

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>肝細胞癌治療剤 注射用ミリプラチン水和物</p> <p>ミリプラ[®] 動注用 70mg</p> <p>MIRIPLA[®] For Intra-arterial Injection</p>	<p>ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル</p> <p>ミリプラ[®] 用懸濁用液 4mL</p> <p>MIRIPLA[®] Suspension Vehicle</p>
--	--

剤形	ミリプラ動注用70mg： 凍結乾燥注射剤	ミリプラ用懸濁用液4mL： 注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により 使用すること	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により 使用すること
規格・含量	1バイアル中ミリプラチン水和物 71.65mg（ミリプラチンとして 70mg）	1アンプル中ヨード化ケシ油脂肪 酸エチルエステル 4mL
一般名	和名：ミリプラチン水和物 洋名：Miriplatin Hydrate	和名：ヨード化ケシ油脂肪酸エチ ルエステル 洋名：Iodine addition products of the ethylesters of the fatty acids obtained from poppyseed oil
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認：2009年10月16日 薬価基準収載：2009年12月11日 販売開始：2010年1月20日	製造販売承認：2009年8月20日 薬価基準収載：2009年12月11日 販売開始：2010年1月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp	

本IFは2022年4月改訂（ミリプラ[®]動注用70mg）と2022年4月改訂（ミリプラ[®]用懸濁用液4mL）の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

肝細胞癌治療剤
注射用ミリプラチン水和物

ミリプラ[®] 動注用 70mg

MIRIPLA[®] For Intra-arterial Injection

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	4
4. 力価	4
5. 混入する可能性のある夾雑物	4
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12

VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 血中濃度の推移	19
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
4. 吸収	20
5. 分布	23
6. 代謝	26
7. 排泄	28
8. トランスポーターに関する情報	28
9. 透析等による除去率	28
10. 特定の背景を有する患者	29
11. その他	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
7. 相互作用	33
8. 副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
10. 過量投与	39
11. 適用上の注意	40
12. その他の注意	40
IX. 非臨床試験に関する項目	41
1. 薬理試験	41
2. 毒性試験	42
X. 管理的事項に関する項目	45
1. 規制区分	45
2. 有効期間	45
3. 包装状態での貯法	45
4. 取扱い上の注意	45
5. 患者向け資材	45
6. 同一成分・同効薬	45
7. 国際誕生年月日	45
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	45
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	45
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	45
11. 再審査期間	45
12. 投薬期間制限に関する情報	45
13. 各種コード	45
14. 保険給付上の注意	46
XI. 文献	47
1. 引用文献	47

2. その他の参考文献	47
XII. 参考資料	48
1. 主な外国での発売状況	48
2. 海外における臨床支援情報	48
XIII. 備考	49
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	49
2. その他の関連資料	49

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミリプラチンは、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、担体配位に 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。ミリプラチンは、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルへの親和性が高く、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁して肝動脈内投与することで、腫瘍局所に滞留し、白金成分を徐放する特徴を持つ。当社は、この特徴に着目し、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、本剤の研究開発を開始した。

臨床試験は、肝細胞癌患者を対象に、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁した本剤の肝動脈内投与（リピオドリゼーション）による第 I 相臨床試験、前期第 II 相臨床試験、後期第 II 相臨床試験、継続試験を実施し、本剤の有効性及び安全性を確認した。その結果、2009 年 10 月に「肝細胞癌におけるリピオドリゼーション」の効能又は効果で承認を取得した。

なお、本剤の懸濁用液である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）は、2009 年 8 月に「ミリプラ動注用 70mg の懸濁用」の効能又は効果で承認を取得した。リンパ系・子宮卵管造影剤と同一成分である。

2. 製品の治療学的特性

- (1)本剤はヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルと共に腫瘍局所に滞留して白金成分を徐放することにより、腫瘍局所の抗腫瘍効果を高め、全身性の副作用を軽減する。（「VI-2-(2)薬効を裏付ける試験成績」、「VII-5-(5)その他の組織への移行性」の項参照）
- (2)本剤は DACH 構造を持つ白金製剤であり、活性体 DPC が腫瘍細胞内で白金-DNA 架橋（アダクト）を形成し、腫瘍増殖抑制作用を示す。（「VI-2.薬理作用」の項参照）
- (3)重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、肝不全、肝・胆道障害、感染症、骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、急性腎障害が報告されている。（「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は脂溶性が高く、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（本剤懸濁用液）への懸濁性が良好である。（「IV.製剤に関する項目」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミリプラ動注用 70mg

(2) 洋名

MIRIPLA For Intra-arterial Injection

(3) 名称の由来

有効成分の名称 (Miriplatin) より。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ミリプラチン水和物 (JAN)

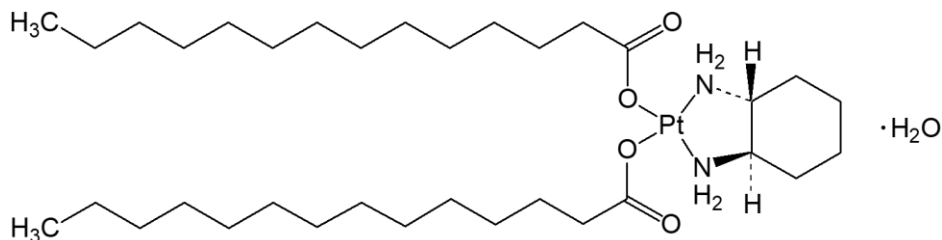
(2) 洋名 (命名法)

Miriplatin Hydrate (JAN)

(3) ステム

プラチナ含有抗悪性腫瘍薬 (-platin)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₃₄H₆₈N₂O₄Pt·H₂O

分子量 : 782.01

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : SM-11355

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の塊又は粉末である。

(2) 溶解性

ミリプラチン水和物の各種溶媒に対する溶解性（20℃）は下表のとおりである。

溶媒	溶解濃度 (mg/mL)	溶解性
エタノール (99.5)	1.32	溶けにくい
メタノール	0.614	極めて溶けにくい
アセトニトリル	0.00260 未満	ほとんど溶けない
水	0.00260 未満	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度 0～95%（実測 0.5～91.9%）、25℃において吸湿は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：214.9℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし（水及び各種緩衝液に対してほとんど溶解しないため）

(6) 分配係数

1-オクタノール/水系での分配係数（logP）は酸性（pH3）、中性（pH7）及びアルカリ性（pH9）条件においていずれも 8.6 であった。

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存		5℃	ポリエチレン袋二重 +アルミラミネートバッグ	36 ヶ月	変化なし
加速		25℃ 60%RH		6 ヶ月	
苛 酷 試 験	温度	50℃ 60%RH		3 ヶ月	
	湿度	25℃ 94%RH	無色ガラス製バイアル瓶 (開栓)	3 ヶ月	
	光	25℃ 2000lx (D65 光照射)	無色ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニリデン被膜)	1 ヶ月	

測定項目：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、含量（液体クロマトグラフィー）等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

日局 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ミリプラ動注用 70mg
色・性状	白色～微黄色の塊又は粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

ミリプラチン 70mg に本剤懸濁用液を 3.5mL 加え、懸濁液（ミリプラチン濃度 20mg/mL）を調整し、懸濁液の粘度について検討した結果は次のとおりである。

懸濁液の温度（℃）	5	15	25	40	50	60
懸濁液の粘度（mPa・s）	109.7	63.1	39.7	22.0	15.9	11.8

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ミリプラ動注用 70mg
有効成分	1 バイアル中ミリプラチン水和物 71.65mg（ミリプラチンとして 70mg）

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存		5±3℃	無色透明ガラス バイアル及びゴム栓	36 ヶ月	変化なし
加速		25±2℃ 60±5%RH		6 ヶ月	
苛酷試験	温度	50±2℃		3 ヶ月	類縁物質がわずかに増加
	光	25±2℃ (D65 光照射) 1000lx		50 日	変化なし

測定項目：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）、含量（液体クロマトグラフィー）等

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

- 1) 本剤の使用にあたっては、本剤懸濁用液を使用すること。
- 2) 懸濁液の調製にあたっては、ミリプラチン 70mg に本剤懸濁用液を 3.5mL 加えた後、直ちに（1 分間以内に）均一な懸濁液が得られるまで液を激しく振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認した上で使用すること。
- 3) 調製後の懸濁液は粘稠なため、バイアルを反転させバイアル壁にそって懸濁液を流下させた後、ゆっくりと注射筒へ吸引すること。
- 4) 懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに（1 時間以内に）使用すること。
- 5) 調製時に、注射針に塗布されているシリコーン油により不溶物を生じることがある。調製後に懸濁液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。（「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照）

ミリプラチン 70mg に本剤懸濁用液を 3.5mL 加えた後、懸濁方法の違い（振り混ぜ方、懸濁操作までの時間）による懸濁液への影響を検討した結果は下表のとおりである。

懸濁方法の違いによる懸濁液への影響

評価項目	振り混ぜ方 ^{a)}	懸濁用液を注入してから懸濁操作を行うまでの時間			
		1 分	3 分	5 分	15 分
溶状 ^{b)}	回転振とう	適	適	不適	不適
	上下振とう	—	—	適	不適

a) 「回転振とう」は、バイアル上部を持ち、バイアル壁や液中に明らかな懸濁不良による塊がなくなるまで、円を描くようにバイアル底部を激しく回転させて振り混ぜる方法。

「上下振とう」は、バイアル壁や液中に明らかな懸濁不良による塊がなくなるまで、バイアルを激しく上下に振り混ぜる方法。「上下振とう」の方が「回転振とう」よりも激しく混ぜることができる。

b) 「適」は懸濁不良を認めないことを示し、「不適」は目視で確認できる懸濁不良のミリプラチンの塊が認められたことを示す。

—：実施せず

溶解後の安定性

ミリプラチン 70mg に本剤懸濁用液を 3.5mL 加え、懸濁液（ミリプラチン濃度 20mg/mL）を調製し、25℃における懸濁液の安定性について検討した結果は次のとおりである。

保存条件	保存形態	保存期間	評価項目	試験結果
室内散光下	無色透明ガラス バイアル及びゴム栓	24 時間	溶状（濁度）	経時的に濁度が上昇し、1 時間後にわずかに白く濁りが生じる場合あり
			粘度	経時的に上昇する場合あり
			含量	変化なし
		3 時間	濃度均一性	ミリプラチン濃度は均一で、変化なし

※懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに（1 時間以内に）使用すること。（「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照）

また、懸濁液を 25℃、40℃又は 60℃で保存した場合、60℃・2 時間後に分解生成物のわずかな増加がみられた。（評価項目：性状、含量、分解生成物）

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ゴム栓への針刺しはゴム栓面に垂直にゆっくりと行うこと。〔斜めに刺すと、ゴムの削片が懸濁液中に混入するおそれがある。〕

(2) 包装

70mg [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器	材質
バイアル	ホウケイ酸ガラス
ゴム栓	ブチル系ゴム
キャップ	アルミニウム、プラスチック

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

平均粒子径約 10µm

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
肝細胞癌におけるリピオドリゼーション

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
7.2 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験名	対象（日本人）	概要
第 I 相	肝細胞癌患者	本剤の最大許容量の推定と肝細胞癌に対する有効性の検討及び薬物動態学的検討（無対照、非盲検試験（Fibonacci の変法による漸増法））
前期第 II 相	肝細胞癌患者	第 I 相臨床試験で得られた推奨用量における本剤の有効性、安全性及び薬物動態の検討（無対照、非盲検試験）
後期第 II 相	肝細胞癌患者	ジノスタチン スチマラマーを対照薬とした並行群間比較試験による本剤の有効性、安全性の検討。本剤投与群で薬物動態の検討。
継続投与	肝細胞癌患者	継続投与における本剤の有効性と安全性の検討（無対照、非盲検試験）

(2) 臨床薬理試験

他の治療法が無効もしくは適応とならない臨床病期 I 又は II の肝細胞癌患者 11 例を対象に、本剤を肝動脈内投与したときの最大許容量の推定と肝細胞癌に対する有効性の検討及び薬物動態学的検討を目的とした非盲検試験を実施した²⁾。本剤 6、12、20mg/mL^{注)}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（1mL あたり約 60 秒）で少量ずつ投与し、腫瘍血管に懸濁液が充満した時点で投与終了とした。なお、最大投与量は 6mL、投与回数は原則として 1 回とした。その結果、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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。ただし、上限を 1 回 6mL（ミリプラチンとして 120mg）とする。」である。

(3) 用量反応探索試験

目的	第 I 相臨床試験で得られた推奨用量における本剤の有効性、安全性及び薬物動態の検討 ³⁾
試験デザイン	無対照、非盲検試験
対象	肝細胞癌患者
主な選択基準	<p>(1) 組織学的あるいは臨床的（血管造影、CT など）に肝細胞癌と診断された患者</p> <p>(2) 肝切除及び PEI（経皮的エタノール注入療法）の適応外の患者</p> <p>(3) 前治療として TAE（肝動脈塞栓療法）あるいは化学療法を受けたことのない患者（肝切除術あるいは PEI は可とする。ただし、肝切除後の断端再発及び PEI 後の局所再発は不可とする。）</p> <p>(4) 測定可能病変を有する患者</p> <p>(5) 少なくとも 2 ヶ月以上の生存が期待できる患者</p> <p>(6) 臨床病期 I 又は II の患者</p> <p>(7) 下記の臓器機能を有し、十分な骨髄、腎、心肺機能が保たれている患者。肝臓については生理的に十分な代償機能を有すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> - WBC \geq 3,000/μL - PLT \geq 5.0 \times 10⁴/μL - Hb \geq 9.5g/dL - AST (GOT) \leq 200U/L - ALT (GPT) \leq 200U/L - 血清ビリルビン（総ビリルビン）\leq 3mg/dL - 血清クレアチニン \leq 施設正常上限値 - 血清アルブミン \geq 3g/dL <p>(8) 選択的なカテーテル挿入のために適切な肝動脈の構造を有し、また、血管造影により腫瘍濃染像が認められることを確認した患者</p> <p>(9) 一般状態〔Performance Status (PS)〕が 0、1、2 の患者（ECOG の基準）</p> <p>(10) 前治療、肝切除術又は PEI のある場合はそれから少なくとも 4 週間以上経過し、前治療の影響のない患者</p> <p>(11) 20 歳以上、75 歳未満の患者</p>
主な除外基準	<p>(1) ヨードを含む薬剤や造影剤に対する過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重篤な合併症（特に重篤な甲状腺疾患、重篤な心疾患）のある患者</p> <p>(3) 活動性の重複癌のある患者</p> <p>(4) 門脈内及び肝静脈内に腫瘍塞栓のある患者</p> <p>(5) 肝内シャントのある患者</p> <p>(6) 肝細胞癌の遠隔転移を有する患者</p> <p>(7) 妊婦、授乳婦及び妊娠の意思のある患者</p> <p>(8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適当と認めた患者</p>
試験方法	本剤 20mg/mL（最大投与量 6mL）を肝動脈内に 1 回投与し、4～12 週後の可能な限り早期に 2 回目の投与を行う。なお、1 回目投与後に実施する画像診断で CR が得られた場合は 1 回投与のみとする。
主要評価項目	CR 率（腫瘍縮小効果 100% あるいは壊死効果 100%） （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」による）
副次評価項目	CR+PR 率（腫瘍縮小効果 50% 以上あるいは壊死効果 50% 以上）
結果	<p>主要評価項目：CR 率 60.0% (9/15 例) [95%信頼区間：32.3% - 83.7%]（効果委員会判定）</p> <p>副次評価項目：CR+PR 率 60.0% (9/15 例) [95%信頼区間：32.3% - 83.7%]（効果委員会判定）</p> <p>副作用 15 例全例（100%）に副作用の発現が認められた。</p>

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内後期第Ⅱ相試験

目的	ジノスタチン スチマラマーを対照薬とした並行群間比較試験による本剤の有効性、安全性の検討。本剤投与群については薬物動態の検討も行う ⁴⁾ 。
試験デザイン	確率を用いた動的割付、非盲検、実薬対照、並行群間比較
対象	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
主な選択基準	<p>(1) 組織学的あるいは臨床的（血管造影、CT など）に肝細胞癌と診断され、測定可能病変を有する患者</p> <p>(2) 造影 CT（早期）画像において腫瘍濃染像が認められた患者</p> <p>(3) 肝切除術、PEI、PMCT（経皮的マイクロ波凝固療法）又は RFA（ラジオ波焼灼療法）の適応外の患者</p> <p>(4) 進行度分類（Stage）がⅡ又はⅢの患者</p> <p>(5) 前治療がない患者又は前治療がある場合は下記の基準に該当する患者</p> <p>1) 前治療として肝切除術を施行した場合は、肝切除術後の断端再発がない患者</p> <p>2) 前治療として PEI、PMCT、RFA 又は TAE を施行した場合は、前治療部位の局所再発がない患者</p> <p>3) 前治療として TAI（肝動注化学療法）を施行した場合は、その施行部位をすべて切除した患者</p> <p>4) 前治療として全身化学療法を受けていない患者</p> <p>5) 前治療としてジノスタチン スチマラマー又は白金製剤の投与を受けてない患者</p> <p>(6) 前治療として肝切除術、PEI、PMCT、RFA 又は TAE を施行した場合は、それから少なくとも 4 週間以上経過した患者</p> <p>(7) 少なくとも 3 ヶ月以上の生存が期待できる患者</p> <p>(8) Child-Pugh 分類が A 又は B の患者</p> <p>(9) 登録日前 2 週間以内において、主要臓器（骨髄、腎、心、肺）の機能が十分に保持され、かつ下記の臨床検査値の基準を満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> - 白血球数 $\geq 3,000/\mu\text{L}$ - 血小板数 $\geq 5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ - 血色素量 $\geq 9.5\text{g/dL}$ - AST（GOT）\leq 施設基準値上限の 5 倍 - ALT（GPT）\leq 施設基準値上限の 5 倍 - 血清ビリルビン $< 3.0\text{mg/dL}$ - 血清クレアチニン \leq 施設基準値上限 - 血清アルブミン $\geq 3.0\text{g/dL}$ <p>(10) PS が 0、1、2 の患者（ECOG の基準）</p> <p>(11) 同意取得日における年齢が 20 歳以上、75 歳未満の患者</p>
主な除外基準	<p><登録前に確認する事項></p> <p>(1) ヨードを含む薬剤や造影剤に対する過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重篤な合併症（重篤な甲状腺疾患、重篤な心疾患など）のある患者</p> <p>(3) 活動性の重複癌のある患者</p> <p>(4) 胆管侵襲のある患者</p> <p>(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者及び男女に関わらず適切な避妊手段を講じず避妊の意思のない患者</p> <p>(6) 本試験への同意取得日前 6 ヶ月以内に他の試験に参加した患者</p> <p>(7) その他、試験責任医師又は試験分担医師が対象として不適当と認めた患者</p> <p><割付後に確認する事項></p> <p>(1) 対照薬投与群についてはブリック試験陽性の患者</p> <p>(2) 選択的なカテーテル挿入のために適切な肝動脈の構造を有さず、又は、血管造影により腫瘍濃染像を認めなかった患者</p> <p>(3) 血管造影で門脈内及び肝静脈内に明らかな腫瘍栓のある患者</p>

	(4) 血管造影で明らかな肝内シャントのある患者 (5) 前治療がある場合は、血管造影で前治療部位の明らかな再発が認められる患者																																																		
試験方法	本剤 20mg/mL あるいはジノスタチン スチマラマー懸濁液 1mg (力価) /mL (いずれも最大投与液量 6mL) を肝動脈内に 1 回投与する。1 回目投与後 5 週 (±10 日) の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は、1 回目投与後 4 週以降 12 週以内のできるだけ早期に追加投与 (2 回目の投与) を行う。																																																		
主要評価項目	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 (日本肝癌研究会「肝癌治療直接効果判定基準」による)																																																		
副次評価項目	CR+PR の割合 (「固形がん化学療法の臨床効果判定基準」及び「RECIST criteria」による)																																																		
結果	<p>主要評価項目である肝癌治療直接効果判定基準の TE V (壊死効果 100% 又は腫瘍縮小率 100%) の割合は、26.5% (22/83 例) であった。なお、ミリプラチン懸濁液の延命効果は検証されていない。</p> <p>投与部位</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>部位</th> <th>本剤群</th> <th>ZS 懸濁液群*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総肝動脈、固有肝動脈</td> <td>1 (1.2%)</td> <td>1 (2.6%)</td> </tr> <tr> <td>右、左、中肝動脈</td> <td>14 (16.9%)</td> <td>13 (33.3%)</td> </tr> <tr> <td>区域、亜区域動脈</td> <td>68 (81.9%)</td> <td>25 (64.1%)</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">※：ジノスタチン スチマラマー懸濁液群</p> <p>主要評価項目：TE V の割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>評価例数</th> <th>TE V の割合 (%)</th> <th>[95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>83 例</td> <td>26.5</td> <td>[17.4 - 37.3]</td> </tr> <tr> <td>ZS 懸濁液群*</td> <td>39 例</td> <td>17.9</td> <td>[7.5 - 33.5]</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">※：ジノスタチン スチマラマー懸濁液群 [効果判定委員会判定] (FAS) (統計学的な比較を目的として実施した試験ではない。)</p> <p>副次評価項目：CR+PR の割合 (「固形がん化学療法の臨床効果判定基準」及び「RECIST criteria」による)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>判断基準</th> <th>投与群</th> <th>評価例数</th> <th>CR+PR の割合 (%)</th> <th>[95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">固形がん化学療法の臨床効果判定基準</td> <td>本剤群</td> <td>83 例</td> <td>20.5</td> <td>[12.4 - 30.8]</td> </tr> <tr> <td>ZS 懸濁液群*</td> <td>39 例</td> <td>23.1</td> <td>[11.1 - 39.3]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">RECIST criteria</td> <td>本剤群</td> <td>83 例</td> <td>24.1</td> <td>[15.4 - 34.7]</td> </tr> <tr> <td>ZS 懸濁液群*</td> <td>39 例</td> <td>25.6</td> <td>[13.0 - 42.1]</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">※：ジノスタチン スチマラマー懸濁液群 [効果判定委員会判定] (FAS) (統計学的な比較を目的として実施した試験ではない。)</p> <p>副作用 副作用発現頻度は、100.0% (83/83 例) であった。発現頻度が 60% 以上の副作用は、発熱 96.4% (80 例)、CRP 増加 92.8% (77 例)、好酸球百分率増加 84.3% (70 例)、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 80.7% (67 例)、AST 増加 61.4% (51 例) であった。</p>	部位	本剤群	ZS 懸濁液群*	総肝動脈、固有肝動脈	1 (1.2%)	1 (2.6%)	右、左、中肝動脈	14 (16.9%)	13 (33.3%)	区域、亜区域動脈	68 (81.9%)	25 (64.1%)	不明	0 (0%)	0 (0%)	投与群	評価例数	TE V の割合 (%)	[95%信頼区間]	本剤群	83 例	26.5	[17.4 - 37.3]	ZS 懸濁液群*	39 例	17.9	[7.5 - 33.5]	判断基準	投与群	評価例数	CR+PR の割合 (%)	[95%信頼区間]	固形がん化学療法の臨床効果判定基準	本剤群	83 例	20.5	[12.4 - 30.8]	ZS 懸濁液群*	39 例	23.1	[11.1 - 39.3]	RECIST criteria	本剤群	83 例	24.1	[15.4 - 34.7]	ZS 懸濁液群*	39 例	25.6	[13.0 - 42.1]
部位	本剤群	ZS 懸濁液群*																																																	
総肝動脈、固有肝動脈	1 (1.2%)	1 (2.6%)																																																	
右、左、中肝動脈	14 (16.9%)	13 (33.3%)																																																	
区域、亜区域動脈	68 (81.9%)	25 (64.1%)																																																	
不明	0 (0%)	0 (0%)																																																	
投与群	評価例数	TE V の割合 (%)	[95%信頼区間]																																																
本剤群	83 例	26.5	[17.4 - 37.3]																																																
ZS 懸濁液群*	39 例	17.9	[7.5 - 33.5]																																																
判断基準	投与群	評価例数	CR+PR の割合 (%)	[95%信頼区間]																																															
固形がん化学療法の臨床効果判定基準	本剤群	83 例	20.5	[12.4 - 30.8]																																															
	ZS 懸濁液群*	39 例	23.1	[11.1 - 39.3]																																															
RECIST criteria	本剤群	83 例	24.1	[15.4 - 34.7]																																															
	ZS 懸濁液群*	39 例	25.6	[13.0 - 42.1]																																															

2) 安全性試験

目的	継続投与における本剤の有効性と安全性の検討
試験デザイン	無対照、非盲検試験
対象	後期第Ⅱ相臨床試験に参加した肝細胞癌患者のうち、選択基準に合致し、除外基準に該当しない患者とする。
主な選択基準	(1) 本剤の投与を希望する患者 (2) 後期第Ⅱ相臨床試験で本剤投与群に割り付けられた患者 (3) 本剤の最終投与から3ヵ月（10～14週）後の画像診断が終了し、治験責任医師又は治験分担医師による効果判定が確定している患者 (4) 後期第Ⅱ相臨床試験で有効性の評価（治験責任医師又は治験分担医師による効果判定）でTE Vと判定されたが、別部位に再発した患者 (5) 治験責任医師が本剤の投与を必要と判断した患者
主な除外基準	(1) 治験責任医師又は治験分担医師が臨床検査及び血管造影の結果、本剤の投与が不適切と判断した患者 (2) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本剤の投与が安全に実施できないと判断した患者
試験方法	本剤 20mg/mL（最大投与量 6mL）を肝動脈内に投与する。なお、同一病変に対する投与は原則として2回までとするが、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。
主要評価項目	腫瘍治療効果度 TE V の割合（日本肝癌研究会「肝癌治療直接効果判定基準」による）
結果	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、5 例が登録され、のべ 4 例に本剤が投与された。投与後 3 ヶ月（10～14 週）の画像診断（造影 CT 等）による TE V の割合は、25.0%（1/4 例）であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

目的：本剤の使用状況を把握し、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。
観察期間：標準観察期間は、ミリプラ投与開始から3ヵ月間とする。但し、ミリプラ投与開始から2ヵ月後以降3ヵ月の間に再投与された場合は再投与から1ヵ月までとする。

なお、ミリプラ以外の後治療（切除、ラジオ波焼灼療法などの内科的局所療法、ミリプラ以外の抗癌剤の投与等）を観察期間内に開始した場合は、後治療開始時点までとする。

安全性：安全性集計対象症例 106 例における副作用発現症例率は 67.0%（71/106 例）であり、副作用件数は 193 件であった。5 件以上発現した副作用は、発熱が 46 件（43 例）と最も多く、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 24 件（22 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 14 件（13 例）、好酸球数増加及び C-反応性蛋白増加が各 13 件（各 13 例）、リンパ球数減少及び白血球数増加が各 10 件（各 10 例）、好中球数増加が 7 件（7 例）、血中ビリルビン増加が 6 件（6 例）、肝障害が 5 件（5 例）であった。重篤な副作用は 3 例（2.8%）に 6 件発現した。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

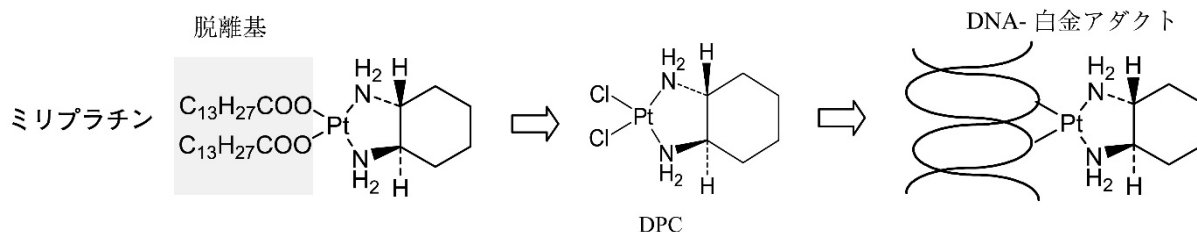
シスプラチン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ミリプラチンは生体内で脱離基が主に塩素イオンに置換されたジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン白金 (DPC) 等に変換され、癌細胞内の DNA 鎖と共有結合した白金-DNA 架橋 (アダクト) を形成し、アポトーシスを誘導すると考えられた⁵⁻⁸⁾。



ヒト肝癌株 HepG2、Li-7 及びラット肝癌株 AH109A に対して、細胞増殖抑制作用を示した^{5,9)}。また、ラット肝臓に移植したラット肝癌株 AH109A 及びヒト肝癌株 Li-7 に対して、肝動脈内単回投与により用量依存的な抗腫瘍作用を示した^{5,6,10)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 細胞増殖抑制作用

a) 肝癌細胞株に対する *in vitro* 細胞増殖抑制作用 (軟寒天コロニー法)

ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル懸濁液 (以下懸濁液) を直接細胞と接触させない評価方法として、軟寒天層を介して薬剤を培養細胞に作用させる軟寒天コロニー法により、ヒト肝癌細胞株 HepG2 及びラット肝癌細胞株 AH109A に対するミリプラチン、シスプラチン及びジノスタチン スチマラマーの各ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル懸濁液 (以下ミリプラチン懸濁液、シスプラチン懸濁液及びジノスタチン スチマラマー懸濁液) の *in vitro* 細胞増殖抑制作用を検討した。軟寒天培地内に細胞を播種し、薬剤の懸濁液をその上から重層し、薬剤存在下で AH109A 株は 7 日間、HepG2 株は 14 日間培養した後、IC₅₀ (50% コロニー形成抑制濃度) を求めた。ミリプラチン懸濁液のコロニー形成抑制作用は、シスプラチン懸濁液と比較して明らかな差はなく、ジノスタチン スチマラマー懸濁液よりも強いことが示された。

ヒト肝癌細胞株 HepG2 及びラット肝癌細胞株 AH109A における
in vitro 細胞増殖抑制作用 (軟寒天コロニー法)

細胞株	IC ₅₀ (µg/mL)		
	ミリプラチン 懸濁液	シスプラチン 懸濁液	ジノスタチン スチマラマー懸濁液
HepG2	1.9 ± 0.85	3.3 ± 2.4	29 ± 9.0 *
AH109A	31 ± 17	4.9 ± 2.8	98 ± 21 *

平均値±標準偏差 (n=3)

* : ミリプラチン懸濁液の IC₅₀ 値に対し、Tukey-Kramer の検定で有意 (p<0.01)

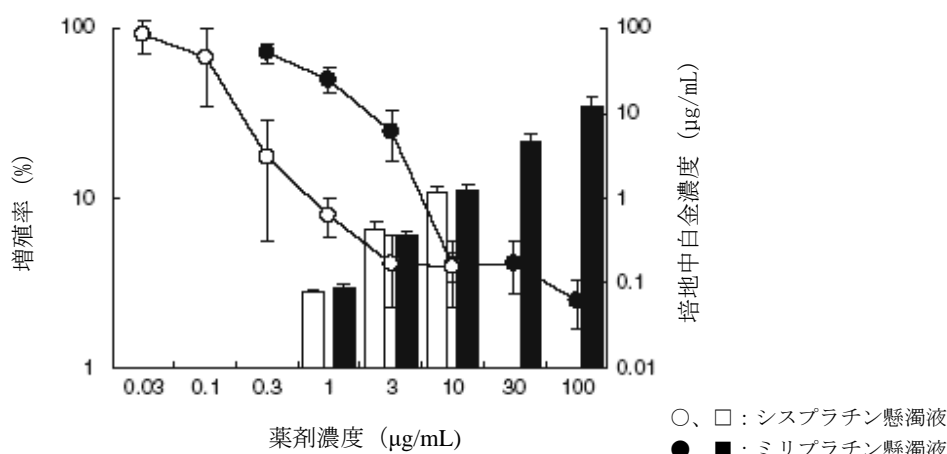
ns : ミリプラチン懸濁液の IC₅₀ 値に対し、Tukey-Kramer の検定で有意差なし

b)肝癌細胞株に対する *in vitro* 細胞増殖抑制作用（メンブレン法）と培地中白金濃度
 細孔を有する膜を介して薬剤を7日間作用させるメンブレン法で、ラット肝癌細胞株 AH109A⁶⁾、ヒト肝癌細胞株 HepG2⁵⁾及び Li-7⁵⁾に対する *in vitro* 細胞増殖抑制作用を検討した結果、ミリプラチン懸濁液はシスプラチン懸濁液の 1/5~1/14 の作用を示した。ミリプラチン懸濁液及びシスプラチン懸濁液ともに、薬剤処理濃度に依存して7日後の培地中白金濃度は増加し、培地中白金濃度の増加に伴って、*in vitro* 細胞増殖抑制作用が強くなった。従って、ミリプラチン懸濁液の *in vitro* 細胞増殖抑制作用は、懸濁液から放出された白金成分の濃度に応じて発現することが示唆された。

ラット肝癌細胞株 AH109A、ヒト肝癌細胞株 HepG2 及び Li-7 における
in vitro 細胞増殖抑制作用（メンブレン法）

細胞株	IC ₅₀ (µg/mL)	
	ミリプラチン懸濁液	シスプラチン懸濁液
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

平均値±標準偏差 (n=3)



ラット肝癌細胞株 AH109A における
in vitro 細胞増殖抑制作用と培地中白金濃度（メンブレン法）

c)白金化合物の放出

試験管内でミリプラチン懸濁液（2mg/mL）から生理食塩液への白金化合物の放出は経時的に徐々に増加し、28日後に添加した量の5.9%の白金が放出された。放出された白金化合物はDPC等であった⁷⁾。

d)水溶液の *in vitro* 細胞増殖抑制作用

In vitro においてミリプラチン懸濁液から水相への放出成分として確認された DPC の効力を検討するとともに、難水溶性であるミリプラチンについて、懸濁用液を用いない場合の効力を検討するために、ラット肝癌細胞株 AH109A⁶⁾、ヒト肝癌細胞株 HepG2⁵⁾、HuH-7⁵⁾及び Li-7⁵⁾に対するミリプラチン、DPC、シスプラチン及びジノスタチン スチマラマーの各水溶液の *in vitro* 細胞増殖抑制作用を検討した。細胞培養液中に水溶液として薬剤を直接添加し、3日間培養後の IC₅₀ (50%細胞増殖抑制濃度) を求めたところ、細胞株の違いによらず、DPC はシスプラチンやジノスタチン スチマラマーと同程度の *in vitro* 細胞増殖抑制作用を示した。ミリプラチンの IC₅₀ はすべての細胞株で 20µg/mL 以上であった。従って、未変化体としてのミリプラチンではなく、ミリプラチンに由来する白金成分 DPC がミリプラチン懸濁液から放出され、*in vitro* 細胞増殖抑制作用が発現すると考えられた。

水溶液での *in vitro* 細胞増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ (µg/mL)			
	ミリプラチン	DPC	シスプラチン	ジノスタチン スチマラマー
AH109A	>20	0.14 ± 0.07	0.30 ± 0.07	0.13 ± 0.00
HepG2	>20	0.26 ± 0.24	0.96 ± 0.27	0.32 ± 0.19
HuH-7	>20	1.9 ± 1.8	1.2 ± 0.3	0.69 ± 0.18
Li-7	>20	0.31 ± 0.02	0.42 ± 0.03	0.22 ± 0.05

n=3、平均値±標準偏差 ミリプラチンは難水溶性のためエタノールに懸濁

2) *in vivo* 細胞増殖抑制作用

a) AH109A 株移植ラット肝癌モデルにおける *in vivo* 細胞増殖抑制作用⁶⁾

i) ヒト肝細胞癌のモデルとして、肝臓左葉内にラット肝癌細胞株 AH109A を移植したラットを用いて、肝動脈内投与による腫瘍増殖抑制作用を検討した。

移植約3週間後、ミリプラチン、シスプラチン及びジノスタチン スチマラマー懸濁液 20µL を単回肝動脈内投与し、腫瘍増殖率(投与前の腫瘍面積に対する投与1週間後の腫瘍面積の比)及び投与前後での体重変化率を算出した。

いずれの懸濁液も用量依存的な *in vivo* 細胞増殖抑制作用を有すること、また、明らかな体重減少を伴わない用量で *in vivo* 細胞増殖抑制作用を有することが示された。

in vivo 細胞増殖抑制作用及び体重変化の用量依存性 (AH109A 株移植ラット)

試験	薬剤	投与量 (µg/匹)	腫瘍増殖率 (%)	体重変化率 (%)
1	懸濁用液		273 ± 92	-2.2 ± 2.7
	ミリプラチン懸濁液	4	172 ± 81	-3.6 ± 3.5
		40	160 ± 115	-2.5 ± 2.9
		400	79 ± 31 *	-4.5 ± 2.0
2	懸濁用液		204 ± 62	-5.4 ± 3.6
	シスプラチン懸濁液	100	200 ± 72	-5.1 ± 3.1
		200	66 ± 29 *	-5.5 ± 1.8
		400	54 ± 13 *	-10.2 ± 2.0 *
3	懸濁用液		206 ± 46	-5.9 ± 2.0
	ジノスタチン スチマラマー懸濁液	20	145 ± 39	-6.0 ± 2.5
		40	144 ± 60	-5.1 ± 3.0
		100	97 ± 74 *	-8.2 ± 4.2

平均値±標準偏差 (n=7)

* : 懸濁用液群に対し、Dunnett の多重比較検定で有意 (p<0.01)

ii) ミリプラチン、シスプラチン及びジノスタチン スチマラマー懸濁液の臨床使用濃度での *in vivo* 細胞増殖抑制作用を比較した。ミリプラチン懸濁液（臨床使用時濃度 20mg/mL）群、シスプラチン懸濁液（臨床使用報告のある濃度 20mg/mL）群は懸濁液群に比べ腫瘍増殖率が有意（ $p < 0.05$ ）に低下した。手術操作あるいは懸濁液の単独投与はいずれも腫瘍増殖率に影響を与えなかった。

臨床用量での *in vivo* 細胞増殖抑制作用及び体重変化（AH109A 株移植ラット）

実験群	投与量 ^{a)} ($\mu\text{g}/\text{匹}$)	腫瘍増殖率 (%)	体重変化率 (%)
無処置		213 \pm 29	-2.8 \pm 7.3
擬手術		202 \pm 106	-1.2 \pm 2.1
懸濁液		185 \pm 37	-3.1 \pm 3.2
ミリプラチン懸濁液	400	67 \pm 24 *	-2.9 \pm 1.9
シスプラチン懸濁液	400	33 \pm 23 *	-4.7 \pm 4.3
ジノスタチン スチマラマー懸濁液	20	175 \pm 31 ns	-1.9 \pm 1.7

平均値 \pm 標準偏差 (n=7)

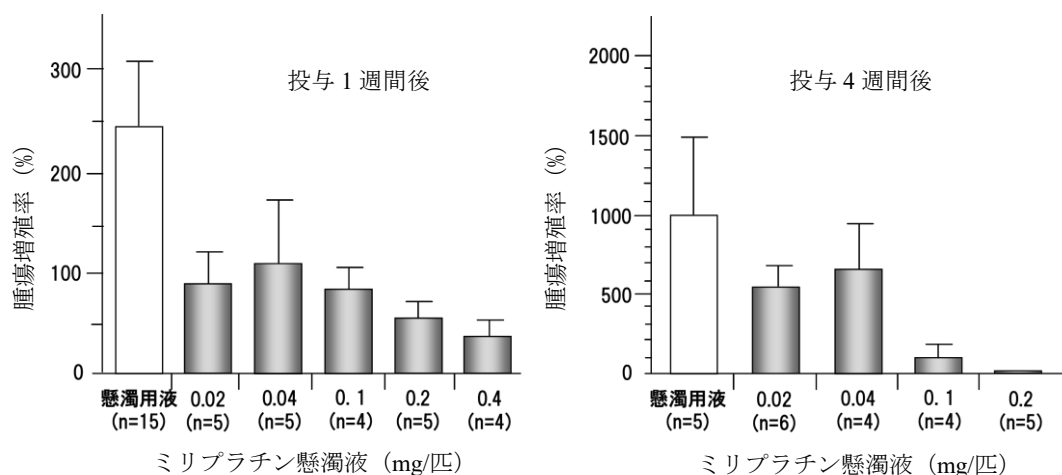
a) ミリプラチン懸濁液、シスプラチン懸濁液は 20mg/mL、ジノスタチン スチマラマー懸濁液は 1mg/mL を 20 μL 投与

* : 懸濁液群に対し、4 群間での Dunnett の多重比較検定で有意 ($p < 0.01$)

ns : 懸濁液群に対し、4 群間での Dunnett の多重比較検定で有意差なし

無処置群は開腹して腫瘍径の計測のみ、擬手術群は開腹して、腫瘍径の計測と胃十二指腸動脈の結紮を行った。

iii) AH109A 株移植ラットに、移植約 20 日後にミリプラチン懸濁液（1、2、5、10、20mg/mL）20 μL を単回肝動脈内投与し、1 週間後及び 4 週間後の *in vivo* 細胞増殖抑制作用を検討した。0.1mg/匹以上の用量では、投与 4 週間後まで腫瘍増殖が抑制された¹⁰⁾。



in vivo 細胞増殖抑制作用の用量依存性（AH109A 株移植ラット）

b) Li-7 株移植ヌードラット肝癌モデルにおける *in vivo* 細胞増殖抑制作用⁵⁾

肝臓左葉内にヒト肝癌株 Li-7 を移植したヌードラットを用いて肝動脈内投与による腫瘍増殖抑制作用を検討した。

移植約 4 週間後にミリプラチン懸濁液 (0、2、6、20mg/mL) 20 μ L を単回肝動脈内投与し、腫瘍増殖率 (投与前の腫瘍面積に対する投与 1 週間後の腫瘍面積の比) 及び投与前後での体重変化率を算出した。

ミリプラチン懸濁液は用量依存的な *in vivo* 細胞増殖抑制作用を有すること、また、明らかな体重減少を伴わない用量で *in vivo* 細胞増殖抑制作用を有することが示された⁵⁾。

in vivo 細胞増殖抑制作用及び体重変化の用量依存性 (Li-7 株移植ヌードラット)

薬剤	投与量 (μ g/匹)	腫瘍増殖率 (%)	体重変化率 (%)
懸濁用液		263 \pm 29	-1.1 \pm 4.0
	40	277 \pm 73	0.9 \pm 1.5
ミリプラチン懸濁液	120	217 \pm 51	2.7 \pm 5.0
	400	161 \pm 46 *	-1.5 \pm 0.9

平均値 \pm 標準偏差 (n=7)

* : 懸濁用液群に対し、Dunnnett の多重比較検定 ($p < 0.01$)

移植約 4 週間後に臨床使用時濃度のミリプラチン懸濁液 (20mg/mL)、ジノスタチン スチマラマー懸濁液 (1mg/mL) 及びシスプラチン懸濁液 (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、細胞増殖抑制作用を検討した。5mg/mL の高濃度ジノスタチン スチマラマー懸濁液を陽性対照とした。懸濁用液群に比してミリプラチン及びシスプラチン懸濁液では腫瘍増殖率が有意 ($p < 0.05$) に低下した。手術操作あるいは懸濁用液の単独投与はいずれも腫瘍増殖率に影響を与えなかった⁵⁾。

臨床用量での *in vivo* 細胞増殖抑制作用及び体重変化 (Li-7 株移植ヌードラット)

実験群	投与量 (μ g/匹)	腫瘍増殖率 (%)	体重変化率 (%)
無処置		308 \pm 76	3.0 \pm 2.8
擬手術		270 \pm 61	2.4 \pm 4.1
懸濁用液		266 \pm 56	2.6 \pm 3.2
ミリプラチン懸濁液	400	188 \pm 63 *	1.3 \pm 5.4
シスプラチン懸濁液	400	118 \pm 59 *	1.4 \pm 3.8
ジノスタチン スチマラマー懸濁液	20	221 \pm 42 ns	2.0 \pm 2.3
	100	154 \pm 62 **	0.8 \pm 1.8

平均値 \pm 標準偏差 (n=7)

* : 懸濁用液群に対し、4 群間での Dunnnett の多重比較検定 ($p < 0.05$)

ns : 懸濁用液群に対し、4 群間での Dunnnett の多重比較検定で有意差なし

** : 懸濁用液群に対し、2 群間での Dunnnett の多重比較検定 ($p < 0.01$)

3)白金-DNA アダクト形成作用

a) *in vitro*

i)メンブレン法を用いてミリプラチン懸濁液 (1.0、10、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及びシスプラチン懸濁液 (0.15、1.5、15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) で3日間曝露した AH109A 株の DNA 画分の白金量を測定した。IC₉₀以上の濃度であるミリプラチン懸濁液 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及びシスプラチン懸濁液 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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、n=3) であり、シスプラチンと同様、本剤も白金-DNA アダクトを形成すると考えられた⁶⁾。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 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満であった。

ii)AH109 株にミリプラチン懸濁液 (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を添加して7日間培養したとき、細胞内への白金の取り込み及び白金-DNA アダクト量は経時的に増加した。7日間培養した後のミリプラチン懸濁液を別の AH109 細胞に添加し、さらに7日間培養したところ、再度、細胞内への白金の取り込み及び白金-DNA アダクト量は経時的に増加した⁸⁾。

細胞内白金量と白金-DNA アダクト形成量の経時変化

試験期間	薬剤暴露時間 (日)	細胞内白金量 (ng/10 ⁶ 細胞)	白金-DNAアダクト量 (pg/ μg DNA)
0-7日目	2 ^{a)}	14 \pm 10	30 ^{d)}
	4 ^{a)}	193 \pm 73	52 ^{e)}
	7 ^{b)}	634 \pm 487	208 \pm 110 ^{f)}
7-14日目	2 ^{c)}	93 \pm 25	41 ^{d)}
	4 ^{c)}	283 \pm 37	43 ^{d)}
	7 ^{b)}	642 \pm 394	99 \pm 34 ^{g)}

値は3~5回の独立した試験の平均値 \pm 標準偏差

a) 3回の試験、b) 5回の試験、c) 4回の試験、d) n=1、e) n=2、f) n=4、g) n=3

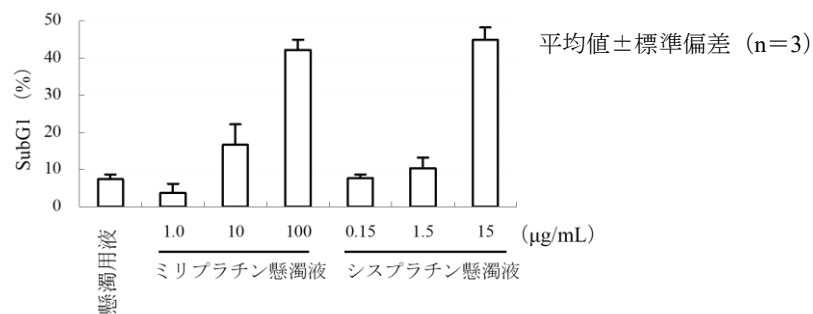
b) *in vivo*

AH109 株移植ラットに、移植3週間後にミリプラチン懸濁液及びシスプラチン懸濁液 (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を測定した。ミリプラチン懸濁液及びシスプラチン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 (平均値 \pm 標準偏差、n=4) であり、シスプラチンと同様、本剤も腫瘍組織で白金-DNA アダクトを形成することが示された。

4)アポトーシス誘導作用

a) *in vitro*

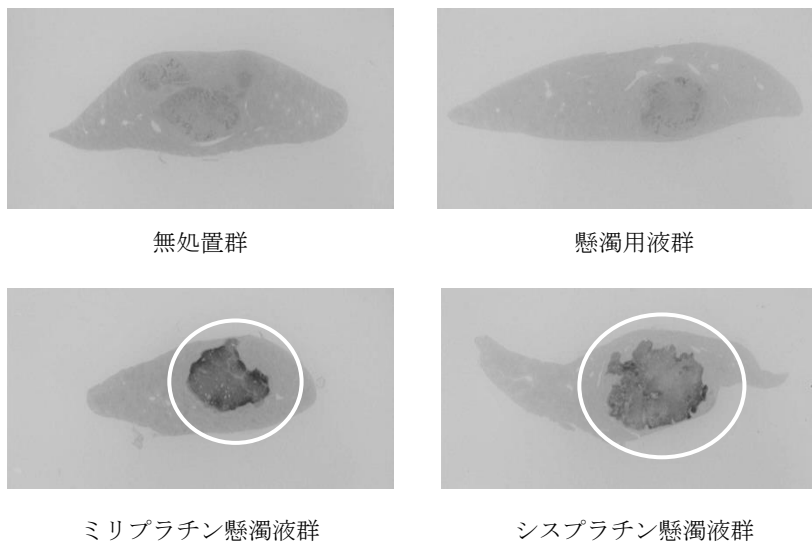
AH109A 株をメンブレン法にてミリプラチン懸濁液及びシスプラチン懸濁液存在下で3日間培養し、ヨウ化プロピジウム染色後にフローサイトメトリーによる DNA ヒストグラムから subG1 画分を指標としてアポトーシス誘導作用を検討した。シスプラチンと同様に本剤は、アポトーシスを誘導することが示唆された⁶⁾。



in vitro アポトーシス誘導作用

b) *in vivo*

AH109A 株移植ラットに、移植 3 週間後にミリプラチン懸濁液及びシスプラチン懸濁液（ともに 20mg/mL）20 μ L 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を検討した。無処置群及び懸濁液投与群では、腫瘍組織の一部に TUNEL 陽性細胞が斑に観察されたのに対し、ミリプラチン懸濁液群及びシスプラチン懸濁液群では、広範囲に TUNEL 陽性細胞が密集して観察された。また、肝臓辺縁部の一部を除いて、いずれの群においても正常肝組織には TUNEL 陽性細胞は観察されなかった。従って、シスプラチンと同様に本剤のアポトーシス誘導作用が示された⁶⁾。



in vivo アポトーシス誘導作用

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

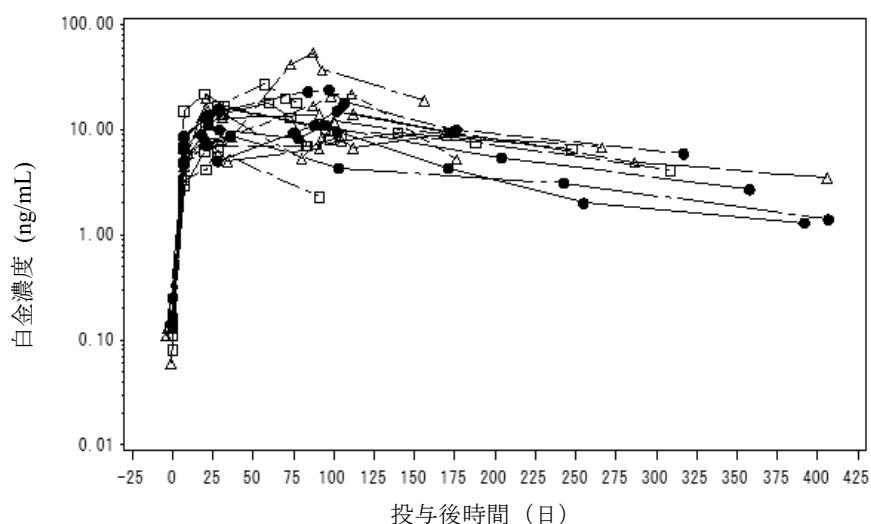
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

肝細胞癌患者の肝動脈内にミリプラチン懸濁液 20mg/mL（最大投与液量 6mL）を1回又は2回投与したとき、血漿中ミリプラチン由来白金濃度は、1回目投与後（15例）は18～37日に6.3～22ng/mLの、2回目投与後（11例）は7～34日に8.9～54ng/mLのC_{max}に達した後、緩やかに減少し、投与12～15週後、投与6～8ヵ月後、投与10～14ヵ月後に、それぞれC_{max}の47.3±12.5%（13例、平均値±標準偏差）、31.0±6.4%（8例）、17.1±3.7%（5例）が検出された³⁾。



ミリプラチン懸濁液投与後の血漿中総白金濃度の経時的変化

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

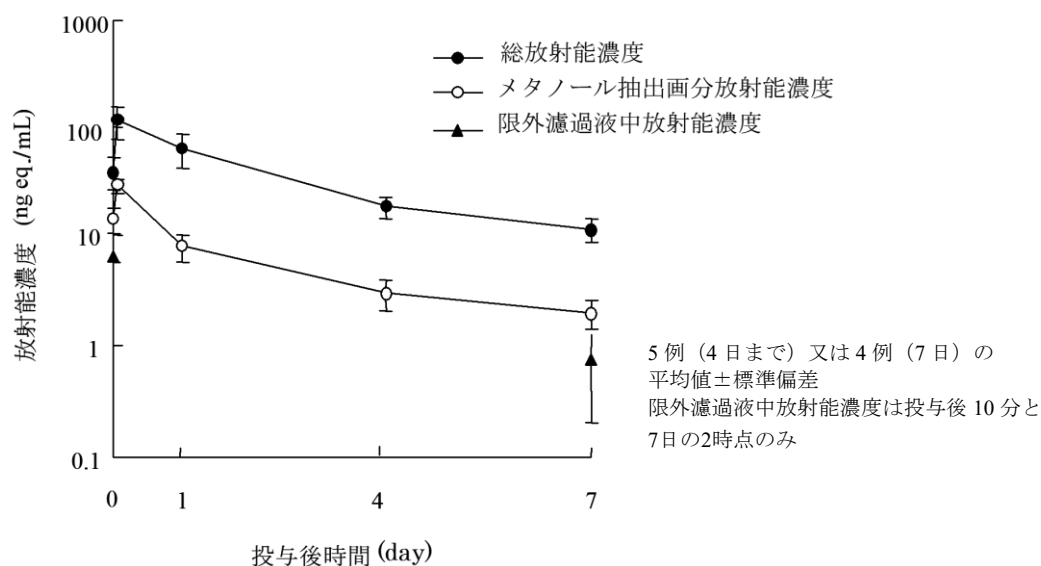
(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

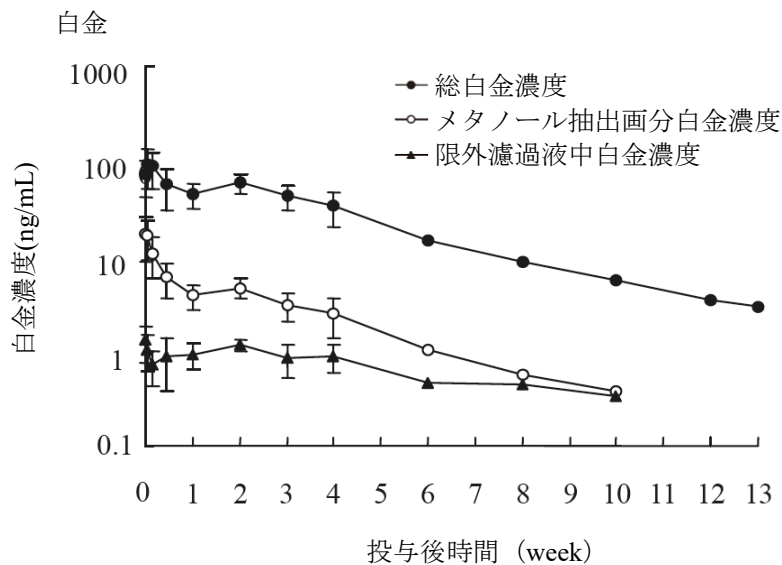
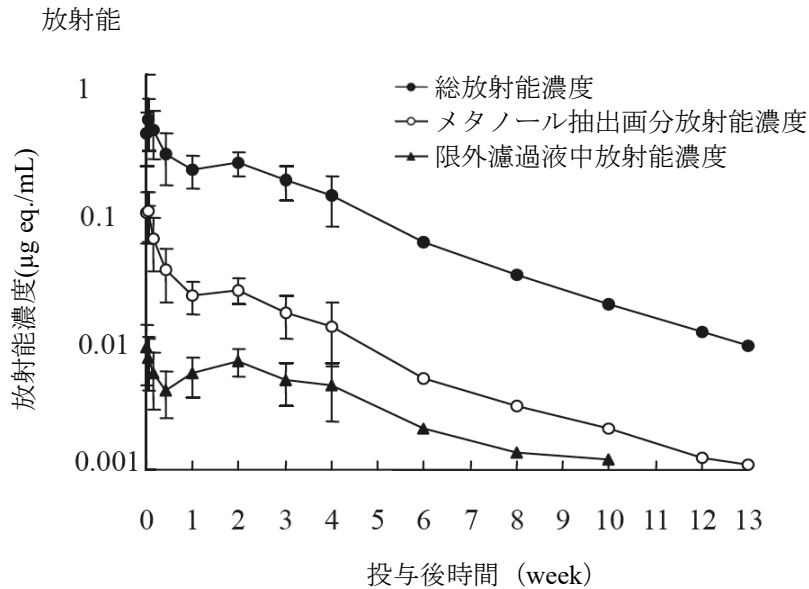
(1) 単回投与

1) ラット肝癌株 AH109A を肝臓内に移植したラットに、 ^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液 0.4mg を単回肝動脈内投与したときの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（タンパク可逆結合型と非結合型が含まれる）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。



^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液を単回肝動脈内投与したラット肝癌株 AH109A 移植ラットにおける血漿中放射能濃度推移（投与量：0.4mg/匹）

2) イヌに ^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液 2.4mg/kg を単回肝動脈内投与したときの血漿中総放射能濃度は投与後 6 時間に C_{\max} : 0.231~0.485 $\mu\text{g eq./mL}$ 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%前後であった。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。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。



6 例 (2 時間-1 日) 又は 4 例 (3 日-28 日) の平均値 \pm 標準偏差、
又は 2 例の平均値 (6 週-13 週)

^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液 (2.4mg/kg) を単回肝動脈内投与したイヌにおける
血漿中放射能及び白金濃度推移

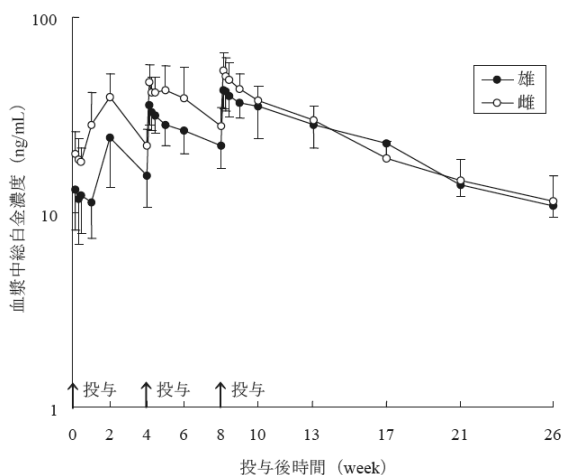
(2)反復投与

1)イヌにミリプラチン懸濁液 2.4mg/kg を4週間隔で計3回肝動脈内投与したとき、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 AUC_{0-2week} は上昇した。

血漿中総白金濃度の PK パラメータ (イヌ、4週間隔で計3回肝動脈内投与)

投与回	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-2week} (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



6例 (13週まで) 又は
3例 (17~26週) の
平均値±標準偏差

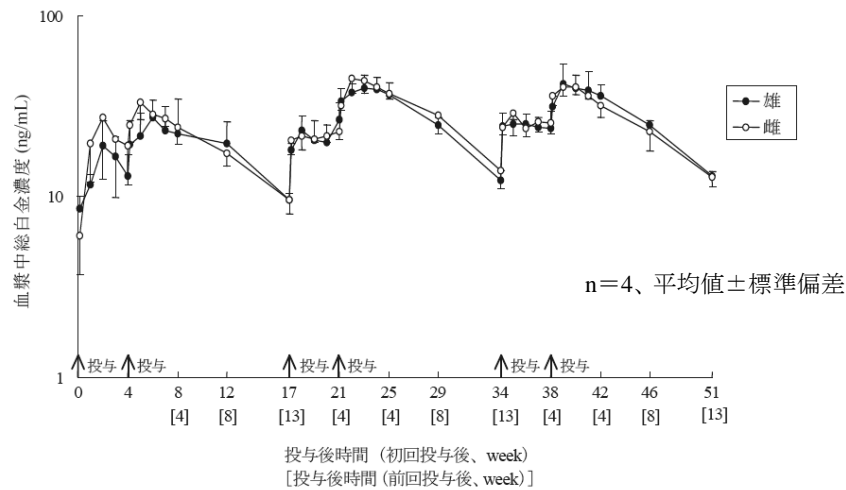
ミリプラチン懸濁液 (2.4mg/kg) を間歇反復肝動脈内投与したイヌにおける血漿中総白金濃度推移

2)イヌにミリプラチン懸濁液 2.4mg/kg を間歇的に肝動脈内投与 (day 1 及び day 29 に投与後13週間休薬する4ヵ月間を1クールとして、これを3クール繰り返す) したとき、各クールの2回目投与時の血漿中総白金濃度は、第1クールに比べて第2クールで上昇したが、第2及び第3クー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。また、第3クールの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 (イヌ、間歇的肝動脈内投与)

クール数	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				
	2	28±8.4	34±6.4	650±211	790±46	1,700±580	1,800±180	45*	48±4.4
2	1	28±6.2	25±2.4	600±104	600±32				
	2	43±4.5	45±6.8	1,100±140	1,100±110	2,600±280	2,800±320	41±7.9	45±9.3
3	1	27±3.3	30±4.5	690±83	720±90				
	2	44±10	41±3.6	1,100±220	1,000±90	2,600±290	2,400±310	44±6.6	47±3.5

n=4、平均値±標準偏差、※: n=2



ミリプラチン懸濁液 (2.4mg/kg) をイヌに
12 ヶ月間歇反復肝動脈内投与したときの血漿中総白金濃度推移

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

イヌに ^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液 2.4mg/kg を単回肝動脈内投与したとき、脳中放射能及び白金濃度は、血漿中濃度よりも顕著に低く推移した。

(2) 血液—胎盤関門通過性

妊娠ラットに ^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液 25mg/kg を妊娠 0、6、7、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) の組織分布を検討した結果、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。

(3) 乳汁への移行性

哺育中ラットに ^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液 25mg/kg を単回皮下投与したとき、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。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

肝臓中濃度

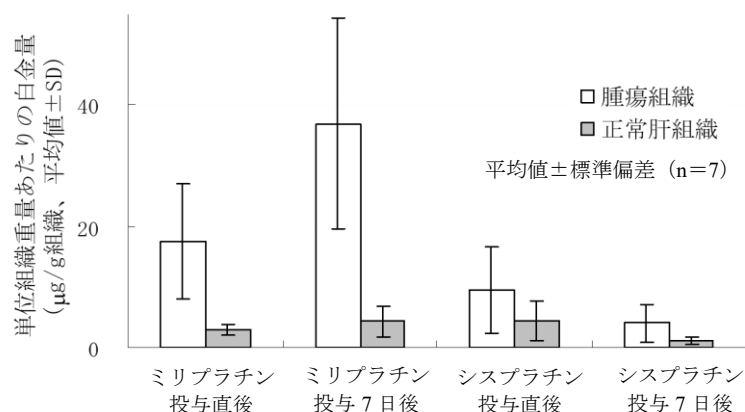
肝細胞癌患者 2 例の肝動脈内にミリプラチン懸濁液 20mg/mL を 2 回 (1 例は総投与量 60mg³⁾、他の 1 例は 200mg) 投与したとき、肝臓中にミリプラチン由来白金が高濃度で検出され、非腫瘍部位よりも腫瘍部位がより高濃度であった。

肝臓中濃度

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

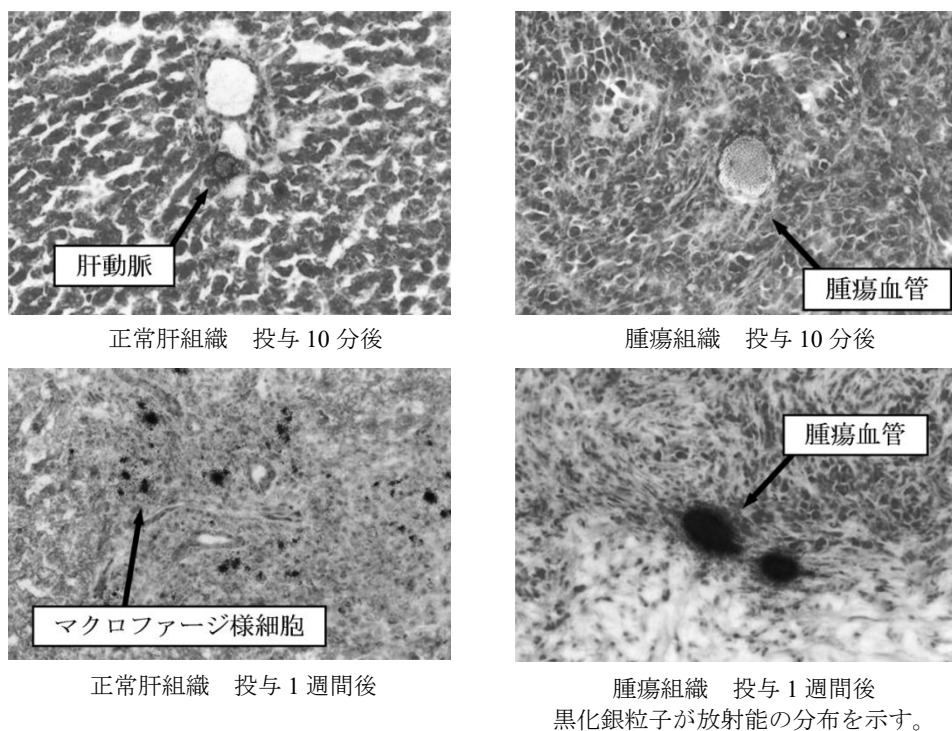
1) 肝臓内動態

a) ラット肝癌株 AH109A 株移植ラット肝癌モデルを用いて、肝動脈内投与したミリプラチン懸濁液 (20mg/mL) の肝臓内での動態を検討した。懸濁液は投与直後では肝臓全体に分布したが、投与7日後では正常肝組織にはほとんど検出されず、主に腫瘍組織に残留していた。白金成分は投与直後及び投与7日後ともに正常肝組織に比べて腫瘍組織に高濃度に分布し、白金量は投与1週間後までほとんど減少することなく維持された⁶⁾。



AH109 株移植ラット肝癌モデルにおける組織内白金濃度

b) ラット肝癌株 AH109A 株移植ラット肝癌モデルに、¹⁴C-標識ミリプラチン懸濁液 20mg/mL を単回肝動脈内投与し、投与10分後及び1週間後に腫瘍を含む肝臓部位を採集し、マイクロオートラジオグラフィーにより肝臓内での放射能の分布を詳細に解析した結果、腫瘍組織では投与直後及び投与7日後まで、腫瘍血管内腔を塞栓する形での放射能の分布が観察された。正常組織あるいは正常組織と腫瘍組織の境界部では、マクロファージ様細胞中に放射能の分布が観察された。



AH109A 株移植ラット肝癌モデルにおける放射能の局在

以上より、腫瘍組織選択的に滞留する懸濁液の性質により、ミリプラチン懸濁液は持続的に腫瘍血管内腔に分布すると考えられた。

2)組織への分布

a)イヌに ^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液 2.4mg/kg を単回肝動脈内投与したとき、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。組織中放射能量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。

肝臓内の分布は、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考えられた。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ミリプラチンは、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考えられた。

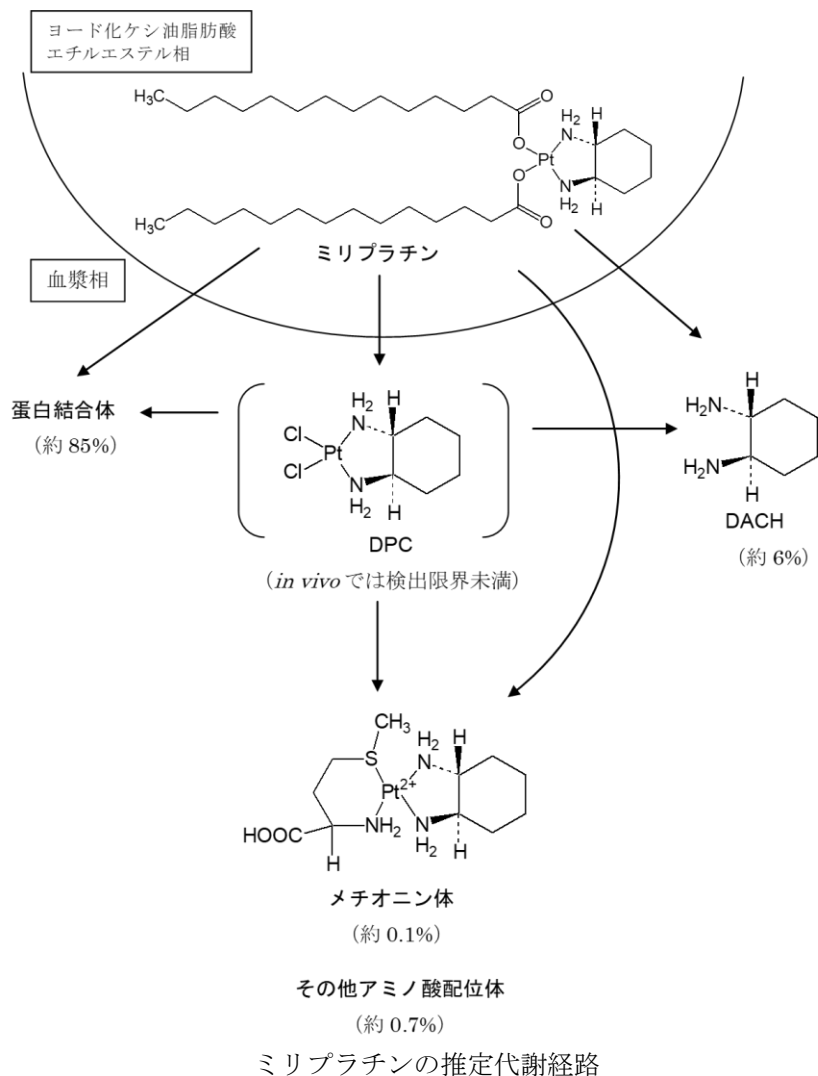
b)ラットに ^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液 50mg/kg を単回皮下投与したとき、組織中放射能及び白金濃度はいずれの時点でも投与部皮膚が最も高く、投与部皮膚以外の多くの組織では投与後 7 又は 28 日に C_{\max} を示した。放射能及び白金濃度は、投与部皮膚以外の組織では腎臓、肝臓及び脾臓で比較的高値を示し、腎臓では血清よりそれぞれ 2~5 倍及び 3~14 倍高かった。

(6)血漿蛋白結合率

ラット、イヌ及びヒト血清を ^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液 (20mg/mL) とインキュベートし、限外ろ過から算出した放射能のタンパク結合率は、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。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、本剤由来成分は主にアルブミンに不可逆的に結合すると考えられた。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路



括弧内の数値はイヌに ^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液を肝動脈内投与したときの投与後 1 日における血漿中総放射能に対する割合を示す。上記のほか、イヌ血漿中にはミリプラチン (約 0.6%) が検出された。

1) *in vitro*

- a) ラット、イヌ及びヒト血清を ^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液 (20mg/mL) とインキュベートし、限外ろ過液を用いて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 ((1R, 2R)-1, 2-ジアミノシクロヘキサン) の他、未同定代謝物が認められた。メタノール抽出液を用いて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。
- b) ミリプラチン懸濁液を Earle 緩衝液 (蛋白とアミノ酸を含まないことを除き、血清に類似した組成の緩衝液) と 37°C で 1 週間回転振盪後、水相へ放出された白金成分を LC/ICP-MS 分析したところ、DPC が最も多く、検出された白金の 65% であった。

c) ^{14}C -標識 DPC をラット血清中でインキュベートした結果、 ^{14}C -標識 DPC は半減期 1 時間で消失し、経時的に放射能のメタノール抽出率が低下したことから、DPC は蛋白と速やかに結合して消失すると考えられた。遊離成分としてはメチオニン体、DACH などが検出された点で、 ^{14}C -標識ミリプラチンと同様であり、ミリプラチンの代謝物として生成したメチオニン体や DACH の少なくとも一部は DPC を経由して生成しているものと推察された。

d) 生体内で生じる DPC 生成と消失系の最も単純なモデルとして、 ^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液を NaCl 及びメチオニン含有水溶液とインキュベートした。DPC は反応初期において濃度が上昇するが、その後やや低下して、ほぼ一定値となり、生成速度と消失速度が平衡状態に達していると考えられた。生体内においては、蛋白やアミノ酸など DPC と反応する成分が大量に存在するため、血清中 DPC 濃度は検出限界未満の極めて低濃度で推移していると推察された。

2) *in vivo*

イヌに ^{14}C -標識ミリプラチン懸濁液 2.4mg/kg を単回肝動脈内投与し、肝臓、血漿及び尿中代謝物を検討した。投与後 1 日の肝臓中放射能の約 85% が有機溶媒により抽出され、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、ミリプラチン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考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

本剤の代謝には CYP 等の薬物代謝酵素は関与していないと考えられる。

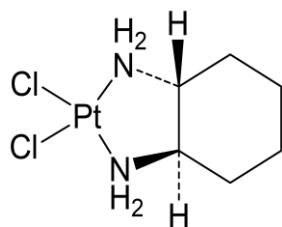
本剤が薬物代謝酵素に与える影響をヒト凍結肝細胞で検討した結果、肝細胞癌患者における血漿中ミリプラチン由来白金濃度の最大値 (54ng/mL) の 14 倍の曝露レベルにおいても、ミリプラチン懸濁液は CYP3A4 活性に影響を及ぼさなかった (*in vitro*) 。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

活性体 : DPC (Dichloro[(1R,2R)-1,2-cyclohexanediamine-*N,N'*]platinum)



DPC

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

尿中排泄

正常又は7/8腎摘イヌ（腎障害群）に¹⁴C-標識ミリプラチン懸濁液 2.4mg/kg を単回肝動脈内投与したとき、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（CLr）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。さらに、腎障害群の投与後28日までの放射能及び白金の排泄率は下表のとおりであり、腎障害群の尿中排泄率は正常群の値よりも若干低値を示した。遊離型成分の消失は腎糸球体ろ過の寄与が大きく、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た。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た。

放射能及び白金の排泄率

	累積排泄率（投与量に対する%）			
	腎障害群（n=1）		正常群（n=4）	
	尿	糞	尿	糞
放射能	20.6	2.9	28.3±6.2	4.6±1.3
白金	15.2	3.3	23.2±5.6	5.5±1.7

正常群は平均±標準偏差

(2)排泄率

イヌに¹⁴C-標識ミリプラチン懸濁液 2.4mg/kg を単回肝動脈内投与したとき、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¹⁴C-標識ミリプラチン懸濁液 50mg/kg を単回皮下投与したとき、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

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 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。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者 [9.1.1 参照]
- 2.2 重篤な甲状腺疾患のある患者 [9.1.2 参照]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 発熱がほとんど全例にあらわれ、本剤投与直後及び投与後 1 週間以降に認められることがあるため、患者の状態を十分に観察し、解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。 [11.1.3 参照]
- 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [9.3.1、11.1.1 参照]
- 8.3 本剤投与時にショック、血圧低下、徐脈等があらわれることがあるので、投与中及び投与直後は経過観察を十分に行うこと。 [11.1.5 参照]
- 8.4 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察すること。 [11.1.6 参照]

（解説）

- 8.1 臨床試験における安全性評価対象例 113 例において、発熱の副作用が 107 例（94.7%）に認められた。発熱は本剤の投与直後及び投与後 1 週間以降に認められた。

【発熱の発現及び処置状況】

本剤の投与回数を最大 2 回までと規定して実施した前期・後期第 II 相臨床試験において、発熱の発現及び処置状況は以下のとおりであった。

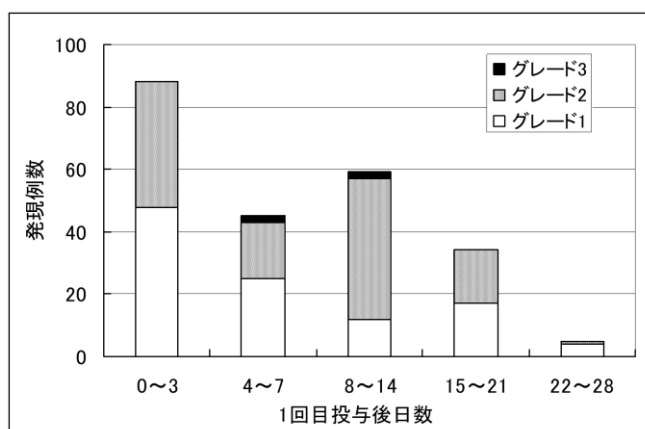
- ・ 98 例中 94 例（95.9%）に発熱の副作用が発現した。発現までの投与後日数の中央値は 1.0 日（最小値 0 日、最大値 11 日）であった。
- ・ 発熱した症例の 98.9%（93/94）は回復し、1.1%（1/94）は軽快した。回復した症例の投与から回復までの日数の中央値は 15.0 日（最小値 1 日、最大値 90 日）であった。
- ・ 発熱した症例の 74.5%（70/94）に発熱に対する処置が行われ、処置の内容は薬剤投与のみであった。処置薬の詳細は下表参照。
- ・ 投与回数別では、1 回目投与後 93.9%（92/98）、2 回目投与後 82.1%（55/67）に発熱の副作用が認められた。

- ・発熱パターンとしては、投与0～3日後にグレード*1～2の発熱が出現し、投与4～7日後に一旦解熱傾向を示すものの、投与8～14日後に再度グレード2以上の発熱が出現し、投与約20日後に回復するという傾向がみられた。（下図参照）

※「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」（J. Jpn Soc Cancer Ther 32 : 61, 1997）によるグレード
0：なし、1：<38℃、2：38-40℃、3：>40℃、4：血圧低下を伴う発熱

前期・後期第Ⅱ相臨床試験における発熱処置薬一覧

	例数 (%)
処置あり (薬剤投与)	70 例
ジクロフェナクナトリウム (坐剤)	34 例 (48.6%)
インドメタシン (坐剤)	24 例 (34.3%)
フルルビプロフェン アキセチル (注)	20 例 (28.6%)
ロキソプロフェンナトリウム (経口)	17 例 (24.3%)
ケトプロフェン (坐剤)、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム (注)	各 4 例 (5.7%)
ジクロフェナクナトリウム (経口)、フロモキシセフナトリウム (注)	各 3 例 (4.3%)
ナプロキセン (経口)、レボフロキサシン (経口)、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム (注)、スルピリン (注)、プレドニゾン系製剤 (注)、維持液 (ブドウ糖加) (注)、乳酸リンゲル液 (注)	各 2 例 (2.9%)
インドメタシン (経口)、アセトアミノフェン (経口)、プレドニゾン (経口)、セフジニル (経口)、セフカペン ピボキシル塩酸塩 (経口)、セフォチアム塩酸塩 (注)、セフピロム硫酸塩 (注)、維持液 (注)、アスコルビン酸 (注)、プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム (注)、セファゾリンナトリウム (注)、リン酸チアミンジスルフィド・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン配合剤 (注)	各 1 例 (1.4%)



1 回目投与後日数別の発熱（有害事象）のグレード分布

【発熱の対処】

- ・患者の状態を十分に観察し、解熱剤の投与等の適切な処置を行う。
- ・発熱の遷延が認められた場合には、感染症の合併に注意する。

【発熱の原因】

- ・現時点では機序は不明である。
- ・投与直後の発熱は、肝動脈内投与による副作用として知られている¹¹⁾。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者

[2.1 参照]

9.1.2 甲状腺疾患のある患者

本剤懸濁用液はヨード化合物であり、ヨード摂取量の増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。 [2.2 参照]

9.1.3 血管造影で明らかな肝内シャントがある患者

本剤が肝内シャントを介して正常組織に流入し、血管塞栓による重篤な副作用を起こすおそれがある。

9.1.4 血管造影で明らかな門脈腫瘍栓がある患者

門脈血が遮断されているため、本剤の投与により投与部位の血流が低下し、肝不全を起こすおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。肝不全を起こすことがある。 [8.2、11.1.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与10～14ヵ月後でも、C_{max}の約17%の血漿中ミリプラチン由来白金濃度が検出された。 [16.1 参照]

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。 [2.3、15.2 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象にした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（5～10%）、黄疸（頻度不明）、肝不全（頻度不明）

本剤投与直後より AST、ALT、ビリルビン、ALP、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、肝不全に至ることがある。[8.2、9.3.1 参照]

11.1.2 肝・胆道障害（頻度不明）

胆嚢炎、胆汁性嚢胞、肝膿瘍等の肝・胆道障害があらわれることがある。

11.1.3 感染症（1%未満）

重症化して敗血症（1%未満）があらわれることがある。発熱の遷延が認められ、感染症の兆候がある場合は、感染症に対する処置も行うこと。[8.1 参照]

11.1.4 骨髄抑制（1%未満）

好中球減少（1%未満）等の骨髄抑制があらわれることがある。

11.1.5 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.7 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、BUN、血清クレアチニン値等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	10%未満	頻度不明
感染症		鼻咽頭炎、腎盂腎炎、唾液腺炎	
肝臓	AST 上昇 (58.4%)、ALT 上昇 (53.1%)、LDH 増加 (49.6%)、血中ビリルビン増加 (48.7%)、 γ -GTP 上昇 (39.8%)、血中アルブミン減少 (37.2%)、ALP 上昇 (26.5%)、ウロビリルン尿 (18.6%)	腹水	LAP 上昇、HPT 値減少
筋骨格系	背部痛 (10.6%)	関節痛、肩部痛、顎関節症、頸部痛、四肢痛	
血液	好酸球増多 (80.5%) ^{注1)} 、リンパ球減少 (42.5%)、血小板減少 (37.2%)、好中球減少 (37.2%)、白血球減少 (29.2%)、単球増多 (28.3%)、プロトロンビン時間延長 (26.5%)、好塩基球増多 (18.6%)、赤血球減少 (17.7%)、白血球増多 (16.8%)、ヘモグロビン減少 (11.5%)	白血球分画異常、好中球増多、単球減少、リンパ球増多、好酸球減少、好塩基球減少、血小板増多	ヘマトクリット減少
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、咽頭不快感、湿性咳嗽	
循環器		血圧上昇、血圧低下、心電図異常、ほてり、徐脈、潮紅、動悸	
消化器	悪心・嘔吐 (52.2%)、食欲不振 (32.7%)、血中アミラーゼ増加 (16.8%)、下痢 (13.3%)	腹痛、便秘、胃部不快感、腹部不快感、口内炎、腹部膨満感、口渇、胃炎、胃潰瘍、血中アミラーゼ減少、心窩部不快感	リパーゼ増加
精神神経系		頭痛、不眠、めまい、感覚鈍麻、肝性脳症、頭部不快感	
全身症状	発熱 (94.7%) ^{注2)} 、倦怠感 (29.2%)、悪寒 (27.4%)	浮腫、脱力感	
投与部位	疼痛 (39.8%)	静脈周囲炎	
泌尿器	NAG 上昇 (76.1%)、カリウム、カルシウム、ナトリウム、クロール等の電解質異常 (37.2%)、尿中クレアチニン上昇 (31.9%)、尿中クレアチニン減少 (28.3%)、総蛋白減少 (26.5%)、総蛋白増加 (17.7%)、尿中蛋白陽性 (15.0%)	BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、尿潜血、排尿困難、乏尿	
皮膚		発疹・湿疹、紅斑、そう痒	
その他	CRP 上昇 (91.2%)、血糖上昇 (23.9%)	尿糖陽性、インスリン分泌能低下、HbA1c 増加、血糖低下、高アンモニア血症、眼瞼出血、胸痛、耳鳴、糖尿病	

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

注2) 承認までの臨床試験において、ほとんど全例に本剤の投与直後及び投与後1週間以降に発熱が認められた。

(解説)

○好酸球増多について

安全性評価対象例 113 例において、「好酸球増多」の副作用は 91 例 (80.5%) に認められた。

【好酸球増多の発現状況】

本剤を 2 回まで投与した前期・後期第 II 相臨床試験において、好酸球数 500 / μ L 以上を好酸球増多として分析した結果は以下のとおり。

- ・ 1 回目投与後の好酸球増多は 98 例中 72 例に認められた。最高値 (中央値) は 965.2/ μ L、最高値の発現時期 (中央値) は投与 20.0 日後であった。回復した症例について回復割合は 88.9% (64/72)、回復日 (中央値) は投与 35.0 日後であった。
- ・ 2 回目投与後は、好酸球数が増加する患者の割合は減少し、程度もより軽度であった。
- ・ 1 回目投与後は、投与 8 日後以降の発熱が最高グレードを示した後に好酸球数最高値を示す患者が多く認められた。好酸球数が 1,000 / μ L 以上となった患者は、発熱の対処として解熱鎮痛消炎剤の併用が多くなっていた。
- ・ 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が、本剤では、好酸球数の増加と IgE の上昇との相関がないこと、アナフィラキシーに関連する有害事象の発現がないこと、2 回目投与後に好酸球数増加の程度が大きくなる患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つながるものではないと考えられた。

【好酸球増多の対処】

- ・ 好酸球増多のみで他の臨床症状がない場合には、特段の処置は不要と考えられる。

【好酸球増多の原因】

- ・ 機序は現時点では不明である。
- ・ 非臨床試験において、好酸球数の一過性の増加は、ミリプラチンの間接的な作用による肝臓への好酸球の遊走化と、それに引き続いて起こる骨髄中 IL-5 陽性細胞 (T 細胞) の増加に伴う骨髄中の好酸球数増加に起因する可能性が示唆された。(肝臓への好酸球浸潤は一過性であり、血液検査、血液生化学検査を含む肝毒性の所見は認められなかった。) また、抗原性試験の結果は陰性であった。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時	使用成績調査
調査施設数	18	34
調査症例数	113	106
副作用等の発現症例数	113	71
副作用等の発現件数	2342	193
副作用等の発現症例率	100	67.0
副作用等の種類	発現症例 (件数) 率(%)	
感染症および寄生虫症	4 (3.5)	1 (0.9)
唾液腺炎	1 (0.9)	-
(*) 肺炎	-	1 (0.9)
敗血症	1 (0.9)	-
鼻咽頭炎	2 (1.8)	-
腎盂腎炎	1 (0.9)	-
代謝および栄養障害	41 (36.3)	5 (4.7)
食欲減退	45 (39.8)	3 (2.8)
糖尿病	1 (0.9)	-
インスリン分泌障害	4 (3.5)	-
高アンモニア血症	3 (2.7)	-
低アルブミン血症	-	2 (1.9)
精神障害	2 (1.8)	1 (0.9)
* 譫妄	-	1 (0.9)
不眠症	3 (2.7)	-
神経系障害	14 (12.4)	-
肝性脳症	1 (0.9)	-
頭痛	14 (12.4)	-
浮動性めまい	1 (0.9)	-
頭部不快感	2 (1.8)	-
感覚鈍麻	1 (0.9)	-
眼障害	1 (0.9)	-
眼瞼出血	1 (0.9)	-
耳および迷路障害	1 (0.9)	-
耳鳴	1 (0.9)	-
心臓障害	2 (1.8)	1 (0.9)
徐脈	1 (0.9)	-
動悸	1 (0.9)	-
* 心不全	-	1 (0.9)
血管障害	13 (11.5)	-
低血圧	5 (4.4)	-
潮紅	1 (0.9)	-
ほてり	1 (0.9)	-
静脈周囲炎	1 (0.9)	-
高血圧	8 (7.1)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (9.7)	1 (0.9)
(*) 間質性肺疾患	-	1 (0.9)
* 急性呼吸窮迫症候群	-	1 (0.9)
呼吸困難	2 (1.8)	-
咳嗽	10 (8.8)	-
湿性咳嗽	1 (0.9)	-
口腔咽頭不快感	2 (1.8)	-

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

(*)：致命的転帰が「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用用語は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver.14.0) を用い、副作用名は基本語(PT)、器官別大分類名はプライマリーSOC を用いて集計した。基本語は件数で表示しているため、(率)は件数を調査症例数で除したものである。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき）

副作用等の種類	承認時	使用成績調査
	発現症例（件数）率（%）	
胃腸障害	78 (69.0)	6 (5.7)
胃炎	1 (0.9)	-
下痢	17 (15.0)	1 (0.9)
便秘	8 (7.1)	-
心窩部不快感	1 (0.9)	-
腹部膨満	4 (3.5)	-
腹痛	3 (2.7)	1 (0.9)
上腹部痛	5 (4.4)	-
腹部不快感	9 (8.0)	-
悪心	-	3 (2.8)
嘔吐	73 (64.6)	1 (0.9)
胃潰瘍	1 (0.9)	-
口内炎	3 (2.7)	-
腹水	5 (4.4)	-
肝胆道系障害	-	10 (9.4)
胆管炎	-	1 (0.9)
急性胆管炎	-	1 (0.9)
急性胆嚢炎	-	1 (0.9)
肝機能異常	-	2 (1.9)
肝障害	-	5 (4.7)
皮膚および皮下組織障害	12 (10.6)	-
湿疹	2 (1.8)	-
紅斑	2 (1.8)	-
そう痒症	1 (0.9)	-
発疹	10 (8.8)	-
筋骨格系および結合組織障害	17 (15.0)	-
関節痛	5 (4.4)	-
顎関節症候群	1 (0.9)	-
背部痛	14 (12.4)	-
筋骨格痛	4 (3.5)	-
頸部痛	2 (1.8)	-
四肢痛	2 (1.8)	-
腎および尿路障害	4 (3.5)	-
乏尿	1 (0.9)	-
排尿困難	3 (2.7)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	109 (96.5)	43 (40.6)
投与部位疼痛	66 (58.4)	-
発熱	161 (142.5)	46 (43.4)
無力症	1 (0.9)	-
倦怠感	40 (35.4)	-
浮腫	1 (0.9)	-
末梢性浮腫	2 (1.8)	-
胸部不快感	1 (0.9)	-
疼痛	-	1 (0.9)
悪寒	39 (34.5)	-
口渇	2 (1.8)	-

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

(*)：致命的転帰が「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用用語は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ver.14.0）を用い、副作用名は基本語(PT)、器官別大分類名はプライマリーSOC を用いて集計した。基本語は件数で表示しているため、（率）は件数を調査症例数で除したものである。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき）

副作用等の種類	承認時	使用成績調査
	発現症例（件数）率（%）	
臨床検査	113 (100)	47 (44.3)
血压低下	1 (0.9)	-
血压上昇	4 (3.5)	-
心電図異常	3 (2.7)	-
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	126 (111.5)	-
血中乳酸脱水素酵素増加	69 (61.1)	3 (2.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	37 (32.7)	-
血中アミラーゼ減少	1 (0.9)	-
血中アミラーゼ増加	24 (21.2)	-
リパーゼ増加	1 (0.9)	-
プロトロンビン量減少	-	1 (0.9)
プロトロンビン時間延長	34 (30.1)	-
血小板数減少	52 (46.0)	1 (0.9)
血小板数増加	1 (0.9)	-
ヘマトクリット減少	1 (0.9)	-
ヘモグロビン減少	18 (15.9)	-
赤血球数減少	26 (23.0)	-
白血球百分率数異常	12 (10.6)	-
好酸球数増加	-	13 (12.3)
リンパ球数減少	-	10 (9.4)
好中球数減少	55 (48.7)	1 (0.9)
好中球数増加	12 (10.6)	7 (6.6)
白血球数減少	48 (42.5)	3 (2.8)
白血球数増加	23 (20.4)	10 (9.4)
好塩基球百分率減少	4 (3.5)	-
好塩基球百分率増加	29 (25.7)	-
好酸球百分率減少	5 (4.4)	-
好酸球百分率増加	136 (120.4)	-
単球百分率減少	7 (6.2)	-
単球百分率増加	46 (40.7)	-
リンパ球百分率減少	70 (61.9)	-
リンパ球百分率増加	5 (4.4)	-
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	81 (71.7)	14 (13.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	89 (78.8)	24 (22.6)
抱合ビリルビン増加	-	2 (1.9)
血中ビリルビン増加	69 (61.1)	6 (5.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	65 (57.5)	1 (0.9)
ヘパラスチン減少	2 (1.8)	-
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	11 (9.7)	-
トランスアミナーゼ上昇	-	1 (0.9)
尿中ウロビリノーゲン増加	25 (22.1)	-
血中ブドウ糖減少	2 (1.8)	-
血中ブドウ糖増加	34 (30.1)	-
グリコヘモグロビン増加	3 (2.7)	-
血中アルブミン減少	60 (53.1)	4 (3.8)
C-反応性蛋白増加	149 (131.9)	13 (12.3)
総蛋白減少	36 (31.9)	-

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

(*)：致命的転帰が「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用用語は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ver.14.0）を用い、副作用名は基本語(PT)、器官別大分類名はプライマリーSOC を用いて集計した。基本語は件数で表示しているため、（率）は件数を調査症例数で除したものである。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき）

副作用等の種類	承認時	使用成績調査
	発現症例（件数）率（%）	
臨床検査（つづき）		
総蛋白増加	29 (25.7)	-
血中クレアチニン増加	10 (8.8)	2 (1.9)
血中尿素増加	12 (10.6)	2 (1.9)
尿中クレアチニン増加	49 (43.4)	-
尿中クレアチニン減少	43 (38.1)	-
尿中ブドウ糖陽性	11 (9.7)	-
尿中血陽性	6 (5.3)	-
尿中蛋白陽性	21 (18.6)	-
尿量減少	-	1 (0.9)
血中カルシウム減少	22 (19.5)	-
血中クロール減少	16 (14.2)	-
血中クロール増加	1 (0.9)	-
血中カリウム減少	9 (8.0)	-
血中カリウム増加	16 (14.2)	-
血中ナトリウム減少	16 (14.2)	1 (0.9)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

(*)：致命的転帰が「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用用語は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ver.14.0）を用い、副作用名は基本語(PT)、器官別大分類名はプライマリーSOC を用いて集計した。基本語は件数で表示しているため、（率）は件数を調査症例数で除したものである。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、本剤懸濁用液を使用すること。

14.1.2 懸濁液の調製にあたっては、ミリプラチン 70mg に本剤懸濁用液を 3.5mL 加えた後、直ちに（1 分間以内に）均一な懸濁液が得られるまで液を激しく振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認した上で使用すること。

14.1.3 調製後の懸濁液は粘稠なため、バイアルを反転させバイアル壁にそって懸濁液を流下させた後、ゆっくりと注射筒へ吸引すること。

14.1.4 懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに（1 時間以内に）使用すること。

14.1.5 調製時に、注射針に塗布されているシリコン油により不溶物を生じることがある。調製後に懸濁液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 調製後の懸濁液は油性成分を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用すると、そのコネクタ部分が破損し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので使用を避けること。

14.2.2 ポリ塩化ビニル製のカテーテル、延長チューブ等を使用した場合、可塑剤である DEHP (di-ethylhexyl phthalate:フタル酸ジ-2-エチルヘキシル) が懸濁液中に溶出するおそれがあるので、DEHP を含まないカテーテル、延長チューブ等を使用すること。

14.2.3 標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こるおそれがあるので、投与に際しては以下の点に注意すること。

(1) 本剤は肝動脈（固有肝動脈、右肝動脈、左肝動脈、中肝動脈等）内投与にのみ使用すること。また、固有肝動脈より可能な限り末梢から投与すること。ただし、腫瘍の栄養血管が下横隔動脈、左胃動脈等肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管の血管走行を十分検査し、投与すること。本剤の大動脈への逆流及び胃十二指腸動脈内への流入を回避するように十分注意して、カテーテルを挿入すること。

(2) 門脈本幹との著明な AP シャントのある患者に投与する場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入すること。

(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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発能が認められている。また、活性体であるジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサニウム白金は、マウス小核試験で遺伝毒性を示すことが報告されている。 [9.5 参照]

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ミリプラチンの一般薬理作用として、一般症状・行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系・平滑筋、消化器系、泌尿器系及び血液系に及ぼす影響を検討した。なお、ミリプラチンは通常の溶媒には不溶のため、当該試験では静脈内投与可能な製剤として、ミリプラチンエマルジョン製剤を、対照にはミリプラチンエマルジョン製剤と同一組成を持ち、ミリプラチンを含まない製剤（溶媒対照）をそれぞれ使用した。投与経路は全身曝露が可能である単回静脈内投与とした。

試験項目	動物	投与経路	実験方法	投与量 (単回投与)	結果	
一般症状及び行動	マウス雄 3匹/群	静脈内 投与	Irwinの多次元観察法	5mg/kg 50mg/kg	作用なし	
中 枢 神 経 系	自発運動量	マウス雄 6例(18匹)/群	静脈内 投与	自発運動量測定装置 SUPERMEX	5mg/kg 50mg/kg	作用なし
	麻酔作用(協 力及び拮抗)	マウス雄 8匹/群	静脈内 投与	ヘキソバルビタール睡眠	5mg/kg 50mg/kg	作用なし
	痙攣作用(協 力及び拮抗)	マウス雄 10匹/群	静脈内 投与	ベンチレンテトラゾール痙攣	5mg/kg	作用なし
				電撃痙攣	50mg/kg	
	体温	ラット雄 6匹/群	静脈内 投与	正常体温	5mg/kg 50mg/kg	50mg/kg: 投与後6時間に投与前 値に比し約2℃上昇。 同容量の溶媒対照でも 同程度上昇。
鎮痛作用	マウス雄 10匹/群	静脈内 投与	尾根部圧刺激法	5mg/kg 50mg/kg	作用なし	
呼 吸 ・ 循 環 器 系	呼吸、血圧、 心拍数、心電 図、血流量、 血液ガス分析	イヌ雄 4匹/群	静脈内 投与	5%イソフルラン・笑気・酸素混合ガ ス麻酔	5mg/kg 50mg/kg	50mg/kg: 呼吸数の増加(41%)。 呼吸量には作用なし。 心拍数の増加(12%)。 いずれも同容量の溶媒 対照でも同程度増加。
自 律 神 経 系	交感神経系	ネコ雄 3例/群	静脈内 投与	ウレタン麻酔 頸部交感神経節前線維電気刺激によ る瞬膜収縮反応 ウレタン麻酔 ノルアドレナリンによる昇圧反応	5mg/kg 50mg/kg	作用なし
	副交感神経系	ネコ雄 3例/群	静脈内 投与	ウレタン麻酔 迷走神経電気刺激による降圧及び心 拍数減少反応 ウレタン麻酔 アセチルコリンによる降圧反応	5mg/kg 50mg/kg	作用なし
平 滑 筋	摘出回腸	モルモット雄 6標本/群	<i>in vitro</i>	単独作用	3×10 ⁻⁷ g/mL	作用なし
				アセチルコリン(10 ⁻⁶ mol/L)収縮	3×10 ⁻⁶ g/mL	
				ヒスタミン(3×10 ⁻⁷ mol/L)収縮		
				塩化バリウム(10 ⁻³ mol/L)収縮		
摘出輸精管	モルモット雄 6標本/群	<i>in vitro</i>	ノルアドレナリン(2×10 ⁻⁶ g/mL)収 縮	3×10 ⁻⁷ g/mL 3×10 ⁻⁶ g/mL	作用なし	

試験項目	動物	投与経路	実験方法	投与量 (単回投与)	結果	
消化器系	炭末輸送能 マウス雄 8匹/群	静脈内 投与	投与10分後に5%炭末経口投与、その30分後に腸内移動距離測定	5mg/kg 50mg/kg	作用なし	
泌尿器系	水及び 電解質代謝 ラット雄 6匹/群	静脈内 投与	投与直後、生理食塩液負荷(25mL/kg、経口投与)、1時間毎に計6時間採尿(尿量及び尿中Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 濃度を測定)	5mg/kg 50mg/kg	50mg/kg：尿量及び電解質排泄量の増加。 同容量の媒体対照も同程度の増加。	
血液系	血液凝固系	ラット雄 6匹/群	静脈内 投与	投与後10分に採血(活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、トロンビン時間)	5mg/kg 50mg/kg	作用なし
	血小板凝集	ウサギ雄 4標本/群	<i>in vitro</i>	ADP誘発凝集、コラーゲン誘発凝集(最大凝集率)	3×10 ⁻⁷ g/mL 3×10 ⁻⁶ g/mL	作用なし
	溶血作用	ラット雄 6匹/群	静脈内 投与	投与後10分に採血(肉眼的観察及び吸光度測定)	5mg/kg 50mg/kg	5mg/kg：微弱溶血 50mg/kg：弱溶血 同容量の媒体対照でも同程度溶血。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ミリプラチンの急性毒性

動物種	投与経路	概略の致死量
ラット雄雌	皮下	雄雌：>50mg/kg
ラット雄雌	静脈内	雄：260mg/kg、雌：320mg/kg (LD ₅₀ 値 雄：266mg/kg、雌：360mg/kg)
イヌ雄雌	肝動脈内	雄雌：>4.0mg/kg
イヌ雄雌	静脈内	雄：>120mg/kg、雌：120mg/kg

DPCの急性毒性

動物種	投与経路	概略の致死量
ラット雄雌	皮下	雄：5~10mg/kg 雌：10~20mg/kg
イヌ雄雌	皮下	雄雌：>5.0mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ミリプラチンの亜急性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	1 ヶ月	皮下	12.5、25、50	50	全身性の毒性を示唆する変化は認められなかった。
ラット	1 ヶ月	静脈内	3、10、30	3	$\geq 10\text{mg/kg}$: 血液・骨髄への影響、肝酵素の増加、全身諸臓器に泡沫細胞・毛細血管拡張 30mg/kg : 死亡・瀕死（投与3週目以降）、摂餌・摂水量減少、体重増加抑制・減少、腎臓機能/障害性変化、肝臓・心臓・肺・大腿骨に障害性変化
イヌ	3 ヶ月 (1 ヶ月毎に計3回投与)	肝動脈内	2.4	<2.4	2.4mg/kg : 摂餌量減少、体重減少、血液への影響、腎臓に軽度な機能変化、肝臓に機能変化・塞栓に関連する器質的变化（胆嚢含む）
イヌ	1 ヶ月	静脈内	0.4、2、10	<0.4	$\geq 0.4\text{mg/kg}$: 肝臓に小肉芽腫 $\geq 2\text{mg/kg}$: 脾臓に大食細胞集簇 10mg/kg : 死亡（雄1 : 休薬11日）、切迫殺（雌1 : 投与27日）、血小板数減少、投与局所に組織障害

DPC の亜急性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4 週間 (2日に1回投与、計14回)	皮下	0.03、0.125、0.5	0.03	$\geq 0.125\text{mg/kg}$: 大腿骨の骨梁減少等の所見が認められた。 0.5mg/kg : 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。

2) 慢性毒性

ミリプラチンの慢性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	6 ヶ月	皮下	6.25、12.5、25	雄 : 25 雌 : 12.5	25mg/kg (雌) : 総コレステロール・肝臓重量増加
イヌ	12 ヶ月 (1 ヶ月毎に2回投与後3ヵ月休薬を1単位とし、これを3回反復)	肝動脈内	2.4	<2.4	2.4mg/kg : 血液への影響、肝臓に機能変化・塞栓に関連する器質的变化

(3) 遺伝毒性試験

- 1) ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験を実施した結果、ミリプラチンに突然変異誘発能が認められた。
- 2) チャイニーズハムスター肺由来の培養細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体異常試験を実施した結果、ミリプラチンは染色体異常を誘発しなかった。
- 3) マウスを用いてミリプラチンの骨髄細胞に対する小核誘発性を検討した結果、ミリプラチンはマウス骨髄細胞に対して小核を誘発しなかった。

4)マウスを用いてミリプラチンの活性体である DPC の骨髄細胞に対する小核誘発性を検討した結果、DPC はマウス骨髄細胞に対して小核を誘発した。

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

試験	動物	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結 果
受胎能及び 胚・胎児発生 に関する試験	ラット	雄：交配前 28 日間、交配 期間中及び交配期間終了 後の剖検日まで 雌：交配前 14 日間、交配 期間中及び妊娠 17 日まで 2 週間に 1 回皮下投与	0、12.5、 25、50	雌雄共に生殖能への影響はなかった。 催奇形作用及び胚・児致死作用はな く、胎児の発育にも影響は認められな かった。 〔無毒性量：50mg/kg〕
胚・胎児発生 に関する試験	ウサギ	妊娠 0 日に 1 回皮下投与	0、3.125、 6.25、12.5	12.5mg/kg までの投与において、胚・児 致死作用及び催奇形作用はなく、胎児 の発育にも影響は認められなかった。 〔無毒性量：12.5mg/kg〕
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	ラット	妊娠 6 日～分娩後 21 日 (胚の着床から児の離乳 までの期間) 2 週間に 1 回皮下投与、 計 3 回	0、12.5、 25、50	妊娠の維持並びに分娩への影響は認め られなかった。 母動物の機能に及ぼす影響として、25 及び 50mg/kg 群で乳腺の発達不全及び 哺育不良に伴う全児死亡母動物の増加 が認められた。 次世代への影響として、25 及び 50mg/kg 群で母動物の哺育不良に関連 した死産率の高値及び生後 4 日生存率 の低値傾向が認められた。しかし、生 後 4 日以降の生存率に影響はなく、生 後の発育、形態、機能発達及び生殖能 にも影響はなかった。 〔無毒性量：12.5mg/kg〕

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

1)抗原性試験

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 試験及び受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験、マウスラットの PCA 試験並びにウサギを用いた ASA 試験及びウサギーモルモット PCA 試験を実施した結果、ミリプラチンは抗原性を示さなかった。

2)併用投与毒性試験

ミリプラチンと臨床で併用される可能性が高い薬剤との相互作用の有無について検討するために、ミリプラチン懸濁液 12.5mg/kg (投与液濃度：2.5mg/mL、投与容量：5mL/kg) を雄ラットに単回皮下投与し、全身曝露させた条件下で、解熱鎮痛剤 (フルルビプロフェン)、制吐剤 (グラニセトロン塩酸塩)、抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドรามミン塩酸塩)、ステロイド剤 (プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム)、抗生物質 (セフォチアム塩酸塩)、肝臓疾患用剤 (グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤) を最大臨床用量で 1 日 1 回、2 週間反復投与した。死亡発現及び一般症状での異常はなく、体重、摂餌量、剖検及び器官重量ではいずれの併用群においても併用投与による影響は認められなかった。フルルビプロフェンとの併用で血漿蛋白分画への影響、ジフェンヒドรามミン塩酸塩との併用で血液凝固能への影響が認められたが、いずれも軽微な変化であり、その他の関連パラメータには影響がなかったことから、いずれの薬剤についてもミリプラチンとの併用による明確な相互作用はないものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ミリプラ動注用 70mg：劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ミリプラチン水和物 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存する。

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：シスプラチン（動注用）

7. 国際誕生年月日

2009年10月16日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ミリプラ動注用 70mg	2009年10月16日	22100AMX02254	2009年12月11日	2010年1月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2019年3月7日
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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年（2009年10月16日～2017年10月15日）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ミリプラ動注用 70mg	4291416D1022	4291416D1022	119540801	621954001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1)Maeda M., et al.: Jpn. J. Cancer Res. 1986; 77: 523-525 (PMID: 3015851)
- 2)Fujiyama S., et al.: Br. J. Cancer. 2003; 89: 1614-1619 (PMID: 14583758)
- 3)社内資料: ミリプラチンの肝細胞癌患者における薬物動態 (2009年10月16日承認、CTD2.7.6.2)
- 4)Okusaka T., et al.: Invest. New Drugs. 2012; 30: 2015-2025 (PMID: 22187203)
- 5)Hanada M., et al.: Cancer Sci. 2009; 100: 189-194 (PMID: 19037997)
- 6)Hanada M., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 2009; 64: 473-483 (PMID: 19104812)
- 7)Kishimoto S., et al.: Biol. Pharm. Bull. 2000; 23: 637-640 (PMID: 10823679)
- 8)Kishimoto S., et al.: Jpn. J. Cancer Res. 2000; 91: 99-104 (PMID: 10744050)
- 9)Kishimoto S., et al.: Biol. Pharm. Bull. 2000; 23: 487-491 (PMID: 10784433)
- 10)Kishimoto S., et al.: Biol. Pharm. Bull. 2000; 23: 344-348 (PMID: 10726891)
- 11)村上桌道ほか: コンセンサス 2004 肝疾患治療, アークメディア. 2004; 182-192

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は米国、英国では販売されていない。(2020年7月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

ミリプラ[®]用懸濁用液4mL

MIRIPLA[®] Suspension Vehicle

目 次

I. 概要に関する項目	50
1. 開発の経緯	50
2. 製品の治療学的特性	50
3. 製品の製剤学的特性	50
4. 適正使用に関して周知すべき特性	50
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	50
6. RMP の概要	50
II. 名称に関する項目	51
1. 販売名	51
2. 一般名	51
3. 構造式又は示性式	51
4. 分子式及び分子量	51
5. 化学名（命名法）又は本質	51
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	51
III. 有効成分に関する項目	52
1. 物理化学的性質	52
2. 有効成分の各種条件下における安定性	52
3. 有効成分の確認試験法、定量法	52
IV. 製剤に関する項目	53
1. 剤形	53
2. 製剤の組成	53
3. 添付溶解液の組成及び容量	53
4. 力価	53
5. 混入する可能性のある夾雑物	53
6. 製剤の各種条件下における安定性	53
7. 調製法及び溶解後の安定性	53
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	54
9. 溶出性	54
10. 容器・包装	54
11. 別途提供される資材類	54
12. その他	54
V. 治療に関する項目	55
1. 効能又は効果	55
2. 効能又は効果に関連する注意	55
3. 用法及び用量	55
4. 用法及び用量に関連する注意	55
5. 臨床成績	55
VI. 薬効薬理に関する項目	57
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	57
2. 薬理作用	57

VII. 薬物動態に関する項目	58
1. 血中濃度の推移	58
2. 薬物速度論的パラメータ	58
3. 母集団（ポピュレーション）解析	58
4. 吸収	58
5. 分布	58
6. 代謝	59
7. 排泄	59
8. トランスポーターに関する情報	60
9. 透析等による除去率	60
10. 特定の背景を有する患者	60
11. その他	60
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	61
1. 警告内容とその理由	61
2. 禁忌内容とその理由	61
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	61
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	61
5. 重要な基本的注意とその理由	61
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	62
7. 相互作用	63
8. 副作用	63
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	65
10. 過量投与	65
11. 適用上の注意	65
12. その他の注意	65
IX. 非臨床試験に関する項目	66
1. 薬理試験	66
2. 毒性試験	66
X. 管理的事項に関する項目	68
1. 規制区分	68
2. 有効期間	68
3. 包装状態での貯法	68
4. 取扱い上の注意	68
5. 患者向け資材	68
6. 同一成分・同効薬	68
7. 国際誕生年月日	68
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	68
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	68
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	68
11. 再審査期間	68
12. 投薬期間制限に関する情報	68
13. 各種コード	68
14. 保険給付上の注意	69
XI. 文献	70
1. 引用文献	70

2. その他の参考文献	70
XII. 参考資料	71
1. 主な外国での発売状況	71
2. 海外における臨床支援情報	71
XIII. 備考	72
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	72
2. その他の関連資料	72

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミリプラ動注用 70mg 「I. 概要に関する項目」の項参照

2. 製品の治療学的特性

ミリプラ動注用 70mg の懸濁用液である。

ミリプラチンを懸濁した液については、ミリプラ動注用 70mg 「I. 概要に関する項目」の項参照。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミリプラ用懸濁用液 4mL

(2) 洋名

MIRIPLA Suspension Vehicle

(3) 名称の由来

「ミリプラ動注用 70mg」専用の懸濁用液であることによる。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Iodine addition products of the ethylesters of the fatty acids obtained from poppyseed oil（JAN）

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当資料なし（ケシ油が天然物のため）

4. 分子式及び分子量

該当資料なし（ケシ油が天然物のため）

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名（命名法）：該当しない（ケシ油が天然物のため）

本質：ケシ油脂肪酸エチルエステルにヨウ素を結合させたもので、定量するとき、ヨウ素（I：126.90）36.0～41.0%を含む。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色～黄褐色澄明の粘性の油液である。空気又は光によって徐々に暗褐色となる。

(2) 溶解性

エタノール（95）、ジエチルエーテル又はクロロホルムと混和する。水に溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

粘度：27～54mm²/s（20℃）

比重： d_{20}^{20} 1.270～1.292

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

局外規「ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル」による。

定量法

局外規「ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ミリプラ用懸濁用液 4mL
色・性状	淡黄色～黄褐色澄明の粘性の油液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

ミリプラ動注用 70mg 「IV. 製剤に関する項目」の項参照

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ミリプラ用懸濁用液 4mL
有効成分	1 アンプル中ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル 4mL

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存	25±2℃	無色透明ガラスアンプル (組函入)	60 ヶ月	変化なし (酸価がわずかに上昇)
加速	40±2℃		6 ヶ月	

測定項目：性状、確認試験、粘度、酸価、純度試験（遊離ヨウ素）、含量（ヨウ素）等

7. 調製法及び溶解後の安定性

1)本懸濁用液はミリプラチン専用の懸濁に使用する。

2)懸濁液の調製にあたっては、ミリプラチン 70mg に対し本懸濁用液を 3.5mL 加えた後、直ちに（1 分間以内に）均一な懸濁液が得られるまで液を激しく振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認した上で使用すること。

- 3)調製後の懸濁液は粘稠なため、バイアルを反転させバイアル壁にそって懸濁液を流下させた後、ゆっくりと注射筒へ吸引すること。
- 4)懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに（1時間以内に）使用すること。
- 5)調製時に、注射針に塗布されているシリコーン油により不溶物を生じることがある。調製後に懸濁液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。（「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照）

ミリプラ動注用 70mg 「Ⅳ. 製剤に関する項目」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本懸濁液は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(2) 包装

4mL [1アンプル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器	材質
ガラスアンプル	ホウケイ酸ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
ミリプラ動注用 70mg の懸濁用

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ミリプラ動注用 70mg 「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

ミリプラ動注用 70mg 「V. 治療に関する項目」の項参照

(2) 臨床薬理試験

ミリプラ動注用 70mg 「V. 治療に関する項目」の項参照

(3) 用量反応探索試験

ミリプラ動注用 70mg 「V. 治療に関する項目」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

ミリプラ動注用 70mg 「V. 治療に関する項目」の項参照

2) 安全性試験

ミリプラ動注用 70mg 「V. 治療に関する項目」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

同一成分：リンパ系・子宮卵管造影剤（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ミリプラ動注用 70mg 「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ミリプラ動注用 70mg 「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

ミリプラ動注用 70mg 「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

本剤の ^{125}I -標識化合物をイヌに 0.12mL/kg で単回肝動脈内投与したとき、投与後 17.5 日に C_{\max} 15.3 μg eq./mL を示し、投与後 28 日まで持続的な推移を示した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

ミリプラ動注用 70mg 「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

ミリプラ動注用 70mg 「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

本剤の ^{125}I -標識化合物をイヌに 0.12mL/kg で単回肝動脈内投与したとき、脳中放射能濃度は、血漿中濃度よりも顕著に低く推移した。

(3) 乳汁への移行性

ミリプラ動注用 70mg 「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ミリプラ動注用 70mg 「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

本剤の ^{125}I -標識化合物をイヌに 0.12mL/kg で単回肝動脈内投与したとき、組織中放射能濃度は、投与部位である肝臓で高かったほか、投与後 1 日では、甲状腺、肺、膀胱尿の順に高く、投与後 28 日では、甲状腺、副腎、肺、脂肪の順に高かった。

(6) 血漿蛋白結合率

ミリプラ動注用 70mg 「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ミリプラ動注用 70mg 「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

ミリプラ動注用 70mg 「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ミリプラ動注用 70mg 「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ミリプラ動注用 70mg 「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

本剤の ^{125}I -標識化合物をイヌに 0.12mL/kg で単回肝動脈内投与し、28 日後の血漿、肝臓及び尿を有機溶媒で抽出したとき、試料中放射能は、血漿では 20%程度、肝臓では 90%以上、尿では 10%程度が有機溶媒相へ抽出された。従って、血漿や尿では放射性成分の多くが有機溶媒に抽出されない形、すなわち、遊離の ^{125}I 、又は高極性の代謝物である一方、投与部位である肝臓ではそれらの割合は極めて低いと考えられた。

(2)排泄率

ミリプラ動注用 70mg 「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

本剤の ^{125}I -標識化合物をイヌに 0.12mL/kg で単回肝動脈内投与したとき、投与後 28 日までに尿中に 29.6%、糞中に 3.8%排泄された。

本剤の ^{14}C -標識化合物をラットに静脈内投与 (0.5mL/kg) したとき、投与後 14 日までに、尿中に投与量の 2.5%、糞中に 4.2%、及び呼気中に 46.4%の合計 53.1%が排泄された。呼気中排泄が主要な排泄経路であり、循環血中へ移行した本剤が脂肪酸の β 酸化により、 CO_2 の形で排泄されたものと推測された。

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 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。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 ミリプラチン、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者 [9.1.1 参照]
- 2.2 重篤な甲状腺疾患のある患者 [9.1.2 参照]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 ミリプラチンを懸濁した液の投与により、発熱がほとんど全例にあらわれ、本剤投与直後及び投与後1週間以降に認められることがあるため、患者の状態を十分に観察し、解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。 [11.1.3 参照]
- 8.2 ミリプラチンを懸濁した液の投与により、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [9.3.1、11.1.1 参照]
- 8.3 ミリプラチンを懸濁した液の投与時にショック、血圧低下、徐脈等があらわれることがあるので、投与中及び投与直後は経過観察を十分に行うこと。 [11.1.5 参照]
- 8.4 ミリプラチンを懸濁した液の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察すること。 [11.1.6 参照]

（解説）

ミリプラ動注用 70mg 「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ミリプラチン、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者
[2.1 参照]

9.1.2 甲状腺疾患のある患者

本剤はヨード化合物であり、ヨード摂取量の増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。[2.2 参照]

9.1.3 血管造影で明らかな肝内シャントがある患者

ミリプラチンを懸濁した液が肝内シャントを介して正常組織に流入し、血管塞栓による重篤な副作用を起こすおそれがある。

9.1.4 血管造影で明らかな門脈腫瘍栓がある患者

門脈血が遮断されているため、ミリプラチンを懸濁した液の投与により投与部位の血流が低下し、肝不全を起こすおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。肝不全を起こすことがある。[8.2、11.1.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ミリプラチンを懸濁した液の投与10～14ヵ月後でも、 C_{max} の約17%の血漿中ミリプラチン由来白金濃度が検出された。[16.1 参照]

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で、ミリプラチンを懸濁した液の投与により、ミリプラチン由来白金成分の胎児への移行が報告されている。[2.3、15.2 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）でミリプラチンを懸濁した液の投与により、ミリプラチン由来白金成分の乳汁中への移行が報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象にした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（5～10%）、黄疸（頻度不明）、肝不全（頻度不明）

ミリプラチンを懸濁した液の投与直後より AST、ALT、ビリルビン、ALP、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、肝不全に至ることがある。[8.2、9.3.1 参照]

11.1.2 肝・胆道障害（頻度不明）

ミリプラチンを懸濁した液の投与により、胆嚢炎、胆汁性嚢胞、肝膿瘍等の肝・胆道障害があらわれることがある。

11.1.3 感染症（1%未満）

ミリプラチンを懸濁した液の投与により、感染症が併発した場合に重症化して敗血症（1%未満）があらわれることがある。発熱の遷延が認められ、感染症の兆候がある場合は、感染症に対する処置も行うこと。[8.1 参照]

11.1.4 骨髄抑制（1%未満）

ミリプラチンを懸濁した液の投与により、好中球減少（1%未満）等の骨髄抑制があらわれることがある。

11.1.5 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ミリプラチンを懸濁した液の投与により、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

ミリプラチンを懸濁した液の投与により、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.7 急性腎障害（頻度不明）

ミリプラチンを懸濁した液の投与により、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、BUN、血清クレアチニン値等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	10%未満	頻度不明
感染症		鼻咽頭炎、腎盂腎炎、唾液腺炎	
肝臓	AST 上昇 (58.4%)、ALT 上昇 (53.1%)、LDH 増加 (49.6%)、血中ビリルビン増加 (48.7%)、 γ -GTP 上昇 (39.8%)、血中アルブミン減少 (37.2%)、ALP 上昇 (26.5%)、ウロビリノ尿 (18.6%)	腹水	LAP 上昇、HPT 値減少
筋骨格系	背部痛 (10.6%)	関節痛、肩部痛、顎関節症、頸部痛、四肢痛	
血液	好酸球増多 (80.5%) ^{注1)} 、リンパ球減少 (42.5%)、血小板減少 (37.2%)、好中球減少 (37.2%)、白血球減少 (29.2%)、単球増多 (28.3%)、プロトロンビン時間延長 (26.5%)、好塩基球増多 (18.6%)、赤血球減少 (17.7%)、白血球増多 (16.8%)、ヘモグロビン減少 (11.5%)	白血球分画異常、好中球増多、単球減少、リンパ球増多、好酸球減少、好塩基球減少、血小板増多	ヘマトクリット減少
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、咽頭不快感、湿性咳嗽	
循環器		血圧上昇、血圧低下、心電図異常、ほてり、徐脈、潮紅、動悸	
消化器	悪心・嘔吐 (52.2%)、食欲不振 (32.7%)、血中アミラーゼ増加 (16.8%)、下痢 (13.3%)	腹痛、便秘、胃部不快感、腹部不快感、口内炎、腹部膨満感、口渇、胃炎、胃潰瘍、血中アミラーゼ減少、心窩部不快感	リパーゼ増加
精神神経系		頭痛、不眠、めまい、感覚鈍麻、肝性脳症、頭部不快感	
全身症状	発熱 (94.7%) ^{注2)} 、倦怠感 (29.2%)、悪寒 (27.4%)	浮腫、脱力感	
投与部位	疼痛 (39.8%)	静脈周囲炎	
泌尿器	NAG 上昇 (76.1%)、カリウム、カルシウム、ナトリウム、クロール等の電解質異常 (37.2%)、尿中クレアチニン上昇 (31.9%)、尿中クレアチニン減少 (28.3%)、総蛋白減少 (26.5%)、総蛋白増加 (17.7%)、尿中蛋白陽性 (15.0%)	BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、尿潜血、排尿困難、乏尿	
皮膚		発疹・湿疹、紅斑、そう痒	
その他	CRP 上昇 (91.2%)、血糖上昇 (23.9%)	尿糖陽性、インスリン分泌能低下、HbA1c 増加、血糖低下、高アンモニア血症、眼瞼出血、胸痛、耳鳴、糖尿病	

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

注2) 承認までの臨床試験において、ほとんど全例に本剤の投与直後及び投与後1週間以降に発熱が認められた。

(解説)

ミリプラ動注用 70mg 「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の項参照

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ミリプラ動注用 70mg 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本懸濁液はミリプラチン専用の懸濁液に使用する。

14.1.2 懸濁液の調製にあたっては、ミリプラチン 70mg に対し本懸濁液を 3.5mL 加えた後、直ちに（1 分間以内に）均一な懸濁液が得られるまで液を激しく振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認した上で使用すること。

14.1.3 調製後の懸濁液は粘稠なため、バイアルを反転させバイアル壁にそって懸濁液を流下させた後、ゆっくりと注射筒へ吸引すること。

14.1.4 懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに（1 時間以内に）使用すること。

14.1.5 調製時に、注射針に塗布されているシリコーン油により不溶物を生じることがある。調製後に懸濁液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 調製後の懸濁液は油性成分を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用すると、そのコネクタ部分が破損し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので使用を避けること。

14.2.2 ポリ塩化ビニル製のカテーテル、延長チューブ等を使用した場合、可塑剤である DEHP (di-ethylhexyl phthalate: フタル酸ジ-2-エチルヘキシル) が懸濁液中に溶出するおそれがあるので、DEHP を含まないカテーテル、延長チューブ等を使用すること。

14.2.3 ミリプラチンを懸濁した液の投与により、標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こるおそれがあるので、投与に際しては以下の点に注意すること。

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

(2) 門脈本幹との著明な AP シャントのある患者に投与する場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入すること。

(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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ミリプラチンを懸濁した液は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発能が認められている。また、ミリプラチンの活性体であるジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン白金は、マウス小核試験で遺伝毒性を示すことが報告されている。 [9.5 参照]

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

エマルジョン製剤溶媒投与容量 (懸濁用液としての投与重量 ^{a)}) 【懸濁用液としての投与容量 ^{b)} 】	結果
0.25、2.5mL/kg (100、1000mg/kg) 【0.078、0.78mL/kg】	≥0.25mL/kg：ラット溶血 2.5mL/kg：ラット体温上昇、ラット尿量及び電解質排泄量の増加、イヌ呼吸数増加及び心拍数増加

a) エマルジョン製剤溶媒として投与

b) 懸濁用液の比重が約 1.28g/mL であることから算出した値

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

イヌ単回肝動脈内投与試験で、臨床での最大投与容量である 6mL/人に相当する 0.12mL/kg 又はそれを上回る 0.2mL/kg の本剤を投与した結果、認められた変化は主として肝臓での血管腔の拡張、微小肉芽腫、小葉間結合組織内の線維化などであった。これらは投与部位である肝臓の血管内への投与液の塞栓に起因すると考えられる軽度な変化であり、本剤による直接的な細胞障害性は見られなかった。

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌの反復静脈内投与毒性試験において、本剤の無毒性量は得られなかった。認められた影響は主として本剤の性状（粘性の油液）に起因する変化であり、投与局所以外では、直接的な細胞障害性は見られなかったため、全身性の毒性は弱いものと考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

- 1)ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験を実施した結果、本剤に突然変異誘発能は認められなかった。
- 2)チャイニーズハムスター肺由来の培養細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体異常試験を実施した結果、本剤は染色体異常を誘発しなかった。
- 3)マウスを用いて骨髄細胞に対する小核誘発性を検討した結果、本剤はマウス骨髄細胞に対して小核を誘発しなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

試験	動物	投与期間	投与容量	結 果
受胎能及び胚・胎児発生に関する試験	ラット	雄：交配前 28 日間、交配期間中及び交配期間終了後の剖検日まで 雌：交配前 14 日間、交配期間中及び妊娠 17 日まで 2 週間に 1 回皮下投与	20mL/kg	親動物に対する影響 一般状態：外皮系腫瘍、剖検：皮下の油状物貯留、体重及び体重変化：交配前↑・雌妊娠期間↓ 次世代に対する影響 なし
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ	妊娠 0 日に 1 回投与	5mL/kg	母動物に対する影響 摂餌量：無摂餌（2 例）、体重変化：↓、流早産（2 例）、剖検：肝臓の褪色、皮下の黄白色化及び油状物貯留 次世代に対する影響 胎児体重：↓、骨化進行度：↓
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	ラット	妊娠 6 日～分娩後 21 日（胚の着床から児の離乳までの期間） 2 週間に 1 回皮下投与、計 3 回	20mL/kg	母動物に対する影響 剖検：皮下の油状物貯留、体重及び体重変化：↑、摂餌量：分娩後↓ 次世代に対する影響 死産率：↑、生存率：↓、体重：↓

↑：高値、↓：低値又は遅れ

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

モルモットの能動的全身性アナフィラキシー（ASA）試験及び受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験、マウスラットの PCA 試験を実施した結果、本剤は抗原性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ミリプラ用懸濁用液 4mL：処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

2. 有効期間

有効期間：5年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 ロットにより色調に多少の異同があるが、淡黄色～黄褐色の範囲であれば異状ではない。
20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リンパ系・子宮卵管造影剤（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル）
同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ミリプラ用懸濁用液4mL	2009年8月20日	22100AMX02235	2009年12月11日	2010年1月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ミリプラ用懸濁用液4mL	7990401A1040	7990401A1040	119541501	621954101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

ミリプラ動注用 70mg 「XI. 文献」の項参照

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は米国、英国では販売されていない。(2020年7月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>