各 2 例、発熱、疼痛、尿路感染、深部静脈血栓症、肺塞栓症、損傷、会話障害、協調運動異常、傾眠、昏睡、振戦、頭蓋内圧上昇、尿失禁、末梢性ニューロパチー、錯乱状態、人格障害、脱水、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、糖尿病、発疹、新生物及び肝機能検査異常各 1 例、プラセボ群の痙攣 22 例、副作用 (反応増悪) 13 例、片麻痺 9 例、失語症及び脳浮腫各 5 例、感染、健忘及び末梢性ニューロパチー各 3 例、嚢胞、発熱、無力症、膿瘍、昏睡、振戦及び頭痛各 2 例、悪心、嘔吐、評価不能の事象、疼痛、敗血症、失明、複視、背部痛、血小板減少症、塞栓症、深部静脈血栓症、肺炎、損傷、運動低下、会話障害、筋緊張低下、傾眠、昏迷、錯感覚、頭蓋内圧上昇、麻痺、錯乱状態、思考異常、糖尿病、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査異常各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第Ⅲ相試験 (9501 試験)

有害事象は、184/363 例 (50.7%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 117/363 例 (32.2%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

SOC/PT	例数 (%)	
	本剤群 (363例)	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	184 (50.7)	109 (30.0)
神経系障害		
頭痛	49 (13.5)	11 (3.0)
痙攣	42 (11.6)	6 (1.7)

(MedDRA/J Version 14.0)

重篤な有害事象は、141/363 例 (38.8%) に認められ、内訳は、痙攣 15 例 (4.1%)、深部静脈血栓症及び脳圧低下各 14 例 (3.9%)、脳浮腫 12 例 (3.3%)、肺炎及び肺塞栓症各 11 例 (3.0%)、感染、髄膜炎及び創傷感染各 9 例 (2.5%)、発熱及び頭痛各 8 例 (2.2%)、失語症 7 例 (1.9%)、脳膿瘍 6 例 (1.7%)、嚢胞、膿瘍、創し開、水頭症、不全片麻痺及び嗜眠各 5 例 (1.4%)、嘔吐、無力症、頭蓋内圧上昇及び脱水各 4 例 (1.1%)、蜂巣炎、血栓症、誤嚥性肺炎、化学性髄膜炎、意識レベルの低下、頭蓋内出血、片麻痺、急性腎不全、錯乱状態及び失見当識各 3 例 (0.8%)、治癒不良、腫脹、腫瘍、浮腫、滲出液、ブドウ球菌感染、偽膜性大腸炎、敗血症、白血球減少症、気胸、心房細動、運動機能障害、傾眠、刺激無反応、髄液貯留、髄膜炎、精神的機能障害、歩行障害、幻覚、精神状態変化、低ナトリウム血症、新生物進行及び体温上昇各 2 例 (0.6%)、悪心、胃腸出血、腹痛、嚥下障害、腭炎、ヘルニア、圧痛、異常高熱、倦怠感、限局性浮腫、末梢性浮腫、下肢切断、筋弁手術、脳脊髄液弁除去、クロストリジウム感染、ブドウ球菌性髄膜炎、ブドウ球菌性創感染、医療機器関連感染、壊疽性癬痕ヘルニア、憩室炎、骨髄炎、骨盤膿瘍、細菌性髄膜炎、真菌性尿路感染、尿路感染、肺炎球菌性肺炎、眼運動障害、視神経乳頭浮腫、羞明、背部痛、血小板減少症、血栓性静脈炎、梗塞、低血圧、呼吸停止、低酸素症、肺水腫、無気肺、シャント機能不全、企図の過量投与、股関節部骨折、手首関節骨折、処置後血腫、創腐敗、創部分泌、第 3 度熱傷、脳ヘルニア、裂傷、徐脈、頻脈性不整脈、てんかん重積状態、運動失調、構語障害、硬膜下ヒグローム、昏迷、視野欠損、髄液細胞増加症、大発

作瘻、中枢神経系脳室炎、脳室内出血、部分発作、平衡障害、尿閉、精神病的行動、高カリウム血症、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、顔面腫脹、発疹、皮膚変色、腫瘍出血、新生物再発、神経膠腫、髄膜新生物、肝機能検査異常及び血小板数減少各 1 例 (0.3%) であった。このうち、髄膜炎、創傷感染、脳圧低下及び脳浮腫各 7 例、感染、脳膿瘍及び瘻各 6 例、失語症 5 例、嚢胞、発熱及び膿瘍各 4 例、深部静脈血栓症、創し開、水頭症、頭蓋内出血、頭痛、片麻痺及び失明各 3 例、嘔吐、治癒不良、無力症、滲出液、肺塞栓症、化学性髄膜炎、頭蓋内圧上昇、幻覚及び錯乱状態各 2 例、ヘルニア、異常高熱、倦怠感、腫脹、腫瘍、浮腫、ブドウ球菌感染、ブドウ球菌性髄膜炎、ブドウ球菌性創感染、細菌性髄膜炎、蜂巣炎、白血球減少症、誤嚥性肺炎、処置後血腫、創腐敗、創部分泌、意識レベルの低下、運動機能障害、傾眠、構語障害、刺激無反応、髄液細胞増加症、髄膜炎、精神的機能障害、中枢神経系脳室炎、不全片麻痺、嗜眠、尿閉、精神状態変化、低ナトリウム血症、皮膚変色、腫瘍出血、髄膜新生物及び肝機能検査異常各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、5.3.5.2-1 において治験依頼者は、症例報告書における電磁的記録の真正性の確保に関し、適切な運用をしていない点が認められた。また、有効性の評価項目である効果安全性評価委員会による無増悪生存率及び無増悪生存期間の評価について、治験実施計画書に従った判定が行われていなかったため、再解析が必要となった。以上の改善すべき事項が発見されたものの、その後再提出された修正後資料を含めて、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の悪性神経膠腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、悪性神経膠腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 8 月 23 日

I. 申請品目

[販売名] ギリアデル脳内留置用剤7.7mg
[一般名] カルムスチン
[申請者名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成23年11月15日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、審査報告 (1) の「(1) 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、日本人悪性神経膠腫患者に対しても、ギリアデル脳内留置用剤 7.7mg（以下、「本剤」）は海外と同様に治療選択肢の一つとして臨床的位置付けられると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「(2) 有効性について」の項における検討の結果、国内第 I / II 相試験（NPC-08-1 試験）で得られた有効性の評価には限界があると考えたものの、本剤は悪性神経膠腫の治療体系における選択肢の一つとして海外では既に確立している治療法であり、国内 NPC-08-1 試験で得られた生存率等の結果は、海外の診療ガイドラインにおける有効性評価と矛盾しないと考えられ、本剤の一定の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 国内 NPC-08-1 試験では、初発と再発、WHO Grade III と IV 等の、生存予後の異なる患者が含まれていること等から、当該試験全体の成績を基に有効性についてエビデンスを求めることは困難であるため、特に初発例については Grade 別の生存率を確認する必要がある。
- 国内 NPC-08-1 試験における腫瘍切除率は、中央値 92.5%（平均値 90.3%）と高く、非対照試験として実施された当該試験成績の結果解釈においては、予後良好な集団のみが組み入れられている可能性があることを考慮する必要があると考える。
- ³H 標識したカルムスチン含有ポリマーをラット又はサルの脳内に留置した場合、放射能の浸透範囲（放射能濃度がポリマーの組織接触面の 10%以上の範囲）は約 5～6mm であったことが報告されている（Pharm Res 1996; 13: 671-82、Cancer Res 1998; 58: 672-84）。ヒトにおける本剤留置後のカルムスチンの脳組織内での浸透範囲等は不明であるものの（審査報告 (1) 「II. 4. (ii) <審査の概略> (1) 本剤留置後の腫瘍切除腔におけるカルムスチン濃度について」の項参照）、動物での検討結果を踏まえると、本剤の有効性が期待できる患者は、切除腔からの残存腫瘍が数 mm 程度以内の範囲に留まる患者であると考えられる。また、海外の診療ガイドライン等においても、安全な範囲での十分な腫瘍切除（Maximal safe resection）が得られた患者に対して本剤の留

置が推奨されている。

機構は、国内 NPC-08-1 試験の初発例 16 例における、Grade 別の成績は以下のとおりであることを確認し、初発例での Grade 別の成績からも本剤の一定の有効性は期待できると判断した。

初発例における Grade 別の生存率（中央病理診断に基づく部分集団解析）

	GradeⅢ以下	GradeⅣ	全体
対象症例数	7 例	9 例	16 例
6 カ月生存率 [95%CI] (%)	100 [100, 100]	100 [100, 100]	100 [100, 100]
12 カ月生存率 [95%CI] (%)	100 [100, 100]	100 [100, 100]	100 [100, 100]

CI：信頼区間

初発例における Grade 別の無増悪生存率（中央病理診断に基づく部分集団解析）

	GradeⅢ以下	GradeⅣ	全体
対象症例数	7 例	9 例	16 例
6 カ月無増悪生存率 [95%CI] (%)	85.7 [33.4, 97.9]	66.7 [28.2, 87.8]	75.0 [46.3, 89.8]
12 カ月無増悪生存率 [95%CI] (%)	71.4 [25.8, 92.0]	55.6 [20.4, 80.5]	62.5 [34.9, 81.1]

CI：信頼区間

また、機構は、専門協議での検討を踏まえ、適応患者の選択にあたっての情報として国内 NPC-08-1 試験での腫瘍切除率は比較的高率であったこと、及びポリマーからのカルムスチンの浸透範囲に関する動物での検討結果について、添付文書において適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、当該内容について添付文書において情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、本剤投与時に注意を要する有害事象は、痙攣、脳浮腫、水頭症、創傷治癒不良、感染症、血栓塞栓症及び出血性事象であり、脳腫瘍切除術後に一般的に発現しうると考えられる合併症が中心と考えられるが、本剤の使用にあたっては、これらの事象の発現に注意すべきであると判断した。また、本剤の使用にあたって、がん薬物療法及び脳外科手術に十分な知識と経験を有する医師によって、本剤が適切に脳内留置され、留置後の有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から下記の意見が出された。

- 本剤は手術中の局所単回投与のため、がん薬物療法の経験に乏しく日常的には悪性神経膠腫を治療していない脳神経外科医により使用される可能性があることから、添付文書での注意喚起等、がん薬物療法及び脳外科手術に十分な知識と経験を有する医師により使用される方策を検討する必要がある。
- 痙攣、脳浮腫及び創傷治癒不良（脳脊髄液漏出）については、頭蓋内圧の亢進が関連する可能性があり、頭蓋内圧の減圧が不十分な場合は特に懸念される事象であることから、十分に腫瘍切除が行われていない患者への使用は避けるべきである。また、臨床試験における腫瘍切除率と安全性との関連について確認する必要があると考える。
- 本剤留置後に認められる脳浮腫又は造影増強効果を伴う病巣の増大（Am J Roentgenol 2003; 180: 1469-75）は、本剤による組織反応性変化又は腫瘍の再発の判断が困難な可能性があり、その後の治療方針に影響するため注意が必要である。
- 悪性神経膠腫患者に対する脳内留置後の画像診断では、留置後 49 日では 11/18 例でウ

ェハーの残存が視認されており、再手術例等でも留置後 40～137 日にウェハーの遺残物が認められている（審査報告（1）「Ⅱ. 4. (ii) <提出された資料の概略>（3）脳内留置後の遺残物について」の項参照）。ヒト脳内における本剤の遺残期間に関する情報についてはさらに精査し、情報が得られている場合には医療現場に周知することが望ましい。

- 切除腔から脳室系に至る間隙が認められる場合には水頭症のリスクがあることについての注意喚起が必要と考える。

機構は、臨床試験における腫瘍切除率と安全性との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内 NPC-08-1 試験における腫瘍切除率と安全性との関係について、頭蓋内圧上昇は、腫瘍切除率が 80%以上 90%未満、及び 80%未満の症例で、それぞれ 1 例（16.7%及び 50.0%）認められたが、腫瘍切除率との関連性は認められなかった。他の有害事象においても、明らかに腫瘍切除率に関連すると考えられる事象は認められなかった。また、海外二重盲検比較試験（8802 試験、CL-0190 試験及び T-301 試験）における有害事象及び重篤な有害事象の発現例数においても、明らかに腫瘍切除率に関連すると考えられる事象は認められなかった。

国内 NPC-08-1 試験における腫瘍切除率別の主な有害事象の発現状況

SOC/PT	例数 (%)		
	80%未満 (2 例)	80%以上 90%未満 (6 例)	90%以上 (16 例)
頭蓋内圧上昇	1 (50.0)	1 (16.7)	0
痙攣	0	1 (16.7)	5 (31.3)
脳浮腫	1 (50.0)	3 (50.0)	5 (31.3)

(MedDRA/J Version 14.0)

海外二重盲検比較試験併合（8802 試験、CL-0190 試験及び T-301 試験）における腫瘍切除率別の主な有害事象の発現状況

SOC/PT	例数 (%)							
	80%未満		80%以上 90%未満		90%以上		不明	
	本剤群 (55 例)	プラセボ群 (59 例)	本剤群 (29 例)	プラセボ群 (36 例)	本剤群 (149 例)	プラセボ群 (130 例)	本剤群 (5 例)	プラセボ群 (13 例)
頭蓋内圧上昇	2 (3.6)	2 (3.4)	1 (3.4)	0	12 (7.6)	7 (5.0)	0	0
痙攣	12 (21.8)	12 (20.3)	12 (41.4)	11 (30.6)	37 (23.6)	39 (27.9)	3 (60.0)	6 (46.2)
脳浮腫	4 (7.3)	7 (11.9)	3 (10.3)	5 (13.9)	25 (15.9)	11 (7.9)	0	1 (7.7)

(MedDRA/J Version 14.0)

また、機構は、国内 NPC-08-1 試験において画像等により本剤の遺残物が確認された期間について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内 NPC-08-1 試験では、治験実施計画書等において、画像診断での本剤の遺残物の状況を確認することは規定していなかった。このため、再度、当該試験の症例報告書での MRI 画像所見を確認したところ、3 例において、以下のコメントが記載されていた。

患者番号	留置後 (カ月)	コメント
B-05	3	本剤の遺残物と思われる MRI 画像が留置後 3 日に比べ縮小していることから、脳内に吸収されている印象である。
	6	(遺残物に関する記載なし)
C-03	3	摘出腔のウェハース状の造影はなくなる。
D-03	3	本剤の遺残物と思われる MRI 画像が左前頭葉の腫瘍摘出腔内に認められる。
	6	(遺残物に関する記載なし)

治験実施計画書では、MRI 検査を本剤留置後 3 日、3 カ月、6 カ月及び 12 カ月に実施することと規定しており、規定検査時期以外で実施された検査報告はなく、3 例の画像所見から、遺残物は本剤留置後 3～6 カ月程度でほぼ消失するものと考えられた。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

臨床試験成績からは腫瘍切除率と有害事象発現率との関係性は明確ではないと考えるものの、本剤又はプラセボの留置時と手術単独治療時とを比較可能な臨床試験成績はなく、また、臨床試験における平均腫瘍切除率は高いことを踏まえると、腫瘍切除率が低い場合の安全性は不明であると考え。したがって、臨床試験の平均腫瘍切除率及び頭蓋内圧亢進に関連する有害事象の発現状況について、注意喚起及び情報提供が必要と考える。また、国内 NPC-08-1 試験において、遺残物は少なくとも留置後 3 カ月時点までは存在する症例が認められることから、当該内容を含めて、本剤の遺残期間に関する情報については資料等で情報提供することが適切であると判断した。加えて、製造販売後においては、腫瘍切除率と有害事象の発現状況、及び遺残物の情報を収集する必要があると考える（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

以上より、機構は、以下の内容について申請者に指示した。

<添付文書等における注意喚起又は情報提供の実施>

- 本剤による治療は、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。
- 水頭症や頭蓋内圧亢進等の重大な副作用に対する予防措置を手術時に可能な限り実施すること、及び当該事象が認められた場合には適切な処置を検討すること。
- 本剤留置後に注意すべき画像所見について。
- 臨床試験等で確認されている本剤の留置後における残存期間について。

申請者は、これに従う旨を回答した。また、申請者は、以下の内容を説明している。

本剤が使用される施設は、悪性脳腫瘍の外科手術が可能な施設であるという前提に加え、添付文書等で注意喚起する上記の内容を遵守できる施設であることを踏まえると、相当程度専門性の高い施設に限定されると考える。製造販売後は納入施設を把握していることから、安全性の懸念等が認められた場合には納入施設毎に安全性を確認し、関連学会にも意見聴取した上で、さらに施設を限定する等の対応の必要性について検討する。

機構は、上記の回答を了承した。

(4) 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「(1) 臨床的位置付けについて」、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 効能・効果について」の項における検討の結果、本剤の臨床試験に組み入れられた組織型や国内外の診療ガイドラインの記載等に関する情報提供を行った上で、効能・効果を申請どおり「悪性神経膠腫」と設定することは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。また、専門委員から下記の意見が出された。

- 再発悪性神経膠腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (8802 試験) において、膠芽腫以外の組織型を含む全集団に対する本剤の有効性は検証されていないものの、下記の点を考慮すると、膠芽腫以外の再発例を効能・効果から除外する必要はなく、効能・効果を「悪性神経膠腫」と設定することは妥当であると考え。

- 初発例では膠芽腫以外の悪性神経膠腫に対しても本剤の有効性が認められていること。
- 再発悪性神経膠腫に対する治療選択肢は乏しいこと。
- 海外の診療ガイドラインでは、膠芽腫（GradeⅣ）と退形成神経膠腫（GradeⅢ）はともに切除可能な場合は本剤の使用が推奨されており、本邦の日常診療においても両者は区別することなく同様の治療方針で治療が行われていること。
- 再発例については、効能・効果を膠芽腫に限定することも一案と考えるが、初発例及び再発例ともに術中迅速病理組織診断のみで膠芽腫とそれ以外の組織型を厳密に区別し、本剤の使用の可否を決定することは現実的に困難である。
- 「悪性神経膠腫」に含まれる退形成性上衣腫については、国内外の臨床試験における登録例は限られていたこと、また、大脳膠腫症については、国内外の臨床試験における登録例は限られていたことに加えて、浸潤性で切除術の適応になりにくい病態であることを考慮すると、これらの稀な組織型に対する本剤の留置は推奨しないことが望ましいと考える。
- 術前画像診断のみで悪性神経膠腫と確定診断することは困難であることから、手術中に局所単回投与する本剤は術中迅速病理組織診断により悪性神経膠腫であることを確認した上で留置する必要がある。また、脳外科手術を実施していても術中迅速病理組織診断を実施できない施設が存在していることから、本剤の使用にあたっては術中迅速病理組織診断結果を確認するよう、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

専門委員から効能・効果を「悪性神経膠腫」と設定することについては支持されており、病態が異なる等の理由により臨床試験に組み入れられなかった退形成性上衣腫、大脳膠腫症等の稀な組織型を有する患者を効能・効果から敢えて除外せず、臨床試験に組み入れられた患者の組織型に関する情報について医療現場に適切に情報提供した上で、効能・効果を「悪性神経膠腫」と設定することは可能と判断した。また、術中迅速病理組織診断等により組織型を適切に診断された上で本剤を留置することが重要であると考えられ、当該内容についても添付文書で注意喚起する必要があると判断した。

以上より、機構は、下記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定すること、及び臨床試験で検討された組織型等に関して添付文書の「臨床成績」の項において情報提供することについて申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

悪性神経膠腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。

(5) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「(5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本剤の用法・用量は、「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。」と設定することが適切であると判断した。

また、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、①切除腔の大きさ、形状により本剤がわずかに重なりあって留置することは可能であるが、切除腔に充填しないこと、②本剤が開封時に分割されていた場合、小片を使用しないこと、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ことについて注意喚起する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

<本剤の分割について>

- 提示された用法・用量に関連する使用上の注意案では、狭い切除腔に留置する場合等に医師が意図的に2分割して使用することが許容されるのか、大きさが2分の1以上の断片は使用可能なのか等が分かりにくく、より明確な記載が望まれる。
- 国内NPC-08-1試験では2/24例(2/192枚)で本剤が開封時に割れていたことから、使用前に本剤が割れるリスクを減らす方策について検討すべきである。

<再留置について>

- 本剤を同一部位へ再留置した場合の有効性及び安全性に関するデータは提出されておらず、原則として再留置は推奨されないと考える。ただし、本剤留置が有効であった患者に対して初発時の本剤留置部位以外に再発した腫瘍を切除した場合の再留置については、可能な場合もあると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本剤が使用前に割れるリスクを減らすような方策の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

医療施設内の運搬を含む搬送中の破損リスクを低減するための方策として、以下の対応を実施する。

- 物流センターまでの搬送中については、海外で使用実績のある輸送元梱（気泡衝撃シート入り）とスポンジ蓋で輸送する。
- 販売開始前までに輸送テストを行い、破損していた場合には、衝撃シートの改良を検討する。
- 医療施設内による運搬については、衝撃による破損に注意して搬送する手段の徹底について説明会等で要請する。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本剤を2分割した場合のカルムスチンの放出性は未分割製剤と同様であるものの、臨床試験において本剤を分割して留置した場合の有効性及び安全性は不明であり、また、水頭症の発現等の安全性の懸念も踏まえると、本剤を分割して留置すること及び開封時に本剤が分割されていた場合に使用することは推奨できないと考える。当該内容については臨床試験成績が限定的であることについて注意喚起することがより適切であると判断した。なお、分割リスクを減らす方策についての申請者の対応は、許容可能と考えるが、輸送テスト等で破損が認められる場合には早急に更なる対応について検討する必要があると考える。

以上より、機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、下記の内容を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・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>

- 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は充填しないこと。
- 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。
- 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。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後において、本剤が使用された全症例を対象とした使用成績調査（以下、「本調査」）の実施を計画している。また、本調査では、脳浮腫、痙攣、治癒不良、感染症及び水頭症の発現の有無が確実に情報収集できるように、これらの事象を重点調査項目と設定し、調査期間4年（登録期間3年、観察期間3カ月）、解析予定症例数250例とすることを計画している。

機構は、審査報告(1)の「(6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本剤が使用された全症例を対象とする製造販売後調査を実施することは適切であると判断した。また、重点調査項目、解析予定症例数及び観察期間について、申請者が計画した内容は概ね受入れ可能と考えるが、本剤留置直後に実施された他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法が本剤の安全性に及ぼす影響、脳浮腫の発現要因、本剤除去（回収）の有無とその理由についても情報収集及び検討が可能となるように調査計画を検討すべきと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本剤留置3カ月後以降に脳浮腫又は pseudoprogression 様の画像変化が出現することがあるとの報告があること（Am J Roentgenol 2003; 180: 1469-75）、及び本剤の遺残物が留置3カ月以降も認められていること（「(3) 安全性について」の項参照）から、観察期間をより長期にすることも一案である。
- 腫瘍切除率と本剤留置後の有効性及び安全性との関連を検討する必要があると考える。また、可能であれば、手術前後のMRI画像所見等の情報収集により、客観的に腫瘍切除率と脳浮腫の発現状況との関係性を評価することが望ましいと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本剤の製造販売後調査においては、日本人の全般的な安全性情報を迅速に収集することを優先する必要があると考えることから、観察期間を臨床試験において重点調査項目に設定した5事象が概ね発現した「3カ月」として、当該調査の解析結果を早急に取りまとめた上で、当該調査への患者登録継続の可否等について検討することが適切と考える。加えて、調査票回収を伴わない患者登録への移行可否についても、目標とする情報の収集が可能と判断された段階で検討する必要があると考える。なお、3カ月以降も発現が報告されている画像変化や遺残物等の情報に関しては、公表文献等の情報収集に加え、申請者が計画している追跡調査においても情報収集が可能となるような調査計画とすべきと考える。

また、手術前後のMRI画像所見等の情報収集について、国内NPC-08-1試験の腫瘍切除率の検討に際しても中央評価は実施されておらず、現時点では本調査においても不要と考えるものの、脳浮腫に関連する重篤な有害事象が集積した場合等、必要に応じて、医療機関より画像情報を収集し、中央評価の実施を検討することが妥当と考える。

以上より、機構は、専門協議において支持された内容に加えて、本剤留置後の画像変化や遺残物等の情報についても、申請者が計画している追跡調査で収集可能となるような調

査計画を検討するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(7) その他

今般の承認申請においては、①承認申請後に、500を超える申請資料の記載内容の不備等が報告されたこと、②機構からの照会に対して不明瞭な回答の提出や回答内容の改訂が繰り返行われたこと、③国内NPC-08-1試験の有効性評価項目である効果安全性評価委員会による無増悪生存率及び無増悪生存期間の評価について、治験実施計画書に従った判定が行われていなかったため承認申請後に再解析が必要になったこと、等が認められた。

このような度重なる申請資料や回答の改訂・変更に伴う確認等が生じたことにより、審査の結論には影響を及ぼさなかったものの、非常に膨大な時間及び労力を費やすこととなった。申請者は、今後、申請資料及び回答作成にあたっては社内で十分な議論・確認を行った上で提出すると説明した。機構は、上記の重要性を申請者が十分認識し、適切な社内体制整備を速やかに実現するべきと考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、悪性神経膠腫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、適正使用が遵守されるのであれば、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は10年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当すると判断する。生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 悪性神経膠腫
[用法・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。

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

[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。

[禁忌]

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

[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。

[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。