

承認番号	22100AMX02235
販売開始	2010年1月

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

処方箋医薬品^{注)}

ミリプラ[®]用懸濁用液4mL

MIRIPLA[®] Suspension Vehicle

貯法：室温保存

*有効期間：5年

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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(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. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

ミリプラ動注用70mgの懸濁用

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。

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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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]

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]

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]

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。

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。

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。

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。

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。

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	

	10%以上	10%未満	頻度不明
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。

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、そのコネクター部分が破損し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるため使用を避けること。

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-2-ethylhexyl phthalate: フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)が懸濁液中に溶出するおそれがあるので、DEHPを含まないカテーテル、延長チューブ等を使用すること。

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。

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]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

肝細胞癌患者の肝動脈内にミリプラチンを懸濁した液20mg/mL(最大投与液量6mL)を1回又は2回投与したとき、血漿中ミリプラチン由来白金濃度は、1回目投与後(15例)は18～37日に6.3～22ng/mLの、2回目投与後(11例)は7～34日に8.9～54ng/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¹⁾。[9.4参照]

16.3 分布

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

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

16.4 代謝

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

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の肝細胞癌患者を対象に、ミリプラチン懸濁液20mg/mL(最大投与液量6mL)を肝動脈内に投与し、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回目投与)が行われた。

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²⁾。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。

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。

18. 薬効薬理

18.2 抗腫瘍作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ヨード化ケン油脂脂肪酸エチルエステル(Iodine addition products of the ethylesters of the fatty acids obtained from poppyseed oil)

性状：淡黄色～黄褐色澄明の粘性の油液である。エタノール(95)、ジエチルエーテル又はクロロホルムと混和する。水に溶けない。空気又は光によって徐々に暗褐色となる。

本質：ケン油脂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。

粘度：27～54mm²/s(20℃)

比重：d₂₀²⁰ 1.270～1.292

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。

22. 包装

4mL[1 アンプル]

23. 主要文献

- 1)大日本住友製薬資料：ミリプラチンの肝細胞癌患者における薬物動態(2009年8月20日承認、CTD2.7.6.2)
- 2)Okusaka T., et al.: Invest. New Drugs. 2012; 30: 2015-2025
- 3)Kishimoto S., et al.: Biol. Pharm. Bull. 2000; 23: 344-348
- 4)Hanada M., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 2009; 64: 473-483
- 5)Hanada M., et al.: Cancer Sci. 2009; 100: 189-194

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

26.2 供給元

ゲルベ