

衛研発第 3724号  
平成 15 年 11 月 6 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

## 記

販売名 動注用アイエーコール 100mg\*、動注用コナブリ 100mg\*\*

一般名 シスプラチン

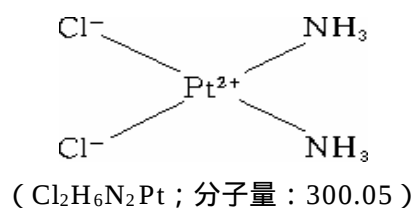
申請者名 日本化薬株式会社\*、ブリストル製薬有限会社\*\*

申請年月日 平成 14 年 3 月 28 日

薬効分類名 その他の腫瘍用薬(429)

申請区分 1 - (3),(4) 新投与経路、新効能医薬品

化学構造



化学名

( 英 名 ) cis-diamminedichloroplatinum

( 日本名 ) シス-ジアンミンジクロロ白金

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

## 審査結果

平成 15 年 11 月 6 日作成

[ 販 売 名 ] 動注用アイエーコール 100mg\*、動注用コナブリ 100mg\*\*  
[ 一 般 名 ] シスプラチン  
[ 申 請 者 ] 日本化薬株式会社\*、ブリストル製薬有限会社\*\*  
[ 申請年月日 ] 平成 14 年 3 月 28 日

## 審査結果

肝細胞癌の効能・効果に対して提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当と判断した。

効能・効果：肝細胞癌

用法・用量：1.シスプラチン 100mg あたり 70mL の生理食塩液を加えて溶解し、  
65mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を肝動脈内に挿入されたカテーテルから、1 日 1 回  
肝動脈内に 20～40 分間で投与し、4～6 週間休薬する。これを 1 クールと  
し、投与を繰り返す。

なお、投与量は症状等により適宜減量する。

2.本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。

本剤投与前、1,000～2,000mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。

本剤投与時から投与終了後、1,500～3,000mL の適当な輸液を 6 時間以上かけて投与する。

本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

## 審査報告（１）

平成 15 年 9 月 26 日作成

### １．品目の概要

〔販 売 名〕 動注用ヘパシス\*、動注用コナブリ\*\*

〔一 般 名〕 シスプラチン

〔申 請 者〕 日本化薬株式会社\*、 Bristol 製薬有限公司\*\*

〔申請年月日〕 平成 14 年 3 月 28 日

〔剤形・含量〕 1 バイアル中シスプラチン 100mg を含有

〔申請時の効能・効果〕 肝細胞癌

〔申請時の用法・用量〕 1.シスプラチン 100mg あたり 70mL の生理食塩液を加えて溶解し、 $65\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を肝動脈内に挿入されたカテーテルから、1 日 1 回肝動脈内に 20～40 分間で投与し、4～6 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は症状等により適宜減量する。

2.本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。

本剤投与前、1,000～2,000mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。

本剤投与時から投与終了後、1,500～3,000mL の適当な輸液を 6 時間以上かけて投与する。

本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

〔特 記 事 項〕 なし

### ２．提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

#### イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シスプラチンは、米国ミシガン州立大学の Benett Rosenberg らにより開発された白金錯体である。基礎研究実施後、米国国立がん研究所により臨床研究が開始された。本邦では、1983 年に静脈内投与製剤が日本化薬株式会社及び Bristol・マイヤーズ・スクイブ株式会社（現 Bristol 製薬有限公司）において睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌及び卵巣癌を効能・効果として承認されている。その後、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌及び骨肉腫の効能が追加されている。

肝細胞癌治療の選択肢の一つである肝動注療法は、抗悪性腫瘍剤を腫瘍の支配動脈に直接注入することによって局所の薬剤濃度を高めることにより全身化学療法に比べより高い抗腫瘍効果が期待できる。シスプラチンの静脈内投与製剤においては、肝細胞癌の効能・効果は取得されていないが、肝動注に本剤を用いた臨床研究が報告されている。申請者は、シスプラチン原薬を微粉末化し、より高濃度の薬液が調製可能とした用時溶解型の肝動注

用シスプラチン製剤（以下、本剤）を開発し、今般の申請に至った。

シスプラチン静脈内投与製剤については 2002 年 3 月現在、69 か国で承認されているが、肝細胞癌に対する承認を取得又は申請をしている国はない。

## ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

肝動注を行う場合には、腫瘍局所での薬液濃度を高め、かつ投与を簡便に行うためにできる限り高濃度の薬液を調製し、より少ない容量で投与することが必要であると考えられる。しかしながら、市販のシスプラチン製剤は 0.5mg/mL の点滴静注用の製剤であり、肝動注に適した剤型ではないことから、シスプラチン原薬を微粉末化することにより生理食塩液に対する溶解速度を速め、より高濃度の薬液を調製することが可能な用時溶解型の肝動注用シスプラチン製剤として本剤の開発がなされたものである。なお、ヒトにおける 1 回の至適投与量が 65mg/m<sup>2</sup> であることから、バイアル中のシスプラチン充填量は 100mg とされている。また、シスプラチンの溶解度を測定した結果、25℃ における生理食塩液に対する溶解度が約 1.5mg/mL 以下であり、シスプラチン 100mg を確実に溶解するには、この濃度以下に調製する必要があると考えられたことから、本剤は 70mL の生理食塩液に溶解することとされている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観、pH）、確認試験（白金の確認、UV/VIS、IR、塩化物の定性反応）、純度試験（）、エンドトキシン、含量均一性試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、溶解性試験及び含量（HPLC 法）が設定されている。

### 溶解度について

医薬品医療機器審査センター（以下 審査センター）は、本剤が 25℃ での生理食塩液に対する溶解度（約 1.5mg/mL）に近い濃度に調製され、「溶解する際には、約 50℃ に加温した生理食塩液を加えて振り混ぜる」よう適用上の注意に記載されていること等から、溶解性が十分であるか懸念されること、溶解後も肝動脈内への投与に 20～40 分間を要し、この間に溶液の温度が低下しシスプラチンが析出する可能性が懸念されることから、シスプラチンの生理食塩液に対する溶解度のデータを示し、温度が低下した際の析出の可能性を考察した上で、臨床現場で使用する際に温度に関してどのような注意を払う必要があるか説明を求めた。

これに対し、申請者は、シスプラチンの溶解度は 15℃ で 0.9mg/mL、25℃ で 1.5mg/mL、50℃ で 4.8mg/mL であり、用法・用量に従い調製したときのシスプラチン濃度は 1.43mg/mL になることから、溶液の温度が 25℃ 以上では結晶が析出する可能性はないが、25℃ より低い温度で長時間保存すると、結晶が析出する可能性がある」と回答した。また、医療機関における血管造影室の温度についてアンケート調査した結果、投与される溶液は 20℃ 以上で取り扱われることが想定されたことから、本剤を 50℃ の生理食塩液 70mL で溶解した後、20℃ の恒温槽に保存し結晶の析出の有無を確認したところ、6 時間以内には結晶の析出は認められなかったが、24 時間後には微小な結晶の析出が確認され、その際、溶液の温度は 3 時間で 20℃ 付近になったとの説明がなされた。以上より、室温を 20℃ とした場合には 6 時間後においても結晶は析出せず、医療機関の調査結果が

ら本剤が使用される場面は 20 以上（大部分が 25 ）に保たれた部屋であることから、結晶が析出する可能性は低いと考えられるものの、溶液の温度が低下し結晶が析出する可能性は否定できず、臨床現場では溶液を調製後速やかに投与することが必要であると考えられたことから、用法・用量に関連する使用上の注意にも「本剤の溶解時は、湯浴（約 50 ）で加温した生理食塩液を加えて強く振り混ぜる。また、溶解後は速やかに投与すること。」と追記し、注意喚起することとなった。（溶解液の温度については下記参照）

#### 微粉末化について

審査センターは、申請者が「シスプラチン原薬を微粉末化することにより生理食塩液に対する溶解速度を速め、高濃度の薬液を容易に調製可能とした」旨の説明をしていることから、微粉末化することにより製剤の溶解性にどのような違いが生ずるのか具体的に説明するよう求めた。

これに対し、申請者は、「溶解液を加えて振り混ぜ、 秒以内に溶解すること」を製剤化する際の目標とし、溶解性を向上させる手段として、シスプラチン原末を 中で させ、 で し、 させることで微粉末化シスプラチンを製したと説明した。また、溶解速度（シスプラチン量：100mg、溶解液：生理食塩液 70mL、温度：50 ）を測定したところ、本剤は目視に 秒後に完全に溶解することが確認されたが、シスプラチン原末の溶解が確認されたのは 秒後であり、微粉末化することにより、溶解速度が速くなったと説明した。さらに、溶解実験（溶解液温度： 又は 、振とう時間： 秒又は 秒）を行ったところ、本剤は、溶解液温度 、振とう時間 秒で完全に溶解したが、シスプラチン原末では、溶解液温度 、振とう時間 秒でも完全に溶解せず、両製剤の溶解性に相違があると説明し、また微粉末化シスプラチンの溶解液の温度は 50 が適切との考えが示された。

#### 規格及び試験方法について

審査センターは、製剤の含量及び性状（pH）の規格値の妥当性を、実測値を踏まえ説明するよう求めた。これに対し、申請者は、pH について、シスプラチンは中性物質であり、本剤を塩化ナトリウム溶液（9→1000）に溶解したときの pH はシスプラチンに由来するものではなく、溶解液の pH に影響されると考えられることから、性状の項で規定したと回答した。また、申請者は、pH の異なる塩化ナトリウム溶液（9→1000）又は生理食塩液に本剤を溶解したときの pH を測定し、本剤の pH が溶解液の pH に依存することを確認した。さらに、日本薬局方の生理食塩液の規格値が 4.5～8.0 であること及びアルカリ性ではシスプラチンが不安定であることを勘案し、本剤の規格値を設定したとの説明がなされ、審査センターは申請者の pH についての説明を了承した。

審査センターは、標準品の確認試験として、UV/VIS 及び IR のみしか規定されていないことから、適切に構造が確認できる方法を追加規定するよう求めたところ、製剤の確認試験として規定されている「白金の確認試験」及び「塩化物の定性反応」が追加された。なお、申請者は、標準品の確認試験として広く用いられている <sup>1</sup>H-NMR を規格試験法に規定することはシスプラチンの構造上適切ではないと説明している。また、審査センターは、標準品の類縁物質及び含量の規格値の妥当性を、実測値を踏まえ説明するよう求めた

ところ、類縁物質の規格値が改められた。

## ハ．安定性に関する資料

製剤については、長期保存試験（25℃/60%RH/褐色ガラスバイアル/24 カ月）、加速試験（40℃/75%RH/褐色ガラスバイアル/6 カ月）、苛酷試験（60℃/なりゆき湿度/褐色ガラスバイアル/3 カ月）及び光安定性試験（D65 ランプ/25℃/なりゆき湿度/微粉末化シスプラチンをガラスシャーレに入れラップをして保存/29 日）が実施された。いずれの試験においても、すべての試験項目において変化は認められなかったことから、有効期間は暫定的に 24 カ月とされ、審査センターはこれを了承した。なお、長期保存試験は継続中である（60 カ月まで実施予定）。

また、製剤を生理食塩液で溶解したときの安定性（50℃に加温した生理食塩液に溶解し 60 分にて保存/褐色ガラスバイアル/24 時間）についての検討がなされた。24 時間後に pH 及び類縁物質（ ）のわずかな増加が認められたものの、その他の試験項目において変化は認められなかった。なお、添付文書の適用上の注意には「生理食塩液で溶解後、できるだけ速やかに投与する」旨の記載がなされている。

審査センターは、静注用シスプラチン製剤で点滴時間が長時間におよぶ場合には遮光して投与することとなっていることから、本剤の溶解後の光の影響について説明を求めた。申請者は、本剤（褐色ガラスバイアル）を 50℃に加温した生理食塩液 70mL に溶解し、25℃、1,000lx 下で保存したところ、24 時間後までに変化は認められなかったと回答した。また、医療機関において遮光性のない容器が使用される場合を想定し、無色ガラスバイアル中、25℃、1,000lx 下で保存したところ、2 時間後までにほとんど変化は認められず、本剤は溶解後すみやかに投与されることから遮光の必要はないとの説明がなされている。

## ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

シスプラチンの安全性については、既承認の静注用製剤の申請時に種々の毒性試験が既に行われている。今回の動注用製剤では、シスプラチンが体循環に入る前に肝臓を通過する点が静注用製剤とは異なっており、最初の暴露器官である肝臓に対する影響及び全身に対する毒性の静脈内投与との差異を検討するために、肝動脈内及び静脈内投与による単回及び反復投与毒性試験が実施されている。また、適用患者の多くが肝硬変を併発していることから、肝臓に肝硬変が併存している場合に本剤の毒性がどのように変化するかを検討するために、四塩化炭素投与により作製した肝硬変モデルラットを用いた単回肝動脈内投与毒性試験が実施されている。

ラットの単回投与毒性試験（2.4, 4.8mg/kg、投与濃度 1.5mg/mL、雄）では、肝動脈内投与群において、排便減少、不規則性呼吸、体重及び摂餌量の減少を示し、投与後 7 日までに 2.4 及び 4.8mg/kg 投与群で 1/10 及び 6/10 例の死亡が観察されている。本剤の毒性は主として腎臓（尿細管の変性、壊死、拡張、好塩基性化等）、骨髓（造血細胞の壊死、減少等）及び肝臓（GOT、γ-GTP、T-Chol の増加等）に認められており、死因は腎障害

によるものと推察されている。静脈内投与群においても肝動脈内投与群と同等の死亡例及び毒性変化が観察されており、肝動脈内投与に特異的な毒性はないものと推察されている。イヌの単回投与毒性試験（0.625, 1.25, 2.5mg/kg、投与濃度 1.7mg/mL、雄）では、肝動脈内投与群及び静脈内投与群共に嘔吐、下痢、白血球数減少、GOT、GPT 及び BUN の増加、腎臓における近位尿細管の好塩基性化、骨髓における造血細胞の減少等が認められている。肝動脈内投与群の 1.25mg/kg 投与群の 1/4 例と、2.5mg/kg 投与群の 2/4 例の動物では、更に自発運動低下、口腔粘膜の淡黄色化等の状態の悪化が認められ、2.5mg/kg 投与群の 1 例では死亡が認められている。これらの状態悪化例では、術後炎症像が強く認められており、本剤の肝臓に対する影響に加えて、術後炎症の影響が加わり、肝障害が強く現れたものと推察されている。TK では、C<sub>max</sub> で肝動脈内投与群の方が静脈内投与群に比して低値を示したが、大きな差はなく、AUC では両投与群間で差は見られなかったことから、投与経路の違いによる血漿中薬物濃度に顕著な差はないものと考察されている。

反復投与毒性試験はイヌを用いて実施されており、1 回投与後 20 日間休薬×4 コース（0.625, 1.25, 2.5mg/kg/回、投与濃度 1.5mg/mL、雄）の間欠投与が行われている。肝動脈内投与群では嘔吐、体重及び摂餌量の減少、白血球数、血小板数及び網状赤血球数の減少、GOT、GPT、BUN 及び Cr の増加が投与後一過性に認められ、腎臓で硝子円柱、近位尿細管の拡張及び好塩基性化、精巢の精上皮細胞の減少、骨髓の造血細胞の減少が認められている。2.5mg/kg/回投与の 2/3 例の動物では一般状態の悪化が認められ、瀕死屠殺が行われている。これらの動物では上記の所見に加え、黄疸、尿のビリルビン陽性、血清 ALP、 $\gamma$ -GTP、T-Bil、T-Chol の増加、胆嚢、総胆管の胆汁貯留を伴う拡張、肝臓における偽胆管の増殖等、肝外胆汁うっ滞を伴った肝胆管系障害も観察されている。一方、静脈内投与群では、腎臓、骨髓、精巢で、肝動脈内投与群と同様の影響が認められたものの、肝臓においては GOT、GPT の一過性の増加が認められたのみであった。肝動脈内投与群で認められた肝胆管系障害は、既承認のシスプラチンのイヌの静脈内投与試験でも認められていることから、肝動脈内投与に特異的な毒性ではないが、高濃度のシスプラチンに繰り返し暴露されたために肝臓への影響が強く発現したものと推察されている。なお、TK においては、両投与経路の C<sub>max</sub>、AUC に顕著な差は認められていない。

本剤の投与部位における局所刺激性については、上記のラット及びイヌの投与試験において病理組織学的に検討が行われており、投与部位の肝動脈及び静脈には本剤投与に関連した病理組織学的な変化は認められていない。

四塩化炭素とオリーブ油（1：1）の混液を 26 週間皮下投与して作製した肝硬変ラットに本剤を肝動脈内あるいは尾静脈内に単回投与し、発現する毒性について正常ラットとの比較検討がなされている。肝硬変ラット及び正常ラット共に腎臓、肝臓、骨髓に影響が認められたが、両者の変化に大きな差はないものと判断されており、肝硬変の存在により本剤の毒性が増悪することはないものと推察されている。なお、本実験において四塩化炭素投与で作製された肝硬変は脂肪変性を伴う F 型に類似しているが、ヒトでの肝細胞癌患者に多く見られる肝硬変とは形態学的にタイプが異なり、また、四塩化炭素をラットに投与した場合、本剤の解毒に重要な因子である肝細胞中のグルタチオン量が増加することが報告されていることから（Sheweita SA et al., Toxicology, 165 : 217-224, 2001）今回の

結果をそのままヒトに外挿することは困難であると考えられている。

審査センターは、イヌ単回投与毒性試験において、肝毒性について肝動脈内投与群と静脈内投与群で差がないとの結論が述べられているが、肝動脈内投与群の動物では黄疸等も認められており、肝毒性については肝動脈内投与群の方が強いように見受けられることから、申請者に見解を求めた。申請者より、イヌ単回投与毒性試験において黄疸等の肝障害が認められた個体では、投与用カテーテル留置のための開腹術に起因する強い術後炎症が認められている。なお、対照群にも強い術後炎症の認められる個体があったが、この個体では明らかな肝障害は認められていない。このことから考えると、黄疸等の肝障害は強い術後炎症に本剤投与の影響が加わったために生じたものと考えられる。肝動脈内投与例で黄疸等の肝障害が認められなかった個体では、肝臓に対する毒性発現は静脈内投与例と同等であり、イヌの単回投与では本剤の肝臓に対する影響は肝動脈内投与と静脈内投与で同程度であると判断する。なお、肝障害の誘因と考えられる強い術後炎症は、開腹術を施さない臨床の用法では起きる可能性は低いものと考えているとの回答を得た。審査センターは回答内容について了承した。

審査センターは、今回提出された毒性試験の結果からは、本剤の毒性は静脈内投与と肝動脈内投与で差がない、あるいは肝動脈内投与でやや強いという結論となっているが、今回の試験では静脈内投与と肝動脈内投与のいずれの試験においても、高濃度（1.5～1.7mg/mL）の薬液を用いて実施されている。しかし、実際の臨床投与条件下においては静脈内投与において、より低濃度の薬液が投与されるため、臨床条件下における肝毒性の差異は今回得られた結果より大きくなるものと予測される。毒性試験において今回の試験デザインを選択した理由と妥当性を述べると共に、薬液濃度の差異を考慮に入れた上で毒性試験の結果の再度の考察を申請者に求めた。申請者より、本剤の肝動脈内投与について毒性試験で確認すべきことは、本剤が肝臓を初回通過することで肝動脈内投与特異的な毒性が発現するか否かであると考え、そのために薬液濃度等の投与条件を同一にした肝動脈内投与群と静脈内投与群を設定したことは妥当と考える。静脈内投与を臨床投与条件下と同様に低濃度で点滴静注した場合には、肝臓への影響が認められなくなる可能性は否定できない。しかしながら、今回実施した静脈内投与試験で観察された肝臓に対する影響は軽度で、毒性学的に重視する程のものではないと考えており、仮に低濃度の薬液の点滴静注により肝臓への毒性が認められないという結果が得られたとしても、肝動脈内投与の毒性学的評価に影響を与えるものではないと判断しているとの回答を得た。審査センターは回答内容について了承した。

審査センターは、今回の肝動脈内投与では静脈内投与に比べ、肝臓への毒性が強く現れることが予測され、その影響により薬物代謝が低下し、二次的に骨髄抑制等の副作用が強く現れる可能性が考えられることから、この点について申請者に見解を求めた。申請者より、イヌの間欠投与毒性試験において、肝動脈内投与で肝障害が強く認められた動物と静脈内投与で弱い肝障害の認められた動物を比較したところ、骨髄抑制、腎毒性、精巣毒性等の発現に差は認められず、肝毒性の影響による二次的な毒性の発現の可能性は低いものとする。しかし、臨床では肝予備能が低下した肝細胞癌患者への適用となることから、慎重な投与が必要と考えるとの回答を得た。審査センターは回答内容について了承した。以上、審査センターでは本剤の肝動脈内投与時の肝毒性について懸念を抱いたが、申請者

が適切な考察に基づいた説明を行ったことから、了承した。しかし臨床適用においては肝予備能の低い肝細胞癌患者が適応になること、投与後一過性ではあるものの、肝臓が高濃度の薬液に暴露されることから、肝毒性の発現については十分な注意を払う必要があると考えている。

## ホ．薬理作用に関する資料

### １．提出された資料の概要

有効成分シスプラチンの既承認効能（睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫及び胃癌）に係わる薬効薬理試験及び一般薬理試験については評価が終了しているが、本申請に伴い、以下の薬効薬理試験が追加された。

本剤のヒト肝細胞癌由来細胞株（HuH6 clone5、HLF、HLE、PLC/PRF/5 及び HuH-7）及びウサギ扁平上皮癌由来細胞株（VX2）に対する増殖抑制作用が、塩酸ドキソルビシン（DXR）、塩酸エピルビシン（EPI）、5-FU、塩酸ニムスチン（ACNU）及びジノスタチン スチラマーの活性成分であるネオカルチノスタチン（NCS）を対照に検討されている。本剤の HuH6 clone5、HLF、HLE、PLC/PRF/5、HuH-7 及び VX2 細胞株に対する IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.21、0.80、0.82、3.6、0.72 及び 1.4µg/mL であった。これに対し上記 5 細胞株に対する DXR の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.023、0.021、0.012、0.33、0.23 及び 0.053µg/mL、EPI の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.022、0.021、0.012、0.40、0.21 及び 0.045µg/mL、5-FU の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.18、0.20、0.12、0.11、3.6 及び 2.6µg/mL、ACNU の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 44、62、97、>100、>200 及び 51µg/mL、NCS の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.33、0.38、0.38、>10µg/mL、未実施及び未実施であった。

肝臓左葉にヒト肝細胞癌由来 PLC/PRF/5 又は HuH-7 細胞株を移植したヌードマウスにおいて、本剤の単回静脈内投与による抗腫瘍作用が、DXR を対照として検討されている。投与 14 日後における腫瘍増殖抑制率（生理食塩液投与群との腫瘍重量での比較）は、PLC/PRF/5 細胞株に対しては、本剤 7 及び 10mg/kg 投与群でそれぞれ 50.7 及び 88.6%、DXR10 及び 12mg/kg 投与群でそれぞれ 46.6 及び 57.3%であり、HuH-7 細胞株に対しては、本剤 7 及び 10mg/kg 投与群でそれぞれ 95.5 及び 99.0%、DXR 10 及び 12mg/kg 投与群でそれぞれ 50.8 及び 39.6%であった。なお、本剤 10mg/kg 投与群のみに、毒性によると判断される死亡例（PLC/PRF/5 細胞株及び HuH-7 細胞株移植マウスにおいて、それぞれ 10 例中 1 例及び 10 例中 2 例）が認められており、毒性の指標である投与 7 日後の体重減少率も DXR 投与群に比較して本剤投与群で大きい傾向がみられた。

肝臓左葉皮膜下に VX2 細胞株を移植したウサギにおいて、本剤の単回静脈内投与による抗腫瘍作用が、肝動脈内投与と耳静脈内投与で比較検討されている。投与 7 日後における腫瘍増殖抑制率（生理食塩液投与群との腫瘍体積増加率での比較）は、肝動脈内投与により 1.75 及び 3.5 mg/kg 投与した場合それぞれ 50.5 及び 63.9%であり、耳静脈内投与で 3.5 mg/kg 投与した場合 33.2%であった。また、毒性の指標である投与 7 日後の体

重減少率は、3.5mg/kg の肝動脈内投与及び耳静脈内投与でそれぞれ 6.3%及び 20.2%であった。

## 2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、シスプラチン静注製剤の肝細胞癌に対する臨床的有效性は明らかではないことから、本療法において本剤の薬理作用の他に肝動脈内血液の希釈による虚血、pH の変化、結晶析出による刺激等、物理的な機序が関与する可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ウサギの肝臓に VX2 を移植した担癌モデル動物に本剤を肝動脈起始部から投与した薬理試験において、対照群には生理食塩液を投与しており、血液の希釈による影響については同条件で評価している。従って、本剤投与群で認められた対照群に対する腫瘍縮小効果は虚血によるものではない。また、ヒトにおける肝動脈血流量は約 400mL/分と言われている。本剤の臨床試験における薬液投与速度は、第 Ⅰ相試験では 2.0mL/分であり、後期第 Ⅱ相試験では平均約 2.5mL/分で投与された。薬液流入量の肝動脈血流量に対する比が小さいことから、虚血を起こす可能性は極めて低いと考えられる。pH に関しては、前述した血液量と薬液流入量の関係、血漿の緩衝作用等により、血液の pH が大きく変化するとは考えがたい。また、本剤を生理食塩液に溶解した液の pH (6.1) は、生理食塩液の pH (6.4) とほぼ同じであった。ウサギの肝臓に VX2 を移植した担癌モデル動物における対照群には生理食塩液を肝動脈内投与しており、抗腫瘍効果は pH の影響は除かれていると考えられる。結晶の析出に関しては、製剤設計の中で検討され、本剤に 50 に加温した生理食塩液を加え溶解した試料（濃度は 1.43mg/mL）を 20 の恒温槽内に保存した時、6 時間以内では結晶の析出を認めなかった。本薬理試験においても、調製した薬液の投与時には結晶の析出は観察されていない。また、投与時の血液の温度は体温であることから、投与時に結晶が析出することはないと考えられる。従って、本剤の有効性は薬理作用によるものと考えられる。一方、シスプラチンに対する耐性機構は、1) 細胞内薬剤蓄積量の減少、2) 細胞内解毒機構の亢進、3) DNA 修復機構、の三つが考えられている。肝細胞はもともとシスプラチンの排出機序が亢進していると推測できる。次に、γ グルタミルシステイン合成酵素の肝細胞における発現は不明であるが、GS-X ポンプが肝細胞で高発現していること、GS-X ポンプと γ グルタミルシステイン合成酵素が共発現していることから、肝細胞でのグルタチオン合成系による解毒機能が亢進していると推測できる。また、一般的に p53 遺伝子は肝癌を含む消化器癌、小細胞及び非小細胞肺癌、乳癌など多くの種類のヒト癌でその異常が認められ、肝癌に特異的ではないものの、これら固形癌では DNA 修復機構が亢進していると推測できる。従って、通常のシスプラチンの投与法では肝癌に対し十分な薬物濃度が得られない可能性があり、肝癌は他の既に承認された固形癌腫に比べてシスプラチン治療抵抗性を示すと考えられる。ただし、シスプラチンの肝動脈内投与の臨床成績は多数報告されている。その中で、Court らは、6 例の患者に対し放射性同位元素 ( $^{194}\text{Pt}$ ) のシスプラチン 50 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与した場合と肝動脈内投与した場合の腫瘍内の放射活性を調べた成績を報告している (Cancer Investigation, 20, 613-625, 2002)。その結果、肝動脈内投与した場合の腫瘍には投与さ

れた放射性物質の 34～50%が取り込まれたが、静脈内投与では 5%未満であった。更に、シスプラチンの静脈内投与で効果のなかった患者においてシスプラチンの肝動脈内投与は効果を示したと報告している。

審査センターは、さらに、本剤が血液細胞に対する直接作用により血栓形成や血管内皮等に影響を及ぼす可能性について、具体的なデータをもとに説明するよう求めたところ、申請者は追加試験を実施し、以下のように回答した。

(1) ウサギ血小板凝集能に対する作用：アデノシン二リン酸又はコラーゲン刺激によるウサギ血小板の凝集に対し、本剤 0.5 mg/mL の濃度まで、影響は認められなかった。本剤の濃度は、試験系の制限から実施可能な濃度とした。(2) ウサギ赤血球の溶血性試験及び形態変化作用：ウサギ血液に対し、本剤 1.43 mg/mL の濃度まで溶血作用は観察されなかった。また、本剤 1.43 mg/mL の濃度まで、本剤に起因すると考えられる赤血球の形態変化は観察されなかった。(3) マウス好中球の活性酸素産生に対する誘導作用：マウス好中球における活性酸素産生の誘導作用試験において、本剤 1.43 mg/mL の濃度まで活性酸素の産生作用は観察されなかった。(4) ラット腹腔内細胞からのヒスタミン遊離に対する誘導作用：ラット腹腔内細胞からのヒスタミン遊離作用の試験において、本剤 1.43 mg/mL までの濃度でヒスタミンの遊離作用は観察されなかった。血栓形成については、0.5 mg/mL では凝集促進作用が無いことから、本剤の投与直後に薬液が少なくとも 3 倍に希釈されれば、血栓は形成されないと考えられる。ヒトの肝動脈血流量は、安静時で 400 mL/分である。後期第 Ⅲ 相試験において、本剤は平均約 2.5 mL/分で投与されており、投与直後に十分に希釈されると考えられる。従って、本剤により血小板凝集が起こる可能性は低く、血栓形成には至らないと考えられる。また、今回実施した試験条件では、活性酸素産生作用やヒスタミン遊離作用は認められないこと、ラット及びイヌを用いた安全性試験において、投与部位の血管に被験物質の影響と考えられるような変化は見られなかったことから、臨床においても本剤による血液細胞や血管内皮等への直接作用は無いものと考えられる。

審査センターは、ヒト肝細胞癌由来細胞株を移植したヌードマウスを用いた試験における用量の妥当性について、移植した細胞株の *in vitro* での IC<sub>50</sub> 値から説明できないか考察を求め、申請者は以下のように回答した。

投与ルートはマウスにおいて肝動脈内投与での治療実験が技術的に困難なため、尾静脈内投与とした。投与量は静脈内投与時の蛋白結合率を考慮した血中濃度 (AUC) から設定した。すなわち、昭和56年発足の厚生省新薬開発補助事業の研究プロジェクト「ヒト悪性腫瘍/ヌードマウス系を用いる臨床効果の予見性の高い抗腫瘍剤スクリーニングシステムの開発」において、財) 実験動物中央研究所と財) 癌研究会癌化学療法センターが共同で開発した「抗癌剤の新評価システム」(ヌードマウスと抗癌剤, 11-140, 蟹書房, 1991) によれば、シスプラチンの臨床治療量 (100 mg/m<sup>2</sup>) を静脈内投与した時に得られる非結合型Ptの血中濃度をマウスで再現できる投与量は7 mg/kgであるとされている。本剤7 mg/kgをマウスに静脈内投与した時の血漿中free薬物のAUCは6.02 µg・hr/mLであった。参考とした「抗癌剤の新評価システム」においては、本剤7 mg/kgをマウスに静脈内投与した時の血漿中free薬物のAUCは2.9 µg・hr/mLであり、臨床においてシスプラチン100 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与した時の血漿中free薬物のAUCと同等と報告されている。一方、

臨床において本剤を65 mg/m<sup>2</sup>を肝動脈内投与した時の血漿中free薬物のAUCは1.2～2.2 µg・hr/mLであった。*In vivo*薬物動態試験での腫瘍内濃度と*in vitro*試験でのIC<sub>50</sub>を比較すると、本剤の7 mg/kg投与時のtotal薬剤の腫瘍内濃度は投与後5分において11.28 µg/mL、その後4時間において3.45 µg/mLであった。従って、腫瘍内濃度は投与初期には*in vitro*試験のPLC/PRF/5に対するIC<sub>50</sub>の濃度(3.6 µg/mL)の約3倍の濃度を示し、投与後4時間においてもおおそIC<sub>50</sub>の濃度を保っていた。このことにより、PLC/PRF/5細胞株を用いた*in vivo*試験において本剤の効果が認められたと考えられる。

審査センターはこれらの回答内容は妥当と判断した。

## ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

### １．提出された資料の概要

#### 吸収

ラットに本剤 1.75 mg/kg を単回肝動脈内投与及び静脈内投与した時、血漿中 total Pt 濃度は二相性で消失し、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub>、T<sub>1/2α</sub>及び T<sub>1/2β</sub>は 4.27µg/mL、4.75µg・h/mL、0.25 h 及び 3.88 h であった。血漿中 free Pt 濃度及び血漿中未変化体濃度は一相性で消失し、血漿中 free Pt 濃度の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub> 及び T<sub>1/2</sub> は 4.13µg/mL、1.40µg・h/mL 及び 0.18 h、血漿中未変化体濃度では、4.33µg/mL、1.36µg・h/mL 及び 0.21 h であり、T<sub>max</sub> はいずれも 5 分と速やかであった。本剤 1.75 mg/kg を単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータは肝動脈内投与時と比べ、大きな差はなかった。

イヌに本剤 0.625、1.25 及び 2.5 mg/kg を単回肝動脈内及び静脈内投与した時、投与経路あるいは投与量に関わらず血漿中 total Pt 濃度は二相性、血漿中 free Pt 濃度は一相性で消失し、両投与経路において血漿中 total 及び free Pt 濃度の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、投与量に対して線形であった。各投与量群における肝動脈投与群の血漿 total Pt 濃度の C<sub>max</sub> 及び血漿中 free 濃度の C<sub>max</sub> は静脈内投与群に比べて概ねわずかに低値を示したものの、T<sub>1/2α</sub>、T<sub>1/2β</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> はほぼ同様であった。なお、静脈内投与群の血漿中 total Pt 濃度の T<sub>max</sub> は、全投与量群とも 5 分であったが、肝動脈内投与群の血漿中 total Pt 濃度の T<sub>max</sub> は、投与後 7.5～16.3 分と、やや遅延傾向が見られたものの、投与経路の違いによる薬物動態パラメータの著明な差はなかった。

イヌに本剤 0.625、1.25 及び 2.5 mg/kg を間歇肝動脈内及び静脈内投与した時、両投与経路において血漿中 total 及び free Pt 濃度の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、投与量に対して線形であった。初回投与時及び最終回投与時で両投与経路の薬物動態パラメータはバラツキはあるものの、大きな違いはなかった。また、血漿中未変化体濃度について最終回投与後の C<sub>max</sub> は、肝動脈内投与群で初回投与後の 0.80～1.13 倍、静脈内投与群では 1.16～1.31 倍であり、また、最終回投与後の AUC<sub>0-t</sub> は初回投与後に比べ、肝動脈内投与では 1.12～1.16 倍、静脈内投与では 0.98～1.46 倍であり、間歇投与による C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> の上昇は両投与経路共に大きくなかった。

#### 分布

雄性ラットに本剤 1.75mg/kg を単回肝動脈内投与した時、組織内濃度は投与 30 分後で腎臓、膀胱、甲状腺、肝臓、皮膚、大腿骨及び副腎の順に高く、腎臓は投与 2 時間後

において最も高くなり、血漿の 93.66 倍の濃度が認められた。ほとんどの組織からの消失は血漿より緩慢であり、投与 96 時間後においても腎臓に 12.01 $\mu$ g/g、血漿、大脳、小脳、下垂体、眼球、心臓、白色脂肪、骨格筋、骨髄及びハーパー腺を除く組織及び臓器に 0.30 ~ 3.07  $\mu$ g/g(mL)の濃度が認められた。組織内分布率は、いずれの測定時間においても皮膚、腎臓、骨格筋、肝臓及び血液に高く、投与後 30 分では、それぞれ 33.45、9.84、8.98、6.96 及び 6.92%であった。

単回静脈内投与時の組織内濃度分布との比較では、各組織の最高濃度、最高濃度到達などにおいてわずかな差はみられるものの、本剤の体内分布において投与経路の違いは見られなかった。また、いずれの投与経路においても大脳、小脳及び下垂体ではすべての測定時間において定量限界未満であったことから、血液 - 脳関門の通過はないものと考えられた。

### **血球移行率**

肝動脈内投与群及び静脈内投与群の血球移行率は、投与 30 分後に 58.0%及び 46.2%を示した後経時的に上昇し、投与後 8 時間には 84.6%及び 79.5%を示し、投与 24 時間後では計算不可であった。

### **腫瘍内濃度**

雌性担癌ウサギ（ウサギ扁平上皮癌 VX2 を肝臓に移植）に本剤 1.75 mg/kg を単回肝動脈内及び静脈内投与した時、投与 5 分、1 及び 24 時間後における血漿中 total Pt 濃度は、単回肝動脈内投与群（7.94、3.28 及び 1.75 $\mu$ g/mL）と静脈内投与群（9.25、3.42 及び 1.86 $\mu$ g/mL）はほぼ同様であったが、肝臓（正常部位）濃度は、単回肝動脈内投与群（7.00、8.67 及び 3.67 $\mu$ g/g）は静脈内投与群（2.67、5.55 及び 3.67 $\mu$ g/g）より高く、腫瘍中濃度では、単回肝動脈内投与群（8.68、4.10 及び 4.96 $\mu$ g/g）は静脈内投与群（0.67、1.53 及び 1.13 $\mu$ g/g）のそれぞれ 13.0 倍、2.7 倍及び 4.4 倍であった。

### **代謝**

シスプラチンはメチオニン、システイン、グルタチオン等のリガンドと *in vitro* で結合することが確認されており、メチオニンとの結合体はラット血漿及び尿に、システイン及びグルタチオンとの結合体がラット尿中に存在することが示唆されている。また、シスプラチンは生体中で塩化物イオンが脱離して水酸化代謝物に変換される経路も知られている。抗腫瘍効果並びに腎毒性に寄与するのは、シスプラチン未変化体であると推定されている。

本剤の代謝はシスプラチン静脈投与製剤と同じと考えられ、血漿中 total Pt 濃度及び未変化体濃度の検討で投与初期における両化学種の濃度はほぼ同じであるが、血漿中未変化体濃度の減少は total Pt 濃度に比べて速やかであり、投与後の時間経過に伴い、上述のような生体成分との結合体が生成したことが示唆された。また、ラットに本剤を単回肝動脈内又は静脈内投与したとき、投与後 24 時間までの尿中への白金の排泄率はそれぞれ 35.2%及び 42.7%であるのに対し、未変化体の排泄率はそれぞれ 13.8%及び 22.7%であることから、ラットにおいて投与されたシスプラチンの約 20%は代謝物として尿中に排泄されることが示された。

ヒト肝ミクロソーム中の主な CYP 分子種 (CYP1A2、2C8/9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の活性に対するシスプラチンの影響の検討で、シスプラチンは 1000 $\mu$ mol/L の濃度で CYP2C19 活性は対照群の 54.0%となったが、臨床用量での血漿中濃度に近い 10 $\mu$ mol/L では 85.3%であった。他の分子種ではシスプラチンの濃度に依存せず、対照群の 84.2~107.5%であったことから、シスプラチンは臨床用量での血漿中濃度レベルにおいて CYP 分子種の活性に大きな影響を及ぼさないと考えられる。

### **薬物相互作用**

シスプラチンの代謝物として塩化物イオンが脱離して水分子に置換した化学種、メチオニン、システイン、グルタチオン等の低分子との結合体、アルブミン、ヌクレオチド等の高分子との結合体が報告されており、これらの代謝物生成に肝ミクロソームは必要としないことから、CYP の関与はないものと考えられ、CYP の誘導剤又は阻害剤による影響は受けないものと推測される。一方、シスプラチンが主な CYP 分子種 (CYP1A2、2C8/9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) 活性に及ぼす影響を検討した結果、臨床用量での血漿中濃度レベルにおいて CYP 分子種の活性に影響しないものと考えられ、ヒト肝ミクロソームによるパクリタキセル (CYP2C8 及び 3A4 が関与) 、ドセタキセル、エトポシド、ビンブラスチン 及びビンデシンの代謝 (CYP3A が関与) にシスプラチンが影響しなかったことも一致した。以上より、シスプラチンと併用薬の間で CYP を介した薬物相互作用が起こる可能性は低いものと考えられる。また、現在までシスプラチンと併用薬の間でたん白結合に関する相互作用が発現した例は報告されていない。

### **排泄**

雄性ラットに肝動脈内投与した時、投与 24 時間及び 168 時間後の尿中排泄率は 35.2% 及び 47.4%で、糞中排泄率は 12.4%及び 47.5%であった。また、静脈内投与時の尿中及び糞中排泄率もほぼ同様で、投与経路による違いは認められなかった。投与後 168 時間におけるシスプラチン及び代謝物に由来する Pt の体内残存率 (屍体中) は、両投与経路ともに 0.0%であった。

イヌに本剤を 0.625、1.25 及び 2.5 mg/kg で単回肝動脈内投与した時、尿中排泄率は投与 1 日後で 20.1~30.4%、投与後 7 日目の累積排泄率は 31.5~43.2%であった。糞中排泄率は投与 1 日後で 1.7~2.9%、投与後 7 日目の累積排泄率は 4.7~4.9%であった。静脈内投与したときの尿中及び糞中排泄率もほぼ同様で、イヌにおける主排泄経路は、肝動脈内及び静脈内投与ともに尿であり、排泄量並びに排泄経路において投与経路による違いは認められなかった。

### **ヒトにおける体内動態**

#### **第 - 相試験**

第 - 相試験において、1 コース時の血漿中 total Pt の薬物動態パラメータは、25、50、65 及び 80mg/m<sup>2</sup>の各投与量において、C<sub>0.5 hr</sub> (2.07、3.81、4.19 及び 5.06 $\mu$ g/mL) 並びに AUC<sub>0-96h</sub> (77.65、155.53、182.04 及び 183.67 $\mu$ g $\cdot$ h/mL) であった。消失は二相性で T<sub>1/2 $\alpha$</sub>  の平均値は 0.47~0.86 h であった。T<sub>1/2 $\beta$</sub>  の平均値は 50~80mg/m<sup>2</sup> 投与群で

79.26 ~ 95.03h、25 mg/m<sup>2</sup> 投与群では 1 症例が 513.55h と長かったが、これを除けば平均値は 86.4h であった。

血漿中 free Pt の薬物動態パラメータは、各投与量において C<sub>0.5 hr</sub> (0.68、1.48、1.30 及び 2.76 µg/mL) 並びに AUC<sub>0-2h</sub> (0.76、1.72、1.56 及び 3.53 µg·h/mL) であり、消失は一相性で T<sub>1/2</sub> は 0.51 ~ 0.66 h であった。

1 コース時における投与量と血漿中 total Pt 濃度の C<sub>0.5 hr</sub> 及び AUC<sub>0-96h</sub> の間の相関係数はそれぞれ r=0.953 及び 0.892 であり、血漿中 free 濃度の C<sub>0.5 hr</sub> 及び AUC<sub>0-2 hr</sub> との相関係数は、それぞれ r=0.794 及び 0.805 であった。

2 コース時においては、血漿中 total Pt の C<sub>0.5 hr</sub> は、各投与量群において 1 コース時と同程度、AUC<sub>0-96 hr</sub> は、1 コース時の 1.1 ~ 1.4 倍であった。血漿中 free Pt の C<sub>0.5 hr</sub> 及び AUC<sub>0-2 hr</sub> は 1 コース時とほぼ同程度であった。

### 肝動脈内投与と静脈内投与（文献）との比較

静脈内投与時（初回承認時の臨床試験の結果）において、投与後の血漿中 total Pt 濃度の消失は二相性を示し、T<sub>1/2β</sub> は 100 時間前後であり、第 1 相試験での T<sub>1/2β</sub> とほぼ同じであった。

シスプラチン静注用製剤の薬物動態パラメータの中で、投与終了時の血中濃度（血漿中 total Pt 濃度あるいは血漿中 free 濃度）は点滴時の投与速度に依存することが報告されており、本剤は従来の静注用製剤に比較して、高濃度溶液を短時間で投与可能であることから、過去の国内外の臨床試験より得られる静脈内投与の中で、比較的短時間（2 時間以内の点滴）で投与されたときの投与直後の血漿中 total Pt 濃度及び血漿中 free Pt 濃度並びに半減期を本剤の肝動脈内投与後の薬物動態パラメータと比較したところ、いずれの投与経路においても、用量の増加に伴い血漿中 total 濃度の C<sub>max</sub> は増加し、50 mg/m<sup>2</sup> 以下の低用量において、肝動脈内投与の方が静脈内投与に比較してやや高めの濃度となる傾向が認められた。一方、Stewart らはシスプラチンを肝動脈内（7 症例：100 ~ 120 mg/m<sup>2</sup>）及び静脈内（7 症例：80 ~ 120 mg/m<sup>2</sup>）投与し、投与終了時の血漿中 total Pt 濃度を比較したところ、それぞれ 1.88 ± 0.50 及び 2.97 ± 0.85 µg/mL で、動脈内投与は静脈内投与に比較して低めの濃度を示したが、半減期は概ね同じであり、この現象は肝動脈内投与における初回通過効果と推定している。このような両投与経路における血漿中 total 濃度の差や、イヌでみられた肝動脈内投与時の T<sub>max</sub> の遅延は、肝動脈内に投与された CDDP が一度肝臓に分布した後、全身に移行することによるものと考えられた。

以上より、ヒトにおいて本剤を肝動脈内投与したときの薬物動態は、従来の静脈内投与法に比較して、血漿中 total Pt 濃度（投与終了時あるいは C<sub>max</sub>）では同等か、あるいは 50mg/m<sup>2</sup> 以下の投与量でやや高めに推移するものの概ね同様であり、また、血漿中 total Pt 濃度の半減期もいずれの投与経路においてもほぼ同じであった。また、動物における試験では肝動脈内投与で肝腫瘍へのより高い濃度分布が見られたにもかかわらず、その体内動態は静脈内投与と大差が見られなかったことから、ヒトにおいても動物と同様、本薬の投与経路の違いによる体内動態に差はないものと考えられた。

## **2 . 審査センターにおける審査の概要**

審査センターは、担癌ウサギにおける肝動注と静注での動態比較において、肝動注した場合は肝正常部位と腫瘍部位では薬物濃度推移に大きな差はないものの、静注した場合は肝正常部位に比べ腫瘍部位での薬物濃度が低くなることについて考察を求めた。

これに対し申請者より、ウサギ肝及び肝に移植したウサギ扁平上皮癌（VX2）への薬剤の分布は、静脈内投与のような全身投与においては、肝及び移植した VX2 へ薬剤の輸送は単純な血液の再循環によるものと考えられ、全身投与では投与薬剤の血液による希釈効果、再循環過程における薬剤のタンパク結合あるいは肝以外の組織への分布により、肝への薬剤の到達・分布は制約を受ける。一方、肝動脈は肝のみならず原発又は転移した肝腫瘍への栄養輸送血管であることが Ackerman らにより報告されており（Cancer29: 435-439,1972）、この動脈へ薬剤を局所的に投与することにより、薬剤は肝及び肝腫瘍部分へ静脈内投与に比較して速やかに、かつ高濃度で分布すると考えられる。さらに、Ridge らによれば、VX2 を肝に移植したウサギにアドリアマイシンを肝動注及び静脈内投与し、肝正常部位及び腫瘍部位のアドリアマイシン濃度を比較した結果、肝動脈内投与時の肝正常部位及び腫瘍内アドリアマイシンの濃度はそれぞれ 48.4nmol/g 及び 34.3nmol/g であったが、静脈内投与時ではそれぞれ 32.4nmol/g 及び 11.5nmol/g であり、肝動注は静脈内投与に比較して肝正常部位濃度に差はないものの、腫瘍内濃度は約 3 倍であると報告しており（Cancer Res48:4584-4587,1988）今回の結果と一致している。よって、その差異の理由は肝及び腫瘍部位への薬剤の分布が血液の直接的な流入によるか再循環によるかの差に起因するものと考えられるとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、肝動注した場合の肝正常部位及び腫瘍部位での局所薬物濃度に及ぼす投与速度の影響について示し、申請用法における「20 分～40 分で投与」の設定根拠について説明を求めた。

これに対し申請者より、担癌ウサギを用いた非臨床試験においては、投与部位である肝動脈が非常に細いために投与に高度な技術が必要であり、かつ麻酔下という限られた条件での試験であったため、肝又は肝に移植した腫瘍における局所薬物濃度に及ぼす投与速度の影響は検討していないが、第 Ⅰ 相試験において、1.43mg/mL の濃度に調製した本剤を申請用量（65mg/m<sup>2</sup>）で 2mL/分の投与速度で肝動注した場合 35～40 分の注入時間を要したが、そのときの安全性が確認されている。また、第 Ⅰ 相試験の最高用量（80mg/m<sup>2</sup>）において、投与終了後 0.5 時間の血漿中 free 濃度は 2.76 µg/mL であり、65mg/m<sup>2</sup> での投与時間を 20 分に短縮して同時間の血漿中 free 濃度（1.30 µg/mL）が約 2 倍に上昇した場合とほぼ同じ値と考えられる。さらに、後期第 Ⅰ 相試験（A 及び B グループ）において投与量及び注入時間を 65mg/m<sup>2</sup> 及び 20～40 分と規定し、実測値として 1～3 コースの総計で 20 分以下であった 1 例及び 40 分を超えた 4 例を除き、20～40 分で投与されたが、本用法用量は臨床的に忍容性のあるものと考えられる。これらのことより、本剤の申請用法を「20 分～40 分」と設定した。なお、後期第 Ⅰ 相試験において薬物動態は検討しておらず、肝局所濃度の差も検討していないため、投与速度に依存して肝局所濃度が変化する可能性は否定できないが、投与速度と副作用発現率（GOT、GPT）の間に関連は認められなかった、との回答がなされた。

審査センターは、投与速度の違いによる肝正常部位及び腫瘍部位での局所薬物濃度差については明確ではないものの、規定された投与速度の範囲内での忍容性については試験成

績に大きな問題はなかったことから、これを了承した。

審査センターは、シスプラチンとパクリタキセルの薬物相互作用について、その作用機序から肝動注した場合に静注に比べリスクが増加することはないか、また、フェニトインとの薬物相互作用について新しい情報がないか、説明を求めた。

これに対し申請者より、シスプラチン投与後にパクリタキセルを投与した際、パクリタキセルのクリアランスが低下することが報告されているが、シスプラチンは主なヒト CYP 分子種活性に影響しないことが確認されており、詳細な原因は不明である。ラットにおいてシスプラチンが CYP の mRNA レベルを低下させることが原因と考察している報告もあるが、ラットで観察された CYP の mRNA レベルの低下がヒトで起きているのか、肝動脈内投与によりリスクが増加するかについてはいずれも現時点では不明である。なお、シスプラチン静注製剤及びパクリタキセルの添付文書において、シスプラチンの投与前にパクリタキセルを投与することが記載されており、本肝動注製剤についても使用上の注意、相互作用の項に同様の記載をし、注意喚起を行う。また、シスプラチン等の化学療法剤とフェニトインを併用した際にフェニトインの血漿中濃度が低下することが報告されているが、現在までにその原因は明確になっていない、との回答がなされた。

審査センターは、両薬剤との薬物相互作用の作用機序は明確ではないものの、添付文書において注意喚起がなされていることから、本回答を了承した。

以上より、審査センターは、本剤の ADME に関して大きな問題はないと考える。

## ト．臨床試験の試験成績による資料

今回の申請にあたり、国内第 Ⅰ 相試験（添付資料トー１） 国内後期第 Ⅰ 相試験（A グループ）（添付資料トー２） 国内後期第 Ⅰ 相試験（B グループ）（添付資料トー３）の 3 試験が資料として提出された。

### 1. 提出された資料の概略

1) 第 Ⅰ 相試験（添付資料トー１、試験番号 94801101, 151-101、公表論文なし）

肝細胞癌患者を対象に、本剤単独の肝動注療法における安全性、至適用量、有効性及び薬物体内動態の検討を目的とした非盲検試験が、国内の計 7 施設で実施された。治験実施期間は 年 月 から 年 月 であった。

本試験における用法・用量は、セルジンガー法により選択的に肝動脈内にカテーテルを挿入し、2mL/分で本剤を注入した後 3~4 週間の休薬期間を設け、これを原則として 2 回実施することとされた。第 Ⅰ 相段階（増量試験）では 25mg/m<sup>2</sup>、50mg/m<sup>2</sup>、65mg/m<sup>2</sup>、80mg/m<sup>2</sup> の投与量が設定され、副作用、抗腫瘍効果、最大耐量、用量制限毒性が検討された。これにより 80mg/m<sup>2</sup> が最大耐量、65mg/m<sup>2</sup> が至適用量とされ、前期第 Ⅰ 相段階では 65mg/m<sup>2</sup> を用量として有効性及び安全性の検討が行われた。

登録症例数は、第 Ⅰ 相段階において各用量に 3 例ずつ及び前期第 Ⅰ 相段階において 12 例の計 24 例であった。登録例全例に本剤が投与され、24 例が安全性解析対象例とされた。このうち、病変の計測不能と判定された 80mg/m<sup>2</sup> 投与群の 1 例が不適格例とされ、23 例が有効性解析対象例とされた。

有効性評価項目である抗腫瘍効果の判定は、第 Ⅰ 相段階及び前期第 Ⅰ 相段階いずれにおいても肝癌化学療法効果判定基準（腫瘍縮小効果とその持続期間による判定：CR, PR,

NC, PD, NE )( 癌と化学療法 13:3081-3092,1986 ) 及び肝癌治療直接効果判定基準 ( 本剤投与後の最大腫瘍縮小効果、最大腫瘍壊死効果及び随伴病巣治療効果による判定 : CR, PR, MR, NC, PD, NE )( 肝臓 35:193-205,1994 ) によってなされた。

第 相段階における奏効率 ( PR 以上 ) は、肝癌化学療法効果判定基準において 25mg/m<sup>2</sup> : 0%(0/3 例)、50mg/m<sup>2</sup> : 66.7%(2/3 例)、65mg/m<sup>2</sup> : 66.7%(2/3 例)、80mg/m<sup>2</sup> : 50.0%(1/2 例)、肝癌治療直接効果判定基準において同様に 0%(0/3 例)、66.7%(2/3 例)、100%(3/3 例)、50.0%(1/2 例)であった。

前期第 相段階における有効性評価は、第 相段階にて至適用量とされた 65mg/m<sup>2</sup> 投与群 3 例に 12 例を追加し、計 15 例にて検討が行われた。この結果、奏効率 ( PR 以上 ) は、肝癌化学療法効果判定基準において 26.7%(4/15 例) ( 95%信頼区間 : 7.8%~55.1% ) 及び肝癌治療直接効果判定基準において 46.7%(7/15 例) ( 95%信頼区間 : 21.3%~73.4% ) であった。

安全性解析対象 24 例において発現頻度が 5%以上認められた有害事象は、食欲不振 70.8% (17/24 例)、悪心・嘔吐 70.8% (17/24 例)、発熱 54.2% (13/24 例)、胃不快感 8.3% (2/24 例)、頭痛 8.3% (2/24 例)であった。同様に臨床検査値異常については、好中球減少 83.3% (20/24 例)、赤血球減少 79.2% (19/24 例)、白血球数減少 79.2% (19/24 例)、血小板減少 79.2% (19/24 例)、血色素減少 75.0% (18/24 例)、リンパ球減少 12.5% (3/24 例)、単球増多 8.3% (2/24 例)、GOT 上昇 58.3% (14/24 例)、GPT 上昇 54.2% (13/24 例)、BUN 上昇 33.3% (8/24 例)、血清ビリルビン上昇 29.2% (7/24 例)、LDH 上昇 29.2% (7/24 例)、 $\gamma$ -GTP 上昇 21.7%(5/23 例)、血清総蛋白減少 20.8% (5/24 例)、ALP 上昇 20.8% (5/24 例)、血清アルブミン低下 12.5% (3/24 例)、血中クレアチニン上昇 12.5% (3/24 例)、ICG 上昇 6.7% (1/15 例)、尿蛋白増加 13.6% (3/22 例)、尿糖陽性 13.6% (3/22 例)であった。このうち日本癌治療学会薬物有害反応判定基準 ( 改訂版 ) ( J Jpn Soc Cancer Ther 32:61-65,1997 ) に準じた Grade3 以上の副作用は、50mg/m<sup>2</sup> 投与群における好中球減少 33.3% (1/3 例)、血小板減少 33.3% (1/3 例)、65mg/m<sup>2</sup> 投与群における食欲不振 6.7% (1/15 例)、悪心・嘔吐 6.7% (1/15 例)、血小板減少 53.3% (8/15 例)、好中球減少 26.7% (4/15 例)、血色素減少 6.7% (1/15 例)、白血球数減少 6.7% (1/15 例)、GOT 上昇 6.7% (1/15 例)、BUN 上昇 6.7% (1/15 例)、80mg/m<sup>2</sup> 投与群における食欲不振 33.3% (1/3 例)、好中球減少 66.7% (2/3 例)であった。25mg/m<sup>2</sup> 投与群において Grade3 以上の有害事象や臨床検査値異常は認められなかった。

重篤な有害事象として、骨髓障害 ( Grade4 ) に起因する死亡を 1 例 ( 症例番号 M\* ) 認めた。本症例は、60歳男性で、本剤初回投与後 20 日目に好中球減少 ( 好中球数 92/mm<sup>3</sup> ) を認め、G-CSF 製剤の投与により骨髓機能は回復したものの、その後 DIC を合併し、投与後 80 日目に死亡した。

2 ) 後期第 相試験 ( 添付資料トー2、試験番号 151-201-(5)、94801211、添付資料トー3、試験番号 94801201、151-202-(5)、いずれも公表論文なし )

肝細胞癌患者を対象に、シスプラチン本剤単独の肝動注療法における有効性、安全性の検討を目的とした非盲非対照試験が、国内の計 27 施設で実施された。治験実施期間は 年 月から 年 月であった。本試験は、同一プロトコルを用いた独立した

2 試験（A グループ と B グループ）として実施され、A グループはプリストル製薬株式会社（現プリストル製薬有限会社）、B グループは日本化薬株式会社が担当した。なお、試験結果は、両グループの結果を統合して検討された。

本試験における用法・用量は、セルジンガー法により選択的に肝動脈内にカテーテルを挿入し、本剤 65mg/m<sup>2</sup> を 20~40 分で注入した後 4 週間の休薬期間を設け、これを原則として 2 回実施することとされた。なお、効果の期待できる症例に対しては、反復投与可能な目安を満たしていることを確認の上、3 回以上の反復投与が許容された。

登録症例数は各グループ 42 例の計 84 例であったが、各グループ 2 例ずつ治療未開始例が除外された結果、80 例が有効性及び安全性解析対象例とされた。

投与状況について、2 回以上の投与を実施した症例は全体で 73.8%(59/80 例)、投与間隔の中央値は 33.0 日（範囲：26-42 日）であった。3 回投与の行われた症例は 5.0%(4/80 例)であった。2 回目の投与を中止した理由の内訳は、腫瘍の増大又は新病変の出現 8.8%(7/80 例)、副作用又は臨床検査値異常が未回復 6.3%(5/80 例)、重篤な有害事象 3.8%(3/80 例)、被験者の申し出 3.8%(3/80 例)、治療方針の変更 3.8%(3/80 例)であった。

有効性評価項目である抗腫瘍効果の判定は、肝癌化学療法効果判定基準（腫瘍縮小効果とその持続期間による判定：CR, PR, NC, PD, NE）（癌と化学療法 13:3081-3092, 1986）によってなされ、肝癌治療直接効果判定基準（本剤投与後の最大腫瘍縮小効果、最大腫瘍壊死効果及び随伴病巣治療効果による判定：CR, PR, MR, NC, PD, NE）（肝臓 35: 193-205, 1994）は参考とされた。

肝癌化学療法効果判定基準による奏効率（PR 以上）は、33.8%(27/80 例)(95%信頼区間：23.6%~45.2%)であった（PR 27 例、NC 37 例、PD 11 例、NE 5 例）。また、肝癌治療直接効果判定基準による奏効率（PR 以上）は、37.5%(30/80 例)(95%信頼区間：26.9%~49.0%)で、このうち CR と判定された症例を 7 例認めた。肝癌化学療法効果判定基準による抗腫瘍効果が PR 以上と判定された症例について、効果発現までの期間の中央値は 28.0 日(25~71 日)、効果持続期間の中央値は 36.0 日(28~142 日)であった。背景因子別の抗腫瘍効果は、Stage（肉眼的進行程度）、最大腫瘍径、腫瘍総面積、肉眼分類（原発性肝癌取り扱い規約第 4 版、2000 年 11 月、日本肝癌研究会編、金原出版）において、奏効率に明らかな差異が認められた。

安全性解析対象 80 例において発現頻度が 5%以上認められた有害事象は、食欲不振 87.5% (70/80 例)、発熱 85.0% (68/80 例)、悪心・嘔吐 82.5% (66/80 例)、全身倦怠 37.5% (30/80 例)、便秘 32.5% (26/80 例)、下痢 28.8% (23/80 例)、頭痛 22.5% (18/80 例)、腰痛 20.0% (16/80 例)、腹部膨満感 12.5% (10/80 例)、腹痛 11.3% (9/80 例)、右季肋部痛 11.3% (9/80 例)、心窩部痛 10.0% (8/80 例)、口内炎 8.8% (7/80 例)、感染 8.8% (7/80 例)、脱毛 7.5% (6/80 例)、背部痛 7.5% (6/80 例)、不眠 7.5% (6/80 例)、かぜ症候群 7.5% (6/80 例)、咽頭痛 7.5% (6/80 例)、腹部不快感 6.3% (5/80 例)、胃不快感 5.0% (4/80 例)、上腹部痛 5.0% (4/80 例)、高血圧 5.0% (4/80 例)、鼻出血 5.0% (4/80 例)、咳 5.0% (4/80 例)、排尿痛 5.0% (4/80 例)であった。同様に臨床検査値異常については、白血球数減少 78.8% (63/80 例)、好中球減少 76.6% (59/77 例)、血小板減少 76.3% (61/80 例)、GOT 上昇 68.8% (55/80 例)、GPT 上昇 55.0% (44/80 例)、血色素減少 47.5% (38/80 例)、血清アルブミン低下 45.0% (36/80 例)、血清ビリルビン上昇 45.0% (36/80 例)、尿糖陽性 39.2%

(31/79 例)、血中ナトリウム低下 38.8% (31/80 例)、血清総蛋白減少 37.5% (30/80 例)、LDH 上昇 36.3% (29/80 例)、尿蛋白増加 32.9% (26/79 例)、BUN 上昇 28.8% (23/80 例)、血清 FDP 上昇 27.3% (21/77 例)、血中クレアチニン上昇 25.0% (20/80 例)、 $\gamma$  GTP 上昇 21.3% (17/80 例)、血清カリウム低下 21.3% (17/80 例)、アルカリフォスファターゼ上昇 16.3% (13/80 例)、血清カリウム上昇 15.0% (12/80 例)、血清総蛋白上昇 11.3% (9/80 例)、高アンモニア血症 100% (1/1 例)、クレアチニークリアランス低下 100% (2/2 例)、尿潜血反応陽性 50.0% (1/2 例)であった。このうち日本癌治療学会薬物有害反応判定基準 (改訂版) (J Jpn Soc Cancer Ther 32: 61-65, 1997) に準じた Grade3 以上の副作用は、食欲不振 22.5% (18/80 例)、悪心・嘔吐 6.3% (5/80 例)、右季肋部痛 1.3% (1/80 例)、心筋梗塞 1.3% (1/80 例)、GOT 上昇 32.5% (26/80 例)、血小板減少 25.0% (20/80 例)、好中球減少 13.0% (10/77 例)、GPT 上昇 11.3% (9/80 例)、血清ビリルビン上昇 8.8% (7/80 例)、 $\gamma$  GTP 上昇 3.8% (3/80 例)、BUN 上昇 2.5% (2/80 例)、血中クレアチニン上昇 2.5% (2/80 例)、血中ナトリウム低下 2.5% (2/80 例)、血清カリウム低下 2.5% (2/80 例)、尿糖陽性 2.5% (2/79 例)、血色素減少 1.3% (1/80 例)、白血球減少 1.3% (1/80 例)、血清アルブミン低下 1.3% (1/80 例)、アルカリフォスファターゼ上昇 1.3% (1/80 例)、血中ナトリウム上昇 1.3% (1/80 例)、血清カリウム上昇 1.3% (1/80 例)であった。

重篤な有害事象として、心筋梗塞 (症例番号 R\*)、肺結核 (症例番号 S\*)、肝障害 (症例番号 T\*)、膵炎/腎不全/後腹膜血腫 (症例番号 U\*) の4例が認められ、このうち心筋梗塞の1例に死亡を認めた。症例番号 R\* は、7□歳男性で、本剤投与後8日目に急性心筋梗塞を発症し、IABP (大動脈内バルーンパンピング法) が施行された。心機能は改善傾向であったが、DIC及び腎不全を併発し、投与1ヶ月後に死亡した。症例番号 T\* は、6□歳女性で、本剤投与後2日目にGOT1580 (Grade4) を認めた。新鮮凍結血漿の投与が行われ13日目に回復した。症例番号 S\* は、肺結核の既往歴をもつ6□歳男性で、投与開始42日目 (第2コース開始6日目) に肺結核と診断されたが、抗結核薬療法にて回復した。症例番号 U\* は、5□歳男性で、血管造影時ガイドワイヤー操作に伴う膵頭部周囲の動脈穿孔により膵炎、後腹膜血腫を発症した。これにより腎不全を併発したが血液透析などの処置により約1ヵ月後に回復した。

## 2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、以下の点を中心に審査した。

### 1) 肝細胞癌治療における動注化学療法の位置付けについて

審査センターは、肝細胞癌治療における動注化学療法の位置付けについて考察を行うよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

肝細胞癌の治療においては肝切除が最も根治性の高い治療法と考えられているが、肝細胞癌は肝硬変等の慢性肝疾患を基礎疾患とするため肝予備能の低下した患者が多く、肝切除が適応とならない場合が多い。また、早期の肝内転移や多中心性発癌により同時性・異時性に多発することが多く、治療後も高率に再発する。このため、肝細胞癌の治療においては、患者個々の癌進展度と肝機能に応じた様々な治療オプションが必要とされてきた。その結果、医療現場においては、肝切除、肝移植等の外科的治療、エタノール注入療法 (PEIT) (審査センター注：本療法について、医薬品としての承認を受けたエタノールは

ない)、マイクロ波凝固療法(MCT)、ラジオ波焼灼療法(RFA)等の内科的局所療法、肝動脈塞栓術(TAE)、動注化学療法などの経カテーテル治療等が用いられている。

肝細胞癌に対する化学療法は、一般に抗癌剤に対する感受性が低く、他の固形癌に比べ全身化学療法による治療効果に乏しいため、腫瘍局所の薬剤濃度を高める目的で、腫瘍を支配する肝動脈内に抗癌剤を直接投与する動注化学療法が広く行われている。

肝細胞癌に対する動注化学療法は、抗癌剤のみによる肝動注療法(TAI)、油性造影剤であるリピオドールと混ぜて行う肝動注(Chemolipiodolization)(審査センター注:本療法は承認されていない)が普及しているが、肝動脈塞栓術(TAE)が考案されてからは、これを併用した肝動脈化学塞栓療法(TACE)が切除不能肝癌に対する代表的な治療法となっている。これらの選択肢のうち、本申請の用法はTAIである。TAIは、進行癌患者のうち、広範囲に多発する腫瘍、高度な門脈腫瘍塞栓、塊状型又はびまん型腫瘍、腫瘍血管に乏しい腫瘍、血管の異常走行及び肝機能低下等によりTAEが適応できない症例を中心に実施されている。動注手技としては、セルジンガー法による単回動注が用いられているが、近年ではリザーバーを用いた留置カテーテルによる動注も普及している。

審査センターは、肝細胞癌に対する動注化学療法について、文献的な考察からは国内では比較的盛んに行われているものの、海外における報告は少なく、信頼性の高い文献報告も極めて少ない状況にあることから、当該療法の国内外における臨床的位置付けが異なっていることはないか申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

世界における肝細胞癌発生率は、その主要原因であるC型及びB型肝炎ウイルスの感染頻度と地理疫学的にほぼ一致し、欧米に比べアジア、アフリカ等で高いことが知られている(日本臨床 59, Suppl 6:13-19, 2001)。このため、肝細胞癌の診断と治療については世界の医療先進国の中でも日本において特に盛んに検討されてきた。現在、肝細胞癌に対して治癒が期待できるのは、肝内の一部に限局した早期肝細胞癌に対して根治性の高い肝切除や肝移植等の外科的治療を実施した場合のみとされている。しかし、日本における肝細胞癌は慢性肝炎や肝硬変を基礎疾患とすることが多く、肝予備能低下により肝切除の適応が制限されたり、早期の肝内転移や多中心性発癌により切除後も高率に再発することが知られている。肝移植は、腫瘍のみならずその発生母地である肝硬変をも取り除くことのできる治療法であるが、医療制度等の違いから本邦における実施例は、脳死肝移植、生体肝移植ともに欧米に比べて極めて少ない。肝細胞癌治療においては癌根治性と肝機能温存という二律背反が存在するが、本邦では根治性の高い外科的治療の適応に限界があるため、肝細胞癌に対する治療戦略として必然的に肝機能を温存し得る低侵襲性治療を再発のたびに姑息的に繰り返す方法が選択されてきた。このような背景から、本邦において内科的局所療法や経カテーテル的治療が盛んに検討された結果、PEITやTAEが世界に先駆けて考案され、現在では国際的に主要な治療法となっている。TAIもその一つとして検討されてきたものであり、現在ではTAEとの併用であるTACEに応用され、一般的な治療法として世界的に普及している。本邦における各治療法の施行率(重複回答あり)は、日本肝癌研究会による第15回全国原発性肝癌追跡調査報告(1998-1999年)によれば、肝切除術29.2%、エタノール注入療法25.7%、マイクロ波凝固療法7.3%、ラジオ波焼灼療法2.1%、肝動脈塞栓術42.1%、Chemolipiodolization 51.4%、その他の化学療法8.8%(うち肝動注78.7%、経口12.0%、静脈内8.5%)と報告されており、TAIの施行率は6.9%と算出される。

以上より、本邦における肝細胞癌に対する動注化学療法は、TACE又はTAIとして広く実施されている。現在ではTACEが切除不能の進行肝癌に対する標準的な治療法となっており、TAIはTAEが適応できない、さらに進行した症例等に対して実施されている。C型肝炎による肝硬変等を発生母体とする本邦の肝細胞癌においては、治療の如何に関わらず再発を繰り返し、最終的には他治療が適応できない状態へ進行していくことから、本治療は肝細胞癌に対する長期治療戦略の中で重要な位置付けを占める。

一方、欧米では比較的罹患率の低い肝細胞癌治療については他の主要な固形癌に比べ標準的治療体系の確立が遅れているのが現状である。本邦で一般に普及しているTAEやTACEについても、欧米で実施されたいくつかの無作為化試験においては、無治療あるいは全身化学療法と比較した生存期間延長についての結果が混乱しており、切除不能肝癌に対する標準的治療として確立されたものとはなっていない。

米国NCI(National Cancer Institute)による成人原発性肝癌に関するPDQ(Physician Data Query)(<http://www.nci.nih.gov>.)においては、肝臓の一部に限局した早期肝細胞癌(5cm以下等)に対しては外科的治療が標準とされており、肝硬変や慢性活動性肝炎がない場合には肝切除、肝硬変等による肝機能低下例には肝移植が選択されている。また、術後補助療法としてTAI等が臨床評価段階にあるとされている。一方、肝内に限局した切除不能肝癌に対する治療法の選択肢として、TACE、内科的局所療法、肝移植、TAI、全身化学療法及び放射線療法等が列記されているが、それらの選択基準については明確に示されていない。また、再発癌に対する治療選択肢としては、再切除、ChemolipiodolizationとTAEの併用療法(ToCE)、PEIT、化学療法及び肝移植等が記載されているが、いかなる治療法によってもその予後が不良とされている。以上のように、NCI-PDQにおいて肝細胞癌に対する動注化学療法の位置付けは必ずしも明確でないが、TAIはTACEとともに外科的治療が適応できない進行肝癌に対する治療選択肢のひとつとなっているほか、術後補助療法の候補としても臨床評価の段階にあるとされている。また、米国NCCN(National Comprehensive Cancer Network)によるPractice Guidelines in Oncologyにおいても、抗癌剤動注療法の位置付けは確立されたものではないが、肝機能が低下した高度進行肝癌患者に対する治療法の候補とされている。

欧州における肝細胞癌治療体系として、スペインBCLC(Barcelona Clinic Liver Cancer)によれば、根治的治療とされているのは早期癌に対する外科的治療(肝切除、肝移植)と内科的局所療法(PEIT、RFA)のみとされている。これらの根治的治療法が適応できない肝内多発等の進行肝癌に対してはTACEやTAEが施行されているが、その予後に対する影響等については未だ無作為化比較試験による評価が必要であるとされており、必ずしも標準治療として確立されたものとはなっていない。

以上のように、現在では切除不能の肝細胞癌に対してはTACEが国際的に最も一般的に行われている治療法となっており、TAIはTAEが適応できない高度進行肝癌等を主な対象として実施されていることについて国内外で大きな違いはない。ただし、TAIについては効果の高い抗癌剤の不足等の理由から未だ十分な有効性を示す標準的な治療法が開発されておらず、大規模な無作為化比較試験による報告もないため、国際的にその位置付けが確立されていないのが現状である。しかしながら、治療法の如何を問わず再発を繰り返し、最終的に高度進行肝癌に移行していく肝細胞癌においては、他治療が適応できない患者に

対するTAIの必要性は失われていないと考える。

審査センターは、肝細胞癌に対する肝動注療法については、他の治療法と比べて生存期間を延長する等の報告は認められていないことから、当該療法が臨床的に有用であるとす  
る根拠について考察を行うよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

肝細胞癌に対する動注化学療法による生存期間の延長については、無作為化比較試験等  
による明確な結果はこれまでに報告されていないが、Okudaらの報告(Cancer 56: 918-  
928, 1985)では、治療成績のレトロスペクティブな検討により、動注療法群はStage の  
症例では全身投与群及び無治療群に比べて、Stage の症例では無治療群に比べて生存期  
間の延長を認めたとされている。また、Stefaniniらの報告(Cancer 75:2427-2434,1995)  
では、肝細胞癌患者に対するドキソルビシンのリピオドール併用TACEとTAIの生存率の  
検討において、無治療群とのヒストリカルな比較を行ったところ治療群は有意に生存期間  
を延長していた(ただし、TACEとTAIの比較ではTACEが有意に勝っていた)。さらに、  
Abramsらの報告(Cancer J Sci Am 4:178-184,1998)では、肝細胞癌患者に対する放射線  
療法後の治療としてシスプラチン肝動注療法とドキソルビシン+5FU全身投与を比較す  
ると、肝動注群が有意に生存期間を延長したとされている。生存期間の延長以外にも、肝  
動注療法が患者にとって有益と判断し得る具体的な臨床データとしてQOL(Quality of  
Life)の改善に関する報告がみられる(癌と化学療法17:1623-1628,1990、Eur J Surg  
Oncol 18:156-161,1992など)。また、肝動注療法ではTAEやChemolipiodolizationに比べ  
て血管障害性が低く治療の繰り返しが可能であることもメリットと考えられる(肝癌 診  
断と治療,日本メディカルセンター:288-299, 1997)。以上より、肝動注化学療法は進行癌  
患者の生存期間の延長やQOLの向上が期待される治療法であると考ええる。しかしながら、  
肝細胞癌に有効な抗癌剤が少ないことに加え、本療法の主な対象が高度進行肝癌や肝機能  
低下例であること等から明確な延命効果を示す標準治療法の確立には至っていない。この  
ため、有効性の期待される抗癌剤が臨床現場に供給されるとともに、それらを用いた多剤  
併用療法等が今後さらに検討される必要がある。

審査センターは、欧米に比べ本邦での肝細胞癌発症率が高いこと、国内における肝細胞  
癌の発生原因は海外に比べてC型肝炎が多く(肝がん白書;日本肝臓学会,1999)、その結果、  
国内における患者層は海外と比べて慢性肝炎や肝硬変などの肝機能低下例が多く含まれる  
可能性があり、外科的切除の適用とならない症例も多くあること、治療の選択肢のうち肝  
移植の実施状況が国内外で異なることなど、国内外で肝細胞癌の発生状況及び治療状況が  
異なっているとする申請者の見解に同意した。また、TACE等の局所療法については本邦  
で主導的に開発されたものであり、肝細胞癌に対する治療体系は国内外で必ずしも同様で  
はないものの、肝動注療法が外科的切除の適応とならない症例に対して行われる点につい  
ては国内外で差はないとする申請者の主張は妥当なものとする。

国内のTAIの位置付けに関しては、臨床腫瘍学(癌と化学療法社:第1版, 1134-1143,  
1999)や新臨床外科学(医学書院:第3版,610-614,1999)及び国立がんセンターによる肝癌治  
療の一般向け情報(<http://www.ncc.go.jp/jp/ncc-cis/pub/cancer/010214.html>)などによれば、  
国内で確立された肝細胞癌に対する治療は、外科的切除、TAE、PEITの3つとされてお  
り、TAIの有用性については記載がなされていない。さらに、肝細胞癌に対する全身化学  
療法により持続性のある寛解を示す報告はほとんどなく、著しい延命効果を示したもの

ないとする記載(NCI-PDQ, <http://www.nci.nih.gov>.)や、肝細胞癌に対する肝動注療法は全身化学療法より有意に効果があると立証した報告はないとする記載(肝臓 43:133-136, 2002)も見受けられる。一方で、本邦における肝細胞癌に対する化学療法施行率は8.8%で、そのうち78.7%にTAIが施行されていたという報告(第15回全国原発性肝癌追跡調査報告(1998-1999年))から、国内におけるTAIの普及がある程度裏付けられていること、内科学書(中山書店:第5版,1774-1775,1999)では、マイトマイシンC、ドキソルビシン、5FU、シスプラチンなどを用いたTAIにより進行癌の予後が著しく改善したとする肯定的な記載が見受けられること、九州がんセンターによる肝細胞癌の治療方針(<http://ns.ia-nkcc.jp/surv/liver-th.html>)において、TAIが外科的治療、TAE、PEIT、PMCT、RFAによる治療が不可能な高度進行肝細胞癌に適用されると明記されていることから、現時点においてはTAIの有用性には賛否両論あるものと思われる。以上より審査センターは、物理的に病変を摘出又は破壊する外科的切除やPEITなどの内科的局所療法、肝細胞癌がほとんど肝動脈の支配のみを受けている血管豊富な腫瘍であることに着目したTAE及びこれを化学療法と併用したTACEなどの治療戦略に比べ、化学療法単独によるTAIがどれほど有効かは、大規模な比較試験が存在しないことから現在のところ明らかになっておらず、肝動注療法におけるTAIの位置付けは未だ国内においても評価が定まっていないものと考ええる。

しかしながら、肝細胞癌は治療の如何を問わず再発を繰り返し、最終的に高度進行肝癌に移行していくこととする申請者の見解は妥当であり、この点において、治療の選択肢が増えることは臨床的に有用であると判断する。また、TAE及びTACEの有用性については、無治療群との無作為化比較試験により生存期間を延長したとの報告もあり(Lancet 359:1734-1739,2002)、手術不能肝細胞癌に対しても積極的な治療が行われることによってその効果が期待されることから、本剤を用いたTAIも積極的治療のひとつの候補として今後検討されていく必要があるとする申請者の主張は妥当と考える。ただし、経カテーテル治療におけるTAIの位置付けについては現在のところ明確でないため、本療法の適用にあたっては患者毎の腫瘍の局在部位や大きさなどの進展度、肝予備能、全身状態等の状況や、他の治療法の適用可能性などを十分に考慮し、慎重に対応する必要があると考える。

## 2) 本剤による肝細胞癌に対する動注療法の位置付けについて

### 効能・効果について

審査センターは、本剤による肝動注療法が肝細胞癌のどのような病期に対して有用であるのかを示した上で、効能・効果を肝細胞癌とすることの妥当性について申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

肝動注化学療法は腫瘍進展度と肝予備能等を考慮して肝切除、内科的局所療法、TAE等の他の治療が適応とならない患者に対して実施されている。腫瘍進展度の指標である肉眼的進行度(Stage)では、肝両葉に多発する腫瘍または門脈一次分枝以上の高度門脈浸潤(Vp3)を伴う Stage -A(T4N0M0)の患者が肝動注療法の主要な適応とされている。後期第 Ⅲ 相試験における抗腫瘍効果を患者背景因子により層別集計した結果、本剤の奏効率は腫瘍径、Stage 等の腫瘍側因子の進展に伴い低下したが、Stage -A の症例に対しても21.6%(11/51 例)の奏効率を示した。この結果は、既承認の塩酸エピルビシンの肝動注に

よる第 Ⅲ 相試験での奏効率 15.1%(8/53 例)を上回るものであり、塩酸エピルビシンの試験における対象症例が Stage Ⅰ～Ⅲ のみであったことを考慮すると、本剤は高度進行肝細胞癌に対しても有効であると考えられた。また、前治療歴のある患者に対しても 29.2%(14/48 例)の奏効率を示し、前治療の内容による奏効率に大きな差は認められなかった(28.3%~35.3%)。一方、患者の全身状態や肝機能について、P.S.、臨床病期、肝硬変及び Child 分類等により層別した場合にも本剤の奏効率に明らかな差異は認められなかった。さらに、本剤の主要な副作用である悪心・嘔吐、食欲不振、発熱、骨髄障害、肝機能障害、腎機能低下の発現率をこれらの背景因子により層別集計した結果においても、特に問題とすべき発現率の違いは認められていない。このことより、本試験において対象患者に含まれなかった P.S.Ⅲ 以上、臨床病期 Ⅳ 期、Child C 等に該当するような全身状態や肝機能の極めて不良な症例以外に本剤の肝動注療法の適応を制限する必要はないと考えられた。特に、血管走行異常により TAE が適応できない患者、TAE の効果が低いとされている腫瘍血管に乏しい腫瘍や被膜をもたない塊状型やびまん型腫瘍の患者(癌と化学療法 27:1516-1520,2000)等も適応と考えられることから、必ずしも特定の病期に限定されるものではないと考える。以上より、有効性・安全性の観点から本剤の肝動注療法は Stage Ⅰ-A 等の高度進行肝細胞癌に対する治療法として有用であると考えられるが、肝動注療法の適応は患者個々の腫瘍進展度(腫瘍の大きさ、個数、肉眼分類、部位、腫瘍血管の多寡、脈管侵襲の有無、他臓器への転移の有無)、肝予備能、年齢、合併症、P.S.等の種々の要素により決定されており、また集学的治療として他の治療法との組み合わせにより実施される場合もあるため、本剤の肝動注療法の効能・効果を肝細胞癌の特定の臨床病期に限定することは困難であり、「肝細胞癌」とすることは妥当と考える。

審査センターは、肝細胞癌における第一選択の治療法は外科的切除であるが、当該療法は根治的療法とされるものではないことから、手術可能な症例層に対して同等の有効率を期待して用いられる可能性はないものの、TACE、TAE 等の経カテーテル療法間の位置付けは明確になっておらず、成書等によれば TACE、TAE が実施できない又は有効でない患者層に対して TAI を用いるべきとする見解もあることから、本剤による TAI の適用に当たっては、他の治療の可能性等を十分考慮したうえで、医療現場において選択の判断が行われる必要があると考える。また、P.S.Ⅲ 以上、臨床病期 Ⅳ 期、Child C 等に該当するような全身状態や肝機能の極めて不良な症例に対する使用は、本試験において除外されているだけでなく、肝動注療法一般についても適応外となることが多いことを踏まえ、禁忌として本剤の適応を制限する必要があるか申請者に見解を求めた。申請者は、以下のように回答した。

肝硬変等により肝機能が極めて低下した肝細胞癌患者では、癌治療による肝機能悪化が患者の生命予後に悪影響を及ぼす可能性もあるため、肝動注療法の適応と処置について十分な注意喚起が必要であると考えられる。具体的には、肝障害度 C(臨床病期 Ⅳ 期に相当)に該当するような高度肝機能低下例では治療に伴う肝不全の恐れもあるため、本剤の肝動注療法は基本的には実施しないことが望ましい。しかしながら、肝硬変等による肝機能低下よりも肝癌の急速な進展等による死亡が予想されるような患者においては、肝機能低下例であっても肝動注療法を行わざるを得ない場合もあるため、このような肝障害患者を一律に肝動注療法の禁忌とすることは妥当ではないと考えられる。なお、肝機能低下例に肝

動注療法を行う場合には、治療に伴う肝予備能の低下を最小限にするため、適宜減量又は亜区域投与による投与範囲の限定等の処置を行うことが重要と考える。以上を踏まえ、使用上の注意の「原則禁忌」の項を新たに設定し、「次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。肝障害度 C 等の高度に肝機能が低下した患者【肝障害を増悪させるおそれがあるので、やむを得ず投与する場合には適宜減量又は亜区域投与等を行うこと】」と記載する。全身状態の不良な患者に対する化学療法の適応については、肝細胞癌に対する肝動注療法もしくは本剤に特有なことではなく、癌化学療法一般に共通する認識であると思われる。従って、後述のように十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与されることにより適切な対応がとられるものとする（5 安全性についての項参照）。

審査センターは、申請者の回答を概ね妥当と判断しているが、原則禁忌の対象の規定方法については Child 分類等による提示が適切と考え、更に申請者と調整中である。

さらに審査センターは、本剤を TACE 等の塞栓療法との併用で用いた場合の有効性、安全性は確認されていないことから、添付文書において、本剤を塞栓療法と併用で用いないことを注意喚起する必要があるか申請者に見解を求めた。申請者は、以下のように回答した。

シスプラチンと TAE 等の塞栓療法との併用に関してはこれまでに多数の臨床報告がなされているものの、本剤の開発においては TAE 等の塞栓療法との併用で用いた場合の有効性、安全性に関する非臨床試験及び臨床試験での検討は行っていない。このため、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を新たに設定し、「本剤と肝動脈塞栓療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。」と記載する。

審査センターは、この回答を了承した。

#### 既存薬との比較について

申請者は既存薬との比較について以下のとおり説明した。

本邦において肝細胞癌または肝細胞癌に対する動注での適応を取得している薬剤のうち、肝細胞癌に対して肝動注による独立した治験が実施されているのは塩酸エピルピシンとジノスタチンスチマラー（SMANCS）のみである。このため、これら2薬剤の第 Ⅲ 相試験と本剤後期第 Ⅲ 相試験における患者背景及び有効性の成績を比較考察した。なお、SMANCSの第 Ⅲ 相試験はヨード化ケシ油脂脂肪酸エステルとの油性混濁液（SMANCS/LPD）によるChemolipiodolizationとして実施されており、抗癌剤単独としての評価はされていない。また、各薬剤の効果判定に用いられた基準の内容はほぼ同様であった。この結果、奏効率（PR以上）は、本剤群33.8%(27/80例)(95%信頼区間：23.6-45.2%)、塩酸エピルピシン群15.1%(8/53例) (95%信頼区間：6.7-27.6%)、SMANCS/LPD群35.9%(60/167例) (95%信頼区間：28.3-43.8%)であった。各薬剤の患者背景において、塩酸エピルピシン群のみにChild Cの肝機能不良例が含まれていた。一方、本剤群には肉眼的進行度としてStage Ⅳ-Aの高度進行肝細胞癌患者の割合が63.8%と高く、前治療歴のある患者の割合が他剤群に比べて多かった。従って、患者背景が本剤の有効性評価に有利に働いているとは考えられず、本剤の有効性は塩酸エピルピシンによる肝動注及びSMANCSによるChemolipiodolizationに匹敵するものと考えられる。なお、添付文書の

情報によれば、5FUによる肝動注の有効率は52.7%とされているが、効果判定基準が現在用いられているものと大きく異なること及びこの有効性が独立した治験による成績ではないことから、5FUを比較対照とすることは妥当でないと判断した。

審査センターは、SMANCSとの比較については、SMANCSが塞栓療法を含むChemolipiodolizationであることから、必ずしも対象患者層が同一ではなく、直接比較することの妥当性については議論の余地があると考え、これ以外の点については、申請者の回答を概ね妥当なものと判断した。

### 3) 術後補助療法について

審査センターは、術後補助療法としての本剤使用の有用性について申請者に見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

肝細胞癌に対する集学的治療のひとつとして、肝動注療法の術後補助療法としての有用性が国内外で検討されており、Ueno ら(Cancer 86:248-254,1999)、Lai ら(Arch Surg 133:183-188,1998)、緒方ら(癌と化学療法 24:1661-1664,1997)、中島ら(癌と化学療法 20:1481-1484,1993)による無作為化比較試験を含むいくつかの臨床研究において無再発生存期間の延長などの効果が報告されている。しかし、肝動注例では遠隔転移の増加が見られたとする中島らの報告(癌と化学療法 22:1483-1485,1995)や切除後動注療法は再発後の治療効果として無再発生存率よりも生存率への影響があったとする宇根らの報告((癌と化学療法 22:1037-1040,1995)もあり、その評価は定まっておらず、今後さらに検討されるべき領域であると思われる。

審査センターは、今後も情報収集及び検討がなされていくべきとする申請者の回答を了承した。従って現時点においては、効能・効果に関連する使用上の注意に、術後補助療法における有効性・安全性は確立していない旨を記載する必要があると考え、この点について申請者に見解を求めた。申請者は、以下のように回答した。

肝細胞癌の術後補助療法としての肝動注療法の有効性についての評価は確立されておらず、本剤の臨床試験においても術後補助療法としての検討は行っていない。このため、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を新たに設定し、「本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。」と記載する。

審査センターは、この回答を了承した。

### 4) 用量・用量について

審査センターは、臨床試験においてシスプラチンの至適投与量が決定された経緯について、安全性の観点から申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

第 Ⅰ 相試験の第 Ⅱ 相段階は最大耐量(MTD)と至適投与量を推定するための増量試験としてデザインされ、25、50、65、80、90、100mg/m<sup>2</sup> の用量にて各 3 例以上を実施しながら順次増量するよう計画された。各投与量での増量の可否等については、効果・安全性評価委員により審議され、その答申をもとに治験総括医師により決定された。25 mg/m<sup>2</sup> を投与された 3 症例においては Grade3 以上の有害事象の発現はみられず、効果・安全性評価委員持ち回りにて審議がなされた結果、次レベルへの増量と、本レベルでの 3 例ともに 1 コース投与のみにて終了したことに対し、次レベル以降では 2 コース投

与例での安全性評価の必要性が勧告された。50mg/m<sup>2</sup> を投与された 3 症例においては、Grade3 の好中球減少及び血小板減少が各 1 例みられた。第 1 回効果・安全性評価委員会においては、骨髓抑制の回復傾向が確認されたこと、重篤な副作用は発現していないこと等により症例追加は必要とされず、本レベル 3 例目の安全性観察期間終了後に次レベルへの増量が答申された。65mg/m<sup>2</sup> を投与された 3 症例においては、Grade3 の悪心・嘔吐、食欲不振及び血小板減少が各 1 例みられた。血小板減少例においては 2 コース目の投与を見送ったが、その後回復が確認された。第 2 回効果・安全性評価委員会においては、一過性の悪心・嘔吐、食欲不振を含め重篤な副作用は発現していないと判断され、他領域における本剤の使用経験等も勘案した上で、症例追加は必要とせず次レベルへの増量が勧告された。80mg/m<sup>2</sup> を投与された 3 症例においては、Grade1 の食欲不振が 1 例、Grade3 の好中球減少が 2 例に発現し、うち好中球減少の 1 例においては G-CSF の投与にても 6 週以内の回復が見られず 2 コース目の投与を見送った。第 3 回効果・安全性評価委員会においては、3 例中 2 例に Grade3 の好中球減少が発現したことから、白血球減少に対する DLT の規定に準じ本投与量を MTD とし、安全に投与可能と判断された 65mg/m<sup>2</sup> を前期 相段階の推奨用量とする旨の報告が総括医師になされ、以後 65mg/m<sup>2</sup> 投与による試験を行うこととなった。

審査センターは、この回答を了承した。

## 5) 安全性について

申請者により、シスプラチンの肝動注と静脈内投与における副作用発現の違いについて、以下のように比較検討がなされた。なお、シスプラチン静注用製剤申請時には医薬品の安全性評価における有害事象の概念が確立されておらず、情報が不十分であるため本申請用法との比較検討は行われなかった。

シスプラチン静注用製剤の第 4 次申請（胃癌適応拡大）では 70~100mg/m<sup>2</sup> を投与後 3~4 週間休薬の用法・用量で投与されており、今回申請の用量に比べ、用量は高いものの類似の投与スケジュールが用いられている。一方、第 1~3 次申請では 50~100mg/m<sup>2</sup> を投与後 3 週間休薬の他、15~20mg/m<sup>2</sup> を 5 日間連続投与後 2 週間休薬、25~35mg/m<sup>2</sup> を投与後 1 週間休薬、10~30mg/m<sup>2</sup> を毎週投与等の種々の投与スケジュールが用いられている。従って、シスプラチン静注用製剤の成績と本試験における成績を厳密に比較することは困難であるものの、参考までに行ったところ、自覚症状において食欲不振(肝動注 79.8%/静注 71.1%、以下同様)、悪心・嘔吐(76.0%/80.7%)、全身倦怠感(26.9%/39.6%)等の症状はほぼ同程度の発現率であった。肝動注で高率に認められたものは発熱(63.5%/4.0%)であった。また、臨床検査値異常のうち肝動注で高率に認められたものは白血球減少(78.8%/30.2%)、血小板減少(76.9%/19.2%)、血色素減少又は貧血(51.0%/32.7%)、GOT 上昇(56.7%/7.6%)、GPT 上昇(45.2%/5.3%)であった。BUN 上昇(25.0%/22.4%)、血中クレアチニン上昇(21.2%/10.6%)等の腎機能低下の発現率は投与経路により大きな差異はみられなかった。その他両者で大きく異なる副作用は認められなかった。

審査センターは、投与経路の違いによる副作用の発現時期や種類及び発現率等に違いについて、申請者に詳細な検討をもとめた。申請者は、以下のように回答した。

シスプラチンの肝動注と静注における副作用の発現の違いをより詳細に検討するため、

シスプラチン静注用製剤の第 4 次申請（胃癌対象、1990 年承認）の安全性データを再解析し、患者背景、副作用の程度と発現率、発現及び回復の時期などを本剤後期第 Ⅲ 相試験における成績と比較した。患者背景について、胃癌患者に比べて肝細胞癌患者に特徴的なものとして GOT、GPT 等の肝機能検査値が高く、白血球、血小板等の血球数が少ないことが認められた。一方、腎機能検査値については両者に大きな違いは認められなかった。副作用と判定された自他覚症状と臨床検査値異常の grade 別発現状況について、肝動注で高い発現率を示したものは骨髄障害、肝機能障害、発熱であった。また、肝動注に特有の副作用として、動注手技や薬剤の消化管への流入等に起因すると思われる心窩部痛、腹痛、十二指腸潰瘍等の消化器障害や、薬剤との因果関係はないが、血管造影時のガイドワイヤー操作に起因する膵炎、腎不全、後腹膜血腫が 1 例に認められた。このため本剤の使用にあたっては、薬剤の副作用とともに肝動注や事前の血管造影検査に関連するカテーテル手技等による合併症に対しても十分な注意が必要であると考え、本剤の使用上の注意（案）には投与時の「適用上の注意」として「肝動脈内投与に際し、標的とする部位以外に薬剤が流入すると、胃・十二指腸潰瘍等が起こることがあるので、慎重に投与すること。また、カテーテル手技等により血管や臓器を損傷する場合があるため十分に注意すること」と記載している。なお、シスプラチンの副作用として知られる下痢、末梢神経障害、聴覚障害等の症状については両者で発現率、程度に大きな違いは認められなかった。この他に本剤後期第 Ⅲ 相試験ではシスプラチン静注用製剤の第 4 次申請時に比べて多くの自他覚症状が認められているが、その多くは新 GCP 施行に伴って安全性データの収集がより広範に行われるようになった結果と考え、肝動注に特異的な副作用とは判断しなかった。これらのうち特に重要と思われる有害事象については、以下に個別検討を行った。

悪心・嘔吐、食欲不振、全身倦怠感について

副作用発現率(肝動注時/ 静注時) は、悪心・嘔吐(78.8%/72.2%)、食欲不振(82.5%/72.2%)、全身倦怠感(33.8%/34.0%)と両投与経路でほぼ同等であり、Grade3 以上の発現率は悪心・嘔吐(6.3%/23.7%)、食欲不振(22.5%/25.8%)、全身倦怠感(0%/11.3%)であることから、これらの症状が肝動注時で増強されることはないと考えた。これらの発現時期を投与コース合計での中央値でみた場合、悪心・嘔吐(1.0 日/1.0 日)、食欲不振(1.0 日/1.0 日)、全身倦怠感(1.0 日/1.0 日)であり、回復までの期間は、悪心・嘔吐(3.0 日/6.0 日)、食欲不振(5.0 日/5.0 日)、全身倦怠感(6.0 日/0.5 日)であった。以上より、これらの症状は投与経路による違いなく投与後早期に発現し、ほぼ 1 週間以内に回復するものと考えられた。

発熱について

発熱の発現率は、肝動注 68.8%、静注 8.2%であり、肝動注で高率に認められたが、今回の後期第 Ⅲ 相試験では Grade3(40 )以上の発熱は発現しなかった。発現時期を投与コース合計での中央値でみた場合、肝動注 1.0 日、静注 0.0 日であり、回復までの期間は、肝動注 3.0 日、静注 1.0 日であった。発熱は肝動注に起因する副作用のひとつとされ、他の抗癌剤においても静注に比べ肝動注で高い発現率が報告されている。以上より、肝動注において頻度は高いものの、その程度は軽度であり早期に回復することから、臨床使用において許容し得るものと思われる。

骨髄障害について

骨髄障害の発現率(肝動注時/静注時)は、白血球減少(78.8%/28.9%)、血小板減少(76.3%/20.8%)、血色素減少(46.3%/25.8%)であり、肝動注時に高率に認められた。また、Grade3以上の骨髄障害は白血球減少(1.3%/4.1%)、血小板減少(25.0%/6.3%)、血色素減少(1.3%/8.2%)であった。肝硬変等の慢性肝疾患を合併した肝細胞癌患者では血小板減少等の血液学的異常が高頻度に見られることが知られており、今回の後期第 Ⅲ 相試験の対象患者はシスプラチン静注第 4 次申請の胃癌患者に比べ、もともと白血球及び血小板が低下していた。従って、これらの骨髄障害については、肝細胞癌患者特有の血液学的背景に起因する可能性が高いと考えられた。これらの発現時期を投与コース合計での中央値でみた場合、白血球減少(21.0 日/15.0 日)、血小板減少(23.0 日/15.0 日)、血色素減少(19.0 日/15.0 日)であり、回復までの期間は、白血球減少(13.0 日/12.5 日)、血小板減少(11.0 日/18.0 日)、血色素減少(7.5 日/12.5 日)であった。Okada らによる肝細胞癌に対するシスプラチン静注の臨床試験(Oncology 50:22-26,1993)では白血球減少、血小板減少ともに投与 2 週間程度で発現し、その後 2 週間程度で回復したとされているが、これ以外にも、シスプラチン静注時の骨髄障害の発現及び回復時期についての報告(癌と化学療法 9:38-45,1982)なども踏まえ、シスプラチンの骨髄障害の発現から回復までのタイミングに関しては、投与経路及び癌腫による大きな差異はないと考えられた。

#### 肝機能障害について

肝機能障害発現率(肝動注時/静注時)は、GOT 上昇(62.5%/4.1%)、GPT 上昇(48.8%/5.2%)、Grade3以上の発現率は GOT 上昇(32.5%/0%)、GPT 上昇(11.3%/0%)であり、肝動注で高率かつ重度の肝機能障害が認められた。肝細胞癌はウイルス性肝炎や肝硬変等を基礎疾患とするため、患者の多くに肝機能低下が認められ、今回の後期第 Ⅲ 相試験における対象患者の GOT、GPT 投与前値はシスプラチン静注第 4 次申請の胃癌患者に比べ高かった。従って、肝予備能の低下した肝細胞癌患者に対する肝動注ではさらに肝臓での薬物濃度が高くなることも肝機能障害に関連していると考えられた。これらの発現時期を投与コース合計での中央値でみた場合、GOT 上昇(3.0 日/15.0 日)、GPT 上昇(3.0 日/15.0 日)であり、回復までの期間は、GOT 上昇(5.0 日/108.0 日)、GPT 上昇(7.0 日/24.0 日)であった。肝動注では早期に発現し回復する傾向が見られたが、シスプラチン静注第 4 次申請では集計患者が少なく正確な発現パターンの比較は困難であった。しかしながらシスプラチン 50~100mg/m<sup>2</sup> を単回静注した場合の肝機能障害についての報告(Neth J Med 25:270-274,1982)によれば、GOT、GPT の上昇は投与後 5 日程度で最異常値に達し、その後 4 日程度で回復したとされ、肝動注の場合とほぼ同様と考えられた。

#### 腎機能障害について

腎機能低下発現率(肝動注時/静注時)は、BUN 上昇(26.3%/29.9%)、クレアチニン上昇(23.8%/15.5%)、Grade3以上の発現率は BUN 上昇(2.5%/5.2%)、クレアチニン上昇(2.5%/1.0%)であり、投与経路による大きな差異は認められなかった。これらの発現時期を投与コース合計での中央値でみた場合、BUN 上昇(9.0 日/14.0 日)、クレアチニン上昇(9.0 日/9.0 日)であり、回復までの期間は、BUN 上昇(7.0 日/7.0 日)、クレアチニン上昇(11.0 日/11.0 日)であった。このことから、腎機能障害の発現から回復までのタイミングに関しては、投与経路による大きな差異はないと考えられた。

以上より、本剤の肝動注で発現率の高かった骨髄障害、肝機能障害、発熱については使

用上の注意（案）の「重要な基本的注意」に記載するとともに骨髄障害及び肝機能障害については「重大な副作用」に記載し、注意喚起を行っている。

審査センターは、本剤の肝動注が既承認効能における安全性プロファイルから大きく逸脱するものではないと考えるものの、その発現頻度が増加することが予想されるものに関しては、その旨を情報提供する必要があると考える。また、肝動注における手技に関連した有害事象が認められたこと及び手技により当該療法の有効性に直接影響を及ぼすことから、添付文書に新たに警告欄を設け、「緊急時に十分に措置できる医療施設において、本療法に十分な経験を持つ医師が用いること」を規定する必要があると考える、この点について申請者に見解を求めた。申請者は、以下のように回答した。

本剤を用いる医療施設及び医師に関する規定について、さらに十分な注意喚起をするため、「重要な基本的注意」から「警告」欄に移し、「本剤は、緊急時に十分措置できる医療施設において、癌化学療法及び肝動注化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。」と記載する。なお、動注手技による障害等への注意喚起については、「適用上の注意」において既に記載がなされている。

審査センターは、この回答を了承した。

## 6) 市販後臨床試験の計画案について

審査センターは、今後多剤併用療法の検討が必要であるとする申請者の主張を踏まえ、本邦において TECE や Chemolipiodolization としての使用ではなく、TAI として使用実績のある 5FU 等との併用療法により期待される効果について検討される必要があると考え、これらの実施可能性を含めて、市販後臨床試験の計画案を提出するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

本剤は単剤肝動注による 2 つの独立した後期第 Ⅲ 相試験において合計で 33.8%(27/80 例)の奏効率を示しており、肝動注療法の基本薬剤のひとつとして進行肝臓癌に対する多剤併用療法の治療成績向上に寄与することが期待される。肝細胞癌に対する肝動注療法は主に多剤併用療法として実施されており、本剤が承認された場合でも単独療法として使用される機会は多くないと思われることから、今後、本剤と種々の薬剤との併用の検討が必要と思われる。しかしながら、肝細胞癌に対する肝動注療法には 5FU、ドキソルビシン(ADM)、エピルビシン(EPI)、マイトマイシン(MMC)及びシスプラチン等の抗癌剤を用いた種々の多剤併用療法が試みられているが、他の消化器癌等で良好な成績の得られている併用療法を肝細胞癌に応用しているのが現状であり、未だ標準的治療法が確立されていない。また、これまで報告されているシスプラチンを含む併用療法については、今回申請の本剤の用法・用量と異なるか、肝臓に効能を有しない薬剤を含む併用である等の問題が認められている。申請者としては今回申請の用法・用量に基づいた本剤を含む新たな多剤併用療法の確立を目指し、他抗癌剤との 2 剤併用による第 Ⅲ 相試験の実施可能性を現在検討中であるが、以上のような状況から、現状では本剤を含む多剤併用療法を適切な対照群と比較する第 Ⅲ 相試験を直ちに実施することは困難と考えられた。よって、本剤の市販後臨床試験として実施可能な試験としては、今回申請の用法・用量に基づいた本剤を含む新たな多剤併用療法の用法・用量並びに有効性、安全性を検討するための探索的試験が必要であると考えている。今回申請の本剤の用法・用量は 65mg/m<sup>2</sup>、4~6 週毎であるが、

多剤併用療法においては安全性を考慮し本剤の用量を下げることも想定される。また、市販後臨床試験において本剤と併用可能な抗癌剤は、肝細胞癌に対して肝動注療法の適応を有する 5FU、EPI 及び MMC のみであるが、現時点ではシスプラチンとの併用で他の固形癌における標準治療として多く用いられている 5FU との併用療法が有望であると考えている。現在、この 2 剤による併用肝動注療法の至適投与法と有効性、安全性の検討を目的とした第 Ⅰ 相試験の実施可能性を検討している。なお、シスプラチンと 5FU の併用肝動注に関する最近の臨床報告は低用量で実施されているものがほとんどである現状から、今後、臨床家からの十分な意見聴取を行い、本剤の市販後臨床試験の内容についてさらに検討する必要があると考えている。

審査センターは、この回答を了承した。

### **3．医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断**

#### **1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断**

適合性書面調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱など）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障は無いものと判断した。

#### **2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断**

GCP 担当者による協議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### **4．総合評価**

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、添付文書において、警告欄に「緊急時に十分に措置できる医療施設において、本療法に十分な経験を持つ医師が用いること」及び効能・効果に関連する使用上の注意欄に「1．本剤と肝動脈塞栓療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。2．本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない」との記載を追加し、原則禁忌の項を設け肝機能低下患者に対する注意喚起を行った上で、申請の用法・用量、効能・効果を変更することなく、本療法を承認することは可能と判断した。

## 審査報告（２）

平成 15 年 11 月 6 日作成

### １．申請品目

〔販 売 名〕 動注用アイエーコール 100mg<sup>\*</sup>、動注用コナブリ 100mg<sup>\*\*</sup>  
〔一 般 名〕 シスプラチン  
〔申 請 者〕 日本化薬株式会社<sup>\*</sup>、 Bristol 製薬有限会社<sup>\*\*</sup>  
〔申請年月日〕 平成 14 年 3 月 28 日

### ２．審査内容

審査センターは審査報告（１）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

審査センターは、製剤の含量規格を実測値を踏まえ改めるよう求めたところ、申請者から、実測値から規格値を改めることは可能であるが、100mg の少量充填の精度は今後の生産段階で種々要因により影響を受ける可能性があると考えられることから、規格幅を狭めることは困難との説明がなされた。これに対し、審査センターは、充填の精度はどのような要因により、どの程度の影響を受けると考えているのかを示し、再度規格値の妥当性について説明するよう求めた。申請者は、充填量のバラツキに影響する因子としては、  
、  
等が考えられ、その原因としては微粉末化シスプラチンの  
が大きく、振動の前後で  
は約 倍に変化することから、充填機内で  
やすく流動性も悪くなりやすいことを挙げた。また、充填機の機械精度（セット位置のわずかな差）に起因する充填量のバラツキは最大で約 % であり、実生産スケールでは平均充填量は最大約 % 低下することが推定され、充填量のバラツキも % を超える傾向があると説明し、申請した含量規格（  
）が適当  
と考えたと回答した。さらに、生産時には  
、  
の要因等をさらに検証し、含量の社内規格を承認規格よりも厳しくすると回答したことから、審査センターは、将来実生産ロットの実測値を踏まえ、承認規格を見直す等の対応が必要なものの、当面本規格値を用いることで差し支えないと判断した。

標準品の含量の規格値に関しては、5 ロットの実測値（標準偏差）が示され、（シスプラチン標準品は  
体（ % 以下）以外の不純物をほとんど含まないことから）  
実測値の幅は定量法に由来する分析誤差と考えられ、実測値の標準偏差を考慮すると現時点では含量規格を  
% 以上とすることは困難との説明がなされている。

#### 安定性に関する資料

製剤について、継続中であった長期保存試験（25 /60%RH/暗所/褐色ガラスバイアル）の 36 カ月保存時の結果が提出され、すべての試験項目において試験開始時と比べほとんど変化は認められなかった。以上より、本剤の有効期間は室温で 3 年とされ、審査

センターはこれを了承した。なお、長期保存試験は継続中である（60 カ月まで実施予定）。

## 臨床に関する資料について

### (1) 本剤による肝動注療法の対象疾患について

肝細胞癌における肝動注療法について、国内において未だその評価は定まっていないものの肝細胞癌治療の選択肢の一つとして有用であり、本剤の有用性も認められるとする審査センターの判断については、専門委員より支持された。また、専門委員から、本邦における肝細胞癌は大部分が慢性肝炎に由来しており切除を行っても術後の残肝再発や肝硬変の悪化によって長期生存例を得ることが難しいことから、外科的切除のみならず PEIT や TAE も標準的治療として行われており、今後 TAI の局所制御率が明らかになればさらに適用範囲の拡大も期待されるとの意見も出された。

また、添付文書に原則禁忌の項を設け、高度肝機能低下例を規定する点については、肝機能の具体的な条件を定義することが必要との意見が出された。この意見を踏まえ、審査センターは、肝機能の具体的な条件を提示するよう申請者に求めた。申請者は、以下のよう

に回答した。

本剤の原則禁忌の対象については「肝障害度（Liver damage）C 等の高度に肝機能が低下した患者」としている。肝障害度は日本肝癌研究会が肝細胞癌に対する治療方針選択の指標となることを企図して原発性肝癌取扱い規約に規定したものであり、本邦における肝細胞癌患者の標準的な肝機能の指標として認知されていると思われることから、「高度に肝機能が低下した患者」を規定するための具体的な判断基準としても妥当であると考えている。このため、本剤の原則禁忌の具体的な条件として、肝障害度 C についての説明を以下のように追加記載する。

「以下の 2 項目以上の所見を有する患者：治療効果が少ない腹水、血清ビリルビン値が 3.0mg/dL 超、血清アルブミン値が 3.0g/dL 未満、ICG R<sub>15</sub> が 40%超、プロトロンビン活性値が 50%未満」

審査センターは、この回答を了承した。

### (2) 本剤の適正使用について

審査センターは、本剤による肝動注に当たっては、実施医師の当該技術に関する習熟が不可欠と考え、添付文書の警告欄に「本剤は、緊急時に十分措置できる医療施設において、癌化学療法及び肝動注化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。」と規定したことについて、専門委員から妥当とする意見が出された。さらに、可能であれば尿量確保の目安についても具体的に示すことが望ましいとの意見も出された。この点を踏まえ、審査センターは、用法・用量に規定されている尿量確保について、時間あたりの尿量など具体的な指標を示し、添付文書における用法・用量に反映するよう申請者に求めた。申請者は、以下のよう

に回答した。

本申請の臨床試験においては、「本剤の投与前後に腎障害の軽減を目的に、適当な輸液 500~2000ml の点滴静注による水分負荷を行う。」と規定したのみで、特に尿量をどの程度確保するかについては規定をしていなかった。これは、同一成分であるシスプラチンの市販製剤（静脈内投与）の用法・用量に準じたものである。また、今回の肝動注用製剤を

肝動脈内に単回あるいは間歇的に反復投与した毒性試験において、腎臓に対する毒性学的影響は静脈内投与時と同程度であった。さらに、本剤の臨床試験における腎機能低下の発現率はシスプラチン静注時に比べ大きな差異はなく、肝動注時においても静注時と同様の水分負荷等の処置により対応可能と考えられた。このため、添付文書案においては、本剤を投与する際の水分負荷の総量を静注用製剤と等しくなるように設定するとともに、静注用製剤と同様に、「本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること」と附記した。なお、静注用製剤の用法・用量においても、具体的な水分負荷の輸液量の規定はあるものの、尿量については時間あたりの尿量などの具体的な指標は記載していない。また、本剤の臨床試験においては、水分負荷によって被験者の尿量がどの程度確保されたかについては、情報を収集しておらず不明である。この点について、国内外の文献調査を行った結果、シスプラチン投与に際して腎毒性軽減のための水分負荷の輸液量や負荷を行う時間に関しては臨床試験を踏まえて詳細な検討を行っている文献を多数認めたものの、尿量に関する記載がなされている文献は稀であった。今回収集できた文献からは、本剤投与前後の水分負荷による尿量としては、1 時間あたり概ね 100mL 以上、1 日量として 2~3L 以上を確保することが腎毒性を軽減する目的には適切であるとされていた（Ann Int Med 95;628-632,1981、がん化学療法の副作用対策;265-278,1992、Cancer Principles&Practice of Oncology 6<sup>th</sup> Edition;2964-2976,2001 など）。しかしながら、いずれの文献も確保された尿量と腎毒性の関係を科学的なデータ・根拠に基づいて検討し設定したものではなく、医療現場における経験則的な内容であるため、本剤の用法・用量の設定に用いることについては必ずしも適切とは判断できなかった。さらに、嘔吐、下痢などの発現状況、あるいは患者の全身状態などによっては、全身の水分量に大きな差異が出てくる可能性もあることから、本剤投与時に確保すべき尿量を一律に設定することは困難であると推察された。以上より、水分負荷に用いる輸液量については静注用製剤と同様の記載を行い、特に時間あたりの尿量など具体的な指標は示さず、現行の用法・用量に記載した尿量を確保する旨の注意喚起のままとしたい。

審査センターは、添付文書において、尿量確保以外にも頻回の腎機能検査等の注意喚起が既になされていることも踏まえ、申請者の回答は許容できるものと判断し了承した。

### (3) 本剤投与時の手技等について

専門委員より、肝動注療法の施行にあたっては、肝動脈の分岐異常の有無及び腫瘍の存在部位等によっては、一本の肝動脈経由での全肝への薬剤投与が不能又は困難な場合が想定され、この場合それぞれの肝動脈への分割投与や肝動脈の血流改変を行った上での投与等が想定されるが、これらの手技が有効性、安全性に影響を及ぼす可能性があるとの指摘がなされた。

審査センターはこの指摘を踏まえ、肝動脈の分岐異常等により一本の肝動脈経由での投与が不可能又は困難な症例がどのように取り扱われたのか申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

肝動注手技といわれる一連の施術手技においては、用いるカテーテルの種類、カテーテルの設置部位等、施設によっても手技的な違いが認められている。しかしながら、手技の選択決定に関しては、患者個々の肝臓内における肝細胞癌の状態、肝臓内の血管走行の個

人差、多中心性発生や肝内転移による非顕在化腫瘍の可能性等、患者個々の状態により左右される要因が大きい。このように、患者個々に最善と思われる手技を選択して肝動注療法を行うため、カテーテル設置部位等の手技を統一することは臨床の間では困難なものと考えられる。

このため、臨床試験における本剤の投与方法は、「Seldinger 法により選択的に肝動脈内にカテーテルを挿入後本剤を投与する」としたが、腫瘍の存在範囲や肝動脈の分岐様式は個々の患者により異なるため、一本の肝動脈経路による薬剤投与を必須とはしていなかった。各症例の投与に際しては、治験責任医師等が患者の状況に応じた薬剤投与の範囲と投与血管の選択を行った。なお、分割投与にあたっては、1 コースあたりの総投与量はプロトコルの規定に従い統一されている。

後期 相試験におけるカテーテル設置部位と抗腫瘍効果の関係は、カテーテル設置部位：総肝動脈、固有肝動脈、奏効率：27.5%(5/22 例)（以下同様）右肝動脈、左肝動脈、中肝動脈、37.0%(17/46 例)、（亜）区域枝、44.4%(4/9 例）、不明、33.3%(1/3 例)であった。

抗腫瘍効果については、より選択的にカテーテルを挿入した場合に奏効率が高い傾向が認められたが、総肝動脈、固有肝動脈から肝臓全体に投与した場合でも 20%以上の奏効率が認められたことから、本剤の肝動注療法においては必ずしも高度に選択的な動注手技は必要ではないと考えられた。

また、血流変化について、臨床試験においては、本剤投与時に血流変化を実施したことが確認されている症例は後期 相試験の 4 症例のみであった。1 例は、一本の肝動脈経路で全肝への薬剤投与を可能にするために、他の 3 例は消化管への薬剤流入を防止するために血流変化が行われている。これらの症例では、抗腫瘍効果はいずれも NC であったが、本剤の消化管栄養動脈への流入によると思われる潰瘍等の副作用は認められていない。少なくとも血流変化が本剤の安全性に悪影響を及ぼすことは考えにくい。本剤の臨床試験では血流変化を実施した症例が少なく、現段階では血流変化の有無による本剤の有効性、安全性については十分な情報が得られていないため、本剤の市販後においても更なる情報収集が必要と思われる。

審査センターは、回答を妥当と判断し、申請者に添付文書の臨床試験成績の項にカテーテルの設置部位毎の成績を反映するよう指示した。申請者から、試験成績の概略を添付文書の臨床試験の項に「参考」として追記する旨の回答が提出され、これを了承した。

更に、審査センターは、市販後臨床試験計画案（審査報告（1）2．ト 2．6）市販後臨床試験の計画案についての項参照）を踏まえ、血流変化を行った症例の有効性、安全性を確認するための検討方法についても見解を示すよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

本剤の市販後臨床試験等を実施する際には、各症例における有効性、安全性の評価とともに、本剤投与時の血流変化の実施状況（有無、目的、方法等）を併せて調査する予定である。また、血流変化の有無による抗腫瘍効果や他臓器への薬剤流入による副作用の発現率についての層別集計等を行うことにより、血流変化を行った症例における有効性、安全性についても可能な限り検討したいと考えている。その結果、医療上有用な情報が収集された場合には、臨床家への適切な情報提供の方法を検討したい。

審査センターは、この回答を了承した。

#### (4) 誤用の防止について

審査センターは、本剤と静注用製剤のシスプラチン含有濃度が異なることから、これらの誤用を防止するためにどのような方策を講じる予定であるか示すよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

静注用製剤との誤用に関しては、平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」を参考に検討を行った。まず、本剤は粉末注射剤であり、静注用製剤が水溶性注射剤であることから形状的には異なるものと考えた。また、使用するバイアルの形状についても、静注用製剤とは異なる形状のバイアルを用いることとした。さらに、ブランド名は静注用製剤と異なる名称とすべきと考え、日本化薬は「 」、 Bristol 製薬は「動注用コナブリ」として申請を行った。申請後、併用される製剤の調査よりヘパリンとの併用の可能性があることを踏まえ、日本化薬は「動注用アイエーコール」とブランド名を変更する旨の文書を提出した。今回上記通知を再度見直し、ブランド名に「含量」を追加すべきと考え、日本化薬は「動注用アイエーコール 100mg」、 Bristol 製薬は「動注用コナブリ 100mg」と変更する。今後、上市するにあたり、表示・包装等のデザインにおいても静注用製剤と容易に区別できるよう十分検討し、表示・包装のデザインを決定していきたい。また、販売開始時の MR による医療機関への説明に際しては、静注用製剤との投与過誤を防ぐべく医療従事者への注意喚起も徹底していく予定である。

審査センターは、この回答を了承した。

### 3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、申請時の原則禁忌を以下のように改訂し本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。また、本申請については製剤は毒薬に該当し、再審査期間は 4 年、生物由来製品、特定生物由来製品のいずれにも該当しないということが適切であると判断する。

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

肝障害度（Liver damage）C\*等の高度に肝機能が低下した患者[肝障害を増悪させるおそれがあるので、やむを得ず投与する場合には適宜減量又は亜区域投与等を行うこと]

\*以下の 2 項目以上の所見を有する患者：治療効果が少ない腹水、血清ビリルビン値が 3.0mg/dL 超、血清アルブミン値が 3.0g/dL 未満、ICG R<sub>15</sub> が 40%超、プロトロンビン活性値が 50%未満