

ミリプラ動注用 70mg に関する資料

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は大日本住友製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大日本住友製薬株式会社

ミリプラチン 製造販売承認申請

CTD 第 1 部

1.4 特許状況

大日本住友製薬株式会社

1. 特許状況

[Redacted text]

[Redacted text]

ミリプラチン 製造販売承認申請

CTD 第 1 部

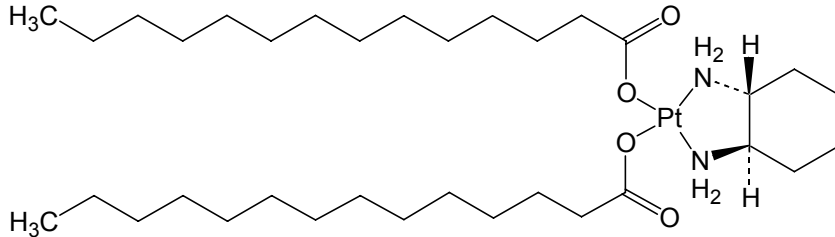
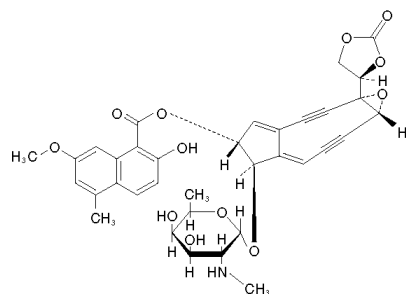
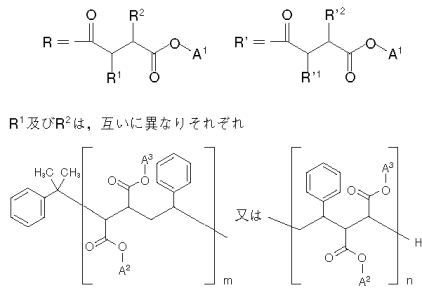
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

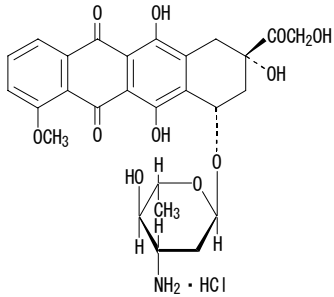
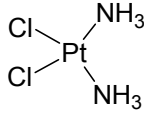
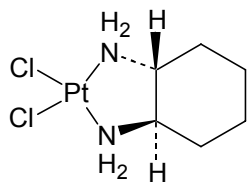
大日本住友製薬株式会社

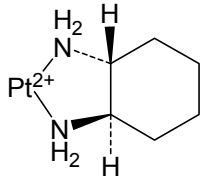
目次

1. 起原又は発見の経緯.....	7
1.1 肝細胞癌の特徴	7
1.2 肝細胞癌の治療実態.....	7
1.3 ミリプラチン発見の経緯.....	9
2. 開発の経緯	9
2.1 製剤開発及び品質に関する試験.....	9
2.2 非臨床試験	11
2.3 臨床試験	14
2.4 医薬品申請前相談及び医薬品追加相談.....	17
2.5 今後の開発計画	17
3. 本剤の有用性に関する結論.....	18
3.1 非臨床試験成績からみた特長及び有用性.....	18
3.2 臨床試験成績からみた特長及び有用性.....	19
3.3 ミリプラチンの臨床上の位置付け.....	20
4. 引用文献	20

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替えなど
ミリプラチン	<p>化学名： (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-<i>N,N'</i>]bis(tetradecanoato-<i>O</i>)platinum</p> <p>化学式（分子量）： $C_{34}H_{68}N_2O_4Pt$ (763.99)</p> <p>構造式：</p> 
懸濁用液	<p>一般名： ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル</p>
ミリプラチン 懸濁液	ミリプラチンをヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに分散した懸濁液
ジノスタチン スチマラマー	<p>化学名： (4<i>S</i>,6<i>R</i>,11<i>R</i>,12<i>R</i>)-11-[α-D-2,6-Dideoxy-2-(methylamino)galactopyranosyloxy]-4-[(4<i>R</i>)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]-5-oxatricyclo[8.3.0.0^{4,6}]trideca-1(13),9-diene-2,7-diyn-12-yl 2-hydroxy-7-methoxy-5-metylnaphthalene-1-carboxylate</p> <p>平均分子量： 約 15000</p> <p>構造式：</p> <p>クロモフォア部分</p>  <p>スチレン-マレイン酸交互共重合体が結合したアポプロテイン部分</p> <p>R-Ala-Ala-Pro-Thr-Ala-Thr-Val-Thr-Pro-Ser-Ser-Gly-Leu-Ser-Asp-Gly-Thr-Val- R¹ Val-Lys-Val-Ala-Gly-Ala-Gly-Leu-Gln-Ala-Gly-Thr-Ala-Tyr-Asp-Val-Gly-Gln- Cys-Ala-Trp-Val-Asp-Thr-Gly-Val-Leu-Ala-Cys-Asn-Pro-Ala-Asp-Phe-Ser- Ser-Val-Thr-Ala-Asp-Ala-Asp-Gly-Ser-Ala-Ser-Thr-Ser-Leu-Thr-Val-Arg- Arg-Ser-Phe-Glu-Gly-Phe-Leu-Phe-Asp-Gly-Thr-Arg-Trp-Gly-Thr-Val-Asp- Cys-Thr-Thr-Ala-Ala-Cys-Gln-Val-Gly-Leu-Ser-Asp-Ala-Ala-Gly-Asn-Gly- Pro-Glu-Gly-Val-Ala-Ile-Ser-Phe-Asn</p> <p>R¹及びR²は、互いに異なりそれぞれ</p>  <p>を表す。R¹及びR²も同様である。</p> <p>A¹=H又はNH₄ A², A³=H又はNH₄又はC₄H₉ (A², A³が共にC₄H₉を示すことはない) m+n：平均約5.5</p>
ジノスタチン スチマラマー 懸濁液	ジノスタチン スチマラマーをヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに分散した懸濁液

用語	定義、読み替えなど
エピルビシン 塩酸塩	<p>化学名： (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy-α-L-<i>arabino</i>-hexopyranosyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-2,5,12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxynaphthacene-6,11-dione monohydrochloride</p> <p>化学式 (分子量)： $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ (579.98)</p> <p>構造式：</p> 
シスプラチン	<p>化学名： (<i>SP</i>-4-2)-Diamminedichloroplatinum</p> <p>化学式 (分子量)： $Cl_2H_6N_2Pt$ (300.05)</p> <p>構造式：</p> 
シスプラチン 懸濁液	シスプラチンをヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに分散した懸濁液
DPC	<p>DACH-Pt (II) に塩素イオンが配位したもの。 生体内では、アミノ酸、たん白質又は核酸などの生体分子と非可逆的に結合する前の DACH-Pt (II) は、高濃度に存在する塩素イオンが配位した DPC として主に存在すると考えられたことから、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験には活性体として DPC を用いた。</p> <p>化学名： Dichloro[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1,2-cyclohexanediamine-<i>N,N'</i>]platinum</p> <p>化学式 (分子量)： $C_6Cl_2H_{14}N_2Pt$ (380.17)</p> <p>構造式：</p> 

用語	定義、読み替えなど
DACH-Pt (II)	<p>担体配位子に (1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1,2-Diaminocyclohexane を有し、脱離基が遊離した白金 2 価錯体 ((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1,2-Diaminocyclohexane 骨格を有する白金系制癌剤の活性分子種) <u>構造式：</u></p> 
ミリプラ動注 用 70 mg	申請製剤のミリプラチン注で、ミリプラチンを 70 mg 含有する凍結乾燥製剤。略称：70 mg 注
ミリプラチン 注 20 mg	開発段階で使用したミリプラチン注で、ミリプラチンを 20 mg 含有する凍結乾燥製剤。略称：20 mg 注

【肝細胞癌治療法についての略号一覧】

略号	省略しない表現	日本語又は説明
CL	Chemolipiodolization	肝動脈塞栓療法のうち、抗がん剤とヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを肝動脈内投与する治療法。
CE	Chemoembolization	肝動脈塞栓療法のうち、CL 後、ゼラチンスポンジなどの塞栓物質を肝動脈内投与する治療法。
TACE	Transcatheter Arterial Chemoembolization	肝動脈塞栓療法 (CL と CE の療法を合わせた総称)
TAI	Transcatheter Arterial Infusion	肝動注化学療法
RFA	Radiofrequency Ablation Therapy	ラジオ波焼灼療法
PEIT	Percutaneous Transhepatic Ethanol Injection Therapy	経皮的エタノール注入療法
PMCT	Percutaneous Microwave Coagulation Therapy	経皮的マイクロウェーブ凝固療法

【その他の一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
HBs	Hepatitis B virus surface	B 型肝炎ウイルス外皮の表面
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス

1. 起原又は発見の経緯

1.1 肝細胞癌の特徴

本邦における肝細胞癌の患者数は 2005 年で 66,000 人と推定されており^{文献 1)}、その大部分が C 型肝炎ウイルス又は B 型肝炎ウイルスの持続感染による慢性肝炎や肝硬変などを背景に発生することが特徴的である。第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告によると、患者の 69.6% が HCV 抗体陽性、15.5% が HBs 抗原陽性であり、また、慢性肝炎あるいは肝硬変の既往がある患者は各々 78.2%、59.9% であった^{文献 2)}。このため、多くの患者は肝臓全体が前癌状態（遺伝子の異常が生じやすく蓄積しやすい状態）となっており、一旦は発癌部位を根治できたとしても、その後、肝臓内の複数ヵ所から多中心性に再発する可能性が極めて高いと考えられている^{文献 3)}。

1.2 肝細胞癌の治療実態

(1) 肝細胞癌の治療方針

医療現場では、腫瘍因子（腫瘍の大きさ、個数、発生部位、腫瘍血管、脈管侵襲、遠隔転移の有無など）、宿主因子（背景となる慢性肝炎あるいは肝硬変の状態、肝機能）に応じ、肝切除術、移植といった外科的治療、ラジオ波焼灼療法（以下、RFA）、経皮的マイクロウェーブ凝固療法（以下、PMCT）、経皮的エタノール注入療法（以下、PEIT）などの内科的局所療法、肝動脈塞栓療法（以下、TACE）、肝動注化学療法（以下、TAI）、全身化学療法から、単独又は併用により治療法が選択されているが、治療後も高率に再発を繰り返すことを特徴とする疾患であることから、「次の再発に対する治療」を見据えた選択を迫られることになる。

肝細胞癌の治療法は、原則的には治療局所の完全治癒を目指して抗腫瘍効果の高い方法を選択すべきである。外科的治療法、内科的局所療法、TACE はいずれも原則的には全身性の作用を有さない局所療法であるが、抗腫瘍効果は外科的治療法、内科的局所療法が高く、外科的治療法、内科的局所療法で完全治癒を目指すことができない患者が TACE の対象となっていると考えられる。水溶性抗がん剤を肝動脈内に投与する TAI は、局所での抗腫瘍効果は TACE の次に位置しており、全身性の作用を有している。

(2) 肝細胞癌治療における TACE の位置付け

外科的治療法は、肝予備能が低下している場合、年齢が高い場合、腫瘍が多発の場合には実施できないことも多く、初回治療における実施割合は 33.6% に留まっている。また、内科的局所療法は腫瘍数や腫瘍径に制限があるほか、超音波下で実施されることから超音波で病変の描出が不十分である場合や占居部位に問題がある場合などは実施できないため、その実施割合は 31.2% である^{文献 2)}。

このような背景から、TACE は外科的治療法や内科的局所療法が実施できない場合に行われているにもかかわらず、初回治療における実施割合は 29.6% を占めており、重要な位置を占めている。更に、肝内再発治療では、TACE は 53.3% に実施されており^{文献 2)}、肝内

再発治療においても重要な位置を占めていることが窺える。

TACE には、抗がん剤とヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの混合物を肝動脈内から腫瘍局所に投与する Chemolipiodolization（以下、CL）と、CL にゼラチンスポンジなどの塞栓物質による塞栓を併用する Chemoembolization（以下、CE）がある。CL は腫瘍に滞留したヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルから放出された抗がん剤が抗腫瘍効果を担っており^{文献 4)}、CE は更に動脈をゼラチンスポンジなどの塞栓物質で塞栓することにより動脈血流を遮断し、門脈血の関与のない動脈支配の腫瘍に壊死をもたらすと考えられている。

(3) TACE における CL の位置付け

一般には、CE は CL にゼラチンスポンジなどの塞栓物質による塞栓を加えるため、CL に比べて血流遮断効果が強く、高い抗腫瘍効果が得られる反面、肝動脈の血管障害により治療血管が損われたり側副血行路が発達することや、肝予備能への不可逆的影響が大きくなることが知られている^{文献 5)}。従って、CE を実施した場合に予測されるデメリットの大きさによって、CE ができないあるいは避けたい場合に CL が実施されていると考えられるが、患者個々の状況に加え、医師の経験と技術により、また、医療機関の方針によって、CE 又は CL に期待されるベネフィットとリスクの大きさは異なる。従って、医師あるいは医療機関ごとに、個々の患者の状況を勘案して CE を行うか CL を行うかを決定している。

第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告によると、CL の実施割合は TACE 全体の約 1/4 であり、また、初回肝内再発治療では、外科的治療法、内科的局所療法を含めた全治療法の中で CE は 30.0%、CL は 23.3% に実施されている^{文献 2)}。CL は、再発を繰り返す肝細胞癌において、初回治療だけでなく再発治療においても重要な局所治療法であると考えられる。

(4) CL に用いる新たな薬剤の医療ニーズ

CL に用いられている抗がん剤には、ドキソルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、マイトマイシン C、シスプラチン、ジノスタチン スチマラマーなどがあるが^{文献 6)}、そのうち、ジノスタチン スチマラマーのみがヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁して肝動脈内投与する抗がん剤として承認されている。水溶性抗がん剤は、油性であるヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとの懸濁に適しておらず、また、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁して肝動脈内投与する用法・用量で承認されていないため、懸濁方法は一般化されていない。懸濁方法が最適化されていない場合は、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルと共に腫瘍組織に滞留し徐放される作用が弱く、CL のみで十分な抗腫瘍効果が得られないと考えられている^{文献 7)}。

ジノスタチン スチマラマーは、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁して用いる抗がん剤として開発され、1994 年から発売されている。抗腫瘍効果の点では一定の評価を得ているが^{文献 8)}、発売後、薬剤による肝動脈の血管障害の発現や、肝胆道系への不可逆的影響が生じることなど、後治療や予後に悪影響を与える安全性上の問題が大きいことが指摘された^{文献 9),10)}。

このように、現在 CL に用いられている抗がん剤はいずれも問題があるにもかかわらず、初回肝内再発治療において、CE に次いで 23.3% に CL が実施されていることを踏まえると、CL に用いる新たな抗がん剤の医療ニーズは高いと考える。既存 CL の有用性と問題点を考慮すると、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルへの懸濁性が良好で、ジノスタチン スチマラマーと遜色ない抗腫瘍効果を示し、予後に悪影響を与える安全性の問題が少ない薬剤であれば、CL の新たな選択肢と成り得ると判断した。

1.3 ミリプラチン発見の経緯

白金系制癌剤であるシスプラチンは、高い抗腫瘍活性と広い抗腫瘍スペクトラムを有する制癌剤として広く使用されており、肝細胞癌に対しても TACE での使用経験があり、良好な臨床成績を示すとの報告もある^{文献 11)}。しかし、シスプラチンは水溶性であるために、シスプラチンのヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル懸濁液は物理的安定性が必ずしも優れていない^{文献 12), 13)}。

ミリプラチンは、国立がんセンター研究所 前田らによって見出された脂溶性白金錯体で、脱離基として疎水性の高いミリスチン酸が配位しており、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルへの親和性が高く、抗腫瘍効果も良好であると報告された^{文献 14)}。そこで、住友製薬株式会社（現 大日本住友製薬株式会社）では、TACE に用いる抗がん剤、すなわち、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁して肝動脈内に投与する薬剤を目指して、ミリプラチンの開発に着手した。

2. 開発の経緯

住友製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）は、国立がんセンター研究所 前田らの報告^{文献 14)}を基に、19 年以降ミリプラチンの合成、物性、製剤化に関する検討及び非臨床試験を開始し、得られた非臨床試験成績に基づいて、1994 年より臨床試験を開始した。

本邦の製造販売承認申請におけるミリプラチンの開発の経緯を以下に記した。また、開発の経緯図を図 1～図 3 に示した。

2.1 製剤開発及び品質に関する試験

(1) 原薬

ミリプラチンは、担体配位子に (1R, 2R) -1, 2-ジアミノシクロヘキサン (DACH) を、脱離基にミリスチン酸を有する。住友製薬株式会社（現 大日本住友製薬株式会社）では、19 年にミリプラチン原薬の規格及び試験方法の検討を開始した。開発初期は 原薬を使用した、 があるため、前期第 II 相臨床試験用の原薬から 一水和物（ミリプラチン水和物）に変更し、ミリプラチン水和物の化学構造を確認し、規格及び試験方法を設定した。安定性試験〔長期保存試験（5℃、36 箇月）及び加速試験（25℃/60%RH、6 箇月）〕の結果から、気密容器の保存形態で、5℃

で3年間は安定であることを確認した。

(2) 製剤

19[]年にミリプラチンの製剤化検討を開始した。臨床試験用の製剤として20 mg 注を設計し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（懸濁用液）を加えてミリプラチン懸濁液を調製し使用した。この20 mg 注を用いて、第Ⅰ相臨床試験、前期第Ⅱ相臨床試験、後期第Ⅱ相臨床試験及び継続投与試験を実施した。なお、ミリプラチン懸濁液は粘稠性の液であり、バイアルから全量を抜き取ることができないので、臨床試験における投与液量上限（6 mL）を調製するためには7バイアル以上の20 mg 注が必要であった。そこで、調製時の利便性を改善するために、懸濁用液3.5 mLを加えて同濃度（20 mg/mL）のミリプラチン懸濁液を調製できる70 mg 注を設計し申請製剤とした。なお、製剤含量の設定にあたっては、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（現 医薬品医療機器総合機構）による治験相談 [] []相談、# []）を実施した（1.13-01 参照）。70 mg 注と20 mg 注は品質に関して同等であり、ミリプラチン懸濁液の品質及び物性に関しても同等であることを確認した。

製法については、20[]年に[]を開発し、後期第Ⅱ相臨床試験用の20 mg 注の製造から適用した。その後、70 mg 注の製法として最適化し、20[]年にはパイロットスケールでの70 mg 注の製法の妥当性を検証した。

ミリプラチン製剤は懸濁用液に容易に分散し、含量及び[]が均一な懸濁液を調製可能であり、懸濁24時間後もミリプラチン懸濁液中のミリプラチン含量は低下せず安定であった。また、放出試験において懸濁液からの白金成分の放出が緩やかであった。

申請製剤である70 mg 注について規格及び試験方法を設定し、安定性試験〔長期保存試験（5℃、36箇月）及び加速試験（25℃/60%RH、6箇月）〕の結果から、5℃で3年間は安定であることを確認した。

(3) 懸濁用液

懸濁用液は、日本薬局方外医薬品規格（局外規）収載のヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを充てんした製剤を、製造元である GUERBET 社（フランス）から輸入して使用した。ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは、GUERBET 社において造影剤として開発され、日本では、リピオドール®ウルトラフルイド（内容量：10 mL）としてゲルベ・ジャパン株式会社が製造販売している。また、スマンクス®肝動注用懸濁用液（内容量：4 mL、6 mL）としてアステラス製薬株式会社が GUERBET 社から輸入し販売している。

臨床試験では1アンプルに10 mLのヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを充てんした製剤を使用した。ミリプラチンの申請製剤である70 mg 注の懸濁用液としては、医薬品医療機器総合機構による対面助言（[]相談、# []）での指導を踏まえて、4 mLのヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを容量5 mLのアンプルに充てんした製剤を選択した。

申請製剤である 4 mL を充てんした製剤について、日本薬局方外医薬品規格に基づき規格及び試験方法を設定し、安定性試験〔加速試験（40℃、6 箇月）及び長期保存試験（25℃、12 箇月）〕の結果から、市場流通中において長期間安定であると考えられた。長期保存試験は 12 箇月まで継続中である。

2.2 非臨床試験

(1) 薬理試験

臨床試験着手に先立ち、1997 年より効力を裏付ける試験に着手し、ラット肝癌細胞株などに対する *in vitro* 細胞増殖抑制作用、*in vivo* 細胞増殖抑制作用を検討し、肝癌に対する抗腫瘍効果を確認した。その後、薬理試験系の改善及び構築を行い、製造販売承認申請に際しては、ラット及びヒト肝癌細胞株に対する *in vitro* 細胞増殖抑制作用試験、*in vivo* 細胞増殖抑制作用試験、肝臓内動態及び作用機序（*in vitro*、*in vivo*）に関する試験を実施して申請データパッケージとした。

安全性薬理試験は、臨床試験着手に先立ち、1997 年より、ミリプラチンエマルジョン製剤（ミリプラチンをヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁した液を油相とした O/W エマルジョン製剤）を用いた一般薬理試験を実施した。その結果、エマルジョン製剤ビークル（ミリプラチンエマルジョン製剤と同一組成を持ち、ミリプラチンを含まない製剤）に起因する軽度の影響以外に明らかな作用を認めなかった。なお、製造販売承認申請に際して一般薬理試験を再実施し申請データパッケージとした。

ミリプラチン懸濁液はラット及びヒト肝癌細胞株に対して *in vitro* 細胞増殖抑制作用を示し、その作用は培地中への白金成分の放出を介して発現することが示唆された。担体配位子に DACH 骨格を有する白金系制癌剤は、脱離基を遊離した活性分子種が効力を発現するが^{文献 15)}、*in vitro* の検討において、ミリプラチン懸濁液から放出される活性分子種は他の白金系制癌剤と同様に、生体内で主に塩素イオンが配位した DPC として存在することが確認された。DPC は、白金曝露量に依存した *in vitro* 細胞増殖抑制作用を示し、その作用の強さはシスプラチンやジノスタチン スチマラマーと同程度であった。

ラット及びヒト肝癌細胞株に対する *in vivo* 細胞増殖抑制作用を、臨床で使用される薬剤濃度で比較すると、ミリプラチン懸濁液（20 mg/mL）はシスプラチンのヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル懸濁液（シスプラチン懸濁液、20 mg/mL）と明らかな差はなく、ジノスタチン スチマラマーのヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル懸濁液（1 mg/mL）よりも強い作用を有することが示された。なお、ミリプラチン懸濁液の肝動脈内投与により、正常肝組織よりも腫瘍組織に高濃度の白金成分が分布すること、更に、組織への白金分布がシスプラチン懸濁液よりも持続することが確認された。

シスプラチンを始めとする白金系制癌剤の作用機序は、活性分子種による白金-DNA アダクト形成及びアポトーシス誘導であると考えられている^{文献 15), 16)}。ミリプラチン懸濁液についても白金-DNA アダクト形成作用及びアポトーシス誘導作用が確認されたことから、*in vitro* 及び *in vivo* 細胞増殖抑制作用は、懸濁液から放出された活性分子種を介して発現す

ると考えられた。

安全性薬理試験では、ミリプラチンエマルジョン製剤の単回静脈内投与により、麻酔イヌの呼吸・循環器系に対し、呼吸数の増加及び心拍数の増加作用を示した。正常ラットへの単回静脈内投与では、中枢神経系に対し体温を経時的に上昇させ、投与6時間後には投与前より約2℃上昇させた。これらの作用は一過性又は投与後24時間には回復した。また、ラットで溶血作用や泌尿器系への影響が認められた。しかし、いずれの作用も同容量のエマルジョン製剤ビークルで同程度の作用が認められたことから、当該ビークルに起因する作用と考えられた。その他の項目に対し、ミリプラチン又はミリプラチンエマルジョン製剤は明らかな作用を示さなかった。

DPCは麻酔イヌへの単回静脈内投与により、呼吸・循環器系に対し、収縮期血圧の上昇、心拍数の増加、大腿動脈血流量の増加、心電図PR間隔の短縮及びQTcの延長作用を示したが、これらの変化はいずれも高用量群（3 mg/kg、i.v.）でのみ認められる一過性の軽度な変化であった。また、呼吸数に対しては、4例中1例で呼吸回数の増加が見られた。その他の項目に対し、DPCは明らかな作用を示さなかった。

(2) 薬物動態試験

臨床試験着手に先立ち、19■年より、ミリプラチン懸濁液のイヌ肝動脈内投与試験及びミリプラチンエマルジョン製剤のラット静脈内投与試験（全身曝露での毒性評価を目的とした代替投与経路試験）を行い、イヌ肝動脈内投与試験において、白金が肝臓に選択的に到達して滞留すること、肝臓からの放出が極めて緩やかであり血中濃度は定量限界未満の低濃度で推移することを確認した。

製造販売承認申請に際しては、以下の薬物動態試験を実施して申請データパッケージとした。ミリプラチン懸濁液については、イヌ及びラットを用いて肝動脈内、皮下及び静脈内投与時の吸収、分布、排泄を検討した。なお、肝動脈内投与後の肝臓内分布も併せて検討した。代謝に関しては、*in vivo*（イヌ）、*in vitro*（ラット、イヌ、ヒト）での代謝消失過程を検討すると共に、DPCの生成及び消失に関する検討を実施した。更に、肝薬物代謝酵素系への影響及びCYP3A4活性に及ぼす影響を検討した。DPCについては、全身曝露を目的とした毒性試験に準じて、ラット及びイヌへの皮下投与により吸収、分布、排泄を検討した。懸濁用液であるヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルについては、主要成分であるリノール酸エチルヨウ化水素付加物の標識体を用いて、吸収、分布、排泄を検討した。

イヌを用いた基本動態の評価では、¹⁴C 標識ミリプラチン懸濁液の肝動脈内投与後の放射能及び白金濃度を測定することにより、ミリプラチン懸濁液が選択的に肝臓中に送達されること、また、ミリプラチンは大部分が未変化体として肝臓内に滞留していることが示された。肝臓から全身循環への移行は緩やかであり、血漿中総放射能及び白金濃度は低濃度で持続的に推移した。肝臓内では、血管内腔を塞栓したミリプラチン懸濁液は非腫瘍部の肝実質細胞に広く分布することはなかった。

代謝消失過程の検討では、白金成分が懸濁用液中から血中に放出された後、血清蛋白に

不可逆的に結合することが主要な消失経路であり、一部遊離型で存在する代謝物や尿中代謝物として、DACH 及びアミノ酸配位体が検出された。DPC は、*in vitro* でのみ検出されたが、これは、懸濁用液から放出された DPC は蛋白などの血清成分と反応して速やかに消失し、循環血中では検出限界未満の極めて低濃度で存在するためと考えられた。

ミリプラチンの消失には P450 などの薬物代謝酵素の関与はほとんどなく、また、顕著な肝薬物代謝酵素系への影響も認められなかった。

なお、全身曝露での毒性評価を皮下投与で実施することの妥当性について検討するため、ラットで皮下投与と肝動脈内投与における全身曝露形態の比較を行った。その結果、皮下投与時の薬物動態は肝動脈内投与時と同様の特性を示すこと、また、肝動脈内投与と比較して十分な全身曝露が達成されていることから、全身曝露での毒性評価をラット皮下投与で実施することの妥当性が確認された。

DPC の皮下投与では、ミリプラチン懸濁液投与時に検出されなかった DPC が血清中に検出された。従って、DPC とミリプラチン懸濁液の皮下投与時の毒性発現状況の差は、主として DPC の全身曝露量の差に起因していると考えられた。

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（懸濁用液）は、投与部位である肝臓内あるいは皮下に滞留し、徐々に血中へ移行した。

(3) 毒性試験

ミリプラチン懸濁液は腫瘍近傍の血管を旨とした肝動脈内投与が適用されることから、安全性評価としては、1) 腫瘍周辺の正常肝細胞に対する影響、2) 投与液が漏洩したときの肝動脈周辺への影響、3) 全身への影響について明らかにすることが必要であると考えた。そこで、イヌを用いて臨床投与経路である肝動脈内投与を実施し、更に、肝動脈内投与では十分な全身曝露が期待できないため、代替投与経路（ラット：静脈内及び皮下投与、イヌ：静脈内投与）を用いて全身に対する影響を調べた。

臨床試験着手に先立ち、1997年から、イヌ単回肝動脈内投与試験、1ヵ月までのイヌ・ラット静脈内投与試験（ミリプラチンエマルジョン製剤）、遺伝毒性試験並びにモルモット抗原性試験を実施した。その結果、臨床試験着手を妨げるような重大な毒性学上の問題は認められなかった。

製造販売承認申請に際しては、更に、イヌの肝動脈内投与及びラットの皮下投与における一般毒性試験、皮下投与による生殖発生毒性試験及び併用投与試験、抗原性試験を実施すると共に、DPC 及びヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（懸濁用液）の毒性試験を実施して申請データパッケージとした。

肝動脈内投与試験では、イヌへの単回投与で肝臓の血管内への投与液の塞栓によると考えられる変化が見られたが、最長 12 ヶ月までの反復投与によっても毒性の増悪化は見られず、新たな毒性の発現も認められなかった。なお、肝細胞癌では肝硬変の併発が多いことから、肝障害を誘発したイヌでも単回肝動脈内投与による毒性を検討したが、肝障害の増悪化並びに新たな毒性所見の発現は認められなかった。

ラット皮下投与では、単回及び最長 6 ヶ月までの反復投与試験において、主として投与部位である頸背部皮下組織にミリプラチンに対する異物反応と考えられる変化が認められたが、全身に対する影響は軽度であった。無毒性量での 6 ヶ月間投与終了時の血清中総白金濃度 (C_{max}) は、前期第 II 相臨床試験における最大曝露量の約 11 倍に相当した。

生殖発生毒性試験では、胚・児致死作用及び催奇形作用はなく、胎児発育にも影響を認めなかったが、母動物の機能に及ぼす影響として乳腺の発達不全及び哺育不良に伴う全児死亡母動物の増加が認められ、これに関連した次世代への影響として死産率の高値及び生後 4 日生存率の低値傾向が認められた。抗原性試験は陰性であり、局所刺激性はイヌ肝動脈内投与試験で問題ないことを確認した。なお、遺伝毒性を有することが、復帰突然変異試験及び DPC のマウス小核試験結果から確認されたため、がん原性試験は実施しなかった。

DPC の皮下投与では、投与部位への障害性変化及び DPC の細胞増殖抑制作用に起因すると考えられる種々の影響が認められ、ミリプラチン懸濁液投与時に比べて重篤な変化であった。しかし、ミリプラチン懸濁液投与時と DPC 投与時では循環血中の DPC 曝露量が大きく異なることから、DPC 投与時に発現した重篤な毒性は DPC 曝露量の差に起因すると考えられた。

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（懸濁用液）は、各種毒性試験の溶媒対照群で検討すると共に、抗原性試験及び遺伝毒性試験を実施した。その結果、最大臨床用量である 6 mL/man (0.12 mL/kg) ままであれば、ヒトにおいて重篤な影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

以上の非臨床試験の結果より、ミリプラチンの腫瘍局所への選択的な送達及び腫瘍局所での活性分子種の持続的な曝露によって薬効が発現し、また、一方で、循環血中における活性分子種の曝露が極めて低いことから全身性の影響が軽度であるとの特徴が示された。

2.3 臨床試験

1994 年より第 I 相臨床試験を開始し、前期第 II 相臨床試験、後期第 II 相臨床試験及び継続投与試験を実施して評価資料とした。また、前期第 II 相臨床試験終了後の治験薬の継続提供・治験外提供、後期第 II 相臨床試験の追加調査結果については参考資料とした。

(1) 第 I 相臨床試験

肝動脈内投与における最大許容量の推定と肝細胞癌に対する有効性の検討及び薬物動態学的検討を目的として、他の治療法で無効又は適応外の肝細胞癌患者 11 例を対象とした無対照、非盲検試験を実施した（1994 年 10 月～1999 年 12 月、転帰調査は 1999 年 12 月まで）。本治療法での投与量は腫瘍の大きさに依存して投与液量で規定されるため、イヌ肝動注単回投与毒性試験結果より初回投与液濃度を 6 mg/mL とし、Fibonacci の変法に従って、副作用の程度を見ながら 12 mg/mL、20 mg/mL に増量した。投与液量については、安全に投与可能な最大量はジノスタチン スチマラマーで承認された「1 回 6 mL」であると考え、上

限を 6 mL と設定した。投与回数は原則 1 回とした。

その結果、最大許容量は 20 mg/mL 以上（投与液量上限 6 mL）と判断され、ミリプラチンの懸濁可能な最大濃度が 20 mg/mL であったことから、推奨用量（濃度）を 20mg/mL（投与液量上限 6 mL）と決定した。有効性は「肝癌治療直接効果判定基準」に準じて抗腫瘍効果の判定を行い、12 mg/mL で CR 1 例、20 mg/mL で PR 1 例が得られ、有効率（CR+PR の割合）は 18.2%（2/11）であった。薬物動態については、血漿中白金濃度と投与液濃度及び総投与量との間に明確な用量依存性は認められなかった。シスプラチンのヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル懸濁液を投与した場合^{文献 11)}と比較して、血漿中総白金濃度は C_{max} が約 1/100～1/500 と極めて低く、半減期も長かった。

本治験は、低い用量レベルでの被験者が含まれており、進行した被験者が多く、全例再発例でシスプラチンによる前治療無効例が 11 例中 7 例含まれていることを考慮すると、ミリプラチンが肝細胞癌に対して有用である可能性が示唆された。

(2) 前期第 II 相臨床試験

第 I 相臨床試験で得られた推奨用量（濃度）における有効性、安全性及び体内動態を検討する目的で、肝細胞癌患者 17 例を対象とした無対照、非盲検試験を実施した（1998 年 7 月～20 年 月、転帰調査は 20 年 月まで）。投与液量は 1 回あたり 6 mL を上限として腫瘍の大きさに従って投与し、1 回目投与 4 週経過後できるだけ早期に 2 回目投与を行うこととした。有効性の主要評価項目は CR の割合（肝癌治療直接効果判定基準）、副次的評価項目は CR+PR の割合（肝癌治療直接効果判定基準）とした。

その結果、主要評価項目である CR の割合は 60.0%（9/15）、PR と判定された被験者がいなかったため副次的評価項目である CR+PR の割合も 60.0%（9/15）であった。

安全性について、死亡例はなかった。グレード 3 以上の有害事象として肝機能に関連する臨床検査値異常が認められたが、いずれも慢性肝炎あるいは肝硬変を合併しており、肝動脈内投与であることを考慮すると必ずしも臨床的に重篤な事象ではないと考えた。本剤に特徴的な有害事象として全例に好酸球増多が発現したが、アレルギーやアナフィラキシーなどの免疫学的な変化に結びつくものではないと判断した。

血漿中総白金濃度は、最高血中濃度に達した後に緩やかに減少し、投与後約 1 年で C_{max} の約 17%程度まで低下することが確認された。 C_{max} と総投与量及び投与回数との間に明確な関連は認められなかった。

以上より、本剤は肝細胞癌に対する抗腫瘍効果が期待され、安全性についてもグレード 4 の重篤な事象は認められず、有害事象のほとんどが投与 4～6 週間には回復していることから、忍容性が示された。

(3) 後期第 II 相臨床試験

後期第 II 相臨床試験の実施に先立ち、20 年 月 日及び 20 年 月 日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（現 医薬品医療機器総合機構）による治験相談 []

相談（# ）] を実施した（1.13-01 参照）。その結果、肝細胞癌に対する本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的に、肝細胞癌患者 131 例を対象として、ジノスタチン スチマラマーを対照薬とした並行群間比較試験を 2002 年 4 月に開始した。いずれの薬剤も、投与回数は最大 2 回、投与量は 1 回あたり 6 mL を上限として腫瘍の大きさに従って投与した。有効性の主要評価項目は TE V の割合（肝癌治療直接効果判定基準）、副次的評価項目は CR+PR の割合（固形がん化学療法の臨床効果判定基準及び RECIST）とした。転帰調査は 3 年まで実施予定であり（3 年目は 20 年 月以降に実施予定）、2 年目までの調査結果を申請資料に含めた。

その結果、主要評価項目である TE V の割合はミリプラチン投与群が 26.5% (22/83) [95% 信頼区間 : 17.4–37.3%]、ジノスタチン スチマラマー投与群が 17.9% (7/39) [95% 信頼区間 : 7.5–33.5%] であり、両群で同程度であった。副次的評価項目である CR+PR の割合（固形がん化学療法の臨床効果判定基準）はミリプラチン投与群が 20.5% (17/83)、ジノスタチン スチマラマー投与群が 23.1% (9/39)、CR+PR の割合（RECIST）はミリプラチン投与群が 24.1% (20/83)、ジノスタチン スチマラマー投与群が 25.6% (10/39) であり、両群で同程度であった。

安全性については、ミリプラチン投与群は1回目投与後に比較して2回目投与後に有害事象の発現割合が減少する傾向があったが、ジノスタチン スチマラマー投与群は2回目投与後に有害事象の発現割合が増加する傾向があった。死亡、重篤、投与の中止に至る有害事象の発現リスクはミリプラチンとジノスタチン スチマラマーで大きくは異ならなかった。ミリプラチン特有の有害事象として好酸球数の増加があったが、特に処置なく回復し、また、アナフィラキシー反応に結びつく可能性は低いと考えられた。また、腎障害の発現はなかったものの、腎機能に関連する臨床検査値異常変動はミリプラチン投与群に多かった。一方、ジノスタチン スチマラマー投与群は投与部位における血管障害が高頻度に発現すること、肝臓に関連する不可逆的な有害事象発現リスクが高いことなど、再発を繰り返す肝細胞癌において後治療への支障や予後に悪影響を与えるリスクが高いことが示唆され、総合すると、ミリプラチンの方が安全で使いやすい薬剤であると考えられた。

従って、ミリプラチンは、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁し肝動脈内に投与する用法で唯一承認されているジノスタチン スチマラマーと同程度の抗腫瘍効果を示し、安全で使いやすく、有用な薬剤であると考えられた。

更に、20██年██月██日に実施した██████████相談（#███、1.13-01 参照）における助言を踏まえ、後期第Ⅱ相臨床試験に組み入れられた被験者について、各実施医療機関の治験責任医師に「登録時点でCEが優先される被験者」であったか、あるいは「CEが優先される被験者」以外の被験者（以下、CLの対象であった被験者）であったかを調査した。その結果、後期第Ⅱ相臨床試験の有効性及び安全性の解析対象集団122例（ミリプラチン投与群83例、ジノスタチン スチマラマー投与群39例）のうち、CLの対象であった被験者は39例（ミリプラチン投与群27例、ジノスタチン スチマラマー投与群12例）であった。ミリプラチン投与群でCLの対象であった被験者のTEVの割合は22.2%（6/27）であ

り、この集団に対するミリプラチンの治療意義が認められた。

以上より、ミリプラチンはヨード化ケン油脂脂肪酸エチルエステルに懸濁して肝動脈内投与する薬剤として有用であると判断した。

(4) 継続投与試験

ミリプラチンの継続投与の希望に対応すること及び継続投与における有効性と安全性を検討することを目的として、後期第 II 相臨床試験に参加しミリプラチン投与群に割付けられて TE V と判定された後、別部位に肝細胞癌の再発が認められた患者を対象に無対照、非盲検試験を実施し、のべ 4 例（1 例は 2 回投与され、2 例と扱った）に投与された。投与液量は 1 回あたり 6 mL を上限として腫瘍の大きさに従って投与した。投与回数の上限は設定しないが、原則として 1 つの部位当たりの投与回数は 2 回までとした。有効性の主要評価項目及び副次的評価項目は後期第 II 相臨床試験と同じとした。

主要評価項目である TE V は 4 例中 1 例であった。副次的評価項目の CR+PR はいずれも 4 例中 1 例であった。安全性について、死亡、重篤な有害事象の発現はなかった。後期第 II 相臨床試験の安全性成績と比較して新たな有害事象は、各々 1 例に発現した「血中アルブミン増加」、「点滴部位紅斑」のみであり、肝細胞癌の治療において特に問題となる事象は認められなかった。

2.4 相談

以上の臨床試験成績から、切除、内科的局所療法が実施できない肝細胞癌患者に対して、ミリプラチンは TACE の新たな選択肢になりうると判断し、
について、20 年 月 日に医薬品医療機器総合機構による
相談（#、1.13-01 参照）を実施した。その後、医薬品医療機器総合機構からの助言を踏まえて再検討し、実施した臨床試験から、ミリプラチンは TACE のうち CL に用いる薬剤として有用であることが確認できたと判断し、20 年 月 日に
相談（#、1.13-01 参照）を実施した。

2.5 今後の開発計画

CL に用いる新たな抗がん剤の医療ニーズは高いこと、また、実施した臨床試験からミリプラチンは CL に用いる薬剤として有用であると判断したことから、第 I 相臨床試験、前期第 II 相臨床試験、後期第 II 相臨床試験及び継続投与試験成績により製造販売承認申請を行うこととした。

本剤の第 III 相臨床試験は、本剤に塞栓材（多孔性ゼラチン粒）を併用し、既存の水溶性抗がん剤を用いた CE を対照群として
を検証する目的で実施する予定である。2007 年 8 月より、パイロット試験として本剤に多孔性ゼラチン粒を併用した臨床試験を実施中である。

3. 本剤の有用性に関する結論

3.1 非臨床試験成績からみた特長及び有用性

- 1) ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（懸濁用液）への懸濁性が良好である。

ミリプラチンは脱離基として疎水性の高いミリスチン酸が配位することから、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（懸濁用液）への親和性が高い。従って、ミリプラチン製剤は懸濁用液に容易に分散し、含量及び■が均一な懸濁液を調製可能であり、室温で懸濁後 24 時間まで懸濁液中のミリプラチン含量が安定である。また、ミリプラチン懸濁液の放出試験では懸濁液からの白金成分の緩やかな放出が確認されている。

- 2) 腫瘍局所に滞留して白金成分を徐放することにより、腫瘍局所の抗腫瘍効果を高め、全身性の副作用を軽減する。

ミリプラチン懸濁液は、肝動脈内投与により選択的に肝臓中に送達されて長期間分布し、循環血も含め肝臓以外の組織への分布は極めて低いとの薬物動態学的な特徴を示す。肝臓内では正常肝組織よりも腫瘍組織に高濃度の白金成分が分布することが確認されている。なお、薬理試験では、ミリプラチン懸濁液の *in vitro* 細胞増殖抑制作用は懸濁液からの白金成分の放出を介して発現すること、更に、DPC の *in vitro* 細胞増殖抑制作用は白金曝露量に依存することが確認されている。これらのことから、ミリプラチンの抗腫瘍効果は腫瘍局所に滞留したミリプラチン懸濁液から持続的に放出される白金成分により発現するが、ミリプラチンの分布形態及び DPC の消失特性から、その作用は腫瘍局所近傍に限局されと考えられる。毒性試験では、薬物動態学的特徴を反映し、イヌへの肝動脈内投与では、肝臓の血管内へのミリプラチン懸濁液の塞栓による影響と考えられる変化が認められたが、全身に対する影響は軽度なものであった。

- 3) *in vivo* 細胞増殖抑制作用はジノスタチン スチマラマーよりも強い。

臨床で使用される薬剤濃度において、ミリプラチン懸濁液の *in vivo* 細胞増殖抑制作用は、シスプラチン懸濁液と明らかな差はなく、ジノスタチン スチマラマー懸濁液よりも強いことが示された。

以上より、ミリプラチンは、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（懸濁用液）への懸濁性が良好であり、肝動脈内投与後に腫瘍局所に分布して白金成分を持続的に放出することにより、腫瘍局所での抗腫瘍効果を高め、全身性の副作用を軽減することが可能と考えた。従って、ミリプラチンは腫瘍局所の制御を狙った TACE に適した抗がん剤であると考えた。

3.2 臨床試験成績からみた特長及び有用性

- 1) ジノスタチン スチマラマーに比べて使いやすく、有用な薬剤である。

CLに用いられる抗がん剤のうち唯一承認されているジノスタチン スチマラマーは、抗腫瘍効果は一定の評価を受けているものの^{文献 8)}、後治療や予後に悪影響を与える肝動脈の血管障害や肝胆道系への不可逆的影響が大きく^{文献 9), 10)}、標準的に用いられる薬剤とはなっていない。また、水溶性抗がん剤は、ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルに懸濁して用いる用法では承認されておらず、その懸濁方法は一般化されていない。従って、ジノスタチン スチマラマーと同程度以上の抗腫瘍効果を示し、安全性面と総合して有用であると判断できれば、CLに用いる抗がん剤として有用であると考ええる。

有効性においては、ミリプラチン投与群のTEVの割合は26.5% (22/83) であり、ジノスタチン スチマラマー投与群のTEVの割合17.9% (7/39) と同程度であった。安全性については、再発を繰り返す疾患である肝細胞癌において、ジノスタチン スチマラマーで大きな問題となっている後治療に支障を与える血管障害の発現はミリプラチンでは認められず、また、予後に悪影響を与える不可逆的な肝胆道系への影響はミリプラチンの方が少ないことから、ミリプラチンの方が安全で使いやすい薬剤であると考えられた。また、ジノスタチン スチマラマーはヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルとの懸濁液を調製する際に超音波処理を必要とするが、ミリプラチンは当該処理を必要とせず、ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルを加えて振り混ぜるだけで容易に均一な懸濁液が調製可能である。

以上を総合すると、ミリプラチンはヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルへの懸濁性が良好であり、ジノスタチン スチマラマーと比べて遜色ない抗腫瘍効果を示し、より安全で使いやすく、CLに用いる薬剤として有用であると考えられた。

- 2) 肝動注用シスプラチンより全身性の副作用が少ない。

ミリプラチンは、ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルと共に投与局所に持続的に分布し、全身循環血中への曝露が極めて少ないとの薬物動態学的な特徴を有し、他の抗がん剤に見られる腎障害、骨髄抑制など全身性の副作用が少なく、また程度も軽度であった。ミリプラチンはシスプラチンの誘導体であるが、直接比較ではなく厳密には評価できないものの、肝細胞癌に対する効能・効果を有する肝動注用シスプラチンに比べて骨髄抑制の発現割合も少なく、程度も軽度であった。また、肝動注用シスプラチンの全身性副作用は静注用シスプラチンと同様であり、腎毒性が強く、用法・用量の中で、腎毒性を軽減するための措置が設定されているが、ミリプラチンの投与では腎障害に関連する有害事象は臨床検査値異常変動のみであり、腎毒性を軽減するための措置を設定する必要はないと考えられた。

以上より、肝動注用シスプラチンに対し、CLに用いられるミリプラチンは全身性の副作用が少ない薬剤であると考えられた。

3.3 ミリプラチンの臨床上の位置付け

肝細胞癌は、9割近くの患者に慢性肝炎や肝硬変が背景疾患として認められることから、一旦は発癌部位を根治できたとしても再発を繰り返すことが知られている。従って、肝細胞癌の治療では、肝切除術や内科的局所療法などの腫瘍局所への抗腫瘍効果が高い治療がTACEに優先して用いられているが、一方で、TACEは、初回治療の29.6%、初回肝内再発治療の53.3%に実施されており、肝細胞癌において重要な治療法である。TACEのうちCLは、CEを実施した場合に予測されるデメリット（血管障害の発現、側副血行路の発達、肝予備能の非可逆的影響）の大きさによって、CEが実施できないあるいは避けたい場合に実施されていると考えられるが、患者個々の状況に加え、医師の経験と技術により、また医療機関の方針によって、CE又はCLに期待されるベネフィットとリスクの大きさは異なる。CLはTACE全体の約1/4に、また、初回肝内再発治療では全治療法の中でCEに次いで23.3%に実施されており、初回治療だけでなく再発治療においても重要な治療法である。しかし、現在、CLに用いられている水溶性抗がん剤、ジノスタチン スチマラマーのいずれにも問題があることから、CLに用いる新たな抗がん剤の医療ニーズは高いと考える。

既存のCLの有用性と問題点を考慮すると、ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルへの懸濁性が良好であり、唯一の承認薬で抗腫瘍効果は一定の評価を得ているジノスタチン スチマラマーと遜色ない抗腫瘍効果を示し、予後に悪影響を与える安全性の問題が少なければ、CLの新たな選択肢と成り得ると判断した。ミリプラチンはヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルへの懸濁性が良好であり、後期第Ⅱ相臨床試験の結果、ジノスタチン スチマラマーと比べて遜色ない抗腫瘍効果を示し、より安全で使いやすいことから、ジノスタチン スチマラマーに比較し高い有用性を示すと考えられた。更に、後期第Ⅱ相臨床試験の追加調査の結果、CLの対象であった集団に対する治療意義も認められたことから、ミリプラチンは本邦においてCLに用いる抗がん剤の新たな選択肢と成り得ると判断した。

4. 引用文献

- 1) 2007年版 患者数の動向と疫学 第1巻. 東京: 株式会社 シード・プランニング; 2007. p. 289. 【5.4-09】
- 2) 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告. 【5.4-10】
- 3) 橋口 明典, 入江 理恵, 坂元 亨宇. 多中心性発癌. 肝胆膵. 2006;53:619-25. 【5.4-11】
- 4) 今野 俊光. 油性制癌剤動注療法－その基礎と臨床－. Gan To Kagaku Ryoho. 1987;14:373-80. 【5.4-15】
- 5) Yamashita Y, Takahashi M, Fujimura M, Kan M. Clinical evaluation of hepatic artery embolization: comparison between Gelform and Lipiodol with anticancer agent. Radiat Med. 1987;5:61-7. 【5.4-16】
- 6) 村上 卓道. 局所療法－Radiological Intervention（肝動脈塞栓療法）. 市田 隆文, 岡上 武, 川崎 誠治, 熊田 博光, 佐田 通夫, 林 紀夫 編. コンセンサス2004肝疾患

- 治療. 東京: アークメディア; 2004. p.182-92. 【5.4-14】
- 7) Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, Moriyama N, Yamada T, Makuuchi M, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology*. 1987;162:345-51. 【5.4-23】
 - 8) Okusaka T, Okada S, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H, Nagahama H, et al. Transarterial chemotherapy with Zinostatin Stimalamer for hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 1998; 55:276-83. 【5.4-24】
 - 9) Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Tsubota A, et al. Hepatic vascular side effects of styrene maleic acid neocarzinostatin in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2000;35:353-60. 【5.4-26】
 - 10) 坂口 達哉, 吉松 俊治, 相良 勝郎, 山下 康行, 高橋 睦正. 肝細胞癌に対する SMANCS 動注療法—当院で経験した副作用と合併症について—. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1998;25 Suppl I:64-9. 【5.4-27】
 - 11) Shibata J, Fujiyama S, Sato T, Kishimoto S, Fukushima S, Nakano M. Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1989;64:1586-94. 【5.4-22】
 - 12) Fukushima S, Kishimoto S, Hayashi Y, Kaneko M, Nakano M. Intra-hepatic artery infusional chemotherapy with cisplatin suspension in Lipiodol (LPS) for hepatocellular carcinoma (I). *J Jpn Soc Cancer Ther*. 1988;23:2743-9. 【4.3-22】
 - 13) 松久 哲章, 森岡 三紀子, 相原 陽子, 三好 京子, 成瀬 利麻子, 坂本 聡, ほか. Cisplatin 注射液からの原末精製と Lipiodol 懸濁液の調製-肝細胞癌に対する動注化学療法の一環として-. *医薬ジャーナル*. 1991;27:2715-21. 【4.3-23】
 - 14) Maeda M, Uchida NA, Sasaki T. Liposoluble platinum (II) complexes with antitumor activity. *Jpn J Cancer Res*. 1986;77:523-5. 【4.3-26】
 - 15) Gonzalez VM, Fuertes MA, Alonso C, Perez JM. Is cisplatin-induced cell death always produced by apoptosis? *Mol Pharmacol*. 2001;59:657-63. 【4.3-24】
 - 16) Kartalou M, Essigmann JM. Recognition of cisplatin adducts by cellular proteins. *Mutat Res*. 2001;478:1-21. 【4.3-39】

資料 区分	試験項目		国内															添付資料番号
品質に関する試験	懸濁用液	製剤開発, 製造	(*)															3.2.P[2].2.1-01 3.2.P[2].2.2.1-01 3.2.P[2].2.2.3-01 3.2.P[2].2.3-01～03 3.2.P[2].2.4-01 3.2.P[2].2.5-01 3.2.P[2].3.3-01 3.2.P[2].3.5-01～03
		品質評価	○															3.2.P[2].5.1-01 3.2.P[2].5.2-01 3.2.P[2].5.3-01 3.2.P[2].5.4-01 3.2.P[2].5.5-01 3.2.P[2].5.6-01
		安定性	○															3.2.P[2].8.1-01 3.2.P[2].8.3-01

(*) 国内：3.2.P[2].2.2.1-01、3.2.P[2].2.2.3-01、3.2.P[2].2.3-01、3.2.P[2].2.4-01、3.2.[P]2.5-01

図 1 ミリプラチンの開発の経緯図（製剤開発及び品質に関する試験）（続き）

資料区分	試験項目	国内																添付資料番号
毒性試験	その他の試験	○																423.7.1-01～04 423.7.5-01～05 423.7.6-01～03 423.7.7-01～08

図 2 ミリプラチンの開発の経緯図（非臨床試験）（続き）

資料区分	試験項目	国内																添付資料番号
臨床試験関連	生物薬剤学	○																5.3.1.4-01,03
	第Ⅰ相	○																5.3.3.2-01
	前期第Ⅱ相	○																5.3.5.2-01
	後期第Ⅱ相	○																5.3.5.1-01
	継続	○																5.3.5.2-02

図 3 ミリプラチンの開発の経緯図（臨床試験）

ミリプラチン 製造販売承認申請 CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大日本住友製薬株式会社

目次

1. ミリプラチン	3
2. 懸濁用液（ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル）	3
2.1 外国での使用状況（2007年6月現在）	3
2.2 外国における添付文書.....	5

1. ミリプラチン

ミリプラチンは、外国では[REDACTED]、承認取得、市販のいずれも行われていない。

2. 懸濁用液（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル）

2.1 外国での使用状況（2007 年 6 月現在）

懸濁用液であるヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは表 1 に示すとおり、48 カ国で承認され LIPIODOL ULTRAFLUID の販売名で販売されており、[REDACTED]で承認申請中である。剤型は注射剤である。主に造影剤として承認、販売されているが、イタリアでは肝細胞癌に対する Chemoembolisation の効能・効果でも承認、販売されている。

表 1 ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの外国における承認状況

国名	承認取得時期	効能・効果
ベルギー	1962 年 6 月 1 日	リンパ系撮影
メキシコ	1962 年 10 月 27 日	リンパ系撮影
ドイツ	1963 年 10 月 18 日	リンパ系撮影
オランダ	1964 年 8 月 14 日	リンパ系撮影、子宮卵管撮影
オーストリア	1966 年 2 月 18 日	リンパ系撮影
ベネズエラ	1967 年 8 月 9 日	リンパ系撮影
デンマーク	1967 年 9 月 8 日	リンパ系撮影
ニュージーランド	1969 年 12 月 31 日	リンパ系撮影、子宮卵管撮影、唾液腺撮影
アルゼンチン	1975 年 5 月 20 日	リンパ系撮影
インドネシア	1975 年 9 月 24 日	リンパ系撮影
イスラエル	1976 年 11 月 15 日	リンパ系撮影
フィリピン	1977 年 2 月 8 日	リンパ系撮影
チリ	1977 年 8 月 17 日	リンパ系撮影
カナダ	1977 年 10 月 1 日	リンパ系撮影
フランス	1978 年 3 月 28 日	リンパ系撮影、肝病変の診断、外科用接着剤を用いた塞栓術、ヨード欠乏症の予防
タイ	1978 年 8 月 9 日	リンパ系撮影
ウルグアイ	1979 年 9 月 13 日	リンパ系撮影

表 1 ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル外国における承認状況（続き）

国名	承認取得時期	効能・効果
イタリア	1980 年 12 月 13 日	リンパ系撮影、尿道撮影、子宮卵管撮影、唾液腺撮影、前頭洞の検査、術前術後の胆道撮影、肝細胞癌に対する Chemoembolisation、ヒストアクリル接着剤との併用による選択的塞栓術、スパイラル CT スキャンが実施できない場合に診断目的で行う肝動脈への選択的投与
香港	1982 年 6 月 21 日	リンパ系撮影
台湾	1982 年 11 月 15 日	リンパ系撮影
ペルー	1984 年 9 月 3 日	リンパ系撮影
エジプト	1985 年 3 月 26 日	リンパ系撮影
ブルキナファソ	1985 年 5 月 7 日	リンパ系撮影
ギリシャ	1985 年 6 月 6 日	リンパ系撮影、汗管撮影、唾液腺撮影、副鼻腔の画像診断
トルコ	1986 年 5 月 28 日	リンパ系撮影
モロッコ	1986 年 10 月 10 日	リンパ系撮影
モーリタニア	1989 年 4 月 3 日	リンパ系撮影
チュニジア	1991 年 4 月 18 日	リンパ系撮影
オーストラリア	1991 年 12 月 18 日	リンパ系撮影、子宮卵管撮影、尿道撮影、精囊・精管・副睾丸の X 線撮影、涙嚢撮影、唾液腺撮影、瘻孔撮影、副鼻腔検査
ベトナム	1992 年 2 月 14 日	リンパ系撮影
マレーシア	1992 年 10 月 1 日	リンパ系撮影
セネガル	1992 年 11 月 5 日	リンパ系撮影
中国	1993 年 5 月 19 日	リンパ系撮影、ヨード欠乏症の予防
シンガポール	1994 年 10 月 26 日	リンパ系撮影
グアテマラ	1995 年 6 月 26 日	リンパ系撮影
ルクセンブルク	1996 年 3 月 21 日	リンパ系撮影
アイルランド	1996 年 5 月 7 日	リンパ系撮影
英国	1996 年 6 月 3 日	リンパ系撮影

表 1 ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの外国における承認状況（続き）

国名	承認取得時期	効能・効果
パラグアイ	1997年1月15日	リンパ系撮影
ロシア連邦	1998年9月16日	リンパ系撮影
イラク	1998年9月30日	リンパ系撮影
韓国	1998年12月1日	リンパ系撮影、唾液腺撮影
チェコ共和国	2001年1月10日	リンパ系撮影
ポルトガル	2001年3月14日	リンパ系撮影、ヨード欠乏症の予防
ブラジル	2001年7月20日	リンパ系撮影、外科用接着剤を用いた塞栓術
スイス	2003年6月12日	リンパ系撮影
ハンガリー	2003年12月17日	リンパ系撮影、重度のヨード欠乏症の予防
コロンビア	2006年2月21日	リンパ系撮影、瘻孔撮影、Hialography
インド	承認申請中	リンパ系撮影、肝病変の診断、外科用接着剤を用いた塞栓術、ヨード欠乏症の予防

2.2 外国における添付文書

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの代表的な添付文書として、フランス及びイタリアの最新の添付文書を添付した。以下にそれぞれの和訳（概要）を記載した。

2.2.1 フランスにおける添付文書の概要

販売名	LIPIODOL ULTRA-FLUIDE(480 mg I/ml), solution for injection
組成	1 アンプルにヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル*を適量含有する。 *ヨード含量：48%、480 mg/mL
剤型	注射剤
効能・効果	<u>画像診断</u> <ul style="list-style-type: none"> - リンパ系撮影 - 肝病変の診断 <u>IVR(interventional radiology)</u> <ul style="list-style-type: none"> - 外科用接着剤を用いた塞栓術 (外科用接着剤を用いた血管塞栓術に伴う) <u>内分泌治療</u> <ul style="list-style-type: none"> - ヨード欠乏症の予防 (その他の補充療法ができない場合)

用法・用量	<p><u>画像診断</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - リンパ系撮影： 片足の撮影にはリンパ管内投与で 5～7 mL (患者の身長に応じ投与量を調整する)。 - 肝病変の診断： 肝動脈内投与のみとする。投与量は病変の大きさに応じて、2～10 mL の範囲で調整する。CT スキャンは、非腫瘍部位からの本剤の排出を待って、投与 7～15 日後に実施する。 <p><u>IVR(interventional radiology)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 外科用接着剤を用いた塞栓術： 選択的な動脈カテーテル投与のみとする。投与量は病変の大きさに応じて調整するが、注入量が 15 mL を超えてはならない。外科用接着剤に対する本剤の混合比率は 20～80% とするが、通常は 50% の割合で混合する。 <p><u>内分泌治療</u></p> <p>筋肉内投与のみとする。成人及び 4 歳以上の小児は 3 年ごとに 1 mL とする。4 歳未満の小児は 2 年ごとに 0.5 mL とし、3 mL を超えてはならない。</p> <p>甲状腺結節のある患者では 0.2 mL とする。本剤はガラス製シリンジを使用して投与すること。</p>
禁忌	<p><u>画像診断</u></p> <p>動脈内、静脈内又は髄腔内への投与。</p> <p>肝病変の診断では、選択的な投与を行うこと。</p> <p><u>IVR(interventional radiology)</u></p> <p>門脈血栓のある患者。</p> <p><u>内分泌治療</u></p> <p>甲状腺機能亢進症の患者。</p> <p>45 歳以上で、大きな多結節性甲状腺腫のある患者（甲状腺機能亢進症を起こすおそれが高いため）。</p> <p>授乳期間中。</p>
警告及び使用上の注意	<p>アレルギーの既往歴のある患者には慎重に投与すること。</p> <p>脂肪塞栓症を起こすおそれがあるため、以下の特別な場合を除き、出</p>

	<p>血又は外傷のある部位には投与しない。</p> <p><u>画像診断</u></p> <ul style="list-style-type: none">- リンパ系撮影： リンパ管内投与のみとする。 化学療法又は放射線療法後は、リンパ節が縮小するので、注入量を減らすこと。 投与中は、放射線などによるモニタリングを行うことにより、過量投与を避けること。 心肺機能低下の患者、特に高齢者では、本剤が一時的に肺毛細管に塞栓を形成することがあるため、投与量の調整あるいは検査の中止を行うこと。 リンパ系撮影によりヨードが甲状腺に数ヵ月間貯留するので、放射線検査の前に甲状腺検査を実施すること。- 肝病変の診断： 肝動脈内投与のみとする。 肝硬変の患者には慎重に投与すること。 治療に関する意思決定に寄与すると考えられる場合にのみ実施すること。 <p><u>IVR(interventional radiology)</u></p> <ul style="list-style-type: none">- 外科用接着剤を用いた塞栓術： 選択的な動脈カテーテルによる投与のみとする。 液剤による血管塞栓術は複雑で繊細な手法であり、適切な医療施設において、十分な経験を持つ医師のみが行うこと。 本剤との混合により配合変化が生じる接着剤があるので、使用前に、本剤と接着剤との適合性を <i>in vitro</i> で確認すること。 <p><u>内分泌治療</u></p> <p>筋肉内投与のみとする。</p> <p>他のヨード補充療法と併用しないこと。他のヨード補充療法、特に食品によるものと併用すると、甲状腺中毒症のリスクが増加する。</p> <p>甲状腺機能亢進症のリスクを考慮し、以下に注意すること。</p> <ul style="list-style-type: none">45 歳以上の患者への投与は避けることが望ましい。甲状腺結節のある患者では投与量を減らすことが望ましい（用法・用量の項参照）。
--	--

薬物相互作用及びその他の相互作用	<p>【使用上の注意を要する併用薬】</p> <ul style="list-style-type: none"> - β遮断薬： ヨード系造影剤によるショック又は低血圧があらわれた場合、β遮断薬治療により代償性の心血管反応が低下することがある。可能な場合は、放射線検査の前にβ遮断薬治療を中止すること。治療の継続が必要な場合には、適切な蘇生機器を用意しておくこと。 - 利尿薬： 利尿薬による脱水症の場合、高用量のヨード系造影剤の使用により、急性腎不全のリスクが増加する。 使用上の注意：ヨード系造影剤投与前に水分補給を行うこと。 - メトホルミン： 糖尿病患者では、放射線検査によって発現した腎機能障害により、乳酸アシドーシスがあらわれることがある。メトホルミン治療は、放射線検査の48時間前に中止し、2日後に再開すること。 <p>【考慮を要する併用薬】</p> <ul style="list-style-type: none"> - インターロイキンⅡ： インターロイキンⅡ治療を行った患者では、造影剤への反応性が強まることがある。皮膚発疹、稀に低血圧、乏尿、腎不全があらわれることがある。
妊娠及び授乳	<p><u>内分泌治療</u></p> <p>中等度から重度のヨード欠乏症の場合、妊婦へのヨード補充療法が有益な場合がある。</p> <p>本剤は乳汁中で高度に濃縮される。本剤は、新生児において甲状腺機能低下症を起こすおそれがあるため、授乳期間中は禁忌である。</p>
自動車運転・機械操作能力に及ぼす影響	該当なし。
副作用	<p>アレルギー様反応があらわれることがある。</p> <p><u>画像診断</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - リンパ系撮影： 検査後24時間以内に38～39℃の発熱が見られることがある。

	<p>高用量又は不適切な用量の場合、一時的に粟粒状の本剤が画像上でしばしば認められるが、これは無症候性である。例外的に、肺又は大脳への塞栓が認められる場合がある。脊髄への影響は稀である。</p> <p>- 肝病変の診断： 発熱がしばしば見られる。その他、稀に、悪心、嘔吐、下痢が認められる。</p> <p><u>IVR(interventional radiology)</u></p> <p>- 外科用接着剤を用いた塞栓術： 本剤に直接起因するもので特記すべきものはない。</p> <p><u>内分泌治療</u></p> <p>甲状腺機能亢進症（「使用上の注意」参照）。</p>
過量投与	<p><u>画像診断</u></p> <p>リンパ管内投与後の心肺及び中心静脈における合併症は、本剤の投与量に依存してあらわれる。</p>
薬力学的特性	非水溶性造影剤、Code ATC:V08AD01
薬物動態学的特性	<p><u>リンパ管内投与後</u></p> <p>本剤は血液中に放出されて肝臓及び肺に取り込まれ、肺胞、脾臓及び脂肪組織において分解される。</p> <p>本剤は、臓器及び組織に取り込まれた後、数日から数ヵ月又は数年にわたって再吸収される。画像上で造影剤が確認される間は、尿中にヨウ化物が検出される。</p> <p><u>筋肉内投与後</u></p> <p>一部は筋肉及びその周辺組織に蓄積し、他は代謝により脱ヨード化される。</p> <p>尿中へのヨード排泄は、大量かつ急速であるが（注入後数時間以内）、その後数ヵ月にわたり持続する。</p> <p>成人における尿中ヨード排泄は、3～5年で50 µg/日に減少する。</p> <p><u>選択的動脈内投与後</u></p> <p>ヨードは主として尿中に排泄される。</p> <p>肝細胞癌の場合、ヨード系造影剤は周辺組織よりも腫瘍組織に多く分布する。</p>

非臨床試験	該当なし。
薬剤学的特性	<p>【不適合性】</p> <p>プラスチックは本剤の保管には適さない。プラスチック製の容器及びシリンジについて適合性データはないので使用しないこと。</p> <p>【有効期間】</p> <p>3 年。</p> <p>【保管に関する使用上の注意】</p> <p>遮光して保管する。</p> <p>【容器】</p> <p>5 mL 又は 10 mL の I 型ガラスアンプル。</p>
販売元	<p>Guerbet</p> <p>BP 57400</p> <p>F-95943 Roissy CdG cedex</p> <p>FRANCE</p>

2.2.2 イタリアにおける添付文書の概要

販売名	LIPIODOL ULTRAFLUIDO 480 mg I/mL solution for injection mixture of ethyl esters of iodinated plant fatty acids
組成	<p>1 mL 中に、有効成分として、ヨウ素 480 mg に相当するヨード化植物油脂肪酸エチルエステルを含有する。</p> <p>密度：1.280（15℃）、粘度：65 centipoises（15℃）</p> <p>ヨード含量：1 g 中にヨウ素 0.38 g を含む。1 mL 中にヨウ素 0.48 g を含む。</p> <p>本剤は賦形剤を含まない。</p>
剤型	注射剤（油性）
効能・効果	<p>-子宮卵管撮影</p> <p>-尿道撮影</p> <p>-リンパ系撮影</p> <p>-唾液腺撮影、膿瘍及び瘻孔の検査</p> <p>-前頭洞検査</p> <p>-術前術後の胆道撮影</p> <p>-肝細胞癌に対する Chemoembolisation</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - 本剤と抗がん剤を投与する化学療法 - 上記治療に、肝動脈の塞栓術（例えば、gelfoam あるいは spongostan を用いる）を併用する Chemoembolisation <p>- ヒストアクリル医療用接着剤との併用による選択的塞栓術（特に動静脈奇形又は動脈瘤）</p> <p>- スパイラル CT が実施できない場合に、診断目的で行う肝動脈への選択的投与</p>
用法・用量	<p>実施する放射線検査に応じて、通常は 1～20 mL の範囲で投与する。本剤は静脈内投与及び髄腔内投与を行わないこと。</p> <p><u>肝病変の診断</u></p> <p>投与量は病変の大きさに応じて、患者 1 人あたり 2～10 mL とする。本剤は水溶性のヨード系造影剤と混合される場合がある。CT スキャンは、非腫瘍部位からの本剤の排出を待って、選択的投与 7～15 日後に実施すること。</p> <p><u>Radiology Interventions</u></p> <p><u>Chemoembolisation</u></p> <p>治療部位あたりの本剤の投与量は病変の大きさに応じて決定するが、総投与量は 15 mL を超えないこと。本剤及び抗がん剤は三方コックを用いて混合し、二本のシリンジの間ですばやく混合してエマルションを用時調製する。通常は、本剤と抗がん剤の動脈内投与後に塞栓術を行う。</p> <p>投与頻度は、CT スキャンにより抗腫瘍効果を確認して決定する。病変を安定させるためには通常 2 ヶ月間隔の投与が推奨され、その後、病変の治癒あるいは肝機能不全の悪化が見られるまで 4～6 ヶ月間隔で投与する。</p> <p><u>外科用接着剤を用いた塞栓術</u></p> <p>塞栓部位ごとの投与量は病変の大きさに応じて調整する。外科用接着剤に対する本剤の混合比率は 20～80% とするが、通常は 50% の割合で混合する。</p>
禁忌	<p>有効成分に対する過敏症のある患者。</p> <p>Waldenstrom の paraproteinemia 血症及び多発性骨髄腫の患者。</p> <p>重篤な肝不全及び腎不全の患者。</p> <p>心筋障害及び重篤な心血管機能不全の患者。</p>

	<p>甲状腺機能亢進症の患者。 以下に対しても禁忌である。</p> <ul style="list-style-type: none">- 髄腔内投与- 静脈内投与- 妊娠又は妊娠している可能性がある場合の子宮卵管撮影、月経中及び卵管の急性感染がある場合- 急性耳下膜炎がある場合の唾液腺撮影 <p><u>Radiology Interventions</u></p> <p><u>Chemoembolisation</u></p> <p>門脈本幹に閉塞がある場合、門脈圧亢進症あるいは門脈大静脈シャントによる逆流がある場合、肝動脈の完全な塞栓は禁忌である。ただし、本剤は一時的な塞栓材であるので、動脈内投与は禁忌ではない。</p> <p>肝動脈内投与後に胆管へ流出した場合の影響を考慮し、ドレナージ後の場合を除いて、胆管拡張が認められる部位への投与は禁忌である。</p> <p><u>外科用接着剤を用いた塞栓術</u></p> <p>塞栓術を行う部位の構造上の特徴に起因するもの以外は特にない。場合により、病変部以外への塞栓あるいは投与部位からの流出のおそれがある。</p>
警告及び使用上の注意	<p>本剤の投与は、造影剤検査の適応がある場合に限られる。特に、心血管系、呼吸器系、尿路、肝臓及び胆管の疾患については、患者の状態をよく観察して使用すること。</p> <p>心血管撮影は、蘇生機器を備えたクリニック、病院、療養施設でのみ行うこと。</p> <p>診断用の造影剤検査を行う施設では、必要な薬剤及び装置（救急バッグ、酸素、抗ヒスタミン薬、血管収縮薬、コルチゾンなど）が緊急時に使用できること。</p> <p>以前にアレルギー反応が認められた患者には特に注意を要する。本剤の投与部位あるいはヨウ化物が徐放される部位によっては、甲状腺機能検査に影響することがある。瘻孔へ投与する場合は血管への挿入を</p>

	<p>避けること。最近出血が認められた患者の場合は、投与を延期すること。</p> <p>リンパ系撮影、肝病変の診断、Chemoembolisation を行う場合で、呼吸器や心肺機能の不全がある場合、特に高齢者において、本剤が肺毛細管中の塞栓を引き起こすような場合には、投与量の変更あるいは投与を中止すること。</p> <p>化学療法又は放射線療法後は、リンパ節が縮小するので、注入量を減らすこと。投与中に放射線検査によるモニタリングを行うことにより過量投与のリスクを避けること。</p> <p>他の診断法により肝病変が 3 個以上認められた場合で肝硬変を併発している場合は、全肝切除又は部分肝切除のための診断は慎重に行うこと。このような患者では、Chemoembolisation の実施も考慮して検査を行うこと。</p> <p><u>Radiology Interventions</u></p> <p><u>Chemoembolisation</u></p> <p>Chemoembolisation 前後の適切な水分補給により、腎不全を予防すること。壊死部分での重複感染は、3～5 日間の抗菌剤投与により予防すること。</p> <p>食道静脈瘤は、治療直後に破裂する場合があるので、慎重にモニタリングすること。破裂のリスクがあれば、本剤投与前に内視鏡静脈瘤硬化療法を行うこと。</p> <p>重篤な肝機能低下の患者の場合、肝動脈内投与により不可逆的な肝機能不全を引き起こす可能性がある。総ビリルビン>50 µmol/L、AST>200 U/L 又は腹水は重篤な合併症が発現するリスクファクターであるため、肝硬変患者への投与は禁忌である。</p> <p><u>外科用接着剤を用いた塞栓術</u></p> <p>液剤による血管塞栓術は複雑で繊細な手法であり、適切な医療施設において十分な経験を持つ医師のみが行うこと。</p> <p>本剤との混合により配合変化が生じる接着剤があるので、使用前に、本剤と接着剤との適合性を in vitro で確認すること。</p>
--	---

薬物相互作用及びその他の相互作用	現時点で相互作用の報告はない。
妊娠及び授乳	<p>妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立していない。</p> <p>妊娠中の本剤の投与により、ヨードが胎児に移行し、甲状腺機能を障害することがある。この障害は一過性ではあるが、脳への損傷や永久的な甲状腺機能低下症が発現するおそれがあるので、新生児の甲状腺機能などの慎重なモニタリングが必要である。</p> <p>従って、妊娠中の本剤の投与は、必須の場合に限り、慎重な管理の元に行うこと。</p> <p>妊娠あるいは妊娠している可能性がある場合は、本剤を用いた子宮卵管撮影を行わないこと。</p> <p>薬物動態試験では、本剤の筋肉内投与後に、乳汁中へのヨードの移行が確認されている。ヨードは新生児の消化管から血管内へ移行し、甲状腺機能を障害する可能性があるため、授乳中の婦人に本剤を投与する場合は授乳を中止するか、あるいは新生児の甲状腺機能を慎重にモニタリングすること。</p>
自動車運転・機械操作能力に及ぼす影響	該当なし。
副作用	<p>以下の副作用及びアナフィラキシー、ショック等が報告されている。悪心、嘔吐、広汎性潮紅、全身性の熱感、頭痛、鼻炎症状、喉頭の血管浮腫、発熱、発汗、無力症、眩暈、蒼白、呼吸困難、軽度の低血圧。種々のタイプの皮膚発疹。心血管系機能に影響する重篤な反応、例えば、著しい低血圧を伴う末梢血管拡張、頻脈、呼吸困難、激越、意識消失を伴うチアノーゼなどがあらわれ、緊急の処置が必要となる場合がある。</p> <p><u>リンパ系撮影</u></p> <p>検査後 24 時間以内に、38～39℃ の発熱が見られることがある。高用量又は不適切な投与量の場合、肺毛細管において微小かつ広汎性の塞栓が認められることがある。この肺での微小塞栓形成は一過性で、無症候性である。大脳、肺又は髄質での塞栓に起因する合併症は稀である。</p> <p><u>子宮卵管撮影</u></p> <p>骨盤痛を伴う 37～38℃ の一過性の発熱がしばしば見られる。潜在感染があれば、検査後に卵管炎又は骨盤腹膜炎が報告されることがあ</p>

	<p>る。肉芽腫型の組織反応は稀であるが、検査中に穿孔が発現し重篤になることがある。</p> <p><u>唾液腺撮影</u></p> <p>唾液腺の麻痺を伴う 2 次的な炎症反応があらわれることがあるが、48 時間以内に消失する。</p> <p>肝病変の診断中に、しばしば体温上昇が見られる。悪心、嘔吐、下痢などのその他の合併症があらわれる頻度は低い。</p> <p><u>Radiology Interventions</u></p> <p>Chemoembolisation 中に認められる合併症の殆どは、本剤ではなく化学療法剤あるいは塞栓術によるものである。</p> <p>最も多く見られる合併症は、発熱、腹痛、悪心、嘔吐、肝機能の一過性の変化である。</p> <p>外科用接着剤を用いた塞栓術においては、本剤に起因する副作用は特でない。</p>
過量投与	肺、心血管、中心静脈における脂肪塞栓症は、投与量及び投与前の患者の肺の状態に応じて発現する。
薬力学的特性	<p>薬物治療分類：非水溶性造影剤－ATC CODE:V08AD01</p> <p>本剤は、リピオドールの脂肪酸部分をエチルエステル化したもの。</p> <p>本剤はヨウ素含量が高いため放射線を通さない。体液に結合しない。</p> <p>水溶性のヨード系造影剤では不可能な高張液中での放射線検査が可能である。</p>
薬物動態学的特性	<p>投与後、血流によって肝臓と肺へ運ばれ、肺胞、脾臓及び脂肪組織において分解される。</p> <p>組織における吸収速度は、投与方法によって、数日～数ヵ月又は数年と様々である。放射線撮影で本剤が確認できる間は尿中にヨウ素が検出される。</p> <p>選択的な動脈内投与後、ヨウ素は主に尿中に排泄される。肝細胞癌の場合、ヨード系の薬剤は周辺組織よりも腫瘍組織に多く分布する。</p>

非臨床試験	ヒトへの投与経験が豊富であることから、前臨床試験データは重要ではない。
薬剤学的特性	<p>【賦形剤】 本剤は賦形剤を含まない。</p> <p>【不適合性】 不適合性に関する報告はない。</p> <p>【有効期間】 3 年。</p> <p>【保管に関する使用上の注意】 遮光して保管する。</p> <p>【容器】 I 型のスナップネックガラスバイアル。 1 バイアル中に 10 mL を充填した製剤。</p> <p>【取扱い上の注意】 使用直前にシリンジをエチルエーテルで拭き清潔にすること。</p>
製造販売元	Guerbet S. p. A. Viale Brigata Bisagno 2 16129 Genova (Italy)

APPENDIX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

LIPIODOL ULTRA-FLUIDE (480 mg I/ml), solution for injection.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Ethyl esters of iodized fatty acids of poppy seed oil * qs ad for one ampoule

* Iodine content: 48 %, i.e. 480 mg per ml.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

In diagnostic radiology

- Lymphography
- Diagnosis of liver lesions

Diagnosis of the spread of malignant lesions, whether hepatic or not, by selective hepatic arterial injection.

In interventional radiology

- Embolization with surgical glues

In association with surgical glues during vascular embolizations.

In endocrinology

- Prevention of iodine deficiency disorders.

This treatment should only be used when other methods of supplementation, particularly iodization of salt and/or drinking water, cannot be undertaken.

4.2. Posology and route of administration

In diagnostic radiology

- Lymphography

5 to 7 ml by intralymphatic injection only for opacification of a limb (the dose being adapted to the height of the patient), i.e. 10 to 14 ml for bilateral pedal lymphography.

- Diagnosis of liver lesions

Intra-arterial route only.

The standard dose depends on lesion size and can vary from 2 to 10 ml per patient. LIPIODOL ULTRA-FLUIDE is sometimes mixed with small amounts of water-soluble iodinated contrast agents. The CT scan should be performed 7 to 15 days after the selective injection to allow the LIPIODOL ULTRA-FLUIDE to be eliminated from the non-tumoral liver tissue.

In interventional radiology

- Embolization with surgical glues

Selective arterial catheterization only.

The dose of LIPIODOL ULTRA-FLUIDE administered at each embolization session depends on lesion size. The Lipiodol and liquid embolizing agent mixture may vary from 20 to 80% but usually consists of a 50/50 mixture.

The volume injected should not exceed 15 ml.

In endocrinology

Intramuscular injection only.

- Adults and children aged over 4 years: 1 ml every 3 years.
- Children aged under 4 years: 0.5 ml every 2 years without exceeding 3 ml.

In patients with thyroid nodules, the dose is 0.2 ml.

This product must be administered using a glass syringe.

4.3. Contraindications

In diagnostic radiology

This product must not be administered by intra-arterial, intravenous or intrathecal injection. In the diagnosis of liver lesions, there are no particular contraindications to the examination, apart from those associated with selective arteriography.

In interventional radiology

- Embolization with surgical glues

There are no particular contraindications apart from those related to embolization, in particular the presence of portal thrombosis.

In endocrinology

This medicinal product is CONTRAINDICATED in the following situations:

- hyperthyroidism
- large, multinodular goiters in persons aged over 45 years, due to the high risk of hyperthyroidism
- during breast-feeding

4.4. Special warnings and special precautions for use

This medicinal product should be used with caution in patients with a history of allergy.

Care should be taken to avoid vascular structures due to the risk of fat embolisms and not to inject the product into an area affected by haemorrhage or trauma, except in the specific cases described below:

In diagnostic radiology

- lymphography

Intralymphatic injection only.

After chemotherapy or radiotherapy, the lymph nodes decrease substantially in size and only retain small amounts of contrast agent. The dose injected must therefore be reduced.

Overdoses can be avoided by radiological or radiosopic monitoring during the injection.

In subjects with cardiorespiratory failure, particularly elderly patients, the doses should be adapted or the examination itself cancelled, since a portion of the product will temporarily embolize the pulmonary capillaries.

Any thyroid explorations should be performed before the radiological examination, as lymphography saturates the thyroid with iodine for several months.

- Diagnosis of liver lesions

Intra-arterial injection only

Special care should be taken in cirrhotic patients.

The examination should only be performed if it contributes to therapeutic decision-making.

In interventional radiology

- Embolization with surgical glues

Selective arterial catheterization only

Vascular embolization with liquid agents is a complex and delicate technique which should only be performed by trained physicians in an appropriate medicosurgical setting.

A premature polymerisation reaction may exceptionally occur between Lipiodol Ultra-Fluide and certain glues or batches of glues. Prior to any use of new batches of Lipiodol Ultra-Fluide or glue, it is mandatory to verify in vitro the compatibility between the glue used and Lipiodol Ultra-Fluide.

In endocrinology

Intramuscular injection only.

Do not associate other methods of iodine supplementation. The risk of thyrotoxicosis is increased if the treatment is associated with other methods of iodine supplementation, particularly iodization of foodstuffs.

Because of the risk of hyperthyroidism:

- it is advisable to avoid administering this treatment to subjects over the age of 45 years,
- and to reduce the dose in patients with thyroid nodules (see Posology and Route of Administration).

4.5. Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Associations requiring precautions for use

*** Beta-blockers**

In the event of shock or hypotension due to iodinated contrast agents, reduction of compensatory cardiovascular reactions by treatment with beta-blockers.

Treatment with beta-blockers should be stopped, whenever possible, before the radiological investigation. When continuation of treatment is essential, adequate resuscitation equipment must be available.

*** Diuretics**

In the event of dehydration provoked by diuretics, the risk of acute renal failure is increased, especially when high doses of iodinated contrast agents are used.

Precautions for use: re-hydration before administration of the iodinated contrast agent.

* Metformin

Lactic acidosis triggered by impaired renal function induced by the radiological investigation in diabetic patients.

Treatment with metformin must be suspended 48 hours before the investigation and only restarted 2 days after the radiological examination.

Associations to be taken into account

* Interleukin II

The risk of developing a reaction to the contrast agents is increased in the event of previous treatment with interleukin II (IV route): skin rash or, more rarely, hypotension, oliguria, or even renal failure.

4.6. Pregnancy and lactation

In endocrinology

It appears that in populations with moderate to severe iodine deficiency, it can be beneficial for pregnant women to receive iodine supplementation.

This medicinal product is highly concentrated in the maternal milk. Due to the risk of hypothyroidism in neonates, Lipiodol is contraindicated during breast-feeding.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Not applicable.

4.8. Undesirable effects

Allergic-like reactions may occur.

In diagnostic radiology

- Lymphography

A fever of 38-39°C may be observed in the 24 hours following the examination.

A transient lipiodol miliary is often observed on radiological images, particularly following a high or inappropriate dose. This usually remains clinically silent. In exceptional cases, pulmonary or cerebral embolism may be observed.

Spinal cord accidents are rare.

- Diagnosis of liver lesions

Fever is often observed. Other rarer complications may occur: nausea, vomiting and diarrhoea.

In interventional radiology

- Embolization with surgical glues

No undesirable effects directly related to LIPIODOL ULTRA FLUIDE have been specifically described.

In endocrinology

Hyperthyroidism (see Precautions for use).

4.9. Overdose

In radiology

Following intralymphatic injection, cardiorespiratory and central venous complications are proportional to the dose of LIPIODOL ULTRA-FLUIDE injected.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

NON-WATER-SOLUBLE CONTRAST AGENTS, Code ATC: V08AD01
(V: Other)

5.2. Pharmacokinetic properties

After intralymphatic injection

Lipiodol is released into the blood, taken up by the liver and lungs where the oily droplets are degraded in the pulmonary alveoli, spleen and adipose tissue.

After being taken up by the tissues and storage organs, reabsorption of Lipiodol occurs over a period lasting from a few days to several months or years. This is continuous and regular and the presence of iodides in the urine can be detected as long as contrast material is visible on the images.

After intramuscular injection

A portion of the oil accumulates in the muscle and adjacent tissues. Another portion is deiodinated via the metabolic route, the iodine being used to compensate for the iodine losses of the thyroid.

Urinary iodine excretion is massive and occurs rapidly (within the first few hours after the injection) but continues over the following months.

Urinary iodine excretion falls to 50 µg/day in adults within 3 to 5 years.

After selective intra-arterial injection

The iodine is eliminated mainly in the urine. The iodinated contrast agent is significantly more concentrated in the tumour than in the surrounding tissue, especially in the case of hepatocellular carcinomas.

5.3. Preclinical safety data

Not applicable.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. Incompatibilities

Plastic is not suitable for the storage of LIPIODOL ULTRA-FLUIDE. In the absence of any specific compatibility studies, plastic containers and syringes should not be used.

6.2. Shelf-life

3 years.

6.3. Special precautions for storage

Store protected from light.

6.4. Nature and contents of container

5 ml or 10 ml type I glass ampoule.

7. PRESENTATION AND MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

306 217.7 - 5 ml glass ampoule, box of 4
306 216.0 - 10 ml glass ampoule, box of 1
560 350-7 - 5 ml glass ampoule, box of 100
560 351-3 - 10 ml glass ampoule, box of 50

8. LEGAL STATUS

Not applicable.

9. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Guerbet
BP 57400
F-95943 Roissy CdG cedex
FRANCE

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

LIPIODOL ULTRAFLUIDO 480 mgI/mL solution for injection

mixture of ethyl esters of iodinated plant fatty acids

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 mL of the solution contains: active ingredient: mixture of ethyl esters of iodinated plant fatty acids equal to 480 mg iodine

Density: 1.280 at 15°C

Viscosity: 65 centipoises at + 15°C

Iodine content: 1g contains 0,38 g iodine - 1 mL contains 0,48g iodine

Lipiodol Ultrafluido does not contain excipients.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (oily).

4. CLINICAL INFORMATION

4.1 Treatment indications

- Hysterosalpingography
- Ascending urethrography
- Lymphography
- Sialography, exploration of abscesses and fistulas
- Exploration of frontal sinuses
- Pre- and post-operative cholangiography
- Chemoembolisation of hepatocarcinoma (HCC), where the agent can be used in two different ways:
 - a. Chemotherapy with Lipiodol Ultrafluido where Lipiodol is administered in combination with a cytostatic drug.
 - b. Chemoembolisation where the preceding technique is associated with embolisation of the artery (using gelfoam or spongostan for example).
- Selective embolisation in combination with Histoacryl glue (particularly for arteriovenous malformations or aneurysms)
- Selective injections of Lipiodol Ultrafluido into the hepatic artery for diagnostic purposes where a spiral CT scan is not practical

4.2 Posology and methods of administration

In general the dose administered varies between 1 and 20 mL depending on the different radiology investigations done.

Lipiodol Ultrafluido must not be administered by the intravenous route, nor by the intrathecal route (See Section 4.3).

Diagnosis of hepatic lesions

The normal dose will vary according to the dimensions of the lesions, but may be between 2 and 10 mL per patient. Lipiodol Ultrafluido is sometime mixed with a small quantity of hydrosoluble iodated contrast medium. The CT (computed tomography) scan must be done between 7 and 15 days after selective injection to allow the Lipiodol Ultrafluido to be eliminated from the areas of the liver not containing tumours.

RADIOLOGY INTERVENTIONS

Chemoembolisation

The dose of Lipiodol Ultrafluido used per chemotherapy session will depend on the dimensions of the lesions, but it should not exceed a total dose of 15 mL. The Lipiodol Ultrafluido and cytostatic agent can be mixed by using a three way tap and rapidly transferring the mixture of the two products from one syringe to the other so that an ad hoc emulsion is produced. The injection of the mixture into the artery is usually followed by embolisation using various compounds.

The frequency of the subsequent injections will depend on the response of the tumour, evaluated by CT scans. An interval of two months is usually recommended to stabilise the lesions, followed by intervals of 4 to 6 months leading to removal of the lesions or by a worsening of the liver insufficiency.

Embolisation using surgical glue

The dose of Lipiodol Ultrafluido used per embolisation session will depend on the dimensions of the lesions. The amount of Lipiodol Ultrafluido in the mixture with the embolising fluid can vary between 20 and 80%, but is usually a mixture of 50/50%.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active ingredient
- Waldenstrom's paraproteinemia and multiple myeloma
- Serious liver and renal insufficiency
- Myocardiopathy and serious cardiovascular insufficiency
- Hyperthyroidism

The product is also contraindicated:

- For intrathecal administration
- For intravenous administration
- For hysterosalpingography when pregnancy is suspected or confirmed, during menstruation and if there is an acute infection of the genital tract
- For sialography if there is acute parotitis

There are no particular contraindications to the examination, apart from those for the selective arteriography.

RADIOLOGY INTERVENTIONS

Chemoembolisation

Complete embolisation of the hepatic artery is contraindicated when the main portal vein is occluded, or when there is reverse flow caused by portal hypertension or a portacaval shunt. However the intra-arterial injection of Lipiodol Ultrafluido is not contraindicated as it is a transitory embolising agent.

The toxicity of intra-arterial chemotherapy using Lipiodol Ultrafluido which loads the bile duct means the treatment is contraindicated in areas of the liver where the bile ducts are dilated, unless there is post drainage.

Embolisation using surgical glue

There are no particular contraindications apart from those due to anatomical peculiarities of the structure which is to be embolised, this could pose problems for the selective injection at the required point and risk of embolisation of a healthy area or the embolising agent escaping from the delivering vein.

4.4 Special warnings and precautions for use

Use of this substance must be limited those cases where there is a specific clinical indication for examinations with contrast media; these indications must be evaluated in relation to the patient's clinical condition. In particular this relates to known diseases of the cardiovascular system, respiratory system, urinary tract and liver and bile ducts.

The use of the product for cardioangiography investigations should be only done in clinics, hospitals and nursing homes where there is immediate access to resuscitation equipment and personnel competent to use it.

In any radiology facility, whether public or private, that carries out diagnostic contrast media examinations, there must be immediate access to drugs and equipment that might be required (Ambu bag, oxygen, antihistamines, vasoconstrictors, cortisone etc.).

Special precautions are required for patients that have previously had allergic reactions. Depending on where the Lipiodol Ultrafluido is to be injected, and in areas where iodides are released slowly, a thyroid function test (which uses radioactive iodine) will be affected for some time. Special care should be taken however when injecting some fistulas or into some ducts to avoid vascular penetration. Injection of Lipiodol Ultrafluido should also be delayed if there has been recent bleeding.

For lymphography, diagnosis of hepatic lesions or chemoembolisation, presence of respiratory or cardiorespiratory insufficiency, particularly in elderly patients, will require alteration of the dose given or possibly stopping the examination at the time when some of the product will temporarily cause an embolism in the pulmonary capillaries.

After chemotherapy or radiotherapy the lymph nodes will be considerably reduced in volume and will only take up a small amount of the contrast medium. Therefore, the dose injected must be reduced. Radiological monitoring during the injection will avoid the risk of overdose.

If other diagnostic investigations have shown at least 3 liver lesions special care is needed with patients with cirrhosis when diagnosing liver lesions for planning a total or partial hepatectomy. In these patients the indications for the exam must be evaluated in the light of the possible association with chemoembolisation of the lesions.

RADIOLOGY INTERVENTIONS

Chemoembolisation

Renal insufficiency must be systematically prevented by correct rehydration before and after chemoembolisation. The risk of superinfection of the necrotic site is normally prevented by administration of antibiotics for 3-5 days.

- Oesophageal varices must be carefully monitored as they can rupture immediately after treatment. If risk of rupture is demonstrated, perform endoscope sclerotherapy before Lipiodol Ultrafluido treatment.

- Hepatic intra-arterial treatment can progressively cause an irreversible liver insufficiency in patients with serious liver malfunction. Raised total bilirubin ($> 50 \mu\text{mol/l}$), increased AST (above 200 U/L) or ascites are risk factors for serious complications, therefore treatment of patients with cirrhosis is contraindicated (See also Section 4.3).

Embolisation using surgical glue

- Vascular embolisation with liquid agents is a complicated and delicate technique which should only be done by qualified professional in suitable medical and surgical facilities.

Early polymerisation reaction can occasionally occur with Lipiodol Ultrafluido and any surgical glue or any batch of glue. Before using new batches of Lipiodol Ultrafluido or surgical glue check the compatibility between the Lipiodol Ultrafluido and glue in vitro.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

At present no interactions have been reported.

4.6 Pregnancy and lactation

The safety of Lipiodol Ultrafluido during pregnancy has not been demonstrated. The use of Lipiodol Ultrafluido during pregnancy causes iodine transfer which probably interferes with the thyroid function of the foetus. Although this anomaly is transitory it produces the potential risk of brain damage and permanent hypothyroidism, and therefore requires supervision of thyroid function and careful medical monitoring of the neonate.

Consequently, Lipiodol Ultrafluido must only be used in pregnancy if absolutely necessary and under strict medical supervision.

Also Lipiodol Ultrafluido must not be used for hysterosalpingography when pregnancy is suspected or confirmed (See Section 4.3).

Pharmacokinetic studies show significant excretion of iodine in breast milk following intramuscular administration of Lipiodol Ultrafluido. Iodine has been shown to pass into the vascular bed via the digestive tract of breastfeeding infants and this could interfere with their thyroid function. Consequently, if Lipiodol Ultrafluido is to be used breastfeeding should be interrupted or the neonate's thyroid function should be checked more frequently.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Does not apply

4.8 Undesirable effects

Undesirable effects and anaphylactic or shock type reactions to the drug have been reported after the use of the product: nausea, vomiting, diffuse flushing, generalised sensation of heat, headache, symptoms of rhinitis, laryngeal angioedema, fever, sweating, asthenia, vertigo, pallor, dyspnoea, slight hypotension. Various types of skin eruptions can occur. More serious reactions affecting the cardiovascular system such as peripheral vasodilation, with marked hypotension, tachycardia, dyspnoea, agitation, cyanosis with loss of consciousness can occur requiring emergency treatment.

Lymphography An increase in temperature followed by fever with temperatures of 38 - 39°C may be observed during the 24 hours after the exam.

Relatively frequently LIPIODOL causes the formation of minute diffuse embolisms in the pulmonary capillaries that are evident on radiology examination, this occurs especially when the dose administered is high or inappropriate. These pulmonary microembolisms are transitory and clinically silent. Complications caused by cerebral, pulmonary or medullary embolisms are rare.

Hysterosalpingography Transitory fever reactions with temperatures between 37 - 38°C accompanied by pelvic pain are frequent. If there is latent infection episodes of salpingitis or pelvic peritonitis have been reported after the exam. Granuloma type tissue reactions are rare but could be serious during the exam as they produce a risk of perforation.

Sialography A secondary inflammatory reaction can sometimes occur with functional glandular paralysis which will disappear within 48 hours.

During the diagnosis of hepatic lesions an increase in temperature is frequently encountered; other complications such as nausea, vomiting and diarrhoea are less common.

RADIOLOGY INTERVENTIONS

During chemoembolisation most of the complications are not caused by the Lipiodol Ultrafluido itself but are due to the chemotherapy drugs or the embolisation.

The most frequent complications of the embolisation treatment are fever, abdominal pain, nausea, vomiting and transitory changes in liver function.

No undesirable effects directly related to the use of Lipiodol Ultrafluido have been specifically described in embolisation procedures using surgical glue.

4.9 Overdose

Pulmonary, cardiovascular and central vein complications suggesting fatty embolisms due to the Lipiodol Ultrafluido: these symptoms are proportional to the dose of the drug given and depend on the pre-existing pulmonary condition of the patient.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Drug treatment category: non-water soluble radiological contrast medium – ATC CODE: **V08AD01**

Lipiodol Ultrafluido is obtained by substituting the glyceride esterification of Lipiodol with ethylic esterification. Due to its high iodine content Lipiodol Ultrafluido is opaque to X rays, it does not combine with body fluids and its density allows radiology investigations that are not possible with water soluble iodinated products in hypertonic solution.

5.2 Pharmacokinetic properties

After intravenous injection Lipiodol Ultrafluido is transported by the blood to the liver and lungs where the lipid droplets are rapidly broken down in the pulmonary alveoli, in the spleen and in the adipose tissue.

The absorption rate of Lipiodol Ultrafluido by the different tissues and cavities varies between a few days and some months or years depending on the injection method. The rate is continuous and regular and iodine can be detected in the urine while a opaque shadow persists on the X ray.

After selective intra-arterial injection the iodine will be mainly eliminated in the urine. The iodated product is considerably more concentrated in tumours than in the surrounding tissues, in particular in cases of liver carcinoma.

5.3 Preclinical safety data

The preclinical data have little relevance given the vast experience acquired by the use in humans of the active ingredient contained in the drug product.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lipiodol Ultrafluido does not contain excipients.

6.2 Incompatibilities

No incompatibilities have been reported.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Store the drug away from light.

Do not use the drug after the date shown on the box and on the vial.

6.5 Nature and contents of container

Type I snap neck glass vials.
Box of 1 vial containing 10 mL.

6.6 Instructions for use and handling

Clean the syringe with ethyl ether just before use.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Guerbet S.p.A.
Viale Brigata Bisagno 2
16129 Genova (Italy)

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

A.I.C. No. 023574027

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

A.I.C. Renewal date : 1-6-2000

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

22/12/2006

ミリプラチン 製造販売承認申請 CTD 第 1 部

1.7 同種同効品一覧表

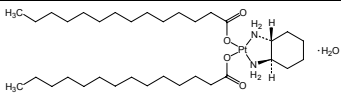
大日本住友製薬株式会社

目次

同種同効品一覧表-1 ミリプラチン、ジノスタチン スチマラマー、シスプラチン・・・3

同種同効品一覧表-2 ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル
(ミリプラ用懸濁用液、XXXXXXXXXX)16

同種同効品一覧表－1 ミリプラチン、ジノスタチン スチマラマー、シスプラチン

一般的 名称	ミリプラチン (Miriplatin)	ジノスタチン スチマラマー (Zinostatin Stimalamer)	シスプラチン (Cisplatin)
販売名	ミリプラ動注用 70mg		
会社名	大日本住友製薬株式会社		
承認 年月日	(承認申請中)		
再審査 年月日	—		
再評価 年月日	—		
規制区分	劇薬、指定医薬品、 処方せん医薬品		
化学 構造式			
剤型・含量	注射剤 70 mg		
効能・効果	肝細胞癌におけるリピオドリ ゼーション		

一般的 名称	ミリプラチン (Miriplatin)	ジノスタチン スチマラマー (Zinostatin Stimalamer)	シスプラチン (Cisplatin)
用法・用量	<p>ミリプラチン 70 mg を本剤懸濁用液 3.5 mL に懸濁し、1 日 1 回肝動脈内に挿入されたカテーテルより投与する。本剤の投与は、腫瘍血管に懸濁液が充満した時点で終了すること。ただし、上限を 1 回 6 mL（ミリプラチンとして 120 mg）とする。また、繰り返し投与する場合には、4 週間以上の観察期間をおくこと。</p> <p>【用法・用量に関連する使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 多孔性ゼラチン粒等の塞栓材を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 2. 他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 3. X 線透視下に懸濁液が粒状になる速度で少量ずつ投与すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 		
警告	<p>本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び肝細胞癌に対する局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法・肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例にのみ使用すること。また、治療開始に先立ち、</p>		

一般的 名称	ミリプラチン (Miriplatin)	ジノスタチン スチマラマー (Zinostatin Stimalamer)	シスプラチン (Cisplatin)
	患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから実施すること。		
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 本剤、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重篤な甲状腺疾患のある患者〔本剤懸濁用液はヨード化合物であり、ヨード摂取量の増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。〕</p> <p>(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p>		
原則禁忌	<p>(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)</p> <p>総ビリルビン値が 3 mg/dL 以上の患者又は肝障害度 C の患者〔肝不全を起こすことがある。〕</p>		
使用上の 注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(2) 本剤、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>(3) 甲状腺疾患のある患者〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>(4) 高齢者〔「高齢者への投与」</p>		

一般的 名称	ミリプラチン (Miriplatin)	ジノスタチン スチマラマー (Zinostatin Stimalamer)	シスプラチン (Cisplatin)
	<p>の項参照]</p> <p>(5) 血管造影で明らかな肝内シャントがある患者〔本剤が肝内シャントを介して正常組織に流入し、血管塞栓による重篤な副作用を起こすおそれがある。〕</p> <p>(6) 血管造影で明らかな門脈腫瘍栓がある患者〔門脈血が遮断されているため、本剤の投与により投与部位の血流が低下し、肝不全を起こすおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 発熱がほとんど全例にあらわれるため、患者の状態を十分に観察し、解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 本剤投与時にショック、血圧低下、徐脈等があらわれることがあるので、投与中及び投与直後は経過観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こるおそれがあるので、投与に際しては以下の点に注意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]</p>		

一般的 名称	ミリプラチン (Miriplatin)	ジノスタチン スチマラマー (Zinostatin Stimalamer)	シスプラチン (Cisplatin)
	<p>1) 本剤は肝動脈（固有肝動脈、右肝動脈、左肝動脈、中肝動脈等）内投与にのみ使用すること。また、固有肝動脈より可能な限り末梢から投与すること。ただし、腫瘍の栄養血管が下横隔動脈、左胃動脈等肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管の血管走行を十分検査し、投与すること。投与に際しては、本剤の大動脈への逆流及び胃十二指腸動脈内への流入を回避するように十分注意して、カテーテルを挿入し X 線透視下に少量ずつ投与すること。</p> <p>2) 門脈本幹との著明な AP シャントのある患者に投与する場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入し、X 線透視下で少量ずつ投与すること。</p>		

一般的 名称	ミリプラチン (Miriplatin)	ジノスタチン スチマラマー (Zinostatin Stimalamer)	シスプラチン (Cisplatin)
	<p>3. 副作用</p> <p>臨床試験における安全性評価対象例 113 例の全例に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は発熱 107 例（94.7%）、CRP 上昇 103 例（91.2%）、好酸球増多 91 例（80.5%）、NAG 上昇 86 例（76.1%）等であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 肝機能障害（5～10%）</p> <p>本剤投与直後に AST（GOT）、ALT（GPT）、ビ</p>		

一般的 名称	ミリプラチン (Miriplatin)	ジノスタチン スチマラマー (Zinostatin Stimalamer)	シスプラチン (Cisplatin)																				
	<p>リルビン、ALP、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 感染症 (1%未満) 感染症が併発した場合に重症化して敗血症 (1%未満) があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。本剤投与直後及び投与後 1 週間以降に発熱が認められることがあるので、経過観察を十分に行い、発熱の遷延が認められ、感染症の兆候がある場合は、感染症に対する処置も行うこと。</p> <p>3) 骨髄抑制 (1%未満) 好中球減少 (1%未満) 等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <tr> <th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明</th></tr> <tr> <td>感染症</td><td></td><td>鼻咽頭炎、腎盂腎炎、唾液腺炎</td><td></td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td>AST(GOT)上昇(58.4%)、ALT(GPT)上昇(53.1%)、LDH 増加(49.6%)、血中ビリルビン増加(48.7%)、γ-GTP 上昇(39.8%)、血中アルブミン減少(37.2%)、ALP 上昇(26.5%)、ウロビリネ尿(18.6%)</td><td>腹水</td><td>LAP 上昇、HPT 値減少</td></tr> <tr> <td>筋骨格系</td><td>背部痛(10.6%)</td><td>関節痛、肩痛、顎関節症、頸部痛、四肢痛</td><td></td></tr> <tr> <td>血液</td><td>好酸球增多(80.5%)^(注1)、リンパ球減少(42.5%)、血小板減少(37.2%)、好中球減少(37.2%)、白血球減少(29.2%)、単球增多(28.3%)、</td><td>白血球分画異常、好中球增多、単球減少、リンパ球增多、好酸球減少、好塩基球減少、血小板增多</td><td>ヘマトクリット減少</td></tr> </table>		10%以上	10%未満	頻度不明	感染症		鼻咽頭炎、腎盂腎炎、唾液腺炎		肝臓	AST(GOT)上昇(58.4%)、ALT(GPT)上昇(53.1%)、LDH 増加(49.6%)、血中ビリルビン増加(48.7%)、 γ -GTP 上昇(39.8%)、血中アルブミン減少(37.2%)、ALP 上昇(26.5%)、ウロビリネ尿(18.6%)	腹水	LAP 上昇、HPT 値減少	筋骨格系	背部痛(10.6%)	関節痛、肩痛、顎関節症、頸部痛、四肢痛		血液	好酸球增多(80.5%) ^(注1) 、リンパ球減少(42.5%)、血小板減少(37.2%)、好中球減少(37.2%)、白血球減少(29.2%)、単球增多(28.3%)、	白血球分画異常、好中球增多、単球減少、リンパ球增多、好酸球減少、好塩基球減少、血小板增多	ヘマトクリット減少		
	10%以上	10%未満	頻度不明																				
感染症		鼻咽頭炎、腎盂腎炎、唾液腺炎																					
肝臓	AST(GOT)上昇(58.4%)、ALT(GPT)上昇(53.1%)、LDH 増加(49.6%)、血中ビリルビン増加(48.7%)、 γ -GTP 上昇(39.8%)、血中アルブミン減少(37.2%)、ALP 上昇(26.5%)、ウロビリネ尿(18.6%)	腹水	LAP 上昇、HPT 値減少																				
筋骨格系	背部痛(10.6%)	関節痛、肩痛、顎関節症、頸部痛、四肢痛																					
血液	好酸球增多(80.5%) ^(注1) 、リンパ球減少(42.5%)、血小板減少(37.2%)、好中球減少(37.2%)、白血球減少(29.2%)、単球增多(28.3%)、	白血球分画異常、好中球增多、単球減少、リンパ球增多、好酸球減少、好塩基球減少、血小板增多	ヘマトクリット減少																				

一般的 名称	ミリプラチン (Miriplatin)			ジノスタチン スチマラマー (Zinostatin Stimalamer)	シスプラチン (Cisplatin)
		プロトロン ビン時間延 長(26.5%)、好 塩基球増多 (18.6%)、赤血 球減少 (17.7%)、白血 球増多 (16.8%)、ヘモ グロビン減 少(11.5%)			
	呼吸器		咳嗽、呼吸困 難、咽頭不快 感、湿性咳嗽		
	循環器		血圧上昇、血 圧低下、心電 図異常、ほて り、徐脈、潮 紅、動悸		
	消化器	悪心・嘔吐 (52.2%)、食欲 不振(32.7%)、 血中アミ ラーゼ増加 (16.8%)、下痢 (13.3%)	腹痛、便秘、 胃部不快感、 口内炎、腹部 膨満感、口 渇、胃炎、胃 潰瘍、血中ア ミラーゼ減 少、心窩部不 快感	リバーゼ増 加	
	精神神 経系		頭痛、不眠、 めまい、感覚 鈍麻、肝性脳 症、頭部不快 感		
	全身症 状	発熱(94.7%) ^{注1)} 、倦怠感 (29.2%)、悪寒 (27.4%)	浮腫、脱力感		
	投与部 位	疼痛(39.8%)	静脈周囲炎		
	泌尿器	NAG 上昇 (76.1%)、カリ ウム、カルシ ウム、ナトリ ウム、クロロ ール等の電解 質異常 (37.2%)、尿中 クレアチニ ン上昇 (31.9%)、尿中 クレアチニ ン減少 (28.3%)、総蛋 白減少 (26.5%)、総蛋 白増加 (17.7%)、尿中 蛋白陽性 (15.0%)	BUN 上昇、 血中クレア チニン上昇、 尿潜血、排尿 困難、乏尿		
	皮膚		発疹・湿疹、 紅斑、そう痒		
	その他	CRP 上昇 (91.2%)、血糖 上昇(23.9%)	尿糖陽性、イ ンスリン分 泌能低下、 HbA _{1c} 増加、 血糖低下、高 アンモニア 血症、眼瞼出 血、胸痛、耳 鳴、糖尿病		
	<p>注1) 承認までの臨床試験において、好酸球増多が多く、患者で認められ、投与後 3 週間程度で最高値に達し、特に処置なく投与後 5 週間程度で回復した。2 回目の投与時は、好酸球数が増加する患者の割合は減少し、増加の程度も低下した。</p> <p>注2) 承認までの臨床試験において、ほとんど全例に本剤の投与直後及び投与後 1 週間以降に発熱が認められた。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p>				

一般的 名称	ミリプラチン (Miriplatin)	ジノスタチン スチマラマー (Zinostatin Stimalamer)	シスプラチン (Cisplatin)

一般的 名称	ミリプラチン (Miriplatin)	ジノスタチン スチマラマー (Zinostatin Stimalamer)	シスプラチン (Cisplatin)

一般的 名称	ミリプラチン (Miriplatin)	ジノスタチン スチマラマー (Zinostatin Stimalamer)	シスプラチン (Cisplatin)
	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しているので、投与量及び投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。また、本剤は遺伝毒性を有する。「その他の注意」の項参照〕</p> <p>(2) 妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤投与 10～14 ヶ月後でも、C_{max} の約 17% の血漿中ミリプラチン由来白金濃度が検出された。「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(3) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。〔使用経験がない。〕</p>		

一般的 名称	ミリプラチン (Miriplatin)	ジノスタチン スチマラマー (Zinostatin Stimalamer)	シスプラチン (Cisplatin)
	<p>7. 適用上の注意</p> <p>(1)調製時</p> <p>1)本剤の使用にあたっては、本剤懸濁液を使用すること。</p> <p>2)懸濁液の調製にあたっては、ミリプラチン 70 mg に本剤懸濁液を 3.5 mL 加えた後、直ちに（1 分間以内に）均一な懸濁液が得られるまで液を激しく振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認した上で使用すること。</p> <p>3)調製後の懸濁液は粘稠なため、バイアルを反転させバイアル壁にそって懸濁液を流下させた後、ゆっくりと注射筒へ吸引すること。</p> <p>4)懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに（1 時間以内に）使用すること。</p> <p>(2)使用時</p> <p>1)調製後の懸濁液は油性成分を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用すると、そのコネクター部分が破損し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので使用を避けること。</p> <p>2)ポリ塩化ビニル製のカテーテル、延長チューブ等を使用した場合、可塑剤である DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル] が懸濁液中に溶出するおそれがあるので、DEHP を含まないカテーテル、延長チューブ等を使用すること。</p>		

一般的 名称	ミリプラチン (Miriplatin)	ジノスタチン スチマラマー (Zinostatin Stimalamer)	シスプラチン (Cisplatin)
	8.その他の注意 本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発能が認められている。また、活性体であるジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン白金は、マウス小核試験で遺伝毒性を示すことが報告されている。		
添付文書の 作成年月	—		
備考	—	対照薬	—

同種同効品一覧表－２ ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル
(ミリプラ用懸濁用液、XXXXXXXXXX)

一般的 名称	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル
販売名	ミリプラ用懸濁用液 4mL	
会社名	大日本住友製薬株式会社	
承認 年月日	(承認申請中)	
再審査 年月日	—	
規制区分	処方せん医薬品	
化学 構造式	ケシ油脂肪酸エチルエステルにヨウ素を結合させたもので、定量するとき、ヨウ素 (I: 126.90) 36.0～41.0%を含む。	
含量	4mL	
効能・効果	ミリプラ動注用 70mg の懸濁用	
用法・用量	ミリプラチン 70 mg に対し、本懸濁用液 3.5 mL を加えて使用する。	
警告	本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び肝細胞癌に対する局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法・肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例にのみ使用すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから実施すること。	
禁忌	（次の患者には投与しないこと） (1) ミリプラチン、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者 (2) 重篤な甲状腺疾患のある患者〔本剤はヨード化合物であり、ヨード摂取量の増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。〕 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	
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） 総ビリルビン値が 3mg/dL 以上の患者又は肝障害度 C の患者〔肝不全を起こすことがある。〕	

一般的 名称	ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル	ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル
<p>使用上の 注意</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(2)ミリプラチン、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>(3)甲状腺疾患のある患者〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>(4)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(5)血管造影で明らかな肝内シャントがある患者〔ミリプラチンを懸濁した液が肝内シャントを介して正常組織に流入し、血管塞栓による重篤な副作用を起こすおそれがある。〕</p> <p>(6)血管造影で明らかな門脈腫瘍栓がある患者〔門脈血が遮断されているため、ミリプラチンを懸濁した液の投与により投与部位の血流が低下し、肝不全を起こすおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)ミリプラチンを懸濁した液の投与により、発熱がほとんど全例にあらわれるため、患者の状態を十分に観察し、解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)ミリプラチンを懸濁した液の投与により、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(3)ミリプラチンを懸濁した液の投与時にショック、血圧低下、徐脈等があらわれることがあるので、投与中及び投与直後は経過観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(4)ミリプラチンを懸濁した液の投与により、標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こるおそれがあるため、投与に際しては以下の点に注意すること。</p> <p>1) ミリプラチンを懸濁した液は肝動脈（固有肝動脈、右肝動脈、左肝動脈、中肝動脈等）内投与にのみ使用すること。また、固有肝動脈より可能な限り末梢から投与すること。ただし、腫瘍の栄養血管が下横隔動脈、左胃動脈等肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管の血管走行を十分検査し、投与すること。投与に際しては、本剤の大動脈への逆流及び胃十二指腸動脈内への流入を回避するように十分注意して、カテー</p>	

一般的 名称	ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル	ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル												
	<p>テルを挿入し X 線透視下に少量ずつ投与すること。</p> <p>2) 門脈本幹との著明な AP シャントのある患者に投与する場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入し、X 線透視下で少量ずつ投与すること。</p> <p>3. 副作用</p> <p>臨床試験における安全性評価対象例 113 例の全例に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は発熱 107 例（94.7%）、CRP 上昇 103 例（91.2%）、好酸球増多 91 例（80.5%）、NAG 上昇 86 例（76.1%）等であった。（承認時）</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) 肝機能障害（5～10%）</p> <p>ミリプラチンを懸濁した液の投与直後に AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン、ALP、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 感染症（1%未満）</p> <p>ミリプラチンを懸濁した液の投与により、感染症が併発した場合に重症化して敗血症（1%未満）があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。ミリプラチンを懸濁した液の投与直後及び投与後 1 週間以降に発熱が認められることがあるので、経過観察を十分に行い、発熱の遷延が認められ、感染症の兆候がある場合は、感染症に対する処置も行うこと。</p> <p>3) 骨髄抑制（1%未満）</p> <p>ミリプラチンを懸濁した液の投与により、好中球減少（1%未満）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>感染症</td><td></td><td>鼻咽頭炎、腎盂腎炎、唾液腺炎</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST(GOT) 上昇(58.4%)、ALT(GPT) 上昇(53.1%)、LDH 増加(49.6%)、血中ビリルビン増加(48.7%)、γ-GTP 上昇(39.8%)、血中アルブミン減少</td><td>腹水</td><td>LAP 上昇、HPT 値減少</td></tr></table>		10%以上	10%未満	頻度不明	感染症		鼻咽頭炎、腎盂腎炎、唾液腺炎		肝臓	AST(GOT) 上昇(58.4%)、ALT(GPT) 上昇(53.1%)、LDH 増加(49.6%)、血中ビリルビン増加(48.7%)、 γ -GTP 上昇(39.8%)、血中アルブミン減少	腹水	LAP 上昇、HPT 値減少	
	10%以上	10%未満	頻度不明											
感染症		鼻咽頭炎、腎盂腎炎、唾液腺炎												
肝臓	AST(GOT) 上昇(58.4%)、ALT(GPT) 上昇(53.1%)、LDH 増加(49.6%)、血中ビリルビン増加(48.7%)、 γ -GTP 上昇(39.8%)、血中アルブミン減少	腹水	LAP 上昇、HPT 値減少											

一般的名称	ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル		ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル	
		(37.2%)、ALP 上昇(26.5%)、ウロビリ ン尿(18.6%)		
筋骨格系	背部痛(10.6%)	関節痛、肩部痛、顎 関節症、頸部痛、四肢痛		
血液	好酸球増多(80.5%) 注1)、リンパ球減少 (42.5%)、血小板減少 (37.2%)、好中球減少 (37.2%)、白血球減少 (29.2%)、単球増多 (28.3%)、プロトロン ビン時間延長 (26.5%)、好塩基球増 多(18.6%)、赤血球減 少(17.7%)、白血球増 多(16.8%)、ヘモグロ ビン減少(11.5%)	白血球分画異常、好 中球増多、単球減少、 リンパ球増多、好酸 球減少、好塩基球減 少、血小板増多	ヘマトク リット減少	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、咽 頭不快感、湿性咳嗽		
循環器		血圧上昇、血圧低下、 心電図異常、ほてり、 徐脈、潮紅、動悸		
消化器	悪心・嘔吐(52.2%)、 食欲不振(32.7%)、血 中アミラーゼ増加 (16.8%)、下痢(13.3%)	腹痛、便秘、胃部不 快感、腹部不快感、 口内炎、腹部膨満感、 口渇、胃炎、胃潰瘍、 血中アミラーゼ減 少、心窩部不快感	リパーゼ増 加	
精神神経系		頭痛、不眠、めまい、 感覚鈍麻、肝性脳症、 頭部不快感		
全身症状	発熱(94.7%)注2)、倦 怠感(29.2%)、悪寒 (27.4%)	浮腫、脱力感		
投与部位	疼痛(39.8%)	静脈周囲炎		
泌尿器	NAG 上昇(76.1%)、カ リウム、カルシウム、 ナトリウム、クロール 等の電解質異常 (37.2%)、尿中クレア チニン上昇(31.9%)、 尿中クレアチニン減 少(28.3%)、総蛋白減 少(26.5%)、総蛋白増 加(17.7%)、尿中蛋白 陽性(15.0%)	BUN 上昇、血中クレ アチニン上昇、尿潜 血、排尿困難、乏尿		
皮膚		発疹・湿疹、紅斑、 そう痒		
その他	CRP 上昇(91.2%)、血 糖上昇(23.9%)	尿糖陽性、インスリ ン分泌能低下、 HbA1C 増加、血糖低 下、高アンモニア血 症、眼瞼出血、胸痛、 耳鳴、糖尿病		

注1) 承認までの臨床試験において、好酸球増多が多くの患者で認められ、投与後3週間程度で最高値に達し、特に処置なく投与後5週間程度で回復した。2回目の投与時は、好酸球数が増加する患者の割合は減少し、増加の程度も低下した。

注2) 承認までの臨床試験において、ほとんど全例に本剤の投与直後及び投与後1週間に降に発熱が認められた。(「重要な基本的注意」の項参照)

一般的 名称	ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル	ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル
	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しているため、投与量及び投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で、ミリプラチンを懸濁した液の投与により、ミリプラチン由来白金成分の胎児への移行が報告されている。また、ミリプラチンを懸濁した液は、遺伝毒性を有する。〔その他の注意〕の項参照〕</p> <p>(2) 妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔ミリプラチンを懸濁した液の投与 10～14 ヶ月後でも、C_{max} の約 17% の血漿中ミリプラチン由来白金濃度が検出された。〔薬物動態〕の項参照〕</p> <p>(3) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）でミリプラチンを懸濁した液の投与により、ミリプラチン由来白金成分の乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。〔使用経験がない。〕</p> <p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本懸濁用液はミリプラチン専用の懸濁に使用する。 2) 懸濁液の調製にあたっては、ミリプラチン 70 mg に対し本懸濁用液を 3.5 mL 加えた後、直ちに（1 分間以内に）均一な懸濁液が得られるまで液を激しく振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認した上で使用すること。 3) 調製後の懸濁液は粘稠なため、バイアルを反転させバイアル壁にそって懸濁液を流下させた後、ゆっくりと注射筒へ吸引すること。 4) 懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに（1 時間以内に）使用すること。 5) 本懸濁用液は、ワンポイントカットアンプルで 	

一般的 名称	ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル	ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル
	<p>あるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。</p> <p>(2)使用時</p> <p>1)調製後の懸濁液は油性成分を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用すると、そのコネクター部分が破損し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので使用を避けること。</p> <p>2)ポリ塩化ビニル製のカテーテル、延長チューブ等を使用した場合、可塑剤である DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル] が懸濁液中に溶出するおそれがあるので、DEHP を含まないカテーテル、延長チューブ等を使用すること。</p> <p>8. その他の注意</p> <p>ミリプラチンを懸濁した液は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発能が認められている。また、ミリプラチンの活性体であるジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン白金は、マウス小核試験で遺伝毒性を示すことが報告されている。</p>	
添付文書の 作成年月	—	

劇薬
処方せん医薬品^{注)}

肝細胞癌治療剤

ミリプラ[®]動注用70mgMIRIPLA[®]

注射用ミリプラチン水和物

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	年 月

貯法：2～8℃で保存
使用期限：外箱等に記載^{注)} 注意—医師等の処方せんにより使用すること**（警告）**

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び肝細胞癌に対する局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法・肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例にのみ使用すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから実施すること。

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な甲状腺疾患のある患者〔本剤懸濁用液はヨード化合物であり、ヨード摂取量の増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

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）

総ビリルビン値が3mg/dL以上の患者又は肝障害度Cの患者〔肝不全を起こすことがある。〕

■組成・性状

販売名	ミリプラ動注用70mg
有効成分	1バイアル中ミリプラチン70mg（ミリプラチン水和物71.65mg相当）
色・性状	白色～微黄色の塊又は粉末

■効能・効果**肝細胞癌におけるリピオドリゼーション****■用法・用量**

ミリプラチン70mgを本剤懸濁用液3.5mLに懸濁し、1日1回肝動脈内に挿入されたカテーテルより投与する。本剤の投与は、腫瘍血管に懸濁液が充満した時点で終了すること。た

だし、上限を1回6mL（ミリプラチンとして120mg）とする。また、繰り返し投与する場合には、4週間以上の観察期間をおくこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 多孔性ゼラチン粒等の塞栓材を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. 他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
3. X線透視下に懸濁液が粒状になる速度で少量ずつ投与すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

■使用上の注意**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2) 本剤、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者〔「禁忌」の項参照〕
- (3) 甲状腺疾患のある患者〔「禁忌」の項参照〕
- (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (5) 血管造影で明らかな肝内シャントがある患者〔本剤が肝内シャントを介して正常組織に流入し、血管塞栓による重篤な副作用を起こすおそれがある。〕
- (6) 血管造影で明らかな門脈腫瘍栓がある患者〔門脈血が遮断されているため、本剤の投与により投与部位の血流が低下し、肝不全を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 発熱がほとんど全例にあらわれるため、患者の状態を十分に観察し、解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。
- (2) 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤投与時にショック、血圧低下、徐脈等があらわれることがあるので、投与中及び投与直後は経過観察を十分に行的、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (4) 標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こるおそれがあるため、投与に際しては以下の点に注意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

- 1) 本剤は肝動脈（固有肝動脈、右肝動脈、左肝動脈、中肝動脈等）内投与にのみ使用すること。また、固有肝動脈より可能な限り末梢から投与すること。ただし、腫瘍の栄養

血管が下横隔動脈、左胃動脈等肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管の血管走行を十分検査し、投与すること。投与に際しては、本剤の大動脈への逆流及び胃十二指腸動脈内への流入を回避するように十分注意して、カテーテルを挿入しX線透視下に少量ずつ投与すること。

2)門脈本幹との著明なAPシャントのある患者に投与する場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入し、X線透視下で少量ずつ投与すること。

3. 副作用

臨床試験における安全性評価対象例113例の全例に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は発熱107例(94.7%)、CRP上昇103例(91.2%)、好酸球増多91例(80.5%)、NAG上昇86例(76.1%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

1)肝機能障害(5～10%)

本剤投与直後にAST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン、ALP、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

2)感染症(1%未満)

感染症が併発した場合に重症化して敗血症(1%未満)があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。本剤投与直後及び投与後1週間以降に発熱が認められることがあるので、経過観察を十分に行い、発熱の遷延が認められ、感染症の兆候がある場合は、感染症に対する処置も行うこと。

3)骨髄抑制(1%未満)

好中球減少(1%未満)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明
感染症		鼻咽頭炎、腎盂腎炎、唾液腺炎	
肝臓	AST(GOT)上昇(58.4%)、ALT(GPT)上昇(53.1%)、LDH増加(49.6%)、血中ビリルビン増加(48.7%)、 γ -GTP上昇(39.8%)、血中アルブミン減少(37.2%)、ALP上昇(26.5%)、ウロビリノ尿(18.6%)	腹水	LAP上昇、HPT値減少
筋骨格系	背部痛(10.6%)	関節痛、肩部痛、顎関節症、頸部痛、四肢痛	
血液	好酸球増多(80.5%) ^{注1)} 、リンパ球減少(42.5%)、血小板減少(37.2%)、好中球減少(37.2%)、白血球減少(29.2%)、単球増多(28.3%)、プロトロンビン時間延長(26.5%)、好塩基球増多(18.6%)、赤血球減少(17.7%)、白血球増多(16.8%)、ヘモグロビン減少(11.5%)	白血球分画異常、好中球増多、単球減少、リンパ球増多、好酸球減少、好塩基球減少、血小板増多	ヘマトクリット減少

	10%以上	10%未満	頻度不明
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、咽頭不快感、湿性咳嗽	
循環器		血圧上昇、血圧低下、心電図異常、ほてり、徐脈、潮紅、動悸	
消化器	悪心・嘔吐(52.2%)、食欲不振(32.7%)、血中アマラーゼ増加(16.8%)、下痢(13.3%)	腹痛、便秘、胃部不快感、腹部不快感、口内炎、腹部膨満感、口渇、胃炎、胃潰瘍、血中アマラーゼ減少、心窩部不快感	リバーゼ増加
精神神経系		頭痛、不眠、めまい、感覚鈍麻、肝性脳症、頭部不快感	
全身症状	発熱(94.7%) ^{注2)} 、倦怠感(29.2%)、悪寒(27.4%)	浮腫、脱力感	
投与部位	疼痛(39.8%)	静脈周囲炎	
泌尿器	NAG上昇(76.1%)、カリウム、カルシウム、ナトリウム、クロール等の電解質異常(37.2%)、尿中クレアチニン上昇(31.9%)、尿中クレアチニン減少(28.3%)、総蛋白減少(26.5%)、総蛋白増加(17.7%)、尿中蛋白陽性(15.0%)	BUN上昇、血中クレアチニン上昇、尿潜血、排尿困難、乏尿	
皮膚		発疹・湿疹、紅斑、そう痒	
その他	CRP上昇(91.2%)、血糖上昇(23.9%)	尿糖陽性、インスリン分泌能低下、HbA _{1c} 増加、血糖低下、高アンモニア血症、眼瞼出血、胸痛、耳鳴、糖尿病	

注1) 承認までの臨床試験において、好酸球増多が多くの患者で認められ、投与後3週間程度で最高値に達し、特に処置なく投与後5週間程度で回復した。2回目の投与時は、好酸球数が増加する患者の割合は減少し、増加の程度も低下した。

注2) 承認までの臨床試験において、ほとんど全例に本剤の投与直後及び投与後1週間以降に発熱が認められた。〔重要な基本的注意〕の項参照)

4. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているので、投与量及び投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。また、本剤は遺伝毒性を有する。〔その他の注意〕の項参照〕
- 妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤投与10～14ヵ月後でも、C_{max}の約17%の血漿中ミリブラチン由来白金濃度が検出された。〔薬物動態〕の項参照〕
- 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。〔使用経験がない。〕

7. 適用上の注意

(1)調製時

- 本剤の使用にあたっては、本剤懸濁用液を使用すること。

- 懸濁液の調製にあたっては、ミリプラチン70mgに本剤懸濁用液を3.5mL加えた後、直ちに(1分間以内に)均一な懸濁液が得られるまで液を激しく振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認した上で使用すること。
- 調製後の懸濁液は粘稠なため、バイアルを反転させバイアル壁にそって懸濁液を流下させた後、ゆっくりと注射筒へ吸引すること。
- 懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに(1時間以内に)使用すること。

(2)使用時

- 調製後の懸濁液は油性成分を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用すると、そのコネクター部分が破損し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので使用を避けること。
- ポリ塩化ビニル製のカテーテル、延長チューブ等を使用した場合、可塑剤であるDEHP(di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)が懸濁液中に溶出するおそれがあるので、DEHPを含まないカテーテル、延長チューブ等を使用すること。

8. その他の注意

本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発能が認められている。また、活性体であるジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン白金は、マウス小核試験で遺伝毒性を示すことが報告されている。

■薬物動態

1. 血漿中濃度

肝細胞癌患者の肝動脈内にミリプラチン懸濁液20mg/mL(最大投与液量6mL)を1回又は2回投与したとき、血漿中ミリプラチン由来白金濃度は、1回目投与後(15例)は18～37日に6.3～22ng/mLの、2回目投与後(11例)は7～34日に8.9～54 ng/mLのC_{max}に達した後、緩やかに減少し、投与12～15週後、投与6～8ヵ月後、投与10～14ヵ月後に、それぞれC_{max}の47.3±12.5 % (13例、平均値±標準偏差)、31.0±6.4 % (8例)、17.1±3.7 % (5例)が検出された¹⁾。

2. 肝臓中濃度

肝細胞癌患者2例の肝動脈内にミリプラチン懸濁液20mg/mLを2回(1例は総投与量60mg¹⁾、他の1例は200mg)投与したとき、肝臓中にミリプラチン由来白金が高濃度で検出され、非腫瘍部位よりも腫瘍部位がより高濃度であった。

症例	総投与量 (1回目、2回目)	2回目投与後日数	試料	総白金濃度 (ng/g tissue)	
				腫瘍部位	非腫瘍部位
1	60mg (40mg, 20mg)	3ヵ月		250,000	29,000
2	200mg (100mg, 100mg)	172日	試料1	62,000	22,000
			試料2	260,000	67,000

3. 相互作用

ヒト凍結肝細胞で、肝細胞癌患者における血漿中ミリプラチン由来白金濃度の最大値(54ng/mL)の14倍の曝露レベルにおいても、ミリプラチン懸濁液はCYP3A4活性に影響を及ぼさなかった(in vitro)。

■臨床成績

臨床試験成績の概要は以下のとおりであった²⁾。なお、本剤の延命効果は検証されていない。

対象疾患名	TE V ^{注)} の割合
肝細胞癌	26.5 % (22/83)

注) 肝癌治療直接効果判定基準のTE V (壊死効果100 %又は腫瘍縮小率100 %)

■薬効薬理

1. 薬理作用

(1)細胞増殖抑制作用

ヒト肝癌株HepG2、Li-7及びラット肝癌株AH109Aに対して、細胞増殖抑制作用を示した^{3, 4)}。

(2)抗腫瘍作用

ラット肝臓に移植したラット肝癌株AH109A及びヒト肝癌株Li-7に対して、肝動脈内単回投与により用量依存的な抗腫瘍作用を示した⁴⁻⁶⁾。

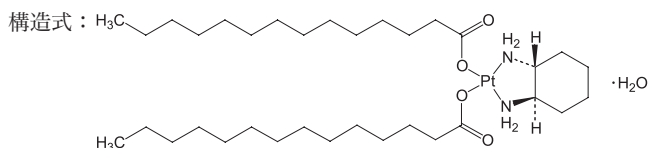
2. 作用機序

ミリプラチンは生体内でジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン白金等に変換され、癌細胞内のDNA鎖と共有結合した白金-DNA架橋を形成すると考えられた^{4, 6-8)}。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：ミリプラチン水和物 Miriplatin Hydrate

化学名：(SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-N,N']bis(tetradecanoato-O)platinum monohydrate



分子式：C₃₄H₆₈N₂O₄Pt・H₂O

分子量：782.01

性状：白色～微黄色の塊又は粉末である。水にほとんど溶けず、エタノール(99.5)に溶けにくい。

■包装

ミリプラ動注用70mg：1 バイアル

■主要文献

- 大日本住友製薬資料：ミリプラチンの肝細胞癌患者における薬物動態(前期第II相臨床試験)
- 大日本住友製薬資料：ミリプラチンの後期第II相臨床試験
- Kishimoto, S., et al. : Biol. Pharm. Bull., 23: 487, 2000
- Hanada, M., et al. : Cancer Sci., 100: 189, 2009
- Kishimoto, S., et al. : Biol. Pharm. Bull., 23: 344, 2000
- Hanada, M., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 64 : 473, 2009
- Kishimoto, S., et al. : Biol. Pharm. Bull., 23: 637, 2000
- Kishimoto, S., et al. : Jpn. J. Cancer Res., 91: 99, 2000

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
0120-03-4389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

処方せん医薬品^{注)}ミリプラ[®]用懸濁用液4mLMIRIPLA[®] suspension vehicle

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

貯法：遮光・室温保存
使用期限：外箱等に記載

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び肝細胞癌に対する局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法・肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例にのみ使用すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから実施すること。

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) ミリプラチン、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な甲状腺疾患のある患者〔本剤はヨード化合物であり、ヨード摂取量の増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

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）

総ビリルビン値が3mg/dL以上の患者又は肝障害度Cの患者〔肝不全を起こすことがある。〕

■組成・性状

販売名	ミリプラ用懸濁用液 4mL
有効成分	1 アンプル中ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル 4mL
色・性状	淡黄色～黄褐色澄明の粘性の油液

■効能・効果

ミリプラ動注用70mgの懸濁用

■用法・用量

ミリプラチン70mgに対し、本懸濁用液3.5mLを加えて使用する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 多孔性ゼラチン粒等の塞栓材を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

2. 他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
3. X線透視下に懸濁液が粒状になる速度で少量ずつ投与すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2) ミリプラチン、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者〔「禁忌」の項参照〕
- (3) 甲状腺疾患のある患者〔「禁忌」の項参照〕
- (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (5) 血管造影で明らかな肝内シャントがある患者〔ミリプラチンを懸濁した液が肝内シャントを介して正常組織に流入し、血管塞栓による重篤な副作用を起こすおそれがある。〕
- (6) 血管造影で明らかな門脈腫瘍栓がある患者〔門脈血が遮断されているため、ミリプラチンを懸濁した液の投与により投与部位の血流が低下し、肝不全を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) ミリプラチンを懸濁した液の投与により、**発熱**がほとんど全例にあらわれるため、患者の状態を十分に観察し、解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。
- (2) ミリプラチンを懸濁した液の投与により、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (3) ミリプラチンを懸濁した液の投与時にショック、血圧低下、徐脈等があらわれることがあるので、投与中及び投与直後は経過観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (4) ミリプラチンを懸濁した液の投与により、標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こるおそれがあるので、投与に際しては以下の点に注意すること。

- 1) ミリプラチンを懸濁した液は肝動脈（固有肝動脈、右肝動脈、左肝動脈、中肝動脈等）内投与にのみ使用すること。また、固有肝動脈より可能な限り末梢から投与すること。ただし、腫瘍の栄養血管が下横隔動脈、左胃動脈等肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管の血管走行を十分検査し、投与すること。投与に際しては、本剤の大動脈への逆流及び胃十二指腸動脈内への流入を回避するように十分注意して、カテーテルを挿入しX線透視下に少量ずつ投与すること。

2)門脈本幹との著明なAPシャントのある患者に投与する場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入し、X線透視下で少量ずつ投与すること。

3. 副作用

臨床試験における安全性評価対象例113例の全例に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は発熱107例(94.7%)、CRP上昇103例(91.2%)、好酸球増多91例(80.5%)、NAG上昇86例(76.1%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

①肝機能障害(5~10%)

ミリプラチンを懸濁した液の投与直後にAST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン、ALP、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

②感染症(1%未満)

ミリプラチンを懸濁した液の投与により、感染症が併発した場合に重症化して敗血症(1%未満)があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。ミリプラチンを懸濁した液の投与直後及び投与後1週間以降に発熱が認められることがあるので、経過観察を十分に行い、発熱の遷延が認められ、感染症の兆候がある場合は、感染症に対する処置も行うこと。

③骨髄抑制(1%未満)

ミリプラチンを懸濁した液の投与により、好中球減少(1%未満)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明
感染症		鼻咽頭炎、腎盂腎炎、唾液腺炎	
肝臓	AST(GOT)上昇(58.4%)、ALT(GPT)上昇(53.1%)、LDH増加(49.6%)、血中ビリルビン増加(48.7%)、 γ -GTP上昇(39.8%)、血中アルブミン減少(37.2%)、ALP上昇(26.5%)、ウロビリן尿(18.6%)	腹水	LAP上昇、HPT値減少
筋骨格系	背部痛(10.6%)	関節痛、肩部痛、顎関節症、頸部痛、四肢痛	
血液	好酸球増多(80.5%) ^{注1)} 、リンパ球減少(42.5%)、血小板減少(37.2%)、好中球減少(37.2%)、白血球減少(29.2%)、単球増多(28.3%)、プロトロンビン時間延長(26.5%)、好塩基球増多(18.6%)、赤血球減少(17.7%)、白血球増多(16.8%)、ヘモグロビン減少(11.5%)	白血球分画異常、好中球増多、単球減少、リンパ球増多、好酸球減少、好塩基球減少、血小板増多	ヘマトクリット減少
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、咽頭不快感、湿性咳嗽	

	10%以上	10%未満	頻度不明
循環器		血圧上昇、血圧低下、心電図異常、ほてり、徐脈、潮紅、動悸	
消化器	悪心・嘔吐(52.2%)、食欲不振(32.7%)、血中アミラーゼ増加(16.8%)、下痢(13.3%)	腹痛、便秘、胃部不快感、腹部不快感、口内炎、腹部膨満感、口渇、胃炎、胃潰瘍、血中アミラーゼ減少、心窩部不快感	リバーゼ増加
精神神経系		頭痛、不眠、めまい、感覚鈍麻、肝性脳症、頭部不快感	
全身症状	発熱(94.7%) ^{注2)} 、倦怠感(29.2%)、悪寒(27.4%)	浮腫、脱力感	
投与部位	疼痛(39.8%)	静脈周囲炎	
泌尿器	NAG上昇(76.1%)、カリウム、カルシウム、ナトリウム、クロール等の電解質異常(37.2%)、尿中クレアチニン上昇(31.9%)、尿中クレアチニン減少(28.3%)、総蛋白減少(26.5%)、総蛋白増加(17.7%)、尿中蛋白陽性(15.0%)	BUN上昇、血中クレアチニン上昇、尿潜血、排尿困難、乏尿	
皮膚		発疹・湿疹、紅斑、そう痒	
その他	CRP上昇(91.2%)、血糖上昇(23.9%)	尿糖陽性、インスリン分泌能低下、HbA _{1c} 増加、血糖低下、高アンモニア血症、眼瞼出血、胸痛、耳鳴、糖尿病	

注1) 承認までの臨床試験において、好酸球増多が多く患者で認められ、投与後3週間程度で最高値に達し、特に処置なく投与後5週間程度で回復した。2回目の投与時は、好酸球数が増加する患者の割合は減少し、増加の程度も低下した。

注2) 承認までの臨床試験において、ほとんど全例に本剤の投与直後及び投与後1週間以降に発熱が認められた。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

4. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているため、投与量及び投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で、ミリプラチンを懸濁した液の投与により、ミリプラチン由来白金成分の胎児への移行が報告されている。また、ミリプラチンを懸濁した液は、遺伝毒性を有する。〕^{「その他の注意」の項参照}

(2)妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔ミリプラチンを懸濁した液の投与10~14ヵ月後でも、C_{max}の約17%の血漿中ミリプラチン由来白金濃度が検出された。〕^{「薬物動態」の項参照}

(3)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)でミリプラチンを懸濁した液の投与により、ミリプラチン由来白金成分の乳汁中への移行が報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。〔使用経験がない。〕

7. 適用上の注意

(1)調製時

- 1)本懸濁用液はミリプラチン専用の懸濁に使用する。
- 2)懸濁液の調製にあたっては、ミリプラチン70 mgに対し本懸濁用液を3.5 mL加えた後、直ちに(1分間以内に)均一な懸濁液が得られるまで液を激しく振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認した上で使用すること。
- 3)調製後の懸濁液は粘稠なため、バイアルを反転させバイアル壁にそって懸濁液を流下させた後、ゆっくりと注射筒へ吸引すること。
- 4)懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに(1時間以内に)使用すること。
- 5)本懸濁用液は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(2)使用時

- 1)調製後の懸濁液は油性成分を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用すると、そのコネクター部分が破損し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので使用を避けること。
- 2)ポリ塩化ビニル製のカテーテル、延長チューブ等を使用した場合、可塑剤であるDEHP[di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル]が懸濁液中に溶出するおそれがあるので、DEHPを含まないカテーテル、延長チューブ等を使用すること。

8. その他の注意

ミリプラチンを懸濁した液は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発能が認められている。また、ミリプラチンの活性体であるジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン白金は、マウス小核試験で遺伝毒性を示すことが報告されている。

■薬物動態

1. 血漿中濃度

肝細胞癌患者の肝動脈内にミリプラチンを懸濁した液20mg/mL(最大投与液量6mL)を1回又は2回投与したとき、血漿中ミリプラチン由来白金濃度は、1回目投与後(15例)は18～37日に6.3～22ng/mLの、2回目投与後(11例)は7～34日に8.9～54 ng/mLのC_{max}に達した後、緩やかに減少し、投与12～15週後、投与6～8ヵ月後、投与10～14ヵ月後に、それぞれC_{max}の47.3±12.5% (13例、平均値±標準偏差)、31.0±6.4%(8例)、17.1±3.7%(5例)が検出された¹⁾。

2. 肝臓中濃度

肝細胞癌患者2例の肝動脈内にミリプラチンを懸濁した液20mg/mLを2回(1例は総投与量60mg¹⁾、他の1例は200mg)投与したとき、肝臓中にミリプラチン由来白金が高濃度で検出され、非腫瘍部位よりも腫瘍部位がより高濃度であった。

症例	総投与量 (1回目、2回目)	2回目投 与後日数	試料	総白金濃度(ng/g tissue)	
				腫瘍部位	非腫瘍部位
1	60mg (40mg、20mg)	3ヵ月		250,000	29,000
2	200mg (100mg、100mg)	172日	試料1	62,000	22,000
			試料2	260,000	67,000

3. 相互作用

ヒト凍結肝細胞で、肝細胞癌患者における血漿中ミリプラチン由来白金濃度の最大値(54ng/mL)の14倍の曝露レベルにおいても、ミリプラチンを懸濁した液はCYP3A4活性に影響を及ぼさなかった(in vitro)。

■臨床成績

臨床試験成績の概要は以下のとおりであった²⁾。なお、本剤の延命効果は検証されていない。

対象疾患名	TE V ^{注)} の割合
肝細胞癌	26.5%(22/83)

注) 肝臓治療直接効果判定基準のTE V(壊死効果100%又は腫瘍縮小率100%)

■薬効薬理

ラット肝臓に移植したラット肝癌株AH109A及びヒト肝癌株Li-7に対して、ミリプラチンを懸濁した液は、肝動脈内単回投与により用量依存的な抗腫瘍作用を示した³⁻⁵⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル
Iodine addition products of the ethylesters of the fatty acids obtained from poppyseed oil
本 質：ケシ油脂肪酸エチルエステルにヨウ素を結合させたもので、定量するとき、ヨウ素(I：126.90)36.0～41.0%を含む。
性 状：淡黄色～黄褐色澄明の粘性の油液である。エタノール(95)、ジエチルエーテル又はクロロホルムと混和する。水に溶けない。空気又は光によって徐々に暗褐色となる。
粘 度：27～54 mm²/s(20℃)
比 重：d₂₀ 1.270～1.292

■取扱い上の注意

ロットにより色調に多少の異同があるが、淡黄色～黄褐色の範囲であれば異状ではない。

■包装

ミリプラ用懸濁用液4mL：1アンプル

■主要文献

- 1) 大日本住友製薬資料：ミリプラチンの肝細胞癌患者における薬物動態(前期第II相臨床試験)
- 2) 大日本住友製薬資料：ミリプラチンの後期第II相臨床試験
- 3) Kishimoto, S., et al. : Biol. Pharm. Bull., 23: 344, 2000
- 4) Hanada. M., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 64 : 473, 2009
- 5) Hanada. M., et al. : Cancer Sci., 100: 189, 2009

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
大日本住友製薬株式会社
〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
☎0120-03-4389

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪府中央区道修町2-6-8
供給元：ゲルベ

ミリプラ動注用 70mg 添付文書（案）

ミリプラ用懸濁用液 4mL 添付文書（案）

効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

大日本住友製薬株式会社

目次

1. ミリプラ動注用 70mg 添付文書（案）	3
1.1 効能・効果及びその設定根拠.....	3
1.2 用法・用量及びその設定根拠.....	8
1.3 使用上の注意及びその設定根拠.....	12
2. ミリプラ用懸濁用液 4mL 添付文書（案）	17
2.1 効能・効果、用法・用量、使用上の注意及びその設定根拠.....	17

1. ミリプラ動注用 70mg 添付文書 (案)

1.1 効能・効果及びその設定根拠

■効能・効果

肝細胞癌におけるリピオドリゼーション

【設定根拠】

肝細胞癌の治療は、その効果が不十分であれば肝細胞癌の進展による腫瘍死が増加し、また、肝細胞癌を完全にコントロールし得ても過大な侵襲による肝予備能の低下が見られれば、患者の多くに慢性肝炎や肝硬変が背景疾患として認められることから肝機能が悪化し、肝不全に陥ることが知られている。原則的には治療局所の完全治癒を目指して抗腫瘍効果の高い方法を選択されており、外科的治療法、内科的局所療法で完全治癒を目指すことができない患者が TACE の対象となっていると考えられる (2.5.1.2 (1) 参照)。

表 1 本邦における肝細胞癌初回治療の実施割合と効果

治療法	完全治癒を目的とした初回治療 における実施割合 (%) ^{a)}	抗腫瘍効果 (%)	2 年生存率 5 年生存率 (%)
外科的治療法 －肝切除術、移植	33.6% (5268/15681)	94.3% ^{b)}	78.3% ^{c)} 53.4% ^{c)}
内科的局所療法 －RFA、PEIT、PMCT	31.2% (4890/15681)	82.2% ^{d)}	79.7% ^{e)} 42.0% ^{e)}
肝動脈塞栓療法 (TACE) －CE、CL	29.6% (4636/15681)	27.8% ^{f)}	55.1% ^{g)} 21.3% ^{g)}
化学療法 －TAI、全身化学療法	4.9% (765/15681)	15.9% ^{h)}	—

第 17 回 (2002～2003 年) 全国原発性肝癌追跡調査報告より a) Table54、b) Table88 のうち「癌の遺残なし」の割合、c) Table174、d) Table94 のうち「治療効果総合評価 CR の割合」、e) Table177、f) Table103 のうち「治療効果総合評価 CR の割合」、g) Table185、h) Table111 のうち「治療効果総合評価 CR の割合」

表 2.5.1-1 転載

TACE の中で CE は CL にゼラチンスポンジ等の塞栓物質による塞栓を加えるため CL に比べて血流遮断効果が強く、高い抗腫瘍効果が得られる反面、肝動脈の血管障害により治療血管が損われたり、側副血行路が発達することや肝予備能への不可逆的影響が大きくなることが知られている。従って、CE を実施した場合の予測されるデメリット (血管障害の発現、側副血行路の発達、肝予備能への不可逆的影響) の大きさによって、CE ができないあるいは避けたい場合に CL が実施されていると考えられる (2.5.1.2 (4) 参照)。

(1) 肝切除術及び内科的局所療法適応外の肝細胞癌患者に対する有効性 (2.5.4 参照)

前期第 II 相臨床試験は「肝切除術及び PEIT の適応外の肝細胞癌患者」を対象とし、また、後期第 II 相臨床試験では「肝切除術及び内科的局所療法適応外の肝細胞癌患者」を対象と

して実施した。

ミリプラチンをヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁して肝動脈内投与することにより、後期第Ⅱ相臨床試験、前期第Ⅱ相臨床試験の TE V の割合は各々26.5% (22/83)、60.0% (9/15) であった。

部分集団別の検討では、後期第Ⅱ相臨床試験において前治療有の被験者の TE V の割合は28.0% (7/25) で、前治療無の被験者の TE V の割合 25.9% (15/58) と同程度であり、ミリプラチンは再発率の極めて高い肝細胞癌において、初回治療だけでなく、再発に対する治療においても有用であると考えられた。

「腫瘍数が少なく、最大腫瘍径が小さい集団」の後期第Ⅱ相臨床試験における TE V の割合は 41.2% (21/51)、前期第Ⅱ相臨床試験では 45.5% (5/11) であり、同程度の抗腫瘍効果が再現され、ミリプラチンは有用であると考えられた。

TACE では腫瘍数が多く、最大腫瘍径が大きいと TE V が得られにくいと考えられるが、「腫瘍数が多く、最大腫瘍径が大きい集団」では後期第Ⅱ相臨床試験で TE V と判定された被験者は 32 例中 1 例のみであり、「腫瘍数が少なく、最大腫瘍径が小さい集団」に比べて TE V は得られにくかった。しかしながら、TE IV の割合は 37.5% (12/32)、一つ以上の腫瘍が TE V と判定された被験者の割合は 46.9% (15/32)、平均壊死率は 49.6%であったことから、一部の腫瘍の完全壊死や腫瘍量の減少が認められており、本集団においてもミリプラチンによる治療意義はあると考えられた。

後期第Ⅱ相臨床試験で、ミリプラチン投与群の TE V の割合は 26.5% (22/83) 【95%信頼区間：17.4－37.3%】、ジノスタチン スチマラマー投与群は 17.9% (7/39) 【95%信頼区間：7.5－33.5%】と同程度であり、「腫瘍数が少なく、最大腫瘍径が小さい集団」、「腫瘍数が多く、最大腫瘍径が大きい集団」においても同程度の効果が得られ、ミリプラチンはジノスタチン スチマラマーと遜色ない抗腫瘍効果を有すると考えられた。

以上より、肝切除術及び内科的局所療法適応外の肝細胞癌患者に対するミリプラチンの有効性が認められた。

表 2 TE V の割合（肝癌治療直接効果判定基準）

試験名	薬剤名	投与液濃度	N	抗腫瘍効果						TE V の割合 (%) [95%信頼区間]
				V	IV	III	II	I	NE	
後期第Ⅱ相臨床試験	ミリプラチン	20 mg/mL	83	22	21	12	7	17	4	26.5 [17.4 – 37.3]
	ジノスタチン スチマラマー	1 mg/mL	39	7	14	4	10	1	3	17.9 [7.5 – 33.5]

表 2.5.4-9 転載

(2) CL に用いる抗がん剤としての有用性 (2.5.4.2 (2)参照)

実施した臨床試験は、TACE の対象患者層全体を対象に実施した。このため、後期第Ⅱ相臨床試験において、「塞栓により肝予備能低下のリスクが相対的に高いと考えられる集

団」の抗腫瘍効果を検討した。その結果、腫瘍が両葉にある又は Child-Pugh 分類 B の被験者におけるミリプラチン投与群の TE V の割合は 26.1% (12/46) であり、腫瘍が一葉かつ Child-Pugh 分類 A の被験者と同程度の抗腫瘍効果を示した。

また、医薬品追加相談 (#P640、1.13-01 参照) での指導を踏まえ、後期第 II 相臨床試験に組み入れられた被験者に関して、各実施医療機関の治験責任医師に「登録時点で CE が優先される被験者」であったか否かを調査した。

後期第 II 相臨床試験の有効性及び安全性の解析対象集団 122 例 (ミリプラチン投与群 83 例、ジノスタチン スチマラマー投与群 39 例) 全例について調査した結果、「CE が優先される被験者」以外の被験者 (CL の対象であった被験者) は 39 例 (ミリプラチン投与群 27 例、ジノスタチン スチマラマー投与群 12 例) であった。

CL の対象であった集団は、CE の対象であった集団に比較して腫瘍の占居部位が広い被験者、腫瘍数の多い被験者、最大腫瘍径が 20 mm 以下の被験者、Child-Pugh 分類 B の被験者が多く、投与部位は区域、亜区域動脈から投与した被験者は少なかった。また、CL の対象であった集団の腫瘍の占居部位は 35.9%が一葉占居で、腫瘍数は単発が 15.4%、4 個以上の多発が 33.3%であった。肝機能因子においては、Child-Pugh 分類 A が 59.0%、B が 41.0%であり、第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告に示されている CL を実施した患者層に含まれていた。

CL の対象であった集団の TE V の割合は、ミリプラチン投与群が 22.2% (6/27) 【95%信頼区間：8.6－42.3%】、ジノスタチン スチマラマー投与群が 8.3% (1/12) 【95%信頼区間：0.2－38.5%】であった。また、CE の対象であった集団の TE V の割合は、ミリプラチン投与群が 28.6% (16/56) 【95%信頼区間：17.3－42.2%】、ジノスタチン スチマラマー投与群が 22.2% (6/27) 【95%信頼区間：8.6－42.3%】であった。

両群いずれも、CL の対象であった集団と CE の対象であった集団の TE V の割合に大きな相違は認められなかった。

「腫瘍数が少なく、最大腫瘍径が小さい集団：(1 個 5 cm 未満、2 個 3 cm 以下、3 個 2 cm 以下)」について、CL の対象であった集団におけるミリプラチン投与群の TE V の割合は 46.2% (6/13) であり、CE の対象であった集団におけるミリプラチン投与群の TE V の割合は 39.5% (15/38) と大きな相違はなかった。

「腫瘍数が多く、最大腫瘍径が大きい集団 (1 個 5 cm 以上、2 個 3 cm 超、3 個 2 cm 超、4 個以上)」について、CL の対象であった集団、CE の対象であったいずれにおいても、一部の腫瘍の完全壊死あるいは腫瘍量の減少が認められた。

以上より、CL の対象であった集団に対し、ミリプラチンの治療意義はあるものと考えられた。

(3) 安全性の要約

ミリプラチンの安全性は、第 I 相臨床試験、前期第 II 相臨床試験、後期第 II 相臨床試験

及び継続投与試験において治験薬が投与され、かつ、適格例となった被験者を安全性解析対象集団として検討を行った。

すべての被験者に副作用が見られており、4 試験合計で 20 例以上に発現しかつ発現割合が 60%以上であった有害事象は「発熱」94.7% (107/113)、「CRP 増加」93.8% (106/113)、「NAG 増加」87.4% (97/111)、「好酸球百分率増加」85.8% (97/113)、「リンパ球百分率減少」78.8% (89/113)、「AST (GOT) 増加」65.5% (74/113)、「LDH 増加」64.6% (73/113)、「ALT (GPT) 増加」62.8% (71/113) であった (表 2.5.5-1 参照)。

後期第 II 相臨床試験において、ミリプラチン投与群では、1 回目投与後に比較して 2 回目投与後にグレード 1 以上で 20%以上あるいはグレード 3 以上で 10%以上発現割合が増加した有害事象はなく、「AST (GOT) 増加」、「ALT (GPT) 増加」、「血中ビリルビン増加」、「γ-GTP 増加」、「総蛋白減少」及び「血小板数減少」の発現割合は、グレード 1 以上で 20%以上あるいはグレード 3 以上で 10%以上減少した。一方、ジノスタチン スチマラマー投与群では「投与部位疼痛」、「倦怠感」、「単球百分率増加」、「ALP 増加」及び「AST (GOT) 増加」の発現割合は、2 回目投与後にグレード 1 以上で 20%以上あるいはグレード 3 以上で 10%以上増加し、グレード 1 以上で 20%以上あるいはグレード 3 以上で 10%以上発現割合が減少した有害事象はなかった。死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は、ミリプラチン投与群 10.8% (9/83、死亡はうち 1 例)、ジノスタチン スチマラマー投与群 7.7% (3/39、死亡はうち 1 例) で、有害事象による中止の割合はミリプラチン投与群 7.2% (6/83)、ジノスタチン スチマラマー投与群 10.3% (4/39) であった。ミリプラチン特有の有害事象として好酸球数の増加と投与 8 日目以降の発熱があり、また、腎障害の発現はなかったものの腎機能に関連する臨床検査値異常変動はミリプラチン投与群に多かったが、いずれも肝細胞癌の治療において大きな問題となるものではないと考えられた。一方、投与部位における肝動脈の血管障害は、ジノスタチン スチマラマー投与群のみに 48.4% (15/31) で発現した。また、肝胆道系の有害事象は、ジノスタチン スチマラマー投与群のみに「胆管壊死」、「胆管拡張」・「肝萎縮」、「肝不全」・「胆管狭窄」が各 1 例に発現し、転帰は未回復あるいは死亡であった。肝胆道系の臨床検査値異常変動である「γ-GTP 増加」、「ALP 増加」などについては、ジノスタチン スチマラマー投与群において発現割合が高く、回復割合が低かった。これらのことから、ジノスタチン スチマラマーは肝臓に関連する不可逆的な有害事象の発現リスクが高いことが示唆された。加えてアナフィラキシーに関連する有害事象の発現は両剤ともになかったものの、ジノスタチン スチマラマーにはアナフィラキシー発現の懸念があり、ステロイドの予防投与の実施割合が高かった。

総合すると、再発を繰り返す疾患である肝細胞癌において、安全性上ジノスタチン スチマラマーの大きな問題となっている後治療に支障を与える血管障害の発現はミリプラチンでは認められず、また、予後に悪影響を与える不可逆的な肝胆道系への影響はミリプラチンの方が少ないことから、ミリプラチンの方が安全で使いやすい薬剤であると考えられた。

(4) まとめ

切除や内科的局所療法は TACE よりも抗腫瘍効果が高いことから、これらの治療法で完全治癒が望めない場合に TACE が実施されていると考えられる (2.5.1.2 (1) 参照)。従って、効能・効果の中で「肝切除術等の他の根治的治療が実施できない場合」と記載した。

TACE の中で、CE は CL にゼラチンスポンジ等の塞栓物質による塞栓を加えるため CL に比べて血流遮断効果が強く、高い抗腫瘍効果が得られる反面、肝動脈の血管障害により治療血管が損われたり、側副血行路が発達することや肝予備能への不可逆的影響が大きくなることが知られている。従って、CE を実施した場合の予測されるデメリット（血管障害の発現、側副血行路の発達、肝予備能への不可逆的影響）の大きさによって、CE ができないあるいは避けたい場合に CL が実施されていると考えられる (2.5.1.2 (4) 参照)。以上より、「効能・効果に関連する使用上の注意」に「抗悪性腫瘍薬と多孔性ゼラチン粒等の塞栓材を用いた肝動脈塞栓療法が実施できる場合は、これらの治療を考慮すること。」と記載することとした。更に、本剤に塞栓物質を併用した成績がないことから、「本剤に多孔性ゼラチン粒等の塞栓材を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。」と記載することとした。

なお、効能・効果等は審査の過程で変更した。

1.2 用法・用量及びその設定根拠

■用法・用量

ミリプラチン 70 mg を本剤懸濁用液 3.5 mL に懸濁し、1 日 1 回肝動脈内に挿入されたカテーテルより投与する。本剤の投与は、腫瘍血管に懸濁液が充満した時点で終了すること。ただし、上限を 1 回 6 mL（ミリプラチンとして 120 mg）とする。また、繰り返し投与する場合には、4 週間以上の観察期間をおくこと。

【設定根拠】

用法及び用量（案）は後期第 II 相臨床試験及び継続投与試験、前期第 II 相臨床試験、第 I 相臨床試験の成績に基づいて設定した。なお、用法・用量等は審査の過程で変更した。

以下に（1）投与液濃度の設定、（2）投与液量の設定、（3）投与間隔の設定の順で記載した（2.7.3.4 参照）。

（1）投与液濃度の設定

本剤は通常の静脈内投与あるいは水溶性薬剤の肝動脈内投与とは異なり、油性懸濁液を肝動脈より腫瘍局所に向けて投与し、腫瘍血管に懸濁液が充満した時点で終了するため、投与液量は腫瘍の大きさ、血行動態、カテーテルの位置、肝障害の程度を勘案して個別に決定される。従って、第 I 相臨床試験は投与液濃度を変更する方法により最大許容量を推定した。初回濃度を動物モデルによる毒性試験により 6 mg/mL と設定し、Fibonacci の変法に従って副作用の程度を見ながら 12 mg/mL、20 mg/mL に増量し、本剤のヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルへの懸濁可能な最大濃度が 20 mg/mL であることから、最大投与液濃度を 20 mg/mL とした。6 mg/mL 及び 12 mg/mL では各 3 例の被験者に投与され、安全性上特に問題となる副作用はなく 20 mg/mL に増量した。20 mg/mL では 3 例の投与が終了した段階で、1 例に 1 グレードの変動を伴うグレード 3 の血小板数減少が認められ、3 例の追加が必要となった。追加で 2 例に投与された時点で、グレード 2 以上の副作用を経験した被験者は 5 例中 3 例となった。あと 1 例追加して 6 例とする場合、追加する 1 例がグレード 2 以上の副作用を発現する場合には、最大許容量は 20 mg/mL（投与液量上限 6 mL）と推定できるが、本剤の懸濁可能な濃度は最大 20 mg/mL であることを勘案すると、6 例目の投与結果に関わらず第 II 相臨床試験の推奨用量は 20 mg/mL（投与液量上限 6 mL）となるため、6 例目の投与は行わず、最大許容量は 20 mg/mL 以上（投与液量上限 6 mL）と推定した。

本剤の懸濁可能な最大濃度が 20 mg/mL であることから、本剤の推奨投与液濃度は 20 mg/mL とし、前期第 II 相臨床試験、後期第 II 相臨床試験及び継続投与試験を実施し、肝細胞癌の治療上、安全性面で大きな問題点は認められなかった。

以上より本剤の投与液濃度は 20 mg/mL と設定した。

(2) 投与液量の設定

TACE では、(1)に示したとおり投与液量は腫瘍の大きさ、血行動態、カテーテルの位置、肝障害の程度を勘案して個別に決定される。従って本剤の投与液量の検討は主に安全性の観点から行った。

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは、1980 年代前半に肝細胞癌への選択的滞留を示すことが示され、抗がん剤を懸濁して肝細胞癌の治療に用いられるようになり、現在では肝細胞癌に対する主な治療の一つとなっている。一般的に、高い抗腫瘍効果を得るためには腫瘍にヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルが集積するのに十分な液量を投与する必要がある一方で、標的外臓器に漏洩した場合には二次的塞栓を引き起こすこともあり、加えて大量投与は肝臓の非癌部の障害を引き起こし、予後に悪影響を与えることが知られている。そのため、腫瘍の大きさや血行動態を確認の上、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの使用量を適度に増減することによって非癌部へのヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの流入はできるだけ避けるべきとされている。CL に用いる薬剤として唯一承認されているジノスタチン スチマラマーの第 I 相臨床試験においては、16 例中 1 例に血管攣縮のため胃十二指腸動脈に薬液が流入したことにより、十二指腸潰瘍が発現している。第 II 相臨床試験においては、177 例中懸濁液流入によると思われる副作用は、胆嚢炎が 2 例、胃潰瘍及びびらん性胃炎が各 1 例で報告されている。

これらのことから、CL において、安全性の観点から非癌部あるいは肝臓以外の臓器に薬液が流出する危険性を考慮し、投与液量は必要最低限に抑える必要があると考えた。唯一の承認薬であるジノスタチン スチマラマーについて承認された「1 回 6 mL」であれば、臨床で使用する上で投与液量としては十分であり、かつ、安全性についても確認されていると考え、ミリプラチンの第 I 相臨床試験においては、投与液量の上限を「1 回 6 mL」と設定した。

引き続き実施した前期第 II 相臨床試験、後期第 II 相臨床試験及び継続投与試験においても安全性の観点から投与液量の上限を 1 回 6 mL に設定し、臨床試験を実施した結果、標的外部位への流入によると思われる有害事象の発現もなく、十分な忍容性が認められた。

以上より、1 回当たりの投与液量の上限を 6 mL と設定した。

(3) 投与間隔の検討

ミリプラチンの前期第 II 相臨床試験及び後期第 II 相臨床試験においては、1 回目投与後に効果が不十分である場合には 1 回目投与後 4 週以降 12 週以内のできるだけ早期に 2 回目投与を行う規定としていた。前期第 II 相臨床試験及び後期第 II 相臨床試験の 2 試験各々について、2 回投与例の投与間隔が 70 日以上であった被験者は 63.6% (7/11)、55.4% (31/56) であり、半数以上が 70 日以上であった (表 2.7.4.1.2-1 参照)。

有効性の観点からは、一般的に完全壊死が得られるまでは腫瘍の反応や患者の状態からタイミングを計り TACE を繰り返し行うこと、また腫瘍が増大した時点で再 TACE を施行

することが推奨されており、TE V が得られるまで、すなわち懸濁液の停滞が不十分でかつ腫瘍濃染像がある場合には繰り返し投与を行う必要があると考えられる。

安全性に関しては、一般的にできるだけ有害事象の回復を待って投与すべきである。ミリプラチンについて投与間隔 70 日以上に比べて 56 日未満で 20%以上発現割合の高かった有害事象を表 3 に示した。いずれの有害事象もグレード 3 以上の発現はなかった。

表 3 2 回投与例の投与間隔別 2 回目投与後有害事象発現割合 (2 試験合計)

器官別大分類	基本語	投与間隔		
		< 56 日	56 ≤ < 70 日	70 ≤
臨床検査	C-反応性蛋白増加	14 / 15 (93.3 %)	10 / 14 (71.4 %)	27 / 38 (71.1 %)
	単球百分率増加	9 / 15 (60.0 %)	6 / 14 (42.9 %)	15 / 38 (39.5 %)
	尿中クレアチニン増加	7 / 15 (46.7 %)	4 / 14 (28.6 %)	9 / 38 (23.7 %)
	好塩基球百分率増加	7 / 15 (46.7 %)	4 / 14 (28.6 %)	6 / 38 (15.8 %)
	血中ナトリウム減少	6 / 15 (40.0 %)	2 / 14 (14.3 %)	4 / 38 (10.5 %)
	血中クロール減少	5 / 15 (33.3 %)	1 / 14 (7.1 %)	2 / 38 (5.3 %)

表 2.7.4.7.14-1 より、「70 日以上」より「56 日未満」に発現割合が 20%以上高く、「56 日以上 70 日未満」より「56 日未満」の発現割合が高い有害事象を抜粋

表 2.7.3.4-1 転載

前期第 II 相臨床試験及び後期第 II 相臨床試験の 2 試験合計について主な有害事象の投与から回復までの期間を表 4 に示した。投与から回復までの期間の中央値が 50 日を超えたのは、「好酸球百分率増加」(51.0 日)、「 γ -GTP 増加」(54.0 日)、「白血球数減少」(56.0 日)、「NAG 増加」(57.5 日)、「好中球数減少」(67.0 日)であった。

表 4 主な有害事象の発現期間 (2 試験合計)

基本語	N ^{a)}	最大グレード ^{b)}					最大グレード 又は最異常値 ^{c)}			有害事象発現までの日数			投与から回復するまでの日数					
		1	2	3	4	無	最小値	中央値	最大値	最小値	中央値	最大値	N ^{d)}	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
嘔吐	50	29	20	1	0	0	1	1.0	3	0	0.0	80	50	1	1.0	2.0	8.0	80
悪寒	33	26	7	0	0	0	1	1.0	2	0	5.0	32	33	2	5.0	12.0	15.0	51
倦怠感	33	29	4	0	0	0	1	1.0	2	0	2.0	51	32	2	3.5	6.5	13.5	68
投与部位疼痛	43	28	15	0	0	0	1	1.0	2	0	0.0	5	43	0	1.0	3.0	6.0	119
発熱	94	18	72	4	0	0	1	2.0	3	0	1.0	17	93	1	7.0	15.0	20.0	90
C-反応性蛋白増加	93	68	11	0	0	14	0.2	1 790	20.4	1	3.0	20	82	4	20.0	27.5	37.0	175
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	60	6	26	26	2	0	45	134.5	1160	1	2.0	59	55	3	6.0	7.0	53.0	219
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	56	11	22	22	1	0	33	122.0	1531	1	3.0	34	52	6	7.0	14.5	65.0	133
プロトロンビン時間延長	38	31	6	1	0	0	1.21	13.600	18.5	1	13.0	93	35	4	18.0	23.0	71.0	127
リンパ球百分率減少	76	65	1	0	0	10	2	15.3	26	1	1.0	15	73	3	10.0	19.0	28.0	219
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	85	68	6	0	0	11	6.4	15.80	233.5	3	11.0	81	64	11	31.5	57.5	79.0	175
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	50	39	2	0	0	9	48	135.0	958	3	14.0	64	43	14	35.0	54.0	74.0	219
血小板数減少	48	22	16	10	0	0	4.5	7.45	9.9	1	3.0	35	41	4	6.0	7.0	21.0	141
血中アルカリホスファターゼ増加	32	22	9	1	0	0	333	395.0	1991	1	14.0	63	27	6	30.0	37.0	62.0	79
血中アルブミン減少	48	40	2	0	0	6	2.2	3.36	4.1	1	4.0	32	42	3	17.0	21.5	51.0	118
血中カルシウム減少	38	29	9	0	0	0	3.7	4.10	4.2	1	5.5	61	36	4	9.5	22.0	72.0	108
血中ビリルビン増加	53	0	40	13	0	0	1.1	1.50	3.4	1	2.0	76	46	3	6.0	7.0	50.0	135
血中ブドウ糖増加	55	18	25	12	0	0	116	169.0	319	1	13.0	84	47	2	20.0	46.0	76.0	111
血中乳酸脱水素酵素増加	60	47	3	0	0	10	203	308.5	834	1	3.0	82	55	3	7.0	29.0	53.0	108
好酸球百分率増加	85	64	6	0	0	15	4.3	10.40	51	2	7.0	41	79	6	33.0	51.0	72.0	147
好中球数減少	53	21	22	9	1	0	17	46.0	64	4	21.0	74	44	6	39.5	67.0	78.0	255
単球百分率増加	55	48	0	0	0	7	7.7	12.00	21	1	7.0	81	48	5	14.0	22.0	53.5	173
尿中クレアチニン減少	55	42	3	0	0	10	12	38.40	65.9	2	14.0	76	47	11	22.0	41.0	77.0	162
尿中クレアチニン増加	45	37	4	0	0	4	111	236.0	422	3	14.0	81	43	14	21.0	35.0	68.0	197
白血球数減少	44	22	21	1	0	0	2000	3500.0	3930	1	8.5	76	33	6	20.0	56.0	76.0	171

a) 有害事象発現例数

b) CRP 増加、リンパ球百分率減少、NAG 増加、γ-GTP 増加、血中アルブミン減少、LDH 増加、好酸球百分率増加、単球百分率増加、尿中クレアチニン減少、尿中クレアチニン増加については前期第 II 相臨床試験では「無」に、後期第 II 相臨床試験では「軽度=1、中等度=2、重度=3」として分類した。

c) 臨床検査については最も異常であった検査値、その他は最大グレード

d) 回復例数

表 2.7.3.4-2 転載

また、1 回目投与後に比較し 2 回目投与後で、グレード 1 以上で 20%以上あるいはグレード 3 以上で 10%以上発現割合が上昇した有害事象はなく、逆に「AST (GOT) 増加」、「ALT (GPT) 増加」、「血中ビリルビン増加」、「γ-GTP 増加」、「総蛋白増加」及び「血小板減少」はグレード 1 以上で 20%以上あるいはグレード 3 以上で 10%以上発現割合が低下した (表 2.5.5-19 参照)。

なお、後期第 II 相臨床試験の継続投与試験で 3 及び 4 回目の投与を実施した 1 例 (2~3 回目の投与間隔: 504 日、3~4 回目の投与間隔: 77 日) (表 2.7.6.4-3 参照)、前期第 II 相臨床試験終了後に継続提供として 3 回目の投与を実施した 4 例 (2~3 回目の投与間隔: 7~19 ヶ月) (表 2.7.6.5-1 参照) は、本剤の 3 回以上の繰り返し投与を経験したが、問題となる有害事象あるいは死亡、重篤な有害事象の発現はなかった。

以上より、安全性については、「投与間隔を 4 週間以上 12 週間以内と設定し、個々の被験者の状況を踏まえて 2 回目の投与時期を選択する方法で実施した臨床試験」において十分な忍容性が認められ、有効性の観点からは懸濁液の滞留が不十分でかつ腫瘍浸染像がある場合には投与を繰り返す必要があると考えるため、「4 週間以上の観察期間をおき、懸濁

液の停滞が不十分でかつ腫瘍濃染像がある場合には投与を繰り返す。」と設定した。

1.3 使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意 (案)	設定根拠 ^{注)}
【警告】 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び肝細胞癌に対する局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法・肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例にのみ使用すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから実施すること。	他の肝細胞癌に対する治療薬の添付文書を参考に設定した。
禁忌（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者 (2) 重篤な甲状腺疾患のある患者〔本剤懸濁用液はヨード化合物であり、ヨード摂取量の増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。〕 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	(1)本剤の有効成分が白金錯体であるため、他の白金製剤の記載に準じて設定した。 (2)、(3)懸濁用液の成分がヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルであることを考慮し、設定した。 (4)「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
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） 総ビリルビン値が 3 mg/dL 以上の患者又は肝障害度 C の患者〔肝不全を起こすことがある。〕	対象患者の背景を考慮し、類薬の添付文書等を参考にして設定した。
【用法・用量に関連する使用上の注意】 1.多孔性ゼラチン粒等の塞栓材を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 2.他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 3.X 線透視下に懸濁液が粒状になる速度で少量ずつ投与すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	1.肝動脈塞栓療法の一般的留意事項として設定した。 2～4.懸濁液の調製方法の検討結果を踏まえて設定した。 4. 懸濁液の安定性を考慮し、設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (2) 本剤、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者〔「禁忌」の項参照〕 (3) 甲状腺疾患のある患者〔「禁忌」の項参照〕 (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (5) 血管造影で明らかな肝内シャントがある患者〔本剤が肝内シャントを介して正常組織に流入し、血管塞栓による重篤な副作用を起こすおそれがある。〕 (6) 血管造影で明らかな門脈腫瘍栓がある患者〔門脈血が	(1)本剤の有効成分が白金錯体であるため、他の白金製剤の記載に準じて設定した。 (2)、(3)懸濁用液の成分がヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルであることを考慮し、設定した。 (4)「高齢者」の項参照 (5)、(6)肝動脈塞栓療法の一般的留意事項として設定した。

使用上の注意 (案)	設定根拠 ^{注)}
遮断されているため、本剤の投与により投与部位の血流が低下し、肝不全を起こすおそれがある。]	
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 発熱がほとんど全例にあらわれるため、患者の状態を十分に観察し、解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 本剤投与時にショック、血圧低下、徐脈等があらわれることがあるので、投与中及び投与直後は経過観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こるおそれがあるので、投与に際しては以下の点に注意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>1) 本剤は肝動脈（固有肝動脈、右肝動脈、左肝動脈、中肝動脈等）内投与にのみ使用すること。また、固有肝動脈より可能な限り末梢から投与すること。ただし、腫瘍の栄養血管が下横隔動脈、左胃動脈等肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管の血管走行を十分検査し、投与すること。投与に際しては、本剤の大動脈への逆流及び胃十二指腸動脈内への流入を回避するように十分注意して、カテーテルを挿入し X 線透視下に少量ずつ投与すること。</p> <p>2) 門脈本幹との著明な AP シャントのある患者に投与する場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入し、X 線透視下で少量ずつ投与すること。</p>	<p>(1)、(2)国内臨床試験成績を踏まえ設定した。</p> <p>(3)国内臨床試験成績及び肝動脈塞栓療法の一般的注意事項を踏まえ設定した。</p> <p>(4)類薬の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>3. 副作用</p> <p>臨床試験における安全性評価対象例 113 例の全例に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は発熱 107 例（94.7%）、CRP 上昇 103 例（91.2%）、好酸球増多 91 例（80.5%）、NAG 上昇 86 例（76.1%）等であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 肝機能障害（5～10%）</p> <p>本剤投与直後に AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン、ALP、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 感染症（1%未満）</p> <p>感染症が併発した場合に重症化して敗血症（1%未満）があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。本剤投与直後及び投与後 1 週間以降に発熱が認められることがあるので、経過観察を十分に行い、発熱の遷延が認められ、感染症の兆候がある場合は、感染症に対する処置も行うこと。</p> <p>3) 骨髄抑制（1%未満）</p>	<p>国内臨床試験の結果に基づき設定した。</p> <p>副作用の用語は、MedDRA/J（9.1）の PT（基本語）を基にわかりやすい用語に置き換えた。</p>

使用上の注意 (案)				設定根拠 ^{注)}
好中球減少(1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。				
(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。				国内臨床試験の結果を踏まえ、設定した。
	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}	
感染症		鼻咽頭炎、腎盂腎炎、唾液腺炎		
肝臓	AST(GOT)上昇(58.4%)、ALT(GPT)上昇(53.1%)、LDH 増加(49.6%)、血中ビリルビン増加(48.7%)、γ-GTP 上昇(39.8%)、血中アルブミン減少(37.2%)、ALP 上昇(26.5%)、ウロビリニン尿(18.6%)	腹水	LAP 上昇、HPT 値減少	
筋骨格系	背部痛(10.6%)	関節痛、肩痛、顎関節症、頸部痛、四肢痛		
血液	好酸球増多(80.5%) ^{注2)} 、リンパ球減少(42.5%)、血小板減少(37.2%)、好中球減少(37.2%)、白血球減少(29.2%)、単球増多(28.3%)、プロトロンビン時間延長(26.5%)、好塩基球増多(18.6%)、赤血球減少(17.7%)、白血球増多(16.8%)、ヘモグロビン減少(11.5%)	白血球分画異常、好中球増多、単球減少、リンパ球増多、好酸球減少、好塩基球減少、血小板増多	ヘマトクリット減少	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、咽頭不快感、湿性咳嗽		
循環器		血圧上昇、血圧低下、心電図異常、ほてり、徐脈、潮紅、動悸		
消化器	悪心・嘔吐(52.2%)、食欲不振(32.7%)、血中アミラーゼ増加(16.8%)、下痢(13.3%)	腹痛、便秘、胃部不快感、腹部不快感、口内炎、腹部膨満感、口渇、胃炎、胃潰瘍、血中アミラーゼ減少、心窩部不快感	リパーゼ増加	
精神神経系		頭痛、不眠、めまい、感覚鈍		

使用上の注意 (案)				設定根拠 ^{注)}
		麻、肝性脳症、 頭部不快感		
全身症 状	発熱(94.7%) ^{注3)} 、倦怠 感(29.2%)、悪寒 (27.4%)	浮腫、脱力感		
投与部 位	疼痛(39.8%)	静脈周囲炎		
泌尿器	NAG 上昇(76.1%)、カ リウム、カルシウム、 ナトリウム、クロール 等の電解質異常 (37.2%)、尿中クレアチ ニン上昇(31.9%)、尿中 クレアチニン減少 (28.3%)、総蛋白減少 (26.5%)、総蛋白増加 (17.7%)、尿中蛋白陽性 (15.0%)	BUN 上昇、血中 クレアチニン 上昇、尿潜血、 排尿困難、乏尿		
皮膚		発疹・湿疹、紅 斑、そう痒		
その他	CRP 上昇(91.2%)、血糖 上昇(23.9%)	尿糖陽性、イン スリン分泌能 低下、HbA _{1c} 増 加、血糖低下、 高アンモニア 血症、眼瞼出 血、胸痛、耳鳴、 糖尿病		
<p>注1) 承認までの臨床試験において評価項目として設定していなかったため頻度不明。</p> <p>注2) 承認までの臨床試験において、好酸球増多が多くで認められ、投与後 3 週間程度で最高値に達し、特に処置なく投与後 5 週間程度で回復した。2 回目の投与時は、好酸球数が増加する患者の割合は減少し、増加の程度も低下した。</p> <p>注3) 承認までの臨床試験において、ほとんど全例に本剤の投与直後及び投与後 1 週間以降に発熱が認められた。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p>				
<p>4. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しているので、投与量及び投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>				高齢者に対する一般的注意事項として設定した。
<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。また、本剤は遺伝毒性を有する。〔その他の注意〕の項参照〕</p> <p>(2) 妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤投与 10～14 ヶ月後でも、C_{max} の約 17% の血漿中ミリプラチン由来白金濃度が検出された。〔薬物動態〕の項参照〕</p> <p>(3) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p>				非臨床試験ならびに国内臨床試験の結果を踏まえ、設定した。

使用上の注意 (案)	設定根拠 ^{注)}
6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。〔使用経験がない。〕	国内臨床試験において、小児等への使用経験がないことを踏まえ、設定した。
7. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤の使用にあたっては、本剤懸濁用液を使用すること。 2) 懸濁液の調製にあたっては、ミリプラチン 70 mg に本剤懸濁用液を 3.5 mL 加えた後、直ちに (1 分間以内に) 均一な懸濁液が得られるまで液を激しく振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認した上で使用すること。 3) 調製後の懸濁液は粘稠なため、バイアルを反転させバイアル壁にそって懸濁液を流下させた後、ゆっくりと注射筒へ吸引すること。 4) 懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに (1 時間以内に) 使用すること。 (2) 使用時 1) 調製後の懸濁液は油性成分を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用すると、そのコネクター部分が破損し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので使用を避けること。 2) ポリ塩化ビニル製のカテーテル、延長チューブ等を使用した場合、可塑剤である DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate : フタル酸ジ-2-エチルヘキシル] が懸濁液中に溶出するおそれがあるので、DEHP を含まないカテーテル、延長チューブ等を使用すること。	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁して使用することを考慮し、設定した。
8. その他の注意 本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発能が認められている。また、活性体であるジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン白金は、マウス小核試験で遺伝毒性を示すことが報告されている。	非臨床試験の結果を踏まえ、設定した。

注) 使用上の注意 (案) は審査の過程で変更した。

2. ミリプラ用懸濁用液 4mL 添付文書（案）

2.1 効能・効果、用法・用量、使用上の注意及びその設定根拠

ミリプラ用懸濁用液 4mL は、ミリプラ動注用 70 mg 専用の懸濁用液として開発した。従って、効能・効果としては、「ミリプラ動注用 70 mg の懸濁用」と記載することとした。また、ミリプラチンの懸濁濃度を 20 mg/mL と設定したことから（1.2 (1) 参照）、ミリプラチン 1 バイアルに対する懸濁方法を用法・用量として設定した。

使用上の注意は、懸濁用液の品質に関連する事項を除き、ミリプラ動注用 70 mg と同一とした。以下に使用上の注意のうち、適用上の注意の設定根拠を示した。

使用上の注意（案）	設定根拠 ^{注)}
7. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本懸濁用液はミリプラチン専用の懸濁に使用する。 2) 懸濁液の調製にあたっては、ミリプラチン 70 mg に対し本懸濁用液を 3.5 mL 加えた後、直ちに（1 分間以内に）均一な懸濁液が得られるまで液を激しく振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認した上で使用すること。 3) 調製後の懸濁液は粘稠なため、バイアルを反転させバイアル壁にそって懸濁液を流下させた後、ゆっくりと注射筒へ吸引すること。 4) 懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに（1 時間以内に）使用すること。 5) 本懸濁用液は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 (2) 使用時 1) 調製後の懸濁液は油性成分を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用すると、そのコネクター部分が破損し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので使用を避けること。 2) ポリ塩化ビニル製のカテーテル、延長チューブ等を使用した場合、可塑剤である DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate : フタル酸ジ-2-エチルヘキシル] が懸濁液中に溶出するおそれがあるので、DEHP を含まないカテーテル、延長チューブ等を使用すること。	(1) 1) ミリプラ動注用 70mg 添付文書（案）の「適用上の注意」と同様の設定とした。 2)、3)、4) ミリプラ動注用 70mg 添付文書（案）の「用法及び用量に関連する使用上の注意」と同様の設定とした。 5) アンプル製剤の一般的留意事項として設定した。 (2) 1)、2) ミリプラ動注用 70mg 添付文書（案）の「適用上の注意」と同様の設定とした。

注) 使用上の注意（案）は、審査の過程で変更した。

ミリプラチン 製造販売承認申請

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

大日本住友製薬株式会社

1. JAN

平成 17 年 6 月 23 日付 薬食審査発第 0623001 号 審査管理課長通知「医薬品の一般的名称について（通知）」にて JAN に収載された。

日本名：ミリプラチン水和物

英 名：Miriplatin Hydrate

2. INN

国際一般名（INN）は、以下のとおりである。

miriplatin：WHO Drug Information, Vol.16, No.1, 2002, Recommended INN: List 47

manifaxinum

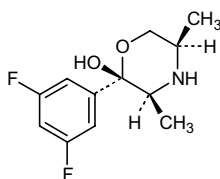
manifaxine (2*S*,3*S*,5*R*) 2 (3,5 difluorophenyl) 3,5 dimethylmorpholin 2 ol
antidepressant

manifaxine (2*S*,3*S*,5*R*) 2 (3,5 difluorophényl) 3,5 diméthylmorpholin 2 ol
antidépresseur

manifaxina (2*S*,3*S*,5*R*) 2 (3,5 difluorofenil) 3,5 dimetilmorfolin 2 ol
antidepresivo

 $C_{12}H_{15}F_2NO_2$

135306 39 7

**miglustatum**

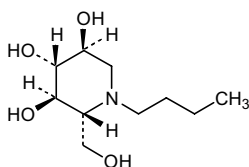
miglustat (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*) 1 butyl 2 (hydroxymethyl)piperidine 3,4,5 triol
glucosyltransferase inhibitor

miglustat (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*) 1 butyl 2 (hydroxyméthyl)pipéridine 3,4,5 triol
inhibiteur de la glucosyltransférase

miglustat (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*) 1 butil 2 (hidroximetil)piperidina 3,4,5 triol
inhibidor de la glucosil transferasa

 $C_{10}H_{21}NO_4$

72599 27 0

**miriplatinum**

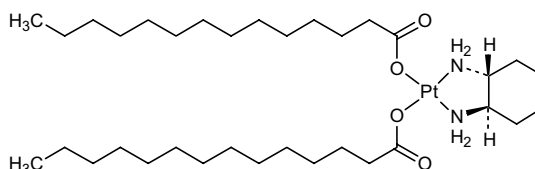
miriplatin (SP 4 2) [(1*R*,2*R*) cyclohexane 1,2 diamine *N,N'*]=
bis(tetradecanoato O)platinum
antineoplastic

miriplatine (SP 4 2) [(1*R*,2*R*) cyclohexane 1,2 diamine *N,N'*]=
bis(tétradécanoato O)platine
antineoplasique

miriplatino (SP 4 2) [(1*R*,2*R*) ciclohexano 1,2 diamina *N,N'*]=
bis(tetradecanoato O)platino
antineoplásico

$C_{34}H_{68}N_2O_4Pt$

141977 79 9

**mirostipenum**

mirostipen

[23 methionine]human myeloid progenitor inhibitory factor 1 (23 99) peptide
myeloprotectant

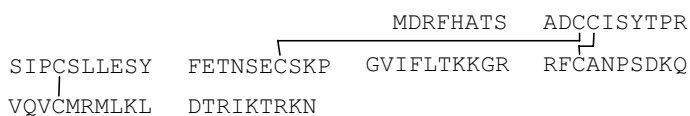
mirostipen

[23 méthionine]facteur 1 d'inhibition du précurseur myéloïde humain
(23 99) peptide
protecteur des cellules hématopoiétiques

mirostipeno

[23 metionina] (23 99) péptido del factor 1 de inhibición del progenitor
mieloide humano
mieloprotector $C_{380}H_{614}N_{112}O_{113}S_9$

244130 01 6

**mureletecanum**

mureletecan

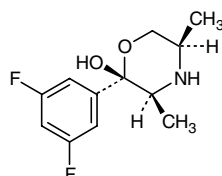
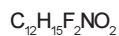
poly[[N (2 hydroxypropyl)methacrylamide] co [camptothecin ester with
N [6 (2 methacrylamidoacetamido)hexanoyl]glycine] co [N [[(2
hydroxypropyl)carbamoyl]methyl]methacrylamide]]
antineoplastic

murélétécán

copolymère de N [(2RS) 2 hydroxypropyl] 2 méthylpropénamide, de
N [2 [[6 [[2 [[(4S) 4 éthyl 3,14 dioxo 3,4,12,14 tétrahydro
1H pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2 b]quinoléin 4 yl]oxy] 2 oxoéthyl]amino]
6 oxohexyl]amino] 2 oxoéthyl] 2 méthylpropénamide et de N [2 [[(2RS)
2 hydroxypropyl]amino] 2 oxoéthyl] 2 méthylpropénamide
antinéoplasique

mureletecán

poli[[N (2 hidroxipropil)metacrilamida] co [éster de camptotecina con
N [6 (2 metacrilamidoacetamido)hexanoil]glicina] co [N [[(2
hidroxipropil)carbamoi]metil]metacrilamida]]
antineoplásico

**miglustatum**

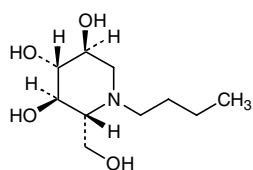
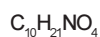
miglustat

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*) 1 butyl 2 (hydroxymethyl)piperidine 3,4,5 triol

miglustat

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*) 1 butyl 2 (hydroxyméthyl)pipéridine 3,4,5 triol

miglustat

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*) 1 butil 2 (hidroximetil)piperidina 3,4,5 triol**miriplatinum**

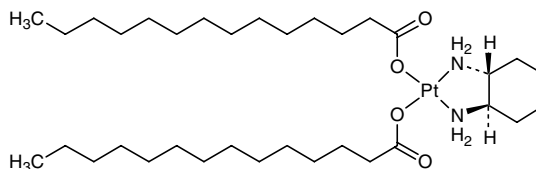
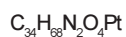
miriplatin

(SP 4 2) [(1*R*,2*R*) cyclohexane 1,2 diamine *N,N'*]=
bis(tetradecanoato O)platinum

miriplatine

(SP 4 2) [(1*R*,2*R*) cyclohexane 1,2 diamine *N,N'*]=
bis(tétradécanoato O)platine

miriplatino

(SP 4 2) [(1*R*,2*R*) ciclohexano 1,2 diamina *N,N'*]=
bis(tetradecanoato O)platino

FAX

送付先: to 住友製薬(株)
薬事部
様

発信元: from 基準課

FAX 番号: +81-3-3506-9440

送付枚数: 3 枚 (本ページを含む)

電話番号: +81-3-3506-9431

日付: ■/■/20■

E-mail: ■■■■■@pmda.go.jp

件名: 医薬品名称専門協議審議結果の伝達 配布先:
について

☐ 至急! ☐ ご参考まで ☒ ご確認ください ☐ ご返信ください ☐ ご回覧ください

● 連絡事項:

住友製薬(株) ■■■■■ 様

■月■日に行われました医薬品名称専門協議の審議結果を伝達させていただきます。
ご不明な点などあれば、電話、FAX 又は E-mail にてご連絡頂くようお願い致します。
また、異議などある場合は、2 週間以内にお知らせ頂きますようお願い致します。
よろしくお願い致します。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
品質管理部基準課 ■■■■■、■■■■■

平成 年 月 日

住友製薬 株式会社 御中

医薬品一般的名称届出事項について

貴社より届出のありました下記品目に係る表記事項について、医薬品一般的名称（JAN）に収載するにあたり、下記事項の変更を行いますので連絡致します。

当該変更収載について、支障等があれば、平成 年 月 日までにご連絡頂きたく、お願い致します。期日までに回答がない場合には、了承されたものとして、JAN収載の手続きを行いますので、ご了承願います。

記

届出品目名： ミリプラチン水和物
Miriplatin Hydrate
届出日： 平成 年 月 日
登録番号： 16-2-B6

変更内容

1) 化学名は下記のとおりとする。

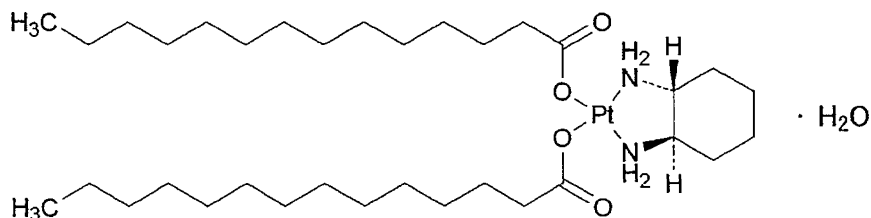
【英名】

(SP-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Cyclohexane-1,2-diamine-*N,N*]bis(tetradecanoato-*O*)
platinum monohydrate

【日本名】

(SP-4-2)-[(1*R*,2*R*)-シクロヘキサン-1,2-ジアミン-*N,N*]ビス
(テトラデカノアト-*O*)白金 一水和物

2) 構造式は下記のとおりとする。



3) CAS 番号は下記の通りとする。

CAS-No. 250159-48-9

／以上

連絡先：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

品質管理部基準課

、

TEL: 03 - 3506 - 9431

FAX: 03 - 3506 - 9440



薬食審査発第 0623001 号
平成 17 年 6 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方御配慮願います。

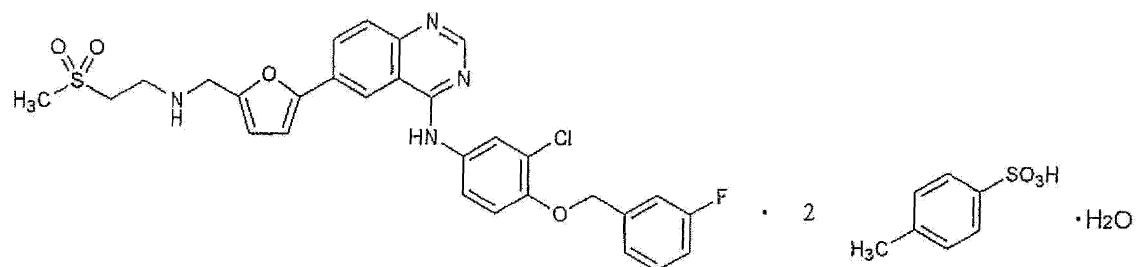
別表 1：医薬品名称専門協議において結論を得た JAN
（ただし、今後、INNとの整合が図られる可能性のある物質）

別表 2：本体若しくは遊離体について r-INN又はISO規格として採択されたものであって、医薬品名称専門協議において JANに収載すべきとされたもの

登録番号 : 16-2-B4

JAN (日本名) : ラパチニブトシル酸塩水和物

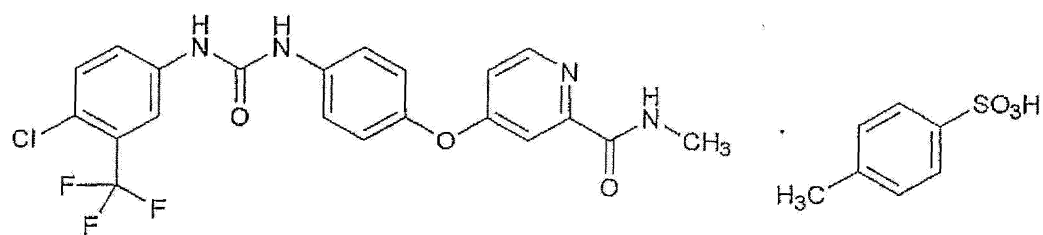
JAN (英名) : Lapatinib Tosilate Hydrate



登録番号 : 16-2-B5

JAN (日本名) : ソラフェニブトシル酸塩

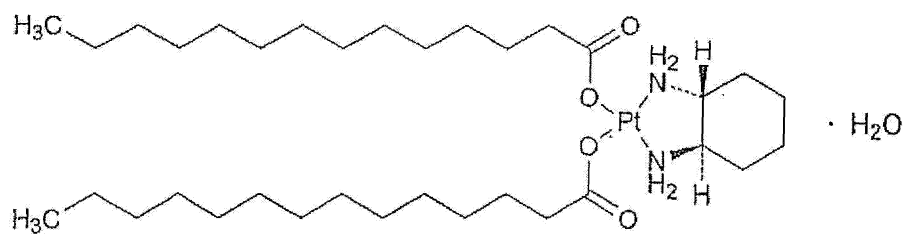
JAN (英名) : Sorafenib Tosilate



登録番号 : 16-2-B6

JAN (日本名) : ミリプラチン水和物

JAN (英名) : Miriplatin Hydrate



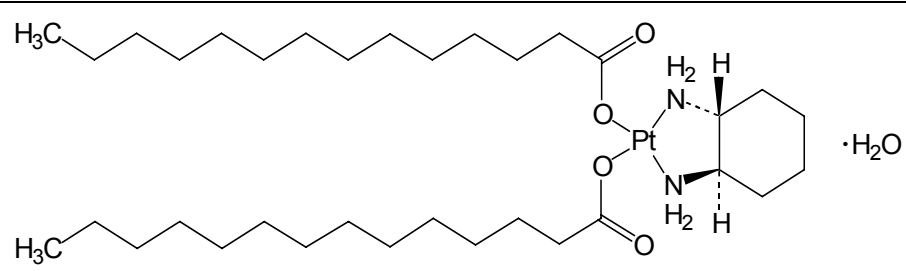
ミリプラチン 製造販売承認申請

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大日本住友製薬株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(SP-4-2)-[(1R,2R)-シクロヘキサン-1,2-ジアミン-N,N']ビス(テトラデカノアト-O)白金 一水和物		
構造式			
効能・効果	肝細胞癌におけるリピオドリゼーション		
用法・用量	<p>ミリプラチン 70 mg を本剤懸濁用液 3.5 mL に懸濁し、1 日 1 回肝動脈内に挿入されたカテーテルより投与する。本剤の投与は、腫瘍血管に懸濁液が充満した時点で終了すること。ただし、上限を 1 回 6 mL（ミリプラチンとして 120 mg）とする。また、繰り返し投与する場合には、4 週間以上の観察期間をおくこと。</p>		
劇薬等の指定*	原体：劇薬 製剤：劇薬、処方せん医薬品		
市販名及び有効成分・分量	原体：ミリプラチン水和物 製剤：ミリプラ動注用 70mg（1 バイアル中ミリプラチン 70mg 含有）		
毒 性	【急性毒性】		
	動物種	投与経路	概略の致死量
	ラット♂♀	皮下	♂♀：>50 mg/kg
	ラット♂♀	静脈内	♂：260 mg/kg、♀：320 mg/kg (LD ₅₀ 値 ♂：266 mg/kg、♀：360 mg/kg)
	イヌ♂♀	肝動脈内	♂♀：>4.0 mg/kg
	イヌ♂♀	静脈内	♂：>120 mg/kg、♀：120 mg/kg

*：新薬承認情報提供時に追記

毒 性	【亜急性毒性】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	1 ヶ月	皮下	12.5, 25, 50	50	全身性の毒性を示唆する変化は認められなかった。
	ラット	1 ヶ月	静脈内	3, 10, 30	3	<p>≥10mg/kg：血液・骨髄への影響、肝酵素の増加、全身諸臓器に泡沫細胞・毛細血管拡張</p> <p>30mg/kg：死亡・瀕死（投与3週目以降）、摂餌・摂水量減少、体重増加抑制・減少、腎臓機能/障害性変化、肝臓・心臓・肺・大腿骨に障害性変化</p>
	イヌ	3 ヶ月 (1 ヶ月毎に計3回投与)	肝動脈内	2.4	<2.4	2.4mg/kg：摂餌量減少、体重減少、血液への影響、腎臓に軽度な機能変化、肝臓に機能変化・塞栓に関連する器質的变化（胆嚢含む）
	イヌ	1 ヶ月	静脈内	0.4, 2, 10	<0.4	<p>≥0.4mg/kg：肝臓に小肉芽腫</p> <p>≥2mg/kg：脾臓に大食細胞集簇</p> <p>10mg/kg：死亡（♂1：休薬11日）、切迫殺（♀1：投与27日）、血小板数減少、投与局所に組織障害増強</p>
	【慢性毒性】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	6 ヶ月	皮下	6.25, 12.5, 25	♂：25 ♀：12.5	25mg/kg（♀）：総コレステロール・肝臓重量増加
	イヌ	12 ヶ月 (1 ヶ月毎に2回投与後3ヵ月休薬を1単位とし、これを3回反復)	肝動脈内	2.4	<2.4	2.4mg/kg：血液への影響、肝臓に機能変化・塞栓に関連する器質的变化

副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 100.0% (113/113)			
	副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数
	発熱	107	CRP 上昇	103
	悪心・嘔吐	59	好酸球増多	91
	投与部位疼痛	45 等	NAG 上昇	86 等
会社	大日本住友製薬株式会社			

ミリプラチン 製造販売承認申請 CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

大日本住友製薬株式会社

目次

第3部（モジュール3）品質に関する文書.....	3
第4部（モジュール4）非臨床試験報告書.....	13
第5部（モジュール5）臨床試験報告書.....	31
提出すべき資料がない項目リスト（第3部～第5部）	38

第3部（モジュール3）品質に関する文書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.S.1.1-01	ミリプラチン水和物の名称	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.1.2-01	ミリプラチン水和物の構造	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.1.3-01	ミリプラチン水和物の一般特 性	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.2.1-01	ミリプラチン水和物の製造業 者	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.2.2-01	ミリプラチン水和物の製造方 法及びプロセス・コントロール	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.2.3-01	ミリプラチン水和物の原材料 の管理	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.2.4-01	ミリプラチン水和物の重要工 程及び重要中間体の管理	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.2.6-01	ミリプラチン水和物の製造工 程の開発の経緯	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.3.1-01	ミリプラチン水和物の構造そ の他の特性の解明	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.S.3.2-01	ミリプラチン水和物の不純物	大日本住友製薬 (株) [redacted]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.1-01	ミリプラチン水和物の規格及 び試験方法	大日本住友製薬 (株) [redacted]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.2-01	ミリプラチン水和物の試験方 法（分析方法）	大日本住友製薬 (株) [redacted]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.3-01	ミリプラチン水和物の確認試 験	大日本住友製薬 (株) [redacted]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.3-02	「SM-11355 の含量分析法」の 分析法バリデーション	[redacted] [redacted] [redacted]	20[redacted] 20[redacted]	～ [redacted] [redacted]	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.3-03	類縁物質試験法(UK-1)の分析 法バリデーション	[redacted] [redacted] [redacted]	20[redacted] 20[redacted]	～ [redacted] [redacted]	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.3-04	光学純度試験法の分析法バリ デーション	[redacted] [redacted] [redacted]	20[redacted] 20[redacted]	～ [redacted] [redacted]	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.3-05	残留溶媒試験法の分析法バリ デーション	[redacted] [redacted] [redacted]	20[redacted] 20[redacted]	～ [redacted] [redacted]	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.3-06	「SM-11355・H ₂ O の水分試験 法」の分析法バリデーション	[redacted] [redacted] [redacted]	20[redacted] 20[redacted]	～ [redacted] [redacted]	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.3-07	SM-11355・H ₂ O のゲル化法によ るエンドトキシン試験	[redacted] [redacted] [redacted]	20[redacted] 20[redacted]	～ [redacted] [redacted]	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.S.4.3-08	SM-11355・H ₂ O の比濁法による エンドトキシン試験	大日本住友製薬 (株)	2011/11/1 ~ 2012/11/1	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.3-09	エンドトキシン検出試験（比色 法）	大日本住友製薬 (株)	2011/11/1 ~ 2012/11/1	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.3-10	ミリプラチン水和物の液体クロ マトグラフ-III 法	大日本住友製薬 (株)	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.3-11	SM-11355・H ₂ O の白金定量試験 法のバリデーション試験	大日本住友製薬 (株)	2011/11/1 ~ 2012/11/1	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.3-12	SM-11355・H ₂ O の金属定量試験 法のためのバリデーション試験	大日本住友製薬 (株)	2011/11/1 ~ 2012/11/1	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.3-13	微生物限度試験法の確立	大日本住友製薬 (株)	2011/11/1 ~ 2012/11/1	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.4-01	ミリプラチン水和物のロット分 析	大日本住友製薬 (株)	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.4.5-01	ミリプラチン水和物の規格及び 試験方法の妥当性	大日本住友製薬 (株)	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.5-01	ミリプラチン水和物の標準品 又は標準物質	大日本住友製薬 (株)	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.6-01	ミリプラチン水和物の容器及び 施栓系	大日本住友製薬 (株)	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.S.7.1-01	ミリプラチン水和物の安定性の まとめ及び結論	大日本住友製薬 (株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.7.2-01	ミリプラチン水和物の承認後 の安定性試験	大日本住友製薬 (株) [redacted]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.S.7.3-01	ミリプラチン水和物の安定性	大日本住友製薬 (株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].1-01	製剤及び処方	大日本住友製薬 (株) [redacted]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.1-01	製剤成分	大日本住友製薬 (株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.2.1- 01	SM-11355 の製剤開発(1)	大日本住友製薬 (株) [redacted]	19[redacted]～ 20[redacted]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.2.1- 02	SM-11355 の製剤開発(2)	大日本住友製薬 (株) [redacted]他	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.2.1- 03	SM-11355 の製剤開発(3)	大日本住友製薬 (株) [redacted]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.2.3- 01	SM-11355 注の X 線回折及び結 晶化度測定	大日本住友製薬 (株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted] [redacted]	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.2.3- 02	懸濁液の経時的な物性変化特 性	大日本住友製薬 (株) [redacted]他	20[redacted]～ 20[redacted]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.P[1].2.3-01	ろ過滅菌工程	大日本住友製薬 (株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted] [redacted]	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.3-02	[redacted]及び[redacted]の制御方法	大日本住友製薬 (株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.3-03	凍結乾燥条件	大日本住友製薬 (株) [redacted]他	20[redacted]～ 20[redacted]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.3-04	製剤化工程における[redacted]と[redacted] [redacted]の管理	大日本住友製薬 (株) [redacted]他	20[redacted]～ 20[redacted]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.3-05	製造工程の開発の履歴	大日本住友製薬 (株) [redacted]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.4-01	容器及び施栓系	大日本住友製薬 (株) [redacted]他	20[redacted]～ 20[redacted]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.5-01	微生物学的観点からみた特徴	大日本住友製薬 (株) [redacted]他	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.6-01	懸濁方法	大日本住友製薬 (株) [redacted]他	19[redacted]～ 20[redacted]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.6-02	懸濁液の安定性	大日本住友製薬 (株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].2.6-03	懸濁液の排出可能量	大日本住友製薬 (株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.P[1].2.6-04	用具との適合性	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].3.1-01	製造者	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].3.2-01	製造方法（パイロットスケール）	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].3.3-01	製造方法（パイロットスケール）	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	3.2.P[1].3.2-01 に添付
3.2.P[1].3.4-01	製造方法（パイロットスケール）	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	3.2.P[1].3.2-01 に添付
3.2.P[1].3.5-01	プロセスバリフィケーション （パイロットスケール）	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].5.1-01	製剤の規格及び試験方法	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].5.2-01	製剤の試験方法（分析方法）	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].5.3-01	製剤の試験方法（分析方法）の バリデーション	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].5.4-01	製剤のロット分析	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.P[1].5.5-01	製剤の不純物の特性	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].5.6-01	製剤の規格及び試験方法の妥 当性	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].6-01	製剤の標準品又は標準物質	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].7-01	製剤の容器及び施栓系	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].8.1-01	製剤の安定性のまとめ及び結 論	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].8.2-01	製剤の承認後の安定性試験計 画の作成及び実施	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].8.3-01	製剤の安定性データ	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[1].8.3-02	製剤の懸濁時の品質評価	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].1-01	Manufacturing process of drug product	Guerbet [REDACTED]	—	Guerbet	海外	—	評価資料	
3.2.P[2].2.1-01	Nomenclature and structure of active substance	Guerbet [REDACTED]	—	Guerbet	海外	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.P[2].2.2.1-01	懸濁用液の製剤設計	大日本住友製薬 (株) ■■■■	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].2.2.3-01	懸濁用液* ■■■の物理化学的性質	大日本住友製薬 (株) ■■■■	20■■■■~ 20■■■■	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].2.3-01	懸濁用液* ■■■の製造方法の選択及び最適化	大日本住友製薬 (株) ■■■■	20■■■■~ 20■■■■	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].2.3-02	History of major changes in drug product manufacturing	Guerbet ■■■■, et al.	—	Guerbet	海外	—	評価資料	
3.2.P[2].2.3-03	Validation of the manufacturing process(4mL in 5mL ampoule)	Guerbet ■■■■	—	Guerbet	海外	—	評価資料	
3.2.P[2].2.4-01	容器及び施栓系	大日本住友製薬 (株) ■■■■	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].2.5-01	懸濁用液の微生物学的観点からみた特徴	大日本住友製薬 (株) ■■■■	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].2.6-01	用具との適合性	大日本住友製薬 (株) ■■■■	20■■■■~ 20■■■■	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	3.2.P[1].2.6-04 に添付
3.2.P[2].3.1-01	製造者	大日本住友製薬 (株) ■■■■	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].3.2-01	Manufacturing process of drug product	Guerbet ■■■■	—	Guerbet	海外	—	評価資料	3.2.P[2].1-01 に添付

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.P[2].3.3-01	Manufacturing process of drug substance	Guerbet [REDACTED]	—	Guerbet	海外	—	評価資料	
3.2.P[2].3.4-01	Validation of the manufacturing process(4mL in 5mL ampoule)	Guerbet [REDACTED]	—	Guerbet	海外	—	評価資料	3.2.P[2].2.3-03 に添付
3.2.P[2].3.5-01	[REDACTED] batch analysis	Guerbet [REDACTED]	—	Guerbet	海外	—	評価資料	
3.2.P[2].3.5-02	[REDACTED] Batch Analysis	Guerbet [REDACTED]	—	Guerbet	海外	—	評価資料	
3.2.P[2].3.5-03	Validation of the bulk storage before filling	Guerbet [REDACTED]	—	Guerbet	海外	—	評価資料	
3.2.P[2].5.1-01	懸濁用液の規格及び試験方法	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].5.2-01	懸濁用液の試験方法（分析方法）	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].5.3-01	懸濁用液の試験方法（分析方法）のバリデーション	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].5.4-01	懸濁用液のロット分析	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].5.5-01	懸濁用液の不純物の特性	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.P[2].5.6-01	懸濁用液の規格及び試験方法 の妥当性	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED] 20[REDACTED]～	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].7-01	容器及び施栓系	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	3.2.P[2].2.4 -01 に添付
3.2.P[2].8.1-01	懸濁用液の安定性のまとめ及 び結論	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].8.2-01	懸濁用液の承認後の安定性試 験計画の作成及び実施	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].8.3-01	懸濁用液の安定性データ	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED] 20[REDACTED]～	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P[2].8.3-02	中間報告書 SM-11355 動注用 懸濁用液 4 mL の長期保存試験 (試験番号 3350722)	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED] 20[REDACTED]～	[REDACTED] [REDACTED]	国内	—	評価資料	
3.2.A.2-01	外来性感染性物質の安全性評 価	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	—	—	国内／ 海外	—	評価資料	

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.1.1-01	SM-11355、ZS* およびシ スプラチンの懸濁用液* 懸 濁液の <i>in vitro</i> 細胞増殖抑制 効果の比較	大日本住友製薬 (株)	20 〇〇〇〇 ~ 20 〇〇〇〇	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-02	懸濁用液* 〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇に懸濁した SM-11355 及びシ スプラチンの肝癌細胞株に対 する <i>in vitro</i> 細胞増殖抑制作用 の検討	大日本住友製薬 (株)	20 〇〇〇〇 ~ 20 〇〇〇〇	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-03	肝癌細胞株に対する SM-11355、 その代謝体、シスプラチンおよ び ZS* 〇〇〇〇の <i>in vitro</i> 細胞増 殖抑制効果の検討	大日本住友製薬 (株)	20 〇〇〇〇 ~ 20 〇〇〇〇	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-04	DPC の AUC 依存性の検討	大日本住友製薬 (株)	19 〇〇〇〇 ~ 19 〇〇〇〇	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-05	ラット肝癌モデルにおける腫 瘍への血液供給の検討	大日本住友製薬 (株)	20 〇〇〇〇 ~ 20 〇〇〇〇	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-06	ラット肝癌モデルにおける〇〇〇〇 懸濁用液* の腫瘍滞留性の検 討	大日本住友製薬 (株)	20 〇〇〇〇 ~ 20 〇〇〇〇	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-07	SM-11355 の懸濁用液* 〇〇〇〇懸 濁液のラット肝癌肝動脈内投与 モデルにおける薬効の用量依 存性の検討	大日本住友製薬 (株)	20 〇〇〇〇 ~ 20 〇〇〇〇	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	

*新薬承認情報提供時に置き換えた（ZS：ジノスタチン スチマラマー）。

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.1.1-08	シスプラチンの懸濁用液* ■ 懸濁液のラット肝癌肝動脈内 投与モデルにおける薬効の用 量依存性の検討	大日本住友製薬 (株) ■■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-09	ZS* ■■■の懸濁用液* ■■懸 濁液のラット肝癌肝動脈内投 与モデルにおける薬効の用量 依存性の検討	大日本住友製薬 (株) ■■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-10	SM-11355、シスプラチンおよび ZS* ■■■の懸濁用液* ■■懸 濁液を用いたラット肝癌肝動 脈内投与モデルにおける薬効 の比較検討	大日本住友製薬 (株) ■■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-11	ヒト肝癌株 Li-7 を用いたヌー ドラット肝癌モデルにおける 腫瘍への血液供給の検討	大日本住友製薬 (株) ■■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-12	SM-11355 の懸濁用液* ■■懸 濁液のヒト肝癌/ヌードラット肝 動脈内投与モデルにおける薬 効の用量依存性の検討	大日本住友製薬 (株) ■■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-13	SM-11355、シスプラチンおよび ZS* ■■■の懸濁用液* ■■懸 濁液を用いたヒト肝癌/ヌー ドラット肝動脈内投与モデルに おける薬効の検討	大日本住友製薬 (株) ■■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-14	SM-11355 およびシスプラチン の懸濁用液* ■■懸濁液を用い たラット肝癌肝動脈内投与モ デルにおける肝臓内白金量の 測定	大日本住友製薬 (株) ■■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	

*新薬承認情報提供時に置き換えた（ZS：ジノスタチン スチマラマー）。

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.1.1-15	SM-11355 の担癌ラットにおける肝臓内分布	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-16	懸濁用液* [REDACTED] [REDACTED]に懸濁した SM-11355 の白金- DNA アダクト形成作用の検討	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-17	懸濁用液* [REDACTED] [REDACTED]に懸濁した SM-11355 のアポ トーシス誘導作用の検討	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-18	ラット肝癌肝動脈内投与モデル における懸濁用液* [REDACTED] [REDACTED]に懸濁した SM-11355 の白金-DNA アダク ト形成作用の検討	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1-19	ラット肝癌肝動脈内投与モデル における懸濁用液* [REDACTED] [REDACTED]に懸濁した SM-11355 のアポトーシス誘導 作用の検討	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.3-01	SM-11355 の一般薬理試験	[REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料	
4.2.1.3-02	DPC の一般薬理試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.3-参 01	麻酔イヌの呼吸・循環器系に対 する SM-11355 代謝体 (DPC) の作用 (予備試験)	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.2.1-01	イヌ尿中 Pt 濃度定量法の確立 (追加バリデーション)	██████████ ██████████ ██████████	20███ 20███	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	
4.2.2.1-02	イヌ糞中 Pt 濃度定量法の確立 (追加バリデーション)	██████████ ██████████ ██████████	20███ 20███	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	
4.2.2.1-03	イヌ組織中低濃度 Pt 濃度定量 法の確立 (追加バリデーション)	██████████ ██████████ ██████████	20███ 20███	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	
4.2.2.1-04	ラット試料中 Pt 濃度定量法の 確立および「SM-11355 のラッ トにおける単回皮下投与時の 体内動態」試験における試料中 Pt 濃度測定	██████████ ██████████ ██████████	19███ 20███	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	
4.2.2.1-参 01	イヌ血漿中 Pt 濃度定量法の確 立	██████████ ██████████ ██████████	19███ 19███	██████████ ██████████	国内	—	参考資料	
4.2.2.1-参 02	ラット血清中 Pt 濃度測定法の 確立	██████████ ██████████ ██████████	19███ 19███	██████████ ██████████	国内	—	参考資料	
4.2.2.1-参 03	ウサギ血清中 Pt 濃度定量法の 確立	██████████ ██████████ ██████████	19███ 19███	██████████ ██████████	国内	—	参考資料	
4.2.2.1-参 04	イヌ血漿中メタノール抽出画 分白金濃度測定法の確立	住友化学工業 (株) ██████████	20███ 20███	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.2.1-参 05	ラット血清メタノール抽出画 分中 Pt 定量法の確立	住友化学工業 (株) ██████████	19███ 19███	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.2.1-参 06	SM-11355 のウサギにおけるメ タノール抽出画分中白金濃度 測定のパリデーション試験	住友化学工業 (株)	2011年11月～ 2012年11月	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.2.1-参 07	イヌ尿中 Pt 濃度定量法の確立	住友化学工業 (株)	1999年11月～ 1999年11月	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.2.1-参 08	イヌ糞中 Pt 濃度定量法の確立	住友化学工業 (株)	1999年11月～ 1999年11月	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.2.1-参 09	イヌ組織中低濃度 Pt 濃度定量 法の確立	住友化学工業 (株)	1999年11月～ 1999年11月	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.2.1-参 10	SM-11355 の ADME 用凍結乾燥 品の製法検討	住友製薬(株) 住友化学工業 (株)	2011年11月～ 2012年11月	住友製薬(株)	国内	—	参考資料	
4.2.2.2-01	SM-11355 のラットにおける肝 動脈内、静脈内および皮下投与 時の血清中放射能および白金 存在形態の検討	住友化学工業 (株)	1999年11月～ 2000年11月	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.2.2-02	SM-11355 の担癌ラットにおけ る肝臓内分布	住友化学工業 (株)	2011年11月～ 2012年11月	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	4.2.1.1-15 に添付
4.2.2.2-03	SM-11355 の腎障害および正常 イヌにおける単回肝動脈内投 与時の体内動態	住友化学工業 (株)	2011年11月～ 2012年11月	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.2.2-04	SM-11355 のイヌにおける 12 ヶ 月間間歇反復肝動脈内投与時 の血漿中メタノール抽出画分 白金濃度の検討	住友化学工業 (株)	2011年11月～ 2012年11月	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.2.2-05	SM-11355 のイヌにおける反復 肝動脈内投与試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	4.2.3.2-05 に添付
4.2.2.2-06	SM-11355 のイヌにおける 12 ヶ 月間間歇反復肝動脈内投与試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	4.2.3.2-06 に添付
4.2.2.2-参 01	SM-11355 (エマルション製剤) をラットに静脈内投与時の体内動態	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.2.3-01	SM-11355 の腎障害および正常 イヌにおける単回肝動脈内投 与時の体内動態	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	4.2.2.2-03 に添付
4.2.2.3-02	SM-11355 のラットにおける単 回皮下投与時の体内動態	[REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料	
4.2.2.3-03	SM-11355 のラットにおける単 回皮下投与時の胎児・乳汁移行 性	[REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料	
4.2.2.3-参 01	SM-11355 (エマルション製剤) をラットに静脈内投与時の体内動態	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	4.2.2.2- 参 01 に添付
4.2.2.4-01	SM-11355 の腎障害および正常 イヌにおける単回肝動脈内投 与時の体内動態	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	4.2.2.2-03 に添付
4.2.2.4-02	懸濁用液* [REDACTED] [REDACTED]に懸濁した SM-11355 から Earle 緩衝液中への放出成分の 分析	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.2.4-03	SM-11355 のラット、イヌおよびヒトにおける <i>in vitro</i> 代謝	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.2.4-04	<i>In vitro</i> 放出系を用いた DPC の生成に関する検討	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.2.5-01	SM-11355 の腎障害および正常イヌにおける単回肝動脈内投与時の体内動態	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	4.2.2.2-03 に添付
4.2.2.5-02	SM-11355 のラットにおける単回皮下投与時の体内動態	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	国内	—	評価資料	4.2.2.3-02 に添付
4.2.2.5-03	SM-11355 のラットにおける単回皮下投与時の胎児・乳汁移行性	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	国内	—	評価資料	4.2.2.3-03 に添付
4.2.2.5-参 01	SM-11355 (エマルション製剤) をラットに静脈内投与時の体内動態	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	4.2.2.2- 参 01 に添付
4.2.2.6-01	SM-11355 のラット肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	国内	—	評価資料	
4.2.2.6-02	SM-11355 の CYP 活性への影響	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	国内	—	評価資料	
4.2.2.7-01	SM-11355 の肝障害イヌにおける単回肝動脈内投与時の体内動態	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.2.7-02	SM-11355 のイヌにおける肝臓 内分布－マイクロオートラジオ グラフィーによる検討－	住友化学工業 (株) ■■■■	19■■■～ 20■■■	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.2.7-03	SM-11355 の腎障害および正常 イヌにおける単回肝動脈内投 与時の体内動態	住友化学工業 (株) ■■■■	20■■■～ 20■■■	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	4.2.2.2-03 に添付
4.2.2.7-04	DPC あるいは SM-11355 を皮下 投与したときのラット血清中 放射能および白金の存在形態 比較	住友化学工業 (株) ■■■■	20■■■～ 20■■■	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.2.7-05	DPC のラットにおける単回皮 下投与時の体内動態	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■■～ 20■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料	
4.2.2.7-06	DPC のイヌにおける単回皮下 投与時の血漿中濃度	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■■～ 20■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料	
4.2.2.7-07	¹²⁵ I-懸濁用液* ■■のイヌにおけ る単回肝動脈内投与時の体内 動態	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■■～ 20■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料	
4.2.2.7-08	懸濁用液* ■■のラットにおけ る静脈内および皮下投与時の 体内動態	住友化学工業 (株) ■■■■	19■■■～ 20■■■	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.1-01	SM-11355 エマルション製剤の ラットにおける単回静脈内投 与毒性試験	住友化学工業 (株) ■■■■	19■■■～ 19■■■	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.3.1-02	SM-11355 のラットを用いた単 回皮下投与による血清中白金 濃度検討試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.1-03	SM-11355 のラットにおける単 回投与毒性試験（追加試験）	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.1-04	SM-11355 のイヌにおける単回 静脈内投与毒性試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.1-05	SM-11355 のイヌにおける単回 肝動脈内投与試験（II）	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.1-06	SM-11355 のイヌにおける単回 肝動脈内投与試験（長期間観 察）	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.1-07	SM-11355 の肝障害イヌにおけ る単回肝動脈内投与試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.1-参 01	SM-11355 のラットにおける単 回投与毒性試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.1-参 02	SM-11355 のイヌにおける単回 肝動脈内投与毒性試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.2-01	SM-11355 のラットにおける 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試 験及び 1 ヶ月間回復性試験	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.3.2-02	SM-11355 のラットにおける 1 ヵ月間間歇皮下投与毒性試験 (追加試験)	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.2-03	SM-11355 のラットにおける 6 ヵ月間間歇皮下投与毒性試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.2-04	SM-11355 のイヌにおける 1 ヶ 月間静脈内投与試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.2-05	SM-11355 のイヌにおける反復 肝動脈内投与試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.2-06	SM-11355 のイヌにおける 12 ヶ 月間間歇反復肝動脈内投与試 験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.2-参 01	SM-11355 のラットにおける 1 週間連続静脈内投与による用 量設定試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.2-参 02	SM-11355 のラットにおける 1 ヵ月間間歇皮下投与毒性試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.2-参 03	SM-11355 のイヌにおける 1 週 間静脈内投与試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.3.1-01	SM-11355 の細菌を用いる復帰 突然変異試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.3.3.1-02	SM-11355 のチャイニーズハム スター肺由来の培養細胞 (CHL/IU) を用いた <i>in vitro</i> 染 色体異常試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.3.2-01	SM-11355 エマルジョン製剤の マウスを用いた小核試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.5.1-01	SM-11355 のラットにおける皮 下投与による生殖発生毒性試 験－受胎能及び胚・胎児発生へ の影響に関する試験－	[REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料	
4.2.3.5.1-参 01	SM-11355 の雌ラットにおける 受胎能および着床までの初期 胚発生に関する皮下投与試験 (用量設定)	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.5.1-参 02	SM-11355 のラットにおける 胚・胎児発生への影響に関する 皮下投与試験 (用量設定)	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.5.2-01	SM-11355 のウサギにおける皮 下投与による生殖発生毒性試 験－胚・胎児発生への影響に関 する試験－	[REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料	
4.2.3.5.2-参 01	SM-11355 の非妊娠雌ウサギに おける単回皮下投与による血 清中白金濃度検討試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.5.2-参 02	SM-11355 の非妊娠雌ウサギに おける単回皮下投与による血 清中総白金濃度検討試験 (追加 試験)	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.3.5.2-参 03	SM-11355 のウサギにおける 胚・胎児発生への影響に関する 皮下投与試験（用量設定）	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.5.2-参 04	SM-11355 のウサギにおける 胚・胎児発生への影響に関する 皮下投与試験（用量設定追加試 験）	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	国内	—	参考資料	
4.2.3.5.3-01	SM-11355 のラットにおける皮 下投与による生殖発生毒性試 験－出生前及び出生後の発生 並びに母動物の機能に関する 試験－	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	国内	—	評価資料	
4.2.3.5.3-参 01	SM-11355 のラットにおける出 生前および出生後の発生なら びに母動物の機能に関する皮 下投与試験（用量設定）	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.7.1-01	SM-11355 の抗原性試験：モル モットにおける能動的全身性 アナフィラキシー（ASA）試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.1-02	SM-11355 の抗原性試験：マウ ス-ラット受身皮膚アナフィラ キシー（PCA）試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.1-03	SM-11355 の抗原性試験：モル モット受身皮膚アナフィラキ シー（PCA）反応	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.1-04	SM-11355 のウサギを用いた抗 原性試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.3.7.3-参 01	SM-11355 の好酸球上昇メカニ ズムに関する基礎検討(1)	住友化学 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.7.3-参 02	SM-11355 の好酸球上昇メカニ ズムに関する基礎検討(2)	住友化学 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.7.3-参 03	SM-11355 のヒト好酸球遊走化 能の検討	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	参考資料	
4.2.3.7.5-01	DPC (SM-11355 の予想活性体) のラットにおける単回皮下投 与毒性試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.5-02	DPC (SM-11355 の予想活性体) のラットにおける4週間間歇皮 下投与毒性試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.5-03	DPC (SM-11355 の予想活性体) のラットにおける単回肝動脈 内投与による糖尿病様変化発 現検討	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.5-04	DPC のマウスを用いる小核試 験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.5-05	DPC (SM-11355 の予想活性体) のイヌにおける単回皮下投与 試験	住友化学工業 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.3.7.5-参 01	DPC (SM-11355 の予想活性体) のラットを用いた単回皮下投与による血清中白金濃度検討試験	住友化学工業(株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業(株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.7.5-参 02	DPC (SM-11355 の予想活性体) のラットにおける1週間反復皮下投与毒性試験	住友化学工業(株) [REDACTED]	19[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業(株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.7.5-参 03	DPC (SM-11355 の予想活性体) のラットにおける単回肝動脈内投与による糖尿病様変化発現の検討	住友化学工業(株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業(株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.7.5-参 04	DPC 懸濁液の非担癌ラットを用いた肝動脈内投与可能な最大量の検討	住友化学工業(株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業(株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.7.6-01	SM-11355 不純物エンリッチ品のイヌにおける単回肝動脈内投与試験	住友化学工業(株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業(株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.6-02	SM-11355 不純物エンリッチ品の細菌を用いる復帰突然変異試験	住友化学工業(株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業(株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.6-03	SM-11355 不純物エンリッチ品のチャイニーズハムスター肺由来の培養細胞 (CHL/IU) を用いる <i>in vitro</i> 染色体異常試験	住友化学工業(株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業(株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.7-01	SM-11355 の雄ラットを用いた2週間反復併用投与毒性試験	住友化学工業(株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業(株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.7-02	SM-11355 のイヌにおける肝臓に対する影響の回復性検討	住友化学工業(株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友化学工業(株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.3.7.7-03	SM-11355 のイヌにおける製剤 および懸濁用液* ■の規格に 関する安全性確認試験	住友化学工業 (株) ■■■■	20■■■■～ 20■■■■	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.7-04	懸濁用液* ■の細菌を用いる 復帰突然変異試験	住友化学工業 (株) ■■■■	20■■■■～ 20■■■■	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.7-05	懸濁用液* ■のチャイニーズ ハムスター肺由来の培養細胞 (CHL/IU) を用いる <i>in vitro</i> 染 色体異常試験	住友化学工業 (株) ■■■■	20■■■■～ 20■■■■	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.7-06	懸濁用液* ■のマウスを用い る小核試験	住友化学工業 (株) ■■■■	20■■■■～ 20■■■■	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.7-07	懸濁用液* ■のモルモットを 用いた抗原性試験	住友化学工業 (株) ■■■■	20■■■■～ 20■■■■	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.7-08	懸濁用液* ■のマウスを用い た抗原性試験 (マウス-ラット 受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験)	住友化学工業 (株) ■■■■	20■■■■～ 20■■■■	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
4.3-01	Kan Z. Dynamic study of iodized oil in the liver and blood supply to hepatic tumors. an experimental investigation in several animal species. Acta Radiol Suppl. 1996;408:1-25.
4.3-02	Mann JD, Wakim KG, Baggenstoss AH. Alterations in the vasculature of the diseased liver. Gastroenterology. 1953;25:540-6.
4.3-03	Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. Am J Pathol. 1954;30:969-85.
4.3-04	Honjo I, Matsumura H. Vascular distribution of hepatic tumors. experimental study. Rev Int Hepatol. 1965;15:681-90.

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
4.3-05	Nilsson LAV, Zettergren L. Blood supply and vascular pattern of induced primary hepatic carcinoma in rats. a microangiographic and histologic investigation. Acta Pathol Microbiol Scand. 1967;71:179-86.
4.3-06	Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, Uemura K, Konno T, Miyauchi Y, et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. Cancer. 1983;52:2193-200.
4.3-07	Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, Ogata K, Ootsuka K. Hepatocellular carcinoma and metastatic cancer detected by iodized oil. Radiology. 1985;154:15-7.
4.3-08	Yumoto Y, Jinno K, Tokuyama K, Araki Y, Ishimitsu T, Maeda H, et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Radiology. 1985;154:19-24.
4.3-09	Konno T, Maeda H, Iwai K, Maki S, Tashiro S, Uchida M, et al. Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium. Cancer. 1984;54:2367-74.
4.3-10	Taguchi T, Saito T, Ota J, Nakao I, Ohashi K, Nakamura H, et al. Phase I study of YM 881 (zinostatin stimalamer) suspension by hepatic arterial infusion. Jpn J Cancer Chemother. 1991;18:1657-63.
4.3-11	Taguchi T, Saito T, Ota J, Nakao I, Ohashi K, Nakamura H, et al. Phase II study of YM 881 (zinostatin stimalamer) suspension injected into the hepatic artery. Jpn J Cancer Chemother. 1991;18:1665-75.
4.3-12	Maeda H. SMANCS/Lipiodol. Jpn J Cancer Chemother. 1994;21:907-13.
4.3-13	Bhattacharya S, Novell JR, Dusheiko GM, Hilson AJ, Dick R, Hobbs KE. Epirubicin-lipiodol chemotherapy versus ¹³¹ I-iodine-lipiodol radiotherapy in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer. 1995;76:2202-10.
4.3-14	Watanabe S, Nishioka M, Ohta Y, Ogawa N, Ito S, Yamamoto Y, Cooperative study group for liver cancer treatment in shikoku area. Prospective and randomized controlled study of chemoembolization therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 1994;33:S93-6.
4.3-15	Shibata J, Fujiyama S, Sato T, Kishimoto S, Fukushima S, Nakano M. Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. Cancer. 1989;64:1586-94.
4.3-16	Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, Poon RT-P, et al. Randomized controlled trial of transarterial Lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2002;35:1164-71.
4.3-17	日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告.
4.3-18	坂口 達哉, 吉松 俊治, 相良 勝郎, 山下 康行, 高橋 睦正. 肝細胞癌に対する SMANCS 動注療法における肝動脈閉塞についての検討. 日本医放会誌. 1998; 58: 700-4.

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
4.3-19	Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Tsubota A, et al. Hepatic vascular side effects of styrene maleic acid neocarzinostatin in the treatment of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. 2000;35:353-60.
4.3-20	Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Iwata R, Furukawa H, et al. Transcatheter arterial embolization with zinostatin stimalamer for hepatocellular carcinoma. Oncology. 2002;62:228-33.
4.3-21	日本臨床腫瘍研究会 編. 臨床腫瘍学. 第2版. 東京: 癌と化学療法社; 1999. p. 595-612.
4.3-22	Fukushima S, Kishimoto S, Hayashi Y, Kaneko M, Nakano M. Intra-hepatic artery infusional chemotherapy with cisplatin suspension in Lipiodol (LPS) for hepatocellular carcinoma (I). J Jpn Soc Cancer Ther. 1988;23:2743-9.
4.3-23	松久 哲章, 森岡 三紀子, 相原 陽子, 三好 京子, 成瀬 利麻子, 坂本 聡, ほか. Cisplatin 注射液からの原末精製と Lipiodol 懸濁液の調製-肝細胞癌に対する動注化学療法の一環として-. 医薬ジャーナル. 1991;27:2715-21.
4.3-24	Gonzalez VM, Fuertes MA, Alonso C, Perez JM. Is cisplatin-induced cell death always produced by apoptosis? Mol Pharmacol. 2001;59:657-63.
4.3-25	Melvik JE, Pettersen EO. Reduction of <i>cis</i> -dichlorodiammineplatinum- induced cell inactivation by methionine. Inorganica Chim Acta. 1987;137:115-8.
4.3-26	Maeda M, Uchida NA, Sasaki T. Liposoluble platinum (II) complexes with antitumor activity. Jpn J Cancer Res. 1986;77:523-5.
4.3-27	Luo FR, Yen T-Y, Wyrick SD, Chaney SG. High-performance liquid chromatographic separation of the biotransformation products of oxaliplatin. J Chromatogr B. 1999;724:345-56.
4.3-28	Luo FR, Wyrick SD, Chaney SG. Pharmacokinetics and biotransformations of oxaliplatin in comparison with ormaplatin following a single bolus intravenous injection in rats. Cancer Chemother Pharmacol. 1999;44:19-28.
4.3-29	Luo FR, Wyrick SD, Chaney SG. Biotransformations of oxaliplatin in rat blood in vitro. J Biochem Mol Toxicol. 1999;13:159-69.
4.3-30	Allain P, Heudi O, Cailleux A, Bouil AL, Larra F, Boisdron-Celle M, et al. Early biotransformations of oxaliplatin after its intravenous administration to cancer patients. Drug Metab Dispos. 2000;28:1379-84.
4.3-31	Gibbons GR, Wyrick S, Chaney SG. Rapid reduction of tetrachloro (D,L- <i>trans</i>) 1,2-diaminocyclohexaneplatinum (IV) (Tetraplatin) in RPMI 1640 tissue culture medium. Cancer Res. 1989;49:1402-7.
4.3-32	Chaney SG, Wyrick S, Till GK. <i>In vitro</i> biotransformations of tetrachloro (d,l- <i>trans</i>)- 1,2-diaminocyclohexaneplatinum (IV) (Tetraplatin) in rat plasma. Cancer Res. 1990;50:4539-45.
4.3-33	Carfagna PF, Wyrick SD, Holbrook DJ, Chaney SG. Effects of diethyldithiocarbamate (DDTC) on the plasma biotransformations of tetrachloro (d,l- <i>trans</i>)-1,2-diaminocyclohexaneplatinum (IV) (Tetraplatin) in Fischer 344 rats. J Biochem Toxicol. 1991;6:71-80.
4.3-34	Mauldin SK, Gibbons G, Wyrick SD, Chaney SG. Intracellular biotransformation of platinum compounds with the 1,2-diaminocyclohexane carrier ligand in the L1210 cell line. Cancer Res. 1988;48:5136-44.

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
4.3-35	Mauldin SK, Plescia M, Richard FA, Wyrick SD, Voyksner RD, Chaney SG. Displacement of the bidentate malonate ligand from (<i>d,l-trans</i> -1,2-diaminocyclohexane) malonatoplatinum (II) by physiologically important compounds <i>in vitro</i> . Biochem Pharmacol. 1988;37:3321-33.
4.3-36	Maclean DS, Khokhar AR, Tyle P, Perez-Soler R. Intraliposomal chemical activation patterns of liposomal cis-bis-neodecanoato-trans-R, R-1, 2-diaminocyclohexane platinum (II) (L-NDDP)-a potential antitumor agent. J Microencapsul. 2000;17:307-22.
4.3-37	Kishimoto S, Noguchi T, Yamaoka T, Fukushima S, Takeuchi Y. Antitumor effects of a novel lipophilic platinum complex (SM-11355) against a slowly-growing rat hepatic tumor after intra-hepatic arterial administration. Biol Pharm Bull. 2000;23:344-8.
4.3-38	伊藤 隆太, 高橋 良, 本田 西男 編. 新薬開発のための動物モデル利用集成. 東京: R&D プランニング社; 1985. p. 280-3.
4.3-39	Kartalou M, Essigmann JM. Recognition of cisplatin adducts by cellular proteins. Mutat Res. 2001;478:1-21.
4.3-40	Wong NL, Quamme GA, Dirks JH. Effects of urea on electrolyte transport in the dog kidney. J Lab Clin Med. 1981;98:741-50.
4.3-41	杉山 雄一 編. 医薬品開発における薬物動態研究. 東京: 薬業時報社; 1998. p. 119.
4.3-42	Wolff J. Physiology and pharmacology of iodized oil in goiter prophylaxis. Medicine 2001;80(1):20-36.
4.3-43	Carter RL. 20. Induced subcutaneous sarcomata: their development and critical appraisal. In: Roe, F. J. C. editors. Metabolic aspects of food safety. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1970. p. 569-95.
4.3-44	佐藤 守男, 岸 和史, 塩山 靖和, 津田 正洋, 寺田 正樹, 白井 信太郎, ほか. リピオドール併用肝動脈塞栓術の安全性に関する基礎的検討. 日本医放会誌. 1990;50(2):107-13.
4.3-45	前田 浩, 今野 俊光. 油性造影剤をキャリアとした Tumor Targeted Chemotherapy. 癌と化学療法. 1985;12(3):773-82.
4.3-46	Ozawa S, Sugiyama Y, Mitsuhashi J, Inaba M. Kinetic analysis of cell killing effect induced by cytosine arabinoside and cisplatin in relation to cell cycle phase specificity in human colon cancer and Chinese hamster cells. Cancer Res. 1989;49:3823-8.
4.3-47	Kishimoto S, Noguchi T, Yamaoka T, Fukushima S, Takeuchi Y. <i>In vitro</i> release of SM-11355, <i>cis</i> [((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-cyclohexanediamine- <i>N,N'</i>)bis(myristato)] platinum (II) suspended in lipiodol. Biol Pharm Bull. 2000;23:637-40.

第 5 部（モジュール 5）臨床試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
5.3.1.4-01	ヒト血漿中における SM-11355 の Pt 濃度測定法バリデーショ ン	██████████ ██████████ ██████████	20███ 20███	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	
5.3.1.4-02	ラット試料中 Pt 濃度定量法の 確立および「SM-11355 のラッ トにおける単回皮下投与時の 体内動態」試験における試料中 Pt 濃度測定	██████████ ██████████ ██████████	19███ 20███	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	4.2.2.1-04 に添付
5.3.1.4-03	ヒト血漿中メタノール抽出画 分中 Pt 濃度測定法—バリデー ション—SM-11355 投与後イヌ を用いた血漿の調整条件及び 保存条件	██████████ ██████████ ██████████	20███ 20███	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	
5.3.1.4-参 01	生体試料中の Pt 分析（バリデー ション）	██████████ ██████████ ██████████	19███ 19███	██████████ ██████████	国内	—	参考資料	
5.3.2.2-01	SM-11355 のラット、イヌおよ びヒトにおける <i>in vitro</i> 代謝	住友化学工業 (株) ██████████	20███ 20███	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	4.2.2.4-03 に添付
5.3.2.2-02	SM-11355 の CYP 活性への影響	██████████ ██████████ ██████████	20███ 20███	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	4.2.2.6-02 に添付
5.3.3.2-01	SM-11355 の第 I 相臨床試験	██████████ ██████████ ██████████	1994/10 19███	熊本大学医学部 附属病院 第三 内科	国内	Br J Cancer 2003; 89: 1614-9	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
5.3.3.2-02	SM-11355 の肝細胞癌に対する 前期第Ⅱ相臨床試験	大日本住友製薬 (株) [redacted]	1998/07 [redacted] ~ 20 [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]	国内	Invest New Drugs 2004;22: 169-76	評価資料	5.3.5.2-01 に添付
5.3.3.2-03	SM-11355 の肝細胞癌に対する 臨床試験（後期第Ⅱ相）ー ジノ スタチン スチマラマーを対 照薬とした並行群間比較試験 ー	大日本住友製薬 (株) [redacted]	2002/04 [redacted] ~ 20 [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] 他 [redacted]	国内	ー	評価資料	5.3.5.1-01 に添付
5.3.5.1-01	SM-11355 の肝細胞癌に対する 臨床試験（後期第Ⅱ相）ー ジノ スタチン スチマラマーを対 照薬とした並行群間比較試験 ー	大日本住友製薬 (株) [redacted]	2002/04 [redacted] ~ 20 [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] 他 [redacted]	国内	ー	評価資料	
5.3.5.1-参 01	SM-11355 の肝細胞癌に対する 臨床試験（後期第Ⅱ相）ー ジノ スタチン スチマラマーを対 照薬とした並行群間比較試験 ー 追加調査 簡易報告書	大日本住友製薬 (株)	ー	ー	国内	ー	参考資料	
5.3.5.1-参 02	SM-11355 の肝細胞癌に対する 臨床試験（後期第Ⅱ相）ー ジノ スタチン スチマラマーを対 照薬とした並行群間比較試験 ー 補遺 転帰調査最終結果	大日本住友製薬 (株) [redacted]	ー	ー	国内	ー	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
5.3.5.2-01	SM-11355 の肝細胞癌に対する 前期第 II 相臨床試験	大日本住友製薬 (株) [redacted]	1998/07 [redacted] ~ 20 [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] 他	国内	Invest New Drugs 2004;22: 169-76	評価資料	
5.3.5.2-02	SM-11355 の肝細胞癌に対する 臨床試験（継続投与）	大日本住友製薬 (株) [redacted]	20 [redacted] [redacted] ~ 20 [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] 他	国内	—	評価資料	
5.3.5.4-参 01	SM-11355 の前期第 II 相臨床試 験後継続提供・治験外提供 簡易報告書	大日本住友製薬 (株)	—	—	国内	—	参考資料	
5.3.7-01	患者データ一覧表 (1) 用量設定の根拠となった主 要な試験及び主要な有効性の 検証試験の症例一覧表	大日本住友製薬 (株)	—	—	国内	—	評価資料	
5.3.7-02	患者データ一覧表 (2) 実施された全ての臨床試験 において副作用が観察された 症例の一覧表	大日本住友製薬 (株)	—	—	国内	—	評価資料	
5.3.7-03	患者データ一覧表 (3) 実施された全ての臨床試験 において重篤な有害事象が観 察された症例の一覧表	大日本住友製薬 (株)	—	—	国内	—	評価資料	
5.3.7-04	患者データ一覧表 (4) 実施された全ての臨床試験 において臨床検査値異常変動 が観察された症例の一覧表	大日本住友製薬 (株)	—	—	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
5.3.7-05	患者データ一覧表 (5) 実施された全ての臨床試験 において観察された臨床検査 値の変動を適切に示した図	大日本住友製薬 (株)	—	—	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4-01	Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.
5.4-02	Hashem B, EL-Serag. Hepatocellular carcinoma: Recent trends in United States. Gastroenterology. 2004;127:S27-34.
5.4-03	Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC Staging Classification. Semin Liver Dis. 1999;19:329-38.
5.4-04	Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma, Lancet. 2003;362:1907-17.
5.4-05	Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. 2005;40:225-35.
5.4-06	Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2004;127:S179-88.
5.4-07	Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma-an updated analysis of randomized controlled trials. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:1535-47.
5.4-08	Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005;42:1208-36.
5.4-09	2007 年版 患者数の動向と疫学 第 1 巻. 東京: 株式会社 シード・プランニング; 2007. p. 289.
5.4-10	第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告.
5.4-11	橋口 明典, 入江 理恵, 坂元 亨宇. 多中心性発癌. 肝胆膵 2006;53:619-25.
5.4-12	伊藤 和樹. 進行性肝細胞癌に対する治療. 市田 隆文, 岡上 武, 川崎 誠治, 熊田 博光, 佐田 通夫, 林 紀夫 編. コンセンサス 2004 肝疾患治療. 東京: アークメディア; 2004. p. 200-8.
5.4-13	田中 正俊. 肝細胞癌治療のアルゴリズム. 市田 隆文, 岡上 武, 川崎 誠治, 熊田 博光, 佐田 通夫, 林 紀夫 編. コンセンサス 2004 肝疾患治療. 東京: アークメディア; 2004. p. 216-20.
5.4-14	村上 卓道. 局所療法ーRadiological Intervention (肝動脈塞栓療法). 市田 隆文, 岡上 武, 川崎 誠治, 熊田 博光, 佐田 通夫, 林 紀夫 編. コンセンサス 2004 肝疾患治療. 東京: アークメディア; 2004. p. 182-92.
5.4-15	今野 俊光. 油性制癌剤動注療法ーその基礎と臨床ー. Gan To Kagaku Ryoho. 1987;14:373-80.

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4-16	Yamashita Y, Takahashi M, Fujimura N, Kan M. Clinical evaluation of hepatic artery embolization: comparison between Gelform and Lipiodol with anticancer agent. Radiat Med. 1987;5:61-7.
5.4-17	Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MDC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results of a randomized, controlled trial in a single institution. Hepatology. 1998;27:1578-83.
5.4-18	Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Lubinski M, Hagege H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. J Hepatol. 1998;29:129-34.
5.4-19	Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 1995;332:1256-61.
5.4-20	Ikeda M, Maeda S, Shibata J, Muta R, Ashihara H, Tanaka M, et al. Transcatheter arterial chemotherapy with and without embolization in patients with hepatocellular carcinoma. Oncology. 2004;66:24-31.
5.4-21	Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. Cancer. 1990;66:1897-903.
5.4-22	Shibata J, Fujiyama S, Sato T, Kishimoto S, Fukushima S, Nakano M. Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. Cancer. 1989;64:1586-94.
5.4-23	Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, Moriyama N, Yamada T, Makuuchi M, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. Radiology. 1987;162:345-51.
5.4-24	Okusaka T, Okada S, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H, Nagahama H, et al. Transarterial chemotherapy with Zinostatin Stimalamer for hepatocellular carcinoma. Oncology. 1998;55:276-83.
5.4-25	Abe S, Okubo Y, Ejiri Y, Kume K, Otsuki M. Focal therapeutic efficacy of transcatheter arterial infusion of styrene maleic acid neocarzinostatin for hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. 2000;35:28-33.
5.4-26	Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Tsubota A, et al. Hepatic vascular side effects of styrene maleic acid neocarzinostatin in the treatment of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. 2000;35:353-60.
5.4-27	坂口 達哉, 吉松 俊治, 相良 勝郎, 山下 康行, 高橋 睦正. 肝細胞癌に対する SMANCS 動注療法—当院で経験した副作用と合併症について—. Gan To Kagaku Ryoho. 1998;25 Suppl I:64-9.
5.4-28	Maeda M, Uchida NA, Sasaki T. Liposoluble platinum(II) complexes with antitumor activity. Jpn J Cancer Res. 1986;77:523-5.
5.4-29	Nakamura K, Tashiro S, Hiraoka T, Uemura K, Konno T, Miyauchi T, et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. Cancer. 1983;52:2193-200.
5.4-30	Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Iodinated Oil in the Portal Vein after Arterial Embolization. Radiology. 1988;167:415-7.

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4-31	Kan Z, Ivancev K, Hagerstrand I, Chuang VP, Lunderquist A. In vivo microscopy of the liver after injection of lipiodol into the hepatic artery and portal vein in the rat. Acta Radiol. 1989;30:419-25.
5.4-32	佐藤 守男, 岸 和史, 塩山 靖和, 津田 正洋, 寺田 正樹, 白井 信太郎, ほか. リピオドール併用肝動脈塞栓術の安全性に関する基礎的検討. 日本医放会誌. 1990;50:107-13.
5.4-33	前田 浩, 今野 俊光. 油性造影剤をキャリアとした Tumor Targeted Chemotherapy. Gan To Kagaku Ryoho. 1985;12:773-82.
5.4-34	田口 鐵男, 斉藤 達雄, 太田 潤, 中尾 功, 大橋 計彦, 中村 仁信, ほか. YM881 (ジノスタチン スチマラマー) 懸濁液の肝動注における第 I 相試験. Gan To Kagaku Ryoho. 1991;18:1657-63.
5.4-35	田口 鐵男, 斉藤 達雄, 太田 潤, 中尾 功, 大橋 計彦, 中村 仁信, ほか. YM881 (ジノスタチン スチマラマー) 懸濁液の肝動注における第 II 相試験. Gan To Kagaku Ryoho. 1991;18:1665-75.
5.4-36	Yamada T, Makita F, Takehara K, Saitou S, Satou K, Endou K, et al. Evaluation of the therapeutic effect of TAE on primary liver cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 1994;33 Suppl:S55-9.
5.4-37	科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班 編. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005 年版. 東京: 金原出版株式会社; 2005. p. 111-29.
5.4-38	LABORATORY MEDICINE 異常値の出るメカニズム. 第 4 版. 河合 忠, 尾形 稔, 伊藤 義久 編. 東京: 株式会社 医学書院; 2001. p. 76-85.
5.4-39	吉池 信男, 藤井 紘子. 糖尿病実態調査 (2002 年) 内分泌・糖尿病科. 2005;20:190-6.
5.4-40	Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. J Clin Gastroenterol. 2006;40: 68-76.
5.4-41	今野 俊光, 田原 敬二, 高森 薫生, 犬塚 貴雄, 永光 彰典. 1.油性制癌剤 (SMANCS/Lipiodol 等) 動注療法. 化学療法の領域. 2000;16:743-51.
5.4-42	鈴木 正徳, 福原 賢治, 海野 倫明, 遠藤 公人, 竹内 丙午, 児玉 英謙, ほか. 切除不能肝細胞癌に対する SMANCS/Lipiodol 動注療法の功罪. Gan To Kagaku Ryoho. 1998;25 Suppl I:39-45.
5.4-43	Matsuo N, Uchida H, Sakaguchi H, Nishimine K, Nishimura Y, Hirohashi S, et al. Optimal lipiodol volume in transcatheter arterial chemobolotherapy for hepatocellular carcinoma: Study based on lipiodol accumulation patterns and histopathologic findings. Seminars in Oncology. 1997;24 suppl 6:S6-61-70.
5.4-44	Kishimoto S, Fukui M, Fukushima S, Nakano M. Application of a lipophilic platinum derivative contained in an oily lymphographic agent to intra-hepatic arterial chemotherapy. Reg Cancer Treat. 1992;1-2:25-9.
5.4-45	Konno T, Maeda H, Iwai K, Maki S, Tashiro S, Uchida M, et al. Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium. Cancer. 1984;54:2367-74.

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4-46	Konno T, Maeda H, Iwai K, Tashiro S, Maki S, Morinaga T, et al. Effect of arterial administration of high-molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: A preliminary report. Eur J Cancer Clin Oncol. 1983;19:1053-65.
5.4-47	Kanematsu T, Inokuchi K, Sugimachi K, Furuta T, Sonoda T, Tamura S, et al. Selective effects of lipiodolized anticancer agents. J Surg Oncol. 1984;25:218-26.
5.4-48	Ohishi H, Uchida H, Yoshimura H, Ohue S, Ueda J, Katsuragi M, et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil: Use of anticancer agents. Radiology. 1985;154:25-9.
5.4-49	山下 康行, 中川 伸生, 宮脇 正行, 佛坂 博正, 高橋 睦正, 藤村 憲治, ほか. 各種剤型の抗癌剤－Lipiodol による肝動脈塞栓療法の実験的研究. 日本医放会誌. 1985;45:1313-21.
5.4-50	Kobayashi H, Hidaka H, Kajiya Y, Tanoue P, Inoue H, Ikeda K, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transarterial injection of anticancer agents in iodized oil suspension or of radioactive iodized oil solution. Acta Radiol Diagn. 1986;27:139-47.
5.4-51	福島 昭二, 岸本 修一, 林 良樹, 金子 美香, 中野 真帆, 柴田 淳治, ほか. リピオドール中シスプラチン懸濁液 (LPS) による肝細胞癌の動注化学療法 その I－LPS の調製と家兎肝癌モデルにおける肝動脈内投与による制癌効果－. 日本癌治療学会誌. 1988;23:2743-49.
5.4-52	日本肝癌研究会 肝癌集学的治療効果判定基準作成委員会. 肝臓治療直接効果判定基準. 肝臓. 1994;35:193-205.
5.4-53	古江 尚, 原 義雄, 今村 幸雄, 木村 正, 小山 善之, 栗原 稔, ほか. 日本癌治療学会 固形がん化学療法効果増強の判定基準. 日本癌治療学会誌. 1986;21:943-53.
5.4-54	日本癌治療学会・癌治療効果判定基準先制委員会. 日本癌治療学会薬物有害反応判定基準の改訂について. 日本癌治療学会誌. 1997;32:61-5.

提出すべき資料がない項目リスト（第3部～第5部）

【第3部】品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（ミリプラチン水和物、XXXXXXXXXX）

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（ミリプラチン水和物、XXXXXXXXXX）
XXXXXXXXXX）……………該当資料なし

3.2.P[1] 製剤（ミリプラ動注用 70 mg、凍結乾燥注射剤）

3.2.P[1].2.2.2 過量仕込み……………該当資料なし

3.2.P[1].4 添加剤の管理……………該当資料なし

3.2.P[2] 懸濁用液（ミリプラ用懸濁用液 4 mL、非水性注射剤）

3.2.P[2].2.2.2 過量仕込み……………該当資料なし

3.2.P[2].4 添加剤の管理……………該当資料なし

3.2.P[2].6 標準品又は標準物質……………該当資料なし

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備……………該当資料なし

3.2.A.3 添加剤……………該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料……………該当資料なし

3.3 参考文献……………該当資料なし

【第4部】非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.2 副次的薬理試験……………該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験……………該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.4 がん原性試験……………該当資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験……………該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験……………該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験……………該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験……………該当資料なし

【第5部】臨床試験報告書

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書……………該当資料なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 ……該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書……………該当資料なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書……………該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書……………該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書……………該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書……………該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書……………該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書 ……該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書 ……該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 ……該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 ……該当資料なし