

再審査報告書

平成 30 年 11 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ミリプラ動注用 70 mg
有 効 成 分 名	ミリプラチン水和物
申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	肝細胞癌におけるリピオドリゼーション
承 認 の 用 法 ・ 用 量	ミリプラチン 70 mg を本剤懸濁用液 3.5 mL に懸濁し、1 日 1 回肝動脈内に挿入されたカテーテルより投与する。本剤の投与は、腫瘍血管に懸濁液が充満した時点で終了すること。ただし、上限を 1 回 6 mL（ミリプラチンとして 120 mg）とする。また、繰り返し投与する場合には、4 週間以上の観察期間をおくこと。
承 認 年 月 日	平成 21 年 10 月 16 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	

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

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ミリプラ動注用 70 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	製造販売後における、本剤の使用状況について把握し、併せて重篤な副作用の発現の有無と副作用の発現状況について確認する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤をはじめて投与された患者
実施期間	平成 22 年 4 月～平成 23 年 4 月
目標症例数	100 例
観察期間	本剤投与開始から 3 カ月間。ただし、本剤投与開始から 2 カ月以降 3 カ月の間に再投与された場合は再投与から 1 カ月まで。なお、本剤以外の後治療（切除、ラジオ波焼灼療法等の内科的局所療法、本剤以外の抗がん剤の投与等）を観察期間内に開始した場合は、後治療開始時点まで。
実施施設数	34 施設
収集症例数	118 例
安全性解析対象症例数	106 例
有効性解析対象症例数	55 例*
備考	*: 腫瘍治療効果度の評価なし又は判定不能 32 例及び適応範囲外（塞栓物質併用）31 例の計 51 例を有効性評価対象症例から除外（除外理由の重複 12 例）

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

本調査における副作用発現割合は 67.0%（71/106 例）であった（承認時までの臨床試験における副作用発現割合は 100%（113/113 例））。発現した主な副作用（5 例以上発現）を表 2 に示すが、いずれの副作用も使用上の注意から予測できる副作用であった。

表 2 主な副作用の発現状況

副作用の種類（基本語）	発現例数（発現割合%）
発熱	43 (40.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (20.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (12.3)
好酸球数増加	13 (12.3)

C-反応性蛋白増加	13 (12.3)
リンパ球数減少	10 (9.4)
白血球数増加	10 (9.4)
好中球数増加	7 (6.6)
血中ビリルビン増加	6 (5.7)
肝障害	5 (4.7)

MedDRA/J version (14.0)

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は 253 例 353 件（使用成績調査：4 例 8 件、自発報告：249 例 345 件）であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に報告された副作用のうち、再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用（既知・重篤な副作用）は 191 例 253 件、使用上の注意から予測できない重篤な副作用（未知・重篤な副作用）は 75 例 100 件で、未知・非重篤な副作用は 38 例 41 件であった。主な未知の副作用（基本語で 3 例以上発現）を表 3 に示す。未知の副作用については、合併症や原疾患等の患者素因や併用薬の関与も考えられ、本剤との因果関係が明確ではないこと、集積症例数も少ないこと等から、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	113	141	75	100	38	41
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36	41	29	33	7	8
間質性肺疾患**	14	14	14	14	0	0
胸水	3	3	1	1	2	2
肝胆道系傷害	24	25	16	17	8	8
肝不全**	7	7	7	7	0	0
肝動脈閉塞	4	4	0	0	4	4
門脈シャント	3	3	0	0	3	3
感染症および寄生虫症	11	12	9	10	2	2
肺炎**	4	4	4	4	0	0
心臓障害	4	4	4	4	0	0
心不全	3	3	3	3	0	0
胃腸障害	6	7	4	4	2	3
急性膵炎	3	3	2	2	1	1
皮膚および皮下組織障害	5	5	1	1	4	4
皮膚壊死	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version (20.0)

**：本剤の使用上の注意の「重大な副作用」の項に、間質性肺炎、肝不全、感染症を記載し注意喚起しているが、致死転帰のため未知症例として評価

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

有効性については、腫瘍治療効果度（標的結節治療効果度：TE）を用い、担当医師が治療開始

後の腫瘍壊死効果又は腫瘍縮小率の最大効果をもって、表 4 に示すように 4 段階で行い、原発性肝癌取扱い規約第 5 版補訂版における総合評価の有効に該当する TE3 以上を有効例とし有効率を算出した。その結果、本調査における有効率は 25.5% (14/55 例) であった。

表 4 標的結節治療効果度 (TE)

TE4	腫瘍壊死効果 100%又は腫瘍縮小率 100% TE4a 腫瘍影より大きな壊死巣 TE4b 腫瘍影相当の壊死巣
TE3	腫瘍壊死効果 50%以上 100%未満 又は腫瘍縮小率 50%以上 100%未満
TE2	TE3 及び TE1 以外の効果
TE1	壊死効果にかかわらず、腫瘍が 25%増大

承認時までの臨床試験とは効果判定基準、患者背景等が異なるため、単純に比較することは困難であるが、承認時までの後期第Ⅱ相試験における TE IV¹⁾ 以上の割合は 51.8% (43/83 例) であり、本調査の有効率は後期第Ⅱ相試験より低かった。本調査と後期第Ⅱ相試験の相違点について検討したところ、以下の要因により本調査では後期第Ⅱ相試験より有効率が低かったと考えられ、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考えられた。

- ・有効率が低くなることが臨床試験で明らかにされている「腫瘍数が多く最大腫瘍径が大きい症例」の比率が本調査で高かった (本調査: 63.6% (35/55 例)、後期第Ⅱ相試験: 38.6% (32/83 例))。なお、本調査において、腫瘍数が「4 以上」の症例及び腫瘍の大きさが「5cm 以上」の症例の有効率は、それぞれ 18.2% (4/22 例) 及び 0% (0/10 例) であった。
- ・本調査では初回 (1 回目) 投与で評価されたが、後期第Ⅱ相試験では追加投与を行った場合も含めて最終投与 3 カ月後に評価されていた。
- ・原発性肝癌取扱い第 5 版補訂版では治療後 1 カ月後以降とされている治療効果判定時期が、本調査では 1 カ月未満の症例が 8 例 (14.5%) 含まれていた (これら 8 例における有効率は 12.5% (1/8 例) で、これら 8 例を除いた症例の有効率は 27.7% (13/47 例))。

5.2 その他の調査

承認審査時に、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 (エピルビン) を用いた肝動脈化学塞栓療法に対する優越性を検証する目的で、全生存期間 (以下、「OS」) を主要評価項目とした国内第Ⅲ相試験を実施中であった。承認審査の過程において、本剤による局所療法の有効性及び安全性の情報、特に OS への影響に関する情報を得る必要があるとされ、当該第Ⅲ相試験の継続・完遂を指示された。本剤承認後に、第Ⅲ相試験を完遂した結果、主要評価項目の OS について、本剤群のエピルビン群に対する優越性は検証されなかった。なお、本結果については、医療現場に情報提供を行った。

¹⁾ 承認時までの臨床試験における TE は、原発性肝癌取扱い規約第 4 版までの基準を使用しており、TE V～TE I の 5 段階で評価されている。本調査で採用している第 5 版補訂版の TE3 以上は承認時までの臨床試験の TE IV 以上に該当する。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

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

再審査期間中において外国措置報告はなかったが、安全性に関する研究報告を1件機構に報告した（表5）。情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、現時点で新たに対応が必要な事項はない。

表5 研究報告の概要

研究報告	本剤の加温投与群では室温投与群よりも発熱及び食欲不振の発現頻度が高い傾向がみられたとの報告（平成25年3月）
備考	

7. 機構の評価

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

以上