

— 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。 —

## 用法・用量及び使用上の注意改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍酵素製剤

劇薬、  
処方せん医薬品\*

# ロイナーゼ® 注射用5000・10000

注射用アスパラギナーゼ

\*注意－医師等の処方せんにより使用すること

2013年2～3月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製剤の「用法・用量」が追加承認されたことに伴い使用上の注意の改訂を行いました。  
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】

(改訂箇所抜粋、下線部)

改訂後	← 改訂前(点線部: 移項または削除箇所)
<p style="text-align: center;"><b>【 警 告 】</b></p> <p>本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、<u>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。</u></p> <p style="text-align: center;"><b>【 用 法 ・ 用 量 】</b></p> <p>(静脈内投与) 通常、1日量体重1kgあたり50～200K.U.を連日または隔日に点滴で静脈内に注入する。 年齢、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1m<sup>2</sup>あたり10000K.U.を週3回、または1日1回体表面積1m<sup>2</sup>あたり25000K.U.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。</p> <p>(溶液調製法) 「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照</p> <p style="text-align: center;">(用法・用量に関連する使用上の注意)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol> <p>(1. 及び 2. は「適用上の注意」の項から移動)</p> <p style="text-align: center;"><b>【 使用上の注意 】</b></p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1)～6) 省略(変更なし)</li> <li>7) 過去に抗生物質等の筋肉内注射により、<u>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。</u>(「適用上の注意」の項参照)</li> </ol>	<p style="text-align: center;"><b>【 警 告 】</b></p> <p>該当記載なし</p> <p style="text-align: center;"><b>【 用 法 ・ 用 量 】</b></p> <p>通常、1日量体重1kgあたり50～200K.U.を連日または隔日に点滴で静脈内に注入する。 年齢、全身状態により適宜増減する。</p> <p>(溶液調製法) 「適用上の注意」の項参照</p> <p>(用法・用量に関連する使用上の注意) 該当記載なし</p> <p style="text-align: center;"><b>【 使用上の注意 】</b></p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1)～6) 省略</li> </ol>

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) ~ (7) 省略(変更なし)
- (8) **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。
- (9) **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

	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

### 7. 適用上の注意

#### 1) 投与時

- (1) ~ (2) 省略(変更なし)
- (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

省略(変更なし)

### 3. 副作用

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、アナフィラキシー様症状**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) ~ (7) 省略

#### 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		
血液	血小板減少	貧血	
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	
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

### 7. 適用上の注意

#### 1) 溶液調製法

- (1) 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。
- (2) 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) 投与時

- (1) ~ (2) 省略

#### 3) 投与経路

点滴静注にのみ使用すること。

#### 4) その他

省略

「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の全文(4~6ページ)をご参照ください。

## 【改訂理由】

### 1. 【用法・用量】の項

日本小児血液学会及び日本小児がん学会から、本剤（L-アスパラギナーゼ）に対し、筋肉内投与に係る用法・用量の早期承認を求める要望書が厚生労働大臣に提出されておりました。さらに、2012年9月に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議<sup>注1)</sup>」での評価に基づき、公知申請<sup>注2)</sup>を行っても差し支えないと判断されたことから、公知の文献等を科学的根拠とし、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認の申請を行い、当該【用法・用量】が医学薬学上公知であるとして承認されたことによるものです。

注1) 医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

欧米では使用が認められているが、国内では未承認の医薬品や適応について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や、承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による「未承認薬・適応外薬」の開発促進に資することを目的として設置されたものです。

注2) 公知申請

医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度です。

### 2. 【警告】の項

がん化学療法時の一般的な注意喚起として、他の抗悪性腫瘍剤と同様に警告の項を新設し、専門医のもとで治療を行う必要性、患者選択及びインフォームドコンセントについて記載しました。

### 3. 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項

1.及び3.については、従来、「適用上の注意」の「溶液調製法」に記載されていた内容を本項に移動しました。

また、2.については国内外の臨床研究等において用いられていた溶液調製法を参考に、弊社で実施した本剤の使用時安定性試験に基づき筋肉内投与時の溶液調製法を追記しました。

### 4. 「重要な基本的注意」の項

過去に抗生物質等の筋肉内注射製剤において、筋拘縮症が発現した事例があることから適切な注意喚起が必要と考え、他の筋肉内注射製剤の記載内容を参考に追記しました。

また、本剤を筋肉内投与する際には、「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）」等の関連文献を熟読する必要があることから追記しました。

[http://www.info.pmda.go.jp/kouchishinsei/kouchishinsei\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/kouchishinsei/kouchishinsei_index.html)

### 5. 「重大な副作用」の項

従来、「重要な基本的注意」の項に記載されていた「骨髄抑制」および「感染症」に関する注意事項を「重大な副作用」の項にも同様の注意事項として追記し、記載整備しました。また、「アナフィラキシー様症状」から「アナフィラキシー」に用語の記載を改めました。

### 6. 「その他の副作用」の項

筋肉内投与時に局所の有害事象が発現することから、「投与部位」の欄を設定し、頻度不明区分として「投与部位反応（硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等）」を追記しました。

また、「その他の副作用」の項に記載していた「血小板減少」及び「貧血」は、「重大な副作用」の項に追記した「骨髄抑制」に含まれる事象であるため、削除しました。

### 7. 「適用上の注意」の項

投与部位や同一部位に繰り返し投与を行うことを避ける等の一般的な筋肉内投与時の注意喚起が必要と考え、他の筋肉内注射製剤の記載内容を参考に追記しました。

また、本剤の筋肉内投与において、1回あたりの投与液量が多くなる場合が想定されることを考慮し、必要に応じて複数箇所への分割投与を行うことが適切であると考え追記しました。

# 〔効能・効果〕、〔用法・用量〕及び〔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

## 【効能・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

## 【用法・用量】

(静脈内投与) 通常、1日量体重1kgあたり50～200K.U.を連日または隔日に点滴で静脈内に注入する。  
年齢、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1m<sup>2</sup>あたり10000K.U.を週3回、または1日1回体表面積1m<sup>2</sup>あたり25000K.U.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。

### (溶液調製法)

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照

### 〔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) 重篤な急性膵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、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) 重篤な急性膵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) 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。
- (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) 広範な脳の器質的障害を来し、死亡した症例がある。
- (8) 骨髓抑制があらわれることがあるので、頻り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。
- (9) 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、化骨化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) 投与時**

- (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、「医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.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 くすり相談室**

〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1  
電話 03 (3282) 0069  
FAX 03 (3282) 0102