

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2013に準拠して作成 [一部2018（2019年更新版）に準拠]



剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 瓶中 L-アスパラギナーゼ 5,000K 単位又は 10,000K 単位含有
一般名	和名：L-アスパラギナーゼ（JAN） 洋名：L-Asparaginase（JAN, INN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2005年9月15日 （ロイナーゼ注として1971年6月25日） 薬価基準収載年月日：2005年12月16日 （ロイナーゼ注として1971年8月30日） 発売年月日：1971年9月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 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） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2021年6月改訂の添付文書（第1版）の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	12
		3. 臨床成績	12
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 一般名	2	2. 薬理作用	17
3. 構造式又は示性式	2	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	19
5. 化学名（命名法）	2	2. 薬物速度論的パラメータ	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	3. 吸収	21
7. CAS 登録番号	2	4. 分布	21
		5. 代謝	23
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	23
1. 物理化学的性質	3	7. トランスポーターに関する情報	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	8. 透析等による除去率	23
3. 有効成分の確認試験法	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 有効成分の定量法	4	1. 警告内容とその理由	24
		2. 禁忌内容とその理由	24
IV. 製剤に関する項目		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
1. 剤形	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
2. 製剤の組成	5	5. 重要な基本的注意とその理由	24
3. 注射剤の調製法	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	7. 相互作用	27
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 副作用	28
6. 溶解後の安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	10. 過量投与	33
8. 生物学的試験法	10	11. 適用上の注意	33
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	12. その他の注意	34
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	IX. 非臨床試験に関する項目	
11. 力価	11	1. 薬理試験	35
12. 混入する可能性のある夾雑物	11		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11		
14. その他	11		

2.毒性試験	36
--------	----

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	38
2.有効期間又は使用期限	38
3.貯法・保存条件	38
4.薬剤取扱い上の注意点	38
5.承認条件等	38
6.包装	38
7.容器の材質	39
8.同一成分・同効薬	39
9.国際誕生年月日	39
10.製造販売承認年月日及び承認番号	39
11.薬価基準収載年月日	39
12.効能又は効果追加、用法及び用 量変更追加等の年月日及びその 内容	39
13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容	39
14.再審査期間	39
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	40
16.各種コード	40
17.保険給付上の注意	40

X I. 文献

1.引用文献	41
2.その他の参考文献	42

X II. 参考資料

1.主な外国での発売状況	43
2.海外における臨床支援情報	44

X III. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判 断を行うにあたっての参考情報	46
2.その他の関連資料	46

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

L-アスパラギナーゼの研究は1953年にKidd¹⁾が、正常のモルモットの血清がマウスとラットの移植リンパ腫に抗腫瘍作用があることを発見したことに始まり、1961年にBroome²⁾はこの抗腫瘍作用がL-アスパラギナーゼによることを電気泳動法を使用した実験で明らかにした。

MashburnとWriston³⁾は1964年に*E.coli*がL-アスパラギナーゼを生産することを報告している。そしてCampbell⁴⁾らによってこのL-アスパラギナーゼが強力な抗腫瘍性を持つことが確認され、その後L-アスパラギナーゼの発酵法による大量生産と臨床応用への道が開かれた。

1967年、Hill⁵⁾らは*E.coli*から得られたL-アスパラギナーゼによって急性リンパ性白血病患者に完全寛解を得たという報告がなされて注目を集めた。また、Oettgen⁶⁾らも急性白血病と悪性リンパ腫に著効を認めたことを報告した。

ロイナーゼ注は*E.coli* HAP株産生L-アスパラギナーゼを協和発酵*が世界に先がけて単離結晶化し製剤化したものである。

また、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での評価に基づき、本剤の筋肉内投与の用法・用量は医学薬学上公知であるとして、用法・用量の一部変更承認の申請を行い、2013年2月に承認を取得した。

*：現協和キリン株式会社

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. *E.coli* HAP改良株から得られたL-アスパラギン分解酵素を成分とする。（「I. 概要に関する項目」の項参照）
2. L-アスパラギンを必須栄養素とするある種の腫瘍細胞に対して宿主の血中のL-アスパラギンを分解減少することによって腫瘍の栄養障害による増殖抑制へ導く抗悪性腫瘍酵素製剤である。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
3. 小児の急性リンパ性白血病に対して寛解導入効果を示す。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
4. 副作用（「VIII.8 副作用」の項参照）

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。

・ 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）、重篤な凝固異常（頻度不明）、重篤な急性膵炎（頻度不明）、意識障害を伴う高アンモニア血症（頻度不明）、中枢神経系障害（頻度不明）、重篤な肝障害（頻度不明）、骨髄抑制（頻度不明）、重度の感染症（頻度不明）

・ その他の副作用（5%以上）

発疹、脂肪肝、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、倦怠感、発熱

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名 :

ロイナーゼ[®]注用 5000、ロイナーゼ[®]注用 10000

(2) 洋名 :

Leunase[®] Injection 5000、Leunase[®] Injection 10000

(3) 名称の由来 :

適応症のひとつ leukemia (白血病) と asparaginase に由来する。

2.一般名

(1) 和名 (命名法) :

L-アスパラギナーゼ (JAN)

(2) 洋名 (命名法) :

L-Asparaginase (JAN, INN)

(3) ステム :

不明

3.構造式又は示性式

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

4.分子式及び分子量

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)

5.化学名 (命名法)

該当しない

6.慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : L-ASP, ASP 等

開発時治験番号 : KW-020

7.CAS 登録番号

9015-68-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

柱状あるいは針状の単斜晶型に属する白色の結晶

(2) 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。

(3) 吸湿性：

25℃、14日、75%RHの保存条件で吸湿性は10.9%であった。

(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：

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -30^{\circ} \sim -32^{\circ}$ （条件：20℃、1%水溶液）

吸光度： $E_{1cm}^{1\%} = 7.1 \sim 7.5$ （条件：200K 単位/mL 水溶液）

等電点：pH4.7±1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

粉末状態の安定性

1. 温度に対する安定性

粉末をアンプルに入れ、熔封して保存した。粉末の保存安定性試験結果（3ロットの平均値）は以下のとおりである。なお、ロイナーゼの残存率は酵素活性の測定によった。

保存条件	試験項目	Initial	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
気密、室温	外観	白色粉末	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100.0	101.0	100.0	100.0
保存条件	試験項目	Initial	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
気密、40℃	外観	白色粉末	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100.0	100.3	98.0	98.1

(-)：変化なし

2. 温度及び湿度に対する安定性

粉末をシャーレに入れ、開放状態で保存した。粉末の保存安定性試験結果（3ロットの平均値）は以下のとおりである。なお、ロイナーゼの残存率は酵素活性の測定によった。

保存条件	試験項目	Initial	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
開放 25°C, RH 50%	外観	白色粉末	(-)	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100.0	98.0	95.8	91.1	87.4
保存条件	試験項目	Initial	0.5 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	
開放 40°C, RH 50%	外観	白色粉末	(-)	(-)	(-)	
	残存率 (%)	100.0	94.3	93.3	90.6	

(-)：変化なし

3. 光に対する安定性

粉末をシャーレに入れ、セロファンで覆い保存した。粉末の保存安定性試験結果（3ロットの平均値）は以下のとおりである。なお、ロイナーゼの残存率は酵素活性の測定によった。

保存条件	試験項目	Initial	0.5 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月
室内散光 500lx 25°C	外観	白色粉末	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100.0	100.3	98.4	94.9
保存条件	試験項目	Initial	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
キセノンランプ 4,800~5,000lx	外観	白色粉末	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100.0	100.0	99.7	100.5

(-)：変化なし

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方外医薬品規格の確認試験に準じる。

4. 有効成分の定量法

酵素活性測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

区 別：用時溶解して用いる注射剤

規 格：1 瓶中 L-アスパラギナーゼ 5,000K 単位と 10,000K 単位を含む製剤の 2 規格がある（「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照）。

性 状：「IV.1.(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等」の項参照

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：

販売名	色・性状	pH	浸透圧比	キャップ・ラベル色調
ロイナーゼ注用 5000	白色の粉末又は多孔質の軽い塊（凍結乾燥製剤）	6.5～7.5	0.02 (日局注射用水 0.5mL に溶解)	キャップ：クリーム色 ラベル： 紫色
ロイナーゼ注用 10000			0.02 (日局注射用水 1mL に 溶解)	キャップ： 黄緑色 ラベル： 青色

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。

溶解液	1,000K 単位/注射用水 1mL	2,500K 単位/生理食塩液 1mL
測定時の温度	20℃	25℃
規格 pH 域	—	6.5～7.5
粘度 (mPa・s)	—	0.945
比重	1.001	1.01
密度 (g/cm ³)	0.999	1.007

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

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 μ mole の NH₃ を発生する時の量とする。

(2) 添加物 :

「IV.2.(1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照

(3) 電解質の濃度 :

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量 :

該当しない

(5) その他 :

該当しない

3.注射剤の調製法

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⁷⁾。
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⁸⁾。
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⁷⁾。
4. 主薬の L-アスパラギナーゼは水に極めて溶けやすいが、溶解後に蛋白分子が会合・凝集することによって水に不溶な物質を形成する性質を有しているため、薬液は使用直前に調製し、速やかに使用することが望ましい。

<参考>

「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5.製剤の各種条件下における安定性

包装状態の製剤の保存安定性試験 (3 ロットの平均値) の結果を以下に示す。
なお、ロイナーゼの残存率は酵素活性の測定によった。

1. 温度に対する安定性（10,000K 単位製剤での試験）

保存条件	試験項目	Initial	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月
15℃	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	7.09	7.09	7.05	7.06	7.08	7.10
	残存率 (%)	100.0	98.9	97.1	95.5	94.0	92.0
室温	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	7.09	7.10	7.11	7.09	7.09	7.09
	残存率 (%)	100.0	98.1	95.5	92.7	89.4	86.7

(-) : 変化なし

2. 温度及び湿度に対する安定性

保存条件	製剤	試験項目	Initial	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	
室温 RH 50%	5,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	
		残存率 (%)	100.0	96.2	93.8	91.2	
	10,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	
		残存率 (%)	100.0	95.9	93.8	91.8	
保存条件	製剤	試験項目	Initial	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
25℃ RH 50%	5,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
		残存率 (%)	100.0	98.8	97.2	95.8	94.3
	10,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
		残存率 (%)	100.0	99.3	97.6	97.5	96.0
保存条件	製剤	試験項目	Initial	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
40℃ RH 50%	5,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
		残存率 (%)	100.0	99.2	97.5	95.1	91.6
	10,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
		残存率 (%)	100.0	97.0	96.7	94.0	92.3
保存条件	製剤	試験項目	Initial	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
25℃ RH 90%	5,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
		残存率 (%)	100.0	97.6	94.6	93.2	91.4
	10,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
		残存率 (%)	100.0	97.6	95.2	94.3	92.8
保存条件	製剤	試験項目	Initial	1 ヶ月	3 ヶ月		
40℃ RH 90%	5,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)		
		残存率 (%)	100.0	96.8	91.1		
	10,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)		
		残存率 (%)	100.0	96.6	92.8		

(-) : 変化なし

3. 光に対する安定性

保存条件	製剤	試験項目	Initial	0.5 ヲ月	1 ヲ月	2 ヲ月	3 ヲ月
室内散光 300~600 lx	5,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
		残存率 (%)	100.0	97.8	97.5	97.1	97.8
	10,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
		残存率 (%)	100.0	100.6	98.7	98.4	98.5
保存条件	製剤	試験項目	Initial	1 日	3 日	5 日	10 日
キセノンランプ 4,800~5,000 lx	5,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
		残存率 (%)	100.0	100.2	99.1	98.6	99.4
	10,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
		残存率 (%)	100.0	100.4	100.8	99.2	98.8

(-) : 変化なし

4. 相対比較試験

5,000K 単位製剤と 10,000K 単位製剤とに差を認めなかった。

保存条件	製剤	試験項目	Initial	1 ヲ月	2 ヲ月	3 ヲ月
30℃	5,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)
		pH	7.22	7.23	7.22	7.24
		残存率 (%)	100.0	99.1	98.1	96.5
	10,000K 単位	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)
		pH	7.09	7.09	7.08	7.08
		残存率 (%)	100.0	98.2	97.8	97.4

(-) : 変化なし

6. 溶解後の安定性

< 静脈内投与時 >

1. 一次溶解後の安定性

本剤 1 バイアル (L-アスパラギナーゼ 10,000K 単位) を注射用水、生理食塩液、5%ブドウ糖注射液のそれぞれ 3mL に溶解して試料とし、室温、冷所 (約 5℃)、冷凍 (-20℃) 保存して安定性を検討した。ロイナーゼの残存率は酵素活性の測定によった。試験結果は下記のとおりで、いずれの保存条件下でもロイナーゼの残存率はほとんど低下しなかった。しかし、経時的に白色浮遊物、白濁、白濁沈殿物が生じ、特に生理食塩液で溶解した場合、短時間で白濁浮遊物、白濁が生じた。

●ロイナーゼ注の溶解後の安定性

保存条件	溶解液	保存時間		1 時間	3 時間	6 時間	1 日	2 日	3 日	5 日	
		項目	溶解直後								
室温	注射用水 (溶解直後 pH7.20)	外観	無色澄明	-	-	-	-	-	白濁	白濁	
		残存率 (%)	100.0	-	-	-	-	95.3	-	100.1	
冷所 (5℃)		外観	無色澄明	-	-	-	-	-	白濁	白濁 沈殿物	
		残存率 (%)	100.0	-	-	-	-	96.3	-	101.1	
冷凍 (-20℃)		外観	無色澄明	/	/	/	無色澄明	無色澄明	浮遊物	白濁 沈殿物	
		残存率 (%)	100.0	/	/	/	-	94.2	-	94.5	
室温		生理食塩液	外観	無色澄明	-	白濁 浮遊物	白濁	白濁	白濁	白濁	白濁

室温	(溶解直後 pH6.69)	残存率 (%)	100.0	—	—	—	—	102.9	—	105.1
冷所 (5℃)		外観	無色澄明	—	白濁 浮遊物	白濁 浮遊物	白濁	白濁	白濁	白濁
		残存率 (%)	100.0	—	—	—	—	102.6	—	104.7
冷凍 (-20℃)		外観	無色澄明	/	/	/	白濁	白濁	白濁	白濁
	残存率 (%)	100.0	/	/	/	—	107.7	—	107.2	
室温	5%ブドウ糖 注射液 (溶解直後 pH7.07)	外観	無色澄明	—	—	—	—	—	浮遊物 沈殿物	浮遊物 沈殿物
		残存率 (%)	100.0	—	—	—	—	104.4	—	103.4
冷所 (5℃)		外観	無色澄明	—	—	—	—	浮遊物	浮遊物 沈殿物	浮遊物 沈殿物
		残存率 (%)	100.0	—	—	—	—	101.1	—	103.2
冷凍 (-20℃)	外観	無色澄明	/	/	/	浮遊物	浮遊物 沈殿物	浮遊物 沈殿物	浮遊物 沈殿物	
	残存率 (%)	100.0	/	/	/	—	105.3	—	105.4	

注) — : 変化なし — : 測定していない / : 外観ともに測定していない

2. 一次溶解→二次溶解後の安定性

本剤 1 バイアル (L-アスパラギナーゼ 10,000K 単位) を一次溶解液に溶解、直ちに二次溶解液に希釈して試料とし、室温下に保存して安定性を検討した。ロイナーゼの残存率は HPLC 法によった。試験結果は下記のとおりで、注射用水溶解→生理食塩液希釈時に外観変化は 24 時間認められなかったが、他の溶解・希釈方法では 3 時間後にわずかに浮遊物を認めた。

保存条件	一次溶解液	二次溶解液	試験項目	Initial	1 時間	3 時間	24 時間
室温	注射用水 3mL	生理食塩液 250mL	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)
			pH	6.0	6.1	6.1	6.1
			残存率 (%)	100.0	97.0	93.1	92.8
		5%ブドウ糖 注射液 250mL	外観	無色澄明	(-)	(+)	(+)
			pH	5.4	5.5	5.4	5.4
			残存率 (%)	100.0	98.9	97.3	95.3
	生理食塩液 3mL	生理食塩液 250mL	外観	無色澄明	(-)	(+)	(+)
			pH	6.2	6.2	6.2	6.2
			残存率 (%)	100.0	96.6	93.4	91.4
	5%ブドウ糖 注射液 3mL	5%ブドウ糖 注射液 250mL	外観	無色澄明	(-)	(+)	(+)
			pH	5.5	5.5	5.5	5.5
			残存率 (%)	100.0	96.8	96.9	93.2

(-) : ほとんど変化を認めない (+) : 浮遊物をわずかに認める

<筋肉内投与時> ⁸⁾

●日局注射用水及び日局 5%ブドウ糖注射液溶解時の安定性

製品名	溶解液及び液量	Initial	測定時間		
			0 時間	1 時間	3 時間
ロイナーゼ 注用 5000	日局注射用水, 0.5 mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率 (%)	100	99.7	97.5
	日局注射用水, 1.0 mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率 (%)	100	101.1	101.5
	日局 5%ブドウ糖注射液, 0.5 mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率 (%)	100	102.2	101.4
	日局 5%ブドウ糖注射液, 1.0 mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率 (%)	100	101.9	102.5
ロイナーゼ 注用 10000	日局注射用水, 0.5 mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率 (%)	100	99.6	100.5
	日局注射用水, 1.0 mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率 (%)	100	99.9	98.3
	日局 5%ブドウ糖注射液, 0.5 mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率 (%)	100	100.2	100.1
	日局 5%ブドウ糖注射液, 1.0 mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率 (%)	100	101.2	101.1

※: 外観はいずれも不溶物を認めなかった

7.他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤と市販の注射剤 1 : 1 の配合により普遍的に見られる変化は配合直後の混濁、沈殿である。本剤が酵素蛋白製剤であることを考え合わせると輸液中に他剤と同時に混合して使用することは避けるべきである。

※各種薬剤との配合変化を検討した詳細データは、「XⅢ.備考 付表〔配合変化試験成績〕」をご参照ください。

8.生物学的試験法

該当しない

9.製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 呈色反応
- (2) 薄層クロマトグラフィー

10.製剤中の有効成分の定量法

酵素活性測定法

11.カ価

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 μ mol の NH₃ を発生する時の量とする。

12.混入する可能性のある夾雑物

他のサブユニット体

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 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 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

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病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^{9～11)}。

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)

9) 山田一正ほか：最新医学. 1970; 25: 1064-1074

10) 養島章ほか：小児科. 1970; 11: 81-92

11) 長村重之ほか：癌の臨床. 1970; 16: 1032-1037

<参考：上記の補足>

全国 36 施設における臨床成績の概要は下記のとおりである。なお、現在の統一された効果判定基準によるまとまった成績はない。（製造承認申請資料：1971 年）

病型名	種別	報告例数	完全寛解	部分寛解	無効	有効率 (%)
急性白血病	リンパ性白血病	68	40	11	17	75.0
	骨髄性白血病	71	15	14	42	40.8
	その他	9	3	1	5	44.4
悪性リンパ腫	ホジキン氏病	11	1	3	7	36.4
	細網肉腫	13	4	3	6	53.8
	リンパ肉腫	19	9	4	6	68.9
計		191	72	36	83	56.5

※効果判定基準：木村らの急性白血病の治療効果判定基準（木村禎代二ら，内科 2：62,1958；木村禎代二ら，診療 22：75,1969）、悪性リンパ腫の治療効果判定基準（木村禎代二ら，内科 24：816,1969）の他、各施設の判定基準に基づく。

<参考>

本剤は筋肉内投与の追加承認時まで国内において臨床試験を実施しておらず、公知の文献等を科学的根拠として申請を行った。

以下に関連する試験の概要を記す（抜粋）。

[海外における臨床試験等]¹²⁾

- 1) 1回以上骨髄再発を来した、ALL患者164例（年齢：明記なし）を対象として、L-アスパラギナーゼの静注内投与（87例）又は筋肉内投与（77例）の有効性及び安全性を検討する無作為化比較試験が Children's Cancer Study Group（以下、「CCSG」）により実施された¹³⁾。

用法・用量は、L-アスパラギナーゼを週3回（1日1回400I.U./kgを月曜日及び水曜日、1日1回600I.U./kgを金曜日）4週間静脈内又は筋肉内投与することとされた。

有効性について、静脈内投与例では36/87例（41%）で寛解が得られ、筋肉内投与例では29/77例（38%）で寛解が得られた。

安全性について、重篤な腎障害は4例で発現し、そのうち、静脈内投与した1例は腎不全及び敗血症で死亡した。重篤な肝障害（昏睡及び肝不全）は2例（いずれも静脈内投与例）で発現した。重篤なアナフィラキシー症状（ショックを伴う又は伴わない、胸骨下痛、血圧低下、呼吸困難）は18例（いずれも静脈内投与例）で発現し、うち8例は発疹も伴っていた。皮膚の過敏反応（じんま疹、黄斑、丘斑）は12例（静脈内投与4例、筋肉内投与8例）で発現した。

- 2) 再発のALL患者413例（年齢：明記なし）を対象として、CCSGにより実施された2つの無作為化比較試験成績に基づき、最適なL-アスパラギナーゼ投与レジメンが検討された¹⁴⁾。

各試験のL-アスパラギナーゼの用法・用量は、再寛解導入療法において、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、以下のとおりとされた。

試験①：1日1回300又は12,000I.U./m²週3回、筋肉内投与することとされた。

試験②：試験①の300I.U./m²群の寛解率が低かったことから、1日1回3,000又は6,000I.U./m²週3回、筋肉内投与することとされた。

有効性について、各投与量別の寛解率は、それぞれ 300I.U./m² (21 例) 9.5%、3,000I.U./m² (37 例) 35.1%、6,000I.U./m² (129 例) 53.5%、12,000I.U./m² (32 例) 62.5%であった。

安全性について、381 例中 10 例で L-アスパラギナーゼの投与が中止され、中止理由は、肝の有害事象 (4 例)、膵炎 (3 例) 及びアレルギー反応 (3 例) であった。過敏症は 25/381 例 (6.5%) で発現したが致死的是ではなかった。重篤な有害事象はいずれも L-アスパラギナーゼ 6,000I.U./m² 以上投与例で認められ、好中球減少に伴う敗血症で 1 例が死亡した。

なお、CCG-806 試験、CCG-901 試験、CCG-002 試験における L-アスパラギナーゼの至適レジメンの検討においては、1 日 1 回 12,000I.U./m² 週 3 回筋肉内投与が至適レジメンであり、筋肉内投与は静脈内投与に比べて有効性は同等であるが過敏症反応の発現率は有意に低下するとの報告もある¹⁵⁾。

12) 「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)」

13) Nesbit M, et al. : Am J Pediatr Hematol Oncol. 1979; 1: 9-13 (PMID:295576)

14) Ertel IJ, et al. : Cancer Res. 1979; 39: 3893-3896 (PMID:383278)

15) Nesbit ME, et al. : Cancer Treat Rep. 1981; 65: 101-107 (PMID:7049373)

[国内における臨床試験等]¹²⁾

■ 日本小児癌・白血病研究グループ (Children's Cancer & Leukemia Study Group ; CCLSG)

初発の ALL 患者 619 例 (年齢：中央値 5.6 歳、範囲 1~19 歳) を対象として実施された 2 つの臨床研究 (ALL874 試験：389 例及び ALL911 試験：230 例) における中枢神経系白血病予防に関する治療成績について検討が行われた¹⁶⁾。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、ALL874 試験及び ALL911 試験いずれにおいても、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、寛解導入及び再寛解導入療法において、1 日 1 回 2,000U./m²、計 9 回を筋肉内投与することとされた。

有効性について、除外基準に該当した 22 例を除く 597 例について、CR 率は ALL874 試験及び ALL911 試験でそれぞれ 95.7% (358/374 例) 及び 96.0% (214/223 例) であった。また、ALL874 試験の観察期間の中央値は 102 カ月、ALL911 試験の観察期間の中央値は 64 カ月であり、推定 7 年 EFS 率±SE は ALL874 試験及び ALL911 試験でそれぞれ 59±3% 及び 70±3% であった。

安全性について、CR に至った 572 例のうち、12 例 (2.2%) に有害事象が認められ、その内訳は感染症による死亡 8 例、心不全 3 例、骨髄移植による移植片対宿主病 1 例であった。

■ 小児白血病研究会 (Japan Association of Childhood Leukemia Study ; JACLS)

初発の B 前駆細胞性 ALL を対象とした JACLS-ALL-97 プロトコルの標準リスク群 203 例 (年齢：1~9 歳) を対象として、再寛解導入療法の有無の有効性及び安全性を検討する無作為化比較試験 (再寛解導入療法あり群：97 例、再寛解導入療法なし群：106 例) の中間解析結果が報告された¹⁷⁾。

JACLS-ALL-97 プロトコルの標準リスク群の L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で下表のとおりとされている¹⁸⁾。

治療ステージ	L-アスパラギナーゼの用法・用量
寛解導入療法	1日1回 10,000U./m ² 週3回、計6回、静脈内又は筋肉内投与
聖域療法	治療ブロックあたり 1日1回 20,000U./m ² 週1回、筋肉内投与
再寛解導入療法	1日1回 10,000U./m ² 週3回、計6回、静脈内又は筋肉内投与

有効性について、寛解導入率は 100%で、観察期間の中央値 39 カ月における推定 5 年 OS 率は 93.9%、推定 5 年 EFS 率は 84.6%であり、推定 5 年 EFS 率について、再寛解導入療法あり群では 89.9%、なし群では 86.0%であった。

安全性について、高用量メトトレキサートにビンクリスチン、プレドニゾロン及び L-アスパラギナーゼを組み合わせた聖域療法では高頻度に L-アスパラギナーゼによるアレルギー症状がみられ、継続投与が困難であった。

12)「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）」

16) Tsurusawa M, et al. : Medical and Pediatric Oncology. 1999; 32: 259-266 (PMID:10102019)

17) 八木啓子ほか：日小血会誌. 2003; 17: 245-245

18) 白血病・悪性リンパ腫治療プロトコル集 JACLS プロトコル

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 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：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（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：

該当資料なし

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

海外では、本剤と異なった *E.coli* 種由来や *Erwinia chrysanthemi* 由来及びポリエチレングリコールを付加した *E.coli* 由来の L-アスパラギナーゼがある。国内では本剤以外の L-アスパラギナーゼは市販されていない。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：腫瘍細胞

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^{9,19)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

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 Walker256 等に抗腫瘍性を示す^{20~22)}。

1. 実験腫瘍に対する抗腫瘍効果

6C3HED-OG 腹水癌 1×10^7 個を C3H マウスの腹腔内に移植し、ロイナーゼを移植 24 時間後に単回又は 5 日間連日投与した時、移植 24 時間後にロイナーゼ 8K 単位を投与した群及び 4 日後にロイナーゼを投与した全群ではほぼ完治を認めた²³⁾。

移植 24 時間後にロイナーゼを 1 回投与

投与経路	用量 (K 単位/マウス)	検討匹数	死亡匹数	平均生存日数	T/C*
静脈内	8	5	0	60.0	5.56
	4	5	2	43.8	4.06
	2	5	4	25.0	2.31
腹腔内	8	5	0	60.0	5.56
	4	5	2	42.6	3.94
	2	5	4	28.2	2.61
コントロール	0	5	5	10.8	—

移植 4 日後にロイナーゼを 1 回又は 5 日間連日投与

投与経路	用量 (K 単位/マウス)	検討匹数	死亡匹数	平均生存日数	T/C*
腹腔内 1 回	20	5	0	60.0	4.84
	8	5	1	50.4	4.06
腹腔内 5 日間連続	4	5	0	60.0	4.84
	2	5	0	60.0	4.84
	1	5	0	60.0	4.84
コントロール	0	5	5	12.4	—

*：ロイナーゼ投与群の平均生存日数/コントロール群の平均生存日数

<参考：外国での *in vitro* 試験データ（NCI database；Development Therapeutic Program より）>

各種ヒト白血病細胞株に対する L-アスパラギナーゼの 50%増殖阻害濃度（48 時間接触）は下記のとおりである。

ヒト白血病細胞株	50%増殖阻害濃度 (U.)
CCRF-CEF	0.056
HL-60 (TB)	0.344
K-562	4.876
MOLT-4	0.051
RPMI-8226	2.000
SR	0.478

2. ロイナーゼ投与後の血中アミノ酸組成の変動

Wistar 系ラットにロイナーゼ 500K 単位/kg を投与して経時的に血漿中 L-アスパラギン及び L-アスパルテート（L-アスパラギン酸塩及びエステル）を測定した時、血漿中 L-アスパラギンは投与 2 時間後には投与前の約 30%値に、24 時間後にはほとんど全て分解した。

一方、L-アスパルテートは 24 時間後に増加した²⁴⁾。

測定成分	検討 匹数	平均血漿中濃度 mol/mL		
		投与前	2 時間	24 時間
L-アスパラギン	5	81.5	25.2	0
L-アスパルテート	5	41.4	39.0	59.4

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

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

(2) 最高血中濃度到達時間：

(海外における報告)

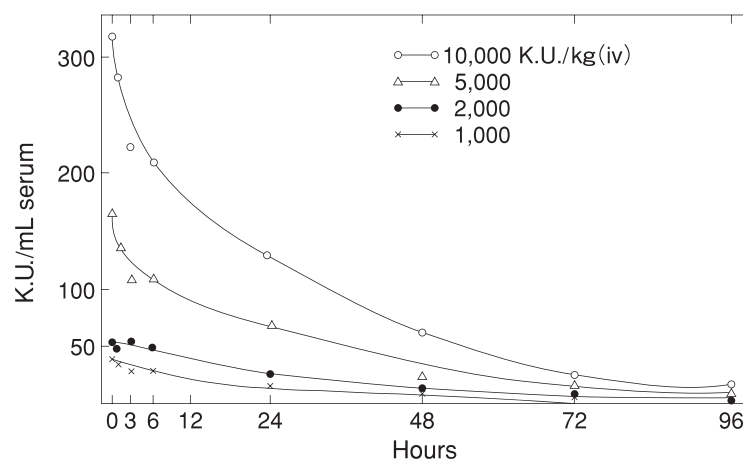
投与終了直後（静注時）²⁵⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

単回投与：

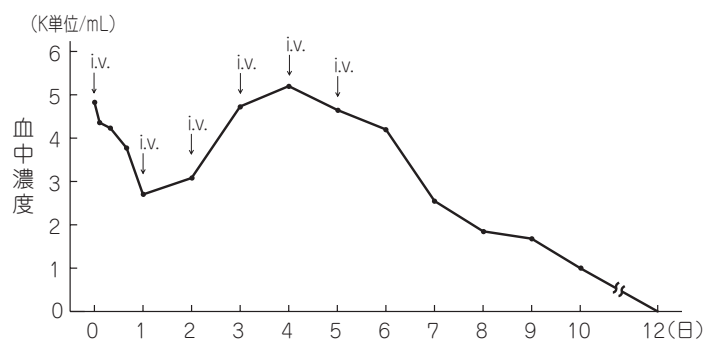
＜参考：イヌでの試験成績＞

イヌ 2 匹にロイナーゼ 1,000, 2,000, 5,000 及び 10,000K 単位/kg を静脈内投与したところ、ロイナーゼの血中からの消失は極めて遅く、血中半減期は投与量とはほとんど無関係に 18 時間前後であった²⁴⁾。



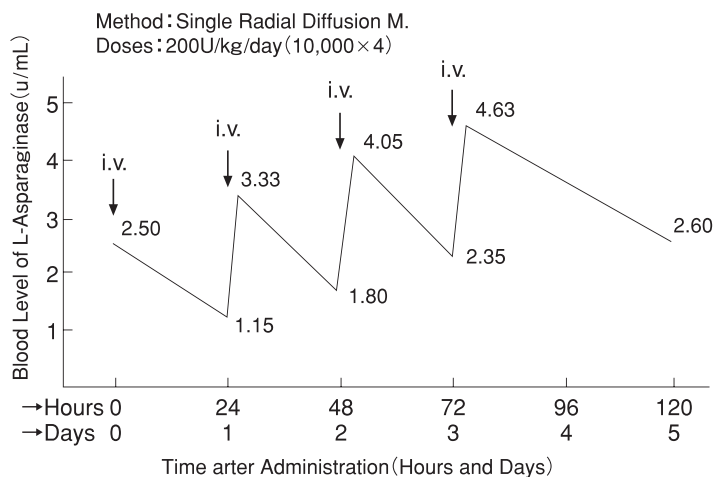
反復投与：

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²⁶⁾。



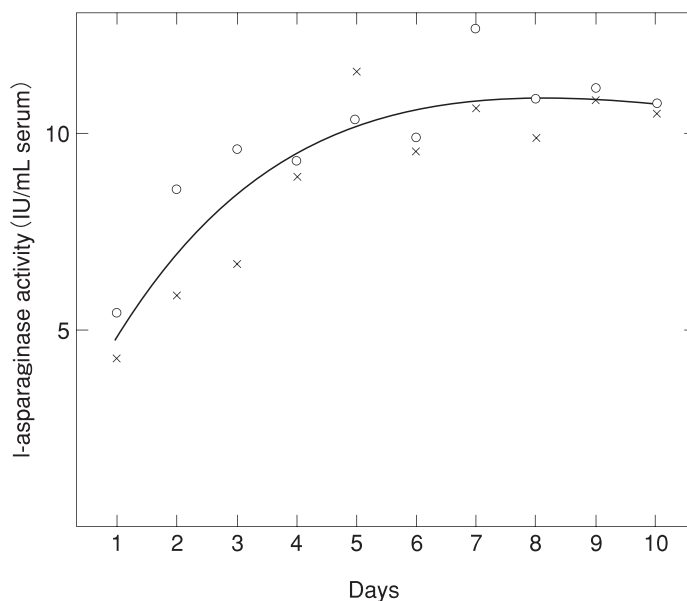
リンパ肉腫患者に連続静脈内投与したときの血中濃度推移

癌患者にロイナーゼ 200K 単位/kg を 4 日間連日静脈内投与し、投与前及び投与 1 時間後の血中濃度を見たところ、図のとおり血中濃度は数日間階段状に上昇した。血中濃度の半減期は約 28 時間であった²⁶⁾。



<参考：イヌでの試験成績>

イヌ 2 匹にロイナーゼ 200K 単位/kg を 1 日 1 回、10 日間連日静脈内投与し、投与 3 時間後の血中濃度を測定したところ、血中ロイナーゼは 5 日まで増加し、それ以降平衡状態に達した²⁴⁾。



(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：
該当資料なし

2.薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法：
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数：
該当しない
- (3) バイオアベイラビリティ：
該当しない
- (4) 消失速度定数：
＜参考：海外で販売されるロイナーゼ以外のアスパラギナーゼ製剤での臨床試験成績からの計算値＞²⁷⁾
 $K = 0.046/\text{hr}$
- (5) クリアランス：
＜参考：海外で販売されるロイナーゼ以外のアスパラギナーゼ製剤での臨床試験成績からの計算値＞²⁷⁾
 $Cl = 115.3\text{I.U.}/\text{hr}/\text{m}^2$
- (6) 分布容積：
＜参考：海外で販売されるロイナーゼ以外のアスパラギナーゼ製剤での臨床試験成績からの計算値＞²⁷⁾
 $Vd = 46\sim 96\text{mL}/\text{kg}$
- (7) 血漿蛋白結合率：
該当しない

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) 血液－胎盤関門通過性：
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

(4) 髄液への移行性：

＜参考：海外で販売されるロイナーゼ以外のアスパラギナーゼ製剤での臨床試験成績＞
癌患者に L-アスパラギナーゼ 5,000I.U./kg を静脈内投与した時、髄液中濃度は血中濃度の 1%以下であった²⁵⁾。

(5) その他の組織への移行性：

＜参考：海外で販売されるロイナーゼ以外のアスパラギナーゼ製剤での臨床試験成績＞
血漿濃度の 20%がリンパ液に移行するとの報告がある。

L-アスパラギナーゼの分布容積は、血漿容積よりも 20～30%高いことから、いくらかの血管外組織への移行が考えられる²⁸⁾。

＜参考：ラット及びマウスでの試験成績＞

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²⁴⁾。

組 織	平均組織内濃度 (K 単位/g)						
	投与前	10 秒	5 分	15 分	30 分	3 時間	24 時間
血液*	0.53	32.0	31.9	30.9	25.4	9.34	3.06
肝臓	3.75	7.63	6.73	7.09	3.60	4.00	3.59
腎臓	1.08	2.97	4.02	5.03	3.92	1.91	1.26
脾臓	0.62	1.53	2.76	6.49	2.15	2.04	1.67
肺	0.48	7.56	7.61	6.20	4.75	1.44	0.43
胃	0.60	0.14	0.01	1.30	—	0.76	0.70
小腸	0.20	—	0.03	0.69	0.19	0.59	0.41

*：K 単位/mL

マウスにロイナーゼ 15,000K 単位/kg を静脈内投与した時、組織内濃度は以下の通りであった²⁴⁾。

組 織	平均組織内濃度 (K 単位/g)					
	投与前	3 分	15 分	1 時間	3 時間	24 時間
血清	0.05	456.1	414.5	367.5	284.9	5.6
肝臓	4.02	28.6	32.5	22.8	16.4	3.4
腎臓	0.00	22.7	24.5	21.9	13.2	1.0
脾臓	0.54	22.9	30.5	25.5	15.4	1.7

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) 排泄部位及び経路：

<参考：海外で販売されるロイナーゼ以外のアスパラギナーゼ製剤での臨床試験成績>
L-アスパラギナーゼ投与 8 時間後までの尿中に L-アスパラギナーゼ及びそのフラグメントは検出されなかったことから、L-アスパラギナーゼはプロテアーゼによって分解されるのではなく、網内系に取り込まれ排泄されると推察されている²⁹⁾。

(2) 排泄率：

<参考：ラットでの試験成績>

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²⁴⁾。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8.透析等による除去率

該当資料なし（高分子蛋白製剤であるので除去されにくいと考えられる）

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

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。

[解説]

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設け、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た（2013年2月新設）。

2. 禁忌内容とその理由

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

[解説]

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者に再投与した場合、重篤な過敏症が再発する可能性が高い。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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。[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。

[解説]

- 8.1 重篤な凝固異常：「VIII.8.(1)」の [解説] 11.1.2 の項を参照。
- 8.2 抗悪性腫瘍剤に関する一般的注意である。臨床検査値に異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行う。[「VIII.6.(1)、VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.3 抗悪性腫瘍剤に関する一般的注意である。骨髄機能抑制が著しい場合には感染症、出血傾向の発現及び増悪が懸念される。また、動物実験で本剤によるリンパ球数の減少が認められている³⁰⁾。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行う。
- 8.4 [「VIII.8.(1)、VIII.11」の項参照]
- 8.5 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た（2013年2月）。

6.特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺炎又は肺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。

[解説]

抗悪性腫瘍剤に共通して記載されている。

9.1.1 [「VIII.8.(1)」の項参照]

9.1.2 [「VIII.5」「VIII.8.(1)」の項参照]

9.1.3 [「VIII.5」「VIII.8.(1)」の項参照]

(2) 腎機能障害患者：

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。

[解説]

抗悪性腫瘍剤に共通して記載されている。

(3) 肝機能障害患者：

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]

[解説]

抗悪性腫瘍剤に共通して記載されている。[「Ⅷ.8.(1)」の項参照]

(4) 生殖能を有する者：

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。

(5) 妊婦：

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³⁰⁾。

(6) 授乳婦：

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。

(7) 小児等：

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意すること。

(8) 高齢者：

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。

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

設定されていない

<参考：海外の医薬品情報集等に紹介されている相互作用>

相手薬	相互作用の内容	作用機序	備考
メトトレキサート	<i>in vitro</i> 及び <i>in vitro</i> 実験で、本剤とメトトレキサートを同時に投与した時、メトトレキサートの効果が減弱することが報告されている。この作用は、アスパラギンの血中濃度が減少している間持続する ^{a)} 。	本剤がメトトレキサートの効果發揮に必要な細胞複製を阻害するためと推察されている ^{a)} 。	本剤をメトトレキサート投与9～10日前 ^{b)} 又はメトトレキサート投与後24時間あけて投与する ^{c)} 。
プレドニゾン ^{a)}	本剤とプレドニゾンを同時に投与した時、本剤の副作用を増強することがある。	不明である。	本剤をプレドニゾン投与後に投与する。
ビンクリスチン ^{a)}	本剤とビンクリスチンを同時に投与した時、ビンクリスチンの副作用が増強することがある。	本剤がビンクリスチンの肝臓での代謝を抑制するためと推察されている。	本剤をビンクリスチン投与後に投与する。
生ワクチン ^{a)}	本剤と生ワクチンを同時に投与した時、生ワクチンによる重篤・致死的な感染を起こすことがある。	本剤が免疫能を低下させることによる。	本剤投与中止後、少なくとも3ヵ月間あける。
糖尿病治療薬 ^{b)}	本剤は血糖値を上昇させることがあるので、本剤投与中又は投与後には糖尿病治療薬の用量を調節する必要があることがある。	本剤が血糖値を上昇させることによる。	糖尿病治療薬の用量調節を行う。
痛風治療薬 ^{b)}	本剤は血中尿酸値を上昇させることがあるので、痛風治療薬の用量を調節する必要があることがある。	本剤が血中尿酸値を上昇させることによる。	痛風治療薬の用量調節を行う。

a) DRUGDEX[®] (薬品情報データベース；2004 Thomson MICROMEDEX INC.)

b) 24th Ed. USPDI[®] (米国薬局方医薬品情報集)

c) 34th Ed. MARTINDALE (英国薬剤師会作成医薬品情報集)

8.副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状：

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。[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]

[解説：重大な副作用の安全性対策]

11.1.1 ショック、アナフィラキシー

本剤が大腸菌由来の高分子酵素蛋白製剤であることによる。初期症状として意識混濁、痙攣、血圧低下、悪寒、発熱、嘔吐が見られる。承認時までの調査及び市販後の副作用頻度調査では、ショックは2.0%（6/302）であった。即時型の全身反応で、投与後15分以内に発症することが多いが、20分以上経過して発症した例もある。対処は、本剤の即時投与中止とショック、アナ

フィラキシーに対する一般的治療である（ショック：血圧維持と気道確保等、アレルギー症状：ステロイド剤、抗ヒスタミン剤の投与等、血圧低下：エピネフリンの投与等、呼吸困難：酸素吸入と気管支拡張剤の投与等）。発症後すぐに対処することが重要である。なお、本剤投与前には皮内反応試験を行うことが望ましい。

〔VIII.5〕の項参照

11.1.2 重篤な凝固異常（脳出血、脳梗塞、肺出血等）

本剤が肝臓において生成される凝固因子、凝固阻害因子、線溶因子の合成を阻害することにより凝固・線溶系のアンバランスが生じ、出血や梗塞が起こる。凝固・線溶系因子の変動に注意が必要である。承認時までの調査及び市販後の副作用頻度調査では、プロトロンビン低下は3.1%（3/96）、フィブリノーゲン低下は18.5%（23/124）であった。

外国文献によると凝固・線溶系の異常による出血・梗塞の頻度は1～2%と報告されている³¹⁾。本剤投与開始から20日以内に発症する例が多い（未発表）。対処として、血栓に対しては新鮮凍結血漿（FFP）、アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）製剤、ヘパリン、アスピリン、ストレプトキナーゼ、メシル酸ガベキサート等の投与、出血に対してはFFPの投与を行う^{32, 33)}。血栓症予防のために、フィブリノーゲンが100mg/dL、ATⅢが80%を下回った時を目安にFFPやATⅢ製剤の投与を推奨する報告がある^{34, 35)}。

〔VIII.5〕の項参照

11.1.3 重篤な急性膵炎

本剤が膵臓における蛋白合成を障害するためとされている。初期症状として、上腹部痛、悪心・嘔吐、背部痛、発熱、倦怠感が見られる。承認時までの調査及び市販後の副作用頻度調査では、膵臓壊死として1.0%（1/103）、アミラーゼ上昇として0.3%（1/302）であった。外国文献報告によると、膵炎は2.5%（34/1403）とされている³⁶⁾。通常、本剤投与開始数日以降の投与中に発症するが、投与中止後数日から1～2週間後、遅発性に発症することも少なくない³²⁾。対処としては、蛋白分解酵素阻害剤（メシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタット）の早期持続動注/静注、絶飲食、H₂拮抗剤及び抗生剤の投与、補充療法（血漿交換、FFP輸注）等が行われる^{32, 37)}。重症、進行性膵炎に対しオクトレオチドの投与が有効であったとの報告もある³⁸⁾。

膵内分泌機能障害（膵ランゲルハンス島炎）による糖尿病

本剤によるインスリンの合成阻害が有力説とされている³⁹⁾。膵炎、肝障害に合併して発現することもある。承認時までの調査及び市販後の副作用頻度調査では糖尿病及び高血糖の報告はないが、文献報告では本剤単独で0～3%、ステロイド剤併用例で2.5～23%とされている⁴⁰⁾。投与開始から1週間以内に発症することが多く、対処としてはインスリン等の一般的な糖尿病に対する治療が行われる。

〔VIII.6.(1)〕の項参照

11.1.4 意識障害を伴う高アンモニア血症

本剤がアスパラギン及びグルタミンを分解してアンモニアを発生させることによる。

アンモニア値が高くなると嘔吐、傾眠等の精神障害を来すことがあるが、臨床症状を伴わない場合もある。承認時までの調査及び市販後の副作用頻度調査では、高アンモニア血症は12.5% (12/96)であった。血中アンモニア値は、ロイナーゼ投与開始1週間前後(3~10日後)でピーク値を示す^{41, 42)}。文献報告によると、血中アンモニア値 $\geq 300\mu\text{g/dL}$ で治療を有し、 $\geq 500\mu\text{g/dL}$ で意識障害を生ずる⁴³⁾、あるいは意識障害を生ずる血中アンモニア値を $400\mu\text{g/dL}$ としているものもあるが⁴²⁾、 $100\mu\text{g/dL}$ 台で意識障害を認めた症例もあり、意識障害等の臨床症状と血中アンモニア値との相関は明確でない。重篤な急性脳症の疑いがある場合には、交換輸血あるいは血漿交換を考える⁴³⁾。蛋白摂取の制限や安息香酸ナトリウム、アルギニン、カナマイシン・ラクチュロース、アルギメート等の投与が有効なこともある^{41~43)}。

〔VIII.6.(3)〕の項参照

11.1.5 中枢神経系障害

脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)

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、記載を移動した(2017年9月)。

昏睡、意識障害、見当識障害等

本剤による昏睡、意識障害、見当識障害等の精神症状は、他の副作用(ショック、アナフィラキシー、重篤な凝固異常、重篤な急性膵炎、糖尿病、意識障害を伴う高アンモニア血症、重篤な肝障害)に伴って様々に発症するが、それだけでは説明し難い症例が報告されているため、区別して本記載を行っている。

脳の器質的障害

本剤投与後、痙攣、意識障害等を来し死亡した2例の剖検の結果、通常に見られる白血病の出血に伴う脳軟化とは異なる所見が認められたとの報告⁴⁴⁾に基づき記載した。

11.1.6 重篤な肝障害(肝不全等)

主に本剤が蛋白合成を障害することによる二次的な障害と考えられている。組織学的には脂肪変性を特徴とする⁴⁵⁾。承認時までの調査及び市販後の副作用頻度調査では肝不全としての報告はないが、肝機能悪化7.5% (11/146)が報告されている。外国文献報告では肝障害の頻度は94% (33/35)で、このうち重症例は11%であったとしている⁴⁶⁾。

肝機能検査値異常は10日前後で認められ、1~3日遅れで臨床症状が現れる(未発表)。

対処としては、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤、肝不全用アミノ酸製剤、FFPの投与及び血漿交換等が行われる。

〔VIII.6.(3)〕の項参照

11.1.7 骨髄抑制

「Ⅷ.5」の[解説]8.2の項参照

[「Ⅷ.5」「Ⅷ.6.(1)」の項参照]

11.1.8 重度の感染症（肺炎、敗血症等）

「Ⅷ.5」の[解説]8.3の項参照

[「Ⅷ.6.(1)」の項参照]

(2) その他の副作用：

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。

●項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

302例（承認時までの調査：210例、承認時以後の調査：92例）の調査対象例において発現した副作用及び臨床検査値の異常例は次のとおりである。

	副作用の種類	副作用発現例数 (%)	
		承認時までの調査	承認時以後の調査 (1976年5月1日まで)
消化器	嘔気	124 (59.0)	46 (50.0)
	嘔吐	67 (31.9)	22 (23.9)
	食欲不振	36 (17.1)	27 (29.3)
	下痢	11 (5.2)	4 (4.3)
	下血	3 (1.4)	5 (5.4)
	吐血	1 (0.5)	0
血液	白血球減少	5 (2.4)	9 (9.8)
	血小板減少	2 (1.0)	18 (19.6)
	出血傾向	4/23 (17.4)	0
	貧血	5 (2.4)	5 (5.4)
肝機能障害	高アンモニア血症	1/4 (25.0)	11 (12.0)
	アルブミン低下	1/4 (25.0)	19 (20.7)
	プロトロンビン低下	1/4 (25.0)	2 (2.2)
	フィブリノーゲン低下	8/31 (25.8)	15 (16.3)
	フィブリノーゲン上昇		2 (2.2)

	副作用の種類	副作用発現例数 (%)	
		承認時までの調査	承認時以後の調査 (1976年5月1日まで)
肝機能障害	肝機能悪化	11/54 (20.4)	0
	低蛋白血症	10/20 (50.0)	33 (35.9)
	A/G 比低下	1/13 (7.7)	1 (1.1)
	コレステロール低下	6/20 (30.0)	24 (26.1)
	脂肪肝	1/4 (25.0)	6 (6.5)
	血清 AST (GOT) 上昇		22 (23.9)
	血清 ALT (GPT) 上昇		19 (20.7)
	LDH 上昇		5 (5.4)
	LDH 低下		7 (7.6)
	AI-P 上昇		6 (6.5)
	γ-グロブリン上昇		8 (8.7)
	S-GOT 低下		1 (1.1)
腎機能障害	腎機能障害	1/17 (5.9)	0
	高窒素血症	1/2 (50.0)	0
	BUN 上昇		3 (3.3)
	BUN 低下		2 (2.2)
	浮腫	2 (1.0)	8 (8.7)
	高尿酸血症	1/4 (25.0)	0
	血尿	1 (0.5)	0
神経系	脳障害	2 (1.0)	3 (3.3)
	傾眠	4 (1.9)	0
	精神不安	2 (1.0)	4 (4.3)
	めまい		2 (2.2)
	痙攣	5 (2.4)	1 (1.1)
過敏症	じんましん	8 (3.8)	9 (9.8)
	癢痒感	1 (0.5)	4 (4.3)
	ショック	6 (2.9)	0
	低血圧		2 (2.2)
膵臓	膵臓壊死	1/11 (9.1)	0
	アミラーゼ上昇		1 (1.1)
その他	全身倦怠	17 (8.1)	11 (11.9)
	頭痛	1 (0.5)	4 (4.3)
	胸痛	1 (0.5)	0
	腹痛	1 (0.5)	8 (8.7)
	背部痛	1 (0.5)	1 (1.1)
	眼痛	1 (0.5)	0
	体重減少	4 (1.9)	4 (4.3)
	発熱	24 (11.4)	19 (20.7)
	悪寒	1 (0.5)	5 (5.4)
	全身衰弱	3 (1.4)	4 (4.3)
	顔面紅潮	2 (1.0)	1 (1.1)
	くしゃみ	1 (0.5)	0

上記のほか、自発報告として広範な脳軟化、昏睡、急性壊死性膵炎、肝不全、脳梗塞、脳出血、静脈血栓、高脂血症、耐糖能異常などが報告されている。

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

<参考>

58Ed. PDR[®] (Physicians' Desk Reference ; 米国医療用医薬品便覧) によると、L-アスパラギナーゼは初回投与後 2 日以内にサイロキシン結合グロブリン (TBG) の血中濃度を速やかに、かつ著しく下げると、甲状腺機能検査の結果に影響を及ぼすことが報告されている。

TBG の血中濃度は L-アスパラギナーゼ投与終了後 4 週間以内に投与前値に回復する。

10.過量投与

設定されていない

11.適用上の注意

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⁷⁾。

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⁸⁾。

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⁷⁾。

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)⁴⁷⁾。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には、投与量に留意すること⁴⁸⁾。

<参考>

14.1.2 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た。

14.2 試験溶液の調製方法、皮内反応時間及び判定方法に統一されたものではなく、報告により異なる。なお、24th Ed. USPDI[®] (米国薬局方医薬品情報集)によると、皮内反応試験は初回投与及び投与間隔が1週間以上あいた時に実施することが薦められている。

<試験溶液の調製方法例>

1 バイアル (5,000K 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 0.1mL をツベルクリン反応用注射筒で分取し、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)。皮内注射後 15~30 分間異常がないことを確認する⁴⁷⁾。

[「VIII.5」の項参照]

14.3.1 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た。

14.4 ⁴⁸⁾ Nowak-Göttl U, et al. : Haematologica. 1996; 81: 127-131

12. その他の注意

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

一般薬理作用の概略は下記のとおりである⁴⁹⁾。

試験項目	動物種	投与経路	投与量（期間）	成績
中枢神経	マウス（雄）	静脈内	100 1,000 10,000K 単位/kg (単回)	睡眠時間延長作用、抗痙攣作用、鎮痛作用、体温作用は認められなかった。嘔吐作用は、100 および 1,000K 単位/kg 投与群には認められなかったが、10,000K 単位/kg には認められた。
呼吸、血圧、心電図	ウサギ（雄）	動脈内	500～ 10,000K 単位/kg (単回)	いずれにも影響は認められなかった。
末梢血管	ウサギ	耳介灌流	10～ 1,000K 単位/kg	影響は認められなかった。
心房標本	モルモット	<i>Ex vivo</i>	10～ 100K 単位/mL	変化は認められなかった。
溶血	ウサギ	<i>Ex vivo</i>	1,000K 単位/mL	溶血作用は認められなかった。
腸管	モルモット	<i>Ex vivo</i>	10～ 100K 単位/mL	自動運動、収縮作用に影響を及ぼさず、抗アセチルコリン、抗ヒスタミン、抗ニコチン、抗セロトニン、抗バリウム作用もなかった。
輸精管	モルモット	<i>Ex vivo</i>	10～ 100K 単位/mL	収縮作用に影響を及ぼさず、抗アドレナリン作用もなかった。
子宮	モルモット、ラット	<i>Ex vivo</i>	10～ 100K 単位/mL	自動運動に影響を及ぼさず、抗オキシトシン作用もなかった。
胃液分泌	ラット（雄）	静脈内	100～ 10,000K 単位/kg (単回)	ロイナーゼ投与量が増加するにつれて、胃液分泌量が減少した。 10,000K 単位/kg 投与群では、著しく減少した。
唾液分泌	イヌ（雄）	静脈内	10,000K 単位/kg (単回)	影響は認められなかった。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2.毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

単回投与毒性 (LD₅₀ K 単位/kg) ³⁰⁾

動物種	雌雄	静脈内	腹腔内	皮下	経口
マウス	雄	957×10 ³	2,400×10 ³	2,100×10 ³	> 7,500×10 ³
	雌	750×10 ³	1,837×10 ³	1,900×10 ³	> 7,500×10 ³
ラット	雄	333×10 ³	361×10 ³	361×10 ³	> 5,000×10 ³
	雌	425×10 ³	460×10 ³	542×10 ³	> 5,000×10 ³
モルモット	雄	> 150×10 ³	89.8	—	—
	雌	> 150×10 ³	89.8	—	—
ウサギ	雄	1×10 ³	—	—	—

(2) 反復投与毒性試験：

反復投与毒性試験、生殖発生毒性、抗原性、癌原性

試験項目	動物種	ロイナーゼ		成績
		投与経路	投与量 (期間)	
反復投与毒性 ³⁰⁾	ラット (雌雄)	腹腔内	500～ 200,000K 単位/kg (1日1回 6～30日間) 若しくは、 500～ 91,000K 単位/kg (1日1回 90～180日間)	飼料摂取の低下、体重減少を認めた。 91,000及び200,000K 単位/kg 投与群では自発運動の低下、 過敏反応、間代性痙攣、組織 学的には脾臓に繊維化、細網 細胞の腫大、濾胞の萎縮、う っ血、浮腫等、胸腺に細網細 胞の腫大、肝臓に脂肪沈着等 を認めた。 また、リンパ球の減少、血清 蛋白、アルカリフォスファタ ーゼ (ALP), Ca 等の低下、 尿素窒素及び非蛋白性窒素の 上昇等を認めた。
	モルモット (雌雄)	静脈内	500～ 100,000K 単位/kg (1日1回15日間)	50,000 及び 100,000K 単 位/kg 投与群では飼料摂取の低 下、体重減少、自発運動の低 下、少数例に運動機能障害、 組織学的には肝臓に脂肪沈着、 クッパー細胞の腫大、胃カタ ル、膵臓に細網細胞の腫大、 繊維化、睾丸に精子形成不全 等を認めた。 また、リンパ球の減少、血清 蛋白、ALP, Ca 等の低下、尿 素窒素及び非蛋白性窒素の上 昇等を認めた。
	ウサギ (雌雄)	静脈内	5～700K 単位/kg (1日1回 12～90日間)	飼料摂取の低下、体重減少、 下痢を認めた。230及び700K 単位/kg 投与群では自発運動の 低下、過敏反応、間代性痙攣、 組織学的には肝臓に軽度の脂 肪沈着、胸腺に細網細胞の腫 大等を認めた。 また、リンパ球の減少、血清 蛋白、ALP, Ca 等の低下、尿 素窒素及び非蛋白性窒素の上 昇等を認めた。

試験項目	動物種	ロイナーゼ		成績	
		投与経路	投与量 (期間)		
反復投与毒性 ³⁰⁾	イヌ (雌雄)	静脈内	100～ 5,000K 単位/kg (1日1回 15～90日間)	2,000 及び 5,000K 単位/kg 投与群では飼料摂取の低下、体重減少、一過性の悪心・嘔吐、下痢等、組織学的にはリンパ節の洞カタル等を認めた。また、リンパ球の減少、血清蛋白、ALP、Ca 等の低下、尿素窒素及び非蛋白性窒素の上昇等を認めた。	
生殖発生毒性 ³⁰⁾ (胚・胎児発生に関する試験)	マウス (雌)	静脈内	60～ 4,000K 単位/kg (1日1回を妊娠7～13日目まで)	1,000K 単位/kg 以上を投与した母体に体重減少が見られ、胎児の死亡呼吸、発育抑制、脳ヘルニア、胸椎骨及び肋骨異常、化骨化遅延等を認めた。	
	ラット (雌)	腹腔内	60～ 3,000K 単位/kg (1日1回を妊娠7～13日目まで)		
抗原性 ⁵⁰⁾	自動感作 アナフィラキシー ショックテスト	モルモット (雄)	静脈内、 腹腔内、 皮下、 筋肉内	4～800K 単位/kg (隔日1回計4回で感作)	4 及び 20K 単位/kg ではショック死はなかったが、軽いアナフィラキシー様症状が見られた。200K 単位/kg 以上では感作経路に関係なく約 50%が死亡した。
		マウス (雄)	静脈内、 腹腔内	1,000～ 10,000K 単位/kg (隔日1回計3回で感作)	感作量に関係なく約 50%が死亡した。
	受動感作 アナフィラキシー ショックテスト	モルモット (雄)	静脈内	ウサギ抗血清 (静脈内) → 2,000K 単位/kg	ウサギ抗血清の力価と受動感作されたモルモットのショック症状の強さは比例し、抗血清力価が約 1,000 倍以上になるとショック死が認められた。
	Schultz-Dale 反応	感作モルモットの 摘出腸管	<i>Ex vivo</i>	(800K 単位/kg、 隔日1回計4回で モルモットを感作)	感作モルモットの腸管は、抗原の注入によって収縮した。これらはヒスタミン 10 ⁻⁹ ～10 ⁻⁸ g/mL と同程度の強さであった。
PCA 反応	モルモット (雄)	静脈内	ウサギ抗血清 (皮内) → 500K 単位/kg	剥離した背部皮膚の色素透過性は、抗血清力価が高い程強い反応性を示した。	
発癌性 ^{a)}	新生仔マウス	腹腔内	L-アスパラギナーゼ 2,500U./kg (1日1回を4日間)	肺腺腫のわずかな増加を認めた。	
変異原性 ^{a)}	Ames 試験	<i>In vitro</i>	L-アスパラギナーゼ 152～ 909I.U./プレート	変異原性は認められなかった。	

a) 24th Ed. USPDI® (米国薬局方医薬品情報集)

(3) 生殖発生毒性試験：

「IX.2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

(4) その他の特殊毒性：

「IX.2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年

3. 貯法・保存条件

冷所保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

本剤は細胞障害性の少ない抗悪性腫瘍剤ではあるが、取扱いにあたっては注意する。

- 1) 他の注射剤との混合調製時に、薬液が皮膚や手指等に付着しないように注意する。
薬液が付着したら、すぐに石けんを用いて、水で洗い流す。
- 2) 眼に入ったら直ちに流水でよく洗眼する。

※：「VIII.11. 適用上の注意」の項も参照すること

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

(3) 調剤時の留意点について：

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別キャップ・ラベル色調：

「IV.1.1.(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

<ロイナーゼ注用 5000>：1 瓶

<ロイナーゼ注用 10000>：1 瓶

7.容器の材質

バイアル：無色透明のガラス
ゴム栓：ブチルゴム製の栓をアルミニウム固定
キャップ：ポリプロピレン樹脂

8.同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同効薬：「VI.1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群」の項参照

9.国際誕生年月日

1971年6月25日（日本）

10.製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2005年9月15日（ロイナーゼ注として1971年6月25日）

承認番号：ロイナーゼ注用 5000 21700AMX00049000

ロイナーゼ注用 10000 21700AMX00051000

11.薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2005年12月16日（ロイナーゼ注として1971年8月30日）

12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

項目	追加変更等の年月日	変更追加の内容
用法及び用量の記載 方法変更 (下線部)	2013年2月21日	(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1m ² あたり10000K単位を週3回、または1日1回体表面積1m ² 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。

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14.再審査期間

該当しない

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ロイナーゼ注用 5000	109228801	4291400A1033	620003247
ロイナーゼ注用 10000	109229501	4291400A2030	620003248

17.保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1.引用文献	文献請求 No
1) Kidd JG, et al. : J Exp Med. 1953; 98: 565-582 (PMID:13109110)	012-861
2) Broome JD. : Nature. 1961; 191: 1114-1115	003-260
3) Mashburn LT, et al. : Arch Biochem. 1964; 105: 450-452 (PMID: 14186753)	012-849
4) Campbell HA, et al. : Biochemistry. 1967; 6: 721-730 (PMID:5337885)	012-850
5) Hill JM, et al. : J Amer Med Ass. 1967; 202: 882-888 (PMID:5234350)	012-851
6) Oettgen HF, et al. : Proceedings of the 6th international Congress of Chemotherapy. 1969; 260-266	012-852
7) 社内資料 : ロイナーゼ注 (10000K.U.) 溶解後の安定性	
8) 社内資料 : ロイナーゼ注溶解後の追加安定性試験	
9) 山田一正ほか : 最新医学. 1970; 25: 1064-1074	002-449
10) 葦島章ほか : 小児科. 1970; 11: 81-92	002-442
11) 長村重之ほか : 癌の臨床. 1970; 16: 1032-1037	002-447
12) 「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)」	
13) Nesbit M, et al. : Am J Pediatr Hematol Oncol. 1979; 1: 9-13 (PMID: 295576)	003-301
14) Ertel IJ, et al. : Cancer Res. 1979; 39: 3893-3896 (PMID:383278)	004-352
15) Nesbit ME, et al. : Cancer Treat Rep. 1981; 65: 101-107 (PMID:7049373)	004-842
16) Tsurusawa M, et al. : Medical and Pediatric Oncology. 1999; 32: 259-266 (PMID:10102019)	023-227
17) 八木啓子ほか : 日小血会誌. 2003; 17: 245-245	023-228
18) 白血病・悪性リンパ腫治療プロトコール集 JACLS プロトコル	
19) Broome JD. : Recent Results Cancer Res. 1970; 33: 15-21 (PMID: 5526341)	011-348
20) Kidd JG. : Recent Results Cancer Res. 1970; 33: 3-14 (PMID:4949168)	011-347
21) Burchenal JH, et al. : Recent Results Cancer Res. 1970; 33: 102-113 (PMID:5292716)	011-349
22) Patterson Jr MK, et al. : Recent Results Cancer Res. 1970; 33: 22-30 (PMID:5526344)	011-350
23) 原口統実ほか : 応用薬理. 1970; 4: 583-587	001-414
24) 根岸嗣治ほか : 応用薬理. 1970; 4: 593-599	001-419
25) Schwartz MK, et al. : Cancer. 1970; 25: 244-252 (PMID:4905152)	003-376
26) 藤田浩ほか : 癌と化学療法. 1974; 1: 215-220	002-454
27) Ho DHW, et al. : J Clin Pharmacol. 1981; 21: 72-78 (PMID:7229120)	003-255
28) Ho DHW, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1970; 11: 408-417 (PMID: 5266413)	016-571

- 29) Brueck M, et al. : Dev Pharmacol Ther, 1989; 12: 200-204 (PMID: 2504568) 016-572
- 30) 大黒友路ほか : 山口医学. 1969; 18: 271-292 001-404
- 31) Priest JR, et al. : J Pediatr. 1982; 100: 984-989 (PMID:6953221) 003-431
- 32) 上田一博 : 日小血会誌. 1999; 13: 68-78 015-323
- 33) Feinberg WM, et al. : Neurology. 1988; 38: 127-133 (PMID:3275903) 008-552
- 34) Muntean W. : J Pediatr. 1983; 102: 483-484 (PMID:6572244) 003-306
- 35) 船曳哲典ほか : 化学療法の領域. 2000; 16: 1727-1732 015-438
- 36) Greenstein R, et al. : Cancer. 1979; 43: 718-722 (PMID:283880) 003-246
- 37) 真部淳ほか : 化学療法の領域. 2000; 16: 1531-1537 016-573
- 38) Garrington T, et al. : Med Pediatr Oncol. 1998; 30: 106-109 (PMID: 9403019) 015-810
- 39) Whitecar JP Jr, et al. : Metabolism. 1970; 19: 581-586 (PMID:4913910) 004-968
- 40) 佐藤譲 : 日本臨床. 1989; 47: 1031-1034 015-802
- 41) 石田也寸志ほか : 日児誌. 1991; 95: 1440-1445 011-022
- 42) 石田也寸志ほか : 臨床血液. 1989; 30: 1503-1503 015-320
- 43) 和田義郎ほか : 小児科診療. 1995; 58: 568-570 015-321
- 44) 本田虔夫 : 日癌治誌. 1971; 6: 451-451 016-574
- 45) 中尾功ほか : 癌と化学療法. 1986; 13: 2930-2938 (PMID:3767385) 015-798
- 46) Carbone PP, et al. : Recent Results Cancer Res. 1970; 33: 236-243 (PMID: 4949163) 015-800
- 47) 土屋純ほか : 臨床検査. 1988; 32: 205-208 015-461
- 48) Nowak-Göttl U, et al. : Haematologica. 1996; 81: 127-131 (PMID: 8641640) 013-015
- 49) 周藤勝一ほか : 応用薬理. 1970; 4: 589-592 001-421
- 50) 山下知寛ほか : 応用薬理, 1970; 4: 601-606 001-420

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤と同様の有効成分である L-asparaginase 製剤は、EU 諸国、オーストラリア等で承認されている。(2018 年 8 月現在)

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

	本邦における承認状況
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
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 1m ² あたり 10000K 単位を週 3 回、または 1 日 1 回体表面積 1m ² 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。

オーストラリアでの効能又は効果、用法及び用量

	オーストラリア添付文書 (Product Information) (2016 年 11 月)
販 売 名	LEUNASE (colaspase [#])
効能又は効果	INDICATIONS Treatment of acute lymphoblastic leukaemia, myeloid leukaemia or malignant lymphoma.
用法及び用量	DOSAGE AND ADMINISTRATION (Excerpt) Caution Colaspase is a contact irritant. Care should be taken to avoid contact with skin or mucous membranes (especially eyes). If accidental contact occurs, the affected area should be flushed with water for at least 15 minutes. The usual dosage range for Leunase is 50 to 200 KU/kg bodyweight daily or every alternate day, given intravenously. Dosage should be individualised based on the clinical response and tolerance of the patient. Specialist texts should be consulted for recommended dosing schedules (including sequence of administration), when used alone or in combination. Test Dose Before treatment is started a test dose of 1 to 10 KU of colaspase in 0.1 mL of distilled water should be injected subcutaneously and the injection site observed for several hours for evidence of primary hypersensitivity. Serious allergic reactions can occur following administration of a test dose; patients should be observed in a hospital setting. A negative skin reaction does not preclude the development of an allergic reaction.

	オーストラリア添付文書 (Product Information) (2016年11月)
用法及び用量	<p>Intravenous administration Reconstitute by adding 5mL of water for injections to a vial containing 10,000 KU of colaspase and shake <u>gently</u> to dissolve. Only a clear solution should be used. Direct reconstitution with normal saline should be avoided because it may cause the solution to become turbid due to salting out. The dose required should then be removed from the resulting solution, containing 2,000 KU of colaspase per mL, and further diluted in 200 to 500 of either normal saline or 5% glucose w/v before use. This product should not be mixed with other drugs. Infusion should be slow, over the 2 to 4 hours. Discard any unused portion of solution. To reduce microbiological hazard reconstitution and further dilution should occur just prior to dosing and infusion should commence as soon as practicable and certainly be completed within 24 hours.</p>

: Colaspase is L-asparaginase, or L-asparagine amidohydrolase.

オーストラリア添付文書 (LEUNASE : 2016年11月) の詳細は下記を参照のこと (2021年5月18日アクセス)

<https://apps.medicines.org.au/files/swpleuna.pdf>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報 (オーストラリア分類)

本邦における添付文書「9.5. 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類とは異なる。

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³⁰⁾。

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。

<参考 : オーストラリア分類>

	分類
オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2021年4月 database)

※ colaspase (asparaginase) について検索した結果

参考 : 分類の概要

オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児に対する海外情報

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの添付文書とは異なる。

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意すること。

<参考：オーストラリア添付文書における記載>

出典	記載内容
オーストラリア添付文書 (LEUNASE (colaspase [#])) (2016年11月)	Paediatric Use Leunase should be administered with care in children while paying special attention to the manifestation of adverse reactions.

: Colaspase is L-asparaginase, or L-asparagine amidohydrolase.

XIII. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

2.その他の関連資料

<付表>〔配合変化試験成績〕

■ここに記載している配合変化試験成績は参考情報であり、配合を推奨するものではありません。
 ■保存状態ほか、試験（配合）条件により結果が異なる場合があります。
 ※商品名は試験実施時のものを記載しています。

1.輸液類との配合安定性

ロイナーゼ注（5,000 単位/瓶）1 瓶を注射用水 2mL に溶解して各種輸液と混合し、室温、室内散光下で保存して安定性を検討した。

経時的に外観、pH 及びロイナーゼの含量を測定した。ロイナーゼの含量は HPLC 法により測定した。

配合薬剤			試験項目	時間				
商品名	含量／容量	外観・pH		配合直後	1hr	3hr	6hr	24hr
アミゼット B	/200mL	/	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.62	6.63	6.64	6.54	6.58
			残存率 (%)	100	94.4	107.3	103.2	108.9
ハイカリック 1 号	/700mL	/	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.50	4.49	4.50	4.50	4.49
			残存率 (%)	100	96.6	98.8	95.3	99.4
ハイカリック 2 号	/700mL	/	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.50	4.47	4.48	4.48	4.47
			残存率 (%)	100	96.9	98.8	95.6	93.1
ハイカリック 3 号	/700mL	/	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.04	4.05	4.05	4.05	4.03
			残存率 (%)	100	95.2	96.1	101.2	95.5
ハイカリック NC-H	/700mL	/	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.60	4.54	4.58	4.59	4.61
			残存率 (%)	100	101.3	100.5	101.3	102.1

配合薬剤			試験項目	時間				
商品名	含量／容量	外観・pH		配合直後	1hr	3hr	6hr	24hr
ハイカリック NC-L	/700mL	/	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.65	4.63	4.64	4.64	4.65
			残存率 (%)	100	98.9	112.5	91.5	90.3
ハイカリック NC-N	/700mL	/	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.61	4.60	4.60	4.62	4.63
			残存率 (%)	100	112.2	96.9	114.8	99.1

—：配合直後から変化なし

2. 抗悪性腫瘍剤との配合安定性

各種抗悪性腫瘍剤と下記条件にて混合し、室温、室内散光下で保存して安定性を検討した。経時的に外観、pH及びロイナーゼの含量を測定した。ロイナーゼの含量はHPLC法により測定した。

ロイナーゼ注（5,000単位/瓶）1瓶を注射用蒸留水2mLに溶解し、配合相手薬1アンプル及び1バイアルを混合

配合薬剤			試験項目	時間						
商品名	含量／容量	外観・pH		配合直後	15分	30分	1hr	3hr	6hr	24hr
アクラシノン注射液	20mg/D.W.10mL	黄色澄明5.95	外観	沈澱	/	/	/	/	/	/
			pH	/	/	/	/	/	/	/
			残存率 (%)	/	/	/	/	/	/	/

ロイナーゼ注（10,000K単位/瓶）を0.01mol/Lリン酸緩衝液（pH8.1）200mLに溶解したものに添加

配合薬剤			試験項目	時間						
商品名	含量／容量	外観・pH		配合直後	15分	30分	1hr	3hr	6hr	24hr
オンコピン	1mg	/	外観	無色澄明	/	/	/	無色澄明	/	無色澄明
			pH	8.30	/	/	/	8.22	/	8.24
			残存率 (%)	100	/	/	/	95.8	/	93.3
キロサイド	20mg/1mL	/	外観	無色澄明	/	/	/	無色澄明	/	無色澄明
			pH	8.10	/	/	/	8.03	/	8.00
			残存率 (%)	100	/	/	/	102.5	/	104.0
ダウノマイシン	20mg	/	外観	赤色澄明	/	/	/	赤色澄明	/	赤色澄明
			pH	8.33	/	/	/	8.27	/	8.22
			残存率 (%)	100	/	/	/	91.0	/	89.0
5-FU	250mg/5mL	/	外観	無色澄明	/	/	/	無色澄明	/	無色澄明
			pH	8.20	/	/	/	8.00	/	8.01
			残存率 (%)	100.0	/	/	/	101.9	/	98.3
MIT-S	2mg	/	外観	無色澄明	/	/	/	無色澄明	/	無色澄明
			pH	8.20	/	/	/	8.00	/	8.01
			残存率 (%)	100.0	/	/	/	103.7	/	103.6

ロイナーゼ注（10,000K 単位/瓶）を注射用水 5mL に溶解し 5%ブドウ糖注射液 500mL に加えて混合したものと、配合相手薬 1 アンプル及び 1 バイアルを混合

配合薬剤			試験項目	時間						
商品名	含量／容量	外観・pH		配合直後	15分	30分	1hr	3hr	6hr	24hr
エクザール注	10mg/ D.W. 10mL	／	外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	／	／	／
			pH	4.73	4.73	4.73	4.72	／	／	／
			残存率 (%)	100	98.7	97.3	96.5	／	／	／
ノバントロン注	20mg/ 10mL	／	外観	暗青色 澄明	暗青色 澄明	暗青色 澄明	暗青色 澄明	／	／	／
			pH	4.33	4.25	4.33	4.26	／	／	／
			残存率 (%)	100.0	102.1	101.6	100.5	／	／	／
パラプラチン注	50mg/ 5mL	／	外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	／	／	／
			pH	4.85	4.86	4.84	4.86	／	／	／
			残存率 (%)	100	98.1	99.3	96.7	／	／	／
フィルデシン注	3mg/ D.W. 3mL	／	外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	／	／	／
			pH	4.81	4.81	4.81	4.81	／	／	／
			残存率 (%)	100.0	100.4	99.7	98.4	／	／	／

－：配合直後から変化なし 　／：測定せず　D.W.：注射用水

3. 他の注射剤との配合安定性

ロイナーゼ注（5,000 単位/瓶）1 瓶を注射用水 2mL に溶解して各種薬剤と混合し、室温、室内散光下で保存して安定性を検討した。

経時的に外観、pH 及びロイナーゼの含量を測定した。ロイナーゼの含量は HPLC 法により測定した。

配合薬剤			試験項目	時間						
商品名	含量／容量	外観・pH		配合直後	15分	30分	1hr	3hr	6hr	24hr
硫酸アミカシン	100mg/ 1mL	無色 澄明 6.75	外観	濁り・ 沈澱	／	／	／	／	／	／
			pH	／	／	／	／	／	／	／
			残存率 (%)	／	／	／	／	／	／	／
注射用エフオー ワイ	100mg/ D.W. 5mL	無色 澄明 5.13	外観	無色 澄明	／	／	無色 澄明	濁り	／	／
			pH	5.81	／	／	／	5.72	／	／
			残存率 (%)	100	／	／	／	／	／	／
カシワドール	20mL	無色 澄明 5.52	外観	沈澱	／	／	／	／	／	／
			pH	／	／	／	／	／	／	／
			残存率 (%)	／	／	／	／	／	／	／
ゲンタシン注	10mg/ 1mL	無色 澄明	外観	無色 澄明	／	／	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明
			pH	5.39	／	／	5.39	5.40	5.37	5.39
			残存率 (%)	100	／	／	／	／	94.5	97.6

配合薬剤			試験項目	時間						
商品名	含量／容量	外観・pH		配合直後	15分	30分	1hr	3hr	6hr	24hr
シオマリン静注用	1g/D.W. 10mL	微黄色 澄明	外観	淡黄色 澄明	/	/	淡黄色 澄明	淡黄色 澄明	淡黄色 澄明	淡黄色 澄明
			pH	6.00	/	/	6.16	6.19	6.23	6.36
			残存率 (%)	100	/	/	/	/	109.8	97.7
セファメジン	0.5g/ D.W. 5mL	微黄色 澄明 5.03	外観	沈澱	/	/	/	/	/	/
			pH	/	/	/	/	/	/	/
			残存率 (%)	/	/	/	/	/	/	/
注射用セフォペラジン	1g/D.W. 10mL	淡黄色 澄明	外観	白濁	/	/	沈澱	/	/	/
			pH	/	/	/	/	/	/	/
			残存率 (%)	/	/	/	/	/	/	/
セフメタゾン	0.5g/ D.W. 5mL	無色 澄明 4.98	外観	沈澱	/	/	/	/	/	/
			pH	/	/	/	/	/	/	/
			残存率 (%)	/	/	/	/	/	/	/
ソセゴン注射液	15mg/ 1mL	無色 澄明 4.17	外観	無色 澄明	/	/	無色 澄明	無色 澄明	濁り	沈澱
			pH	4.35	/	/	/	4.35	/	/
			残存率 (%)	100	/	/	/	/	/	/
ソル・コーテフ 500mg	500mg/ 4mL	無色 澄明	外観	淡黄色 澄明	/	/	淡黄色 澄明	淡黄色 澄明	淡黄色 澄明	沈澱
			pH	7.38	/	/	/	7.38	7.33	/
			残存率 (%)	100	/	/	/	/	100.1	/
トブラシン	60mg/ 1mL	無色 澄明 6.25	外観	沈澱	/	/	/	/	/	/
			pH	/	/	/	/	/	/	/
			残存率 (%)	/	/	/	/	/	/	/
パニマイシン	50mg/ 1mL	無色 澄明 6.10	外観	濁り・ 沈澱	/	/	/	/	/	/
			pH	/	/	/	/	/	/	/
			残存率 (%)	/	/	/	/	/	/	/
パンスポリン	0.5g/ D.W. 20mL	微黄色 澄明 6.29	外観	沈澱	/	/	/	/	/	/
			pH	/	/	/	/	/	/	/
			残存率 (%)	/	/	/	/	/	/	/
パントシン注	200mg/ 2mL	無色 澄明 4.87	外観	沈澱	/	/	/	/	/	/
			pH	/	/	/	/	/	/	/
			残存率 (%)	/	/	/	/	/	/	/
パントール注 注射液	500mg/ 2mL	無色 澄明 5.66	外観	無色 澄明	/	/	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	沈澱
			pH	5.69	/	/	/	5.72	5.67	/
			残存率 (%)	100	/	/	/	/	94.8	/
ピクシリン注 射用	1g/D.W. 4mL	微黄色 澄明	外観	微黄色 澄明	/	/	微黄色 澄明	微黄色 澄明	微黄色 澄明	微黄色 澄明
			pH	9.14	/	/	8.93	8.74	8.56	8.25
			残存率 (%)	100	/	/	/	/	73.6	70.9

配合薬剤			試験項目	時間						
商品名	含量／容量	外観・pH		配合直後	15分	30分	1hr	3hr	6hr	24hr
フォリアミン注射液	15mg/1mL	黄色澄明 8.35	外観	黄色澄明	/	/	黄色澄明	黄色澄明	沈澱	沈澱
			pH	8.20	/	/	/	8.13	/	/
			残存率(%)	100	/	/	/	/	/	/
ベストコール静注用	1g/D.W.10mL	黄色澄明	外観	淡黄色澄明	/	/	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡褐色澄明
			pH	6.98	/	/	7.12	7.32	8.02	8.66
			残存率(%)	100	/	/	/	/	94.3	96.9
ペントシリン	1g/D.W.4mL	無色澄明 5.86	外観	無色澄明	/	/	無色澄明	無色澄明	沈澱	/
			pH	5.86	/	/	/	5.73	/	/
			残存率(%)	100	/	/	/	/	/	/
ホスミシンS	0.5g/D.W.10mL	無色澄明 7.29	外観	沈澱	/	/	/	/	/	/
			pH	/	/	/	/	/	/	/
			残存率(%)	/	/	/	/	/	/	/
メチロン注射液	250mg/1mL	無色澄明 6.94	外観	無色澄明	/	/	無色澄明	無色澄明	無色澄明	淡黄色沈澱
			pH	6.97	/	/	/	7.02	7.03	7.03
			残存率(%)	100	/	/	/	/	101.2	/
リンコシン注射用	300mg/1mL	無色澄明	外観	無色澄明	/	/	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.40	/	/	5.40	5.32	5.33	5.40
			残存率(%)	100.0	/	/	/	/	99.6	100.1

—：配合直後から変化なし

/：測定せず

D.W.：注射用水

協和キリン株式会社

LUNS0001AFA21F