

レビュー

(ギリアデル)

吉田光一

ギリアデルとは

- 米国 Nova Pharmaceuticals Inc. が開発した脳内留置用の徐放性製剤
- BCNU (カルムスチン)
ニトロソウレア系アルキル化剤で、細胞内 DNA をアルキル化し核酸合成を阻害することで、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導する抗腫瘍薬

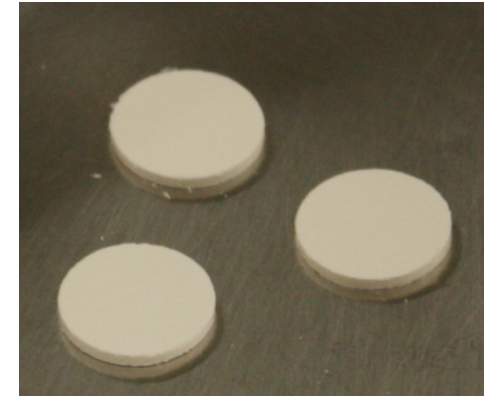
脂溶性で血液脳関門の通過性が良いことから、欧米で脳腫瘍に対して広く用いられていた
- 留置剤 1 枚に BCNU を 7.7mg 含む (8 枚で 61.6mg)

ギリアデルの基材について

徐放性基材

ポリフェプロサン20

マサチューセッツ工科大学で開発



疎水性の1,3-ビス（4-カルボキシフェノキシ）プロパン
と 親水性のセバシン酸の共重合体

水分の多い環境に留置すると徐々に加水分解されると
ともに、有効成分である BCNU を徐々に放出する

ギリアデルの歴史

1987年	米国で第 I/II 相試験
1989年	第 III 相試験 (再発例)
1996年	米国で再発悪性神経膠腫に対して承認
1997年	第 III 相試験 (初発例)
2003年	米国で初発悪性神経膠腫に対して承認
2009年	日本国内での第 I/II 相試験
2012年9月	日本国内で承認

国内 I/II 相試験

目的 : 米国の用法・容量での安全性の検討

対象 : 悪性神経膠腫 16例の初発例 と 8例の再発例

方法 : 初発例→留置14日以降に TMZ + radiation
再発例→ 主治医判断による治療

留置後 6,12ヶ月 の生存率、安全性を検討

初発悪性神経膠腫患者 (n=16)

切除術

ギリアデル±テモゾロミド、放射線療法※

再発膠芽腫患者 (n=8)

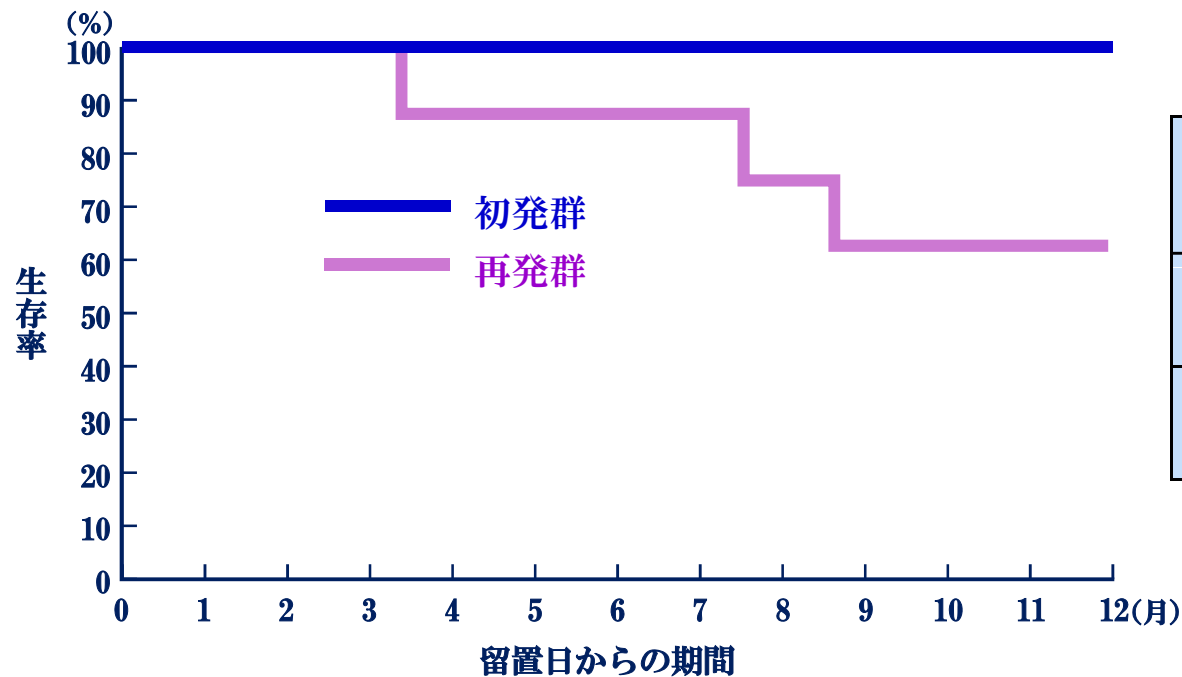
切除術

ギリアデル±主治医判断治療※

※留置後14日以降、主治医判断により施行

国内 I/II 相試験

全生存期間



	生存率 (95%CI)	
	6ヵ月	12ヵ月
初発群 (n=16)	100% (1.000-1.000)	100% (1.000-1.000)
再発群 (n=8)	87.5% (0.387-0.981)	62.5% (0.229-0.861)

国内 I/II 相試験

安全性： 13例 (54.2%) に副作用 Grade 3・4 は 5例 (20.8%)

	全 Grade	Grade 3・4
悪心	2 (8.3)	0
嘔吐	2 (8.3)	0
発熱	3 (12.5)	0
頭痛	2 (8.3)	0
脳浮腫	6 (25.0)	2 (8.3)
片麻痺 (不全片麻痺を含む)	3 (12.5)	2 (8.3)
食欲減退	2 (8.3)	0
ALT増加	2 (8.3)	1 (4.2)
リンパ球数減少	3 (12.5)	0

MedDRA/J Version 14.0

Grade 1：軽度、Grade 2：中等度、Grade 3：重度、Grade 4：生命を脅かす又は活動不能に至る

ギリアデルの有効性について

海外での第III相試験

初発例 (1997年)
(*Westphal et al. 2003,2006*)

初発悪性神経膠腫 240 例
ギリアデル 120例
Placebo 120例

切除腔にギリアデル留置後、
局所放射線治療(55-60Gy)

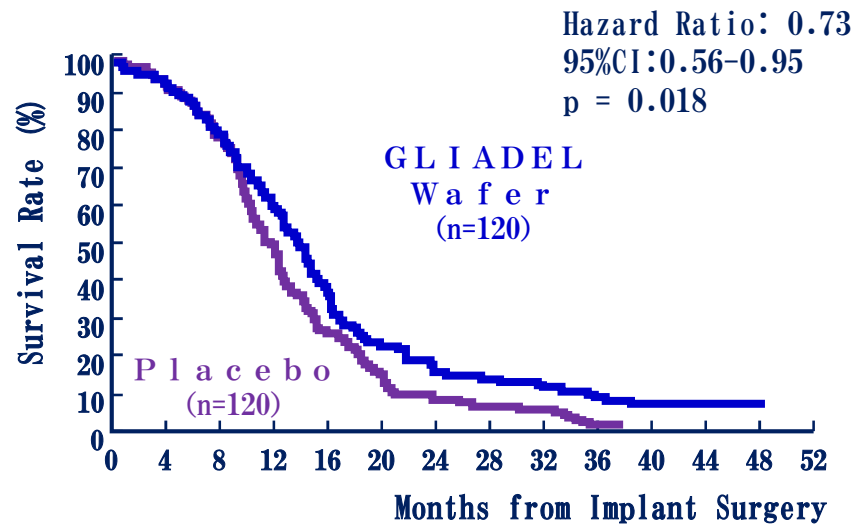
再発例 (1989年)
(*Brem H et al. 1995*)

再発悪性神経膠腫 222 例
切除腔にギリアデル留置後、
化学療法を施行

ギリアデルの有効性について

海外での第III相試験

初発例 (全glioma)

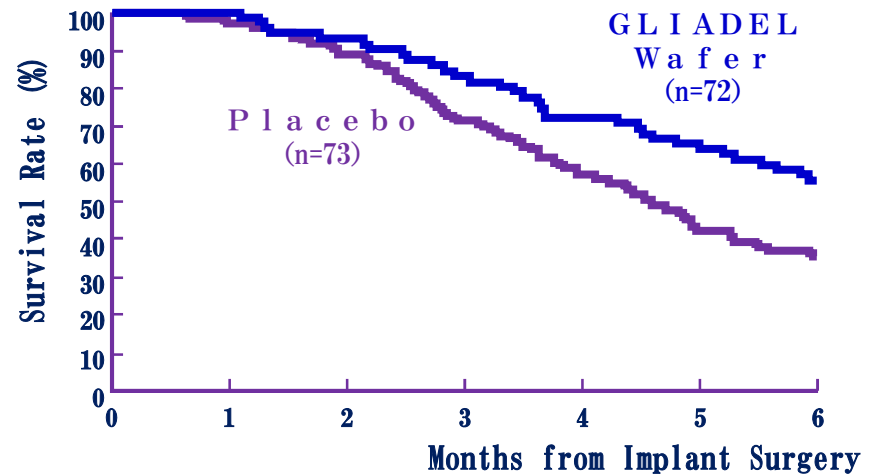


Medial Survival (months)

Gliadel : 13.8

Placebo : 11.6

再発例 (GBM)



6-month Survival (months)

Gliadel : 55.6%

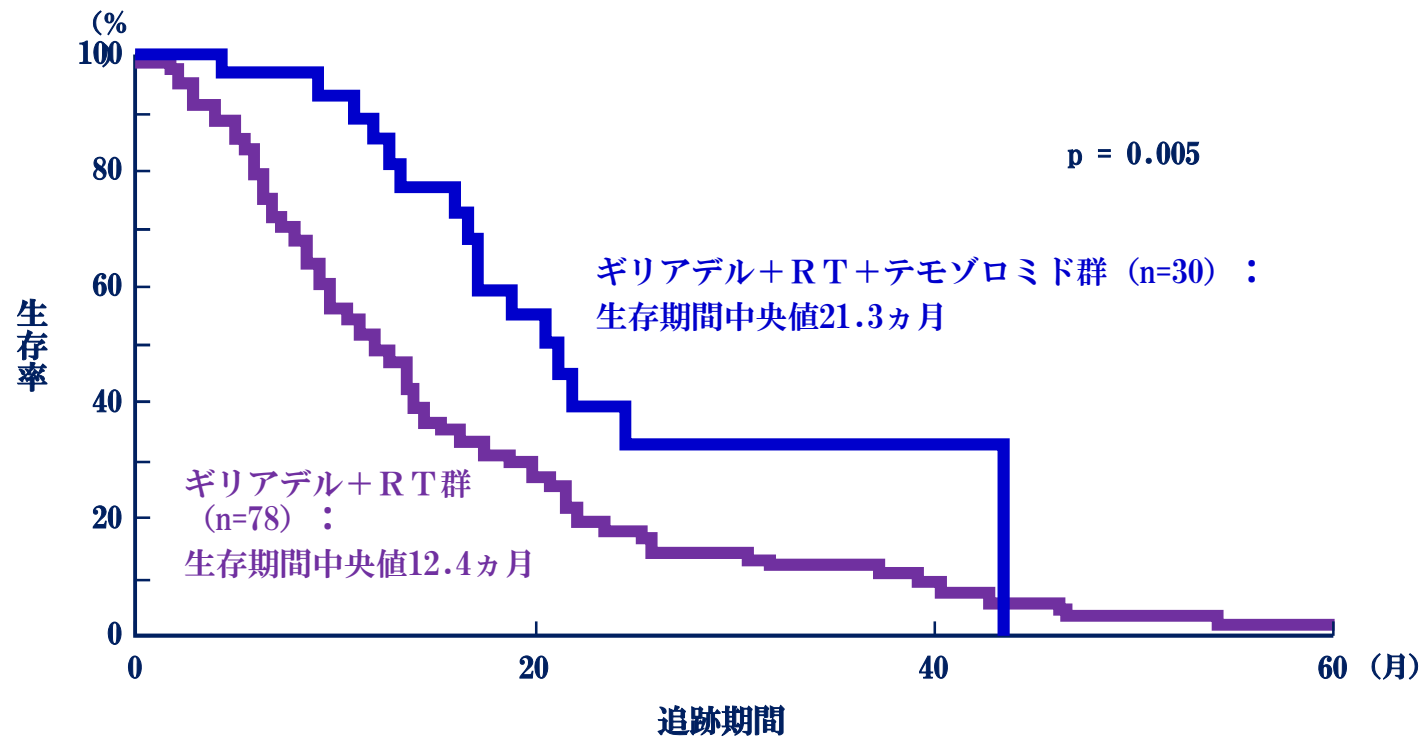
Placebo : 35.6%

(P=0.013 Log-rank)

TMZ との併用について

対象 : 初発膠芽腫患者 108例

方法 : Radiation + ギリアデル ± TMZ

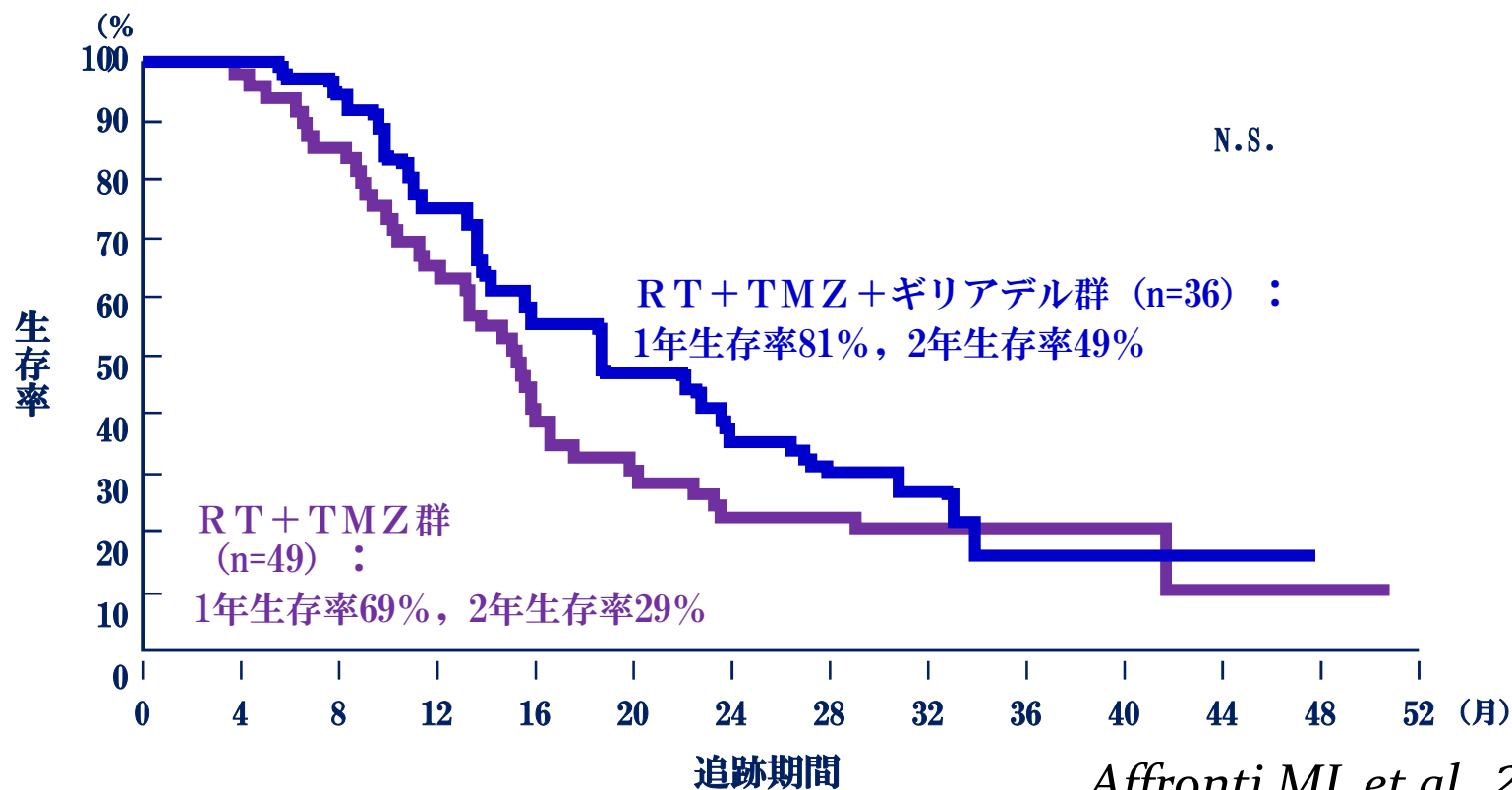


Matthew J et al. 2009

TMZ との併用について

対象 : 初発膠芽腫患者 85例

方法 : Stupp の regimen ± ギリアデル

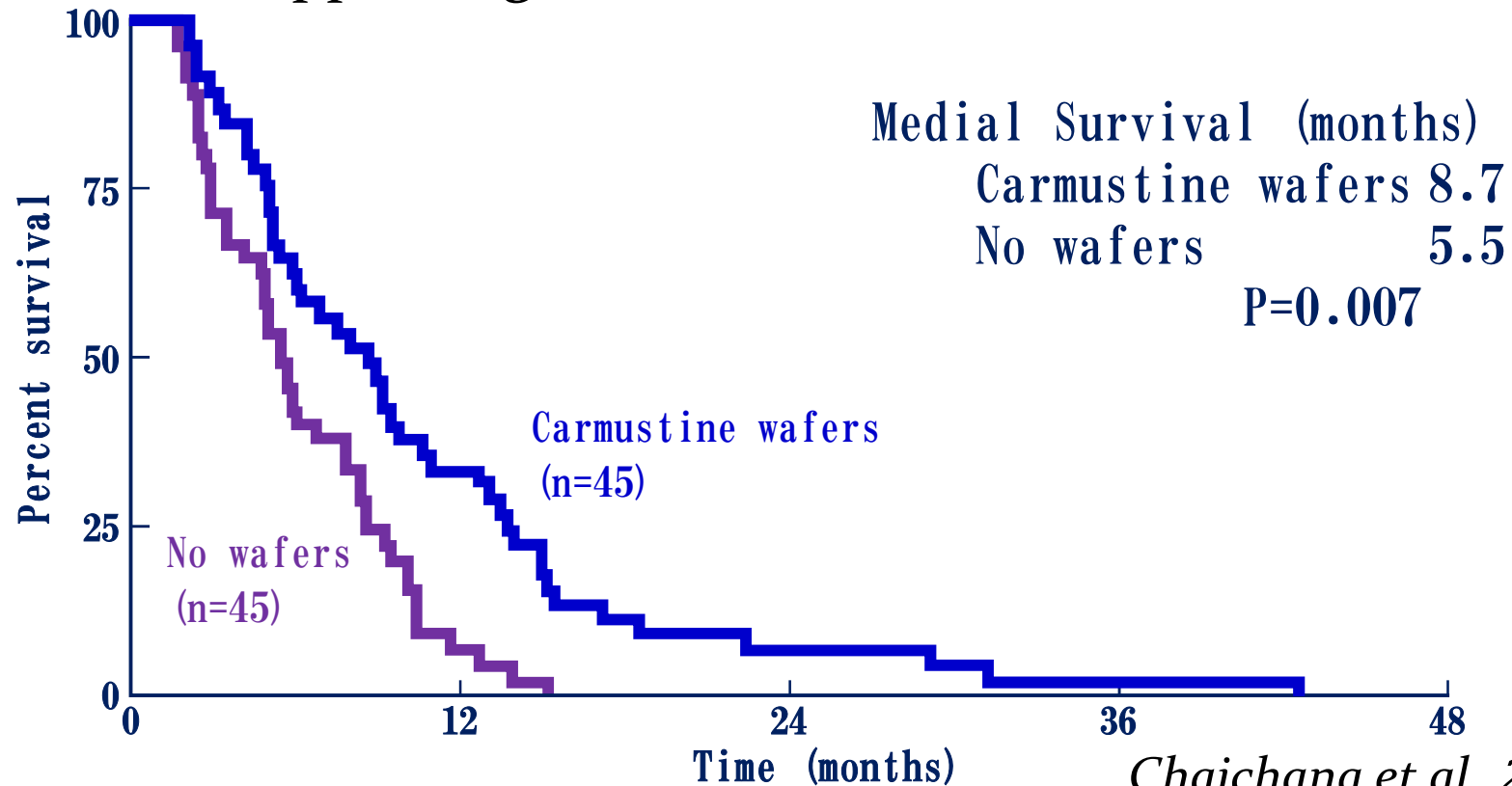


Affronti ML et al. 2009

TMZ との併用について

対象 : 65歳以上の初発膠芽腫患者 90例

方法 : Stupp の regimen ± ギリアデル

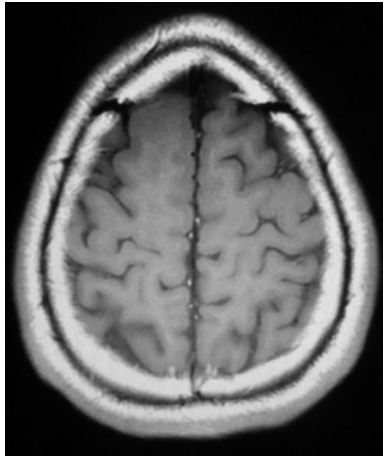


Chaichana et al. 2011

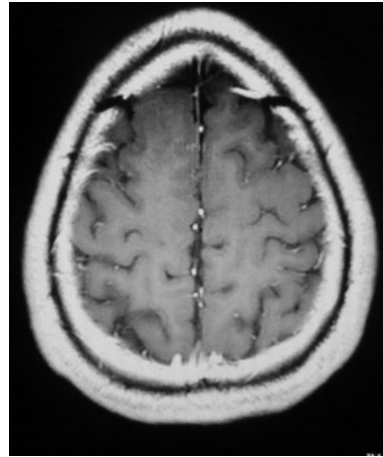
白験例

症 例	20代前半男性
主 訴	：左上肢のけいれん
既往歴	：特記すべきことなし
現病歴	：2011年11月ごろよりときどき左上肢の違和感を自覚。食事中左上肢のけいれんを自覚後、全身性けいれんを認めためて救急搬送された。
現 症	：明らかな神経脱落所見を認めない

白驗例



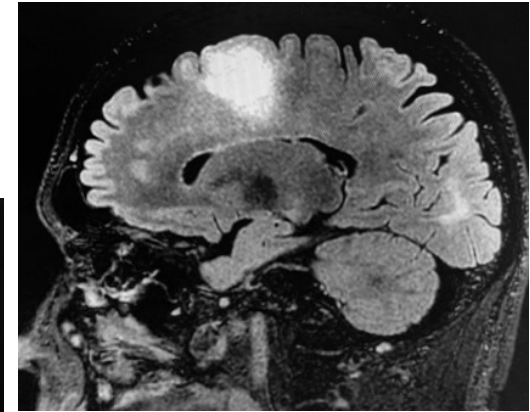
T1WI



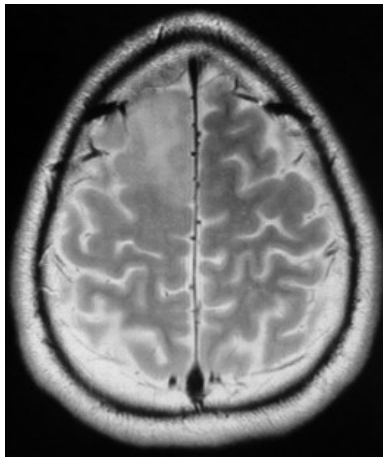
T1WI-Gd



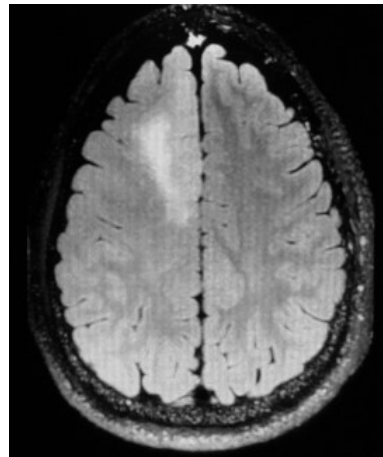
Tractgraphy



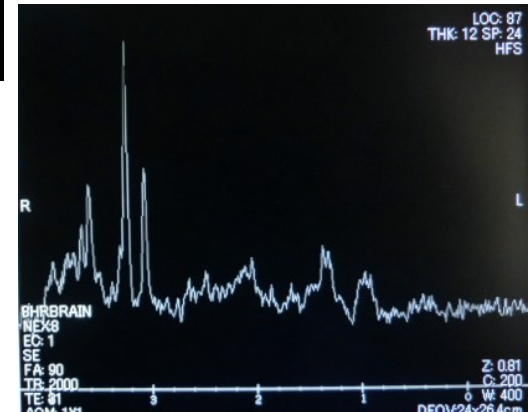
FLAIR



T2WI

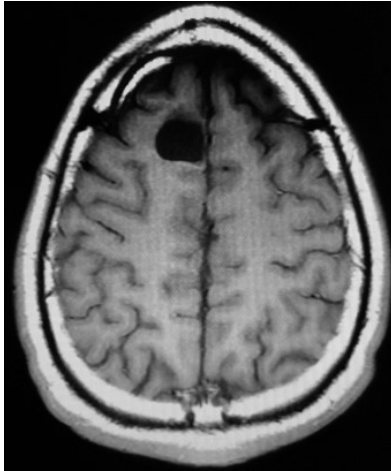


FLAIR

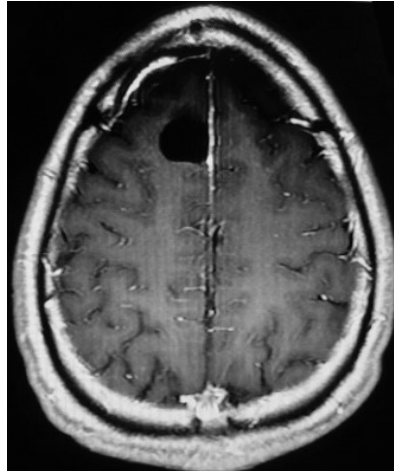


MRS

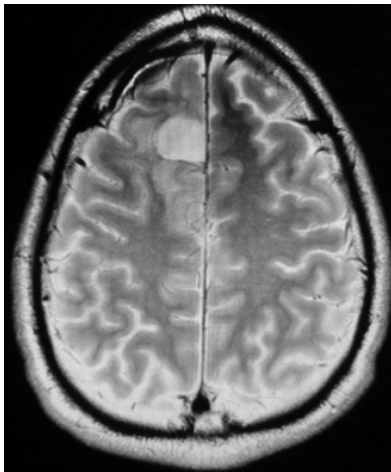
自験例



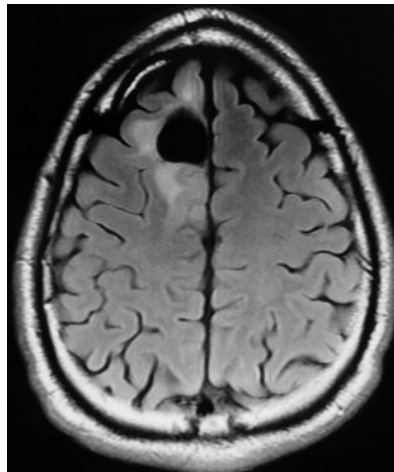
T1WI



T1WI-Gd



T2WI



FLAIR

GTR 後

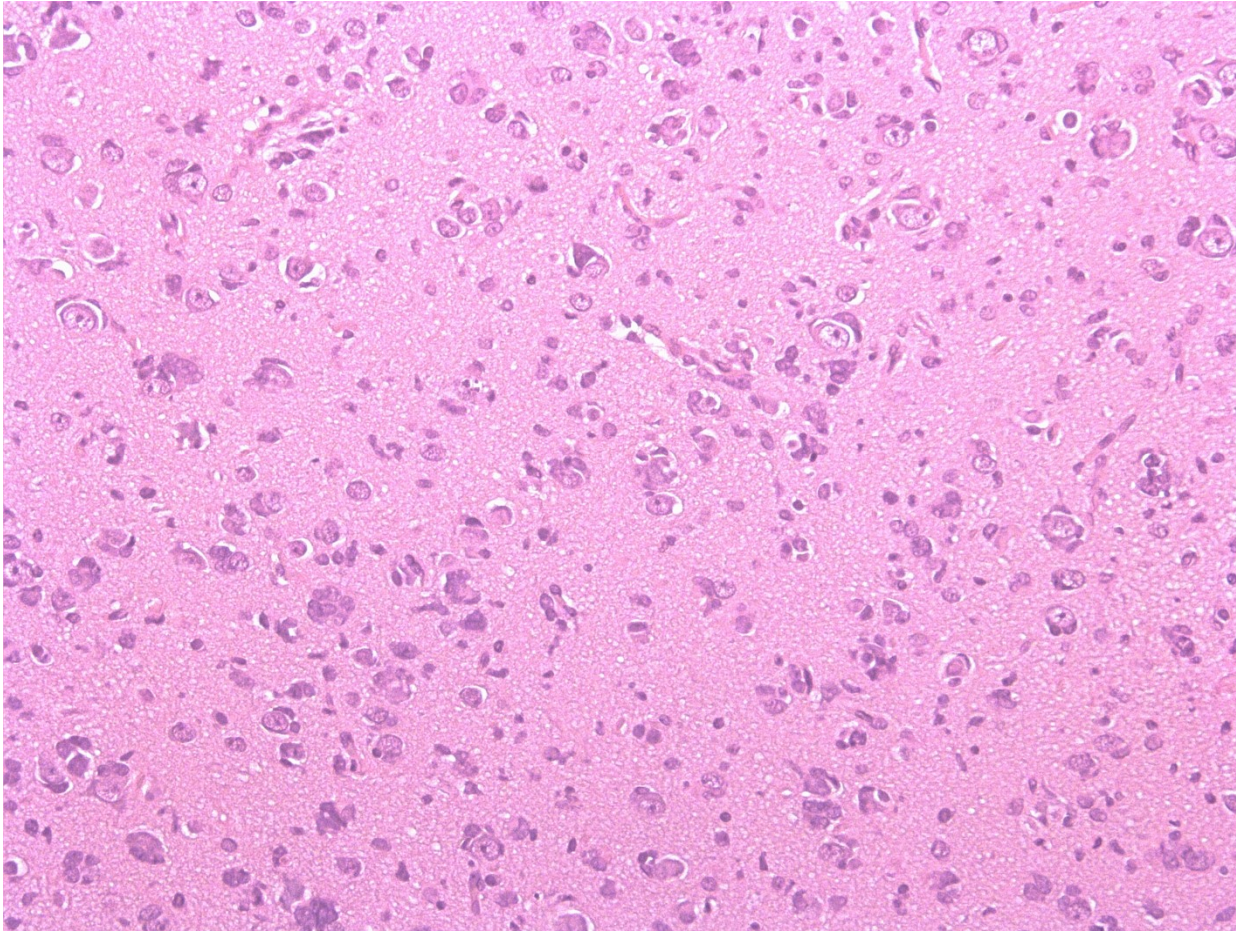
IMRT 60Gy

TMZ 75mg/m²

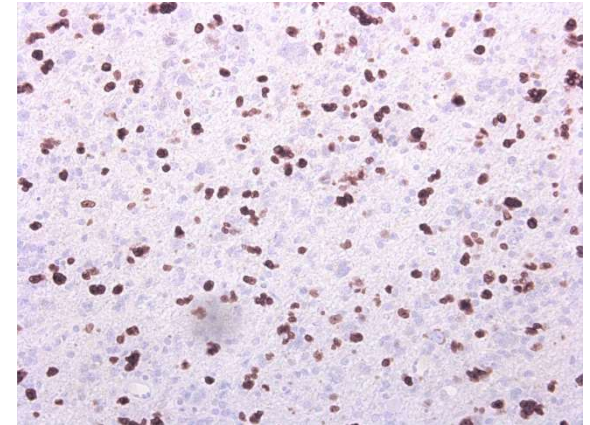
Metronomic therapy

TMZ 200mg/m²

白驗例

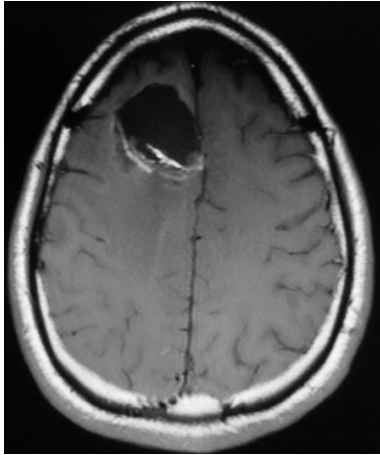


HE X200

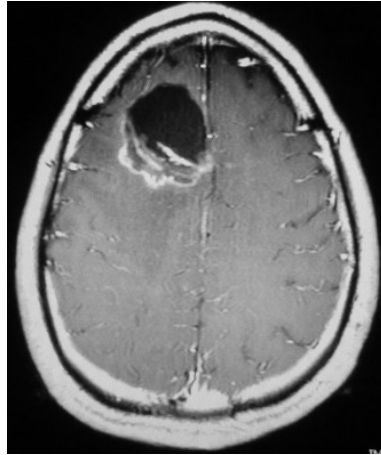


Ki67 21%

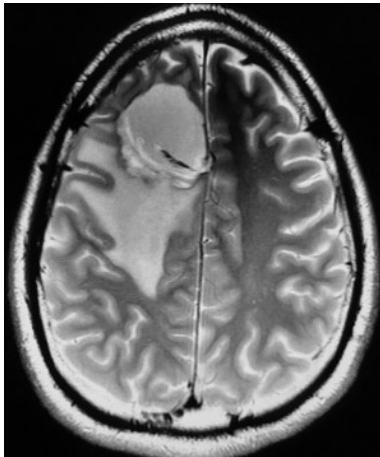
自験例



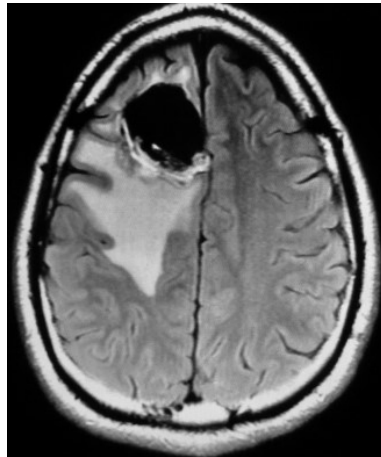
T1WI



T1WI-Gd



T2WI

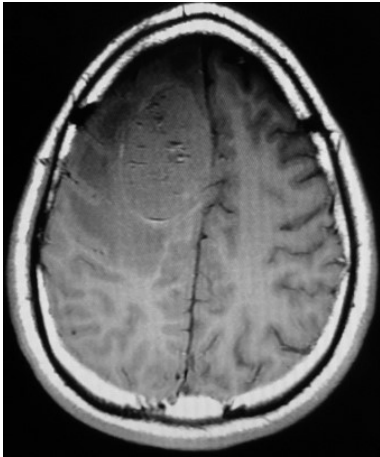


FLAIR

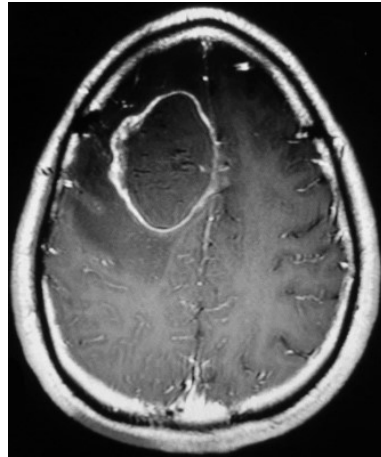
麻痺は改善

TMZ 200mg/m²
の維持療法を
継続

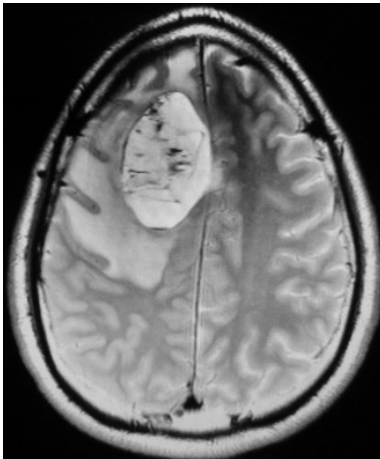
白験例



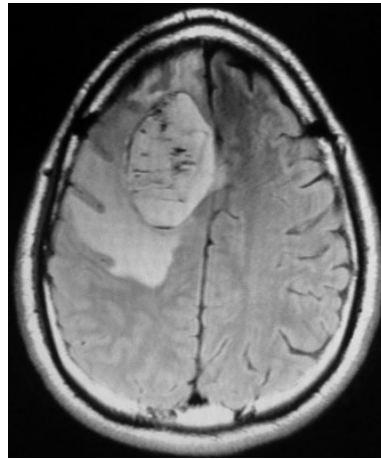
T1WI



T1WI-Gd



T2WI

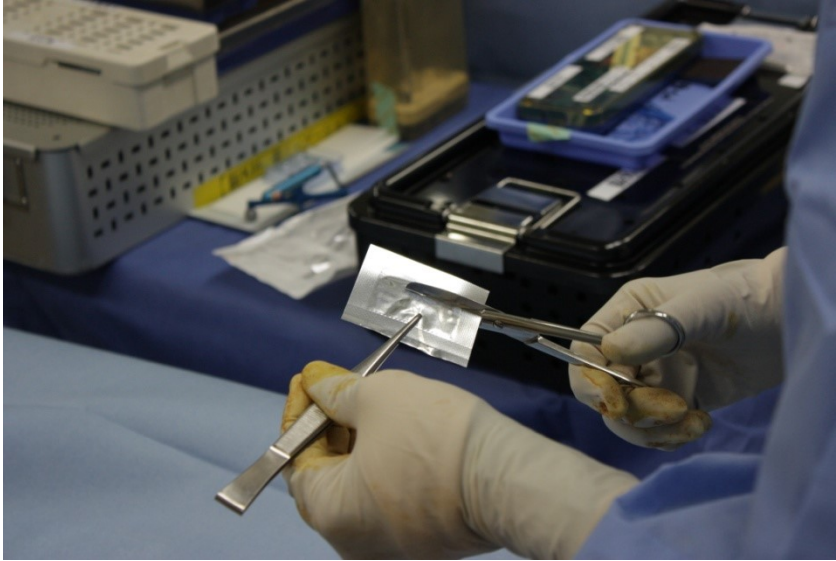


FLAIR

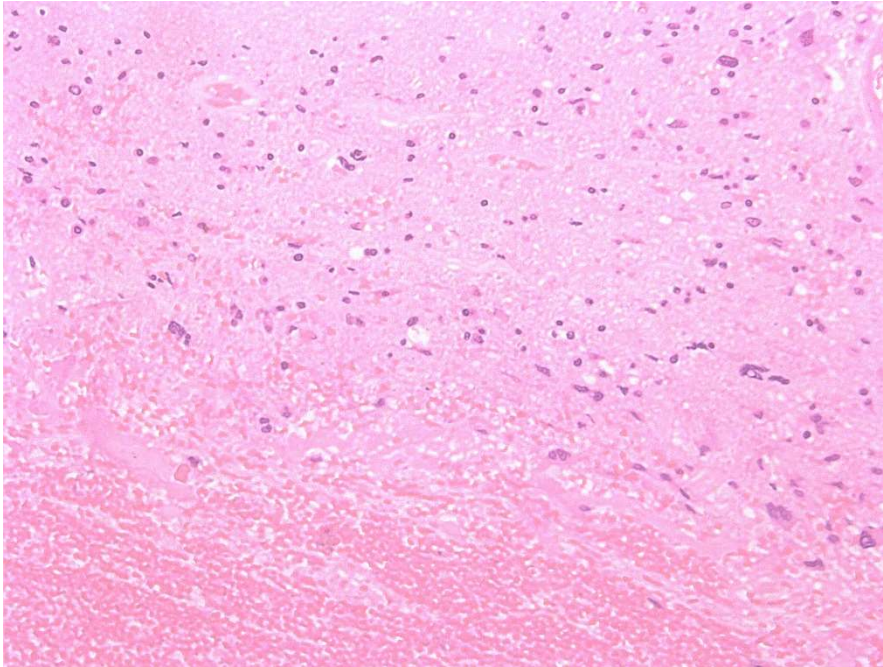
初回手術より
15ヶ月後

左上肢の脱力が
出現後急速に
増悪

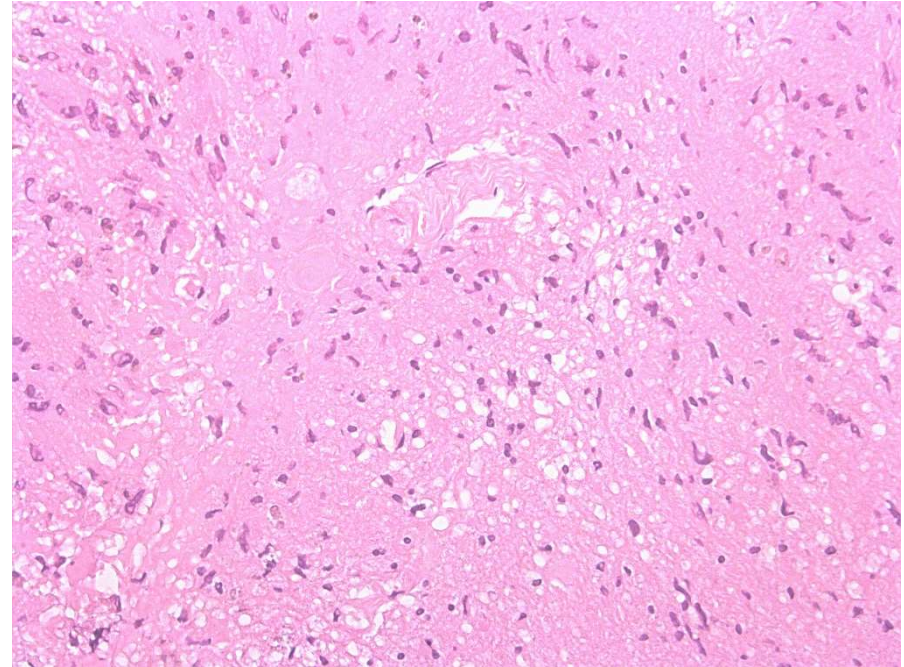
自験例



白験例

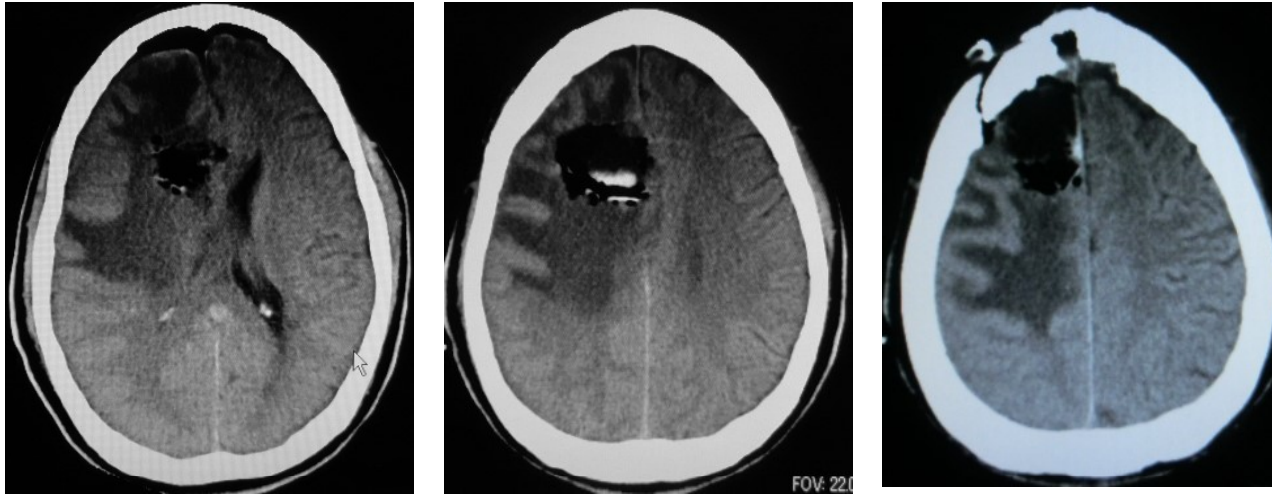


Frozen HE X200

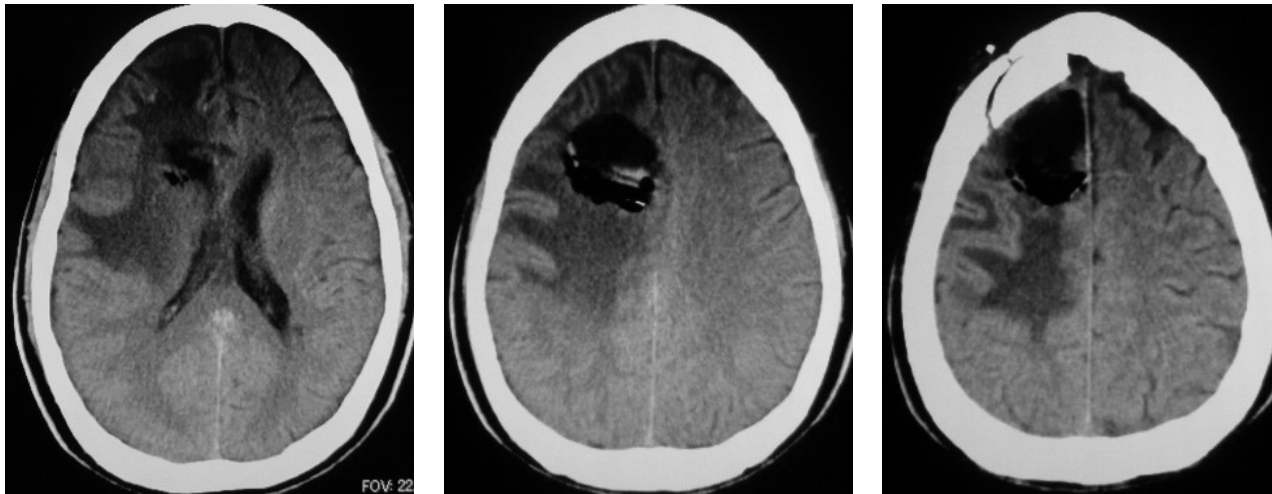


Permanent HE X200

白験例

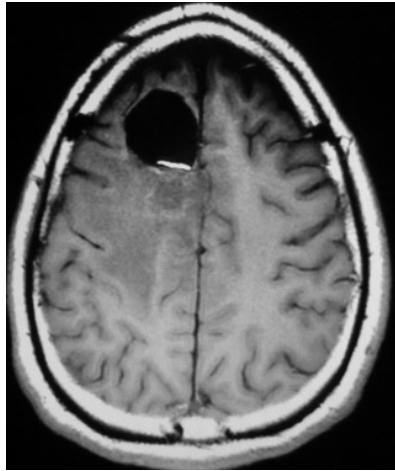


上段 : 術翌日
下段 : 1週間後

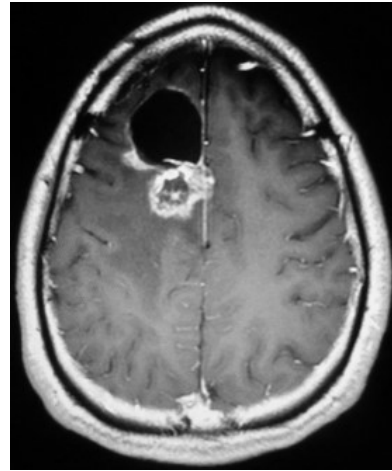


浮腫は改善
摘出腔に air あり

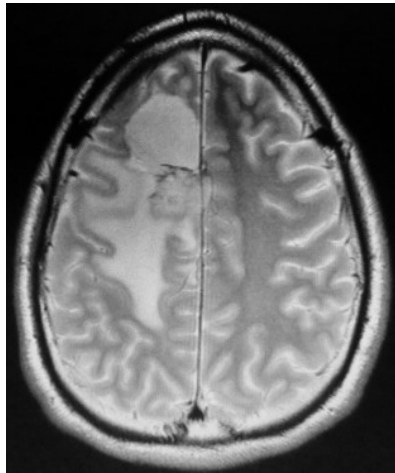
白験例



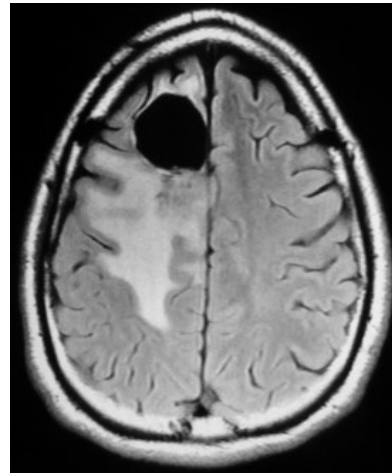
T1WI



T1WI-Gd



T2WI



FLAIR

ギリアデル
留置より
9ヶ月後

左上肢の脱力
など認めず
観察中

薬物動態

平均7.3±1.2枚を脳内留置した時の血中 BCNU 濃度

患者番号	留置枚数 (枚)	体重あたりの カルムスチン 投与量 (mg/kg)	全血中カルムスチン濃度 (ng/mL)			
			留置1時間前	3~6時間後	24時間後	72または 168時間後
1	8	1.40	定量下限未満	19.40	3.63	定量下限未満
2	8	0.84	定量下限未満	6.49	2.30	定量下限未満
3	7	0.91	定量下限未満	8.96	2.16	定量下限未満
4	8	0.80	定量下限未満	6.72	定量下限未満	定量下限未満
5	8	1.04	定量下限未満	10.60	定量下限未満	—
6	5	0.90	定量下限未満	8.98	定量下限未満	定量下限未満
平均値±SD	7.3±1.2	0.98±0.22	ピーク値： 10.19±4.77			

定量下限：2.00ng/mL、—：データなし

薬物動態

BCNU の浸透範囲

(*Fung LK et al. 1998*)

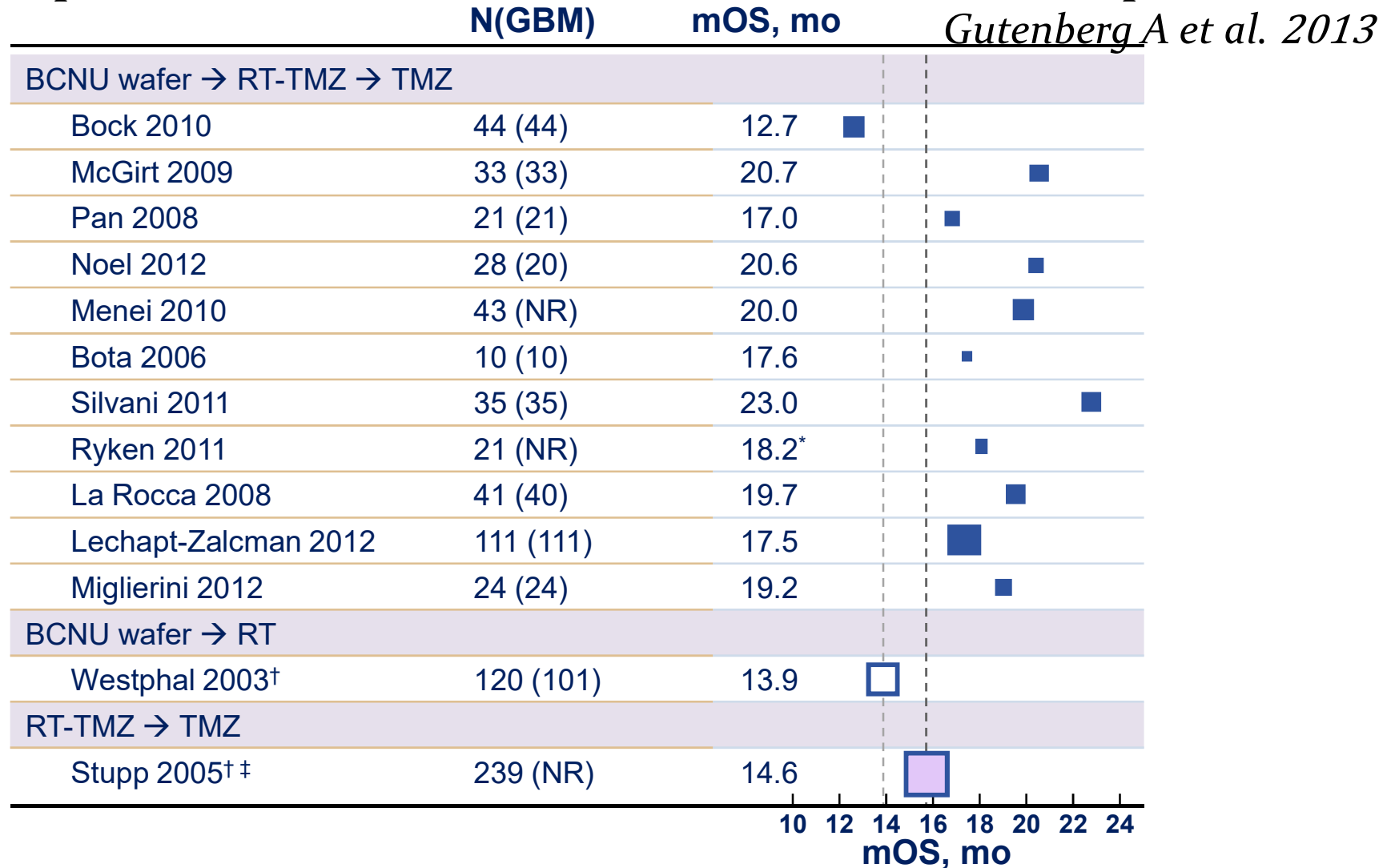
サル脳内に放射性同位体でラベルしたものを留置

留置後の日数	浸透範囲(mm)*
1	6.1±2.9
5	3.6±1.3
14	2.9±0.69
30	1.8±0.97

*平均値±SD (標準偏差)

ギリアデルを併用するメリット

A comprehensive review of the rationale and clinical experience



ギリアデルの副作用

脳浮腫	：	国内臨床試験	25 % (6/24)
		海外臨床試験	3.8 % (26/676)
頭蓋内圧亢進・脳ヘルニア)			
gas の発生による摘出腔拡大			
水頭症	：	頻度不明	
けいれん			
感染症	：	3.6%(24/676)	
創傷治癒遅延	：	3.0%(20/676)	
熱発			
リンパ球減少			
悪心・嘔吐・食欲減退			

使用にあたっての注意

使用の禁忌

ギリアデルの成分に対して過敏症の既往のある患者
妊婦 または 妊娠している可能性のある者

脳室系に入った場合には水頭症を発症する可能性

- 脳室が開いた場合には、十分に閉鎖する
- 割れた製剤は使用しない

皮下髄液漏 と 創傷治癒遅延の可能性

- 硬膜を water-tight に縫合する

保存方法

- 手術時は手袋を2重にして操作
- 使用した器具は閉頭に使用しない
- 遮光して-15度以下で保存 使用期限は4年