

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍酵素製剤

劇薬、
処方箋医薬品*

ロイナーゼ[®] 注用 5000・10000

注射用アスパラギナーゼ

*注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2017年9-10月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋、下線部追記、点線部削除)

改訂後(下線部)	←	改訂前
<p>3.副作用</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1)～(4) 省略(変更なし)</p> <p>(5) 中枢神経系障害として、<u>脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)</u>、昏睡、意識障害、見当識障害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休薬あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。<u>なお、広範な脳の器質的障害を来し、死亡した症例がある。</u></p> <p>(6)～(8) 省略 [従来の(6)、(8)、(9) (記載内容の変更なし)]</p>		<p>3.副作用</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1)～(4) 省略</p> <p>(5) <u>昏睡、意識障害、見当識障害等の症状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休薬あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</u></p> <p>(6) 省略</p> <p>(7) <u>広範な脳の器質的障害を来し、死亡した症例がある。</u></p> <p>(8)、(9) 省略</p>

「使用上の注意」の全文は、2～3ページをご参照ください。

【改訂理由】

本剤の企業中核データシート (CCDS) には、従来「脳の器質的障害」を記載していましたが、本剤を含む化学療法施行後に「脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)」を発現した症例を集積したことから、より詳細な「脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)」を追記しました。これに伴い、本剤の添付文書においても、「脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)」を追記し、注意喚起することとしました。なお、従来記載の「脳の器質的障害」は、中枢神経系の副作用と集約し、記載を移動しました。

(自主改訂)

〔使用上の注意〕全文

ロイナーゼ注用5000・10000

(下線部分:改訂箇所)

【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。

【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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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. 筋肉内投与時は、本剤5000K.U.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. 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 脾炎又は脾炎の既往のある患者〔脾炎が再発したり悪化するおそれがある。〕
- 2) 肝障害のある患者〔高アンモニア血症があらわれやすい。〕
- 3) 腎障害のある患者〔高窒素血症があらわれることがある。〕
- 4) 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。〕
- 5) 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。〕
- 6) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) **脳出血、脳梗塞、肺出血等の重篤な凝固異常**が起こることがあるので、投与中は頻回にフィブリノーゲン、プラスミノーゲン、AT-Ⅲ、プロテインC等の検査を行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **重篤な急性脾炎**が起こることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の脾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、**重篤な糖尿病**が起こることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、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。
- 3) 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。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、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。

- 4) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 5) **小児**では副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 6) 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。
- 7) 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、筋肉内注射に際しては適用上の注意を守り、十分に注意すること。(「適用上の注意」の項参照)
- 8) 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。

3. 副作用

静脈内投与の承認時188例における副作用及び臨床検査値異常の発現例は128例(発現率68.1%)であった。また静脈内投与の承認時及び1976年5月1日までの副作用頻度調査を含む調査対象例302例の主な副作用は嘔気103件(34.1%)、嘔吐89件(29.5%)、食欲不振63件(20.9%)、発熱43件(14.2%)、高アンモニア血症12/96(12.5%)、ショック6件(2.0%)等であった。

1) 重大な副作用

- (1) **ショック、アナフィラキシー**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、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。
- (2) **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、プラスミノーゲン減少、AT-Ⅲ減少、プロテインC減少等)があらわれることがあるので、頻回に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休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) **重篤な急性脾炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の脾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、**脾内分泌機能障害(脾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ので、観察を十分に行い、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。
- (4) **意識障害を伴う高アンモニア血症**があらわれることがあるので、定期的に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休薬あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) **中枢神経系障害として、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、**広範な脳の器質的障害を来し、死亡した症例がある。**
- (6) **肝不全等の重篤な肝障害**があらわれることがあるので、肝機能検査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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) **骨髄抑制**があらわれることがあるので、頻回に血液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、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (8) **肺炎、敗血症等の重度の感染症**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適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	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

4. 高齢者への投与

高齢者では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ので、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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(マウス及びラット)で脳ヘルニア、胸椎及び肋骨異常、化骨遅延等が報告されている。]
- 2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

「重要な基本的注意」の項5) 6) 参照

7. 適用上の注意

1) 投与时

- (1) 皮内反応試験 [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実施することが望ましい。]

本剤5000K.U.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.U.)。
皮内注射後15～30分間異常がないことを確認する。

- (2) 溶解後速やかに使用すること。
- (3) 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。
 - ① 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。
 - ② 神経走行部位を避けること。
 - ③ 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。
 - ④ 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。
 - ⑤ 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。

2) 投与経路

点滴静注又は筋肉内注射にのみ使用すること。

3) 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には、投与量に留意すること。

医薬品添付文書改訂情報については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話03(3282)0069 FAX 03(3282)0102