

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノーベルファーマ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

ノーベルファーマ株式会社

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

1.4 特 許 状 況

ノーベルファーマ株式会社

1.4 特許状況

国内でのカルムスチン脳内留置用剤の特許は、

■。

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1 起原又は発見の経緯	2
1.5.2 開発の経緯	3
1.5.2.1 外国での開発の経緯	3
1.5.2.2 国内での開発の経緯	4

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

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

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

本剤の原薬であるカルムスチンは、1955年に米国において組織化された「The Chemotherapy Program of The National Cancer Institute」のプロジェクトのもとで、多くの化合物が坦がんマウス (Sarcoma 180、Carcinoma 755、L1210の3種) を用いてスクリーニングされ、その中で有力な化合物として見出されたニトロソウレア系の化合物のうちの一つである。

カルムスチンは、1960年代初頭から広汎な臨床試験が行われ、注射剤として1979年に米国で多発性骨髄腫等の適応で承認されて以来、欧米では、脂溶性で血液脳関門を良く通過することから、主に脳腫瘍に広く用いられてきた。しかし、これまでのカルムスチン注射剤は、脳腫瘍に対する効果は認められるが、脳において腫瘍細胞を死に至らしめる濃度に達するには高用量の投与を必要とし、骨髄抑制や肺毒性などの重篤な全身的な副作用が発現していた。これらのことから、脳腫瘍細胞へ高濃度のカルムスチンの曝露と重篤な副作用発現の回避に加えて、カルムスチンの血中半減期は約15分と短いことから、脳腫瘍部への局所投与が理想的な投与形態と考えられた。

局所投与に加えて、徐放性を有する基剤にカルムスチンを含有させることを目的に、1980年代半ばより、米国マサチューセッツ工科大学で、生分解性のポリマーとしての基剤の研究開発がなされた。開発されたポリマーは、1,3-ビス (4-カルボキシフェノキシ) プロパン (CPP) とセバシン酸 (SA) の共重合体であった。CPPは疎水性であり、逆にSAは親水性である。この2つの比率を変えて重合させる (CPPとSAの重量比を20:80) ことにより、生分解性を有するポリフェプロサン20を得ることができた。このポリマーをラット脳内に埋植したときポリマーは36日目で消失したことで、その生体適合性が確認され、その間、全身性あるいは神経学的な副作用は認められなかった。

本剤は、脳腫瘍切除術時の切除腔等の水分の多い環境に留置すると、ポリフェプロサン20が、徐々にCPPとSAに加水分解されるとともに、有効成分であるカルムスチンが徐々に放出され残存腫瘍に対して抗腫瘍効果を発揮する。Johns Hopkins 大学 (Baltimore, Maryland 州) では、ポリフェプロサン20の脳内細胞との適合性並びに人の悪性神経膠腫抑制作用に対するカル

ムスチンの放出制御の効果について評価した。その結果、カルムスチンとポリフェプロサン 20 の組み合わせは良好な結果であった。

このように、本剤は、腫瘍切除時の残存腫瘍近辺に留置することにより骨髄抑制や肺毒性などを回避して、術直後から腫瘍細胞に直接、高濃度のカルムスチンを一定期間にわたり効率よく曝露させるため、残存腫瘍縮小や増殖抑制効果を発揮することが期待できる。

1.5.2 開発の経緯

外国及び国内の開発の経緯を図 1.5-1 に示した。

1.5.2.1 外国での開発の経緯

米国 Nova Pharmaceuticals Inc. (以下、ノバファーマ社) がカルムスチンとウェハー (ポリフェプロサン 20) を組み合わせた本剤の臨床開発を 1987 年から開始し、再発の悪性神経膠腫 21 例を対象とした非盲検、投与量漸増の第 I / II 相試験 (Study 8701) を実施した。本試験では、カルムスチン脳内留置剤の低濃度から高濃度の製剤 (1 枚あたりのカルムスチン含有量 1.925%、3.85% 及び 6.35%) を最大 8 枚腫瘍切除部位に留置した後の各用量における安全性を観察した。この試験結果より、以後のすべての試験では、カルムスチンを 3.85% 含む本剤が使用された。

次に第 III 相試験として、再発時の悪性神経膠腫患者における本剤の有効性及び安全性を検証するプラセボ対照二重盲検比較試験 (Study 8802) が実施された。その結果、悪性神経膠腫の一部で最も悪性度の高い膠芽腫患者の本剤留置後 6 ヶ月間の累積死亡率がプラセボ群に比べて有意に減少した ($P=0.013$)。その後、Study 8802 への登録が終了した後、継続して本剤を用いて安全性を評価する目的の試験 (Study 9115) が、非盲検、非対照試験により実施された。これらの試験結果を基に米国において申請がなされ、1996 年 9 月に「再発の膠芽腫患者における手術との併用」の適応症で承認された。

また、本剤の審査中に、再発悪性神経膠腫患者に本剤を利用できるようにする目的で、主として安全性データを収集する第 III 相試験 (Study 9501) 及びカルムスチン含有量を 6.5%、10%、14.5%、20% に漸増させたウェハーを腫瘍切除腔に留置し、末梢血のカルムスチン濃度を測定する第 I 相試験 (Study 9601) が追加実施された。さらに、初発の悪性神経膠腫に対する本剤の効果については、患者 22 例を対象に、本剤の安全性を予備評価する目的の非盲検非対照試験 (Study 9003) が実施された。その後に実施した Study CL-0190 は、プラセボ対照二重盲検比較試験として実施されたが、治験薬の不足により登録を 32 例で終了した。このため、改めて、欧米諸国で、患者 240 例を対象に、生存率を、プラセボ群と比較する第 III 相試験 (Study T-301 本試験期及び長期追跡調査期) が実施された。その結果、本剤投与群で生存期間の有意な延長が認められ ($P=0.027$ 、試験実施国別の層別 Log-rank 検定)、これらの試験結果を基に 2003 年 2 月に「初発の悪性神経膠腫患者における手術及び放射線療法との併用」の適応症が米国において追加された。

以上の経緯で明らかごとく、本剤は、脳腫瘍治療薬分野で、エビデンスレベルの高いプラセボ対照二重盲検比較試験で、唯一生存期間の有意な延長など臨床的エビデンスが証明された薬剤である。

(2) 非臨床試験

非臨床試験において、薬理試験では薬効を裏付ける試験として、in vivo におけるカルムスチンの抗腫瘍作用を評価するとともに、カルムスチン及び本剤に関して、欧米で申請に用いられた資料並びに文献検索をして得られた公表論文を用いてまとめ、安全性薬理試験については安全性薬理試験ガイドラインに準拠し、コアバッテリーにつき GLP 対応にて国内で実施した。

薬物動態試験については、主に、Eisai Inc. より提供を受けた米国における申請資料と、文献検索により収集した論文の中から、試験方法、使用された実験動物種などを考慮して、評価に資すると思われるものを引用し、新たな試験としては、カルムスチンの乳汁移行性試験及びヒト代謝試験を国内で実施している。

毒性試験については、カルムスチンの安全性に関しては医学薬学上公知であると考えられることから、カルムスチンの毒性試験は文献検索を実施し、公表論文の中から評価に資すると思われる論文（GLP 不適用）を用いて申請資料を構成し、 毒性試験は 。がん原性試験については、カルムスチンが抗悪性腫瘍剤であり、本邦ガイドラインで、進行性がんの治療を目的とした抗悪性腫瘍剤などでは、通常、がん原性試験を必要としないとされていることから、がん原性試験は実施しなかった。本剤に用いられている担体のポリフェプロサン 20 については、添加剤としては本邦において使用前例がないことからポリフェプロサン 20 の毒性試験並びにポリフェプロサン 20 のモノマーであるセバシン酸のラット胚・胎児発生に関する試験を GLP に準拠して国内で実施している。また、類縁物質に関しては、本剤に含まれる類縁物質のうち、1,3-ビス（2-クロロエチル）尿素（BCU）及び2-クロロエチルアミンの2種類につき、急性毒性試験を GLP に準拠して国内で実施している。

(3) 臨床試験

国内では、第 I / II 相試験（Study NPC-08-1）を 2009 年 6 月から実施した。本試験では、既に外国で 3 報のプラセボ対照二重盲検比較試験において本剤の有効性及び安全性が検証されていることから、安全性検討を主目的として、副次的に生存率、無増悪生存率、神経症状改善効果などを評価することとした。対象患者は、海外での適応症と同様に、『初発の悪性神経膠腫及び再発の膠芽腫患者』を対象とした。その結果、本剤が留置された 24 例（初発症例 16 例、再発症例 8 例）での 6 ヶ月生存率は 95.8%、12 ヶ月生存率は 87.5%であった。初発症例の生存率は 12 ヶ月まで 100.0%、再発症例の 6 ヶ月生存率は 87.5%、12 ヶ月生存率は 62.5%であった。本治療の生存率は、参考とした外国臨床試験でのプラセボ対照二重盲検比較試験（Study 8802、Study T-301）より上回った成績であった。

有害事象は、本剤留置 24 例全例で何らかの事象が発現した。本剤留置開始例 24 例のうち、治療観察期間中に 2 例が死亡したが、いずれも死亡原因は原疾患である悪性神経膠腫の再発／増悪で本剤との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は 10 例、重篤な副作用は 3 例に認められた。重篤な副作用の不全片麻痺（2 例）及び脳浮腫（1 例）の転帰は、それぞれ軽快又は消失であった。これらの結果から、重篤な有害事象、副作用の発現率において、国内試験の結果は外国試験に比べて種類、頻度で大きな差異は認められず、また本剤留置例は外国試験でのプラセボ留置例に比べても、種類、頻度はほぼ同程度と考えられた。

国内試験は本申請段階において、本剤留置全患者の留置後 12 ヶ月までの観察期間が終了しているが、引き続き留置後 3 年までの生存確認のための調査を実施中である。今回の承認申請資料での本試験の成績は、全患者の留置後 12 ヶ月までの評価データ並びにその後の生存確認情報について、20■■年■■月■■日効果安全性評価委員会開催時点で得られているデータを基に、20■■年■■月■■日にデータを固定した結果をまとめた。

以上より、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し、製造販売承認申請を行うこととした。

【効能・効果】

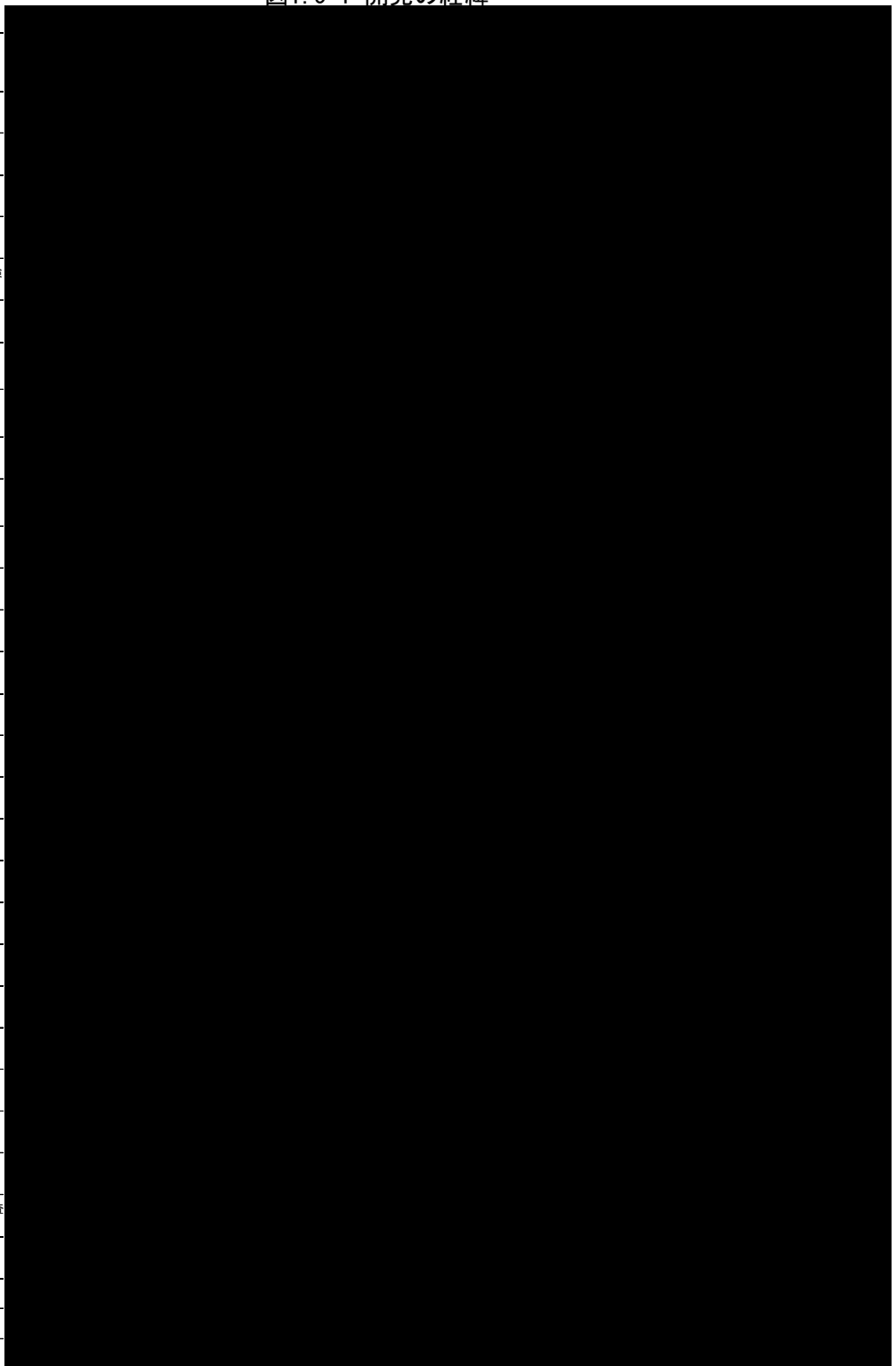
悪性神経膠腫

【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61.6 mg）を留置する。腫瘍切除腔の大きさと形状によるが、できる限り多くの枚数を留置することが望ましい。

図1.5-1 開発の経緯

資料区分	試験項目		
	外国	規格及び試験方法 安定性試験	
品質及び安定性	国内	原薬の品質に関する検討 新添加物の品質に関する検討 製剤の試験方法予備検討 製剤の実測値	
	非臨床	薬理試験	
		薬物動態学的試験	
		単回投与毒性試験	
反復投与毒性試験			
遺伝毒性試験			
生殖発生毒性試験			
局所刺激性試験 その他の毒性試験			
国内	薬理試験 安全性薬理試験 薬物動態学的試験 その他の毒性試験		
臨床	外国	8701(第I/II相) 8802(第III相) 再発 9115(第III相) 9501(第III相) 9601(第I相)	
	初発	9003(第I/II相) CL0190(第III相) T-301(本試験期)(第III相) T-301(長期追跡調査期)(第III相)	
	国内	NPC-08-1(第I/II相試験)	
	その他	外国	開発会社 米国FDAへの申請
		国内	国内治験相談



▽ : 米国FDA 初回再発悪性神経膠腫の申請と承認(1996年2月申請、1996年9月承認)
 ○● : 米国FDA 2回目初発悪性神経膠腫の追加申請と承認(2001年4月申請、2003年2月承認)
 ☆ : ██████████相談(20██年██月██日)
 ■ : ██████████相談(20██年██月██日)
 ★ : ██████████相談(20██年██月██日)

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノーベルファーマ株式会社

1.6.1 外国での許可及び使用状況

本剤は、1996年9月に米国で最初に承認を受けて以来、2011年11月までに29カ国で承認を受けたが、現在は22カ国で承認、20カ国で販売している。当初の「再発膠芽腫患者における手術との併用 (GLIADEL Wafer is indicated in patients with recurrent glioblastoma multiforme as an adjunct to surgery.)」の効能・効果に加え、2003年2月に米国、その後欧州を初めとする各国で「初発の(高)悪性神経膠腫患者における手術及び放射線療法との併用 (GLIADEL Wafer is indicated in patients with newly diagnosed high-grade malignant glioma as an adjunct to surgery and radiation.)」の効能を取得している。現在、カナダでは「初発の悪性神経膠腫患者における手術及び放射線療法との併用」の効能を取得していないが、20■年■月■日に効能追加の承認申請を行い、現在審査中である。

なお、ルクセンブルグとオランダについては、承認を受けているものの、市場の大きさや周囲の国からの距離を鑑み、ビジネス上の判断から製品販売を行っていない。本剤は、フィリピン並びにブラジル、アルゼンチン、チリ、ペルー等の中南米諸国計7カ国においても「再発膠芽腫患者における手術との併用」の効能・効果について承認を受けたが、当時のこれらの国々における医療環境(本剤を適切に使用するための医療施設等)、市場性、承認維持費用等を鑑み、これらの国における本剤の販売権を保有していた企業のビジネス的な意思決定により、市場から撤退し、承認の取り下げを行っている。最近の市場並びに医療環境の著しい変化から、ブラジルについては、20■年■月■日に再度承認申請を行い、来年再承認を受ける予定である。また、新たにメキシコで20■年■月■日に承認申請が行われた。

本剤の用法・用量を以下に記す。

米国並びに欧州各国及びカナダを除くその他の諸国：“Each GLIADEL Wafer contains 7.7 mg of carmustine, resulting in a dose of 61.6 mg when eight wafers are implanted. It is recommended that eight wafers be placed in the resection cavity if the size and shape of it allows. Should the size and shape not accommodate eight wafers, the maximum number of wafers as allowed should be placed. Since there is no clinical experience, no more than eight wafers should be used per surgical procedure.”

欧州各国及びカナダ：“For intralesional use in adults only. Each GLIADEL Implant contains 7.7 mg of carmustine, resulting in a dose of 61.6 mg when eight implants are placed in the tumour resection cavity. It is recommended that a maximum of eight implants be placed if the size and shape of the resection cavity allows it. Implants broken in half may be used, but implants broken in more than two pieces should be discarded in the dedicated biohazard waste containers. It is recommended that the placement of the implants should be directly from the product’s inner sterile packaging into the resection cavity. Oxidised regenerated cellulose may be placed over the implants to secure them to the cavity surface.”

主要国における承認・許可・販売状況（2011年11月現在）を表1.6.1-1に示す。

表 1.6.1-1 主要国の承認・許可状況

国名	販売名	効能・効果ごとの承認日		販売
		再発膠芽腫	初発悪性神経膠腫	
アメリカ	Gliadel Wafer	1996年9月23日	2003年2月25日	販売中
フランス	Gliadel 7.7mg Implant	1998年12月10日	2005年1月18日	販売中
ドイツ	Gliadel 7.7mg Implant	1999年8月5日	2008年3月20日	販売中
ギリシャ	GLIADEL 7,7 mg Εμφύτευμα	1999年8月31日	2005年2月16日	販売中
アイルランド	Gliadel 7.7mg Implant	1999年7月7日	2004年10月7日	販売中
イタリア	GLIADEL 7,7 MG Impianto	1999年5月25日	2005年10月14日	販売中
ルクセンブルグ	Gliadel 7.7mg Implant	1999年5月29日	2004年10月13日	非販売
オランダ	GLIADEL 7,7 mg, implantaat	1999年8月9日	2005年8月2日	非販売
ポルトガル	Gliadel 7,7 mg implante	1999年7月1日	2004年10月6日	販売中
スペイン	Gliadel 7,7 mg implante	1999年10月1日	2005年3月16日	販売中
イギリス	Gliadel 7.7mg Implant	1999年5月28日	2004年12月14日	販売中
オーストリア	Gliadel 7.7mg Implant	2009年4月2日	2009年4月2日	販売中
オーストラリア	Gliadel Wafer	2001年12月29日	2004年10月27日	販売中
カナダ	Gliadel Wafer	1998年11月1日	(20██年██月██日██ ███。███。)	再発膠芽腫のみの 適応で販売中
香港	Gliadel Wafer	2006年2月5日	2006年5月2日	販売中
インド	Gliadel Wafer	2008年4月2日	2008年2月4日	販売中
イスラエル	Gliadel 7.7mg Implant	1999年1月22日	2008年5月31日	販売中
南アフリカ	Gliadel Wafer	2000年10月1日	2005年12月2日	販売中
台湾	Gliadel Wafer	2008年1月1日	2011年9月1日	販売中
タイ	Gliadel Wafer	2006年8月1日	2006年8月1日	販売中
シンガポール	Gliadel Wafer	1998年7月31日	2007年8月31日	販売中
マレーシア	Gliadel Wafer	1999年7月29日	2007年3月14日	販売中

国名	販売名	効能・効果ごとの承認日		販売
		再発膠芽腫	初発悪性神経膠腫	
ブラジル	—	1998年1月12日	—	市場から撤退、承認を取り下げたが、20 年 月 日、
アルゼンチン	—	1998年2月13日	—	市場から撤退承認取り下げ
ウルグアイ	—	1998年9月2日	—	市場から撤退承認取り下げ
ペルー	—	1998年11月30日	—	市場から撤退承認取り下げ
チリ	—	1999年2月26日	—	市場から撤退承認取り下げ
コロンビア	—	1999年11月12日	—	市場から撤退承認取り下げ
フィリピン	—	2000年3月	—	市場から撤退承認取り下げ

定期的安全性最新報告 (PSUR) に基づく本剤の出荷数量(出荷数量が判明している 19 年 月～20 年 月)から、本剤は、累積で約 人 (1人8枚のウェハーを使用したと仮定) の患者に使用されたと推定された。直近1年間の年間使用患者数は、米国が 人、その他の国又は地域で 人の計 人であった (図 1.6.1-1)。

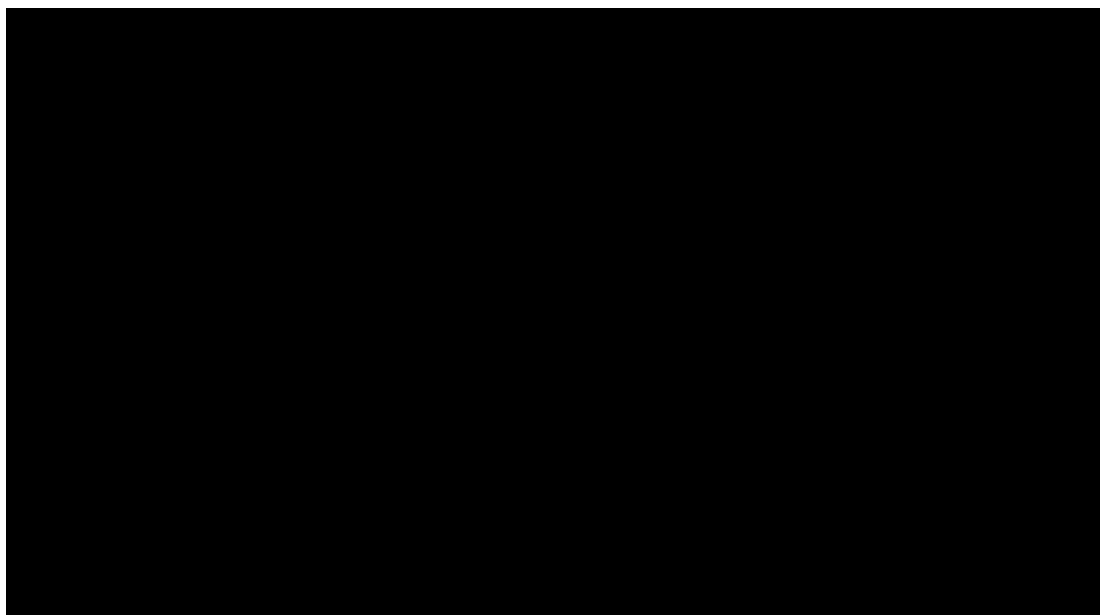


図 1.6.1-1 全世界におけるカルムスチン脳内留置剤の推定使用患者数の年次推移

米国における本剤の添付文書(原文及び和訳)、英国における本剤の製品特性概要書(Summary of Product Characteristics ; SmPC)(原文及び和訳)、企業中核データシート(Company Core Data Sheet ; CCDS)の原文を以下に添付する。

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

1.6.2 外国の添付文書

米国の添付文書（原文・和文）

英国の添付文書（原文・和文）

ノーベルファーマ株式会社

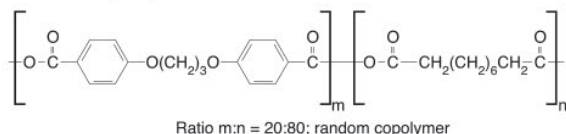
米国における添付文書原文

GLIADEL[®] Wafer (polifeprosan 20 with carmustine implant) Rx only

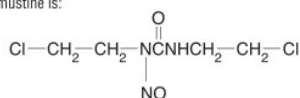
DESCRIPTION

GLIADEL[®] Wafer (polifeprosan 20 with carmustine implant) is a sterile, off-white to pale yellow wafer approximately 1.45 cm in diameter and 1 mm thick. Each wafer contains 192.3 mg of a biodegradable polyanhydride copolymer and 7.7 mg of carmustine [1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea, or BCNU]. Carmustine is a nitrosourea oncolytic agent. The copolymer, polifeprosan 20, consists of poly[bis(p-carboxyphenoxy) propane: sebacic acid] in a 20:80 molar ratio and is used to control the local delivery of carmustine. Carmustine is homogeneously distributed in the copolymer matrix.

The structural formula for polifeprosan 20 is:



The structural formula for carmustine is:



CLINICAL PHARMACOLOGY

GLIADEL[®] Wafer is designed to deliver carmustine directly into the surgical cavity created when a brain tumor is resected. On exposure to the aqueous environment of the resection cavity, the anhydride bonds in the copolymer are hydrolyzed, releasing carmustine, carboxyphenoxypropane, and sebacic acid. The carmustine released from GLIADEL[®] Wafer diffuses into the surrounding brain tissue and produces an antineoplastic effect by alkylating DNA and RNA.

Carmustine has been shown to degrade both spontaneously and metabolically. The production of an alkylating moiety, hypothesized to be chloroethyl carbonium ion, leads to the formation of DNA cross-links.

The tumoricidal activity of GLIADEL[®] Wafer is dependent on release of carmustine to the tumor cavity in concentrations sufficient for effective cytotoxicity.

More than 70% of the copolymer degrades by three weeks. The metabolic disposition and excretion of the monomers differ. Carboxyphenoxypropane is eliminated by the kidney and sebacic acid, an endogenous fatty acid, is metabolized by the liver and expired as CO₂ in animals.

The absorption, distribution, metabolism, and excretion of the copolymer in humans is unknown. Carmustine concentrations delivered by GLIADEL[®] Wafer in human brain tissue have not been determined. Plasma levels of carmustine after GLIADEL[®] Wafer implant were not determined. In rabbits implanted with wafers containing 3.85% carmustine, no detectable levels of carmustine were found in the plasma or cerebrospinal fluid.

Following an intravenous infusion of carmustine at doses ranging from 30 to 170 mg/m², the average terminal half-life, clearance, and steady-state volume of distribution were 22 minutes, 56 mL/min/kg, and 3.25 L/kg, respectively. Approximately 60% of the intravenous 200 mg/m² dose of ¹⁴C-carmustine was excreted in the urine over 96 hours and 6% was expired as CO₂.

GLIADEL[®] Wafers are biodegradable in human brain when implanted into the cavity after tumor resection. The rate of biodegradation is variable from patient to patient. During the biodegradation process, a wafer remnant may be observed on brain imaging scans or at re-operation even though extensive degradation of all components has occurred. Data obtained from review of CT scans obtained 49 days after implantation of GLIADEL[®] Wafer demonstrated that images consistent with wafers were visible to varying degrees in the scans of 11 of 18 patients. Data obtained at re-operation and autopsies have demonstrated wafer remnants up to 232 days after GLIADEL[®] Wafer implantation.

Wafer remnants removed at re-operation from two patients with recurrent malignant glioma, one at 64 days and the second at 92 days after implantation, were analyzed for content. The following table presents the results of analyses completed on these remnants.

COMPOSITION OF WAFER REMNANTS REMOVED FROM TWO PATIENTS ON RE-OPERATION

Component	Patient A	Patient B
Days After GLIADEL [®] Wafer Implantation	64	92
Anhydride Bonds	None detected	None detected
Water Content (% of wafer remnant weight)	95-97%	74-86%
Carmustine Content (% of initial)	<0.0004%	0.034%
Carboxyphenoxypropane Content (% of initial)	9%	14%
Sebacic Acid Content (% of initial)	4%	3%

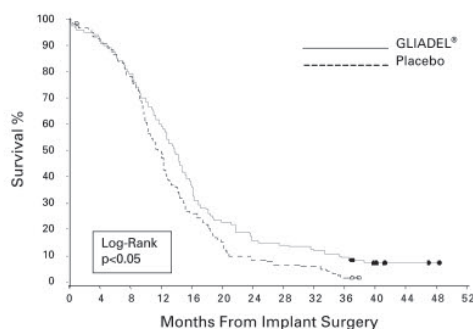
The wafer remnants consisted mostly of water and monomeric components with minimal detectable carmustine present.

CLINICAL STUDIES

Primary Surgery

A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted in adult patients with newly-diagnosed high-grade malignant glioma undergoing initial craniotomy for tumor resection. This trial determined the safety and efficacy of GLIADEL[®] Wafer implants plus surgery and radiation therapy compared to placebo implants plus surgery and radiation therapy. Two hundred and forty patients with newly-diagnosed malignant glioma were enrolled. The most common tumor type was Glioblastoma Multiforme (GBM) (n=207), followed by anaplastic oligoastrocytoma (n=11), anaplastic oligodendroglioma (n=11), and anaplastic astrocytoma (n=2). GLIADEL[®] Wafers were implanted at the time of the surgery in 120 patients and placebo wafers were implanted in 120 patients. The majority of patients received 6-8 wafers. The majority of patients (93/120, 77.5% in the GLIADEL[®] Wafer group and 98/120, 81.7% in the placebo group) with newly-diagnosed malignant glioma received a standard course of radiotherapy (55 to 60 Gy) typically starting 3 weeks after surgery. There were 17 patients (14.2% in the GLIADEL[®] Wafer group and 12 patients (10.0%) in the placebo group who received systemic chemotherapy during the study. All six patients with anaplastic oligodendroglioma received chemotherapy within 30 days of GLIADEL[®] Wafer implantation. Patients were followed for at least three years or until death. Only one patient was lost to follow-up. Median survival increased from 11.6 months with placebo to 13.8 months with GLIADEL[®] Wafer (p-value <0.05, log-rank test). The hazard ratio for GLIADEL[®] Wafer treatment was 0.73 (95% CI: 0.56-0.95).

Kaplan-Meier Overall Survival Curves for Patients Undergoing Initial Surgery for a High-Grade Malignant Glioma



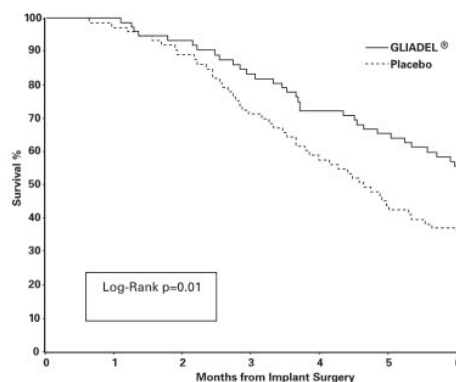
When only patients with Glioblastoma multiforme were included in the analysis, the hazard ratio with GLIADEL[®] Wafer treatment was 0.78 (95% CI: 0.59-1.03, p=0.08, log-rank test).

Surgery for Recurrent Disease

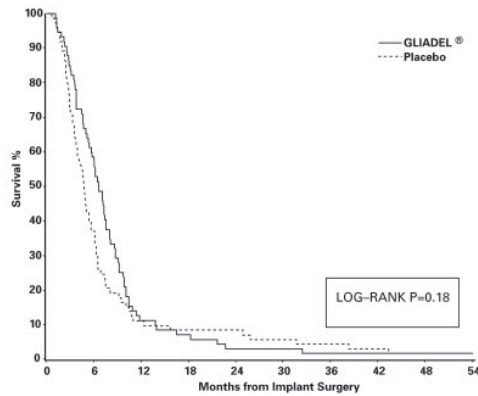
A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted in adult patients with recurrent malignant glioma. This trial determined the safety and efficacy of GLIADEL[®] Wafer implants plus surgery compared to placebo implants plus surgery.

Ninety-five percent of the patients treated with GLIADEL[®] Wafer had 7-8 wafers implanted. Chemotherapy was withheld at least four weeks (six weeks for nitrosoureas) prior to and two weeks after surgery in patients undergoing re-operation for malignant glioma. In 222 patients with recurrent malignant glioma who had failed initial surgery and radiation therapy, the six-month survival rate after repeat surgery increased from 47% (53/112) for patients receiving placebo to 60% (66/110) for patients treated with GLIADEL[®] Wafer. Median survival increased by 33%, from 24 weeks (5.5 months) with placebo to 32 weeks (7.4 months) with GLIADEL[®] Wafer treatment. In patients with GBM, the six-month survival rate increased from 36% (26/73) with placebo to 56% (40/72) with GLIADEL[®] Wafer treatment. Median survival of GBM patients increased by 41% from 20 weeks (4.6 months) with placebo to 28 weeks (6.4 months) with GLIADEL[®] Wafer treatment. In patients with pathologic diagnoses other than GBM at the time of surgery for tumor recurrence, GLIADEL[®] Wafer produced no survival prolongation.

6-MONTH KAPLAN-MEIER SURVIVAL CURVES FOR PATIENTS UNDERGOING SURGERY FOR RECURRENT GBM



KAPLAN-MEIER OVERALL SURVIVAL CURVES FOR PATIENTS UNDERGOING SURGERY FOR RECURRENT GBM



INDICATIONS AND USAGE

GLIADEL® Wafer is indicated in newly-diagnosed high-grade malignant glioma patients as an adjunct to surgery and radiation. GLIADEL® Wafer is indicated in recurrent glioblastoma multiforme patients as an adjunct to surgery.

CONTRAINDICATIONS

GLIADEL® Wafer contains carmustine. GLIADEL® Wafer should not be given to individuals who have demonstrated a previous hypersensitivity to carmustine or any of the components of GLIADEL® Wafer.

WARNINGS

Patients undergoing craniotomy for malignant glioma and implantation of GLIADEL® Wafer should be monitored closely for known complications of craniotomy, including seizures, intracranial infections, abnormal wound healing, and brain edema. Cases of intracerebral mass effect unresponsive to corticosteroids have been described in patients treated with GLIADEL® Wafer, including one case leading to brain herniation.

Pregnancy: There are no studies assessing the reproductive toxicity of GLIADEL® Wafer. Carmustine, the active component of GLIADEL® Wafer, can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Carmustine has been shown to be embryotoxic and teratogenic in rats at i.p. doses of 0.5, 1, 2, 4, or 8 mg/kg/day when given on gestation days 6 through 15. Carmustine caused fetal malformations (anophthalmia, micrognathia, omphalocele) at 1.0 mg/kg/day (about 1/6 the recommended human dose (eight wafers of 7.7 mg carmustine/wafer) on a mg/m² basis). Carmustine was embryotoxic in rabbits at i.v. doses of 4.0 mg/kg/day (about 1.2 times the recommended human dose on a mg/m² basis). Embryotoxicity was characterized by increased embryo-fetal deaths, reduced numbers of litters, and reduced litter sizes.

There are no studies of GLIADEL® Wafer in pregnant women. If GLIADEL® Wafer is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant after GLIADEL® Wafer implantation, the patient must be warned of the potential hazard to the fetus.

PRECAUTIONS

General: Communication between the surgical resection cavity and the ventricular system should be avoided to prevent the wafers from migrating into the ventricular system and causing obstructive hydrocephalus. If a communication larger than the diameter of a wafer exists, it should be closed prior to wafer implantation.

Computed tomography and magnetic resonance imaging of the head may demonstrate enhancement in the brain tissue surrounding the resection cavity after implantation of GLIADEL® Wafers. This enhancement may represent edema and inflammation caused by GLIADEL® Wafer or tumor progression.

Therapeutic Interactions: Interactions of GLIADEL® Wafer with other drugs have not been formally evaluated.

The short-term and long-term toxicity profiles of GLIADEL® Wafer when given in conjunction with chemotherapy have not been fully explored. GLIADEL® Wafer, when given in conjunction with radiotherapy does not appear to have any short-term or chronic toxicities.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: No carcinogenicity, mutagenicity or impairment of fertility studies have been conducted with GLIADEL® Wafer. Carcinogenicity, mutagenicity and impairment of fertility studies have been conducted with carmustine, the active component of GLIADEL® Wafer. Carmustine was given three times a week for six months, followed by 12 months observation, to Swiss mice at i.p. doses of 2.5 and 5.0 mg/kg (about 1/5 and 1/3 the recommended human dose (eight wafers of 7.7 mg carmustine/wafer) on a mg/m² basis) and to SD rats at i.p. dose of 1.5 mg/kg (about 1/4 the recommended human dose on a mg/m² basis). There were increases in tumor incidence in all treated animals, predominantly subcutaneous and lung neoplasms. **Mutagenesis:** Carmustine was mutagenic *in vitro* (Ames assay, human lymphoblast HGPRT assay) and clastogenic both *in vitro* (V79 hamster cell micronucleus assay) and *in vivo* (SCE assay in rodent brain tumors, mouse bone marrow micronucleus assay). **Impairment of Fertility:** Carmustine caused testicular degeneration at i.p. doses of 8 mg/kg/week for eight weeks (about 1.3 times the recommended human dose on a mg/m² basis) in male rats.

Pregnancy: Pregnancy Category D: see **WARNINGS**.

Nursing Mothers: It is not known if either carmustine, carboxyphenoxypropane, or sebacic acid is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions from carmustine in nursing infants, it is recommended that patients receiving GLIADEL® Wafer discontinue nursing.

Pediatric Use: The safety and effectiveness of GLIADEL® Wafer in pediatric patients have not been established.

ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions for the trials are described in the tables below.

Primary Surgery

The following data are the most frequently occurring adverse events observed in 5% or more of the newly-diagnosed malignant glioma patients during the trial.

COMMON ADVERSE EVENTS OBSERVED IN ≥ 5% OF PATIENTS RECEIVING GLIADEL® WAFER AT INITIAL SURGERY

Body System	GLIADEL® Wafer N=120 n (%)	Placebo N=120 n (%)
Body as a whole		
Adverse event		
Aggravation reaction*	98 (82)	95 (79)
Headache	33 (28)	44 (37)
Asthenia	26 (22)	18 (15)
Infection	22 (18)	24 (20)
Fever	21 (18)	21 (18)
Pain	16 (13)	18 (15)
Abdominal pain	10 (8)	2 (2)
Back pain	8 (7)	4 (3)
Face edema	7 (6)	6 (5)
Abscess	6 (5)	3 (3)
Accidental injury	6 (5)	8 (7)
Chest pain	6 (5)	0
Allergic reaction	2 (2)	6 (5)
Cardiovascular system		
Deep thrombophlebitis	12 (10)	11 (9)
Pulmonary embolus	10 (8)	10 (8)
Hemorrhage	8 (7)	7 (6)
Digestive system		
Nausea	26 (22)	20 (17)
Vomiting	25 (21)	19 (16)
Constipation	23 (19)	14 (12)
Diarrhea	6 (5)	5 (4)
Liver function tests abnormal	1 (1)	6 (5)
Endocrine system		
Diabetes mellitus	6 (5)	5 (4)
Cushings syndrome	4 (3)	6 (5)
Metabolic and nutritional disorders		
Healing abnormal	19 (16)	14 (12)
Peripheral edema	11 (9)	11 (9)
Musculoskeletal system		
Myasthenia	5 (4)	6 (5)
Nervous system		
Hemiplegia	49 (41)	53 (44)
Convulsion	40 (33)	45 (38)
Confusion	28 (23)	25 (21)
Brain edema	27 (23)	23 (19)
Aphasia	21 (18)	22 (18)
Depression	19 (16)	12 (10)
Somnolence	13 (11)	18 (15)
Speech disorder	13 (11)	10 (8)
Amnesia	11 (9)	12 (10)

*Adverse events coded to the COSTART term "aggravation reaction" were usually events involving tumor/disease progression or general deterioration of condition (e.g. condition/health/Karnofsky/neurological/physical deterioration).

COMMON ADVERSE EVENTS OBSERVED IN ≥ 5% OF PATIENTS RECEIVING GLIADEL® WAFER AT INITIAL SURGERY (continued)

Body System	GLIADEL® Wafer N=120 n (%)	Placebo N=120 n (%)
Adverse event		
Body as a whole		
Nervous system (continued)		
Intracranial hypertension	11 (9)	2 (2)
Personality disorder	10 (8)	9 (8)
Anxiety	8 (7)	5 (4)
Facial paralysis	8 (7)	5 (4)
Neuropathy	8 (7)	12 (10)
Ataxia	7 (6)	5 (4)
Hypesthesia	7 (6)	6 (5)
Paresthesia	7 (6)	10 (8)
Thinking abnormal	7 (6)	10 (8)
Abnormal gait	6 (5)	6 (5)
Dizziness	6 (5)	11 (9)
Grand mal convulsion	6 (5)	5 (4)
Hallucinations	6 (5)	4 (3)
Insomnia	6 (5)	7 (6)
Tremor	6 (5)	8 (7)
Coma	5 (4)	6 (5)
Incoordination	3 (3)	8 (7)
Hypokinesia	2 (2)	8 (7)
Respiratory system		
Pneumonia	10 (8)	9 (8)
Dyspnea	4 (3)	8 (7)
Skin and appendages		
Rash	14 (12)	13 (11)
Alopecia	12 (10)	14 (12)
Special senses		
Conjunctival edema	8 (7)	8 (7)
Abnormal vision	7 (6)	7 (6)
Visual field defect	6 (5)	8 (7)
Eye disorder	3 (3)	6 (5)
Diplopia	1 (1)	6 (5)
Urogenital system		
Urinary tract infection	10 (8)	13 (11)
Urinary incontinence	9 (8)	9 (8)

Surgery for Recurrent Disease

The following post-operative adverse events were observed in 4% or more of the patients receiving GLIADEL® Wafer at recurrent surgery. Except for nervous system effects, where there is a possibility that the placebo wafers could have been responsible, only events more common in the GLIADEL® Wafer group are listed. These adverse events were either not present pre-operatively or worsened post-operatively during the follow-up period. The follow-up period was up to 71 months.

COMMON ADVERSE EVENTS OBSERVED IN ≥ 4% OF PATIENTS RECEIVING GLIADEL® WAFER AT SURGERY FOR RECURRENT DISEASE

Body System	GLIADEL® Wafer with Carmustine [N=110] n (%)	PLACEBO Wafer without Carmustine [N=112] n (%)
Adverse Event		
Body as a Whole		
Fever	13 (12)	9 (8)
Pain*	8 (7)	1 (1)
Digestive System		
Nausea and Vomiting	9 (8)	7 (6)
Metabolic and Nutritional Disorders		
Healing Abnormal*	15 (14)	6 (5)
Nervous System		
Convulsion	21 (19)	21 (19)
Hemiplegia	21 (19)	22 (20)
Headache	16 (15)	14 (13)
Somnolence	15 (14)	12 (11)
Confusion	11 (10)	9 (8)
Aphasia	10 (9)	12 (11)
Stupor	7 (6)	7 (6)
Brain Edema	4 (4)	1 (1)
Intracranial Hypertension	4 (4)	7 (6)
Meningitis or Abscess	4 (4)	1 (1)

COMMON ADVERSE EVENTS OBSERVED IN ≥ 4% OF PATIENTS RECEIVING GLIADEL® WAFER AT SURGERY FOR RECURRENT DISEASE (continued)

Body System	GLIADEL® Wafer with Carmustine [N=110] n (%)	PLACEBO Wafer without Carmustine [N=112] n (%)
Adverse Event		
Body as a Whole		
Skin and Appendages		
Rash	6 (5)	4 (4)
Urogenital System		
Urinary Tract Infection	23 (21)	19 (17)

*p < 0.05 for comparison of GLIADEL® Wafer versus placebo groups

Post-marketing experience includes spontaneous reports of cyst formation after Gliadel® wafer implantation. These occurred at varying time intervals post-implantation. Cyst formation has also been reported in patients following resection of malignant glioma who have not had Gliadel® implanted.

The following four categories of adverse events are possibly related to treatment with GLIADEL® Wafer. The frequency with which they occurred in the randomized trials along with descriptive detail is provided below.

1. Seizures: In the initial surgery trial, the incidence of seizures was 33.3% in patients receiving GLIADEL® Wafer and 37.5% in patients receiving placebo. Grand mal seizures occurred in 5% of GLIADEL® Wafer-treated patients and 4.2% of placebo treated patients. The incidence of seizures within the first 5 days after wafer implantation was 2.5% in the GLIADEL® Wafer group and 4.2% in the placebo group. The time from surgery to the onset of the first post-operative seizure did not differ between the GLIADEL® Wafer and placebo treated patients.

In the surgery for recurrent disease trial, the incidence of post-operative seizures was 19% in both patients receiving GLIADEL® Wafer and placebo. In this study, 12/22 (54%) of patients treated with GLIADEL® Wafer and 2/22 (9%) of placebo patients experienced the first new or worsened seizure within the first five post-operative days. The median time to onset of the first new or worsened post-operative seizure was 3.5 days in patients treated with GLIADEL® Wafer and 61 days in placebo patients.

2. Brain Edema: In the initial surgery trial, brain edema was noted in 22.5% of patients treated with GLIADEL® Wafer and in 19.2% of patients treated with placebo. Development of brain edema with mass effect (due to tumor recurrence, intracranial infection, or necrosis) may necessitate re-operation and, in some cases, removal of GLIADEL® Wafer or its remnants.

3. Healing Abnormalities: The following healing abnormalities have been reported in clinical trials of GLIADEL® Wafer: wound dehiscence, delayed wound healing, subdural, subgaleal or wound effusions, and cerebrospinal fluid leak. In the initial surgery trial, healing abnormalities occurred in 15.8% of GLIADEL® Wafer treated patients and in 11.7% of placebo recipients. Cerebrospinal fluid leaks occurred in 5% of GLIADEL® Wafer recipients and 0.8% of those given placebo. During surgery, a water-tight dural closure should be obtained to minimize the risk of cerebrospinal fluid leak.

In the surgery for recurrent disease trial, the incidence of healing abnormalities was 14% in GLIADEL® Wafer treated patients and 5% in patients receiving placebo wafers.

4. Intracranial Infection: In the initial surgery trial, the incidence of brain abscess or meningitis was 5% in patients treated with GLIADEL® Wafer and 6% in patients receiving placebo. In the recurrent setting, the incidence of brain abscess or meningitis was 4% in patients treated with GLIADEL® Wafer and 1% in patients receiving placebo.

The following adverse events, not listed in the table above, were reported in less than 4% but at least 1% of patients treated with GLIADEL® Wafer in all studies. The events listed were either not present pre-operatively or worsened post-operatively. Whether GLIADEL® Wafer caused these events cannot be determined.

Body as a Whole: peripheral edema (2%); neck pain (2%); accidental injury (1%); back pain (1%); allergic reaction (1%); asthenia (1%); chest pain (1%); sepsis (1%)

Cardiovascular System: hypertension (3%); hypotension (1%)

Digestive System: diarrhea (2%); constipation (2%); dysphagia (1%); gastrointestinal hemorrhage (1%); fecal incontinence (1%)

Hemic and Lymphatic System: thrombocytopenia (1%); leukocytosis (1%)

Metabolic and Nutritional Disorders: hyponatremia (3%); hyperglycemia (3%); hypokalemia (1%)

Musculoskeletal System: infection (1%)

Nervous System: hydrocephalus (3%); depression (3%); abnormal thinking (2%); ataxia (2%); dizziness (2%); insomnia (2%); monoplegia (2%); coma (1%); amnesia (1%); diplopia (1%); paranoid reaction (1%). In addition, cerebral hemorrhage and cerebral infarct were each reported in less than 1% of patients treated with GLIADEL® Wafer.

Respiratory System: infection (2%); aspiration pneumonia (1%)

Skin and Appendages: rash (2%)

Special Senses: visual field defect (2%); eye pain (1%)

Urogenital System: urinary incontinence (2%)

OVERDOSAGE

There is no clinical experience with use of more than eight GLIADEL® Wafers per surgical procedure.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Each GLIADEL® Wafer contains 7.7 mg of carmustine, resulting in a dose of 61.6 mg when eight wafers are implanted. It is recommended that eight wafers be placed in the resection cavity if the size and shape of it allows. Should the size and shape not accommodate eight wafers, the maximum number of wafers as allowed should be placed. Since there is no clinical experience, no more than eight wafers should be used per surgical procedure.

Handling and Disposal^{1,7}: Wafers should only be handled by personnel wearing surgical gloves because exposure to carmustine can cause severe burning and hyperpigmentation of the skin. Use of double gloves is recommended and the outer gloves should be discarded into a biohazard waste container after use. A surgical instrument dedicated to the handling of the wafers should be used for wafer implantation. If repeat neurosurgical intervention is indicated, any wafer or wafer remnant should be handled as a potentially cytotoxic agent.

GLIADEL® Wafer should be handled with care. The aluminum foil laminate pouches containing GLIADEL® Wafer should be delivered to the operating room and remain unopened until ready to implant the wafers. **The outside surface of the outer foil pouch is not sterile.**

Instructions for Opening Pouch Containing GLIADEL® Wafer

Figure 1: To remove the sterile inner pouch from the outer pouch, locate the folded corner and slowly pull in an outward motion.

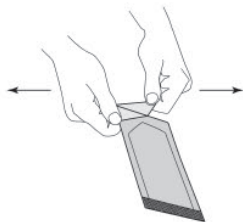


Figure 2: Do NOT pull in a downward motion rolling knuckles over the pouch. This may exert pressure on the wafer and cause it to break.

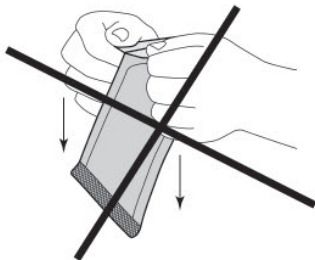


Figure 3: Remove the inner pouch by grabbing hold of the crimped edge and pulling upward.

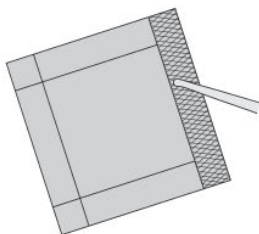


Figure 4: To open the inner pouch, gently hold the crimped edge and cut in an arc-like fashion around the wafer.

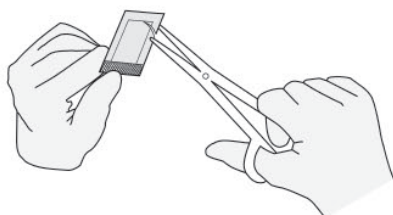
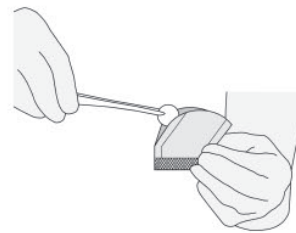


Figure 5: To remove the GLIADEL® Wafer, gently grasp the wafer with the aid of forceps and place it onto a designated sterile field.



Once the tumor is resected, tumor pathology is confirmed, and hemostasis is obtained, up to eight GLIADEL® Wafers (polifeprosan 20 with carmustine implant) may be placed to cover as much of the resection cavity as possible. Slight overlapping of the wafers is acceptable. Wafers broken in half may be used, but wafers broken in more than two pieces should be discarded in a biohazard container. Oxidized regenerated cellulose (Surgicel®) may be placed over the wafers to secure them against the cavity surface. After placement of the wafers, the resection cavity should be irrigated and the dura closed in a water tight fashion.

Unopened foil pouches may be kept at ambient room temperature for a maximum of six hours at a time.

HOW SUPPLIED

GLIADEL® Wafer is available in a single dose treatment box containing eight individually pouched wafers. Each wafer contains 7.7 mg of carmustine and is packaged in two aluminum foil laminate pouches. The inner pouch is sterile and is designed to maintain product sterility and protect the product from moisture. The outer pouch is a peelable overwrap. **The outside surface of the outer pouch is not sterile.**

GLIADEL® Wafer must be stored at or below -20°C (-4°F).

REFERENCES

1. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs, NIH Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, DC 20402.
2. AMA Council Report, Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. JAMA, 1985; 253(11):1590-1592.
3. National Study Commission on Cytotoxic Exposure -- Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis P. Jeffrey, ScD., Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
4. Clinical Oncological Society of Australia, Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents. Med J Australia, 1983; 1:426-428.
5. Jones RB, et al. Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from the Mount Sinai Medical Center. CA -- A Cancer Journal for Clinicians, 1983; (Sept/Oct) 258-263.
6. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. Am J. Hosp Pharm, 1990; 47:1033-1049.
7. OSHA Work-Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (Antineoplastic) Drugs. Am J Hosp Pharm, 1986; 43:1193-1204.

NDC: 62856-177-08

CAUTION: FEDERAL LAW PROHIBITS DISPENSING WITHOUT PRESCRIPTION.

Manufactured by
Eisai Inc.
Woodcliff Lake, NJ 07677

Rev. 04/2010

201241R1

米国における添付文書和訳

GLIADEL®WAFER (Polifeprosan 20 with carmustine implant)

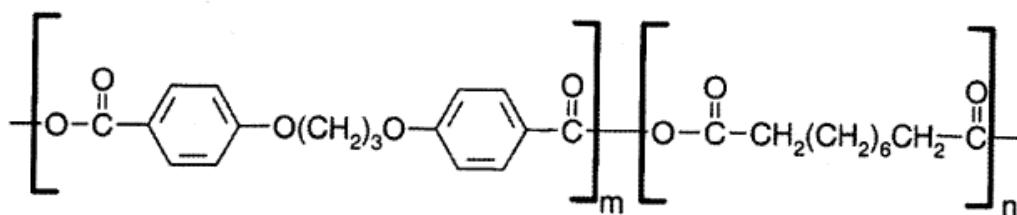
グリアデル®ウェハー (カルムスチン含有ポリフェプロサン 20 インプラント)

処方専用

製品概要

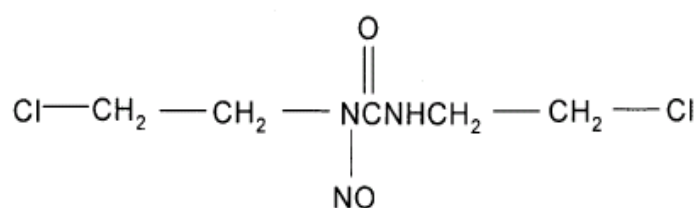
グリアデル®ウェハー (カルムスチン含有ポリフェプロサン 20 留置剤) は滅菌された灰白色～淡黄色を呈する直径約 1.45cm、厚さ 1mm のウェハーである。各ウェハーには 192.3mg の生分解性のポリ酸無水物共重合体と 7.7mg のカルムスチン [1,3-ビス (2-クロロエチル) 1-ニトロソ尿素、略して BCNU] が含まれている。カルムスチンはニトロソウレア系殺腫瘍薬である。ポリフェプロサン 20 は、ビス (p-カルボキシフェノキシ) プロパンとセバシン酸 (モル比として 20:80) から成るポリ酸無水物共重合体であり、カルムスチンの局所送達をコントロールするのに用いられる。カルムスチンは共重合体基剤に均一に分布している。

ポリフェプロサン 20 の構造式は以下の通りである：



m : n = 20 : 80 ; ランダム共重合体

カルムスチンの構造式は以下の通りである：



臨床薬理

グリアデル®ウェハーは脳腫瘍の切除後の、切除腔にカルムスチンを直接送達できるように設計されている。切除腔の水分の多い環境にさらされると、共重合体の酸無水物結合が加水分解され、カルムスチン、カルボキシフェノキシプロパンとセバシン酸が放出される。グリアデル®ウェハーから放出されたカルムスチンは周囲の脳組織に拡散し、DNA や RNA をアルキル化することにより抗腫瘍効果を発揮する。

カルムスチンは自然に、また代謝によっても分解することが報告されている。クロロエチルカ

ルボニウムイオンと想定されているアルキル化反応部位が生成し、これが DNA 架橋を形成させる。

グリアデル®ウェハーの抗腫瘍活性は、細胞毒性を発揮するのに十分な濃度のカルムスチンを腫瘍腔に放出できるかどうか依存している。

共重合体基剤の 70%以上は 3 週間以内に分解される。各モノマー（カルボキシフェノキシプロパン、セバシン酸）の代謝と排泄はそれぞれ異なっている。動物ではカルボキシフェノキシプロパンは腎から排泄され、内在性脂肪酸であるセバシン酸は肝臓で代謝され、二酸化炭素として呼気中に放出される。

ヒトでの共重合体の吸収・分布・代謝・排泄は不明である。またヒト脳内でのグリアデル®ウェハーによりもたらされるカルムスチンの濃度は確定されていない。グリアデル®ウェハーの留置後の血漿中カルムスチン濃度も確定されていない。3.85%のカルムスチンを含むウェハーを留置したウサギでは、血漿と脳脊髄液中のカルムスチン濃度は検出限界以下であった。

30～170mg/m² の濃度範囲でカルムスチンを静脈内に点滴投与した場合の平均消失半減期、クリアランス及び、定常状態での分布容積は、それぞれ、22 分、56mL/分/kg と 3.25 L/kg であった。200mg/m² 用量の ¹⁴C 標識カルムスチンを静脈内投与した場合、その約 60%が 96 時間以内に尿中に排泄され、6%は二酸化炭素として呼気中に放出された。

グリアデル®ウェハーは脳腫瘍の切除腔に留置されると、脳内で生分解される。生分解の速度は患者によって異なる。生分解の過程ではすべての成分が広範に分解された場合であっても、ウェハーの遺残物が脳画像スキャンや再手術時に認められることがある。グリアデル®ウェハー留置後 49 日目に撮影された CT 画像を検討したデータでは、18 名中 11 名の患者で、程度はさまざまであるものの、ウェハーに合致する画像が観察されている。再手術や剖検の時点で得られたデータでは、グリアデル®ウェハーの留置後の 232 日目までもウェハーの遺残物が認められている。

再発悪性神経膠腫 2 名の患者から、再手術時に（各々留置後 64 日目と 92 日目）取り出したウェハー遺残物について、その内容物の分析が行われている。これらの遺残物についての解析結果を次の表に示した。

2名の再手術患者から取り出さしウェア遺残物の組成

成分	患者 A	患者 B
グリアデル®ウェア留置後日数	64	92
酸無水物結合	検出せず	検出せず
水分量（遺残物重量%）	95-97%	74-86%
カルムスチン量（%：対初期値）	<0.0004%	0.034%
カルボキシフェノキシプロパン量（%：対初期値）	9%	14%
セバシン酸量（%：対初期値）	4%	3%

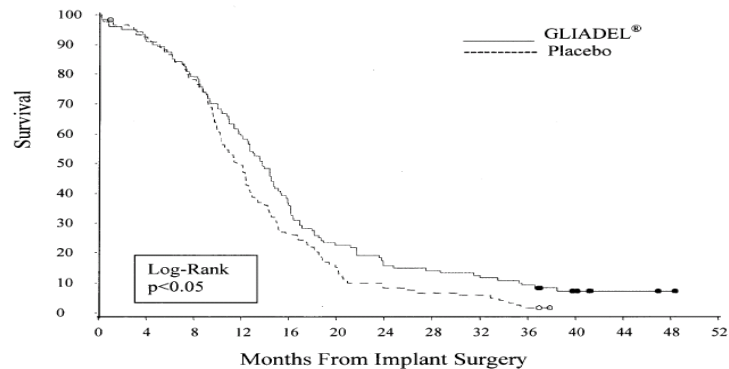
ウェア遺残物の大部分は水分と単量体類であり、ごく少量のカルムスチンが検出されている。

臨床試験

初回手術

初発の高グレードの悪性神経膠腫と診断され、初回の脳腫瘍切除術を受ける成人患者を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験を行った。この試験ではグリアデル®ウェアの留置と手術及び放射線治療の組み合わせによる安全性と有効性を、プラセボウェア留置と手術及び放射線治療の組み合わせと比較して確認した。初発の悪性神経膠腫患者 240 名が登録された。最も多かった腫瘍は膠芽腫（207 例）、次いで退形成性乏突起星細胞腫（11 例）、退形成性乏突起膠腫（11 例）、退形成性星細胞腫（2 例）であった。手術の際に 120 名の患者にグリアデル®ウェアが留置され、プラセボウェアも 120 名に留置された。大部分の患者は 6～8 枚のウェアの留置を受けた。患者の大部分（グリアデル®ウェア群では 120 名中 93 名（77.5%）プラセボ群では 120 名中 98 名（81.7%）は、通常、術後 3 週間後から開始する標準的な放射線治療（55～60 グレイ）を受けていた。試験中に全身化学療法を受けた患者はグリアデル®ウェア群の 17 名（14.2%）とプラセボ群の 12 名（10.0%）であった。退形成性乏突起膠腫患者 6 名はいずれも、グリアデル®ウェアの留置後 30 日以内に化学療法を受けていた。患者の経過観察は最低 3 年間若しくは死亡するまで行われた。脱落した患者は 1 名のみであった。生存期間中央値はプラセボ群では 11.6 カ月であったが、グリアデル®ウェア群では 13.8 カ月まで増加した（ $p < 0.05$ 、Log-rank 検定）。グリアデル®ウェア治療のハザード比は 0.73（95%信頼区間：0.56～0.95）であった。膠芽腫の患者のみの解析では、グリアデル®ウェア治療のハザード比は 0.78（95%信頼区間：0.59～1.03、 $p = 0.08$ 、Log-rank 検定）であった。

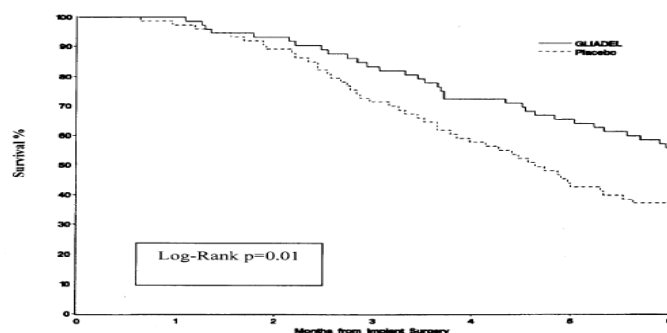
高グレードの悪性神経膠腫患者に対する初回手術施行例のKaplan-Meier 全生存曲線



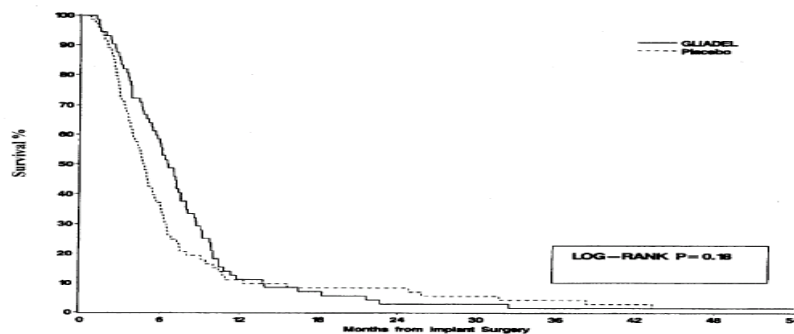
再発疾患に対する手術

再発の高グレードの悪性神経膠腫成人患者を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を行った。

この試験では、グリアデル®ウェハーの留置と手術療法による安全性と有効性を、プラセボの留置と手術療法の組み合わせと比較して確認した。グリアデル®ウェハーの治療を受けた患者の95%は7~8枚のウェハーが留置された。悪性神経膠腫の再手術を受ける患者では、手術前の最低4週間（ニトロソウレアの場合は6週間）と、術後の2週間における化学療法は中止された。初回の手術と放射線治療が奏効せず悪性神経膠腫が再発した患者222名では、再手術後の6ヵ月生存率はプラセボ群では47%（112名中53名生存）であったが、グリアデル®ウェハー群では60%（110名中66名生存）まで増加した。生存期間中央値はプラセボ群での24週間（5.5ヵ月）からグリアデル®ウェハー群では32週間（7.4ヵ月）と33%増加した。膠芽腫の患者では、6ヵ月生存率はプラセボ群では36%（73名中26名生存）であったが、グリアデル®ウェハー群では56%（72名中40名生存）まで増加した。生存期間中央値はプラセボ群での20週間（4.6ヵ月）からグリアデル®ウェハー群では28週間（6.4ヵ月）と41%増加した。再発した腫瘍の手術時の病理組織検査で膠芽腫以外と診断された患者では、グリアデル®ウェハーの使用による生存期間の延長は認められなかった。



再発膠芽腫患者の手術施行例での6ヵ月Kaplan-Meier 生存曲線



再発膠芽腫患者の手術施行例での Kaplan-Meier 全生存曲線

適応及び用量

グリアデル®ウェハーは、初発の高グレードの悪性神経膠腫患者に対し、手術と放射線治療に付加療法としての適応を有する。グリアデル®ウェハーは、再発の膠芽腫患者に対し、手術の付加療法としての適応を有する。

禁忌

グリアデル®ウェハーは、カルムスチンを含有する。カルムスチンやグリアデル®ウェハーの成分に対して過敏症の既往歴のある患者にはグリアデル®ウェハーを使用してはならない。

警告

悪性神経膠腫のため開頭術とグリアデル®ウェハーの留置を受ける患者では、けいれん、頭蓋内感染、創傷治癒の異常、脳浮腫など、開頭術に伴う既知の合併症について慎重に観察しなければならない。グリアデル®ウェハーで治療された患者では、副腎皮質ホルモン無効の脳内の腫瘍効果(浮腫など)を呈した症例が数例報告されており、脳ヘルニアに至った症例が1例ある。

妊娠時の使用: グリアデル®ウェハーの生殖器系への毒性を評価した試験はない。グリアデル®ウェハーの活性成分であるカルムスチンは妊婦に投与した場合に胎児に害を及ぼしうる。カルムスチンを、ラットの妊娠 6~15 日目にかけて 0.5、1、2、4 または 8mg/kg/日の用量で腹腔内投与した場合、胎児毒性と催奇形性が認められている。カルムスチンは 1 mg/kg/日の用量 [mg/m² で計算してヒトでの推奨用量 (1 ウェハーあたり 7.7mg のカルムスチンとして 8 ウェハー分) の約 6 分の 1] で胎児の奇形 (無眼球症、小顎症、臍帯ヘルニア) を発現した。カルムスチンをウサギに 4.0mg/kg/日 (mg/m² で計算してヒトでの推奨用量の 1.2 倍) の用量で静脈内投与した場合には胎児毒性が発現した。胎児毒性の特徴は胚・胎児死亡の増加、同腹仔の数の減少、同腹仔の大きさの減少などであった。

グリアデル®ウェハーを妊婦に使用した試験はない。グリアデル®ウェハーを妊娠中に用いたり、

患者がグリアデル®ウェハーの留置後に妊娠した場合には、潜在的な胎児への危害について患者に警告しなければならない。

注意事項

一般: ウェハーが脳室系に移動して閉塞性水頭症を来すことを防止するために、手術後の切除腔と脳室系との連絡を避けなくてはならない。ウェハーの直径より大きい開腔部が存在する場合には、ウェハーを留置する前に開腔部を閉鎖しなくてはならない。

頭部の CT 及び MRI には、グリアデル®ウェハーの留置後の切除腔周囲の脳組織に造影増強が認められることがある。この造影増強画像は、グリアデル®ウェハーによって生じた浮腫や炎症を示すこともあれば、腫瘍の進展を示すこともある。

薬物相互作用:

グリアデル®ウェハーと他薬剤との相互作用については公式な評価は行われていない。化学療法と組み合わせて用いた際のグリアデル®ウェハーの短期と長期の毒性プロファイルはこれまで完全には調査されていない。放射線治療と組み合わせて用いた際には、グリアデル®ウェハーは短期又は慢性の毒性を示さない。

がん原性、変異原性、生殖毒性:

グリアデル®ウェハーに関しては、発がん性、変異原性、あるいは生殖毒性についての研究は行われていないが、グリアデル®ウェハーの活性成分であるカルムスチンに関しては、発がん性、変異原性、生殖毒性の試験が行われている。スイスマウスにカルムスチンを 2.5 と 5mg/kg (mg/m² で計算してヒトでの推奨用量 (1 ウェハーあたり 7.7mg のカルムスチンとして 8 ウェハー分) の約 5 分の 1 と 3 分の 1) の用量で、また、SD ラットには 1.5mg/kg (mg/m² で計算してヒトでの推奨用量の約 4 分の 1) の用量で週 3 回、6 カ月間腹腔内投与した後、12 カ月観察されている。投与したすべての動物で腫瘍の発生率が増加し、特に皮下と肺の腫瘍が多く認められた。変異原性: カルムスチンは in vitro 試験 (Ames 試験、ヒトリンパ芽球 HGPRT 試験) で変異原性がみられ、また in vitro (V79 ハムスターを用いる細胞小核試験) in vivo (齧歯類脳腫瘍を用いる SCE 試験、マウス骨髄小核試験) の両試験では染色体異常誘発性がみられた。生殖毒性: 雄ラットに 8mg/kg/週 (mg/m² で計算してヒトでの推奨用量の約 1.3 倍) の用量でカルムスチンを 8 週間腹腔内投与した場合には、精巣の退縮が発現した。

妊娠: 妊娠カテゴリ D: 警告を参照

授乳婦: カルムスチン、カルボキシフェノキシプロパン又は、セバシン酸が母乳中に排泄されるかどうかは不明である。多くの薬剤が母乳中に排泄されており、授乳中の乳児に対してカルムスチンが深刻な副作用を発現する可能性があるため、グリアデル®ウェハーを留置している

患者では授乳を中止するよう推奨されている。

小児の使用:小児に対するグリアデル®ウェハーの安全性と、有効性は確立していない。

有害事象

臨床試験での有害事象を以下の表に示した。

初回手術

以下のデータは、臨床試験中に初発の悪性神経膠腫患者の5%以上にみられた最も頻度の高かった有害事象である。

部位/有害事象名	初回手術患者の5%以上に発現した有害事象	
	グリアデル®ウェハー N=120 n(%)	プラセボ N=120 n(%)
全身系		
反応増悪	98 (82)	95 (79)
頭痛	33 (28)	44 (37)
無力症	26 (22)	18 (15)
感染	22 (18)	24 (20)
発熱	21 (18)	21 (18)
疼痛	16 (13)	18 (15)
腹痛	10 (8)	2 (2)
背部痛	8 (7)	4 (3)
顔面浮腫	7 (6)	6 (5)
膿瘍	6 (5)	3 (3)
事故による損傷	6 (5)	8 (7)
胸痛	6 (5)	0
過敏症	2 (2)	6 (5)
循環器系		
深部血栓性静脈炎	12 (10)	11 (9)
肺塞栓症	10 (8)	10 (8)
出血	8 (7)	7 (6)
消化器系		
悪心	26 (22)	20 (17)
嘔吐	25 (21)	19 (16)
便秘	23 (19)	14 (12)
下痢	6 (5)	5 (4)
肝機能検査異常	1 (1)	6 (5)
内分泌系		
糖尿病	6 (5)	5 (4)
クッシング症候群	4 (3)	6 (5)
代謝及び栄養		
治癒異常	19 (16)	14 (12)
末梢性浮腫	11 (9)	11 (9)
筋骨格系		
筋力低下	5 (4)	6 (5)
神経系		
片麻痺	49 (41)	53 (44)
痙攣	40 (33)	45 (38)

錯乱	28(23)	25(21)
脳浮腫	27(23)	23(19)
失語症	21(18)	22(18)
うつ病	19(16)	12(10)
傾眠	13(11)	18(15)
会話障害	13(11)	10(8)
健忘	11(9)	12(10)
頭蓋内圧亢進	11(9)	2(2)
人格障害	10(8)	9(8)
不安	8(7)	5(4)
顔面麻痺	8(7)	5(4)
ニューロパチー	8(7)	12(10)
運動失調	7(6)	5(4)
感覚鈍麻	7(6)	6(5)
錯感覚	7(6)	10(8)
思考異常	7(6)	10(8)
異常歩行	6(5)	6(5)
浮動性めまい	6(5)	11(9)
大発作痙攣	6(5)	5(4)
幻覚	6(5)	4(3)
不眠症	6(5)	7(6)
振戦	6(5)	8(7)
昏睡	5(4)	6(5)
協調運動異常	3(3)	8(7)
運動低下	2(2)	8(7)
呼吸器系		
肺炎	10(8)	9(8)
呼吸困難	4(3)	8(7)
皮膚付属器官系		
発疹	14(12)	13(11)
脱毛症	12(10)	14(12)
特殊感覚器		
結膜浮腫	8(7)	8(7)
視覚異常	7(6)	7(6)
視野欠損	6(5)	8(7)
眼の障害	3(3)	6(5)
複視	1(1)	6(5)
泌尿生殖器系		
尿路感染	10(8)	13(11)
尿失禁	9(8)	9(8)

再発手術

再発した腫瘍の手術時にグリアデル®ウェハーを留置した患者の 4%以上にみられた術後の有害事象を以下に示した。プラセボウェハーが原因となった可能性のある中枢神経系への影響を除いて、グリアデル®ウェハー群でより多くみられた有害事象のみを列挙した。これらの有害事象は術前にはみられなかったものか、もしくは術後の経過観察中に増悪したものである。経過観察を最長 71 ヶ月まで実施した。

再発手術患者の4%以上に発現した有害事象

部位/有害事象名	グリアデル®ウェハー N=110 n(%)	プラセボ N=112 n(%)
全身系		
発熱	13(12)	9(8)
疼痛*	8(7)	1(1)
消化器系		
悪心及び嘔吐	9(8)	7(6)
代謝及び栄養		
治癒異常*	15(14)	6(5)
神経系		
痙攣	21(19)	21(19)
片麻痺	21(19)	22(20)
頭痛	16(15)	14(13)
傾眠	15(14)	12(11)
錯乱	11(10)	9(8)
失語症	10(9)	12(11)
昏迷	7(6)	7(6)
脳浮腫	4(4)	1(1)
頭蓋内圧亢進	4(4)	7(6)
髄膜炎あるいは膿瘍	4(4)	1(1)
皮膚付属器官系		
発疹	6(5)	4(4)
泌尿生殖器系		
尿路感染	23(21)	19(17)

* : グリアデル®ウェハーとプラセボ比較で統計学的有意差あり (P<0.05)

以下の4種の有害事象が、グリアデル®ウェハー治療に関連している可能性がある。無作為化臨床試験中に生じた有害事象の頻度とその詳細を以下に示した。

1. けいれん発作:臨床試験において、初回手術を受けた患者における発作の頻度は、グリアデル®ウェハー留置患者では33.3%、プラセボ留置を受けた患者では37.5%であった。大発作はグリアデル®ウェハー治療群では5%、プラセボ群では4.2%であった。留置後の5日以内の発作発現率は、グリアデル®ウェハー留置群では2.5%、プラセボ群では4.2%であった。手術の開始から術後の初回の発作までの期間に関しては、グリアデル®ウェハー留置群とプラセボ群で差はみられなかった。

再発腫瘍の手術患者を対象とした臨床試験では、術後のけいれん発作の発現率はグリアデル®ウェハー留置群、プラセボ群ともに19%であった。この試験では、グリアデル®ウェハー留置群22名中の12名(54%)と、プラセボ群22名中の2名(9%)で術後5日以内に初回発作もしくは発作の増悪が認められた。初回発作もしくは増悪した発作が起きるまでの期間の中央値はグリアデル®ウェハー留置群では3.5日、プラセボ群では61日であった。

2. 脳浮腫:初回手術を受けた患者を対象とした試験では、脳浮腫はグリアデル®ウェハー留置患者の22.5%、プラセボ群の患者の19.2%にみられた。腫瘍効果を(腫瘍再発、頭蓋内感染、壊死による)伴う脳浮腫の発症により、再手術が必要、又は、場合によってはグリアデル®ウ

ェハーもしくはその遺残物の除去が必要となることがあった。

3. 創傷治癒異常:臨床試験において、グリアデル®ウェハーは、以下に挙げるような治癒異常が報告されている：創傷の離開、創傷治癒の遅延、硬膜下、帽状腱膜下又は創傷部での液体貯留、脳脊髄液の漏出。

初回手術患者を対象とした試験では、創傷治癒異常はグリアデル®ウェハー治療群の 15.8%と、プラセボ群の 11.7%にみられた。脳脊髄液の漏出はグリアデル®ウェハー群の 5%と、プラセボ群の 0.8%にみられた。手術中は、脳脊髄液の漏出を最小限に抑えるため、防水性のある方法で硬膜閉鎖を確保するべきである。

再発腫瘍の手術患者を対象とした試験では、創傷治癒異常の発現率はグリアデル®ウェハー群では 14%、プラセボ群では 5%であった。

4. 脳内感染:初回手術患者を対象とした試験において、脳膿瘍又は髄膜炎の発現率は、グリアデル®ウェハー群では 5%、プラセボ群では 6%であった。再発腫瘍の手術患者を対象とした試験においては、脳膿瘍又は髄膜炎の発現率はグリアデル®ウェハー群では 4%、プラセボ群では 1%であった。

前出の表にはないが、グリアデル®ウェハー留置患者中、1%以上かつ 4%未満の患者に以下に示す有害事象がみられたと報告されている。これらの事象は術前にはみられなかったか、もしくは術後の経過観察中に増悪したものである。これらの事象がグリアデル®ウェハーによって起こったものかどうかは確定できていない。

全身：末梢性浮腫(2%)；頸部痛(2%)；事故による外傷(1%)；背部痛(1%)；アレルギー反応(1%)；無力症(1%)；胸痛(1%)；敗血症(1%)

循環器系：高血圧(3%)；低血圧(1%)

消化器系：下痢(2%)；便秘(2%)；嚥下障害(1%)；消化管出血(1%)；便失禁(1%)

血液・リンパ系：血小板減少症(1%)；白血球増加症(1%)

代謝・栄養異常：低ナトリウム血症(3%)；高血糖(3%)；低カリウム血症(1%)

筋骨格系：感染(1%)

神経系：水頭症(3%)；うつ病(3%)；思考異常(2%)；運動失調(2%)；浮動性めまい(2%)；不眠症(2%)；単麻痺(2%)；昏睡(1%)；健忘症(1%)；複視(1%)；妄想様反応(1%)。これらに加えて、グリアデル®ウェハー留置患者の 1%未満ではあるが、脳内出血を来した症例、脳梗塞を呈した症例が報告されている。

呼吸器系：感染(2%)；嚥下性肺炎(1%)

皮膚および皮膚付属器：発疹(2%)

特殊感覚：視野欠損(2%)；眼痛(1%)

泌尿生殖器系：尿失禁(2%)

過量投与 1回の手術の際に8枚をこえるグリアデル®ウェハーを使った臨床例はない。

用量及び投与

1枚のグリアデル®ウェハーは7.7mgのカルムスチンを含有しているので、8枚のウェハーを留置した場合は61.6mgの用量となる。切除腔の大きさと形状により、可能な限り8個のウェハーを留置することが推奨される。切除腔の大きさと形状から、8枚のウェハーが留置できない場合でも、可能な限り多くのウェハーを留置すべきである。臨床例がないため、1回の手術の際に8枚を超えるウェハーを用いるべきではない。

取扱い及び廃棄:カルムスチンに皮膚が曝露されると重度の熱傷と過剰色素沈着を来す可能性があるため、ウェハーの取扱いは、手術用の手袋を着用した者のみに限るべきである。手袋を2重に着用し、外側の手袋は使用後に医療用廃棄物容器に廃棄しなければならない。ウェハーの留置には、専用の手術器具を用いなければならない。もし脳外科的な再処置が適応となった場合、ウェハーまたはウェハーの遺残物はいずれも細胞毒性を示す可能性のある物質として取り扱わなければならない。

グリアデル®ウェハーの取扱いには注意せねばならない。グリアデル®ウェハーを包むアルミホイルラミネート袋を手術室に運び、ウェハー留置の準備ができるまで未開封にしておかねばならない。外袋の外表は、滅菌されていない。

グリアデル®ウェハーの開封手順

図1

外袋の開封用の角を右図のように、ゆっくりと外側に引っ張り内袋を取り出す。

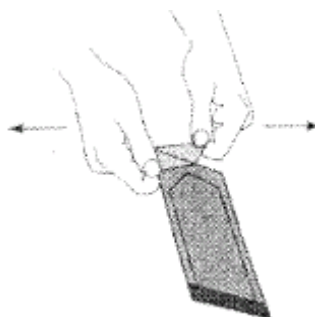


図2

勢いよく下方に引っ張ったり、荒々しくしないこと。ウェハーに外圧がかかるため破損する可能性があります。

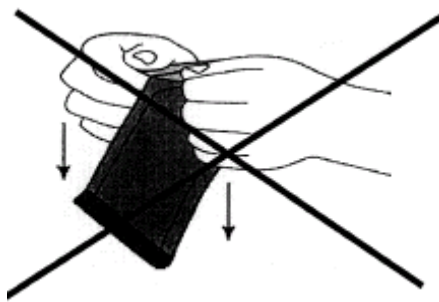


図3

内袋をゆっくりとピンセットで端をつまんで取り出す。

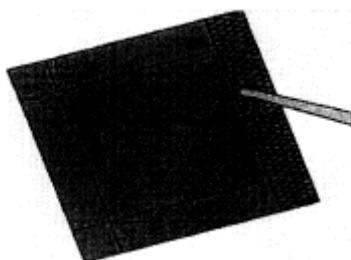


図4

内袋の端を優しくつまんで、ウェハーの外側を円弧状にカットする。

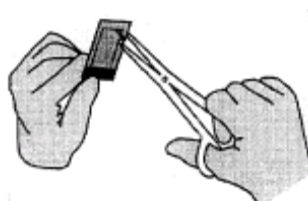
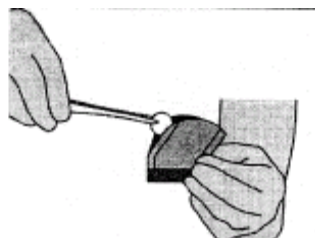


図5

ウェハーをゆっくりと優しくピンセットで取り出し、滅菌された場所に置く。



腫瘍を切除して腫瘍の病理を確認し、止血した後、切除腔をできるだけ被覆するように最大8枚のグリアデル®ウェハー（カルムスチン含有ポリフェプロサン 20 インプラント）を留置する。ウェハーがわずかに重なりあうのは許容される。半分に割れたウェハーは使用可能であるが、3つ以上に割れたウェハーは医療用廃棄物容器に廃棄しなければならない。切除腔面にウェハーを固定するため、酸化再生セルロース（surgicel®）を上からかぶせてもよい。ウェハーの留置後は、切除腔を洗浄し、液の漏出を防ぐ方法で硬膜を閉鎖すべきである。

未開封のホイルポーチは室温で最大6時間保存することができる。

供給方法

グリアデル®ウェハーは1枚ずつ包装された8枚のポーチが治療1回分の使用量として1箱に入っている。1個のウェハーは7.7mgのカルムスチンを含む2重のアルミニウムホイルラミネート袋に入っている。内袋は滅菌されており、製品を滅菌状態に保ち湿気から防護されている。外袋は手で開封可能である。外袋の外表は滅菌されていない。

グリアデル®ウェハーはマイナス20℃または、それ以下で保存しなくてはならない。

英国における製品特性概要書原文

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

GLIADEL 7.7 MG IMPLANT

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each implant contains 7.7 mg of carmustine.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Implant

Off-white to pale yellow flat discoid implant.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

GLIADEL Implant is indicated in newly-diagnosed high-grade malignant glioma patients as an adjunct to surgery and radiation.

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.

4.2 Posology and method of administration

For intralesional use in adults only.

Each GLIADEL Implant contains 7.7 mg of carmustine, resulting in a dose of 61.6 mg when eight implants are placed in the tumour resection cavity.

It is recommended that a maximum of eight implants be placed if the size and shape of the resection cavity allows it. Implants broken in half may be used, but implants broken in more than two pieces should be discarded in the dedicated biohazard waste containers (see section 6.6).

It is recommended that the placement of the implants should be directly from the product's inner sterile packaging into the resection cavity. Oxidised regenerated cellulose may be placed over the implants to secure them to the cavity surface (see section 6.6).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance carmustine or to any of the excipients of GLIADEL Implant.

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients undergoing craniotomy for glioblastoma and implantation of GLIADEL Implant should be monitored closely in view of known complications of craniotomy which includes convulsions, intracranial infections, abnormal wound healing, and brain oedema (see section 4.8). Cases of intracerebral mass effect unresponsive to corticosteroids have been described in patients treated with GLIADEL Implant, including one case leading to brain herniation. Careful monitoring of GLIADEL Implant-treated patients for cerebral oedema/intracranial hypertension with consequent steroid use is warranted (see section 4.8).

CSF leak was more common in GLIADEL Implant-treated patients. Attention to a water-tight dural closure and local wound care is indicated (see section 4.8).

Development of brain oedema with mass effect (due to tumour recurrence, intracranial infection, or necrosis) may necessitate re-operation and, in some cases, removal of GLIADEL Implant or its remnants.

Communication between the surgical resection cavity and the ventricular system should be avoided to prevent the implants from migrating into the ventricular system and possibly causing obstructive hydrocephalus. If a communication larger than the diameter of the implant exists, it should be closed prior to GLIADEL Implant implantation.

Computed tomography and magnetic resonance imaging may demonstrate enhancement in the brain tissue surrounding the resection cavity after placement of GLIADEL Implants. This enhancement may represent oedema and inflammation caused by GLIADEL Implants or tumour progression.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interactions of GLIADEL Implant with other drugs or chemotherapy have not been formally evaluated.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:

There are no studies of GLIADEL Implant in pregnant women and no studies assessing the reproductive toxicity of GLIADEL Implant.

Carmustine, the active component of GLIADEL Implant, when administered systemically, can have genotoxic effects and can adversely affect foetal development. GLIADEL Implant, therefore, should not be used during pregnancy. If the use of GLIADEL Implant during pregnancy is still considered, the patient should be informed of the potential risk to the foetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid pregnancy while receiving GLIADEL Implant. In case of patients getting pregnant during treatment with GLIADEL Implant, the opportunity for genetic advice should be seized.

Lactation:

It is not known if GLIADEL Implant components are excreted in human milk. Since some drugs are excreted in human milk and because of the potential risk of serious adverse reactions of carmustine in nursing infants, breast-feeding is contra-indicated.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No effects on ability to drive and use machines have been observed. However, driving is not advisable following treatment.

4.8 Undesirable effects

The spectrum of undesirable effects observed in patients with newly-diagnosed high-grade malignant glioma and recurrent malignant gliomas was generally consistent with that encountered in patients undergoing craniotomy for malignant gliomas.

Very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) and uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) adverse reactions reported in patients receiving GLIADEL Implant during the clinical trials are listed below.

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Primary Surgery

The following data are the most frequently occurring adverse events observed in 5% or more of the 120 newly-diagnosed malignant glioma patients receiving GLIADEL Implant during the trial.

Common Adverse Events Observed in \geq 5% of Patients Receiving GLIADEL Implant at Initial Surgery

Class organ		Adverse events
Endocrine disorders	common	Diabetes mellitus
Metabolism and nutrition disorders	very common	Healing abnormal
	common	Peripheral oedema
Nervous system disorders	very common	Hemiplegia, convulsion, confusion, brain oedema, aphasia, depression, somnolence, speech disorder
	common	Amnesia, intracranial hypertension, personality disorder, anxiety, facial paralysis, neuropathy, ataxia, hypoesthesia, paresthesia, thinking abnormal, abnormal gait, dizziness, grand mal convulsion, hallucinations, insomnia, tremor
Eye disorders	common	Conjunctival oedema, abnormal vision, visual field defect
Cardiac disorders	very common	Deep thrombophlebitis
	common	Pulmonary embolism, haemorrhage
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	common	Pneumonia
Gastrointestinal disorders	very common	Nausea, vomiting, constipation
	common	Diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	very common	Rash, alopecia
Renal and urinary disorders	common	Urinary tract infection, urinary incontinence
General disorders and administration site conditions	very common	Aggravation reaction, headache, asthenia, infection, fever, pain
	common	Abdominal pain, back pain, face oedema, chest pain, abscess, accidental injury

Intracranial hypertension was present in more GLIADEL Implant-treated patients than in Placebo patients (9.2% vs. 1.7%). It was typically observed late, at the time of tumour recurrence, and was unlikely to be associated with GLIADEL Implant use (see section 4.4).

CSF leak was more common in GLIADEL Implant-treated patients than in placebo patients. However intracranial infections and other healing abnormalities were not increased (see section 4.4).

Surgery for Recurrent Disease

The following post-operative adverse events were observed in 4% or more of the 110 patients receiving GLIADEL Implant at recurrent surgery in a controlled clinical trial. Except for nervous system effects, where there is a possibility that the placebo implants could have been responsible, only events more common in the GLIADEL Implant group are listed. These adverse events were either not present pre-operatively or worsened post-operatively during the follow-up period. The follow-up period was up to 71 months.

Common Adverse Events in \geq 4% of Patients Receiving GLIADEL Implant at Recurrent Surgery

Class organ		Adverse events
Blood and lymphatic system disorders	common	Anaemia
Metabolism and nutrition disorders	very common	Healing abnormal
	common	Hyponatraemia
Nervous system disorders	very common	Convulsion, hemiplegia, headache, somnolence, confusion
	common	Aphasia, stupor, brain oedema, intracranial hypertension, meningitis or abscess
Cardiac disorders	common	Deep thrombophlebitis, Pulmonary embolism
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	common	Pneumonia
Gastrointestinal disorders	common	Nausea, nausea and vomiting, oral moniliasis
Skin and subcutaneous tissue disorders	common	Rash
Renal and urinary disorders	very common	Urinary tract infection
General disorders and administration site conditions	very common	Fever
	common	Infection, pain

The following adverse events, not listed in the table above, were reported in less than 4% but at least 1% of patients treated with GLIADEL Implant in all studies. The events listed were either not present pre-operatively or worsened post-operatively. Whether GLIADEL Implant caused these events cannot be determined.

Common Adverse Events in 1% to 4% of Patients Receiving GLIADEL Implant

Class organ		Adverse events
Blood and lymphatic system disorders	common	Thrombocytopenia, leukocytosis
Metabolism and nutrition disorders	common	Hyponatraemia, hyperglycaemia, hypokalaemia
Nervous system disorders	common	Hydrocephalus, depression, abnormal thinking, ataxia, dizziness, insomnia, hemiplegia, coma, amnesia, diplopia, paranoid reaction
	uncommon	Cerebral haemorrhage, cerebral infarct
Eye Disorders	common	Visual defect, eye pain
Cardiac and vascular Disorders	common	Hypertension, hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	common	Infection, aspiration pneumonia
Gastrointestinal disorders	common	Diarrhoea, constipation, dysphagia, gastrointestinal haemorrhage, faecal incontinence
Skin and subcutaneous tissue disorders	common	Rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	common	Infection
Renal and urinary disorders	common	Urinary incontinence
General disorders and administration site conditions	common	Peripheral oedema, neck pain, accidental injury, back pain, allergic reaction, asthenia, chest pain, sepsis

The following four categories of adverse events are possibly related to treatment with GLIADEL Implant.

Seizures:

In the initial surgery trial, the incidence of seizures within the first 5 days after implantation was 2.5% in the GLIADEL Implant group.

In the surgery for recurrent disease trial, the incidence of post-operative seizures was 19% in patients receiving GLIADEL Implant. 12/22 (54%) of patients treated with GLIADEL Implant experienced the

first new or worsened seizure within the first five post-operative days. The median time to onset of the first new or worsened post-operative seizure was 3.5 days in patients treated with GLIADEL Implant.

Brain Oedema:

Development of brain oedema with mass effect (due to tumour recurrence, intracranial infection, or necrosis) may necessitate re-operation and, in some cases, removal of GLIADEL Implant or its remnants (see section 4.4).

Healing Abnormalities:

The following healing abnormalities have been reported in clinical trials of GLIADEL Implant: wound dehiscence, delayed wound healing, subdural, subgaleal or wound effusions, and cerebrospinal fluid leak.

In the initial surgery trial, cerebrospinal fluid leaks occurred in 5% of GLIADEL Implant recipients. During surgery, a water-tight dural closure should be obtained to minimise the risk of cerebrospinal fluid leak (see section 4.4)

Intracranial Infection:

In the initial surgery trial, the incidence of brain abscess or meningitis was 5% in patients treated with GLIADEL Implant.

In the recurrent setting, the incidence of brain abscess or meningitis was 4% in patients treated with GLIADEL Implant.

In a published clinical study, cyst formation after GLIADEL Implant treatment has been reported. This reaction occurred in 10% of the patients observed in the study, however, the formation of cysts is possible after resection of a malignant glioma.

4.9 Overdose

Not applicable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, ATC Code: L01AD01

Preclinical data

GLIADEL Implant delivers carmustine directly into the surgical cavity created after tumoural resection. On exposure to the aqueous environment of the cavity the anhydride bonds in the copolymer are hydrolysed, releasing carmustine, carboxyphenoxypropane and sebacic acid. The carmustine released from GLIADEL Implant diffuses into the surrounding brain tissue and produces an antineoplastic effect by alkylating DNA and RNA.

Carmustine is spontaneously both degraded and metabolised. The alkylating moiety thus produced and presumed to be chloroethyl carbonium ion, leads to the formation of irreversible DNA cross-links.

The tumouricidal activity of GLIADEL Implant is dependent on release of carmustine into the tumour cavity in concentrations sufficient for effective cytotoxicity.

More than 70% of the copolymer degrades by three weeks. The metabolic disposition and excretion of the monomers differ. Carboxyphenoxypropane is predominantly eliminated by the kidney and sebatic acid, an endogenous fatty acid, is metabolised by the liver and expired as CO₂ in animals.

Clinical data

Primary surgery

In a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial in 240 adults with newly-diagnosed high grade malignant glioma undergoing initial craniotomy for tumour resection median survival increased from 11.6 months with placebo to 13.9 months with GLIADEL Implant (p-value 0.079, unstratified log-rank test) in the original study phase. The most common tumour type was Glioblastoma Multiforme (GBM) (n=207), followed by anaplastic oligoastrocytoma (n=11), anaplastic oligodendroglioma (n=11), and anaplastic astrocytoma (n=2). The hazard ratio for GLIADEL Implant was 0.77 (95% CI: 0.57 to 1.03). In the long term follow-up phase, patients still alive at the completion of the original phase were followed for up to at least three years or until death. Median survival increased from 11.6 months with placebo to 13.9 months with GLIADEL Implant (p-value <0.05, log-rank test). The hazard ratio for GLIADEL Implant treatment was 0.73 (95% CI: 0.56 to 0.95).

Surgery for Recurrent Disease

In a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial in 145 adults with recurrent glioblastoma (GBM), GLIADEL Implant prolonged survival in these patients. Ninety-five percent of the patients treated with GLIADEL Implant received 7 to 8 implants.

The six-month survival rate was 36% (26/73) with placebo compared to 56% (40/72) with GLIADEL Implant treatment. Median survival of GBM patients is 20 weeks with placebo versus 28 weeks with GLIADEL Implant treatment.

5.2 Pharmacokinetic properties

The absorption, distribution, metabolism, and excretion of the copolymer in humans is unknown. Carmustine concentrations delivered by GLIADEL Implant in human brain tissue have not been determined. Plasma levels of carmustine after GLIADEL Implant implantation cannot be assayed. In rabbits that had implants containing 3.85% carmustine placed, carmustine is not detected in the blood or cerebrospinal fluid.

Following an intravenous infusion of carmustine at doses ranging from 30 to 170mg/m², the average terminal half-life, clearance, and steady-state volume of distribution are 22 minutes, 56mL/min/kg, and 3.25L/kg, respectively. Approximately 60% of the intravenous 200mg/m² dose of ¹⁴C-carmustine is excreted in the urine over 96 hours and 6% is expired as CO₂.

GLIADEL Implants are biodegradable in human brain when placed into the cavity after tumour resection. The rate of biodegradation is variable from patient to patient. During the biodegradation process an implant remnant may be observed on brain imaging scans or at re-operation even though extensive degradation of all components has occurred.

5.3 Preclinical safety data

No carcinogenicity, mutagenicity, embryo-foetal toxicity, pre- and post-natal toxicity and impairment of fertility studies have been conducted with GLIADEL Implants.

Carmustine, the active component of GLIADEL Implant, when administered systemically, has embryotoxic, genotoxic and carcinogenic effects and can cause testicular degeneration in several animal models.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

Polifeprosan 20

6.2 Incompatibilities

Not applicable..

6.3 Shelf-life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a freezer at or below -20°C.

Unopened outer sachets may be kept at a temperature of not more than 22°C for a maximum of six hours.

The product may be refrozen only once if the sachets have been unopened and kept for a maximum of 6 hours at a temperature of not more than 22°C. After refreezing, the product should be used within 30 days.

6.5 Nature and contents of container

GLIADEL Implant is available in a box containing eight implants. Each implant is individually packaged in two aluminium foil laminate sachets.

6.6 Special precautions for disposal and handling

Implants should be handled by personnel wearing surgical gloves because exposure to carmustine can cause severe burning and hyperpigmentation of the skin. Use of double gloves is recommended and the outer gloves should be discarded into a dedicated biohazard waste container after use. A surgical instrument dedicated to the handling of the implants should be used for implant placement. If repeat neurosurgical intervention is indicated, any implant or implant remnant should be handled as a potentially cytotoxic agent. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

GLIADEL Implants should be handled with care. The sachets containing GLIADEL Implants should be delivered to the operating room and remain unopened until ready to place the implants in the resection cavity. Only the outside surface of the outer sachet is not sterile. In any case, if an implant is dropped, it should be discarded accordingly.

Instructions for opening sachets containing the implant:

- To open the outer sachet, locate the folded corner and slowly pull in an outward motion. Do not pull in a downward motion rolling knuckles over the sachet. This may exert pressure on the implant and cause it to break
- Remove the inner sachet by grabbing with the aid of forceps and pulling upward
- To open the inner sachet, gently hold it and cut in an arc-like fashion around the implant
- To remove the implant, gently grasp the implant with the aid of forceps and place it directly into the resection cavity

In any case, if an implant is dropped, it should be discarded accordingly.

Once the tumour is resected, tumour pathology is confirmed and haemostasis is obtained, up to eight implants may be placed to cover as much of the resection cavity as possible. Slight overlapping of the implants is acceptable. Implants broken in half may be used, but implants broken in more than two pieces should be discarded in the dedicated biohazard waste containers.

Oxidised regenerated cellulose may be placed over the implants to secure them to the cavity surface. After placement of the implants, the resection cavity should be irrigated and the dura closed in a water, tight fashion.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements for biohazardous waste.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

MGI PHARMA LIMITED
Holborn Gate, 1st Floor
330 High Holborn
London, WC1V 7QT
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

PL 18753/0001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION

Date of first authorisation: 28/05/1999

Date of last renewal: 10/12/2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

December 2008

英国における製品特性概要書和訳

グリアデル 7.7 mg インプラント

1. 医薬品の名称

グリアデル 7.7 mg インプラント

2. 定性的及び定量的組成

グリアデルインプラントは1インプラントあたりカルムスチン 7.7 mg を含有する。
添加物リストは、6.1に記載。

3. 剤形

インプラント

灰白色～淡黄色の平らな円盤状インプラント

4. 臨床上の事項

4.1 治療適応

グリアデルインプラントは、初発の高度の悪性神経膠腫患者における外科手術及び放射線療法の付加療法として使用する。

グリアデルインプラントは、外科的切除が適応となる再発の組織学的に確定された多形性神経膠芽細胞腫を認める患者における外科手術の付加療法として使用する。

4.2 用法・用量

成人の病巣内投与に限る。

グリアデルインプラントは1インプラントあたりカルムスチン 7.7 mg を含有し、8枚のインプラントを腫瘍切除腔に留置した場合 61.6 mg の用量となる。

切除腔の大きさ及び形状より可能な限り、最大8枚のインプラントを留置することが望ましい。インプラントを半分に分割して使用してもよいが、3つ以上に分割されたインプラントは生体有害廃棄物専用容器に廃棄すること（6.6参照）。

各インプラントは、滅菌済み内袋から切除腔内へ直接留置することが望ましい。インプラントを切除腔面に固定するため、酸化再生セルロースをインプラントに被せてもよい（6.6参照）。

4.3 禁忌

グリアデルインプラントの有効成分カルムスチン、または添加物に対する過敏症

4.4 警告及び使用上の注意

神経膠芽細胞腫に対する開頭術とグリアデルインプラントの留置を受けた患者は、痙攣、頭蓋内感染、創傷治癒異常、脳浮腫(4.8参照)等を含む既知の開頭術合併症を考慮して綿密にモニタリングすること(4.8参照)。コルチコステロイドに反応しない脳内腫瘍効果を示す症例がグリアデルインプラントを留置された患者において記録されており、そのうちの1例は脳ヘルニアに至っている。脳浮腫/頭蓋内圧亢進症に関してグリアデルインプラント留置患者を注意深くモニタリングし、必要な場合はステロイドを使用すること(4.8参照)。脳脊髄液漏はグリアデルインプラント留置患者においてより多くみられた。防水性のある方法で硬膜閉鎖と局所の創傷ケアに留意することが推奨される(4.8参照)。

腫瘍効果（腫瘍再発、頭蓋内感染、または壊死による）を伴う脳浮腫の進展により、再手術や、症例によってはグリアデルインプラントまたはその残遺物の除去を必要とすることがある。インプラントが脳室系に移動して閉塞性水頭症を引き起こす可能性を排除するため、腫瘍切除腔と脳室系との連絡は避けること。インプラントの直径よりも大きな開口部があれば、留置前に閉鎖すること。

CT 及び MRI 画像において、グリアデルインプラント留置後の切除腔周囲の脳組織に造影増強を認めることがある。この造影増強はグリアデルインプラントの留置または腫瘍の進行に起因する浮腫や炎症を表している可能性がある。

4.5 他の医薬品との相互作用、他の形態の相互作用

グリアデルインプラントと他の医薬品または化学療法との相互作用に関して、公式な評価は行われていない。

4.6 妊婦、授乳婦等への投与

妊婦：

妊婦を対象とするグリアデルインプラントの試験、及びグリアデルインプラントの生殖毒性を評価する試験は行われていない。

カルムスチン（グリアデルインプラントの有効成分）は全身投与した場合、遺伝毒性を示す恐れや胎児の発育に悪影響をおよぼす恐れがある。従ってグリアデルインプラントは妊婦に留置すべきではない。それでもグリアデルインプラントの妊婦への留置を考慮する場合は、胎児への潜在的な危害について患者に知らせること。妊娠する可能性のある婦人には、グリアデルインプラントを留置されている間は避妊するように忠告すること。グリアデルインプラント留置中に患者が妊娠した場合は、遺伝カウンセリングの機会を設けること。

授乳婦：

グリアデルインプラントの成分がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。一部の薬剤はヒト乳汁中に排泄されること、及び乳児に起こり得るカルムスチンの重篤な副作用の危険性を考慮し、本剤留置患者の授乳は禁忌とする。

4.7 自動車運転及び機械操作能力への影響

自動車運転能力や機械操作能力への影響は認めていない。しかしながら、本剤留置後の自動車運転は勧められない。

4.8 副作用

初発の高度の悪性神経膠腫患者、及び再発性悪性神経膠腫患者にみられる一連の副作用は、悪性神経膠腫に対する開頭術を受けた患者に生じるそれとおおむね一致していた。

臨床試験中にグリアデルインプラントの留置を受けた患者における、ごく一般的（ $\geq 1/10$ ）、一般的（ $\geq 1/100$ から $< 1/10$ ）及びまれ（ $\geq 1/1,000$ から $< 1/100$ ）な副作用を以下に示す。同一の発現頻度群内では、副作用の重症度の高いものから順に示す。

初回手術

以下のデータは、初発の悪性神経膠腫と診断されたグリアデルインプラント留置患者 120 例の

5%以上において、治験中に最も頻繁に認められた有害事象である。

初回手術時にグリアデルインプラント留置患者の5%以上に認められた一般的な有害事象

器官による分類		有害事象
内分泌障害	一般的	糖尿病
代謝及び栄養障害	ごく一般的	治癒異常
	一般的	末梢性浮腫
神経系障害	ごく一般的	片麻痺、痙攣、錯乱、脳浮腫、失語症、うつ病、傾眠、会話障害
	一般的	健忘、頭蓋内圧亢進症、人格障害、不安、顔面麻痺、ニューロパチー、運動失調、感覚鈍麻、錯感覚、思考異常、異常歩行、浮動性めまい、大発作痙攣、幻覚、不眠症、振戦
眼障害	一般的	結膜浮腫、視覚異常、視野欠損
心臓障害	ごく一般的	深部血栓性静脈炎
	一般的	肺塞栓症、出血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	一般的	肺炎
胃腸障害	ごく一般的	悪心、嘔吐、便秘
	一般的	下痢
皮膚及び皮下組織障害	ごく一般的	発疹、脱毛症
腎及び尿路障害	一般的	尿路感染、尿失禁
一般・全身障害及び投与部位の状態	ごく一般的	反応増悪、頭痛、無力症、感染、発熱、疼痛
	一般的	腹痛、背部痛、顔面浮腫、胸痛、膿瘍、事故による外傷

頭蓋内圧亢進症はグリアデルインプラント留置患者において、プラセボ留置患者よりも高い割合で認められた (9.2% vs. 1.7%)。これは腫瘍再発時に通常みられる発現率であり、グリアデルインプラントの留置との関連性はないと思われる (4.4 参照)。

脳脊髄液漏はグリアデルインプラント留置患者において、プラセボ患者よりも多く認められた。しかし、頭蓋内感染やその他の治癒異常の増加は認めなかった (4.4 参照)。

再発疾患に対する手術

比較対照臨床試験における再発手術時に、グリアデルインプラント留置患者 110 例の 4%以上に以下の術後有害事象を認めた。プラセボの留置が原因であった可能性のある神経系への影響を除き、グリアデルインプラント留置群においてより多く認められた事象のみ記載してある。これらの有害事象は術前には認めなかったか、または術後の追跡調査期間に増悪した事象である。追跡調査期間は最大 71 ヶ月であった。

再発手術時にグリアデルインプラント留置患者の4%以上に認めた一般的な有害事象

器官による分類		有害事象
血液及びリンパ系障害	一般的	貧血
代謝及び栄養障害	ごく一般的	治癒異常
	一般的	低ナトリウム血症
神経系障害	ごく一般的	痙攣、片麻痺、頭痛、傾眠、錯乱
	一般的	失語症、昏迷、脳浮腫、頭蓋内圧亢進症、髄膜炎または膿瘍
心臓障害	一般的	深部血栓性静脈炎、肺塞栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	一般的	肺炎
胃腸障害	一般的	悪心、悪心及び嘔吐、口腔モニリア症
皮膚及び皮下組織障害	一般的	発疹
腎及び尿路障害	ごく一般的	尿路感染
一般・全身障害及び投与部位の状態	ごく一般的	発熱
	一般的	感染、疼痛

上表には記載していないが、すべての試験におけるグリアデルインプラント留置患者の4%未満（ただし1%以上）において以下の有害事象が報告された。これらの事象は術前には認めなかったか、または術後に増悪した事象である。グリアデルインプラントの留置がこれらの事象の原因であったかどうかは判定できない。

グリアデルインプラント留置患者の1~4%未満に認めた一般的な有害事象

器官による分類		有害事象
血液及びリンパ系障害	一般的	血小板減少症、白血球増加症
代謝及び栄養障害	一般的	低ナトリウム血症、高血糖、低カリウム血症
神経系障害	一般的	水頭症、うつ病、思考異常、運動失調、浮動性めまい、不眠症、片麻痺、昏睡、健忘、複視、妄想反応
	まれ	脳出血、脳梗塞
眼障害	一般的	視覚欠損、眼痛
心臓及び血管障害	一般的	高血圧、低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	一般的	感染、誤嚥性肺炎
胃腸障害	一般的	下痢、便秘、嚥下障害、胃腸出血、便失禁
皮膚及び皮下組織障害	一般的	発疹
筋骨格系及び結合組織障害	一般的	感染
腎及び尿路障害	一般的	尿失禁
一般・全身障害及び投与部位の状態	一般的	末梢性浮腫、頸部痛、事故による外傷、背部痛、アレルギー反応、無力症、胸痛、敗血症

以下の4種類の有害事象は、グリアデルインプラントの留置に関係している可能性がある。

発作：

初回手術の治験では、術後5日間の発作発現率はグリアデルインプラント留置群において2.5%であった。

再発患者の手術の治験では、術後発作の発現率はグリアデルインプラント留置群において19%

であった。グリアデルインプラント留置患者 22 例中 12 例（54%）は、術後 5 日以内に新たな（または増悪した）発作を初めて経験していた。新たな（または増悪した）術後発作が初めて現れるまでの時間は、グリアデルインプラント留置群において中央値で 3.5 日であった。

脳浮腫：

腫瘍効果（腫瘍再発、頭蓋内感染、または壊死による）を伴う脳浮腫の進展により、再手術や、症例によってはグリアデルインプラントまたはその残遺物の除去を必要とすることがある（4.4 参照）。

治癒異常：

グリアデルインプラントの臨床試験において報告されている治癒異常は、創し開、創傷治癒の遅延、硬膜下、帽状腱膜下または創傷の滲出液、及び脳脊髄液漏である。

初回手術の治験では、脳脊髄液漏がグリアデルインプラント留置患者の 5%に認められた。脳脊髄液漏の危険性を最小限に抑えるため、術中は防水性のある方法で硬膜閉鎖を確保すること（4.4 参照）。

頭蓋内感染：

初回手術の治験では、脳膿瘍または脳膜炎の発現率はグリアデルインプラント留置群において 5%であった。

再発手術の検討では、脳膿瘍または脳膜炎の発現率はグリアデルインプラント留置群において 4%であった。

公表された臨床試験において、グリアデルインプラント留置後の嚢胞形成が報告されている。この事象は被験者の 10%に発現したが、嚢胞形成は悪性神経膠腫の切除後である可能性がある。

4.9 過量投与

該当しない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

医薬品分類：抗腫瘍薬、ATC コード：L01AD01

前臨床データ

グリアデルインプラントは腫瘍切除腔に直接、カルムスチンを送達する。腫瘍切除腔の水分の多い環境に曝露すると、共重合体の酸無水物結合が加水分解され、カルムスチン、カルボキシフェノキシプロパン、及びセバシン酸を放出する。グリアデルインプラントから放出されたカルムスチンは周囲の脳組織に拡散し、DNA 及び RNA をアルキル化することによって抗腫瘍効果を発揮する。

カルムスチンは自然に、分解・代謝される。こうして産生されたアルキル化成分（クロロエチルカルボニウムイオンと考えられている）によって不可逆性 DNA 架橋が形成される。

グリアデルインプラントの殺腫瘍活性は、細胞毒性の発揮に十分な濃度でカルムスチンを腫瘍切除腔に放出できるかどうか依存している。

共重合体の 70%以上は 3 週間以内に分解される。各単量体の代謝動態と排泄はそれぞれに異な

る。動物では、カルボキシフェノキシプロパンは主として腎臓から排泄され、内在性脂肪酸の一つであるセバシン酸は肝臓で代謝され、二酸化炭素として呼気中に排出される。

臨床データ

初回手術

新たに高度の悪性神経膠腫と診断され、腫瘍切除のための初回開頭術を受けた成人患者 240 例を対象とする無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験では、本来の試験期間において、生存期間の中央値はプラセボ留置の 11.6 ヶ月からグリアデルインプラント留置の 13.9 ヶ月に延長した ($p=0.079$ 、非層別化ログランク検定)。最も一般的な腫瘍型は多形性神経膠芽細胞腫 (GBM) (207 例) であった。以下、退形成乏突起星細胞腫 (11 例)、退形成乏突起神経膠腫 (11 例)、退形成星細胞腫 (2 例) と続いた。グリアデルインプラント留置のハザード比は 0.77 (95% CI : 0.57~1.03) であった。また長期追跡調査期間において、設定した試験期間終了時に生存していた患者を最低でも 3 年間 (または死亡するまで) 追跡調査した。生存期間の中央値は、プラセボ留置の 11.6 ヶ月からグリアデルインプラント留置の 13.9 ヶ月に延長した ($p<0.05$ 、ログランク検定)。グリアデルインプラント留置のハザード比は 0.73 (95% CI : 0.56~0.95) であった。

再発疾患に対する手術

再発神経膠芽細胞腫 (GBM) 患者 145 例を対象とする無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験において、グリアデルインプラントはこれらの患者の生存期間を延長させた。グリアデルインプラント留置患者の 95% が 7~8 枚のインプラントを留置された。

6 ヶ月生存率は、プラセボによる 36% (73 例中 26 例) に対して、グリアデルインプラントでは 56% (72 例中 40 例) であった。GBM 患者の生存期間中央値は、プラセボによる 20 週に対して、グリアデルインプラント留置では 28 週である。

5.2 薬物動態特性

ヒトにおける共重合体の吸収、分布、代謝及び排泄は不明である。グリアデルインプラントによってヒト脳組織に送達されるカルムスチンの濃度は確定されていない。グリアデルインプラント留置後の血漿カルムスチン濃度は測定することができない。カルムスチン 3.85% 含有インプラントを留置したウサギにおいて、カルムスチンは血液や脳脊髄液中から検出されない。

30~170 mg/m² の用量範囲で静注したカルムスチンの平均消失半減期は 22 分、クリアランスは 56 mL/分/kg、定常状態での分布容積は 3.25 L/kg である。200 mg/m² という用量で静注した ¹⁴C 標識カルムスチンの約 60% が 96 時間以内に尿中に排泄され、6% が二酸化炭素として呼気中に排出される。

グリアデルインプラントはヒト脳において、腫瘍切除腔に留置されると生分解される。生分解の速度は患者によって異なる。生分解の過程においては、全成分が広範に分解された場合であっても、インプラント残遺物を脳画像スキャンや再手術時に認めることがある。

5.3 前臨床安全性データ

グリアデルインプラントについては、発癌性、変異原性、胚・胎児毒性、出生前・出生後毒性、及び生殖能障害に関する試験は実施されていない。

カルムスチン (グリアデルインプラントの有効成分) を全身投与した場合、胚・胎児毒性、遺

伝毒性及び発癌作用を示し、数種の動物モデルでは精巣変性を引き起こすことがある。

6. 製剤に関する事項

6.1 医薬品添加物のリスト

ポリフェプロサン 20

6.2 配合禁忌

既知の配合禁忌はない。

6.3 保存期間

3年

6.4 保存に関する注意

冷凍庫にて、 -20°C 以下で保存する。

外袋が未開封であれば、 22°C 以下の温度で最大6時間保存することができる。

袋が未開封であり、 22°C 以下で保存した時間が6時間以内であれば、一度だけ再凍結してもよい。再凍結後、30日以内に使用すること。

6.5 容器の性質及び内容物

グリアデルインプラントは1箱に8枚のインプラントが入っている。

各インプラントは、二重のアルミホイルラミネート袋に入れて個別包装されている。

6.6 廃棄・その他の取扱いに関する注意

カルムスチンに触れると重症の熱傷や皮膚の色素沈着過剰をもたらす恐れがあるので、インプラントは手術用手袋を着用して取り扱うこと。手袋の二重着用が望ましい。使用后、外側の手袋は生体有害廃棄物専用容器に廃棄すること。インプラントの留置には、その取扱いに特化した手術器具を使用する。再度の神経外科的処置が適応となった場合、インプラントまたはその残遺物は潜在的細胞毒性物質として取り扱うこと。

グリアデルインプラントの取扱いは慎重に行うこと。インプラントの入った袋は、手術室に運んだら、腫瘍切除腔に留置する準備が整うまで開封しないこと。外袋の外側のみは滅菌されていない。どんな場合でも、誤って落としたインプラントは適切に処分すること。

インプラントの入った袋の開封方法：

- ・外袋を開封するには、折り畳まれた角をつまみ、ゆっくりと外側に引っ張る。
袋に沿って指の関節をてこにして下方に引っ張らないこと。こうするとインプラントを圧迫し、破損させる恐れがある。
- ・内袋をピンセットでつかみ、上方に引っ張って取り出す。
- ・内袋を開封するには、袋をそっと持ち、インプラントの周囲で円弧状に切り取る。
- ・ピンセットでインプラントをそっとつかみ、インプラントを取り出し、腫瘍切除腔にインプラントを直接留置する。

どんな場合でも、誤って落としたインプラントは適切に処分すること。

腫瘍を切除してその病理学的検査が完了し、止血が得られたら、切除腔をできる限り覆うようにインプラントを8枚まで留置することができる。インプラントがわずかに重なり合うことは構わない。インプラントを半分に分割して使用してもよいが、3つ以上に分割されたインプラントは生体有害廃棄物専用容器に廃棄すること。

インプラントを切除腔面に固定するため、酸化再生セルロースをインプラントに被せてもよい。インプラント留置後は切除腔を洗浄し、硬膜を防水性のある方法で閉鎖すること。

未使用品や廃材は、生体有害廃棄物に関する現地の規制に従って処分すること。

7. 製造販売業者

MGI PHARMA LIMITED
Holborn Gate, 1st Floor
330 High Holborn
London, WC1V 7QT
United Kingdom

8. 製造販売承認番号

PL 18753/0001

9. 初回承認/承認更新年月日

初回承認：1999年5月28日

最終更新：2008年12月10日

10. 本文改訂年月

2008年12月

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

1.6.3 企業中核データシート

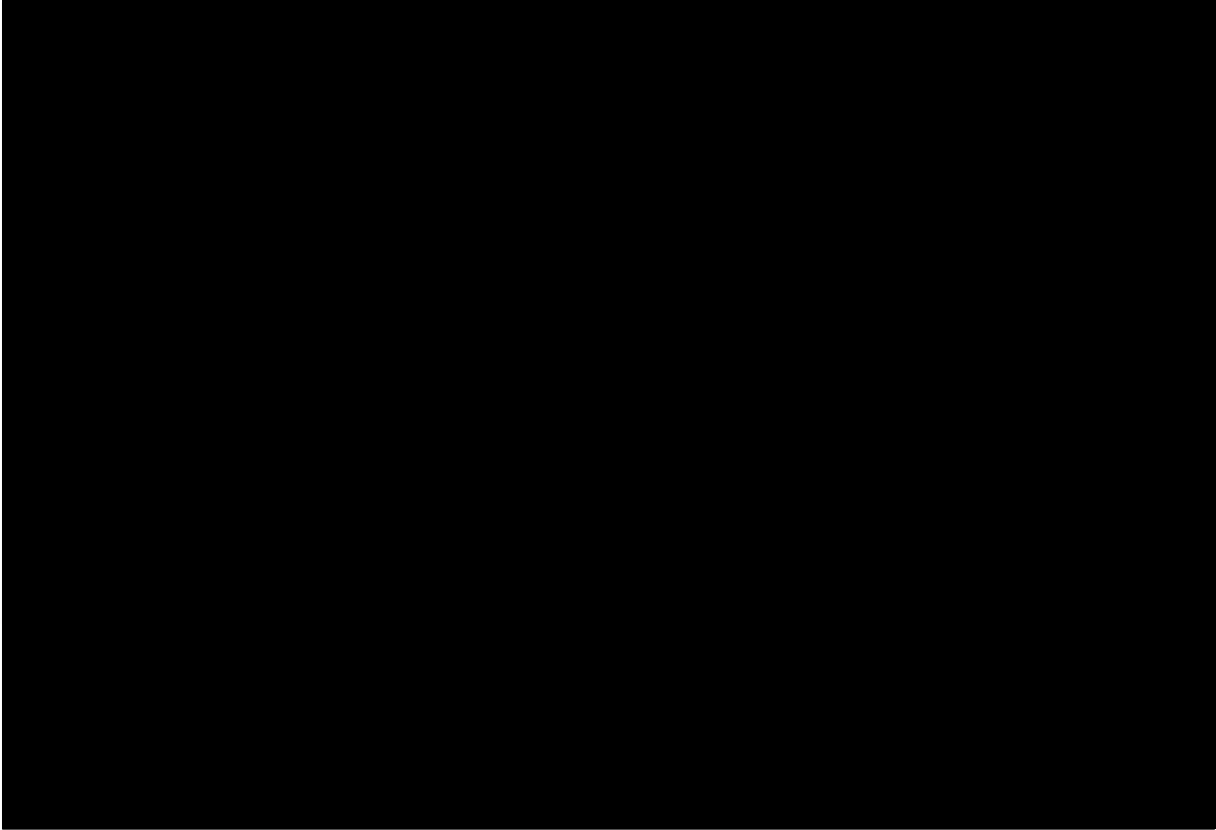
ノーベルファーマ株式会社

企業中核シート原文



Gliadel Implant
(polifeprosan 20 mg with carmustine implant)
Company Core Data Sheet

30 July 2009



「以下、11頁を省略。」

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

1.7 同種同効品一覧表

ノーベルファーマ株式会社

1.7 同種同効品一覧表

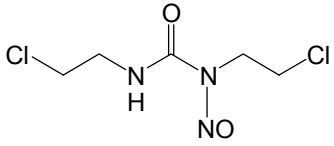
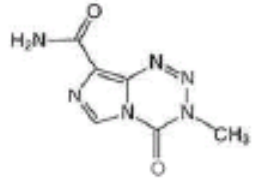
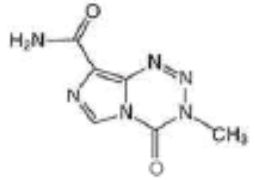
カルムスチン脳内留置用剤は、悪性神経膠腫の腫瘍切除術時の切除腔に留置する局所投与の化学療法剤であり、本剤と同様に脳内留置を用法とする類薬はない。

しかし、投与経路が異なり、全身投与の薬剤注射剤及び経口剤) で類似の効能・効果を有している化学療法剤としては、以下の同種同効品がある。

用法・用量、効能・効果及び使用上の注意の一覧を表 1.7-1~2 に示した。

- (1) カルムスチン脳内留置用剤 (ギリアデル[®]脳内留置用剤 7.7 mg) (今回申請)
- (2) テモゾロミド (テモダール[®]点滴静注用 100mg)
- (3) テモゾロミド (テモダール[®]カプセル 20mg、テモダール[®]カプセル 100mg)
- (4) ラニムスチン (注射用サイメリン[®]50mg、注射用サイメリン[®]100mg)
- (5) 塩酸ニムスチン (ニドラン[®]注射用 25mg、ニドラン[®]注射用 50mg)













表 1.7-1 同種同効品一覧 (カルムスチン脳内留置用剤、注射用テモゾロミド、テモゾロミド)

一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤	注射用テモゾロミド	テモゾロミド
販売名	ギリアデル [®] 脳内留置用剤 7.7 mg	テモダール [®] 点滴静注用 100 mg	テモダール [®] カプセル 20 mg テモダール [®] カプセル 100 mg
会社名	ノーベルファーマ株式会社	MSD 株式会社	MSD 株式会社
承認年月日		2010年1月20日	2006年7月26日
再審査年月再評価年月		該当しない(再審査期間(10年)中)。	該当しない(再審査期間(2016年7月25日まで)中)。
添付文書の作成年月日(出典)		2011年1月改訂(第4版)	2011年1月改訂(第5版)
規制区分	処方せん医薬品:注意-医師等の処方せんにより使用すること	毒薬 処方せん医薬品:注意-医師等の処方せんにより使用すること	毒薬 処方せん医薬品:注意-医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式	 C ₅ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ : 214.05	 C ₆ H ₆ N ₆ O ₂ : 194.15	 C ₆ H ₆ N ₆ O ₂ : 194.15
剤型・含量	微黄白色～微黄色の円盤状の脳内留置用徐放性製剤 1枚中にカルムスチンとして7.7 mg 含有	凍結乾燥注射剤(1バイアル中のテモゾロミド含有量は104.5 mg、日本薬局方「注射用水」41 mLで溶解した溶液40 mLに含まれる量として100 mg)	テモダール [®] カプセル 20 mg: 硬カプセル剤(1カプセル中のテモゾロミドは20 mg) テモダール [®] カプセル 100 mg: 硬カプセル剤(1カプセル中のテモゾロミドは100 mg)
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> 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。	悪性神経膠腫	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。 <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、わずかに重なりあつて留置することは可能であるが、	下記のとおり本剤を90分間かけて静脈内投与する。 1. 初発の場合: 放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして75mg/m ² (体表面積)を1日1回42日間投与し、4週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして150mg/m ² (体表面積)を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200mg/m ²	1. 初発の場合:放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回75mg/m ² (体表面積)を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回150mg/m ² を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200mg/m ² に増量することができる。 2. 再発の場合:通常、成人ではテモ

一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤	注射用テモゾロミド	テモゾロミド																																
	<p>組織表面と接しない切除腔に充填しないこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>に増量することができる。</p> <p>2. 再発の場合： 通常、成人ではテモゾロミドとして150mg/m²（体表面積）を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m²に増量することができる。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. 一般的注意 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2. 初発の場合 放射線照射との併用時 (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。 1) 好中球数が1,500/mm³以上 2) 血小板数が100,000/mm³以上 (2) 少なくとも週1回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。</p> <table border="1" data-bbox="660 1099 1007 1711"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>継続基準</th> <th>休薬基準</th> <th>中止基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球数</td> <td>1,500/mm³以上</td> <td>500/mm³以上、1,500/mm³未満</td> <td>500/mm³未満</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>100,000/mm³以上</td> <td>10,000/mm³以上、100,000/mm³未満</td> <td>10,000/mm³未満</td> </tr> <tr> <td>非血液学的な副作用 (注1) (NCI-CTC Grade)</td> <td>Grade 0又は1</td> <td>中等度の副作用 (Grade 2)</td> <td>重度又は生命を脅かす副作用 (Grade 3又は4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 脱毛、悪心、嘔吐は含まない。</p> <p>(3) 放射線照射の中断により、放射線治療期間が延長した場合、(2)の継続基準の条件を満たしたときに限り、42日間連日点滴静注を最長49日まで延長することができる。</p> <p>放射線照射後の単剤投与時 (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。</p>	項目	継続基準	休薬基準	中止基準	好中球数	1,500/mm ³ 以上	500/mm ³ 以上、1,500/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満	血小板数	100,000/mm ³ 以上	10,000/mm ³ 以上、100,000/mm ³ 未満	10,000/mm ³ 未満	非血液学的な副作用 (注1) (NCI-CTC Grade)	Grade 0又は1	中等度の副作用 (Grade 2)	重度又は生命を脅かす副作用 (Grade 3又は4)	<p>ゾロミドとして1回150mg/m²(体表面積)を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m²に増量することができる。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. 一般的注意 (1) 本剤は空腹時に投与することが望ましい(【薬物動態】「血中濃度」食事の影響の項参照)。 (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2. 初発の場合 放射線照射との併用時 (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。 1) 好中球数が1,500/mm³以上 2) 血小板数が100,000/mm³以上 (2) 少なくとも週1回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。</p> <table border="1" data-bbox="1040 1160 1393 1771"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>継続基準</th> <th>休薬基準</th> <th>中止基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球数</td> <td>1,500/mm³以上</td> <td>500/mm³以上、1,500/mm³未満</td> <td>500/mm³未満</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>100,000/mm³以上</td> <td>10,000/mm³以上、100,000/mm³未満</td> <td>10,000/mm³未満</td> </tr> <tr> <td>非血液学的な副作用 (注1) (NCI-CTC Grade)</td> <td>Grade 0又は1</td> <td>中等度の副作用 (Grade 2)</td> <td>重度又は生命を脅かす副作用 (Grade 3又は4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 脱毛、悪心、嘔吐は含まない。</p> <p>(3) 放射線照射の中断により放射線治療期間が延長した場合、(2)の継続基準の条件を満たしたときに限り、42日間連日経口投与を最長49日まで延長することができる。</p> <p>放射線照射後の単剤投与時</p>	項目	継続基準	休薬基準	中止基準	好中球数	1,500/mm ³ 以上	500/mm ³ 以上、1,500/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満	血小板数	100,000/mm ³ 以上	10,000/mm ³ 以上、100,000/mm ³ 未満	10,000/mm ³ 未満	非血液学的な副作用 (注1) (NCI-CTC Grade)	Grade 0又は1	中等度の副作用 (Grade 2)	重度又は生命を脅かす副作用 (Grade 3又は4)
項目	継続基準	休薬基準	中止基準																																
好中球数	1,500/mm ³ 以上	500/mm ³ 以上、1,500/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満																																
血小板数	100,000/mm ³ 以上	10,000/mm ³ 以上、100,000/mm ³ 未満	10,000/mm ³ 未満																																
非血液学的な副作用 (注1) (NCI-CTC Grade)	Grade 0又は1	中等度の副作用 (Grade 2)	重度又は生命を脅かす副作用 (Grade 3又は4)																																
項目	継続基準	休薬基準	中止基準																																
好中球数	1,500/mm ³ 以上	500/mm ³ 以上、1,500/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満																																
血小板数	100,000/mm ³ 以上	10,000/mm ³ 以上、100,000/mm ³ 未満	10,000/mm ³ 未満																																
非血液学的な副作用 (注1) (NCI-CTC Grade)	Grade 0又は1	中等度の副作用 (Grade 2)	重度又は生命を脅かす副作用 (Grade 3又は4)																																

一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤	注射用テモゾロミド	テモゾロミド
		<p>1) 好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上</p> <p>2) 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上</p> <p>(2) 第1クールの間、次の条件をすべて満たした場合に限り、第2クールで投与量を $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に増量すること。なお、第2クール開始時に増量できなかった場合、それ以後のクールでは増量しないこと。</p> <p>1) 好中球数の最低値が $1,500/\text{mm}^3$ 以上</p> <p>2) 血小板数の最低値が $100,000/\text{mm}^3$ 以上</p> <p>3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度が Grade 2 (中等度) 以下</p> <p>(3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後 22 日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上になるまで投与を開始しないこと。</p> <p>(4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を $50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量とすること。</p> <p>1) 好中球数の最低値が $1,000/\text{mm}^3$ 未満</p> <p>2) 血小板数の最低値が $50,000/\text{mm}^3$ 未満</p> <p>3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 3 の非血液学的な副作用が出現した場合</p> <p>(5) 次の場合は本剤の投与を中止すること。</p> <p>1) 脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 4 の非血液学的な副作用が出現した場合</p> <p>2) $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 未満に減量が必要となった場合</p> <p>3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く、減量後に直前のクールと同じ Grade 3 の非血液学的な副作用が再度出現した場合</p> <p>3. 再発の場合</p> <p>(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。</p> <p>1) 好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上</p> <p>2) 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上</p>	<p>(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。</p> <p>1) 好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上</p> <p>2) 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上</p> <p>(2) 第1クールの間、次の条件をすべて満たした場合に限り、第2クールで投与量を $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に増量すること。なお、第2クール開始時に増量できなかった場合、それ以後のクールでは増量しないこと。</p> <p>1) 好中球数の最低値が $1,500/\text{mm}^3$ 以上</p> <p>2) 血小板数の最低値が $100,000/\text{mm}^3$ 以上</p> <p>3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度が Grade 2 (中等度) 以下</p> <p>(3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後 22 日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上になるまで投与を開始しないこと。</p> <p>(4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて以下の場合には本剤を $50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量とすること。</p> <p>1) 好中球数の最低値が $1,000/\text{mm}^3$ 未満</p> <p>2) 血小板数の最低値が $50,000/\text{mm}^3$ 未満</p> <p>3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 3 の非血液学的な副作用が出現した場合</p> <p>(5) 次の場合は本剤の投与を中止すること。</p> <p>1) 脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 4 の非血液学的な副作用が出現した場合</p> <p>2) $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 未満に減量が必要となった場合</p> <p>3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く、減量後に直前のクールと同じ Grade 3 の非血液学的な副作用が再度出現した場合</p> <p>3. 再発の場合</p> <p>(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。</p>

一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤	注射用テモゾロミド	テモゾロミド
		<p>(2) 第1クール以後、次の条件をすべて満たした場合に限り、次クールの投与量を200mg/m²/日に増量することができる。</p> <p>1) 好中球数の最低値が1,500/mm³以上</p> <p>2) 血小板数の最低値が100,000/mm³以上</p> <p>(3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上になるまで投与を開始しないこと。</p> <p>(4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を50mg/m²減量とすること。</p> <p>1) 好中球数の最低値が1,000/mm³未満</p> <p>2) 血小板数の最低値が50,000/mm³未満</p> <p>3) 脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 3の非血液学的な副作用が出現した場合</p> <p>(5) 100mg/m²/日未満に減量が必要となった場合は本剤の投与を中止すること。</p> <p>〈注射液の調製法及び投与法〉 本剤1バイアルに注射用水41mLを加え、穏やかに円を描くように回して溶解する(テモゾロミド2.5mg/mL)。その際、振り混ぜないこと。体表面積より計算した必要量を無菌的に輸液バッグに移し、90分間かけて点滴静注する(「適用上の注意」の項参照)。</p>	<p>1) 好中球数が1,500/mm³以上</p> <p>2) 血小板数が100,000/mm³以上</p> <p>(2) 第1クール以後、以下の条件をすべて満たした場合に限り、次クールの投与量を200mg/m²/日に増量することができる。</p> <p>1) 好中球数の最低値が1,500/mm³以上</p> <p>2) 血小板数の最低値が100,000/mm³以上</p> <p>(3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上になるまで投与を開始しないこと。</p> <p>(4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を50mg/m²減量とすること。</p> <p>1) 好中球数の最低値が1,000/mm³未満</p> <p>2) 血小板数の最低値が50,000/mm³未満</p> <p>3) 脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 3の非血液学的な副作用が出現した場合</p> <p>(5) 100mg/m²/日未満に減量が必要となった場合は本剤の投与を中止すること。</p>
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。	<p>(1) 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、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>(2) 本剤と放射線照射を併用する場合に、重篤な副作用や放射線照射による合併症が発現する可能性</p>	<p>(1) 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、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>(2) 本剤と放射線照射を併用する場合に、重篤な副作用や放射線照射による合併症が発現する可能性</p>

一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤	注射用テモゾロミド	テモゾロミド																																																																														
		<p>があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。</p> <p>(3) 本剤の投与後にニューモシスチス肺炎が発生することがあるため、適切な措置の実施を考慮すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び【臨床成績】の項参照）。</p>	<p>があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。</p> <p>(3) 本剤の投与後にニューモシスチス肺炎が発生することがあるため、適切な措置の実施を考慮すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び【臨床成績】の項参照）。</p>																																																																														
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 本剤又はダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 本剤又はダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p>																																																																														
組成・性状	<table border="1" data-bbox="309 853 632 1218"> <tr> <td>販売名</td> <td>ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg</td> </tr> <tr> <td>成分・含量</td> <td>1 枚中にカルムスチンとして 7.7 mg</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>ポリフェブロサン 20 192.3 mg</td> </tr> <tr> <td>剤形・色調</td> <td>微黄白色～微黄色の円盤状の脳内留置用徐放性製剤</td> </tr> <tr> <td>大きさ</td> <td>直径：約 14.0 mm 厚さ：約 1.3 mm</td> </tr> </table>	販売名	ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg	成分・含量	1 枚中にカルムスチンとして 7.7 mg	添加物	ポリフェブロサン 20 192.3 mg	剤形・色調	微黄白色～微黄色の円盤状の脳内留置用徐放性製剤	大きさ	直径：約 14.0 mm 厚さ：約 1.3 mm	<p>1. 組成</p> <table border="1" data-bbox="663 853 1011 1218"> <tr> <td>販売名</td> <td colspan="3">テモダール®点滴静注用 100mg</td> </tr> <tr> <td>剤形</td> <td colspan="3">凍結乾燥注射剤</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">有効成分</td> <td rowspan="2">テモゾロミド</td> <td>1 バイアル中の含有量</td> <td>104.5 mg</td> </tr> <tr> <td>日本薬局方「注射用水」41 mLで溶解した溶液 40 mLに含まれる量</td> <td>100 mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">添加物 (1 バイアル中の含有量)</td> <td>D-マンニトール</td> <td colspan="2">627 mg</td> </tr> <tr> <td>L-トレオニン</td> <td colspan="2">167 mg</td> </tr> <tr> <td>ポリソルベート 80</td> <td colspan="2">125 mg</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td colspan="2">クエン酸ナトリウム水和物、塩酸を含有する。</td> </tr> </table> <p>本剤は上記成分を含む凍結乾燥品であり、日本薬局方「注射用水」41 mLで溶解したときのテモゾロミド濃度は 2.5 mg/mL である。</p> <p>2. 性状</p> <p>本剤は白色～微紅色の粉末で、用時溶解して用いる注射剤である。注射用水で溶解したときの溶状、pH 及び浸透圧比は以下のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="663 1868 1011 1951"> <tr> <td>溶状</td> <td>pH</td> <td>浸透圧比</td> </tr> <tr> <td>澄明</td> <td>3.0～4.5</td> <td>約 0.9 (生理食塩水に対する比)</td> </tr> </table>	販売名	テモダール®点滴静注用 100mg			剤形	凍結乾燥注射剤			有効成分	テモゾロミド	1 バイアル中の含有量	104.5 mg	日本薬局方「注射用水」41 mLで溶解した溶液 40 mLに含まれる量	100 mg	添加物 (1 バイアル中の含有量)	D-マンニトール	627 mg		L-トレオニン	167 mg		ポリソルベート 80	125 mg		その他	クエン酸ナトリウム水和物、塩酸を含有する。		溶状	pH	浸透圧比	澄明	3.0～4.5	約 0.9 (生理食塩水に対する比)	<p>1. 組成</p> <table border="1" data-bbox="1043 853 1391 1218"> <tr> <td>販売名</td> <td>テモダール®カプセル 20mg</td> <td>テモダール®カプセル 100mg</td> </tr> <tr> <td>有効成分</td> <td colspan="2">テモゾロミド</td> </tr> <tr> <td>1 カプセル中の含有量</td> <td>20mg</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td colspan="2">無水乳糖、軽質無水ケイ酸、カルボキシメチルスターチナトリウム、酒石酸、ステアリン酸を含有する。</td> </tr> </table> <p>2. 性状</p> <table border="1" data-bbox="1043 1247 1391 1648"> <tr> <td>販売名</td> <td>テモダール®カプセル 20mg</td> <td>テモダール®カプセル 100mg</td> </tr> <tr> <td>剤形</td> <td colspan="2">硬カプセル剤</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">色</td> <td>キャップ</td> <td>白色不透明</td> </tr> <tr> <td>ボディ</td> <td>白色不透明</td> </tr> <tr> <td>印字</td> <td>茶色</td> <td>青色</td> </tr> <tr> <td>外形</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>号数</td> <td>2号</td> <td>1号</td> </tr> <tr> <td>識別コード</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	販売名	テモダール®カプセル 20mg	テモダール®カプセル 100mg	有効成分	テモゾロミド		1 カプセル中の含有量	20mg	100mg	添加物	無水乳糖、軽質無水ケイ酸、カルボキシメチルスターチナトリウム、酒石酸、ステアリン酸を含有する。		販売名	テモダール®カプセル 20mg	テモダール®カプセル 100mg	剤形	硬カプセル剤		色	キャップ	白色不透明	ボディ	白色不透明	印字	茶色	青色	外形			号数	2号	1号	識別コード		
販売名	ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg																																																																																
成分・含量	1 枚中にカルムスチンとして 7.7 mg																																																																																
添加物	ポリフェブロサン 20 192.3 mg																																																																																
剤形・色調	微黄白色～微黄色の円盤状の脳内留置用徐放性製剤																																																																																
大きさ	直径：約 14.0 mm 厚さ：約 1.3 mm																																																																																
販売名	テモダール®点滴静注用 100mg																																																																																
剤形	凍結乾燥注射剤																																																																																
有効成分	テモゾロミド	1 バイアル中の含有量	104.5 mg																																																																														
		日本薬局方「注射用水」41 mLで溶解した溶液 40 mLに含まれる量	100 mg																																																																														
添加物 (1 バイアル中の含有量)	D-マンニトール	627 mg																																																																															
	L-トレオニン	167 mg																																																																															
	ポリソルベート 80	125 mg																																																																															
	その他	クエン酸ナトリウム水和物、塩酸を含有する。																																																																															
溶状	pH	浸透圧比																																																																															
澄明	3.0～4.5	約 0.9 (生理食塩水に対する比)																																																																															
販売名	テモダール®カプセル 20mg	テモダール®カプセル 100mg																																																																															
有効成分	テモゾロミド																																																																																
1 カプセル中の含有量	20mg	100mg																																																																															
添加物	無水乳糖、軽質無水ケイ酸、カルボキシメチルスターチナトリウム、酒石酸、ステアリン酸を含有する。																																																																																
販売名	テモダール®カプセル 20mg	テモダール®カプセル 100mg																																																																															
剤形	硬カプセル剤																																																																																
色	キャップ	白色不透明																																																																															
	ボディ	白色不透明																																																																															
	印字	茶色	青色																																																																														
外形																																																																																	
号数	2号	1号																																																																															
識別コード																																																																																	
使用上の注意	(本剤は慎重投与を推奨される適応はない)	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)																																																																														

一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤	注射用テモゾロミド	テモゾロミド
		(1) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制が増強するおそれがある。〕 (2) 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (3) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。〕 (4) 小児（「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照） (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕 (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	(1) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制が増強するおそれがある。〕 (2) 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (3) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。〕 (4) 小児〔「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照〕 (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕 (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
使用上の注意	1. 重要な基本的注意 (1) 腫瘍切除術後に切除腔から脳室系に至る間隙が認められる場合には、本剤の留置前にその間隙を閉鎖する等の対応を行った上で本剤を留置すること。〔本剤が脳室系に移行して水頭症が発症するおそれがある。〕 (2) 本剤留置患者において、脳脊髄液の漏出が認められることがあるので、手術時の硬膜閉鎖等の処置を適切に実施すること。 (3) 本剤留置後のCT及びMRI検査において、切除腔周囲の脳組織に造影増強が認められた場合には、本剤の留置又は腫瘍の増大に起因する可能性があることに留意し、適切な処置を検討すること。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与にあたっては、骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 (2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。 (3) カプセル剤による治療後に、骨髄異形成症候群（MDS）や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。 (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。 (5) 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。また、リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復（Grade 1以下）するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること（【臨床成績】の項参照）。 (6) 本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと（【臨床成績】の項参照）。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与にあたっては、骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 (2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。 (3) 本剤による治療後に、骨髄異形成症候群（MDS）や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。 (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。 (5) 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。また、リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復（Grade 1以下）するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること（【臨床成績】の項参照）。 (6) 本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと（【臨床成績】の項参照）。
使用上の注意	2. 副作用 <国内臨床試験> 国内で行われた臨床試験（24例）において副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は13例（54.2%）で、主な副作用は、脳浮腫6例（25.0%）、発熱3例（12.5%）、	3. 副作用 本剤は副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。カプセル剤での副作用発現頻度は以下のとおりである。 国内の承認時までの臨床試験 38例（単剤投与）において、副作用は37	3. 副作用 国内の承認時までの臨床試験 38例（単剤投与）において、副作用は37例（97%）に認められた。主な副作用は、リンパ球減少16例（42%）、好中球減少16例（42%）、便秘16例（42%）、白血球減少13例（34%）、

一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤	注射用テモゾロミド	テモゾロミド								
	<p>リンパ球数減少3例(12.5%)、片麻痺(不全片麻痺を含む)3例(12.5%)、悪心2例(8.3%)、嘔吐2例(8.3%)、食欲減退2例(8.3%)、頭痛2例(8.3%)、ALT増加2例(8.3%)であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 痙攣、大発作痙攣(頻度不明^{注1)}) 痙攣、大発作痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗痙攣剤投与など適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 脳浮腫、頭蓋内圧上昇、水頭症、脳ヘルニア 脳浮腫(25.0%)、頭蓋内圧上昇(頻度不明^{注1)})、水頭症(頻度不明^{注1)})、脳ヘルニア(頻度不明^{注1)}) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 創傷治癒不良(頻度不明^{注1)}) 創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、脳脊髄液の漏出、創傷治癒遅延による創し開、創合併症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 感染症(頻度不明^{注1)}) 創傷感染、膿瘍、髄膜炎などの感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 血栓塞栓症(頻度不明^{注1)}) 脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などの血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 出血(頻度不明^{注1)}) 腫瘍出血、脳出血、頭蓋内出血などの出血症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用注) 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="316 1865 630 2018"> <tr> <td></td> <td>5%以上</td> <td>1~5%未満</td> <td>頻度不明^{注1)}</td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>発熱</td> <td>低体温、浮腫</td> <td>顔面浮腫、無力症、倦怠感、腫脹</td> </tr> </table>		5%以上	1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}	全身症状	発熱	低体温、浮腫	顔面浮腫、無力症、倦怠感、腫脹	<p>例(97%)に認められた。主な副作用は、リンパ球減少16例(42%)、好中球減少16例(42%)、便秘16例(42%)、白血球減少13例(34%)、悪心12例(32%)、血小板減少10例(26%)、ALT(GPT)上昇10例(26%)であった。</p> <p>海外の臨床試験400例(単剤投与)において認められた主な副作用は、悪心158例(40%)、嘔吐136例(34%)、疲労89例(22%)であった。</p> <p>海外の臨床試験で放射線照射との併用時288例において認められた主な有害事象^{注2)}(カプセル剤との因果関係に関わりなく発現した事象)は、脱毛199例(69%)、疲労156例(54%)、悪心105例(36%)、嘔吐57例(20%)であった。また、併用後の単剤投与時224例において認められた有害事象は、疲労137例(61%)、脱毛124例(55%)、悪心110例(49%)、嘔吐66例(29%)、食欲不振61例(27%)、頭痛51例(23%)であった。(カプセル剤の承認時)</p> <p>注2)本試験で副作用は集計されていない。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 骨髄機能抑制(頻度不明^{注3)})： 汎血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>2) ニューモシスチス肺炎、感染症(10%未満^{注4)})： ニューモシスチス肺炎等の日和見感染や敗血症等、重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。なお、敗血症の合併症として、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性腎不全、呼吸不全等が報告されている。</p> <p>3) 間質性肺炎(頻度不明)： 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部X</p>	<p>悪心12例(32%)、血小板減少10例(26%)、ALT(GPT)上昇10例(26%)であった。</p> <p>海外の臨床試験400例(単剤投与)において認められた主な副作用は、悪心158例(40%)、嘔吐136例(34%)、疲労89例(22%)であった。</p> <p>海外の臨床試験で放射線照射との併用時288例において認められた主な有害事象^{注2)}(本剤との因果関係に関わりなく発現した事象)は、脱毛199例(69%)、疲労156例(54%)、悪心105例(36%)、嘔吐57例(20%)であった。また、併用後の単剤投与時224例において認められた有害事象は、疲労137例(61%)、脱毛124例(55%)、悪心110例(49%)、嘔吐66例(29%)、食欲不振61例(27%)、頭痛51例(23%)、便秘49例(22%)であった。(承認時)</p> <p>注2)本試験で副作用は集計されていない。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 骨髄機能抑制(頻度不明^{注3)})： 汎血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>2) ニューモシスチス肺炎、感染症(10%未満)： ニューモシスチス肺炎等の日和見感染や敗血症等、重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。なお、敗血症の合併症として、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性腎不全、呼吸不全等が報告されている。</p> <p>3) 間質性肺炎(頻度不明)： 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。</p>
	5%以上	1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}								
全身症状	発熱	低体温、浮腫	顔面浮腫、無力症、倦怠感、腫脹								

一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤				注射用テモゾロミド				テモゾロミド			
	精神 神経系	頭痛、片麻痺	失語症、感覚鈍麻、記憶障害、半盲、単麻痺	腫瘍、嚢胞、疼痛、胸痛、体重減少	線検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-D グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。	4) 脳出血 (10%未満 ^{注4)}) : カプセル剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	4) 脳出血 (10%未満) : 本剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。					
				錯乱状態、うつ病、解離、感情不安定、激越、幻覚、思考異常、人格障害、不安、失見当識、不眠症、妄想症、認知症、傾眠、昏迷、ジスキネジア、異常感覚、会話障害、協調運動異常、構語障害、昏睡、錯覚、刺激無反応、視野欠損、振戦、脳神経麻痺、めまい、部分発作、片頭痛、末梢性ニューロパチー、嗜眠				4) 脳出血 (10%未満 ^{注4)}) : カプセル剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	5) アナフィラキシー様症状 (頻度不明 ^{注5)}) : アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。	5) アナフィラキシー様症状 (頻度不明 ^{注4)}) : アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。		
				斜視				眼筋麻痺、散瞳、視神経乳頭浮腫、視力障害、失明、弱視、複視、霧視、羞明、耳鳴	6) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、γ-GTP の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	6) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、γ-GTP の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。		
				リンパ球数減少				血小板数減少、白血球数増加	白血球数減少、プロトロンビン量減少、汎血球減少症、貧血、血液量減少症	注3) 海外の臨床試験 (カプセル剤) では、Grade 3 又は4の臨床検査値異常として好中球減少、血小板減少、リンパ球減少、白血球減少が10%以上認められている。	注3) 海外の臨床試験では、Grade 3 又は4の臨床検査値異常として好中球減少、血小板減少、リンパ球減少、白血球減少が10%以上認められている。	
				ALT (GPT) 増加					肝機能検査異常、ALP 増加	注4) 国内臨床試験 (カプセル剤) での頻度	注4) 海外での頻度 (カプセル剤) : 0.01%未満	
								尿失禁	尿閉、膀胱感覚消失、頻尿、多尿、尿糖	(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。	(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。	
									ショック、高血圧、低血圧、チアノーゼ、頻脈、心電図異常、心拍出量異常	[国内で認められたその他の副作用] ^{注6)}		
								悪心、嘔吐、食欲減退	腹部不快感			
									そう痒症、皮膚変色、蕁麻疹、多汗症、発疹			
									筋攣縮、筋骨格硬			

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注5)}
全身症状	倦怠感		発熱、悪寒
精神神経系	頭痛	めまい、意識障害、感情不安定、焦燥、傾眠	

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注7)}
全身症状	倦怠感		発熱、悪寒
精神神経系	頭痛	めまい、意識障害、感情不安定、焦燥、傾眠	

一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤			注射用テモゾロミド				テモゾロミド			
	格系		直、頸部痛、背部痛、四肢痛、筋力低下	血液	貧血（ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球減少）、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少	単球減少、白血球增多、好中球增多、好酸球增多、好塩基球增多、単球增多		血液	貧血（ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球減少）、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少	単球減少、白血球增多、好中球增多、好酸球增多、好塩基球增多、単球增多	
	呼吸器		しゃっくり、呼吸困難、誤嚥性肺炎								
	代謝・内分泌		尿崩症、高血糖、脱水、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症								
	感染症		敗血症、カンジダ症、带状疱疹、尿路感染、蜂巣炎								
	その他	不規則月経、CRP増加、CK(CPK)増加	処置後血腫、切開部位痛、切開部位浮腫、切開部位紅斑、帽状腱膜下血腫、創瘍致、創部炎症、髄液貯留、脳室炎、囊胞性リンパ管腫、髄液細胞増加	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇	γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇		肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇	γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇	
				腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿潜血、蛋白尿、尿検査異常		腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿潜血、蛋白尿、尿検査異常	
				循環器		胸部不快感、動悸、心嚢液貯留		循環器		胸部不快感、動悸、心嚢液貯留	
				消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢	腹痛、胃不快感、口内・口唇炎、胃腸炎、歯肉炎	消化不良	消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢	腹痛、胃不快感、口内・口唇炎、胃腸炎、歯肉炎	消化不良
				皮膚		点状出血、带状疱疹、白癬、そう痒、蜂巣炎、発疹	脱毛、多形紅斑	皮膚		点状出血、带状疱疹、白癬、そう痒、蜂巣炎、発疹	脱毛、多形紅斑
				神経・筋		しびれ、痙攣、振戦、片麻痺	無力症				

注：海外でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤	注射用テモゾロミド				テモゾロミド			
		呼吸器		上気道炎、胸水、しゃっくり		神経・筋		しびれ、痙攣、振戦、片麻痺	無力症
眼		霧視、眼瞼炎		呼吸器		上気道炎、胸水、しゃっくり			
投与部位			注射部反応(疼痛、刺激感、紅斑、腫張、熱感、そう痒感)	眼		霧視、眼瞼炎			
その他	疲労	浮腫、熱感、CRP上昇、血糖値上昇、ヘモグロビンA _{1c} 上昇、血清総蛋白減少、アルブミン減少、血中ナトリウム減少、水頭症	味覚異常、体重減少、疼痛、血腫	その他	疲労	浮腫、熱感、CRP上昇、血糖値上昇、ヘモグロビンA _{1c} 上昇、血清総蛋白減少、アルブミン減少、血中ナトリウム減少、水頭症	味覚異常、体重減少、疼痛		

注6) 副作用発現頻度はカプセル剤の臨床試験成績に基づく

注7) 海外のみで認められている副作用(注射剤における臨床薬物動態試験結果を含む)で企業中核データシートに記載のあるものについては頻度不明とした。

[海外臨床試験(カプセル剤投与時)で認められた副作用(単剤投与)(400例)]

	10%以上	10%未満 ^{注8)}
全身症状		発熱、倦怠感
精神神経系	頭痛	不眠、めまい、錯乱、健忘、失神、傾眠、うつ病
血液		血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血
腎臓		頻尿
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、口内炎、下痢、消化不良、腹痛
皮膚		脱毛、発疹、紅斑、そう痒、点状出血

[海外臨床試験における副作用(単剤投与)(400例)]

	10%以上	10%未満 ^{注8)}
全身症状		発熱、倦怠感
精神神経系	頭痛	不眠、めまい、錯乱、健忘、失神、傾眠、うつ病
血液		血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血
腎臓		頻尿
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、口内炎、下痢、消化不良、腹痛
皮膚		脱毛、発疹、紅斑、そう痒、点状出血
神経・筋		痙攣、協調運動失調、感覚異常、麻痺、片麻痺、無力症
呼吸器		呼吸困難、気管支炎、肺炎、鼻出血
その他	疲労	浮腫、味覚異常、

注5) 海外のみで認められている副作用で企業中核データシートに記載のあるものについては頻度不明とした。

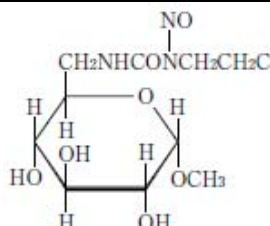
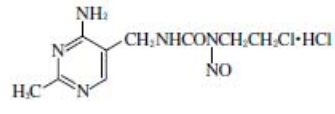
一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤	注射用テモゾロミド		テモゾロミド		
			血、紫斑、帯状疱疹		感染症、疼痛、体重減少、カンジダ症	
		神経・筋	痙攣、協調運動失調、感覚異常、麻痺、片麻痺、無力症	注6) 4例(1%)以上の発現が認められた副作用		
		呼吸器	呼吸困難、気管支炎、肺炎、鼻出血	[放射線照射併用時の海外臨床試験(初発膠芽腫)における有害事象 ^{注7)} (288例)]		
		その他	疲労、浮腫、味覚異常、感染症、疼痛、体重減少、カンジダ症			
		注8) 4例(1%)以上の発現が認められた副作用				
		[放射線照射併用時の海外臨床試験(初発膠芽腫)における有害事象 ^{注9)} (288例)]				
			10%以上	10%未満 ^{注10)}		
		全身症状		発熱、悪寒		
		精神神経系	頭痛	不眠、めまい、失語症、意識障害、情緒不安定、傾眠、激越、錯乱、不安、無感情、行動障害、うつ病、幻覚、認知障害、会話障害、集中力障害、錐体外路障害、記憶障害	頭痛	不眠、めまい、失語症、意識障害、情緒不安定、傾眠、激越、錯乱、不安、無感情、行動障害、うつ病、幻覚、認知障害、会話障害、集中力障害、錐体外路障害、記憶障害
		血液		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、出血	血液	貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、出血
		肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇
		腎臓		尿失禁、頻尿	腎臓	尿失禁、頻尿
		循環器		高血圧、動悸、潮紅	循環器	高血圧、動悸、潮紅
		消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲不振	腹痛、下痢、消化不良、嚥下障害、口内炎、舌変色、口渇	消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲不振
		皮膚	脱毛、発疹	皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、光線過敏症、色素沈着、そう痒、皮膚障害	皮膚	脱毛、発疹
		神経・筋		無力症、協調運動失調、痙攣、てんかん、歩行異常、片麻痺、感覚異常、神経疾患、ニューロパシー、振戦、知覚過敏、筋脱力、脱力、筋骨格痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、ミオパシー	神経・筋	無力症、協調運動失調、痙攣、てんかん、歩行異常、片麻痺、感覚異常、神経疾患、ニューロパシー、振戦、知覚過敏、筋脱力、脱力、筋骨格痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、ミオパシー
					呼吸器	咳嗽、呼吸困難、鼻閉、肺炎、上気道感染
					眼	眼痛、視覚異常、霧視、視力低下、

一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤	注射用テモゾロミド		テモゾロミド		
			節痛、背部痛、ミオパシー	その他	疲労	視野欠損 状態悪化、疼痛、浮腫、血糖値上昇、低カリウム血症、体重減少、体重増加、カンジダ症、単純疱疹、感染症、中耳炎、アレルギー反応、クッシング様症状、耳痛、聴覚障害、耳鳴、放射線損傷、嗅覚異常、味覚異常、静脈血栓症
		呼吸器	咳嗽、呼吸困難、鼻閉、肺炎、上気道感染			
		眼	眼痛、視覚異常、霧視、視力低下、視野欠損			
		その他	疲労 状態悪化、疼痛、浮腫、血糖値上昇、低カリウム血症、体重減少、体重増加、カンジダ症、単純疱疹、感染症、中耳炎、アレルギー反応、クッシング様症状、耳痛、聴覚障害、耳鳴、放射線損傷、嗅覚異常、味覚異常、静脈血栓症			
		注9) 本剤との因果関係にかかわらずに発現した事象		注7) 本剤との因果関係に関わりなく発現した事象		
		注10) 2例(1%)以上の発現が認められた有害事象		注8) 2例(1%)以上の発現が認められた有害事象		
		[併用後の単剤投与時(カプセル剤投与時)のみに認められ、他の単剤投与では認められなかった有害事象]注10)		[併用後の単剤投与時のみに認められ、他の単剤投与では認められなかった有害事象]注9)		
		発熱性好中球減少症、不安、情緒不安定、失語症、集中力障害、記憶障害、幻覚、神経疾患、ニューロパシー、知覚過敏、歩行異常、会話障害、クッシング様症状、体重増加、複視、視野欠損、眼痛、眼球乾燥、視力低下、難聴、耳痛、副鼻腔炎、聴覚障害、耳鳴、静脈血栓症、肺塞栓症、出血傾向、咳嗽、上気道感染、単純疱疹、インフルエンザ様症状、嚥下障害、口渇、腹部膨満、便失禁、胃腸障害、痔核、皮膚乾燥、色素沈着、多汗、背部痛、ミオパシー、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋脱力、尿失禁、排尿異常、月経異常、月経過多、乳房痛、膣出血、膣炎、アレルギー反応、放射線損傷、状態悪化、歯の障害		発熱性好中球減少症、不安、情緒不安定、失語症、集中力障害、記憶障害、幻覚、神経疾患、ニューロパシー、知覚過敏、歩行異常、会話障害、クッシング様症状、体重増加、複視、視野欠損、眼痛、眼球乾燥、視力低下、難聴、耳痛、副鼻腔炎、聴覚障害、耳鳴、静脈血栓症、肺塞栓症、出血傾向、咳嗽、上気道感染、単純疱疹、インフルエンザ様症状、嚥下障害、口渇、腹部膨満、便失禁、胃腸障害、痔核、皮膚乾燥、色素沈着、多汗、背部痛、ミオパシー、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋脱力、尿失禁、排尿異常、月経異常、月経過多、乳房痛、膣出血、膣炎、アレルギー反応、放射線損傷、状態悪化、歯の障害		
		注11) 2例(1%)以上の発現が認められた有害事象		注9) 2例(1%)以上の発現が認められた有害事象		
使用上の注意		4. 高齢者への投与 海外の臨床試験(カプセル剤投与時)において、高齢者(70歳超)では、70歳以下の患者と比較すると、好中球減少及び血小板減少の発現が増加することが認められているので慎重に投与すること。		4. 高齢者への投与 海外の臨床試験において、高齢者(70歳超)では、70歳以下の患者と比較すると、好中球減少及び血小板減少の発現が増加することが認められているので慎重に投与すること。		

一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤	注射用テモゾロミド	テモゾロミド
使用上の注意	<p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、留置しないこと。妊娠可能な婦人には、本剤留置後最低 2 週間は適切な避妊法を用いるよう指導する。パートナーが妊娠する可能性のある男性についても最低 3 ヶ月間は適切な避妊法を用いるよう指導する。〔本剤の有効成分であるカルムスチンを妊娠動物（ウサギ、ラット）に投与したときに胎児毒性や催奇形性が、雄動物（ラット）に投与したときに授胎能の低下、胚死亡の増加が認められたとの報告がある。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人に留置する場合は、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で ^{14}C 標識カルムスチンを静脈内投与したとき、放射能の乳汁移行が認められている。〕</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠を避けるよう指導すること。〔ラット、ウサギにおいて、胚・胎児死亡及び奇形（50mg/m²/日）が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。〔安全性は確立していない。〕</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠を避けるよう指導すること。〔ラット、ウサギにおいて、胚・胎児死亡及び奇形（50mg/m²/日）が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。〔安全性は確立していない。〕</p>
使用上の注意	<p>5. 小児等への投与</p> <p>小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p>	<p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における有効性及び安全性は確立していない。〔国内における使用経験がない。〕（【薬物動態】「血中濃度」小児における薬物動態の項参照）</p>	<p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における有効性及び安全性は確立していない。〔国内における使用経験がない。〕（【薬物動態】「血中濃度」小児における薬物動態の項参照）</p>
使用上の注意		<p>7. 過量投与</p> <p>徴候、症状：海外において、カプセル剤の過量投与（10,000mg、5日間の同一クールでの総投与量）により汎血球減少、発熱、多臓器不全を引き起こし死亡したとの報告がある。また、カプセル剤の長期投与（連続5日間以上、最長で連続 64 日間）により骨髄機能抑制、感染等を引き起こし死亡したとの報告がある。</p> <p>処置：過量投与が起こった場合は、血液検査を行うとともに、必要に応じて対症療法を行うこと。</p>	<p>7. 過量投与</p> <p>徴候、症状：海外において、過量投与（10,000mg、5日間の同一クールでの総投与量）により汎血球減少、発熱、多臓器不全を引き起こし死亡したとの報告がある。また、長期投与（連続5日間以上、最長で連続64日間）により骨髄機能抑制、感染等を引き起こし死亡したとの報告がある。</p> <p>処置：過量投与が起こった場合は、血液検査を行うとともに、必要に応じて対症療法を行うこと。</p>
使用上の注意	<p>6. 適用上の注意</p> <p>(1) 薬剤交付時</p> <p>1) 本剤（二重のアルミラミネート袋入り）は、保存庫（-15℃以下）から、未開封のまま手術室に運び、脳内留置の準備ができるま</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <p>1) 本剤を調製する際、手袋を使用すること。本剤が皮膚又は粘膜に接触した場合、直ちに水及び石鹼で十分に洗うこと。</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 薬剤交付時：体表面積より 1 日用量を算出しカプセル数が少なくなるように種類を組み合わせること。</p>

一般的名称	カルムスチン脳内留置用剤	注射用テモゾロミド	テモゾロミド
	<p>で開封しない。</p> <p>2) 本剤は、室温で6時間まで安定である。(未開封時)</p> <p>3) 室温で6時間以内の本剤(未開封)は、1回のみ再凍結(-15℃以下)保存できるが、再凍結後の本剤は、30日以内に使用すること。</p> <p>(2) 二重のアルミラミネート袋の開封 本剤は、割れやすいため、開封時の留意点などを別に示す。〔説明図参照〕</p> <p>(3) 脳内留置時</p> <p>1) 腫瘍を切除して十分に止血した後、切除面をできるだけ被覆するように、本剤を留置する。なお、切除腔の大きさ・形状により、本剤がわずかに重なり合っただけで留置することは可とする。〔説明図参照〕</p> <p>2) 搬送による衝撃などにより、開封時に本剤が割れていた場合は、原則使用せずに廃棄すること。〔本剤をほぼ同じ大きさに2分割したとき、カルムスチン放出性は未分割の製剤と同様であったが、分割して使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p>	<p>2) 本剤は室温(約25℃)で注射用水にて用時溶解し、必要に応じて生理食塩液にて希釈して用いることができる。調製後は14時間以内に投与を終了すること。また、残液は使用しないこと。</p> <p>3) 溶解後、溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。</p> <p>(2) 投与時</p> <p>1) 本剤は必ず静脈内投与とし、急速静注は行わないこと。また、皮下、筋肉内には投与しないこと(【用法・用量】の項参照)。</p> <p>2) 本剤は輸液ポンプを用い、90分間かけて点滴静注すること。投与に際し、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。</p> <p>3) 本剤と他の注射剤の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと(他の注射剤との適合性試験は実施していない)。なお、本剤と生理食塩液は同じ点滴ラインで投与できるが、ブドウ糖注射液とは投与しないこと。</p> <p>4) 末梢静脈から投与する際に、局所の組織障害を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。</p>	<p>(2) 服用時: カプセルは開けず、また、かみ砕かずに十分の水と共に服用させること。カプセルの内容物に曝露した場合、曝露部分は速やかに洗浄すること。</p>
使用上の注意	<p>7. その他の注意</p> <p>本剤の有効成分であるカルムスチンは、他のアルキル化剤と同様に遺伝毒性を有し、マウス、ラットのリンパ組織、肺等において腫瘍が発生したとの報告がある。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) カプセル剤の投与後に、再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある。</p> <p>(2) 動物実験(ラット、経口投与)で、乳腺及び皮膚等に腫瘍が発生したとの報告がある。</p> <p>(3) 動物実験(ラット及びイヌ、経口投与)で、精巣毒性を認めたとの報告がある。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある。</p> <p>(2) 動物実験(ラット、経口投与)で、乳腺及び皮膚等に腫瘍発生が認められている。</p> <p>(3) 動物実験(ラット及びイヌ、経口投与)で、精巣毒性が認められている。</p>
備考			

表 1.7-2 同種同効品一覧 (ラニムスチン、塩酸ニムスチン)

一般的名称	ラニムスチン	塩酸ニムスチン																																																																																										
販売名	注射用サイメリン [®] 50mg 注射用サイメリン [®] 100mg	ニドラン [®] 注射用 25mg ニドラン [®] 注射用 50mg																																																																																										
会社名	田辺三菱製薬株式会社	第一三共株式会社																																																																																										
承認年月日	1987年1月12日	1979年5月22日																																																																																										
再審査年月 再評価年月	再審査公表年月日：1994年3月4日	該当しない。																																																																																										
添付文書の作 成年月日 (出 典)	2009年10月改訂 (第8版)	2009年6月改訂 (第7版)																																																																																										
規制区分	劇薬、指定医薬品	劇薬、指定医薬品																																																																																										
化学構造式	 $C_{10}H_{18}ClN_3O_7$: 327.72	 $C_9H_{13}ClN_3O_2 \cdot HCl$: 309.15																																																																																										
剤型・含量	注射用サイメリン [®] 50mg：一瓶中ラニムスチン 50mg 注射用サイメリン [®] 100mg：一瓶中ラニムスチン 100mg	ニドラン [®] 注射用 25mg：6パイアル ニドラン [®] 注射用 50mg：6パイアル																																																																																										
効能・効果	膠芽腫、骨髄腫、悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板増多症	下記疾患の自覚的ならびに他覚的症狀の寛解 脳腫瘍、消化器癌（胃癌、肝臓癌、結腸・直腸癌）、肺癌、悪性リンパ腫、慢性白血病																																																																																										
用法・用量	通常、下記用量を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 100～250mLに溶解し、30～90分で点滴静注するか、 又は10～20mLに溶解し、ゆっくり（30～60秒）静脈 内に投与する。ラニムスチンとして1回投与量は50 ～90mg/m ² とし、次回の投与は血液所見の推移にした がって6～8週後に行う。 なお、年齢、症状により適宜増減する。	通常、下記用量を本剤5mgあたり日本薬局方注射用 水1mLに溶解し、静脈内又は動脈内に投与する。 1. ニムスチン塩酸塩として2～3mg/kgを1回投与 し、投与後末梢血液所見により4～6週間休薬す る。 2. ニムスチン塩酸塩として1回2mg/kgを1週間隔 で2～3週投与し、投与後末梢血液所見により4 ～6週間休薬する。尚、年齢・症状により適宜増 減する。 (投与法の例示) 1. <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>第1回</td><td>第2回</td><td>第3回</td><td>第4回</td><td>第5回</td><td>第6回</td><td>第7回</td><td>第8回</td><td>第9回</td><td>第10回</td></tr><tr><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td></tr><tr><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td></tr></table> 2-1. <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>第1回</td><td>第2回</td><td>第3回</td><td>第4回</td><td>第5回</td><td>第6回</td><td>第7回</td><td>第8回</td><td>第9回</td><td>第10回</td></tr><tr><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td></tr><tr><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td></tr></table> 2-2. <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>第1回</td><td>第2回</td><td>第3回</td><td>第4回</td><td>第5回</td><td>第6回</td><td>第7回</td><td>第8回</td><td>第9回</td><td>第10回</td></tr><tr><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td><td>ACNU</td></tr><tr><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td><td>200mg/kg</td></tr></table> ACNU：ニムスチン塩酸塩の略称	第1回	第2回	第3回	第4回	第5回	第6回	第7回	第8回	第9回	第10回	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	第1回	第2回	第3回	第4回	第5回	第6回	第7回	第8回	第9回	第10回	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	第1回	第2回	第3回	第4回	第5回	第6回	第7回	第8回	第9回	第10回	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg
第1回	第2回	第3回	第4回	第5回	第6回	第7回	第8回	第9回	第10回																																																																																			
ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU																																																																																			
200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg																																																																																			
第1回	第2回	第3回	第4回	第5回	第6回	第7回	第8回	第9回	第10回																																																																																			
ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU																																																																																			
200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg																																																																																			
第1回	第2回	第3回	第4回	第5回	第6回	第7回	第8回	第9回	第10回																																																																																			
ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU	ACNU																																																																																			
200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg																																																																																			
警告	(なし)	〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に 対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバ ジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫 酸塩）においては、併用薬剤の添付文書及び関連文 献（「抗がん剤報告書：プロカルバジン塩酸塩（脳 腫瘍）」、「抗がん剤報告書：ビンクリスチン硫酸 塩（脳腫瘍）」等）を熟読すること。																																																																																										

一般的名称	ラニムスチン	塩酸ニムスチン																																
禁忌	(なし)	(次の患者には投与しないこと) 1. 骨髄機能抑制のある患者〔副作用として白血球減少等の骨髄機能抑制の報告があり、これらの増悪を防止するため。〕 2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者																																
組成・性状	組成は以下の表のとおりである。 <table border="1" data-bbox="352 454 826 712"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>注射用 サイメリン 50mg</th> <th>注射用 サイメリン 100mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効成分 (1 瓶中)</td> <td>ラニムスチン 50mg</td> <td>ラニムスチン 100mg</td> </tr> <tr> <td>色・剤形</td> <td colspan="2">淡黄色の結晶又は結晶性の固形物の注射剤 (褐色瓶)</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td colspan="2">4.0~6.0 [水溶液 (1→100)、溶解後 5 分]</td> </tr> <tr> <td>浸透圧比</td> <td colspan="2">約 1 (生理食塩液に対する比)</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	注射用 サイメリン 50mg	注射用 サイメリン 100mg	有効成分 (1 瓶中)	ラニムスチン 50mg	ラニムスチン 100mg	色・剤形	淡黄色の結晶又は結晶性の固形物の注射剤 (褐色瓶)		pH	4.0~6.0 [水溶液 (1→100)、溶解後 5 分]		浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)		1. 組成 1 パイアル中にそれぞれ次の成分を含有 <table border="1" data-bbox="887 488 1385 633"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>有効成分</th> <th>添加物</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ニドラン注射用 25mg</td> <td>ニムスチン塩酸塩 25mg</td> <td rowspan="2">塩化ナトリウム</td> </tr> <tr> <td>ニドラン注射用 50mg</td> <td>ニムスチン塩酸塩 50mg</td> </tr> </tbody> </table> 2. 製剤の性状 用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。 <table border="1" data-bbox="887 723 1385 981"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>pH (注)</th> <th>浸透圧比 (注) (生理食塩液対比)</th> <th>外観</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ニドラン注射用 25mg</td> <td rowspan="2">3.0~4.5</td> <td rowspan="2">約 2</td> <td rowspan="2">白色~帯黄白色</td> </tr> <tr> <td>ニドラン注射用 50mg</td> </tr> </tbody> </table> (注) ニドラン注射用 25 mg の 1 パイアルに注射用水 5mL を、ニドラン注射用 50mg の 1 パイアルに注射用水 10mL を加えて溶解した場合	販売名	有効成分	添加物	ニドラン注射用 25mg	ニムスチン塩酸塩 25mg	塩化ナトリウム	ニドラン注射用 50mg	ニムスチン塩酸塩 50mg	販売名	pH (注)	浸透圧比 (注) (生理食塩液対比)	外観	ニドラン注射用 25mg	3.0~4.5	約 2	白色~帯黄白色	ニドラン注射用 50mg
販売名	注射用 サイメリン 50mg	注射用 サイメリン 100mg																																
有効成分 (1 瓶中)	ラニムスチン 50mg	ラニムスチン 100mg																																
色・剤形	淡黄色の結晶又は結晶性の固形物の注射剤 (褐色瓶)																																	
pH	4.0~6.0 [水溶液 (1→100)、溶解後 5 分]																																	
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)																																	
販売名	有効成分	添加物																																
ニドラン注射用 25mg	ニムスチン塩酸塩 25mg	塩化ナトリウム																																
ニドラン注射用 50mg	ニムスチン塩酸塩 50mg																																	
販売名	pH (注)	浸透圧比 (注) (生理食塩液対比)	外観																															
ニドラン注射用 25mg	3.0~4.5	約 2	白色~帯黄白色																															
ニドラン注射用 50mg																																		
使用上の注意	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。〕 (2) 肝障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (3) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (4) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により、感染症が増悪するおそれがある。〕	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 肝障害のある患者〔副作用として肝機能障害の報告があり、症状を悪化させる。〕 (2) 腎障害のある患者〔副作用として腎機能障害の報告があり、症状を悪化させる。〕 (3) 感染症を合併している患者〔白血球減少により感染に対する抵抗力が低下することがある。〕 (4) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕 (5) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児 (「小児等への投与」の項参照)																																
使用上の注意	2. 重要な基本的注意 (1) 遅延性の骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与後少なくとも 6 週間は、1 週間ごとに臨床検査 (血液検査、肝機能・腎機能検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、輸血等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。 (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。 (3) 二次性悪性腫瘍として骨髄異形成症候群 (MDS)、急性白血病、骨髄線維症、慢性骨髄性白血病を起こすことがあるので、これらの発現には十分注意すること。 (4) 小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。	2. 重要な基本的注意 (1) 遅延性の骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、各投与後少なくとも 6 週間は、1 週毎に臨床検査 (血液検査、肝機能・腎機能検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。 (2) 本剤を長期投与した患者に骨髄異形成症候群 (MDS)、急性白血病等の二次発癌が発生したとの報告があるので、十分注意し投与すること。 (3) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。 (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。																																

一般的名称	ラムスチン	塩酸ニムスチン																																																								
	(5)小児等及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。																																																									
使用上の注意	<p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="352 394 855 618"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射</td> <td>骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を観察しながら減量するか又は投与間隔を延長する。</td> <td>併用により殺細胞作用が増強すると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を観察しながら減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強すると考えられる。	<p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="887 394 1374 645"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射</td> <td>骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</td> <td>抗悪性腫瘍剤及び放射線照射の一般的な副作用として骨髄抑制がみられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	抗悪性腫瘍剤及び放射線照射の一般的な副作用として骨髄抑制がみられる。																																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																								
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を観察しながら減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強すると考えられる。																																																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																								
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	抗悪性腫瘍剤及び放射線照射の一般的な副作用として骨髄抑制がみられる。																																																								
使用上の注意	<p>4. 副作用 総症例数 1,015 例中 370 例 (36.5%) 1,119 件の副作用が報告されている。主な副作用は白血球減少 203 件 (22.2%)、血小板減少 185 件 (20.6%)、食欲不振 110 件 (10.8%)、悪心・嘔吐 103 件 (10.1%)、赤血球減少 85 件 (8.65%)、血色素量減少 80 件 (8.14%)、貧血 72 件 (7.32%)、ALT (GPT) 上昇 63 件 (6.27%)、AST (GOT) 上昇 57 件 (5.67%)、全身倦怠感 57 件 (5.62%) 等であった。(再審査終了時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 骨髄抑制：白血球減少 (22.2%)、血小板減少 (20.6%)、貧血、汎血球減少、出血傾向があらわれることがあるので、投与後少なくとも 6 週間は 1 週ごとに末梢血液検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 間質性肺炎：間質性肺炎 (0.10%) があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="352 1346 855 1715"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇</td> <td>Al-P 上昇、ビリルビン上昇、総蛋白低下、A/G 比低下</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>BUN 上昇、クレアチニン上昇、高尿酸血症、血尿</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>食欲不振、悪心・嘔吐</td> <td>下血、下痢</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>色素沈着、毛のう炎</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>全身倦怠感</td> <td>頭重、発熱、耳鳴、めまい、手のしびれ、不快感</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	Al-P 上昇、ビリルビン上昇、総蛋白低下、A/G 比低下	腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、高尿酸血症、血尿	消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下血、下痢	過敏症		発疹	皮膚		色素沈着、毛のう炎	その他	全身倦怠感	頭重、発熱、耳鳴、めまい、手のしびれ、不快感	<p>4. 副作用 (本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。) 286 施設、総症例 1,970 例中副作用が報告されたのは 1,208 例 (61.32%) であった。その主なものは、白血球減少 (31.52%)、血小板減少 (30.00%) 等の造血器障害、嘔吐 (13.40%)、食欲不振 (12.49%)、悪心 (8.93%)、嘔気 (7.92%) 等の消化器症状であった。〔新開発医薬品の副作用のまとめ (その 64) ¹⁾〕</p> <p>なお、造血器障害はその回復が投与回数が増加するほど遅延する傾向があり、現在のところ他の制癌剤との併用により造血障害を軽減する方法は見出されていない。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 骨髄抑制 (1.12%)、汎血球減少 (0.56%)：白血球減少、血小板減少、貧血、出血傾向、骨髄抑制、汎血球減少等があらわれることがあるので各投与後少なくとも 6 週間は 1 週毎に末梢血液検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 間質性肺炎 (頻度不明)、肺線維症 (頻度不明)：間質性肺炎、肺線維症があらわれることがある。 <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="887 1440 1374 1973"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1~10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td></td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇等)</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>蛋白尿、BUN 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔吐、食欲不振</td> <td>悪心、嘔気</td> <td>下痢、口内炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>脱毛</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>発熱、全身倦怠感、頭痛</td> <td>めまい、低蛋白血症、痙攣</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 投与を中止すること。</p>		10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明	過敏症 ^{注)}			発疹		肝臓				肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇等)	腎臓			蛋白尿、BUN 上昇		消化器	嘔吐、食欲不振	悪心、嘔気	下痢、口内炎		皮膚		脱毛			その他		発熱、全身倦怠感、頭痛	めまい、低蛋白血症、痙攣	
	5%以上	0.1~5%未満																																																								
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	Al-P 上昇、ビリルビン上昇、総蛋白低下、A/G 比低下																																																								
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、高尿酸血症、血尿																																																								
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下血、下痢																																																								
過敏症		発疹																																																								
皮膚		色素沈着、毛のう炎																																																								
その他	全身倦怠感	頭重、発熱、耳鳴、めまい、手のしびれ、不快感																																																								
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明																																																						
過敏症 ^{注)}			発疹																																																							
肝臓				肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇等)																																																						
腎臓			蛋白尿、BUN 上昇																																																							
消化器	嘔吐、食欲不振	悪心、嘔気	下痢、口内炎																																																							
皮膚		脱毛																																																								
その他		発熱、全身倦怠感、頭痛	めまい、低蛋白血症、痙攣																																																							

一般的名称	ラニムスチン	塩酸ニムスチン
使用上の注意	5. 高齢者への投与 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意すること。	5. 高齢者への投与 減量するなど注意すること。〔一般に高齢者では、生理機能が低下している。〕
使用上の注意	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔ラットを用いた器官形成期投与試験（妊娠7～11日）で、ラニムスチン5.0mg/kgの投与により外形異常（頭頂部水疱形成、水頭症、全身性浮腫等）が、10.0mg/kgの投与により骨格異常（脊椎骨の癒着、肋骨の癒着等）が報告されている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠7～17日目のラットに投与した実験（0.1/0.5mg/kg/日）で、多趾症等の催奇形性が認められている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕
使用上の注意	7. 小児等への投与 小児等に投与する場合には代謝系が未発達であるため、副作用（血小板・白血球減少等）があらわれやすいので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に投与する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔代謝系が未発達であるため、副作用（白血球減少等）があらわれやすい。〕
使用上の注意	8. 適用上の注意 (1) 投与時：皮下又は筋肉内に投与しないこと。 (2) 静脈内注射時： 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に腫脹、硬結・壊死を起こすことがあるので、慎重に投与すること。 2) 本剤溶解後は速やかに使用すること。 (3) 調製時：他剤と配合した場合は変化することがあるので注意すること。特に、中性～アルカリ性を示す薬剤との配合では分解しやすく、また、構造上アミノ基を有する化合物を含む薬剤との配合では反応生成物が認められることがあるので注意すること。 (4) その他：眼には接触させないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗浄すること。 (参考) 溶解後の安定性 ①温度の影響 1%水溶液では、温度依存性があり、温度が低いほど安定であった。30℃では4時間で約9%、8時間で約20%の分解を認めた。 ②光の影響 1%水溶液では、光に対して不安定であり、室内散乱光下では、2時間で約8%、6時間で約20%の分解を認めた。 ③pHの影響 緩衝液に溶かした1%溶液ではpH依存性があり、pH4で最も安定で、ついでpH2、pH6、pH8の順であり、中性～アルカリ性側では不安定であった。pH4での安定性は30℃、4時間で約13%、8時間で約23%の分解を認めた。	8. 適用上の注意 (1) 投与経路：皮下又は筋肉内に注射しないこと。 (2) 調製時：他剤と配合した場合は変化することがあるので注意すること。 (3) 投与時：溶解後は速やかに使用すること。 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。
使用上の注意	9. その他の注意 ラット・イヌに投与した実験で精巣の重量減少・萎縮が発現したとの報告がある。	9. その他の注意 ラット・イヌに投与した実験で精巣の重量減少・萎縮が発現したとの報告がある。
備考		

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

1.8.1 添付文書（案）

ノーベルファーマ株式会社

201X年XX月作成（第1版）

抗悪性腫瘍剤

処方せん医薬品[※]

ギリアデル[®]脳内留置用剤 7.7 mg

(カルムスチン脳内留置用剤)
Gliadel[®] 7.7mg Implant

日本標準商品分類番号
87429

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1996年9月

貯 法：遮光して、-15℃以下で保存

使用期限：外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

販売名	ギリアデル脳内留置用剤7.7 mg
成分・含量	1 枚中にカルムスチンとして 7.7 mg
添加物	ポリフェプロサン 20 192.3 mg
剤形・色調	微黄白色～微黄色の円盤状の脳内留置用徐放性製剤
大きさ	直径：約 14.0 mm
	厚さ：約 1.3 mm

【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＞

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】

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 腫瘍切除術後に切除腔から脳室系に至る間隙が認められる場合には、本剤の留置前にその間隙を閉鎖する等の対応を行った上で本剤を留置すること。〔本剤が脳室系に移行して水頭症が発症するおそれがある。〕

- (2) 本剤留置患者において、脳脊髄液の漏出が認められることがあるので、手術時の硬膜閉鎖等の処置を適切に実施すること。
- (3) 本剤留置後の CT 及び MRI 検査において、切除腔周囲の脳組織に造影増強が認められた場合には、本剤の留置又は腫瘍の増大に起因する可能性があることに留意し、適切な処置を検討すること。

2. 副作用

＜国内臨床試験＞

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

(1) 重大な副作用

- 1) 痙攣、大発作痙攣（頻度不明[※]）
痙攣、大発作痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗痙攣剤投与など適切な処置を行うこと。
- 2) 脳浮腫、頭蓋内圧上昇、水頭症、脳ヘルニア
脳浮腫（25.0%）、頭蓋内圧上昇（頻度不明[※]）、水頭症（頻度不明[※]）、脳ヘルニア（頻度不明[※]）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 3) 創傷治癒不良（頻度不明[※]）
創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、脳脊髄液の漏出、創傷治癒遅延による創し開、創合併症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) 感染症（頻度不明[※]）
創傷感染、膿瘍、髄膜炎などの感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 5) 血栓塞栓症（頻度不明[※]）
脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などの血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 6) 出血（頻度不明[※]）
腫瘍出血、脳出血、頭蓋内出血などの出血症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	頻度不明 [※]
全身症状	発熱	低体温、浮腫	顔面浮腫、無力症、倦怠感、腫脹、腫瘍、嚢胞、疼痛、胸痛、体重減少
精神神経系	頭痛、片麻痺	失語症、感覚鈍麻、記憶障害、半盲、単麻痺	錯乱状態、うつ病、解離、感情不安定、激越、幻覚、思考異常、人格障害、不安、失見当識、不眠症、妄想症、認知症、傾眠、昏迷、ジスキネジア、異常感覚、会話障害、協調運動異常、構語障害、昏睡、錯覚、刺激無反応、視野欠損、振戦、

	5%以上	1~5%未満	頻度不明 ^{注)}
			脳神経麻痺、めまい、部分発作、片頭痛、末梢性ニューロパチー、嗜眠
感覚器		斜視	眼筋麻痺、散瞳、視神経乳頭浮腫、視力障害、失明、弱視、複視、霧視、羞明、耳鳴
血液	リンパ球数減少	血小板数減少、白血球数増加	白血球数減少、プロトロンビン量減少、汎血球減少症、貧血、血液量減少症
肝臓	ALT (GPT) 増加		肝機能検査異常、Al-P 増加
腎臓・泌尿器		尿失禁	尿閉、膀胱感覚消失、頻尿、多尿、尿糖
循環器			ショック、高血圧、低血圧、チアノーゼ、頻脈、心電図異常、心拍出量異常
消化器	悪心、嘔吐、食欲減退	腹部不快感	下痢、便秘
皮膚			そう痒症、皮膚変色、蕁麻疹、多汗症、発疹
筋骨格系			筋攣縮、筋骨格硬直、頸部痛、背部痛、四肢痛、筋力低下
呼吸器			しゃっくり、呼吸困難、誤嚥性肺炎
代謝・内分泌			尿崩症、高血糖、脱水、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症
感染症			敗血症、カンジダ症、帯状疱疹、尿路感染、蜂巣炎
その他		不規則月経、CRP 増加、CK (CPK) 増加	処置後血腫、切開部位痛、切開部位浮腫、切開部位紅斑、帽状腱膜下血腫、創腐敗、創部炎症、髄液貯留、脳室炎、嚢胞性リンパ管腫、髄液細胞増加

注：海外でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

4. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

5. 適用上の注意

- 薬剤交付時
 - 本剤（二重のアルミラミネート袋入り）は、保存庫（-15℃以下）から、未開封のまま手術室に運び、脳内留置の準備ができるまで開封しない。
 - 本剤は、室温で6時間まで安定である。（未開封時）
 - 室温で6時間以内の本剤（未開封）は、1回のみ再凍結（-15℃以下）保存できるが、再凍結後の本剤は、30日以内に使用すること。
- 二重のアルミラミネート袋の開封
本剤は、割れやすいため、開封時の留意点などを別に示す。〔説明図参照〕
- 脳内留置時
 - 腫瘍を切除して十分に止血した後、切除面をできるだけ被覆するように、本剤を留置する。なお、切除腔の大きさ・形状により、本剤がわずかに重なり合って留置することは可とする。〔説明図参照〕
 - 搬送による衝撃などにより、開封時に本剤が割れていた場

合は、原則使用せずに廃棄すること。〔本剤をほぼ同じ大きさに2分割したとき、カルムスチン放出性は未分割の製剤と同様であったが、分割して使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照〕

6. その他の注意

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

【薬物動態】

本剤は、腫瘍切除腔に留置後、ポリフェプロサン20の加水分解とともに、カルムスチン、1,3-ビス（4-カルボキシフェノキシ）プロパン（CPP）及びセバシン酸（SA）を放出すると考えられている。

1. カルムスチン

(1) 吸収

日本人初発悪性神経膠腫患者及び再発膠芽腫患者6例に、本剤を平均7.3枚（5~8枚）留置して全血中カルムスチン濃度を測定した結果、留置後約3時間に6.5~19.4ng/mLの濃度が得られたが、24時間又はそれ以降では定量下限（2.0ng/mL）未満であった。なお、本剤留置後ヒト脳組織に移行するカルムスチンの濃度は確認されていない。¹⁾

（参考）：動物の脳組織でのカルムスチンの浸透範囲²⁾

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

(2) 分布³⁾

In vitro（0℃）におけるカルムスチンのヒト血漿たん白結合率は、約80%であったことが報告されている。

(3) 代謝⁴⁾

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

(4) 排泄⁵⁾

外国人悪性腫瘍患者に¹⁴C 標識カルムスチン200mg/m²を単回静脈内投与したとき、投与後96時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の約60%及び1%未満が排泄され、また、投与放射能の約6%は¹⁴C-CO₂として呼気中に排泄されたことが報告されている。

2. ポリフェプロサン 20

ヒトでのポリフェプロサン 20の薬物動態は不明である。

（参考）：動物でのポリフェプロサン 20の薬物動態⁶⁾

ラット及びウサギの脳内に¹⁴C 標識 SA 又は¹⁴C 標識 CPP を用いて合成したポリフェプロサン 20（カルムスチン含有）を留置した。ラットでは¹⁴C-SA 由来の放射能は、投与後7日までに尿、糞及び呼気（¹⁴C-CO₂として）中にそれぞれ11%、1%及び46%が排泄され、脳内遺残物に8%が残存した。また、ウサギでは¹⁴C-CPP 由来の放射能は、投与後21日までに尿及び糞中にそれぞれ62%及び2%が排泄され、脳内遺残物に29%が残存した。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績¹⁾

初発悪性神経膠腫患者16例及び再発膠芽腫患者8例を対象に、非対照、非盲検臨床試験を行った。この試験では、腫瘍切除術時に本剤を留置した時の有効性及び安全性について評価した。中央病理診断による24例の病理組織型は、初発例では膠芽腫9例、膠芽腫以外7例（内訳：退形成性乏突起神経膠腫3例、乏突起神経膠腫2例、退形成性神経節膠腫及び乏突起星細胞腫各1例）、再発例では膠芽腫4例、膠芽腫以外4例（内訳：退形成性乏突起神経膠腫、退形成性乏突起星細胞腫、退形成性星細胞腫及び高グレード神経膠腫各1例）であり、本剤留置時の腫瘍摘出率（平均値±標準偏差）は、初発例で91.9±8.5%、再発例で87.3±17.0%、全体で90.3±11.8%であった。初発例では、本剤留置後にテモゾロミドと放射線療法との併用療法を行

った。本剤の留置枚数は24例中21例に8枚が留置され、その他の3例は5枚、6枚、7枚であった。
その結果、Kaplan-Meier法による初発例の12ヵ月生存率は100.0%であり、再発例の6ヵ月生存率は87.5%、12ヵ月生存率は62.5%であった。12ヵ月時点の生存期間中央値は、初発例及び再発例ともに算出できなかった。無増悪生存率は、初発例の6ヵ月で75.0% (95%信頼区間：46.3-89.8)、12ヵ月で62.5% (95%信頼区間：34.9-81.1)、無増悪生存期間中央値は、12ヵ月時点では算出できなかった。再発例の6ヵ月無増悪生存率は、37.5% (95%信頼区間：8.7-67.4)、12ヵ月では、25.0% (95%信頼区間：3.7-55.8)、無増悪生存期間中央値は170日であった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果⁷⁾

カルムスチンは、ヒト神経膠芽腫由来U-87MG細胞株を移植したマウスに対し、その生存期間を延長することが示されている。

2. 作用機序⁸⁻¹¹⁾

カルムスチンは、DNAをアルキル化し、核酸合成を阻害することで、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

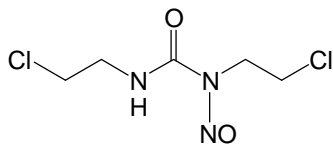
一般名：カルムスチン (JAN)、Carmustine (JAN, INN)

化学名：1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea

分子式：C₈H₉Cl₂N₃O₂

分子量：214.05

構造式：



性状：淡黄色の粉末である。ジメチルスルホキシド、エタノール(95)、ジクロロメタン又はアセトニトリルに極めて溶けやすく、プロピレングリコール、メタノール又は無水ジエチルエーテルに溶けやすく、水に溶けにくい。

融点：約31°C

【包装】

ギリアデル脳内留置用剤 7.7mg : 8枚 (分包1枚×8)

【主要文献】

- 1) 社内資料：第I/II相試験
- 2) Fung LK, et al. : Cancer Research 1998; 58: 672-684
- 3) Loo TL, et al. : J Pharma Sci 1966; 55: 492-497
- 4) 社内資料：カルムスチンのヒト肝代謝実験
- 5) DeVita VT, et al. : Clin Pharm Ther. 1967;8: 566-577
- 6) 社内資料：ラット及びウサギにおけるポリフェプロサン 20の薬物動態
- 7) 社内資料：脳腫瘍移植マウスにおけるカルムスチンの抗腫瘍効果
- 8) Chabner BA, et al. : Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 11th ed. 2006; 1324
- 9) Tashima M, et al. : Biochem Pharmacol 1979; 28: 511-517
- 10) Batista LFZ, et al. : Cancer Res 2007; 67: 11886-11895
- 11) Xu GW, et al. : Int J Cancer 2005; 116: 187-192

【文献請求先】

ノーバルファーマ株式会社 カスタマーセンター

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番地10

TEL:03-5651-1329

【製造販売業者等の氏名又は名称及び住所】

製造販売元

ノーバルファーマ株式会社

「ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg」の開封時の留意点について

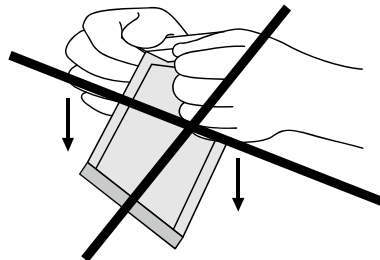
- ①本剤の開封前に、手術用手袋を二重に着用すること。
- ②本剤の取扱いが終了するまで、手袋を着用したままにすること。
(本剤が皮膚に接触すると重度の熱傷と色素沈着をきたすおそれがある)

①



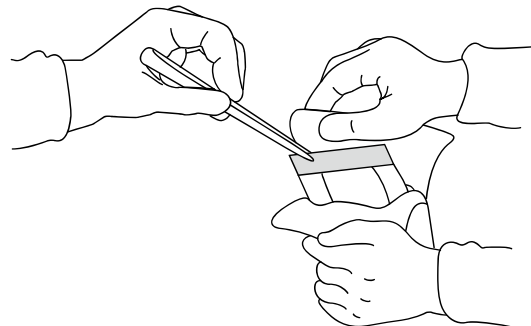
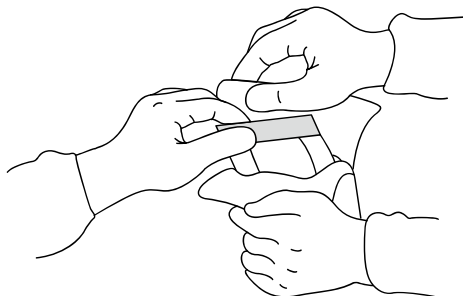
外袋の開封用の角を、
ゆっくりと引っ張って
開ける。

①の注意



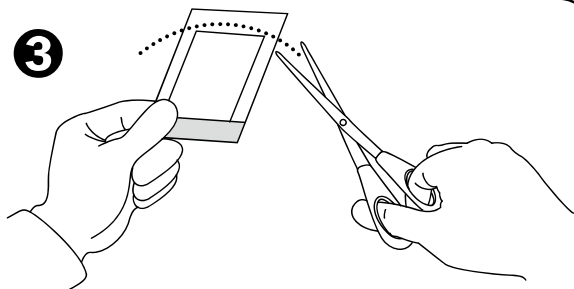
外袋を勢いよくはがさないこと。
本剤に外圧がかかると破損する可能性がある。

②



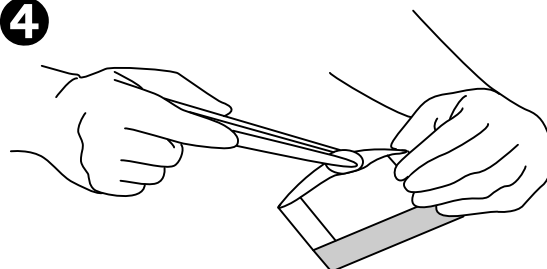
内袋（滅菌済み）の端を慎重に、指又は滅菌済みのピンセットでしっかりつまんで
取り出す。（つまんだまま、次の操作で内袋をカットするため）

③



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

④



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

注：本剤の開封に使用したピンセット、ハサミは、手術に使用しないこと。

「ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg」の廃棄について

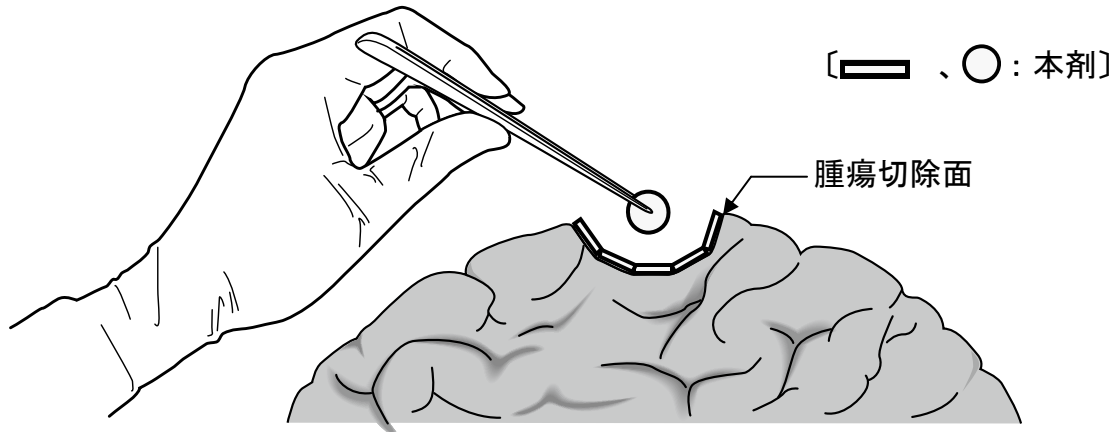
以下のように扱われた本剤及びその他廃材は、廃棄物専用容器に廃棄すること。

- ① 開封後、脳内に留置する前に誤って本剤を落としたもの
- ② 室温で6時間を経過した未開封の本剤
- ③ 再凍結後30日を経過した未開封の本剤
- ④ 本剤の留置時に使用した二重の手術用手袋の外側の手袋及びその他廃材

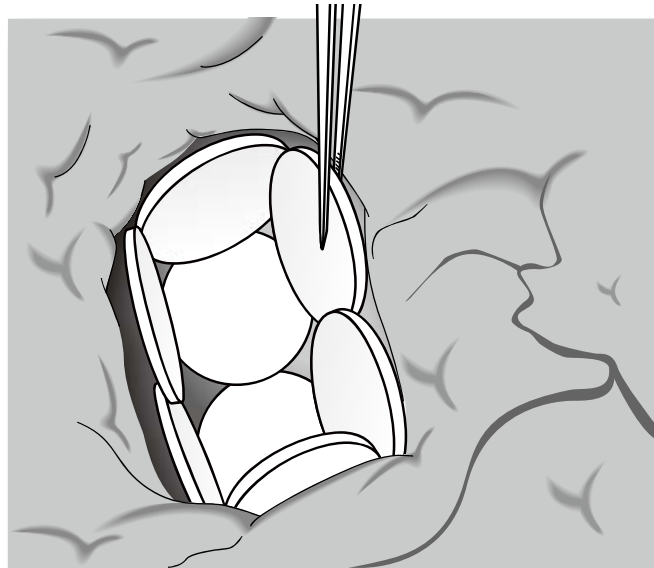
「ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg」の腫瘍切除面への留置について

- ① 本剤の留置前に、腫瘍切除面が十分に止血できていることを確認する。

- ② 腫瘍切除面を被覆するように、本剤を留置する。(最大8枚まで)



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



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

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）に関する設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

1.8.2 効能・効果、用法・用量(案)に関する設定根拠

1.8.2.1 効能・効果

悪性神経膠腫

1.8.2.2 効能・効果に関する設定根拠

以下の外国での臨床試験結果及び効能・効果並びに国内試験結果を基に、設定した。

- ① 本剤は、悪性神経膠腫の治療薬として、外国の承認申請において採用されたエビデンスレベルの高いプラセボ対照二重盲検比較試験でその有効性は検証されている。

米国での承認申請時の成績は、初発悪性神経膠腫患者では、プラセボ対照二重盲検比較試験 (Study T-301) で、プラセボ群に比べて有意な生存期間の延長が確認されている ($P=0.027$)。再発悪性神経膠腫患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (Study 8802) では、留置後6ヵ月間における累積死亡率は本剤群において低いものの、Fisher直接確率法での有意差検出までには至らず ($P=0.061$)、Log-rank検定及び一般化Wilcoxon検定の結果でも、統計的有意差検出まで至らなかった (それぞれ $P=0.063$ 及び $P=0.077$) が、最も悪性度の高い膠芽腫患者の本剤留置後6ヵ月間の累積死亡率がプラセボ群に比べて有意に減少しており ($P=0.013$)、予後因子を調整した追加解析で、留置後6ヵ月間及び全生存期間に対し本剤群で有意な死亡率の減少が認められている。これら米国の承認申請に使用された臨床試験成績は、欧州を含む他の国の承認申請に利用され、治療ライン (初発/再発) 別での本剤の反応性に差異はないと考えられ、いずれの国においても新たな臨床試験を実施せずに、「初発の悪性神経膠腫患者における手術及び放射線療法との併用」、「再発膠芽腫患者における手術との併用」の効能・効果を取得している。

- ② 米国NCCN及びNCIガイドライン、並びに英国NICE治療ガイダンス、コクランレビュー、公表文献、教科書では、本剤の初発及び再発の悪性神経膠腫での使用を推奨している。

外国での主要な治療ガイドラインである米国NCCN及びNCIガイドライン並びに英国NICE治療ガイダンス、コクランレビュー、公表文献、教科書では、初発時の悪性神経膠腫では、腫瘍切除術で最大限に腫瘍を切除し、その後本剤を腫瘍切除腔に留置し、術後療法として、放射線療法や化学療法を実施することが推奨されている。また、再発時の悪性神経膠腫の治療では、再手術で局所腫瘍が切除可能であれば、再切除術と本剤の使用を推奨している。

- ③ 本剤の国内での試験成績は、外国試験と比較して良好な成績が得られ、初発及び再発の悪性神経膠腫の腫瘍切除術時に本剤を投与する治療を付加することにより、患者が最も期待する有効性評価である生存率が上がることを期待できる結果であった。

国内では、本剤が脳内局所留置製剤であるため、外国臨床成績が日本人にも外挿できると考え、外国での適応症に準じ初発悪性神経膠腫及び再発膠芽腫を対象とした国内第 I / II 相臨床試験 (Study NPC-08-1) を実施した。その結果、初発悪性神経膠腫での本剤留置後12ヵ月の生存率は100%であり、外国Study T-301での報告59.2%を大きく上回る成績であった。また、再発膠芽腫での本剤留置後6ヵ月の生存例数は、国内Study NPC-08-1では87.5%であり、外国Study 8802での報告56.0%を上回った。また、本剤は、外国でのプラ

セボ対照二重盲検比較試験の結果からは、膠芽腫以外の組織型の症例数が少なく有効性について明確な検証結果は得られなかったが、膠芽腫以外の組織型を含めた悪性神経膠腫では、有意な生存期間の延長効果が示唆された。

本剤の開発段階での外国試験の実施当時は、悪性神経膠腫に対して有効性のエビデンスのあるテモゾロミドが未承認等であったが、本剤留置後にテモゾロミドを併用した国内 Study NPC-08-1では、非膠芽腫患者において、他剤との有効性比較においても良好な傾向が認められたことから、腫瘍切除時に本剤の治療を付加することにより、膠芽腫以外の悪性神経膠腫に関しても、本剤の有効性が期待できると判断している。

このように、国内での試験成績は、外国試験と比較して良好な成績が得られ、初発及び再発の悪性神経膠腫の腫瘍切除時に本剤の治療を付加することにより、患者が最も期待する有効性評価である生存率が上がることを期待できる結果であり、国内における本疾患に対する有効性を示唆するものであると考える。

- ④ 悪性神経膠腫としてまとめられる腫瘍群は、稀少な疾患であり病理組織診断にかかわらず同じ治療原則が採用されていることから、組織型により更に分類する臨床的意義は小さく、限定する必要性が乏しい。

WHOの組織分類（第4版、WHO 2007）によるGrade分類における悪性神経膠腫（Grade III及びIV）の代表的な病理診断である退形成性星細胞腫（Grade III）と膠芽腫（Grade IV）では、他臓器癌に比べると稀な癌腫（肺癌の1/10以下）に属する。さらに、悪性神経膠腫のその他の腫瘍型（退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫、退形成性上衣腫など）は、さらに稀少な疾患である。骨軟部腫瘍など他の稀少癌でも同様であるが、患者数が少ないものも含めた一つ一つの腫瘍型に対して臨床試験により有効性及び安全性を検討することは、当該疾患の患者数を考慮すると困難である。また、退形成性星細胞腫（Grade III）と膠芽腫（Grade IV）との差は、癌細胞の増殖能力及び浸潤能力の差異による悪性度及び進行度の違いによるものであるが、ともに星細胞由来の腫瘍であり、同じ系統の疾患とみなすことができる。このため、臨床現場では、悪性神経膠腫としてまとめられる腫瘍群は組織型にかかわらず同じ治療原則（手術＋放射線治療＋化学療法）が採用されていることから、病理組織診断により更に分類する臨床的意義は小さい。

また、本剤は、腫瘍切除術時に摘出腔に直接留置されるため、術後の永久標本による最終病理診断を確認してから留置することはできない。再発患者の場合は、前回の手術時の病理診断やMRI画像を参考できるものの、初発患者の場合は、術後の永久標本による最終病理診断を確認できないため術中迅速診断で本剤投与の適応があるか否かの判断を基に本剤留置が決定される。

術中迅速診断の目的は、手術中に病変部の性質（腫瘍か否か、腫瘍とすれば良性か悪性かなど）や病変部の取り残しが残らないかについて調べることである。従って、術中迅速診断では、採取される組織片が少量であり、手術中の限られた時間内で染色も限られるなどから詳細な情報が得られないため、術中迅速診断と最終病理診断とは異なることは起こりうる。このように、術中迅速診断による悪性神経膠腫の組織型診断は、採取される組織片の問題や限られた染色法のみでの判定が求められるため正診率は低い。しかし、神経膠腫病

変が存在するか否かと悪性所見 (Grade III以上) であるか否かは、高い確率で判断可能と考えられる。

以上のことから、本剤は、初発及び再発の悪性神経膠腫患者での腫瘍切除時の切除腔に本剤を留置することで、臨床効果が期待できるものと考え、効能・効果を「悪性神経膠腫」と設定した。

1.8.2.3 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。

1.8.2.4 用法・用量に関する設定根拠

以下の外国での臨床試験結果及び用法・用量並びに国内試験結果を基に、設定した。

- ① 本剤は、外国の臨床試験において、同様の用法・用量での有効性及び安全性は検証されている。

外国の用量設定試験 (Study 8701) では、再発悪性神経膠腫患者に対して、腫瘍切除腔内に最大8枚のカルムスチン含有量の異なる製剤 (1.925%、3.85%及び6.35%含有カルムスチン含有製剤) を留置し評価した。その結果、治験薬留置後の生存期間中央値は、1.925%カルムスチン含有製剤群 (n=5) で65週間、3.85%カルムスチン含有製剤群 (n=5) では47週間、6.35%カルムスチン含有製剤群 (n=11) では23週間であった。治療群間で生存データには違いが認められたが、用量依存性はないものの患者背景を考慮し、3.85%カルムスチン含有製剤が望ましいと判断され、以後の臨床試験用製剤としてカルムスチン3.85%含有製剤 (本剤) が選択された。同用法用量で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験 (Study 8802、Study CL-190、Study T-301) では、有意な生存期間の延長など有効性の検証だけでなく、いずれの試験でも安全性プロファイルはプラセボとほぼ同様であり、骨髄抑制及び肺線維症など重篤な副作用は認められていないなど、本用法・用量での安全性が確認されている。

- ② 本剤は、脳内に直接留置される局所投与方法であるため民族間差を考慮する必要性が低く、同様な用法・用量の設定が可能であると考えられる。

本剤は、脳内に直接留置する局所投与方法であり、体内への薬物の移行はほとんど認められていない。脳内で腫瘍細胞に直接作用すると考えられるため民族間差 (日本人と外国人) を考慮する必要性が低いと考えられる。また、国内及び外国の悪性神経膠腫の治療体系に大きな差異はなく腫瘍切除術の手技も同様で、本剤の使用方法は同様である。外国承認申請資料等においても、人種による有効性及び安全性の違いは検討されていない。さらに、本用法・用量は、アメリカ、イギリスを含む欧米諸外国だけでなく、香港、台湾及びインドなどのアジア諸外国においても、同様の用法・用量で承認されている。

なお、医薬品医療機器総合機構との医薬品第I相試験開始前相談 (薬機審長発第0121002号: #P1290) において、国内での臨床試験での用法・用量の適切性について、以下の見解が示された。

用法・用量の適切性

本剤1.925%、3.85%及び6.35%製剤の検討が行われた海外第I/II相試験(Study 8701)の成績から、本剤の濃度として3.85%が選択された経緯・理由について、相談者は「高濃度を積極的に選択する理由が見あたらないことなどが推察される」と説明しており、国内臨床試験で検討する本剤濃度の設定根拠は極めて脆弱であると考ええる。

しかしながら、これまでに得られている海外臨床試験成績を踏まえると、国内臨床試験の用法・用量として3.85%製剤を最大8シートまでと設定することは可能と考える。

- ③ 国内試験では、本剤の用法・用量を外国試験と同様に設定したが、ほぼ同様の枚数が留置され、国内と外国試験での副作用発現率は、ほぼ同率であるなど類似した結果であった。

国内Study NPC-08-1においては、本剤の留置最大枚数を外国試験と同様に、8枚と設定した。その結果、国内Study NPC-08-1の留置枚数は、24例中8枚が21例、7枚、6枚、5枚が各1例で、平均7.8枚であった。外国試験では、Study T-301が平均留置枚数6.3枚とやや少なかったが、他の試験では、平均留置枚数7.1~7.9枚とほぼ同様の枚数が留置された。国内Study NPC-08-1は、生存率などの有効性評価での外国試験データとの比較検討での良好な成績だけではなく、副作用発現率において、国内Study NPC-08-1は54.2% (13/24例)であり、外国二重盲検比較試験3試験の併合は、本剤留置例で56.5% (139/246例)、プラセボ留置例で59.7% (148/248例)で、国内外でほぼ同率であった。

- ④ 「できる限り多くの枚数を留置することが望ましい」と設定した理由

再発の悪性神経膠腫に対するプラセボ対照二重盲検比較試験(Study 8802)及び初発の悪性神経膠腫に対するプラセボ対照二重盲検比較試験(Study T-301)において、生存に関する予後因子が検討されている(CTD 2.7.6.2.2及び2.7.6.7)。これら解析結果から、生存に関する予後因子の一つは、本剤の留置枚数であり、治験薬の留置枚数が初発及び再発の悪性神経膠腫の予後因子の一つであることが判明した。また、Study 8701の結果、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は認められず、血液学的に骨髄抑制、血球減少などは認められず、また肝、腎臓障害も認められず用量に依存する有害事象は認められていない。このことから、本剤留置を最大8枚とした場合、その枚数(カルムスチン含有量)による有害事象発現率との間に関連性は認められなかったこと、及び本剤の対象となる悪性神経膠腫患者にとって臨床上最も重要で意義のある「生命予後」が、適切な留置枚数により期待できる要因であると考えられることから、国外の用法用量では、「切除腔の大きさと形状から、8枚のウェハーが留置できない場合でも、可能な限り多くのウェハーを留置すべきである。」と設定されている。

以上のことから、本邦においても、用法・用量において「できる限り多くの枚数を留置することが望ましい」と設定することとした。

海外の用法・用量に準じ、国内で初発悪性神経膠腫及び再発膠芽腫を対象とした第I/II相臨床試験(Study NPC-08-1)で設定した本用法・用量において、有効性及び安全性が確認されたことか

ら、承認申請時の用法・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。」と設定したが、審査の結果、「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。」とした。

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

本剤の使用上の注意は、本剤の開発時に得られた情報、本剤の外国の添付文書（1.6.2 項参照）及び Company Core Data Sheet (CCDS)（1.6.3 項参照）の情報を参考にして作成した。

審査の過程において以下の設定となった。

1.8.3.1 警告

本事項は、患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、がん化学療法における一般的な記載に準じ、また、本剤の使用に際しては、がん化学療法の十分な知識と経験が必要であることから、本剤を使用する医療施設及び医師の要件などについて示しました。

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。

1.8.3.2 禁忌

本事項は、Company Core Data Sheet (CCDS) 及び海外の添付文書に基づいて、以下のように設定した。

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

1.8.3.3 効能・効果に関連する使用上の注意

本事項は、脳腫瘍切除術時における病理組織診断の実施及び本剤を留置する患者選択時の注意として、以下のとおり設定した。

<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。

1.8.3.4 用法・用量に関連する使用上の注意

本事項は、Company Core Data Sheet (CCDS) 及び海外の臨床試験成績・添付文書を基に、以下のとおり設定した。

<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、わずかに重なりあつ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。

1.8.3.5 使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

該当しない。

2. 重要な基本的注意

本事項は、本剤の脳内留置による重大な副作用の発現を回避するための注意喚起を、Company Core Data Sheet (CCDS) 及び海外の臨床試験成績・添付文書に基づいて、以下のように作成した。

- (1) 腫瘍切除術後に切除腔から脳室系に至る間隙が認められる場合には、本剤の留置前にその間隙を閉鎖する等の対応を行った上で本剤を留置すること。〔本剤が脳室系に移行して水頭症が発症するおそれがある。〕
- (2) 本剤留置患者において、脳脊髄液の漏出が認められることがあるので、手術時の硬膜閉鎖等の処置を適切に実施すること。
- (3) 本剤留置後の CT 及び MRI 検査において、切除腔周囲の脳組織に造影増強が認められた場合には、本剤の留置又は腫瘍の増大に起因する可能性があることに留意し、適切な処置を検討すること。

3. 相互作用

該当しない。

4. 副作用

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

「重大な副作用」は、国内第 I / II 相試験、Company Core Data Sheet (CCDS) 及び海外の臨床試験成績・添付文書を基に記載した。

「その他の副作用」の頻度表には、国内第 I / II 相試験でみられた副作用（臨床検査値異常を含む）を記載し、海外でのみ認められている副作用については頻度不明として記載した。

< 国内臨床試験 >

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

(1) 重大な副作用

1) 痙攣、大発作痙攣（頻度不明^{注)}）

痙攣、大発作痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗痙攣剤投与など適切な処置を行うこと。

2) 脳浮腫、頭蓋内圧上昇、水頭症、脳ヘルニア

脳浮腫（25.0%）、頭蓋内圧上昇（頻度不明^{注1}）、水頭症（頻度不明^{注1}）、脳ヘルニア（頻度不明^{注1}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

3) 創傷治癒不良（頻度不明^{注1}）

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、脳脊髄液の漏出、創傷治癒遅延による創し開、創合併症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

4) 感染症（頻度不明^{注1}）

創傷感染、膿瘍、髄膜炎などの感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

5) 血栓塞栓症（頻度不明^{注1}）

脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などの血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

6) 出血（頻度不明^{注1}）

腫瘍出血、脳出血、頭蓋内出血などの出血症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	(頻度不明 ^{注1})
全身症状	発熱	低体温、浮腫	顔面浮腫、無力症、倦怠感、腫脹、腫瘍、嚢胞、疼痛、胸痛、体重減少
精神神経系	頭痛、片麻痺	失語症、感覚鈍麻、記憶障害、半盲、単麻痺	錯乱状態、うつ病、解離、感情不安定、激越、幻覚、思考異常、人格障害、不安、失見当識、不眠症、妄想症、認知症、傾眠、昏迷、ジスキネジア、異常感覚、会話障害、協調運動異常、構語障害、昏睡、錯感覚、刺激無反応、視野欠損、振戦、脳神経麻痺、めまい、部分発作、片頭痛、末梢性ニューロパチー、嗜眠
感覚器		斜視	眼筋麻痺、散瞳、視神経乳頭浮腫、視力障害、失明、弱視、複視、霧視、羞明、耳鳴
血液	リンパ球数減少	血小板数減少、白血球数増加	白血球数減少、プロトロンビン量減少、汎血球減少症、貧血、血液量減少症
肝臓	ALT(GPT) 増加		肝機能検査異常、ALP 増加
腎臓・泌尿器		尿失禁	尿閉、膀胱感覚消失、頻尿、多尿、尿糖
循環器			ショック、高血圧、低血圧、チアノーゼ、頻脈、心電図異常、心拍出量異常
消化器	悪心、嘔吐、食欲減退	腹部不快感	下痢、便秘
皮膚			そう痒症、皮膚変色、蕁麻疹、多汗症、発疹
筋骨格系			筋攣縮、筋骨格硬直、頸部痛、背部痛、四肢痛、筋力低下
呼吸器			しゃっくり、呼吸困難、誤嚥性肺炎

	5%以上	1~5%未満	(頻度不明 ^{注)})
代謝・内分泌			尿崩症、高血糖、脱水、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症
感染症			敗血症、カンジダ症、带状疱疹、尿路感染、蜂巣炎
その他		不規則月経、CRP増加、CK (CPK)増加	処置後血腫、切開部位痛、切開部位浮腫、切開部位紅斑、帽状腱膜下血腫、創腐敗、創部炎症、髄液貯留、脳室炎、嚢胞性リンパ管腫、髄液細胞増加

注:海外でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

該当しない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与は、本剤の国内臨床試験では使用経験がないが、本剤の有効成分であるカルムスチンの非臨床試験（毒性試験）において、胎児毒性や催奇形性が認められたとの報告がある。

また、カルムスチンの胎児毒性や催奇形性は、カルムスチンが有する突然変異誘発能を考慮すれば、生殖細胞に突然変異が生じていた可能性も否定できないことから、本剤留置後の血中カルムスチン濃度が定量限界値（2.0 ng/mL）未満になる2週間の避妊期間を、また、雄動物で確認された授胎能及び初期胚発生へ及ぼす影響から、パートナーが妊娠する可能性のある男性についても最低3ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導することを記載した。

更に、ラットを用いた乳汁移行性試験成績に基づき、妊婦、産婦、授乳婦等への注意喚起を以下のとおり記載した。

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

7. 小児等への投与

小児への投与は、本剤の国内臨床試験では使用経験がないので、以下のように記載した。

小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

該当しない。

9. 適用上の注意

本剤の組成・性状に基づき注意喚起すべき事項として、凍結保存の本剤及び割れやすい本剤の取扱い上の注意並びに脳内留置時の注意を以下のように記載し、更に開封時の注意及び脳内留置方法を図で示した。

(1) 薬剤交付時

- 1) 本剤（二重のアルミラミネート袋入り）は、保存庫（-15℃以下）から、未開封のまま手術室に運び、脳内留置の準備が出来るまで開封しない。
- 2) 本剤は、室温で6時間まで安定である。（未開封時）
- 3) 室温で6時間以内の本剤（未開封）は、1回のみ再凍結（-15℃以下）保存できるが、再凍結後の本剤は、30日以内に使用すること。

(2) 二重のアルミラミネート袋の開封

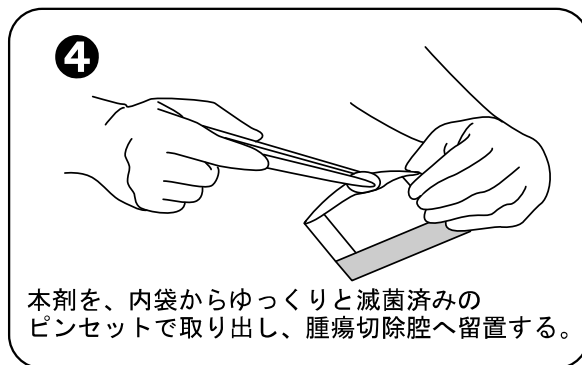
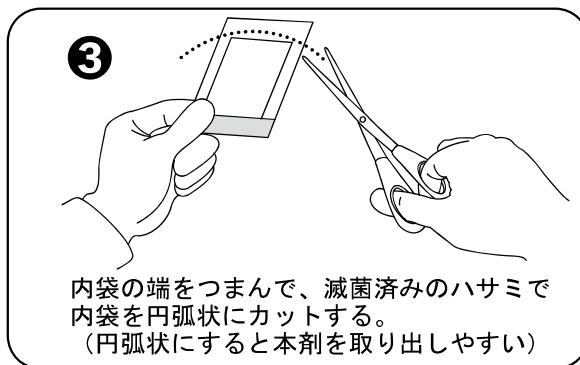
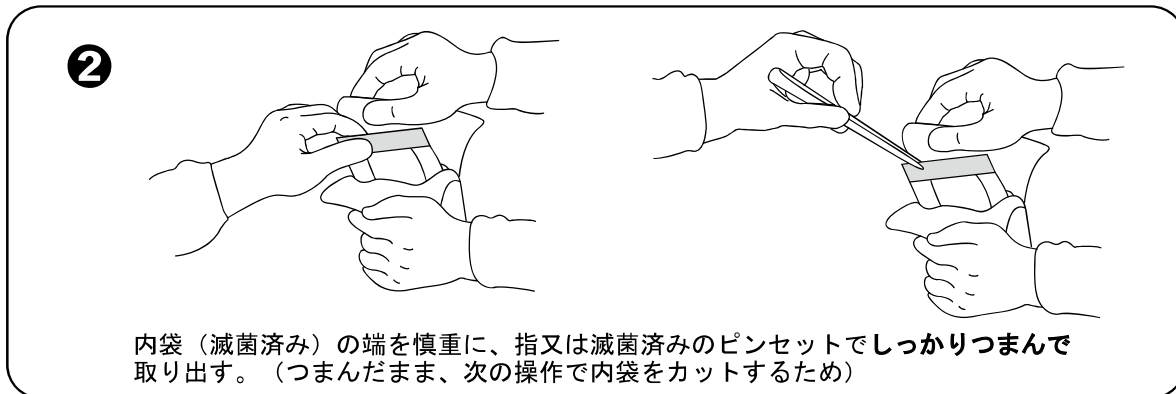
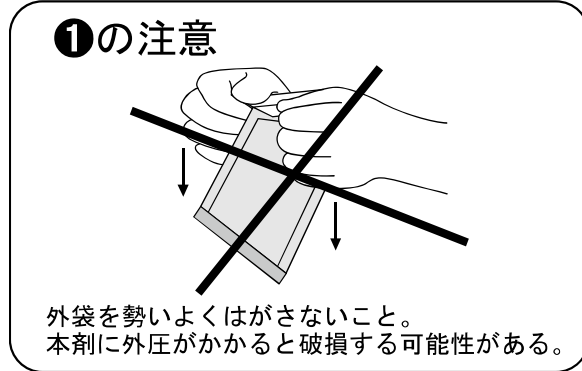
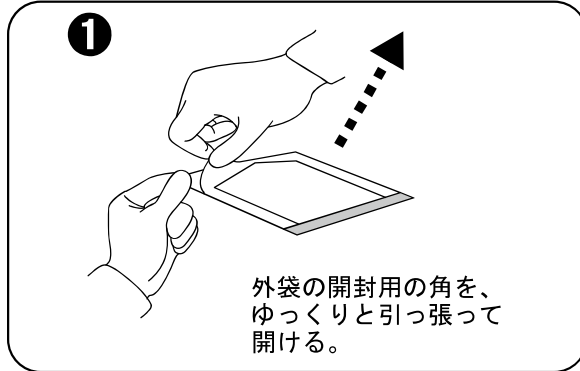
本剤は、割れやすいため、開封時の留意点などを別に示す。〔説明図参照〕

(3) 脳内留置時

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

「ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg」の開封時の留意点について

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



注：本剤の開封に使用したピンセット、ハサミは、手術に使用しないこと。

「ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg」の廃棄について

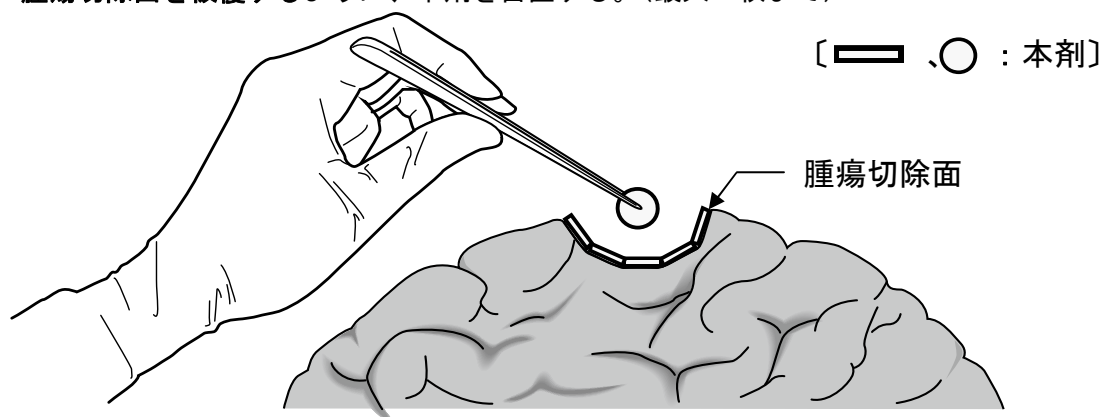
以下のように扱われた本剤及びその他廃材は、廃棄物専用容器に廃棄すること。

- ① 開封後、脳内に留置する前に誤って本剤を落としたもの
- ② 室温で6時間を経過した未開封の本剤
- ③ 再凍結後30日を経過した未開封の本剤
- ④ 本剤の留置時に使用した二重の手術用手袋の外側の手袋及びその他廃材

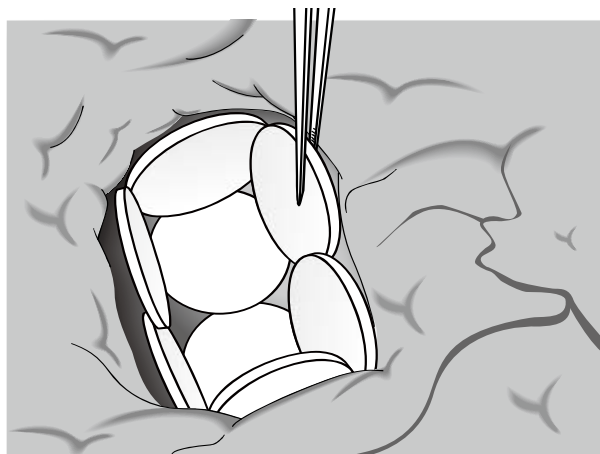
「ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg」の腫瘍切除面への留置について

① 本剤の留置前に、腫瘍切除面が十分に止血できていることを確認する。

② 腫瘍切除面を被覆するように、本剤を留置する。(最大8枚まで)



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



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

10. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

11. その他の注意

カルムスチンは他のアルキル化剤と同様に遺伝毒性を有し、マウス、ラットのリンパ組織、肺などにおいて腫瘍発生が報告されていることを注意喚起した。

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

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

1.9 一般的名称に係る文書

ノーベルファーマ株式会社

薬食審査発 0830 第 1 号
平成 22 年 8 月 30 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

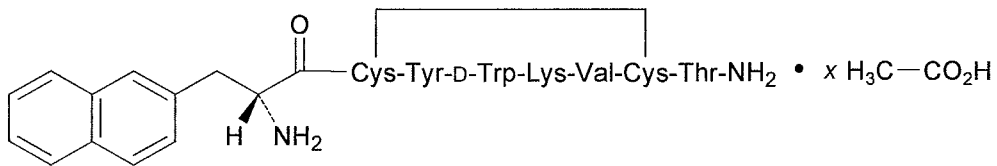
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号： 21-2-B4

JAN (日本名)：ランレオチド酢酸塩

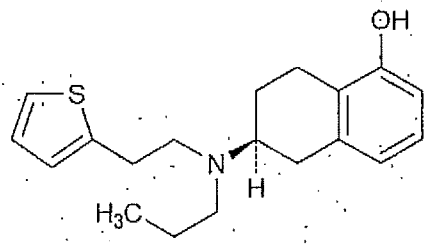
JAN (英名)：Lanreotide Acetate



登録番号： 21-3-B3

JAN (日本名)：ロチゴチン

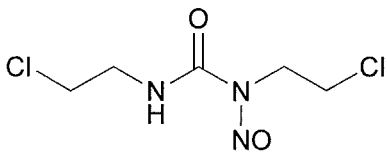
JAN (英名)：Rotigotine



登録番号： 21-3-B6

JAN (日本名)：カルムスチン

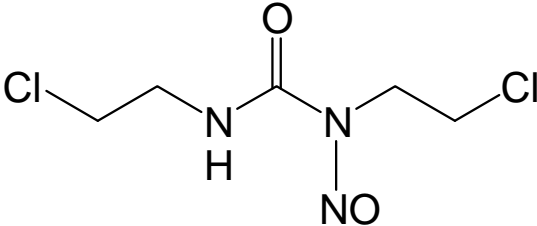
JAN (英名)：Carmustine



(別紙様式2)

医薬品一般の名称届出書 (INN 収載品目)

[21-3-B6]

医薬品一般の名称	英名	日本名
	Carmustine	カルムスチン
INN 収載名称	英名	日本名 (字訳)
	carmustine	カルムスチン
INN 掲載誌	Reprinted from <i>WHO Chronicle</i> , Vol.25, No.10, 1971. List 27, p.2.	
化学名 又は 本質記載	[英名] 1,3-Bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea	
	[日本名] 1,3-ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソ尿素	
化学構造式 又は アミノ酸配列等		
分子式及び分子量	(分子式) C ₅ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	(分子量) 214.05
CAS 登録番号	154-93-8	
薬理作用	(薬理作用) 抗悪性腫瘍	(薬効分類番号) 429
備考	承認申請予定：平成 ■年■月	
	届出書の改訂日：平成 ■年■月■日	

上記 INN 収載済みの品目に係る医薬品の一般の名称について、参考資料を添えて届け出ます。

平成 ■年■月■日

住所 東京都中央区日本橋小舟町 12 番 10 号
名称 ノーベルファーマ株式会社
氏名 代表取締役社長 塩村 仁 印

連絡先 (担当者) 研究開発本部 ■■■■■
TEL 03-5651-■■■■、FAX 03-5651-■■■■

厚生労働省医薬食品局長 殿

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances,¹ notice is hereby given that the following are selected as recommended international nonproprietary names.

The inclusion of a name in the lists of recommended international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

RECOMMENDED INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES (*Rec. I.N.N.*): LIST 11²

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
acidum bromebricum bromebric acid	(<i>E</i>)-3- <i>p</i> -anisoyl-3-bromoacrylic acid C ₁₁ H ₉ BrO ₄
acidum capobenicum capobenic acid	6-(3,4,5-trimethoxybenzamido)hexanoic acid C ₁₆ H ₂₃ NO ₆
acidum cinameticum cinametic acid	4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycinnamic acid C ₁₂ H ₁₄ O ₅
acidum iozomicum iozomic acid	3,3'-[tetramethylenebis[oxy(2-hydroxytrimethylene)(acetylmino)]]- bis[2,4,6-triiodo-5-(<i>N</i> -methylacetamido)benzoic acid] C ₃₄ H ₄₀ I ₆ N ₄ O ₁₂
acidum mycophenolicum mycophenolic acid	(<i>E</i>)-6-(4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-5-phthalanyl)- 4-methyl-4-hexenoic acid C ₁₇ H ₂₀ O ₆
acidum polyglycolicum polyglycolic acid	poly(oxy carbonylmethylene) (C ₂ H ₂ O ₂) _n
acidum tienilicum tienilic acid	[2,3-dichloro-4-(2-thenoyl)phenoxy]acetic acid C ₁₃ H ₈ Cl ₂ O ₄ S
acidum tolfenamicum tolfenamic acid	<i>N</i> -(3-chloro- <i>o</i> -tolyl)anthranilic acid C ₁₄ H ₁₂ ClNO ₂
adipheninum adiphenine	2-diethylaminoethyl diphenylacetate C ₂₀ H ₂₅ NO ₂
alibendolum alibendol	5-allyl- <i>N</i> -(2-hydroxyethyl)-3-methoxysalicylamide C ₁₃ H ₁₇ NO ₄
alletorphinum alletorphine	17-allyl-17-demethyl-7α-((<i>R</i>)-1-hydroxy-1-methylbutyl)- 6,14-endo-ethenotetrahydrooripavine C ₂₇ H ₃₅ NO ₄
amadinonum amadinone	6-chloro-17-hydroxy-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione C ₂₀ H ₂₅ ClO ₃

¹ *Off. Rec. Wld Hlth Org.*, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9).

² Other lists of recommended international nonproprietary names can be found in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1955, 9, 185; *WHO Chronicle* 1959, 13, 106, 463; 1962, 16, 101; 1965, 19, 165, 206, 249; 1966, 20, 421; 1967, 21, 538; 1968, 22, 463; 1969, 23, 490; 1970, 24, 526.

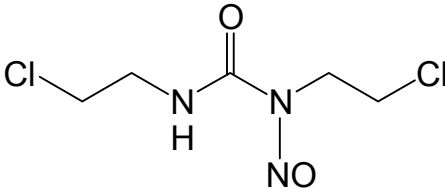
Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description and Molecular Formula
amcinafalum amcinafal	9-fluoro-11 β ,16 α ,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione cyclic 16,17-acetal with 3-pentanone C ₂₆ H ₃₅ FO ₆
amcinafidum amcinafide	9-fluoro-11 β ,16 α ,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione cyclic 16,17-acetal with acetophenone C ₂₅ H ₃₃ FO ₆
amedalinum amedalin	3-methyl-3-[3-(methylamino)propyl]-1-phenyl-2-indolinone C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O
amoxapinum amoxapine	2-chloro-11-(1-piperazinyl)dibenz[<i>b,f</i>][1,4]oxazepine C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O
aspartamum aspartame	3-amino- <i>N</i> -(α -carboxyphenethyl)succinamic acid <i>N</i> -methyl ester C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅
azaprocinum azaprocin	3-cinnamyl-8-propionyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O
baclofenum baclofen	β -(aminomethyl)- <i>p</i> -chlorohydrocinnamic acid C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂
bekanamycinum bekanamycin	kanamycin B or L- <i>O</i> -3-amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- <i>O</i> -[2,6-diamino-2,6-dideoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-2-deoxy- streptamine C ₁₈ H ₃₇ N ₅ O ₁₀
benzobarbitalum benzobarbital	1-benzoyl-5-ethyl-5-phenylbarbituric acid C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄
bitipazonum bitipazone	2,3-butanedione bis[4-(2-piperidinoethyl)thiosemicarbazone C ₂₀ H ₃₈ N ₈ S ₂
bromofosum bromofos	<i>O</i> -(4-bromo-2,5-dichlorophenyl) <i>O,O</i> -dimethyl phosphorothioate C ₈ H ₈ BrCl ₂ O ₃ PS
bumadizonum bumadizone	butylmalonic acid mono(1,2-diphenylhydrazide) C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃
bumetanidum bumetanide	3-(butylamino)-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoic acid C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅ S
butirosinum butirosin	<i>O</i> -2,6-diamino-2,6-dideoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- <i>O</i> -[β -D-xylofuranosyl-(1 \rightarrow 5)]- <i>N</i> ¹ -(4-amino-2-hydroxybutyryl)- 2-deoxystreptamine (A form) mixture with <i>O</i> -2,6-diamino-2,6-dideoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- <i>O</i> -[β -D-ribofuranosyl-(1 \rightarrow 5)]- <i>N</i> ¹ -(4-amino-2-hydroxybutyryl)- 2-deoxystreptamine (B form) C ₂₁ H ₄₁ N ₅ O ₁₂
carmustinum carmustine	1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea C ₅ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₂
carperonum carperone	isopropylcarbamic acid ester with 4'-fluoro-4- (4-hydroxypiperidino)butyrophenone C ₁₉ H ₂₇ FN ₂ O ₃
chlomerodrinum (¹⁹⁷ Hg) chlomerodrin (¹⁹⁷ Hg)	[3-(chloromercuri- ¹⁹⁷ Hg)-2-methoxypropyl]urea C ₅ H ₁₁ ClHgN ₂ O ₂
cinmetacinum cinmetacin	1-cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid C ₂₁ H ₁₉ NO ₄
clanobutinum clanobutin	4-[<i>p</i> -chloro- <i>N</i> -(<i>p</i> -methoxyphenyl)benzamido]butyric acid C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₄
clobazamum clobazam	7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1 <i>H</i> -1,5-benzodiazepine- 2,4(3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dione C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂
clobenosidum clobenoside	ethyl 5,6-bis- <i>O</i> -(<i>p</i> -chlorobenzyl)-3- <i>O</i> -propyl-D-glucufuranoside C ₂₅ H ₃₂ Cl ₂ O ₆

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ノーベルファーマ株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	1,3-ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソ尿素及びその製剤					
構造式						
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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	市販名：ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg (Gliadel Wafer 7.7 mg Implant) 有効成分：カルムスチン、分量：本剤 1 枚中にカルムスチンとして 7.7 mg					
毒性	単回投与毒性					
	動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	主な所見	
	マウス	静脈内	34～90	雄51、雌63	肝臓で巨大肝細胞あるいは過形成結節、尿細管の退行変性、十二指腸の粘膜変性、脾臓・リンパ節のリンパ球減少、肋骨骨髓の形成不全	
	イヌ	静脈内	0.5～4	4（概略致死量）	流涎、下痢、運動失調、体温上昇、胸腺・扁桃・各種リンパ節でのリンパ球の減少、骨髓の形成不全	
	サル	静脈内	1.67～26.4	26.4（概略致死量）	嘔吐、軟便、胸腺・脾臓・扁桃・各種リンパ節でのリンパ球の減少、骨髓の形成不全	
	反復投与毒性					
	動物	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	概略致死量 (mg/kg/日)
イヌ	静脈内	5日間	0.25～4	0.25	4	
サル	静脈内	5日間	0.83～13.2	0.83	6.6	
副作用	[副作用発現率（臨床検査値異常を含む）] 国内：13/24 例（54.2%）、外国：279/676 例（41.3%）					
	[副作用の種類（臨床検査値異常を含む）] 国内：脳浮腫 6 件、発熱 3 件、リンパ球数減少 3 件、頭痛 2 件など 外国：痙攣 52 件、頭痛 49 件、片麻痺 29 件、脳浮腫 26 件、発熱 24 件など					
会社	ノーベルファーマ株式会社					

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

1.12 添付資料一覧

ノーベルファーマ株式会社

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.1 第3部目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（カルムスチン, ██████████）

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.1 一般情報（カルムスチン, ██████████）				
3.2.S.1-1	██████████ ██████████	3.2.S.1 General Information (██████████, ██████████, December 2005 から抜粋)	社内資料	評価
3.2.S.1.1 名称（カルムスチン, ██████████）				
3.2.S.1.1-1	██████████ ██████████	3.2.S.1.1 Nomenclature (██████████, ██████████, December 2005 から抜粋)	社内資料	評価
3.2.S.1.1-2	/	International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances WHO Drug Information, 4 (3) (1990)	WHO Drug Information	評価
3.2.S.1.1-3	/	登録番号：21-3-B6, 医薬品の一般的名称について 薬食審査発第0830第1号（平成22年8月30日, 厚生労働省医薬食品局審査管理課長）	課長通知	評価
3.2.S.1.2 構造（カルムスチン, ██████████）				
3.2.S.1.2-1	██████████ ██████████	3.2.S.1.2 Structure (██████████, ██████████, December 2005 から抜粋)	社内資料	評価
3.2.S.1.2-2	ノーベルファーマ(株)	医薬品一般的名称届出書（INN収載品目）[21-3-B6]	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.1.3 一般特性 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.1.3-1	██████████ ██████████ ██████████	3.2.S.1.3 General Properties (██████████, ██████████, December 2005 から抜粋)	社内資料	評価
3.2.S.1.3-2	ノーベル ファーマ (株)	カルムスチンの溶解性(追加検討)	社内資料	評価
3.2.S.1.3-3	██████████ ██████████	Elucidation of Structure of ██████████ Reference Standard (██████████, ██████████)	社内資料	評価
3.2.S.2 製造 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.2.1 製造業者 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.2.1-1	ノーベル ファーマ (株)	医薬品外国製造業者認定証 医薬品一般, 認定番号 AG ██████████, ██████████ ██████████ (平成 ██████ 年 ██████ 月 ██████ 日)	社内資料	評価
3.2.S.2.1-2	██████████ ██████████ ██████████	3.2.S.2.1 Manufacturer (██████████, ██████████, May 2008)	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.2.2-1	██████████ ██████████ ██████████	3.2.S.2.2.1.1 Flow Diagram of the Manufacturing Process (██████████, ██████████, May 2008)	社内資料	評価
3.2.S.2.2-2	ノーベル ファーマ(株)	製造方法の流れ図	社内資料	評価
3.2.S.2.2-3	██████████ ██████████ ██████████	Preparation of ██████████ (Document No. : ██████████) から抜粋	社内資料	評価
3.2.S.2.2-4	██████████ ██████████ ██████████	Preparation of ██████████, ██████████ (Document No. : ██████████) から抜粋	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.2.2-5	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	Preparation of ■■■■■, Recrystallization of ■■■■■ (Document No. : ■■■■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.S.2.2-6	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	3.2.S.2.2.3 Reprocessing Procedure (■■■■■, May 2008)	社内資料	評価
3.2.S.2.2-7	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	Preparation of ■■■■■, ■■■■■ OF ■■■■■ (Document No. : ■■■■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.S.2.2-8	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ Final Packaging Using ■■■■■ ■■■■■ (Document No. : ■■■■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.S.2.2-9	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates (■■■■■, ■■■■■, December 2005) 及び 3.2.S.2.4.2 Quality and Controls of Intermediates (■■■■■ ■■■■■, May 2008 から抜粋), Preparation of ■■■■■ (Document No. ■■■■■) から抜粋 ■■■■■の参照スペクトル	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理 (カルムスチン, ■■■■■)				
3.2.S.2.3-1	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	3.2.S.2.3.1.1 Starting materials (■■■■■, May 2008 から抜粋), ■■■■■ から抜粋, ■■■■■ から抜粋, ■■■■■ から抜粋, ■■■■■ から抜粋 ■■■■■の参照スペクトル	社内資料	評価

資料番号	著者	表 題	掲載誌・ その他	評価/ 参考の別
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.2.2-9 参照				
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.2.5-1	██████████ ██████████ ████	VALIDATION REPORT (Production of ██████, Document No. : ██████)	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2	██████████ ██████████ ████	VALIDATION REPORT (Production of ██████, Document No. : ██████)	社内資料	評価
3.2.S.2.5-3	██████████ ██████████ ████	VALIDATION REPORT (Production of ██████, Document No. : ██████)	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4	██████████ ██████████ ████	Regarding temperature control of step █ (Production of ██████) and Step █ (Production of ██████)	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.2.6-1	██████████ ██████████ ████	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation (██████, ██████████, December 2005 から抜粋)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.3 特性 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.3.1-1	██████████ ██████████ ██████████	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics (██████████, ██████████, December 2005 から抜粋)	社内資料	評価
3.2.S.3.1-2	██████████	3.1.1 PHYSICAL AND CHEMICAL CHARACTERISTICS AND STABILITY (██████████)	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.3.2-1	██████████ ██████████ ██████████	3.2.S.3.2 Impurities (██████████, ██████████, December 2005) 3.2.S.3.2 Impurities (██████████, May 2008)	社内資料	評価
3.2.S.3.2-2	██████████	Impurity Profile (3.1.5 SPECIFICATIONS AND ANALYTICAL METHODS FOR THE DRUG SUBSTANCE, ██████████ December 22, 2010 ██████████ ██████████)	社内資料	参考
3.2.S.3.2-3	██████████	Protocol for the Forced Degradation Study of ██████████ (██████████) (██████████ ██████████ の ██████████ の ██████████ から抜粋)	社内資料	評価
3.2.S.3.2-4	██████████ ██████████ ██████████	MSDS of ██████████	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.2.4 原薬の管理 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.2.4.1 規格及び試験方法 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.2.4.1-1	██████████ ██████████ ██████████	3.2.2.4.1 Specifications (██████████, ██████████, December 2005)	社内資料	評価
3.2.2.4.1-2	██████████ ██████████ ██████████	規格及び試験方法の SOP (██████████)	社内資料	評価
3.2.2.4.1-3	██████████	規格及び試験方法の SOP (Specification, ██████████, ██████████)	社内資料	評価
3.2.2.4.2 試験方法 (分析方法) (カルムスチン, ██████████)				
3.2.2.4.2-1	ノーベルファーマ(株)	試験方法 (分析方法) (██████████, ██████████)	社内資料	評価
3.2.2.4.2-2	██████████ ██████████ ██████████	3.2.2.4.2 Analytical Procedures (██████████, ██████████, December 2005)	社内資料	評価
3.2.2.4.2-3	██████████ ██████████ ██████████	DETERMINATION OF WATER CONTENT BY KARL FISCHER ANALYSIS, SOP 番号 : ██████████	社内資料	評価
3.2.2.4.2-4	ノーベルファーマ(株)	██████████ 滴定用試薬 (██████████ のパンフレット「カールフィッシャー水分測定用試薬」より抜粋) 化学物質安全データシート : ██████████ (██████████)	社内資料	参考
3.2.2.4.2-5	ノーベルファーマ(株)	日本薬局方への対応 (██████████ ██████████ が、製薬会社向けに配布している製品説明資料より抜粋)	社内資料	参考

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（カルムスチン、██████████）				
3.2.S.4.3-1	██████████ ██████████ ██████████	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (██████████, ██████████, December 2005 から抜粋)	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	ノーベルファーマ(株)	3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（カルムスチン、██████████）	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	██████████ ██████████	NPC-08 原薬の類縁物質 (██████████) 及び定量法の分析法バリデーション（試験番号：██████████）	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	██████████ ██████████	NPC-08 原薬の類縁物質（アセトアルデヒド及び2-クロロエタノール）の分析法バリデーション（試験番号：██████████）	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析（カルムスチン、██████████）				
3.2.S.4.4-1	██████████ ██████████ ██████████	3.2.S.4.4 Batch Analysis (██████████, ██████████, December 2005 から抜粋)	社内資料	評価
3.2.S.4.4-2	ノーベルファーマ(株)	US Clinical Used lot (██████████より入手資料)	社内資料	評価
3.2.S.4.4-3	ノーベルファーマ(株)	Japan Used lot (██████████より██████████の██████████を入手)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.4.5-1	ノーベルファーマ(株)	規格及び試験方法の妥当性 (カルムスチン, ██████████)	社内資料	評価
3.2.S.4.5-2	██████████	Determination of the ██████████ of ██████████ (██████████ (██████████))	社内資料	評価
3.2.S.4.5-3	██████████ ██████████	カルムスチンの██████████が██████████か██████████かの液体クロマトグラフィーによる確認 (試験番号: ██████████)	社内資料	評価
3.2.S.4.5-4	██████████ ██████████	NPC-08 原薬/カルムスチンの██████████ (試験番号: ██████████)	社内資料	評価
3.2.S.4.5-5	██████████ ██████████	カルムスチンの██████████測定 (試験番号: ██████████)	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.5-1	██████████ ██████████ ██████████	3.2.S.5 REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS (██████████, ██████████, ██████████)	社内資料	評価
3.2.S.5-2	██████████ ██████████ ██████████	██████████及び██████████の██████████	社内資料	評価
3.2.S.5-3	██████████ ██████████ ██████████	Qualification Report for ██████████ Reference Material (██████████, Effective Date: ██████████ 20██████████)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.5-4	■■■■■ ■■■■■ ■■	Characterization of ■■■■ Reference Material (■■■■■, Effective Date: ■■■■ 20■■)	社内資料	評価
3.2.S.5-5	■■■■■ ■■■■■ ■■	Qualification Report for ■■■■ Reference Material (■■■■■, Effective Date: ■■■■ 20■■)	社内資料	評価
3.2.S.5-6	■■■■■ ■■■■■ ■■	Determination of ■■■■ and ■■■■ ■■■■ by HPLC (■■■■■, Effective Date: ■■■■ 20■■)	社内資料	評価
3.2.S.5-7	■■■■■ ■■■■■ ■■	FTIR ANALYSIS OF ■■■■ (■■■■■, Effective Date: ■■■■ 20■■)	社内資料	評価
3.2.S.5-8	■■■■■ ■■■■■ ■■	Determination of ■■■■ in ■■■■ (■■■■■, Effective Date: 25 ■■■■ 20■■)	社内資料	評価
3.2.S.5-9	■■■■■ ■■■■■ ■■	GENERAL METHOD FOR ■■■■ ■■■■ (■■) (■■■■■, Effective Date: ■■■■ 20■■)	社内資料	評価
3.2.S.5-10	■■■■■ ■■■■■ ■■	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (■■■■■, Effective Date: ■■■■ 20■■), NMR 生データ (Lot No. ■■■■, ■■■■ 20■■)	社内資料	評価
3.2.S.5-11	ノーベルフ アーマ(株)	3.2.S.5 標準品又は標準物質	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系 (カルムスチン, ■■■■)				
3.2.S.6-1	■■■■■ ■■■■■ ■■	3.2.S.6 Container Closure System (■■■■■, ■■■■, December 2005 及び ■■■■, May 2008)	社内資料	評価
3.2.S.6-2	ノーベルフ アーマ(株)	容器及び施栓系 (■■■■■, ■■■■ ■■■■)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.7 安定性 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論 (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.7.1-1	ノーベルフ アーマ(株)	安定性のまとめ及び結論 (カルムスチン, ██████████)	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (カルムスチン, Ampac Fine Chemicals LLC)				
3.2.S.7.2-1	ノーベルフ アーマ(株)	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (カルムスチン, ██████████ ██████)	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ (カルムスチン, ██████████)				
3.2.S.7.3-1	ノーベルフ アーマ(株)	安定性データ (カルムスチン, ██████████ ██████████)	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	██████████ ██████████ ██████	3.2.S.7 Stability (██████████, ██████████, December 2005)	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	██████████ ██████████ ██████	Annual Report, ██████████ ██████████ 2007 (██████████)	社内資料	評価
3.2.S.7.3-4	██████████ ██████████ ██████	Annual ██████████ ██████████ 2008 (██████████)	社内資料	評価
3.2.S.7.3-5	██████████	3.1.6 Stability (██████████ December 22, 2010)	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.1-1	■■■■■	3.2.P.1 DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT (GLIADL, IMPLANT) (■■■■■)	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.2-1	■■■■■	3.2.P.2.2.1 Formulation Development ■■■■■ (■■■■■ 20■■/■■)	社内資料	評価
3.2.P.2.1 製剤成分（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.1-1 参照				
3.2.P.2.1.1 原薬（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.1-1 参照				
3.2.P.2.1.2 添加剤（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.1-1 参照				
3.2.P.2.2 製剤（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.2.2.1 製剤設計（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.2.2-1	■■■■■	3.2.P.2.1.1.1 Drug Substance (■■■■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.2-2	■■■■■	Choice of ■■■■■ (■■■■■, ■■■■■) Excipients から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.2-3	■■■■■	Concentration of Active Component (■■■■■, ■■■■■) Formulation Development から抜粋	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.2.2.2 過量仕込み (ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤)				
3.2.P.2.3-7 参照				
3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質 (ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤)				
3.2.P.2.2-4	■■■■■	3.2.P.2.3.3 Mechanism of Degradation (■■■■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯 (ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤)				
3.2.P.2.3-1	■■■■■	3.2.P.2.3.2 ■■■■■ Method and Dissolution Method (■■■■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.3-2	■■■■■	3.2.P.2.3.4 Choice of <i>In Vitro</i> Release Method (■■■■■ 2010/12) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.3-3	■■■■■	3.2.P.2.3.5.4 ■■■■■ and Physical Characteristics (■■■■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.3-4	■■■■■	3.2.P.2.3.5.5 ■■■■■ (■■■■■) and ■■■■■ (■■■■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.3-5	■■■■■	3.2.P.2.3.6 Choice of Terminal Sterilization (■■■■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.3-6	■■■■■	Rationale for the gamma irradiation ■■■ kGy ■■■■■ (社内文書, 20■■年■■月■■日のメモ) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.3-7	■■■■■	Change Control (■■■■■, ■■■■■) から抜粋	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.2.3-8	■■■■■	Exposure of GLIADEL® Wafers to a ■■■ kGy Radiation Dose (■■■■■, ■■■■■ ■■, 19■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.3-9	■■■■■	3.2.P.2.3.7 Residual Solvents (■■■■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.3-10	■■■■■	Performance Qualification(Protocol No. ■■■■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.3-11	■■■■■	3.2.A.28 ■■■■■ of Gliadel Packaging (GLIADEL, IMPLANT) (■■■■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.3-12	■■■■■	■■■■■ / ■■■■■ Test rationale (■■■■■ ■■■■■, ■■■■, 19■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.3-13	■■■■■	Replacement of the current ■■■■■ ■■■■■ (■■■■■, GLIADEL® Wafer (polifeprosan20 with carmustine implant) Chemistry, Manufacturing, Controls Supplement ■■■■■ ■■■■■, ■■■■■ ■■, 20■■) から抜粋	社内資料	評価
3.2.P.2.3-14	■■■■■	3.2.P.2.4 CONTAINER AND CLOSURE SYSTEM (GLIADEL, IMPLANT) (■■■■■ ■■■■■) から抜粋	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・ その他	評価/ 参考の別
3.2.P.4 添加剤の管理（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.4-1	ノーベルファ ーマ(株)	添加剤の管理（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）	社内資料	評価
3.2.P.4.1 規格及び試験方法（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
該当なし				
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
該当なし				
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
該当なし				
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
該当なし				
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
該当なし				
3.2.P.4.6 新規添加剤（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.4-1 参照				

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.5 製剤の管理（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.5.1-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.P.5.1 規格及び試験方法（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）	社内資料	評価
3.2.P.5.1-2	██████████	Specification Release (██████████), Specification Shelf life (██████████) Specification Shelf life (██████████, Jun 20 2011 改訂版)	社内資料	評価
3.2.P.5.1-3	██████████	Specification ██████████ Release (██████████), Specification ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.5.2-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法） （ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	██████████	Visual Assessment of the Color and Appearance of GLIADEL wafers (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.2-3	██████████ ██████████	Polifeprosan 20 (NPC-08 の添加剤) の ██████████ (██████████) 測定(試験番号： ██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.2-4	██████████	Infrared (IR) Spectroscopic Identification of GLIADEL® Wafers (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.2-5	██████████	Assessment of the Solubility of GLIADEL® wafers in ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.2-6	██████████	Determination of the Melting Range of ██████████, ██████████ (██████████)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.5.2-7	██████████	Determination of the Purity (Area %) of ██████████ by ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）			
3.2.P.5.3-1	ノーベルファーマ(株)	分析法バリデーションの再解析	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	██████████	Determination of the ██████████ ██████████ of GLIADEL® wafers by ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	██████████	Determination of ██████████ in GLIADEL® wafers by ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	██████████	Determination of ██████████ in GLIADEL® wafers by ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	██████████	Determination of ██████████ in GLIADEL® wafers by ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	██████████	Determination of ██████████ in GLIADEL® wafers by ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.3-7	██████████	██████████ Release Testing of GLIADEL® Wafers Using a ██████████ System (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.3-8	██████████	██████████ Test (LAL) for GLIADEL® wafers (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.3-9	██████████	██████████ by ██████████ for GLIADEL® wafers (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.3-10	██████████ ██████████ ██████████	NPC-08 製剤の無菌試験の適合性試験（試験番号：██████████）	社内資料	評価
3.2.P.5.3-11	██████████	Determination of ██████████ in GLIADEL® wafers by ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.3-12	██████████ ██████████	██████████の██████████及び██████████の██████████の██████████ (試験番号：██████████)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.5.3-13	ノーベルファーマ(株) ■■■■■ ■■■■■	■■■■■の室内再現精度	社内資料	評価
3.2.P.5.3-14	ノーベルファーマ(株) ■■■■■ ■■■■■	類縁物質1(1,3-ビス(2-クロロエチル)尿素)の室内再現精度	社内資料	評価
3.2.P.5.3-15	ノーベルファーマ(株) ■■■■■ ■■■■■	類縁物質2(アセトアルデヒド, 2-クロロエタノール及び2-クロロエチルイソシアナート)の室内再現精度	社内資料	評価
3.2.P.5.3-16	ノーベルファーマ(株) ■■■■■ ■■■■■	類縁物質3(2-クロロエチルアミン)の室内再現精度	社内資料	評価
3.2.P.5.3-17	ノーベルファーマ(株) ■■■■■ ■■■■■	■■■■■の室内再現精度	社内資料	評価
3.2.P.5.3-18	ノーベルファーマ(株) ■■■■■ ■■■■■	定量法の室内再現精度	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.5.4 ロット分析（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.5.4-1	■■■■■	3.2.P.5.4 Batch ■■■■■ ■■■■■)	社内資料	評価
3.2.P.5.4-2	ノーベルファーマ(株)	海外臨床試験に使用したロットの分析結果：ロット一覧（■■■■■から抜粋），Summary of Analytical Results (製造番号：■■■■■，■■■■■，■■■■■)	社内資料	評価
3.2.P.5.4-3	■■■■■	本邦にて使用したロットの分析結果 (■■■■■発行の試験成績書：■■■■■，■■■■■，■■■■■，■■■■■)	社内資料	評価
3.2.P.5.4-4	■■■■■ ■■■■■	NPC-08 治験薬の品質試験（試験番号：■■■■■）	社内資料	評価
3.2.P.5.4-5	■■■■■ ■■■■■	NPC-08 治験薬（製造番号：■■■■■）の品質試験（試験番号：■■■■■）	社内資料	評価
3.2.P.5.4-6	■■■■■	3.2.P.5.4 Batch Analyses (■■■■■ ■■■■■ 変更に伴う改訂版)	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）				
3.2.P.5.5-1	ノーベルファーマ(株)	不純物の特性（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）	社内資料	評価
3.2.P.5.5-2	■■■■■	3.2.P.5.5 characterisation impurities (■■■■■)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.5.6		規格及び試験方法の妥当性（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）		
3.2.P.5.6-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）	社内資料	評価
3.2.P.5.6-2	██████████	3.2.P.5.6 Justification of Specifications (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.6-3	██████████	3.2.6 SPECIFICATIONS AND ANALYTICAL METHODS FOR THE DRUG PRODUCT (██████████ 2010 December 22, 2010)	社内資料	評価
3.2.P.5.6-4	██████████ ██████████	NPC-08 製剤の申請用実測値取得（その 1）（試験番号：██████████）	社内資料	評価
3.2.P.5.6-5	██████████ ██████████	NPC-08 製剤の確認試験（定量法の保持時間による）（試験番号：██████████）	社内資料	評価
3.2.P.5.6-6	██████████ ██████████	NPC-08 製剤の申請用実測値取得〔質量平均分子量及び類縁物質（██████）〕（試験番号：██████████）	社内資料	評価
3.2.P.5.6-7	██████████	The Effect of GLIADEL® Wafer ██████████ on its Performance Effect of ██████████ on GLIADEL® Wafer Performance (██████████) (██████████ 2010 December 22, 2010, Appendix 16)	社内資料	評価
3.2.P.5.6-8	██████████ ██████████	NPC-08 製剤の類縁物質（アセトアルデヒド、2-クロロエタノール及び 2-クロロエチルイソシアナート）のガスクロマトグラフィーによる測定／申請用実測値取得（試験番号：██████████）	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.5.6-9	██████████ ██████████	NPC-08 製剤の類縁物質（2-クロロエチルアミン）の申請用実測値取得（試験番号：██████████）	社内資料	評価
3.2.P.5.6-10	██████████ ██████████	NPC-08 製剤の純度試験（██████████）／申請用実測値取得（試験番号：██████████）	社内資料	評価
3.2.P.5.6-11	██████████ ██████████	NPC-08 製剤のエンドトキシン及び無菌／申請用実測値取得（試験番号：██████████）	社内資料	評価
3.2.P.5.6-12	██████████ ██████████	NPC-08 製剤の溶出性／申請用実測値取得（試験番号：██████████）	社内資料	評価
3.2.P.5.6-13	██████████	Final Physical Inspection of Gliadel Wafer（██████████）	社内資料	評価
3.2.P.5.6-14	██████████	Determination of the ██████████ of GLIADEL® Wafers（██████████）	社内資料	評価
3.2.P.5.6-15	██████████ ██████████	NPC-08 製剤の██████████及び██████████／申請用実測値取得（試験番号：██████████）	社内資料	評価
3.2.P.5.6-16	██████████	Determination of ██████████ by USP<██████████>, ██████████（██████████）	社内資料	評価
3.2.P.5.6-17	██████████	Test Method ██████████, ██████████ Assessment of ██████████ ██████████ in Gliadel(R) Wafers. Summary of ██████████ and Statistical Analysis(██████████ 2010 December 22, 2010, ██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.6-18	██████████ ██████████	NPC-08 製剤の██████████（██████████）の測定（試験番号：██████████）	社内資料	評価
3.2.P.5.6-19	██████████	██████████ (Lot:██████████, ██████████, ██████████, ██████████)の██████████の測定結果(製造記録より抜粋)	社内資料	評価
3.2.P.5.6-20	██████████	Test report of Bioburden (██████████, ██████████, ██████████) ██████████ Dosimetry Record (██████████, ██████████, ██████████)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.5.6-21	██████████	Quarterly Dose Audit of GLIADEL wafers (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.5.6-22	██████████	██ (██████████, 米国承認 ██████ FDA への ██████ 資料)	社内資料	評価
3.2.P.5.6-23	██████████ ██████████	製剤の ██████ の試験	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質 (ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤)				
3.2.P.6-1	██████████	██████████ Reference Standard Qualification Reports for ██████ and ██████ (██████████ 2010 December 22, 2010)	社内資料	評価
3.2.P.6-2	██████████	██████████ of the ██████ and ██████████ of ██████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.6-3	██████████	Infrared (IR) Spectroscopic Identification of ████████████████████ ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.6-4	██████████	Determination of ██████████ in ██████████ ██████████ by ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.6-5	██████████	Determination of ████████████████████ (██████████) in ████████████████████ by ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.6-6	██████████	Determination of ██████████ and ██████████ in ██████████ ██████████ by ██████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.P.6-7	██████████	Determination of ██████████ of ██████████ ██████████ by ██████████ ██████████ (██████████) (██████████)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.6-8		Determination of the [redacted] of [redacted] ([redacted]) by [redacted] ([redacted]) ([redacted])	社内資料	評価
3.2.P.6-9		Infrared (IR) Spectroscopic Identification of [redacted] ([redacted])	社内資料	評価
3.2.P.6-10		Determination of the [redacted] of [redacted] ([redacted]) by [redacted] ([redacted]) ([redacted])	社内資料	参考
3.2.P.6-11		[redacted] Determination ([redacted] 2010 December 22, 2010 Appendix 8)	社内資料	参考
3.2.P.6-12		Requalification of [redacted], [redacted] Lot No. [redacted] as a [redacted]	社内資料	評価
3.2.P.6-13		Requalification of [redacted] ([redacted]), [redacted] Lot No. [redacted] as a [redacted]	社内資料	評価
3.2.P.6-14		Determination of the [redacted] of [redacted] [redacted] by [redacted] ([redacted])	社内資料	参考
3.2.P.6-15	ノーベルファーマ(株)	3.2.P.6 標準品又は標準物質 (ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.7		容器及び施栓系（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）		
3.2.P.7-1	██████████	3.2.7 CONTAINER-CLOSURE ██████████ ██████████ 20██████████, 20██████████ から抜粋)	社内資料	評価
3.2.P.7-2	██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ 20██████████ r ██████████, 20██████████ Appendix3 Specification から抜粋)	社内資料	評価
3.2.P.7-3	██████████	3.2.P.7 Container Closure System (██████████ ██████████ から抜粋)	社内資料	評価
3.2.P.7-4	██████████	CONTAINER CLOSURE SYSTEM (██████████ ██████████ のための承認申請資料から抜粋)	社内資料	評価
3.2.P.7-5	ノーベルフ ァーマ(株)	単位換算表	社内資料	評価
3.2.P.7-6	██████████	3.2.P.7 Container Closure System (██████████ ██████████ から抜粋) ██████████ の ██████████ (██████████) ███████████ の仕様 書 (Technical Data Sheet)	社内資料	評価
	ノーベルフ ァーマ(株)	内袋 (██████████ : ██████████) の材質仕様 の単位換算表	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.8		安定性（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）		
3.2.P.8.1		安定性のまとめ及び結論（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）		
3.2.P.8.1-1	ノーベルファーマ(株)	安定性のまとめ及び結論（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）	社内資料	評価
3.2.P.8.2		承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）		
3.2.P.8.2-1	ノーベルファーマ(株)	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）	社内資料	評価
3.2.P.8.3		安定性データ（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤）		
3.2.P.8.3-1	████████	3.2.8 STABILITY (████████ 20██ から抜粋)	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	████████	2.3.P.1~2.3.P.3 STABILITY for ██████████ (████████ のための承認申請資料から抜粋)	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	████████	3.2.8.3 STABILITY DATA (Freeze Thaw stability Study:使用時の安定性試験結果)	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	████████	Final Report for the stability of Gliadel wafers when subjected to thermal cycling between -80°C and -20°C (████████/████████, ██████████ から入手)	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	████████	STABILITY STUDY ██████████, ██████████, ██████████, ███ months, ███/██████) (██████ (████████) の長期保存試験, ███ M)	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.A.1 製造施設及び設備（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, ██████████）				
該当なし				
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg, 徐放性製剤 ██████████）				
該当なし				
3.2.A.3 添加剤				
3.2.A.3.1 一般情報（ポリフェプロサン 20, ██████████）				
3.2.A.3.1-1	██████████	MSDS (██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.1.1 名称（ポリフェプロサン 20, ██████████）				
3.2.A.3.1.1-1	██████████	3.2.P.4.6.1 Polifeprosan20 (██████████ ██████████ 2006/06 3.2.P.4.6 Novel Excipients)	社内資料	評価
3.2.A.3.1.1-2	/	Proposed International Nonproprietary Names : List 65 WHO Drug Information, Vol.5, No.2, 1991 Recommended International Nonproprietary Names : List 32 WHO Drug Information, Vol.6, No.3, 1992	WHO Drug Information	参考
3.2.A.3.1.2 構造（ポリフェプロサン 20, ██████████）				
3.2.A.3.1.2-1	ノーベルフ ァーマ(株)	3.2.A.3.1.2 構造（ポリフェプロサ ン 20, ██████████）	社内資料	評価
3.2.A.3.1.3 一般特性（ポリフェプロサン 20, ██████████）				
3.2.A.3.1.3-1	██████████ ██████████	ポリフェプロサン 20 の溶解性	社内資料	評価
3.2.A.3.2 製造（ポリフェプロサン 20, ██████████）				
3.2.A.3.2.1 製造業者（ポリフェプロサン 20, ██████████）				

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.3.1-1 参照				
3.2.A.3.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.2.2-1	ノーベルファーマ(株)	製造方法の流れ図	社内資料	評価
3.2.A.3.2.2-2	██████████	GLIADEL ██████████ 2010 December 22, 2010 ██████████ ██████████ から抜粋, PRODUCTION BATCH RECORD (██████████, ██████████, ██████████, ██████████), ██████████, ██████████, ██████████	社内資料	評価
3.2.A.3.2.2-3	██████████	Determination of the ██████████ of ██████████ (██████████) and ██████████ (██████████) ██████████	社内資料	評価
3.2.A.3.2.2-4	██████████	Determination of the ██████████ of ██████████ (██████████) of ██████████ and ██████████ ██████████ by ██████████	社内資料	評価
3.2.A.3.2.3 原材料の管理 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.2.3-1	██████████	3.2.P.4.6.1.4 Quality Control during Manufacture (██████████) から抜粋 ██████████ ██████████ ██████████	社内資料	評価
3.2.A.3.2.3-2	██████████	Infrared (IR) Spectroscopic Identification of ██████████ and ██████████ (██████████) (██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.2.3-3	██████████	Determination of the Melting Range of ██████████, ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.2.3-4	██████████	Determination of the ██████████ (Area %) of ██████████ by ██████████ ██████████ (██████████)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.A.3.2.3-5	██████████	Determination of the ██████████ (Area %) of ██████████ (██████████) and ██████████ (██████████) by ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.2.3-6	██████████	Infrared (IR) Spectroscopic Identification of ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.2.3-7	██████████	Infrared (IR) Spectroscopic Identification of ██████████ and ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.2.3-8	██████████	Determination of ██████████ in ██████████, ██████████ and ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.2.3-9	██████████	Infrared (IR) Spectroscopic Identification of ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.2.2-2 参照				
3.2.A.3.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.2.3-8	██████████	Determination of ██████████ in ██████████, ██████████ and ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.2.5-1	██████████	PRODUCTION BATCH RECORD of Preparation of ██████████ (CPP:SA, 20:80) ██████████, Lot No. ██████████, ██████████, ██████████ から抜粋 (██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.2.5-2	██████████	Revalidation Protocol for the GLIADEL wafer Product Validation (Validation Protocol Number ██████████ から抜粋)	社内資料	評価
3.2.A.3.2.6 製造工程の開発の経緯 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.2.6-1	██████████	Summary of the preparation (██████████, ██████████, 3.2.P.4.6.1.3 Manufacture より抜粋)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.A.3.3 特性 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.3.1 構造その他の特性の解明 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.3.1-1	ノーベルファーマ(株)	構造その他の特性の解明 (ポリフェプロサン 20, ██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.3.2 不純物 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.3.2-1	ノーベルファーマ(株)	不純物 (ポリフェプロサン 20, ██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.4 新添加物の管理 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.4.1 規格及び試験方法 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.4.1-1	██████████	SPECIFICATION: Precipitated Polycarboxyphenoxy Propane: Sebacic Acid, P(CPP:SA, 20:80) Copolymer (██████████, ██████████, ██████████) Date : 2006/06/21	社内資料	評価
3.2.A.3.4.2 試験方法 (分析方法) (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.4.2-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.A.3.4.2 試験方法 (分析方法) (ポリフェプロサン 20, ██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.4.2-2	██████████	██████████ (██████████) ██████████ of Sebacic Acid (SA) Prepolymer, Carboxyphenoxy Propane (CPP) Prepolymer and CPP:SA Copolymer Materials (██████████ (██████████))	社内資料	評価
3.2.A.3.4.2-3	██████████	Assessment of the ██████████ of Prepolymers and Copolymers in ██████████ (██████████)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.A.3.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ポリフェプロサン 20, ██████████）				
3.2.A.3.4.3-1	██████████	Determination of the ██████████ ██████████ of CPP:SA Copolymer Materials by ████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.4.3-2	██████████	Determination of the Composition of CPP:SA Copolymer Materials by █████ █████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.4.3-3	██████████	Intermediate Precision of Molecular Weight	社内資 料	評価
3.2.A.3.4.3-4	██████████	Intermediate Precision of █████	社内資 料	評価
3.2.A.3.4.4 ロット分析（ポリフェプロサン 20, ██████████）				
3.2.A.3.4.4-1	██████████	3.2.P.4.7 Certification of analysis of excipients (██████████ から抜粋, Lot No. : ████████, ██████████, ██████████)	社内資 料	評価
3.2.A.3.4.4-2	ノーベルファーマ(株)	Used in Clinical Study (製剤の Lot No. : ██████████, ████████, ██████████ に用いたポリフェプロサン 20 の品質試験結果)	社内資 料	評価
3.2.A.3.4.4-3	ノーベルファーマ(株)	Used in Japan (毒性試験 : ██████████, 治験薬 : ██████████, 治験薬及び実測 値 : ██████████, 実測値 : ██████████, ██████████) ██████████ の品質 試験結果	社内資 料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.A.3.4.5 規格及び試験方法の妥当性 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.4.5-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.A.3.4.5 規格及び試験方法の妥当性 (ポリフェプロサン 20, ██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.4.5-2	██████████	Response Document ██████████ ██████████, ██████████ ██████████, ██████████, May 1999. ██████████ (██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.4.5-3	██████████	██████████ specification on ██████████ and precipitated copolymer (November 8, 1994) ██████████ Upper Limit for Precipitated Copolymer (January 5, 1995)	社内資料	評価
3.2.A.3.4.5-4	██████████	% Monomer: Document Creation/Change Request No. ██████████, dated December 6, 1995	社内資料	評価
3.2.A.3.4.5-5	██████████ ██████████	製剤の██████████ ██████████ 及び ██████████ (██████████) の分析法バリデーション(試験番号: ██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.4.5-6	██████████ ██████████	製剤の██████████ ██████████ 及び ██████████ (██████████) の実測値(試験番号: ██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.5 標準品又は標準物質 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
該当なし				
3.2.A.3.6 容器及び施栓系 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.6-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.A.3.6 容器及び施栓系 (ポリフェプロサン 20, ██████████)	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.A.3.7 安定性 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.7.1 安定性のまとめ及び結論 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.7.1-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.A.3.7.1 安定性のまとめ及び結論 (ポリフェプロサン ██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.7.2-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.A.3.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (ポリフェプロサン 20, ██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.7.3 安定性データ (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.7.3-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.A.3.7.3 安定性データ (ポリフェプロサン 20, ██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.7.3-2	ノーベルファーマ(株)	3.2.P.4.6.1.5 Stability of Polifeprosan 20 (ポリフェプロサン 20, ██████████)	社内資料	評価
3.2.A.3.7.3-3	██████████	Response Document ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, May 1999. ██████████ (██████████) Stability of precipitated p(CPP:SA, 20:80) Copolymer at ██████████°C, Technical Report No. ██████████	社内資料	評価
3.2.A.3.8 安全性に関する考察 (ポリフェプロサン 20, ██████████)				
3.2.A.3.8-1	ノーベルファーマ(株)	ポリフェプロサン 20 の安全性に関する考察 (ポリフェプロサン 20, ██████████)	社内資料	評価
3.2.R 各極の要求資料				
該当なし				

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.3 参考文献

資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No.
3.3-1	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare	CARMUSTINE, European Pharmacopoeia 7.0	EP7.0	2.3.S
3.3-2	The United States Pharmacopeial Convention, Inc	CARMUSTINE, USP34 (Official from May 1, 2011)	USP34	2.3.S
3.3-3	The United States Pharmacopeial Convention, Inc	Carmustine for Injection, USP34 (Official from May 1, 2011)	USP34	2.3.S
3.3-4		CARMUSTINE, Merck Index 14	Merck Index 14	2.3.S
3.3-5	The United States Pharmacopeial Convention, Inc	<197> SPECTROPHOTOMETRIC IDENTIFICATION TESTS	USP34	2.3.S
3.3-6	J. A Tamada and R. S. Langer	MECHANISM OF THE EROSION OF POLYANHYDRIDE DRUG DELIVERY SYSTEMS	Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 17, pp. 156-157 (1990)	2.3.P.2.2.1 2.3.A.3.3
3.3-7	J. A Tamada and R. Langer	Erosion kinetics of hydrolytically degradable polymers	Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 90, pp. 552-556, 1993	2.3.P.2.2.1 2.3.A.3.3
3.3-8	W. Dang, T. Daviau and H. Brem	Morphological Characterization of Polyanhydride Biodegradable Implant GLIADEL® During <i>in Vitro</i> and <i>in Vivo</i> Erosion Using Scanning Electron Microscopy	Pharmaceutical Research, vol. 13, No. 5, pp. 683-691, 1996	2.3.P.2.2.3

資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
3.3-9	W. Dang, T. Daviau, P. Ying, Y. Zhao, D. Nowotnik, C. S. Clow, B. Tyler, H. Brem	Effects of GLIADEL® wafer initial molecular weight on the erosion of wafer and release of BCNU	Journal of Controlled Release, 42, pp. 83-92, 1997	2.3.P.2.2.3
3.3-10	R. Gary Hollenbeck, Nancy A. Baros	Procedure for the in vitro Determination of Carmustine (BCNU) Release from BIODEL™ Wafers Containing BCNU.	Journal of Controlled Release, 42, pp. 83-92, 1996	2.3.P.2.3.2
3.3-11	International Organization for Standardization	Sterilization of health care products - Requirements for validation and routine control - Radiation sterilization	IS011137	2.3.P.2.3.5
3.3-12		Polifeprosan, Merck Index 14	Merck Index 14	2.3.A.3.1.3
3.3-13	E. Ron, E. Mathiowitz, G. Mathiowitz, A. Domb and R. Langer	NMR characterization of erodible copolymers	Macromolecules, Vol. 24, No 9, pp. 2278-2282, 1991.	2.3.A.3
3.3-14	The United States Pharmacopeial Convention, Inc	<761> NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE	USP34	2.3.A.3
3.3-15	The United States Pharmacopeial Convention, Inc	<921> Water Determination METHOD I	USP34	2.3.S.4.2
3.3-16	小松裕明, 吉井公 彦, 岡田敏史	熱分析法の医薬品の品質評 価試験への応用 (レギュラト リーサイエンス討論会) 日本薬局方外医薬品規格「ト リアゾラム標準品」	Bull. Natl. Inst. Health Sci., 114, 147-149 (1996)	2.3.P.6

第4部 非臨床試験報告書

4.1 第4部目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	添付資料
4.2.1.1-1 参	Iwata K., et al. In vitro Effects of ACNU, BCNU, CDDP, and bleomycin on human glioma cells. Neurol Med Chir (Tokyo) 1988; 28: 965-969
4.2.1.1-2	ヒト神経膠芽腫細胞株(U-87MG)の頭蓋内移植モデルに対するカルムスチンの抗腫瘍効果 [REDACTED], 20[REDACTED], ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.1.1-3 参	Nomura K., et al. Post-treatment kinetics of BCNU in a 9L rat brain tumor model. Neurol Med Chir (Tokyo) 1981; 21: 19-25
4.2.1.1-4 参	Barker M., et al. BCNU and X-ray therapy of intracerebral 9L rat tumors. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1979; 5: 1581-1583
4.2.1.1-5 参	Tel E., et al. Effect of surgery on BCNU chemotherapy in a rat brain tumor model. J Neurosurg 1980; 52:529-532
4.2.1.1-6 参	Grossman S.A., et al. The intracerebral distribution of BCNU delivered by surgically implanted biodegradable polymers. J Neurosurg 1992; 76: 640-647
4.2.1.1-7 参	Buahin K.G., et al. Interstitial chemotherapy of experimental brain tumors: comparison of intratumoral injection versus polymeric controlled release. J Neuro-Oncol 1995; 26: 103-110
4.2.1.1-8 参	Ewend M.G., et al. Local Delivery of chemotherapy and concurrent external beam radiotherapy prolongs survival in metastatic brain tumor models. Cancer Res 1996; 56: 5217-5223
4.2.1.1-9 参	Chabner B.A. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 11 th ed. 2006 :1324
4.2.1.1-10 参	Tashima M., et al. Effect of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea on newly synthesized DNA in L-1210 cells. Biochem Pharmacol 1979; 28: 511-517
4.2.1.1-11 参	Bodell W. J., et al. Reduced level of DNA cross-links and sister chromatid exchanges in 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea-resistant rat brain tumor cells. Cancer Res 1984; 44: 3763-3767
4.2.1.1-12 参	Minnick D. T., et al. Specificity of bischloroethylnitrosourea-induced mutation in a chinese hamster ovary cell line transformed to express human O ⁶ -alkylguanine-DNA alkyltransferase. Cancer Res 1993; 53: 997-1003
4.2.1.1-13 参	Rhines L. D., et al. O ⁶ -benzylguanine potentiates the antitumor effect of locally delivered Carmustine against an intracranial rat glioma. Cancer Res 2000; 60: 6307-6310
4.2.1.1-14 参	Liu L., et al. Mismatch repair mutations override alkyltransferase in conferring resistance to temozolomide but not to 1,3-bis(2-chloroethyl)nitrosourea. Cancer Res 1996; 56: 5375-5379

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	添付資料
4.2.1.2-1 参	Tamargo R.J., et al. Brain biocompatibility of a biodegradable, controlled-release polymer in rats. J Biomed Mater Res 1989; 23: 253-266

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	添付資料
4.2.1.3-1	カルムスチン (BCNU) の安全性薬理試験：ラットの一般症状および行動に及ぼす作用 [REDACTED], 20[REDACTED], ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.1.3-2	カルムスチン (BCNU) の安全性薬理試験：無麻酔・無拘束イヌの呼吸系および心血管系に及ぼす作用 [REDACTED], 20[REDACTED], ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.1.3-3	カルムスチン (BCNU) の安全性薬理試験：hERG 電流に及ぼす作用 [REDACTED], 20[REDACTED], ノーベルファーマ社 社内資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験（該当なし）

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書（該当なし）

4.2.2.2 吸収

資料番号	添付資料
4.2.2.2-1 参	Bartošek I., et al. Pharmacokinetics of Nitrosoureas: Levels of 1,3-Bis-(2-Chloroethyl)-1-Nitrosourea (BCNU) in Organs of Normal and Walker 256/B Carcinoma Bearing Rats after I.V. bolus. Tumori, 1984; 70: 491-498
4.2.2.2-2 参	Loo T.L., et al. The Antitumor Agent, 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. J Pharmaceutical Sci 1966; 55: 492-497
4.2.2.2-3 参	Devita V.T., et al. The physiological disposition of the carcinostatic 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea(BCNU) in man and animals. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1967; 8: 566-577
4.2.2.2-4 参	Dang W., et al. Effects of GLIADEL® wafer initial molecular weight on the erosion of wafer and release of BCNU. J Controlled Release 1996; 42: 83-92.
4.2.2.2-5 参	Dang W., et al. Morphological Characterization of Polyanhydride Biodegradable Implant Gliadel® during in Vitro and in Vivo Erosion Using Scanning Electron Microscopy. Pharmaceutical Research 1996; 13: 683-91.
4.2.2.2-6 参	Fung L.K., et al. Chemotherapeutic Drugs Released from Polymers: Distribution of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea in the Rat Brain. Pharmaceutical Research 1996; 13: 671-82.
4.2.2.2-7 参	Grossman S.A., et al. The Intracerebral Distribution of BCNU Delivered by Surgically Implanted Biodegradable Polymers. J Neurosurg 1992; 76: 640-647.

4.2.2.3 分布

資料番号	添付資料
4.2.2.3-1 参 (4.2.2.2-3 参)	Devita V.T., et al. The physiological disposition of the carcinostatic 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea(BCNU) in man and animals. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1967; 8: 566-577
4.2.2.3-2 参	Wheeler G.P., et al. Distribution of ¹⁴ C From ¹⁴ C-Labeled 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (NSC-409962) in Tissues of Mice and Hamsters after Intraperitoneal Administration of the Agent. Cancer chemotherapy reports 1964; 42: 9-12.
4.2.2.3-3 参	Domb A.J., et al. Metabolic Disposition and Elimination Studies of a Radiolabelled Biodegradable Polymeric Implant in the Rat Brain. Biomaterials 1994; 15: 681-688.
4.2.2.3-4 参 (4.2.2.2-2 参)	Loo T.L., et al. The Antitumor Agent, 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. J Pharmaceutical Sci 1966; 55: 492-497
4.2.2.3-5 参	Grossman S.A., et al. The Intracerebral Distribution of BCNU Delivered by Surgically Implanted Biodegradable Polymers. J Neurosurg 1992; 76: 640-647
4.2.2.3-6 参	Nakai E, et al. Enhanced MDR1 expression and chemoresistance of cancer stem cells derived from glioblastoma. Cancer Invest 2009; 27: 901-908

4.2.2.6 薬物相互作用（非臨床）

資料番号	添付資料
4.2.2.6-1 参	Solzenbach JC, et al. BCNU-induced quantitative and qualitative changes in hepatic cytochrome P-450 can be correlated with cholestasis. <i>Cancer Chemther Pharmacol</i> 1990; 25: 227-235
4.2.2.6-2 参	Wilson VL, et al. Responsiveness of carmustine (BCNU) treated mice to induction and inhibition of mixed function oxygenases. <i>Res Comm Chem Patho Pharmacol</i> 1982; 36: 439-448
4.2.2.6-3 参	Ren S., Slatterly J.T., Inhibition of carboxyethylphosphoramid mustard formation from 4-hydroxycyclophosphamide by carmustine. <i>AAPS Pharmsci</i> 1999; 1(3): article 14.
4.2.2.6-4 参	Jopperi-Davis K.S., Park M.S., Rogers L.K., Backes C.H., Lim I.K., et al. Compartmental inhibition of hepatic glutathione reductase activities by 1,3-bis(2-chloroethyl)-N-nitrosourea (BCNU) in Sprague-Dawley and Fischer-344 rats. <i>Toxicol Lett.</i> 2004; 147: 219-228.
4.2.2.6-5 参 (4.2.2.4-4 参)	Weber G.F., et al. Denitrosation of the Anti-Cancer Drug 1,3-Bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea Catalyzed by Microsomal Glutathione S-Transferase and Cytochrome P450 Monooxygenases. <i>Arch Biochem Biophys</i> 1993; 307: 369-378.

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	添付資料
4.2.2.7-1 (4.2.2.5-2)	Mitoma C, Rebert CS, Shinsky N, Gordon GR, Romero ML, et al. ABSORPTION< DISTRIBUTION< AND EXCRETION OF RADIOLABELED POLYMER MINIWAFERS WITH AND WITHOUT BCNU, SRI Study No. LSC 2047-D01-91.
4.2.2.7-2 参 (4.2.2.3-3 参)	Domb AJ, et al. Metabolic Disposition and Elimination Studies of a Radiolabelled Biodegradable Polymeric Implant in the Rat Brain. <i>Biomaterials</i> 1994; 15: 681-688.
4.2.2.7-3 参	Domb A.J., et al. Excretion of a Radiolabelled Anticancer Biodegradable Polymeric Implant from the Rabbit Brain. <i>Biomaterials</i> 1995; 16: 1069-1072.
4.2.2.7-4 参	Fleming A.B., et al. Pharmacokinetics of the Carmustine Implant. <i>Clin Pharmacokinet</i> 2002; 41: 403-419.

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	添付資料
4.2.3.5.2-1 参	4.2.3.5.1-1 参を参照
4.2.3.5.2-2 参	4.2.3.5.1-1 参を参照

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	添付資料
4.2.3.5.3-1 参	4.2.3.5.1-1 参を参照

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 (該当なし)

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	添付資料
4.2.3.6-1 参	Intramuscular biocompatibility study in rabbits. ■■■, 19■■■, ■■■■■■■■ 社内資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	添付資料
4.2.3.7-1	NPC-08 添加物 (Polifeprosan20) のラットを用いる単回皮下投与による2週間毒性試験 ■■■■■■■■, 20■■■, ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.3.7-2 参	The biocompatibility of a polyanhydride biopolymer subcutaneously implanted in the rat. Nova, 19■■■, ■■■■■■■■ 社内資料
4.2.3.7-3 参	Brem H., et al. Biocompatibility of a biodegradable, controlled-release polymer in the rabbit brain. Selective Cancer Ther 1989;5:55-65
4.2.3.7-4	NPC-08 添加物 (Polifeprosan20) の細菌を用いる復帰突然変異試験 ■■■■■■■■ 20■■■, ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.3.7-5	NPC-08 添加物 (Polifeprosan20) のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 ■■■■■■■■, 20■■■, ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.3.7-6	NPC-08 添加物 (polifeprosan 20) のラットを用いる皮下投与による胚・胎児発生に関する試験 ■■■■■■■■, 20■■■, ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.3.7-7	セバシン酸のラットを用いた皮下投与による胚・胎児発生への影響に関する試験 ■■■■■■■■, 20■■■, ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.3.7-8	Intramuscular implantation study in rabbits with placebo wafers, SR042-45-21C, SR042-45-23C, and SR042-45-24C. Hazleton, 19■■■, ■■■■■■■■ 社内資料
4.2.3.7-9	NPC-08 の原薬及び製剤の類縁物質のラットを用いた単回腹腔内投与による毒性試験 ■■■■■■■■, 20■■■, ノーベルファーマ社 社内資料

4.3 参考文献 (該当なし)

第5部 臨床試験報告書

5.1 第5部目次

資料番号	添付資料
5.1	第5部目次

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	添付資料
5.2	臨床試験一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 (該当なし)
- 5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 (該当なし)
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 (該当なし)
- 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	添付資料
5.3.1.4-1	LC-MS/MS によるヘパリン添加ヒト保存全血中のカルムスチンの測定法バリデーション (Study: ZZ25189-01) Validation of An LC-MS/MS Method for The Determination of Carmustine in Preserved Human Whole Blood (Heparin) (Study ZZ25189-01) 報告日: 2010年4月8日
5.3.1.4-2 参	Guilford Pharmaceuticals 特有のクエン酸及びアセトニトリルで安定化させたヘパリン添加ヒト全血中の BCNU の測定における HPCL 質量分析法バリデーション Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of BCNU in Human Whole Blood (Heparin) Stabilized by Citrate and Acetonitrile Specific to Guilford Pharmaceuticals (Study Phoenix 982436) 報告日: 1998年8月6日

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

- 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 (該当なし)
- 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.2.2-1	カルムスチンのヒト肝ミクロソーム及びヒト肝サイトソームを用いた代謝実験 [REDACTED], 20[REDACTED], ノーベルファーマ社 社内資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 (該当なし)

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

- 5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書 (該当なし)

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.3.2-1 参	再発悪性神経膠腫患者におけるグリアデルの非盲検、多施設用量漸増第I相臨床試験 (Study 9601、外国) Phase I, Open-Label, Multi Center Dose Escalation study of Gliadel in Patients with Recurrent Malignant Glioma (Study 9601) 報告日：1998年8月10日 公表論文：Olivi A. J Clin Oncol. 2003;21(9):1845-9.
5.3.3.2-2	初発の悪性神経膠腫及び再発の膠芽腫患者を対象としたNPC-08留置の第I/II相、多施設共同、非無作為、オープンラベル試験におけるLC-MS/MSによるヘパリン添加ヒト全血中のカルムスチンの測定 LC-MS/MS Determination of Carmustine in Human Whole Blood (Heparin) (Study AA81552-01) for A Phase 1/2, Multicenter, Non-Randomized, Open Label Trial of NPC-08 Implant in Patients Undergoing Surgery for Newly-Diagnosed Malignant Glioma and Recurrent Glioblastoma Multiforme 報告日：20■■年■月■日

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書 (該当なし)

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書 (該当なし)

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書 (該当なし)

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 (該当なし)

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 (該当なし)

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.5.1-1 参	再発悪性神経膠腫の治療のために外科的に留置した生分解性ポリマーBIODELから放出されるカルムスチンの二重盲検プラセボ対照試験 (Study 8802、外国) A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of BCNU Delivered from BIODEL®, a Biodegradable, Surgically Implanted Polymer for the Treatment of Recurrent, Malignant Glioma (Study 8802) 試験期間：1989年3月1日～1995年11月10日 報告日：1996年2月1日 公表論文：Brem H. Lancet. 1995;345(8956):1008-12.
5.3.5.1-2 参	悪性神経膠腫に対する脳局所化学療法：初回手術時に脳内に留置するグリアデルの安全性及び有効性を検討する第III相プラセボ対照試験 (Study CL-0190、外国) Interstitial Chemotherapy for Malignant Glioma: A Phase III Placebo Controlled Study to Examine the Safety and Efficacy of GLIADEL™ Placed at the Time of First Surgery (Study CL-0190) 試験期間：1992年3月23日～1995年5月14日 報告日：1996年1月11日 公表論文：Valtonen S. Neurosurgery. 1997;41(1):44-9.

資料番号	添付資料
5.3.5.1-3 参	初発の悪性神経膠腫に対する初回手術を施行する患者を対象とした、カルムスチン 3.85%含有ポリフェプロサン 20 の第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (Study T-301、外国) A Phase III, Multicenter Randomised Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Polifeprosan 20 with Carmustine 3.85% Implant in Patients Undergoing Initial Surgery for Newly-diagnosed Malignant Glioma (Study T301) 試験期間：1997年12月19日～2000年6月30日 報告日：2001年3月9日 公表論文：Westphal M. Neuro Oncol. 2003;5(2):79-88.
5.3.5.1-4 参	Study T-301 の長期追跡調査 (Study T-301 Follow-Up、外国) Gliadel Study T-301 Long-Term Follow-Up (Study T-301 Follow-Up) 試験期間：1997年12月19日～2002年8月16日 報告日：2002年9月12日 公表論文：Westphal M. Acta Neurochir (Wien). 2006;148(3):269-75.

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.5.2-1	初発の悪性神経膠腫及び再発の膠芽腫患者を対象とした NPC-08 第 I / II 相臨床試験 (Study NPC-08-1、日本) 試験期間：2009年6月■日～2011年5月■日 報告日：20■年■月■日
5.3.5.2-2 参	グレードⅢ又はⅣの再発悪性神経膠腫治療のため手術時に留置した生分解性ウェハーから放出されるカルムスチンの安全性と有効性 (Study 8701、外国) Safety and Efficacy of BCNU Delivered from a Biodegradable, Surgically Implanted Polymer for the Treatment of Grade III or IV Astrocytoma: A Phase I / II Clinical Study (Study 8701) 試験期間：1987年9月24日～1991年2月27日 報告日：1995年12月18日 公表論文：Brem H. J Neurosurg. 1991;74:441-6.
5.3.5.2-3 参	再発悪性神経膠腫治療に対するグリアデルの安全性及び忍容性 (Study 9115、外国) The Safety and Tolerability of the Use of GLIADEL® for the Treatment of Recurrent, Malignant Glioma (Study 9115) 試験期間：1992年1月30日～1995年11月10日 報告日：1995年12月19日
5.3.5.2-4 参	悪性神経膠腫の局所化学療法：初回手術時に脳内に留置するグリアデルの安全性を検討するパイロット試験 (Study 9003、外国) Interstitial Chemotherapy for Malignant Glioma: A Pilot Study to Examine the Safety of GLIADEL® Placed at the Time of First Surgery (Study 9003) 試験期間：1990年7月5日～1995年11月10日 報告日：1995年12月15日 公表論文：Brem H. J Neurooncol. 1995;26(2):111-23.
5.3.5.2-5 参	再発悪性神経膠腫患者を対象としたグリアデルの多施設非盲検試験 (Study 9501、外国) Open-Label, Multi-center, Clinical Trial of GLIADEL® For Patients With Recurrent Malignant Glioma (Study 9501) 試験期間：1995年11月9日～1998年2月27日 報告日：1999年5月12日

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書（該当なし）

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.5.4-1 参	MGI PHARMA Investigator's Brochure (Edition No.5) 作成日：2007年5月25日

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	添付資料
5.3.6.1-1 参	PSUR (1998年9月-1999年3月)
5.3.6.1-2 参	PSUR (1999年3月-1999年9月)
5.3.6.1-3 参	PSUR (1999年10月-2000年3月)
5.3.6.1-4 参	PSUR (2000年4月-2000年9月)
5.3.6.1-5 参	PSUR (2000年9月-2001年9月)
5.3.6.1-6 参	PSUR (2001年9月-2002年9月)
5.3.6.1-7 参	PSUR (2002年9月-2003年7月)
5.3.6.1-8 参	PSUR (2003年7月-2005年9月)
5.3.6.1-9 参	PSUR (2005年9月-2006年9月)
5.3.6.1-10 参	PSUR (2006年9月-2009年9月)
5.3.6.1-11 参	PSUR (2009年9月-2010年9月)

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	添付資料
5.3.7-1	国内患者データ一覧表
5.3.7-2 参	外国患者データ一覧表

5.4 参考文献

5.4.1 臨床に関する概括評価（2.5）で引用した文献

5.4.1.1 関連するガイドライン、ガイダンス、コクランレビュー、主な文献、教科書

資料番号	添付資料
5.4.1.1-1 参	National Comprehensive Cancer Network(NCCN)Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1.2009 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site) (2011年10月1日)
5.4.1.1-2 参	Cancer Information Japan ホームページ NCI Cancer Information Physician Data Query(NCI-PDQ®)日本語版 専門家向け (http://www.cancer.gov/) (2010年9月29日)
5.4.1.1-3 参	National Institute for Health and Clinical Excellence. ホームページ： (http://www.nice.org.uk/TA121) Issued: June 2007
5.4.1.1-4 参	Hart MG, Grant R, Garside R, et al. Chemotherapy wafers for High Grade Glioma. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD007294. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2011;3:CD007294.
5.4.1.1-5 参	Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. N Engl J Med. 2008 Jul 31;359(5):492-507.
5.4.1.1-6 参	Harrison's Principles of Internal Medicine (16th Edition) Chapter358, p2452-61
5.4.1.1-7 参	Cecil Medicine 23rd edition (2008) Chapter 199, Primary intra-axial tumors p1442-3.

5.4.1.2 本剤とテモゾロミドとの併用療法に関する文献

資料番号	添付資料
5.4.1.2-1 参	La Rocca RV, Vitaz TW, Morassutti DJ, et al. A Phase II Study of Radiation with Concomitant and then Sequential Temozolomide (TMZ) in Patients with Newly Diagnosed Supratentorial High-grade Malignant Glioma Who Have Undergone Surgery with Carmustine (BCNU) Wafer Insertion. <i>Neuro-Oncology</i> 8:445, 2006
5.4.1.2-2 参	Pan E, Mitchell SB, Tsai JS. , et al. A retrospective study of the safety of BCNU wafers with concurrent temozolomide and radiotherapy and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma patients. <i>J Neurooncol.</i> 2008 Jul;88(3):353-7
5.4.1.2-3 参	Matthew J. McGirt, Khoi D. Than, Jon D. Weingart, et al. Gliadel (BCNU) Wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. <i>J Neurosurg</i> 2009 110;583-8
5.4.1.2-4 参	Affronti ML, Heery CR, Herndon JE 2nd, et al. Overall survival of newlydiagnosed glioblastoma patients receiving carmustine wafers followed by radiation and concurrent temozolomide plus rotational multiagent chemotherapy. <i>Cancer.</i> 2009 Aug 1;115(15):3501-11
5.4.1.2-5 参	Bock HC, Puchner MJ, Lohmann F, et al. First-line treatment of malignant glioma with carmustine implants followed by concomitant radiochemotherapy: a multicenter experience. <i>Neurosurg Rev</i> 2010;33:441-9
5.4.1.2-6 参	Menei P, Metellus P, Parot-Schinkel E, et al. Biodegradable carmustine wafers (Gliadel) alone or in combination with chemoradiotherapy: the French experience. <i>Neuro-oncology Club of the French Society of Neurosurgery. Ann Surg Oncol.</i> 2010 Jul;17(7):1740-6.

5.4.1.3 その他の引用文献

資料番号	添付資料
5.4.1.3-1 参	5.4.1.1-2 参を参照
5.4.1.3-2 参	The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000) 12th Edition. <i>Neurologia Medical-Chirurgia</i> 2009; Vol. 49, Supplement
5.4.1.3-3 参	日本脳神経外科学会・日本病理学会編. 臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約, 第2版, 金原出版; 2002
5.4.1.3-4 参	総務省統計局ホームページ: (http://www.stat.go.jp/data/jinsui/) (2010年10月1日)
5.4.1.3-5 参	Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. <i>Neurology</i> 1980 Sep; 30(9): 907-11.
5.4.1.3-6 参	(社)日本脳神経外科学会 脳神経外科疾患情報 ホームページ: (http://square.umin.ac.jp/neuroinf/medical/204.html)
5.4.1.3-7 参	T.Hoshino. CELL KINETICS OF GLIAL TUMORS. <i>Rev.Neurol. (Paris)</i> 148: 396-401, 1992
5.4.1.3-8 参	Sathornsumetee S, Cao Y, Marcello JE, et al. Tumor angiogenic and hypoxic profiles predict radiographic response and survival in malignant astrocytoma patients treated with bevacizumab and irinotecan. <i>J Clin Oncol</i> 26: 271-278, 2008
5.4.1.3-9 参	Chabner B. A. et al.: Goodman&Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 11th ed. 2006; p1324
5.4.1.3-10 参	William B. Pratt, Raymond W. Ruddon, et al. The Anticancer Drugs (2nd Edition) New York oxford University Press 1994

資料番号	添付資料
5.4.1.3-11 参	Fung L. K., et al. Chemotherapeutic Drugs Released from Polymers: Distribution of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea in the Rat Brain. <i>Pharmaceutical Research</i> 1996; 13: 671-82.
5.4.1.3-12 参	Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. <i>Lancet</i> . 2002 Mar 23;359(9311):1011-8.
5.4.1.3-13 参	Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. <i>N Engl J Med</i> 2005;352 (10): 987-96.
5.4.1.3-14 参	Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: a cooperative clinical trial. <i>J Neurosurg</i> 49:333-343, 1978
5.4.1.3-15 参	Diksic M, Sako K, Feindel W, et al. Pharmacokinetics of positron-labeled 1,3-bis(2-chloroethyl)nitrosourea in human brain tumors using positron emission tomography. <i>Cancer Res.</i> 1984 Jul;44(7):3120-4.
5.4.1.3-16 参	Devita V.T., et al. The physiological disposition of the carcinostatic 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) in man and animals. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> 1967; 8: 566-577
5.4.1.3-17 参	Bleehen NM, Freedman LS, Stenning SP, et al. A randomized study of CCNU with and without benznidazole in the treatment of recurrent grades 3 and 4 astrocytoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 1989; 16: 1077-81
5.4.1.3-18 参	Brada M, Hoang-Xuang K, Rampling R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. <i>Ann Oncol</i> 2001; 12: 259-66
5.4.1.3-19 参	Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. A Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Feb 10;27(5):740-5.
5.4.1.3-20 参	Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. <i>J Clin Oncol.</i> 2007 Oct 20;25(30):4722-9.
5.4.1.3-21 参	Shapiro WR, Green SB, Burger PC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radioactive regimens in post-operative treatment of malignant glioma. <i>J Neurosurg</i> 1989; 71: 1-9.
5.4.1.3-22 参	Kornblith PL, Walker M. Chemotherapy for malignant gliomas. <i>J Neurosurg</i> 1988; 68: 1-17.
5.4.1.3-23 参	Green SB, Byar DP, Walker MD, et al. Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. <i>Cancer Treat Reports</i> 1983; 67:121-32.
5.4.1.3-24 参	Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. <i>Cancer</i> 1983; 52:997-1007.
5.4.1.3-25 参	Deutsch M, Green SB, Strike TA, et al. Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy, and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the post-operative treatment of malignant glioma. <i>Int J Radiation Onco BioI Phys</i> 1989; 16: 1389-96.
5.4.1.3-26 参	Cecil Medicine 23rd edition (2008) Chapter 199, Primary intra-axial tumors p1442-3.
5.4.1.3-27 参	師田信人、三原千恵、伊達裕昭. Part 4 術前術後のケア pp177-199. 脳神経外科ケアマニュアル (2002) (大井静雄編) 株式会社照林社

資料番号	添付資料
5.4.1.3-28 参	藤巻高光、鈴木智成. 脳実質性悪性腫瘍：テント下腫瘍（小脳、脳幹）、pp132-137. 改訂第3版 脳神経外科 周術期管理のすべて（松谷雅生、田村晃編）2009. 株式会社メジカルビュー社
5.4.1.3-29 参	Engelhard HH. Tumor bed cyst formation after BCNU wafer implantation: report of two cases. Surg Neurol. 2000 Mar; 53(3):220-4.
5.4.1.3-30 参	McGirt MJ, et al. Management of tumor bed cysts after chemotherapeutic wafer implantation. Report of four cases. J Neurosurg. 2002 May; 96(5):941-5.
5.4.1.3-31 参	Hammoud DA, et al. The surgical bed after BCNU polymer wafer placement for recurrent glioma: serial assessment on CT and MR imaging. AJR 2003; 180(5):1469-75.
5.4.1.3-32 参	LaRocca RV et al . High-Grade Glioma Treated With Surgery; Carmustine Wafer; Postoperative Radiation; and Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy. Neurosurgery Quarterly. 2005, 15(3):167-171
5.4.1.3-33 参	Limentani SA et al . A phase I trial of surgery, Gliadel wafer implantation, and immediate postoperative carboplatin in combination with radiation therapy for primary anaplastic astrocytoma or glioblastoma multiforme. J Neurooncol. 2005 May;72(3):241-4.
5.4.1.3-34 参	Iacopo Sardi, Massimiliano Sanzo, Flavio Giordano, et al. Intracavity chemotherapy (Gliadel) and oral low-dose etoposide for recurrent anaplastic ependymoma. Oncology Reports 19: 1219-1223, 2008
5.4.1.3-35 参	Torres-Trejo A, Collins J. Stabilization for 9 months of rapidly progressive malignant glioma using bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in a previously heavily treated 15-year-old female [abstract]. Neuro Oncol. 9: 536. Abstract MP-03, 2007
5.4.1.3-36 参	Orphanos JR, Gyure K, Collins JJ. An aggressive multi-modality treatment paradigm for pediatric glioblastoma multiforme: a case report [abstract]. Presented at: 2007 AANS/CNS Section on Pediatric Neurological Surgery Annual Meeting; November 26 - December 1, 2007
5.4.1.3-37 参	Ollero-Ortiz A, Márquez-Rivas J, Ramírez G, et al. Long survival in a pediatric glioblastoma multiforme (GBM) case with first and second treatment with carmustine (BCNU) wafers and temozolomide [poster]. 8th Congress of The European Association of Neuro-oncology; September 12-14, 2008
5.4.1.3-38 参	Márquez-Rivas J, Ramirez G, Ollero-Ortiz A, et al. Initial experience involving treatment and retreatment with carmustine wafers in combination with oral temozolomide: long-term survival in a child with relapsed glioblastoma multiforme [abstract]. J Pediatr Hematol Oncol. Jul;32(5):e202-6, 2010
5.4.1.3-39 参	Mónica Rivero-Garvía, Márquez-Rivas J, et.al. Treatment of glioblastoma multiforme with high doses of carmustine intracavitary, in an infant. Childs Nerv Syst. 28:747-750, 2012

5.4.2 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（2.7.1）で参考とした資料

資料番号	添付資料
5.4.2-1 参	Wu MP, Tamada JA, Brem H, Langer R. In vivo versus in vitro degradation of controlled release polymers for intracranial surgical therapy. J Biomed Mater Res. 1994; 28(3):387-95.