

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(1998年9月)に準拠して作成

肝細胞癌治療剤

劇薬, 処方せん医薬品

劇薬, 処方せん医薬品

スマンクス[®]肝動注用4mg スマンクス[®]肝動注用6mg

SMANCS[®] 4mg・6mg for Hepatic Intra-arterial Injection

処方せん医薬品 **スマンクス[®]肝動注用懸濁用液4mL**

処方せん医薬品 **スマンクス[®]肝動注用懸濁用液6mL**

SMANCS[®] suspension vehicle 4mL・6mL for Hepatic Intra-arterial Injection

剤	形	用時懸濁型注射剤	
規 格 ・ 含 量		スマンクス肝動注用4mg: 1バイアル中日局 ジノスタチン スチ マラマー4mg(力価) スマンクス肝動注用6mg: 1バイアル中日局 ジノスタチン スチ マラマー6mg(力価)	スマンクス肝動注用懸濁用液4mL: 1アンプル中ヨード化ケシ油脂肪酸 エチルエステル4mL スマンクス肝動注用懸濁用液6mL: 1アンプル中ヨード化ケシ油脂肪酸 エチルエステル6mL
一 般 名		和 名:ジノスタチン スチマラマー 洋 名:Zinostatin Stimalamer	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		製造販売承認年月日:2004年2月24日	製造販売承認年月日:2004年2月10日
薬 価 基 準 収 載 年 月 日		薬価基準収載年月日:2004年7月 9日	薬価基準収載年月日:2004年7月 9日
発 売 年 月 日		発 売 年 月 日:1994年2月14日	発 売 年 月 日:1994年2月14日
開 発・製 造 販 売・ 発 売・提 携・販 売 会 社 名		製造販売:アステラス製薬株式会社	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先・ 電 話 番 号・FAX 番 号			

IF利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下,MRと略す)等にインタビューし,当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを,昭和63年日本病院薬剤師会(以下,日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下,IFと略す)として位置付けを明確化し,その記載様式を策定した。そして,平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し,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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし,薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報,製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判,横書きとし,原則として9ポイント以上の字体で記載し,印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し,原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが,本IF記載要領は,平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり,既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また,再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ,記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ,MRへのインタビュー,自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ,IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として,開発の経緯,製剤的特徴,薬理作用,臨床成績,非臨床試験等の項目が挙げられる。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,当該医薬品の製薬企業の協力のもと,医療用医薬品添付文書,お知らせ文書,緊急安全性情報,Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆,整備する。そのための参考として,表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量,効能・効果が記載されている場合があり,その取扱いには慎重を要する。

スマンクス[®]肝動注用 4mg
6mg

目 次

スマンクス[®]肝動注用^{4mg 6mg}

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目

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 3
5. 化学名(命名法) 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 4
2. 物理化学的性質 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性 5
4. 有効成分の確認試験法 6
5. 有効成分の定量法 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 注射剤の調製法 7
4. 懸濁剤, 乳化剤の分散性に対する注意 7
5. 製剤の各種条件下における安定性 8
6. 溶解後の安定性 9
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 9
8. 電解質の濃度 9
9. 混入する可能性のある夾雑物 9
10. 生物学的試験法 10
11. 製剤中の有効成分の確認試験法 10
12. 製剤中の有効成分の定量法 10
13. 力価 10
14. 容器の材質 10
15. その他 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 11
2. 用法及び用量 11
3. 臨床成績 11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 14
2. 薬理作用 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 17

2. 薬物速度論的パラメータ 17
3. 吸収 18
4. 分布 18
5. 代謝 20
6. 排泄 21
7. 透析等による除去率 21

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 22
2. 禁忌内容とその理由 22
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 22
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 22
5. 慎重投与内容とその理由 22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 22
7. 相互作用 23
8. 副作用 23
9. 高齢者への投与 27
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 27
11. 小児等への投与 27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 27
13. 過量投与 27
14. 適用上及び薬剤交付時の注意
(患者等に留意すべき必須事項等) 27
15. その他の注意 28
16. その他 28

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理 29
2. 毒性 30

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限 32
2. 貯法・保存条件 32
3. 薬剤取扱い上の注意点 32
4. 承認条件 32
5. 包装 32
6. 同一成分・同効薬 32
7. 国際誕生年月日 32
8. 製造販売承認年月日及び承認番号 32
9. 薬価基準収載年月日 32
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の
年月日及びその内容 32
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び
その内容 32
12. 再審査期間 32
13. 長期投与の可否 32
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード 32
15. 保険給付上の注意 32

目 次

XI. 文 献

1. 引用文献 33
2. その他の参考文献 33

XII. 参考資料

- 主な外国での発売状況 34

XIII. 備 考

- その他の関連資料 35

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1979年中熊らは、切除不能肝癌に対し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを注入したところ、それが選択的に腫瘍に停滞する現象を認めた。

今野らは、この現象からヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを制癌剤のキャリアーとして用いることを考案した。種々検討した結果、前田らにより開発されたSMANCSを懸濁することに成功し、1982年原発性肝癌に対する新治療法を開発した。前田、今野らの研究に用いられたSMANCSには、市販の分子量分布が広い部分エステル化スチレン-マレイン酸交互共重合体が用いられていたため、品質が一定しない難点があった。山之内製薬(現 アステラス製薬)と株式会社クラレはSMANCSの合成過程を検討、精製方法の研究を重ね、精製した一定品質のものを製造することに成功した。こうして得られたスマンクスは原発性肝癌に対し、高い有効性と十分な安全性を示し、有用性の高いドラッグターゲットング療法製剤であると考えられる。

1993年10月に「スマンクス動注用4mg」「スマンクス動注用6mg」及び「スマンクス動注用懸濁用液」の販売名で製造承認を取得した後、平成12年9月19日付医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の製造承認を2004年2月に取得し、新販売名を「スマンクス肝動注用4mg」「スマンクス肝動注用6mg」及び「スマンクス肝動注用懸濁用液4mL」「スマンクス肝動注用懸濁用液6mL」とした。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 肝細胞癌を標的とした肝動注用抗悪性腫瘍剤である。
2. ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに対して高い親和性を有する。
3. 承認時の臨床試験では177例中170例(96.05%)に、市販後の使用成績調査では、4,779例中1,899例(39.74%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。

(再審査結果通知:2006年12月)

主な副作用は発熱、食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛等である。なお重大な副作用としてショック、肝不全、肝膿瘍、肝内胆汁性嚢胞、間質性肺炎、成人呼吸窮迫症候群、急性腎不全、胃穿孔、消化管出血・潰瘍、アシドーシス、脊髄梗塞が認められる。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スマンクス肝動注用4mg
スマンクス肝動注用6mg

(2) 洋名

SMANCS

(3) 名称の由来

SMA(エステル化スチレン-マレイン酸交互共重合体) + NCS(ネオカルチノスタチン)

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ジノスタチン スチマラマー(JAN)

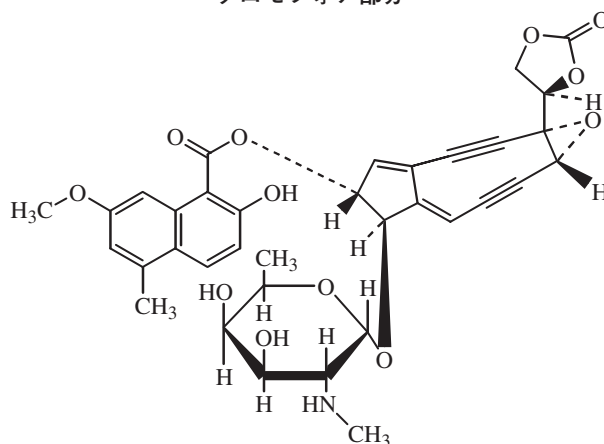
(2) 洋名(命名法)

Zinostatin Stimalamer(JAN) Zinostatin(INN)

3. 構造式又は示性式

本品はクロモフォアとアポプロテイン(113個のアミノ酸よりなるポリペプチド)よりなるジノスタチン1分子に、部分ブチルエステル化したスチレン-マレイン酸交互共重合体2分子を結合させて得られる平均分子量約15,000の物質である。交互共重合体はアポプロテインのN末端のアラニンの α -アミノ基及び20位のリジンの ϵ -アミノ基とアミド結合している。

クロモフォア部分



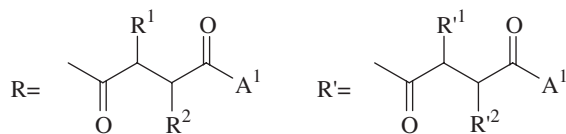
スチレン-マレイン酸交互共重合体が結合したアポプロテイン部分

R-Ala-Ala-Pro-Thr-Ala-Thr-Val-Thr-Pro-Ser-Ser-Gly-Leu-Ser-Asp-Gly-Thr-Val-Val-Lys-Val-Ala-Gly-Ala-Gly-Leu-Gln-Ala-Gly-Thr-Ala-Tyr-Asp-Val-Gly-Gln-Cys-Ala-Trp-Val-Asp-Thr-Gly-Val-Leu-Ala-Cys-Asn-Pro-Ala-Asp-Phe-Ser-Ser-Val-Thr-Ala-Asp-Ala-Asp-Gly-Ser-Ala-Ser-Thr-Ser-Leu-Thr-Val-Arg-Arg-Ser-Phe-Glu-Gly-Phe-Leu-Phe-Asp-Gly-Thr-Arg-Trp-Gly-Thr-Val-Asp-Cys-Thr-Thr-Ala-Ala-Cys-Gln-Val-Gly-Leu-Ser-Asp-Ala-Ala-Gly-Asn-Gly-Pro-Glu-Gly-Val-Ala-Ile-Ser-Phe-Asn

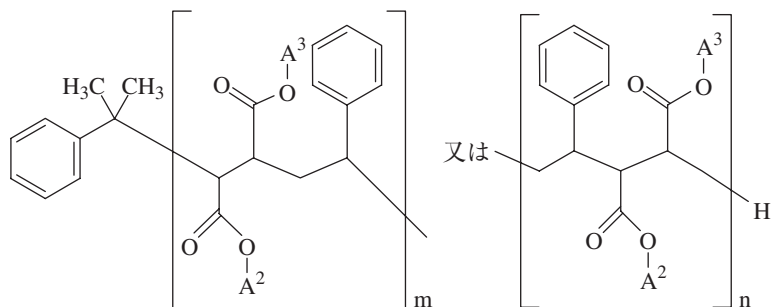
R'
|

Ⅱ．名称に関する項目

3. 構造式又は示性式 (つづき)



R^1 及び R^2 は、互いに異なりそれぞれ



を表す。 R^1 及び R^2 も同様である。

$m+n$: 平均約5.5

$A^1 = H$ 又は NH_4

$A^2, A^3 = H$ 又は NH_4 又は C_4H_9

(A^2, A^3 が共に C_4H_9 を示すことはない)

4. 分子式及び分子量

平均分子量: 約15,000

5. 化学名(命名法)

(4*S*, 6*R*, 11*R*, 12*R*)-11-[α -D-2, 6-Dideoxy-2-(methylamino)-galactopyranosyloxy]-4-[(4*R*)-2-oxo-1, 3-dioxolan-4-yl]-5-oxatricyclo[8.3.0.0^{4,6}]trideca-1(13), 9-diene-2, 7-diyne-12-yl 2-hydroxy-7-methoxy-5-metylnaphthalene-1-carboxylate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号: YM881

7. CAS登録番号

123760-07-6

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

毒薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微黄色の粉末

(2) 溶解性

ジノスタチン スチマラマーは、水に溶けやすく、エタノール(95)及びジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

ジノスタチン スチマラマーの溶解性(20℃)

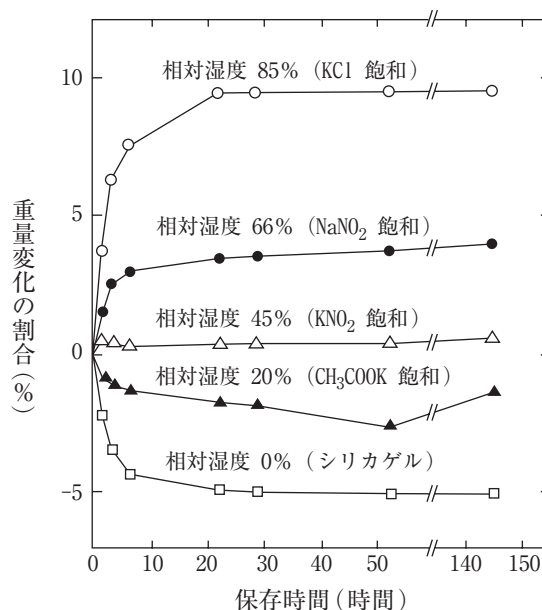
溶媒及び緩衝液	溶解度 (mg/mL)	1gを溶かすに 要する量(mL)	「日抗基」による 表現
0.05Mリン酸塩緩衝液(pH7.0) ¹⁾	178	5.6	溶けやすい
水 ¹⁾	145	6.9	溶けやすい
メタノール ¹⁾	12	85	やや溶けにくい
アセトニトリル	<0.1	>10000	ほとんど溶けない
ジメチルスルホキシド	<0.1	>10000	ほとんど溶けない
エタノール(95)	<0.1	>10000	ほとんど溶けない
アセトン	<0.1	>10000	ほとんど溶けない
ピリジン	<0.1	>10000	ほとんど溶けない
テトラヒドロフラン	<0.1	>10000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	<0.1	>10000	ほとんど溶けない
クロロホルム	<0.1	>10000	ほとんど溶けない
ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル	<0.1	>10000	ほとんど溶けない

1) 0.05Mリン酸塩緩衝液(pH7.0)、水及びメタノールへの溶解度は、それぞれジノスタチン スチマラマーを過剰に加え、日抗基の規定に従って操作した後に得られた懸濁液をメンブランフィルターでろ過し、澄明な液の濃度を吸光度測定法により測定して求めた値である。

(3) 吸湿性

水分含量約8%のジノスタチン スチマラマー原体を25℃で、相対湿度0、20、45、66及び85%の雰囲気中に6日間保存し、重量の変化を測定して求めた吸湿曲線は以下のとおりであった。試料の水分含量は雰囲気中の相対湿度に応じて増減し、24時間後には平衡に達した。

重量変化から求めたジノスタチン スチマラマーの吸湿曲線



Ⅲ．有効成分に関する項目

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	融点測定法による試験結果では、200℃付近から分解が徐々に進行し、融点および明確な分解点を示さなかった。																				
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし																				
(6) 分配係数	ジノスタチン スチマラマーはpH4.5～8で水層に分配した。 ジノスタチン スチマラマーの1-オクタノール・水系での分配比(20℃) <table><tr><th rowspan="2">緩衝液¹⁾のpH</th><th colspan="2">分配比</th></tr><tr><th>D²⁾</th><th>Log D</th></tr><tr><td>4.5</td><td>0.049</td><td>-1.31</td></tr><tr><td>5.0</td><td>0.060</td><td>-1.22</td></tr><tr><td>6.0</td><td>0.048</td><td>-1.32</td></tr><tr><td>7.0</td><td>0.061</td><td>-1.21</td></tr><tr><td>8.0</td><td>0.068</td><td>-1.17</td></tr></table> 1):緩衝液:Britton-Robinson広域緩衝液 2):分配比D:1-オクタノール層中の濃度/水層中の濃度	緩衝液 ¹⁾ のpH	分配比		D ²⁾	Log D	4.5	0.049	-1.31	5.0	0.060	-1.22	6.0	0.048	-1.32	7.0	0.061	-1.21	8.0	0.068	-1.17
緩衝液 ¹⁾ のpH	分配比																				
	D ²⁾	Log D																			
4.5	0.049	-1.31																			
5.0	0.060	-1.22																			
6.0	0.048	-1.32																			
7.0	0.061	-1.21																			
8.0	0.068	-1.17																			
(7) その他の主な示性値	旋光度:[α]_D²⁰: -30.0～-38.0° 〔脱水分に換算して20mg、0.05mol/L リン酸塩緩衝液(pH7.0、5mL、100mm)〕 吸光度:E_{1cm}^{1%}(268nm):15.5～18.5 〔脱水分に換算して4mg、0.05mol/L リン酸塩緩衝液(pH7.0、10mL)〕 等電点:ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動法により求めたジノスタチン スチマラマーの等電点は、約2.9であった。 pH :4.5～5.5(10mg/mL水)																				

3. 有効成分の各種 条件下における安定性

試験項目: 性状、確認試験、吸光度、旋光度、pH、溶状、類縁物質、水分、力価

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-20℃	24カ月	褐色ガラス瓶 密栓	力価の低下が認められる以外変化なし。
苛酷試験	5℃ 遮光	24カ月	褐色ガラス瓶 密栓	力価の低下(規格外: 残存率78～85%)及び類縁物質A-4 [*])の増加(規格外: 9.9～10.6%)が認められる以外変化なし。
	15℃ 遮光	16週間		力価の低下(規格外: 残存率84～86%)、類縁物質A-4 [*])の増加(規格外: 8.6～8.9%)及び類縁物質A-1 [*])のわずかな増加が認められる以外変化なし。
	30℃ 遮光	4週間		力価の低下(規格外: 残存率76～78%)、類縁物質A-4 [*])の増加(規格外: 12.3～14.9%)及び類縁物質A-1 [*])のわずかな増加が認められる以外変化なし。
	湿度 15℃ 遮光 75%RH	14日	褐色ガラス瓶 開栓	力価の低下(規格外: 残存率88～90%)、類縁物質A-4 [*])の増加(規格外: 11.8～12.8%)、水分の増加(規格外: 13.3～13.9%)及び類縁物質A-1 [*])のわずかな増加が認められる以外変化なし。
	光 15℃ 白色蛍光灯 (約1000ルクス)	8日	透明ガラス シャーレ 密閉	力価の低下(規格外: 残存率80～82%)及び類縁物質A-4 [*])の増加(規格外: 5.7～6.2%)が認められる以外変化なし。

^{*}) 分解生成物「Ⅳ. 製剤に関する項目」(9ページ)を参照

Ⅲ．有効成分に関する項目

- | | |
|---------------|-----------------------|
| 4. 有効成分の確認試験法 | 日局「ジノスタチン スチマラマー」による。 |
| 5. 有効成分の定量法 | 日局「ジノスタチン スチマラマー」による。 |

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

剤形の区別：用時懸濁型注射剤

規 格：

販 売 名	有効成分 1バイアル中の含有量	容 器
スマンクス肝動注用4mg	日局 ジノスタチン スチマラマー 4mg(力価)	褐色ガラスバイアル
スマンクス肝動注用6mg	日局 ジノスタチン スチマラマー 6mg(力価)	褐色ガラスバイアル

性 状：

本剤は、微黄色の多孔性の塊で、用時懸濁用液（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル）に懸濁して用いる注射用製剤である。

(2) 溶液及び溶解時のpH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等 (3) 酸価, ヨウ素価等

該当資料なし

<参考>スマンクス肝動注用懸濁用液4mL・6mL

粘度：27～54センチトックス（20℃）

比重： d_{20}^{20} ：1.270～1.292

酸価：1.0以下

pH：水溶液状態ではpH7.5～8.5が最も安定

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

（1バイアル中）

スマンクス肝動注用4mg：日局 ジノスタチン スチマラマー4mg(力価)

スマンクス肝動注用6mg：日局 ジノスタチン スチマラマー6mg(力価)

(2) 添加物

なし

3. 注射剤の調製法

1) 有効成分ジノスタチン スチマラマー1mg(力価)に対し、スマンクス肝動注用懸濁用液1mLの割合で無菌的に静かに加えた後、液を振り混ぜずにそのまま超音波を約3分照射する。

超音波処理後、液を手で振り混ぜ、液中に塊が認められた場合には、超音波を更に30秒～1分間照射する。

超音波照射装置は、周波数が25～50kHz、出力密度が0.2～0.5W/cm²の範囲のものを使用すること。

2) 懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに使用するか、又は冷蔵庫に遮光保存して2日以内に使用すること。

4. 懸濁剤, 乳化剤の分散性に対する注意

本剤を専用の懸濁用液と混ぜる時、まず液を振り混ぜずに超音波照射した後手で振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認したうえで使用すること。

Ⅳ．製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) スマンクス肝動注用4mg(力価)の製剤の安定性

試験項目：性状、類縁物質、アンモニウム含量、分散性、水分、力価(長期保存試験は不溶性微粒子、苛酷試験は確認試験を実施)

		保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	苛酷試験	-8℃ 遮光	24カ月	経時的な水分及び類縁物質A-4 [*])の増加を認めたが、その他の試験項目では経時的な変化は認められなかった。
		5℃ 遮光	6カ月	力価の低下(規格外:残存率87~88%)及び類縁物質A-4 [*])の増加が認められ、また、紫外吸収スペクトルは、開始時268nm付近に吸収極大が認められたが264nmに変化した。それ以外の試験項目に変化なし。
		15℃ 遮光	6カ月	力価の低下(規格外:残存率76~77%)、類縁物質A-4 [*])の増加(規格外:8.7~11.9%)及び類縁物質A-1 [*])のわずかな増加が認められ、また、紫外吸収スペクトルは、開始時268nm付近に吸収極大が認められたが264nmに変化し、257~262nmに認められた吸収の肩は吸収の極大と認められるようになった。それ以外の試験項目に変化なし。
		5℃ 白色蛍光灯 (約1000ルクス)	6カ月	力価の低下(規格外:残存率65~71%)、類縁物質A-4 [*])の増加(規格外:7.9~9.0%)及び類縁物質A-1 [*])のわずかな増加が認められ、また、紫外吸収スペクトルは、開始時268nm付近に吸収極大が認められたが264nmに変化し、257~262nmに認められた吸収の肩は吸収の極大と認められるようになった。それ以外の試験項目に変化なし。

*) 分解生成物「Ⅳ．製剤に関する項目」(9ページ)を参照

(2) スマンクス肝動注用6mg(力価)の製剤の安定性

試験項目：性状、類縁物質、アンモニウム含量、分散性、水分、力価(長期保存試験は不溶性微粒子、苛酷試験は確認試験を実施)

		保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	苛酷試験	-8℃ 遮光	24カ月	経時的な水分及び類縁物質A-4 [*])の増加を認めたが、その他の試験項目では経時的な変化は認められなかった。
		5℃ 遮光	6カ月	力価の低下(規格外:残存率82~88%)及び類縁物質A-4 [*])の増加が認められ、また、紫外吸収スペクトルは、開始時268nm付近に吸収極大が認められたが264nmに変化した。それ以外の試験項目に変化なし。
		15℃ 遮光	6カ月	力価の低下(規格外:残存率76~80%)及び類縁物質A-4 [*])の増加(規格外:8.4~10.3%)が認められ、また、紫外吸収スペクトルは、開始時268nm付近に吸収極大が認められたが264nmに変化し、257~262nmに認められた吸収の肩は吸収の極大と認められるようになった。それ以外の試験項目に変化なし。
		5℃ 白色蛍光灯 (約1000ルクス)	6カ月	力価の低下(規格外:残存率70~72%)、類縁物質A-4 [*])の増加及び類縁物質A-1 [*])のわずかな増加が認められ、また、紫外吸収スペクトルは、開始時268nm付近に吸収極大が認められたが264nmに変化し、257~262nmに認められた吸収の肩は吸収の極大と認められるようになった。それ以外の試験項目に変化なし。

*) 分解生成物「Ⅳ．製剤に関する項目」(9ページ)を参照

IV. 製剤に関する項目

6. 溶解後の安定性

(1) 調製法

製 剤	溶 解 液
スマンクス肝動注用4mg	スマンクス肝動注用懸濁用液4mL
スマンクス肝動注用6mg	スマンクス肝動注用懸濁用液6mL

(2) スマンクス肝動注用4mg及びスマンクス肝動注用6mg製剤の懸濁後の安定性

保存条件	保存期間	結 果
5℃ 遮光	48時間	力価の低下はほとんど認められず懸濁液の分散状態は懸濁直後と比較して変化は認められなかった。
室温 遮光	48時間	力価残存率は95～96%であり、懸濁液の分散状態は懸濁直後と比較して変化は認められなかった。
室温 白色蛍光灯 (約1000ルクス)	48時間	力価残存率は93～98%であり、懸濁液の分散状態は懸濁直後と比較して変化は認められなかった。

(適用上の注意)

懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに使用するか、又は冷蔵庫に遮光保存して2日以内に使用すること。

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

8. 電解質の濃度

該当資料なし

9. 混入する可能性のある夾雑物

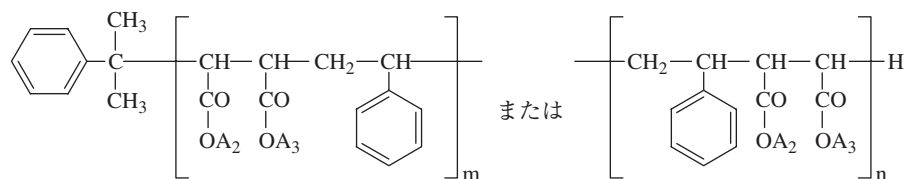
スマンクス肝動注用には下記の分解物の混入する可能性がある。

略号	構 造 式	由来
A-1		反応 副生成物 分解生成物
A-2		反応 副生成物
A-3		分解生成物
A-4	A-2とA-3とを区別しない時の名称	反応 副生成物 分解生成物
A-5	A-1 1分子にA-4、2分子がアミド結合した構造の化合物	反応 副生成物

IV. 製剤に関する項目

9. 混入する可能性のある夾雑物(つづき)

図中、R₁及びR₂は互いに異なり、それぞれ



を表す。R₁'及びR₂'も同様である。

A₁はHまたはNH₄を示す。また、A₂及びA₃はH、NH₄またはC₄H₉を示す。ただし、A₂及びA₃が共にC₄H₉を示すことはない。

m+nは、平均約5.5である。

A₄及びA₅はH、NH₄またはC₄H₉を示す。A₄及びA₅が共にC₄H₉を示すことはない。

lは平均約5.5である。

10. 生物学的試験法

局外規「注射用ジノスタチン スチマラマー」力価試験による。

(Micrococcus luteus ATCC9341を試験菌として用いる抗菌活性測定法)

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 本品1バイアルに水酸化ナトリウム試液0.5mL(4mg用)又は0.75mL(6mg用)を加えて内容物を溶かし、硫酸銅試液1滴を加えるとき、液は紫色を呈する。
- (2) 本品1バイアルに0.05mol/Lリン酸塩緩衝液(pH7.0)4mL(4mg用)又は6mL(6mg用)を加えて内容物を溶かし、トリクロル酢酸溶液(1→5)2mL(4mg用)又は3mL(6mg用)を加えて振り混ぜるとき、白色の沈殿を生じる。
- (3) 本品1バイアルに0.05mol/Lリン酸塩緩衝液(pH7.0)10mL(4mg用)又は15mL(6mg用)を加えて内容物を溶かす。この液につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、常用標準ジノスタチン スチマラマー2mgをとり、0.05mol/Lリン酸塩緩衝液(pH7.0)を加えて溶かし、5mLとした液の吸収スペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収の極大及び吸収の肩を認める。
- (4) 本品及び常用標準ジノスタチン スチマラマーをとり、赤外線吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法によって測定し、両者のスペクトルを比較するとき、同一波数(波長)のところに同様の強度の吸収を認める。

12. 製剤中の有効成分の定量法

局外規「注射用ジノスタチン スチマラマー」力価試験による。

13. 力価

クロモフォアの活性によると考えられる。

14. 容器の材質

褐色ガラスバイアル

15. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

肝細胞癌

2. 用法及び用量

ジノスタチン スチマラマー1mg(力価)に対し、ジノスタチン スチマラマー懸濁用液1mLの割合で加え、約3分間超音波照射を行った後、肝動脈内に挿入されたカテーテルより1日1回4～6mg(力価)を肝動脈内に投与し、約4週間の観察期間をおき、繰り返し投与する。繰り返し投与の場合は6mg(力価)の範囲で適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1回投与量が6mgを越す場合あるいは投与間隔が4週間以内の場合は重篤な副作用があらわれることがあるので、用法・用量の範囲内で使用すること。

<調製方法>

1) 本剤の使用にあたっては、専用の懸濁用液を使用すること。

2) 懸濁の調製にあたっては、本剤に懸濁用液を無菌的に静かに加えた後、液を振り混ぜずにそのまま超音波を約3分間照射すること。

超音波処理後、液を手で振りまぜ、液中に明らかな塊がないことを確認したうえで使用すること。

液中に塊が認められた場合には、超音波を更に30秒～1分間照射すること。

超音波照射装置は、周波数が25～50kHz、出力密度が0.2～0.5W/cm²の範囲のものを使用すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

全国45施設において肝細胞癌患者を対象に行なわれた臨床試験(効果判定可能症例:167例)での有効例はCR 1例、PR 59例であり、PR以上の奏効率は35.9% (60/167)であった¹⁾。

(田口 鐵男 他:癌と化学療法,18(10):1665, 1991)

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験

肝細胞癌患者16名に対し、本剤2～8mgを単回又は複数回で投与した結果、13例(81.3%)に本剤投与との関連性を否定できない副作用が認められた。主な副作用として発熱が9例(56.3%)に、食欲不振が7例(43.8%)に、悪心・嘔吐が3例(18.8%)及び肝機能異常[GOT上昇が4例(25.0%)に、GPT上昇が3例(18.8%)]が認められた。投与量別の安全性の比較では、8mg投与群は6mg以下の投与群に比べ副作用の発現率が高く、程度も強くなる傾向が認められた²⁾。

(田口 鐵男 他:癌と化学療法,18(10):1657, 1991)

注) 本剤の肝細胞癌に対して承認されている用法・用量は、4～6mg(力価)1日1回である。

(3) 探索的試験: 用量反応探索試験

全国45施設において、肝細胞癌患者195例を対象に本剤の肝動脈内投与試験を行い、うち167例を対象に有効性を検討した。

投与量は1回4～6mgとし、本剤により腫瘍が充盈されるように、原則として4週間毎に繰り返し投与した。

(1) 抗腫瘍効果¹⁾

167例中、PR以上の奏効率は35.9% (60/167;95%信頼区間:28.3%～43.8%)であり、MRを含めると50.9% (85/167)であった。

適格例	完全例	抗腫瘍効果					奏効率(カッコ内は95%信頼区間)	
		CR	PR	MR	NC	PD	CR+PR/完全例	CR+PR/適格例
180	167	1	59	25	67	15	35.9% (28.3%～43.8%)	33.3% (26.1%～40.5%)

(田口 鐵男 他:癌と化学療法,18(10):1665, 1991)

V. 治療に関する項目

(3) 探索的試験： 用量反応探索試験 (つづき)

(2) 投与症例の内訳³⁾

167例中、単回投与例が73例、繰り返し投与例が94例であった。

また、初回投与量が4mg未満の症例がそれぞれ2例と7例であり、初回投与量が4～6mgの症例がそれぞれ71例と87例であった。

なお、繰り返し投与例においては、繰り返し投与の投与量によって以下の3つの場合に区分した。

4mg未満：繰り返し投与の投与量の中に4mg未満の投与量を含む場合

4～6mg：繰り返し投与の投与量が全て4mg以上6mg以下の場合

6mg超：繰り返し投与の投与量の中に6mgを越える投与量を含む場合

i) 初回投与量別奏効率

初回投与量	全 例	単回投与例	繰り返し投与例			
			4mg未満	4～6mg	6mg超	繰り返し投与例の合計
4mg未満	6/9 (66.7%)	1/2 (50.0%)	5/5 (100%)	0/2 (-)	-	5/7 (71.4%)
4～6mg	54/158 (34.2%)	17/71 (23.9%)	15/19 (78.9%)	20/62 (32.3%)	2/6 (33.3%)	37/87 (42.5%)
合 計	60/167 (35.9%)	18/73 (24.7%)	20/24 (83.3%)	20/64 (31.3%)	2/6 (33.3%)	42/94 (44.7%)

抗腫瘍効果CR+PRを奏効例とし、奏効例/完全例と()内の%は奏効率を表わす。

-:該当症例なし

ii) 投与回数別奏効率

初回投与量が4～6mgであった症例の投与回数別奏効率は以下の通りであった。

4回投与までは投与回数が増加するにつれて奏効率は上昇したことより、有効性の面では投与繰り返し行うことが望ましいと考えられた。

投与回数	投与量	4mg未満	4～6mg	6mg超	合計
	症例数	19例	133例	6例	158例
単回	71	-	23.9% (17/71)	-	23.9% (17/71)
2	55	85.7% (6/7)	27.7% (13/47)	0.0% (0/1)	34.5% (19/55)
		35.2% (19/54)			
3	21	80.0% (4/5)	46.2% (6/13)	33.3% (1/3)	52.4% (11/21)
		55.6% (10/18)			
4	7	80.0% (4/5)	100% (1/1)	100% (1/1)	85.7% (6/7)
		83.3% (5/6)			
5	4	50.0% (1/2)	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	25.0% (1/4)
		33.3% (1/3)			
合 計	158	78.9% (15/19)	27.8% (37/133)	33.3% (2/6)	34.2% (54/158)
		34.2% (52/152)			

抗腫瘍効果CR+PRを奏効例とし、%は奏効率を、()内の数値は奏効例/完全例を表す。

-:該当症例なし

V. 治療に関する項目

(3) 探索的試験： 用量反応探索試験 (つづき)

以上、初回投与量が4～6mgで繰り返し投与の投与量が6mg以下に該当する症例は、167例中の152例(91.0%)を占めており、またその奏効率は34.2%(52/152)であり、完全例中の奏効率35.9%(60/167)と同様に高い奏効率であった。

(社内報告書)

注) 本剤の肝細胞癌に対して承認されている用法・用量は、4～6mg(力価)1日1回である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量 反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

全国45施設において肝細胞癌患者195例を対象に本剤の肝動脈内投与試験を行い、うち有効性を検討した167例の病態別抗腫瘍効果を検討した¹⁾。

肉眼的進行度別抗腫瘍効果

Stage分類	症例数	抗腫瘍効果					奏効率 (%)
		CR	PR	MR	NC	PD	
I	14	1	2		12		14.3
II	50		19	8	19	3	40.0
III	50		23	4	17	6	46.0
IV-A	52		15	13	18	6	28.8
IV-B	1				1		0.0

肝病変の大きさ別抗腫瘍効果

肝病変*の 長径(cm)	症例数	抗腫瘍効果					奏効率 (%)
		CR	PR	MR	NC	PD	
0.5～2.0	26	1	7	1	17		30.8
2.1～5.0	78		29	13	30	6	37.2
5.1～10.0	48		20	9	13	6	41.7
10.1～15.0	11		3		5	3	27.3
15.1～18.0	4			2	2		0.0

*) 腫瘍が複数ある症例は、そのうちで最も大きな腫瘍の長径で分類した。

(田口 鐵男 他:癌と化学療法,18(10):1665, 1991)

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別 調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として 実施予定の内容又は 実施した試験の概要

特になし

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

ネオカルチノスタチン(NCS)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

(*in vitro*)

腫瘍細胞内DNA鎖を切断し、DNA損傷を起こし、細胞増殖抑制作用ならびに抗腫瘍作用を示す⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

(1) 細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)

ヒト肝癌培養細胞、肝癌以外のヒト癌培養細胞およびマウス白血病細胞において細胞増殖抑制作用を示した^{5,6)}。

アドリマイシン、5-フルオロウラシルあるいはビンクリスチン耐性のP388細胞においても細胞増殖抑制作用を示した⁶⁾。(図1)

(2) 細胞増殖抑制作用 (*in vivo*)

VX₂肝癌ウサギにおいて肝動脈内投与により強い抗腫瘍効果を発現し、その効果はNCSやエピルビシン水溶液の投与により得られる抗腫瘍効果よりも強く、また、油性懸濁液投与により著明な抗腫瘍効果を発現した^{7,8)}。(図2、3、4、5)

(3) DNA合成阻害作用 (*in vitro*)

本剤は、PM2フェージ閉環状構造DNAおよびHeLa細胞を用いた検討において、直接DNA鎖切断作用とともに細胞内DNA鎖切断作用を発現した。(図6)

また、L1210細胞において、典型的なG₂/M期蓄積作用を発現した⁴⁾。(図7)

図1 腫瘍細胞に対する増殖抑制作用^{5,6)}

(*in vitro*)

腫瘍細胞名		IC ₅₀ 値(nM)		
		SMANCS	NCS	MMC
ヒト	SK-Hep1(肝癌)	6.7	6.0	750
	HuH2(肝癌)	27	31	1000
	KB(鼻咽腔癌)	25	41	330
	MKN45(胃癌)	107	30	90
	ST4(胃癌)	20	8.5	90
	HeLa(子宮頸部癌)	31	17	120
	ACHN(腎癌)	19	15	150
	MCF7(乳癌)	200	111	1300
マウス	K562(白血病)	5.3	3.4	150
	L1210(白血病)	7.1	4.8	190
	P388(白血病)	14	4.6	-
	P388/ADR	31	12	-
	P388/5FU	15	5.8	-
	P388/VCR	16	7.0	-

(2) 薬効を裏付ける
試験成績 (つづき)

図2 VX₂肝癌ウサギに対する抗腫瘍効果⁷⁾

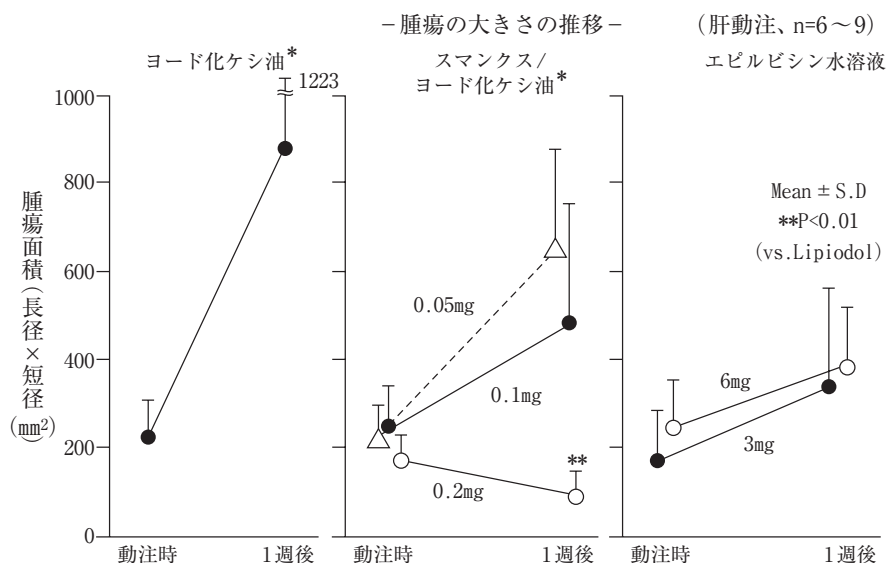


図3 VX₂肝癌ウサギに対する抗腫瘍効果⁷⁾

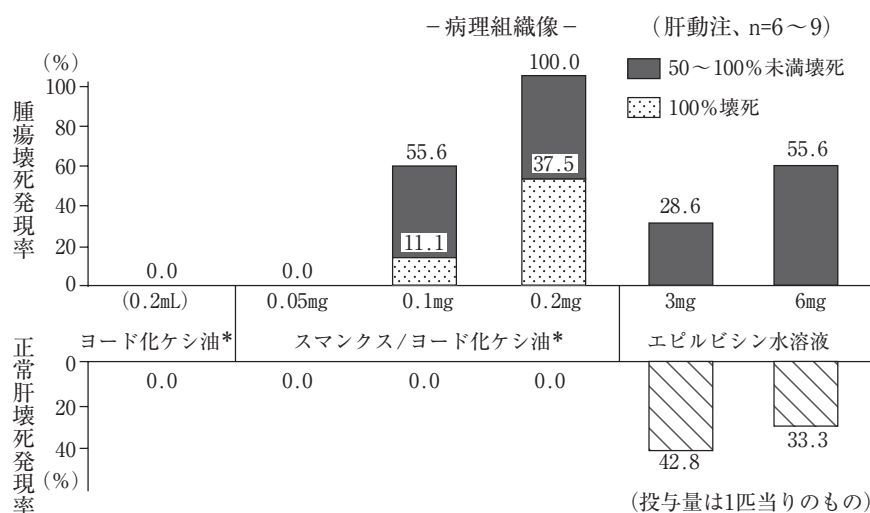
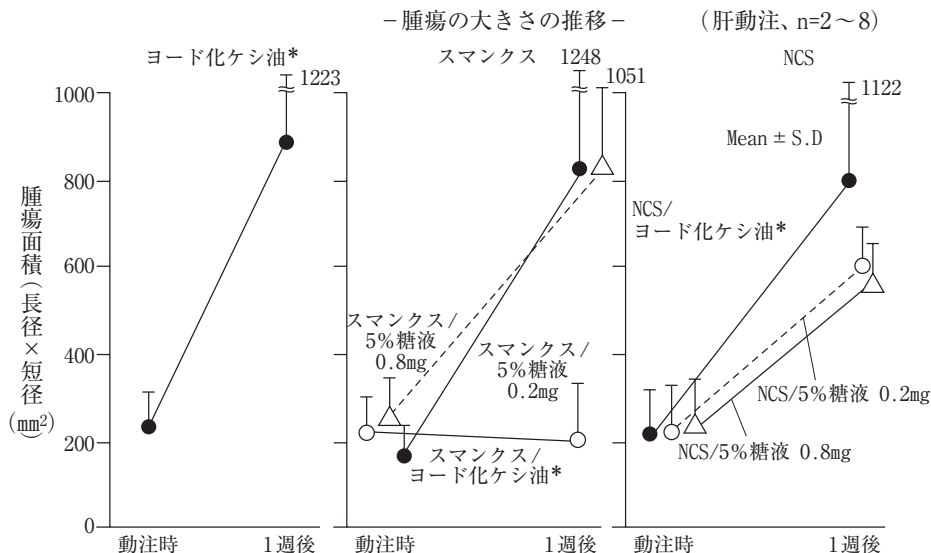


図4 VX₂肝癌ウサギに対する抗腫瘍効果⁸⁾



(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

図5 VX₂肝癌ウサギに対する抗腫瘍効果⁸⁾

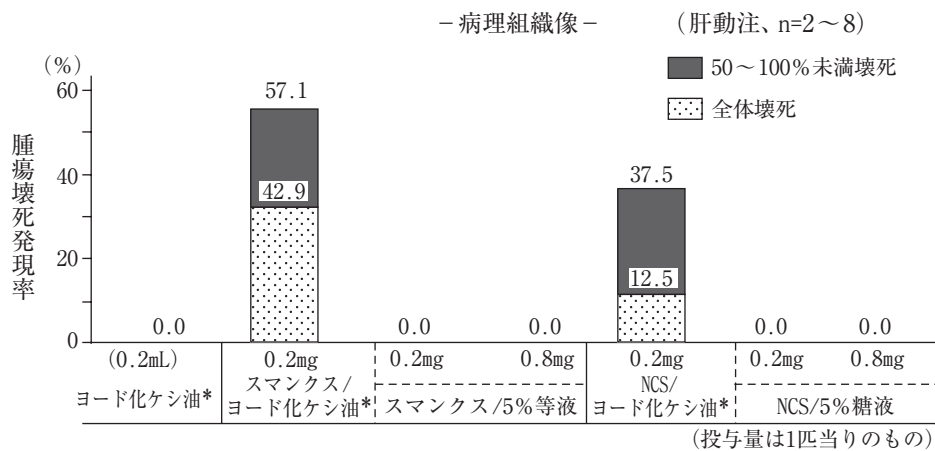


図6 PM2ファージ閉環状DNA鎖切断作用⁴⁾

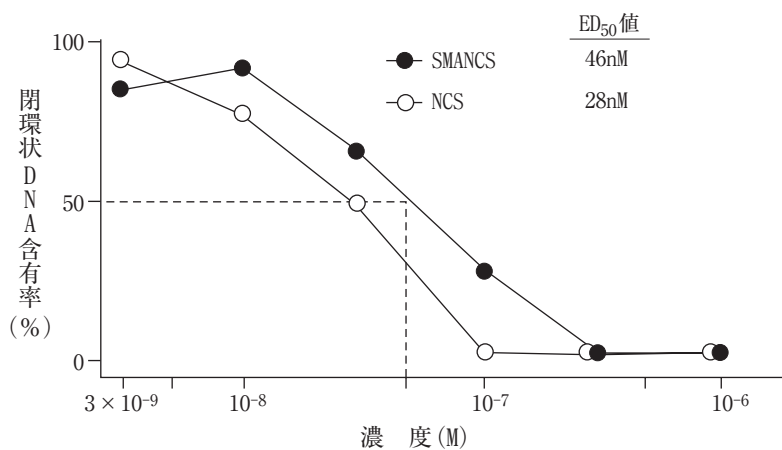


図7 細胞周期に対する作用⁴⁾

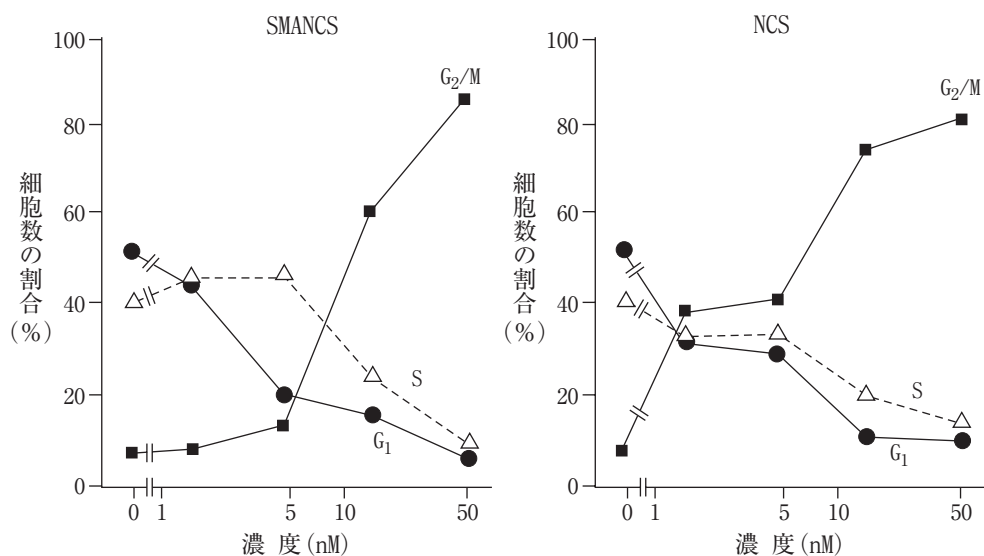


図2～5 *) ヨード化ケシ油(リピオドールウルトラフルイド®)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

〈参考〉*in vitro*での細胞内DNA鎖切断作用は20～100nMであった⁴⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間

(肝動脈内投与)

(3) 通常用量での血中濃度

スマンクスの懸濁液(4mg/4mL/body)を肝腫瘍患者の肝動脈内へ投与したとき、投与後2及び4週目でのジノスタチン スチマラマーの肝腫瘍組織内免疫反応性濃度は、それぞれ229.8及び381.8ng/gであった。また、ジノスタチン スチマラマーの肝腫瘍組織内濃度は肝正常部濃度よりも、それぞれ16.5及び55.3倍高く、肝腫瘍組織への顕著な集積が認められた。投与後4週目でもジノスタチン スチマラマーの肝腫瘍組織内濃度が高値であったことから、肝腫瘍組織に滞留している懸濁液からジノスタチン スチマラマーが持続的に放出されること、及びジノスタチン スチマラマーの肝腫瘍組織からの消失が緩徐であることが示唆された。一方、ジノスタチン スチマラマーの血漿中免疫反応性濃度は投与後1時間で510.3ng/mLであり、その後経時的に低下した。血漿中濃度の消失半減期は6.1時間であった⁹⁾。

肝動脈内投与時のジノスタチン スチマラマーの肝組織内濃度

	投与後日数	肝組織内免疫反応性濃度 (ng/g)		
		腫瘍組織	腫瘍組織近傍正常肝	正常肝
症例1	15日	229.8 (16.5)	18.6 (1.3)	13.9 (1.0)
症例2	26日	381.8 (55.3)	19.8 (2.9)	6.9 (1.0)

()内は正常肝内濃度に対する比

肝動脈内投与時のジノスタチン スチマラマーの血漿中濃度

免疫反応性濃度 (ng/mL)				t _{1/2} β (hr)
1時間	3時間	6時間	24時間	
510.3	385.3	184.4	45.4	6.1

〈参考〉(点滴静注時血漿中濃度)

癌患者(3症例)にジノスタチン スチマラマー水溶液を持続静脈内投与したときの血漿中濃度は2相性に減少し、β相の半減期は3.7～17.8時間(平均9.1時間)であった¹⁰⁾。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当しない

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

癌患者(3症例)にジノスタチン スチマラマー水溶液1.5～2.0mg/bodyにて、15分間の持続静脈内投与したときのクリアランスは9.6～18.1mL/hr・kgであった¹⁰⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	82.7% (血清) ¹¹⁾ (血清蛋白) 採血後遠心分離した血清に ³ H-スマンクスを加え、血清90%、 ³ H-スマンクス10 μ g/mLとしたもの。
3. 吸収	該当しない
4. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 胎児への移行性	該当資料なし <参考>(ラット)¹²⁾ ジノスタチン スチマラマー-³H標識体(100 μg/kg)を妊娠14日目のラットに静脈内投与したとき、胎児中放射能はいずれの時間においても母体血漿中濃度の2%以下であり、ジノスタチン スチマラマーの胎児への移行は極めて少なかった。

妊娠14日目のラットの静脈内投与時組織内放射能濃度

(平均値 $\pm$ SE、n=3)

組織	放射能濃度 (ng ³ H-標識体当量/mL or g)		
	5分	1時間	24時間
血 漿	1935 $\pm$ 56	888 $\pm$ 10	55 $\pm$ 4
全 血	1196 $\pm$ 4	559 $\pm$ 19	34 $\pm$ 3
脳	16 $\pm$ 2	8 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
心 臓	137 $\pm$ 9	86 $\pm$ 4	39 $\pm$ 2
肺	169 $\pm$ 2	131 $\pm$ 7	49 $\pm$ 1
肝 臓	679 $\pm$ 27	1001 $\pm$ 41	986 $\pm$ 32
腎 臓	545 $\pm$ 33	1464 $\pm$ 31	2241 $\pm$ 115
脾 臓	50 $\pm$ 3	54 $\pm$ 2	49 $\pm$ 1
脾 臓	270 $\pm$ 13	417 $\pm$ 14	532 $\pm$ 16
乳 腺	27 $\pm$ 4	43 $\pm$ 3	58 $\pm$ 6
卵 巢	207 $\pm$ 6	219 $\pm$ 10	122 $\pm$ 4
子 宮	76 $\pm$ 8	87 $\pm$ 5	134 $\pm$ 3
羊 水	2 $\pm$ 1	3 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0
胎 盤	176 $\pm$ 12	168 $\pm$ 9	78 $\pm$ 4
胎 児	1 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>(ラット:静脈内投与)¹²⁾

ジノスタチン スチマラマー³H標識体(100 μ g/kg)を授乳中の母ラットに静脈内投与したとき、乳汁中放射能は投与後6時間に最高値を示した後、24時間では最高値の39%に減少した。哺乳児の胃内容物中に放射能が検出されたが、哺乳児の血漿中及び組織内には放射能はいずれの時点においても検出されなかった。

出産後14日目の母ラットの静脈内投与時組織内放射能濃度

(平均値 $\pm$ SE、n=3)

	組 織	放射能濃度 (ng ³ H-標識体当量/mL or g)		
		1時間	6時間	24時間
乳汁移行				
母体	血 漿	748±85	236±15	49±2
	乳 汁	22±3	46±5	18±4
哺乳児への移行				
母体	血 漿	632±17	220±9	46±2
	全 血	389±15	131±2	28±0
哺乳児	胃内乳塊	3±1	53±15	16±4
	血 漿	nd	nd	nd
	全 血	nd	nd	nd
	脳	nd	nd	nd
	肺	nd	nd	nd
	心 臓	nd	nd	nd
	肝 臓	nd	nd	nd
	腎 臓	nd	nd	nd

nd:検出されず

(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

該当資料なし

<参考>(ウサギ)¹³⁾

(1) 体組織への分布

本薬³H標識体をヨード化ケシ油(リピオドールウルトラフルイド[®])液に懸濁した懸濁液(本薬³H標識体の懸濁液)を肝癌ウサギの肝動脈内へ投与(200 μ g/200 μ L/body)したとき、投与後15分の組織内放射能濃度は胆嚢で最も高く、次いで肝腫瘍組織>血漿>肝腫瘍近傍部、肝正常部>脾臓>腎>その他の組織であった。胆嚢内放射能濃度は投与後14日まで高く推移した。肝腫瘍内濃度は胆嚢内濃度よりも低いものの、高くかつ持続的に推移した。血漿中放射能濃度はいずれの測定時間でも、肝腫瘍内放射能濃度の28%以下と低かった。脳、眼球、筋肉及び脂肪での放射能は低かった。投与後6時間までの胆嚢を除く組織内放射能濃度は、いずれも肝腫瘍内放射能濃度の60%以下であった。

一方、肝正常部、腎、副腎、脾、骨髓、リンパ節等の組織内放射能濃度は、投与後経時的に上昇した後、緩徐に消失したが、投与後7日以降でも、放射能は胆嚢、腎、脾、肝正常部、骨髓、肝腫瘍組織において高かった。

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性(つづき)

(2) 全身オートラジオグラフィー

本薬³H標識体のヨード化ケシ油(リピオドールウルトラフルイド[®])懸濁液(80 μ g/80 μ L/kg)を肝癌ウサギの肝動脈内へ投与したとき、投与後1時間、1、3、7日で、腫瘍組織に高い放射能が認められた。また、肝正常部、腎、脾及び骨髄にも放射能が認められた。

(3) 組織内免疫反応性濃度

本薬のヨード化ケシ油(リピオドールウルトラフルイド[®])懸濁液(200 μ g/200 μ L/body)を肝癌ウサギの肝動脈内へ投与したとき、投与後15分における組織内免疫反応性濃度は、肝腫瘍組織及び血漿で高く、次いで腎>肝腫瘍近傍部>肝正常部>脾、肺>心の順であった。肝腫瘍内濃度はその後も高く、持続的に推移した。投与後7日では、免疫反応性濃度は肝腫瘍組織で最も高く、肝腫瘍近傍部、肝正常部及び血漿では、肝腫瘍組織の2~8%であり、その他の組織では検出されなかった。肝腫瘍内濃度のAUC_{0-7d}は、血漿、肝腫瘍近傍部及び肝正常部内濃度のAUC_{0-7d}の、それぞれ2.1、5.1及び7.1倍大きく、また投与後1~7日での免疫反応性濃度の消失半減期は、腫瘍組織で94.5時間、血漿で17.2時間であり、腫瘍組織において血漿中よりも5.5倍長かった。

このように、本薬を懸濁用液に懸濁して肝癌ウサギの肝動脈内に投与したとき、本薬は腫瘍組織へ高濃度分布し、かつその濃度は持続的であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>(ラット)¹⁴⁾

本薬から、スチレン-マレイン酸交互共重合体(SMA)が1分子脱離したモノ-SMA-ジノスタチン スチマラマー(モノ体)に代謝され、さらにモノ体からSMA及びNCS(ネオカルチノスタチン)に代謝されるものと考えられた。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>(ウサギ)¹⁵⁾

放射能の尿中及び糞中排泄

本薬³H標識体の懸濁液(200 μ g/200 μ L/body)を肝癌ウサギの肝動脈内へ投与したとき、放射能は、投与後30日までに投与量の26.0%が尿に、17.2%が糞に排泄された。

肝癌ウサギの肝動脈内投与時の放射能の排泄

(平均値 $\pm$ SE、n=3)

投与後時間	放射能の累計排泄率(% of dose)		
	尿	糞	合計
1日	2.2 $\pm$ 1.4	0.0 $\pm$ 0.0	2.2 $\pm$ 1.4
2日	5.8 $\pm$ 2.5	0.2 $\pm$ 0.1	6.0 $\pm$ 2.5
3日	6.0 $\pm$ 2.5	1.4 $\pm$ 0.6	7.4 $\pm$ 3.0
4日	8.4 $\pm$ 3.4	3.2 $\pm$ 1.4	11.6 $\pm$ 4.8
5日	9.6 $\pm$ 3.9	5.3 $\pm$ 2.1	15.0 $\pm$ 5.9
10日	2.5 $\pm$ 5.0	8.9 $\pm$ 3.2	21.3 $\pm$ 8.2
22日	16.3 $\pm$ 6.5	11.6 $\pm$ 4.0	27.9 $\pm$ 10.5
24日	16.5 $\pm$ 6.6	11.8 $\pm$ 4.0	28.3 $\pm$ 10.6
27日	24.4 ^{*)}	16.3	40.5
30日	26.0	17.2	43.2

*) :3匹中2匹がそれぞれ投与後23及び25日目に死亡した。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

(2) 血液透析

(3) 直接血液灌流

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

ショック、肝不全、急性腎不全及び胃穿孔、消化管出血・潰瘍等の重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設において、本療法に十分な経験を持つ医師が用いること。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) ジノスタチン スチマラマー又はヨード系薬剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な甲状腺疾患のある患者[本剤に専用の懸濁用液はヨード化合物であり、ヨード摂取量増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。]

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

総ビリルビン値が3mg/dL以上の患者又は肝癌病変の臨床病期Ⅲ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。]

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

特になし

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」(11ページ)を参照。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を有する患者
- (2) 甲状腺疾患のある患者[「禁忌」の項参照]
- (3) 休薬後に再度本剤の投与を受ける患者[本剤は抗原性を有し、抗体をつくりやすいので過敏症を起こすおそれがある。]
- (4) 消化性潰瘍のある患者[本剤の胃・十二指腸動脈内への流入により消化性潰瘍を悪化させることがある。]
- (5) 総ビリルビン値が2～3mg/dLまでの患者又は肝癌病変の臨床病期Ⅱの患者あるいは高度門脈閉塞(Vp3)のある患者[肝不全等を起こすおそれがあるため、可能な限り亜区域投与を行うことが望ましい。]
- (6) 肝内AVシャントのある患者[肺塞栓等を起こすおそれがある。]
- (7) 肋間動脈への投与が必要な患者[本剤の流入により脊髄梗塞を起こすおそれがある。]
- (8) 食道静脈瘤のある患者[食道静脈瘤の破裂のおそれがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 使用にあたっては添付文書を熟読すること。

(2) 肝不全、肝膿瘍、間質性肺炎、急性腎不全等の重篤な副作用があらわれることがあるので、必要に応じて臨床検査(肝機能・腎機能等)を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(3) 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・十二指腸潰瘍や脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こることがあるので、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。ただし腫瘍の栄養血管が下横隔膜動脈、左胃動脈等肝動脈以外である場合

VIII. 安全性に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(つづき)

- は、それらの栄養血管の血管走行を十分検査し投与すること。投与に際しては本剤の大動脈への逆流あるいは胃十二指腸動脈内への流入回避に十分注意して、カテーテルを挿入し投与すること。
- 2) 門脈本幹との著明なAPシャントのある患者に投与を行う場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入し投与すること。
- 3) 本剤が肝動脈内で球状形態となる速度(1mLあたり15～30秒)で少量ずつ投与を行うこと。
- (4) 本剤に対する過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともにあらかじめジノスタチン スチマラマーによるプリック試験を行うことが望ましい。
- (5) 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時の臨床試験では177例中170例(96.05%)に、市販後の使用成績調査では、4,779例中1,899例(39.74%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。
(再審査結果通知:2006年12月)

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) ショック(0.1～5%未満): ショック(血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫(顔面浮腫、咽頭浮腫等)、蕁麻疹等)を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肝不全(0.1～5%未満): 肝不全があらわれることがあるので、必要に応じてビリルビン、コリンエステラーゼ等を含む肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸、腹水等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) 肝膿瘍(0.1～5%未満): 肝膿瘍があらわれることがあるので、発熱の遷延、腹痛、右季肋部痛等が認められた場合には、速やかに腹部超音波検査等を実施し、抗生物質の投与、経皮経肝肝膿瘍ドレナージを行うなど適切な処置を行うこと。
- 4) 肝内胆汁性嚢胞(0.1～5%未満): 肝内胆汁性嚢胞があらわれることがあるので、発熱の遷延、上腹部痛等が認められた場合には、速やかに腹部超音波検査等を実施し、必要に応じて嚢胞穿刺にて胆汁の吸入を行うなど適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性肺炎(0.1%未満): 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) 成人呼吸窮迫症候群(0.1%未満): 成人呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、胸部X線による両側性びまん性肺浸潤陰影が認められた場合には呼吸管理、循環管理等適切な処置を行うこと。
- 7) 急性腎不全(0.1～5%未満): 急性腎不全等があらわれることがあるので、必要に応じて血清クレアチニン、BUN等を含む腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 8) 胃穿孔(頻度不明)、消化管出血・潰瘍(0.1～5%未満): 胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍等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

VIII. 安全性に関する項目

1) 重大な副作用と 初期症状(つづき)

- 適切な処置を行うこと。
- 9) アシドーシス(0.1%未満):アシドーシスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には適切な処置を行うこと。
- 10) 脊髄梗塞(頻度不明):肋間動脈からの投与により、脊髄梗塞、両下肢麻痺等があらわれることがあるので、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。

2) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
発熱	発熱 (27.80%)	悪寒・戦慄		
消化器	悪心・嘔吐、 腹痛	食欲不振、腹部膨満感、心 窩部不快感、上腹部不快感、 びらん性胃炎	脾炎	
肝臓		ビリルビン上昇、AST (GOT)上昇、ALT(GPT)上 昇、 γ -GTP上昇、Al-P上 昇、LDH上昇、コリンエス テラーゼ低下、黄疸、総蛋 白低下、アルブミン低下、 赤沈亢進、コレステロール 低下、ウロビリノ尿、腹水	ICGR ₁₅ 上昇、A/G低 下、肝萎縮、血清アン モニア値上昇	
胆のう、 胆管		胆のう炎	胆のう壊死、胆管炎、 胆管狭窄	胆管壊死
血液		貧血、血小板減少、白血球 増多、白血球減少、好中球 増多、好酸球増多、リンパ 球減少、単球増多、プロト ロンビン時間延長	好塩基球増多、好中球 減少、リンパ球増多	
泌尿器		BUN上昇、血清クレアチン 上昇、尿中NAG上昇	蛋白尿、尿酸上昇、尿 糖、尿沈渣異常、血尿	
皮膚 ^{注)}			紅斑、潰瘍	びらん、皮下 脂肪組織炎
過敏症		発疹、潮紅		
循環器		血圧低下、血圧上昇、肝動 脈狭小化及び閉塞	徐脈	血管炎
呼吸器		胸水、しゃっくり	呼吸困難、胸膜炎	肺水腫
電解質		低カリウム血症	低カルシウム血症	
精神 神経系		振戦	精神症状(譫妄状態、 不安状態、記憶障害、 失見当識)	
その他	動注部位の 重苦しさ・痛 み	全身倦怠感、胸痛、頭痛、 腰部痛、背部痛	動注時息苦しさ、上腹 部圧痛、浮腫	

注) 皮膚の変化は腹壁等に至る血管への流入による障害としてあらわれる。またこれらの症状から、皮膚壊死、筋壊死に至ることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

Ⅷ．安全性に関する項目

(2) 項目別副作用発現

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の副作用発現状況一覧表

頻度及び臨床 検査値異常 一覧	承認時迄の調査		使用成績調査の累計 ^{注)}		合計				
	調 査 症 例 数		177		4,779				
	副作用等の発現症例数		170		1,899				
	副 作 用 等 の 発 現 件 数		759		3,462				
	副 作 用 等 の 発 現 症 例 率		96.05%		39.74%				
副作用等の種類	承認時までの調査	使用成績調査 ^{注)}	合計		副作用等の種類	承認時までの調査	使用成績調査 ^{注)}	合計	
	副作用等の種類別発現症例数及び件数(%)			副作用等の種類別発現症例数及び件数(%)					
皮膚・皮膚付属器障害	0	21(0.44)	21(0.42)		肝臓・胆管系障害	47(26.55)	488(10.21)	535(10.79)	
硬結性紅斑	0	1(0.02)	1(0.02)		AG比異常	4(2.26)	0	4(0.08)	
そう痒(症)	0	2(0.04)	2(0.04)		黄疸	0	34(0.71)	34(0.69)	
発疹	0	17(0.36)	17(0.34)		肝機能異常	0	143(2.99)	143(2.89)	
皮膚潰瘍形成	0	1(0.02)	1(0.02)		肝細胞性障害	0	23(0.48)	23(0.46)	
筋・骨格系障害	0	1(0.02)	1(0.02)		肝性昏睡	0	5(0.10)	5(0.10)	
炎症性関節腫脹	0	1(0.02)	1(0.02)		肝不全	0	49(1.03)	49(0.99)	
関節痛	0	1(0.02)	1(0.02)		血清GOT上昇	18(10.17)	89(1.86)	107(2.16)	
中枢・末梢神経系障害	0	10(0.21)	10(0.20)		血清GPT上昇	19(10.73)	86(1.80)	105(2.12)	
不随意運動	0	1(0.02)	1(0.02)		胆石症	0	1(0.02)	1(0.02)	
肩こり	0	1(0.02)	1(0.02)		胆嚢炎	2(1.13)	13(0.27)	15(0.30)	
意識障害	0	1(0.02)	1(0.02)		ビリルビン血症	21(11.86)	150(3.14)	171(3.45)	
四肢麻痺	0	1(0.02)	1(0.02)		ウロビリリン尿	5(2.82)	0	5(0.10)	
振戦	0	6(0.13)	6(0.12)		血清トランスアミナーゼ上昇	0	6(0.13)	6(0.12)	
自律神経系障害	0	1(0.02)	1(0.02)		ヘパプラスチン値低下	0	5(0.10)	5(0.10)	
冷汗	0	1(0.02)	1(0.02)		ICG上昇	3(1.69)	1(0.02)	4(0.08)	
その他の特殊感覚障害	0	2(0.04)	2(0.04)		γ-GTP上昇	0	12(0.25)	12(0.24)	
苦味	0	1(0.02)	1(0.02)		胆管狭窄	0	1(0.02)	1(0.02)	
嗅覚障害	0	1(0.02)	1(0.02)		胆管炎	0	1(0.02)	1(0.02)	
精神障害	1(0.56)	2(0.04)	3(0.06)		胆道系酵素の上昇	0	2(0.04)	2(0.04)	
あくび	0	1(0.02)	1(0.02)		肝内胆汁性嚢胞	0	5(0.10)	5(0.10)	
不穏	0	1(0.02)	1(0.02)		肝萎縮	0	1(0.02)	1(0.02)	
精神症状	1(0.56)	0	1(0.02)		胆嚢壊死	0	1(0.02)	1(0.02)	
消化管障害	118(66.67)	558(11.68)	676(13.64)		代謝・栄養障害	46(25.99)	87(1.82)	133(2.68)	
胃炎	1(0.56)	4(0.08)	5(0.10)		アシドーシス	0	3(0.06)	3(0.06)	
消化管出血	0	1(0.02)	1(0.02)		アルカリフォスファターゼ上昇	14(7.91)	12(0.25)	26(0.52)	
嘔気	80(45.20)	185(3.87)	265(5.35)		LDH上昇	21(11.86)	25(0.52)	46(0.93)	
嘔吐	80(45.20)	121(2.53)	201(4.06)		CPK上昇	0	1(0.02)	1(0.02)	
下痢	0	6(0.13)	6(0.12)		高カリウム血症	1(0.56)	0	1(0.02)	
口内炎	0	2(0.04)	2(0.04)		血糖上昇	1(0.56)	1(0.02)	2(0.04)	
しゃっくり	0	5(0.10)	5(0.10)		血中コレステロール上昇	1(0.56)	0	1(0.02)	
消化性潰瘍	1(0.56)	35(0.73)	36(0.73)		血中尿酸上昇	2(1.13)	0	2(0.04)	
食道潰瘍形成	0	2(0.04)	2(0.04)		低カリウム血症	3(1.69)	3(0.06)	6(0.12)	
食欲不振	109(61.58)	71(1.49)	180(3.63)		低カルシウム血症	2(1.13)	0	2(0.04)	
膵炎	0	2(0.04)	2(0.04)		血糖低下	1(0.56)	0	1(0.02)	
直腸障害	0	1(0.02)	1(0.02)		血中コレステロール低下	7(3.95)	2(0.04)	9(0.18)	
吐血	0	2(0.04)	2(0.04)		低蛋白血症	10(5.65)	6(0.13)	16(0.32)	
腹痛	4(2.26)	270(5.65)	274(5.53)		尿糖	2(1.13)	0	2(0.04)	
便秘	0	1(0.02)	1(0.02)		糖尿病	0	1(0.02)	1(0.02)	
腹部膨満感	0	9(0.19)	9(0.18)		低アルブミン血症	13(7.34)	24(0.50)	37(0.75)	
下血	0	1(0.02)	1(0.02)		コリンエステラーゼ低下	0	27(0.56)	27(0.54)	
膵液分泌亢進	0	1(0.02)	1(0.02)		高蛋白血症	1(0.56)	0	1(0.02)	
腸管麻痺	0	1(0.02)	1(0.02)		血中尿酸低下	1(0.56)	0	1(0.02)	
アミラーゼ上昇	0	4(0.08)	4(0.08)		高アンモニア血症	0	1(0.02)	1(0.02)	
食道静脈瘤	0	1(0.02)	1(0.02)		心・血管障害(一般)	7(3.95)	123(2.57)	130(2.62)	
					高血圧	0	5(0.10)	5(0.10)	
					ショック症状	0	15(0.31)	15(0.30)	
					心不全	0	1(0.02)	1(0.02)	
					低血圧	7(3.95)	103(2.16)	110(2.22)	

注) 期間:1994年3月1日～1997年9月30日

注) 期間:1994年3月1日～1997年9月30日

VII. 安全性に関する項目

(2) 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	承認時までの調査	使用成績調査 ^{注)}	合計	副作用等の種類	承認時までの調査	使用成績調査 ^{注)}	合計
	副作用等の種類別発現症例数及び件数(%)				副作用等の種類別発現症例数及び件数(%)		
心拍数・心リズム障害	0	4(0.08)	4(0.08)	泌尿器系障害	16(9.04)	59(1.23)	75(1.51)
徐脈	0	3(0.06)	3(0.06)	血尿	0	1(0.02)	1(0.02)
不整脈	0	1(0.02)	1(0.02)	腎機能異常	1(0.56)	34(0.71)	35(0.71)
血管(心臓外)障害	1(0.56)	13(0.27)	14(0.28)	腎不全	0	7(0.15)	7(0.14)
潮紅(フラッシング)	1(0.56)	4(0.08)	5(0.10)	蛋白尿	3(1.69)	0	3(0.06)
肝梗塞	0	1(0.02)	1(0.02)	排尿障害	0	1(0.02)	1(0.02)
肝動脈閉塞	0	8(0.17)	8(0.16)	BUN上昇	2(1.13)	19(0.40)	21(0.42)
呼吸器系障害	1(0.56)	20(0.42)	21(0.42)	乏尿	0	2(0.04)	2(0.04)
気管支炎	0	1(0.02)	1(0.02)	NAG上昇	9(5.08)	0	9(0.18)
胸膜炎	0	3(0.06)	3(0.06)	尿中リン上昇	1(0.56)	0	1(0.02)
胸水	1(0.56)	9(0.19)	10(0.20)	尿沈渣異常	1(0.56)	0	1(0.02)
呼吸困難	0	3(0.06)	3(0.06)	一般的全身障害	163(92.09)	1,358(28.42)	1,521(30.69)
成人呼吸窮迫症候群	0	1(0.02)	1(0.02)	アナフィラキシー・ショック	0	7(0.15)	7(0.14)
咳嗽	0	1(0.02)	1(0.02)	悪寒	7(3.95)	235(4.92)	242(4.88)
間質性肺炎	0	2(0.04)	2(0.04)	胸痛	1(0.56)	9(0.19)	10(0.20)
赤血球障害	12(6.78)	8(0.17)	20(0.40)	頭痛	1(0.56)	9(0.19)	10(0.20)
貧血	0	4(0.08)	4(0.08)	体重減少	0	1(0.02)	1(0.02)
ヘモグロビン減少	10(5.65)	1(0.02)	11(0.22)	疼痛	0	3(0.06)	3(0.06)
赤血球減少	9(5.08)	2(0.04)	11(0.22)	背(部)痛	0	7(0.15)	7(0.14)
ヘマトクリット値減少	9(5.08)	0	9(0.18)	腰痛	1(0.56)	8(0.17)	9(0.18)
溶血性貧血	0	1(0.02)	1(0.02)	発熱	160(90.40)	1,218(25.49)	1,378(27.80)
白血球・網内系障害	50(28.25)	44(0.92)	94(1.90)	倦怠(感)	3(1.69)	25(0.52)	28(0.56)
好中球減少	2(1.13)	0	2(0.04)	腹水	2(1.13)	65(1.36)	67(1.35)
好酸球増多(症)	10(5.65)	2(0.04)	12(0.24)	浮腫	0	1(0.02)	1(0.02)
単球増多(症)	5(2.82)	0	5(0.10)	右季肋部痛	0	6(0.13)	6(0.12)
白血球減少(症)	11(6.21)	8(0.17)	19(0.38)	CRP上昇	0	33(0.69)	33(0.67)
白血球増多(症)	9(5.08)	32(0.67)	41(0.83)	肩痛	0	1(0.02)	1(0.02)
好中球増多(症)	14(7.91)	0	14(0.28)	動注に伴う息苦しさ	1(0.56)	0	1(0.02)
汎血球減少(症)	0	2(0.04)	2(0.04)	赤沈亢進	14(7.91)	0	14(0.28)
リンパ球減少	13(7.34)	0	13(0.26)	抵抗機構障害	0	13(0.27)	13(0.26)
リンパ球増多(症)	3(1.69)	0	3(0.06)	敗血症	0	1(0.02)	1(0.02)
好塩基球増多(症)	3(1.69)	0	3(0.06)	腹膜炎	0	1(0.02)	1(0.02)
血小板・出血凝固性障害	16(9.04)	46(0.96)	62(1.25)	膿瘍	0	11(0.23)	11(0.22)
凝固低下状態	0	1(0.02)	1(0.02)	二次用語	0	1(0.02)	1(0.02)
血小板減少(症)	9(5.08)	32(0.67)	41(0.83)	マロリー・ワイス症候群	0	1(0.02)	1(0.02)
点状出血性皮疹	0	1(0.02)	1(0.02)	注) 期間:1994年3月1日～1997年9月30日			
出血傾向	0	2(0.04)	2(0.04)				
鼻出血	0	1(0.02)	1(0.02)				
プロトロンビン減少	8(4.52)	9(0.19)	17(0.34)				
(3) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の 有無等背景別の 副作用発現頻度				該当資料なし			

VIII. 安全性に関する項目

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

警告: ショック等の重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設において、本療法に十分な経験を持つ医師が用いること。

禁忌: ジノスタチン スチマラマー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

慎重投与: 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者。

重要な基本的注意:
本剤に対する過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともにあらかじめジノスタチン スチマラマーによるブリック試験を行うことが望ましい。

重大な副作用: ショック (0.1～5%未満)
ショック (血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫 (顔面浮腫、咽頭浮腫等)、蕁麻疹等) を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

その他の副作用: 過敏症・発疹、潮紅

その他の注意:
本剤に対する抗体が出現することがある。

9. 高齢者への投与

特になし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) **妊婦等:** 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験で胎児毒性が報告されている¹⁰⁾。]
- (2) **授乳婦:** 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中移行が報告されている¹⁰⁾。]

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき 必須事項等)

- (1) **調製時:**
- 1) 本剤の使用にあたっては、専用の懸濁用液を使用すること。
 - 2) 懸濁液の調製にあたっては、本剤に懸濁用液を無菌的に静かに加えた後、液を振り混ぜずにそのまま超音波を約3分間照射すること。
超音波処理後、液を手で振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認したうえで使用すること。
液中に塊が認められた場合には、超音波を更に30秒～1分間照射すること。
超音波照射装置は、周波数が25～50kHz、出力密度が0.2～0.5W/cm²の範囲のものを使用すること。
 - 3) 懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに使用するか、又は冷蔵庫に遮光保存して2日以内に使用すること。
- (2) **使用時:**
- 1) 本剤は光により不活性化されるので、十分に注意して使用すること。

VIII. 安全性に関する項目

14. 適用上及び 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき 必須事項等) (つづき)

2) 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した場合、そのコネクター部分に緩みやひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

15. その他の注意

(1) 本剤に対する抗体が出現することがある。
(2) *In vitro*及び*in vivo*いずれの試験においても遺伝子突然変異誘発性あるいは染色体異常誘発性が認められた。

16. その他

特になし

IX．非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) スマンクス/リン酸緩衝液 (0.1M) の一般薬理作用¹⁶⁾

	試験項目	動 物	実験方法 実験条件	投与 経路	試 験 成 績
中 枢 神 経 系 に 対 す る 作 用	行動	マウス (6)	Irwinの方法	iv	0.03、0.1、0.3、1mg/kg投与7日後まで影響なく、3mg/kg以上で立毛及び体温低下、10、30mg/kgで自発運動及び身づくろい減少、眼裂低下。10mg/kgでは投与3日後に、30mg/kgでは投与1～2日後にそれぞれ衰弱により6/6例死亡。
	自発運動量	マウス (15)	Animex法	iv	0.03、0.3、3mg/kgで投与0～8時間及び、1、3、7日後において影響なし。
	睡眠時間	マウス (9～10)	ヘキソバルビタール投与(ip)	iv	0.03、0.3、3mg/kgで投与15分後及び24時間後において影響なし。
	体温	マウス (10)	直腸温	iv	0.03、0.3mg/kgで投与0～6時間及び1、3、7日後において影響なく、3mg/kgで投与1、3、7日後において低下。
	誘発痙攣	マウス (8)	ペンテトラゾール持続注入(iv)	iv	0.03、0.3、3mg/kgで投与15分後及び24時間後において影響なし。
		マウス (8)	ストリキニーネ持続注入(iv)	iv	0.03、0.3、3mg/kgで投与15分後及び24時間後において影響なし。
	鎮痛反応	マウス (10)	酢酸投与(ip)によるwrithing	iv	0.03、0.3、3mg/kgで投与15分後及び24時間後において影響なし。
		マウス (10)	圧刺激	iv	0.03、0.3、3mg/kgで投与15分後及び24時間後において影響なし。
	筋弛緩作用	マウス (10)	Courvoisier et al.の方法	iv	0.03、0.3、3mg/kgで投与15分後において影響なし。
自 律 神 経 系 に 対 す る 作 用	抗コリン、ヒスタミン、ニコチン、バリウム作用	モルモット (3)	摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン、ニコチン、塩化バリウムによる収縮	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mLで影響なし。
	抗セロトニン作用	モルモット (3)	摘出回腸のセロトニンによる収縮	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ～10 ⁻⁵ g/mLで影響なし。
	抗ノルエピネフリン作用	モルモット (3)	摘出輸精管のノルエピネフリンによる収縮	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ～10 ⁻⁵ g/mLで影響なし。
呼 吸 ・ 循 環 器 系 に 対 す る 作 用	呼吸、血圧、心拍数、左心室内圧、max、dp/dt、総頸動脈血流量、大腿動脈血流量、心電図(Ⅱ)	イヌ (4)	ペントバルビタール麻酔下(iv)	iv	0.03、0.3、3mg/kg(累積投与)で影響なし。
消 化 器 系 に 対 す る 作 用	摘出回腸自動運動	モルモット (3)	摘出回腸自動運動に対する作用	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ～10 ⁻⁵ g/mLで影響なし。
	消化管輸送能	マウス (10)	炭末輸送	iv	0.03、0.3、3mg/kgで投与15分後及び24時間後において影響なし。
	催吐作用	フェレット (4)	嘔吐回数	iv	0.1mg/kgで影響なく、0.3mg/kgで2/4例(1.8±1.0回)、1mg/kgで4/4例(3.0±0.7回)に嘔吐。1mg/kgにおける嘔吐はBRL43694の0.1mg/kg sc x 2で完全抑制、メトクロプラミドの0.1mg/kg sc x 2で抑制傾向(1.5±1.2回)。
泌 尿 器 系 に 対 す る 作 用	尿排泄	ラット (8～10)	尿量、尿中電解質	iv	0.03、0.3mg/kgで投与0～6、6～24時間及び3～4、7～8日後において顕著な影響なく3mg/kgで尿量増加(6～24時間尿)、Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 量減少(3～4、7～8日尿)。NCSは0.1mg/kgで尿量増加(6～24時間尿)、Na ⁺ 量減少(0～6時間尿)。1mg/kgで尿量増加(6～24時間尿)、Na ⁺ 量減少(0～6時間、3～4、7～8日尿)、K ⁺ 、Cl ⁻ 量減少(3～4日尿)。
そ の 他 の 作 用	血液凝固	ウサギ (4～6)	全血凝固時間、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間	iv	0.03、0.3、3mg/kgで投与15分後及び24時間後において影響なし。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理(つづき)

(2) スマンクス/ヨード化ケシ油(リピオドールウルトラフルイド®)懸濁液の一般薬理作用¹⁶⁾

試験項目		動物 (n)	実験方法 実験条件	投与経路	試 験 成 績
中枢神経系に対する作用	行 動	ラット (5)	一般症状	iv	0.1、0.3、1mg/kg投与で軽度の自発運動、体幹筋緊張度、腹筋緊張度の低下、眼瞼下垂、呼吸増加及び腹臥など用量依存のない変化がみられた。この変化は油性懸濁液0.25mL iv投与群との差はなかった。
	自発運動量	ラット (7)	Animex法	iv	0.1、0.3、1mg/kg投与で6時間まで、1、3及び7日後において影響なし。
	体 温	ラット (10)	直腸温	iv	0.1、0.3、1mg/kg投与で3時間後まで軽度な体温低下がみられた。この変化は油性懸濁液0.25mL iv投与群との差はなかった。
		ウサギ (2～6)	フローセン麻酔下に投与、以後覚醒下で直腸温測定	ia (肝動脈注)	0.3、1、3mg/kg投与で1、2、3、4、6及び24時間後において影響なし。
呼吸・循環器系に対する作用	呼吸、血圧、心拍数、左心室内圧、max、dp/dt、総頸動脈血流量および心電図	イヌ (4)	ペントバルビタール麻酔下 (iv)	ia (肝動脈注)	0.03、0.3mg/kg投与で影響なし。 3mg/kg投与では総頸及び大動脈血流量の減少または減少傾向がみられた。
消化器系に対する作用	消化管輸送能	ラット (10)	炭末輸送	iv	0.1、0.3、1mg/kg投与で15分及び24時間後において影響なし。
泌尿器系に対する作用	尿排泄	ラット (8)	尿量、尿中電解質	iv	0.1、0.3mg/kgで投与0～6、6～24時間及び3～4、7～8日後において影響なし。 1mg/kgで投与6～24時間尿の尿中K ⁺ 量減少。
その他の作用	血液凝固	ウサギ (6)	全血凝固時間、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間	iv	0.1、0.3、1mg/kgで投与15分及び24時間後において影響なし。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験^{17,18)}

動物種	性別	LD ₅₀ (mg/kg)		
		静脈内投与	腹腔動脈内投与	肝門脈内投与
マウス	雄	1.50～2.00		
	雌	1.21		
ラット	雄	0.78～1.13		0.3以上
	雌	0.94～1.13		
ビーグル犬	雄/雌	0.375	0.375以上	

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験^{19,20)}

ラットに1ヵ月及び6ヵ月静脈内投与した場合、遅発性の腎障害、骨髄及びリンパ系組織の萎縮性変化等が認められ、無影響量は0.003mg/kgであった。ビーグル犬に1ヵ月及び12ヵ月間静脈内投与した場合、アナフィラキシー様症状、遅発性の腎障害、骨髄及びリンパ系組織の萎縮性変化、心臓病変等が認められ、無影響量は0.001mg/kgであった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験²¹⁾

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験において胎仔の発育抑制作用が認められ、無影響量は0.03mg/kgであった。ラット及びウサギの器官形成期投与試験では催奇形作用及び胎仔致死作用が認められ、無影響量は共に0.05mg/kgであった。

(4) その他の特殊毒性

1. 抗原性試験²²⁾

モルモット全身性アナフィラキシー試験において免疫原性が認められ、モルモットPCA反応試験では抗体産生作用が確認された。その強さは卵白アルブミンに比べて弱く、NCSと同程度と考えられた。また、モルモット全身性アナフィラキシー反応を指標とした本薬の免疫原性に関して懸濁用液による影響はみられなかった。

2. 変異原性試験²²⁾

in vitro (復帰変異試験及び染色体異常試験) および *in vivo* (小核試験) いずれの試験においても遺伝子突然変異誘発性あるいは染色体異常誘発性が認められた。これは本薬のDNA切断および細胞分裂阻害作用によるものと考えられる。

3. 局所刺激性試験²²⁾

本薬の生理食塩水溶液 (0.001%) をウサギに点眼したところ、眼粘膜に対する刺激性は認められなかった。又、ウサギの外側広筋内に投与した場合は、0.75% 酢酸と同程度の局所障害性が認められた。

X．取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限: ケース等に表示(製造後2年)															
2. 貯法・保存条件	遮光、－8℃以下に保存															
3. 薬剤取扱い上の注意点	注意－医師等の処方せんにより使用すること(処方せん医薬品)															
4. 承認条件	該当しない															
5. 包装	スマンクス肝動注用4mg　1バイアル スマンクス肝動注用6mg　1バイアル															
6. 同一成分・同効薬	同一成分: なし 同 効 薬: エピルピシン塩酸塩、フルオロウラシル、マイトマイシンC															
7. 国際誕生年月日	1993年10月1日															
8. 製造販売承認年月日 及び承認番号	<table><tr><th>販売名</th><th>製造販売承認年月日</th><th>承認番号</th><th>薬価基準収載年月日</th></tr><tr><td>スマンクス肝動注用4mg (旧販売名)スマンクス動注用4mg</td><td>2004年　2月24日 1993年10月　1日*</td><td>21600AMZ00272 5AM-569</td><td>2004年　7月　9日 1993年11月26日</td></tr><tr><td>スマンクス肝動注用6mg (旧販売名)スマンクス動注用6mg</td><td>2004年　2月24日 1993年10月　1日*</td><td>21600AMZ00273 5AM-570</td><td>2004年　7月　9日 1993年11月26日</td></tr></table>				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	スマンクス肝動注用4mg (旧販売名)スマンクス動注用4mg	2004年　2月24日 1993年10月　1日*	21600AMZ00272 5AM-569	2004年　7月　9日 1993年11月26日	スマンクス肝動注用6mg (旧販売名)スマンクス動注用6mg	2004年　2月24日 1993年10月　1日*	21600AMZ00273 5AM-570	2004年　7月　9日 1993年11月26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													
スマンクス肝動注用4mg (旧販売名)スマンクス動注用4mg	2004年　2月24日 1993年10月　1日*	21600AMZ00272 5AM-569	2004年　7月　9日 1993年11月26日													
スマンクス肝動注用6mg (旧販売名)スマンクス動注用6mg	2004年　2月24日 1993年10月　1日*	21600AMZ00273 5AM-570	2004年　7月　9日 1993年11月26日													
9. 薬価基準収載年月日	* 製造承認年月日															
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容	該当しない															
11. 再審査結果,再評価 結果公表年月日及び その内容	再審査結果公表年月日: 2006年12月26日 再 審 査 結 果 内 容: 薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。															
12. 再審査期間	6年間: 1993年10月1日～1999年9月30日(終了)															
13. 長期投与の可否	「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」(厚生労働省告示第107号: 平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号: 平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。															
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	スマンクス動注用4mg　　4236401D1032 スマンクス動注用6mg　　4236401D2039															
15. 保険給付上の注意	特になし															

* 製造承認年月日

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 田口 鐵男 他:癌と化学療法. **18**(10):1665-1675, 1991(NCS-00100)
- 2) 田口 鐵男 他:癌と化学療法. **18**(10):1657-1663, 1991(SMA-017)
- 3) 社内報告書(D199404066-01.00)
- 4) 田中 章平 他:癌と化学療法. **18**(13):2295-2300, 1991(SMNC-003)
- 5) 田中 章平 他:癌と化学療法. **21**(2):219-226, 1994(SMA-143)
- 6) 沼崎 洋三 他:癌と化学療法. **18**(13):2289-2294, 1991(SMNC-004)
- 7) 織田 勉 他:癌と化学療法. **18**(14):2423-2428, 1991(SMNC-002)
- 8) 木村 正美 他:癌と化学療法. **16**(6):2183-2188, 1989(SMA-125)
- 9) 峠 哲哉 他:癌と化学療法. **18**(10):1677-1680, 1991(SMNC-005)
- 10) 社内報告書(D199403760-01.00)
- 11) 社内報告書
- 12) 菊地 康博 他:薬理と治療. **22**(4):1859-1871, 1994(SMA-146)
- 13) 菊地 康博 他:基礎と臨床. **26**(7):3149-3153, 1992(SMNC-009)
- 14) 社内報告書
- 15) 菊地 康博 他:薬理と治療. **22**(4):1845-1858, 1994(SMA-145)
- 16) 藤原 明 他:応用薬理. **41**(4):371-387, 1991(SMNC-011)
- 17) 今村 和憲 他:医薬品研究. **22**(3):368-379, 1991(SMA-131)
- 18) 今村 和憲 他:医薬品研究. **22**(3):380-398, 1991(SMA-132)
- 19) 松澤 利明 他:薬理と治療. **19**(3):707-728, 1991(SMA-135)
- 20) 今村 和憲 他:薬理と治療. **19**(3):729-759, 1991(SMA-004)
- 21) 小野 千鶴子 他:医薬品研究. **22**(3):399-415, 1991(SMA-003)
- 22) 社内報告書

2. その他の参考文献

特になし

XII．参考資料

主な外国での発売状況

海外では発売されていない。

XIII. 備 考

その他の関連資料

スマンクス[®]肝動注用懸濁用液 ^{4mL}_{6mL}

目 次

スマンクス[®]肝動注用懸濁用液^{4mL}_{6mL}

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 36
2. 製品の特徴及び有用性 36

II. 名称に関する項目

1. 販売名 37
2. 一般名 37
3. 構造式又は示性式 37
4. 分子式及び分子量 37
5. 化学名(命名法) 37
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 37
7. CAS登録番号 37

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 38
2. 物理化学的性質 38
3. 有効成分の各種条件下における安定性 38
4. 有効成分の確認試験法 38
5. 有効成分の定量法 38

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 39
2. 製剤の組成 39
3. 注射剤の調製法 39
4. 製剤の各種条件下における安定性 39
5. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 40
6. 混入する可能性のある夾雑物 40
7. 製剤中の有効成分の確認試験法 40
8. 製剤中の有効成分の定量法 40
9. 容器の材質 40
10. その他 40

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 41
2. 用法及び用量 41

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 42
2. 薬理作用 42

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 43
2. 薬物速度論的パラメータ 43
3. 吸収 43
4. 分布 43
5. 代謝 44
6. 排泄 44

7. 透析等による除去率 44

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理 46
2. 毒性 46

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限 47
2. 貯法・保存条件 47
3. 薬剤取扱い上の注意点 47
4. 承認条件 47
5. 包装 47
6. 同一成分・同効薬 47
7. 国際誕生年月日 47
8. 製造販売承認年月日及び承認番号 47
9. 薬価基準収載年月日 47
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の
年月日及びその内容 47
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び
その内容 47
12. 再審査期間 47
13. 長期投与の可否 47
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード 47
15. 保険給付上の注意 47

XI. 文 献

1. 引用文献 48
2. その他の参考文献 48

XII. 参考資料

- 主な外国での発売状況 48

XIII. 備 考

- その他の関連資料 48

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯	スマンクス肝動注用4mg、6mg(1ページ)参照。
2. 製品の特徴及び有用性	1. スマンクス肝動注用4mg及びスマンクス肝動注用6mgの用時溶解液である。 2. 肝動脈内へ投与したとき、肝腫瘍組織を含む肝に長期滞留する。 3. 承認時の臨床試験では177例中170例(96.05%)に、市販後の使用成績調査では、4,779例中1,899例(39.74%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。 (再審査結果通知:2006年12月) 主な副作用は発熱、食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛等である。なお重大な副作用としてショック、肝不全、肝膿瘍、肝内胆汁性嚢胞、間質性肺炎、成人呼吸窮迫症候群、急性腎不全、胃穿孔、消化管出血・潰瘍、アシドーシス、脊髄梗塞が認められる。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	スマンクス肝動注用懸濁用液4mL スマンクス肝動注用懸濁用液6mL
(2) 洋名	SMANCS suspension vehicle
(3) 名称の由来	スマンクスの懸濁に用いる液より
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 • iodinated poppyseed oil fatty acid ethyl ester(JAN)
3. 構造式又は示性式	該当しない
4. 分子式及び分子量	該当しない(ケシ油が天然物のため)
5. 化学名(命名法)	該当しない
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	特になし
7. CAS登録番号	8001-40-9(Iodized Oil)

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	特になし
2. 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、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し、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:27～54mm ² /s(20℃) 比重: d_{20}^{20} :1.270～1.292 酸価:1.0以下
3. 有効成分の各種 条件下における安定性	該当資料なし
4. 有効成分の確認試験法	局外規「ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル」確認試験による。
5. 有効成分の定量法	局外規「ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル」定量法による。

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

懸濁用液は局外規のヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルのみをアンプルに4mLあるいは6mL充てんした製剤である。

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは淡黄色～黄褐色澄明の粘性の油液で、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し、水に溶けない。空気または光によって徐々に暗褐色となる。

(2) 溶液及び溶解時のpH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等

粘度: 27～54センチトックス (20℃)

比重: d_{20}^{20} : 1.270～1.292

(3) 酸価, ヨウ素価等

酸価: 1.0以下

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素 (N₂) が充てんされている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

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または6mL含む。

(2) 添加物

なし

3. 注射剤の調製法

スマンクス肝動注用4mg, 6mg(6ページ)参照。

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) スマンクス肝動注用4mg(力価)の製剤の安定性

試験項目: 性状、類縁物質、アンモニウム含量、分散性、水分、力価(長期保存試験は不溶性微粒子、苛酷試験は確認試験を実施)

		保存条件	保存期間	結果
長期保存試験		-8℃ 遮光	24カ月	経時的な水分及び類縁物質A-4 ^{*)} の増加を認めたが、その他の試験項目では経時的な変化は認められなかった。
苛酷試験	温度	5℃ 遮光	6カ月	力価の低下(規格外: 残存率87～88%)及び類縁物質A-4 ^{*)} の増加が認められ、また、紫外吸収スペクトルは、開始時268nm付近に吸収極大が認められたが264nmに変化した。それ以外の試験項目に変化なし。
		15℃ 遮光	6カ月	力価の低下(規格外: 残存率76～77%)、類縁物質A-4 ^{*)} の増加(規格外: 8.7～11.9%)及び類縁物質A-1 ^{*)} のわずかな増加が認められ、また、紫外吸収スペクトルは、開始時268nm付近に吸収極大が認められたが264nmに変化し、257～262nmに認められた吸収の肩は吸収の極大と認められるようになった。それ以外の試験項目に変化なし。
	光	5℃ 白色蛍光灯(約1000ルクス)	6カ月	力価の低下(規格外: 残存率65～71%)、類縁物質A-4 ^{*)} の増加(規格外: 7.9～9.0%)及び類縁物質A-1 ^{*)} のわずかな増加が認められ、また、紫外吸収スペクトルは、開始時268nm付近に吸収極大が認められたが264nmに変化し、257～262nmに認められた吸収の肩は吸収の極大と認められるようになった。それ以外の試験項目に変化なし。

*) 分解生成物「Ⅳ．製剤に関する項目」(9ページ)を参照

Ⅳ．製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性 (つづき)

(2) スマンクス肝動注用6mg(力価)の製剤の安定性

試験項目:性状、類縁物質、アンモニウム含量、分散性、水分、力価(長期保存試験は不溶性微粒子、苛酷試験は確認試験を実施)

		保存条件	保存期間	結果
長期保存試験		-8℃ 遮光	24カ月	経時的な水分及び類縁物質A-4 ^{*)} の増加を認めたが、その他の試験項目では経時的な変化は認められなかった。
苛酷試験	温度	5℃ 遮光	6カ月	力価の低下(規格外:残存率82~88%)及び類縁物質A-4 ^{*)} の増加が認められ、また、紫外吸収スペクトルは、開始時268nm付近に吸収極大が認められたが264nmに変化した。それ以外の試験項目に変化なし。
		15℃ 遮光	6カ月	力価の低下(規格外:残存率76~80%)及び類縁物質A-4 ^{*)} の増加(規格外:8.4~10.3%)が認められ、また、紫外吸収スペクトルは、開始時268nm付近に吸収極大が認められたが264nmに変化し、257~262nmに認められた吸収の肩は吸収の極大と認められるようになった。それ以外の試験項目に変化なし。
	光	5℃ 白色蛍光灯 (約1000ルクス)	6カ月	力価の低下(規格外:残存率70~72%)、類縁物質A-4 ^{*)} の増加及び類縁物質A-1 ^{*)} のわずかな増加が認められ、また、紫外吸収スペクトルは、開始時268nm付近に吸収極大が認められたが264nmに変化し、257~262nmに認められた吸収の肩は吸収の極大と認められるようになった。それ以外の試験項目に変化なし。

*) 分解生成物「Ⅳ．製剤に関する項目」(9ページ)を参照

5. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

6. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

本品1滴を直火で加熱するとき紫色のガスを発生する。

8. 製剤中の有効成分の定量法

本品は定量するときヨウ素36.0~41.0%を含む。

9. 容器の材質

無色透明ガラスアンプル

10. その他

ジノスタチン スチマラマーは超音波照射時間約2分で懸濁用液に微細均等に懸濁し、照射時間2分以降ではジノスタチン スチマラマーの分散状態はほとんど変化しないことが確認された。このため、本剤の用法・用量においては、使用時の実用性を考慮して、超音波照射時間を約3分間と設定した。

V．治療に関する項目

1. 効能又は効果	スマンクス肝動注用4mg及びスマンクス肝動注用6mgの懸濁用
2. 用法及び用量	ジノスタチン スチマラマー1mg(力価)に対し、本懸濁用液1mLの割合で加えて使用する。 その他の項目については、スマンクス肝動注用4mg、6mg(11～13ページ)参照。

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある 化合物又は化合物群	リピオドールウルトラフルイド(ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル)
2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	該当しない
(2) 薬効を裏付ける 試験成績	該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
(1) 治療上有効な血中濃度	該当しない
(2) 最高血中濃度到達時間	該当資料なし
(3) 通常用量での血中濃度	該当資料なし
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数	該当しない
(2) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(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) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸収	該当しない
4. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 胎児への移行性	該当資料なし
(3) 乳汁中への移行性	該当資料なし
(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	該当資料なし <参考>(ウサギ)¹⁴⁾ ジノスタチン スチマラマーを本薬(¹²⁵I標識体)に懸濁した懸濁液を肝癌ウサギの肝動脈内へ投与したとき、放射能(¹²⁵I)は胆嚢に高く、次いで肝腫瘍組織、肝正常部及び肺に分布した。肝腫瘍内放射能濃度は高く持続的であった。甲状腺への放射能の分布は投与後経時的に上昇した。その他の組織への放射能の分布は極めて少なかった。これから、ジノスタチン スチマラマーを懸濁液として投与したときの肝腫瘍組織へのジノスタチン スチマラマーの高濃度の集積は、肝動脈内投与後、主に肝腫瘍組織へ滞留する本薬の分布特性によることが示された。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素
(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(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
及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の
速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

該当資料なし
<参考>(ウサギ)¹⁴⁾

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

ジノスタチン スチマラマーを本薬(¹²⁵I標識体)に懸濁した懸濁液(200 µg/200 µL/body)を
肝癌ウサギの肝動脈内へ投与したとき、放射能(¹²⁵I)は投与後30日までに投与量の81.4%が
尿に、3.1%が糞に排泄された。懸濁液の放射能の主排泄経路は腎排泄であった。

VX₂肝癌ウサギの肝動脈内投与時尿中及び糞中排泄

(平均値±SE、n=5)

投与後時間	放射能の累積排泄率(% of dose)		
	尿	糞	合計
1日	0.3±0.1	0.0±0.0	0.3±0.1
2日	1.6±0.9	0.1±0.0	1.7±0.9
3日	8.0±2.0	0.2±0.1	8.2±2.0
4日	18.6±4.0	0.5±0.2	19.1±4.1
5日	26.1±5.4	0.8±0.2	26.9±5.5
10日	57.0±2.9	1.9±0.4	58.9±3.3
15日	62.3±4.7	2.2±0.5	64.4±5.1
20日	68.1±6.6	2.6±0.4	70.7±6.9
25日	71.3±7.8	3.1±0.4	74.4±8.0
30日	81.4 ^{*)}	3.1	84.5

*) :5匹中3匹がそれぞれ投与後15、24及び27日目に死亡した。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

(2) 血液透析

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ．安全性(使用上の注意等)に関する項目

スマンクス肝動注用4mg、6mg(22～28ページ)参照。

IX．非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル的一般薬理作用²³⁾

	試験項目	動物(n)	実験方法 実験条件	投与経路	試験成績
中枢神経系に対する作用	行 動	ラット (5)	一般症状	iv	0.25mL/kg投与で軽度の自発運動、体幹筋緊張度、腹筋緊張度の低下、眼瞼下垂、呼吸増加及び伏腹臥など用量依存のない変化がみられた。
	自発運動量	ラット (7)	Animex法	iv	0.25mL/kg投与で6時間まで、1、3及び7日後において影響なし。
	体 温	ラット (10)	直腸温	iv	0.25mL/kg投与で3時間後まで軽度な体温低下がみられた。
		ウサギ (2～6)	フローセン麻酔下に投与、以後覚醒下で直腸温測定	ia (肝動脈注)	1mL/kg投与1、2、3、4、6及び24時間後において影響なし。
呼吸・循環器系に対する作用	呼吸、血圧、心拍数、左心室内圧、max、dp/dt、総頸動脈血流量および心電図	イス (4)	ベントバルビタール麻酔下(iv)	ia (肝動脈注)	0.3mg/kg投与で影響なく、3mg/kg投与で総頸及びだいたい動脈血流量の減少または減少傾向がみられた。
消化器系に対する作用	消化管輸送能	ラット (10)	炭末輸送	iv	0.25mL/kg投与で15分及び24時間後において影響なし。
泌尿器系に対する作用	尿排泄	ラット (8)	尿量、尿中電解質	iv	0.25mL/kgで投与で0～6、6～24時間及び7～8日後において影響なし。
その他の作用	血液凝固	ウサギ (6)	全血凝固時間、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間	iv	0.25mL/kgで投与15分及び24時間後において影響なし。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

動物種	性別	LD ₅₀ (mg/kg) 静脈内投与
ラット ²⁴⁾	雄	0.80
	雌	0.94

動物種	最小致死量(mL/kg)	
	肝門脈内投与	腹腔動脈内投与
ラット ²⁵⁾	0.3以上	
ビーグル犬 ²⁶⁾		0.375以上

(2) 反復投与毒性試験

ラットに本薬を1週間に2回、3ヵ月間静脈内投与した場合、肺、腎、脾及び肝において懸濁用液の塞栓に関連すると考えられる可逆性の障害が認められた。

無影響量は0.1mL/kg未満と推測された²⁷⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X．取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限:3年																
2. 貯法・保存条件	遮光、室温保存																
3. 薬剤取扱い上の注意点	注意－医師等の処方せんにより使用すること(処方せん医薬品) スマンクス肝動注用4mgにはスマンクス動注用懸濁液4mLを、 スマンクス肝動注用6mgにはスマンクス動注用懸濁液6mLを使用する。																
4. 承認条件	特になし																
5. 包装	スマンクス肝動注用 懸濁用液 4mL 1アンプル スマンクス肝動注用 懸濁用液 6mL 1アンプル																
6. 同一成分・同効薬	同一成分:リピオドールウルトラフルイド 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	<table><tr><th>販売名</th><th>製造販売承認年月日</th><th>承認番号</th><th>薬価基準収載年月日</th></tr><tr><td>スマンクス肝動注用懸濁用液4mL</td><td>2004年 2月10日</td><td>21600AMY00024</td><td>2004年 7月 9日</td></tr><tr><td>スマンクス肝動注用懸濁用液6mL</td><td>2004年 2月10日</td><td>21600AMY00025</td><td>2004年 7月 9日</td></tr><tr><td>(旧販売名)スマンクス動注用懸濁用液</td><td>1993年10月 1日*</td><td>5AM輸-327</td><td>1993年11月26日</td></tr></table> 「スマンクス肝動注用懸濁溶液4mL」及び「スマンクス肝動注用懸濁溶液6mL」は、「スマンクス動注用懸濁用液」より販売名変更された。 * 製造承認年月日	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	スマンクス肝動注用懸濁用液4mL	2004年 2月10日	21600AMY00024	2004年 7月 9日	スマンクス肝動注用懸濁用液6mL	2004年 2月10日	21600AMY00025	2004年 7月 9日	(旧販売名)スマンクス動注用懸濁用液	1993年10月 1日*	5AM輸-327	1993年11月26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													
スマンクス肝動注用懸濁用液4mL	2004年 2月10日	21600AMY00024	2004年 7月 9日														
スマンクス肝動注用懸濁用液6mL	2004年 2月10日	21600AMY00025	2004年 7月 9日														
(旧販売名)スマンクス動注用懸濁用液	1993年10月 1日*	5AM輸-327	1993年11月26日														
9. 薬価基準収載年月日																	
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容	該当しない																
11. 再審査結果,再評価 結果公表年月日及び その内容	再審査結果公表年月日:2006年12月26日 再 審 査 結 果 内 容:薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。																
12. 再審査期間	1993年10月1日～1998年9月30日(終了)																
13. 長期投与の可否	「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号:平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号:平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。																
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	スマンクス肝動注用懸濁用液4mL:7990401A1032 スマンクス肝動注用懸濁用液6mL:7990401A2039																
15. 保険給付上の注意	特になし																

XI．文 献

1. 引用文献

14) 社内報告書
23) 社内報告書
24) 社内報告書
25) 社内報告書
26) 社内報告書
27) 社内報告書

2. その他の参考文献

特になし

XII．参考資料

主な外国での発売状況

海外では発売されていない。

XIII．備 考

その他の関連資料

製造販売 **アステラス製薬株式会社**
東京都板橋区蓮根3-17-1
[資料請求先] 本社/東京都中央区日本橋本町2-3-11