

再審査報告書

令和 5 年 9 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg ^{※1}
有 効 成 分 名	カルムスチン
申 請 者 名	エーザイ株式会社 ^{※1}
承 認 の 効 能 ・ 効 果	悪性神経膠腫
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には、腫瘍切除腔の大きさや形状に応じて、本剤 8 枚（カルムスチンとして 61.6 mg）又は適宜減じた枚数を脳腫瘍切除術時の切除面を被覆するように留置する。
承 認 年 月 日	平成 24 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件	なし ^{※2}
備 考	^{※1} 平成 25 年 12 月 2 日付けでノーベルファーマ株式会社からエーザイ株式会社に承継された。 ^{※2} 承認時に付された承認条件「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断されている（平成 27 年 8 月 31 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ギリアデル脳内留置用剤 7.7 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査（安全性及び有効性に関する全例調査）	
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性の把握
重点調査項目	痙攣、治癒不良、感染症、脳浮腫、水頭症
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	本剤が使用された全症例
実施期間	平成 25 年 1 月から平成 27 年 3 月
目標症例数	250 例
観察期間	本剤留置後 3 カ月（追跡調査は本剤留置後 1 年）
実施施設数	229 施設
収集症例数	561 例
安全性解析対象症例数	558 例
有効性解析対象症例数	536 例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（悪性神経膠腫患者の生命予後に関する調査）	
目的	本剤の使用成績調査（全例調査）の調査票収集対象症例を継続して観察する調査であり、1) 悪性神経膠腫患者の生命予後の把握、2) 悪性神経膠腫患者の生命予後に影響を与える要因を検討する。
調査方法	使用成績調査（全例調査）の継続調査
対象患者	本剤の使用成績調査（全例調査）の調査票収集対象となった全ての症例を対象とする。ただし、本調査に協力を得られなかった医療機関の症例は除く。
実施期間	平成 26 年 4 月から平成 29 年 3 月
目標症例数	最大 560 例
観察期間	使用成績調査における本剤の初回留置から 3 年間
実施施設数	203 施設
収集症例数	507 例
安全性解析対象症例数	該当せず
有効性解析対象症例数	506 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査（安全性及び有効性に関する全例調査）

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 35.7% (199/558 例)、副作用発現件数は 365 件であり、主な副作用（MedDRA 基本語別で 5 例以上）の発現状況は表 3 のとおりであった。承認時までの国内第 I/II 相試験における副作用発現割合 54.2% (13/24 例) を上回ることではなく、また、副作用の種類及び個々の副作用の発現割合に著しい違いはなかったことから、新たな対応は不要と考えた。

安全性解析対象症例において、本剤留置後の撮像で本剤の遺残物を認めた症例は 86.6% (483/558 例、撮像情報のない 1 例は不明例として分母に含めた) であり、本剤の遺残物を確認できた症例のうち、観察期間中に遺残物が消失した又は除去された症例割合は 70.2% (339/483 例) であった。なお、本剤の遺残物を除去した症例は 25 例であり、遺残物除去の主たる理由（分類別）は、脳浮腫（6 例）、出血、感染症、再発（各 4 例）、その他（7 例）であった。このうち、本剤の副作用が遺残物を除去する要因となっている症例は 14 例と考えられた。14 例の内訳は、脳浮腫 5 例、感染症 4 例、その他 5 例（麻痺等を改善するため、摘出腔増大による片麻痺、硬膜閉鎖不全に伴う髄液漏、摘出腔拡大による麻痺増悪、意識障害）であった。

表 3 使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）	
感染症および寄生虫症	19	(3.4)
髄膜炎	6	(1.1)
創傷感染	5	(0.9)
神経系障害	166	(29.7)
失語症	8	(1.4)
脳脊髄液漏	9	(1.6)
痙攣	43	(7.7)
てんかん	11	(2.0)
頭痛	5	(0.9)
片麻痺	17	(3.0)
水頭症	7	(1.3)
気脳体	7	(1.3)
脳浮腫	124	(22.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	36	(6.5)
治癒不良	14	(2.5)
発熱	21	(3.8)

MedDRA/J version 17.1

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況は表 4 のとおりであった。重点調査項目である副作用のうち、脳浮腫 25.0% (6/24 例) 以外の副作用は、国内第 I/II 相試験では、認められておらず、それらの発現割合は本調査において高かった。しかしながら、海外二重盲検比較試験の併合データ¹⁾の本剤群では、痙攣 12.6% (31/246 例)、治癒不良 7.7% (19/246 例)、感染症 13.0% (32/246 例)、

¹⁾ 8802 試験、CL-0190 試験、T-301 試験の併合データ

水頭症 0.8% (2/246 例) の発現が認められており、承認時までの海外の臨床試験を含めた結果と比較し、今回の調査において発現割合が大きく上昇することはなく、特段の問題はないと考えた。また、表 4 の 5 項目については、いずれも本剤の「使用上の注意」の重大な副作用の項に記載し注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と判断した。

表 4 重点調査項目とした副作用の発現状況

重点調査項目	重篤		非重篤	
	発現症例数 (発現割合%)		発現症例数 (発現割合%)	
痙攣※ ¹	53	(9.5)	2	(0.4)
治癒不良※ ²	21	(3.8)	8	(1.4)
感染症※ ³	18	(3.2)	1	(0.2)
脳浮腫※ ⁴	124	(22.2)	0	(0)
水頭症※ ⁵	7	(1.3)	0	(0)

MedDRA/J version 17.1

各リスクの定義において、MedDRAを省略し、基本語をPTと略す。

※¹ : PT 痙攣、てんかん、てんかん重積状態のいずれかに該当する事象

※² : PT 脳脊髄液漏、髄液貯留、治癒不良、創離開、創部分泌、創合併症、術後創合併症のいずれかに該当する事象

※³ : PT 膿瘍、脳膿瘍、中枢神経系脳室炎、髄膜炎、細菌性髄膜炎、創傷感染、セラチア感染、硬膜外膿瘍、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎のいずれかに該当する事象

※⁴ : PT 脳浮腫に該当する事象

※⁵ : PT 水頭症に該当する事象

なお、本剤と抗悪性腫瘍剤との併用²⁾の有無別の副作用発現割合は、併用なし 39.4% (38/97 例)、併用あり 34.9% (161/460 例)、本剤とテモゾロミドとの併用³⁾の有無別の副作用発現割合は、併用なし 37.2% (45/121 例)、併用あり 35.3% (154/436 例)、本剤と放射線療法との併用⁴⁾の有無別の副作用発現割合は、併用なし 36.7% (81/221 例)、併用あり 35.1% (118/336 例) であり、併用の有無別ではいずれも大きな差はなかった。

4.2. 特定使用成績調査（悪性神経膠腫患者の生命予後に関する調査）

本調査は、生命予後に関する調査であり、安全性は検討していない。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 465 例 678 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 25 例 34 件、未知の非重篤な副作用は 13 例 14 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 3 件以上の副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも、原疾患、併用薬等の本剤以外の複数の要因が考えられる、又は情報不足により評価が困難等であり、また、本剤との関連性が明確な症例報告の集積は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」へは追記せず、今後も情報収集に努めることとした。

²⁾ 本剤留置から 3 カ月間の間に抗悪性腫瘍剤を投与している症例を「抗悪性腫瘍剤併用」と定義した。

³⁾ 本剤留置前からテモゾロミドを投与している症例を「テモゾロミド併用」と定義した。

⁴⁾ 本剤留置から 3 カ月間の間に放射線療法を行った症例を「放射線療法併用」と定義した。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	37	48	25	34	13	14
神経系障害	19	19	13	13	6	6
硬膜下ヒグローム	3	3	2	2	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	3	3	1	1
適用部位反応	3	3	2	2	1	1

MedDRA/J version 25.0

※同一症例において MedDRA 基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて集計した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査（安全性及び有効性に関する全例調査）

有効性解析対象症例 536 例（テモゾロミド併用割合：88.3%）における本剤留置後 1 年の観察期間中に死亡した症例は 129 例であり、カプランマイヤー法による本剤留置後 1 年の生存率の推定値は 72.1%（95%信頼区間 [67.7, 76.0]、以下同様）であり、初発悪性神経膠腫の部分集団 334 例におけるカプランマイヤー法による本剤留置後 6 カ月及び 12 カ月の生存率は 92.3%及び 79.1%であった。承認時までの国内第 I/II 相試験（テモゾロミド併用）の初発悪性神経膠腫 16 例におけるカプランマイヤー法による本剤留置後 6 カ月及び 12 カ月の生存率はいずれも 100%であり、初発悪性神経膠腫を対象とした外国臨床試験の 6 カ月生存率は 82%（9003 試験）、12 カ月生存率は 36～63%の範囲（T-301 試験、CL-190 試験、9003 試験、いずれもテモゾロミド非併用）であった。患者背景、テモゾロミド併用割合等が異なるため、直接比較は困難なものの、本調査における有効性に特段の問題はないと判断した。

5.2. 特定使用成績調査（悪性神経膠腫患者の生命予後に関する調査）

有効性解析対象症例 506 例における本剤留置後の生存期間中央値は 547 日 [498, 636]、カプランマイヤー法による本剤留置後 2 年及び 3 年の生存率はそれぞれ 39.8% [38.7, 50.6] 及び 31.5% [27.0, 36.1] であり、初発悪性神経膠腫の部分集団 317 例におけるカプランマイヤー法による本剤留置後 2 年及び 3 年の生存率は 44.8% [35.1, 44.4] 及び 35.8% [29.9, 41.7] であった。承認時までの初発悪性神経膠腫を対象とした外国臨床試験の 2 年生存率は 14～31%（9003 試験、CL-190 試験）であり、本調査の結果はこれを下回ることなく、本調査における有効性に特段の問題はないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上