

審査報告書

平成 21 年 7 月 15 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

① [販 売 名] ミリプラ動注用70mg

[一 般 名] ミリプラチン水和物

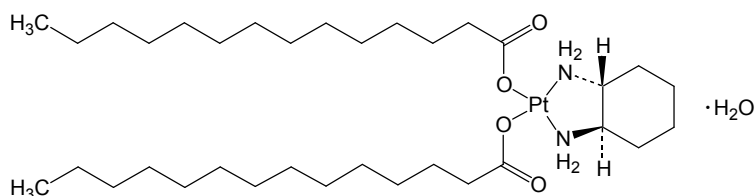
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社

[申請年月日] 平成19年8月31日

[剤型・含量] 1バイアル中にミリプラチンを70mg含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式：C₃₄H₆₈N₂O₄Pt・H₂O

分子量：782.01

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

② [販 売 名] ミリプラ用懸濁用液4mL

[一 般 名] ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社

[申請年月日] 平成19年8月31日

[剤型・含量] 1アンプル中にヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを4mL含有する注射用懸濁用液

[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品

[物理学的知見] 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。

〔特記事項〕 なし

〔審査担当部〕 新薬審査第五部

審査結果

平成21年7月15日作成

- ① [販 売 名] ミリプラ動注用 70mg
[一 般 名] ミリプラチン水和物
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 31 日
- ② [販 売 名] ミリプラ用懸濁用液 4mL
[一 般 名] ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成19年8月31日

審査結果

提出された資料から、「肝細胞癌におけるリピオドリゼーション」の効能・効果に対して、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁したミリプラチン水和物の有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、ミリプラチン水和物及びヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

- ① [販 売 名]
ミリプラ動注用 70mg

[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。

[指示事項]

実施中の肝細胞癌を対象とした国内比較試験を完遂すること。

- ② [販 売 名]
ミリプラ用懸濁用液 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 70mg に対し、本懸濁用液 3.5mL を加えて使用する。

審査報告 (1)

平成 21 年 5 月 27 日作成

I. 品目の概要

- ① [販 売 名] ミリプラ動注用 70mg
[一 般 名] ミリプラチン水和物
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 31 日
[剤型・含量] 1 バイアル中にミリプラチンを 70mg 含有する注射剤
[申請時の効能・効果] 肝細胞癌（肝切除術等の他の根治的治療ができない場合）
[申請時の用法・用量] ミリプラチン70mgを専用の懸濁用液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投与を終了すること。ただし、上限を1回6mL（ミリプラチンとして120mg）とする。
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。
[特 記 事 項] なし
- ② [販 売 名] ミリプラ動注用懸濁用液 4mL
[一 般 名] ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 31 日
[剤型・含量] 1 アンプル中にヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルを 4mL 含有する注射用懸濁用液
[申請時の効能・効果] ミリプラ動注用 70mg の懸濁用
[申請時の用法・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。
[特 記 事 項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 本薬の概要等

ミリプラチン（以下、本薬）は、国立がんセンター研究所の前田らにより見出された脂溶性白金錯体であり（Jpn J Cancer Res 1986; 77: 523-5）、担体配位子に 1,2-ジアミノシクロヘキサン（DACH）、脱離基としてミリスチン酸を配位している。本薬の懸濁用液であるヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルは、ジノスタチン スチマラマー（以下、ZS）の肝動脈内投与用懸濁用液やリンパ系撮影、子宮卵管撮影用剤として承認されている。ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル懸濁液中の本薬は、白金成分が血漿中又は組織中に移行し、シスプラチン（以下、CDDP）等の他の白金系抗悪性腫瘍剤と同様、活性分子種である白金 2 価錯体が DNA と結合し、DNA 合成を阻害することにより腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

申請効能・効果の肝細胞癌は、肝炎ウイルスの持続感染が主要な発症リスク因子の一つ

とされている。全国原発性肝癌追跡調査では、国内の肝細胞癌患者の69.6%はHCV抗体陽性例、15.5%はHBs抗原陽性例と報告されており（第17回全国原発性肝癌追跡調査報告（2002～2003年）、日本肝癌研究会）、国内の肝細胞癌患者の大部分は肝炎ウイルス感染又はウイルス性慢性肝疾患を背景に有している。医療現場では、個々の患者の状態（腫瘍径、腫瘍数、腫瘍部位、肝機能等）に応じて、肝細胞癌に対して外科的切除、経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、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、放射線治療及び全身化学療法等による治療が試みられているが、治療後に再発を繰り返すことが少なくない。

1.2 開発の経緯等

住友製薬株式会社（現 大日本住友製薬株式会社）は、前田らの報告を基に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抗悪性腫瘍剤として、19[]年より本薬の研究開発を開始した。

本薬の臨床開発は国内においてのみ行われている。肝細胞癌患者を対象として、1994年10月よりヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁した本薬の肝動脈内投与による第Ⅰ相試験が開始された。その後、1998年7月からは前期第Ⅱ相試験が、2002年4月からは後期第Ⅱ相試験が順次実施された。今回、当該3試験の成績及び後期第Ⅱ相試験の継続投与試験の成績を以て本薬と懸濁用液の承認申請がなされており、多孔性ゼラチン粒等の塞栓物質との組み合わせによる用法での検討がなされた試験成績は提出されていない。

なお、国内では、本剤と同一の治療内容に用いられる薬剤、即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抗悪性腫瘍剤として、ZSがあるものの、当該薬剤は血管障害性が強いことが臨床使用上の問題点として指摘されている。また、肝細胞癌に対する局所用剤として、肝動注用CDDP製剤、エピルビシン塩酸塩製剤及び経皮的エタノール注入用無水エタノール製剤が承認されている。

以下の記載においては、特に断りのない限り、ミリプラチン水和物を「本薬」、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを「懸濁用液」、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁したミリプラチンを「本剤」として記載する。また、投与量及び濃度はミリプラチン相当として記載する。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

2.1. 原薬

1) 特性

一般特性

原薬であるミリプラチン水和物（以下、本薬）の一般特性として、性状（外観）、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、分配係数、結晶多形及び旋光度について検討されている。

本薬は、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）に溶けにくく、[]にやや溶けやすい。また、pH 3、7 及び 11 の水溶液にほとんど溶けない。湿度変化に対して吸湿及び脱水せず、融点は 214.9℃、示差熱分析曲線から []℃、[]℃及び []℃付近に []が認められる。本薬の分配係数は、酸性（pH 3）、中性（pH 7） 及びアルカリ性（pH 9）条件のいずれも 8.6 であり、水層にほとんど分配されない。[]から []℃付近 []で結晶形転移（ []結晶→ []結晶）を示し、変化した結晶を []すると、 []結晶形に []（ []結晶→ []結晶→ []結晶）。比旋光度は []° である。

構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外吸光スペクトル、赤外吸収スペクトル及び核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）により支持されている。

結晶多形

本薬には 3 種類の結晶多形が存在しているが、本薬の製造工程で使用する晶析溶媒である [REDACTED] の他、[REDACTED] から再結晶した試料及び晶析条件（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 等）を変化させた試料について、粉末 X 線回折パターンより本薬の結晶多形の有無が検討された結果、いずれの試料においても粉末 X 線回折パターンに差異は認められていない。また、苛酷試験 50℃/60%RH 条件下及び 25℃/94%RH 条件下で 3 カ月間保存した試料においても、開始時と比べ粉末 X 線回折パターンに変化は認められていない。したがって、本薬は通常取り扱う温度範囲では単一の結晶形として存在すると考えられている。

2) 製造方法

本薬は、[REDACTED] を出発物質として、[REDACTED] で製造される。製造場所は、[REDACTED] である。

第 1 工程：[REDACTED] を加熱する。これに [REDACTED] を加えて攪拌する。反応液に [REDACTED] を滴下する。反応液を冷却後、析出した結晶をろ過、洗浄し、結晶を乾燥する。[REDACTED]

第 2 工程：第 1 工程で得た [REDACTED] と水を加熱し攪拌する。冷却後、[REDACTED] を加えて更に攪拌する。必要に応じて、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 攪拌する。[REDACTED] [REDACTED] 反応液を冷却した後、析出物をろ過し、洗浄する。ろ液に塩酸を加えて攪拌する。析出した結晶をろ過、洗浄し、結晶を乾燥する。[REDACTED] [REDACTED]

第 3 工程：第 2 工程で得た [REDACTED] と水を加熱し攪拌する。冷却後、[REDACTED] を加えて更に攪拌する。[REDACTED] [REDACTED] 反応液を冷却した後、析出物をろ過し、洗浄する。ろ液に [REDACTED] 及び [REDACTED] を加えて加熱後、[REDACTED] を滴下する。更に攪拌した後、反応液を分液し、[REDACTED] 抽出後、水で洗浄する。徐々に冷却し、析出した結晶をろ過、洗浄し、結晶を乾燥する。

第 4 工程：第 3 工程で得た [REDACTED] [REDACTED] と [REDACTED] を加熱、攪拌して結晶を溶解し、不溶物をろ過し、[REDACTED] で洗う。ろ液 [REDACTED] を [REDACTED] 及び [REDACTED] の混液に滴下する。徐々に冷却し、析出した結晶を [REDACTED] [REDACTED] する。結晶を乾燥し、(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）白金一水和物を得る。

第 5 工程：第 4 工程で得た (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）白金一水和物をポリエチレン袋に入れ、更に、アルミラミネートバッグに入れる。

重要工程及び重要中間体の管理

第 [REDACTED] 工程の反応で原薬の母骨格が形成され、また、生成される類縁物質（[REDACTED]）が [REDACTED] ことから、第 [REDACTED] 工程が重要工程とされた。また、第 [REDACTED] 工程の原料である、[REDACTED] [REDACTED] が重要中間体とされた。

製造工程の開発の経緯

開発初期（非臨床試験及び第Ⅰ相試験）においては、原薬の形態として[]が選択されていた。しかし、[]は[]があるため[]が必要であり、実生産を考えると[]が望まれた。検討の結果、[]であることが判明し、[]製造法の検討より現製造法が確立された。前期第Ⅱ相試験用製剤からは、原薬の形態を[]へ変更し、現製造方法による製造が開始された。

3) 本薬の管理

本薬の規格及び試験方法は、パイロットプラントスケールで製造された 3 ロットの試験結果に基づき、また安定性試験及び臨床試験に用いたロットの成績も考慮されて設定された。

本薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質、残留溶媒、光学純度）、水分、エンドトキシン及び含量（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

4) 標準品

標準品の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル）、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分及びミリプラチン純度（[]）が設定されている。

5) 本薬の安定性

本薬の長期保存試験及び加速試験は、パイロットスケールで製造された 3 ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存方法及び保存期間を以下に示す。

安定性試験における保存条件

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5℃	—	—	二重のポリエチレン袋+アルミラミネートバック	36 カ月
加速試験	25℃	60%RH	—		6 カ月
苛酷試験	温度	50℃	60%RH		3 カ月
	湿度	25℃	94%RH	無色ガラス製バイアル瓶（開栓）	3 カ月
	光	25℃	—	2000lx 無色ガラス製シャーレ（ポリ塩化ビニリデン被膜） ただし、アルミ箔で覆ったものを対照とする。	1 カ月

長期保存試験において、いずれの試験項目についても開始時と比較して経時的な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光）において、残留溶媒である[]の低下が見られたことを除き、いずれの試験項目についても開始時と比較して経時的な変化は認められなかった。

以上の結果から、二重のポリエチレン袋で包装した後、アルミラミネートバックで包装し 5℃で保存するとき 36 カ月間安定であったことから、本薬のリテスト期間は 36 カ月（5℃保存）と設定された。

2.2. 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は、1 バイアルにミリプラチン 70mg（機構注：ミリプラチン水和物 71.65mg がバイアルに充てんされるが、凍結乾燥により、最終的にミリプラチン（無水物）70mg となる。）を含有する凍結乾燥注射剤である。なお、用時、ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルに懸濁する。

製剤の処方を以下に示す。

ミリプラ動注用 70mg の処方

成分	配合目的	配合量
ミリプラチン水和物	有効成分	71.65mg
合計		70mg*

*：凍結乾燥によりミリプラチン（無水物）70mg となる。

2) 製剤開発

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て肝動脈内に投与される。本薬は、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁した状態では品質を長期間確保することができないことから、用時懸濁型の注射用凍結乾燥製剤として、製剤が開発された。

3) 製造方法

製剤は、全 6 工程 [] 工程、[] 工程、[] 工程、[] 工程、[] 工程、[] 工程（[] 工程）からなる製造方法により、[] にて製造される予定である。包装、表示及び保管は [] にて行われる予定である。

重要工程及び重要中間体の管理

製剤の製造工程における重要工程は、第 [] 工程 [] 工程）及び第 [] 工程 [] 工程）とされた。

容器及び施栓系

製剤の容器及び施栓系として、無色透明ガラスバイアル及びゴム栓（アルミニウム及びプラスチックキャップ）が採用されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質及び [] ）、エンドトキシン、製剤均一性（含量均一性）、無菌、[] 及び含量（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の長期保存試験は、パイロットスケールで製造された 3 ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存方法及び保存期間を以下に示す。

安定性試験における保存条件

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5±3℃	—	—	無色透明ガラスバイアル及びゴム栓	36 カ月
加速試験	25±2℃	60±5%RH	—		6 カ月
苛酷試験	温度	50±2℃	—		3 カ月
	光	25±2℃	—	1000lx 無色透明ガラスバイアル及びゴム栓。ただし、アルミ箔で覆ったものを対照とする。	50 日

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（光）において、すべての試験項目について試験開始時と比較して変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）において、[] 類縁物質が 3 カ月で [] %未満から [] %に増加したことを除き、いずれの試験項目についても試験開始時と比較して変化は認められなかった。

なお、長期保存試験条件で 36 カ月、加速試験条件で 6 カ月、苛酷試験（温度）条件で 3 カ月、苛酷試験（光）条件で 50 日間、それぞれ保存した試料を用いて懸濁液を調製した際

の品質評価が実施され、いずれの条件においても、保存開始時の製剤を用いた結果と同等であった。

また、懸濁後の安定性については、懸濁後 1 時間までは粘度変化は認められなかったものの、その後は経時的な粘度上昇が認められた。

以上を踏まえて、製剤の有効期間は、無色透明のガラスバイアル及びゴム栓（アルミニウム及びプラスチックキャップ）にて 5℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3. 懸濁用液

1) 原薬

原薬は、日本薬局方外医薬品規格収載のヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルである。

2) 製剤及び処方

ミリプラ動注用懸濁用液 4mL（以下、懸濁用液）は、ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルを 4mL 充填したミリプラ動注用 70mg 専用の懸濁用液である。

ミリプラ動注用懸濁用液 4mL の処方

配合目的	規格	成分名	配合量 (1 アンプル中)
有効成分	局外規	ヨード化ケン油脂肪酸 エチルエステル	4mL

3) 製造方法

ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルは、及びを出発物質として、全 2 工程 工程、 工程）により製造される。また、懸濁用液は全 3 工程（ 工程、 工程、 工程）により製造される。ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルは 懸濁用液は に行われ、包装・表示及び保管は に行われる予定である。

重要工程及び重要中間体の管理

懸濁用液は、 後、 により 滅菌され無菌性が保証されるため、懸濁用液の製造工程における重要工程は、第 工程 工程）とされた。

容器及び施栓系

懸濁用液の容器及び施栓系として、無色透明ガラスアンプル（容量 5mL）が採用されている。

4) 懸濁用液の管理

懸濁用液の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験、純度試験（遊離ヨウ素）、粘度、比重、酸価、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び含量（ヨウ素）が設定されている。

5) 懸濁用液の安定性

懸濁用液の安定性試験は、実生産スケールで製造された 3 ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存方法及び保存期間を以下に示す。

安定性試験における保存条件

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	25±2℃	—	無色透明ガラスアンプル (組函入)	12 カ月
加速試験	40±2℃	—		6 カ月

長期保存試験及び加速試験において、酸価がわずかに上昇したが規格の範囲内であり、その他の試験項目は、試験開始時と比較して変化は認められなかった。なお、承認申請後に提出された長期保存試験成績の結果（ $\blacksquare$ カ月まで2ロット、 $\blacksquare$ カ月まで1ロット）から、12 カ月以降も酸価がわずかに上昇したが規格の範囲内であり、その他の試験項目に変化は認められなかった。

以上より、懸濁用液の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付 医薬審発第0603004号）を踏まえ、無色透明のガラスアンプル（組函入り）にて室温で保存するとき、36 カ月とされた。なお、長期保存試験は $\blacksquare$ カ月まで継続中である。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果、提出された資料より製剤及び懸濁用液の品質は適切に管理されているものと判断した。

なお、申請者が、申請後に行われた原薬の実生産バリデーション結果から得られた工程管理や規格設定に影響を及ぼすと考えられる新たな知見を機構に報告していなかったことが GMP 調査から、審査中に明らかとなった。申請者は当時の認識が不十分であったとし、今後このような事態が生じないように、実生産バリデーションが終了した時点で、承認申請書及び申請資料の製造方法への記載追加あるいは修正の要否を確実にチェックする体制整備を至急行うと説明した。

1) 本薬の管理

機構は、本薬の規格及び試験方法として設定された光学純度について、補正係数を設定した理由について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

$\blacksquare$ %濃度におけるミリプラチン対掌体の回収率は、添加回収実験では $\blacksquare$ ～ $\blacksquare$ %であったが、室内再現精度実験として実施したシステム適合性試験（添加回収実験と同じ方法）では $\blacksquare$ ～ $\blacksquare$ %であったことから、ミリプラチン対掌体の回収率は分析システムの影響を受けやすいことが確認された。したがって、回収率が低い場合でも過小評価することを避けるために補正係数（回収率による補正係数＝（百分率係数）÷（回収率の許容値））を設定した。また、システム適合性試験における許容値は、添加回収実験と室内再現精度実験で得られた実測値を考慮して「 $\blacksquare$ %以上」と設定した。

次に機構は、添加回収実験と室内再現精度実験で実施したシステム適合性試験で、回収率が大きく異なった理由について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

光学異性体のピークは本薬のピークに近接して溶出するため、互いの分離状況がカラムの影響を受けやすい。また、本法は $\blacksquare$ の試験条件を採用しているため、 $\blacksquare$ に比べて $\blacksquare$ が低く、カラム間差がより顕著に現れたことが、ミリプラチン対掌体の回収率が実験ごとに大きく異なった要因と考えている。なお、補正係数はシステム適合性試験における回収率の許容値（ $\blacksquare$ %）を基に設定しているため、回収率が $\blacksquare$ %以上であれば（すなわち、システム適合性試験に合格すれば）、結果として得られる光学純度が真値よりも高い値となることはなく、規格値（ $\blacksquare$ %ee）を下回る原薬が試験に適合することはない。

機構は、光学純度の規格及び試験方法は適切に設定されていると判断し、回答を了承した。また、純度試験については、システムの適合性として検出の確認を設定するように申請者に指示し、適切に設定されたことを機構は確認した。

2) 製剤の製造方法

機構は、製剤の製造工程のうち、第 $\blacksquare$ 工程における項目A*の管理範囲について、軽微変更届出事項として設定した理由について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

当該パラメータは、最終製品の項目B*を制御するための設定値である。小規模試験の結果から、管理範囲より広い項目A* 範囲（ ～ ）において項目B*を規格内に制御可能であることが確認されており、項目B* は規格試験により管理されるため、届出事項とした。

機構は、項目A* の管理範囲は製品の品質（項目B*）を管理するために重要な工程パラメータであると考え。申請者は、設定された管理範囲で項目B*を規格内に制御できることを確認しているものの、小規模での検討のみであり、検討範囲から逸脱した条件で製造した場合の製品品質（項目B*）への影響は明確にはなっていないと考える。したがって、当該工程パラメータは、承認事項一部変更承認申請の対象となる事項として設定するように申請者に指示し、適切に設定されたことを機構は確認した。

3) 製剤の管理

機構は、純度試験について、システムの適合性として検出の確認の項目を設定するよう申請者に指示し、適切に設定されたことを機構は確認した。

3 非臨床に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験は、それぞれ 19 及び 2 つの報告書が評価資料として提出された。また、安全性薬理試験として 1 つの報告書が参考資料として提出された。なお、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に関する資料は提出されていない。

1) 効力を裏付ける試験

(1) 腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響

in vitro:

i) 薬剤懸濁液の細胞増殖抑制作用（報告書 G-SM-11355-02001、DP3-SM-11355-001）

被験薬剤の懸濁用液として使用したヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは油性であるため、細胞と懸濁用液が接触しない軟寒天コロニー法により、本剤、並びに CDDP 及び ZS 懸濁液のラット肝癌由来細胞株 AH109A 及びヒト肝細胞癌由来細胞株 HepG2 の細胞増殖に及ぼす影響が検討された（下表）。申請者は、本剤及び CDDP 懸濁液は ZS 懸濁液より細胞増殖抑制作用が強かったと説明している。

コロニー法による各薬剤懸濁液の *in vitro* 細胞増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ (µg/mL)		
	本剤	CDDP 懸濁液	ZS 懸濁液
AH109A	31±17	4.9±2.8	98±21*
HepG2	1.9±0.85	3.3±2.4	29±9.0*

n=3、平均値±標準偏差、*：本剤の IC₅₀ 値に対して p<0.01（Tukey-Kramer の検定）

細胞培養液中に細孔を有するメンブレンを介して薬剤懸濁液を添加するメンブレン法により、AH109A 細胞、HepG2 細胞、及びヒト肝細胞癌由来細胞株 Li-7 に対する本剤及び CDDP 懸濁液の細胞増殖抑制作用が検討された（下表）。申請者は、本剤の細胞増殖抑制作用は CDDP 懸濁液より弱かったと説明している。また、添加した薬剤濃度に依存した培養後の培地中の白金濃度の増加及び細胞増殖抑制作用がみられており、申請者は懸濁用液から放出された白金成分の濃度に応じて細胞増殖抑制作用が発現することが示唆されたと説明している。なお、非線形回帰分析より、AH109A 細胞に対する IC₅₀ での培地中白金濃度は本剤 0.054±0.025µg/mL、CDDP 懸濁液 0.0041±0.0055µg/mL と推定された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

メンブレン法による各薬剤懸濁液の *in vitro* 細胞増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ (μg/mL)	
	本剤	CDDP 懸濁液
AH109A	0.89±0.15	0.14±0.09
HepG2	2.6±1.0	0.50±0.26
Li-7	7.1±2.5	0.52±0.33

n=3、平均値±標準偏差

ii) 薬剤水溶液の細胞増殖抑制作用 (報告書 EXA00054)

白金系抗悪性腫瘍剤では、脱離基を遊離した活性分子種が白金-DNA アダクトを形成し、細胞増殖を抑制すると考えられている (Mol Pharmacol 2001; 59: 657-63、Mutat Res 2001; 478: 1-21)。 *in vitro* において、本薬を含む懸濁用液から水相への移行が確認された白金に塩化物イオン及びヨウ化物イオンが配位した活性分子種である DPC (Dichloro [(1*R*,2*R*)-1,2-cyclohexanediamine-*N,N'*] platinum) 及び DPI ([(1*R*,2*R*)-1,2-Cyclohexanediamine-*N,N'*] diiodo platinum) の各水溶液、本薬 (機構注: 難水溶性のためエタノールに懸濁した薬剤が使用された。)、CDDP 水溶液及び ZS 水溶液を添加した場合の AH109A 細胞、HepG2 細胞、Li-7 細胞及びヒト肝細胞癌由来細胞株 HuH-7 に対する細胞増殖抑制作用が検討された (下表)。各細胞種に対して、DPC 及び DPI は細胞増殖抑制作用を示したが、エタノールに懸濁した本薬の IC₅₀ はすべての細胞株で 20μg/mL 超であったことから、申請者は懸濁用液を使用した *in vitro* 試験で認められた本薬の細胞増殖抑制作用は、本薬の未変化体ではなく、本薬に由来する白金成分が懸濁用液から主に DPC として放出されることにより示されると考察している。

水溶液中での *in vitro* 細胞増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ (μg/mL)				
	本薬	DPC	DPI	CDDP	ZS
AH109A	>20	0.14±0.07	0.83±0.32	0.30±0.07	0.13±0.00
HepG2	>20	0.26±0.24	2.3±1.0	0.96±0.27	0.32±0.19
HuH-7	>20	1.9±1.8	6.5±2.4	1.2±0.3	0.69±0.18
Li-7	>20	0.31±0.02	2.1±0.2	0.42±0.03	0.22±0.05

n=3、平均値±標準偏差

iii) DPC の細胞増殖抑制作用 (報告書 G-SM-11355-99002)

塩化物イオンが豊富な生体内で本薬の活性分子種と考えられた DPC は、本剤投与後の血清中では検出下限未満であり (「3.2.3」代謝 (1) *in vitro* 及び (2) *in vivo*) の項参照)、血清中では速やかにタンパク質やアミノ酸と結合する。

DPC の作用特性を明らかにするため、AH109A 細胞に対する DPC の曝露時間と細胞増殖抑制能との関係が軟寒天コロニー法により検討された。また、比較のため、細胞周期非特異的に薬効を発現するため AUC 依存性と考えられているドキソルビシン塩酸塩 (以下、DXR) 及び CDDP、並びに細胞周期特異的に薬効を発現するため時間依存性 (機構注: ある細胞周期に特異的に薬効を示すため、一定時間の曝露が必要となる薬剤。) と考えられているアラビノシルシトシンについても併せて検討された。薬剤処理時間と IC₉₀ の直線回帰の傾きは、DPC では-1.1~-0.72 (3 回の検討結果の範囲を示す。以下、同様。)、DXR では-1.3~-1.2、CDDP では-0.99~-0.61 及びアラビノシルシトシンでは-7.4~-6.5 であった。AUC に依存する薬剤では薬剤処理時間と IC₉₀ の直線回帰の傾きは理論値として-1 に、細胞周期依存性の薬剤では傾きは-1 より急峻になることが報告されており (Cancer Res 1989; 49: 3823-8)、DPC の傾きは AUC 依存性と考えられている DXR 及び CDDP と近似していた。以上の結果から、DPC の細胞増殖抑制作用は AUC 依存性であり、定量下限未満の微量の DPC が曝露量に依存して薬効を示すことが示唆されたと申請者は説明している。

また、同量の DPC を 1 回（試験開始時に 1 回添加）、3 回（4 時間毎に 3 回添加）、5 回（2 時間毎に 5 回添加）又は 10 回（1 時間毎に 10 回添加）に分割して添加し、8 日から 10 日まで培養した場合の IC₉₀（最終添加濃度）がコロニー法により求められた。

その結果、分割回数によらず細胞増殖抑制効果はほぼ一定であり、申請者は、懸濁用液の中の本薬から放出された DPC が、低濃度でも長時間作用することで、高濃度で短時間作用した場合と同等の細胞増殖抑制作用を示すことが示唆されたと説明している。

in vivo:

i) 腫瘍への血液供給及び懸濁用液（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル）の肝臓内分布（報告書 G-SM-11355-01002、G-SM-11355-01003）

ラットの肝臓左葉内に AH109A 細胞を移植し、移植 20 日後に X 線造影剤（硫酸バリウム）を肝動脈及び門脈に単回投与し、投与直後に肝臓左葉を採取してホルマリン固定、軟 X 線撮影を行った結果、肝動脈内投与された造影剤の多くは腫瘍組織に分布することが確認された。なお、門脈内投与では、正常肝組織全体に分布していた。

次に、ラットの肝臓左葉内に AH109A 細胞を移植し、移植 19 日後に懸濁用液を 0.05mL 肝動脈内投与して、投与直後と 7 日後の肝臓左葉の軟 X 線撮影より懸濁用液の腫瘍滞留性が検討された。懸濁用液は投与直後には肝臓全体に分布したが、投与 7 日後は正常肝組織ではほとんど検出されず、主に腫瘍組織に分布していた。申請者は当該肝癌移植ラットでは、懸濁用液が腫瘍選択的に滞留することが確認されたと説明している。

ii) ラット肝癌細胞における増殖抑制作用（報告書 G-SM-11355-02002、G-SM-11355-02004、G-SM-11355-02005、G-SM-11355-01004）

肝臓左葉内に AH109A 細胞を移植したラット（各群 7 匹）を用いて、被験薬剤を含む懸濁用液の肝動脈内投与による腫瘍増殖抑制作用が検討された。なお、各試験における腫瘍増殖率は下式より算出された。

$$\text{腫瘍増殖率 (\%)} = [(\text{投与1週間後の腫瘍の長径} \times \text{短径}) \div (\text{投与時の腫瘍の長径} \times \text{短径})] \times 100$$

移植約 3 週間後、本剤、CDDP 及び ZS 懸濁液 20μL が単回肝動脈内投与された（下表）。

AH109A 細胞における *in vivo* 細胞増殖抑制作用及び体重変化

薬剤	濃度 (mg/mL)	腫瘍増殖率 (%)	体重変化率 (%)
本剤	0	273±92	-2.2±2.7
	0.2	172±81	-3.6±3.5
	2	160±115	-2.5±2.9
	20	79±31*	-4.5±2.0
CDDP 懸濁液	0	204±62	-5.4±3.6
	5	200±72	-5.1±3.1
	10	66±29*	-5.5±1.8
	20	54±13*	-10.2±2.0*
ZS 懸濁液	0	206±46	-5.9±2.0
	1	145±39	-6.0±2.5
	2	144±60	-5.1±3.0
	5	97±74*	-8.2±4.2

平均値±標準偏差、*：溶媒対照群に対して p<0.01（Dunnett の多重比較検定）

申請者は、本剤（臨床使用時濃度 20mg/mL）の細胞増殖抑制作用は CDDP 懸濁液（臨床使用報告のある濃度 20mg/mL）と明らかな差はなく、ZS 懸濁液（臨床使用時濃度 1mg/mL）より強いことが示されたと説明している。

iii) ヒト肝癌細胞における増殖抑制作用（報告書 EXA00051、EXA00038、EXA00026）

肝臓左葉内に Li-7 細胞を移植したヌードラット（各群 7 匹）を用いて、被験薬剤を含む懸濁液の肝動脈内投与による腫瘍増殖抑制作用が検討された。なお、以下に示す各試験における腫瘍増殖率は下式より算出された。

$$\text{腫瘍増殖率 (\%)} = [(\text{投与2週間後の腫瘍の長径} \times \text{短径}) \div (\text{投与時の腫瘍の長径} \times \text{短径})] \times 100$$

移植約 4 週間後に本剤（本薬濃度 0～20mg/mL）20 μ L が単回肝動脈内投与された（下表）。本剤の用量依存的な細胞増殖抑制作用が、明らかな体重減少を伴わない用量で示されたと申請者は説明している。

Li-7 細胞における *in vivo* 細胞増殖抑制作用及び体重変化

本剤濃度 (mg/mL)	腫瘍増殖率 (%)	体重変化率 (%)
0	263 $\pm$ 29	-1.1 $\pm$ 4.0
2	277 $\pm$ 73	0.9 $\pm$ 1.5
6	217 $\pm$ 51	2.7 $\pm$ 5.0
20	161 $\pm$ 46*	-1.5 $\pm$ 0.9

平均値 $\pm$ 標準偏差、*：溶媒対照群に対し、Dunnett の多重比較検定で有意（ $p < 0.01$ ）

移植約 4 週間後に臨床使用時濃度の本剤（20mg/mL）、ZS 懸濁液（1mg/mL）及び CDDP 懸濁液（臨床使用報告のある濃度 20mg/mL）それぞれ 20 μ L を単回肝動脈内投与し、細胞増殖抑制作用が検討された（下表）。また、5mg/mL の高濃度 ZS 懸濁液が陽性対照とされた。溶媒対照群に比して本剤及び CDDP 懸濁液群では腫瘍増殖率が有意（ $p < 0.05$ ）に低下した。また、ZS 懸濁液群では臨床使用濃度の 5 倍である 5mg/mL でのみ腫瘍増殖率の有意な低下（ $p < 0.01$ ）が認められた。

臨床用量での *in vivo* 細胞増殖抑制作用及び体重変化

実験群	薬剤濃度 (mg/mL)	腫瘍増殖率 (%)	体重変化率 (%)
溶媒対照	0	266 $\pm$ 56	2.6 $\pm$ 3.2
本剤	20	188 $\pm$ 63*	1.3 $\pm$ 5.4
CDDP 懸濁液	20	118 $\pm$ 59*	1.4 $\pm$ 3.8
ZS 懸濁液	1	221 $\pm$ 42	2.0 $\pm$ 2.3
	5	154 $\pm$ 62**	0.8 $\pm$ 1.8

平均値 $\pm$ 標準偏差、*、**：溶媒対照群に対して $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ （Dunnett の多重比較検定）

(2) 肝臓内薬物動態

i) 本剤及び CDDP 懸濁液での肝臓内動態の比較（報告書 EXA00050）

肝動脈内投与された薬剤の肝臓内動態を明らかにするために、AH109A 細胞移植ラット（各群 7 匹）に、移植 3 週間後に本剤及び CDDP 懸濁液（ともに 20mg/mL）20 μ L を単回肝動脈内投与し、各薬剤懸濁液の分布、組織内白金濃度及び白金量が検討された。本剤及び CDDP 懸濁液ともに、懸濁液は投与直後は肝臓全体に分布したが、投与 7 日後には正常肝組織にほとんど検出されず、主に腫瘍組織に分布していた。さらに、腫瘍組織及び正常肝組織内の白金量が測定された結果（下表）、両薬剤ともに投与直後及び 7 日後では、正常肝組織に比して腫瘍組織内の白金濃度が高く、CDDP 懸濁液よりも本剤では腫瘍組織の白金濃度が高かったと申請者は説明している。

また、*in vivo* の細胞増殖抑制作用の検討結果から、腫瘍組織は本剤により投与 1 週間後に縮小することが考えられることから（「1）(1) *in vivo* : ii）ラット肝癌細胞における増殖抑制作用」の項参照）、腫瘍組織内白金濃度を見かけ上高める可能性があることを考慮し、組織内白金濃度ではなく組織内総白金量で腫瘍組織と正常肝組織における白金分布の持続性を比較した。CDDP 懸濁液では投与 7 日後には総白金量が減少していたのに対し、本剤ではほとんど減少せず、組織への白金成分の分布が CDDP 懸濁液の場合よりも持続することが示されたと申請者は説明している。

AH109A 細胞移植ラット肝癌モデルにおける組織内白金濃度

実験群		単位組織重量あたりの白金量 ($\mu\text{g/g}$ 組織)		組織内総白金量 (μg)	
		腫瘍組織	正常肝組織	腫瘍組織	正常肝組織
本剤	投与直後	18 $\pm$ 9.5	3.0 $\pm$ 0.91	18 $\pm$ 15	15 $\pm$ 3.3
	7 日後	37 $\pm$ 17	4.3 $\pm$ 2.4	17 $\pm$ 13	20 $\pm$ 9.0
CDDP 懸濁液	投与直後	9.5 $\pm$ 7.2	4.4 $\pm$ 3.2	9.6 $\pm$ 6.0	22 $\pm$ 16
	7 日後	4.0 $\pm$ 3.1	1.2 $\pm$ 0.63	2.8 $\pm$ 3.1	5.1 $\pm$ 2.1

平均値 $\pm$ 標準偏差

ii) 本剤の肝臓内動態 (報告書 X1J24)

本剤の肝臓内薬物動態を明らかにするために、AH109A 細胞移植ラット (2 匹) に対し、移植約 4 週間後に (1R,2R) -1,2-cyclohexanediamine 骨格を ^{14}C 標識した本剤 (20mg/mL) 20 μL を肝動脈内投与し、マイクロオートラジオグラフィを用いて肝臓内の放射能分布が検討された。腫瘍組織では放射能は投与 10 分後及び 7 日後に主に血管腔内を塞栓する形で局所的に分布しており、本剤による持続的な効果が期待されると申請者は説明している。また、正常肝組織では放射能がマクロファージ様細胞中に取り込まれており、正常な肝実質細胞に高濃度に分布することはない、と申請者は説明している。

(3) 作用機序

i) 白金-DNA アダクト形成作用 (報告書 DP3-SM-11355-002、DP3-SM-11355-004)

in vitro :

メンブレン法を用いて本剤 (1.0、10 及び 100 $\mu\text{g/mL}$) 及び CDDP 懸濁液 (0.15、1.5 及び 15 $\mu\text{g/mL}$) を 3 日間曝露した AH109A 細胞の DNA 画分の白金量が原子吸光度計で測定された。IC₅₀ 以上の濃度である本剤 100 $\mu\text{g/mL}$ 及び CDDP 懸濁液 15 $\mu\text{g/mL}$ で処理した細胞の DNA 画分に含まれる白金量は DNA 1 μg あたり 509 $\pm$ 100 及び 34.1 $\pm$ 11.0pg (平均値 $\pm$ 標準偏差) であり、CDDP と同様、本剤も白金-DNA アダクトを形成すると申請者は説明している。なお、これらより低濃度の検討では DNA 画分の白金濃度は定量下限 (0.0025 $\mu\text{g/mL}$) 未満であった。

in vivo :

AH109 細胞移植ラット (各群 4 匹) に、移植 3 週間後に本剤及び CDDP 懸濁液 (ともに 20mg/mL) 20 μL を単回肝動脈内投与し、投与 3 日後の腫瘍組織 DNA 画分に含まれる白金量が原子吸光度計で測定された。本剤及び CDDP 懸濁液投与後の白金量は DNA 1 μg あたり 61 $\pm$ 52 及び 6.6 $\pm$ 8.7pg であり、CDDP 懸濁液と同様、本剤は肝細胞癌組織で白金-DNA アダクトを形成することが示された、と申請者は説明している。

ii) アポトーシス誘導作用 (報告書 DP3-SM-11355-003、DP3-SM-11355-005)

in vitro :

AH109A 細胞をメンブレン法にて本剤及び CDDP 懸濁液存在下で 3 日間培養し、培養後にフローサイトメトリーによる DNA ヒストグラムから subG1 画分を指標としてアポトーシス誘導作用が検討された (下表)。本剤は、CDDP 懸濁液と同様、アポトーシスを誘導すると申請者は説明している。

in vitro アポトーシス誘導作用

薬剤	薬剤濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	subG1 細胞の割合 (%)
懸濁液	—	7.4 $\pm$ 1.3
本剤	1.0	3.7 $\pm$ 2.5
	10	16.6 $\pm$ 5.6
	100	42.1 $\pm$ 2.8

CDDP 懸濁液	0.15	7.8±0.9
	1.5	10.3±3.0
	15	44.9±3.3

平均値±標準偏差、n=3

in vivo :

AH109A 細胞を肝内移植したラット（各群 3 匹）に、移植 3 週間後に本剤及び CDDP 懸濁液（ともに 20mg/mL）20μL を単回肝動脈内投与し、投与 3 日後の肝臓を TUNEL 染色し、アポトーシス誘導作用が検討された。本剤群及び CDDP 懸濁液群ともに TUNEL 陽性細胞が腫瘍組織に広く認められ、正常肝組織では TUNEL 陽性細胞は観察されなかった。溶媒対照群では腫瘍組織の一部に TUNEL 陽性細胞が観察されたが、壊死や自己融解した細胞による擬陽性であると申請者は説明している。肝癌移植ラットにおいても、CDDP 懸濁液と同様、本剤のアポトーシス誘導作用が示されたと申請者は説明している。

2) 安全性薬理試験（報告書 B001272、3598）

安全性薬理試験では、種々の臓器・器官に及ぼす本剤投与の影響を検討するため、全身曝露可能な投与経路として静脈内投与が選択された。静脈内投与用に本剤を含むエマルジョン製剤（機構注：当該製剤について、安全性薬理試験の項においてのみ「本剤」と記載する。）を作成し、溶媒対照には本剤を含まない同一組成のエマルジョン製剤（当該製剤について、同項においてのみ「溶媒」若しくは「溶媒対照」と記載する。）が使用された。エマルジョン製剤（溶媒対照）は親水性を高めるため、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに精製大豆レシチン及びグリセリン水溶液を加えたものである。なお、安全性薬理試験はすべて GLP 適用で実施された。

(1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

マウス（各群 3 匹）に本剤 5mg/kg（0.25mL/kg）、50mg/kg（2.5mL/kg：単回静注投与時の致死量の約 1/5 量）を単回静脈内投与、ラット（4 匹）に DPC 5mg/kg（単回皮下投与時の毒性発現量：「3.3 毒性試験に関する資料 7）その他の毒性試験（3）活性体 DPC の毒性試験」の項参照）を単回皮下投与し、投与後 24 時間まで一般症状及び行動に及ぼす影響が検討されたが、いずれも特記所見は認められなかった。

(2) 中枢神経系に及ぼす影響

マウス（各試験 6～10 匹）に本剤 5 及び 50mg/kg を単回静脈内投与し、自発運動量、ヘキソバルビタール誘発睡眠、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣及び侵害受容反応に及ぼす影響が検討されたが、いずれの試験でも本剤投与の影響は認められなかった。

ラット（6 匹）に本剤 5 及び 50mg/kg を単回静脈内投与し、正常体温に及ぼす影響が検討された。50mg/kg 群の平均体温は投与前に比して 6 時間後に 1.9℃上昇したが、溶媒対照群でも同様に 1.7℃の上昇が認められ、いずれの投与群も投与 24 時間後にはほぼ投与前値に回復したことから、本剤の毒性的意義はないと申請者は説明している。

(3) 呼吸及び循環器系へ及ぼす影響

麻酔下のイヌ（4 匹）に本剤 5 及び 50mg/kg を単回静脈内投与し、呼吸数、循環器パラメータ、心電図及び血液ガスに及ぼす影響が検討された。50mg/kg 群では、投与前値に比して呼吸数（投与前値の最大 41%）及び心拍数（最大 12%）の増加が認められたが、同様の变化は溶媒対照群でも認められており、いずれの測定時点でも群間で有意差は認められなかった。平均血圧、大腿動脈血流量、心電図及び血液ガスについて、50mg/kg まで影響は認められなかった。

麻酔下のイヌ（4 匹）に DPC 3mg/kg を単回静脈内投与し、呼吸数、循環器パラメータ及び心電図に及ぼす影響が検討された。投与 10 分後には、投与前値に比して収縮期血圧の上昇（9.2±2.22%：投与前値からの平均変化率±標準偏差、以下同様）、心拍数の増加（13.7

±9.14%)、大腿動脈血流量の増加(32.5±17.82%)、PR 間隔の短縮(-5.4±3.87%)及びQTcの延長(2.4±1.75%)が認められたが、投与 30 分後には回復した。申請者は、これらの変化は一過性であったことから、重篤な影響とは考え難いと考察している。また、呼吸数、平均血圧、拡張期血圧及びQRS 間隔について、溶媒対照群に比して本剤群で有意な変化は認められなかった。

(4) 自律神経系及び摘出平滑筋に及ぼす影響

麻酔下のネコ(3匹)に本剤5及び50mg/kgを単回静脈内投与した結果、瞬膜収縮、ノルアドレナリンによる昇圧反応、迷走神経刺激による徐脈反応及びアセチルコリンによる降圧反応に影響は認められなかった。

*in vitro*において、本薬(3×10^{-7} 及び 3×10^{-6} g/mL：試薬への最大溶解量)及びDPC(3×10^{-6} 及び 3×10^{-5} g/mL：細胞増殖抑制作用のIC₅₀の約100倍)はモルモット摘出回腸の静止張力、アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウム誘発収縮に影響を及ぼさなかった。また、本薬及びDPCともにモルモット摘出輸精管のノルアドレナリン誘発収縮に影響は認められなかった。

(5) 消化器系に及ぼす影響

マウス(8匹)に本剤5及び50mg/kgを単回静脈内投与し、炭末の胃腸管輸送能(炭末腸管内移行率)が検討され、影響は認められなかった。

(6) 水・電解質排泄に及ぼす影響

生理食塩液負荷ラット(6匹)に本剤5mg/kg(0.25mL/kg)及び50mg/kg(2.5mL/kg)を単回静脈内投与し、尿量及び尿中電解質に及ぼす影響が検討された。5mg/kg(0.25mL/kg)群では、尿量及び尿中電解質ともに溶媒対照群(0.25mL/kg)と比較して有意差は認められなかった。また、50mg/kg(2.5mL/kg)群と溶媒対照群(2.5mL/kg)では、5mg/kg(0.25mL/kg)群)に比して尿量及び尿中電解質はともに増加したが、2群間に有意差は認められなかったことから、申請者はこれらの変化は溶媒投与による影響であると説明している。

(7) 血液系に及ぼす影響

本剤5mg/kgを投与されたラット(6匹)から採血した血液では目視で微弱な溶血が認められたが、溶媒対照群でも同様の変化が認められたことから、溶媒投与による影響であると申請者は説明している。その他、ラット血液の凝固パラメータ(トロンビン時間、PT及びAPTT)には本剤50mg/kgまで影響は認められなかった。

*in vitro*において、本薬(3×10^{-7} 及び 3×10^{-6} g/mL)ではADP及びコラーゲン刺激によるウサギ血小板凝集に影響は認められなかった。DPC(3×10^{-6} 及び 3×10^{-5} g/mL)ではADP刺激によるウサギ血小板凝集に対して影響は認められなかったが、コラーゲン刺激では 3×10^{-6} g/mLより有意な抑制作用を示した。しかしながら、 3×10^{-5} g/mLでも凝集率は71.5±1.29%(平均値±標準偏差、以下同様)で溶媒対照の凝集率(76.8±1.26%)に比して僅かな変化であり、毒性的な意義は乏しいと申請者は説明している。

上記の安全性薬理試験結果から、申請者は以下の考察を行っている。

本剤群で認められた体温、呼吸数、尿量等の変化は溶媒対照群でも同様に認められた所見であり、本剤に含まれる本薬ではなく溶媒に起因するものであると考えられる。したがって、本薬は安全性薬理試験で検討した試験項目に関して、明らかな作用を示さないと考えられる。溶媒による影響は、低容量(0.25mL/kg)では認められても軽微な変化であり、溶媒の主成分であるヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは既承認であること、及び臨床ではヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは肝動注での既承認用法・用量の範囲内(1回6mL、体重50kgのヒトで0.12mL/kgと換算される)で使用されることから、臨床使用時に重篤な影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、本薬の活性体であるDPCで認められた

呼吸器・循環器系への影響は一過性の軽度なものであり、重篤な副作用を予測させる変化ではない。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、肝細胞癌に対する肝動脈内投与時の本剤の有効性は期待できるものと判断した。

また、安全性薬理試験で認められた体温上昇や呼吸数増加について、申請者は既承認の懸濁用液に起因する事象であると考えられることから重篤な問題となる可能性は低いと説明しているが、肝動注用ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル製剤（販売名：スマンクス肝動注用懸濁液 4mL、同 6mL）では発熱及びショックが添付文書で注意喚起されていること、及び本剤の臨床試験でも認められた事象であることから、既承認であることを理由として溶媒の副作用を軽んずることは適切ではなく、本薬の懸濁に使用される懸濁用液に起因すると考えられる事象についても注意が必要と考える。

1) 本剤の有効性について

機構は、非臨床薬理試験成績より、本剤の臨床使用時の有効性について考察するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

本剤を用いた局所療法は、患者の腫瘍径、腫瘍個数等により投与液量は個別に調整されるため、腫瘍局所における有効性は懸濁液中の薬剤濃度に依存すると考えられる。①本剤はラット及びヒト肝癌細胞株に対し *in vitro* 細胞増殖抑制作用を示したこと（「1）（1）*in vitro* i）薬剤懸濁液の細胞増殖抑制作用」の項参照）、②ヒトの肝細胞癌と同様に腫瘍組織への血液供給が主に肝動脈であり、懸濁用液の腫瘍滞留性が認められたラット肝癌移植モデルに対し、予定臨床使用時の 20mg/mL の濃度で投与した際に増殖抑制作用を示したこと（「1）（1）*in vivo* : i）腫瘍への血液供給及び懸濁用液（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル）の肝臓内分布、及び ii）ラット肝癌細胞における増殖抑制作用、及び iii）ヒト肝癌細胞における増殖抑制作用」の項参照）から、本剤 20mg/mL をヒトに肝動脈内投与した際の腫瘍増殖抑制作用は十分に期待できると考えた。

機構は、肝動脈内投与時の血漿中の本剤の代謝に種差がある可能性は少ないと考えられること（「3.2.3 代謝（1）*in vitro*」の項参照）も踏まえ、本剤の有効性は期待できるものと判断し、申請者の回答を了承した。

2) 活性分子種の有効性について

機構は、本薬の活性分子種と考えられている DACH-Pt（II）及び DPC により細胞増殖抑制作用が示されると考えた経緯及びその機序について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

一般に DACH 骨格を有するオキサリプラチン等の白金系抗悪性腫瘍剤は脱離基が遊離した活性分子種 DACH-Pt（II）が白金-DNA アダクトを形成して効力を発揮すると考えられており、当該活性分子種は生体内に高濃度で存在する塩化物イオンと結合し DPC として存在すると考えられている（J Biochem Mol Toxicol 1999; 13: 159-69、Cancer Res 1988; 45: 5136-44）。非臨床試験では、本剤とヒト、イヌ及びラットの血清と混合することで DPC の生成が認められており、DPC は CDDP 及び ZS と同程度の *in vitro* 細胞増殖抑制作用を示した（「1）（1）*In vitro* : ii）薬剤水溶液の細胞増殖抑制作用」の項参照）。また、*in vivo* における検討については、皮下又は腹腔内に腫瘍細胞を移植したマウスに DPC 及び CDDP を腹腔内投与した際の腫瘍増殖及び生存期間延長に及ぼす影響が検討された報告があり、試験によって CDDP との間に効果の差があるものの DPC の *in vivo* 細胞増殖抑制作用が認められている（Platinum Metals Rev 1973; 17: 2-13、J Natl Cancer Inst 1976; 57: 841-5）。

さらに、DPC 及び CDDP 処理した腫瘍細胞から精製した DNA 試料の白金量が測定され、DNA 1μg あたり CDDP 処理で 98.9pg、DPC 処理で 25.5pg の白金-DNA アダクトが形成されていた（Jpn J Cancer Res 2000; 91: 1326-32）。加えて、非臨床薬理試験において、本剤投与

により白金-DNA アダクトの形成が示されていることから（「1）（3）作用機序 i）白金-DNA アダクト形成作用」の項参照）、DPC が細胞内で細胞増殖抑制作用を示すと考える。白金-DNA アダクトが細胞死に重要であること及び細胞死がアポトーシスにより引き起こされることは示されているが、細胞死を誘導する機序の詳細は明らかでない。

なお、DPC は血清中では速やかに消失することが示されているが（「3.2.3）代謝（1）*in vitro* 及び（2）*in vivo*」の項参照）、*in vitro* 細胞増殖抑制作用の検討より培地中の白金成分（DPC）は定量下限未満の低濃度で推移していると考えられたこと（「1）*in vitro*：i）薬剤懸濁液の細胞増殖抑制作用」）から、本剤から放出される DPC の定量的な解析や *in vitro* 細胞増殖抑制作用への寄与の程度を検討する試験は実施していない。

機構は、以下のように考える。

申請者は、本薬の活性分子種である DPC が細胞増殖抑制作用を示すと説明しているが、①本剤から放出される DPC の定量的な解析は実施されていないこと及び②血中で DPC は速やかに消失すること、を踏まえると細胞増殖抑制作用の発現に十分な量の DPC が細胞内に取り込まれているとする明確な根拠は示されていないと考える。また、同じ活性分子種を有する他剤においても、細胞増殖抑制作用が示されていることから、活性分子種が白金-DNA アダクトを形成し、細胞増殖抑制作用を示すことは予想されるが、提出された試験成績（「1）（3）i）白金-DNA アダクト形成作用」の項参照）からは白金-DNA アダクトが実際に形成されているかは示されておらず、DPC の作用機序に関する申請者の説明は推測に留まると考える。活性分子種が細胞の増殖及び生存に影響を及ぼす機序については不明であり、今後、DPC の定量的なデータや白金-DNA アダクトの形成に関するデータ等を蓄積することで、本薬の白金系抗悪性腫瘍剤の中での特色の有無も含めて更なる作用機序の検討が必要と考える。

なお、申請者は、水溶液中での本薬の細胞増殖抑制作用が弱いことを理由に、「本薬の未変化体ではなく、本薬に由来する白金成分によって細胞増殖抑制作用が示される」と考察している（「1）（1）*In vitro*：ii）薬剤水溶液の細胞増殖抑制作用」の項参照）が、機構は、水溶液中で本薬及び本薬から放出される白金成分の挙動が明らかにされていない状況で、本薬の細胞増殖抑制作用が弱い結果を以てこのような考察を行うことは適切でないと考ええる。DPC 等本薬から放出される白金成分について、水溶液中だけではなく懸濁液中でも定量的な解析を行った上で、本薬の作用機序を考察することが必要と考える。

3）本剤の作用機序及び耐性獲得について

機構は、本薬によるアポトーシス誘導機序及び本剤の耐性獲得について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬によるアポトーシス誘導機序は検討されていない。耐性機序の検討については、薬効薬理試験に使用したラット肝癌由来細胞株 AH109A に本剤処理を繰り返すことで本剤耐性株を承認申請後に樹立し、耐性機序を検討中である。今後、特にアポトーシスの誘導機序に着目して、本剤に対する耐性獲得機序の検討を継続する予定である。併せて、本剤による白金-DNA アダクト形成からアポトーシス誘導までの機序についても耐性獲得機序を検討するのに重要であることから、CDDP と比較検討する予定である。

機構は、申請者の回答を了承し、本薬の耐性獲得や作用機序に関する新たな知見が得られた場合には、適切に臨床現場に情報提供するよう申請者に指示した。

3.2 薬物動態試験に関する資料

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態（PK）プロファイルは、ラット及びイヌにおいて、また本薬の血清タンパク結合、薬物代謝酵素に及ぼす影響はヒト又は動物の生体試料を用いてそ

れぞれ検討されている。なお、放射能又は白金の血中濃度は、総濃度、タンパク可逆結合型と非結合型が含まれるメタノール抽出画分濃度、並びにタンパク非結合型が含まれる限外ろ過液中濃度がそれぞれ測定されている。

1) 吸収

(1) 単回投与

ラット腹水肝癌由来細胞株AH109Aを肝臓内に移植した雄ラットに、 ^{14}C 標識した本剤0.4mgを単回肝動脈内投与した際の血漿中放射能濃度が検討された。血漿中総放射能濃度は投与後1時間に $C_{\max}$ 113ng eq/mLを示した後、緩やかに低下し、投与後7日では11.4ng eq/mLとなった。メタノール抽出画分の放射能濃度は、概ね総放射能濃度と並行して推移し、投与後1時間に $C_{\max}$ 28.6ng eq/mLを示し、投与後7日では1.96ng eq/mLに低下した。血漿中放射能のメタノール抽出率は投与後10分では38%であり、投与後24時間まで徐々に低下したが、24時間以降は約13～17%の範囲で推移した。

イヌに ^{14}C 標識した本剤2.4mg/kgを単回肝動脈内投与した際の血漿中放射能及び白金濃度が検討された。血漿中総放射能濃度は投与後6時間に $C_{\max}$ 0.231～0.485 μg eq/mLを示した後、 $t_{1/2}$ 16.8～35.0日で低下した。血漿メタノール抽出画分の放射能濃度は、概ね総放射能濃度と同様に推移し、メタノール抽出率は投与後2時間では約20～30%であったが経時的に低下し、投与後7日以降は10%程度であった。また、血漿中総白金濃度は投与後6時間～14日に $C_{\max}$ 45～98ng/mLを示した後、 $t_{1/2}$ 17.1～39.6日で低下した（機構注：本試験では、投与後4週又は13週までの2群が各2匹で評価された。投与後4週以降のデータは2匹であったことからPKパラメータは個別値で示され、試験全体の整合性の観点から、投与後4週までのPKパラメータも個別値又は最小値と最大値で示された。）。血漿メタノール抽出画分の白金濃度、血漿限外ろ過液中白金濃度及びメタノール抽出率は総白金濃度と同様に推移した。

(2) 反復投与

イヌに本剤2.4mg/kgを4週間隔で計3回肝動脈内投与した際、血漿中総白金濃度の消失は緩やかであり、反復投与により $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-2\text{week}}$ は上昇した（下表）。

血漿中総白金濃度のPKパラメータ

投与回	$C_{\max}$ (ng/mL)		$\text{AUC}_{0-2\text{week}}$ (ng·w/mL)	
	雄	雌	雄	雌
初回	24.4±10.3	38.8±12.1	28.8± 9.1	53.3±16.6
2回目	35.8± 6.6	51.8±14.4	57.2±11.6	81.2±22.0
3回目	45.1± 8.5	53.6±12.2	73.5±14.5	86.0±17.7

n=6、平均値±標準偏差

イヌに本剤2.4mg/kgを間歇的に肝動脈内投与した際の本薬のPKが検討された。投与スケジュールは、本剤をday 1及びday 29に投与し、13週間休薬する4カ月間を1サイクルとして、これを3サイクル繰り返すこととされた。各サイクルの2回目投与時の血漿中総白金濃度は第1サイクルに比べて第2サイクルで上昇したが、第2及び第3サイクルでは同程度であり、反復投与による血漿中総白金濃度の上昇は定常状態に達した、と申請者は考察している。第3サイクルの2回目投与時のメタノール抽出画分の白金濃度は、血漿中総白金濃度とほぼ並行して推移し、メタノール抽出画分の白金濃度の $C_{\max}$ 及び AUC は、血漿中総白金濃度の $C_{\max}$ 及び AUC の12～15%であった。

血漿中総白金濃度のPKパラメータ

サイクル数	投与回数	$C_{\max}$ (ng/mL)		AUC_{0-28} (ng·d/mL)		AUC_{0-91} (ng·d/mL)		$t_{1/2}$ (d)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	1	20±7.0	28±15	400±71	560±253	1700±580	1800±180	45*	48±4.4
	2	28±8.4	34±6.4	650±211	790±46				
2	1	28±6.2	25±2.4	600±104	600±32	2600±280	2800±320	41±7.9	45±9.3
	2	43±4.5	45±6.8	1100±140	1100±110				

		C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₈ (ng·d/mL)		AUC ₀₋₉₁ (ng·d/mL)		t _{1/2} (d)	
3	1	27±3.3	30±4.5	690±83	720±90	2600±290	2400±310	44±6.6	47±3.5
	2	44±10	41±3.6	1100±220	1000±90				

n=4、平均値±標準偏差、*：n=2

2) 分布

(1) 組織分布

イヌに¹⁴C標識した本剤2.4mg/kgを単回肝動脈内投与した際の組織中放射能及び白金濃度が検討された。投与後1日では放射能は検討したすべての組織で検出されたが、肝臓（特に投与部位である左葉側）では他の組織に比べて極めて高濃度であり、投与放射能の80%以上が認められた。肝臓以外の組織では、肺、胆嚢、脾臓、膵臓、腎臓皮質等で比較的高い放射能濃度を示したが、投与放射能の1%未満であった。組織中放射能は経時的に低下したが、投与後13週でも放射能の大部分は肝臓に分布していた（肝臓及びその他の組織中の放射能は投与放射能のそれぞれ約10%及び0.05%未満であった。）。白金も放射能と同様に肝臓に選択的に分布し、肝臓以外の組織への分布は投与量の1%未満であった。

肝動脈内投与時に本剤が肝臓の非腫瘍部へ漏出した場合を想定し、正常肝臓内における本剤の分布特性が検討されている。

イヌに¹⁴C標識した本剤2.4mg/kgを単回肝動脈内投与した際、投与後1日では放射能は血管（小葉間動脈）内に局所的に分布し、類洞又は肝細胞中にはほとんど認められなかった。また、脂肪染色により、放射能分布とほぼ同じ部位に油状物質の存在が示されたことから、投与液の油滴が血管内を塞栓している、と申請者は考察している。投与後28日及び13週では、炎症性の細胞浸潤が散見され、放射能がマクロファージ様細胞に取り込まれている像がみられ、投与後1日と同様、血管内への分布も認められた。以上より、血管内腔を塞栓した本剤は、投与局所以外の肝実質細胞には広く分布せず、マクロファージ様細胞に取り込まれた状態又は血管内腔に留まった状態で緩やかに消失する、と申請者は考察している。

ラットに¹⁴C標識した本剤50mg/kgを単回皮下投与した際、組織中放射能及び白金濃度はいずれの時点でも投与部皮膚で最も高く、投与部皮膚以外の多くの組織では投与後7又は28日にC_{max}を示した。放射能及び白金濃度は、投与部皮膚以外の組織では腎臓、肝臓及び脾臓で比較的高値を示し、腎臓では血清よりそれぞれ2～5倍及び3～14倍高かった。

(2) 胎盤及び胎児移行性

妊娠ラットに¹⁴C標識した本剤25mg/kgを妊娠0、6、7又は13日目に単回皮下投与し、妊娠13日（妊娠0又は6日目投与）及び妊娠20日（妊娠7又は13日目投与）の組織分布が検討された。その結果、いずれの時点でも胎児中に放射能が検出されたが、胎児中放射能濃度は母動物血清の約1/10以下であった。また、白金濃度も放射能と同様の分布傾向を示した。放射能及び白金の組織中濃度に妊娠時期、投与後時間による顕著な差は認められなかった、と申請者は説明している。

(3) 血清タンパク結合性及び血球移行性

ラット、イヌ及びヒト血清を¹⁴C標識した本剤とインキュベートし、限外ろ過から算出された放射能のタンパク結合率は、各インキュベート時間でそれぞれ85.7～88.5%、87.3～88.3%及び88.5～90.8%であり、種差は認められなかった。

3) 代謝

(1) *in vitro*

ラット、イヌ及びヒト血清を¹⁴C標識した本剤（20mg/mL）とインキュベートし、以下の結果が得られた。

- ・ 血清中放射能濃度は経時的に上昇し、7日後の懸濁液から血清への放出率（血清中放

射能÷懸濁液調製時の総放射能)はラット、イヌ及びヒトでそれぞれ4.7%、6.7%及び5.6%であった。

- ・ 血清中放射能のメタノール抽出率は、2時間後ではラット、イヌ及びヒトでそれぞれ46.8%、42.5%及び35.8%であったが、経時的に低下し、7日後ではそれぞれ21.2%、21.4%及び18.6%であった。
- ・ 血清をゲルろ過分析した結果、放射能はアルブミンに相当する位置に溶出し、本薬由来成分は主にアルブミンに不可逆的に結合する、と申請者は考察している。
- ・ 限外ろ過液を基に遊離型成分を検討した結果、活性体であるDPC濃度はインキュベート2時間後にラット、イヌ及びヒトでそれぞれ0.4、0.1及び0.3 $\mu\text{g/mL}$ を示し、以降の時点では検出されなかった。また、7日後には、アミノ酸配位体(メチオニン体、セリン体)、DACHの他、未同定代謝物が認められた。
- ・ メタノール抽出液を基にタンパク可逆結合成分を検討した結果、概ね遊離型成分と同様の代謝物が観察された。7日間のインキュベート終了後、血清中へ放出されず懸濁液相に残存した成分のほぼ全量が未変化体であった。

以上より、本薬の代謝は血清成分との化学的置換反応によると考えられ、また、血清中での本薬の代謝プロファイルに顕著な種差は認められなかった、と申請者は考察している。

イヌ血液と ^{14}C 標識した本剤をインキュベートし、血漿の限外ろ過液を分析した結果、血清インキュベート時と同様の代謝物が認められたが、DACHの生成率は血清に比べて高かったため、DACHの生成には血液成分も寄与する、と申請者は考察している。

ラット、イヌ及びヒト血清と本剤をインキュベートした後の水相への放出成分は大部分がタンパクやアミノ酸と結合していたことから、Earle緩衝液(タンパク及びアミノ酸を含まない点を除き、血清と類似組成)を用いて本剤から水相への放出白金成分(白金濃度: 0.85 $\mu\text{g/mL}$)が同定された結果、1週間後の水相ではDPCが最も多く(0.42 $\mu\text{g eq/mL}$)、DPCI及びDPIを加えた3成分が主であった。

血清と本剤をインキュベートした際、DPCは最初の測定時点(2時間)以降は検出されなかったことから、 ^{14}C 標識したDPCをラット血清とインキュベートし、DPCの消失が検討された。その結果、DPCは $t_{1/2}$ 1時間で消失し、放射能のメタノール抽出率が経時的に低下したことから、DPCはタンパクと速やかに結合して消失する、と申請者は考察している。また、メチオニン体、DACH等が検出され、本剤インキュベート時と同様の代謝プロファイルを示したことから、当該代謝物の少なくとも一部はDPCを経由して生成される、と申請者は推察している。

また、 ^{14}C 標識した本剤を塩化ナトリウム及びメチオニン含有水溶液に添加した際、DPC濃度は本剤添加後初期に上昇した後やや低下してほぼ一定となった。生体内ではタンパク、アミノ酸等のDPCと反応する成分が大量に存在するため、血清中DPC濃度は極めて低値で推移する、と申請者は推察している。

(2) *in vivo*

イヌに ^{14}C 標識した本剤2.4mg/kgを単回肝動脈内投与し、肝臓、血漿及び尿中代謝物が検討された。その結果、投与後1日の肝臓中放射能の約85%が有機溶媒(クロロホルム/メタノール)により抽出され、抽出液中放射能の大部分(約85%)は未変化体であった。また、投与後13週でも未変化体が肝臓中放射能の主成分であった。

投与後1日の血漿中放射能は約85%が有機溶媒(メタノール)により抽出されず、タンパクと不可逆的に結合していると考えられ、ゲルろ過分析の結果、放射能の多くはアルブミンに相当する画分に検出された。可逆結合型又は遊離型の各化合物の血漿中放射能に占める割合は、DACHが約6%、未変化体が約0.6%、メチオニン体が約0.1%であった。

投与後1日の尿中放射能に占める各化合物の割合は、DACHが約10~20%、トレオニン体

又はセリン体が約5%、メチオニン体が約3%であった。

*in vitro*の検討結果と異なり、活性体であるDPCはいずれの試料からも検出されなかった。

以上の*in vitro*及び*in vivo*の検討結果より、本薬の脱離基が塩化物イオンに置換されてDPCが生成するが、DPCの脱離基である塩素もタンパクやアミノ酸に置換されるため、*in vivo*ではDPCは速やかに消失し、主にタンパク結合体及びアミノ酸配位体が検出された、と申請者は考察している。

4) 排泄

(1) 尿中及び糞中排泄

イヌに ^{14}C 標識した本剤 2.4mg/kg を単回肝動脈内投与した際、放射能及び白金の排泄は緩やかであり、投与後 13 週時点でも 1 週間で投与量の 1~2%程度が排泄されていた。投与後 13 週までの放射能及び白金の排泄率は下表のとおりであり、主要排泄経路は尿中であった。

放射能及び白金の排泄率

	累積排泄率（投与量に対する%）	
	尿	糞
放射能	70.9、47.0	7.9、7.3
白金	66.3、41.8	10.8、9.8

2 個体の値

ラットに ^{14}C 標識した本剤 50mg/kg を単回皮下投与した際、放射能及び白金の排泄は緩やかであり、投与後 28 日時点でも排泄されていた。投与後 28 日までの放射能及び白金の排泄率並びに体内残存率は下表のとおりであった。

放射能及び白金の排泄率並びに体内残存率

	累積排泄率（投与量に対する%）		体内残存率（投与量に対する%）	
	尿	糞	投与部皮膚	投与部皮膚を除く屍体
放射能	16.3±2.8	4.0±0.4	73.9±2.0	1.3±0.9
白金	11.6±2.4	3.4±0.6	86.1±3.4	2.4±1.0

n=4、平均値±標準偏差

(2) 乳汁中排泄

哺育中ラットに ^{14}C 標識した本剤を単回皮下投与した際、乳汁中に放射能及び白金が認められ、それらの乳汁中濃度は各時点の血清中濃度の1/3以下であった。

5) 薬物代謝酵素に及ぼす影響

ラットに本剤0.2mgを単回肝動脈内投与し、投与後14日の肝薬物代謝酵素系（ミクロソームタンパク含量、CYP450含量、各種酵素活性等）への影響が検討された。肝動脈内投与操作、懸濁用液及び本薬の影響をそれぞれ評価するため、無処置群、生理食塩液（偽手術）群、溶媒対照群及び本剤群が設定された。その結果、いずれの検討項目についても、無処置群と生理食塩液群、生理食塩液群と溶媒対照群、及び溶媒対照群と本剤群の間に有意差は認められなかった（ $p>0.05$ ）。本剤群では、生理食塩液群と比較してNADPH-cytochrome c還元酵素活性に有意な上昇が認められたが（ $p<0.05$ ）、その程度は1.1倍と僅かであった。以上より、本剤の肝動脈内投与がラット肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響は小さい、と申請者は考察している。

本剤又は懸濁用液をヒト凍結肝細胞に24又は48時間曝露した後、CYP3A4活性（ミダゾラム1'-水酸化活性）が検討された結果、本剤曝露時のCYP3A4活性は陰性対照の84~103%であり、本剤の用量及び曝露時間に依存した活性阻害は認められなかった。

6) その他の薬物動態試験

(1) 肝機能の影響

正常又は肝障害（チオアセトアミド処置）イヌに ^{14}C 標識した本剤 2.4mg/kg を単回肝動脈内投与した際の放射能及び白金について、血漿中濃度、組織中濃度及び尿糞中排泄率が検討された。

- 放射能及び白金のいずれも、血漿中の総濃度、メタノール抽出画分濃度及びメタノール抽出率は正常群と肝障害群で大きな差はなかった。
- 投与後 28 日の肝臓には、正常群及び肝障害群ともに極めて高濃度の放射能が認められ、投与放射エネルギーの約 1/2 が体内に残存していた。白金も放射能と同様に分布し、正常群と肝障害群で分布パターンに大きな差はなかった。
- 細胞レベルでの本薬の分布形態についても、正常群と肝障害群で同様のオートラジオグラムが得られた。
- 放射能及び白金の尿及び糞中排泄率は正常群と肝障害群で同程度であった。

以上より、本薬の PK に肝障害の影響は認められなかった、と申請者は説明している。

(2) 腎機能の影響

正常又は 7/8 腎摘イヌ（腎障害群）に ^{14}C 標識した本剤 2.4mg/kg を単回肝動脈内投与した際の放射能及び白金について、血漿中濃度、組織中濃度及び尿糞中排泄率が検討された。腎障害群の血漿中総放射能濃度及びメタノール抽出画分濃度は正常群の 1/2 から同程度であったが、限外ろ過液中濃度は正常群より高値を示す傾向が認められた。血漿中遊離型白金濃度に基づく腎クリアランス (CL_r) は、腎障害群では 11~16mL/min と正常群 (25~55mL/min) の約 1/3 であった。また、投与後 28 日の肝臓中の分布特性は、腎障害群と正常群で同様であった。さらに、腎障害群の投与後 28 日までの放射能排泄率は尿中 20.6%、糞中 2.9%、白金排泄率は尿中 15.2%、糞中 3.3%であり、放射能及び白金の尿中排泄率は正常群の値（「4」排泄（1）尿中及び糞中排泄）の項参照）よりも若干低値を示した。

申請者は、腎機能が本薬の PK に及ぼす影響を以下のように考察している。

正常群の CL_r は、イヌの体重を 10kg と想定した場合の GFR の文献値（約 20~35mL/min、J Lab Clin Med 1981; 98: 741-50、医薬品開発における薬物動態研究（薬業時報社、1998））と顕著な差はなかったことから、遊離型成分の消失は腎糸球体ろ過の寄与が大きいと考えられ、クレアチニンクリアランスの低下に応じて血漿中遊離型白金濃度が上昇すると考えられる。一方、血漿中総濃度の大部分は、糸球体でろ過されないアルブミンへの不可逆結合体が占めているため、正常群と腎障害群で血漿中総濃度には差がないと考えられる。

(3) 懸濁用液の PK

本薬の懸濁用液であるヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの PK が検討された。本検討には、懸濁用液の主構成成分であるリノール酸エチルヨウ化水素付加物（数種の異性体混合物）の ^{125}I 標識体（ ^{125}I 標識懸濁用液）が使用された。

イヌに ^{125}I 標識懸濁用液、又は非標識本薬と ^{125}I 標識懸濁用液の懸濁液（以下、本薬/ ^{125}I 標識懸濁用液）を 0.12mL/kg 単回肝動脈内投与した際の放射能の血漿中濃度、組織中濃度及び尿糞中排泄率が検討された。血漿中放射能濃度は、 ^{125}I 標識懸濁用液投与後 17.5 日に $\text{C}_{\max}$ 15.3 $\mu\text{g eq/mL}$ 、本薬/ ^{125}I 標識懸濁用液投与後 7 日に $\text{C}_{\max}$ 29.5 $\mu\text{g eq/mL}$ を示し、いずれも投与後 28 日までほぼ一定濃度で推移した。 ^{125}I 標識懸濁用液投与後の組織中放射能濃度は肝臓の他、投与後 1 日では甲状腺、肺、膀胱尿の順に、投与後 28 日では甲状腺、副腎、肺、脂肪の順に高かった。本薬/ ^{125}I 標識懸濁用液投与時も同様に分布した。また、投与後 28 日までの放射能排泄率は、 ^{125}I 標識懸濁用液では尿中 29.6%、糞中 3.8%であり、本薬/ ^{125}I 標識懸濁用液では尿中 51.4%、糞中 5.8%であった。血漿、肝臓及び尿中放射能の有機溶媒（クロロホルム/メタノール）相への抽出率はそれぞれ 20%程度、90%以上及び 10%程度であったことから、血漿及び尿では放射性成分の多くが有機溶媒に抽出されない、遊離の

^{125}I 又は高極性代謝物である一方、肝臓ではそれらの割合は極めて低い、と申請者は考察している。

以上より、 ^{125}I 標識懸濁用液又は本薬/ ^{125}I 標識懸濁用液を肝動脈内投与した場合、放射能は大部分が肝臓に分布し、緩やかに循環血中に移行した後、遊離の ^{125}I 又は高極性代謝物の形で、主として尿中に排泄される、と申請者は推測している。

なお、①ラット及びイヌに皮下投与した際の DPC の PK、②ラットに静脈内投与又は皮下投与した際の懸濁用液の PK が検討されているが、DPC は本薬肝動脈内投与時に検出されていないこと（「3」代謝」の項参照）及び投与経路が異なることから、記載は省略した。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の肝薬物代謝酵素系への影響が検討されたラット *in vivo* 試験について、適切に評価可能な試験条件であったことを裏付ける根拠が必ずしも明確ではないものの、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は概ね受け入れられると判断した。

1) 組織分布について

イヌに本剤を単回肝動脈内投与した際、投与後28日の1匹では、他の個体に比べて脾臓に高濃度の放射能及び白金が検出されている。

機構は、当該個体において脾臓に高濃度の放射能及び白金が分布した理由を考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

薬物動態試験では脾臓の病理組織学的所見は評価していないが、毒性試験では投与液が固有肝動脈外に流出した場合の脾臓への分布が確認されており、投与時のX線検査結果から、固有肝動脈の左葉への分岐部を狙って投与された投与液の一部が血管分岐の状況により固有肝動脈から胃・十二指腸動脈及び当該血管の支配領域である脾臓又は脾臓に流出したと考えられた。当該個体以外の個体やラット皮下投与試験では、放射能及び白金の脾臓への高い分布は認められていないことを考慮すると、本薬由来の白金成分が脾臓に親和性を有するとは考え難い。したがって、当該個体では本剤投与時に一部の投与液が固有肝動脈から流出し、脾臓へ分布した可能性が高いと考えられる。

また機構は、本剤の臨床使用時に、投与液の一部が周辺臓器へ流出する可能性について見解を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

臨床使用時において、肝動脈塞栓療法施行時に投与液が標的部位以外に流出した場合には、胃潰瘍、脾梗塞、十二指腸潰瘍又は急性脾炎が発現し得るが、当該事象は手技に伴うものであり、慎重に投与液を注入することで回避可能と考える。また、近年のカテーテル、ガイドワイヤーシステムやアンギオCT等の撮影機器の進歩は、投与液の標的外部位への流出抑止に寄与していると考ええる。しかしながら、肝動脈内投与では標的外部位への流出の可能性は否定できないため、本剤使用時は当該手技に伴う副作用に対して十分な注意が必要と考え、肝動注用製剤であるZS（販売名：スマンクス肝動注用4mg、同6mg）の添付文書を参考に、添付文書にて注意喚起するとともに、同様の内容を資材等で情報提供する。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。本剤を臨床使用する際、本剤由来成分が周辺臓器に分布することによる有害事象の発現も否定できないことから、本剤の投与手技に関わる留意事項を詳細に情報提供し、十分に注意喚起すべきと考える。

機構は、他の白金系抗悪性腫瘍剤では血球への白金成分の分布が認められていることから、本薬の血球への分布特性を説明し、血球、脾臓等への白金化合物の蓄積に起因した安全性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の血球中濃度は直接測定していないが、本剤をイヌに肝動脈内投与又はラットに皮下投与した試験では、投与後1及び28日の放射能及び白金濃度は血液中と血漿中又は血清中

とで大きな差はなかった。また、放射能及び白金濃度は血液中と血漿中で同様に経時的に低下し、投与後13週時点でも血液中濃度は血漿の2倍未満であったことから、本薬に由来する白金成分が血球中へ多く分布し、蓄積することはないと考えられる。

機構は、放射能及び白金の血液／血漿（血清）中濃度比は経時的に上昇する傾向が示されていることから、本薬由来成分の血球中への分布は認められると考えるものの、検討された試験結果では、13週までに放射能及び白金濃度はいずれも投与後1日の数%に低下しており、血球中への分布及び蓄積に伴い、安全性が著しく懸念されるものではないと考える。

2) 薬物動態学的相互作用

機構は、本剤をヒトに投与した際に想定されるCYP3A4以外の薬物代謝酵素に対する影響を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は、脱離基がアミノ酸等の血清成分と化学的に置換することにより代謝され（「3）代謝」の項参照）、CYP等の酵素による代謝を受けないと考えられることから、本薬と併用薬の間でCYPの競合阻害が生じる可能性は低い。一方、本薬とCYPとの非特異的結合により、活性阻害を生じる可能性は否定できないが、本薬は水に難溶性であり、懸濁用液に懸濁し、微量の白金成分を徐々に放出する薬剤であるため、通常行われる肝ミクロソームを用いた酵素阻害試験系を適用することは困難である。しかしながら、本剤肝動脈内投与後のラット肝臓中testosterone 2 α -hydroxylase（CYP2C11）、testosterone 6 β -hydroxylase（CYP3A）、testosterone 16 α -hydroxylase（CYP2C11及び2B1）、testosterone 16 β -hydroxylase（CYP2B1）、chlorzoxazone 6-hydroxylase（CYP2E1）及びethoxyresorufin O-deethylase（CYP1A）活性の阻害は認められなかった（「5）薬物代謝酵素に及ぼす影響」の項参照）。なお、本剤の肝動脈内投与後、放射能及び白金は血漿中に持続的に検出されており、全身循環に移行する過程で肝実質細胞は本薬由来成分に長時間曝露されていると示唆されたことから、本試験により薬物代謝酵素系への影響が適切に評価可能であったと考えている。以上より、ヒトにおいてCYP3A4以外の代謝酵素に対し、本薬が顕著な影響を及ぼす可能性は低いと推察される。

機構は、以下のように考える。

申請者は、肝動脈内投与した本剤は主にマクロファージ様細胞に取り込まれる又は血管内腔に留まり、肝実質細胞中には広く分布しない旨を説明している（「2）分布（1）組織分布」の項参照）。機構は、CYP3A4以外の薬物代謝酵素に対する影響が検討されたラット *in vivo* 試験において、薬物代謝酵素系への影響を適切に評価する上で十分な本剤の曝露がなされていたことを裏付ける根拠は明確ではないと考えるものの、本剤の物理的・化学的特性等により一般的な試験系の適用は困難であり、また、本剤の上記の組織分布特性を踏まえると、本剤のCYP3A4以外の薬物代謝酵素に関する影響は必ずしも高くはないと考える。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、臨床使用時には肝動脈内投与にて用いられることから、安全性評価については肝動脈内投与により主として肝局所における影響を確認する試験と、静脈内又は皮下投与により全身に対する影響を確認する試験が実施されている。

1) 単回投与毒性試験

(1) 肝動脈内投与試験

肝動脈内投与における毒性試験はイヌを用いて実施されている。本剤の投与は X 線透視下で、大腿動脈から固有肝動脈までカテーテルを挿入して行われた（「2）反復投与毒性試験（1）肝動脈内投与試験」の項も同様）。

単回肝動注毒性試験（0.4、1.2 又は 4mg/kg）では、いずれの投与群においても死亡動物は認められていない。肝臓への影響としては、すべての本剤群で AST 及び ALT の上昇、類洞・毛細血管の拡張並びに線維化等の所見が認められているが、程度は弱いものの同様の

所見は溶媒対照群でも認められており、その発現には主として投与液に含まれる懸濁用液による血管の塞栓の関与が示唆されている。なお、4mg/kg 群では AST 及び ALT が溶媒対照群に比して高値を示しており、塞栓の影響に加えて本薬による直接的な毒性が関与している可能性が示唆された。その他の所見として、0.4mg/kg 以上の投与群で腎重量の増加、1.2mg/kg 以上の投与群で ALP 及び γ -GTP の上昇並びに血小板数の減少が認められた。さらに 4mg/kg 群では投与液が胆嚢へも分布したことにより、ビリルビン及び脂質の増加、胆嚢の壁びらん、毛細血管拡張、線維化、肉芽腫、出血等の所見も認められた。また、脾臓や十二指腸においては血管内への塞栓に関連すると考えられる所見が認められ、一般状態の悪化所見や赤血球系パラメータの減少も認められた。

本剤は長期間肝臓の組織内に滞留すると考えられているため、イヌにおいて本剤 2.4mg/kg の単回肝動脈内投与後、3 カ月及び 6 カ月の長期観察を行う試験が実施された。長期観察で認められた変化は単回肝動注毒性試験と同様なものであり、経時的に減弱する傾向が認められ、観察中に新たな毒性所見は認められなかった。なお、血漿中総白金濃度は投与後 6 カ月でも検出されている。

また、本剤の適用対象患者では肝硬変を併発している症例も存在していることから、肝障害が本剤の毒性に及ぼす影響を検討するため、チオアセトアミド誘発肝障害イヌを用いた単回肝動注毒性試験 (2.4mg/kg) が実施された。本試験で認められた所見は、正常イヌを用いた単回肝動注試験と同様であり、肝障害の増悪や新たな毒性所見は認められなかった。

(2) 静脈内投与試験

肝動脈内投与では全身毒性の評価に必要な高曝露が達成できないことから、本薬のエマルジョン製剤を用いた静脈内投与試験が実施された (「2) 反復投与毒性試験 (2) 静脈内投与試験」の項も同様)。

ラット (10、20、100、200、260、320 又は 400mg/kg) では、雄の 260mg/kg 以上の投与群及び雌の 320mg/kg 以上の投与群で死亡動物が認められており、概略の致死量は雄 260mg/kg、雌 320mg/kg と判断された。肝臓、肺、脾臓等でエマルジョン製剤に起因した塞栓に関連すると考えられる所見が認められ、100mg/kg 以上の投与群では、本薬に起因する骨髄の細胞壊死が認められた。

イヌ (4、12、40 又は 120mg/kg) では、120mg/kg 群で塞栓が原因と考えられる死亡動物が認められた。主として肝臓で塞栓に関連すると考えられる所見が認められ、骨髄、脾臓及び肝臓では本薬に起因すると考えられる変化も認められた。

(3) 皮下投与試験

静脈内投与試験では、溶媒に起因する血液循環障害が認められたため、第二の代替投与経路による試験として、皮下投与試験が実施された。ラットにおいて、最大の全身曝露が得られる 2.5mg/mL 濃度を含む本剤を用いて実施された試験 (12.5、25 又は 50mg/kg) では、死亡動物は認められず、投与部位の局所反応が認められたのみであり、全身毒性は極めて低いものと判断された。

2) 反復投与毒性試験

(1) 肝動脈内投与試験

3 カ月のイヌ反復肝動注毒性試験 (2.4mg/kg/回) では、4 週に 1 回、計 3 回反復投与を行い、初回投与から 3 カ月後及び 6 カ月後に剖検が実施された。肝臓への影響として、ALT 及び ALP の上昇が溶媒対照群及び本剤群ともに認められたが、本剤群ではその程度が強く、 γ -GTP の増加も認められた。病理組織学的には肝臓で血管腔拡張、微小肉芽腫、胆管増生、門脈域の塞栓等の所見が認められたが、これらの所見の程度及び頻度は初回投与から 3 カ月後よりも 6 カ月後の剖検時で回復性が観察されている。肝臓以外への影響として、嘔吐、血便、尿タンパク、尿潜血、摂餌量及び体重の減少、赤血球系パラメータの減少並びに白血球数及び血小板数の増加が認められた。

12 カ月のイヌ反復肝動注毒性試験 (2.4mg/kg/回) では、4 週間隔で 2 回投与後に 13 週間休薬するスケジュールを 1 サイクルとし、3 サイクルまで計 6 回反復投与が行われた。認められた所見は 3 カ月のイヌ反復肝動注毒性試験で認められたものと類似していたが、肝臓関連所見として APTT の軽度な延長が認められた。一方、嘔吐や体重減少、尿検査値の変化等は認められなかった。

いずれの肝動脈内投与試験においても無毒性量は得られなかったが、反復投与によっても毒性の増悪は認められず、新たな毒性は認められなかった。主たる毒性は投与液に含まれる懸濁用液による塞栓に関連したものであり、全身への毒性は弱いものと判断された。なお、最終投与後の血漿中総白金濃度は前期第Ⅱ相試験における最大曝露量 (54ng/mL) に相当することが示されている。

(2) 静脈内投与試験

1 カ月のラット反復静注毒性試験 (3、10 又は 30mg/kg/日) では、30mg/kg/日群において投与 3 週目以降に多数の死亡又は瀕死動物が認められたため、投与 25~28 日に全例の切迫屠殺が行われた。3mg/kg/日以上投与群で肝臓、脾臓等に塞栓に関連すると考えられる所見が認められ、顎下腺にも影響が認められた。10mg/kg/日以上投与群では肺、心臓、肝臓、腎臓、骨髄等に本剤投与に関連すると考えられる変化が認められた。なお、3mg/kg/日群で認められた所見は溶媒に起因するものと考えられ、本剤の無毒性量は 3mg/kg/日と判断された。

1 カ月のイヌ反復静注毒性試験 (0.4、2 又は 10mg/kg/日、休薬期間 1 カ月) では、溶媒対照群の 3 例及び 10mg/kg/日群の 2 例に死亡又は切迫屠殺が認められ、循環障害に起因する変化であると考察されている。一般状態の悪化や、塞栓に起因する所見が認められたほか、本薬の毒性と考えられる血小板数の減少や骨髄の M/E 比の高値が認められた。認められた変化については基本的に回復性のものと判断されている。なお、本試験では無毒性量は得られなかった。

(3) 皮下投与試験

1 カ月のラット反復皮下注毒性試験 (12.5、25 又は 50mg/kg/回、2 週に 1 回投与で計 2 回投与、休薬期間 1 カ月) では、投与部位の炎症性変化とそれに伴う血液生化学値パラメータの変動が認められた。これらの変化は溶媒対照群でも観察されたが、その程度は本剤群でより強く認められた。全身性の影響は認められなかったことから、無毒性量は 50mg/kg/回と判断されており、本投与量における投与期間終了時の血清中総白金濃度は前期第Ⅱ相試験における最大曝露量 (54ng/mL) の約 12 倍に相当することが示されている。

6 カ月のラット反復皮下注毒性試験 (6.25、12.5 又は 25mg/kg/回、4 週に 1 回投与で計 7 回投与、休薬期間 3 カ月) では、1 カ月投与時と同様に投与部位の炎症性変化が認められたほか、12.5mg/kg/回以上の投与群で投与部位に悪性線維性組織球腫が認められた。これらはいずれも代替投与経路である皮下投与によって特異的に生じた変化であり、ヒトへの外挿性は低いものと判断されている。また、全身性の影響として 25mg/kg/回群の雌で血漿総コレステロール増加及び肝重量の増加が認められており、無毒性量は雄で 25mg/kg/回、雌で 12.5mg/kg/回と判断されている。本投与量における投与期間終了時の血清中総白金濃度は前期第Ⅱ相試験における最大曝露量 (54ng/mL) の約 11 倍に相当することが示されている。

3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験、及びマウスを用いた小核試験が実施されており、細菌を用いた復帰突然変異試験において陽性結果が認められたが、染色体異常試験及び小核試験については陰性結果が得られている。

4) がん原性試験

本薬は遺伝毒性物質であることが明白であり、がん原性試験は実施されていない。

5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は皮下投与を用いて実施された。

ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（12.5、25 又は 50mg/kg/回、2 週に 1 回投与）では、交配前から胎児の硬口蓋閉鎖時期まで本剤が投与された。本剤投与に関連すると考えられる変化は 50mg/kg/回群の雌親動物の妊娠期間中の摂餌量の低下と体重の低値傾向のみであり、胚・胎児への影響は認められなかった。無毒性量は、雄親動物の一般毒性に対して 50mg/kg/回、雌親動物の一般毒性に対して 25mg/kg/回、親動物の生殖能及び胚・胎児の発生に関していずれも 50mg/kg/回と判断されている。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（3.125、6.25 又は 12.5mg/kg/回、単回投与）では、本剤投与に関連すると考えられる変化は認められておらず、無毒性量は母動物の一般毒性並びに生殖能及び胚・胎児に対していずれも 12.5mg/kg/回と判断されている。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（12.5、25 又は 50mg/kg/回、2 週に 1 回投与、計 3 回）では、本剤投与に関連すると考えられる所見として、25mg/kg/回以上の投与群で死産率の高値と生後 4 日生存率の低値が認められた。当該群の母動物では乳腺の発達不全が認められており、これに伴う哺育不良が出生児の死亡と関連するものと申請者は推察している。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 50mg/kg/回、母動物の生殖能及び出生児に対して 12.5mg/kg/回と判断されている。

6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、一般毒性試験の成績を基に評価を行った結果、本剤は血管内に適切に投与された場合には局所刺激性は問題とならないが、血管外に漏出した場合には異物反応に起因すると考えられる炎症性変化が生じる可能性があるとは判断されている。

7) その他の毒性試験

(1) 抗原性試験

本剤の抗原性については、モルモット能動的全身性アナフィラキシー試験、マウス-ラット受身皮膚アナフィラキシー試験、モルモット受身皮膚アナフィラキシー試験、ウサギ抗原性試験が検討されており、いずれも陰性結果が得られている。

また、臨床試験で認められた本剤の肝動脈内投与後の好酸球数増加機序を解明する目的の試験が実施された。その結果、本剤投与によりウサギでは抗ミリプラチン抗体の産生が確認されたものの、抗原性試験の結果を踏まえると、アナフィラキシー等の重篤な免疫反応を惹起する可能性は低いと申請者は推察している。

(2) 併用投与毒性試験

本薬と臨床で併用される可能性の高い薬剤との相互作用の有無を検討するために、ラットを用いて本剤とフルルビプロフェン、グラニセトロン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、セフォチアム塩酸塩及びグリチルリチン酸モノアンモニウム製剤との併用投与試験が実施されており、いずれの薬剤についても併用による明らかな相互作用はないものと判断されている。

(3) 活性体 DPC の毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回皮下投与毒性試験（ラット：5、10 又は 20mg/kg/回、イヌ：1.25、2.5 又は 5mg/kg/回）では、主として細胞増殖活性の高い臓器における細胞増殖抑制に起因する所見が観察され、概略の致死量はラット雄で 5～10mg/kg、雌で 10～20mg/kg、イヌでは雌雄とも 5mg/kg を上回るものと判断されている。

ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験（0.03、0.125 又は 0.5mg/kg/回、2 日に 1 回投与、計 14 回）では、0.125mg/kg/回以上の投与群で骨梁減少等の所見が認められ、0.5mg/kg/回群ではリンパ・造血器系への影響に加え、脾島の空胞変性が認められ、それに起因した高血糖も観察された。なお、無毒性量は 0.03mg/kg/回と判断されている。本試験で認められた脾島の変化と高血糖については、ラットを用いた単回肝動注試験では観察されず、反復投与試験で当該所見が認められた際の薬物曝露量は臨床で予想される曝露量に比べ 69 倍以上高いと考えられることから、これらの所見が本剤の臨床使用で問題となる可能性は低いと申請者は考察している。

マウスを用いた小核試験が実施されており、陽性結果が得られている。

(4) 不純物毒性試験

本薬に含まれる不純物である類縁物質 A* 及び類縁物質 B* について、両類縁物質*を規格値以上に含有する試料を用いた不純物毒性試験が実施されており、問題ないものと判断されている。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果、本薬には安全域は存在しないと判断したものの、適応疾患が致死的なものであることから、臨床適用は差し支えないものと判断した。本薬の臨床適用にあたっては、非臨床毒性試験から予測される肝毒性、骨髄毒性、遺伝毒性及び生殖発生毒性について、注意が必要と考える。また、投与薬液が肝臓の局所から他の部位へ漏出した場合には塞栓等の影響が予測されることから、この点についても十分な注意が必要と考える。

1) 不純物の安全性について

本薬の不純物には、安全性の検討が行われている類縁物質 A・B* 以外に安全性確認が必要とされる閾値を超える不純物としてモノクロル体が含まれている。機構は、モノクロル体の安全性の担保について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

モノクロル体の安全性評価のための不純物毒性試験は実施していないが、①モノクロル体を含む本薬が用いられた一般毒性試験における安全性評価、及び②類薬（オキサリプラチン）の代謝過程を参考にした場合、モノクロル体が本薬から DPC への変換過程において、代謝物として存在する可能性が考えられることを考慮すると、モノクロル体の安全性は担保されているものと判断している。

機構は申請者の回答を了承した。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

今回の承認申請において、生物薬剤学に関する資料は提出されていない。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬の PK は日本人肝細胞癌患者において検討された。なお、臨床試験では本薬は懸濁用液に懸濁して投与され（最大投与液量は 6mL）、試料中白金濃度は誘導結合プラズマ質量分析（ICP-MS）法により測定された。

1) 国内第 I 相試験（試験番号なし、実施期間: 1994 年 10 月～1995 年 12 月）

肝細胞癌患者 11 例（PK 解析対象は 9 例）を対象に本剤 6、12 又は 20mg/mL を単回肝動脈内投与し、血漿中総白金濃度が検討された。血漿中総白金濃度の C_{max} 及び AUC に投与液濃度及び総投与量依存性は認められなかった（下表）。なお、12mg/mL 群で t_{max} が高値を示した 1 例の被験者背景を確認したものの、その原因は特定できなかった、と申請者は説明している。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

血漿中総白金濃度の PK パラメータ

症例	投与液濃度	投与液量 (mL)	総投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (d)	t _{1/2} (d)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)
1	6mg/mL	6.0	36	7.0	7	138.2	12996
2		6.0	36	10.5	21	25.4	8158
3		6.0	36	5.3	7	42.3	4990
4	12mg/mL	4.5	54	10.2	21	52.2	14788
5		5.0	60	11.0	7	133.0	15867
6		6.0	72	14.2	183	18.4	50233
7	20mg/mL	3.3	66	12.8	21	707.2	29378
8		2.0	40	8.4	21	87.5	21449
9		4.0	80	13.0	21	96.5	24937

CDDP 懸濁液（白金含量 26～65mg）を肝動脈内投与した際の血漿中総白金濃度（Cancer 1989; 64: 1586-94）と比較し、本剤投与液中白金含量は 9.0～20mg と文献値の約 1/7 から同程度であるのに対し、C_{max} は約 1/500～1/100 と低く、t_{1/2} が長かった。この点について申請者は、本薬の懸濁用液相から水相（血漿）への放出が徐放性であることを反映したものである、と考察している。

2) 国内前期第Ⅱ相試験（試験番号 P01P21、実施期間: 1998 年 7 月～20 年 月）

肝細胞癌患者 16 例（PK 解析対象は 15 例）を対象に本剤 20mg/mL を 1 又は 2 回肝動脈内投与した際、血漿中総白金濃度は C_{max} に達した後、緩やかに低下し、C_{max} と総投与量及び投与回数に明確な関連は認められなかった。各被験者における血漿中総白金濃度の PK パラメータを下表に示す。

血漿中総白金濃度の PK パラメータ

被験者	1 回目投与			2 回目投与		
	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (d)	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (d)
1	120	11	22	40	11	24
2	40	6.9	28	20	8.9	28
3	80	8.1	30	120	22	31
4	120	15	29	100	24	20
5	120	22	20	—	—	—
6	40	8.5	20	60	17	20
7	40	8.9	18	60	15	34
8	60	6.3	28	—	—	—
9	50	8.5	37	110	54	21
10	120	8.7	36	—	—	—
11	120	14	31	120	18	7
12	120	16	21	120	14	7
13	120	16	29	—	—	—
14	80	17	28	80	27	8
15	90	20	21	50	12	27

最終投与後 12 週～14 カ月の血漿中総白金濃度の C_{max} に対する比は、1 回投与例と 2 回投与例で同様の値を示した（下表）。

血漿中総白金濃度の C_{max} に対する比

測定時期	1 回目投与		2 回目投与		合計	
	例数	比 (%)	例数	比 (%)	例数	比 (%)
12～15 週後	4	50.0±13.6	9	46.0±12.6	13	47.3±12.5
6～8 カ月後	3	34.6±0.9	5	28.8±7.5	8	31.0±6.4
10～14 カ月後	3	17.2±1.3	2	11.8, 21.9*	5	17.1±3.7

平均値±標準偏差、*：個別値

以上より、血漿中総白金濃度は極めて微量（ng オーダー）で長期にわたって認められ、投与回数に関わらず緩やかに低下した。

なお、肝臓中総白金濃度が検討された 1 例の結果は、「4) 肝臓中総白金濃度」の項に記載した。

3) 国内後期第Ⅱ相試験（試験番号 D1401002、実施期間: 2002 年 4 月～20 年 月）

肝細胞癌患者 85 例（PK 解析対象は 32 例）を対象に本剤 20mg/mL を 1 又は 2 回肝動脈内投与し、投与後 3 週時点の血漿中総白金濃度、メタノール抽出画分白金濃度及び血漿中総白金濃度に対するメタノール抽出画分白金濃度の比が検討された（下表）。

投与後 3 週時点の血漿中総白金濃度、メタノール抽出画分白金濃度及び濃度比

測定時期	投与量 (mg)	項目	濃度又は濃度比
1 回目投与後 3 週 (32 例)	86±33* (24, 120)	血漿中総白金濃度 (ng/mL) *	9.6±4.0 (1.9, 17.0)
		メタノール抽出画分白金濃度 (ng/mL)	1.17±0.54 (0.27, 2.90)
		(メタノール抽出画分白金濃度 / 血漿中総白金濃度) ×100 (%) *	12.2±2.5 (8.8, 18.8)
2 回目投与後 3 週 (24 例)	87±42 (10, 120)	血漿中総白金濃度 (ng/mL)	12.9±6.7 (3.9, 27.0)
		メタノール抽出画分白金濃度 (ng/mL)	1.19±0.51 (0.46, 2.00)
		(メタノール抽出画分白金濃度 / 血漿中総白金濃度) ×100 (%)	9.8±1.5 (6.3, 12.9)

平均値±標準偏差（最小値、最大値）、*：血漿中総白金濃度が測定できなかった 2 例を除く 30 例の値

第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験の結果から、投与後 3 週時点が血漿中総白金濃度の C_{max} 付近と推定され、当該時点でメタノール抽出画分白金濃度（タンパク可逆結合型と非結合型が含まれる）は血漿中総白金濃度の約 10%であった。本剤から放出され、作用部位以外の全身循環（血漿）に移行した白金成分のうち、タンパクに不可逆的に結合した白金成分は抗悪性腫瘍剤としての活性を有しないと考えられるが、これらを除いた成分は、最大限見積っても血漿中総薬物量の約 10%程度と少ないことが示唆された、と申請者は考察している。

なお、肝臓中総白金濃度が検討された 1 例の結果は、「4) 肝臓中総白金濃度」の項に記載した。

4) 肝臓中総白金濃度

前期及び後期第Ⅱ相試験において、本剤を 2 回肝動脈内投与後に腫瘍を摘出した各 1 例から得た肝臓中の総白金濃度が測定された（下表）。肝臓中総白金濃度は、①腫瘍部分では壊死部分中心部と壊死部分辺縁部で大差はなく、いずれも非腫瘍部分より高値を示し、②より高い腫瘍壊死効果が認められた部位では高く、③非腫瘍部分でも血漿中総白金濃度の C_{max} より数千倍高かった。本薬は投与部位である肝臓に長期間高濃度で認められ、肝臓では非腫瘍部分よりも腫瘍部分に高濃度分布する、と申請者は考察している（機構注：当該 2 例の肝臓中白金成分は同定されていない。）。

肝臓中総白金濃度

投与量 (1 回目、2 回目)	2 回目投与から 摘出までの日数	腫瘍壊死 効果*	肝臓中総白金濃度 (ng/g tissue)	
			腫瘍部分	非腫瘍部分
60mg (40mg, 20mg)	89 日	—	壊死部分中心部：250,000	29,000
			壊死部分辺縁部：190,000	
200mg (100mg, 100mg)	172 日	10%	62,000	22,000
		50%	260,000	67,000

*：2 回目投与後 10～14 週に CT に基づき判定

5) 申請者による考察

第Ⅰ相試験における血漿中総白金濃度の C_{max} 及び AUC、前期第Ⅱ相試験における血漿中総白金濃度の C_{max} 及び後期第Ⅱ相試験における投与後 3 週の水漿中総白金濃度は、投与液濃度、総投与量及び投与回数のいずれに対しても明確な相関性は認められなかった。

第Ⅰ相試験 9 例、前期第Ⅱ相試験 15 例及び後期第Ⅱ相試験 30 例（計 54 例）について、

1 回目投与量と血漿中総白金濃度の $t_{\max}$ 付近と推定される投与後 3 週の血漿中総白金濃度との間に、弱い正の相関が認められた ($r=0.57546$)。一方、本剤を 2 回投与した前期第Ⅱ相試験 11 例及び後期第Ⅱ相試験 24 例 (計 35 例) について、総投与量と 2 回目投与後 3 週の血漿中総白金濃度との間の相関係数は $r=0.38771$ であり、1 回目投与量との相関係数よりも小さかった。また、総投与量の最大値は 1 回目投与量の最大値の 2 倍まで増加したにもかかわらず、血漿中総白金濃度の個別値の分布は投与回数によらず同様であり、総投与量と血漿中総白金濃度に明確な相関は認められなかった。

<機構における審査の概要>

1) 血漿中濃度推移

機構は、本剤投与後は長期にわたって血漿中に白金成分が認められ、血漿中白金濃度が徐々に低下する機序について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は疎水性の高いミリスチン酸が配位した脂溶性白金錯体であり、懸濁用液であるヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルへの親和性が高く、本剤からは白金成分が緩やかに放出される。また、非臨床試験の結果、イヌに本剤を肝動脈内投与した際、懸濁用液は血管を塞栓して肝臓局所に選択的に分布し、本薬は未変化体として長期間滞留した (「3.2 薬物動態試験に関する資料 2) 分布」の項参照)。

以上より、本薬は肝臓局所に滞留し、白金成分が緩やかに放出される結果、肝臓局所から全身循環への白金成分の移行が緩やかとなり、血漿中白金濃度はほぼ一定濃度で推移すると考えられる。また、肝臓中の本薬は緩やかに減少し、全身循環へ移行した白金成分は最終的には尿中排泄されるため (「3.2 薬物動態試験に関する資料 4) 排泄」の項参照)、血漿中白金濃度は徐々に低下していくと考えられる。

また、機構は、本薬のPKに影響する要因を考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

非臨床試験結果から、肝動脈内投与後の本剤は肝実質細胞に広く分布せず一般的な代謝は受けず、血清中に移行した白金成分は最終的に分解物となって腎糸球体ろ過により尿中排泄されると推察されている (「3.2 薬物動態試験に関する資料 2) 分布及び3) 代謝」の項参照)。

一般的にPKに影響を及ぼす代表的要因は肝代謝及び腎排泄であり、肝障害及び腎障害が本薬のPKへ及ぼす影響を非臨床試験で検討した。その結果、本薬の対象患者に多い慢性肝疾患合併例でも本薬のPKが大きく影響を受ける可能性は低い一方、腎機能障害患者では、クレアチニンクリアランスの低下に応じて血漿中遊離型白金濃度が上昇する可能性が高いと考えられた (「3.2 薬物動態試験に関する資料 6) その他の薬物動態試験」の項参照)。臨床試験では、薬物濃度測定例が少なく被験者ごとに投与量も異なるため、患者背景因子が本薬のPKへ及ぼす影響を十分に検討することは困難であった。なお、臨床試験では、血管造影で血管の構造等を確認した後、X線透視下で本剤が粒状になる速度で肝動脈から少量ずつ投与すること等が詳細に規定され、全被験者が規定どおり投与されたことから、投与手技の違いがPKへ及ぼす影響は考察できなかった。

機構は、臨床試験では、肝機能障害及び腎機能障害が本剤のPKに影響を及ぼす可能性は評価されていないものの、非臨床試験では腎障害により本剤投与後の白金成分の排泄が遅延したことから、腎機能障害患者への投与時には留意する必要があると考える。また、本剤の投与手技がPKに及ぼす影響は不明であるものの、投与液が標的部位以外に流出した場合には周辺臓器・組織への安全性が懸念されることから (「3.2 薬物動態試験に関する資料 <機構における審査の概要> 1) 組織分布」の項参照)、臨床試験で規定された詳細な投与手順等を医療現場に適切に情報提供することが重要と考える。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び継続投与試験の計4試験の成績が提出された（下表参照）。

区分	試験名	相	対象	投与例数 (例)	用法・用量	主な評価項目
評価	—	I	肝細胞癌	11	初回投与液濃度を 6mg/mL とし、Fibonacci の変法に従って増量する。投与液量は腫瘍の大きさによって 6mL を限度に適宜増減する。	抗腫瘍効果、安全性
	P01P21	II		16	投与液濃度 20mg/mL とし、投与液量は腫瘍の大きさによって 6mL を限度に適宜増減する。	CR*の割合、安全性
	D1401002	II		126	本剤群：投与液濃度は 20mg/mL とし、投与液量は腫瘍の大きさによって 6mL を限度に適宜増減する。 対照群：ZS の投与液濃度は 1mg/mL とし、投与液量は腫瘍の大きさによって 6mL を限度に適宜増減する。	腫瘍治療効果度（TE V）の割合、安全性
	D1401080	継続投与		4	投与液濃度は 20mg/mL とし、投与液量は腫瘍の大きさによって 6mL を限度に適宜増減する。	TE V の割合、安全性

*：肝癌治療直接効果判定基準に基づく評価

各試験の概略を以下に示す。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 国内第Ⅰ相試験（試験番号なし、公表論文：Br J Cancer 2003; 89: 1614-19、実施期間：1994 年 10 月～19 年 月）

他の治療法が無効若しくは適応とならない肝障害度 A 又は B（機構注：治験実施計画書には臨床病期Ⅰ又はⅡと記載されている。）の肝細胞癌患者（目標症例数：9～18 例）を対象に、本剤を肝動脈内投与した際の最大許容量（定義：Grade 2 以上の副作用を 2/3 以上の症例が経験する最低の投与量）を検討し、次相の推奨用量を決定すること及び有効性の検討を目的とした非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 6、12 又は 20mg/mL（機構注：20mg/mL が懸濁可能な最大濃度）を、調製後 1 時間以内にカテーテルを用いて X 線透視下に肝動脈より懸濁液が粒状になる速度（1 mL あたり約 60 秒）で少量ずつ投与し、腫瘍血管に本剤が充満した時点で投与を終了することとされた。なお、最大投与量は 6mL とされ、投与回数は原則として 1 回とされた。

本試験に登録された 11 例全例（6mg/mL 群：3 例、12mg/mL 群：3 例、20mg/mL 群：5 例）に本剤が投与され、安全性及び有効性の評価対象とされた。治験実施計画書では、20mg/mL 群の被験者数は 3 例又は 6 例と規定されていたが、5 例での検討が終了した時点で効果・安全性評価委員会により本治験の目的である最大許容量の推定は達成されたと判断され試験は終了となった。

本試験では、20mg/mL 群で 3/5 例に Grade 2 以上の実質臓器による本剤との因果関係の否定できない有害事象（以下、副作用）（血小板数減少（Grade 3）、AST 及び ALT 上昇（いずれも Grade 2））が認められ、本剤の最大許容量は 20mg/mL 以上（最大投与量 6mL）と推定された。また、本剤の懸濁可能な最大量が 20mg/mL であることも踏まえ、本剤の推奨用量は 20mg/mL（最大投与量 6mL）と決定された。

有効性について、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「肝癌治療直接効果判定基準」（以下、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うこととされ、また、腫瘍マーカーについても上記基準に準じて判定することとされた。抗腫瘍効果に関する結果は、下表のとおりであった。

抗腫瘍効果（肝癌治療直接効果判定基準）[効果判定委員会判定]

用量レベル	評価例数	CR	PR	MR	NC	PD
6mg/mL	3	0	0	0	0	3
12mg/mL	3	1	0	0	1	1
20mg/mL	5	0	1	0	3	1

安全性について、本剤投与後3カ月以内の死亡は6mg/mL群の1例に認められ、死因は上部消化管出血及び腫瘍破裂に伴う出血性ショックとされた。なお、本剤との因果関係は否定された。

2) 国内前期第Ⅱ相試験（試験番号 P01P21、公表論文: Invest New Drugs 2004; 22: 169-76、実施期間: 1998年7月～2000年12月）

肝動脈塞栓療法若しくはがん化学療法の治療歴がなく、肝切除術及び経皮的エタノール注入療法の適応とならない肝障害度A又はB（機構注：治験実施計画書には臨床病期Ⅰ又はⅡと記載されている。）の肝細胞癌患者（肝切除術あるいは経皮的エタノール注入療法の治療歴を有する患者は可とされた。ただし、肝切除後の断端再発例及び経皮的エタノール注入療法後の局所再発例は不可とされた。）（目標症例数：15例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内4施設で実施された。

用法・用量は、本剤20mg/mL（最大投与量6mL）を肝動脈内に4～12週間隔で可能な限り早期に2回の投与を行うこととされた。なお、1回目投与後に実施される画像診断でCR（肝癌治療直接効果判定基準に基づく評価）が得られた場合は2回目の投与は行わないこととされた。

本試験に登録された17例のうち16例に本剤が投与されたが、このうち1例は試験実施中の病院の症例3例中1例がGCP不適合と判定されたことから、当該1例を除く15例が有効性及び安全性の評価対象とされた。

有効性について、2回目投与後3カ月（12～15週）の画像診断データ[2回目投与を実施しなかった場合は1回目投与後3カ月（12～15週）の画像診断データ]により、「肝癌治療直接効果判定基準」に準じて判定された。主要評価項目であるCRの割合（①腫瘍治療効果度（TE）Ⅴ（壊死効果100%又は腫瘍縮小率100%）、②随伴病巣治療効果消失、③新病巣なしのすべてを満たす症例の割合）は、60.0%（9/15例）[95%信頼区間（CI）；32.3%, 83.7%]であった（下表）。

抗腫瘍効果（肝癌治療直接効果判定基準）[効果判定委員会判定]

評価例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE*	CRの割合 例（% [95%CI]）
15	9	0	0	3	3	0	9（60.0 [32.3, 83.7]）

例、*：判定不能

安全性について、治験期間中の死亡例は認められなかった。

3) 国内後期第Ⅱ相試験（試験番号 D1401002、公表論文：なし、実施期間：2002年4月～2004年12月）

肝切除術、経皮的エタノール注入療法、経皮的マイクロウェーブ凝固療法又はラジオ波焼灼療法の適応とならない進行度分類（Stage）がⅡ又はⅢの肝細胞癌患者（目標症例数：120例（本剤群：80例、ZS懸濁液群：40例））を対象に、ZSを対照として本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検並行群間比較試験（機構注：本試験は、本剤群とZS懸濁液群との統計的な比較は実施しない計画とされていた。）が、国内17施設で実施された。

用法・用量は、本剤20mg/mLあるいはZS懸濁液1mg（力価）/mL（いずれも最大投与量6mL）を肝動脈内に4～12週間隔で可能な限り早期に2回投与することとされた。なお、1回目投与後5週（±10日）における画像診断において懸濁液の停滞が不十分でかつ腫瘍濃染像がある場合に2回目の投与を行うこととされた。

本試験には131例が登録され、126例（本剤群：85例、ZS懸濁液群：41例）に治験薬が投与された。このうち、不適格症例4例を除いた122例（本剤群：83例、ZS懸濁液群：39例）が最大の解析対象集団（FAS）とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。なお、本剤群56/83例（67.5%）及びZS懸濁液群24/39例（61.5%）に2回目の投与が行われた。

有効性について、主要評価項目は「肝癌治療直接効果判定基準」による TE V（壊死効果 100%又は腫瘍縮小率 100%）の割合とされ、副次評価項目は「固形がん化学療法の臨床効果判定基準」及び「腫瘍縮小効果判定基準（RECIST criteria（以下、RECIST））」による CR 及び PR の割合とされた（下表）。なお、効果判定は最終投与後 3 カ月（10～14 週）の画像診断（造影 CT 等）により行うこととされた。

主要評価項目とされた TE V の割合は、本剤群では 26.5%（22/83 例）、ZS 懸濁液群では 17.9%（7/39 例）であった（下表）。

抗腫瘍効果（腫瘍治療効果度、肝癌治療直接効果判定基準）[効果判定委員会判定]（FAS）								
	評価 例数	抗腫瘍効果						TE V の割合 (%) [95%CI]
		V	IV	III	II	I	NE	
本剤群	83	22	21	12	7	17	4	26.5 [17.4, 37.3]
ZS 懸濁液群	39	7	14	4	10	1	3	17.9 [7.5, 33.5]

また、副次評価項目の抗腫瘍効果（CR 及び PR の割合）は、下表のとおりであった。

抗腫瘍効果（CR 及び PR の割合）[効果判定委員会判定]（FAS）										
判定基準	投与群	評価 例数	CR	PR	SD	MR	NC	PD	NE	CR+PR の割合 (%) [95%CI]
固形がん化学療法の 臨床効果判定基準	本剤群	83	0	17	—	10	36	19	1	20.5 [12.4, 30.8]
	ZS 懸濁液群	39	0	9	—	5	19	6	0	23.1 [11.1, 39.3]
RECIST criteria	本剤群	83	0	20	52	—	—	10	1	24.1 [15.4, 34.7]
	ZS 懸濁液群	39	0	10	23	—	—	6	0	25.6 [13.0, 42.1]

安全性について、治験期間中の死亡例は各投与群に 1 例ずつ（本剤群：食道静脈瘤出血、ZS 懸濁液群：肝不全）認められ、本剤群の症例について因果関係は否定されたが、ZS 懸濁液群の症例については治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定された。

4) 継続投与試験（試験番号 D1401080、公表論文：なし、実施期間：20 年 月～20 年 月）

国内後期第Ⅱ相試験に参加し、本剤群に割り付けられて TE V と判定され、本剤による治療継続を希望する患者（目標症例数：最大 80 例）を対象に、本剤の継続投与における有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 17 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 20mg/mL（最大投与量 6mL）を肝動脈内に投与することとされた。なお、同一病変に対する投与は原則として 2 回までとされたが、新たな再発部位に対する本剤の投与も考慮し、継続投与が可能な投与回数の上限は設定しないものとされた。

国内後期第Ⅱ相試験の本剤群で TE V と判定された 22 例のうち、本試験には 5 例が登録され、そのうち 4 例（機構注：1 例は本試験において 2 回の投与を受けているため、2 例として取り扱われている。）に本剤が投与された。

有効性について、主要評価項目とされた、投与後 3 カ月（10～14 週）の画像診断（造影 CT 等）による TE V の割合（肝癌治療直接効果判定基準）は、25.0%（1/4 例）であった。

安全性について、治験期間中に死亡例は認められなかった。

<機構における審査の概略>

1) 審査の方針について

本邦では一般的に、塞栓物質のみを肝動脈内に注入する治療法が肝動脈塞栓療法（Transcatheter Arterial Embolization: TAE）、抗悪性腫瘍剤（油性造影剤との混合液又は抗悪性腫瘍剤単独）注入後塞栓物質を注入する治療法が肝動脈化学塞栓療法（Transcatheter Arterial Chemoembolization: TACE）と定義されている（科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン（2005、金原出版）、以下、肝癌診療ガイドライン）。また、抗悪性腫瘍剤を肝動脈内投与する治療法は肝動注化学療法（Transcatheter Arterial Infusion: TAI）と呼ばれている。

申請者は、本剤を用いた治療法について、以下のように説明した。

本剤は、油性造影剤に懸濁して肝動脈内投与される治療法（Chemolipiodolization: CL）に用いられる薬剤である。CL について、明確な位置付けや分類は示されていないものの、TAI は肝動脈内投与による治療法であるが全身性の作用を有する一方、CL は腫瘍局所に滞留した油性造影剤から抗悪性腫瘍剤が徐放的に作用することを狙った局所療法であることから、申請資料中では、CL 後に多孔性ゼラチン粒等の塞栓物質を用いる治療法（Chemoembolization: CE）とともに CL は TACE に分類することが妥当であると考えた。

機構は、CL は肝細胞癌治療の中における局所療法の一つではあるものの、分類については申請者の説明のように、CL が TACE に含まれているものとは必ずしも認識されていない場合もあり、肝動脈内に抗悪性腫瘍剤を投与する TAI に含まれるとする認識もあると考える。本報告書においては、肝動注化学療法を「TAI」、肝動脈塞栓療法を「TAE」、「TACE」又は「TA(C)E」、塞栓物質を用いず、油性造影剤と抗悪性腫瘍剤のみを肝動脈内投与する治療法を「CL」、全身化学療法、外科的切除及び肝移植を含まない治療法を「局所療法」と記載する。なお、申請者が説明している「CE」について、肝癌診療ガイドラインにおいて「油性造影剤と抗悪性腫瘍剤の混合液注入後塞栓物質を注入する化学塞栓療法が「TACE」である」旨が説明されていることを踏まえ、「CE」は TACE に相当するものと認識し、本報告書では、以降「TACE」と記載する。

機構は、今般の申請は TACE を含めた既存の治療が適応外又は無効の場合に施行される局所療法に用いられる薬剤に関するものであり、提出された資料及び国内外の教科書等に基づいて CL における治療選択肢の一つとしての本剤の臨床的位置付けを検討した上で、CL として実施された本剤の国内後期第Ⅱ相試験を中心に本剤の評価を行うことは可能と判断した。なお、本剤を用いた TACE について臨床試験成績は提出されていない。

2) 臨床的位置付けについて

機構は、以下の検討の結果、①肝細胞癌の治療体系において CL には一定の臨床的位置付けが認められていること、②CL に対して唯一の既承認薬である ZS には血管障害性等の安全性上の問題点が指摘されていること等を総合的に勘案すると、TACE を含む既存の治療が適応外又は無効の患者に対して CL に用いられる抗悪性腫瘍剤の中の選択肢の一つとして、本剤に一定の位置付けはあると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) 肝細胞癌治療の中での TACE の臨床的位置付けについて

肝細胞癌の治療体系については、各国の治療技術や医療環境（局所療法及び肝臓移植の実施状況）も考慮された上で、患者の状態に基づいて治療選択肢を導き出すというアルゴリズムが各地域（日本、米国及び欧州等）で個別に策定されている。本邦では、肝細胞癌患者の 69.6%（11,488/16,504 例）が HCV 抗体陽性例と報告されており（第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告（2002～2003 年）、日本肝癌研究会）、海外に比べて C 型肝炎ウイルスの持続感染による慢性肝炎や肝硬変等の肝機能低下例が多く含まれる。したがって、外科的切除の適応とならない症例も多く、加えて、国内の肝移植の実施環境も十分に整備されていないことから、本邦では TA(C)E 等の局所療法が重要視され、より推奨される傾向がある。以上のように、肝細胞癌の背景疾患やそれぞれの治療法の位置付けには国内外で異なる部分があると考えられる。

肝細胞癌においては、進行度と肝障害度に応じて治療法が選択されており、本邦では、肝癌診療ガイドライン、日本肝臓学会による Consensus based-clinical practice manual（Oncology 2007; 72 suppl.1: 2-15）及び肝癌診療マニュアル（2007、医学書院）によって、治療指針が示されている。これらの指針では、肝外病変、肝予備能、腫瘍数、腫瘍径及び血管浸潤等の患者の状態に基づき、外科的切除、肝移植、経皮的エタノール注入療法

(Percutananeuos Transhepatic Ethanol Injection Therapy: PEI)、経皮的マイクロ波凝固療法 (Percutananeuos Microwave Coagulation Therapy: PMCT)、ラジオ波焼灼療法 (Radiofrequency Ablation Therapy: RFA)、TA(C)E、化学療法及び緩和治療等の様々な選択肢の中から治療法を決定する方針が示されている。これらのうち TA(C)E は、外科的切除及び肝移植（以下、肝切除等）並びに他の局所療法の適応とならない患者に対する局所療法と位置付けられている。

なお、TACE については、以下のとおり様々な報告がなされている。

- ・ 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした best supportive care 対照ランダム化比較試験により、TACE による生存期間の延長効果が示された (Lancet 2002; 359: 1734-9、Hepatology 2002; 35: 1164-71)。
- ・ 必ずしも切除不能な肝細胞癌患者すべてにおいて生存期間の延長効果は示されていない (J Hepatol 1990; 11: 181-4、N Engl J Med 1995; 332: 1256-61、Hepatology 1998; 27: 1578-83、J Hepatol 1998; 29: 129-34)。

機構は、以下のように考える。

TACE は肝切除等又は他の局所療法の適応とならない肝細胞癌患者における局所療法の一つとして位置付けられているものの、前述のように延命効果が示される患者集団は特定されていない。しかし、肝切除等又は他の局所療法が適応とならない進行性の肝細胞癌においても、局所コントロールが良好であれば、生存期間の延長が期待できるとの報告 (Lancet 2002; 359: 1734-9、Hepatology 2002; 35: 1164-71) もあり、当該患者集団に対する TA(C)E による局所コントロールには一定の意義があるものと認識されている。

機構は、以上の検討から、肝細胞癌の局所療法に十分な知識と経験のある医師によって、TACE の適応となる適切な症例が選択される必要があるものの、肝切除等又は他の局所療法の適応とならない肝細胞癌患者における局所コントロールを目的とした TACE には一定の臨床的位置付けはあると認識している。

(2) CL の臨床的位置付けについて

第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告では、局所療法は肝細胞癌の 43.7%[5,986/13,703 例、PEI : 1,283 例、PMCT : 697 例、RFA : 3,937 例、その他 : 69 例] に施行され、TAE は 50.9% [6,881/13,510 例、うち、油性造影剤のみ : 22.0% (1,513 例)、塞栓物質のみ : 2.3% (157 例)、油性造影剤 + 塞栓物質 : 73.9% (5,083 例)、その他 : 1.9% (128 例)] に実施されている。また、TAE の 90.7% (6,096/6,724 例、機構注 : 不明な症例は分母に含まれない。) に抗悪性腫瘍剤が併用されたと報告されている。

機構は、TACE と CL の使い分けについて説明を求め、申請者は以下の旨を説明した。

TACE と CL の対象患者はともに「肝切除術等及び他の局所療法の適応とならない肝細胞癌患者」であり、TACE と CL は個々の患者の肝機能及び腫瘍の占居部位の状況等に応じて使い分けられている。一般的には、TACE 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な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 (Radiat Med 1987; 5: 61-7)。したがって、TACE 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、肝予備能への不可逆的影響) の大きさによって、TACE ができないあるいは避けたい場合 (腫瘍が複数部位にまたがっており、塞栓範囲が広い場合、門脈腫瘍栓がある場合又は Child-Pugh 分類 B 若しくは C の場合) に CL が実施されると考えられるが、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 TACE 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。したがって、医師又は医療機関ごとに個々の患者の状況を勘案して TACE を行うか CL を行うかを決定しているのが現状であり、同じ患者であっても、いずれの治療が選択されるかは医師や医療機関の判断によると考える。

機構は、以下のように考える。

肝内再発に対する治療法として、TACE又はCLがそれぞれ29.7% (1,464/4,925例)、23.1% (1,139/4,925例)に実施されているとの報告(第17回全国原発性肝癌追跡調査報告)からも、CLは、肝切除等又は他の局所療法が期待できない肝細胞癌患者における治療において一定の意義があると認識されていると考えられ、肝細胞癌の治療体系における選択肢の一つであるとする。ただし、切除肝の病理学的検討において、CLに比べTACEでは壊死率が有意に高いとの報告(Am J Roentogenol 1993; 160: 301-6等)を踏まえると、申請者の説明は理解可能であり、CLはTACEに優先して実施されるものではないと考える。したがって、既存の治療が適応外又は無効の場合に選択されるTAI(肝癌診療ガイドライン)と同様に、TACEを含む既存の治療が適応外又は無効の患者に対し、CLには一定の臨床的位置付けがあると認識している。

(3) CLにおける本剤の臨床的位置付けについて

TACEの適応対象として、一般的には、肝外病変がなく、切除不能又は経皮的局所療法の適応とならない、Child-Pugh分類A又はBの症例が推奨されている(NCCNガイドライン2009年ver.2、肝癌診療ガイドライン等)。現時点で、TACEに用いられる薬剤として本邦で承認されている抗悪性腫瘍剤はZSのみであるが、医療現場では、DXR、エピルビシン塩酸塩(以下、Epi-ADM)、マイトマイシンC(以下、MMC)、CDDP、ネオカルノスタチン等の抗悪性腫瘍剤が油性造影剤に懸濁して使用されている(肝癌診療ガイドライン)。

また、申請者は、TACEによる国内治療実態について、以下のように説明している。

ZSは、有効性の面では評価されているものの、薬剤に起因する肝動脈の狭小化や閉塞により、以降の画像診断を困難にすること、後治療の選択肢を制限すること、高分子製剤であるためアナフィラキシーに対する注意が必要であること等の安全性上の問題が指摘されており(J Gastroenterol 2000; 35: 353-60)、現時点では、ZSは、医療現場においてTACEに標準的に使用されている薬剤とは言い難い。

機構は、本剤がCLに用いる薬剤として臨床的に有用であるとする理由について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

既存のCLの問題点として、①ZSでは安全性上の問題が指摘されていること、及び②DXR、Epi-ADM、CDDP及びMMC等はいずれも水溶性であり、油性造影剤との懸濁に適しておらず、かつ油性造影剤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、懸濁方法は一般化するに至っていないことが挙げられる。一方、本剤は懸濁用液への懸濁性が良好であり、後期第Ⅱ相試験の結果、ZSと比べて遜色ない腫瘍壊死効果を示し、より安全で使いやすいことから、ZSに比較して高い有用性を示すと考えられる。したがって、本剤は、本邦においてCLの新たな選択肢となり得ると考える。

機構は、本剤がZSよりも安全で使いやすいと判断した理由について説明を求め、申請者は、予後に悪影響を与える不可逆的な肝胆道系への影響、後治療に支障を与える血管障害や肝内シャント及びアナフィラキシーを発現するリスクが少ないことを理由として説明した。

機構は、CLにおける本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

後期第Ⅱ相試験において、過敏症予防のための副腎皮質ホルモン剤の投与が可能とされたことや、当該試験における検討症例数が限られていることから、ZSとの安全性の比較考察部分について、申請者の説明は根拠に乏しく飛躍した部分があり、適切な考察ではないと考える。

しかしながら、①本剤はTACEを含めた既存の治療の適応とならない患者を対象に使用されること、また②本剤はZSと異なり懸濁性に優れることから、本剤がCLに用いる限られた薬剤の中の選択肢の一つとなることに一定の意義はあると判断した。また、肝細胞癌は再発を繰り返し、最終的に高度進行肝細胞癌に移行していくことから、治療にあたって

の薬剤の選択肢が増えることに臨床的意義はあるものと判断した。

3) 有効性について

機構は、「肝癌治療直接効果判定基準」を用いた TE V の割合を基に検討された、本剤を用いた CL による壊死効果の結果から、本剤は CL として用いられる抗悪性腫瘍剤の選択肢の一つとして期待されると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) 有効性の評価項目について

申請者は、前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験の主要評価項目の判定基準として「肝癌治療直接効果判定基準」を用いた理由を以下のように説明した。

「固形がん化学療法の臨床効果判定基準」や「RECIST」は腫瘍縮小率のみで判定するが、「肝癌治療直接効果判定基準」は、腫瘍の縮小に加え、造影X線CTによる腫瘍の壊死を加味して抗腫瘍効果を判定する基準であり、肝細胞癌において、TACE、RFA、PEI及びPMCT等の腫瘍壊死を来す治療法では、腫瘍が完全壊死となっても明らかな腫瘍縮小や消失を示さない事例が見られることから、日本肝癌研究会により設定された。したがって、細胞壊死を来す本剤による治療の主要評価項目の判定基準として、腫瘍縮小率のみで判定する「固形がん化学療法の臨床効果判定基準」や「RECIST」よりは「肝癌治療直接効果判定基準」を用いる方が適していると考えた。なお、「固形がん化学療法の臨床効果判定基準」や「RECIST」では4週間以上の効果の持続を見ているが、「肝癌治療直接効果判定基準」においても投与終了3カ月後の時点で判定するため、実質的に効果の持続を含めて判定していると考えられる。

また、申請者は、後期第Ⅱ相試験の主要評価項目として TE V の割合（壊死効果 100%又は腫瘍縮小率 100%）を設定した理由について、以下のように説明した。

肝内再発あるいは多中心性発癌を含め治療後再発率の高い肝細胞癌においては局所を継続的に制御していくことが極めて重要であり、かつ本剤は標的とする局所病変への効果を期待して用いられる。したがって、新病巣の有無及び随伴病巣治療効果を併せて評価する総合評価（CR：肝癌治療直接効果判定基準に基づく評価）よりも標的とする局所病変のみの治療効果を判定する TE を用いることが適切と考え、さらに TE のうち、より治癒や延命につながると考えられる TE V の割合を主要評価項目に設定した。

さらに、申請者は、治療効果の総合評価及び腫瘍治療効果度が、当該患者での無増悪期間（time to progression: TTP）や全生存期間（overall survival: OS）に対して有する意義について文献検索した結果、壊死効果を加味した抗腫瘍効果が OS に与える影響を検討した論文が1報のみ（Cancer Chemother Pharmacol 1994; 33 Suppl: S55-9）報告されていたが、壊死を含む抗腫瘍効果と TTP や OS との関連を明確に示す報告はなかった、と説明した。

機構は、以下のように考える。

国内においては、TA(C)E等の局所療法が積極的に実施される傾向にあり、当該療法により目標とする病巣の局所コントロールを行うことには一定の意義があると考えられている（「2）臨床的位置付けについて」の項参照）。

したがって、本剤が CL に用いられる薬剤としての有用性を期待できるか否かを評価するための指標としては、局所における壊死効果を評価することが必要条件と考え、CL に対する本剤の有効性の主要評価項目として「肝癌治療直接効果判定基準」を用いた TE V の割合を中心に評価することとした。

(2) 有効性の評価結果について

前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験の結果について、「肝癌治療直接効果判定基準」、「固形がん化学療法の臨床効果判定基準」及び「RECIST」のそれぞれの基準で判定した結果は以下のとおりであった。

肝癌治療直接効果判定基準における TE V の割合

試験名	投与群	症例数	抗腫瘍効果						TE V の割合 (%)
			V	IV	III	II	I	NE	
前期第Ⅱ相試験	本剤群	15	9	0	0	3	3	0	60.0 [32.3, 83.7]
後期第Ⅱ相試験	本剤群	83	22	21	12	7	17	4	26.5 [17.4, 37.3]
	ZS 懸濁液群	39	7	14	4	10	1	3	17.9 [7.5, 33.5]

固形がん化学療法の臨床効果判定基準における奏効割合

試験名	投与群	症例数	抗腫瘍効果						CR+PR の割合 (%)
			CR	PR	MR	NC	PD	NE	
前期第Ⅱ相試験*	本剤群	15	0	4	1	8	2	0	26.7 [7.8, 55.1]
後期第Ⅱ相試験	本剤群	83	0	17	10	36	19	1	20.5 [12.4, 30.8]
	ZS 懸濁液群	39	0	9	5	19	6	0	23.1 [11.1, 39.3]

*：施設にて測定した腫瘍径の長径・短径より判定

RECIST における奏効割合

試験名	投与群	症例数	抗腫瘍効果					CR+PR の割合 (%)
			CR	PR	SD	PD	NE	
前期第Ⅱ相試験*	本剤群	15	0	3	12	0	0	20.0 [4.3, 48.1]
後期第Ⅱ相試験	本剤群	83	0	20	52	10	1	24.1 [15.4, 34.7]
	ZS 懸濁液群	39	0	10	23	6	0	25.6 [13.0, 42.1]

*：施設にて測定した腫瘍径の長径より判定

機構は、「肝癌治療直接効果判定基準」の TE V の割合が、前期第Ⅱ相試験成績（60.0%）に比べ後期第Ⅱ相試験成績（26.5%）で大きく下回っていることから、本剤の有効性を議論するためには、各試験の被験者背景を踏まえて試験成績を評価する必要があると考えた。

申請者は、腫瘍数と最大腫瘍径の組み合わせ別 TE V の割合を検討した結果、「2 個 5cm 以上、3 個 3cm 超、4 個以上 2cm 超」の被験者が後期第Ⅱ相試験では 19.3%（16/83 例）存在した一方で、前期第Ⅱ相試験には含まれなかったことが成績乖離の主な原因と考える、と説明した。

機構は、以下のように考える。

比較試験である後期第Ⅱ相試験における本剤群の TE V の割合が、非対照試験である前期第Ⅱ相試験の成績よりも大きく下回っていることを踏まえると、前期第Ⅱ相試験成績における TE V の割合の再現性は低く、前期第Ⅱ相試験成績に基づいて本剤の有効性を評価することは困難であると考ええる。

後期第Ⅱ相試験の症例数は実施可能性のみに基づいて設定され、本剤群と ZS 懸濁液群との統計的な比較は実施しない計画であったことから、本剤と ZS 懸濁液の TE V の割合を比較して評価することは適切ではないと考えるが、CL として本剤が使用された場合、一定の壊死効果は得られており、また奏効例もみられていることから、第Ⅲ相試験の結果を待つことなく、本剤は CL に用いられる薬剤の一つとして有効性は期待できると機構は判断した。

4) 安全性について

ZS 投与後の安全性上の問題点として特に指摘されている有害事象（J Gastroenterol 2000; 35: 353-60 等）、TACE や CL 後に一般的に認められている有害事象及び白金系抗悪性腫瘍剤に特徴的な有害事象を中心に以下の検討を行った。その結果、TACE や CL 後に一般的に認められる有害事象や白金系抗悪性腫瘍剤に特徴的な有害事象の発現は見られたものの、本剤により注意すべき特有の有害事象は見られず、がん化学療法及び肝局所療法に十分な知識と経験のある医師のもとで本剤を用いた CL が実施されるのであれば、本剤を用いた CL は忍容可能と判断した。

なお、申請者は、本剤は肝動注用 CDDP より全身性の副作用が少ない、と説明しているが、肝動注用 CDDP との比較データはなく、また TAI と CL の治療法の差異もあることから、申請者の説明は適切ではなく、両剤の安全性を比較考察することは困難であると機構

は考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) ZS 投与後に安全性上の問題点として特に指摘されている有害事象

i) アナフィラキシー、アレルギーについて

後期第Ⅱ相試験において、本剤群と ZS 懸濁液群で、20%以上発現割合が異なる有害事象は下表のとおりであった。

本剤群とZS懸濁液群で20%以上発現割合の異なる有害事象		
	本剤群 (例 (%))	ZS 懸濁液群 (例 (%))
ZS 懸濁液群での発現割合が本剤群よりも 20%以上高い有害事象		
血小板数減少	42/83 (50.6)	29/39 (74.4)
白血球数減少	34/83 (41.0)	26/39 (66.7)
血中アルカリフォスファターゼ (ALP) 増加	25/83 (30.1)	20/39 (51.3)
血管障害	0/73	15/31 (48.4)
本剤群での発現割合が ZS 懸濁液群よりも 20%以上高い有害事象		
好酸球百分率増加	70/83 (84.3)	16/39 (41.0)
血中アルブミン減少	42/83 (50.6)	11/39 (28.2)
尿中タンパク陽性	22/83 (26.5)	2/39 (5.1)

機構は、ZS懸濁液群よりも本剤群で多く発現した好酸球百分率増加は、提出された4試験合計で85.8% (97/113例) と高い割合で発現していることから、申請者の考える注意喚起等の対応について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

好酸球は、アナフィラキシー等のⅠ型アレルギーで増加することが知られているため、好酸球数の増加が薬剤性アレルギーやアナフィラキシーと関連する可能性を考慮して前期第Ⅱ相試験（治験実施途中から一部の施設）及び後期第Ⅱ相試験において IgE の推移を検討した。その結果、好酸球数の増加と IgE の上昇に明確な相関はないと考えられ、アナフィラキシーに関連する有害事象の発現もなく、また 2 回目投与後に好酸球数増加の程度が大きくなる被験者は少ないことから、好酸球数の増加がアナフィラキシーに結びつくことを示唆する結果ではないと考えられた。

以上より、好酸球数の増加について添付文書の重要な基本的注意の項において、注意喚起を行なうことが適切と考える。

機構は以下のように考える。

ZS 懸濁液群では副腎皮質ホルモン剤の予防投与の実施割合が高かった（下表）ことも踏まえると、本剤群と ZS 懸濁液群との単純な比較は困難である。

副腎皮質ホルモン剤予防投与症例（後期第Ⅱ相試験）		
	本剤群 (例 (%))	ZS 懸濁液群 (例 (%))
副腎皮質ホルモン剤予防投与割合（1 回目）	2/83 (2.4)	22/39 (56.4)
副腎皮質ホルモン剤予防投与割合（2 回目）	5/56 (8.9)	13/24 (54.2)

ただし、提出された臨床試験において、好酸球増加に関連する重篤な有害事象は報告されておらず、アナフィラキシーに関連する有害事象の発現がいずれの投与群にも認められなかったことを踏まえると、好酸球の増加に対する注意喚起を行い、適切な対応がなされることで対処可能と判断した。

ii) 治療後の血管障害に伴う肝動脈狭小化・閉塞・肝萎縮について

後期第Ⅱ相試験において、投与部位における肝動脈の血管障害は、ZS 懸濁液群では 15/31 例 (48.4%) に認められたが、本剤群では認められなかった。また、血管シャントも ZS 懸濁液群でのみ 5/31 例 (16.1%) に認められた。

機構は、臨床試験で検討された症例数は非常に限られており、本剤群と ZS 懸濁液群とで

厳密な比較を行うことは困難と考えるものの、これまでに実施された臨床試験の中で本剤投与後に血管障害が認められた症例は報告されておらず、治療後の血管障害について、現時点では特に注意喚起を行う必要はないと考える。

(2) TACE や CL 後に一般的に認められている有害事象

i) 肝胆道系の有害事象及び腹水について

前期第Ⅱ相試験では、重篤な有害事象が報告された6/15例（40.0%）のうち、5例12件に肝胆道系に関連する事象（AST増加4例5件、ALT増加2例3件、血中ビリルビン増加3例4件）が認められ、このうち4例5件（AST増加1例1件、ALT増加1例1件、血中ビリルビン増加2例3件）では回復が認められなかった。

後期第Ⅱ相試験では、肝胆道系の有害事象（臨床検査値異常含まず）は、ZS懸濁液群のみに胆管壊死、胆管拡張／肝萎縮及び肝不全／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。なお、肝胆道系の臨床検査値異常は下表のとおりであった。

肝胆道系に関連する臨床検査値異常変動発現割合（後期第Ⅱ相試験）

事象	本剤群（例（%））			ZS 懸濁液群（例（%））		
	評価例数	有害事象		評価例数	有害事象	
		全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
AST 増加	83	52 (62.7)	22 (26.5)	39	31 (79.5)	15 (38.5)
ALT 増加	83	49 (59.0)	20 (24.1)	39	26 (66.7)	8 (20.5)
γ-GTP 増加	83	41 (49.4)	0	39	24 (61.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	83	50 (60.2)	0	39	27 (69.2)	0
血中ビリルビン増加	83	48 (57.8)	10 (12.0)	39	28 (71.8)	2 (5.1)
血中アルブミン減少	83	42 (50.6)	0	39	11 (28.2)	0
血中 ALP 増加	83	25 (30.1)	1 (1.2)	39	20 (51.3)	0
プロトロンビン時間延長	83	35 (42.2)	1 (1.2)	39	11 (28.2)	0
腹水	83	8 (9.6)	0	39	7 (17.9)	0

血中アルブミン減少及びプロトロンビン時間（以下、PT）延長以外は本剤群よりも ZS 懸濁液群の方が多く発現していた。本剤群では重篤な有害事象として AST 増加が 2/83 例（2.4%）、ALT 増加、血中アルブミン減少及び PT 延長が各 1/83 例（1.2%）に認められたが、いずれも一過性であり無処置又は適切な処置により速やかな回復が認められている。なお、Child-Pugh 分類のスコアの推移（下表）は下表のとおりである。

Child-Pugh分類のスコアの推移（後期第Ⅱ相試験）

投与群	Child-Pugh 分類スコア	投与前（例（%））	1 回目投与 5 週後（例（%））	2 回目投与 5 週後（例（%））
本剤群	5	40/83 (48.2)	33/83 (39.8)	26/56 (46.4)
	6	21/83 (25.3)	23/83 (27.7)	20/56 (35.7)
	7	17/83 (20.5)	18/83 (21.7)	5/56 (8.9)
	8	5/83 (6.0)	8/83 (9.6)	4/56 (7.1)
	9	0/83	1/83 (1.2)	1/56 (1.8)
ZS 懸濁液群	5	20/39 (51.3)	14/39 (35.9)	8/24 (33.3)
	6	12/39 (30.8)	9/39 (23.1)	8/24 (33.3)
	7	7/39 (17.9)	12/39 (30.8)	5/24 (20.8)
	8	0/39	4/39 (10.3)	2/24 (8.3)
	9	0/39	0/39	1/24 (4.2)

機構は、本剤の投与対象は肝細胞癌患者であり、患者背景に慢性肝疾患による肝機能異常を有する患者が多いと考えられることから、本剤による肝胆道系の有害事象（臨床検査値異常含む）には、特に注意が必要と考える。しかしながら、少数例での検討ではあるが ZS 懸濁液と比較して大きく劣る結果も得られておらず、適切な注意喚起及び情報提供を行うことで、忍容可能と判断した。

ii) 発熱・悪寒について

本剤 1 回目投与後、前期第Ⅱ相試験では 14/15 例（93.3%）、後期第Ⅱ相試験では 80/83 例

(96.4%) に発熱が認められ、このうち Grade 3 以上の発熱は前期第Ⅱ相試験で 1 例、後期第Ⅱ相試験で 3 例に認められた。

発熱・悪寒の発現状況（後期第Ⅱ相試験）

事象	本剤群（例（％））			ZS 懸濁液群（例（％））		
	評価例数	有害事象		評価例数	有害事象	
		全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
発熱	83	80 (96.4)	3 (3.6)	39	38 (97.4)	0
悪寒	83	33 (39.8)	0	39	20 (51.3)	0

機構は、本剤投与後の発熱の特徴について ZS 懸濁液と比較して説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

後期第Ⅱ相試験において、本剤群では、1 回目投与から発熱が回復するまでの日数の中央値は、軽快であった 1 例を除き、15.0 日であり、発熱パターンとしては、Grade 1 又は 2 の発熱が投与後 0～3 日で出現し、投与後 4～7 日には一旦解熱傾向を示すものの投与後 8～14 日には最高 Grade 3 の発熱が出現し、およそ投与後 20 日で Grade 0 まで回復する傾向がみられた。一方、ZS 懸濁液群では、本剤 1 回目投与から発熱が回復するまでの日数の中央値は 5.0 日であり、発熱パターンとしては Grade 1 又は 2 の発熱が投与後 0～3 日で出現し、投与後日数の経過とともに、発現割合及び Grade が低下した。発熱の発現割合は両群で同程度であったが、本剤群で Grade 2 以上の発熱を示した患者の割合が高く、また持続時間も長かった。

機構は、本剤群と ZS 懸濁液群における発熱の特徴は一部異なる傾向も見られるものの、解熱鎮痛消炎剤及び副腎皮質ホルモン剤の使用割合（下表）が両群で異なっており、当該差異が発熱の発現状況に影響した可能性もあると考える。

併用された解熱鎮痛消炎剤及び副腎皮質ホルモン剤使用症例（後期第Ⅱ相試験）

	本剤群（例（％））	ZS 懸濁液群（例（％））
解熱鎮痛消炎剤併用割合	69/83 (83.1)	24/39 (61.5)
副腎皮質ホルモン剤併用割合	14/83 (16.9)	5/39 (12.8)
副腎皮質ホルモン剤予防投与割合（1 回目）	2/83 (2.4)	22/39 (56.4)
副腎皮質ホルモン剤予防投与割合（2 回目）	5/56 (8.9)	13/24 (54.2)

機構は、発熱は、本剤投与後ほぼ全例に認められるものの、転帰が軽快であった 1 例を除いた全例で回復が認められており、適切な情報提供を行うことにより対処可能と判断した。

iii) 嘔気・嘔吐について

前期第Ⅱ相試験では 4/15 例 (26.7%)、後期第Ⅱ相試験では本剤群で 46/83 例 (55.4%)、ZS 懸濁液群で 20/39 例 (51.3%) に嘔吐が認められ、このうち Grade 3 と判定された後期第Ⅱ相試験の本剤群の 1 例を含め、全例で回復が認められた。

機構は、嘔気・嘔吐は、本剤投与後に高い割合で発現が認められるものの、ZS 懸濁液群に比較して大きく劣ることはなく、適切な情報提供が行われることにより対処可能と判断した。

iv) 疼痛について

後期第Ⅱ相試験における疼痛及び関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

疼痛及び関連事象の発現状況（後期第Ⅱ相試験）

事象	評価例数	本剤群（例（％））		評価例数	ZS 懸濁液群（例（％））	
		有害事象			有害事象	
		全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
投与部位疼痛	83	36 (43.4)	0	39	16 (41.0)	1 (2.6)
上腹部痛	83	6 (7.2)	0	39	4 (10.3)	0
胃不快感	83	5 (6.0)	0	39	4 (10.3)	0
腹痛	83	4 (4.8)	0	39	2 (5.1)	0
腹部不快感	83	4 (4.8)	0	39	1 (2.6)	0
腹部膨満	83	4 (4.8)	0	39	3 (7.7)	0
下腹部痛	83	2 (2.4)	0	39	0	0

機構は、ZS 懸濁液群に比して本剤群において、特に高い割合で発現する傾向は認められておらず、適切に対処されることで忍容は可能と判断した。

(3) 白金系抗悪性腫瘍剤に特徴的な有害事象（骨髄抑制及び腎機能障害）について

後期第Ⅱ相試験における骨髄抑制及び腎機能障害に関連する有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

骨髄抑制に関連する有害事象の発現状況（後期第Ⅱ相試験）

骨髄抑制に関連する有害事象の発現状況（後期第5相併用療法）						
事象	評価例数	本剤群（例（％））		評価例数	ZS 懸濁液群（例（％））	
		有害事象			有害事象	
		全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
白血球数減少	83	34 (41.0)	1 (1.2)	39	26 (66.7)	0 (0)
好中球数減少	83	44 (53.0)	7 (8.4)	39	17 (43.6)	1 (2.6)
血小板数減少	83	42 (50.6)	10 (12.0)	39	29 (74.4)	4 (10.3)
赤血球数減少	83	33 (39.8)	0 (0)	39	12 (30.8)	0 (0)
ヘモグロビン減少	83	13 (15.7)	0 (0)	39	4 (10.3)	0 (0)

腎機能障害に関連する有害事象の発現状況（後期第Ⅱ相試験）

事象	本剤群（例（％））			ZS 懸濁液群（例（％））		
	評価例数	有害事象		評価例数	有害事象	
		全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	83	74 (89.2)	0	39	34 (87.2)	0
血中クレアチニン増加	83	9 (10.8)	1 (1.2)	39	2 (5.1)	0
尿中タンパク陽性	83	22 (26.5)	1 (1.2)	39	2 (5.1)	0

機構は、いずれの事象についても ZS 懸濁液群に比して本剤群で大きく劣る傾向はみられておらず、医療現場に対して適切な注意喚起及び情報提供がなされることで、忍容は可能と判断した。

(4) 複数回投与時の安全性

後期第Ⅱ相試験及び当該試験の継続投与試験において、1 例（5 歳男性）に本剤が 4 回投与された。当該症例では、3 回目投与時に 13 件、4 回目投与時に 17 件の有害事象が報告され、Grade 3 以上の有害事象としては 4 回目投与時に高血圧が認められた。また、当該患者の安全性プロファイルは後期第Ⅱ相試験の結果と大きく異なっておらず、本剤を用いた 3 回以上の複数回の CL の実施についても、適切な症例選択により、忍容可能であったことを機構は確認した。なお、本剤の 3 回以上の投与が行われた症例は 1 例のみであり、情報は極めて限られている。したがって、製造販売後に複数回投与に係る安全性情報を分析し、懸念すべき情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

5) 効能・効果について

機構は、「2) 臨床的位置付けについて」及び「3) 有効性について」における検討及び以下の検討内容を踏まえ、効能・効果は「肝細胞癌における化学リピオドリゼーション」と設定することが適切と判断した。なお、効能・効果の表現については、専門協議における

議論を踏まえて更に検討したい。

以下に検討内容を示す。

TA(C)E の適応対象は、肝切除等又は他の局所療法の適応と判断されない症例で、門脈主幹から一次分枝に閉塞を認めない症例（Cancer 1993; 72: 3202-9、Cancer 2000; 88: 50-7）とされており、限局した肝細胞癌患者でも種々の理由で肝切除等又は他の局所療法が困難な場合は TA(C)E の適応対象とされる。本剤は、後期第Ⅱ相試験より、TACE が適応外又は無効の場合に選択される CL に用いる薬剤としての有効性が示されており、肝細胞癌患者のうち極めて限られた対象集団に使用される薬剤と機構は考える。

以上より、機構は、本剤は懸濁用液に懸濁した状態で肝動脈内投与される薬剤であり、CL に用いる薬剤であることから、効能・効果として「肝細胞癌における化学リピオドリゼーション」とすることが妥当と考える。

また、一般的に、肝硬変等により肝機能が極めて低下した肝細胞癌患者では、治療に伴う肝機能悪化が患者の生命予後に悪影響を及ぼす可能性もあるため、本剤を使用した CL の適応対象の選択については十分な注意喚起が必要であると考ええる。

したがって、類薬である ZS での設定も踏まえ、「原則禁忌」の項において、「総ビリルビン値が 3mg/dL 以上の患者又は肝癌病変の肝障害度 C の患者〔肝不全等を起こしやすいので、やむを得ず投与する場合は亜区域投与とすること。〕」の旨を記載して注意喚起することが適切と判断した。

なお、本薬の懸濁用液として申請されているミリプラ動注用懸濁用液 4mL の効能・効果について、機構は、提出された臨床試験成績に基づき、申請効能・効果のとおり「ミリプラ動注用 70mg の懸濁用」と設定することで問題ないと判断した。

6) 用法・用量について

機構は、以下の検討結果から、用法・用量は「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。」とし、用法・用量に関連する使用上の注意として、以下の内容を設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の投与は、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。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

以下に検討の詳細を記載する。

後期第Ⅱ相試験は、X 線透視下に本剤（20mg/mL）を肝動脈より懸濁液が粒状になる速度（1 mL あたり 60 秒程度）で少量ずつ投与し、腫瘍血管に本剤が充満した時点で投与を終了する（ただし、上限を 6mL とする）こととされた。また、1 回目投与後 5 週（±10 日）における画像診断においてヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルの停滞が不十分でかつ腫瘍濃染像がある場合には、1 回目投与後 4 週以降 12 週以内の可能な限り早期に追加投与（2 回目投与）を行うこととされた。

CL では、申請者が説明するように、腫瘍壊死効果の発現に際して、腫瘍血管に懸濁液を充満させることが重要であり、投与液量は腫瘍の大きさ、血行動態、カテーテルの位置及び肝障害の程度を勘案して個別に決定される。したがって、機構は、用法・用量において、通常投与される用量（投与液量や原薬量）を一定の設定とすることはできないと考える。

一方、1 回投与液量の上限が 6mL と設定された理由について、申請者は以下のように説明した。

懸濁用液に懸濁して肝動脈内に投与する上で、安全性の観点から肝臓以外の臓器や肝臓内の非癌部に薬液が流出する危険性を考慮し、本剤の投与液量は必要最低限に抑える必要があると考え、1 回あたりの投与液量上限を設定する必要があると考えた。唯一の既承認薬である ZS は、ZS の副作用の観点から推奨用量を 6mg と判断し、投与液濃度が 1mg/mL であったために、結果として投与液量上限は 6mL として承認されたものと考えられたが、「1 回 6 mL」であれば、本治療法における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た。以上を基に、本剤の臨床試験は投与液量の上限を「1 回 6 mL」として実施されており、本剤の 1 回投与液量上限として 6mL を設定した。

機構は、臨床試験において本剤の 1 回投与液量上限を 6mL と設定した適切性は不明であり、十分な検討がなされているとは言い難いと考えているが、いずれの臨床試験も 6mL を最大投与量として実施されており、臨床試験では 1 回 6mL を超えて投与された患者はいないため、安全性上の観点から 1 回投与液量上限は 6mL とすることが適切と考える。

また、提出された資料より、本剤の使用は多孔性ゼラチン粒等の塞栓物質を使用しない CL としての使用のみが推奨されると考えることから、当該内容については用法・用量に関連する使用上の注意において注意喚起する必要があると判断した（「7）（2）現在実施中の臨床試験について」の項参照）。加えて、他の抗悪性腫瘍剤との併用時の試験成績は得られていないことから、当該内容についても用法・用量に関連する使用上の注意において注意喚起する必要があると判断した。

なお、本薬の懸濁用液として申請されているミリプラ動注用懸濁用液 4mL の用法・用量について、機構は、提出された臨床試験成績に基づき、申請用法・用量のとおり、「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。」と設定することで問題ないと判断した。

7) 製造販売後の検討事項について

(1) 製造販売後の調査について

申請者は、製造販売後調査の必要性について以下のように説明している。

使用実態の把握及び使用実態下における安全性に関する情報を収集する目的で、標準観察期間を本剤投与開始から 3 カ月間とした連続調査方式の使用成績調査を実施する。症例数は、約 2 年程度で収集可能と考えられる 1,000 例と設定した。

使用成績調査の結果、また市販直後調査を含めた自発報告の結果から、特定の背景を有する患者集団での副作用発現割合が高い、あるいは注目すべき副作用が認められる等の問題点が確認された場合は、調査結果に基づき必要に応じた安全対策をとるとともに、その検出されたりスクに関する特定使用成績調査等の実施を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤は CL に用いられる薬剤であり、また「4) 安全性について」の項でも議論したとおり、本剤投与後に認められる有害事象は、TACE や CL 後に一般的に認められる有害事象・合併症や白金系抗悪性腫瘍剤に特徴的な有害事象の発現が中心であり本剤により注目すべき有害事象は現時点において認められないと考える。しかしながら、本剤の検討症例数は限られており、十分な情報が得られているとは言えないことから、申請者が述べるような方法での情報収集は必要と考える。ただし、現在申請者が計画している調査については実施目的や調査項目等が不明確であり、検討事項等については専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(2) 現在実施中の臨床試験について

申請者は、本剤に塞栓物質（多孔性ゼラチン粒）を併用した際の既存の抗悪性腫瘍剤を

用いた TACE に対する[]を検証する目的で、OS を主要評価項目とした第Ⅲ相試験を実施中であると説明している。

機構は、第Ⅲ相試験の試験計画骨子及び進捗状況等について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本試験は、Child-Pugh 分類 A 又は B の肝細胞癌患者を対象（目標症例数：220 例；本剤群 110 例、Epi-ADM 群 110 例）に、OS を主要評価項目として、多孔性ゼラチン粒を併用した TACE において、Epi-ADM に対する本剤の[]を検証する目的の多施設共同非盲検並行群間比較試験である。本試験は、20[]年[]月[]日時点で[]医療機関と契約済みであり、[]例（本剤群[]例、Epi-ADM 群[]例）が登録され、[]例（本剤群[]例、Epi-ADM 群[]例）で治療が実施されている。また、そのうち[]例（本剤群[]例、Epi-ADM 群[]例）で回目の投与が実施されている。20[]年[]月までに[]医療機関を追加し、20[]年[]月までに全[]例の登録を完了する予定である。20[]年[]月[]日時点で、治験薬が投与された 27 例中 1 例（Epi-ADM 群）に重篤な有害事象が 7 件（敗血症性ショック、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、リンパ球数減少、総ビリルビン上昇及び蜂巣織炎）認められ、蜂巣織炎を除く 6 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

当該試験デザインについて、[]

[]、との申請者の判断があり（平成[]年[]月[]日、薬機審長発第[]号）、本剤を用いた TACE と ZS 以外の抗悪性腫瘍剤を用いた TACE との比較試験であれば、当該試験への患者の組み入れについては臨床家の協力は得られるとの医学専門家の意見を踏まえて、OS を主要評価項目として、TACE での本剤と Epi-ADM の比較デザインと設定されていることは、本邦の医療状況及び実施可能性の観点からは、やむを得ないと考ええる。

一般に、TACE 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、高い腫瘍壊死効果が得られると考えられている（Oncology 2004; 66: 24-31）。一方、TACE では肝動脈の血管障害により治療血管が損なわれたり、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（Oncology 2004; 66: 24-31）。上記のように、TACE は CL よりも高い腫瘍壊死効果を期待され、臨床現場では実施されていること、また、国内の肝細胞癌の治療体系を踏まえると、今般提出された試験において検討された CL ではないものの、本剤を用いた局所療法の有効性及び安全性の情報、特に本剤の OS への影響に関する情報が明らかにされることは重要と考えられ、当該状況に関する情報として、現時点では、本剤を TACE に用いた際の情報は得られていない旨を添付文書において注意喚起する必要があると判断した（「6）用法・用量について」の項参照）。

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

1) 国内第Ⅰ相試験（試験番号なし）

有害事象は、本剤が投与された 11 例全例（6mg/mL 群 3/3 例、12mg/mL 群 3/3 例、20mg/mL 群 5/5 例）に認められた。2 例以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現例数 2 例以上、6mg/mL 群）

器官区分・事象名	例 (%)		
	N	全 Grade	Grade 3 以上 ^{a)}
全有害事象	3	3 (100)	1 (33.3)
胃腸障害			

嘔吐	3	2 (66.7)	0
全身障害および投与局所様態			
発熱	3	3 (100)	0
臨床検査			
AST 増加	3	3 (100)	1 (33.3)
ALT 増加	3	3 (100)	0
血小板数減少	3	3 (100)	0
白血球数減少	3	3 (100)	0
ヘマトクリット減少	3	3 (100)	—
血中アルブミン減少	3	3 (100)	—
血中ブドウ糖増加	3	3 (100)	—
赤血球数減少	3	3 (100)	—
尿中クレアチニン減少	3	3 (100)	—
C-反応性蛋白増加	3	3 (100)	—
リンパ球百分率減少	3	3 (100)	—
血中乳酸脱水素酵素増加	3	3 (100)	—
単球百分率増加	3	3 (100)	—
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	3	3 (100)	—
総蛋白減少	3	3 (100)	—
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	3	3 (100)	—
血中カルシウム減少	3	3 (100)	—
γ-GTP 増加	3	3 (100)	—
血中コレステロール減少	3	3 (100)	—
リパーゼ減少	3	3 (100)	—
血中ビリルビン増加	3	2 (66.7)	1 (33.3)
血中 ALP 増加	3	2 (66.7)	0
好中球数減少	3	2 (66.7)	0
ヘパプラスチン減少	3	2 (66.7)	—
好酸球百分率増加	3	2 (66.7)	—
血中ナトリウム減少	3	2 (66.7)	—
ヘモグロビン減少	3	2 (66.7)	1 (33.3)
血中トリグリセリド減少	3	2 (66.7)	—
好塩基球百分率増加	3	2 (66.7)	—
血中アミラーゼ減少	3	2 (66.7)	—
代謝および栄養障害			
食欲不振	3	3 (100)	0

a) 「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」に基づいて Grade 評価されており、同基準にない項目については Grade 評価を行われていないため「—」と記載した。

有害事象（発現例数 2 例以上、12mg/mL 群）

器官区分・事象名	例 (%)		
	N	全 Grade	Grade 3 以上 ^{a)}
全有害事象	3	3 (100)	1 (33.3)
胃腸障害			
嘔吐	3	2 (66.7)	0
全身障害および投与局所様態			
発熱	3	3 (100)	0
臨床検査			
血中 ALP 増加	3	3 (100)	1 (33.3)
AST 増加	3	3 (100)	0
ALT 増加	3	3 (100)	0
ヘマトクリット減少	3	3 (100)	—
血中アルブミン減少	3	3 (100)	—
血中ブドウ糖増加	3	3 (100)	—
赤血球数減少	3	3 (100)	—
C-反応性蛋白増加	3	3 (100)	—
血中乳酸脱水素酵素増加	3	3 (100)	—
単球百分率増加	3	3 (100)	—
ヘパプラスチン減少	3	3 (100)	—
好酸球百分率増加	3	3 (100)	—
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	3	3 (100)	—

尿中クレアチニン減少	2	2 (100)	
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	2	2 (100)	—
血中ビリルビン増加	3	2 (66.7)	0
リンパ球百分率減少	3	2 (66.7)	—
総蛋白減少	3	2 (66.7)	—
γ-GTP 増加	3	2 (66.7)	—
血中コレステロール減少	3	2 (66.7)	—
リパーゼ減少	3	2 (66.7)	—
尿中ブドウ糖陽性	3	2 (66.7)	—
代謝および栄養障害			
食欲不振	3	2 (66.7)	0

a) 「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」に基づいて Grade 評価されており、同基準にない項目については Grade 評価を行われていないため「—」と記載した。

有害事象（発現例数 2 例以上、20mg/mL 群）

器官区分・事象名	例 (%)		
	N	全 Grade	Grade 3 以上 ^{a)}
全有害事象	5	5 (100)	2 (40.0)
胃腸障害			
嘔吐	5	3 (60.0)	2 (40.0)
全身障害および投与局所様態			
発熱	5	5 (100)	0
臨床検査			
AST 増加	5	5 (100)	0
ALT 増加	5	5 (100)	0
ヘマトクリット減少	5	5 (100)	—
血中アルブミン減少	5	5 (100)	—
血中ブドウ糖増加	5	5 (100)	—
赤血球数減少	5	5 (100)	—
リンパ球百分率減少	5	5 (100)	—
尿中クレアチニン減少	4	4 (100)	—
血小板数減少	5	4 (80.0)	1 (20.0)
C-反応性蛋白増加	5	4 (80.0)	—
血中乳酸脱水素酵素増加	5	4 (80.0)	—
単球百分率増加	5	4 (80.0)	—
ヘパラスチン減少	5	4 (80.0)	—
好酸球百分率増加	5	4 (80.0)	—
総蛋白減少	5	4 (80.0)	—
血中カルシウム減少	5	4 (80.0)	—
リパーゼ増加	5	4 (80.0)	—
血中クロール減少	5	4 (80.0)	—
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	4	3 (75.0)	—
好中球数減少	5	3 (60.0)	0
白血球数減少	5	3 (60.0)	0
血中ナトリウム減少	5	3 (60.0)	—
PT 延長	5	3 (60.0)	—
血中 ALP 増加	5	2 (40.0)	0
血中ビリルビン増加	5	2 (40.0)	0
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	5	2 (40.0)	—
γ-GTP 増加	5	2 (40.0)	—
血中コレステロール減少	5	2 (40.0)	—
尿中ブドウ糖陽性	5	2 (40.0)	—
好塩基球百分率増加	5	2 (40.0)	—
血中カリウム減少	5	2 (40.0)	—
代謝および栄養障害			
食欲不振	5	2 (40.0)	1 (20.0)

a) 「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」に基づいて Grade 評価されており、同基準にない項目については Grade 評価を行われていないため「—」と記載した。

重篤な有害事象（日本癌治療学会の「副作用の記載様式」Grade 3以上の有害事象）は、

6mg/mL群で1例（肝の悪性新生物、下痢、ヘモグロビン減少、血中ビリルビン増加及びAST上昇）、12mg/mL群で1例（ALP上昇）、及び20mg/mL群で2例（悪心・嘔吐／食欲不振／血小板数減少及び悪心・嘔吐各1例）に認められた。

2) 国内前期第Ⅱ相試験（試験番号 P01P21）

有害事象は本剤が投与された 15 例全例に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現割合 10%以上）			
器官区分・事象名	N	例 (%)	
		全 Grade	Grade 3 以上 ^{a)}
全有害事象	15	15 (100)	10 (66.7)
胃腸障害			
下痢	15	5 (33.3)	0
嘔吐	15	4 (26.7)	0
全身障害および投与局所様態			
発熱	15	14 (93.3)	1 (6.7)
投与部位疼痛	15	7 (46.7)	0
臨床検査			
好酸球百分率増加	15	15 (100)	—
C－反応性蛋白増加	15	14 (93.3)	—
β－NアセチルD グルコサミニダーゼ増加	15	11 (73.3)	—
白血球数減少	15	10 (66.7)	0
リンパ球百分率減少	15	10 (66.7)	—
血中乳酸脱水素酵素増加	15	10 (66.7)	—
尿中クレアチニン減少	15	10 (66.7)	—
好中球数減少	15	9 (60.0)	3 (20.0)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	15	9 (60.0)	—
γ-GTP 増加	15	9 (60.0)	—
AST 増加	15	8 (53.3)	6 (40.0)
血中ブドウ糖増加	15	8 (53.3)	2 (13.3)
ALT 増加	15	7 (46.7)	3 (20.0)
血中 ALP 増加	15	7 (46.7)	0
単球百分率増加	15	7 (46.7)	—
血小板数減少	15	6 (40.0)	0
血中カルシウム減少	15	6 (40.0)	0
血中アルブミン減少	15	6 (40.0)	—
血中クロール増加	15	6 (40.0)	—
好塩基球百分率増加	15	6 (40.0)	—
血中ビリルビン増加	15	5 (33.3)	3 (20.0)
総蛋白減少	15	5 (33.3)	—
血中ナトリウム減少	15	4 (26.7)	1 (6.7)
血中クレアチニン増加	15	4 (26.7)	0
赤血球数減少	15	4 (26.7)	—
単球百分率減少	15	4 (26.7)	—
尿中クレアチニン増加	15	4 (26.7)	—
PT 延長	15	3 (20.0)	0
尿中蛋白陽性	15	3 (20.0)	0
尿中ブドウ糖陽性	15	3 (20.0)	—
ヘモグロビン減少	15	2 (13.3)	0
血中アミラーゼ増加	15	2 (13.3)	0
リンパ球百分率増加	15	2 (13.3)	—
血中アミラーゼ減少	15	2 (13.3)	—
血中クロール減少	15	2 (13.3)	—
血中尿素減少	15	2 (13.3)	—
血中尿素増加	15	2 (13.3)	—
尿中ウロビリルン陽性	15	2 (13.3)	—
白血球数増加	15	2 (13.3)	—
白血球百分率数異常	15	2 (13.3)	—

皮膚および皮下組織障害			
発疹	15	2 (13.3)	0
血管障害			
高血圧	15	2 (13.3)	0

a) 「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」に基づいて Grade 評価されており、同基準にない項目については Grade 評価を行われていないため「-」と記載した。

重篤な有害事象（日本癌治療学会の「副作用の記載様式」Grade 3 以上の有害事象）は、6 例に 13 件 [AST 上昇 4 例 (26.7%)、血中ビリルビン上昇 3 例 (20.0%)、ALT 上昇及び血糖値上昇各 2 例 (13.3%)、発熱及び血中ナトリウム低下各 1 例 (6.7%)] 認められたが、血糖値上昇、発熱及び血中ナトリウム低下は本剤との因果関係が否定された。また、GCP 不適合の 1 例にも重篤な有害事象 2 件（ともにアミラーゼ上昇）が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 国内後期第Ⅱ相試験（試験番号 D1401002）

有害事象は、治験薬が投与された 122 例全例（本剤群 83/83 例、ZS 懸濁液群 39/39 例）に認められた。発現割合が 10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現割合 10%以上、本剤群）

器官区分・事象名	例 (%)		
	N	全 Grade	Grade 3 以上 ^{a)}
全有害事象	83	83 (100)	49 (59.0)
胃腸障害			
嘔吐	83	46 (55.4)	1 (1.2)
便秘	83	15 (18.1)	0
下痢	83	13 (15.7)	0
全身障害および投与局所様態			
発熱	83	80 (96.4)	3 (3.6)
投与部位疼痛	83	36 (43.4)	0
悪寒	83	33 (39.8)	0
倦怠感	83	33 (39.8)	0
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	83	12 (14.5)	0
臨床検査			
C-反応性蛋白増加	83	79 (95.2)	0
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	83	74 (89.2)	0
好酸球百分率増加	83	70 (84.3)	0
リンパ球百分率減少	83	66 (79.5)	0
AST 増加	83	52 (62.7)	22 (26.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	83	50 (60.2)	0
ALT 増加	83	49 (59.0)	20 (24.1)
血中ビリルビン増加	83	48 (57.8)	10 (12.0)
単球百分率増加	83	48 (57.8)	0
血中ブドウ糖増加	83	47 (56.6)	10 (12.0)
尿中クレアチニン減少	83	45 (54.2)	0
好中球数減少	83	44 (53.0)	7 (8.4)
血小板数減少	83	42 (50.6)	10 (12.0)
血中アルブミン減少	83	42 (50.6)	0
γ-GTP 増加	83	41 (49.4)	0
尿中クレアチニン増加	83	41 (49.4)	0
PT 延長	83	35 (42.2)	1 (1.2)
白血球数減少	83	34 (41.0)	1 (1.2)
赤血球数減少	83	33 (39.8)	0
血中カルシウム減少	83	32 (38.6)	0
総蛋白減少	83	29 (34.9)	0
血中ナトリウム減少	83	28 (33.7)	1 (1.2)
総蛋白増加	83	26 (31.3)	0
血中 ALP 増加	83	25 (30.1)	1 (1.2)

好塩基球百分率増加	83	25 (30.1)	0
尿中ウロビリソ陽性	83	25 (30.1)	0
尿中ブドウ糖陽性	83	23 (27.7)	0
血中アミラーゼ増加	83	22 (26.5)	3 (3.6)
尿中蛋白陽性	83	22 (26.5)	1 (1.2)
血中カリウム増加	83	21 (25.3)	0
白血球数増加	83	18 (21.7)	0
白血球百分率異常	83	18 (21.7)	0
血中クロール減少	83	17 (20.5)	0
血中尿素増加	83	13 (15.7)	1 (1.2)
ヘモグロビン減少	83	13 (15.7)	0
血中カリウム減少	83	13 (15.7)	0
好塩基球百分率減少	83	12 (14.5)	0
好酸球百分率減少	83	10 (12.0)	0
好中球数増加	83	10 (12.0)	0
血中クレアチニン増加	83	9 (10.8)	1 (1.2)
リンパ球百分率増加	83	9 (10.8)	0
単球百分率減少	83	9 (10.8)	0
代謝および栄養障害			
食欲不振	83	29 (34.9)	0
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	83	32 (38.6)	0
神経系障害			
頭痛	83	12 (14.5)	0

- a) 「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」に基づいて Grade 判定が行われ、Grade の判定基準がない一部の臨床検査については、治験責任医師によって重症度が判定され、「軽度＝Grade 1」、「中等度＝Grade 2」、「重度＝Grade 3 又は 4」として示された。

有害事象（発現割合 10%以上、ZS 懸濁液群）

器官区分・事象名	例 (%)		
	N	全 Grade	Grade 3 以上 ^{a)}
全有害事象	39	39 (100)	25 (64.1)
胃腸障害			
嘔吐	39	20 (51.3)	0
便秘	39	7 (17.9)	0
腹水	39	7 (17.9)	0
下痢	39	4 (10.3)	0
上腹部痛	39	4 (10.3)	0
胃不快感	39	4 (10.3)	0
全身障害および投与局所様態			
発熱	39	38 (97.4)	0
悪寒	39	20 (51.3)	0
倦怠感	39	18 (46.2)	0
投与部位疼痛	39	16 (41.0)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	39	4 (10.3)	0
臨床検査			
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	39	34 (87.2)	0
AST 増加	39	31 (79.5)	15 (38.5)
C-反応性蛋白増加	39	31 (79.5)	0
リンパ球百分率減少	39	31 (79.5)	0
単球百分率増加	39	30 (76.9)	0
血小板数減少	39	29 (74.4)	4 (10.3)
血中ビリルビン増加	39	28 (71.8)	2 (5.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	39	27 (69.2)	0
ALT 増加	39	26 (66.7)	8 (20.5)
白血球数減少	39	26 (66.7)	0
γ-GTP 増加	39	24 (61.5)	0
血中ブドウ糖増加	39	22 (56.4)	2 (5.1)
尿中クレアチニン減少	39	22 (56.4)	0
血中カルシウム減少	39	20 (51.3)	0

血中 ALP 増加	39	20 (51.3)	0
好中球数減少	39	17 (43.6)	1 (2.6)
好酸球百分率増加	39	16 (41.0)	0
尿中クレアチニン増加	39	15 (38.5)	0
尿中ブドウ糖陽性	39	14 (35.9)	0
血中ナトリウム減少	39	13 (33.3)	1 (2.6)
赤血球数減少	39	12 (30.8)	0
総蛋白減少	39	12 (30.8)	0
血中アルブミン減少	39	11 (28.2)	0
PT 延長	39	11 (28.2)	0
総蛋白増加	39	11 (28.2)	0
尿中ウロビリルン陽性	39	11 (28.2)	0
血中カリウム増加	39	10 (25.6)	0
血中アミラーゼ増加	39	9 (23.1)	2 (5.1)
血中クロール減少	39	9 (23.1)	0
好酸球百分率減少	39	9 (23.1)	0
臨床検査			
好中球数増加	39	9 (23.1)	0
血中カリウム減少	39	7 (17.9)	1 (2.6)
白血球数増加	39	7 (17.9)	0
白血球百分率数異常	39	7 (17.9)	0
血中尿素増加	39	7 (17.9)	0
好塩基球百分率増加	39	4 (10.3)	0
ヘモグロビン減少	39	4 (10.3)	0
代謝および栄養障害			
食欲不振	39	15 (38.5)	0
インスリン分泌障害	37	7 (18.9)	0
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	39	14 (35.9)	0
筋骨格痛	39	4 (10.3)	0
神経系障害			
頭痛	39	4 (10.3)	0
血管障害			
血管障害	31	15 (48.4)	1 (3.2)
血管シャント	31	5 (16.1)	0
低血圧	39	6 (15.4)	0

- a) 「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」に基づいて Grade 判定が行われ、Grade の判定基準がない一部の臨床検査については、治験責任医師によって重症度が判定され、「軽度＝Grade 1」、「中等度＝Grade 2」、「重度＝Grade 3 又は 4」として示された。

重篤な有害事象は、本剤群 8 例（AST 上昇 2 例、ALT 上昇、急性心筋梗塞、低血圧／低体温／全身性炎症反応症候群／血中クレアチニン上昇、血中カリウム上昇／血中尿素増加／敗血症／血中クレアチニン上昇／血小板数減少／プロトロビン時間延長／血中アルブミン減少、低血圧及び好中球数減少各 1 例）、ZS 懸濁液群 2 例（呼吸困難／不整脈及び腹痛各 1 例）に認められた。このうち、急性心筋梗塞、低血圧／低体温／全身性炎症反応症候群／血中クレアチニン上昇は治験薬との因果関係が否定された。

中止に至った有害事象は 10 例（本剤群 6 例、ZS 懸濁液群 4 例）に認められ、死亡及び重篤な有害事象以外では、本剤群 1 例（発熱）及び ZS 懸濁液群 3 例（血管障害、胸膜炎、発疹）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

4) 継続投与試験（試験番号 D1401080）

重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づいて審査を行う

ことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-01、5.3.5.1-01及び5.3.5.2-02）に対してGCP実地調査が実施された。その結果、5.3.5.2-01の試験が実施された一部の治験実施医療機関内において、原資料（治験期間中の入院診療録）が保存されていない症例が認められ、当該症例をGCP不適合とすることとした。

また、治験契約の締結に不備があった医療機関があったこと、医療機関の長が治験審査委員会の意見に基づく治験継続の適否の結果を治験依頼者及び治験責任医師に文書により通知していない事例があったこと、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等の報告に係る治験継続の適否に関する調査審議が手順書に従って審議されていなかったこと、一部の文書が保存されていない事例、治験実施計画書からの逸脱（被験者選択基準、臨床検査等の未実施等）等が認められた。一方、治験依頼者において一部の医療機関との治験契約の締結に不備があったこと、一部のモニタリング業務において治験実施医療機関に対し是正を求める等の適切な措置を講じていなかった事例が認められた。GCP不適合と判断した症例を承認申請資料から削除するなどした上で、審査を行うことに支障ないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本剤の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 本剤の臨床的位置付け
- ・ 本剤の有効性について
- ・ 本剤の安全性について
- ・ 本剤の効能・効果について
- ・ 本剤の用法・用量について
- ・ 本剤の製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 21 年 7 月 15 日作成

I. 申請品目

- ① [販 売 名] ミリプラ動注用 70mg
[一 般 名] ミリプラチン水和物
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 31 日
- ② [販 売 名] ミリプラ用懸濁用液 4mL
[一 般 名] ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 31 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」4（（2）を除く）又は 5（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 臨床的位置付けについて

機構は、肝細胞癌患者を対象としてヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁した本薬（以下、本剤）を肝動脈内投与し、本剤の Chemolipiodolization（以下、CL）としての検討が行われた臨床試験成績を基に評価を行った結果（「2）有効性について」の項参照）、肝細胞癌の治療体系を踏まえ、以下の点等を総合的に勘案した場合、CL に使用される抗悪性腫瘍剤の選択肢の一つとして、本剤に一定の臨床的位置付けはあると判断した。

- 肝細胞癌の国内治療体系において、油性造影剤に懸濁した抗悪性腫瘍剤を用いた CL という治療法には一定の臨床的位置付けが認められていること
- 医療現場では、ドキシソルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩（以下、Epi-ADM）、マイトマイシン C、シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤が CL に使用されているが、これらの薬剤について油性造影剤に懸濁して肝動脈内投与する用法は未承認であること
- CL に使用される薬剤として現時点で本邦唯一の既承認薬であるジノスタチン スチマラー（以下、ZS）には、血管障害等の安全性上の問題点が指摘されていること
- 再発を繰り返し、最終的に高度進行肝細胞癌に移行していく肝細胞癌に対する局所療法として、治療選択肢が増えることに一定の意義はあると考えること

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 肝細胞癌に対する全身化学療法剤としてソラフェニブトシル酸塩（以下、ソラフェニブ）が 2009 年 5 月に承認されており、本剤を用いた CL を含む局所療法とソラフェニブによる全身化学療法との臨床的位置付けに関する検討は、今後の課題であるとする。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

ソラフェニブが「切除不能な肝細胞癌」を効能・効果として 2009 年 5 月に承認されてから間がなく、現時点でソラフェニブによる全身化学療法と本剤を用いた CL を含む局所療法の位置付けを明らかにすることは困難である。しかしながら、これまで肝細胞癌の背景疾患の差異等から海外よりも局所療法が積極的に実施される傾向にある本邦において、局所療法と全身化学療法の臨床的位置付けが明らかにされていくことは重要とは考えられ、今

後検討されていく課題の一つである。

2) 有効性について

後期第Ⅱ相試験では、主要評価項目として「肝癌治療直接効果判定基準」を用いた腫瘍治療効果度 (TE) V (壊死効果 100%又は腫瘍縮小率 100%) の割合が設定された。

機構は、①国内においては、肝動脈化学塞栓療法 (Transcatheter Arterial Chemoembolization: TACE) 等の局所療法が積極的に実施される傾向にあり、医療現場では当該療法により標的病巣の局所コントロールを行なうことに一定の意義があると考えられているものと理解していること、②局所療法として使用される本剤の薬効を評価するにあたっては、標的病巣の壊死効果を評価することが必要条件であると判断したこと等より、TE V の割合を中心に本剤の CL という治療法に用いる薬剤としての有効性を評価することは可能と判断した。

また機構は、後期第Ⅱ相試験では CL として本剤が使用された場合に一定の壊死効果は得られており、本剤を用いた局所療法に関する第Ⅲ相試験の結果を待つことなく、本剤の CL に用いられる薬剤の一つとしての有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ CL が肝細胞癌に対する局所療法であることを勘案すると、「肝癌治療直接効果判定基準」を用いた TE V の割合を本剤の主要な評価項目として用いて承認の可否を判断することは可能と考える。
- ・ 提出された臨床試験成績から、CL に用いられる薬剤の一つとして本剤の有効性は示されたと判断できる。しかしながら、後期第Ⅱ相試験は試験群と参考として設定された対照群 (ZS 群) との間で統計的な比較は実施しない計画とされており、当該試験結果から ZS と比較した場合の本剤の優位性や非劣性が示されたとはいえない旨は適切に情報提供する必要がある。
- ・ 局所療法に用いられる薬剤であっても、生存期間に関する情報についての評価は重要であることから、CL として本剤を用いた場合の生存期間等を評価する必要がある。
- ・ 現時点では CL という治療法自体が生存期間に与える影響について明確になされていない中で、本剤を用いた CL の延命効果を評価することは、一企業に課す課題としては大きなものであるとも考える。
- ・ 肝細胞癌の症例では残存肝機能が予後に影響を及ぼすため、本剤の有効性を評価するためには、TE V の割合のみでなく、生存期間の評価も必要と考える。

機構は、以下のよう考える。

抗悪性腫瘍剤の臨床評価にあたっては、承認申請時点において全生存期間 (overall survival: OS) 等を主要評価項目とした検証試験の結果が提示されることが重要と考える。一方、当該審査では、①肝細胞癌患者は、肝硬変を基礎疾患として有していることが多く、肝細胞癌に対する治療は、肝硬変の進行につながる可能性があり、生存期間の延長は必ずしも治療効果の指標とはなり得ない (Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition, 2008、McGraw-Hill Professional) との認識があること、②国内医療現場において CL は肝細胞癌に対する治療戦略の中で一定の臨床的位置付けを有してはいるものの、CL という治療法自体が、生存期間の延長に対する影響が明確ではない局所療法であること、③「1) 臨床的位置付けについて」の項で検討したとおり、CL に使用される既承認薬の選択肢が極めて限られていること等を総合的に勘案し、本剤が示した腫瘍壊死効果の成績を以て、第Ⅲ相試験成績の結果を待つことなく本剤を CL に使用される薬剤の選択肢の一つとして承認することは可能と判断した。

なお、本剤を使用した局所療法の生存期間への影響を検証することを目的とした試験が実施中であり、本剤を使用した TACE ではあるが、当該試験より本剤の OS 延長への寄与について明確になると考える (「6) (2) 現在実施中の臨床試験について」の項参照)。

また、機構は、本剤について他剤との統計的な比較検討を行った試験成績は得られておらず、後期第Ⅱ相試験成績を以て ZS に比して本剤が優越であるか否かは不明である旨を適切に情報提供するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

3) 安全性について

機構は、ZS 懸濁液投与後の安全性上の問題点として特に指摘されている有害事象、TACE や CL 施行後に一般的に認められている有害事象・合併症及び白金系抗悪性腫瘍剤に特徴的な有害事象を中心に検討を行った結果、TACE や CL 施行後に一般的に認められる有害事象・合併症や白金系抗悪性腫瘍剤に特徴的な有害事象の発現は見られたものの、本剤により注目すべき特有の有害事象は見られず、がん化学療法及び肝細胞癌に対する局所療法に十分な知識と経験のある医師のもとで実施されるのであれば、本剤を用いた CL は忍容可能と判断した。なお、一般的に、肝硬変等により肝機能が極めて低下した肝細胞癌患者では、治療に伴う肝機能悪化が患者の生命予後に悪影響を及ぼす可能性もあるため、本剤を使用した CL の適応対象の選択については、添付文書の原則禁忌の項において、「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 [肝不全等を起こすことがある。]」の旨を記載して十分な注意喚起を行う必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員より支持された。

4) 効能・効果について

機構は、CL は肝細胞癌に対する局所療法の一つであり、他の局所療法が無効又は適応としない場合に選択される治療法であると認識している（審査報告 (1)「4.3 <機構における審査の概略> 2) (2) CL の臨床的位置付けについて」の項参照）。提出された臨床試験では、本剤は CL での使用法のみ検討されており、投与対象を効能・効果で明確にする必要があると考え、本剤の効能・効果を「肝細胞癌における化学リポドリゼーション」と設定することが適切と判断した。

なお、本薬の懸濁用液として申請されているミリプラ動注用懸濁用液 4mL の効能・効果について、機構は、提出された臨床試験成績に基づき、申請効能・効果のとおり「ミリプラ動注用 70mg の懸濁用」と設定することに問題はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員より支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 「化学リポドリゼーション」の表現は一般的に医学用語として使用頻度が高いものではなく、ガイドライン等からは単純に「リポドリゼーション」とすることが適切と考えられる。
- ・ 「化学リポドリゼーション」は治療手技であることから、効能・効果よりも用法・用量に関わるものであるようにも思える。
- ・ 本剤が CL として使用される投与対象は切除不能な肝細胞癌患者であることから、「切除不能な肝細胞癌における化学リポドリゼーション」と対象を明記することも一案と考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、効能・効果について、以下のように考える。

本剤の有効性及び安全性は、局所療法のうち CL として使用した場合においてのみ評価されており、本剤は、肝細胞癌患者のうち CL が選択される対象集団に使用される薬剤である。したがって、効能・効果には、CL でのみ使用される薬剤であることを明記する必要があり、また一般的に広く使用されている医学用語を用いる必要もあると考え、効能・効果は「肝細胞癌におけるリポドリゼーション」とすることが適切と判断した。なお、①本剤は CL という治療法に用いられる薬剤であること、及び②CL の対象患者が「切除不能な肝細胞癌」であることは明らかであり、CL で使用することが効能・効果で明示されていれば切除不能

例を対象としていることが示されていると考えられることを踏まえると、「切除不能」であることを効能・効果に明記する必要はないと判断した。

以上より、機構は、効能・効果は「肝細胞癌におけるリピオドリゼーション」と設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

5) 用法・用量について

機構は、後期第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、本剤の用法・用量は、「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。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項には、以下の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 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。
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本剤の投与は、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。

また、本薬の懸濁用液として申請されているミリプラチン動注用懸濁用液 4mL の用法・用量について、機構は、提出された臨床試験成績に基づき、申請用法・用量のとおり、「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。」と設定することで問題ないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員より支持された。

したがって、機構は、上記の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の内容を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

6) 製造販売後の検討事項について

(1) 製造販売後の調査について

申請者は、使用実態の把握及び使用実態下における安全性に関する情報を収集する目的で、標準観察期間を本剤投与開始から 3 カ月間とした連続調査方式の使用成績調査（目標症例数は、約 2 年程度で収集可能と考えられる 1,000 例）を実施すると説明している。

機構は、本剤の承認申請時までの検討症例数は限られていることから、申請者が述べるような方法での情報収集は必要と判断した。しかし、申請者が計画中の調査は実施目的や調査項目等が不明確であるため、例えば、安全性情報が極めて限られている複数回投与時の安全性を調査項目に加える等、更なる検討を要すると考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本剤は国内のみの開発であり、臨床試験の症例数も限定されていることを踏まえると、一定の精度を持った調査による安全性の確認が必要と考える。
- ・ 本剤は局所療法に用いられる薬剤であり、実際に臨床試験において本剤投与後に認められた有害事象は、TACE や CL 施行後に一般的に認められる有害事象・合併症及び白金系抗悪性腫瘍剤に特徴的な有害事象の発現が中心であり、使用全例を対象とした調査を実施する必要はない。
- ・ 複数回投与時の安全性に関する情報は極めて限られていることから、調査項目の一つとして、設定することを検討する必要がある。
- ・ 観察期間については、投与開始より 3 カ月間では、反復投与による有害事象や生存期間の評価は困難なため、実現可能な範囲でより長期間の観察の実施について再検討する必要がある。

- ・ 安全性情報の収集に際し、CL としての情報は収集可能であるが、手技に伴う合併症の発現もあり、本剤に起因した副作用としての有用な情報が得られるかは疑問である。
- ・ 迅速な情報の収集及び提供により、臨床現場の負担を減らし、かつ有益な調査とする必要があると考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、以下のように考える。

本剤投与後には、TACE や CL 施行後に一般的に認められる有害事象・合併症や白金系抗悪性腫瘍剤で既知の有害事象の発現はみられたものの、本剤により注目すべき有害事象は認められていない。したがって、使用全例を対象とした調査を実施する必要はないと考える。しかし、本剤を使用した際の情報は限られており、連続調査方式の使用成績調査の実施が必要と考える。ただし、申請者の提示する調査計画案では、速やかな情報収集ができるか否か不明である。

以上より、機構は、①迅速な情報の収集及び提供が可能となるような調査計画を再考すること、及び②複数回投与時の情報収集について申請者の見解を説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

速やかな情報の収集及び提供が可能となるよう、登録期間を 9 カ月間、観察期間を 3 カ月間（最大 4 カ月間）とし、9 カ月間で登録可能と考える 100 例（約 25 施設）を目標症例数とした連続調査方式の使用成績調査を実施する。本調査では、本剤の使用状況（投与される患者の背景、本剤の投与状況、併用薬・併用療法）及び副作用の発現状況を確認する。なお、本剤は繰り返し投与されることが予想されるが、再発の有無により投与間隔が大きく変動することを考慮すると、速やかな情報収集及び使用状況の把握を目的とした本調査において、繰り返し投与に関する情報を収集するには限界があると考え。加えて、実施中の第Ⅲ相試験において繰り返し投与に関する情報が得られることから、本調査の観察期間は 3 カ月間と設定した。

機構は、以下のように考える。

本剤は CL という治療法に用いられる薬剤であるため、副作用と手技に伴う合併症とを区別することが難しく、使用成績調査から得られる副作用情報に限界はあると考える。しかし、申請者の提示するような方法で安全性情報を速やかに収集し、医療現場へ提供することには一定の意義はあると考える。また、複数回投与時の安全性情報については、2 回目以降の CL は患者の状態に応じて施行されることから、繰り返し投与されるまでの観察期間を設定することは事実上困難であるとする申請者の説明は理解できる。複数回投与時の安全性情報や重篤な副作用等、一定期間の調査や実施中の臨床試験によって得られた情報を速やかに解析し、当該領域を専門とする医師、関係学会等の意見も収集し、更なる調査の必要性や適切な注意喚起について検討することが必要と判断した。

（2）実施中の臨床試験について

OS を主要評価項目として、多孔性ゼラチン粒を併用した TACE において、Epi-ADM に対する本剤の[]を検証する目的の第Ⅲ相試験が国内で実施中である。

機構は、提出された資料からは、本剤を CL に用いた場合の局所コントロールに関する情報が得られているため、製造販売後には本剤を用いた CL による治療が OS に与える影響について検証試験の実施の必要性があると考えた。しかしながら、本邦の医療状況及び実施可能性の観点から総合的に検討し、TACE での本剤と Epi-ADM の比較デザインと設定されていることはやむを得ず、本剤を用いた局所コントロールの有効性及び安全性の情報、特に本剤の OS への影響に関する情報が明らかにされることは重要と判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本剤を CL で使用した場合の OS を評価する検証試験を実施することが望ましいが、実施可能性についての申請者の説明は理解可能である。

- ・ 本剤を用いて OS を主要評価項目とした検証試験を実施することは有意義であり、現在実施中の本剤を用いた TACE の比較試験を完遂する必要がある。
- ・ 本剤は CL としての腫瘍壊死効果の結果から一定の有用性が評価されており、本剤の CL としての延命効果を検証する試験成績が必要である。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、以下のように考える。

本剤を使用した CL での延命効果を検証する試験の実施可能性が低い点から TACE としての試験を実施することはやむを得ず、また CL ではなく TACE としてではあるが、本剤を使用した際に得られる腫瘍壊死効果による局所コントロール下での延命効果に関する情報が得られることに一定の意義があると考えている。当該検証試験成績は、今後の当該領域の治療戦略や臨床開発の上でも重要と判断しており、試験終了後には承認申請を含め必要な対応を速やかに行うべきと考える。

以上より、機構は、実施中の第Ⅲ相試験を確実に完遂し、当該試験の情報が得られ次第、必要な対応を行うよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

7) 販売名の変更について

本薬の懸濁用液であるヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの販売名について、医療安全の観点から申請者と協議し、申請時販売名「ミリプラ動注用懸濁用液 4mL」から「ミリプラ用懸濁用液 4mL」へ変更することとされた。

8) その他

今般の申請においては、①GCP 違反による症例削除や誤記等により承認申請後に申請資料が大幅に改訂されたこと、及び②申請者は、本薬の製造方法の変更等の情報についての詳細な把握・十分な確認がないまま、申請されたと考えざるを得ない部分が散見された。当該状況下における今回の審査では、資料の再確認等に多大な時間及び労力を費やす等、効率的な審査の実施が妨げられた状況であった。今後、申請者は、申請書を含む申請資料について十分な確認・検討等を行った上で関連資料を作成し、承認申請するとともに、申請資料にかかる品質管理・品質保証及び資料内容を厳密に把握することの重要性を十分認識する必要がある、適切な体制整備を速やかに実現するべきと考える。

Ⅲ. 総合評価

本薬は、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される抗悪性腫瘍剤であり、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル懸濁液中の白金成分が血漿中又は組織中に移行し、白金 2 価錯体が DNA と結合し、DNA 合成を阻害することにより腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。本薬と同様の作用機序を有するシスプラチンは肝動脈内投与の用法が既に承認されている。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に投与される抗悪性腫瘍剤としてはジノスタチン スチマラマーが既に承認されており、本剤に新規性はないと考える。

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁した際の本薬の使用にあたっては、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）に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

本薬は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間を 8 年とすることが適当であり、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

また、本薬と同時に申請されたヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（本薬の懸濁用液）は既承認成分であり、本剤の安全性情報には当該懸濁液に関する情報も含まれることから、特に再審査の対象とする必要はないと判断する。

①〔販売名〕

ミリプラ動注用 70mg

〔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。

〔指示事項〕

実施中の肝細胞癌を対象とした国内比較試験を完遂すること。

〔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。

〔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。

②〔販売名〕

ミリプラ用懸濁用液 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70mgに対し、本懸濁用液3.5mL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。

[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。

IV. 審査報告 (1) の追記

懸濁用液の長期保存試験の追加提出について（「2.3 <提出された資料の概略> 5) 懸濁用液の安定性」の項参照）

継続中であった懸濁用液の長期保存試験（36 カ月）3 ロットのデータが追加提出され、36 カ月までの安定性が実データにより確認された。