

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg

第2部 CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

ノーベルファーマ株式会社

略語一覧

略号	内容
ALT	アラニンアミノ基転移酵素 (Alanine Aminotransferase)
ANOVA	分散分析 (analysis of variance)
BCNU	カルムスチン (1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea)
BCU	1,3-ビス(2-クロロエチル)尿素 1,3-bis(2-chloroethyl)urea
BRM	生体応答調節薬 (biological response modifier)
CI	信頼区間 (confidence interval)
CIOMS	医科学国際組織委員会 (Council for International Organizations of Medical Sciences)
CPP	1,3-ビス(p-カルボキシフェノキシ)プロパン 無水物
CSF	脳脊髄液 (cerebrospinal fluid)
CTC	共通毒性評価 (Common Toxicity Criteria)
DNA	デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid)
FAS	最大解析対象集団 (Full Analysis Set)
FDA	アメリカ食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration)
FLAIR	フレアー法 (fluid attenuated IR)
INN	国際一般名称 (International Nonproprietary Name)
ITT	無作為化された全患者 (intention-to-treat)
KPS	カルノフスキー機能状態尺度 (Karnofsky Performance Status)
LC/MS/MS	液体クロマトグラフ・タンデム質量分析装置
LLT	下層語 (Lowest Level Term)
MIT	マサチューセッツ工科大学 (Massachusetts Institute of Technology)
MMSE	認知機能検査 (Mini-Mental State Examination)
MRC Scale	The British Medical Research Council Scale
MRI	磁気共鳴画像装置 (magnetic resonance imaging)
MRS	magnetic resonance spectroscopy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	米国国立がん研究所 (National Cancer Institute)
NICE	英国国立臨床研究所 (National Institute for Clinical Excellence)
NPC-08	カルムスチン脳内留置剤 (本剤) の開発番号
NR	報告なし (no report)
NS	有意差なし (not significant)
PSUR	定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report)
PT	基本語 (Preferred Term)
QOL	生活の質 (quality of life)
RT	放射線照射治療 (radiation therapy)
SA	セバシン酸 (sebacic acid)
SD	標準偏差 (standard deviation)
SEM	標準誤差 (standard error of mean)
SOC	器官別大分類 (System Organ Class)
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

目次

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）	3
2.5.1 製品開発の根拠	3
2.5.1.1 本剤の目標とする適応症の臨床的/病態生理学的側面等	4
2.5.1.2 薬理学的分類	9
2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的背景	10
2.5.1.4 臨床開発の経緯及び臨床データパッケージ	19
2.5.1.5 対面助言（治験相談）	23
2.5.2 生物薬剤学の概括評価	27
2.5.3 臨床薬理の概括評価	27
2.5.3.1 日本人患者と外国人患者との血液中薬物濃度の比較	27
2.5.3.2 カルムスチン脳内留置剤の薬物動態（参考）	29
2.5.4 有効性の概括評価	32
2.5.4.1 国内外試験での有効性評価項目の基準	32
2.5.4.2 全試験の結果の概要	33
2.5.4.3 国内 NPC-08 第 I / II 相臨床試験（Study NPC-08-1）	35
2.5.4.4 国内臨床試験結果と外国で実施された臨床試験結果との比較検討	39
2.5.4.5 有効性まとめ	49
2.5.5 安全性の概括評価	55
2.5.5.1 本剤の薬理学的に特徴的な有害作用	55
2.5.5.2 本剤の安全性の評価方法	55
2.5.5.3 製剤の品質関連情報及び毒性的情報	56
2.5.5.4 本剤及び対照薬投与の対象となった患者集団の特徴及び曝露の程度	57
2.5.5.5 比較的好く見られる有害事象	58
2.5.5.6 死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象	62
2.5.5.7 部分集団における有害事象	70
2.5.5.8 各試験結果の類似性及び相違点、並びに安全性の評価結果に及ぼす影響	80
2.5.5.9 有害事象の予防、軽減、管理方法	80
2.5.5.10 過量投与、反跳現象、離脱症状、依存性、乱用を誘発する可能性	81
2.5.5.11 世界における市販後使用経験	82
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	85
2.5.6.1 申請する効能・効果及び用法・用量	85
2.5.6.2 ベネフィット	90
2.5.6.3 リスク	92
2.5.7 引用文献	105

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

2.5.1 製品開発の根拠

悪性神経膠腫は最も悪性度の高い癌種に属し、その5年生存率は25%以下と極めて予後の悪い腫瘍である。このように悪性神経膠腫に対する治療成績は不十分な状況であるにも係わらず、わが国では、悪性神経膠腫の治療薬の選択肢はテモゾロミドなど一部の化学療法剤に限られており、特に、再発した悪性神経膠腫に対する治療には標準的な治療法がない。

ギリアデル脳内留置用剤7.7mg（以下、本剤）は、ニトロソウレア系アルキル化剤カルムスチンの脳内局所留置用の徐放性製剤である。これまでのカルムスチン製剤（国内未承認）は、静脈内投与のため骨髄抑制や肺毒性など全身性の重篤な副作用が発現することから、効果を上げるための増量には限界があった。一方、本剤は、腫瘍切除後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、術直後から高濃度のカルムスチンを直接脳腫瘍細胞に一定期間にわたり効率よく曝露させることで、残存腫瘍の縮小もしくは増殖抑制効果を発揮することが期待できる。実際、本剤は、初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た（ $P=0.027$ ）。また、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で、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た（ $P=0.013$ ）。一方、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。これらの臨床成績を踏まえ、本剤は、2011年9月までに欧米諸国、アジア諸国など29ヵ国で承認を受け、これまでに \blacksquare 例以上の患者に使用されている。本剤の適応は、当初の「再発膠芽腫患者における手術との併用」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る。また、米国NCCN及びNCIの治療ガイドライン並びに英国NICEの治療ガイダンスにおいて、悪性神経膠腫患者の手術時の付加治療として推奨されている。このように、本剤は、国内医療現場に早期に提供され悪性神経膠腫の治療成績向上に寄与すべき薬剤と考えられ、ノーベルファーマ株式会社は、国内における開発権をエーザイ株式会社から取得し、本剤の開発に着手した。

国内開発にあたり、既に外国で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、本剤が脳内留置用徐放性製剤であるため、外国臨床成績が日本人にも外挿できると考え、安全性を主目的として、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第I/II相試験を実施した。今回、本試験の成績を外国臨床試験成績とともに臨床データパッケージとしてまとめ、以下の内容で承認申請を行うに至った。

申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品
販売名	ギリアデル脳内留置用剤 7.7mg（原薬：カルムスチン（JAN））
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61.6mg）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。
薬効分類	429（その他の腫瘍用薬）

2.5.1.1 本剤の目標とする適応症の臨床的/病態生理学的側面等

2.5.1.1.1 悪性神経膠腫の分類とその疾患特性

神経膠腫とは、脳腫瘍のうち、脳実質内の神経膠細胞（グリア細胞、glial cell）由来の原発性腫瘍の総称である。World Health Organization (WHO) は組織発生（細胞由来）と異型度（分化度、悪性度）に基づいて、中枢神経系腫瘍の病理組織学的分類を制定している。WHO での組織分類（第4版、WHO 2007）では腫瘍の悪性度に応じてより細かい組織分類が規定されており、それぞれの腫瘍には平均的な予後を基準としたGrade分類が設定されている。神経膠腫のGrade分類における代表的な病理診断名には、Grade IIでは星細胞腫、Grade IIIでは退形成性星細胞腫、Grade IVでは膠芽腫がある。これらは、名称は異なるがその本質は星細胞由来腫瘍であり、高分化星細胞腫（Grade II）、中分化星細胞腫（Grade III）及び低分化星細胞腫（Grade IV）として高分化から低分化の直線スペクトラム上に分布する腫瘍と考えることができる。一方、脳腫瘍病理学の発展の歴史の中で、星細胞腫群に各々に別個の名称が与えられた経緯があり、各分化度腫瘍の境界は必ずしも明瞭でなく、その診断が病理医の主観に左右されやすく、各施設の診断がときに食い違うことがある。同じ意味で乏突起星細胞腫（乏突起膠腫と星細胞腫が混合した腫瘍）では乏突起膠腫成分の評価基準が必ずしも統一されておらず、ときに星細胞腫として扱われることもある。さらに退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫においても、一部は退形成性星細胞腫として扱われるなど、神経膠腫の診断は、WHO 分類の変遷とともに、病理医の主観により変化してきた。WHO 組織分類による神経膠腫の各Gradeの一般的な特徴及び該当する主な神経膠腫の分類を表2.5.1-1に示す。

表 2.5.1-1 神経膠腫のWHO Grade とその特徴及び該当する主な神経膠腫名

Grade	特徴	該当する主な神経膠腫名
I	増殖の可能性が低く、しばしば境界が明瞭な性質を示し、外科的切除単独で治癒の可能性のある病変を含む。	星細胞腫（毛様細胞性、上衣下巨細胞性）
II	一般的に浸潤性であり分裂能は低いが発する病変を含む。腫瘍の種類によっては、より高い悪性度に進行する傾向がある。	星細胞腫（多形黄色、びまん性）、乏突起膠腫、上衣腫
III	一般的に分裂能、著明な浸潤能、及び退形成性といった形態において、悪性の組織学的証拠を有する病変を含む。	退形成性星細胞腫、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
IV	高い分裂能や壊死傾向を示し、一般的に術前及び術後に急速な腫瘍病変の進行を呈する。	膠芽腫

NCI (National Cancer Institute) 『Cancer Information Physician Data Query (NCI-PDQ®)』¹⁾ より作成

悪性神経膠腫 (malignant glioma) とは、神経膠腫に分類される腫瘍群のうち悪性度の高い腫瘍の臨床現場で汎用されている総称であり、一般的には Grade III及びIVの腫瘍が該当する。悪性神経膠腫の予後は悪く、根治は不可能であり、6～12ヵ月で腫瘍再増大（再発）が生じ、1～数年の後には死に至ることが多い。各Gradeでの神経膠腫患者の5年生存率は、星細胞腫 (Grade II) の68.3%に対し、退形成性星細胞腫 (Grade III) では33.9%、膠芽腫 (Grade IV) では6.9%と、悪性度が高いほど生存率は低下している²⁾。脳腫瘍全国統計委員会による神経膠腫の累積生存率を表2.5.1-2に示す。

神経膠腫の多くは脳内・脊髄内に拡がって発育（浸潤）することが特徴で、腫瘍の境界が不鮮明であり、周辺部では正常脳組織と腫瘍細胞が混在するため手術による全摘が困難であることが悪性神経膠腫の予後が悪い理由のひとつとされている。また、化学療法剤の全身投与では有効成分が血液脳関門により腫瘍部位では有効濃度まで十分に到達せず、全身的副作用のため十分量の化学療法剤を投与できないこともまた悪性神経膠腫の予後が悪い理由のひとつに挙げられる。

表 2.5.1-2 神経膠腫（星細胞系膠腫）における累積生存率（％）

神経膠腫の種類 (WHO Grade)	症例数*	各期間における生存率（％）				
		1年	2年	3年	4年	5年
星細胞腫(Ⅱ)	698	91.5	81.4	75.0	72.3	68.3
退形成性星細胞腫(Ⅲ)	523	72.9	50.7	41.0	35.4	33.9
膠芽腫(Ⅳ)	1,195	55.1	22.1	12.3	9.1	6.9
神経膠腫 合計	3,066	74.5	54.1	46.7	43.3	41.0
悪性神経膠腫 合計	1,961	63.9	37.2	28.1	23.9	22.0

*：1997～2000年に脳腫瘍全国統計委員会に報告された累積患者数17,139人。

2.5.1.1.2 悪性神経膠腫の患者数

国内の脳腫瘍の発生頻度は10万人に8～10人程度であり、このうち、神経膠腫の発生頻度は28.3%とされている³⁾。これにより、神経膠腫の患者数は、国内人口が128,050千人⁴⁾（2010年10月1日調査）であることから、128,050千人×8～10/10万人（脳腫瘍）×28.3%（神経膠腫）で計算され、最大で3,623人と推定される。また、脳腫瘍全国統計委員会での脳腫瘍患者に関する疫学調査の最新の報告²⁾では、原発性脳腫瘍の累積患者数（1984～2000年）は66,491人と報告されており、その中で神経膠腫の累積患者数は17,139人（25.8%）を占めており、悪性神経膠腫に分類される累積患者数は10,435人（60.9%）であった。以上をもとに、2010年現在の推定患者数を求め、表2.5.1-3に示した。悪性神経膠腫の患者数は、WHO Grade Ⅲ及びⅣに該当する2,207人と推定され、非常に稀な疾患である。

表 2.5.1-3 神経膠腫の患者数の内訳

神経膠腫の種類	WHO Grade	1984～2000年調査*		2010年現在 推定患者数**
		患者数	比率(%)	
星細胞腫(Astrocytoma)	Ⅱ	4,693	27.4	993
乏突起膠腫(Oligodendroglioma)	Ⅱ	610	3.6	130
上衣腫(Ependymoma)	Ⅱ	545	3.2	116
その他の神経膠腫(Ⅰ/Ⅱ)	Ⅰ/Ⅱ	856	4.9	177
小計		6,704	39.1	1,416
退形成性星細胞腫(Anaplastic Astrocytoma)	Ⅲ	3,107	18.1	656
退形成性上衣腫(Anaplastic Ependymoma)	Ⅲ	165	1.0	36
膠芽腫(Glioblastoma)	Ⅳ	6,075	35.4	1,283
その他 退形成性乏突起膠腫など	Ⅲ	1,088	6.4	232
小計（悪性神経膠腫の合計）		10,435	60.9	2,207
合計		17,139	100.0	3,623

*：1984～2000年に脳腫瘍全国統計委員会に報告された神経膠腫の累積患者数。

**：2010年10月1日の国内人口（128,050千人）から推定した神経膠腫の最大患者数である3,623人と患者比率から算出

2.5.1.1.3 悪性神経膠腫に分類される臨床症状と病態診断

神経膠腫では、脳内の腫瘍がある程度以上の大きさになると、脳浮腫により、頭蓋内圧が上昇する。これによる代表的症状は、頭痛、吐き気、意識障害などである。また、腫瘍周辺部位に関連する神経機能が障害される。例えば、運動野にできた腫瘍であれば、手足の麻痺や痙攣がみられ、言語野にできた腫瘍では言語障害がみられる。このため、多様な全身神経機能異常が認められる。

神経膠腫の病態診断には、主にMRIによる画像診断が用いられる。特に、悪性神経膠腫は、病理学的に単一の形態を示す腫瘍細胞ではなく多彩な形態の細胞が混在し、複雑な組織構築を示すことが多く、腫瘍を採取した部位により組織像が異なる場合がある。画像診断は、これらの多彩な組織像、不均一性による悪性度診断の困難さを克服するために重要な役割を果たす。MRIでは、一般的にT1強調画像、T2強調画像、T1ガドリニウム増強画像が撮像される。最近では、FLAIRやMRSなどの手法を追加することにより、正確な腫瘍部位の同定や鑑別診断や悪性度の評価が行われている。最も頻度の高い星細胞系腫瘍では、Grade IIよりもIII、IIIよりもIVと悪性になるほどよく造影される(図2.5.1-1)。これは腫瘍の栄養源となる血管の発達と関係している。悪性神経膠腫の手術摘出は、MRIのT1ガドリニウム増強画像で造影された部位の摘出を全摘出と判断するが、T2強調画像やFLAIR画像で高信号を呈する部位からも腫瘍が再発・再増大する可能性があるとされている。Hochbergら⁵⁾は膠芽腫での再発は原発巣から2 cm以内の局所再発が90%を占めると報告している。

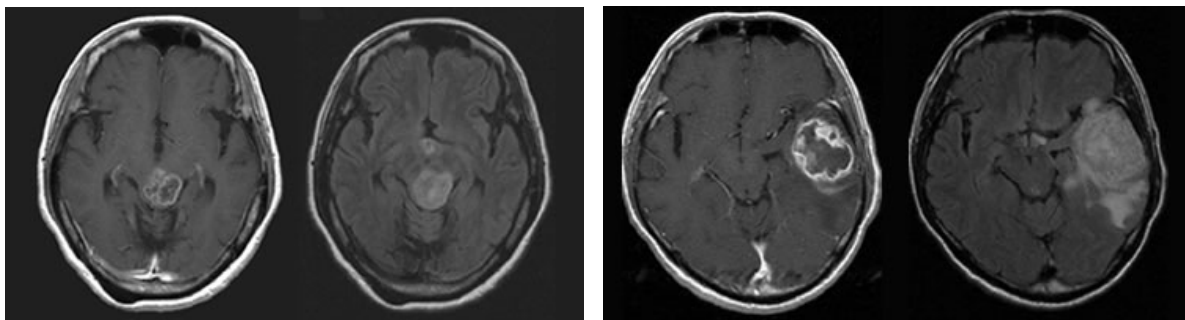


図 2.5.1-1 悪性神経膠腫のMRI画像

左図：退形成性星細胞腫 (Grade III)：左 (T1 ガドリニウム増強画像)、右 (FLAIR 画像)

右図：膠芽腫 (Grade IV)：左 (T1 ガドリニウム増強画像)、右 (FLAIR 画像)

((社)日本脳神経外科学会 脳神経外科疾患情報ページ⁶⁾より引用)

2.5.1.1.4 悪性神経膠腫の治療の現状

(1) 悪性神経膠腫の治療法とその限界

国内外ともに神経膠腫の一般的な治療法は、手術療法、放射線療法、化学療法である。その他に、遺伝子療法、温熱療法、BRM療法などがあるが、これらは研究的に実施されている。

神経膠腫は、周囲脳に浸潤していく性格を持つため、すべて外科的切除が必要である。手術の目的は、1) 診断確定、2) 腫瘍そのものの摘出、3) 腫瘍周囲の脳への圧迫の軽減である。手

術ではなるべく全摘出を目指すのは勿論であるが、悪性神経膠腫は浸潤性があるため腫瘍組織と周辺の正常組織との境界も不鮮明で、神経損傷なしに腫瘍部位を完全切除することは困難である。このため、放射線療法や化学療法などの補助療法が行われる。放射線療法は、腫瘍局所に放射線照射が行われているが、正常脳に脳壊死や萎縮などの障害が起こるため照射量には限界がある。また、手術後の治療としては、手術による患者の体力消耗等により術後の併用療法を開始できるまで通常2～4週間を要することが多いが、その間に切除しきれなかった残存腫瘍細胞は増殖し続ける。星野ら⁷⁾は、腫瘍増殖能が高い膠芽腫（Grade IV）では、10%の残存腫瘍では14日間で、20%の残存腫瘍では7日間で、2倍に増殖すると報告している。従って、可及的速やかに術後残存腫瘍に対する治療を開始することが合理的である。

(2) 悪性神経膠腫の腫瘍型による治療法

脳腫瘍に対する化学療法剤の開発の過程において、1979年のカルムスチン注射剤（本剤の有効成分）の登場以来、悪性神経膠腫に対する最適治療を求めて多くの臨床試験が各国で行われてきた。悪性神経膠腫とは、退形成性星細胞腫（Grade III）及び膠芽腫（Grade IV）を指すことが多い。これらを一括して臨床試験対象としているものもある。その理由は、各腫瘍の境界が必ずしも明瞭でなく、その診断が病理医の主観に左右されやすく臨床的にも類似した性格を有することなどが挙げられる。いくつかの臨床試験はこれらの腫瘍型を悪性神経膠腫として一括して行い、結果の整理段階において腫瘍型別の効果判定を行ってきた。悪性神経膠腫のGrade IIIの退形成性星細胞腫とGrade IVの膠芽腫は予後に差があるが、その差は悪性度及び進行度の違いによるものである。すなわち、癌細胞の増殖能力及び浸潤能力に差異はあるが、星細胞腫由来の腫瘍であり、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、手術後に放射線療法にテモゾロミドの化学療法を加えるなど、悪性神経膠腫としてまとめられる腫瘍群は組織型に係わらず初発時には、原則として同じ治療（手術、放射線療法及び化学療法）が実施される（表2.5.1-4）。

(3) 悪性神経膠腫に対する国内での治療の現状

国内での化学療法剤としては、テモゾロミドが2006年に認可され、現在術後の標準的化学療法剤として使用されている。国内独自に開発されたニトロソウレア系のニムスチン及びラニムスチンは、一部の施設において使用されている。インターフェロンβも国内独自に使用されているが、有効性を示した明確なエビデンスはない。また、併用療法では、テモゾロミド＋インターフェロンβ療法、PAV療法（塩酸プロカルバジン＋塩酸ニムスチン＋硫酸ビクリスチン）などが用いられているが、いずれにおいても生存期間を評価した報告はみられていない。腫瘍切除時に残存腫瘍に直接作用を期待する術中脳内局所療法は、塩酸ニムスチンやラニムスチンの動脈内投与、又はリザーバーを用いた摘出腔内持続投与などが試みられてきたが、いずれにおいても有効性は示されていない。

再発時の悪性神経膠腫の治療には、国際的に認められた標準的治療は存在しない。病理組織分類により再発までの期間に差はあるが、ほとんどが再発し、再発を繰り返すほど治療は困難となり治癒には至らない。放射線療法も、既に60 Gyの照射がなされている領域への再照射は放

射線壊死をきたす危険性が高く実施が困難な場合が多い。化学療法では、初発の治療で投与された化学療法剤は効果が低いと予想される。現在、様々なレジメンによる多剤併用化学療法等が実施されているが、新規治療法として期待されている治療法のひとつには、抗血管内皮成長因子抗体製剤ベバシズマブがある。Sathornsumetee Sら⁸⁾は、ベバシズマブとイリノテカン併用の第Ⅱ相試験で再発悪性神経膠腫患者45名（うち27名は再発膠芽腫患者）のうち26名（58%）で画像上腫瘍が縮小するなどの優れた成績を報告しているが、生存期間の延長が認めらず国内では未承認である。

また、再手術が可能な場合であっても、再発時の手術は完全に腫瘍を切除できない場合が多く、残存腫瘍が再び増大してしまう。外国ガイドラインなどでは再発時に残存腫瘍の再増大を抑えるための治療法として本剤が推奨されているが、国内では未承認であるため使用できない。

このため、再発時には治療の選択肢は少なく、効果は期待できないが、初発時に投与されたテモゾロミドの再投与等の治療が行われるものの、再々発時には、治療方法がなくなり、場合によっては対症療法のみで積極的な治療を行わない（Best supportive care）こともありうるのが現状である（表2.5.1-4）。

表 2.5.1-4 国内における神経膠腫の病理組織別の治療法

病理組織分類	WHO Grade	初発悪性神経膠腫		再発悪性神経膠腫	
		標準療法の有無と治療法		標準療法の有無と治療法	
膠芽腫	Ⅳ	有	手術による腫瘍摘出後、テモゾロミド放射線併用療法+テモゾロミド維持療法を標準治療とする。	無	治療は初発治療以上に困難であり、治療の選択肢は少なく標準的治療は存在しない。
退形成性星細胞腫	Ⅲ	有	手術による腫瘍摘出後、放射線療法を標準治療とするが、腫瘍摘出後にテモゾロミド放射線併用療法+テモゾロミド維持療法も行われる。	無	効果が期待できないが、テモゾロミドの再投与、テモゾロミド+インターフェロンβ療法などの併用療法、放射線再照射、γナイフなどの放射線治療、あるいは、積極的に治療しない場合もある。
退形成性乏突起膠腫	Ⅲ	有	手術による腫瘍摘出後、放射線療法を標準治療とするが、腫瘍摘出後にテモゾロミド放射線併用療法+テモゾロミド維持療法、あるいは、PAV療法*も行われる。	無	
退形成性乏突起星細胞腫	Ⅲ	有		無	
その他の悪性神経膠腫（退形成性上衣腫など）	Ⅲ	無	他の悪性神経膠腫と同様に、手術による腫瘍摘出後、放射線療法やテモゾロミド放射線併用療法+テモゾロミド維持療法が行われる	無	
低悪性の神経膠腫（星細胞腫、乏突起膠腫、乏突起星細胞腫など）	Ⅱ	無	手術による腫瘍摘出後、放射線療法が実施される。悪性神経膠腫と同様に、手術後、テモゾロミド放射線併用療法+テモゾロミド維持療法やテモゾロミド単独療法が行われることもある。	無	再発時には、初発時よりも悪性度が上がる人が多いため、再発時のGradeによる治療が行われるが、標準的治療は存在しない。

* PAV療法：外国では、PCV療法として、第1日目にロムスチン110 mg/m²、第8～21日目にプロカルバジン60 mg/m²、第8日目と29日目にピンクリスチン1.5 mg/m²（最大2 mgまで）を経時的に投与していく化学療法が実施されているが、国内では、ロムスチンが未承認であるため、ニムスチンで代用した変法により治療が行われている。

以上のように、国内での悪性神経膠腫の治療法は、腫瘍の組織型に係わらずほぼ同じで、手術による腫瘍摘出と放射線療法、あるいは、これらに化学療法を組み合わせる方法が用いられている。また国内では、外国に比べて治療の選択肢が少なく術後の化学療法としては、テモゾロミドが、ようやく臨床現場において使用され始めているが、有効性の示された薬剤がテモゾロミド1剤しかなく、アンメットメディカルニーズ状態にある。特に、再発時には、有効な治療の選択肢はなく積極的な治療を行えないため、国内の悪性神経膠腫での予後は、膠芽腫の5年生存率で6.9%と低くとても満足できるものではない。

このため、国内での悪性神経膠腫の治療の現状において、新規の治療方法及び新規の薬剤の開発が望まれている。

2.5.1.2 薬理学的分類

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ニトロソウレア系の化合物が見出された。本薬はそ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た。その結果、抗腫瘍剤としての有用性が認められ、以後40年以上にわたって臨床で用いられている。

特に本剤の有効成分であるカルムスチンは、脂溶性であり血液脳関門を良く通過することから、注射剤として1979年に米国で承認されて以来、欧米では、注射剤として主に脳腫瘍に広く用いられてきた。

カルムスチンの作用機序は、がん細胞のDNAをアルキル化することによりDNA複製を阻害して細胞死をもたらすと考えられている⁹⁾。カルムスチンは分解して、2-クロロエチルジアゾニウムイオンとイソシアネートを生成するが、2-クロロエチルジアゾニウムイオンは強力な電子吸引力を帯び、DNA鎖のグアニン(06位、N7位)、シトシン(N3位)、アデニン(N1位、N3位)などをアルキル化する。アルキル基先端の塩素原子の転移により異常なDNA鎖間架橋(ミスマッチ)が形成される。この鎖間架橋が細胞毒性に至る損傷を与えると考えられる(図2.5.1-2)。この作用は細胞周期に無関係に働き、G0期の細胞にも及ぶ。増殖が盛んな細胞に対して強い作用を示す¹⁰⁾。

カルムスチンは、ヒト神経膠芽腫細胞をクローン化したEFC-2細胞に対して抗腫瘍効果を示し、ヌードマウスへのヒト神経膠芽腫細胞(U-87 MG)移植腫瘍モデル及びラットへの9L神経膠芽腫細胞移植腫瘍モデルにおいて延命効果を有することが認められている。また、カルムスチンと放射線治療及び/又は外科手術との併用治療は、それぞれの単独治療に比べ有意な延命効果を示す。ラット脳腫瘍モデルを用いた検討では、脳腫瘍部位への単独直接投与では作用を示さない用量のカルムスチンを含むポリマーを脳腫瘍部位へ埋植した場合、抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

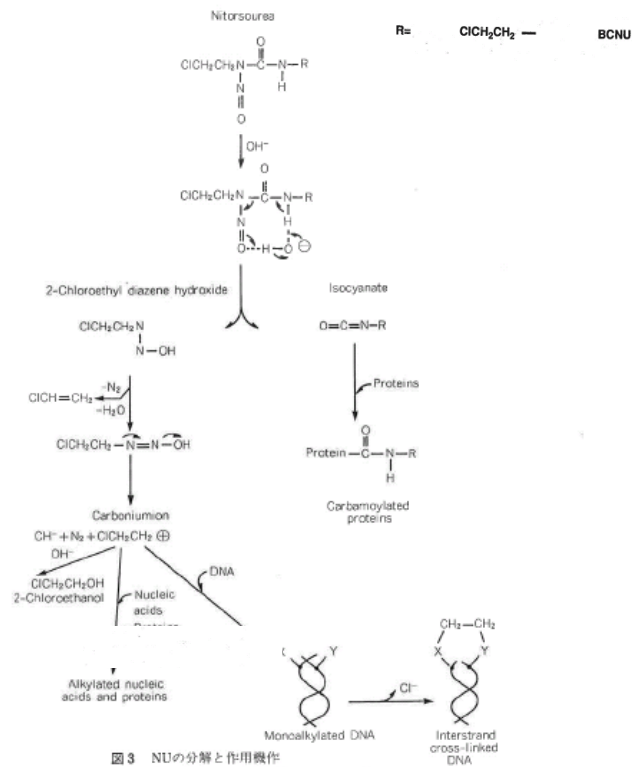


図2.5.1-2 カルムスチン（ニトロソウレア系化学療法剤）の分解と作用機序

2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的背景

2.5.1.3.1 本剤の特徴

本剤は、脳腫瘍の化学療法剤カルムスチンを含有する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）である（図2.5.1-3）。本剤は、脳腫瘍切除術後の切除腔等の水分の多い環境に留置すると、本剤を構成するウェハーである生分解性のランダム共重合体 ポリフェプロサン20が、徐々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（BCNU）が放出され残存腫瘍に効果を発揮する（図2.5.1-3、図2.5.1-4）。

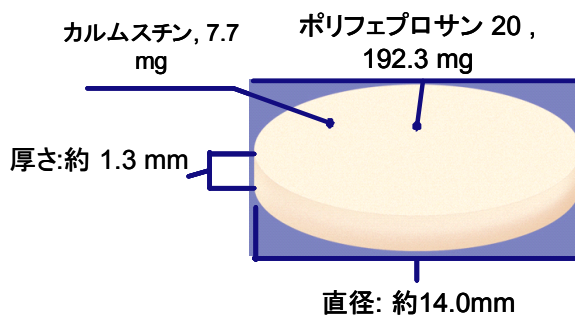


図 2.5.1-3 本剤の形態

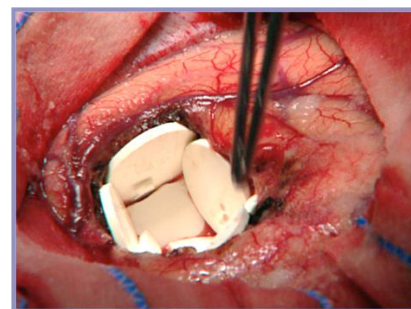


図 2.5.1-4 本剤の使用例

本剤1枚は、7.7 mgのカルムスチン（BCNU）を含有し、本剤8枚を腫瘍切除腔に留置した場合は、カルムスチンとして61.6 mgの投与量となる。

本剤には、以下の臨床的特徴がある。

- ① 手術時に摘出できなかった残存腫瘍に、カルムスチン静注剤よりも高濃度のカルムスチンを、直接、脳腫瘍細胞に一定期間にわたり効率よく曝露させることができる¹¹⁾。
- ② 手術後の放射線療法や全身化学療法を開始するまでの期間（術後2～4週間）の治療空白期に、残存腫瘍細胞の増殖を抑制することができる。
- ③ 脳腫瘍治療薬であるカルムスチンにより、腫瘍縮小効果が期待できる。
- ④ 全身化学療法で認められる骨髄抑制や肺毒性など、重篤な副作用を回避することができる。本剤は脳局所への投与であることから、全身移行が少ない。本剤は、直接脳内の腫瘍に曝露させるため、全身循環への曝露量は全身投与時の約1/600以下である。このため、報告されている副作用はほとんどが脳局所での影響による症状であり、カルムスチンの静脈内投与による全身化学療法で認められる骨髄抑制や肺毒性など、重篤な副作用を回避することができる。
- ⑤ 本剤の脳腫瘍切除術時の留置に際しては、特殊な処置や器具を使用することなく、簡便に留置できる。リザーバーを用いた治療では、切除腔内持続投与のために頻回の通院が必要であるが、本剤留置後は、その必要はない。

2.5.1.3.2 悪性神経膠腫の治療における外国での本剤の評価

国内における本剤の使用経験の報告はなく、また、国内脳腫瘍の治療ガイドラインは作成中である。このため、本剤の評価は外国での報告のみである。本剤の悪性神経膠腫に対する治療の評価を脳腫瘍領域の主要な治療ガイドラインである米国 NCCN の『Practice Guidelines in Oncology』、及び NCI 『Cancer Information Physician Data Query (NCI-PDQ®)』、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、教科書などから述べる。さらには、本剤以外の脳内局所治療薬の現状について述べる。

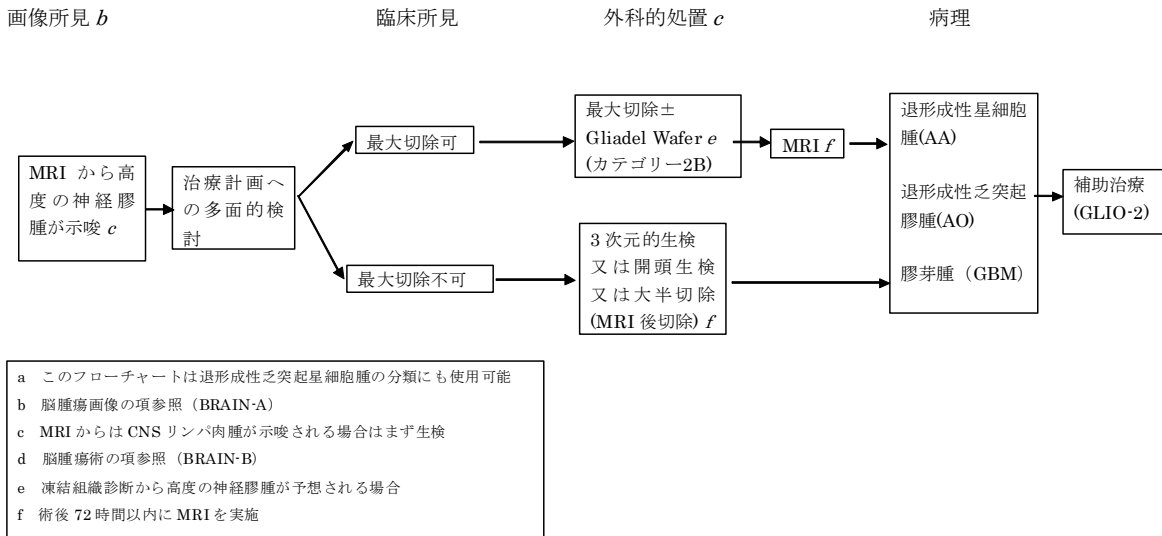
(1) NCCN ガイドラインにおける本剤の評価

（添付資料 5.4.1.1-1 参）

NCCN ガイドラインは、神経膠腫診療上のあらゆる過程（スクリーニング、診断、手術、術後補助療法、経過観察、再発の治療、緩和ケアなど）を網羅的に記述している。NCCN ガイドライン『Practice Guidelines in Oncology』の『Central Nervous System Cancers Practice Guidelines in Oncology -v. 1. 2009』^{a)}では、悪性神経膠腫の代表的な病理的診断である退形成性星細胞腫、退形成性乏突起膠腫及び膠芽腫での治療アルゴリズムが示されている（図 2.5.1-5、図 2.5.1-6）。

初発悪性神経膠腫では、腫瘍切除術で最大限に腫瘍を切除し、その後本剤（外国での商品名：Gliadel Wafer）を腫瘍切除部位に留置し、術後療法として、放射線治療及びテモゾロミドを含む化学療法を実施することが推奨されている。

NCCN 腫瘍治療ガイドライン v. 1. 2009 退形成性星細胞腫/退形成性乏突起膠腫/膠芽腫 (GLIO-1) a

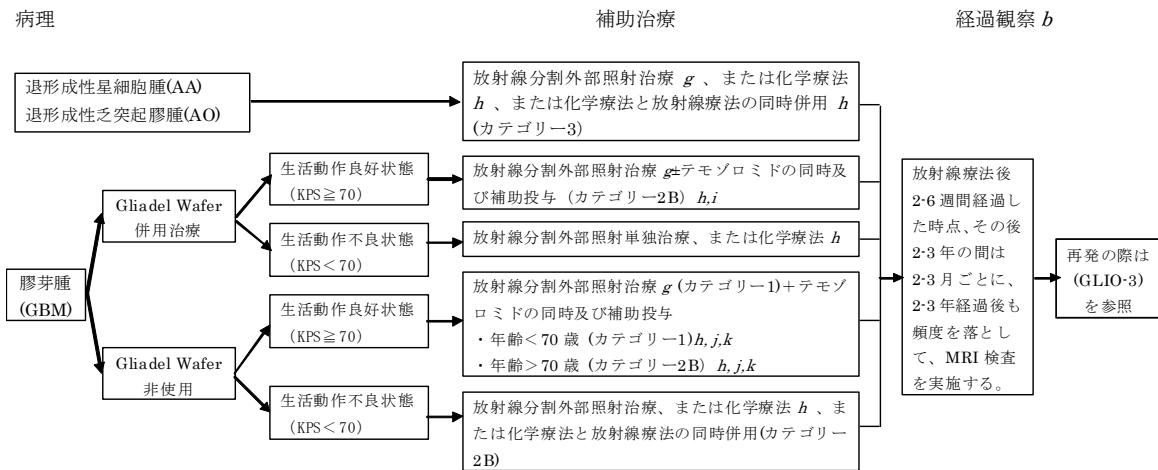


a このフローチャートは退形成性乏突起星細胞腫の分類にも使用可能
 b 脳腫瘍画像の項参照 (BRAIN-A)
 c MRI からは CNS リンパ肉腫が示唆される場合はまず生検
 d 脳腫瘍術の項参照 (BRAIN-B)
 e 凍結組織診断から高度の神経膠腫が予想される場合
 f 術後 72 時間以内に MRI を実施

注：特に記載されていない事項は、カテゴリー2A で推奨する。
 臨床試験：NCCN では、がん患者の最良の治療は臨床試験を受けることであるとする。臨床試験の参加を特に推奨する。

図 2.5.1-5 初発悪性神経膠腫の NCCN での治療アルゴリズム (1)

NCCN 腫瘍治療ガイドライン v. 1. 2009 退形成性星細胞腫/退形成性乏突起膠腫/膠芽腫 (GLIO-2) a



a このフローチャートは退形成性乏突起星細胞腫の分類にも使用可能、b 脳腫瘍画像の項参照 (BRAIN-A)、g 脳腫瘍放射線療法の項参照 (BRAIN-C)、h 脳腫瘍化学療法の項参照 (BRAIN-D)、i 薬剤の併用により毒性が増したり X 線造影像が変化する場合がある。j Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma N Engl J Med 2006;352:987-996、k 膠芽腫に対する治療は 6 ヶ月を超えた場合の治療期間の長さは不明。退形成性星細胞腫の治療期間は不明

注：特に記載されていない事項は、カテゴリー2A で推奨する。
 臨床試験：NCCN では、がん患者の最良の治療は臨床試験を受けることであるとする。臨床試験の参加を特に推奨する。

図 2.5.1-6 初発悪性神経膠腫の NCCN での治療アルゴリズム (2)

再発悪性神経膠腫では、再手術で局所腫瘍が切除可能であれば、再切除術と本剤 (Gliadel Wafer) の使用を検討し、放射線の再照射を実施するが、再切除をしない場合には、放射線の再照射と全身化学療法の実施が推奨されている (図 2.5.1-7)。

NCCN 腫瘍治療ガイドライン v. 1. 2009 退形成性星細胞腫/退形成性乏突起膠腫/膠芽腫 (GLIO-3) a

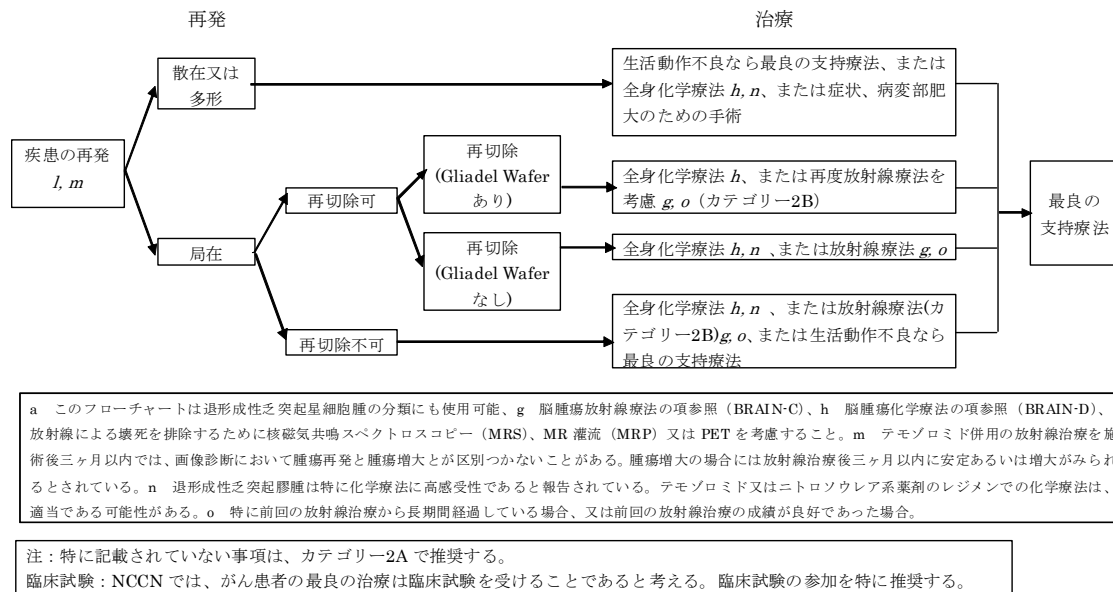


図 2.5.1-7 再発悪性神経膠腫の NCCN での治療アルゴリズム

注) ガイドライン図中に記載されている本剤の名称を外国での商品名 Gliadel Wafer に統一した。

(2) NCI ガイドラインにおける本剤の評価

(添付資料 5.4.1.1-2 参)

NCI ガイドライン『Cancer Information Physician Data Query (NCI-PDQ®)』^{b)}は、悪性神経膠腫の治療法として、脳腫瘍の治療法の選択及び悪性神経膠腫である退形成性星細胞腫及び膠芽腫の治療方針が規定されている。以下に、本ガイドライン NCI-PDQ を基に本剤の位置づけを示す。

1) 治療法の選択

悪性神経膠腫を含む脳腫瘍の治療法の選択では、本剤は、『術中ニトロソウレア入りポリマー (本剤) を設置して行う局所化学療法が、安全な治療法であることが明らかにされており、現在臨床評価段階にある。』、『カルムスチンを注入した高分子化合物(本剤)を手術で埋め込み、術後に外部照射療法を併用する治療は、高悪性度神経膠腫の治療において何らかの役割を担っている。』とされている。

2) 各疾患別の治療法の概要

退形成性星細胞腫 (WHO Grade III) は、『標準的治療法を用いても治癒率は低いため、標準的治療法に新しい治療法を追加することにより、局所制御の改善を図る臨床試験に適している。』とされており、標準治療として、『手術と化学療法との併用、または、手術と放射線療法及び化学療法との併用』に加えて、臨床評価段階にある治療選択肢として、『カルムスチンを注入した高分子化合物 (本剤) が手術中に埋め込められることがある』とされている。

膠芽腫 (WHO Grade IV) は、『標準的治療法を用いても治癒率はきわめて低いことから、標

標準治療に新しい治療法を追加することにより、局所制御の改善を図る臨床試験に適している。』とされており、標準治療の選択肢として、『手術と放射線療法及び化学療法との併用、手術と放射線療法の併用及び放射線療法とテモゾロミド併用治療』とともに、『BCNU を注入した高分子化合物 (Gliadel wafer) (本剤) を最初の手術中に埋め込む。高悪性度の神経膠腫患者 240 人のランダム化二重盲検プラセボ対照試験では、プラセボ群と較べて、初回手術時の手術中に BCNU を注入した高分子化合物 (本剤) を埋め込まれた患者に対する生存の優位性が示された。生存期間中央値は、本剤群で 13.9 ヶ月、プラセボ群で 11.6 ヶ月であった (全生存、 $P=0.03$) [証拠レベル: 1iA]。』とされており、臨床試験により判明した臨床エビデンスが最も高い、証拠レベルが 1iA と評価されている。

再発脳腫瘍では、標準治療として、『手術又は手術と化学療法との併用、以前に放射線療法を実施していなければ、放射線療法のみ実施するか、又は、化学療法の併用など』とあり、臨床評価段階にある治療選択肢として、『カルムスチンを注入した高分子化合物 (本剤) が手術中に埋め込められることがある』とされている。

このように、NCI ガイドラインでは、本剤を初発及び再発の悪性神経膠腫の手術時に留置する治療は、安全な治療法であり、治癒率が低い本疾患での治療方法の選択肢の一つとして、推奨している。

(3) 英国 NICE ガイダンスにおける本剤の評価

(添付資料 5.4.1.1-3 参)

NICE ガイダンスでの悪性神経膠腫の治療における化学療法剤では、多くの化学療法剤のうち、本剤とテモゾロミドの 2 剤が推奨されている。『Glioma (newly diagnosed and high grade) - carmustine implants and temozolomide』^{o)}では、初発の悪性神経膠腫に使用する化学療法剤として、本剤はテモゾロミドとともに記載されており、本剤の使用は、「腫瘍切除術で腫瘍を 90%以上切除された患者に対して、新規に診断された高悪性度の神経膠腫の 1 つの治療法として推奨される。」とされている。

(4) コクランレビューにおける本剤の評価

(添付資料 5.4.1.1-4 参)

コクランレビュー 表題: Chemotherapy Wafers for High Grade Glioma^{d)} では、本剤が評価され採用された文献は 4 報 (3 試験) であり [Brem (1995)、Valtonen (1997)、Westphal (2003 & 2006)] で、それぞれの要約については、Brem (1995) は (2.7.6.2) に、Valtonen (1997) は (2.7.6.6) に、Westphal (2003) は (2.7.6.7) に、Westphal (2006) は (2.7.6.8) に、記載している。

初発悪性神経膠腫では、2 つの無作為化比較試験 (3 報) [Valtonen (1997)、Westphal (2003 & 2006)] の併合解析で有効性を評価した。この試験での患者数は 272 例で、本剤群では生存期間中央値は 14 ヶ月であり、プラセボ群に比べて 2.5 ヶ月も延長した。さらに、本剤群では、12

ヵ月後及び24ヵ月後における生存率が約10%ほど高かった。プラセボ群に対する本剤群のハザード比は、0.65 [信頼区間:0.48-0.86、P=0.003]であった。これらの数値は、PCV療法(塩酸プロカルバジン+ロムスチン+硫酸ビンクリスチン)のメタアナリシス(Stewart 2002)¹²⁾及びテモゾロミドに関する最大規模の無作為化比較対照試験(Stupp 2005)¹³⁾で認められた数値とほぼ同等であった。

再発悪性神経膠腫(222例)での有効性[Brem (1995)]は、『有意な生存期間延長は実証されなかった(ハザード比:0.83、信頼区間:0.62-1.10、P=0.2)。無増悪期間及びQOLについての解析に適したデータはなかった。しかし、どちらの群でも有害事象はそれほど多くなかった。』とされている。

レビュー者らは、『本剤を初発悪性神経膠腫に対して使用すれば有害事象発現率を上げることなく生存期間が延長することが確認できたことから、初発悪性神経膠腫に対する治療薬として選択肢に含まれることが望ましいと思われる。また、再発悪性神経膠腫や他のタイプの神経膠腫に対する有効性は、他の併用薬、治療法と組み合わせることなど、本剤の考えられる臨床使用方法は多岐にわたると予想され、さらなる研究が待たれている』と結論づけている。

(5) 主要文献における本剤の評価

(添付資料 5.4.1.1-5 参)

本文献表題: Malignant Gliomas in Adults.^{e)} (The New England Journal of Medicine: 2008年7月31日掲載)は、近年、進歩が著しい悪性神経膠腫の病理診断と治療方法についてまとめられている。

本文中では、悪性神経膠腫の病態に対して現在標準と規定されている治療方法と手順が概説されている。一般に Grade III及びIVの悪性神経膠腫に対しては外科的切除が第一に選択され、併用療法として放射線療法や化学療法が用いられる。化学療法は外科的切除や放射線療法の補助目的として使用することで大きな臨床効果を上げることがさまざまな研究からわかってきており、化学療法剤での現在推奨されている標準治療法が示されている。多くの悪性神経膠腫の化学療法剤のなかでも本剤は、初発及び再発の悪性神経膠腫患者に対し使用することが推奨されている(表 2.5.1-5)。

表 2.5.1-5 悪性神経膠腫に対して現在推奨されている標準的治療方法

腫瘍の種類		治療内容
初発悪性神経膠腫	膠芽腫 (WHO Grade IV)	外科的処置による最大限の腫瘍の切除、放射線療法、さらにテモゾロミドあるいはカルムスチン（カルムスチン脳内留置剤）による化学療法を加えた併用療法を行う。
	退形成性星細胞腫 (WHO Grade III)	外科的処置により最大限の腫瘍を切除した後、放射線療法とテモゾロミドによる化学療法か、あるいはテモゾロミドによる化学療法のみを追加して行う。
	退形成性乏突起膠腫、 退形成性乏突起星細胞腫 (WHO Grade III)	外科的処置により最大限の腫瘍を切除した後、放射線療法のみ又は、テモゾロミドあるいはPCVによる全身化学療法（放射線療法を併用する場合もある）又は、放射線療法に補助目的のテモゾロミドによる化学療法を加えた併用療法、のいずれかを行う。
再発悪性神経膠腫		必要と認められた患者に対しては再手術を施し、カルムスチン脳内留置剤、化学療法（ロムスチン、カルムスチン、PCV、カルボプラチン、イリノテカン、エトポシドなど）、ペバシズマブ＋イリノテカンの化学療法の併用、治療薬の投与などを考慮する。

(注) PCV療法とは、第1日目にロムスチン 110 mg/m²、第8～21日目にプロカルバジン 60 mg/m²、第8日目と29日目にビンクリスチン 1.5 mg/m²（最大2 mgまで）を経時的に投与していく化学療法である。国内では、ロムスチンが未承認であるため、ニムスチンで代用した変法が行われている。

(6) 教科書での報告

(添付資料 5.4.1.1-6 参)

本剤に関しては臨床評価の報告が多だけでなく、外国での教科書 Harrison's Principles of Internal Medicine (16th Edition)^{f)}での High Grade Astrocytoma での治療法や Cecil Medicine, 23rd Edition - Expert Consult^{g)}での Tumors of the central nervous system and intracranial hypertension and hypotension において、本剤は、悪性神経膠腫の治療方法の選択肢として記載されている。

(7) 本剤以外の脳内局所治療薬の現状

本剤以外で悪性脳腫瘍の脳内局所治療薬として承認を受けた薬剤はない。

2.5.1.3.3 悪性神経膠腫の治療における本剤とテモゾロミドとの併用療法

(添付資料 5.4.1.2-1～6 参)

1999年に米国で『初回・再発の退形成性星細胞腫』の適応症で承認されたテモゾロミドは、2006年7月に19年ぶりの脳腫瘍治療薬として国内でも承認され、広く使用されるようになっていく。テモゾロミドは、経口投与ができるため外来で処方できるなどのメリットがある。しかし、重大な副作用として、NCI CTCAE Grade 3及び4レベルとされる好中球数及び血小板数の減少などの骨髄機能抑制やニューモシスティス肺炎などが認められる。また、悪心、嘔吐、便秘なども10%以上の高頻度で発現する。このため、効果を上げるために投与量を増大させるには限界がある。テモゾロミドは、初発の悪性神経膠腫を対象とした無作為化非盲検比較試験において、対照群に比べて有意な生存期間延長及び生存率が報告されている。

一方、本剤も初発の悪性神経膠腫を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、プ

ラセボ群に比べて有意な生存期間延長及び生存率が報告¹³⁾されている。さらに、非盲検試験での報告ではあるが、本剤をテモゾロミドと併用した初発の悪性神経膠腫（膠芽腫）を対象とした試験での生存期間中央値は12.7～22.4ヵ月、12ヵ月生存率は56.8～81%と良好な成績が報告されており、悪性神経膠腫に対する新たな付加療法として期待される（表2.5.1-6）。

表 2.5.1-6 初発の悪性神経膠腫を対象とした本剤とテモゾロミドにおける臨床試験成績の比較

著者又は試験名	対象	治療法	試験方法	患者数	生存期間 中央値（月） (95%CI)	12ヵ月生 存率（%） (95%CI)	24ヵ月生 存率（%） (95%CI)
StudyT-301 (5.3.5.1-3 参)	悪性神経膠腫	本剤+RT	無作為化 二重盲検	120	13.9 * (12.1-15.3)	59.2 (50.4-68.0)	15.8
		プラセボ+RT		120	11.6 (10.2-12.6)	49.6 (40.6-58.6)	8.3
Stupp et al ¹³⁾	膠芽腫	TMZ+RT	無作為化、 非盲検	287	14.6 ** (13.2-16.8)	61.1 (55.4-66.7)	26.5 (21.2-31.7)
		RT		286	12.1 (11.2-13.0)	50.6 (44.7-56.4)	10.4 (6.8-14.1)
LaRocca RV et al ⁱ⁾ (5.4.1.2-1 参)	膠芽腫	本剤+RT+TMZ	非対照、 非盲検	33	18.5	56.8	-
Pan E et al ⁱⁱ⁾ (5.4.1.2-2 参)	膠芽腫	本剤+RT+TMZ	非対照、 非盲検	21	17 (15.3-25.0)	-	39
Matthew JU et al ⁱⁱⁱ⁾ (5.4.1.2-3 参)	膠芽腫	本剤+RT+TMZ	非対照、 非盲検	33	20.7	-	36
Affronti ML et al ^{iv)} (5.4.1.2-4 参)	膠芽腫	本剤+RT+TMZ	無作為化、 非盲検	36	22.4 89.4 週 (65.9-136.4)	81 (69-95)	47 (33-67)
		RT+TMZ		49	18.2 72.7 週 (62.7-84.3)	69 (58-84)	29 (18-45)
Bock HC et al ^{v)} (5.4.1.2-5 参)	膠芽腫	本剤+RT+TMZ	非対照、 非盲検	44	12.7	58	13
Menei P et al ^{vi)} (5.4.1.2-6 参)	悪性神経膠腫	本剤+RT+TMZ	非対照、 非盲検	83	17	-	-

-:未公開或いは未記載 TMZ:テモゾロミド RT:放射線照射

*: p=0.027 **: p<0.001

2.5.1.3.4 悪性神経膠腫の治療における本剤の位置づけ

本剤は、悪性神経膠腫患者の脳内局所にカルムスチンを留置する徐放性製剤であり、術後の放射線療法や化学療法を開始するまでの治療空白期に、直接脳腫瘍細胞に長期間にわたり抗悪性腫瘍薬を効率よく曝露させることによる生存期間の延長がエビデンスレベルの高いプラセボ対照二重盲検試験で証明されている。特に、初発時に悪性神経膠腫の標準治療であるテモゾロミドを本剤と併用することにより、更なる生存期間の延長も期待できる。また、初発時に限らず、再発した神経膠腫に対しても有効な治療法は極めて限られているため、本剤のような異なるアプローチ（脳内留置）での治療選択肢を増やす必要がある。本剤の他に、悪性神経膠腫の治療での脳内局所治療薬はなく、外国での多くの臨床データの蓄積からガイドライン等で推奨

され、本剤の有効性及び安全性のプロファイルは明確である。

国内では、外国に比べて治療の選択肢が少なく術後の化学療法としては、テモゾロミドが、ようやく臨床現場において使用され始めているが、有効性の示された薬剤がテモゾロミド1剤しかなく、アンメットメディカルニーズ状態にある。特に、再発時には、有効な治療の選択肢はなく積極的な治療を行えないため、国内の悪性神経膠腫での予後は、膠芽腫の5年生存率で6.9%と低くとても満足できるものではない。

本剤の医療上の位置付けは、本剤を初発及び再発の悪性神経膠腫の切除術時に留置することにより、その後の放射線療法又は化学療法までの治療空白の治療期間を無くすことができ、残存腫瘍の縮小もしくは増殖抑制効果に寄与し生存期間の延長につながるようになる。

国内での悪性神経膠腫の治療の現状において、本剤の医療上の必要性は高く、本剤を腫瘍切除術時の切除腔に留置し、その後、放射線療法又は全身化学療法を併用することが、初発及び再発の悪性神経膠腫の標準的な療法となると考えられる。

2.5.1.4 臨床開発の経緯及び臨床データパッケージ

(1) 臨床開発の経緯

本剤の有効成分であるカルムスチンは、1960年代初頭から広汎な臨床試験¹⁴⁾が行われ、1979年に米国で承認されたニトロソウレア系に分類される静注用抗悪性腫瘍剤であり、欧米では脳腫瘍の化学療法剤として汎用されていた。本剤の基材である重合体形成物（ウェハー）は米国MITで創製され、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を組み合わせた本剤の開発を開始し、1987年から、悪性神経膠腫の再発患者を対象とした第I/II相試験が実施され、3.85%カルムスチン含有製剤が選択され、以降の試験で使用された。その後、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施され、その結果、悪性神経膠腫の最も悪性度の高い膠芽腫患者（Grade IV）の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た

($P=0.013$)。1996年9月に「再発膠芽腫患者における手術との併用」の適応で米国において承認された。引き続き1997年から、初発の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が実施され、その結果、生存期間の有意な延長が認められ($P=0.027$)、2003年2月に「初発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」の適応追加が米国において承認された。

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。これら結果を受け、米国及び英国の脳腫瘍治療ガイドラインでは、悪性神経膠腫における手術時の付加療法として推奨されている。2011年11月までに、米国や英国、フランス、ドイツ及びイタリアなどの欧州諸国、香港、インド、タイ及び台湾などのアジア諸国を含めた29ヵ国で承認され、これまでに■■■■例以上の患者に使用されてきた。なお、本剤の当初の開発企業であったノバファーマ社は、1992年9月に、Scios社と合併し、Scios Nova Inc.（以下、SNI社）となった。1994年に、SNI社は、米国Guilford Pharmaceuticals Inc.（以下、ギルフォード社）にGliadelの権利を導出した。また、ギルフォード社は、2005年11月に米国MGI Pharma, Inc.（以下、MGI社）に買収され、その後、2008年1月にMGI社はエーザイ株式会社を買収された。

国内においては、本剤が2008年9月開催の第18回未承認薬使用問題検討会議に取り上げられ、医療上の必要性が指摘されたことから、ノーベルファーマ株式会社は、国内における開発権をエーザイ株式会社から入手し、本剤の開発に着手した。

ノーベルファーマ株式会社は、本剤の海外で既に実施された臨床試験及び非臨床試験成績並びに欧米での承認申請に使用された資料（データ）を入手・検討し、本剤の開発方針及び承認申請に必要な物理化学（CMC）、非臨床試験及び臨床試験資料（データ）について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（総合機構）との■■回にわたる対面助言（20■■年■■月■■日（治験相談番号：■■■■）、20■■年■■月■■日（治験相談番号：■■■■））において助言を得た。その結果、臨床試験については、安全性の検討を主目的とし、併せて生存率などを検討する第I/II相試験を実施することとなった。

国内での臨床試験（Study NPC-08-1）は2009年6月から実施した。対象患者は、海外での

表 2.5.1-8 再発の悪性神経膠腫に対する臨床試験

試験区分	試験番号	対象(実施国)	検討例数	試験デザイン	試験内容	試験期間	添付資料
第Ⅰ Ⅱ相	8701	再発悪性神経膠腫 (米国)	21例	非盲検、 用量漸増	1.925%、3.85%あるいは6.35%カルムスチン含有ウェハーを腫瘍切除腔に留置し、安全性と有効性を評価した。	1987年9月24日～1991年2月27日	5.3.5.2-2参
第Ⅲ相	8802	再発悪性神経膠腫 (米国、カナダ)	222例	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照	本剤あるいはプラセボウェハーを腫瘍切除腔に留置し、有効性、安全性を比較検討した。	1989年3月1日～1995年11月10日	5.3.5.1-1参
第Ⅲ相	9115	再発悪性神経膠腫 (米国、カナダ)	40例	非盲検	本剤を腫瘍切除腔に留置し、安全性を評価した。	1992年1月30日～1995年11月10日	5.3.5.2-3参
合計	—	—	283例	—	—	—	—

また、米国で効能追加を行った初発悪性神経膠腫における承認は、主たる臨床試験であるプラセボ対照二重盲検比較試験2試験（Study CL-0190、Study T-301）を含む、4臨床試験成績に基づいている（表2.5.1-9）。

表 2.5.1-9 初発の悪性神経膠腫に対する臨床試験

試験区分	試験番号	対象(実施国)	検討例数	試験デザイン	試験内容	試験期間	添付資料
第Ⅰ Ⅱ相	9003	初発悪性神経膠腫 (米国)	22例	非盲検	本剤を腫瘍切除腔に留置し、安全性を評価した。	1990年7月5日～1995年11月10日	5.3.5.2-4参
第Ⅲ相	CL-0190	初発悪性神経膠腫 (フィンランド、ノルウェー)	32例	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照	本剤あるいはプラセボウェハーを腫瘍切除腔に留置し、照射野限定の放射線療法を施し、有効性、安全性を比較検討した。	1992年3月23日～1995年5月14日	5.3.5.1-2参
第Ⅲ相	T-301 (本試験期)	初発悪性神経膠腫 (米国、EU等 42カ国)	240例	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照	本剤あるいはプラセボウェハーを腫瘍切除腔に留置し、照射野限定の放射線療法を施し、有効性、安全性を比較検討した。	1997年12月19日～2000年6月30日	5.3.5.1-3参
	T-301 (長期追跡調査期)		(58例)	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照	T-301（本試験期）の追跡期間終了時の時点で、生存していた58例の患者の死亡時期について追跡調査した。	1997年12月19日（Study T-301の開始日）～2002年8月16日	5.3.5.1-4参
合計	—	—	294例	—	—	—	—

以上の試験の他、FDAが本剤の新薬承認申請を審査中に、追加の安全性データを収集する目的及び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実施した第Ⅲ相試験（Study 9501）や血中カルムスチン濃度を測定した第Ⅰ相試験（Study 9601）が追加実施された（表2.5.1-10）。

表 2.5.1-10 追加実施された悪性神経膠腫に対する臨床試験

試験区分	試験番号	対象(実施国)	検討例数	試験デザイン	試験内容	試験期間	添付資料
第Ⅲ相	9501	再発悪性神経膠腫(米国)	363例	非盲検	本剤を腫瘍切除腔に留置し、追加安全性情報を収集した。	1995年11月9日～1998年2月27日	5.3.5.2-5参
第Ⅰ相	9601	再発悪性神経膠腫(米国)	30例	多施設、非盲検、用量漸増	6.5%、10%、14.5%、20%あるいは28%含有製剤を腫瘍切除腔に留置し、末梢血を採取し、カルムスチン濃度測定及び安全性を検討した。	1996年～(資料未入手)	5.3.3.2-1参
合計	—	—	393例	—	—	—	—

また、国内 Study NPC-08-1 では、初発悪性神経膠腫に対して、本剤とテモゾロミド放射線併用療法を Stupp レジメン¹³⁾ で実施した。本併用療法は、悪性神経膠腫を対象としてテモゾロミド放射線併用療法に本剤を腫瘍切除術時に付加した外国での試験を参考にした(表 2.5.1-11)。

参考：Stupp レジメンとは、腫瘍切除術後 2～4 週間後、放射線療法 2.0 Gy/日(総線量 59～60 Gy) + テモゾロミド 75 mg/m²/日を連日投与(最大 45 日)。その後、テモゾロミド 150～200 mg/m²/日、5 日間連続投与 1 サイクル 28 日 標準 6 サイクルまで実施する方法。

表 2.5.1-11 初発悪性神経膠腫を対象とした本剤とテモゾロミド併用に関する公表文献

資料名	対象	検討例数	試験デザイン	本剤とテモゾロミド放射線併用の治療方法	添付資料
LaRocca RV et al Neuro-Oncology 2006 ⁱ⁾	膠芽腫	33例	非対照、非盲検	本剤+放射線療法+テモゾロミド切除術時に本剤留置後、Stupp レジメンを最大 18 サイクル実施した。	5.4.1.2-1参
Pan E et al J Neuro-oncol 2008 ⁱⁱ⁾	膠芽腫	21例	非対照、非盲検	本剤+放射線療法+テモゾロミド切除術時に本剤留置後、Stupp レジメンを実施した。	5.4.1.2-2参
Matthew JU et al J Neurosurg 2009 ⁱⁱⁱ⁾	膠芽腫	156例	非盲検	本剤+放射線療法+テモゾロミド切除術時に本剤留置後、Stupp レジメンを実施した群と本剤+放射線療法群、テモゾロミド+放射線療法群との比較をレトロス クティブに実施した。	5.4.1.2-3参
Affronti ML et al Cancer 2009 ^{iv)}	膠芽腫	85例	非盲検	本剤を切除術時に留置し、その後 Stupp レジメンに従い治療した群と本剤が未留置で、その後 Stupp レジメンに従い治療した群との比較をレトロス クティブに実施した。	5.4.1.2-4参
Bock HC et al Neurosurg Rev 2010 ^{v)}	膠芽腫	44例	非対照、非盲検	本剤+放射線療法+テモゾロミド切除術時に本剤留置後、Stupp レジメンを実施した。	5.4.1.2-5参
Menei P et al Ann Surg Oncol 2010 ^{vi)}	悪性神経膠腫	83例	非対照、非盲検	本剤+テモゾロミド放射線療法切除術時に本剤留置後、Stupp レジメンを実施した。	5.4.1.2-6参

総合機構の助言	対応
<p>(3) 観察期間の適切性</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤留置後 92 日後の再手術症例から摘出されたウェハー遺残物からカルムスチンが検出されていること、再手術や剖検の時点で得られたデータからは 232 日後でもウェハー遺残物が認められていることを踏まえると、国内臨床試験の主要評価項目の評価期間は、海外臨床試験で認められた有害事象の発現時期等を考慮し、主要評価項目の評価期間は再検討する必要があると考える。 	<p>国内試験での観察期間を 12 ヶ月で設定した。</p>
<p>(4) 用法・用量の適切性</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 (8701 試験) 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。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。 	<p>国内臨床試験の用法・用量は、海外で使用されている同じ用法・用量、3.85% カルムスチン含有脳内留置剤を最大 8 枚までと設定した。</p>
<p>(5) 本剤留置後の併用治療の規定の適切性</p> <ul style="list-style-type: none"> 提出された試験計画における併用治療の規定により国内臨床試験を実施することは可能と考える。 	<p>国内試験での併用治療での規定を「本剤留置後 14 日以降、初発の悪性神経膠腫患者に対してはテモゾロミドと放射線療法との併用療法を、再発の膠芽腫患者に対しては適切な治療 (化学療法を含む) を、それぞれ治験責任 (分担) 医師の判断で行うことができる。」と設定した。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 国内で本剤とテモゾロミドとの併用使用を想定しているのであれば、テモゾロミドとの併用例について一定の症例数を集積し、日本人の併用での安全性等を評価する必要があると考える。 	<p>国内試験で、初発の悪性神経膠腫では、本剤とテモゾロミドとの併用使用することとし、本試験の目標症例 24 例のうち、「初発例及び再発例をそれぞれ ■ 例以上エントリーする」と規定することにより ■ 例以上の使用経験が得られるようにした。その結果、初発例 (テモゾロミド併用例) 16 例、再発例 8 例を収集した。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 本剤とテモゾロミドとの併用に関する有効性について、提出された対面助言資料では非対照デザインの海外臨床研究報告が示されているが、海外の診療ガイドライン等の記載の根拠となった併用試験成績等を本剤の承認申請時の評価資料として利用可能か否か調査・検討することを勧める。 	<p>調査の結果、公表文献のみで原データ等が見つからなかった。このため、参考資料として扱うこととした。</p>
<p>(6) 有害事象の判定基準の適切性</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内臨床試験における有害事象を NCI-CTCAE ver. 3 に従って判定することは差し支えないと考える。ただし、過去の海外臨床成績と 	<p>国内臨床試験における有害事象を NCI-CTCAE ver. 3 に従って判定することとした。また、有害事象評価を NCI-CTCAE だけではなく、治験</p>

総合機構の助言	対応
<p>の比較が可能となるように、過去の海外臨床試験で使用された有害事象判定基準を併せて使用し、国内外の比較ができるようにすることは必要と考える。また、「腫瘍の進行」や「腫瘍の進行に伴う神経学的異常の増悪」については、手術に伴う事象（合併症）と判断できないため、有害事象として取り扱う必要があると考える。</p>	<p>責任（分担）医師の判断を加え比較することとした。また、「腫瘍の進行」や「腫瘍の進行に伴う神経学的異常の増悪」は、有害事象として取り扱う事を治験実施計画書に規定した。</p>
<p>(7) 症例数の適切性</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内臨床試験の主目的は安全性評価とされていることから、目標症例数の設定においては、可能な限り多くの症例数を集積することが望ましいと考える。また、実施可能性とともに、本剤投与による脊髄液漏出等の有害事象（本剤群では5%、プラセボ群では0.8%）が検出される確率も考慮する必要がある。症例数調査では、国内臨床試験のSTEP IIに参加する施設を含めて予定登録期間で最大限登録可能な症例数を調査する必要があると考える。 	<p>国内実施予定の医療機関での登録可能数を調査し、予定期間で最大限登録可能な症例数を調査し、かつ、「海外で検出されている重要なSAEが、日本人でより高頻度に発現しないことを検出できる例数」として、24例を目標症例数として設定した。</p>
<p>(8) STEP I から STEP II への移行手順の適切性</p> <ul style="list-style-type: none"> STEP 移行の可否に関する最終判断は、治験依頼者が決定する事項であり、STEP I で発現した有害事象の発現状況（患者背景を含む）、有害事象の種類、程度及び回復性、発現割合等から施設数の拡大の可否、試験計画変更の要否を慎重に判断する必要がある。 	<p>STEP 移行の可否に関する規定は、「STEP I の患者全例において、発現したすべての重篤な有害事象及び海外試験で報告されている注目すべき有害事象（主に感染症、強い浮腫、痙攣発作及び限局した機能低下）を報告する。これら中間集計結果に基づき効果安全性評価委員会を開催し、次ステップへの移行を検討する。」とした。このように、効果安全性評価委員会の結果を受けて、移行を治験依頼者が決定した。</p>
<ul style="list-style-type: none"> ステップ移行の判断について、本剤留置後■週間の試験成績から評価することは可能と考えるが、承認申請時に提出する国内臨床試験での継続観察期間での観察期間やカットオフの時期の設定には、当該試験ではテモゾロミドとの併用も予定されていること及び海外臨床試験における有害事象の発現時期を考慮することも必要と考える。 	<p>テモゾロミドとの併用開始時期が手術■週間後に実施されること及び海外試験での有害事象発現時期の報告を考慮し、本剤留置後■週間の試験成績から評価することとした。</p>

総合機構の助言	対応
<p>(9) 対照群を置かない理由の適切性</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤を含めて脳内局所留置用の抗悪性腫瘍剤は国内では未承認であり、本剤の使用機会を得るために対照を含むランダム化試験への参加を希望する患者も存在すると考えられ、「比較試験を実施することは倫理的観点から困難」とする相談者の説明は適切ではないと考える。また、本剤の副作用と手術、放射線療法等の他の治療の合併症との区別が難しい場合もあると考えられることから、治験依頼予定施設において、比較試験デザインでの国内臨床試験の実施可能性について十分に調査し、試験計画を検討することを勧める。 	<p>治験依頼予定施設での比較試験デザインでの国内臨床試験の実施可能性について検討した。本剤の使用機会を得るために、ランダム化試験への参加を希望する患者は極めて稀であることから、非対照での試験を計画した。</p>
血中薬物濃度測定の実施	
<ul style="list-style-type: none"> 本剤留置後の血中へのカルムスチンの移行性について、相談者は「8701 試験において、一部の患者で本剤留置後 3、6、12、24 時間及び留置 3、5 日後に測定は行ったが、検出限界以下であったようである。」と説明しており、当該試験でカルムスチンの血中移行が評価されているのか不明であること、及び海外 9601 試験の薬物動態の検討結果では 6.5% 製剤では留置後に血中カルムスチンは検出されなかったが、10% 以上の製剤ではカルムスチンの血中移行が認められていることから、国内臨床試験においては本剤留置後のカルムスチンの血中薬物動態も評価項目として設定する必要があると考える。 本剤留置後の血中薬物動態に関するデータは安全性を評価する上でも重要であり、申請時に必要なデータであるため、カルムスチンの血中濃度を測定することを強く勧める。 	<p>国内試験において、カルムスチンの血中薬物濃度測定を実施した。</p> <p>測定時期は、海外試験を参考として、本剤留置前、本剤留置後でピークが認められた 3～6 時間、その後、24 時間、72 時間又は 168 時間とした。</p> <p>また、測定する患者数も海外試験を参考に 6 例とした。</p>
<ul style="list-style-type: none"> STEP I から STEP II への移行の判断には、本剤の血中濃度に関するデータを確認することは、STEP 移行の判断には必須ではないと考える。 	<p>カルムスチンの血中薬物濃度測定は、STEP I と STEP II で併せて 6 例とした。</p>
カットオフ日の設定	
<ul style="list-style-type: none"> 承認申請時に提出するカットオフの時期の設定には、当該試験ではテモゾロミドとの併用も予定されていること及び海外臨床試験における有害事象の発現時期を考慮することも必要である。 	<p>国内試験は、STEP I での本剤留置後 12 ヶ月の試験成績、並びに STEP II での最終エントリー患者の本剤留置後 6 ヶ月の試験成績を製造販売承認申請時に提出し、STEP II での本剤留置後 12 ヶ月までの安全性及び有効性の情報を申請後に追加提出すると計画した。</p>
医薬品申請前相談	
<ul style="list-style-type: none"> 提示された臨床データパッケージをもって承認申請を行うことは可能と考える。なお、承認申請時には、本剤の有効性について、国内外の臨床試験成績の他に、ガイドライン、教科書、公表文献等を用いて説明する必要がある。 	<p>承認申請時の資料の整備を実施した。</p>

2.5.2 生物薬剤学の概括評価

本剤の特性からバイオアベイラビリティに関する検討は行っていない。

2.5.3 臨床薬理の概括評価

本剤留置後のヒト血中薬物動態について、これまでに国内で1試験（Study NPC-08-1）において検討された。一方、外国では、Study 9601においてカルムスチン含量が異なる6.5%（13 mg/枚）、10%（20 mg/枚）、14.5%（29 mg/枚）、20%（40 mg/枚）及び28%（56 mg/枚）含有の5種のウェハー製剤を使用し、このうち6.5～20%カルムスチン含有製剤を留置した症例においてヒト血中薬物動態を検討した。これら国内外での臨床薬理試験の一覧を表2.5.3-1に示す。

表 2.5.3-1 臨床薬理試験一覧

試験番号	対 象	患者数	試験デザイン	試験内容	試験期間	添付資料
NPC-08-1 (国内)	初発の悪性神経膠腫及び再発の膠芽腫患者	6例 ^{*1}	非対照、非盲検	本剤（3.85%カルムスチン含有ウェハー）を最大8枚腫瘍切除腔に留置し、末梢血のカルムスチン濃度を測定した。	2009年6月 ■日～ 2011年5月 ■日	5.3.5.2-1
9601 (外国)	再発の悪性神経膠腫患者	30例 ^{*2}	非盲検、用量漸増	6.5%、10%、14.5%及び20%カルムスチン含有ウェハーを腫瘍切除腔に最大8枚留置し、末梢血のカルムスチン濃度を測定した。	1996年～ (資料未入手)	5.3.3.2-1 参

*1：Study NPC-08-1は、全24例を対象に実施し、そのうち6例で血中カルムスチン濃度の測定を行った。

*2：Study 9601は、全44例を対象に実施し、そのうち6.5～20%カルムスチン含有ウェハーを留置した30例で血中カルムスチン濃度の測定を行った。

2.5.3.1 日本人患者と外国人患者との血液中薬物濃度の比較

(添付資料5.3.3.2-2、添付資料5.3.3.2-1 参)

Study NPC-08-1では3.85%カルムスチン含有製剤を、Study 9601ではカルムスチン含有量の異なるウェハーを悪性神経膠腫切除後の切除腔に留置し、経時的に全血中カルムスチン濃度をLC/MS/MS法で測定した（定量範囲：2～100 ng/mL）。

国内Study NPC-08-1では、初発の悪性神経膠腫及び再発の膠芽腫患者の6例（21～61歳）に、本剤（3.85%カルムスチン含有製剤）をカルムスチン投与量として平均56.5 mg（38.5～61.6 mg）を投与した。その結果、いずれの患者においても、本剤留置約3時間後で6.49～19.4 ng/mLの濃度が得られたが、24時間あるいは、それ以降では定量下限（2 ng/mL）付近か定量下限未満であった（表2.5.3-2）。

表 2.5.3-2 個々の患者の全血中カルムスチン濃度

患者番号	名目上の採血時間 (hr)	実際の採血時間 (hr:min)	血中カルムスチン濃度 (ng/mL)
A-05	-1	留置前	BLQ
	3~6	3:07	19.4
	24	24:05	3.63
	72	72:00	BLQ
B-06	-1	留置前	BLQ
	3~6	3:30	6.49
	24	24:01	2.30
	72	72:00	BLQ
B-07	-1	留置前	BLQ
	3~6	3:00	8.96
	24	24:00	2.16
	72	72:00	BLQ
C-03	-1	留置前	BLQ
	3~6	3:02	6.72
	24	23:57	BLQ
	72	71:57	BLQ
C-04	-1	留置前	BLQ
	3~6	2:56	10.6
	24	24:00	BLQ
	72	71:55	-
E-01	-1	留置前	BLQ
	3~6	3:09	8.98
	24	26:32	BLQ
	168	169:55	BLQ

BLQ: 定量下限 (2.00 ng/mL) 未満

-: 報告できず (初回測定では内部標準物質の定量下限値が得られず、2度目の測定では内部標準物質の反応が認められなかった)。

一方、外国 Study 9601 においては、再発の悪性神経膠腫患者 44 例 (18 歳以上) を対象として、カルムスチン濃度 6.5% (6 例)、10% (6 例)、14.5% (6 例) 及び 20% (12 例) のカルムスチン含有製剤を 5~8 枚、脳腫瘍の切除腔に留置した。6.5%カルムスチン含有製剤ではカルムスチン投与量として平均 93.2 mg (65~104 mg) が投与されたが、留置後 3~168 時間までの血中にカルムスチンは検出されなかった。10~20%カルムスチン含有製剤 (カルムスチン投与量として 120~320 mg) では、留置後 3~168 時間の血中に 2.04~48.66 ng/mL のカルムスチン濃度を検出した。

外国 Study 9601 では、6.5%カルムスチン含有製剤では留置後 3~168 時間までの血中にカルムスチンは検出されなかったが、国内 Study NPC-08-1 では、カルムスチン含有量が少ない 3.85%カルムスチン含有製剤で、いずれの患者においても、本剤留置約 3 時間後で 6.49~19.4 ng/mL の濃度が得られた。国内 Study NPC-08-1 は、外国 Study 9601 と同様の測定機関において実施され、その測定方法 (LC/MS/MS 法)、定量下限 (2 ng/mL) も同一であったが、国内 Study NPC-08-1 では、外国試験に比べカルムスチン含有量が少ない製剤で、ごく微量ではあるが、全血中のカルムスチンが検出された。試験の実施時期が、外国 Study 9601 では 1996 年で、国内 Study NPC-08-1 では 2009 年であり、測定機器の進歩による検出精度の違い等が推察されるが、その原因は不明である。

カルムスチンは、外国では脳腫瘍等に脳内留置剤のほか静脈内投与用製剤としても市販されている。カルムスチンの静脈内投与時の薬物動態の報告では、全血中カルムスチン濃度を静脈内投与時と本剤の脳内留置時を比較すると、前者のピーク値は平均 6.2 µg/mL に対して、後者では平均 0.01 µg/mL であり、脳内留置時の曝露量は 600 分の 1 以下と静脈内投与時に比し極めて低かった。カルムスチンの全身投与では、白血球減少症や血小板減少症など重篤な副作用を発現することが多い。本剤の脳内留置は、静脈内投与に比べて全身性の副作用の大幅な低減が期待できると考えた。

以上のように、本剤留置後の全血中のカルムスチン濃度は、留置直後（約 3 時間後）には、ごく微量（19.4 ng/mL）が認められるものの、カルムスチン静脈内投与したときの血中カルムスチン濃度よりも大きく下回っており、留置後 24 時間でほぼ消失することが示された。

2.5.3.2 カルムスチン脳内留置剤の薬物動態（参考）

（添付資料 5.3.5.2-2 参、5.3.5.4-1 参）

本剤は、悪性神経膠腫の腫瘍切除術時の切除腔内に直接留置するため、カルムスチン又はウェハーの分解濃度を経時的に測定するために脳組織や脳脊髄液の検体を採取することが難しく、かつ安全ではない。したがって、本剤の薬物動態的試験はヒトでは実施していない。本剤の薬物動態的プロファイルを裏付けるデータは、ヒトにカルムスチンを静脈内投与した時の薬物動態試験及び非臨床試験での動物（主としてラット、ウサギ及びサル）によるものである。

（1）カルムスチンの薬物動態

本剤によってヒト脳組織に移行するカルムスチンの濃度は確定されていないが、ラットにカルムスチン含有ポリマーを脳内埋植したとき、埋植後 24 時間以内にカルムスチンの約 50%、5 日以内に 90%以上がポリマーから放出され、またカルムスチン含有ポリマー／組織接触面で、ヒト悪性神経膠腫腫瘍細胞培養株 U-251 及び SF-126 に対し殺腫瘍細胞性を示すことが報告されているカルムスチン濃度（14～15 µM）より 50～130 倍高い濃度のカルムスチンが認められ、長期間持続した。また、ウサギにカルムスチン含有ポリマーを脳内埋植したとき、脳内の曝露部位におけるカルムスチン曝露時間は、ほぼ同量のカルムスチンを直接脳内定位注射したときよりも延長した。これらの結果は、本剤からのカルムスチンの脳内移行性が良好であること、及びカルムスチン含有ポリマーの脳内埋植が、脳内カルムスチン濃度の維持に有効な投与形態であることを示したものと考える。

ヒトに、¹¹C 標識カルムスチン（10～15 mCi）を静脈内投与したときの、投与後 15 分の血漿クロロホルム抽出物のラジオ薄層クロマトグラムでの検討では、1,3-ビス(2-クロロエチル)尿素 (BCU) がヒトにおける主要代謝物であることが示唆された¹⁵⁾。また、ヒトに ¹⁴C 標識カルムスチン (200 mg/m²) を静脈内投与した場合の、投与後 96 時間以内に尿中に約 60%が排泄され、呼気中に 6%が最終的に二酸化炭素として排出された¹⁶⁾。このことから、本剤でもカルムスチンは脳内留置後に脳内に分布し、尿中及び呼気中に排出されるものと推察された。

(2) ウェハー（ポリフェプロサン 20）の薬物動態

ウェハー（ポリフェプロサン 20）のヒトでの薬物動態は不明であるが、ラット及びウサギで、ポリフェプロサン 20 の各モノマーである SA 及び CPP 由来の ^{14}C -SA 又は ^{14}C -CPP を含む 1.6% カルムスチン含有ポリマーを脳内埋植し、放射能の組織内濃度及び排泄について検討した。 ^{14}C -SA 由来の放射能は、ラットでは、埋植後 7 日間において、投与放射能の約 46% が ^{14}C - CO_2 として呼吸中に排泄された。ウサギにおいても、埋植後 7 日間において投与した放射能の約 29% が回収され、ラットと同様に、投与放射能の多くが ^{14}C - CO_2 として排泄されたと推察され、ポリマー中の SA は、埋植後脳内において速やかに崩壊、分解した後、全身血流に入り、代謝及び排泄されるものと推察された。一方、 ^{14}C -CPP 由来の放射能は、ラット及びウサギにおいて、埋植後 7 日間の尿及び糞への総排泄率は、投与放射能の 4% 未満で、7 日目にラットから摘出回収したポリマー中には約 97% が残存した。しかし、ウサギにおいて排泄試験を継続したところ、埋植後 9 日以降放射能の排泄は急激に増加し、21 日間では、投与放射能の 61.8% 及び 1.6% がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。このことから、ポリマー中 CPP の脳内における崩壊又は分解は SA に比べ遅延するが、体内からは確実に消失するものと推察された。

Study 8701 (5.3.5.2-2 参) においては、試験計画にはなかったが、本剤留置後に再手術あるいは剖検にて本剤の遺残物を脳内から回収したとき、最長で留置後 137 日目の剖検で 1.5×0.2 cm のウェハー 5 枚が認められた。また、中枢神経放射線専門家による 18 例について留置後 49 日目の CT あるいは MRI 画像診断の結果、11 例の患者でウェハーの残存が視認できた。回収された本剤の遺残物 2 例分の組成について分析を行った結果、CPP が元の量の 20% 以下認められ、遺残物の大部分は水分と単量体類であり、ごく微量のカルムスチンが検出されたことが確認されている。

このように、ヒトでのウェハーの薬物動態は不明であるが、動物実験から CPP が一時的に残留するものの、体内からは確実に消失するものと推察された。

2.5.3.3 ヒト肝ミクロソーム及びサイトソールを用いた in vitro 薬物代謝試験

(添付資料 5.3.2.2-1)

^{14}C カルムスチンを、NADPH 又は GSH 存在下、未処理及び煮沸処理したヒト肝ミクロソーム・サイトソールを用いて in vitro 代謝させ、生成したカルムスチン代謝物を LC-RID/MS 法を用いて定性的、定量的に評価した。本試験での結果に基づいたカルムスチンのヒトでの推定代謝経路を図 2.5.3-1 に示す。

各反応系でのラジオクロマトグラム上に 4 種の主要な放射性ピーク M-1~M-4 を検出した。M-1 の構造は MS データより解析できなかったが、M-2 は GSH 抱合体 S-[N-(2-chloroethyl) carbamoyl] glutathione (SCG)、M-3 は BCU、M-4 は未変化体カルムスチンと推定及び同定した。検出された各放射性ピークを以下のように推察した。

M-1 は、カルムスチンから化学的に生成した 2-chloroethyl isocyanate が、GSH 存在下では GSH に補足された M-2 として、GSH 非存在下では生体高分子と複合体を形成した M-1 として検出されたと推察した。生成した M-2 の多くは非酵素的に GSH によって捕捉されたものと推察した。

M-3 (BCU) は、主に NADPH 依存的なミクロソーム代謝による脱ニトロソ反応によって生成されると推察した。

また、NADPH 存在下の未処理ミクロソームとの反応において、反応系に残存する放射エネルギーが 59.6%まで減少したことから、カルムスチンは二酸化炭素 (CO₂) にまで代謝されたものと推察された。このことは、ヒトに投与した [¹⁴C]カルムスチンの約 10% (経口投与時) 及び 6% (静脈内投与時) が ¹⁴CO₂ として呼気中に排泄されたことから支持され、CO₂ 生成も主要な代謝経路の 1 つと考える。

以上の結果からカルムスチンはヒトにおいて、①主に NADPH 依存的なミクロソーム代謝による脱ニトロソ反応によって BCU に代謝される、②化学的に 2-chloroethyl isocyanate を生成し、主に非酵素的に GSH によって捕捉されて GSH 抱合体に代謝される、③化学的に 2-chloroethyl isocyanate を生成し、生体高分子と複合体を形成する、④NADPH 依存的なミクロソーム代謝によって CO₂ に代謝される、と推察された。

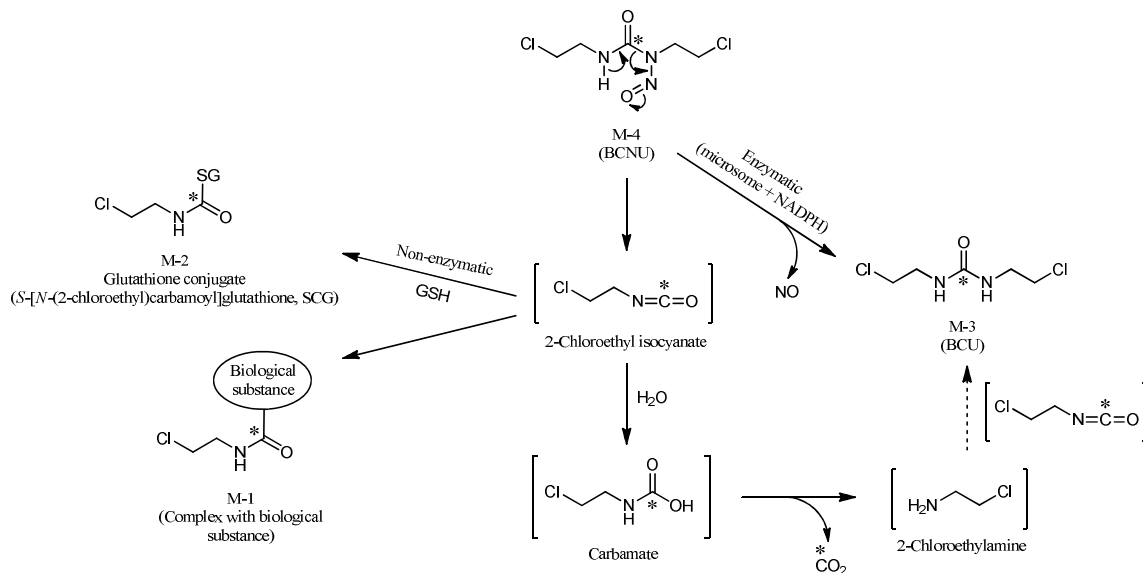


図 2.5.3-1 ヒトにおけるカルムスチンの推定代謝経路

* : ¹⁴C position

2.5.4 有効性の概括評価

本剤は、悪性神経膠腫の治療として、治療ガイドライン、コクランレビュー、外国の教科書において腫瘍切除術時での付加治療と位置付けられ、外国の承認申請において採用されたプラセボ対照二重盲検比較試験結果でその有効性は検証されている。また、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、いずれの国においても新たな臨床試験を実施せずに承認された。

国内では、外国で既に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、本剤が脳内局所留置用徐放性製剤であるため、外国臨床成績が日本人にも外挿できると考え、安全性を主目的とした第I/II相試験を実施した。国内における第I/II相試験は、外国で承認された適応症と同様の初発悪性神経膠腫及び再発膠芽腫患者を対象として、外国で承認されている用法・用量に従い留置した。国内第I/II相試験の主目的は安全性の確認であり、有効性に関しては、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した。本剤の開発方針及び試験デザインについては、国内試験開始前に実施された総合機構との対面助言（20■年■月■日）において助言を得た。

本項では、本剤の国内第I/II相臨床試験での有効性を、次いで外国の承認申請において採用された臨床試験のうち、主たる臨床試験である3報のプラセボ対照二重盲検比較試験（8802、CL-0190、T-301）の成績を中心に比較し、国内における本剤の有効性を示した。

2.5.4.1 国内外試験での有効性評価項目の基準

抗悪性腫瘍剤の国内外の臨床試験での有効性評価は、患者の生存に関する項目が主要評価項目に設定されている。これは患者の生存が臨床上最も重要であり、海外で実施された主要なプラセボ対照二重盲検比較試験（Study 8802、Study CL-0190、Study T-301）の治験実施計画書では、患者の生存が主要な有効性指標とされている。その他に評価された無増悪生存期間/無増悪生存率、神経学的検査、KPSスコア、MMSEなどのその他の評価項目は、有効性データを補うものではあるが、全生存期間及び生存率が臨床的に最も意味のある主要評価項目であると考える。従って、本項では、患者の生存に関する評価を主に述べる。国内外試験での有効性評価項目は、以下の基準で評価した。

(1) 全生存期間/生存率の評価

全生存期間とは、本剤留置開始時点から全原因による死亡までの期間、死亡の記録がない場合は最終観察日までの期間と定義した。全患者において観察され、カプラン-マイヤー法を用いて分析し、生存期間は中央値を示した。

(2) 無増悪生存期間/無増悪生存率

無増悪生存期間は、本剤留置からMRI画像（場合によってはCT画像）での腫瘍判定による客観的な腫瘍増悪または死亡までの期間と定義した。無増悪生存率は、各観察時期における本剤留置からMRI画像（場合によってはCT画像）の腫瘍サイズの判定による客観的な腫瘍増悪又は死亡の割合と定義した。腫瘍増悪は、留置後72時間（3日）以内に撮影されたMRI画像と

比較して、腫瘍の大きさが25%以上増大したとき、又は新規病変が出現したときのいずれかの場合とされた。

国内 Study NPC-08-1 では、MRI が実施されなかった症例はなかったが、外国試験では、MRI 未実施例があり、未実施の場合には、臨床症状の悪化（KPS スコアの10%以上の悪化又は新たな神経学的徴候）の出現に基づいて腫瘍増悪と規定した。

また、国内外ともに、各治験実施医療機関での担当医師による判定とは別に、外国試験では神経放射線科レフリーによる判定、国内試験では効果安全性評価委員会による判定を実施し、統一的な見解での評価を実施した。

(3) 神経症状評価

外国試験では、神経症状 11 項目『バイタルサイン、意識レベル、人格の変化、言語障害、視覚の状態、眼底、第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ脳神経、その他の脳神経、運動の状態、感覚の状態、小脳の状態』について評価を実施した。また、評価スコアの値を『正常、軽度異常、中等度異常、重度異常、測定不能』として判定した。

Study NPC-08-1 では、神経症状でのバイタルサインは、バイタルサイン測定（体温、血圧及び脈拍）及び患者の全身状態は KPS スコアで観察すること、並びに神経症状評価として用いられている神経学的検査の MRC Scale¹⁷⁾ においても、神経症状でのバイタルサインは含まれていないため、神経症状でのバイタルサインを除く 10 項目として海外試験と同様の評価スコアを用いた。

(4) KPS スコア評価

患者の全身状態の評価として、KPS スコアに基づいて、国内外で同様の評価尺度で実施した。

(5) MMSE 評価

患者の精神状態（Mental state）の評価を、MMSE に基づく 5 つのパラメータ（見当識、記憶、注意力及び計算、想起、言語）のスコアとして、国内外で同様の評価尺度で実施した。

2.5.4.2 全試験の結果の概要

本剤は、悪性神経膠腫を対象に、国内外で有効性評価された臨床試験として 8 試験が実施された。全試験では 964 例の患者が登録され、そのうち本剤（カルムスチン脳内留置剤）は 716 例に投与された。本剤投与患者のうち二重盲検比較試験には 246 例、非盲検試験には 446 例が登録された（図 2.5.4.2-1）。国内外での臨床試験 8 試験における有効性の要約を表 2.5.4.2-1 に示す。

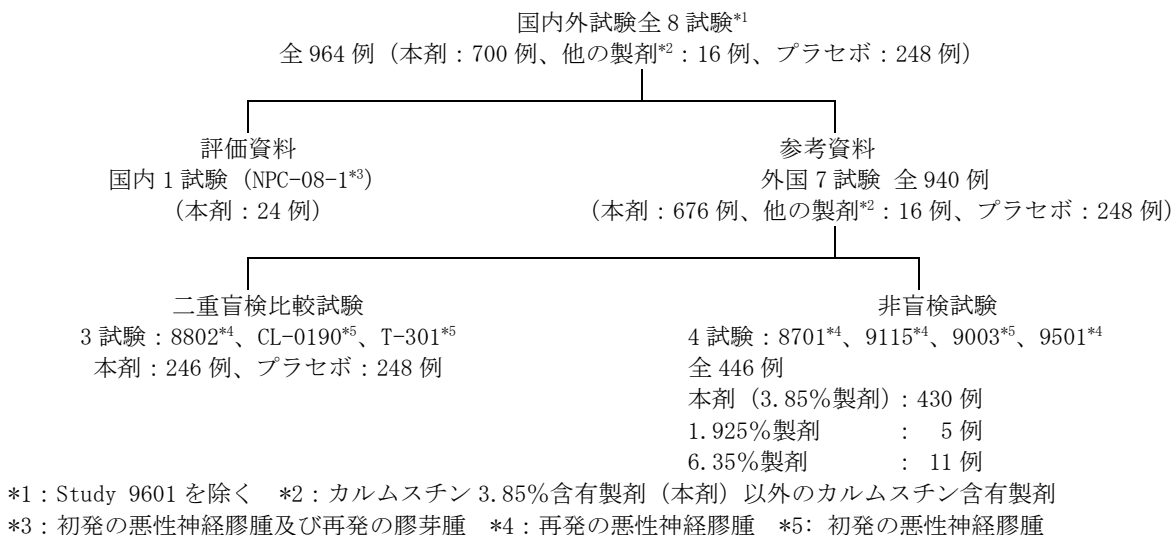


図 2.5.4.2-1 悪性神経膠腫を対象とした国内外の臨床試験での本剤留置症例の区分

表 2.5.4.2-1 国内外で実施された試験の有効性の要約

場所	対象	試験番号	症例数		結果		
			薬剤群	例数	生存期間中央値	生存率 (%)	
国内試験	初発悪性神経膠腫及び再発膠芽腫	NPC-08-1	本剤	24	-	6M 95.8 12M 87.5	
				16(初発)	-	6M 100 12M 100	
				8(再発)	-	6M 87.5 12M 62.5	
外国試験	再発悪性神経膠腫	8802	本剤 プラセボ	110	7.24M	全体 ¹⁾ 膠芽腫 ¹⁾ 60 56*	
				112	5.42M	47 36	
		8701	1.925%BCNU 含有製剤	5	65 週	80	
			3.85%BCNU 含有製剤(本剤)	5	47 週	100 (6M)	
	6.35%BCNU 含有製剤		11	23 週	45		
	9115	本剤	40	30.1 週	6M 58 12M 35 18M 25 24M 23		
	9501	本剤	330	6.7M	6M 55.1 12M 27.5		
	初発悪性神経膠腫	9003	本剤	22	41.7 週	82% (6M)	
				CL-0190	本剤 プラセボ	16	全体 58.1 週 膠芽腫 53.3 週
		16	39.9 週 39.9 週			19	6
T-301		本剤 プラセボ	120	全体 13.9M* 膠芽腫 13.5M	12M 59.2*	膠芽腫 ²⁾ 57.4	
	120		11.6M 11.4M	49.6	48.6		

1)6 ヶ月生存率

2)12 ヶ月生存率

* : 有意差あり M : ヶ月 - : 算出できず

2.5.4.3 国内 NPC-08 第 I / II 相臨床試験 (Study NPC-08-1)

(添付資料 5.3.5.2-1)

(1) 試験方法

Study NPC-08-1 は、医薬品第 I 相開始前相談 (2008 年 12 月 25 日実施) での助言を踏まえ、初発の悪性神経膠腫及び再発の膠芽腫患者を対象として、本剤を脳腫瘍切除術時に外国で使用されている用法・用量に従い留置し、その後の安全性の確認を主目的とした。有効性に関しては、生存率、無増悪生存率、神経症状改善効果などの検討を副次的に検討することを目的として非対照、非盲検法で実施した。有効性の解析結果は、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。本剤留置全患者の留置後 12 ヶ月の観察は終了しているが、現在も生存追跡調査を行っており、この調査は、すべての生存者について本剤留置後 3 年間 (36 ヶ月) まで実施予定である。評価項目等の試験方法の要約を表 2.5.4.3-1 に示す。

表 2.5.4.3-1 国内第 I / II 相臨床試験の試験方法要約

項目	内容
目的	初発の悪性神経膠腫 (WHO Grade III or IV に相当する神経膠腫) 及び再発の膠芽腫を対象として、脳腫瘍切除術時に本剤を外国で使用されている用法・用量に従い留置し、その後の安全性を確認する。また、生存率、無増悪生存率、神経症状改善効果などの検討を行う。
治験デザイン	非盲検、非対照試験、多施設共同試験
対象	初発の悪性神経膠腫及び再発の膠芽腫患者
予定症例数	24 例 (24 例を目標症例とし、初発例及び再発例をそれぞれ██例以上エントリーした。また、24 例のうち 6 例に薬物動態測定を実施した。)
用法・用量	本剤は、切除術時の腫瘍切除腔に最大 8 枚 (カルムスチンとして 61.6 mg) を留置できる。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。ただし、臨床での経験がないため、本剤を 8 枚を超えて留置しない。本剤の再留置は禁止する。もし、再切除術が実施される場合は、本剤の残留物を取り除くこと。
併用療法	本剤留置後 14 日以降、初発の悪性神経膠腫患者に対してはテモゾロミドと放射線療法との併用療法を、再発の膠芽腫患者に対しては適切な治療 (化学療法を含む) を、それぞれ治験責任 (分担) 医師の判断で行うことができる。ただし、本剤留置後 14 日間で腫瘍の再発又は増悪が確認された場合は、適切な治療 (化学療法を含む) が行えるものとする。
観察期間	本治験の観察・検査の期間は、本剤留置後 12 ヶ月とする。ただし、生存調査は、本剤留置後 36 ヶ月まで確認を行う。
治験ステップ	本治験は、██施設、少数例で本剤の安全性を検討する STEP I 及び症例数を増やし治験参加施設を全国に拡大し多施設で検討する STEP II の 2 段階構成とした。STEP I の本剤留置後██日間で発現した有害事象の発現状況、有害事象の種類、程度及び回復性、発現割合等から施設数の拡大の可否、試験計画変更の可否を効果安全性評価委員会で慎重に判断し、STEP II への移行を決定する。
評価基準	安全性評価項目 外国で使用されている本剤の用法・用量と同様の使用方法での、本剤留置後 12 ヶ月までの安全性の確認 有効性評価項目 本剤留置後 6 ヶ月及び 12 ヶ月の生存率 本剤留置後 6 ヶ月及び 12 ヶ月の無増悪生存率 本剤留置後 12 ヶ月までの KPS の変化 本剤留置後 12 ヶ月までの神経学的検査 (神経症状判定、MMSE) の変化 本剤留置後全生存期間 (OS)、全生存期間の中央値 (Median OS)、2 年及び 3 年の生存率、無増悪生存期間 (PFS)、無増悪生存期間の中央値 (Median PFS) の確認

(2) 結果

本治験では、35 例の患者が登録されたが、本剤留置症例は 24 例であった（FAS 解析対象集団、以下 FAS）。本治験では、本剤留置後 12 ヶ月観察までの完了例が 17 例で、治験観察期間中の中止例は 7 例であった。治験観察期間中に 2 例が死亡し、治験中止後の本剤留置 12 ヶ月以内に 1 例が死亡した。本剤留置 12 ヶ月以降に 6 例の死亡が確認され、現時点（20██ 年██ 月██ 日）では、全体で 9 例の死亡が報告されている。

患者の内訳を表 2.5.4.3-2 に示す。症例の内訳は、初発悪性神経膠腫患者が 16 例、再発膠芽腫患者が 8 例であった。同意取得日での年齢（平均±SD）は、全体で 45.4±14.05 歳、初発症例で 46.6±14.09 歳、再発症例で 42.9±14.57 歳であった。性別は男性、女性ともに 12 例（50.0%）と均等であった。罹病期間（平均±SD）は、全体で 16.7±28.88 ヶ月、初発症例で 5.7±15.07 ヶ月、再発症例で 38.8±37.71 ヶ月であった。再発症例のうち、再発回数が 1 回は 6 例（75.0%）、2 回が 2 例（25.0%）であった。腫瘍切除率（平均±SD）は、90.3±11.8%と高く、本剤留置枚数は、最大 8 枚が 21/24 例で留置され、7 枚、6 枚、5 枚がそれぞれ 1 例であった。本剤留置前の KPS スコアが 80 以上の被験者は、全体で 20 例（83.3%）、初発症例で 14 例（87.5%）、再発症例で 6 例（75.0%）であった。MMSE スコアが中央値（28.0）以上の被験者は、全体で 14 例（58.3%）、初発症例で 9 例（56.3%）、再発症例で 5 例（62.5%）であった。

表 2.5.4.3-2 国内第 I / II 相臨床試験の患者の内訳

背景因子		(n=24)		初発 (n=16)		再発 (n=8)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
年齢 (歳)	例数	24		16		8	
	平均値	45.4		46.6		42.9	
	標準偏差値	14.05		14.09		14.57	
	最小値	21		21		25	
	中央値	47.5		49.5		41.0	
	最大値	63		63		63	
性別	男性	12 (50.0)		8 (50.0)		4 (50.0)	
	女性	12 (50.0)		8 (50.0)		4 (50.0)	
罹病期間 (月)	例数	24		16		8	
	平均値	16.7		5.7		38.8	
	標準偏差値	28.88		15.07		37.71	
	最小値	1		1		4	
	中央値	3.0		1.3		24.5	
	最大値	90		62		90	
対象疾患	初発/再発	—		16 (100.0)		8 (100.0)	
	再発回数	1	—	—	—	6 (75.0)	
	2	—	—	—	—	2 (25.0)	
患者組織診断結果 初発悪性神経膠腫及び再発膠芽腫	中央病理診断 対象	16 (66.7)		12 (75.0)		4 (50.0)	
	対象外	8 (33.3)		4 (25.0)		4 (50.0)	
腫瘍切除率(%)	例数	24		16		8	
	平均値	90.3		91.9		87.3	
	標準偏差値	11.8		8.5		17.0	
	最小値	55.0		80.0		55.0	
	中央値	92.5		92.5		95.0	
	最大値	100		100		100	
留置された治験薬の枚数	5枚以下	1(4.2)		1(6.3)		0(0)	
	6枚	1(4.2)		1(6.3)		0(0)	
	7枚	1(4.2)		0(0)		1(12.5)	
	8枚	21(87.5)		14(87.5)		7(87.5)	
	6枚以下	2(8.3)		2(12.5)		0(0)	
	7枚以上	22(91.7)		14(87.5)		8(100)	
留置前KPS	70以下	4 (16.7)		2 (12.5)		2 (25.0)	
	80以上	20 (83.3)		14 (87.5)		6 (75.0)	
MMSEスコア	中央値(28.0)以上	14 (58.3)		9 (56.3)		5 (62.5)	
	中央値(28.0)未満	10 (41.7)		7 (43.8)		3 (37.5)	

本治験での生存率及び生存率 95%信頼区間 (FAS) を表 2.5.4.3-3 に、初発及び再発別の留置後 12 ヶ月 (360 日) までの Kaplan-Meier 生存曲線 (FAS) を図 2.5.4.3-1 に示す。

本治験での生存率 (FAS) についてみると初発悪性神経膠腫での 6 ヶ月生存率及び 12 ヶ月生存率は、全例生存で 100% (95%信頼区間 : 1.000-1.000)、再発膠芽腫での 6 ヶ月生存率は、87.5% (95%信頼区間 : 0.387-0.981)、12 ヶ月生存率は、62.5% (95%信頼区間 : 0.229-0.861) であった。全体としても、12 ヶ月生存率は、87.5% (95%信頼区間 : 0.661-0.958) であった。

また、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では、生存患者数が半数以上であり、生存期間の中央値は算出はできなかった。

表 2.5.4.3-3 国内第 I / II 相臨床試験の生存率及び 95%信頼区間 : Study NPC-08-1 (FAS)

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

本剤留置後12ヵ月

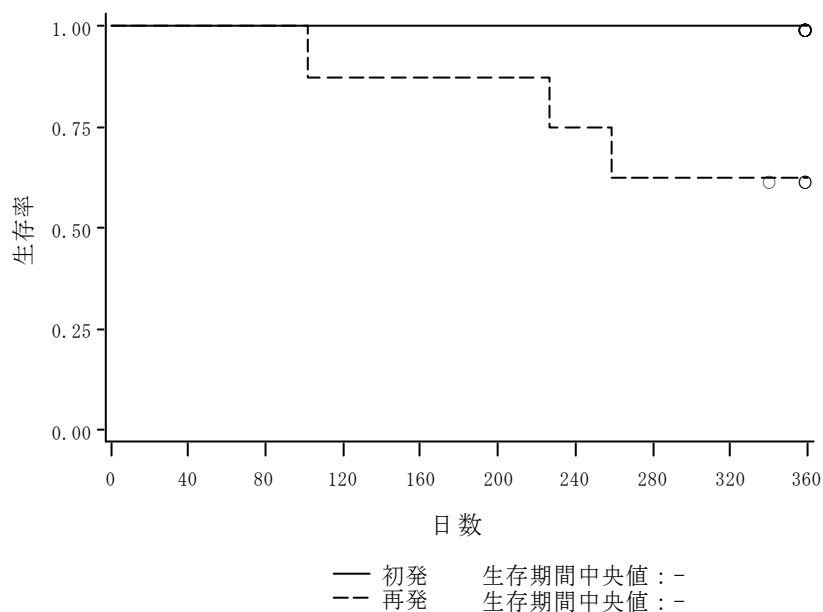


図 2.5.4.3-1 国内第 I / II 相臨床試験での初発・再発別の留置後 12 ヶ月 (360 日) の Kaplan-Meier 生存曲線 : Study NPC-08-1 (FAS)

6 ヶ月及び 12 ヶ月無増悪生存率及び 95%信頼区間の効果安全性評価委員会判定 (FAS) を表 2.5.4.3-4 に、初発及び再発別の無増悪生存期間/無増悪生存率の効果安全性評価委員会判定 (FAS) を図 2.5.4.3-2 に示す。

効果安全性評価委員会判定 (FAS) では、初発悪性神経膠腫の 6 ヶ月無増悪生存率で 75.0% (95%信頼区間 : 0.463 -0.898) と高く、12 ヶ月無増悪生存率でも 62.5% (95%信頼区間 : 0.349-0.811) であった。再発膠芽腫の 6 ヶ月無増悪生存率で 37.5% (95%信頼区間 : 0.087-0.674) であり、無増悪生存期間中央値は、170 日 (5.7 ヶ月) であった。

表 2.5.4.3-4 国内第 I / II 相臨床試験の 6 ヶ月及び 12 ヶ月無増悪生存率及び 95%信頼区間 (効果安全性評価委員会判定) : Study NPC-08-1 (FAS)

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

本剤留置後12ヵ月

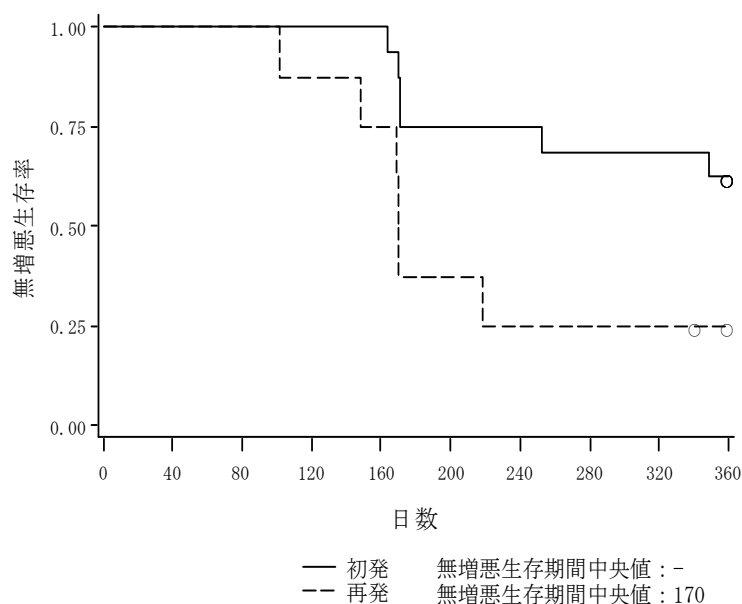


図 2.5.4.3-2 国内第 I / II 相臨床試験の初発・再発別の留置後 12 ヶ月 (360 日) の無増悪生存期間/無増悪生存率 (効果安全性評価委員会判定) : Study NPC-08-1 (FAS)

KPS スコアの変化で有意差が認められた時点はなかった。神経学的検査の変化では、本剤留置後 6 ヶ月及び 12 ヶ月の感覚に、本剤留置前と比べて統計学的に有意な悪化が認められたが (各々、 $P=0.0313$ 、 $P=0.0313$)、その他の項目には大きな変化はみられなかった。MMSE の変化で有意差が認められた項目及び時点はなかった。

2.5.4.4 国内臨床試験結果と外国で実施された臨床試験結果との比較検討

本剤の有効性の結果の比較として、国内第 I / II 相試験 (Study NPC-08-1) では、副次的評価の生存率を中心に、初発の悪性神経膠腫及び再発の膠芽腫患者に分けて、外国試験結果と比較検討をした。本項では、プラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験 (Study 8802、Study CL-0190、Study T-301) を主に述べ、安全性の検討を主目的に実施された非盲検試験 4 試験 (Study 8701、Study 9115、Study 9003、Study 9501) は、有効性評価としての生存期間データに関して記載した。

2.5.4.4.1 国内外試験での有効性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

試験ごとの人口統計学的特性を表 2.5.4.4.1-1 及び表 2.5.4.4.1-2 に示す。平均年齢は 42.2~59.1 歳で、Study NPC-08-1 は比較的若い傾向であった。性別では、男性が若干多い傾向であった。外国試験は、人種の大多数は白人系であった。腫瘍型は、初発再発ともに膠芽腫が大半を占め 60~90%の割合であった。腫瘍の体積、腫瘍の摘出率について、国内外の試験では、ほぼ同等であった。

なお、外国プラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験における本剤とプラセボの人口統計学的特性では、いずれの試験においても両者ほぼ同様に分布し、背景による大きな偏りは認められなかった。

表 2.5.4.4.1-1 再発悪性神経膠腫を対象とした試験ごとの人口統計学的特性

項目	Study NPC-08-1	Study 8802		Study 8701			Study 9115	Study 9501
	本剤 [n=8]	本剤 [n=110]	プラセボ [n=112]	治療群 1 1.925% BCNU 含有製剤 [n=5]	治療群 2 3.85% BCNU 含有製剤 [n=5]	治療群 3 6.35% BCNU 含有製剤 [n=11]	本剤 [n=40]	本剤 [n=363]
年齢(歳)								
平均	42.9	48.1	47.6	42.2	51.4	50.3	47.9	[n=361] 50.2
S.D.	14.57	12.3	13.6	15.1	11.8	11.2	12.0	12.6
中央値	41.0	49	48	34	50	49	48	51.0
範囲	25-63	27-79	19-80	29-65	36-67	33-68	24-68	19-79
性								[n=362]
男	4(50)	74(67)	69(62)	1(20)	3(60)	7(64)	24(60)	217(60)
女	4(50)	36(33)	43(38)	4(80)	2(40)	4(36)	16(40)	145(40)
人種								
白人	-	100(91)	104(93)	4(80)	5(100)	11(100)	36(90)	363(100)
黒人	-	3(3)	3(3)	-	-	-	2(5)	-
ヒスパニック	-	5(5)	3(3)	1(20)	-	-	2(5)	-
東洋人	8(100)	0(0)	1(1)	-	-	-	-	-
その他	-	2(2)	1(1)	-	-	-	-	-
腫瘍の型								
膠芽腫	4(50)	72(65)	73(65)	0(0)	2(40)	10(90)	31(78)	NR
その他	4(50)	38(35)	39(35)	5(100)	3(60)	1(10)	9(23)	
腫瘍体積 (cm ³)						[n=10]	[n=39]	
平均	65.8	68.9	95.0	62.8	30.6	23.9	55.1	NR
S.D.	59.5	65.8	102.1	46.2	24.8	36.1	56.0	
中央値	56.8	46.0	68.0	48.0	27.0	12.5	36	
腫瘍摘出率(%)								
平均	87.3	79.9	78.0	80.0	71.0	75.0	82.1	NR
S.D.	17.0	22.28	22.95	24.0	12.5	30.7	18.1	
中央値	95	90.0	85.0	95.0	70.0	90.0	90	

S.D. : 標準偏差 - : 該当なし NR: 報告なし () : %

表 2.5.4.4.1-2 初発悪性神経膠腫を対象とした試験ごとの人口統計学的特性

項目		Study NPC-08-1	Study CL-0190		Study T-301		Study 9003
		本剤 [n=16]	本剤 [n=16]	プラセボ [n=16]	本剤 [n=120]	プラセボ [n=120]	本剤 [n=22]
年齢	平均	46.6	53.5	53.9	52.6	53.6	59.1
	S.D.	14.09	9.5	8.0	(0.8) *1	(0.8) *1	10.7
	範囲	21-63	37-68	36-65	21-72	30-67	40-86
性別	男	8 (50)	8 (50)	6 (38)	76 (63.3)	84 (70.0)	15 (68)
	女	8 (50)	8 (50)	10 (63)	44 (36.7)	36 (30.0)	7 (32)
人種	白人	-	16 (100)	16 (100)	116 (96.7)	116 (96.7)	22 (100)
	黒人	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	-
	東洋人	16 (100)	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	-
	ヒスパニック	-	-	-	1 (0.8)	-	-
	その他	-	-	-	1 (0.8)	2 (1.7)	-
腫瘍の型							
膠芽腫		9 (56)	11 (69)	16 (100)	101 (84)	106 (88)	20 (91)
その他		7 (44)	5 (31)	0 (0)	19 (16)	14 (12)	2 (9)
腫瘍体積 (cm ³)			[n=15]				
平均		78.1	103.9	91.5	66.8	50.8	63.8
S.D.		53.5	92.7	47.8	5.9 *1	5.3 *1	78.6
範囲		3.9-168	1.5-336	18.8-181	0.1-250.0	0.6-240.0	8-343
腫瘍摘出率 (%)					[n=115]	[n=109]	
平均		91.9	79.3	77.4	89.9	88.3	94.6
S.D.		8.5	16.3	18.6	1.3 *1	1.6 *1	6.7
中央値		92.5	80	85	-	-	95
範囲		80-100	40-100	40-98	21-100	14-100	75-100

*1: SEM: 標準誤差 S.D.: 標準偏差 -: 該当なし (): %

2.5.4.4.2 国内外試験での治験対象集団の用量

本剤の留置最大枚数は国内外臨床試験とも8枚と設定した。国内外試験で実際に留置された平均枚数±SD、最小、最大を表2.5.4.4.2-1に示す。外国試験では国内Study NPC-08-1とほぼ同様の枚数が留置されたが、Study T-301では平均6.3枚とやや少なかった。

表 2.5.4.4.2-1 試験ごとのカルムスチン脳内留置剤又はプラセボの留置枚数

初発・再発の別		初発/再発	再発悪性神経膠腫				初発悪性神経膠腫		
試験		NPC-08-1	8802	8701	9115	9501	CL-0190	T-301	9003
評価例数		24	222	21	40	363	32	240	22
ウェハー 留置枚数 平均±SD (最小- 最大)	プラセボ	-	7.7 ±0.9 (3-8)	-	-	-	6.9 ±1.5 (4-8)	6.3 ±2.0*1 (不明-8)	-
	1.925%	-	-	7.7 ±0.7 (6.5-8)	-	-	-	-	-
	3.85% (本剤)	7.8 ±0.7 (5-8)	7.6 ±0.9 (3-8)	7.9 ±0.2 (7.5-8)	7.7 ±0.7 (5-8)	7.1 ±1.4 (1-8)	7.6 ±1.0 (5-8)	6.3 ±1.9*1 (1-8)	7.8 ±0.4 (7-8)
	6.35%	-	-	7.5 ±1.3 (3.75-8)	-	-	-	-	-

ウェハー1枚あたり、1.925%製剤にはカルムスチンとして3.85 mg、3.85%製剤には7.7 mg、6.35%製剤には12.7 mg 含有

*1: ウェハー6枚未満の症例を平均3枚留置したとして算出した。

-: 該当なし

2.5.4.4.3 再発悪性神経膠腫患者を対象とした試験結果

(1) 生存率及び生存期間

生存率及び生存期間は、すべての国内外試験（Study NPC-08-1、Study 8802、Study 8701、Study 9115 及び Study 9501）で評価項目とされた。プラセボ対照による二重盲検比較試験である Study 8802 では、6 ヶ月生存率を主要評価項目とした。再発の悪性神経膠腫に対する本剤又はプラセボによる治療を受けた患者の生存率及び生存期間中央値を表 2.5.4.4.3-1 に示す。

表 2.5.4.4.3-1 再発悪性神経膠腫（膠芽腫）に対するカルムスチン脳内留置剤又はプラセボによる治療を受けた患者の 6 ヶ月及び 12 ヶ月生存率並びに生存期間の概要

	Study	Study 8802	Study 8701	Study 9115	Study 9501	
	NPC-08-1					
	再発膠芽腫	再発悪性神経膠腫				
	本剤 (n=8)	本剤 (n=110)	プラセボ (n=112)	本剤 (n=5)	本剤 (n=40)	本剤 (n=330)
6 ヶ月生存率(%)	87.5	60.0	47.3	100	58	55.1
P 値	-	p=0.063 a、p=0.077 b、 p=0.061 c		-	-	-
12 ヶ月生存率(%)	62.5	-	-	40	35	27.5
生存期間中央値	-	7.24 ヶ月	5.42 ヶ月	47.1 週	30.1 週	6.7 ヶ月
	-	95%CI: 6.05-8.54	95%CI: 4.73-6.44	95%CI: 42.0-133.6	95%CI: 22.1-49.0	-
P 値	-	0.297a、0.106 b		-	-	-

a 層別化した log-rank 検定 b 一般化 Wilcoxon 検定 c Fisher 直接確率法
- 算出せず又は算出できず CI:信頼区間

Study 8802では、本剤群の110例中合計66例（60%）及びプラセボ群の112例中53例（47%）が、本剤留置後6ヵ月の時点で生存していた（P=0.061；Fisher直接確率法）。本剤留置後6ヵ月間の死亡率をカプラン-マイヤー法を用いてプラセボ群と比較した結果、本剤群の累積死亡率がプラセボ群に比べ低い傾向にあったが、わずかに有意差が認められなかった（P=0.063；Log-rank検定、P=0.077；一般化Wilcoxon検定）。また、本試験での71ヵ月間にわたる術後経過観察期間を通じた再発悪性神経膠腫での生存期間の中央値は、本剤群では7.24ヵ月、プラセボ群では5.42ヵ月であった。

しかし、腫瘍型別の検討では、再発膠芽腫における本剤留置後6ヵ月間の累積死亡率は、本剤群がプラセボ群に比べて有意に減少した（P=0.013；Log-rank検定、P=0.015；一般化Wilcoxon検定）。再発膠芽腫の6ヵ月間のカプラン-マイヤー生存曲線を図2.5.4.4.3-1に示す。

再発膠芽腫では、留置後の生存期間の中央値が本剤群で6.51ヵ月、プラセボ群で4.63ヵ月であった。再発膠芽腫における一般化Wilcoxonの検定では、本剤がプラセボに比して生存率を統計的に有意に上昇させたが（P=0.021）、Log-rank検定の結果は統計的に有意ではなかった（P=0.180）。

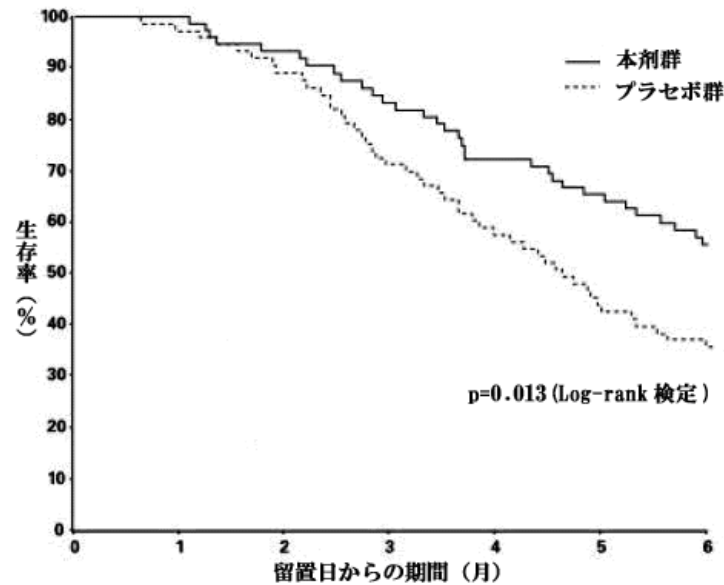


図 2.5.4.4.3-1 再発膠芽腫に対する本剤又はプラセボ治療患者での Kaplan-Meier 生存曲線 : Study 8802

Study NPC-08-1 での Kaplan-Meier 生存曲線より算出された 6 ヶ月生存率は、87.5% (95%信頼区間 : 0.387-0.981) であり、留置された 8 例中 7 例が生存していた。本剤留置後 6 ヶ月の生存率は、外国試験では 55.1~100% であり、Study NPC-08-1 では 87.5% と外国での試験結果とほぼ同様であった。また、Study NPC-08-1 の 12 ヶ月生存率は、62.5% (95%信頼区間 : 0.229-0.861) で、外国試験報告 (27.5~40%) を上回った成績であった。

本剤留置後の生存期間中央値は、Study NPC-08-1 は、効果安全性評価委員会開催時 (20 年 月 日) に報告のあったデータでは、12 ヶ月生存症例数が半数以上あり、生存期間の中央値は算出できなかった。外国試験報告では、Study 8802 で、本剤群で 7.24 ヶ月 (95%信頼区間 : 6.05-8.54 ヶ月) (31.5 週)、プラセボ群で 5.42 ヶ月 (95%信頼区間 : 4.73-6.44 ヶ月) (23.6 週) で、Study 8701 で 47.1 週、Study 9115 で 30.1 週、Study 9501 で 6.7 ヶ月と検討症例数の違いもあり、ばらつきが認められるものの、いずれも本剤留置後 7 ヶ月程度であった。

Study NPC-08-1 では、外国で適応症となった再発膠芽腫 (Grade IV) を対象としていた。このため、同じ膠芽腫患者での部分集団の検討を実施している Study 8802 と Study NPC-08-1 との比較検討した。

再発膠芽腫を対象とした本剤又はプラセボに対する国内外試験の留置後 6 ヶ月時点の生存数及び死亡数並びに生存期間中央値を表 2.5.4.4.3-2 に示す。

Study NPC-08-1 では、本剤留置後 6 ヶ月までの生存例数は 7/8 例 (87.5%) で死亡例数は 1/8 例 (12.5%) であった。Study 8802 では、本剤留置後 6 ヶ月までの生存例数は 40/72 例 (56%) で死亡例数は 32/72 例 (44%) であった。Study NPC-08-1 は、外国試験での再発膠芽腫を対象とした試験の生存例数の割合を上回った。

表 2.5.4.4.3-2 再発膠芽腫に対するカルムスチン脳内留置剤又はプラセボによる治療を受けた患者での留置後6ヵ月時の生存数及び死亡数並びに生存期間中央値の比較：Study NPC-08-1、Study 8802

	Study NPC-08-1		Study 8802	
	本剤 (n=8)	本剤 (n=72)	プラセボ (n=73)	
生存 例数 (%)	7 (87.5)	40 (56)	26 (36)	
死亡 例数 (%)	1 (12.5)	32 (44)	47 (64)	
P 値	-	P=0.020c		
生存期間中央値(月)	-	6.51	4.63	
P 値	-	P=0.180a、P=0.021b		

a 層別化した log-rank 検定 b 一般化 Wilcoxon 検定 c Fisher 直接確率法

- 算出せず又は算出できず

(2) 神経学的検査

Study NPC-08-1では、神経学的検査項目のベースラインから最終観察日までの変化で有意差が認められた項目はなかった。

Study 8802での、各神経学的検査の経過は、本剤群、プラセボ群ともに悪化し、両群間に有意差は認めなかった。ベースラインから最終観察日までの変化の平均値は、5項目（人格変化、言語障害、視覚変化、眼底、その他の脳神経）で本剤群が大きく、5項目（バイタルサインの不安定性、意識レベル、脳神経、感覚変化、小脳徴候）でプラセボ群が大きく、残る1項目（運動障害）は同じであった。ベースラインから最終観察日までの総スコアの変化の平均値及び中央値は、それぞれ本剤群で5.11±6.78及び3.15、プラセボ群で5.56±7.84及び3.27で有意差はなかった。

国内外試験において、神経学的検査のベースラインから最終観察日までの変化で、有意差が認められた項目及び時点はなかった。

(3) KPS スコア評価

Study NPC-08-1では、ベースラインから本剤留置後12ヵ月までの変化で有意差が認められた時点はなかった。Study 8802では、ベースラインから最終観察日までの変化の平均値及び中央値はいずれも本剤群及びプラセボ群で同値であり、本剤群でそれぞれ-23±21（平均値±標準偏差）及び-20、プラセボ群でそれぞれ-23±23（平均値±標準偏差）及び-20であった。

国内外試験において、KPSスコアはベースラインから最終観察日まで低下したが有意差が認められなかった。

(4) MMSE 評価

Study NPC-08-1では、MMSEのベースラインから本剤留置後12ヵ月までの変化で有意差が認められた項目及び時点は、見当識の12ヵ月 (P<0.0001)、記憶の14日 (P<0.0001)、6ヵ月 (P<0.0001) 及び12ヵ月 (P<0.0001)、想起の1~12ヵ月 (いずれもP<0.0001)、言語の12ヵ月 (P<0.0001) であり、注意力及び計算並びに合計ポイントでは有意差の認められた時点はなかった。

Study 8802では、ベースラインから最終観察日までの「想起」に関する変化の中央値は両群とも0であったが、Wilcoxonの順位和検定で、ベースラインからの変化の中央値に関する群間差

は統計的に有意であった ($P=0.031$)。MMSEのその他の項目について、ベースラインのスコア及びベースラインから最終観察日までの変化に統計的に有意な群間差は認められなかった。

国内外試験において、外国試験でMMSEのベースラインから最終観察日の変化の中の「想起」に関する変化でプラセボ群との間で有意差が認められ、国内試験でも同様に有意差が認められた。その他は、MMSEのベースラインから観察終了時までの変化で国内外試験共通して有意差は認められた項目はなかった。

2.5.4.4.4 初発悪性神経膠腫患者を対象とした試験結果

(1) 生存期間及び生存率並びに無増悪生存期間及び無増悪生存率

全生存期間は、すべての国内外試験 (Study NPC-08-1、Study T-301 (本試験期、長期追跡調査期)、Study CL-0190 及び Study 9003) で評価項目とされた。12 ヶ月生存率は、Study NPC-08-1、Study T-301 (本試験期、長期追跡調査期) 及び Study CL-0190 で評価項目とされたが、Study 9003 では評価項目としなかった。初発悪性神経膠腫での本剤又はプラセボによる治療を受けた患者の生存期間及び生存率並びに無増悪生存期間及び無増悪生存率を表 2.5.4.4.4-1 に示す。

Study NPC-08-1 は、現時点では半数以上の症例が生存しているため、生存期間の中央値は算出できなかったが、本剤留置後 12 ヶ月の生存率は、100% (95%信頼区間: 1.000-1.000) であり、海外試験での本剤留置後 12 ヶ月の生存率が 59~63%であるのと比較して、上回る成績であった。

Study CL-0190 及び Study T-301 は、初発悪性神経膠腫患者の治療における本剤の生存延長の効果が示された試験である。

Study CL-0190 では、生存期間の中央値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 58.1 週間 (95%信頼区間: 42.0 週-推定不可) 及び 39.9 週間 (95%信頼区間: 37.6-45.0 週) であった ($P=0.011$ 、一般化 Wilcoxon 検定)。本剤群では、プラセボ群と比較して、生存期間の中央値が約 45%、すなわち 18 週間の延長がみられた。また、Log-rank 検定及び一般化 Wilcoxon 検定の結果から、留置後の生存期間について、留置後 12 ヶ月間ではそれぞれ $P=0.0087$ 及び $P=0.0105$ 、留置後 24 ヶ月間ではそれぞれ $P=0.0116$ 及び $P=0.0106$ と両群間に有意差が認められた。また、手術 1 年後まで生存した患者数が、本剤群は 10/16 例 (63%)、プラセボ群は 3/16 例 (19%) であった ($P=0.029$ 、Fisher の直接確率法)。

Study T-301 では、生存期間中央値は、本剤群で 13.9 ヶ月とプラセボ群の 11.6 ヶ月と比較して 20%長く、1 年後まで生存した患者の割合はプラセボ群の 49.6%と比較して本剤群は 59.2%で約 10%高かった。治療群間の全生存の差は、試験実施国で層別した Log-rank 検定で統計的に有意であった ($P=0.027$)。また、Study T-301 (本試験期) 後の Study T-301 (長期追跡調査期) では、生存期間中央値は、本剤群は 13.8 ヶ月 (95%信頼区間: 12.1-15.1 ヶ月) で、プラセボ群は 11.6 ヶ月 (95%信頼区間: 10.2-12.7 ヶ月) であった ($P=0.017$ 、Log-rank 検定)。本剤治療の推定ハザード比は 0.73 (95%信頼区間: 0.56-0.95) であった ($P=0.018$)。Study T-301 (長期追跡調査期) の結果は、Study T-301 (本試験期) とほぼ同様の結果であった。Study T-301 長期追跡調査期での Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.5.4.3-4 に示す。

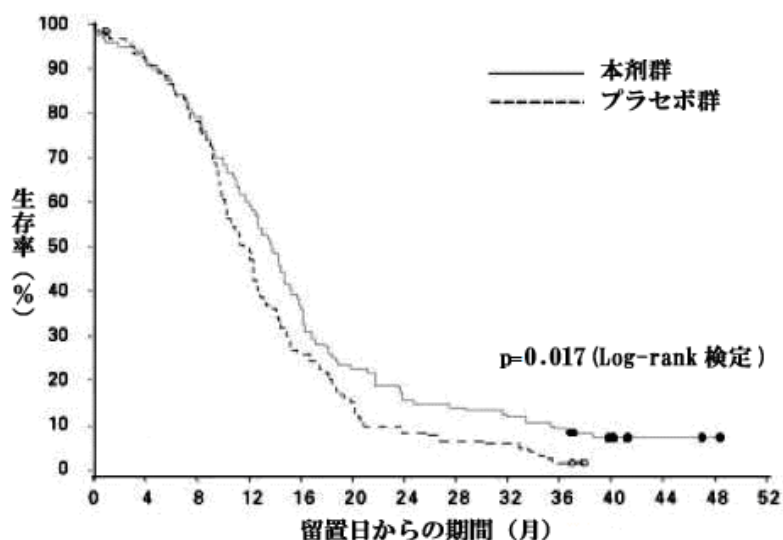


図 2.5.4.3-4 初発悪性神経膠腫を対象とした Study T-301 長期追跡調査期での Kaplan-Meier 生存曲線 (月) : Study T-301 (長期追跡調査期 ITT 集団)

これら外国試験で本剤がプラセボと比較して生存率を向上させ、生存延長の効果が示された試験 (Study T-301 及び Study CL-0190) 報告と比較して、国内 Study NPC-08-1 は、検討例数が少ないものの、良好な成績であった。

無増悪生存期間は、Study NPC-08-1 及び Study T-301 で評価項目とした。Study CL-0190 及び Study 9003 では評価項目としなかった。Study NPC-08-1 及び Study T-301 では、Kaplan-Meier 法により無増悪生存期間 (中央値及び 95% 信頼区間) を求め、Study T-301 では、層別 Log-rank 検定を用いて両治療群を比較検討した。

Study NPC-08-1 (効果安全性評価委員会判定 : FAS) では、現時点で半数以上の症例での再発又は死亡が認められなかったため、無増悪生存期間の中央値は算出できなかったが、6 ヶ月無増悪生存率は 75.0% (95% 信頼区間 : 0.463-0.898) と Study T-301 の 6 ヶ月無増悪生存率は 48.8% (95% 信頼区間 : 0.397-0.580) に比べて高かった。

表 2.5.4.4.4-1 初発悪性神経膠腫に対するカルムスチン脳内留置剤又はプラセボによる治療を受けた患者の生存期間中央値、12 ヶ月生存率、無増悪生存期間中央値及び 6 ヶ月無増悪生存率

	Study NPC-08-1*	Study T-301 (本試験期)		Study CL-0190		Study 9003
	本剤 n=16	本剤 n=120	プラセボ n=120	本剤 n=16	プラセボ n=16	本剤 n=22
生存期間中央値	-	13.9 月 95% CI: 12.1-15.3	11.6 月 95% CI: 10.2-12.6	58.1 週 95% CI: 42-測定不能	39.9 週 95% CI: 37.6-45.0	41.7 週 95% CI: 31.9-54.0
12 ヶ月生存率 (%)	100 95% CI: 100.0-100.0	59.2 95% CI: 50.4-68.0	49.6 95% CI: 40.6-58.6	63	19	--
P 値		0.027 ^a		0.011 ^b		
無増悪生存期間中央値 (月)	-	5.9 95% CI: 4.4-8.3	5.9 95% CI: 4.7-7.4	-	-	-
6 ヶ月無増悪生存率 (%)	75.0 95% CI: 46.3-89.8	48.8 95% CI: 39.7-58.0	48.1 95% CI: 39.0-57.3			
P 値		0.901 ^a				

a 試験実施国で層別化した log-rank 検定 b 一般化 Wilcoxon 検定

- 算出せず又は算出できず CI:信頼区間

*:効果安全性評価委員会判定:FAS 解析集団

Study NPC-08-1 では、初発悪性神経膠腫患者には本剤留置後に、テモゾロミドと放射線療法との併用療法が実施されており、Study T-301 では、ほとんどの症例が放射線単独療法が実施されていた。このため、本剤留置後に、テモゾロミドと放射線療法と併用療法との比較検討をした (表 2.5.4.4.4-2)。Study NPC-08-1 の 12 ヶ月生存率は、検討症例数が少ないものの公表文献での報告を上回る成績であった。6 ヶ月無増悪生存率は、Matthew JU et alⁱⁱⁱ⁾ の 6 ヶ月無増悪生存率が 90% と高値であったが、その他の試験結果とほぼ同等の成績であった。

表 2.5.4.4.4-2 カルムスチン脳内留置剤とテモゾロミド放射線併用療法での 12 ヶ月生存率及び 6 ヶ月無増悪生存率の Study NPC-08-1 と公表文献との比較

	Study NPC-08-1*	LaRocca RV et al ⁱ⁾	Pan E et al ⁱⁱ⁾	Matthew JU et al ⁱⁱⁱ⁾	Affronti ML et al ^{iv)}	Bock HC et al ^{v)}
	本剤 (n=16)	本剤 (n=33)	本剤 (n=21)	本剤 (n=33)	本剤 (n=36)	本剤 (n=44)
12 ヶ月生存率	% 100 95% CI 100.0 - 100.0	56.8 -	- -	- -	81 69-95	58 -
6 ヶ月無増悪生存率	% 75.0 95% CI 46.3-89.8	- -	71 -	90 -	- -	63 -

*:効果安全性評価委員会判定 FAS 解析集団

CI:信頼区間

(2) 神経学的検査

Study NPC-08-1 では、ベースラインから本剤留置後 12 ヶ月までの変化で、「感覚」の 12 ヶ

月後で有意差が認められた ($P=0.0313$) が、その他では有意差が認められた時点はなかった。Study CL-0190 では、神経学的検査スコアがベースラインから最終来院までの間に低下し、神経学的な改善を示した。神経学的評価を行った 11 項目のうち、平均スコアの改善がみられたのは 4 項目 (視覚変化、眼底 (乳頭浮腫)、第三、第四及び第六脳神経、並びに小脳徴候) であり、本剤群の患者でのみ改善が示された。Study T-301 では、各神経症候について悪化までの期間を算出した。その結果、視覚以外の神経学的症状の 10 症状に関して症状悪化までの期間の本剤群とプラセボ群の差は統計的に有意であった ($P<0.05$ 、層別 Log-rank 検定)。本剤群の方がプラセボ群と比較して悪化までの期間の中央値は長く (44.0 週間 対 42.4 週間)、留置後 12 ヶ月の時点で悪化が認められない患者の割合が高かった (42.3% 対 35.8%)。

国内外試験において、神経学的検査のベースラインから最終観察日まで、低下したが共通した項目では有意差が認められなかった。

(3) KPS スコア評価

Study NPC-08-1 では、ベースラインから本剤留置後 12 ヶ月までの変化で有意差が認められた時点はなかった。Study CL-0190 では、ベースラインから最終来院までの変化量には、治療群間の比較で、統計的有意差は示されなかった。Study T-301 では、試験期間中に全身状態悪化が認められない患者は、本剤群では 96/120 例 (80.0%)、プラセボ群では 97/120 例 (80.8%) であり、全身状態悪化までの期間の中央値は、本剤群では 11.9 ヶ月 (95%信頼区間: 10.4-13.7 ヶ月)、プラセボ群では 10.4 ヶ月 (95%信頼区間: 9.5-11.9 ヶ月) で本剤群がプラセボ群よりも長かった。また、留置後 12 ヶ月にわたって悪化がみられなかった患者割合は、本剤群 47.5% (95%信頼区間: 0.384-0.565) 及びプラセボ群 39.3% (95%信頼区間: 0.303-0.483) で本剤群のほうがプラセボ群よりも多かった。全身状態悪化までの期間の中央値及び留置後 12 ヶ月に全身状態悪化が認められない患者数で、本剤群で有意差が認められた ($P=0.050$ 、層別 Log-rank 検定)。

国内外試験において、KPS スコアはベースラインから最終観察日まで低下したが有意差が認められなかった。外国試験 (Study T-301) では、本剤群で KPS スコア悪化までの期間の中央値及び本剤留置後 12 ヶ月に KPS スコア悪化が認められない患者数で、プラセボ群と比べて有意差が認められた ($P=0.050$ 、層別 Log-rank 検定)。

(4) MMSE 評価

Study NPC-08-1 では、ベースラインから本剤留置後 12 ヶ月までの変化で有意差が認められた時点はなかった。Study CL-0190 の両群間の変化量に有意差はなく、MMSE スコアの悪化は軽度で有意差はなかった。Study T-301 では評価しなかった。

国内外試験において、MMSE スコアのベースラインから最終観察日まで低下したが有意差が認められなかった。

2.5.4.5 有効性まとめ

国内で実施された第 I / II 相臨床試験、外国で実施された臨床試験及び公表文献との比較検討の結果から、本剤の悪性神経膠腫の治療に関して以下の結論が導かれた。

再発膠芽腫に対して、Study NPC-08-1 は、生存期間中央値は、現時点（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）では生存患者数が半数以上であるため、算出できなかったが、カプラン-マイヤー生存曲線より算出された本剤留置後 6 ヶ月生存率は 87.5%（95%信頼区間：0.387-0.981）で、本剤留置後 12 ヶ月生存率は 62.5%（95%信頼区間：0.229-0.861）であり、外国試験での生存率報告（6 ヶ月生存率：55.1~100%、12 ヶ月生存率：27.5~40%）とほぼ同等の成績であった。

Study NPC-08-1 では、外国試験と異なり外国で最終的に適応症となった再発膠芽腫を対象としているため、部分解析が実施されている Study 8802 での膠芽腫患者の本剤留置後 6 ヶ月までの生存例数を比較したが、Study NPC-08-1 では 87.5%（7/8 例）であり、Study 8802 では 56%（40/72 例）と外国試験での生存割合を上回った。

また、再発悪性神経膠腫（再発膠芽腫）患者を対象とした Study NPC-08-1 及び外国試験における本剤留置後 6 ヶ月及び 12 ヶ月生存率とテモゾロミド投与の有無並びに、Study 8802 で 6 ヶ月生存率において統計的に重要と判断した予後因子、すなわち『年齢、人種、腫瘍の型、留置前 KPS、留置前 MMSE、腫瘍切除の割合、前治療法での化学療法の有無、最初の手術から今回の手術までの期間、並びに本剤の留置枚数』（CTD2.7.6.2.2）の各試験間の対比を表 2.5.4.5-1 に示す。

その結果、テモゾロミド投与の有無については、外国試験の実施時期（1987 年から 1998 年）では、テモゾロミドは未承認あるいは、承認されたばかりであり、テモゾロミドの使用に関する記録は見つからなかった。

また、予後因子として統計的に重要と判断とされた患者背景因子ごとの比較では、Study NPC-08-1 の年齢は、平均 42.9 歳と外国試験での平均 47.6 歳~51.4 歳に比べてやや低かった。人種については、外国試験では白人がほとんどである一方、Study NPC-08-1 は、日本人のみの登録であった。腫瘍の型は、Study NPC-08-1 では、膠芽腫、膠芽腫以外が各々 4 例（50%）であり、外国試験も、ほぼ同等であった。留置前 KPS 及び MMSE についても、Study NPC-08-1 と外国試験はほぼ同様であった。腫瘍摘出率は、Study NPC-08-1 では平均 87.3%と外国試験での平均 71.0~82.1%に比べやや高かった。前治療法での化学療法ありの割合は、Study NPC-08-1 では 87%と外国試験での 40~53%に比べて高かった。最初の手術から今回の手術までの期間は、Study NPC-08-1 では、平均 38.8 ヶ月と外国試験での平均 13.2~25.4 ヶ月に比べ長かった。本剤留置枚数は、Study NPC-08-1 では、平均 7.8 枚と外国試験での平均 7.1~7.9 枚とほぼ同じであった。

Study NPC-08-1 では、外国試験を参考として、ほぼ同様の治験実施計画書を設定したが、本剤を留置した 8 例の患者背景は、外国試験に比べて年齢などで予後に影響のある因子でやや異なっていた。また、外国試験実施当時には臨床使用されていなかったテモゾロミドが、Study NPC-08-1 では使用されていた。Study NPC-08-1 と外国試験では実施時期や検討症例数が異なり、

その結果や予後因子の寄与を単純に比較考察することは困難であるものの、これらの違いにより、本剤留置後 6 ヶ月及び 12 ヶ月の生存率は、外国試験結果と比べて、Study NPC-08-1 で比較的高い傾向が認められたと推測する。

表 2.5.4.5-1 再発悪性神経膠腫に対する本剤又はプラセボ投与患者の 6 ヶ月及び 12 ヶ月生存率の概要

	Study NPC-08-1	Study 8802		Study 8701	Study 9115	Study 9501
	本剤[n=8]	本剤[n=110]	プラセボ [n=112]	本剤[n=5]	本剤[n=40]	本剤[n=330]
6 ヶ月生存率(%)	87.5	60.0	47.3	100	58	55.1
P 値	-	Fisher 直接確率法 p=0.061 Log-rank 検定 p=0.063 一般化 Wilcoxon 検定 p=0.077		-	-	-
12 ヶ月生存率(%)	62.5	-	-	40	35	27.5
テモゾロミド投与の有無	有	無	無	無	無	NR
年齢(歳)						[n=361]
平均	42.9	48.1	47.6	51.4	47.9	50.2
SD	14.57	12.3	13.6	11.8	12.0	12.6
中央値	41.0	49	48	50	48	51.0
範囲	25-63	27-79	19-80	36-67	24-68	19-79
人種						
白人	-	100(91)	104(93)	5(100)	36(90)	363(100)
白人以外	8(100)	10(9)	8(7)	-	4(10)	-
腫瘍の型						
膠芽腫	4(50)	72(65)	73(65)	2(40)	31(78)	NR
膠芽腫以外	4(50)	38(35)	39(35)	3(60)	9(23)	
留置前 KPS						
70 以下	2(25)	49(45)	56(50)	1(20)	8(20)	NR
80 以上	6(75)	61(56)	56(50)	4(80)	32(80)	
留置前 MMSE						
平均	22.5	24.30	22.63			
SD	12.0	6.87	8.45	NR	NR	NR
腫瘍摘出率(%)						
平均	87.3	79.9	78.0	71.0	82.1	NR
SD	17.0	22.28	22.95	12.5	18.1	
前治療法						
化学療法あり	7(87)	58(53)	54(48)	2(40)	20(50)	
化学療法なし	1(13)	52(47)	58(52)	3(60)	20(50)	NR
最初の手術からの期間(月)						
平均	38.8	25.4	24.0	13.2	NR	NR
SD	37.71	30.32	32.93	7.9		
中央値	24.5	13.2	11.4	13.3		
留置枚数						
平均	7.8	7.6	7.7	7.9	7.7	7.1
SD	0.7	0.9	0.9	0.2	0.7	1.4

SD: 標準偏差 - : 該当なし NR: 報告なし (): %

再発膠芽腫は、余命が短いため多くの臨床試験が 6 ヶ月生存率を主な有効性評価時期とするが、テモゾロミドでは初回再発膠芽腫での生存期間中央値が 5.4 ヶ月、6 ヶ月生存率が 46%¹⁸⁾との報告があり、新規治療法として期待されている治療法のひとつである抗血管内皮成長因子抗体製剤ベバシズマブ治療試験での 6 ヶ月生存率 58% (95%信頼区間: 0.44-0.75)¹⁹⁾、77% (95%信頼区間: 0.64-0.92)²⁰⁾との報告と比較しても、Study NPC-08-1 の成績はこれらを上

回る成績であった。また、6 ヶ月無増悪生存率において、テモゾロミドでは 18%¹⁸⁾ との報告があり、ベバシズマブ治療試験では、優れた成績 (29%¹⁹⁾、46%²⁰⁾ を報告しているが、Study NPC-08-1 での 6 ヶ月無増悪生存率は 37.5% (95%信頼区間: 0.087-0.674) とおおむね同程度であった。

Study NPC-08-1 で本剤を留置した再発の患者背景は、テモゾロミドやベバシズマブの試験と比較して、年齢などの因子でやや異なった分布がみられたが、試験により取得されているデータが異なることもあり、結果に対して寄与したか否かは明確でない。なお、本剤の試験においては、テモゾロミド併用が行われたことから、本剤とテモゾロミドを併用することにより、再発患者における生存率及び無増悪生存率が改善する可能性があると考えられる (表 2.5.4.5-2)。

表 2.5.4.5-2 再発の膠芽腫を対象とした臨床試験成績の比較

薬剤名	本剤	テモゾロミド	ベバシズマブ
	Study NPC-08-1	(CTD 5.4.1.3-18 参)	(CTD 5.4.1.3-19 参)
対象	再発膠芽腫	初回再発膠芽腫	再発膠芽腫
試験デザイン	非対照	非対照	非対照
被験者数	8	138	40
6 ヶ月無増悪生存率 (%)	37.5	18	29
12 ヶ月無増悪生存率 (%)	25.0	-	-
6 ヶ月生存率 (%)	87.5	46	58
12 ヶ月生存率 (%)	62.5	-	-
年齢(歳)			
平均	42.9	54	-
SD	14.57	-	-
中央値	41.0	-	53
範囲	25-63	24-77	21-69
腫瘍の型			
膠芽腫	4(50)	126(91)	31(78)
膠芽腫以外	4(50)	12(9)	9(23)
留置前 KPS			
70 以下	2(25)	59(43)	平均 90 (60-100)
80 以上	6(75)	79(57)	
前治療法			
化学療法あり	7(87)	40(29)	40(100)
化学療法なし	1(13)	98(71)	0(0)
最初の手術からの期間 (月)			
平均	38.8	8.1	-
SD	37.71	-	-
中央値	24.5	-	-

-:未公開あるいは比較対照がない未記載 (): %

神経学的検査及び KPS スコアでのベースラインから最終観察日までの変化で国内外試験ともに有意差が認められた項目及び時点はなかった。外国試験で MMSE のベースラインから最終観察日の変化で「想起」に関して、本剤群とプラセボ群との間で有意差が認められ、国内試験でも同様に「想起」が低下し有意差が認められたが、全体の MMSE スコアには有意差は認められなかった。

初発悪性神経膠腫に対して、国内 Study NPC-08-1 は、生存期間の中央値は、生存患者数が多く経過観察中であるため、現時点では算出できなかったが、 Kaplan-Meier 生存曲線より

算出された本剤留置後 12 ヶ月の生存率は、100% (95%信頼区間：1.000-1.000) であり、検討例数が少ないものの、外国試験での生存率報告 (59.2~63%) を大きく上回る成績であった。

国内 Study NPC-08-1 では、外国試験とは異なり、本剤留置後テモゾロミドと放射線療法との併用療法が全例に実施された。このため、本剤留置後テモゾロミドと放射線療法との併用療法での公表文献との比較検討においても、Study NPC-08-1 での 12 ヶ月生存率 100% (95%信頼区間：1.000-1.000) は、公表文献での報告 (56.8~81%) を上回る成績であった。また、初発悪性神経膠腫に対するテモゾロミドと放射線療法との併用療法での 12 ヶ月生存率は、61.1% (95%信頼区間：0.554-0.667) と報告¹³⁾されており、初発時の腫瘍摘出時に本剤での治療を付加することにより、最も患者が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。

また、無増悪生存期間の中央値は、Study NPC-08-1 は、再発又は死亡に至る患者数が半数以下であるため、算出できなかったが、本剤留置後 6 ヶ月無増悪生存率 75.0% (95%信頼区間：0.463-0.898) は、外国 Study T-301 (本剤群 48.8%) と比較して大きく上回る成績であった。また、本剤留置後のテモゾロミド放射線併用療法での公表文献での 6 ヶ月無増悪生存率との比較では、公表文献報告 (63~90%) とほぼ同等の成績であった。

初発悪性神経膠腫を対象とした Study NPC-08-1 及び外国試験での 6 ヶ月及び 12 ヶ月生存率とテモゾロミド投与の有無並びに、Study T-301 で生存期間において統計的に重要と判断した予後因子である『年齢、腫瘍の型、留置前 KPS、並びに本剤の留置枚数』の対比を表 2.5.4.5-3. に示す。

テモゾロミド投与の有無は、外国試験の実施時期 (1990 年から 2002 年) が、テモゾロミドの未承認あるいは、再発退形成性星細胞腫の適応のみの承認時期であったこともあり、外国試験では、再発が確認されるまで、テモゾロミドの使用は認められず、テモゾロミドと放射線併用療法に関する記録は見つからなかった。また、統計的に重要な予後因子とされた患者背景因子ごとの比較では、年齢では、Study NPC-08-1 は、平均 46.6 歳と外国試験での 53.6~59.1 歳に比べて低かった。腫瘍の型では、Study NPC-08-1 では、膠芽腫以外の割合は 44% であり、外国試験での 6~31% と比較して高かった。留置前 KPS は、Study NPC-08-1 では、80 以上の割合は 88% と、外国試験での 50~81% に比べやや高かった。本剤留置枚数では、Study NPC-08-1 では、平均 7.7 枚と外国試験での平均 6.3~7.8 枚とほぼ同じであった。

このように、予後因子として重要であると判断された因子のうち、Study NPC-08-1 では、外国試験に比べ、年齢、腫瘍の型、留置前 KPS で、その分布が若干異なっていたこと、及び外国試験実施当時には使用されていなかったテモゾロミドが、Study NPC-08-1 では使用されていたことなどにより、再発の悪性神経膠腫を対象とした場合と同様に、Study NPC-08-1 の本剤留置後 6 ヶ月及び 12 ヶ月の生存率が、外国試験結果より比較的高かったことに起因した可能性が伺われた。

表 2.5.4.5-3. 初発悪性神経膠腫に対する本剤又はプラセボ投与患者の12ヵ月生存率及び生存期間

	Study NPC-08-1	Study T-301 (本試験期)	Study CL-0190	Study 9003		
	本剤 [n=16]	本剤 [n=120]	プラセボ [n=120]	本剤 [n=22]		
生存期間の中央値	-	13.9 ヶ月	11.6 ヶ月	58.1 週	39.9 週	41.7 週
12ヵ月生存率 (%)	100	59.2	49.6	63	19	-
P 値	-	0.027 (層別化した Log-rank 検定)		0.011 (一般化 Wilcoxon 検定)		-
テモゾロミド放射線併用療法実施の有無	有	無		無		無
年齢						
平均	46.6	52.6	53.6	53.5	53.9	59.1
S. D.	14.09	0.8 *1	0.8 *1	9.5	8.0	10.7
範囲	21-63	21-72	30-67	37-68	36-65	40-86
腫瘍の型						
膠芽腫	9(56)	101(84)	106(88)	11(69)	16(100)	20(91)
膠芽腫以外	7(44)	9(16)	14(12)	5(31)	0(0)	2(9)
KPS						
70 以下	2(12)	37(31)	33(28)	8(50)	3(19)	6(27)
80 以上	14(88)	83(69)	87(72)	8(50)	13(81)	16(73)
留置枚数						
平均	7.7	6.3 *2	6.3 *2	7.6	6.9	7.8
S. D.	0.87	1.9 *1	2.0 *1	1.0	1.5	0.4
中央値	8	-	-	8	8	8
最少-最大	5-8	1-8	不明-8	5-8	4-8	7-8

*1 : SEM:標準誤差 *2 : 6 枚未満の症例を平均 3 枚留置したとして算出した。 S. D. : 標準偏差、- : 算出せず
() : %

また、初発の悪性神経膠腫を対象とし、本剤留置後テモゾロミドと放射線併用療法を実施した試験成績について、本剤留置後 6 ヶ月及び 12 ヶ月の生存率及び無増悪生存率並びに患者背景について表 2.5.4.5-4. に示す。文献報告における初発悪性神経膠腫に対する本剤の 12 ヶ月生存率は 100%で、これらの試験結果と比較し高い効果が認められた。Study NPC-08-1 で本剤を留置した患者背景は、外国でのテモゾロミドと放射線併用療法の試験報告と比較して、年齢などの因子でやや異なった分布がみられたが、結果に対する影響は明確でない。これらの報告並びに Study NPC-08-1 の結果から、初発の悪性神経膠腫患者におけるテモゾロミド放射線療法と本剤の併用療法により生存率及び無増悪生存率を改善する可能性があると考えられる。

表 2.5.4.5-4. 初発の悪性神経膠腫を対象とした臨床試験成績の比較

	Study NPC-08-1	LaRocca RV et al (5.4.1.2- 1 参)	Pan E et al (5.4.1.2- 2 参)	Matthew J et al (5.4.1.2- 3 参)	Affronti ML et al (5.4.1.2- 4 参)	Bock HC et al (5.4.1.2- 5 参)
対象	悪性神経膠腫	膠芽腫	膠芽腫	膠芽腫	膠芽腫	膠芽腫
試験デザイン	非対照	非対照	非対照	非対照	非対照	非対照
被験者数	16	33	21	33	36	44
6 ヶ月生存率 (%)	100	-	56.8	-	-	81
12 ヶ月生存率 (%)	100	56.8	-	-	81	58
6 ヶ月無増悪生存率 (%)	75.0	-	71	90	-	63
12 ヶ月無増悪生存率 (%)	62.5	20.7	-	-	-	-
年齢 (歳)						
平均	46.6	-	中央値 60	60	52.7	57
S.D.	14.09	-	-	10	13.0	10.9
範囲	21-63	18-72	48-83	-	-	28-74
腫瘍の型						
膠芽腫	9(56)	32(97)	21(100)	33(100)	36(100)	44(100)
膠芽腫以外	7(44)	1(3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
留置前 KPS						
70 以下	2(12)	中央値 100	中央値 80	中央値 80	-	平均 81
80 以上	14(88)	70-100	70-100	80-90	-	20-100

-:未公開あるいは比較対照がない未記載 (): %

神経学的検査、KPS スコア及び MMSE でのベースラインから最終観察日までの変化で国内外試験で共通して有意差が認められた項目及び時点はなかった。

以上のように、Study NPC-08-1 での試験成績は、検討症例が少ないものの、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摘出時に本剤での治療を付加することにより、最も患者が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。

初発悪性神経膠腫に対するテモゾロミドと放射線療法との併用療法は、国内では標準治療として広く行われており、手術時に本剤を付加療法として加えることにより、より効果を発揮できる可能性が示唆された。また、再発時の悪性神経膠腫は治療方法の選択肢が少なく、効果が期待できないのが現状であるが、再発時に手術が可能であれば、本剤を手術時に付加療法として加えることは、国内での再発時の治療の現状から、新たな有効な治療選択肢が加わることとなると思われる。

本剤は、外国での複数の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成績に基づき、悪性神経膠腫の手術時の付加療法として有効性が検証されており、外国試験データとの比較検討での国内試験の良好な成績は、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。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 本剤の薬理的に特徴的な有害作用

本剤は、ニトロソウレア系アルキル化剤カルムスチンの脳内局所留置用の徐放性製剤である。これまでのカルムスチン静注用製剤は、脳腫瘍に対する全身化学療法剤として米国をはじめ欧州、アジア諸国で承認されているが、全身投与による副作用には白血球数減少症や血小板数減少症などの重篤な毒性を発現することが多く、また、まれに肺線維症を発現することもあるとされている^{21, 22, 23, 24, 25}。

本剤は、カルムスチンを直接脳内の腫瘍に曝露させるため、全身循環への曝露量は全身投与時の約 1/600 以下 (2.7.2.3.1) であり、全身性の副作用の大幅な低減が期待できる。

本剤の脳内留置による有害作用として、局所刺激による脳浮腫、痙攣、創傷部位の治癒不良、頭痛、髄膜炎、水頭症等が考えられる。これらについては、個別に評価した (2.5.5.6、2.7.4.2.1.4)。

2.5.5.2 本剤の安全性の評価方法

(1) 評価項目

神経学的検査、KPS、腫瘍の画像診断 (CT 又は MRI)、有害事象、臨床検査及び死亡までの生存追跡調査については、国内外とも一部の試験 (Study 9501) を除き、一様に実施した。Study 9501 は、米国 FDA での審査中に本剤を再発悪性神経膠腫患者に使用できるように実施された試験であり、米国での承認申請目的で実施された試験ではなかったことから、有害事象のみを調査項目とした。その他の観察・検査項目については、試験によって異なるが、身体的検査、意識レベル検査 (清明、傾眠、昏迷、昏睡)、MMSE (2.7.3.1.2)、QOL 及び薬物動態を評価した。このうち、Study NPC-08-1 では意識レベル検査及び QOL を除きこれらすべてを取り入れて評価した。意識レベル検査は、神経学的検査項目の一つであることから重複を避けた。

なお、国内外試験の主な有効性評価項目が生存率であることから、有害事象及び臨床検査を除いて神経学的検査、意識レベル検査、KPS、MMSE、QOL、腫瘍画像診断及び生存・死亡追跡調査項目は、有効性評価項目として評価し、2.5.4、2.7.3 及び 2.7.6 でまとめた。ただし、これらの観察・検査で認められる神経学的状態、精神状態、腫瘍の再発等の悪化については、本剤留置後の好ましくない反応として、有害事象として取り上げた。

(2) 評価方法

有害事象をモニターするための特別な方法は用いていない。国内外試験において、試験間で有害事象の重症度分類や重篤度分類、因果関係の基準が異なっている (2.7.4.1.1.2)。そこで、本申請資料の重症度分類による有害事象の集計に際しては、軽度を Grade 1、中等度を Grade 2、重度を Grade 3、生命を脅かす又は死亡を Grade 4 とした。Study NPC-08-1、CL-0190、T-301、9003 及び 9115 については、試験で評価されたままの Grade 1~4 (Grade 5 を死亡としている場合は Grade 4 に含めた) の重症度分類を利用し、Study 8802、8701 及び 9501 については、

Grade 1～3 までしか評価されていなかったため、重篤度分類で「生命を脅かす」あるいは「生命を脅かす又は死亡」とされたものを Grade 4 とした。なお、Study NPC-08-1 では、医師による重症度分類のほか、米国 NCI による有害事象の重症度分類である NCI CTCAE 分類も行ったが、本申請資料においては、外国試験との比較を可能とするため医師による重症度分類を採用した。

有害事象と治験薬との因果関係については、Study NPC-08-1 では、「関連あり」と「関連なし」の2段階で評価したが、外国試験では4段階で評価した。本申請資料では、「関連あり」、「明らかに関連あり」、「たぶん関連あり」、「関連あるかもしれない」を治験薬との関連が否定できないものとして副作用とした。なお、因果関係が「不明」又は「評価できない」ものも副作用に含めた。

(3) 有害事象の表示

有害事象の表示については、外国試験ではすべて COSTART を使用し基本語（以下、PT）に読み替えていたため、これらは MedDRA の LLT に読み替えた後、MedDRA の PT と器官別大分類（以下、SOC）に分類した。MedDRA は、version 14.0 を用いた。

なお、本剤が死に至る重篤な悪性腫瘍疾患を対象とし、かつ1年以上にわたる長期の調査期間に及ぶため、有害事象が多数発現している。このため、本申請資料中の有害事象の表示では、国内外の全試験を通し、投与群（本剤、プラセボ等）あるいは背景因子等で層別した群のいずれかで発現率が10%以上のSOC又はPTについて表示した。発現率で区切らず、発現したすべての有害事象をまとめた一覧表は2.7.6に掲載した。同一症例で同一PTがあった場合には、重症度の最も重いものを採用し、1例とした。また、本申請資料を通じて「本剤」と表示している場合は、3.85%カルムスチン含有製剤を指し、それ以外の製剤（Study 8701）は含有率を表示した。

2.5.5.3 製剤の品質関連情報及び毒性学的情報

(1) 製剤

本剤は、1枚あたりカルムスチン7.7 mg (3.85%) を徐放性基剤のポリフェプロサン20の中に円盤状に成形した直径約14.0 mm、厚さ約1.3 mmの製剤であり、基剤中にカルムスチンが均一に分布している。ポリフェプロサン20は、CPPとSAのランダム共重合体である(2.3.P.2.2.1)。脳腫瘍切除腔に留置されたポリフェプロサン20は、加水分解され有効成分であるカルムスチンが放出される。SAはラットの脳内埋植後すみやかに分解し、1週間でほぼすべて分解した。CPPは脳内埋植後1週間後から分解がみられ、さらに1週間後にほぼすべて分解した(2.7.1.1.2)。

(2) カルムスチンの毒性について

静脈内投与におけるマウスのLD₅₀値は51～63 mg/kg、イヌ及びサルの概略致死量はそれぞれ4 mg/kg及び26.4 mg/kgであり、イヌでは致死量がマウス、サルに比べて低値となった。イヌ及びサルにおける5日間静脈内反復投与毒性試験では、各種リンパ系臓器における白血球数の減少、骨髄の形成不全、肝臓の胆管増生、壊死等が認められた。主要な標的臓器は、両種ともにリン

パ系臓器、骨髄及び肝臓で、アルキル化剤に共通の毒性と考えられた。無毒性量はイヌで0.25 mg/kg、サルで0.83 mg/kgであった。

遺伝毒性試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験、肺線維芽細胞を用いる染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いたin vivo染色体異常試験、マウス小核試験で陽性を示した。

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

カルムスチン含有ウェハーをウサギ及びサルの脳内に4及び40週間埋植した場合、埋植部位に出血性壊死及び脳炎等がみられ、これらの障害は埋植後40週でほぼ消退した。製剤埋植によるウサギの神経行動には異常はみられなかった。血液、脳脊髄液及び脳組織中にカルムスチンは検出されず、また、脳内に埋植された製剤（ポリマー成型体）の遺残は埋植後40週には確認されず、ほぼ吸収されたと考えられる。

(3) 基剤（ポリフェプロサン 20）の毒性について

基剤ポリフェプロサン20の生体への影響は、埋植部位における組織障害が主な変化で、埋植後の時間経過とともに修復した。ラットの皮下に最大2,000 mg/kgを埋植した場合でも埋植部位の組織障害以外になんら全身性の毒性は認められなかった。復帰突然変異原性試験、染色体異常試験はいずれも陰性を示した。ラットの皮下に最大2,000 mg/kgを埋植した器官形成期投与試験においても胎児に異常はなかった。これらの知見から基剤の生体適合性及び全身性の副作用に関する懸念は少ないものと考えられた。

2.5.5.4 本剤及び対照薬投与の対象となった患者集団の特徴及び曝露の程度

(1) 治験対象集団の人口統計学的特性

試験ごとの人口統計学的特性を表 2.5.5.4-1 に示した（詳細は 2.7.4.1.3 に記載）。外国試験は、全7試験とも米国、カナダ、EUを中心として実施したことから、人種の大多数は白人系であった。性別では、男性が6割以上を占めた。平均年齢は45.4～59.1歳で、Study NPC-08-1が最も若かった。平均体重は、Study NPC-08-1で58.1 kgと最も低く、外国試験ではいずれも70 kg台であった。悪性神経膠腫の再発例は初発例より多かったが、Study NPC-08-1では、初発16例、再発8例で初発例が多かった。KPSスコアは、国内試験では大半が80以上であり、外国試験でも約3分の2は80以上であった。腫瘍タイプは、国内試験では約半数が膠芽腫、外国試験では大半が膠芽腫で占めていた。

表 2.5.5.4-1 試験ごとの人口統計学的特性

		日本		外国非盲検試験				外国二重盲検比較試験				
		NPC-08-1		8701	9003	9115	9501	8802		CL-0190		T-301
		本剤	3製剤 ^{*1}	本剤	本剤	本剤	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ
対象症例数		24	21	22	40	363	110	112	16	16	120	120
人種別	白人他 ^{*2}	0	20	22	36	363	100	104	16	16	117	117
	黒人	0	0	0	2	0	3	3	0	0	1	1
	ヒスパニック	0	1	0	2	0	5	3	0	0	1	0
	アジア人他 ^{*3}	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	2
	日本人	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
性別	男	12	11	15	24	217	74	69	8	6	76	84
	女	12	10	7	16	145	36	43	8	10	44	36
	不明	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
年齢	平均	45.4	48.6	59.1	47.3	50.2	48.1	47.6	53.0	53.4	52.6	53.6
	標準偏差	14.1	12.2	10.7	12.0	12.6	12.3	13.6	9.5	8.0	9.2	8.3
体重別	平均	58.1	73.6	79.0	76.1	-	76.0	74.8	77.1	75.5	77.1	77.9
	標準偏差	12.0	13.9	14.3	15.7	-	14.8	13.9	10.1	14.1	15.8	16.6
初発/再発	初発	16	0	22	0	0	0	0	16	16	120	120
	再発	8	21	0	40	363	110	112	0	0	0	0
KPS別	～60未満	0	0	1	0	0	3	1	0	1	0	0
	60～70未満	1	2	0	3	0	22	33	3	1	16	16
	70～80未満	3	4	5	5	0	24	22	5	2	21	17
	80以上	20	15	16	32	0	61	56	8	12	83	87
	不明	0	0	0	0	363	0	0	0	0	0	0
腫瘍タイプ別	膠芽腫	13	12	20	31	0	72	73	11	16	101	106
	膠芽腫以外	11	9	2	9	0	38	39	5	0	19	14
	不明	0	0	0	0	363	0	0	0	0	0	0

*1: 1.925%、3.85% (本剤)、6.35%BCNU含有製剤を使用

*2: 白人他: 白人及び人種不明のヨーロッパ人、米国人、北欧人

*3: アジア人他: アジア人、東洋人、インド人など

(2) 本剤の曝露の程度

国内外試験全 8 試験でカルムスチン含有製剤又はプラセボ製剤が 964 例に使用された (図 2.5.4.2-1)。そのうち 3.85%カルムスチン含有製剤である本剤が留置された症例は 700 例、他のカルムスチン含有製剤が 16 例、プラセボ製剤が 248 例であった。国内試験の Study NPC-08-1 (評価資料) では、24 例に本剤を非盲検にて留置した。なお、国内外を通じて本剤の実対照薬に相当する治療薬はなく、二重盲検比較試験では、プラセボのみを対照薬とした。

本剤等のウェハーは、腫瘍の切除腔の空隙を埋めるように留置するが、その最大枚数は国内外試験とも 8 枚と設定した。国内試験の Study NPC-08-1 では、24 例中 8 枚が 21 例、7～5 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 6.3 枚とやや少なかったが、他の試験では、平均 7.1～7.9 枚であった (2.7.4.1.2)。

2.5.5.5 比較的良好に見られる有害事象

(1) 全体の有害事象及び副作用の発現率

国内外のすべての有害事象及び副作用の発現率を表 2.5.5.5-1 に示す。SOC 及び PT ごとの詳細は、2.7.4.2.1.1.1 に示した。

国内試験 (Study NPC-08-1) では、24 例全例 (100%) に何らかの有害事象が発現した。外国非盲検試験 4 試験 (Study 8701、9115、9003、9501) 併合では 57.0% (245/430 例)、外国二重盲検比較試験 3 試験 (Study 8802、CL-0190、T-301) 併合では、本剤留置例において 93.9% (231/246 例)、プラセボ留置例において 92.3% (229/248 例) に発現した。

国内試験では、発熱が 75.0% (18/24 例) と最も高率にみられ、次いで脱毛症 66.7% (16/24 例)、便秘 58.3% (14/24 例)、頭痛 54.2% (13/24 例)、悪心 50.0% (12/24 例)、白血球数減少 45.8% (11/24 例)、創合併症 45.8% (11/24 例) の順で、脳新生物、嘔吐、倦怠感、脳浮腫、リンパ球数減少なども比較的高率に認められた (2.7.4.2.1.1.1)。

外国非盲検試験 4 試験の併合では、痙攣が 14.0% (60/430 例) と最も高く、次いで頭痛が

13.0% (56/430 例) であり、その他は10%未満であった (2.7.4.2.1.1.1)。外国二重盲検比較試験3試験の併合では、副作用が本剤留置例で39.8% (98/246 例)、プラセボ留置例で38.3% (95/248 例) で、両群とも最も高率であった (2.7.4.2.1.1.1)。なお、この副作用とは、有害事象のPTの一つで、該当するLLTは腫瘍の進行、再発等の「反応増悪」である (2.7.4.2.1.1.1)。用語として紛らわしいため、この用語に限って本文中では「副作用 (反応増悪)」とする。これに次いで、片麻痺が本剤留置例で30.9% (76/246 例)、プラセボ留置例で31.9% (79/248 例)、痙攣がそれぞれ26.0% (64/246 例)、27.4% (68/248 例)、頭痛がそれぞれ20.3% (50/246 例)、23.4% (58/248 例) と、上位4位まで本剤とプラセボは同順で、発現率もほぼ同じであった (2.7.4.2.1.1.1)。

本剤の副作用発現率は、国内と外国二重盲検比較試験3試験併合の結果とほぼ同率であった。

表 2.5.5.5-1 全体の有害事象及び副作用の発現率

	日本 (Study NPC-08-1)	外国非盲検試験 (Study 8701 ^{*1} 、 9115、9003、9501)	外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、T-301)	
	本剤	本剤	本剤	プラセボ
対象症例数	24	430	246	248
全ての有害事象発現症例数	24 (100.0)	245 (57.0)	231 (93.9)	229 (92.3)
全ての副作用発現症例数	13 (54.2)	140 (32.6)	139 (56.5)	148 (59.7)

*1: 本剤(3.85%カルムスチン含有ウェハー製剤)のみ抜粋表示は、発現例数 (発現率% : 発現例数/対象症例数)

(2) 器官別大分類による有害事象及び副作用の発現率

1) 有害事象

発現率10%以上のSOC別の有害事象を表2.5.5.5-2に示す。

国内試験 (Study NPC-08-1) においては、一般・全身障害および投与部位の状態が100% (24/24 例)、神経系障害が91.7% (22/24 例)、臨床検査が87.5% (21/24 例)、胃腸障害が83.3% (20/24 例)、皮膚および皮下組織障害が79.2% (19/24 例) と、多くのSOCで高率に発現した。外国非盲検試験4試験併合においては、神経系障害が39.1% (168/430 例) と最も高く、その他は低かった。外国二重盲検比較試験3試験併合の本剤留置例においては、神経系障害が78.5% (193/246 例) と最も高く、次いで一般・全身障害および投与部位の状態が60.6% (149/246 例) と比較的高い発現率を示した。またプラセボ留置例においてもSOCは本剤とほぼ同じであり、発現率は本剤留置例と同程度であった。

なお、高頻度のSOCについて有害事象の内訳 (PT) をみると (2.7.4.2.1.1.1)、国内試験では、「一般・全身障害および投与部位の状態」においては発熱、倦怠感等、「神経系障害」においては頭痛、脳浮腫等、「臨床検査」においては白血球数減少、リンパ球数減少等、「胃腸障害」においては便秘、悪心等、「皮膚および皮下組織障害」においては脱毛症等が多く認められた。外国非盲検試験4試験併合の「神経系障害」においては痙攣、頭痛、脳浮腫等が多かった。外国二重盲検比較試験3試験併合の本剤留置例では、「神経系障害」においては片麻痺、痙攣、頭痛等、「一般・全身障害および投与部位の状態」においては副作用 (反応増悪)、発熱、治癒不良等の順が多かった。

表 2.5.5.5-2 SOC 別の有害事象（発現率 10%以上）

SOC	日本 (Study NPC-08-1)	外国非盲検試験 (Study 8701*1、 9115、9003、9501)		外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、T-301)	
	本剤	本剤	本剤	本剤	プラセボ
対象症例数	24	430		246	248
発現症例数	24 (100.0)	245 (57.0)		231 (93.9)	229 (92.3)
発現件数	417	1211		1532	1554
胃腸障害	20 (83.3)	50 (11.6)		77 (31.3)	74 (29.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (100.0)	86 (20.0)		149 (60.6)	130 (52.4)
感染症および寄生虫症	8 (33.3)	92 (21.4)		86 (35.0)	93 (37.5)
肝胆道系障害	3 (12.5)	-		1 (0.4)	2 (0.8)
眼障害	4 (16.7)	22 (5.1)		37 (15.0)	43 (17.3)
筋骨格系および結合組織障害	10 (41.7)	20 (4.7)		21 (8.5)	19 (7.7)
血液およびリンパ系障害	3 (12.5)	22 (5.1)		16 (6.5)	25 (10.1)
血管障害	5 (20.8)	37 (8.6)		46 (18.7)	51 (20.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (29.2)	51 (11.9)		44 (17.9)	55 (22.2)
耳および迷路障害	4 (16.7)	5 (1.2)		6 (2.4)	15 (6.0)
傷害、中毒および処置合併症	12 (50.0)	53 (12.3)		16 (6.5)	16 (6.5)
神経系障害	22 (91.7)	168 (39.1)		193 (78.5)	191 (77.0)
精神障害	10 (41.7)	42 (9.8)		87 (35.4)	83 (33.5)
代謝および栄養障害	10 (41.7)	30 (7.0)		28 (11.4)	31 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	19 (79.2)	17 (4.0)		45 (18.3)	47 (19.0)
免疫系障害	4 (16.7)	6 (1.4)		2 (0.8)	9 (3.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	12 (50.0)	11 (2.6)		13 (5.3)	6 (2.4)
臨床検査	21 (87.5)	23 (5.3)		18 (7.3)	24 (9.7)

※MedDRA/J Version 14.0

*1:本剤(3.85%カルムスチン含有ウエハー製剤)のみ抜粋

SOC:一つの列において、同一症例に同一SOC内で複数のPTがあっても1例とカウントした。

表示は、発現例数(発現率%:発現例数/対象症例数)

(表 2.7.4.2.1.5-1 から引用)

2) 副作用

発現率 10%以上の SOC 別の副作用を表 2.5.5.5-3 に示す。

国内試験 (Study NPC-08-1) においては、神経系障害が 33.3% (8/24 例)、次いで一般・全身障害および投与部位の状態が 20.8% (5/24 例)、臨床検査が 20.8% (5/24 例) に発現した。外国非盲検試験 4 試験併合においては、神経系障害が 18.8% (81/430 例) と最も高く、その他は低かった。外国二重盲検比較試験 3 試験併合の本剤留置例においては、神経系障害が 40.7% (100/246 例) と最も高く、次いで一般・全身障害および投与部位の状態が 18.7% (46/246 例) と比較的高い発現率を示した。またプラセボ留置例においても SOC は本剤留置例と同一項目であり、発現率は本剤留置例と同程度であった。

なお、副作用の内訳 (PT) をみると (2.7.4.2.1.1.1)、国内試験では、「神経系障害」において脳浮腫が 25.0% (6/24 例)、「臨床検査」においてリンパ球数減少が 12.5% (3/24 例) と多く認められた。外国非盲検試験 4 試験併合においては 10%を超える事象はなかった。外国二重盲検比較試験 3 試験併合の本剤留置例では、「神経系障害」において痙攣及び頭痛がそれぞれ 12.6% (31/246 例)、11.4% (28/246 例) でみられ、「一般・全身障害および投与部位の状態」においてはいずれも 10%未満であった。

表 2.5.5.5-3 SOC 別の副作用（発現率 10%以上）

SOC	日本 (Study NPC-08-1)	外国非盲検試験 (Study 8701 ^{*1} 、 9115、9003、9501)		外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、T-301)	
	本剤	本剤		本剤	プラセボ
対象症例数	24	430		246	248
発現症例数	13 (54.2)	140 (32.6)		139 (56.5)	148 (59.7)
発現件数	40	307		402	430
胃腸障害	3 (12.5)	10 (2.3)		23 (9.3)	21 (8.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (20.8)	37 (8.6)		46 (18.7)	44 (17.7)
感染症および寄生虫症	-	34 (7.9)		32 (13.0)	26 (10.5)
神経系障害	8 (33.3)	81 (18.8)		100 (40.7)	108 (43.5)
精神障害	-	15 (3.5)		26 (10.6)	20 (8.1)
臨床検査	5 (20.8)	9 (2.1)		4 (1.6)	5 (2.0)

※MedDRA/J Version 14.0

*1: 本剤(3.85%カルムスチン含有ウエハー製剤)のみ抜粋

SOC: 一つの列において、同一症例に同一SOC内で複数のPTがあっても1例とカウントした。

表示は、発現例数(発現率%:発現例数/対象症例数)

(表 2.7.4.2.1.5-2 から引用)

(3) 試験別の有害事象及び副作用

試験別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.5.5.5-4 に示す。SOC 及び PT ごとの詳細は、2.7.4.2.1.1.2 に示した。

有害事象の発現率は試験間で異なっていたが、内訳(PT)をみると、国内試験(Study NPC-08-1)では、前述のとおり発熱、脱毛症及び便秘の発現率が上位を占めた(2.7.4.2.1.1.2)。外国非盲検試験各4試験では痙攣、頭痛、脳浮腫がどの試験でも比較的多く認められ、外国二重盲検比較試験各3試験では片麻痺及び痙攣がいずれの試験にも比較的多く認められた。副作用(反応増悪)は、Study T-301 で本剤留置例の81.7%、プラセボ留置例79.2%と最も高率に認められたが、他の国内外試験では認められなかった。

副作用の発現率も試験間で異なっていたが、PTをみると、国内外試験とも脳浮腫、頭痛、片麻痺、痙攣はほぼ共通して認められた。また、これらのPTは、本剤とプラセボ留置例間でもほぼ同様に認められた(2.7.4.2.1.1.2)。

表 2.5.5.5-4 試験別の有害事象及び副作用の発現率

Study	日本		外国非盲検試験		外国二重盲検比較試験			
	本剤		本剤 ^{*1}		本剤	プラセボ		
全ての有害事象発現症例数	24/24	(100.0)	245/430	(57.0)	231/246	(93.9)	229/248	(92.3)
NPC-08-1(初発+再発)	24/24	(100.0)	-	-	-	-	-	-
8802(再発)	-	-	-	-	100/110	(90.9)	100/112	(89.3)
8701(再発)	-	-	4/5	(80.0)	-	-	-	-
9115(再発)	-	-	36/40	(90.0)	-	-	-	-
9501(再発)	-	-	184/363	(50.7)	-	-	-	-
CL-0190(初発)	-	-	-	-	12/16	(75.0)	9/16	(56.3)
T-301(初発)	-	-	-	-	119/120	(99.2)	120/120	(100.0)
9003(初発)	-	-	21/22	(95.5)	-	-	-	-
全ての副作用発現症例数	13/24	(54.2)	140/430	(32.6)	139/246	(56.5)	148/248	(59.7)
NPC-08-1(初発+再発)	13/24	(54.2)	-	-	-	-	-	-
8802(再発)	-	-	-	-	67/110	(60.9)	71/112	(63.4)
8701(再発)	-	-	4/5	(80.0)	-	-	-	-
9115(再発)	-	-	13/40	(32.5)	-	-	-	-
9501(再発)	-	-	117/363	(32.2)	-	-	-	-
CL-0190(初発)	-	-	-	-	5/16	(31.3)	4/16	(25.0)
T-301(初発)	-	-	-	-	67/120	(55.8)	73/120	(60.8)
9003(初発)	-	-	6/22	(27.3)	-	-	-	-

*1: 本剤(3.85%カルムスチン含有ウエハー製剤)のみ抜粋

表示は、発現例数/対象症例数(%)

2.5.5.6 死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象

(1) 死亡例

試験毎の死亡例数と死亡の主因を表 2.5.5.6-1(1)及び(2)にまとめた(2.7.4.2.1.2)。死亡率は本剤の有効性評価項目であることから、詳細は2.7.3で記載した。死亡の主因で最も多いのは、原疾患である悪性神経膠腫の再発/増悪で、いずれの試験においても全体のほぼ8~9割を占めた。国内試験(Study NPC-08-1)は、現在生存追跡調査中であり、死亡例を除く15例の観察期間は、16.5~26.4ヵ月の中間結果である。

個々の死亡例の詳細な一覧表は、2.7.4.7付録1に添付した。

表 2.5.5.6-1 試験毎の死亡例数と死亡の主因 (1)

	日本		外国非盲検試験			
	Study NPC-08-1		Study 8701	Study 9003	Study 9115	Study 9501
	本剤	3 製剤 ^{*1}	本剤	本剤	本剤	
最長調査期間	3 年	3.5 年	2 年	2 年	1 年	
評価例数	24 ^{*2}	21	22	40	363	
死亡例数	9	21	19	31	235	
〔死亡の主因〕						
悪性神経腫瘍再発/増悪	8 (88.9)	20 (95.2)	17 (89.5)	30 (96.8)	183 (77.9)	
その他の悪性腫瘍			1 (5.3)			
心肺停止					8 (3.4)	
肺炎					5 (2.1)	
肺塞栓症		1 (4.8)			4 (1.7)	
呼吸不全	1 (11.1)				4 (1.7)	
敗血症					4 (1.7)	
手術の合併症			1 (5.3)		4 (1.7)	
心不全					2 (0.9)	
その他の死因、不明				1 (3.2)	21 (8.9)	

死亡の主因欄の () 内は、主因の例数/死亡例数の割合 (%)

*1 : 1.925%、3.85% (本剤)、6.35%BCNU 含有製剤を使用

*2 : 死亡例を除く症例の観察期間 16.5~26.4 ヶ月 (2011 年 8 月 26 日 Cut-off)、最長 20 年 月 日まで追跡予定

表 2.5.5.6-1 試験毎の死亡例数と死亡の主因 (2)

	外国二重盲検比較試験					
	Study 8802		Study CL-0190		Study T-301	
	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ
最長調査期間	3 年	3 年	2 年	2 年	2.5 年	2.5 年
評価例数	110	112	16	16	120	120
死亡例数	105	107	11	15	88	93
〔死亡の主因〕						
悪性神経腫瘍再発/増悪	94 (89.5)	96 (89.7)	10 (90.9)	13 (86.7)	75 (85.2)	84 (90.3)
その他の悪性腫瘍	1 (1.0)	2 (1.9)				
心肺停止	1 (1.0)					
肺炎					1 (1.1)	2 (2.2)
肺塞栓症	2 (1.9)	2 (1.9)		1 (6.7)	5 (5.7)	2 (2.2)
呼吸器系合併症	2 (1.9)	3 (2.8)				
敗血症						1 (1.1)
手術の合併症	1 (1.0)	2 (1.9)			3 (3.4)	
頭蓋内圧亢進	1 (1.0)					
その他の死因、不明	3 (2.9)	2 (1.9)	1 (9.1)	1 (6.7)	4 (4.5)	4 (4.3)

死亡の主因欄の () 内は、主因の例数/死亡例数の割合 (%)

(2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.5.5.6-2 にまとめた。なお、詳細は、2.7.4.2.1.3 に記載した。また、これら個々の症例の一覧は、2.7.4.7 付録 2 に添付するとともに、国内試験（Study NPC-08-1）については、表 2.5.5.6-3 に概略を提示した。

国内試験（Study NPC-08-1）では、本剤留置後 1 年間又は中止時までの主要観察期で発生した重篤な有害事象は 50.0%（12/24 例）であった。

外国非盲検試験のうち、症例数の多い Study 9501 では 38.8%（141/363 例）に発現した。

外国二重盲検比較試験である Study 8802 では、本剤が 71.8%（79/110 例）、プラセボが 59.8%（67/112 例）、Study T-301 では、それぞれ 93.3%（112/120 例）、91.7%（110/120 例）の発現率であった。

一方、重篤な副作用については、Study NPC-08-1 では 12.5%（3/24 例）の発現率であった。同様に外国非盲検試験のうち、症例数の多い Study 9501 では 20.1%（73/363 例）に発現した。外国二重盲検比較試験の Study 8802 では、本剤が 45.5%（50/110 例）、プラセボが 42.9%（48/112 例）、Study T-301 では本剤が 37.5%（45/120 例）、プラセボが 41.7%（50/120 例）と、両者ほぼ同率の発現率であった。

表 2.5.5.6-2 重篤な有害事象及び副作用の発現例数（発現率）

	日本 (Study NPC-08-1)	外国非盲検試験 (Study 8701、9115、 9003、9501)		外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、 T-301)		外国合計
	本剤	本剤		本剤	プラセボ	本剤
対象症例数	24	430		246	248	676
重篤な有害事象の発現例数	12 (50.0)	176 (40.9)		199 (80.9)	183 (73.8)	375 (55.5)
重篤な副作用の発現例数	3 (12.5)	84 (19.5)		97 (39.4)	99 (39.9)	181 (26.8)

表示は、発現例数（発現率%：発現例数／対象症例数）

表 2.5.5.6-3 Study NPC-08-1 の主要観察期に報告された重篤な有害事象症例一覧

症例番号	年齢／性	重篤な有害事象 (PT)	因果 関係	症例番号	年齢／性	重篤な有害事象 (PT)	因果 関係
■	5 / ■	片麻痺	なし	■	4 / ■	片麻痺	なし
■	5 / ■	てんかん 変形性関節症	なし なし	■	3 / ■	意識変容状態	なし
■	2 / ■	新生物進行 頭蓋内圧上昇	なし なし	■	3 / ■	不全片麻痺 不全片麻痺	あり なし
■	5 / ■	硬膜下血腫	なし	■	4 / ■	裂肛	なし
■	3 / ■	脳浮腫	あり	■	4 / ■	脳新生物 肛門狭窄	なし なし
■	5 / ■	指切断	なし	■	5 / ■	不全片麻痺 胆嚢炎	あり なし
■	5 / ■	新生物進行	なし	■	5 / ■	脳浮腫	なし
■	6 / ■	転移性新生物 疾患進行 肺塞栓症	なし なし なし	■	6 / ■	意識消失 脳新生物	なし なし

(3) 重要な有害事象

重要な有害事象として、次の基準で個別に取り上げ検討した。すなわち、①国内試験で発現率の高かった副作用（発現率 20%以上）、②外国試験で、1 群あたり 100 例以上を有する試験（Study 9501、8802、T-301）において 5%以上の発現率が複数の試験で認められる副作用、③発現率が 5%未満であっても臨床的に重要と考えられた有害事象を取り上げ検討した。①に該当するものとして脳浮腫を、②に該当するものとして痙攣、治癒不良、感染、頭痛及び片麻痺を、③に該当するものとして髄膜炎及び水頭症を取り上げた。これらの事象について個々に背景因子などにより層別した結果は 2.7.4.2.1.4 に示した。

重要な有害事象として取り上げた脳浮腫、痙攣、治癒不良、感染、頭痛、片麻痺、髄膜炎及び水頭症の国内外試験での発現状況について、重要な有害事象の発現例数（発現率）を表 2.5.5.6-4 に、重症度別有害事象を表 2.5.5.6-5 (1)～(2)に、重篤な有害事象を表 2.5.5.6-6 に、重要な副作用の発現例数（発現率）を表 2.5.5.6-7 に示す。

国内外試験間で比較すると、脳浮腫の有害事象発現率が国内試験（Study NPC-08-1）で 37.5%（9/24 例）に認められたのに対して、外国試験併合では、本剤全体で 8.9%（60/676 例）と、国内試験が高率に認められた。また、重症度 Grade 3 以上の発現率及び重篤例の発現率とも外国試験に比べて国内試験で高かった。痙攣については、脳腫瘍自体や脳外科手術後にみられる合併症でもあり、国内外試験で同頻度に認められたが、外国二重盲検比較試験では、本剤とプラセボ留置例とは、全発現率、重症度 Grade 3 以上の発現率及び重篤例での発現率のいずれにも差は認められなかった。ただし、本剤留置例では、その発現時期がプラセボ留置例に比し、有意に早い（ANOVA：P=0.0123）という結果も得られた（2.7.6.2）。開頭術後の創傷部位における治癒不良は、国内試験で 1 例に認められたが、薬剤との関連性は否定された。外国二重盲検比較試験併合では、本剤留置例で 13.8%（34/246 例）、プラセボ留置例で 8.1%（20/248 例）と、重症度 Grade 3 以上の発現率及び重篤例での発現率ともに、本剤がやや高率であった。感染及び髄膜炎の有害事象は、国内試験ではいずれも認められなかったが、外国試験では、本剤留置例全体で感染が 8.4%（57/676 例）、髄膜炎が 2.8%（19/676 例）に認められた。ただし、外国二重盲検比較試験では本剤とプラセボ間に、全発現率、重症度 Grade 3 以上の発現率あるいは重篤例の発現率に大きな差はなく、プラセボ留置例の発現率も高かったことから、手術時やウェハー留置時の衛生管理の影響も考えられた。頭痛の有害事象発現率については、有害事象では国内試験（54.2%）が外国試験併合（本剤全体 15.7%）に比べて高率に発現したが、副作用発現率をみると必ずしも国内試験が高いということはなかった。また、本剤とプラセボ留置例との間も同程度の発現率であった。片麻痺については、国内試験と外国二重盲検比較試験併合の結果はほぼ同程度の有害事象発現率であったが、副作用発現率では、外国二重盲検比較試験併合がやや高い発現率を示した。水頭症については、国内試験では発現例はなかった。外国試験では、有害事象として 3%前後に認められているが、副作用発現率は 1%未満であった。

以上、ここで取り上げた重要な有害事象は、いずれの事象についても脳腫瘍や腫瘍摘出術に伴う種々の症状^{26, 27, 28)}でもあり、本剤特有に発現する事象とは言えなかったが、本剤使用時には、一定の注意喚起が必要であろうと考えられ、脳浮腫、痙攣、治癒不良、感染及び髄膜炎、

水頭症について、それぞれ添付文書案で【使用上の注意】 1. 重要な基本的注意及び 2. 副作用(1) 重大な副作用の項に該当する有害事象に関する記述を載せ注意喚起している。

なお頭痛については、脳外科手術後に頻発する症状であり、様々な原因がありうる。その原因の重要なものは、上述した脳浮腫や治癒不良、感染などであり、重大な副作用としての頭痛の項を起こした注意喚起は必要ないと考えられた。また片麻痺は、脳腫瘍(摘出、再発、進展)、脳梗塞、脳出血、感染症などが原因で生じることが多い。本剤が片麻痺の発現に関与するとすれば、その機序として、本剤が直接的な原因となることは考えにくく、むしろ本剤留置により脳梗塞、脳出血あるいは感染が現れることがあり、その結果として片麻痺を発現すると推測する。このため、上述した事象の注意喚起に加え、脳梗塞や脳出血に対する注意喚起を行うことで、片麻痺に関する注意喚起は必要ないと考えられた。

これら重要な有害事象及び副作用の発現時期別の発現頻度を国内試験、外国非盲検試験及び外国二重盲検比較試験の3つに分けて、発現時期別(本剤留置後～1ヵ月以内、1ヵ月超～2ヵ月以内、2ヵ月超～3ヵ月以内、3ヵ月超～4ヵ月以内、4ヵ月超～5ヵ月以内、5ヵ月超～6ヵ月以内)の発現率をまとめた。重要な有害事象の発現症例及び発現率の推移を表 2.5.5.6-8 に、重要な有害事象の発現時期別の推移図を図 2.5.5.6-1 に示す。また、重要な副作用の発現例数及び発現率の推移を表 2.5.5.6-9 に、重要な副作用の発現時期別の推移図を図 2.5.5.6-2 に示す。

重要な有害事象及び副作用の発現時期別発現率は、本剤留置後3ヵ月までがほとんどで、その後の3ヵ月超から6ヵ月以内においては同じように低い頻度で推移していた。

表 2.5.5.6-4 重要な有害事象の発現例数（発現率）

	日本 (Study NPC-08-1)	外国非盲検試験 (Study 8701、9115、 9003、9501)	外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、T-301)		外国合計
	本剤	本剤	本剤	プラセボ	本剤
脳浮腫	9/24 (37.5)	28/430 (6.5)	32/246 (13.0)	24/248 (9.7)	60/676 (8.9)
痙攣	6/24 (25.0)	60/430 (14.0)	64/246 (26.0)	68/248 (27.4)	124/676 (18.3)
治癒不良	1/24 (4.2)	12/430 (2.8)	34/246 (13.8)	20/248 (8.1)	46/676 (6.8)
感染	0/24 -	18/430 (4.2)	39/246 (15.9)	40/248 (16.1)	57/676 (8.4)
頭痛	13/24 (54.2)	56/430 (13.0)	50/246 (20.3)	58/248 (23.4)	106/676 (15.7)
片麻痺	8/24 (33.3)	13/430 (3.0)	76/246 (30.9)	79/248 (31.9)	89/676 (13.2)
髄膜炎	0/24 -	12/430 (2.8)	7/246 (2.8)	3/248 (1.2)	19/676 (2.8)
水頭症	0/24 -	11/430 (2.6)	8/246 (3.3)	7/248 (2.8)	19/676 (2.8)

表示は、発現例数/対象症例数（発現率%）

表 2.5.5.6-5 重要な有害事象の重症度別の有害事象(1)

PT（有害事象）	日本 (Study NPC-08-1)			外国非盲検試験 (Study 8701*、9115、9003、9501)		
	本剤			3.85% (本剤)		
	全Grade	Grade3	Grade4	全Grade	Grade3	Grade4
対象症例数	24			430		
脳浮腫	9 (37.5)	4 (16.7)	-	28 (6.5)	12 (2.8)	1 (0.2)
痙攣	6 (25.0)	1 (4.2)	-	60 (14.0)	9 (2.1)	-
治癒不良	1 (4.2)	-	-	12 (2.8)	3 (0.7)	-
感染	-	-	-	18 (4.2)	9 (2.1)	-
頭痛	13 (54.2)	-	-	56 (13.0)	13 (3.0)	-
片麻痺	8 (33.3)	6 (25.0)	-	13 (3.0)	6 (1.4)	-
髄膜炎	-	-	-	12 (2.8)	10 (2.3)	-
水頭症	-	-	-	11 (2.6)	6 (1.4)	-

※MedDRA/J Version 14.0

PT：発現例数は、同一症例の同一PTを1例とカウントした。重症度に違いがある場合は、最も重いものを選択した。

発現率（%）＝発現例数/全対象症例数×100

*1：本剤（3.85%カルムスチン含有ウェハー製剤）のみ抜粋

表 2.5.5.6-5 重要な有害事象の重症度別の有害事象(2)

PT（有害事象）	外国二重盲検比較試験 (Study 8801、CL-0190、T-301)					
	本剤			プラセボ		
	全Grade	Grade3	Grade4	全Grade	Grade3	Grade4
対象症例数	246			248		
脳浮腫	32 (13.0)	11 (4.5)	4 (1.6)	24 (9.7)	10 (4.0)	4 (1.6)
痙攣	64 (26.0)	15 (6.1)	5 (2.0)	68 (27.4)	22 (8.9)	7 (2.8)
治癒不良	34 (13.8)	4 (1.6)	-	20 (8.1)	1 (0.4)	-
感染	39 (15.9)	5 (2.0)	3 (1.2)	40 (16.1)	5 (2.0)	1 (0.4)
頭痛	50 (20.3)	15 (6.1)	-	58 (23.4)	17 (6.9)	2 (0.8)
片麻痺	76 (30.9)	35 (14.2)	3 (1.2)	79 (31.9)	34 (13.7)	4 (1.6)
髄膜炎	7 (2.8)	4 (1.6)	-	3 (1.2)	1 (0.4)	-
水頭症	8 (3.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	7 (2.8)	1 (0.4)	1 (0.4)

※MedDRA/J Version 14.0

PT：発現例数は、同一症例の同一PTを1例とカウントした。重症度に違いがある場合は、最も重いものを選択した。

発現率（%）＝発現例数/全対象症例数×100

表 2.5.5.6-6 重要な有害事象中の重篤な有害事象

PT (重篤な有害事象)	日本 (Study NPC-08-1)		外国非盲検試験 (Study 8701*1、 9115、9003、9501)		外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、T-301)	
	本剤		本剤		プラセボ	
対象症例数	24		430		246	
脳浮腫	2	(8.3)	16	(3.7)	11	(4.5)
痙攣	-		18	(4.2)	53	(21.5)
治癒不良	-		4	(0.9)	14	(5.7)
感染	-		12	(2.8)	16	(6.5)
頭痛	-		11	(2.6)	14	(5.7)
片麻痺	2	(8.3)	5	(1.2)	37	(15.0)
髄膜炎	-		11	(2.6)	5	(2.0)
水頭症	-		8	(1.9)	6	(2.4)

※MedDRA/J Version 14.0

*1: 本剤(3.85%カルムスチン含有ウェハー製剤)のみ抜粋

PT: 発現例数は、同一症例の同一PTを1例とカウントした。

表 2.5.5.6-7 重要な副作用の発現例数 (発現率)

	日本 (Study NPC-08-1)		外国非盲検試験 (Study 8701、 9115、9003、 9501)		外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、T-301)		外国合計	
	本剤		本剤		本剤		プラセボ	
脳浮腫	6/24	(25.0)	14/430	(3.3)	12/246	(4.9)	12/248	(4.8)
痙攣	0/24	-	21/430	(4.9)	31/246	(12.6)	39/248	(15.7)
治癒不良	0/24	-	6/430	(1.4)	18/246	(7.3)	8/248	(3.2)
感染	0/24	-	7/430	(1.6)	13/246	(5.3)	16/248	(6.5)
頭痛	2/24	(8.3)	21/430	(4.9)	28/246	(11.4)	22/248	(8.9)
片麻痺	1/24	(4.2)	5/430	(1.2)	24/246	(9.8)	34/248	(13.7)
髄膜炎	0/24	-	8/430	(1.9)	5/246	(2.0)	1/248	(0.4)
水頭症	0/24	-	3/430	(0.7)	2/246	(0.8)	1/248	(0.4)

表示は、発現例数/対象症例数 (発現率%)

表 2.5.5.6-8 重要な有害事象の発現症例及び発現率の推移 (発現時期別)

項目名 (当該項目に含めたPT)	試験	発現時期					
		1ヵ月以内	1ヵ月超~2ヵ月以内	2ヵ月超~3ヵ月以内	3ヵ月超~4ヵ月以内	4ヵ月超~5ヵ月以内	5ヵ月超~6ヵ月以内
痙攣 (大発作痙攣、痙攣)	合計	6.3(44/700)	3.6(25/700)	2.0(14/700)	1.7(12/700)	1.4(10/700)	0.9(6/700)
	日本(Study NPC-08-1)	8.3(2/24)	4.2(1/24)	0(0/24)	0(0/24)	8.3(2/24)	0(0/24)
	外国非盲検試験	4.2(18/430)	3.5(15/430)	1.6(7/430)	1.6(7/430)	1.2(5/430)	0.9(4/430)
	外国二重盲検試験 (本剤)	9.8(24/246)	3.7(9/246)	2.8(7/246)	2.0(5/246)	1.2(3/246)	0.8(2/246)
	外国二重盲検試験 (プラセボ)	6.5(16/248)	4.0(10/248)	4.8(12/248)	6.0(15/248)	0.4(1/248)	0.4(1/248)
治癒不良 (治癒不良、創し開、創合併症、脳圧低下)	合計	8.4(59/700)	1.7(12/700)	0.4(3/700)	0.7(5/700)	0.3(2/700)	0.1(1/700)
	日本(Study NPC-08-1)	50.0(12/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)
	外国非盲検試験	6.5(28/430)	1.9(8/430)	0(0/430)	0.5(2/430)	0.2(1/430)	0(0/430)
	外国二重盲検試験 (本剤)	7.7(19/246)	1.6(4/246)	1.2(3/246)	1.2(3/246)	0.4(1/246)	0.4(1/246)
	外国二重盲検試験 (プラセボ)	6.9(17/248)	1.2(3/248)	0(0/248)	0(0/248)	0(0/248)	0.4(1/248)
感染症 (感染、ブドウ球菌感染、髄膜炎、ブドウ球菌性髄膜炎、細菌性髄膜炎、化学性髄膜炎、髄膜炎、創傷感染、ブドウ球菌性創感)	合計	8.6(60/700)	3.9(27/700)	1.0(7/700)	1.1(8/700)	1.0(7/700)	0.7(5/700)
	日本(Study NPC-08-1)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)
	外国非盲検試験	7.2(31/430)	4.9(21/430)	0.5(2/430)	1.4(6/430)	0.9(4/430)	0.2(1/430)
	外国二重盲検試験 (本剤)	11.8(29/246)	2.4(6/246)	2.0(5/246)	0.8(2/246)	1.2(3/246)	1.6(4/246)
	外国二重盲検試験 (プラセボ)	8.9(22/248)	2.8(7/248)	1.2(3/248)	1.6(4/248)	1.2(3/248)	1.2(3/248)
脳浮腫 (脳浮腫)	合計	4.7(33/700)	1.1(8/700)	0.7(5/700)	0.3(2/700)	0.4(3/700)	0.6(4/700)
	日本(Study NPC-08-1)	12.5(3/24)	16.7(4/24)	4.2(1/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)
	外国非盲検試験	3.7(16/430)	0.7(3/430)	0.9(4/430)	0(0/430)	0.7(3/430)	0.2(1/430)
	外国二重盲検試験 (本剤)	5.7(14/246)	0.4(1/246)	0(0/246)	0.8(2/246)	0(0/246)	1.2(3/246)
	外国二重盲検試験 (プラセボ)	5.2(13/248)	0(0/248)	0.8(2/248)	0.8(2/248)	0.4(1/248)	0(0/248)
水頭症 (水頭症)	合計	0.9(6/700)	0.9(6/700)	0.1(1/700)	0.1(1/700)	0.3(2/700)	0.1(1/700)
	日本(Study NPC-08-1)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)
	外国非盲検試験	1.2(5/430)	0.9(4/430)	0.2(1/430)	0(0/430)	0.2(1/430)	0(0/430)
	外国二重盲検試験 (本剤)	0.8(2/246)	0.8(2/246)	0(0/246)	0.4(1/246)	0.4(1/246)	0.4(1/246)
	外国二重盲検試験 (プラセボ)	0(0/248)	0.4(1/248)	0(0/248)	0.4(1/248)	0.4(1/248)	0(0/248)

日本=Study NPC-08-1

外国非盲検=Study 8701*1、9115、9003、9501

外国二重盲検=Study 8802、CL-0190、T-301

※MedDRA/J Version 14.0

表示は、発現率% (発現例数/対象症例数)

計は国内、外国非盲検、外国二重盲検(本剤)をまとめて発現率を求めたもの

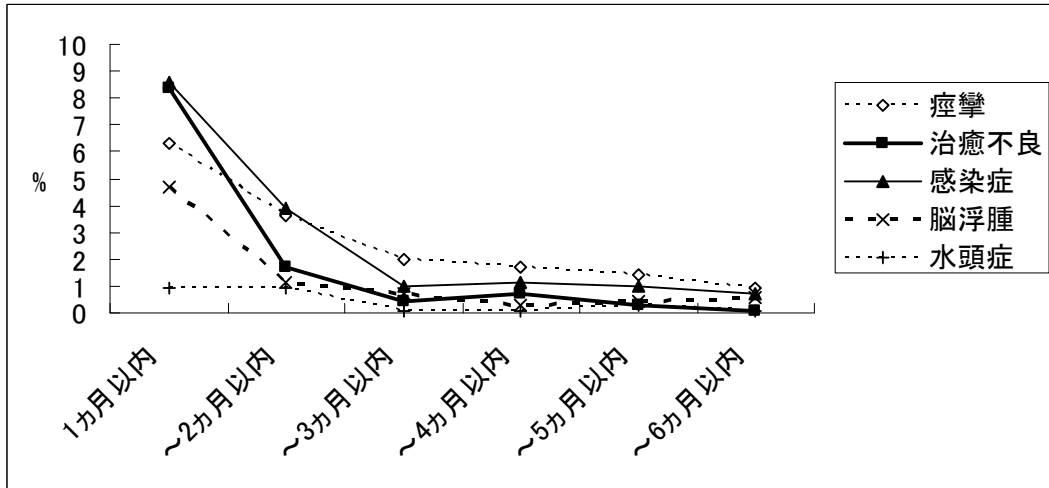


図 2.5.5.6-1 重要な有害事象の発現時期別の推移図

表 2.5.5.6-9 重要な副作用の発現例数及び発現率の推移（発現時期別）

項目名 (当該項目に含めたPT)	試験	1か月以内	1か月超~2か月以内	2か月超~3か月以内	3か月超~4か月以内	4か月超~5か月以内	5か月超~6か月以内
痙攣（大発作痙攣、痙攣）	合計	3.7(26/700)	1.4(10/700)	0.7(5/700)	0.6(4/700)	0(0/700)	0.1(1/700)
	日本(Study NPC-08-1)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)
	外国非盲検試験	2.1(9/430)	1.2(5/430)	0.5(2/430)	0.2(1/430)	0(0/430)	0.2(1/430)
	外国二重盲検試験（本剤）	6.9(17/246)	2.0(5/246)	1.2(3/246)	1.2(3/246)	0(0/246)	0(0/246)
	外国二重盲検試験（プラセボ）	6.0(15/248)	3.2(8/248)	2.4(6/248)	2.0(5/248)	0.8(2/248)	0(0/248)
治癒不良（治癒不良、創し開、創合併症、脳圧低下）	合計	3.0(21/700)	1.4(10/700)	0.1(1/700)	0.4(3/700)	0.1(1/700)	0.1(1/700)
	日本(Study NPC-08-1)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)
	外国非盲検試験	2.6(11/430)	1.6(7/430)	0(0/430)	0.2(1/430)	0.2(1/430)	0(0/430)
	外国二重盲検試験（本剤）	4.1(10/246)	1.2(3/246)	0.4(1/246)	0.8(2/246)	0(0/246)	0.4(1/246)
	外国二重盲検試験（プラセボ）	2.4(6/248)	0.8(2/248)	0(0/248)	0(0/248)	0(0/248)	0(0/248)
感染症（感染、ブドウ球菌感染、髄膜炎、ブドウ球菌性髄膜炎、細菌性髄膜炎、化学性髄膜炎、髄膜炎、創傷感染、ブドウ球菌性創感）	合計	4.7(33/700)	2.3(16/700)	0.7(5/700)	0.1(1/700)	0.4(3/700)	0.4(3/700)
	日本(Study NPC-08-1)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)
	外国非盲検試験	4.2(18/430)	3.3(14/430)	0.7(3/430)	0(0/430)	0.7(3/430)	0.2(1/430)
	外国二重盲検試験（本剤）	6.1(15/246)	0.8(2/246)	0.8(2/246)	0.4(1/246)	0(0/246)	0.8(2/246)
	外国二重盲検試験（プラセボ）	4.0(10/248)	2.0(5/248)	0.4(1/248)	0.4(1/248)	0.4(1/248)	0(0/248)
脳浮腫（脳浮腫）	合計	2.9(20/700)	0.7(5/700)	0.3(2/700)	0(0/700)	0(0/700)	0.1(1/700)
	日本(Study NPC-08-1)	12.5(3/24)	12.5(3/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)
	外国非盲検試験	2.3(10/430)	0.5(2/430)	0.5(2/430)	0(0/430)	0(0/430)	0(0/430)
	外国二重盲検試験（本剤）	2.8(7/246)	0(0/246)	0(0/246)	0(0/246)	0(0/246)	0.4(1/246)
	外国二重盲検試験（プラセボ）	3.6(9/248)	0(0/248)	0.4(1/248)	0.4(1/248)	0.4(1/248)	0(0/248)
水頭症（水頭症）	合計	0(0/700)	0.6(4/700)	0(0/700)	0(0/700)	0.1(1/700)	0(0/700)
	日本(Study NPC-08-1)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)	0(0/24)
	外国非盲検試験	0(0/430)	0.5(2/430)	0(0/430)	0(0/430)	0.2(1/430)	0(0/430)
	外国二重盲検試験（本剤）	0(0/246)	0.8(2/246)	0(0/246)	0(0/246)	0(0/246)	0(0/246)
	外国二重盲検試験（プラセボ）	0(0/248)	0.4(1/248)	0(0/248)	0(0/248)	0(0/248)	0(0/248)

日本=Study NPC-08-1
 外国非盲検=Study 8701*1、9115、9003、9501
 外国二重盲検=Study 8802、CL-0190、T-301

※MedDRA/J Version 14.0
 表示は、発現率%（発現例数/対象症例数）
 計は国内、外国非盲検、外国二重盲検（本剤）をまとめて発現率を求めたもの

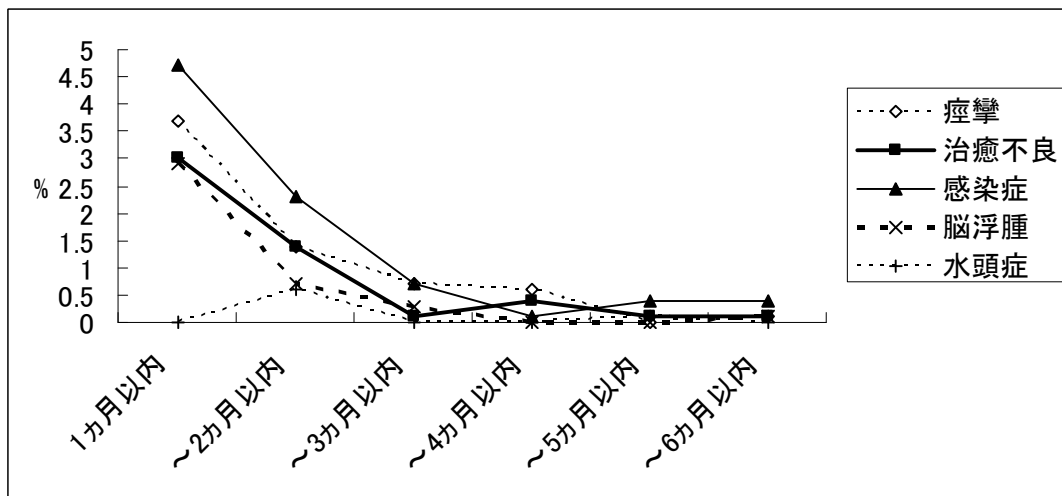


図 2.5.5.6-2 重要な副作用の発現時期別発現率の推移図

2.5.5.7 部分集団における有害事象

2.5.5.7.1 重症度別の有害事象及び副作用

重症度別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.5.5.7-1 に示す。SOC 及び PT ごとの詳細は、2.7.4.2.1.1.3 に示した。

重症度別の有害事象の発現率については、国内試験（Study NPC-08-1）において Grade 3 が 79.2%（19/24 例）、Grade 4 が 8.3%（2/24 例）に認められた。外国非盲検試験 4 試験併合においては Grade 3 及び 4 とも発現率は比較的低かった。外国二重盲検比較試験 3 試験併合においては、Grade 3 で 49.2%（121/246 例）、Grade 4 で 39.8%（98/246 例）と、Grade 3 以上でみると国内試験と同じ程度の発現率であったが、Grade 4 の発現率がより高率であった。

重症度別の副作用の発現率については、国内試験において Grade 3 が 20.8%（5/24 例）に認められたが、Grade 4 は認められなかった。外国二重盲検比較試験 3 試験併合においては、Grade 4 の発現率が本剤及びプラセボ留置例とも国内試験又は外国非盲検試験に比べて約 10% 高かった。

重症度別の重篤な有害事象については、Grade 4 の発現率が、外国二重盲検比較試験 3 試験併合において本剤及びプラセボ留置例とも他の試験より高かった。

重症度別の重篤な副作用についても同様に、外国二重盲検比較試験 3 試験併合の Grade 4 の発現率は他の試験より高かった。

なお、国内試験の重篤な副作用の Grade 3 には脳浮腫及び不全片麻痺が認められ、外国二重盲検比較試験 3 試験併合の重篤な副作用の Grade 3 及び 4 には副作用（反応増悪）、痙攣、脳浮腫等が本剤及びプラセボ留置例のいずれにも認められた。

表 2.5.5.7-1 重症度別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）

	日本 (Study NPC-08-1)	外国非盲検試験 (Study 8701*1、 9115、9003、9501)	外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、T-301)	
	本剤	本剤	本剤	プラセボ
対象症例数	24	430	246	248
全ての有害事象発現症例数	24 (100.0)	245 (57.0)	231 (93.9)	229 (92.3)
Grade3	19 (79.2)	137 (31.9)	121 (49.2)	120 (48.4)
Grade4	2 (8.3)	10 (2.3)	98 (39.8)	100 (40.3)
全ての副作用発現症例数	13 (54.2)	140 (32.6)	139 (56.5)	148 (59.7)
Grade3	5 (20.8)	61 (14.2)	46 (18.7)	60 (24.2)
Grade4	-	3 (0.7)	26 (10.6)	24 (9.7)
重篤な有害事象発現例数	12 (50.0)	176 (40.9)	199 (80.9)	183 (73.8)
Grade3	11 (45.8)	125 (29.1)	99 (40.2)	93 (37.5)
Grade4	2 (8.3)	10 (2.3)	97 (39.4)	100 (40.3)
重篤な副作用発現例数	3 (12.5)	84 (19.5)	97 (39.4)	99 (39.9)
Grade3	3 (12.5)	53 (12.3)	37 (15.0)	47 (19.0)
Grade4	-	3 (0.7)	26 (10.6)	24 (9.7)

*1: 本剤(3.85%カルムスチン含有ウェハー製剤)のみ抜粋

Grade: 1=軽度、2=中等度、3=重度、4=生命を脅かす、又は死亡
表示は、発現例数（発現率%：発現例数/対象症例数）

2.5.5.7.2 性別の有害事象及び副作用

性別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.5.5.7-2 に示す。SOC 及び PT ごとの詳細は、2.7.4.2.1.1.4 に示した。

性別の有害事象の発現率については、国内試験（Study NPC-08-1）において男女とも全例に何らかの有害事象が認められた。外国非盲検試験 4 試験併合、外国二重盲検比較試験 3 試験併合においても、男女の明確な発現率の差異は認められなかった。

性別の副作用の発現率、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率とも、男女間で特異な差異は認められなかった。

なお、性別の有害事象の内訳（PT）をみると（2.7.4.2.1.1.4）、国内試験では、特に白血球数減少（男性 25.0%：女性 66.7%）及び発疹（男性 0%：女性 33.3%）が女性で、記憶障害（男性 33.3%：女性 0%）及び痙攣（男性 41.7%：女性 8.3%）が男性で高かった。外国非盲検試験 4 試験併合では、男女間に明確な差のある事象はみられず、外国二重盲検比較試験 3 試験併合では、本剤留置例で肺炎及び錯乱状態がいずれも男性で 10%以上女性より高い発現率を認めた以外、男女間で大きな差は認められなかった。また、同様に副作用の内訳（PT）をみると、国内試験では、脳浮腫（男性 33.3%：女性 16.7%）及び ALT 増加（男性 16.7%：女性 0%）が男性で、不全片麻痺（男性 0%：女性 16.7%）が女性で 10%以上高かった。一方、外国非盲検試験 4 試験の併合、外国二重盲検比較試験 3 試験の併合においては、いずれも男女間で発現率が 10%以上の差のある事象は認められなかった。

表 2.5.5.7-2 性別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）

	日本 (Study NPC-08-1)	外国非盲検試験 (Study 8701*1、 9115、9003、9501)	外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、T-301)	
	本剤	本剤	本剤	プラセボ
対象症例数	24	430	246	248
男	12	259	158	159
女	12	170	88	89
不明	-	1	-	-
全ての有害事象発現症例数	24 (100.0)	245 (57.0)	231 (93.9)	229 (92.3)
男	12 (100.0)	152 (58.7)	148 (93.7)	149 (93.7)
女	12 (100.0)	93 (54.7)	83 (94.3)	80 (89.9)
不明	-	-	-	-
全ての副作用発現症例数	13 (54.2)	140 (32.6)	139 (56.5)	148 (59.7)
男	6 (50.0)	92 (35.5)	88 (55.7)	95 (59.7)
女	7 (58.3)	48 (28.2)	51 (58.0)	53 (59.6)
不明	-	-	-	-
重篤な有害事象発現例数	12 (50.0)	176 (40.9)	199 (80.9)	183 (73.8)
男	8 (66.7)	115 (44.4)	131 (82.9)	116 (73.0)
女	4 (33.3)	61 (35.9)	68 (77.3)	67 (75.3)
不明	-	-	-	-
重篤な副作用発現例数	3 (12.5)	84 (19.5)	97 (39.4)	99 (39.9)
男	1 (8.3)	54 (20.8)	60 (38.0)	67 (42.1)
女	2 (16.7)	30 (17.6)	37 (42.0)	32 (36.0)
不明	-	-	-	-

*1: 本剤(3.85%カルムスチン含有ウェハー製剤)のみ抜粋表示は、発現例数（発現率%：発現例数／対象症例数）

2.5.5.7.3 年齢区分別の有害事象及び副作用

年齢区分別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.5.5.7-3 に示す。SOC 及び PT ごとの詳細は、2.7.4.2.1.1.5 に示した。

年齢区分別の有害事象の発現率については、国内試験（Study NPC-08-1）において、[39 歳以下]、[40～64 歳]とも全例に何らかの有害事象がみられた。なお、当該試験では 65 歳以上の症例の組み入れはなかった。外国非盲検試験 4 試験併合、外国二重盲検比較試験 3 試験併合では、年齢区分間に大きな発現率の差異はみられなかった。

年齢区分別の副作用の発現率、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率については、国内外試験を通して一定の傾向は認められなかった。

なお、年齢区分別の有害事象の内訳（PT）をみると（2.7.4.2.1.1.5）、国内試験では、特に不眠症（39 歳以下 0%：40～64 歳 50.0%）が[40～64 歳]でそれ以下の年齢より高く、創合併症（39 歳以下 70.0%：40～64 歳 28.6%）、発疹（39 歳以下 40.0%：40～64 歳 0%）等が[39 歳以下]でそれ以上の年齢より高かった。一方、外国非盲検試験 4 試験併合では、頭痛及び痙攣が若年層に高い傾向があった。外国二重盲検比較試験 3 試験併合では、副作用（反応増悪）、片麻痺、頭痛、嘔吐等がいずれかの年齢区分間で 10%以上の差がみられた。また、同様に副作用の内訳（PT）をみると、国内試験では、個々の事象ごとの差は明確でなかった。外国非盲検試験 4 試験併合では、年齢区分間に大きな差はみられなかったが、外国二重盲検比較試験 3 試験の併合では、本剤留置例において頭痛、嘔吐及び治癒不良は若年層でより高率を示し、深部静脈血栓症は高齢者でより高率を示した。

表 2.5.5.7-3 年齢区分別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）

	日本 (Study NPC-08-1)	外国非盲検試験 (Study 8701*1、 9115、9003、9501)	外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、T-301)	
	本剤	本剤	本剤	プラセボ
対象症例数	24	430	246	248
～39歳	10	80	45	44
40～64歳	14	285	186	189
65歳～		63	15	15
不明		2		
全ての有害事象発現症例数	24 (100.0)	245 (57.0)	231 (93.9)	229 (92.3)
～39歳	10 (100.0)	52 (65.0)	38 (84.4)	40 (90.9)
40～64歳	14 (100.0)	158 (55.4)	178 (95.7)	174 (92.1)
65歳～	-	34 (54.0)	15 (100.0)	15 (100.0)
不明	-	1 (50.0)	-	-
全ての副作用発現症例数	13 (54.2)	140 (32.6)	139 (56.5)	148 (59.7)
～39歳	5 (50.0)	34 (42.5)	30 (66.7)	30 (68.2)
40～64歳	8 (57.1)	82 (28.8)	101 (54.3)	109 (57.7)
65歳～	-	24 (38.1)	8 (53.3)	9 (60.0)
不明	-	-	-	-
重篤な有害事象発現例数	12 (50.0)	176 (40.9)	199 (80.9)	183 (73.8)
～39歳	3 (30.0)	39 (48.8)	28 (62.2)	25 (56.8)
40～64歳	9 (64.3)	107 (37.5)	159 (85.5)	146 (77.2)
65歳～	-	30 (47.6)	12 (80.0)	12 (80.0)
不明	-	-	-	-
重篤な副作用発現例数	3 (12.5)	84 (19.5)	97 (39.4)	99 (39.9)
～39歳	2 (20.0)	23 (28.8)	22 (48.9)	15 (34.1)
40～64歳	1 (7.1)	45 (15.8)	69 (37.1)	79 (41.8)
65歳～	-	16 (25.4)	6 (40.0)	5 (33.3)
不明	-	-	-	-

*1: 本剤(3.85%カルムスチン含有ウェハー製剤)のみ抜粋表示は、発現例数(発現率%:発現例数/対象症例数)

2.5.5.7.4 体重別の有害事象及び副作用

体重別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.5.5.7-4 に示す。SOC 及び PT ごとの詳細は、2.7.4.2.1.1.6 に示した。

体重別の有害事象の発現率については、国内試験（Study NPC-08-1）において、どの体重区分とも全例に何らかの有害事象がみられた。外国非盲検試験 4 試験のうち Study 9501 には体重情報がなかったが、残り 3 試験併合では、体重と発現率に明らかな関連は認められなかった。外国二重盲検比較試験 3 試験併合においても体重と発現率に明らかな関連はみられなかった。

同様に、副作用の発現率、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率についても、体重と発現率に一定の傾向を認めなかった。

なお、体重別の有害事象の内訳（PT）をみると（2.7.4.2.1.1.6）、国内試験では、特に痙攣、白血球数減少、脳浮腫などは体重間の差が大きかったが、体重との関連があるかどうかは明らかでなかった。外国非盲検試験 3 試験の併合では、体重[50～70 kg]と[70 kg 超]で比較した場合、尿路感染と治癒不良以外、発現率の差は 10%未満であった。外国二重盲検比較試験 3 試験併合では、個々の事象においても体重間の差はほとんどなかった。同様に副作用の内訳（PT）をみると、国内試験及び外国非盲検試験 3 試験併合では、体重の影響は明らかでなかった。外国二重盲検比較試験 3 試験併合では、片麻痺において本剤留置例の[50～70 kg]が[70 kg 超]より 10%以上の差で高かった以外、体重間の差は 10%未満であった。

表 2.5.5.7-4 体重別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）

	日本 (Study NPC-08-1)	外国非盲検試験 (Study 8701*1、 9115、9003、9501)	外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、T-301)	
	本剤	本剤	本剤	プラセボ
対象症例数	24	430	246	248
～50kg未満	6	2	7	7
50～70kg	14	20	78	84
70kg超	4	45	157	152
不明	-	363	4	5
全ての有害事象発現症例数	24 (100.0)	245 (57.0)	231 (93.9)	229 (92.3)
～50kg未満	6 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)
50～70kg	14 (100.0)	19 (95.0)	73 (93.6)	74 (88.1)
70kg超	4 (100.0)	40 (88.9)	147 (93.6)	143 (94.1)
不明	-	184 (50.7)	4 (100.0)	5 (100.0)
全ての副作用発現症例数	13 (54.2)	140 (32.6)	139 (56.5)	148 (59.7)
～50kg未満	3 (50.0)	-	6 (85.7)	7 (100.0)
50～70kg	9 (64.3)	9 (45.0)	42 (53.8)	49 (58.3)
70kg超	1 (25.0)	14 (31.1)	87 (55.4)	92 (60.5)
不明	-	117 (32.2)	4 (100.0)	-
重篤な有害事象発現例数	12 (50.0)	176 (40.9)	199 (80.9)	183 (73.8)
～50kg未満	1 (16.7)	2 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)
50～70kg	8 (57.1)	11 (55.0)	58 (74.4)	58 (69.0)
70kg超	3 (75.0)	22 (48.9)	130 (82.8)	113 (74.3)
不明	-	141 (38.8)	4 (100.0)	5 (100.0)
重篤な副作用発現例数	3 (12.5)	84 (19.5)	97 (39.4)	99 (39.9)
～50kg未満	-	-	6 (85.7)	7 (100.0)
50～70kg	3 (21.4)	3 (15.0)	29 (37.2)	26 (31.0)
70kg超	-	8 (17.8)	59 (37.6)	66 (43.4)
不明	-	73 (20.1)	3 (75.0)	-

*1: 本剤(3.85%カルムスチン含有ウェハー製剤)のみ抜粋表示は、発現例数(発現率%:発現例数/対象症例数)

2.5.5.7.5 初発／再発別の有害事象及び副作用

初発／再発別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.5.5.7-5 に示す。SOC 及び PT ごとの詳細は、2.7.4.2.1.1.7 に示した。

初発／再発別の有害事象の発現率については、国内試験（Study NPC-08-1）において、初発、再発の症例とも全例に何らかの有害事象がみられた。外国非盲検試験 4 試験併合では、初発例が 95.5%（21/22 例）に対して再発例が 54.9%（224/408 例）と低かった。外国二重盲検比較試験 3 試験併合においては、本剤留置例の初発、再発、プラセボ留置例の初発、再発とも約 90% 以上の発現率であった。

初発／再発別の副作用の発現率については、国内試験において再発例で高かったが、外国試験では大きな差はなかった。重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率には、国内外試験とも大きな差異はなかった。

なお、初発／再発別の有害事象の内訳（PT）をみると（2.7.4.2.1.1.7）、国内試験では、特に脱毛症（初発 93.8%：再発 12.5%）は、初発例で明らかに高かった。これは初発例においてはすべての症例で放射線療法を併用したための影響と考えられた。再発例で脱毛症が出現した 1 例においても放射線療法を併用していた。この他、初発例でより高率に発現した事象には、血中 CPK 増加、便秘、顔面腫脹、放射線皮膚損傷、体重減少などがあつた。一方、再発例でより高率にみられた事象には、片麻痺（初発 18.8%：再発 62.5%）のほか、創合併症、頭痛などがあつた。外国非盲検試験 4 試験の併合では、痙攣、肺炎及び壊死が初発例で 10%以上高かつた。外国二重盲検比較試験 3 試験の併合では、副作用（反応増悪）が初発の本剤留置例で 72.1%（98/136 例）、プラセボ留置例で 69.9%（95/136 例）に認められたが、両薬剤の再発例には認められなかった。この有害事象については、Study T-301 でのみ認められたもので初発と再発間の本質的な違いよりも、Study T-301 が初発例のみを対象とし、ICH ガイドライン（治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて）施行後に行われた影響であると考えた（2.7.4.2.1.1.7）。この他、片麻痺、脳浮腫、無力症、便秘、悪心、痙攣、うつ病、錯乱状態及び頭痛が初発例で 10%以上再発例に比し発現率で差があつた。この傾向は、プラセボでも同様であつた。初発／再発別の副作用の内訳（PT）をみると（2.7.4.2.1.1.7）、国内外試験とも初発、再発間に発現率の大きな差はみられなかった。

表 2.5.5.7-5 初発／再発別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）

	日本 (Study NPC-08-1)	外国非盲検試験 (Study 8701 ^{*1} 、 9115、9003、9501)	外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、T-301)	
	本剤	本剤	本剤	プラセボ
対象症例数	24	430	246	248
初発	16	22	136	136
再発	8	408	110	112
全ての有害事象発現症例数	24 (100.0)	245 (57.0)	231 (93.9)	229 (92.3)
初発	16 (100.0)	21 (95.5)	131 (96.3)	129 (94.9)
再発	8 (100.0)	224 (54.9)	100 (90.9)	100 (89.3)
全ての副作用発現症例数	13 (54.2)	140 (32.6)	139 (56.5)	148 (59.7)
初発	7 (43.8)	6 (27.3)	72 (52.9)	77 (56.6)
再発	6 (75.0)	134 (32.8)	67 (60.9)	71 (63.4)
重篤な有害事象発現例数	12 (50.0)	176 (40.9)	199 (80.9)	183 (73.8)
初発	8 (50.0)	9 (40.9)	120 (88.2)	116 (85.3)
再発	4 (50.0)	167 (40.9)	79 (71.8)	67 (59.8)
重篤な副作用発現例数	3 (12.5)	84 (19.5)	97 (39.4)	99 (39.9)
初発	2 (12.5)	3 (13.6)	47 (34.6)	51 (37.5)
再発	1 (12.5)	81 (19.9)	50 (45.5)	48 (42.9)

*1: 本剤(3.85%カルムスチン含有ウェハー製剤)のみ抜粋表示は、発現例数（発現率%：発現例数／対象症例数）

2.5.5.7.6 腫瘍タイプ別の有害事象及び副作用

腫瘍タイプ別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.5.5.7-6 に示す。SOC 及び PT ごとの詳細は、2.7.4.2.1.1.8 に示した。

腫瘍タイプ別の有害事象の発現率については、国内試験（Study NPC-08-1）において、膠芽腫、膠芽腫以外とも全例に何らかの有害事象がみられた。外国非盲検試験 4 試験併合、外国二重盲検比較試験 3 試験併合では、発現率に腫瘍タイプとの関連性は認められなかった。本剤とプラセボ留置例との間でも差異はみられず、ほぼ同率であった。

腫瘍タイプ別の副作用の発現率、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率についても、一定の傾向はみられなかった。

なお、腫瘍タイプ別の有害事象の内訳（PT）をみると（2.7.4.2.1.1.8）、国内試験では、特に放射線皮膚損傷（膠芽腫 0%：膠芽腫以外 45.5%）が、膠芽腫以外にのみ認められた。この他、膠芽腫以外で発現率が高かった事象には、創合併症、上腹部痛、貧血などがみられ、膠芽腫で高かった事象には、体重減少、白血球数減少などがあった。外国非盲検試験 4 試験併合では、Study 9501 の腫瘍タイプに関する情報が得られず、不明が多く認められた。Study 9501 を除いた 3 試験併合では、腫瘍タイプで 10%以上の差がみられた有害事象には、痙攣、治癒不良、脳浮腫、神経学的代償不全、及び深部静脈血栓症がみられ、痙攣と脳浮腫は膠芽腫で高かった。外国二重盲検比較試験 3 試験併合では、副作用（反応増悪）、片麻痺、脳浮腫が本剤留置例の膠芽腫で、膠芽腫以外より 10%以上高かった。プラセボ留置例でもほぼ同様の傾向であった。腫瘍タイプ別の副作用の内訳（PT）をみると、国内試験では、特に脳浮腫（膠芽腫 7.7%：膠芽腫以外 45.5%）が膠芽腫以外で高かった。外国非盲検試験 4 試験の併合及び外国二重盲検比較試験 3 試験併合においては、腫瘍タイプ別で発現率が 10%以上の差を認める副作用はなかった。

表 2.5.5.7-6 腫瘍タイプ別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）

	日本 (Study NPC-08-1)	外国非盲検試験 (Study 8701 ^{*1} 、 9115、9003、9501)	外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、T-301)	
	本剤	本剤	本剤	プラセボ
対象症例数	24	430	246	248
膠芽腫	13	53	184	195
膠芽腫以外	11	14	62	53
不明	-	363	-	-
全ての有害事象発現症例数	24 (100.0)	245 (57.0)	231 (93.9)	229 (92.3)
膠芽腫	13 (100.0)	49 (92.5)	178 (96.7)	178 (91.3)
膠芽腫以外	11 (100.0)	12 (85.7)	53 (85.5)	51 (96.2)
不明	-	184 (50.7)	-	-
全ての副作用発現症例数	13 (54.2)	140 (32.6)	139 (56.5)	148 (59.7)
膠芽腫	6 (46.2)	17 (32.1)	105 (57.1)	119 (61.0)
膠芽腫以外	7 (63.6)	6 (42.9)	34 (54.8)	29 (54.7)
不明	-	117 (32.2)	-	-
重篤な有害事象発現例数（発現率%）	12 (50.0)	176 (40.9)	199 (80.9)	183 (73.8)
膠芽腫	6 (46.2)	28 (52.8)	160 (87.0)	153 (78.5)
膠芽腫以外	6 (54.5)	7 (50.0)	39 (62.9)	30 (56.6)
不明	-	141 (38.8)	-	-
重篤な副作用発現例数（発現率%）	3 (12.5)	84 (19.5)	97 (39.4)	99 (39.9)
膠芽腫	-	8 (15.1)	75 (40.8)	84 (43.1)
膠芽腫以外	3 (27.3)	3 (21.4)	22 (35.5)	15 (28.3)
不明	-	73 (20.1)	-	-

*1: 本剤(3.85%カルムスチン含有ウェハー製剤)のみ抜粋表示は、発現例数（発現率%：発現例数/対象症例数）

2.5.5.7.7 KPS 別の有害事象及び副作用

KPS 別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.5.5.7-7 に示す。SOC 及び PT ごとの詳細は、2.7.4.2.1.1.9 に示した。

国内試験（Study NPC-08-1）においては、全 24 例中 20 例の KPS が 80 以上であり、詳細な検討はできなかった。外国非盲検試験 4 試験併合（Study 9501 では KPS に関する情報なし）及び外国二重盲検比較試験 3 試験併合でも約 2/3 は 80 以上の症例であった。いずれの併合においても、KPS 別の発現率に大差はなかった。

KPS 別の副作用の発現率、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率についても、一定の傾向は認められなかった。

なお、KPS 別の有害事象の内訳（PT）をみると（2.7.4.2.1.1.9）、外国非盲検試験 3 試験併合において、KPS[70～80 未満]と[80 以上]との間で、壊死、錯乱状態、肺炎及び発熱に 10%以上の差が認められた。外国二重盲検比較試験 3 試験併合では、KPS60 以上で比較した場合、本剤留置例においていずれかの層別間の差が 10%以上あるもののうち、副作用（反応増悪）、無力症、脳浮腫及びうつ病は KPS の増加に伴い発現率に上昇傾向を認めた。また、KPS 別の副作用の内訳(PT)でみると、外国非盲検試験 4 試験の併合では[70～80 未満]と[80 以上]との間で、壊死で 10%以上の差が認められ、外国二重盲検比較 3 試験の併合では感染及び片麻痺にいずれかの層別間で 10%以上の差が認められたものはなかった。

表 2.5.5.7-7 KPS 別の有害事象及び副作用の発現例数（発現率）

	日本 (Study NPC-08-1)	外国非盲検試験 (Study 8701 ^{*1} 、9115、 9003、9501)	外国二重盲検比較試験 (Study 8802、CL-0190、T-301)	
	本剤	本剤	本剤	プラセボ
対象症例数	24	430	246	248
～60未満		1	3	2
60～70未満	1	3	41	50
70～80未満	3	11	50	41
80以上	20	52	152	155
不明		363		
全ての有害事象発現症例数	24 (100.0)	245 (57.0)	231 (93.9)	229 (92.3)
～60未満	-	1 (100.0)	2 (66.7)	1 (50.0)
60～70未満	1 (100.0)	3 (100.0)	39 (95.1)	47 (94.0)
70～80未満	3 (100.0)	11 (100.0)	49 (98.0)	37 (90.2)
80以上	20 (100.0)	46 (88.5)	141 (92.8)	144 (92.9)
不明	-	184 (50.7)	-	-
全ての副作用発現症例数	13 (54.2)	140 (32.6)	139 (56.5)	148 (59.7)
～60未満	-	-	2 (66.7)	1 (50.0)
60～70未満	-	1 (33.3)	21 (51.2)	30 (60.0)
70～80未満	2 (66.7)	7 (63.6)	29 (58.0)	26 (63.4)
80以上	11 (55.0)	15 (28.8)	87 (57.2)	91 (58.7)
不明	-	117 (32.2)	-	-
重篤な有害事象発現例数	12 (50.0)	176 (40.9)	199 (80.9)	183 (73.8)
～60未満	-	1 (100.0)	2 (66.7)	1 (50.0)
60～70未満	1 (100.0)	2 (66.7)	32 (78.0)	40 (80.0)
70～80未満	1 (33.3)	5 (45.5)	47 (94.0)	29 (70.7)
80以上	10 (50.0)	27 (51.9)	118 (77.6)	113 (72.9)
不明	-	141 (38.8)	-	-
重篤な副作用発現例数	3 (12.5)	84 (19.5)	97 (39.4)	99 (39.9)
～60未満	-	-	2 (66.7)	1 (50.0)
60～70未満	-	1 (33.3)	12 (29.3)	22 (44.0)
70～80未満	-	3 (27.3)	23 (46.0)	19 (46.3)
80以上	3 (15.0)	7 (13.5)	60 (39.5)	57 (36.8)
不明	-	73 (20.1)	-	-

*1: 本剤(3.85%カルムスチン含有ウェハー製剤)のみ抜粋表示は、発現例数（発現率%：発現例数/対象症例数）

2.5.5.7.8 本剤留置前の抗悪性腫瘍剤の使用別の有害事象及び副作用

国内外での臨床試験において、術前（本剤留置前）の抗悪性腫瘍剤の使用術前の抗悪性腫瘍剤の使用有無別の有害事象及び副作用の発現状況はCTD2.7.4.2.1.1.10に記載した。

国内試験 Study NPC-08-1 では、抗悪性腫瘍剤の術前投与例は7例で、未使用例は17例であった。術前投与例、未使用例とも100%の有害事象発現率であった。個々の事象を比較しても種々の事象が散見され、脱毛症以外に大きな差は認められなかった。術前投与例で20%以上高率に発現した事象には、創合併症、片麻痺、疾患進行、斜視、頭蓋内圧亢進、新生物進行、嘔吐、リンパ球数減少、頭痛、血中ブドウ糖増加、脳新生物があった。一方、未使用例で20%以上高率に発現した事象には、脱毛症、血中CRP増加、体重減少、放射線皮膚損傷、顔面腫脹及び便秘があった。特に、脱毛症は、未使用例で88.2% (15/16例) に対して術前投与例では14.3% (1/7例) と大きな差がみられたが、このすべての症例で放射線療法を受けており、抗悪性腫瘍剤の術前投与有無とは関係ないと考えられた。なお、副作用発現例では、個々の事象において術前投与の有無の間で20%以上の差を認めたものはなかった。

外国非盲検試験では、抗悪性腫瘍剤の術前投与例での有害事象発現率は、95.5% (21/22例)、未使用例では54.9% (224/408例) と差がみられたが、種々の事象が散見され、大きな差が認められた有害事象はなかった。術前投与例の方で10%以上高率であった事象には、発熱、治癒不良及び肺塞栓症がみられ、未使用例の方で高率であった事象はなかった。副作用発現率で比較すると、10%以上の差が認められたものはなかった。

外国二重盲検比較試験では、本剤留置例における術前投与例では91.4% (53/58例)、未使用例では94.7% (178/188例) でほぼ同率の発現率であり、プラセボ留置例でも同様であった。しかし、未使用例に比べ術前投与例の方が10%以上高率であった事象は尿路感染のみで、逆に未使用例の方が高率であった事象には、副作用（反応増悪）、片麻痺、錯乱状態、無力症、脳浮腫、痙攣、失語症及び悪心があった。これらの未使用例で発現率の高かった事象はいずれもStudy T-301で多く認められた事象であり、試験の違いが反映されたものと考えられた。一方、副作用発現率で見ると、術前投与例と未使用例との間で10%以上の差がみられた事象はなかった。

このように、術前の抗悪性腫瘍剤の使用の有無の違いによる本剤の安全性への影響について検討したが、術前投与により本剤の有害事象が多発したり、逆に未使用例で有害事象が多発するといった状況は確認されなかった。

2.5.5.7.9 本剤留置後の各有害事象の発現頻度

国内外の臨床試験 8 試験において、本剤留置後の期間毎における有害事象及び副作用の発現頻度については、CTD2.7.4.2.1.1.11 に記載した。

国内試験で本剤留置後、期間が長くなるにつれて、発現頻度が高くなるような有害事象（症例数、発現日中央値、発現率：1 ヶ月以内→1 ヶ月超～6 ヶ月以内→6 ヶ月超～1 年以内）は、てんかん（4 例、101.5 日、0→12.5→4.2%）及び脳新生物（10 例、170.5 日、0→25.0→16.7%）の 2 事象であった。外国非盲検試験では該当例はなかった。外国二重盲検比較試験では、副作用（反応増悪）のみが、本剤留置例（98 例、260.5 日、2.8→9.8→17.5%）、プラセボ留置例（95 例、266 日、1.2→14.1→14.1%）ともに該当した。

副作用では、国内外試験とも、本剤留置後、期間が長くなるにつれて、発現頻度が高くなるような副作用は認められなかった。

2.5.5.8 各試験結果の類似性及び相違点、並びに安全性の評価結果に及ぼす影響

安全性の評価に影響を及ぼす要因として、放射線療法の有無、悪性神経膠腫の初発／再発の違い、併用薬の違いが大きな要因と考えられる。

放射線療法については、初発の悪性神経膠腫を対象とした試験（Study NPC-08-1、9003、CL-0190、T-301）においてはすべての症例で併用されたが、再発の悪性神経膠腫を対象とした試験（Study NPC-08-1、8701、9115、8802、9501）においてはほとんどの症例で併用されなかった。すなわち、国内試験（Study NPC-08-1）においては、初発（放射線療法）／再発のいずれの症例も含まれたが、外国試験では、試験ごとに初発（放射線療法）／再発いずれかに対象を選択したため、試験によって放射線療法の有無が異なった。初発（放射線療法あり）／再発別の有害事象は、2.5.5.7.5 又は 2.7.4.2.1.1.7 に示した。特に脱毛症の発現率は初発（放射線療法あり）例で明らかに多かった。

また、併用薬として重要なテモゾロミドは、国内では悪性神経膠腫の効能・効果を有する唯一の薬剤であったため、国内試験（Study NPC-08-1）では、すべての症例において、脳外科術後にテモゾロミドを併用した。しかし、外国試験では、試験実施中に当該薬剤が未発売であったため、併用された症例は認められなかった。このため、試験内でのテモゾロミドの併用／非併用による検討は行えなかった。すなわち、国内試験の結果は、テモゾロミドを併用した結果であり、外国試験ではテモゾロミドの併用がないときの結果として解釈する必要がある。

2.5.5.9 有害事象の予防、軽減、管理方法

外国の添付文書に記載されている警告、注意事項、臨床試験で得られた知見をもとに有害事象の予防、軽減、管理方法を、根拠とともに下表にまとめた。

表 2.5.5.9-1 有害事象の予防、軽減又は管理方法

有害事象の予防、軽減、管理方法	根拠
本剤留置後、痙攣、頭蓋内の感染、創傷治癒の不良、脳浮腫などの有害事象について慎重に観察すべきである。	<p>左記の事象は、いずれも開頭術の合併症として知られているが、それぞれ次の理由で本剤に起因する可能性も否定できない。</p> <p><u>痙攣</u>：外国二重盲検比較試験において、本剤とプラセボ留置例との副作用発現率に差は認められないが、本剤の方が、より早期に発作の発現が認められている（2.7.4.2.1.4.2）。</p> <p><u>感染</u>：外国二重盲検比較試験において、感染及び髄膜炎の副作用発現率が本剤留置例でそれぞれ 5.3%、2.0%に対してプラセボ留置例でそれぞれ 6.5%、0.4%であった。国内試験の発現例は認められていない。</p> <p><u>創傷部の治癒不良</u>：外国二重盲検比較試験における創傷部の治癒不良の副作用発現率は本剤留</p>

有害事象の予防、軽減、管理方法	根拠
	置例で7.3%、プラセボ留置例で3.2%にみられた。国内試験では有害事象として認められた1例は関連が否定された。 脳浮腫 ：本剤留置例とプラセボ留置例間に発現率の差は認められていないが、mass effectを伴う脳浮腫の発症により、再手術が必要、又は、本剤もしくはその遺残物の除去が必要となることもあった。
本剤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。妊娠中の患者への本剤の投与は避けるべきである。また、本剤の留置後は妊娠しないように患者に注意を促すべきである。	カルムスチンを妊娠ラットに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。カルムスチンをウサギに静脈内投与した場合には胎児毒性が発現した。胎児毒性の特徴は胎芽-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。
本剤を留置する患者では授乳を中止するべきである。	カルムスチン、カルボキシフェノキシプロパン又は、セバシン酸が母乳に分泌されるかどうかは不明である。多くの薬剤が母乳中に分泌されており、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。
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。もし、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閉鎖しなくてはならない。	ウェハーが脳室系に移動して閉塞性水頭症を来たすことがある。また、外国試験において、サージセル（止血剤）がモンロー孔を閉鎖した事象も報告されている。
手術中は、脳脊髄液の漏出の危険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。	臨床試験において、本剤は、以下に挙げるような治癒不良が報告されている：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。
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。	切除腔の大きさと形状が許せば、可能な限り8枚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。ただし、8枚を超える留置の臨床経験はないため、8枚を超える留置は避けるべきである。

2.5.5.10 過量投与、反跳現象、離脱症状、依存性、乱用を誘発する可能性

2.5.5.10.1 過量投与

本剤のウェハーが8枚を超えて留置された症例はなかった。

なお、Study 9601においては、カルムスチン28%含有する製剤（ウェハー1枚あたりカルムスチン56mg含有）を最大8枚（カルムスチン量として448mg）4例の患者に留置され、この

うち3例で重大な脳浮腫及び発作が認められた(2.7.6.10)。

2.5.5.10.2 離脱症状及び反跳現象

本剤は手術によって脳内に留置され、疾患進行による追加手術が必要となった場合以外は除去されないため、本項には該当しない。

2.5.5.10.3 薬物依存性、薬物乱用

本剤は、手術によって脳内に留置されるものであり、本項には該当しない。

2.5.5.11 世界における市販後使用経験

2.5.5.11.1 世界における使用経験の程度

(添付資料5.3.6.1-1 参~11 参)

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。

なお、米国の承認申請に使用された申請パッケージは、欧州を含む他の国の承認申請に利用され、いずれの国においても新たな試験を実施せずに承認された。

主要国における承認・許可・販売状況(2011年11月現在)を表2.5.5.11.1-1に示す。

表 2.5.5.11.1-1 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

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	
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	(2011年9月8日承認申請。審査中。)	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
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、2011年10月31日承認申請、審査中
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）に基づいて世界で本剤が出荷された数量からのべ患者数を推計した。PSURによる情報は1998年9月～2010年9月までの期間が含まれた。本剤の使用推定患者数は20〇〇年ごろより年々増加し、20〇〇年〇月までに累積で約〇〇〇〇人（1人8枚を使用したと仮定）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、米国が〇〇〇人、その他の国又は地域で〇〇〇〇人の計〇〇〇〇人であった（2.7.4.6.1）。

2.5.5.11.2 外国の市販後に報告された重篤な有害事象

〇〇〇〇のデータベースにある19〇〇年〇月〇日から20〇〇年〇月〇日までのCIOMS等により得られている重篤な有害事象は2.7.4.6.2（表2.7.4.6-1）にまとめた。このデータベースでは、1,514件の事象が報告され、最も多かったSOCは、「神経系障害」の576件で、次いで「感染症および寄生虫症」244件、「一般・全身障害および投与部位の状態」162件の順であった。PT別では、脳浮腫が95件、痙攣84件、脳膿瘍52件の順に多かった。その他、深部静脈血栓症44件、脳圧低下43件、不全片麻痺36件、疾患進行34件、頭痛28件等であった。また、重要な有害事象として取り上げた治癒不良は6件、感染は23件（ただし、限局性感染、術後創感染、創傷感染、プロピオニバクテリウム感染、ブドウ球菌感染、ブドウ球菌性創感染、中枢神経系感染、クロストリジウム感染、切開部位感染、処置後感染を含めると85件）、髄膜炎16件（ただし、無菌性髄膜炎、細菌性髄膜炎、カンジダ性髄膜炎、化学性髄膜炎を含めると32件）、片麻痺12件、水頭症16件であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は、悪性神経膠腫患者の脳内局所に脳腫瘍治療薬カルムスチンを留置する徐放性製剤であり、術後の放射線療法や化学療法を開始するまでの治療空白期に、直接脳腫瘍細胞に長期間にわたりカルムスチンを効率よく曝露させることができる。外国での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において生存期間の延長が証明されている。さらに、本剤は、直接脳内の腫瘍に曝露させるため、全身循環への曝露量はカルムスチン静脈内投与時の約1/100以下であることから、全身作用の副作用の大幅な低減が期待できるだけでなく、安全性プロファイルはプラセボとほぼ同様であることも検証されている。また、本剤は、外国での多くの臨床データの蓄積から外国の複数の治療ガイドラインにおいて、悪性神経膠腫切除術の付加療法として推奨されている。

国内の悪性神経膠腫の治療では、外国に比べて治療の選択肢が少なく、術後の化学療法としてはテモゾロミドがようやく臨床現場において使用され始めているが、有効性の示された薬剤がテモゾロミド1剤しかなく、アンメットメディカルニーズ状態にある。特に、再発時には、有効な治療の選択肢はなく積極的な治療を行えないため、国内の悪性神経膠腫での予後は、膠芽腫の5年生存率で6.9%と低くとても満足できるものではない。

本剤は、初発時に悪性神経膠腫の標準治療であるテモゾロミドと併用することにより、更なる生存期間の延長も期待できる。また、初発時に限らず、再発した悪性神経膠腫に対しても、本剤のような異なるアプローチ（脳内直接投与）での治療選択肢を増やす必要がある。

このような国内での悪性神経膠腫の治療の現状に対して、本剤の医療上の必要性は高く、本剤を腫瘍切除術時の切除腔に留置し、その後、放射線療法又は全身化学療法を併用することは、今後、初発及び再発の悪性神経膠腫の標準的な療法となると考えられる。

2.5.6.1 申請する効能・効果及び用法・用量

2.5.6.1.1 効能・効果

効能・効果は「悪性神経膠腫」とした。

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。

治療ライン（初発／再発）別の本剤の反応性については、再発の悪性神経膠腫を対象とした外国Study 8802（CTD 2.7.6.2）では、留置後6ヵ月の生存率及び6ヵ月間の累積死亡率を主要評価項目として、留置後6ヵ月間の累積死亡率での本剤群とプラセボ群との両群間差を18%と推定し、Fisher直接確率法（有意水準5%、検出力80%）によって、サンプルサイズは220例と設定された。本試験の結果では、本剤あるいはプラセボウェハーが留置された222例（本剤群110例、プラセボ群112例）での留置後6ヵ月間の累積死亡率は、本剤群（110例）は44例（40%）、プラセボ群（112例）は59例（53%）であり、試験開始時に推定した6ヵ月間の累積死亡率の両群間の差（18%）には届かず、Fisher直接確率法による有意差検出までには至らなかった（ $P=0.061$ ）。また、Log-rank検定及び一般化Wilcoxon検定の結果でも、同様に、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、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 $P=0.077$ ）。

この結果については、その後、本剤の米国申請者であるGuilford Pharmaceuticals Inc.とFDAとの協議の中で、6ヵ月生存に関する予後因子とその影響について、多変量Cox回帰解析により追加解析が実施されている（CTD 2.7.6.2.2）。その結果、留置後6ヵ月時点の治療効果は、予後因子（腫瘍型、KPSスコア、放射線照射部位、年齢、治療前の化学療法の有無、初回手術から本手術までの年数及び治療薬留置枚数）で調整すると、本剤群で有意な累積死亡率の減少を認めている（リスク比：0.584、95%信頼区間：0.391～0.875、 $P=0.009$ ）。また、本剤留置後の全観察期間（最長71ヵ月間）を通じた全生存期間に対する検討においても、予後因子（腫瘍型、KPSスコア、放射線照射部位、腫瘍摘出率、年齢及び留置枚数）で調整すると、本剤群はプラセボ群と比較して死亡リスクを有意に低下した（多変量Cox回帰モデル リスク比：0.75、95%信頼区間：0.568～0.994、 $P=0.045$ ）。

このように、本剤は、再発の悪性神経膠腫を対象としたStudy 8802では、試験開始時に推定した留置後6ヵ月死亡率の両群間の差をわずかに下回ったために、本登録例数（220例）では、本剤群の方が死亡率では低いものの、統計的有意差検出までには至っていない。しかしながら、予後因子を調整した追加解析では、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とから、本剤は、再発の悪性神経膠腫に対しても、初発の悪性神経膠腫を対象としたStudy T-301と同様に、有意な生存期間の延長効果を示すものと考えられ、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る。

- ② 米国NCCN及びNCIガイドライン、並びに英国NICE治療ガイドライン、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治療ガイドライン、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カ月の生存率は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カ月の生存例数は、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。

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係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、退形成性上気腫など）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に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係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病理組織診断で、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。

2.5.6.1.2 用法・用量

用法・用量は以下のとおりとした。

「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。」

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はなく、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はなく、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[]相談（薬機審長発第[]号：#[]）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。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が平均留置枚数が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（CTD 2.7.6.2.2及び2.7.6.7）、予後因子の一つとして留置枚数が関連することが判明した。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、「切除腔の大きさや形状から、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・用量にて、有効性及び安全性が確認されたことから、「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。

2.5.6.2 ベネフィット

本剤のベネフィットを以下に具体的に示した。

① 手術時に摘出できなかった残存腫瘍以外の組織に大きな影響を及ぼさず効果が期待できる。

- ・ 悪性神経膠腫の腫瘍切除術後の併用療法として放射線療法並びに静注剤及び経口剤による全身化学療法が適用されているが、放射線療法及び全身化学療法剤は、標的とする腫瘍部位以外の組織にも影響を及ぼすためにその使用には制限があり、増量も困難であり、十分な治療成績が得られていないのが現状である。本剤は、脳腫瘍治療薬であるカルムスチンを腫瘍細胞に直接、一定期間にわたり作用させることにより、標的とする腫瘍部位以外の組織に大きな影響を及ぼさずに、残存腫瘍の縮小又は増殖抑制効果を発揮することが期待できる。
- ・ 本剤は、徐放性基剤であるポリフェプロサン 20（重合体形成物：ウェハー）に有効成分であるカルムスチンを含む徐放性の脳内留置剤であり、腫瘍切除術後の残存腫瘍周辺に留置するとことで、徐々に加水分解を受け、周辺組織にカルムスチンを放出し、一定期間

(数週間) 腫瘍細胞にカルムスチンが直接作用する。本剤は、直接脳内の腫瘍に曝露させるため、全身循環への曝露量は全身投与時の 1/600 以下である。

② 手術後治療を開始するまでの期間、残存腫瘍細胞の増殖を抑制することができる。

- ・ 悪性神経膠腫の手術後の併用療法は、手術による患者の体力消耗等により術後の併用療法を開始できるまで通常 2～4 週間を要することが多く、その間に切除しきれなかった残存腫瘍細胞が増殖し続ける。他の治療も施されていないこの治療の空白期間に、術後の残存腫瘍細胞に対して局所化学療法が実施できる。治療の空白期間がなくなり、次の放射線療法及び全身化学療法への継続的な治療が可能となることで、残存腫瘍の縮小もしくは増殖抑制効果を発揮する。このことから、生存期間の延長も可能となるものと思われる。

③ 全身化学療法で認められる骨髄抑制や肺毒性などの重篤な副作用を回避することができる。

- ・ 本剤留置患者の血液中のカルムスチン濃度がきわめて低いため、本剤が留置された患者は、カルムスチンを静脈内投与時に認められる全身作用の重篤な副作用（骨髄抑制や肺毒性）の発現が認められてない。
- ・ カルムスチン静脈内投与時での骨髄抑制や肺毒性の発現率は、10～15%と報告されている。一方、本剤はこれまでに外国で 100 人以上の患者に使用されていると推定されているが、本剤に起因すると考えられる骨髄抑制や肺毒性の報告はない。

④ 脳腫瘍切除術時に留置するため、投与が簡便である。

- ・ 本剤は、ルーチンの脳腫瘍切除術時に特殊な処置や器具を使用することなく、簡便に留置できる。追加の手術やインターベンションを実施する必要もない。また、本剤留置後、本剤の重合体形成物（ウェハー）は、生体内で分解・吸収されることから、ウェハー摘出のための通院・手術等は必要ない。

⑤ 本剤は悪性神経膠腫の治療薬として、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において、有意な生存期間の延長を証明した唯一の薬剤であり、米国脳腫瘍治療ガイドライン等で推奨された治療法である。

- ・ 本剤の悪性神経膠腫における有効性及び安全性は、エビデンスレベルの高い 2 つのプラセボ対照二重盲検比較試験において検証され、本剤によるベネフィットはリスクを上回っていたため、1996 年に「再発の膠芽腫患者における手術との併用」の適応症が、2003 年に「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、米国において承認されている。本剤は、初発及び悪性神経膠腫の治療において、プラセボを対照薬として、有意な生存期間の延長を証明した唯一の薬剤である。このため、本剤は、世界的にも標準的な治療方針のガイドラインである米国 NCCN 及び NCI 治療ガイドライン及び英国 NICE 治療ガイダンスにおいて、悪性神経膠腫における手術後の併用療法として推奨されている。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 本剤のリスク

本剤のリスクを以下に具体的に示した。

① 脳腫瘍切除術時に伴う既存の合併症を悪化させる可能性がある。

- ・ 本剤の留置を受ける患者では、痙攣、頭蓋内感染、創傷治癒の異常及び脳浮腫を含む開頭術に伴う既存の合併症を悪化させる可能性があるため術後経過を詳細に観察しなくてはならない。本剤の治療を受けた患者で副腎皮質ホルモンに反応しない脳内の mass effect を呈した症例が数例報告され、そのなかに脳ヘルニアに至った1例もあったとの報告がある。

② 本剤使用による脳脊髄液の漏出による治癒不良の可能性はある。

- ・ 本剤は、外国のプラセボ対照二重盲検比較試験において、有害事象プロファイル及び臨床検査値の変化のパターンは本剤群とプラセボ群で類似しており、術後にみられるものと類似していた。ただし、StudyT-301 の結果では、脳脊髄液の漏出による治癒不良が本剤群で、プラセボ群に比べてやや多かった。

2.5.6.3.2 使用時の注意事項

(1) 重要な基本的注意

①本剤を留置後に、本剤が脳室系に移動して閉塞性水頭症を来たすことを防止するために、手術後の切除腔と脳室系との交絡を閉ざさなくてはならない。切除術により開腔部ができる場合には、本剤留置前に閉鎖しなくてはならない。これは、本剤を留置した1例(Study 9115:081002)で、サージセル(ガーゼ又は綿型の止血剤)による止血の結果、術後早期にサージセルがモンロー孔を閉鎖したことが原因で水頭症が生じたとの重篤な有害事象報告がある。サージセルは通常、本剤を腫瘍切除腔内で固定することを兼ねて本剤を覆うように使用されるが、腫瘍切除腔と脳室系間に開口部が存在する場合、サージセルや本剤が脳室系に移動する恐れがある。このため、外国の添付文書及びCCDS(企業中核データシート)においては、本剤が脳室系に移動して閉塞性水頭症を来たすことを防止するために、本剤を留置する前に腫瘍切除腔と脳室系間の開口部を閉鎖するよう注意喚起がなされている。

また、国内外での報告により、搬送中に本剤が破損する可能性があるが、その割合は低いと考える。本剤が輸送時に異なる大きさの2つに割れ、腫瘍切除術後の切除腔から脳室系に至る間隙が小片の径よりも大きかった場合には、その小片が脳室系に移動してしまいモンロー孔などを閉鎖することによる水頭症発現の可能性は否定できないと推察する。このため、本剤の留置前に腫瘍切除術後の切除腔から脳室系に至る間隙が認められた際には、しっかりと閉鎖させる処置を実施することにより、本剤が脳室系に移動することによる水頭症発現を防止できるものとする。

以上のことより、添付文書の使用上の注意、重要な基本的注意の項において、「腫瘍切除術

後の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。〕を設定し、注意喚起を行っている。

②頭部の CT 及び MRI 画像では、本剤留置後の切除腔周囲の脳組織に造影効果が認められることがある。この造影効果は本剤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ので、注意が必要である。これは、外国における本剤使用による症例報告 (Case report) として、本剤留置後の切除腔周囲の脳組織に嚢胞 (cyst) が認められたとの報告がある^{29, 30)}。これらの報告の中で、本剤留置部位近傍の脳組織において嚢胞により脳浮腫や脳膿瘍など炎症が発現し、CT 及び MRI 検査時に同部位の画像が造影増強されたと述べている。また、同様の現象 (CT 及び MRI 画像の造影増強) の原因が、本剤留置による嚢胞 (cyst) 形成によるものか、原疾患である腫瘍の増大に起因するものか、鑑別が難しい症例があると報告されている³¹⁾。

以上のことより、添付文書の使用上の注意、重要な基本的注意の項において、「CT 及び MRI 検査時、本剤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。この造影増強は、本剤の留置又は腫瘍の増大に起因する浮腫や炎症を示している可能性があるので検査結果の判定に注意すること。」を設定し、注意喚起を行っている。

③国内外での臨床試験で、本剤留置後に重篤な有害事象等が生じ、本剤の除去(回収)が必要となった症例があり、注意が必要である。

本事例は、国内 Study NPC-08-1 では該当例はないが、外国試験では、表 2.5.6.3.2-1 の報告がある。

外国試験報告より、脳浮腫や頭蓋内圧亢進での副作用発現により、再手術による本剤除去を実施した事例があるため、国内での使用に際しても、本剤の除去が必要となる可能性があると考ええる。

このため、添付文書での使用上の注意、1. 重要な基本的注意の項において、「本剤留置患者において、脳浮腫や頭蓋内圧亢進など重大な副作用が認められた場合には、再手術による本剤の除去を含めた適切な処置を検討すること。」を設定し、注意喚起を行っている。

表 2.5.6.3.2-1 本剤留置後に本剤の除去が必要となった症例報告

対象	試験番号	患者背景	本剤回収の原因と推測された有害事象	経過等
再発悪性神経膠腫	8802	38歳 男性 (No. 012113)	髄膜炎	本剤留置後3日に髄膜炎と診断されたため、留置後4日に再手術で本剤を除去した。担当医師は、髄膜炎は本剤のコンタミが原因でなく、器具の滅菌が不十分のためであるとコメントし因果関係は不明と判断した。
	8701	49歳 男性 (No. 300106)	頭蓋内圧亢進	6.36%カルムスチン含有製剤8枚留置された。手術後49日に実施したCTスキャンでは、腫瘍の増大と本剤が認められた。腫瘍はコルチコステロイドで管理不能であった。その後、患者の病状が悪化したため、留置後91日に再手術が施行された。再手術時には、腫瘍及び壊死組織とともに本剤が除去された。この処置により患者は回復した。
	9115	61歳 女性 (No. 081002)	水頭症	1992年3月20日に前頭部開頭術により腫瘍の70%を除去して本剤8枚を留置した。術中の合併症はなかったが、手術終了後およそ36時間に水頭症症状が発現したため、緊急CT検査を実施したところ、脳室の拡大を伴う閉塞性水頭症が認められた。緊急開頭で、Surgicelが栓の役割となってモンロー孔内の脳脊髄液流を遮断したことを確認し、Surgicel及び本剤を除去した(1992年3月22日)。その結果、水頭症は消失して、患者は回復した。治験責任医師は本剤との因果関係を関連なしと判断した。
初発悪性神経膠腫	T-301	本剤群 65歳 女性 (No. 01056)	脳浮腫	手術時に本剤あるいはプラセボウェハーを5.5枚留置した。手術翌日に、局所脳浮腫が認められ、治験責任医師は、これはおそらく本治験薬の治療に関係し、程度は中程度であると判断した。手術後4日に同患者は本剤による脳浮腫が疑われたために、再手術を受け、本治験薬を全部除去した。同患者の状態は本治験薬を除去した後に改善し、同事象は手術後5日に解消した。同患者は、その他の有害事象(軽度の頭痛、中程度の失語症、及び重度の混乱)のため、手術後21日に試験を中止した。これらの有害事象は試験93日前から認められた事象であった。
	9003	48歳 女性 (No. 001004)	脳浮腫	本剤留置後約48時間に無反応となり、腫瘍切除領域の脳浮腫の外科的除去を施し本剤も除去した。本事象は、治験責任医師により本剤と関連があるかもしれないと判断された。術後患者は、良好な回復を示した。

(2) 適用上の注意

本剤留置時の注意事項としては、切除面以外に本剤が充填された場合の有効性及び安全性については、外国試験や公表文献等において何ら記載がなかったが、外国添付文書と同様に、本剤の留置は切除面以外には僅かに重なり合う程度で切除腔をできるだけ被覆するように留置するものとして、「腫瘍を切除して止血した後、切除腔をできるだけ被覆するように、本剤を留置する。本剤が僅かに重なりあうのは許容される。」と設定した。

外国添付文書と同様に、腫瘍切除腔に本剤を留置する場合には、腫瘍切除腔の大きさや形状等により、本剤を本剤を2分割して留置することは可と設定した。本剤を2分割した場合の検討については、『CTD 2.3.P.2.3.4 ウェハー設計に関する検討 2) 2分割した製剤の放出性』

において、記述しているとおり、本剤を2分割した場合の放出性を未分割製剤と比較した結果、2分割した製剤の放出性は未分割製剤と比較して差は認められてはいないことから、当該使用方法に問題はないと考えている。

本剤の輸送時等の衝撃度による破損率などのデータは無かったが、輸送時と同様の製品梱包状態での落下テストの結果、3つの梱包箱内のプラセボウェハーすべてに破損は認められなかった。破損については、『What we can state is that since 2001, we have received a total of 16 complaints for broken wafers. The represents 0.065% of the total units (treatment box of 8 wafers) or 0.008% of total wafers sold.』と、2001年からの全世界での出荷数量が約■■■■例（CTD 2.7.4.6.1 世界における使用経験の程度）であることを勘案すると、本剤の輸送等による破損リスクは低い。国内 Study NPC-08-1 においても、外国で使用されている梱包箱と同種の梱包箱で、全国■■施設に輸送した。その結果、2箱でそれぞれ1枚が3片に破損した例が認められた。全24症例中2枚が破損していたことから、全体の約1.0%[2枚/(24例×8枚=192枚)]において破損したこととなる。このため、国内外での報告により、搬送中に本剤が破損する可能性があるが、その割合は低いと考える。

本剤の輸送時等により、本剤が2分割した場合の有効性及び安全性に違いはないものと推察されるが、2つに割れていても小片状の場合や3つ以上にばらばらに割れていた場合には、小片と未分割との放出性の比較データの存在は確認できなかったため有効性及び安全性の違いについては、不明であるため、使用せずに廃棄することが望ましい。

以上のことより、添付文書での使用上の注意、適用上の注意の項において、「本剤留置時に、腫瘍を切除して止血した後、切除腔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・形状により本剤が僅かに重なりあって留置する、あるいは本剤を2分割して留置することは可とする。」「搬送による衝撃などにより、開封時に本剤がほぼ同じ大きさの2つに割れていても使用できるが、小片状の場合や3つ以上にばらばらに割れていた場合は、使用せずに廃棄すること。[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。]」を設定し、注意喚起を行っている。

2.5.6.3.3 他治療との相互作用

本剤と他薬剤との相互作用については十分には評価されていない。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。このため、添付文書 7. その他の注意に「(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。本剤と化学療法剤や放射線照射との併用療法に際しては、十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。」と記載し、注意を喚起している。なお放射線治療と組み合わせて用いた際の本剤に起因する急性又は慢性の副作用は報告されていない。

本剤留置後の併用療法としては、テモゾロミドを含め、他の抗悪性腫瘍剤及び放射線療法との併用が想定されるが、この場合の有効性及び安全性のまとめを表2.5.6.3.3-1.に示す。

初発膠芽腫（WHO Grade IV）の標準治療法は、Stupp R. et al らの報告（CTD 5.4.1.3-13 参）にある、手術による腫瘍摘出後、テモゾロミドと放射線療法との併用療法+テモゾロミド維持療法が認められるまでは、手術+放射線療法が標準治療法とされていた。このため、外国での検討において、本剤留置後の抗悪性腫瘍剤の検討は、テモゾロミドと放射線療法との併用療法を中心に報告されていた。

一方、再発の悪性神経膠腫においては、現在でも標準的治療法がなく、本剤留置後に、テモゾロミド単独療法などが報告されている。これらの報告と Study NPC-08-1 との比較検討から、手術+放射線療法に加えて、本剤留置後に、テモゾロミドなどの悪性神経膠腫に有効な抗悪性腫瘍剤と併用した場合には、更なる延命効果が期待できると推察された。また、安全性においては、本剤留置後にテモゾロミドと放射線併用療法が実施された症例とテモゾロミドと放射線併用療法のみでの症例での有害事象発現プロファイルはほぼ同様に、発現時期のほとんどがテモゾロミドと放射線併用療法の実施中及び実施後であることが報告されている。

本剤の特徴として、腫瘍切除術後の放射線療法や化学療法を開始するまでの期間（術後2~4週間）の治療空白期に、残存腫瘍細胞の増殖を抑制することができること、本剤留置後にテモゾロミドを含めた他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合には、生存期間の延長が期待できること、また、安全性でも大きな問題とはならず、リスクベネフィットの観点からも本剤の使用を推奨できるものと考ええる。

国内での化学療法剤としては、2006年に認可されたテモゾロミドが、現在は腫瘍切除術後の標準的な化学療法剤として使用されているが、一部の施設においては、国内独自に開発されたニトロソウレア系のニムスチン及びラニムスチン及びインターフェロン β が使用されている。併用療法としては、テモゾロミド+インターフェロン β 療法、PAV療法（塩酸プロカルバジン+塩酸ニムスチン+硫酸ビンクリスチン）などが用いられている（CTD 2.5.1.1.4）。このような国内での悪性神経膠腫の治療の現状を考えると、本剤留置前後にテモゾロミドなどの化学療法剤や放射線療法を併用する際には、化学療法剤や放射線照射の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施する必要があると考える。

表 2.5.6.3.3-1. 悪性神経膠腫を対象とした本剤と化学療法併用における試験の比較

著者名	対象	治療法	例数	有効性	安全性 () は%
LaRocca RV et al (5.4.1.2-1 参)	初発膠芽腫	本剤+RT+TMZ	33	MOS 18.5M 12OS 56.8% MPFS 6.4M 12PFS 20.7%	深部静脈血栓 5 例、肺塞栓症 4 例、などが認められた。
Pan E et al (5.4.1.2-2 参)	初発膠芽腫	本剤+RT+TMZ	21	MOS 17M 24OS 39% MPFS 8.5M 6PFS 71%	CTCAE Grade 4 の有害事象は認められなかった。Grade 3 としては、脳炎 2 例(9.5)、精神病 1 例 (5) が認められた。
Matthew JU et al (5.4.1.2-3 参)	初発膠芽腫	本剤+RT+TMZ	33	MOS 20.7M 24OS 36% 6PFS 90%	有害事象として、テモゾロミドによるものと思われる骨髄抑制 7 例(23)、肺塞栓症 3 例(10)、術中けいれん 2 例(7)、術後運動障害 2 例(7)などが認められた。
Affronti ML et al (5.4.1.2-4 参)	初発膠芽腫	本剤+RT+TMZ	36	MOS 22.4M 12OS 81% 24OS 47% 36OS 21%	本剤+RT+TMZ と+RT+TMZ で発現した有害事象のプロファイルは、ほぼ同様であった。本剤+RT+TMZ が、RT+TMZ に比べて発現例数が多かった事象は、血小板減少症 (CTCAE Grade3-4)、白血球減少症 (CTCAE Grade3-4)であった。
Bock HC et al (5.4.1.2-5 参)	初発膠芽腫	本剤+RT+TMZ	44	MOS 12.7M 12OS 58% 24OS 13% MPFS 7.0M 6MPFS 63% 12MPFS 35%	有害事象が 23/44 例 (52%) に発現した。発現した有害事象は既知の事象で、発現時期は、そのほとんどがテモゾロミドと放射線併用療法の実施中及び実施後であった。テモゾロミドと放射線併用療法前に発現した事象は、脳脊髄液漏出 1 件であった。
Menei P et al (5.4.1.2-6 参)	初発悪性神経膠腫	本剤+RT+TMZ	83	MOS 17M	37/83 例 (44.6) に有害事象が発現した。主な有害事象としては、局所神経障害 13 例(15.7)、頭蓋内圧亢進 8 例(9.6)、感染性膿瘍 5 例(6)、けいれん発作 4 例(4.8)、無菌性髄膜炎 4 例(4.8)などであった。
LaRocca RV et al ³²⁾	初発悪性神経膠腫	本剤+RT+PCV	9	MOS 17M	CTCAE Grade4 の有害事象は認められなかった。Grade3 として、好中球数減少 2 例、錯乱 2 例、頭蓋外傷 1 例などが認められた。
Limentani SA et al ²³³⁾	初発悪性神経膠腫	本剤+RT+carboplatin	16	MOS 22.6M (679 日) MPFS 8.87M (266 日)	CTCAE Grade3 及び 4 は認められなかった。
Menei P et al (5.4.1.2-6 参)	再発悪性神経膠腫	本剤+TMZ	80	MOS 7M	35/80 例 (43.8) に有害事象が発現した。主な有害事象は、局所神経障害 15 例(18.8)、けいれん発作 8 例(10)、頭蓋内圧亢進 4 例(5)、無菌性髄膜炎 4 例(5)、治癒異常 3 例(3.8)、脳脊髄液漏出 3 例(3.8)などであった。
Quinn JA et al ³⁾	再発悪性神経膠腫	本剤+0 ⁶ -Benzylguanidine (0 ⁶ -BG)	52	MOS 12.6M (50.2 week) 6OS 82% 12OS 47% 24OS 10%	治療によるものと考えられる死亡や CTCAE Grade4 は認められなかった。治療によるものとする Grade3 として、脳脊髄液漏出 10 例(19.2)、脳脊髄液感染 7 例(13.4)、水頭症 5 例 (9.6)、低ナトリウム血症 2 例(3.8)などであった。

TMZ:テモゾロミド、RT:放射線照射、PCV:Procarbazine, Lomustine, Vincristine 併用療法、M:月
MOS:生存期間中央値 (Median survival)、12OS:12 ヶ月生存率 (12 months survival rate)、24OS:24 ヶ月生存率 (24 months survival rate)、36OS:36 ヶ月生存率 (36 months survival rate)、MPFS:無増悪生存期間中央値 (Median progression free survival)、6PFS:6 ヶ月無増悪生存率 (6 months progression free survival rate)、12PFS:12 ヶ月無増悪生存率 (12 months progression free survival rate)

他の薬剤との併用ではないが、本剤が再留置された症例が、国内外の臨床試験のうち外国 2 試験 (Study 9501、Study T-301) において認められている。

i) Study 9501 : FDA での新薬承認申請を審査中に、追加の安全性データを収集する目的及び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実施された第Ⅲ相試験での 9 例 (本剤再留置 9 例)

ii) Study T-301 : 初発悪性神経膠腫患者を対象とした本剤あるいはプラセボウェハーを腫瘍切除腔に留置し、有効性と安全性に関する長期の追跡調査を実施し比較検討された第Ⅲ相試験での 2 例 (本剤群 1 例、プラセボ群 1 例の 2 例に本剤再留置)

Study 9501 で再留置された症例一覧を表 2.5.6.3.3-2 に示す。本試験では、承認申請中の安全性データの収集を目的とした試験であったものの、詳細な情報が無く、再留置された部位が、同一部位又は別部位に再留置されたのか、再留置された理由等の記述は見つからなかった。再留置までの間隔は、70~224 日と初回留置からの間隔にばらつきが大きく、9 例の生存期間あるいは観察期間の平均値は 8.2 ヶ月であり、Study 9501 の全体での生存期間中央値が 6.7 ヶ月 (CTD 2.5.4.2 全試験の結果の概要) であったことから考えると、若干長い傾向があるものの特段変わるものではなかった。また、有害事象の発現でも再留置時に比較的多い傾向が認められるものの、特徴的な有害事象の発現は認められなかった。

Study T-301 で再留置された症例一覧を表 2.5.6.3.3-3 に、各症例の有害事象の一覧を表 2.5.6.3.3-4 に示す。本試験では、初発悪性神経膠腫患者に本剤あるいはプラセボウェハーを留置した試験であり、留置後経過観察時に再発した時の治療として、再手術時に本剤が留置された。再留置された 2 例で、本剤群の 1 例は 3 回、プラセボ群の 1 例は 1 回の再留置が実施された。再留置された部位は、同一部位又は別部位に再留置されたのか、再留置された詳細な理由等の記述は見つからなかった。再留置までの間隔は、140~300 日と初回留置からの間隔にバラツキが大きく、生存期間は各群 1 例であり評価できなかった。また、再留置時の有害事象発現で、特徴的な有害事象の発現は認められなかった。

このように、外国臨床試験で、再留置された症例は 1.1% (11/994 例) の割合であったが、治験総括報告書等に再留置時における特別な記述は見つからず、注意喚起につながる記載は認められなかった。いずれの症例も初回留置から再留置までの間隔が 70 日以上経過しており、初回留置時の本剤の影響は少ないものと推察され、再留置した際の有効性及び安全性への特徴的な影響は認められなかった。このことから、再留置に関連する注意喚起の必要性については、特段無いものと判断している。

表 2.5.6.3.3-2 Study 9501 で再留置された症例一覧

No	症例番号	性別	年齢	手術日	留置数(枚)	再留置までの 間隔(日)	生存期間あるいは 観察期間(月)	発現した有害事象	重篤な有害事象
1	0139007	男	58	1996/4/12	6.5	80	8.9	—	—
	0019016			1996/7/1	7			頸部痛・四肢痛・背部痛、失語症、頭痛	—
2	0039004	男	28	1996/11/1	8	70	2.3	—	—
	0039005			1997/1/10	8			—	—
3	0049003	男	66	1996/2/14	4	138	6.5	疲労、頭痛	—
	0049009			1996/7/1	7			—	—
4	0049005	女	56	1996/4/11	8	123	7.8	無力症、疲労、うつ病	—
	0049010			1996/8/12	8			—	—
5	0059011	女	46	1996/7/15	8	197	10.7	無力症	無力症
	0059019			1997/1/28	8			発熱、耳痛、頭痛、創し開、骨髄炎、下痢、うつ病、帯状疱疹、片側不全麻痺、嗜眠、失禁	創し開、骨髄炎
6	0139001	女	67	1996/2/14	6	184	12 (観察中止)	—	—
	0139011			1996/8/16	7			—	—
7	0209002	男	59	1996/4/11	8	224	9.8	耳鳴、耳閉、記憶障害、疲労、振戦	—
	0209003			1996/11/21	8			—	—
8	0499001	女	44	1996/4/2	8	210	7.8 (観察中止)	—	—
	0499002			1996/10/29	8			—	—
9	0509001	女	57	1996/4/16	8	206	7.8	記憶障害、無力症、尿失禁、失見当識、便秘、悪心、下痢、頭痛、ブドウ球菌感染症、気胸	失見当識、ブドウ球菌感染症、気胸
	0509005			1996/11/8	8			ブドウ球菌感染症、歩行障害、記憶生遅、尿失禁、片側不全麻痺、嗜眠、低ナトリウム血症、肺炎、心房細動、浮腫、髄液貯留、低ナトリウム血症、気胸	ブドウ球菌感染症、髄液貯留、気胸

—:情報なし

表 2.5.6.3.3-3 Study T-301 で再留置された症例一覧

	症例番号	性別	年齢	初回留置日	初回留置枚数(枚)	再留置日	初回留置後日数(日)	生存期間(月)	備考
本剤群	01009	女	59	1998/1/13	3.5	①1998/11/13 ②1999/1/3 ③1999/3/9	①300 ②355 ③420	8.0	留置後122日に放射線壊死部位を除去するために再手術 初回留置後、3回留置が行われた。再留置時の留置枚数は不明
プラセボ群	02023	男	49	1998/6/25	7	1998/11/13	141	10.0	初回留置後、本剤留置が行われた。再留置時の枚数は不明

表 2.5.6.3.3-4 Study T-301 で再留置された症例の有害事象一覧

投与群	症例番号	有害事象	有害事象発現時期	有害事象発現日* (日目)	持続日数	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	
本剤群	01009	会話障害	初回留置時	2		なし	Grade1	非重篤	
		無力症		14	16	なし	Grade1	非重篤	
		口内乾燥		30	1	なし	Grade1	非重篤	
		会話障害		54	68	なし	Grade2	非重篤	
		片麻痺		78	44	なし	Grade1	非重篤	
		頭痛		78	44	可能性あり	Grade1	非重篤	
		会話障害		121	1	可能性あり	Grade2	重篤	
		頭痛		121	1	可能性あり	Grade1	重篤	
		脳浮腫		158		なし	Grade3	非重篤	
		副作用		261	26	なし	Grade2	重篤	
		嘔吐		2回目留置時	303	1	なし	Grade1	非重篤
		片麻痺		3回目留置時	355	169	なし	Grade2	非重篤
		錯乱状態		4回目留置時	523	42	なし	Grade2	非重篤
		副作用	523		83	なし	Grade4	重篤	
		会話障害	523			なし	Grade3	非重篤	
		片麻痺	523			なし	Grade3	非重篤	
		第7脳神経麻痺	523			なし	Grade1	非重篤	
		痙攣	595		1	なし	Grade2	重篤	
		昏睡	595			なし	Grade4	重篤	
		片麻痺	595			なし	Grade4	重篤	
錯乱状態	595		なし	Grade3	重篤				
悪性疾患 (死亡)	605								
プラセボ群	02023	高血圧	初回留置時	0	1	ほぼ関連なし	Grade2	非重篤	
		脳浮腫		1	3	可能性あり	Grade2	非重篤	
		傾眠		1		可能性あり	Grade2	非重篤	
		尿失禁		3		可能性あり	Grade2	非重篤	
		疼痛		9	21	可能性あり	Grade1	非重篤	
		協調運動異常		9		なし	Grade3	重篤	
		錯乱状態		9		なし	Grade3	重篤	
		頭痛		20	2	ほぼ関連なし	Grade1	非重篤	
		浮腫		20		可能性あり	Grade1	非重篤	
		感染		28	10	ほぼ関連なし	Grade2	非重篤	
		副作用		105		なし	Grade2	非重篤	
		悪性疾患 (死亡)		2回目留置時	172				

CTD 2.7.4.7 付録より抜粋

*:有害事象発現日は、投与開始日を1日目として起算

2.5.6.3.4 高齢者

65歳以上の高齢者と非高齢者の患者における有害事象、死亡、重篤な有害事象等の発現率を比較検討したが、高齢者と非高齢者で大きな差は認められなかった。

2.5.6.3.5 妊婦及び授乳婦への投与

(1) 妊娠時の母体への危険性

本剤の生殖器系（子宮・卵巣系）への毒性を評価した研究はない。本剤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。

雌ラットに交配前2週間より交配期間中及び妊娠20日までカルムスチン（0.25～1.5 mg/kg/日）を毎日投与した試験においては、0.75 mg/kg以上で吸収胚数の減少、着床数及び妊娠率の減少が認められ、母動物では体重及び摂餌量の低下が認められた。また分娩させた動物のうち、0.25及び0.75 mg/kgで分娩の遅延がみられた。ウサギを用いた試験ではカルムスチン（0.5～4 mg/kg/日）を妊娠6～18日に静脈内投与した。4 mg/kgを投与された母動物では顕著な体重

増加の抑制、死亡又は瀕死期屠殺が妊娠 25～28 日の間で 3/15 匹に認められた。その他流産（1 及び 4 mg/kg）なども認められ、生存胎児が得られた母ウサギは 1 匹のみであった。着床痕数、黄体数、吸収胚数及び同腹児数には異常はなかったが、カルムスチン投与により胎児の体重低下（0.5 mg/kg 以上）、外形及び内臓奇形（水頭症、腎盂の拡張、骨格変異）が認められた。

また、本剤を妊婦に使用した研究はない。もし本剤が妊娠中に用いられ、患者が本剤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。

本剤は、FDA の胎児危険度分類基準で妊娠カテゴリー D に該当する事が報告されている。妊娠カテゴリー D は、「使用・市販後の調査、あるいは人間を用いた研究によってヒト胎児のリスクを示唆する明らかなエビデンスがあるが、潜在的な利益によって、潜在的なリスクがあるにも係わらず妊婦への使用が正当化されることがありうる。」である。

(2) 胎児への危険性

本剤の発がん性、変異原性、あるいは繁殖性の障害についての研究は行われていないが、本剤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、繁殖性の障害の研究が行われている。非臨床試験では、雌ラットの妊娠 6～15 日間にわたってカルムスチン（1.5 mg/kg）を腹腔内投与する試験に加え、妊娠期間を妊娠 6～9 日、9～12 日及び 12～15 日に区分して 1～4 mg/kg を投与した試験を実施した。妊娠 20 日に剖検して胚・胎児の生存数と体重測定、性比及び形態的観察を行った。胎児では、吸収胚数の増加、胎児体重の低値及び奇形（心臓転位、脳ヘルニア、胸腹部の閉鎖不全、眼及び中枢神経系の異常、ヘルニア、骨格の癒合・化骨不全など）が認められた。カルムスチンの臨界期は妊娠 6～9 日にあると推定され、奇形発現用量は 1.5 mg/kg/日以上と考えられた。雄ラット投与試験ではカルムスチン（1～8 mg/kg/週）を交配前 9 週間から交配期間中まで、週 1 回腹腔内投与した。投与 9 週後、無処置雌ラットと交配させ、雌ラットの妊娠 20 日に剖検して胎児・胚の観察を行った。カルムスチン 4 mg/kg 以上で雄ラットでは体重及び摂餌量の低下、振戦及び下痢が観察され、8 mg/kg では死亡又は瀕死期屠殺が 14/20 匹に認められた。4 及び 8 mg/kg では、雌ラットの妊娠率の減少傾向、着床数、黄体数、吸収胚数及び同腹児数の減少が認められた。カルムスチンは染色体異常試験、in vivo 染色体異常試験及びマウス小核試験において、いずれも陽性を示した。カルムスチンは明らかに遺伝毒性物質であり、がん原性試験においても、マウスでは肺腫瘍及びリンパ肉腫などが、ラットでは胸部、肺及び皮下組織に腫瘍が認められており、カルムスチンががん原性を有する。これらの作用はアルキル化剤に共通の遺伝毒性と考えられた。

(3) 授乳時

本剤の投与においてヒトの乳汁中にカルムスチンが排泄されるか否かは不明である。また、本剤の原薬であるカルムスチン、ウェハーの成分である CPP 又はセバシン酸が母乳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、本剤の投与を受けている患者では授乳を中止するよう推奨されている。

したがって、本剤留置を受けている女性に対し、授乳は勧められない。

以上のことより、添付文書の「使用上の注意」で、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項において、以下の設定し、注意喚起を行っている

- 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が望ましい。〔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）に投与した場合、胎児毒性や催奇形性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、授乳を勧められない。

2.5.6.3.6 新生児及び乳幼児への投与

小児患者に対する安全性及び有効性は確立していない。

本剤の小児に対する使用経験については、臨床試験成績では、小児に対する本剤の臨床試験成績はなかった。海外製造販売後安全性情報では、全世界から収集された製造販売後安全性情報データベースにおける小児に関する有害事象報告・安全性情報は1件もなかった。また、公表文献を検索したところ、以下の6文献の報告がある（表2.5.6.3.6-1）。

表 2.5.6.3.6-1 悪性神経膠腫を対象とした本剤の小児における公表文献

資料名	項目	内容
Iacopo Sardi et al. Oncology reports 19 2008 ³⁴⁾ (本文献は症例報告)	対象	未分化上衣腫
	被験者数	3 症例（小児）
	年齢	9 歳、10 歳、4 歳
	試験方法	非対照、非盲検
	治療法	小児の再発未分化上衣腫患者 3 例に対し外科手術により腫瘍の全摘出を行い、本剤を留置した。その後、エトポシド（50 mg/m ² /day）を 21 日間にわたり経口投与した。
	KPS スコア	3 例とも 80 以上
	結果	
治療成績	MRI 検査及び臨床検査では術後 3 ヶ月の間病状は安定していた。4 ヶ月後に 2 例において MRI 画像上に再発腫瘍を認めた。もう 1 例は 2 ヶ月後に腫瘍増大を認めた。	
有害事象	3 例とも有害事象は呈さなかった。	
Torres-Trejo A et al. Neuro Oncol. 2007; 9: 536. Abstract MP-03 ³⁵⁾ (本文献は症例報告)	対象	膠芽腫
	被験者数	1 症例（小児）
	年齢・性別	15 歳・女
	試験方法	非対照、非盲検
	治療法	右視床領域膠芽腫に対し外科手術による腫瘍摘出後、本剤を留置した。留置枚数は不明。その後、放射線治療の後テモゾロミドを 12 ヶ月にわたり投与した。
	結果	
	治療経過	脊柱に転移したが、脊髄放射線療法で治療により腫瘍の大きさが減少。翌年 1 月より臨床試験の一環としてイリノテカンとセツキシマブ投与。4 月に再発し、異なる臨床試験にてオキサリプラチンとフルオロウラシルを投与。同年 6 月更なる進行を認め、ベバシズマブとイリノテカンを投与し、腫瘍安定。11 月テモゾロミドを追加投与。約 9 ヶ月の安定を認めた。
有害事象	記載なし。	
Orphanos et al. 2007 AANS/CNS Section	対象	膠芽腫
	被験者数	1 症例（小児）

資料名	項目	内容
on Pediatric Neurological Surgery Annual Meeting; November 26 - December 1, 2007 ³⁶⁾ (本文献は症例報告)	年齢・性別	11歳・女
	試験方法	非対照、非盲検
	治療法	2002年に右視床膠芽腫と診断され治療を受けた。治療内容としては、外科手術時には本剤が留置され、その後は、ガンマーナイフ、放射線手術及びテモゾロミド維持療法を受ける。
	結果	
治療経過	2005年脳脊髄液の滲出を認め、脊椎放射線治療を受け、イリノテカン+セツキシマブの臨床試験に登録。再発し、オキサリプラチン、5-FU、ロイコボリンを投与。脊椎の疾患は寛解したが、脳槽内に頭蓋内腫瘍。イリノテカン、ベバシズマブ、とテモゾロミドを投与し、腫瘍を抑制。2007年、腫瘍再発し、エルロチニブ、イソトレチノイン、サリドマイド及びセレコキシブを投与したが、2007年に死亡。	
有害事象	記載なし。	
Ollero-Ortiz A, et al. 8th Congress of The European Association of Neuro-oncology; September 12-14, 2008 ³⁷⁾ (本文献は症例報告)	対象	膠芽腫
	被験者数	1症例(小児)
	年齢・性別	6歳・男
	試験方法	非対照、非盲検
	治療法	6歳男子患者の後部側頭葉領域の膠芽腫に対し、外科手術による腫瘍摘出後に本剤8枚を留置、放射線治療(50 Gy)、経口テモゾロミド75 mg/m ² 6週間投与後、テモゾロミド50-200 mg/m ² /日を28日で1サイクルとしたDay 1-5に投与する維持療法で6サイクル投与を受ける。
	結果	
治療経過	18ヵ月後膠芽腫を再発。再肉眼的の全摘手術後、摘出域に本剤4枚を留置。24週間テモゾロミド投与。その間再発は認められなかった。その後の18ヵ月無治療でも、計5年間再発認めず。本剤、放射線療法及びテモゾロミド投与による多様な治療が本患者での無病期間を延長したと考えられた。	
有害事象	発現した報告はなかった。	
Márquez-Rivas J, et al. J Pediatr Hematol Oncol. 2010 Jul;32(5):e202-6 ³⁸⁾ (本文献は症例報告)	対象	膠芽腫
	被験者数	1症例(小児)
	年齢・性別	6歳・男
	試験方法	非対照、非盲検
	治療法	6歳男子患者の発症、18ヵ月後の再発時の後部側頭葉膠芽腫に対し、外科手術、放射線治療、本剤留置、経口テモゾロミドによる治療を施行した。
	結果	
治療経過	6年後に再発、局所神経学的症候認められず。多様な治療が小児における膠芽腫に非常に有効であることを認めた。	
有害事象	発現した報告はなかった。	
Mónica Rivero-Garvía et al. Childs Nerv Syst 28:747-750. 2012 ³⁹⁾ (本文献は症例報告)	対象	膠芽腫
	被験者数	1症例(乳児)
	年齢・性別	生後7ヵ月・女
	試験方法	非対照、非盲検
	治療法	生後7ヵ月乳児患者の右大脳半球膠芽腫に対し、外科手術による全腫瘍摘出後、本剤24枚留置。術後35日目からフレンチプロトコール(BBSFOP化学療法プロトコール)に従い、 -Day 1にカルボプラチン2,015 mg/kg点滴投与、Day 1-7にプロカルバジン4 mg/kg/日を経口投与、 -Day 22, 23にエトポシド5 mg/kg/日点滴投与及びシスプラスチン1 mg/kg/日をマンニトールと生理食塩水と点滴投与、 -Day 43にビンクリスチン0.05 mg/m ² /日静脈注射投与、シクロフォスファミド50mg/kg/日を水分、メスナと点滴投与、 以上の化学療法を3週間間隔で7サイクル実施した。
	有害事象	発現した報告はなかった。

資料名	項目	内容
		結果
	治療経過	脳 MRI 検査にて 3、6、12 及び 24 ヶ月で再発が無い事を確認。手術の後遺症として右側不全麻痺を認めたが、本剤による局所・全身性の有害事象はなかった。
	有害事象	発現した報告はなかった。

これら公表文献により、生後 7 ヶ月の乳児から 15 歳の小児での使用経験が 8 例あることが判明し、有効であるとの記載や有害事象の発現が認められなかったなどの記載があるものの、小児に対する有効性及び安全性について、評価できるほどの症例情報は得られなかった。

以上のことより、添付文書の使用上の注意においては、小児等への投与の項において、「小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕」を設定し、注意喚起を行っている。

2.5.7 引用文献

- a) 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)
- b) 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)
- c) National Institute for Health and Clinical Excellence. ホームページ:
(<http://www.nice.org.uk/TA121>) Issued: June 2007
- d) Hart MG, Grant R, Garside R, et al. Chemotherapeutic wafers for High Grade Glioma. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD007294. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2011;3:CD007294.
- e) Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. N Engl J Med. 2008 Jul 31;359(5):492-507.
- f) Harrison's Principles of Internal Medicine (16th Edition) Chapter358, p2452
- g) Ceecil Medicine 23rd edition (2008) Chapter 199, Primary intra-axial tumors p1442-3.
- i) 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. Neuro-Oncology 8:391-500,2006
- ii) 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. J Neurooncol. 2008 Jul;88(3):353-7.
- iii) Matthew J. McGirt, Khoi D. Than, Jon D. Weingart, et al. Gliade(BCNU) Wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. J Neurosurg110;583-588,2009
- iv) 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. Cancer. 2009 Aug 1;115(15):3501-11.
- v) Bock HC, Puchner MJ, Lohmann F, et al. First-line treatment of malignant glioma with carmustine implants followed by concomitant radiochemotherapy: a multicenter experience. Neurosurg Rev 2010;33:441-9
- vi) Menei P, Metellus P, Parot-Schinkel E, et al. Biodegradable carmustine wafers (Gliadel) alone or in combination with chemoradiotherapy: the French experience. Neuro-oncology Club of the French Society of Neurosurgery. Ann Surg Oncol. 2010 Jul;17(7):1740-6.
- 1) 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)
- 2) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000) 12th Edition. Neurologia Medical-Chirurgia 2009; Vol. 49, Supplement 3
- 3) 脳腫瘍全国統計委員会・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
- 4) 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) Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980 Sep; 30(9): 907-11.
- 6) (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>)
- 7) T.Hoshino. CELL KINETICS OF GLIAL TUMORS. *Rev.Neurol. (Paris)* 148: 396-401, 1992
- 8) 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. *J Clin Oncol* 26: 271-278, 2008
- 9) Chabner B. A. et al.: Goodman&Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 11th ed. 2006; p1324
- 10) William B. Pratt, Raymond W. Ruddon, et al. The Anticancer Drugs (2nd Edition) New York oxford University Press 1994
- 11) 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.
- 12) Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet.* 2002 Mar 23;359(9311):1011-8.
- 13) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352 (10): 987-96.
- 14) 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. *J Neurosurg* 49:333-343, 1978
- 15) 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. *Cancer Res.* 1984 Jul;44(7):3120-4.
- 16) 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
- 17) Bleehen NM, Freedman LS, Stenning SP, et al. A randomized study of CCNU with and without benzimidazole in the treatment of recurrent grades 3 and 4 astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1077-81
- 18) Brada M, Hoang-Xuang K, Rampling R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2001; 12: 259-66
- 19) 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. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):740-5.
- 20) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20;25(30):4722-9.
- 21) 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. *J Neurosurg* 1989; 71: 1-9.
- 22) Kornblith PL, Walker M. Chemotherapy for malignant gliomas. *J Neurosurg* 1988; 68: 1-17.
- 23) 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. *Cancer Treat Reports* 1983; 67:121-32.
- 24) 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. *Cancer* 1983; 52:997-1007.
- 25) 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. *Int J Radiation Onco BioI Phys* 1989; 16: 1389-96.
- 26) Ceceil Medicine 23rd edition (2008) Chapter 199, Primary intra-axial tumors p1442-3.
- 27) 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
- 28) 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 (松谷雅夫、田村晃編) 2009. 株式会社メジカルビュー社
- 29) Engelhard HH. Tumor bed cyst formation after BCNU wafer implantation: report of two cases. *Surg Neurol.* 2000 Mar; 53(3):220-4.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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
- 33) 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.
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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