

抗悪性腫瘍酵素製剤
注射用L-アスパラギナーゼロイナーゼ[®] 注用5000
ロイナーゼ[®] 注用10000
Leunase[®] Injection

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

| | 注用5000 | 注用10000 |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 21700AMX00049 | 21700AMX00051 |
| 販売開始 | 1971年9月 | 1971年9月 |

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、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

ロイナーゼ注用5000、ロイナーゼ注用10000は、1瓶中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

| 販売名 | | ロイナーゼ 注用5000 | ロイナーゼ 注用10000 |
|------|---------------------|-----------------|------------------|
| 有効成分 | L-アスパラギナーゼ 凍結乾燥品 | 5000K単位 | 10000K単位 |
| 添加剤 | L-アスパラギン酸ナトリウム水和物 | 0.09mg | 0.18mg |
| | 水酸化ナトリウム | 適量 | 適量 |
| | リン酸 | 適量 | 適量 |

1K単位はロイナーゼが L-アスパラギンを37℃で分解し、1分間に1 μmolのNH₃を発生する時の量とする。

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ロイナーゼ注用5000 | ロイナーゼ注用10000 |
|------|--------------------------|------------------------|
| 色・性状 | 白色の粉末又は多孔質の軽い塊(凍結乾燥製剤) | |
| pH | 6.5～7.5 | |
| 浸透圧比 | 0.02 (日局注射用水0.5mLに溶解) | 0.02 (日局注射用水1mLに溶解) |

結晶の状態では熱、pH、光等に対して比較的安定である。水溶液の安定なpH域は6.0～8.5である。

4. 効能又は効果

- 急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)
- 悪性リンパ腫

6. 用法及び用量

(静脈内投与)通常、1日量体重1kgあたり50～200K単位を連日または隔日に点滴で静脈内に注入する。

年令、全身状態により適宜増減する。

(筋肉内投与)通常、1日1回体表面積1m²あたり10000K単位を週3回、または1日1回体表面積1m²あたり25000K単位を週1回、筋肉内に注入する。なお、患者の状態により適宜減ずる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 重篤な凝固異常が起こることがあるので、投与中は頻回にフィブリンノーゲン、プラスミノノーゲン、AT-Ⅲ、プロテインC等の検査を行うこと。[11.1.2参照]
- 8.2 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。また使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[9.1.2、9.1.3、11.1.7参照]
- 8.3 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 8.4 ショックがあらわれるおそれがあるので、本剤投与に先立って皮内反応試験を実施することが望ましい。[11.1.1、14.2.1参照]
- 8.5 急性白血病及び悪性リンパ腫に本剤の筋肉内投与を行う際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：L-アスパラギナーゼ(急性白血病及び悪性リンパ腫の筋肉内注射に関する用法・用量の追加)」等)を熟読すること。

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 肺炎又は膀胱炎の既往のある患者
肺炎が再発したり悪化するおそれがある。[11.1.3参照]
 - 9.1.2 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。[8.2、11.1.7参照]
 - 9.1.3 感染症を合併している患者
骨髄機能抑制により感染症を悪化させるおそれがある。[8.2、11.1.7、11.1.8参照]
 - 9.1.4 水痘患者
致命的な全身障害があらわれるおそれがある。
- 9.2 腎機能障害患者
高窒素血症があらわれることがある。
- 9.3 肝機能障害患者
高アンモニア血症があらわれやすい。[11.1.4、11.1.6参照]
- 9.4 生殖能を有する者
小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- 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が望ましい。動物実験(マウス及びラット)で脳ヘルニア、胸椎及び肋骨異常、化骨化遅延等が報告されている¹⁾。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- 9.7 小児等
副作用の発現に特に注意すること。
- 9.8 高齢者
用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、特に肝障害があらわれやすい。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

じん麻疹、血管浮腫、悪寒、嘔吐、呼吸困難、意識混濁、痙攣、血圧低下等の症状があらわ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。[8.4参照]

11.1.2 重篤な凝固異常(頻度不明)

脳出血、脳梗塞、肺出血等の重篤な凝固異常(フィブリノーゲン減少、プロトロンビン減少、プラスミノゲン減少、AT-Ⅲ減少、プロテインC減少等)があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.3 重篤な急性膵炎(頻度不明)

腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の膵酵素の上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、膵内分泌機能障害(膵ランゲルハンス島炎)による糖尿病があらわれることがある。口渇感、多飲多尿等の症状があらわれた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.4 意識障害を伴う高アンモニア血症(頻度不明)

[9.3参照]

11.1.5 中枢神経系障害(頻度不明)

脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)、昏睡、意識障害、見当識障害等があらわれることがある。なお、広範な脳の器質的障害を来し、死亡した症例がある。

11.1.6 重篤な肝障害(頻度不明)

肝不全等の重篤な肝障害があらわれることがある。[9.3参照]

11.1.7 骨髄抑制(頻度不明)

[8.2、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.8 重度の感染症(頻度不明)

肺炎、敗血症等の重度の感染症があらわれることがある。

[9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 頻度不明 |
|-------|---------------|----------|--------------------------|
| 過敏症 | 発疹 | | |
| 肝臓 | 脂肪肝 | | 肝機能障害 |
| 腎臓 | | 浮腫、高窒素血症 | 蛋白尿、利尿不全 |
| 消化器 | 食欲不振、悪心、嘔吐、下痢 | | |
| 精神神経系 | 倦怠感 | 傾眠、不安、頭痛 | |
| 投与部位 | | | 投与部位反応(硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等) |
| その他 | 発熱 | | 血管痛、耐糖能異常、高脂血症、唾液腺炎、耳下腺炎 |

注)発現頻度は副作用頻度調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 静脈内投与時は、最初に2~5mLの日局注射用水により溶解し、その溶液を更に補液で200~500mLに希釈して使用すること²⁾。

14.1.2 筋肉内投与時は、本剤5000K単位あたり日局注射用水又は5%ブドウ糖液0.5~1.0mLに溶解すること³⁾。

14.1.3 日局生理食塩液で直接溶解すると塩析のため白濁することがあるので、日局生理食塩液での溶解は避けること²⁾。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 皮内反応試験

本剤5000K単位を日局注射用水2mLで溶解後、日局生理食塩液にて全量5mLとする。このうち0.1mLを注射筒で分取し、日局生理食塩液で全量1mLとした後、この0.1mLを皮内注射する(投与量:10K単位)⁴⁾。皮内注射後15~30分間異常がないことを確認すること。[8.4参照]

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- ・同一部位への反復注射は行わないこと。特に乳児、幼児、小児には注意すること。
- ・神経走行部位を避けること。
- ・注射針を刺入したとき、神経に当たったと思われるような激痛を訴えた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- ・注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。
- ・本剤の投与液量及び患者の状態を考慮した上で、必要に応じて複数箇所へ分割投与すること。

14.3.2 溶解後速やかに使用すること。

14.4 その他

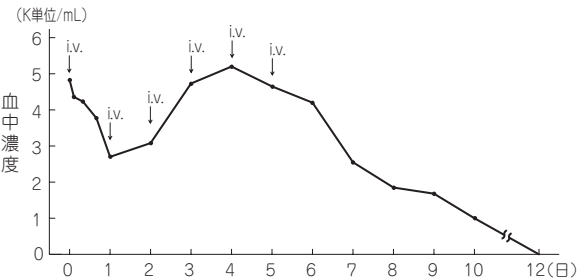
本剤は諸外国で製造・使用されている他のL-アスパラギナーゼ製剤に比べ生体内活性が高いとの報告があるので、海外の治療法を参考に使用する場合、投与量に留意すること⁵⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

リンパ肉腫患者にL-アスパラギナーゼ1回量11000K単位(200K単位/kg)を6日間連続静脈内投与したときの血中濃度推移は以下のとおりであった⁶⁾。



リンパ肉腫患者に連続静脈内投与したときの血中濃度推移

16.3 分布

16.3.1 組織移行性

ラットにL-アスパラギナーゼ2500K単位/kgを静脈内投与したとき、投与15分後の主要組織内濃度は肝臓>脾臓>肺>腎臓>胃>小腸の順であった⁷⁾。

16.5 排泄

ラットにL-アスパラギナーゼを大量(50000又は100000K単位/kg)静脈内投与したとき、投与後24時間以内の尿に投与量の0.014~0.032%しか回収されず、尿中へ活性体のまま排泄されることは極めて少ない。なお、少量投与では尿中に活性は検出されなかった⁷⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

国内36施設において、主として造血器腫瘍を対象に行われた臨床試験の成績概要は以下のとおりである。なお、効果判定には木村らの急性白血球の治療効果判定基準、悪性リンパ腫の治療効果判定基準及び施設毎の判定基準に基づき、完全寛解例、部分寛解例を有効例として算出した⁸⁻¹⁰⁾。

| 病型名 | 種別 | 有効率(有効例/症例数) |
|--------|---------|----------------|
| 急性白血病 | リンパ性白血病 | 75.0%(51/ 68) |
| | 骨髄性白血病 | 40.8%(29/ 71) |
| | その他 | 44.4%(4/ 9) |
| 悪性リンパ腫 | ホジキン氏病 | 36.4%(4/ 11) |
| | 細網肉腫 | 53.8%(7/ 13) |
| | リンパ肉腫 | 68.9%(13/ 19) |
| 計 | | 56.5%(108/191) |

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

血中のL-アスパラギンを分解し、アスパラギン要求性腫瘍細胞を栄養欠乏状態にすることにより抗腫瘍効果を発揮する^{8,11)}。

18.2 薬理作用

18.2.1 抗腫瘍性

マウスのリンパ芽球腫L5178Y、マウスのリンパ腫 6C3HED、ラットの肉腫 Walker 256 等に抗腫瘍性を示した¹²⁻¹⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

L-アスパラギナーゼ(L-Asparaginase)

分子量

138,368(サブユニット1つあたり34,592：質量分析法による)

本質

326のアミノ酸から成るサブユニット4つで構成される蛋白質

性状

柱状あるいは針状の単斜晶型に属する白色の結晶

溶解性

水に極めて溶けやすいが、メタノール、アセトン又はクロロホルムにはほとんど溶けない。

22. 包装

〈ロイナーゼ注用5000〉

1瓶

〈ロイナーゼ注用10000〉

1瓶

23. 主要文献

- 1) 大黒友路ほか：山口医学. 1969; 18: 271-292
- 2) 社内資料：ロイナーゼ注(10000K.U.)溶解後の安定性
- 3) 社内資料：ロイナーゼ注溶解後の追加安定性試験
- 4) 土屋純ほか：臨床検査. 1988; 32: 205-208
- 5) Nowak-Göttl U, et al. : Haematologica. 1996; 81: 127-131
- 6) 藤田浩ほか：癌と化学療法. 1974; 1: 215-220
- 7) 根岸嗣治ほか：応用薬理. 1970; 4: 593-599
- 8) 山田一正ほか：最新医学. 1970; 25: 1064-1074
- 9) 蓑島章ほか：小児科. 1970; 11: 81-92
- 10) 長村重之ほか：癌の臨床. 1970; 16: 1032-1037
- 11) Broome JD. : Recent Results Cancer Res. 1970; 33: 15-21
- 12) Kidd JG. : Recent Results Cancer Res. 1970; 33: 3-14
- 13) Burchenal JH, et al. : Recent Results Cancer Res. 1970; 33: 102-113
- 14) Patterson Jr MK, et al. : Recent Results Cancer Res. 1970; 33: 22-30

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9：00～17：30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

