

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換え型インターロイキン-2 製剤

日本薬局方 注射用テセロイキン（遺伝子組換え）

イムネース[®]注35

IMUNACE[®]35 for Injection

剤形	注射用製剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} <small>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること</small>
規格・含量	1 瓶中 テセロイキン（遺伝子組換え）35 万単位
一般名	和名：テセロイキン（遺伝子組換え）(JAN) 洋名：Tecceleukin (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1992 年 3 月 27 日 薬価基準収載年月日：1992 年 5 月 22 日 販売開始年月日：1992 年 6 月 1 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	発 売 元：共和薬品工業株式会社 製造販売元：塩野義製薬株式会社 プロモーション提携：ネオクリティケア製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/ ネオクリティケア製薬株式会社 学術情報課 TEL.0120-265-321 FAX.03-5840-5145 医療関係者向けホームページ https://www.neocriticare.com

本 IF は 2022 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I F と略す)が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構(以下、P M D A)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F 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 I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は, PMDA の医療用医薬品情報検索の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 I F を作成・提供するが, I F の原点を踏まえ, 医療現場に不足している情報や I F 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利用者自らが内容を充実させ, I F 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, I F が改訂されるまでの間は, 製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等, あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに, I F の使用にあたっては, 最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお, 適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」, 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり, その取り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

I F を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いただきたい。I F は日病薬の要請を受けて, 当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する, 医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが, 記載・表現には医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン, 製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは, 未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について, 製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており, MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより, 利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し, その客観性を見抜き, 医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり, I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	13
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	16
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	17
3. 製品の製剤学的特性	2		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VI. 薬効薬理に関する項目	31
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	31
6. RMP の概要	2	2. 薬理作用	31
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	34
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	34
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	35
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	35
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	35
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	36
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4	6. 代謝	37
		7. 排泄	37
III. 有効成分に関する項目	5	8. トランスポーターに関する情報	37
1. 物理化学的性質	5	9. 透析等による除去率	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	10. 特定の背景を有する患者	37
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	6	11. その他	37
IV. 製剤に関する項目	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	38
1. 剤 形	7	1. 警告内容とその理由	38
2. 製剤の組成	7	2. 禁忌内容とその理由	38
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
4. 力価	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	7. 相互作用	41
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	8. 副作用	43
9. 溶出性	11	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
10. 容器・包装	11	10. 過量投与	52
11. 別途提供される資材類	11	11. 適用上の注意	53
12. その他	12	12. その他の注意	53
V. 治療に関する項目	13		
1. 効能又は効果	13		
2. 効能又は効果に関連する注意	13		

IX. 非臨床試験に関する項目	54
1. 薬理試験	54
2. 毒性試験	55
X. 管理的事項に関する項目	58
1. 規制区分	58
2. 有効期間	58
3. 包装状態での貯法	58
4. 取扱い上の注意	58
5. 患者向け資材	58
6. 同一成分・同効薬	58
7. 国際誕生年月日	58
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基 準収載年月日, 販売開始年月日	58
9. 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	59
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びそ の内容	59
11. 再審査期間	59
12. 投薬期間制限に関する情報	59
13. 各種コード	59
14. 保険給付上の注意	59
X I. 文献	60
1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	61
X II. 参考資料	62
1. 主な外国での発売状況	62
2. 海外における臨床支援情報	62
X III. 備考	63
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	63
2. その他の関連資料	63

略語表

略語	略語内容
ADCC	抗体依存性細胞傷害 (antibody dependent cell mediated cytotoxicity)
CR	完全奏効 (complete response)
DIN/FIL/TEC 群	国内臨床試験 (GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験)におけるジヌツキシマブ (遺伝子組換え) (DIN) 、フィルグラスチム (遺伝子組換え) (FIL) 及び本剤 (TEC) 投与群
DIN/MIL/TEC 群	国内第 I /IIa 相試験 (GD2-PI 試験)におけるジヌツキシマブ (遺伝子組換え) (DIN)、ミリモスチム (MIL) 及び本剤 (TEC) 投与群
DLT	用量制限毒性 (dose-limiting toxicity)
G-CSF	顆粒球コロニー形成刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor)
GM-CSF	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
IL-2	インターロイキン 2 (interleukin-2)
IgG	免疫グロブリン G (immunoglobulin G)
NCI	米国国立がん研究所 (National Cancer Institute)
OS	全生存率 (overall survival)
PR	部分奏効 (partial response)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イムネース〔一般名：テセロイキン(遺伝子組換え)〕は、ヒト脾臓由来のリンパ球から得た mRNA を出発材料として、遺伝子組換え技術により大腸菌内で産生されたヒト・インターロイキン-2 製剤である。

ヒト・インターロイキン-2 は、従来 T 細胞増殖因子(TCGF)あるいは胸腺リンパ球マイトジェン因子(TMF)等と呼ばれてきたもので、T リンパ球から産生されるリンホカインであり、蛋白質に糖鎖の付いた糖蛋白質である。

本剤の大量生産法の開発と非臨床試験を塩野義製薬株式会社とバイオジェン社が共同で実施し、臨床試験を日本国内では塩野義製薬が独自に実施した。その結果、血管肉腫に対する有用性が認められ、1992 年 3 月に製造承認が得られた。

次いで、1999 年 3 月に腎癌の効能・効果が追加承認された。

1992 年 3 月 27 日から 319 例の使用成績調査を実施し、2002 年 6 月 26 日に再審査申請を行った結果、2007 年 6 月 29 日に薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2016 年 12 月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に販売を移管した。

ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)(以下、ジヌツキシマブあるいは DIN)との併用による神経芽腫に対する開発は、地方独立行政法人大阪市民病院機構 大阪市立総合医療センターにより、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の革新的がん医療実用化研究事業等による医師主導治験として 2 試験(GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験)が、それぞれ 2013 年 10 月及び 2016 年 7 月から実施された。なお、ジヌツキシマブの海外での併用薬は日本で上市されていなかったため、日本で使用可能な G-CSF 製剤〔フィルグラスチム(遺伝子組換え)(以下、フィルグラスチムあるいは FIL)〕及び IL-2 製剤〔テセロイキン(遺伝子組換え)(以下、本剤あるいは TEC)〕を用いた日本独自の併用療法(DIN/FIL/TEC 群)の DIV-NB-301 試験における isotretinoin + 免疫療法(米国レジメン群)に対する非劣性を評価することとなった。その結果、DIN/FIL/TEC 群の米国レジメン群に対する非劣性が示された。〔V.5.(4) 1)検証的試験〕の項参照)

以上から、本剤は、2021 年 6 月に「神経芽腫に対するジヌツキシマブ(遺伝子組換え)の抗腫瘍効果の増強」の効能・効果が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 遺伝子組換え技術によって産生されたヒト・インターロイキン-2 製剤であり、天然型インターロイキン-2 と同等の生物活性を有する。〔*in vitro*〕〔VI.2.(2) 3)天然型インターロイキン-2 との比較〕の項参照)
- (2) 末梢血リンパ球に作用し、腫瘍細胞に対する障害活性を増強あるいは誘導する。〔*in vitro*〕〔VI.2.(1)作用部位・作用機序〕の項参照)
- (3) Renca (自然発生マウス腎癌)に対し、生存期間の延長と転移抑制効果を示した。〔マウス〕〔VI.2.(2)2)抗腫瘍作用(マウス)〕の項参照)
- (4) 血管肉腫に対して、1 日 70 万～140 万単位の点滴静注投与で奏効例がみられている。〔V.3.(2)血管肉腫〕の項参照)

- (5)腎癌に対して、1日70万～210万単位の点滴静注投与で奏効例がみられている。 (「V.3.(2)腎癌」の項参照)
- (6)重大な副作用：体液貯留、うっ血性心不全があらわれることがある。抑うつ、自殺企図、自己免疫現象があらわれたとの報告がある。誘発感染症、感染症の増悪を起しやすくなるとの報告がある。(「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について(令和3年6月23日付け保医発0623第1号厚生労働省保険局医療課長通知) (「X.14.保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イムネース[®]注 35

(2) 洋名

IMUNACE[®]35 for Injection

(3) 名称の由来

免疫(Immuno)増強作用を有する生理活性物質の切り札(Ace)という意味で命名された。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

テセロイキン(遺伝子組換え)(JAN)[日局]

(2) 洋名(命名法)

Teceleukin (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

インターロイキン型物質：-kin

3. 構造式又は示性式

遺伝子組換えヒトインターロイキン-2 であり、N 末端にメチオニンが結合した 134 個のアミノ酸残基からなる蛋白質である。

MAPTSSSTKK TQLQLEHLLL DLQMILNGIN NYKNPKLTRM LTFKFYMPKK
ATELKHLQCL EEELKPLEEV LNLAQSKNFH LRPRDLISNI NVIVLELKGS
ETTFMCEYAD ETATIVEFLN RWITFCQSII STLT

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{698}H_{1127}N_{179}O_{204}S_8$

分子量：15547.01

5. 化学名(命名法)又は本質

該当しない

(参考)

ヒト脾臓由来のリンパ球から得た mRNA を出発材料として、遺伝子組換え技術により大腸菌内で産生された分子量 15547.01 の蛋白質である。

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号：rIL-2

治験成分記号：S-6820

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造部部内報告(1989)

(1) 外観・性状

無色澄明の液である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(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

1) 紫外吸収スペクトル

吸収極大：279 nm (278 ～ 279 nm) [チロシン残基とトリプトファン残基による]

吸収極小：252 nm (251 ～ 253 nm)

2) pH：3.13 (3.09 ～ 3.14)

3) 等電点：7.60 (7.57 ～ 7.64)

4) 比活性：約 1.1×10^7 単位/mg・蛋白

2. 有効成分の各種条件下における安定性

－70℃で保存するとき、6 ヶ月間変化を認めなかった。

保存条件：－70 ± 5℃

保存形態：瓶(ポリプロピレン)

保存期間：6 ヶ月

表Ⅲ－1 有効成分の安定性

(3 ロットの平均値)

試験項目	保存期間			試験方法
	試験開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	
性状	無色澄明の液、 刺激性の特異なにおいがある	変化なし	変化なし	官能試験
分子量	15000	14900	14800	SDS-PAGE* ¹
pH	3.13	3.13	3.13	日局一般試験法 「pH 測定法」
等電点	7.63	7.61	7.56	IEF* ²
デスメチオニル体 (%)	0.35	0.32	0.30	HPLC* ³
2 量体 (%)	0.19	0.21	0.23	HPLC* ³
その他の異種蛋白質 (%)	0.42	0.43	0.37	RIA* ⁴
力価 (× 10 ⁷ 単位/mL)	1.27	1.18	1.31	MTT* ⁵ 法 ³ H-TdR* ⁶ 法 ローリー法
力価残存率 (%)	(100)	93	103	
比活性 (× 10 ⁷ 単位/mg)	1.20	1.15	1.21	

*1：SDS-PAGE (SDS-Polyacrylamide Gel Electrophoresis；SDS アクリルアミドゲル電気泳動法)

*2：IEF (Isoelectric Focusing；等電点電気泳動法)

*3：HPLC (High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー)

*4：RIA (Radioimmunoassay；放射免疫測定法)

*5：MTT；臭化 3-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2, 5-ジフェニル-2H-テトラゾリウム

*6：³H-TdR；トリチウム標識チミジン

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造部内報告(1989)

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

有効成分の確認試験法：日局「テセロイキン(遺伝子組換え)」の確認試験による。

有効成分の定量法：日局「テセロイキン(遺伝子組換え)」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

注射用製剤

(2) 製剤の外観及び性状

表IV－1 組成・性状

販売名	イムネース注 35
有効成分	1 瓶中 テセロイキン(遺伝子組換え) 35 万単位
添加剤	L-アルギニン 15.0 mg L-メチオニン 0.15 mg 精製白糖 90.0 mg ポリソルベート 80 0.5 mg リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、 クエン酸水和物
性状・剤形	白色の軽質の塊又は粉末である。(注射剤) (凍結乾燥品)
pH	7.0 ～ 7.7 1 瓶/mL 水溶液
浸透圧比 〔生理食塩液に対する比〕	約 1 1 瓶/mL 水溶液
添付溶解液 (1 管中)	日局注射用水 1 mL
容器中の特殊な気体の 有無及び種類	窒素

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「表IV－1 組成・性状」参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

「表IV－1 組成・性状」参照

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

4. 力価

本品は定量するとき、表示量の 70.0 ～ 150.0% に対応するテセロイキン(遺伝子組換え)を含む。

IL-2 依存型マウスナチュラルキラー細胞 NK-7 を用いた細胞増殖試験で測定している。細胞増殖は 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニル-2*H*-テトラゾリウムを用いた青色色素の生成を指標として測定している。

5. 混入する可能性のある夾雑物

製法に由来する不純物として、大腸菌由来異種蛋白質(蛋白質 1 mg あたり 5 ng 以下に規格を定めている)が予想される。

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験〔保存条件：25℃・遮光、包装形態：瓶＋個装箱〕

各試験項目についていずれも規格内にあり、6 ヶ月間安定であった。

表Ⅳ－2 製剤の安定性(加速試験)

(3 ロットの平均値)

試験項目	規格値	試験開始時	6 ヶ月
性状	白色の軽質の塊又は粉末である。	白色の軽質の塊	変化なし
確認試験	適合	適合	適合
pH	7.0 ～ 7.7	7.38	7.37
浸透圧比	—	1.55	1.57
純度試験(溶状)	無色澄明	無色澄明	無色澄明
乾燥減量(%)	5%以下	3.9	3.8
エンドトキシン(EU/35 万単位)	< 5EU/35 万単位	< 5	< 5
製剤均一性(%)	判定値：15.0%以下	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合
含量* (%)	70.0 ～ 150.0%	97.7	97.5

*：表示含量に対する含量(%)、測定法；MTT 法

片岡隆博ほか：塩野義製薬製造本部部内報告(2006)

(2)長期保存試験〔保存条件：10℃・遮光、包装形態：瓶＋個装箱〕

各試験項目についていずれも規格内にあり、24 ヶ月間安定であった。

表Ⅳ－3 製剤の安定性(長期保存試験)

(3 ロットの平均値)

試験項目	規格値	試験開始時	24 ヶ月
性状	白色の軽質の塊又は粉末である。	白色の軽質の塊	変化なし
確認試験	適合	適合	適合
pH	7.0 ～ 7.7	7.38	7.36
浸透圧比	—	1.55	1.56
純度試験(溶状)	無色澄明	無色澄明	無色澄明
乾燥減量(%)	5%以下	3.9	3.0
エンドトキシン(EU/35 万単位)	< 5EU/35 万単位	< 5	< 5
製剤均一性(%)	判定値：15.0%以下	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合
含量* (%)	70.0 ～ 150.0%	97.7	99.3

*：表示含量に対する含量(%)、測定法；MTT 法

片岡隆博ほか：塩野義製薬製造本部部内報告(2007)

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

- (1) 1 瓶(テセロイキン 35 万単位)あたり、添付の日局注射用水 1 mL を加え、溶解する。(「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項参照)
- (2) 1 回投与量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等の 200 ～ 500 mL に加えて点滴静注する。(「Ⅷ.11.適用上の注意」の項参照)

溶解後の安定性

本剤 1 瓶 (35 万単位) の内容物を添付溶解液の日局注射用水 1 mL に溶解し、25℃・散光及び 2～8℃・遮光保存における安定性を調べた。

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

表Ⅳ－4 溶解後の安定性

(3 ロットの平均値)

試験項目	25℃・散光					
	溶解直後	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
性状	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.38	7.38	7.38	7.38	7.38	7.38
含量* (%)	100	102.4	101.0	93.2	95.1	95.3

試験項目	2～8℃・遮光					
	溶解直後	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
性状	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.38	7.38	7.38	7.38	7.38	7.38
含量* (%)	100	92.0	96.4	100.0	92.0	97.4

*：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；MTT 法

片岡隆博ほか：塩野義製薬製造本部部内報告(2006)

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

本剤 1 瓶 (35 万単位) の内容物を添付溶解液の日局注射用水 1 mL に溶解後、各輸液 250 mL と配合し、25℃・散光及び 2～8℃・遮光保存における安定性を調べた。

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

(1) 日局「生理食塩液」

表Ⅳ－5 配合変化(日局「生理食塩液」)

(3 ロットの平均値)

試験項目	25℃・散光					
	配合直後	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
性状(溶状)	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.15	7.15	7.08	7.08	7.06	7.04
含量* (%)	100	111.0	116.0	105.9	104.1	102.3

試験項目	2～8℃・遮光					
	配合直後	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
性状(溶状)	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.15	7.06	7.06	7.05	7.07	7.06
含量* (%)	100	107.5	114.2	105.2	101.3	103.3

*：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；MTT 法

片岡隆博ほか：塩野義製薬製造本部部内報告(2006)

(2) 日局「5%ブドウ糖液」

表Ⅳ－6 配合変化(日局「5%ブドウ糖液」)

(3 ロットの平均値)

試験項目	25℃・散光					
	配合直後	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
性状(溶状)	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.36	7.25	7.23	7.27	7.19	7.15
含量* (%)	100	102.1	100.0	98.8	100.5	92.0

試験項目	2 ～ 8℃・遮光					
	配合直後	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
性状(溶状)	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.36	7.30	7.29	7.27	7.24	7.25
含量* (%)	100	103.1	93.4	101.3	100.0	95.7

*：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；MTT 法

片岡隆博ほか：塩野義製薬製造本部部内報告(2006)

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 瓶(溶解液として、日局注射用水 1 mL 添付)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶(バイアル)

バイアル：ガラス

ゴム栓：ゴム

キャップ：ポリプロピレン・アルミニウム

添付溶解液(アンプル)

アンプル：ガラス

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 血管肉腫
- 腎癌
- 神経芽腫に対するジヌツキシマブ(遺伝子組換え)の抗腫瘍効果の増強

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈血管肉腫〉

通常、成人にはテセロイキン(遺伝子組換え)として1日70万単位を、1日1～2回に分けて連日点滴静注する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが最大投与量は1日140万単位とする。

〈腎癌〉

通常、成人にはテセロイキン(遺伝子組換え)として1日70万単位を、1日1～2回に分けて連日点滴静注する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが最大投与量は1日210万単位とする。

増量することにより、肝機能検査値異常、体液貯留が発現しやすくなるため、注意すること。

〈神経芽腫に対するジヌツキシマブ(遺伝子組換え)の抗腫瘍効果の増強〉

ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)及びフィルグラスチム(遺伝子組換え)との併用において、通常、テセロイキン(遺伝子組換え)として1日1回75万単位/m²(体表面積)又は1日1回100万単位/m²(体表面積)を24時間持続点滴静注する。28日間を1サイクルとし、2、4、6サイクルの1～4日目に1日1回75万単位/m²(体表面積)、8～11日目に1日1回100万単位/m²(体表面積)を投与する。

〈解説〉

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤1瓶(テセロイキン35万単位)あたり、添付の日局注射用水1mLを加え、溶解する。

14.1.2 本剤の1回投与量を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等の200～500mLに加えて点滴静注する。

14.1.3 用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈血管肉腫〉

1) 用法の設定根拠

本剤のヒトでの血清中濃度の半減期が約 1 時間と短いため、臨床試験において全身投与を適用する場合には主として点滴静注が用いられていた。血管肉腫の治験で用いられた投与経路は点滴静注が 9 例と最も多く、奏効率は 22.2% (CR、PR 各 1 例) であった。全例での奏効率に比べるとやや低い値となっているが、この 9 例の他に、点滴静注で投与を開始して 50%以上の腫瘍の縮小がみられた後に投与経路を変更した例が 2 例ある。これらは、副作用軽減のために局所投与に変更した例と、効果の増強を期待して点滴静注と局所投与を隔日交互投与に変更した例であるが、いずれも点滴静注によって奏効開始がもたらされた症例である(変更後も縮小は持続し PR が確認されている)。この 2 例を加えると点滴静注の評価例は 11 例で、奏効率は 36.4% となる。

ほかに皮下投与例と腫瘍内投与例が 1 例ずつあり、いずれも PR と判定されている。皮下投与例は血管確保が困難であったため点滴静注の代替経路として前腕部に皮下注射され、下顎部の病巣に有効であった。皮下投与や腫瘍局所投与もまた有効な投与経路と推定できるが、悪性腫瘍の治療において局所投与の位置づけが確定していないこと、評価例数がきわめて少ないことを考慮して、申請投与経路とはしなかった。以上より、申請投与経路は点滴静注が妥当であると判断した。

血管肉腫症例に適用された分割回数は 1 日 1 回または 2 回分割であり、奏効例はいずれにも認められた。また、全点滴静注症例の 90%以上が週に 5 日以上ほぼ連日投与であり、血管肉腫症例でも全例が連日投与であった。

以上より、用法は「1 日 1 ～ 2 回に分けて連日点滴静注する」とした。

2) 用量の設定根拠

血管肉腫症例に用いられた投与量は 70 万～140 万 JRU であり、70 万 JRU 投与例が 9 例、140 万 JRU 投与例が 4 例であった。70 万 JRU 投与例は 9 例ともに全身投与例であり、そのうち 4 例が奏効し、奏効率は 44.4%であった。140 万 JRU 投与のうち 1 例は局所投与であり、残る 3 例の点滴静注のうち 1 例(33.3%)が奏効していた。

一方、申請方法とした 1 日 1 ～ 2 回の点滴静注での投与量と副作用頻度の関係をみると、140 万 JRU を超えると浮腫、胸水・腹水等の体液貯留、心・血管系および精神・神経系の副作用が増加する傾向にあった。これらの副作用はさほど高頻度ではないが、投与中止等の処置を必要としていた。したがって、最大投与量は 140 万 JRU が望ましいと考えられた。

〈腎癌〉

1) 用法の設定根拠

前回第Ⅱ相試験の完全例 65 例全例並びに追加後期第Ⅱ相試験の完全例 50 例は、全例が点滴静注で開始され、それぞれの奏効率は 10/65 (15.4%)並びに 7/50 (14.0%) であった。両試験において、点滴静注後皮下投与に変更された例は 19 例あったが、奏効例はいずれも点滴静注時に PR が確定するか、あるいは腫瘍の 50%以上の縮小が

認められた症例であった。したがって本剤の投与経路としては点滴静注が妥当であると判断した。

なお、皮下投与時のデータを除いた場合の奏効率は前回第Ⅱ相試験で 9/64 (14.1%)、追加後期第Ⅱ相試験で 6/50 (12.0%) (日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準)、あるいは 7/50 (14.0%) (腎癌の非観血的治療効果判定基準)であり、皮下投与時のデータをも含めた成績とそれ程異なっていた。

分割回数については 1 日 1 回又は 2 回分割で投与され、2 回投与例で奏効率が高い傾向を示したが、1 回投与例でも奏効例が認められた。また、全症例が規定の投与期間中は少なくとも平日は連日投与されていた。

以上より、用法は「1 日 1 ～ 2 回に分けて連日点滴静注する」とした。

2) 用量の設定根拠

腎癌に対しては、前回第Ⅱ相試験及び追加後期第Ⅱ相試験において 1 日量 70 万 JRU を基準量とし、耐容可能例では投与量を漸増した結果、増量した例において奏効率の高い傾向がみられたが、1 日最高投与量 70 万～210 万 JRU で奏効例がみられたことから、有効性の観点からは 70 万 JRU/日以上での投与が必要であると判断された。一方、投与量と副作用発現頻度並びに臨床検査値異常発現頻度との関係を見ると、210 万 JRU/日投与例では浮腫、体重増加等の体液貯留及び肝機能検査値異常が増加する傾向にあった。しかし、210 万 JRU 投与例において投与を中止したのは腹部膨満感 1 例と腎機能検査値異常の計 2 例のみであり、腎機能検査値異常により投与を中止した 1 例が投与前からクレアチニンが 2.5 と高値であったことを加味すると、本剤は 70 万 JRU/日を基本とし、耐容可能例についてのみ漸増するならば、210 万 JRU でも十分耐容可能であると判断された。

また、申請用量内の奏効率は、前回第Ⅱ相試験で 16.4% (10/61、95%信頼区間は [8.2%、28.1%])、追加後期第Ⅱ相試験で 14.3% (7/49、95%信頼区間は [5.9%、22.6%]) であり、欧米で腎癌の治療薬として承認されている IL-2 製剤の奏効率 (EU : 8/51、15.7%、95%信頼区間は [7.0%、28.6%])、米国 : 37/255、14.5%、95%信頼区間は [10.4%、19.4%]) や国内で承認された IFN3 剤の治験成績を集計した奏効率 17.7% (40/226、95%信頼区間は [13.0%、23.3%]) あるいは海外の IFN を腎癌に投与した臨床成績 12 論文を集計した奏効率 15.8% (100/632、95%信頼区間は [15.8%、16.0%]) と同程度であった。

なお、米国における IL-2 製剤の臨床試験は米国国立がん研究所 (NCI) の Rosenberg.S.A らが実施した試験方法に基づいて実施されたが、集中管理室において副作用を制御することが可能な投与量を最大許容量と見なした様であり、しかもその最大許容量を短期間 (5 日間) に集中的に投与するという試験を行っていたために、本剤と比較するとはるかに大量の投与量が臨床試験で用いられた。

その結果、米国において承認された 1 日量は、本剤の日本の臨床試験における 1 日量に比べて 17 ～ 50 倍とはるかに大量であり、EU においても 5 ～ 14 倍大量投与された。しかし、その後海外においても 1.4 ～ 5 倍と低用量の臨床試験が行われるようになり、1 日投与量よりもむしろ累積投与量が有効性に対し重要な因子であると報告されている。

以上より、用量は「通常、成人 1 日 70 万国内標準単位 (JRU)」とし、「年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は 1 日 210 万国内標準単位とする」とした。

〈神経芽腫に対するジヌツキシマブ(遺伝子組換え)の抗腫瘍効果の増強〉

海外で「小児高リスク神経芽腫」に対して既に承認されていた、サルグラモスチムと aldesleukin を交互にジヌツキシマブと併用する 3 剤併用免疫療法に isotretinoin を上乗せした 4 剤併用療法(米国レジメン)を参考に、日本レジメンが設定された。

日本レジメンの用法・用量検討は、国内第 I/IIa 相試験(GD2-PI 試験)で実施された。本剤は国外で用いられた aldesleukin と力価が異なることが知られている。米国で販売されている aldesleukin バイアルの活性を実測した結果、 22×10^4 IU/vial は 7.49×10^4 JRU の活性を有していたと報告されている。このため、aldesleukin 3 IU=テセロイキン 1 単位として換算することとされた。

米国レジメンでの aldesleukin の投与量(1 週目 1 日 300 万 IU/m² 4 日間、2 週目 1 日 450 万 IU/m² 4 日間)を参考に、その換算後の投与量である 1 週目 1 日 100 万単位/m² 4 日間、2 週目 1 日 150 万単位/m² 4 日間が日本レジメンの本剤の目標投与量とされた。しかし、安全性を考慮して目標投与量の 25%減である 1 週目 1 日 75 万単位/m² 4 日間、2 週目 1 日 100 万単位/m² 4 日間を開始用量として治験が実施された。治験実施計画書の推奨用量選定に関する規定に基づき第 I 相パートの 1 及び 2 コース目の DLT 発現状況が検討された結果、目標投与量として設定していた増量コホートの移行は行わず、開始用量が推奨用量とされた。

国内第 IIb 相試験(GD2-P II 試験)では、高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例患者を対象に国内第 I/IIa 相試験(GD2-PI 試験)の結果に基づき設定された推奨用量を用いて DIN/FIL/TEC 投与(日本レジメン)の米国レジメンに対する有効性と安全性が検討された。有効性については日本レジメンの米国レジメンに対する非劣性が確認され、安全性については日本レジメンと米国レジメンの安全性プロファイルに大きな相違は認められなかった。日本レジメンにおいては副作用による減量・中止例はなく、忍容可能な治療であることが確認された。したがって、GD2-P II 試験で用いられたジヌツキシマブ、本剤、フィルグラスチムの 3 剤併用療法の用法・用量は、高リスク神経芽腫の治療として適切であると考えられる。

GD2-PI 試験の PK 測定の結果、1 日 75 万単位/m² を 96 時間(4 日間)連日定速静注したときの投与終了直後の最高血漿中濃度は 12.1 ± 15.6 (単位/mL)であり、既承認の用法・用量である 1 回 70 万単位を 2 時間かけて定速静注したときの最高血清中濃度は 53.6 ± 13.0 (単位/mL)を超えていない。

以上より、本剤の用法・用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈神経芽腫に対するジヌツキシマブ(遺伝子組換え)の抗腫瘍効果の増強〉

地域	試験番号	開発相	試験デザイン	対象被験者	例数	薬剤	評価項目		
							有効性	安全性	薬物動態
国内	GD2-PI試験	I/IIa	多施設共同 非無作為化 非盲検 比較試験	再発神経芽腫 (第I相及び第IIa相)及び高 リスク初回治 療寛解神経芽 腫(第IIa相)	25例	・DIN/FIL/TEC 群：ジヌツキシマ ブ、フィルグラスチ ム、本剤 ・DIN/MIL/TEC 群：ジヌツキシマ ブ、ミリモスチム、本 剤	◎	◎	◎
国内	GD2-II試験	IIb	多施設共同 無作為化 非盲検 比較試験	高リスク神経 芽腫の集学的 治療終了後寛 解例	35例	・DIN/FIL/TEC 群：ジヌツキシマ ブ、フィルグラスチ ム、本剤 ・米国レジメン群： ジヌツキシマブ、 sargramostim、 aldesleukin、 isotretinoin	◎	◎	○

◎：評価資料、○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

〔第I相臨床試験の概要(腎癌・血管肉腫)〕

各種悪性腫瘍患者 36 例に対し、本剤 0.7 万～230 万単位/日(公比 3～3.3 で順次増量)を原則として 5 日間点滴静注(70 万単位/日は皮下投与も実施)し、検討を行った¹⁾。

- 1) 発熱を主体としたインフルエンザ様症状が用量に依存して発現したが、いずれも可逆的であり、重篤なものはなかった。点滴静注に比べ、皮下投与の方がやや副作用発現傾向が低かった。
- 2) 230 万単位/日投与例でみられた血圧低下が投与制限因子と推察され、230 万単位/日が最大許容量に近い量と考えられた。
- 3) 皮下投与例も含め 70 万単位/日以上投与例において末梢血リンパ球の細胞障害活性の上昇が認められたことから、効果を期待できる量は 70 万単位/日以上と推察され、第II相臨床試験に移行して有用性を検討することとした。

注)承認外用法・用量(「V.3.用法及び用量」の項参照)

(3) 用量反応探索試験

〔国内第 I/IIa 相試験 (GD2-PI 試験)の概要(神経芽腫に対するジヌツキシマブ(遺伝子組換え)の抗腫瘍効果の増強)〕²⁾

目 的	<p>主目的：本剤、コロニー刺激因子(フィルグラスチム、ミリモスチム)併用ジヌツキシマブ免疫療法の実行可能性の確認</p> <p>副次目的：ジヌツキシマブの薬物動態の評価、推奨用量の同定、抗体依存性細胞障害活性増加効果の検討、本剤に対する HACA の産生割合の検討</p>
試験デザイン	多施設共同、非盲検、比較試験
対 象	再発神経芽腫(第 I 相及び第 IIa 相)及び高リスク初回治療寛解神経芽腫(第 IIa 相)
主な登録基準	2 歳以上 45 歳以下の大量化学療法を含む集学的治療歴のある 再発神経芽腫(第 I 相及び第 IIa 相)及び高リスク初回治療寛解神経芽腫(第 IIa 相)患者
試験方法	<p>1 サイクルを 28 日間とする。</p> <p>ジヌツキシマブ及びコロニー刺激因子(フィルグラスチム、ミリモスチム)は 3+3 減量デザイン、本剤は 3+3 増量デザインで投与を行った。なお、試験の結果、全薬剤とも開始用量が推奨用量となったため、減量も増量も行わなかった(詳細は本表の「結果」欄参照)。</p> <p>・ DIN/FIL/TEC 群</p> <p>【ジヌツキシマブの用法及び用量】</p> <p>第 1、3、5 サイクルの第 4～7 日目のコロニー刺激因子(フィルグラスチム)投与終了後 1 時間以降に、ジヌツキシマブ 17.5 mg/m² を 10～20 時間かけて 点滴静注した。</p> <p>また、第 2、4 サイクルの第 8～11 日目の本剤投与開始後に、ジヌツキシマブ 17.5 mg/m² を 10～20 時間かけて点滴静注した。</p> <p>【フィルグラスチムの用法及び用量】</p> <p>第 1、3、5 サイクルの第 1～14 日目に、フィルグラスチム 5 µg/kg を皮下注射した。ただし、ジヌツキシマブと併用する際は、ジヌツキシマブの投与前にフィルグラスチムを投与した。</p> <p>【本剤の用法及び用量】</p> <p>第 2、4 サイクルの第 1～4 日目に、本剤 75 万単位/m² を 24 時間かけて 点滴静注した。また、第 8～11 日目のジヌツキシマブの投与 2 時間前を目安に、本剤 100 万単位/m² を 24 時間かけて 点滴静注した。</p> <p>・ DIN/MIL/TEC 群</p> <p>【ジヌツキシマブの用法及び用量】</p> <p>DIN/FIL/TEC 群と同一。</p> <p>【ミリモスチムの用法及び用量】</p> <p>第 1、3、5 サイクルの第 1～14 日目に、ミリモスチム 600 万単位/m² を点滴静注した。ただし、ジヌツキシマブと併用する際は、ジヌツキシマブの投与前にミリモスチムを投与した。</p> <p>【本剤の用法及び用量】</p> <p>DIN/FIL/TEC 群と同一。</p>
主要評価項目	<p>第 I 相パート：第 1、2 サイクルそれぞれでの DLT の有無(評価期間：治験薬投与開始後 56 日目まで)</p> <p>第 IIa 相パート：DIN/FIL/TEC 投与及び DIN/MIL/TEC 投与の全 5 サイクルの完遂</p>

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ DIN/FIL/TEC 投与及び DIN/MIL/TEC 投与それぞれのレジメンごとの有害事象プロファイル ・ 臨床的ベネフィットの割合 (clinical benefit ratio : CBR)、奏効割合、無病生存期間、無増悪生存期間、生存期間 ・ ジヌツキシマブ及び本剤の薬物動態、投与量との関係 ・ ADCC 活性 ・ HACA の産生割合
結 果	<p>本試験には 25 例 (第 I 相パート : DIN/FIL/TEC 群 6 例、DIN/MIL/TEC 群 6 例、第 IIa 相パート : DIN/FIL/TEC 群 8 例、DIN/MIL/TEC 群 5 例) が登録・治験薬が投与され、20 例 (第 I 相パート : DIN/FIL/TEC 群 5 例、DIN/MIL/TEC 群 5 例、第 IIa 相パート : DIN/FIL/TEC 群 6 例、DIN/MIL/TEC 群 4 例) がプロトコール治療を完了した。</p> <p>なお、投与中止した 5 例の中止理由は、第 I 相パートの DIN/FIL/TEC 群の 1 例及び第 IIa 相パートの DIN/FIL/TEC 群の 1 例はレジメン治療無効のためであり、残りの 3 例は有害事象 (第 I 相パートの DIN/MIL/TEC 群の 1 例は Grade 3 の ALT 増加、第 IIa 相パートの DIN/FIL/TEC 群の 1 例は Grade 4 の ALT 増加、第 IIa 相パートの DIN/MIL/TEC 群の 1 例は Grade 4 の白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少) のためであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 用量探索 第 I 相パートの第 1 サイクルにおいて、DIN/FIL/TEC 群及び DIN/MIL/TEC 群共に、DLT の発現は認められず、ジヌツキシマブ、フィルグラスチム及びミリモスチムの推奨用量は、それぞれ 17.5 mg/m²、5 µg/kg 及び 600 万単位/m² に決定した。 第 2 サイクルにおいては、6 例中 2 例に本剤に対する DLT (1 例は Grade 4 の血小板数減少、もう 1 例は Grade 3 の低カリウム血症) が認められたため、本剤の推奨用量は、第 1 ～ 4 日目に 75 万単位/m²、第 8 ～ 11 日目に 100 万単位/m² に決定した。 ・ 安全性 有害事象及び副作用は全被験者に発現し、Grade 4 以上の有害事象及び副作用は共に DIN/FIL/TEC 群で 14 例中 4 例 (28.6%)、DIN/MIL/TEC 群で 11 例中 3 例 (27.3%) に発現した。本試験で発現した有害事象の多くが治験薬と「因果関係あり」と判定された。 重篤な有害事象は、DIN/FIL/TEC 群で 7 例 7 件 (医療機器関連感染が 4 例 4 件、肺感染が 1 例 1 件、膵炎が 1 例 1 件、ALT 増加が 1 例 1 件)、DIN/MIL/TEC 群で 4 例 6 件 (医療機器関連感染が 3 例 4 件、発熱が 1 例 1 件、視神経障害が 1 例 1 件) 発現し、DIN/FIL/TEC 群の 3 例 3 件 (医療機器関連感染が 1 例 1 件、膵炎が 1 例 1 件、ALT 増加が 1 例 1 件)、DIN/MIL/TEC 群で 1 例 1 件 (視神経障害が 1 例 1 件) はプロトコール治療との因果関係が否定されなかった。なお、DIN/MIL/TEC 群で発現した視神経障害は投与中止後 3 ヶ月以上経過後に報告された事象である。 Grade 5 (死亡) の有害事象は両群とも発現しなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 血管肉腫

国内一般臨床試験

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は 11 例であり、奏効率は 36.4% (CR 1 例及び PR 3 例)であった³⁾。

全国 11 施設の共同研究による第Ⅱ相臨床試験における成績

対象：血管肉腫 11 例(ただし、承認用法外の皮下注射、腫瘍内投与の各 1 例を除く)

投与量：1 日 70 万～140 万単位を 1～2 回に分けて点滴静注

年齢：59～82 歳(平均 71.2 歳)

性別：男 6 例、女 5 例

Performance Status (P.S.)別：0～3

表 V-1 臨床成績(血管肉腫、承認時までの調査)

疾患名	有効性評価対象例数	奏効率*1 (%)	臨床評価*2 (評価例数)				
		CR + PR	CR	PR	MR	NC	PD
血管肉腫	11	36.4	1	3	0	3	4

判定：日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準

*1：奏効率(%)=(CR + PR) / 有効性評価対象例数 × 100

*2：CR；complete response (著効)、PR；partial response (有効)、MR；minor response (やや有効)、NC；no change (不変)、PD；progressive disease (進行)

② 腎癌

国内一般臨床試験

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は 119 例であり、奏効率は 14.3% (CR 3 例及び PR 14 例)であった。そのうち、インターフェロン(IFN)無効例が 66 例あり、その奏効率は 13.6% (CR 1 例及び PR 8 例)であった。

表 V-2 臨床成績(腎癌、承認時までの調査)

疾患名	有効性評価対象例数	奏効率*1 (%)	臨床評価*2 (評価例数)					
		CR + PR	CR	PR	MR	NC	PD	NE
腎癌	119	14.3	3	14	3	46	44	9
腎癌 (IFN 無効)	66	13.6	1	8	3	29	22	3

判定：日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準

*1：奏効率(%)=(CR + PR) / 有効性評価対象例数 × 100

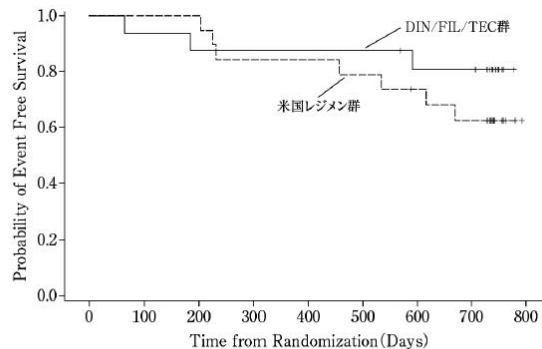
*2：CR；complete response (著効)、PR；partial response (有効)、MR；minor response (やや有効)、NC；no change (不変)、PD；progressive disease (進行)、NE；not evaluable (評価不能)

(社内集計)

③ 神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強

国内第Ⅱb 相臨床試験（GD2-PⅡ試験）⁴⁾

目 的	ジヌツキシマブのフィルグラスチム及び本剤を併用した日本レジメン（以下、DIN/FIL/TEC 投与）の有用性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、比較試験
対 象	高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例
主な登録基準	<p>以下の全てを満たす初回診断時に 31 歳未満の大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 大量化学療法歴及び放射線治療歴がある。ただし、腫瘍の完全切除が施行された場合及び原発巣が不明の場合は放射線治療歴がない患者も対象。 ・ 自家造血細胞移植から登録までの期間が 100 日未満。ただし、移植後に腫瘍切除術が施行された場合の登録までの期間は 150 日未満。 ・ 寛解導入療法終了時の画像評価においていずれの病変も増大が認められない又は縮小が確認された。 ・ 寛解導入療法終了時の画像評価においていずれの病変も増大が認められない又は縮小が確認された。 ・ 切除術後に腫瘍残存が認められる場合には、直近の画像評価においていずれの病変も増大が認められない。 ・ 骨髄穿刺又は骨髄生検にて腫瘍細胞割合が 10% 以下。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 活動性の重複がん。 ・ ステロイドを連日使用している又は連日使用の最終日が 14 日以内である。 ・ 28 日以内に免疫グロブリンの投与歴がある。
試験方法	<p>DIN/FIL/TEC 群及び米国レジメン群共に、1 サイクルは 28 日間とする。なお、前サイクル治療開始から 42 日目（米国レジメン群の 5 サイクル目のみ 56 日目）までに、サイクル開始基準を満たせばサイクル開始可能とした。</p> <p>・ DIN/FIL/TEC 群 【ジヌツキシマブの用法及び用量】 1、3、5 サイクルの 4～7 日目のフィルグラスチム投与終了後に、生理食塩液 10 mL/kg を 1 時間かけて投与後、ジヌツキシマブ 17.5 mg/m² を 10～20 時間かけて点滴静注した。 また、2、4、6 サイクルの 8～11 日目の本剤投与開始後 1 時間を目安に、生理食塩液 10 mL/kg を 1 時間かけて投与後、ジヌツキシマブ 17.5 mg/m² を 10～20 時間かけて点滴静注した。 【フィルグラスチムの用法及び用量】 1、3、5 サイクルの 1～14 日目にフィルグラスチム 5 µg/kg を皮下注射した。ただし、ジヌツキシマブと併用する際は、ジヌツキシマブの投与前にフィルグラスチム（遺伝子組換え）を投与した。 【本剤の用法及び用量】 2、4、6 サイクルの 1～4 日目に本剤 75 万単位/m² を 24 時間かけて点滴静注した。また、8～11 日目のジヌツキシマブの投与 2 時間前を目安に本剤 100 万単位/m² を 24 時間かけて点滴静注した。</p> <p>・ 米国レジメン群 【ジヌツキシマブの用法及び用量】 1、3、5 サイクルの 4～7 日目の sargramostim 投与終了後に、生理食塩液 10 mL/kg を 1 時間かけて投与後、ジヌツキシマブ 17.5 mg/m² を 10～20 時間かけて点滴静注した。 また、2、4 サイクルの 8～11 日目の aldesleukin 投与開始後 1 時間を目安に、生理食塩液 10 mL/kg を 1 時間かけて投与後、ジヌツキシマブ 17.5 mg/m² を 10～20 時間かけて点滴静注した。</p>

試験方法 (続き)	<p>【sargramostim の用法及び用量】</p> <p>1、3、5 サイクルの 1～14 日目に sargramostim250 $\mu\text{g/kg}$ を皮下注射した。ただし、ジヌツキシマブと併用する際は、ジヌツキシマブの投与前に sargramostim を投与した。</p> <p>【aldesleukin の用法及び用量】</p> <p>2、4 サイクルの 1～4 日目に aldesleukin300 万単位/m^2 を点滴静注した。また、8～11 日目のジヌツキシマブの投与 2 時間前を目安に aldesleukin450 万単位/m^2 を 24 時間かけて点滴静注した。</p> <p>【isotretinoin の用法及び用量】</p> <p>1、3、5 サイクルの 11～24 日目に isotretinoin160 mg/m^2 (体重 12 kg 超)又は 5.33 mg/kg (体重 12 kg 以下)を分 2 で内服した。</p> <p>また、2、4 サイクルの 15～28 日目に isotretinoin160 mg/m^2 (体重 12 kg 超)又は 5.33 mg/kg (体重 12 kg 以下)を分 2 で内服した。</p> <p>さらに、5 サイクルの isotretinoin 最終内服後 11 日以上経過してから、6 サイクルの 1～14 日目に isotretinoin160 mg/m^2 (体重 12 kg 超)又は 5.33 mg/kg (体重 12 kg 以下)を分 2 で内服した。</p>																																	
主要評価項目	死亡、再発・増悪、2 次がん発生をイベントとした無イベント生存割合 (EFS)																																	
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none">・生存期間 (OS)、腫瘍残存例での奏効割合、無増悪生存期間・有害事象・ADCC 活性・HACA 産生割合・isotretinoin の薬物動態																																	
結 果	<p>適格性が確認された 35 例 (DIN/FIL/TEC 群 16 例、米国レジメン群 19 例) が本試験に登録・治験薬が投与され、32 例 (DIN/FIL/TEC 群 15 例、米国レジメン群 17 例) がプロトコル治療を完了した。</p> <p>なお、投与中止した 3 例の中止理由は、DIN/FIL/TEC 群の 1 例はレジメン治療無効のためであり、米国レジメン群の 2 例は共に Grade 4 の有害事象 (1 例は Grade 4 の好中球数減少、もう 1 例は Grade 4 の血小板数減少) のためであった。</p> <p>・有効性</p> <p>2 年 EFS は、DIN/FIL/TEC 群で 80.8% (95%CI : 51.4～93.4%)、米国レジメン群で 62.3% (95%CI : 36.7～80.0%) であり、DIN/FIL/TEC 群の米国レジメン群に対するハザード比は 0.494 (片側 70%CI : の上限 : 0.710) であり、片側 70%CI の上限が 1.854 (両群の期待 2 年 EFS 65%、非劣性マージン 20%に対応) を下回ったことから、DIN/FIL/TEC 群の米国レジメン群に対する非劣性が示された。なお、Cox 比例ハザードモデルによる群間比較では、DIN/FIL/TEC 投与と米国レジメンで統計学的に有意な差は認められなかった ($p = 0.3076$)。</p>  <table><tr><td>Number at risk</td><td></td><td>0</td><td>100</td><td>200</td><td>300</td><td>400</td><td>500</td><td>600</td><td>700</td><td>800</td></tr><tr><td>DIN/FIL/TEC群</td><td>16</td><td>15</td><td>14</td><td>14</td><td>14</td><td>14</td><td>12</td><td>12</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>米国レジメン群</td><td>19</td><td>19</td><td>19</td><td>16</td><td>16</td><td>15</td><td>13</td><td>11</td><td>0</td><td></td></tr></table> <p>無イベント生存期間の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線</p>	Number at risk		0	100	200	300	400	500	600	700	800	DIN/FIL/TEC群	16	15	14	14	14	14	12	12	0		米国レジメン群	19	19	19	16	16	15	13	11	0	
Number at risk		0	100	200	300	400	500	600	700	800																								
DIN/FIL/TEC群	16	15	14	14	14	14	12	12	0																									
米国レジメン群	19	19	19	16	16	15	13	11	0																									

結 果 (続き)	<p>また、2年 OS は、DIN/FIL/TEC 群で 93.8% (95%CI : 63.2 ~ 99.1%)、米国レジメン群で 100% であった。なお、Cox 比例ハザードモデルによる群間比較では、DIN/FIL/TEC 群と米国レジメン群で統計学的に有意な差は認められなかった ($p = 0.9984$)。</p> <p>・安全性 有害事象は全被験者に発現し、Grade 3 以上の有害事象も全被験者に発現した。ほとんどの有害事象は、プロトコル治療との因果関係が否定されなかった。 重篤な有害事象は、DIN/FIL/TEC 群で 4 例 4 件(医療機器関連感染が 2 例 2 件、肺臓炎及び肺水腫が各 1 例 1 件)、米国レジメン群で 1 例 1 件(口唇感染)発現し、DIN/FIL/TEC 群の 2 例 2 件(肺臓炎及び肺水腫の各 1 例 1 件)、米国レジメン群の 1 例 1 件(口唇感染)はプロトコル治療との因果関係が否定されなかった。 Grade 5 (死亡)の有害事象は両群とも発現しなかった。 米国レジメン群における有害事象の発現割合及び重症度は、米国において既に使用されている標準治療(米国レジメン)における既知の安全性プロファイルを逸脱するものではなかったことから、本試験の米国レジメンの安全性は米国において既に使用されている標準治療で報告されている範囲内と考えられた。また、DIN/FIL/TEC 群は、米国レジメン群と比較して有害事象の発現傾向に大きな差はなく、支持療法の併用により安全性上の問題に起因する治療中止はなかったことから、DIN/FIL/TEC 投与は忍容可能な治療法であると考えられた。</p>
-------------	--

・ 患者背景

		DIN/FIL/TEC 群 (N = 16)	米国レジメン群 (N = 19)	計 (N = 35)
性別 (例)	男性	8 (50.0%)	11 (57.9%)	19 (54.3%)
	女性	8 (50.0%)	8 (42.1%)	16 (45.7%)
平均年齢(歳)		3.4 ± 1.26	4.1 ± 1.82	3.8 ± 1.61

・ 有害事象・副作用の発現状況

	DIN/FIL/TEC 群 (N = 16)			米国レジメン群 (N = 19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
有害事象	16	(100.0%)	1211	19	(100.0%)	1354
重篤な有害事象	4	(25.0%)	4	1	(5.3%)	1
副作用	16	(100.0%)	1204	19	(100.0%)	1344
重篤な副作用	2	(12.5%)	2	1	(5.3%)	1

・ 全副作用

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	DIN/FIL/TEC 群 (N = 16)			米国レジメン群 (N = 19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
血液およびリンパ系障害	13	(81.3%)	85	14	(73.7%)	67
貧血	13	(81.3%)	85	13	(68.4%)	65
発熱性好中球減少症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	2
心臓障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	4
心不全	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	4
先天性、家族性および遺伝性障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
包茎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	DIN/FIL/TEC 群 (N = 16)			米国レジメン群 (N = 19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
眼障害	6	(37.5%)	8	0	(0.0%)	0
眼瞼炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
眼瞼浮腫	6	(37.5%)	7	0	(0.0%)	0
胃腸障害	16	(100.0%)	133	18	(94.7%)	164
腹痛	10	(62.5%)	27	11	(57.9%)	32
口唇炎	0	(0.0%)	0	3	(15.8%)	8
大腸炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
便秘	12	(75.0%)	37	11	(57.9%)	39
下痢	9	(56.3%)	20	11	(57.9%)	13
鼠径ヘルニア	1	(6.3%)	4	0	(0.0%)	0
口唇乾燥	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
悪心	2	(12.5%)	9	6	(31.6%)	8
口腔内痛	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	4
肛門周囲痛	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
口内炎	1	(6.3%)	1	3	(15.8%)	6
舌障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
嘔吐	13	(81.3%)	35	15	(78.9%)	43
肛門出血	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
下部消化管出血	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
舌発疹	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
肛門周囲紅斑	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
消化管浮腫	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	16	(100.0%)	265	19	(100.0%)	233
悪寒	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	2
顔面浮腫	13	(81.3%)	62	12	(63.2%)	38
疲労	2	(12.5%)	2	1	(5.3%)	1
注射部位そう痒感	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
注射部位反応	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
倦怠感	11	(68.8%)	24	14	(73.7%)	30
浮腫	4	(25.0%)	8	3	(15.8%)	5
末梢性浮腫	4	(25.0%)	4	4	(21.1%)	7
疼痛	10	(62.5%)	25	11	(57.9%)	38
発熱	16	(100.0%)	134	19	(100.0%)	109
限局性浮腫	3	(18.8%)	3	0	(0.0%)	0
カテーテル留置部位そう痒感	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
注入部位血管外漏出	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
肝胆道系障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3
高ビリルビン血症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3
免疫系障害	3	(18.8%)	4	2	(10.5%)	3
アナフィラキシー反応	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
過敏症	3	(18.8%)	3	2	(10.5%)	3

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	DIN/FIL/TEC 群 (N = 16)			米国レジメン群 (N = 19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
感染症および寄生虫症	6	(37.5%)	9	12	(63.2%)	24
口角口唇炎	0	(0.0%)	0	3	(15.8%)	4
結膜炎	0	(0.0%)	0	3	(15.8%)	4
眼瞼感染	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
帯状疱疹	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
上咽頭炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
中耳炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
肺炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
副鼻腔炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
皮膚感染	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
上気道感染	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	2
水痘	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
ウイルス性気管支炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	2
医療機器関連感染	2	(12.5%)	4	2	(10.5%)	3
皮膚皮下組織炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3
口唇感染	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
挫傷	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
臨床検査	16	(100.0%)	445	19	(100.0%)	434
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	(87.5%)	63	15	(78.9%)	68
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(81.3%)	59	13	(68.4%)	61
血中ビリルビン増加	2	(12.5%)	8	2	(10.5%)	4
血中クレアチニン増加	5	(31.3%)	23	5	(26.3%)	26
血中尿素増加	8	(50.0%)	38	7	(36.8%)	29
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13	(81.3%)	60	16	(84.2%)	68
尿中ブドウ糖陽性	1	(6.3%)	7	0	(0.0%)	0
ヘマトクリット減少	4	(25.0%)	18	2	(10.5%)	8
ヘマトクリット増加	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
リンパ球数減少	7	(43.8%)	14	4	(21.1%)	11
リンパ球数増加	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	5
好中球数減少	13	(81.3%)	56	15	(78.9%)	51
血小板数減少	12	(75.0%)	45	14	(73.7%)	37
尿蛋白	2	(12.5%)	8	4	(21.1%)	6
体重減少	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	6
体重増加	7	(43.8%)	14	3	(15.8%)	10
白血球数減少	3	(18.8%)	8	8	(42.1%)	29
尿中白血球陽性	6	(37.5%)	21	3	(15.8%)	15
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
代謝および栄養障害	16	(100.0%)	155	19	(100.0%)	208
脱水	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	2
高カルシウム血症	1	(6.3%)	1	7	(36.8%)	16
高カリウム血症	5	(31.3%)	13	6	(31.6%)	22
高マグネシウム血症	2	(12.5%)	11	0	(0.0%)	0
高ナトリウム血症	5	(31.3%)	7	3	(15.8%)	7
高尿酸血症	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	6
低アルブミン血症	15	(93.8%)	70	19	(100.0%)	64
低血糖	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
低カリウム血症	4	(25.0%)	7	8	(42.1%)	15
低マグネシウム血症	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	6
低ナトリウム血症	4	(25.0%)	7	10	(52.6%)	17
低リン酸血症	7	(43.8%)	12	8	(42.1%)	24
食欲減退	11	(68.8%)	27	12	(63.2%)	28

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	DIN/FIL/TEC 群 (N = 16)			米国レジメン群 (N = 19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
筋骨格系および結合組織障害	6	(37.5%)	12	5	(26.3%)	16
関節痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
背部痛	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
筋骨格痛	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
頸部痛	2	(12.5%)	2	1	(5.3%)	4
四肢痛	3	(18.8%)	8	3	(15.8%)	11
神経系障害	4	(25.0%)	4	5	(26.3%)	7
熱性痙攣	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
頭痛	3	(18.8%)	3	3	(15.8%)	5
神経痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
痙攣発作	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
精神障害	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
激越	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
不眠症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
腎および尿路障害	3	(18.8%)	20	3	(15.8%)	7
血尿	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
蛋白尿	2	(12.5%)	17	3	(15.8%)	7
白血球尿	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
生殖系および乳房障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
生殖器痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(68.8%)	32	14	(73.7%)	32
咳嗽	8	(50.0%)	13	6	(31.6%)	12
発声障害	2	(12.5%)	2	0	(0.0%)	0
鼻出血	1	(6.3%)	1	3	(15.8%)	3
低酸素症	5	(31.3%)	11	4	(21.1%)	6
鼻閉	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
胸水	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
肺臓炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
肺水腫	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
アレルギー性鼻炎	1	(6.3%)	2	1	(5.3%)	1
鼻漏	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3
喘鳴	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	2
上気道の炎症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
口腔咽頭痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
皮膚および皮下組織障害	11	(68.8%)	28	18	(94.7%)	124
水疱性皮膚炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
全身性剥脱性皮膚炎	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	3
皮膚乾燥	3	(18.8%)	3	9	(47.4%)	30
湿疹	2	(12.5%)	4	1	(5.3%)	6
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0%)	0	3	(15.8%)	18
紅斑	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
多形紅斑	1	(6.3%)	1	3	(15.8%)	3
点状出血	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
そう痒症	3	(18.8%)	4	7	(36.8%)	12
発疹	2	(12.5%)	2	4	(21.1%)	22
斑状丘疹状皮疹	1	(6.3%)	1	5	(26.3%)	18
皮膚剥脱	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
蕁麻疹	6	(37.5%)	9	4	(21.1%)	9
血管障害	3	(18.8%)	4	6	(31.6%)	13
潮紅	1	(6.3%)	1	1	(5.3%)	1
高血圧	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	4
低血圧	2	(12.5%)	3	2	(10.5%)	5
ほてり	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	3

MedDRA ver.21.1

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

インターフェロン無効例に対する臨床試験(腎癌)⁵⁾

① 奏効率

インターフェロン- α 若しくはインターフェロン- γ に無効の腎細胞癌に対する第Ⅱ相臨床試験(全国 24 施設)を実施した。1 日 70 万～210 万単位を 8 週間以上投与し、有効性評価対象例 50 例で、奏効率は 14.0% (CR 1 例及び PR 6 例)であった。

表 V-3 臨床効果(腎癌、IFN 無効)

疾患名	有効性評価対象例数	奏効率*1 (%)	臨床評価*2 (評価例数)				
		CR + PR	CR	PR	MR	NC	PD
腎癌(IFN 無効)	50	14.0	1	6	3	16	24

判定：日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準

*1：奏効率(%)=(CR + PR) / 有効性評価対象例数 × 100

*2：CR；complete response (著効)、PR；partial response (有効)、MR；minor response (やや有効)、NC；no change (不変)、PD；progressive disease (進行)

② 副作用及び臨床検査値異常

ア. 副作用：安全性評価対象例 56 例中、副作用は 51 例(91%)に認められた。発熱、悪寒・戦慄、倦怠感等のインフルエンザ様症状が 49 例(88%)と高頻度であった。

イ. 臨床検査値異常：安全性評価対象例 56 例中、臨床検査値異常は 52 例(93%)に認められた。好酸球増多が 49 例(88%)と高頻度であった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査

ア. 調査目的

〔血管肉腫〕

本剤が使用された全症例を対象に、市販後の使用実態下における安全性及び有効性等に関する情報、そのほかの適正使用情報を検出又は確認する。

- ・未知の副作用
- ・本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握
- ・小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害・肝機能障害・心疾患を有する患者における安全性
- ・安全性、有効性に影響を与えられ得る要因

〔腎 癌〕

以下の事項を把握するとともに、特別調査、市販後臨床試験の必要性の有無を検討する。

- ・未知の副作用

- ・本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握
- ・安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因の把握

イ. 調査方法

〔血管肉腫〕全例調査方式

〔腎 癌〕中央登録方式

ウ. 調査実施期間

〔血管肉腫〕1992年3月～2000年3月

〔腎 癌〕1999年3月～2001年12月

エ. 調査施設数(収集症例数)

〔血管肉腫〕80施設(114症例)

〔腎 癌〕86施設(211症例)

オ. 有効性

〔血管肉腫〕

血管肉腫の有効性評価対象例 77 例(悪性血管内皮細胞腫 2 例を含む)における奏効率は 42.9% (33 例/77 例)であった。

表 V-4 臨床効果(血管肉腫、使用成績調査)

疾患名	奏効度					評価 症例数	奏効 症例数	奏効率 (%)
	CR	PR	MR	NC	PD			
血管肉腫	7	26	4	19	19	75	33	44.0
悪性血管内皮細胞腫	0	0	0	2	0	2	0	—
合計	7	26	4	21	19	77	33	42.9

判定：日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準

*1：奏効率(%) = (CR + PR) / 有効性評価対象例数 × 100

*2：CR；complete response（著効）、PR；partial response（有効）、MR；minor response（やや有効）、NC；no change（不変）、PD；progressive disease（進行）

承認時比較評価対象症例 42 例における奏効率は 38.1% (16 例/42 例)であり、承認時での奏効率 46.2% (6 例/13 例)と比べて低かったが、有意差は認められなかった。

(p = 0.6043、カイ二乗検定)

〔腎 癌〕

腎癌の有効性評価対象例 193 例における奏効率は 13.0% (25 例/193 例)であった。

表 V-5 臨床効果(腎癌、使用成績調査)

疾患名	奏効度					評価 症例数	奏効 症例数	奏効率 (%)
	CR	PR	MR	NC	PD			
腎癌	3	22	1	76	91	193	25	13.0

判定：日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準

*1：奏効率(%) = (CR + PR) / 有効性評価対象例数 × 100

*2：CR；complete response（著効）、PR；partial response（有効）、MR；minor response（やや有効）、NC；no change（不変）、PD；progressive disease（進行）

承認時比較評価対象症例 177 例における奏効率は 13.6% (24 例/177 例)であり、承認時での奏効率 14.3% (17 例/119 例)と比べて低かったが、有意差は認められなかった。

($p = 0.8592$ 、カイ二乗検定)

カ. 安全性

安全性については血管肉腫と腎癌のそれぞれの症例を合算して検討し、使用成績調査における副作用発現率は 82.5% (263 例/319 例)であり、承認時と比較した結果、有意差は認められなかった。

表 V-6 承認時と使用成績調査における副作用発現率の比較

	承認時* ¹	使用成績調査	p 値* ²
副作用発現率	86.7% (314 例/362 例)	82.5% (263 例/319 例)	0.1200

*1: 承認時における安全性評価対象例 362 例は、全身投与例(点滴静注、皮下投与、筋肉内投与、点滴静注+皮下投与) 258 例に局所投与例(腫瘍内・周囲投与、動脈内投与、体腔内投与) 104 例を含めて集計

*2: カイ二乗検定

安全性評価対象例 319 例中、主な副作用は発熱 148 例(46.4%)、好酸球増多 129 例(40.4%)、白血球増加 56 例(17.6%)、好中球減少 36 例(11.3%)及び ALT 上昇 32 例(10.0%)であった。

また、承認時に比較して使用成績調査において発現件数率が上昇した副作用は、白血球増加、好中球減少、CRP 上昇、 γ -GTP 上昇、ヘモグロビン減少、低蛋白血症、赤血球減少、ヘマトクリット値減少等であった。

「VIII.8 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

キ. 結論

使用成績調査では承認時と比較して副作用発現率、奏効率共に有意差はなく、特筆すべき問題点は認められなかった。

② 市販後臨床試験

ア. 試験目的

腎細胞癌に対するイムネース(IL-2)とスミフェロン(IFN- α)の併用療法の効果を検討するため、第 1 段階試験では安全性を確認して推奨用量の設定を行い、第 2 段階試験では第 1 段階試験で設定された推奨用量での有効性及び安全性を検討する。

イ. 試験方法：多施設共同オープン試験

ウ. 試験実施期間：2000 年 6 月 19 日～ 2003 年 3 月 20 日

エ. 試験施設数(収集症例数)：35 施設(第 1 段階試験；10 例、第 2 段階試験；46 例)

オ. 試験方法

第 1 段階試験：投与レベルⅠ～Ⅲの投与

【1 週：イムネース単独投与】 1 日 70 万単位の点滴静注 (5 日/週)

【2 週から：併用療法 (4 ～ 8 週間)】

併用療法	イムネース：点滴静注	スミフェロン：筋注
投与レベルⅠ	70 万単位、5 日/週	300 万国際単位、3 日/週
投与レベルⅡ		600 万国際単位、3 日/週
投与レベルⅢ		600 万国際単位、5 日/週

投与レベルに従って 3 ～ 6 例ごとに用量増加を行い、イムネースとスミフェロン併用時の安全性の確認を行って、推奨用量を設定する。

第 2 段階試験：第 1 段階試験で設定した推奨用量の投与レベルⅡ (イムネース 70 万単位 5 日/週、スミフェロン 600 万国際単位 3 日/週) を 8 週以上 24 週を限度として投与する。

カ. 有効性

第 1 段階試験の奏効率*は 9 例中 4 例であり、肺転移巣のみを有する症例では 6 例中 4 例であった。第 2 段階試験における PPS (Per Protocol Set) 37 例の奏効率*は 21.6% (8 例/37 例) であり、肺転移巣のみを有する症例では 32.0% (8 例/25 例) であった。

*：奏効率(%) = (CR + PR) / 有効性評価対象例数 × 100

キ. 安全性

第 1 段階試験における主な副作用は、発熱、倦怠(感)、悪寒等の一般的全身障害が認められた。第 2 段階試験の安全性評価対象例 41 例中、副作用は 41 例 (100%) に認められた。主なものは、発熱、倦怠(感)、悪寒、食欲不振等であった。また、臨床検査値異常は、好中球減少、好酸球増多等の白血球・網内系障害が最も多かった。

ク. 結論

第 1 段階試験と第 2 段階試験の合計 46 例の奏効率*は 26.1% (12 例/46 例) であり、特に肺転移巣のみを有する症例の奏効率*は 38.7% (12 例/31 例) と高かった。副作用は国外で行われている高用量 IL-2 に比べて軽度であり、イムネースとスミフェロンの併用療法は有効で安全な治療法であることが示唆された。

*：奏効率(%) = (CR + PR) / 有効性評価対象例数 × 100

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

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

ヒト・インターロイキン-2（天然型）

セルモロイキン（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

テセロイキン（遺伝子組換え）は末梢血リンパ球に作用し、腫瘍細胞に対する障害活性を増強あるいは誘導する。

主として T 細胞や NK 細胞に結合し、活性化することにより、細胞障害能の高いキラー細胞を誘導して腫瘍を障害する。更に B 細胞やマクロファージにも結合し、免疫を賦活する。

1) NK（natural killer）細胞活性増強作用（*in vitro*）

健康成人の末梢血リンパ球にテセロイキン（遺伝子組換え）を 70 単位/mL 加えて 72 時間培養したとき、K-562 細胞に対する細胞障害活性（NK 細胞活性）は顕著に増強された⁶⁾。

2) LAK（lymphokine activated killer）細胞活性増強作用（*in vitro*）

健康成人の末梢血リンパ球にテセロイキン（遺伝子組換え）を 70 単位/mL 加えて 72 時間培養したとき、Daudi 細胞に対する強い細胞障害活性（LAK 細胞活性）が誘導された⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

血管肉腫については樹立した細胞株がないので、各種ヒト培養腫瘍細胞株についての成績を参考までに示す。

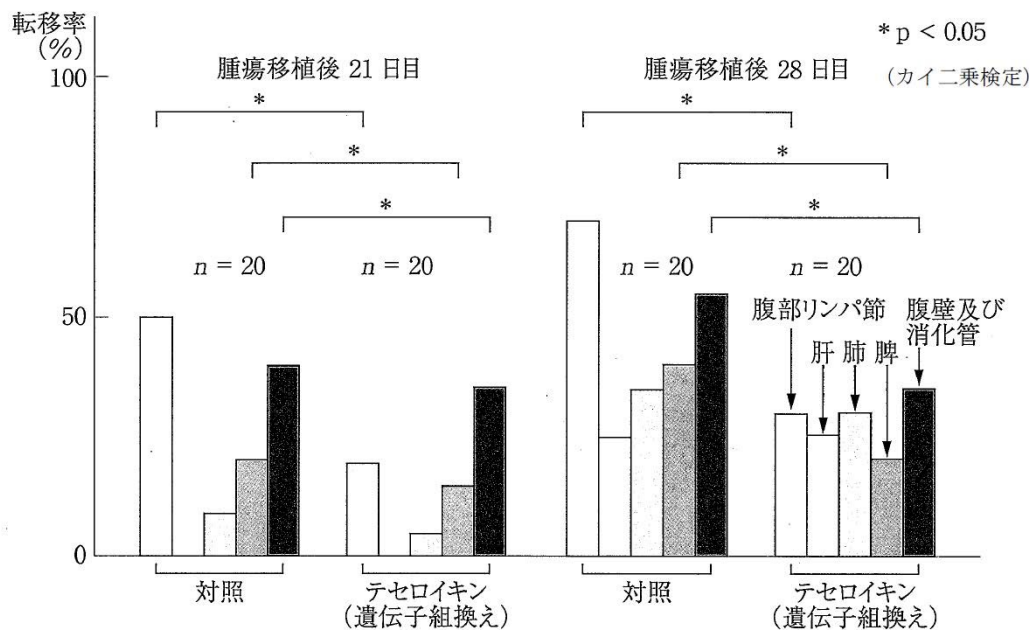
1) 抗腫瘍作用

健康成人 6 例（男性 5 例、女性 1 例）から得られた末梢血リンパ球に 70 単位/mL のテセロイキン（遺伝子組換え）を加えて 72 時間培養したとき、ヒト培養腫瘍細胞（腎細胞癌等）3 株に対して強い細胞障害活性が誘導された。しかし、正常細胞（Con A 刺激ヒト正常リンパ球）に対しては細胞障害活性を示さなかった（*in vitro*）⁷⁾。

2) 抗腫瘍作用（マウス）

① Renca（自然発生マウス腎癌）

Renca（自然発生マウス腎癌）に対し、生存期間の延長と転移抑制効果を示した⁸⁾。



図VI-1 抗腫瘍作用(マウス)

〔試験方法〕

Renca 5×10^5 細胞/マウスを BALB/c マウスの腎被膜下に移植後 2 日目から生理食塩液又はテセロイキン(遺伝子組換え) 7×10^3 単位/マウス/日を 5 日間連日腹腔内投与した。効果は、生存日数($n = 10$)及び 21 日目と 28 日目に屠殺したマウス($n = 20$)を剖検して測定した移植腫瘍の大きさ並びに各臓器の転移率で測定した。

〔試験結果〕

生理食塩液を投与した対照群では、腫瘍移植後 35 日までに全例が死亡し、平均生存日数は 32.5 ± 2.6 日であったが、テセロイキン(遺伝子組換え)投与群では移植後 35 日でも 80% が生存しており、その平均生存日数は 41.0 ± 3.9 日であり、有意な延命効果が認められた。

($p < 0.01$ 、一般化 Wilcoxon 検定)

更に、移植 21 日目及び 28 日目において、移植腫瘍並びに肺、肝転移に対する抑制効果は認められなかったが、腹部リンパ節、脾臓、腹壁及び消化管への転移は有意に抑制された。

($p < 0.05$ 、カイ二乗検定)

② 化学発癌マウス腎癌

化学発癌(streptozotocin 誘発)のマウス腎癌に対して著しい転移抑制効果を示した⁹⁾。

表VI-1 肺転移抑制効果

群	投与量	<i>n</i>	肺転移結節数 (mean ± S.D.)	p 値 *
無処置	0	30	100.4 ± 52.2	
IFN- α	1 × 10 ⁵ IU	6	67.5 ± 34.3	
mu-IFN- γ	1 × 10 ³ U	7	109.6 ± 37.8	p = 0.0007
	1 × 10 ⁴ U	7	54.0 ± 19.4	
	1 × 10 ⁵ U	7	31.0 ± 19.6	
テセロイキン (遺伝子組換え)	1 × 10 ³ 単位	7	88.0 ± 37.0	p = 0.0001
	1 × 10 ⁴ 単位	7	54.0 ± 24.7	
	1 × 10 ⁵ 単位	7	14.6 ± 14.2	
テセロイキン (遺伝子組換え) + mu-IFN- γ	1 × 10 ³ 単位 + 1 × 10 ³ U	7	83.3 ± 37.3	p = 0.0001
	1 × 10 ⁵ 単位 + 1 × 10 ⁵ U	7	2.1 ± 1.1	

* : Mann-Whitney の U 検定による無処置群との比較

〔試験方法〕

streptozotocin 誘発のマウス腎癌の肺転移株(MRAC-PM₂) 5 × 10⁵/マウスを CBA/H/T6J マウスの尾静脈から移植した。移植翌日から 10 日間連続で[インターフェロン- α (IFN- α)],[マウスインターフェロン- γ (mu-IFN- γ)],[テセロイキン(遺伝子組換え)]及び[テセロイキン(遺伝子組換え) + mu-IFN- γ]を腹腔内投与し、移植 14 日後に屠殺したマウスの肺転移結節数を測定した。

〔試験結果〕

肺転移結節数において、[IFN- α (1 × 10⁵ IU) 投与群]と[無処置群]との間には有意差を認めなかったが、[mu-IFN- γ (1 × 10⁵ U) 投与群],[テセロイキン(遺伝子組換え) (1 × 10⁵ 単位) 投与群及び[テセロイキン(遺伝子組換え) (1 × 10⁵ 単位) + mu-IFN- γ (1 × 10⁵ U) 併用群]では、[無処置群]と比較して有意に肺転移結節数を抑制した。(p < 0.001、Mann-Whitney の U 検定)

3) 天然型インターロイキン-2 との比較：リンパ球に対する増殖促進作用 (*in vitro*)

テセロイキン(遺伝子組換え)添加及び天然型インターロイキン-2 添加のいずれにおいてもヒトリンパ球は 3 日間の培養で 4 ~ 15 倍に増殖し、長時間培養も可能であった。すなわち、テセロイキン(遺伝子組換え)はヒトリンパ球を増殖させる活性を有し、その活性は天然型インターロイキン-2 と同等であった¹⁰⁾。

(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

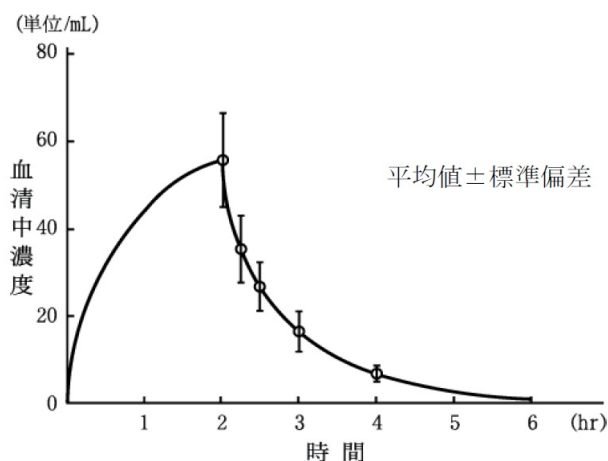
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

悪性腫瘍患者(成人) 4 例に注射用テセロイキン(遺伝子組換え) 1 回 70 万単位を注入ポンプを用いて一定速度で正確に 2 時間かけて点滴静注し、血清中濃度を CTLL-2 細胞を用いた ^3H -標識 thymidine の取込みによる bioassay で測定した。血清中濃度は投与終了時が最も高く、その後の消失は 2 相性を示した¹¹⁾。



図VII-1 2時間定速静注時の血清中濃度

表VII-1 薬物動態パラメータ

投与量 (単位)	<i>n</i>	Cmax (単位/mL)	AUC _{0-∞} (単位・hr/mL)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	K ₁₀ (hr ⁻¹)	Vd (mL)
70 万	4	53.6±13.0	129±32	0.23± 0.15	1.46± 0.79	3.789± 6.181	1.543± 1.365	2.285± 1.359	3049± 1390

測定法 : bioassay 及び enzyme immunoassay

(mean ± S.D.)

2) 反復投与

悪性腫瘍患者(成人) 6 例に注射用テセロイキン(遺伝子組換え) 70 万単位を 24 時間ごとに 5 回反復投与(2 時間点滴静注)したとき 1、3、5 投目の点滴終了時の血清中濃度は 3 投目に高値を示したが、5 投目には元の値に戻っていた¹²⁾。(測定法 : bioassay)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

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) 消失速度定数¹¹⁾

$0.569 \pm 0.243 \text{ hr}^{-1}$ (mean \pm S.D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

「表Ⅶ-1 薬物動態パラメータ」参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

静注投与した場合の血清中濃度推移は2相性を示し、bioassayで求めた半減期($T_{1/2}$)はラット(SD系)の α 相で2.4分、 β 相で約16分、カニクイザルの α 相では約8～14分、 β 相は1時間前後の値を示した。カニクイザルにおいて投与量を変えて静注した場合の血清中濃度は、それらの投与量にほぼ比例する傾向を示した。また、雌雄カニクイザルに静注した場合の血清中濃度には、特に性差を認めなかった。テセロイキン(遺伝子組換え)及び天然型ヒトインターロイキン-2をマウスに静注した後の両者の血清中濃度はよく似た推移を示した。雄カニクイザルに35万単位/kgを1時間及び4時間かけて定速静脈内注入した場合血清中濃度は急速に上昇した後プラトー状に近い推移を示した^{13, 14)}。

ラット(SD系)に静脈内投与した場合、糸球体でろ過され、近位尿細管で再吸収され则认为られる¹⁵⁾。

5. 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

妊娠 20 日目のラット (SD 系) にテセロイキン (遺伝子組換え) 35 万単位/kg を単回静脈内投与した場合、母動物の腎臓に最も高濃度に分布し、次いで母動物の血清、胎盤、肝臓にも分布したが、胎児の血清、肝臓、腎臓、脳での濃度は定量限界以下であり、胎児側へ移行しないと考えられる¹³⁾。

(3) 乳汁への移行性

分娩後 12 日目の授乳中のラット (SD 系) にテセロイキン (遺伝子組換え) 35 万単位/kg を静脈内投与した場合、静注後 30 分、2 時間、4 時間の乳汁中に検出されたが、その濃度はいずれも低かった¹³⁾。

表Ⅶ-2 乳汁中移行(ラット)

	<i>n</i>	5 分後	30 分後	2 時間後	4 時間後	8 時間後	24 時間後
血清中濃度 (単位/mL)	4	4781 ± 1139	286 ± 37	21 ± 7	N.D.	N.D.	N.D.*
乳汁中濃度 (単位/mL)	4	N.D.	18 ± 4	22 ± 6	18 ± 3	N.D.	N.D.*

測定法：enzyme immunoassay

(mean ± S.D.)

*：*n* = 3

N.D.：検出限界以下

(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

1) ラットに ¹²⁵I - 標識テセロイキン 35 万単位/kg を静脈内投与した 5 分後の主要臓器中放射活性は、腎臓が最も高く、血清、脾臓、肺、心臓、肝臓の順で、脳では定量限界以下であった。これら組織中の半減期は 6.6 ～ 13.2 分であり、各組織とも速やかな消失を示した¹³⁾。

2) 妊娠ラットにテセロイキンを静脈内投与したとき、胎児の血清、肝臓、腎臓、脳の濃度は定量限界以下であった¹³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ラットに静脈内投与されたテセロイキンは各組織から比較的速やかに消失しているが、代謝物に関しては不明である。

主な代謝臓器は腎臓であり、近位尿細管で細胞内に取り込まれ、分子量の小さい代謝物になると考えられる^{13, 16)}。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率

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活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

悪性腫瘍患者(成人) 7 例に、注射用テセロイキンの 35 万単位(1 例)、70 万単位(6 例)を定速静注したとき、0～4 時間の尿中濃度を bioassay 及び enzyme immunoassay で測定したが、いずれの測定法でも検出されなかった^{17, 18)}。

ラット(SD 系)に静脈内投与した 1 時間後の胆汁中にわずかに検出されたが、定量限界以下であった¹³⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

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)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 ワクチン等の生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 再投与により重篤な過敏症があらわれることがある。

2.2 IL-2 製剤はワクチン等と同等の生物学的製剤であり、本剤又は他の IL-2 製剤や生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者では本剤の投与により過敏症を起こす可能性が強い¹⁹⁾。

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 本剤を投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、効果が認められない場合には投与を中止すること。

8.2 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、あらかじめ本剤によるプリック試験を行うことが望ましい。[9.1.1 参照]

8.3 本剤の投与により、投与直後から発熱等の全身症状があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて解熱剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8.4 動物試験(マウス)では、本剤の投与によりインターロイキン-5 の産生が誘導されることによると思われる好酸球増多が認められている。臨床においても、本剤の投与により著明な好酸球増多があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

8.5 本剤の皮下投与時の有効性は確立していない。

<解説>

8.1 IL-2 は副作用の発現率が高いので、使用に際しては常に臨床効果と副作用を比較しつつ、その有用性を確認する必要がある¹⁹⁾。

8.2 過敏症等の反応を最小限にする¹⁹⁾。

〔参考〕

「プリック試験」について

1. 過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめプリック試験を行うことが望ましい。
2. プリック試験の結果が陰性であっても、使用に際して過敏反応が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。

プリック試験方法	I) 試験用薬剤濃度		臨床的に使用する薬剤濃度(注 1)
	II) 手技	a	あらかじめ患者の前腕の掌側に薬剤を一滴たらし、皮膚に対して水平方向に滅菌済みの注射針等を持ち、液を通して皮内に針を 1 回刺し軽く持ち上げた後針を抜く。(注 2)
		b	1 分経過後、ガーゼで液を吸い取る。
	III) 判定時間及び陽性判定基準		針を抜いた後、15 分で膨疹と紅斑の直径を測定する。膨疹が平均直径 3 mm 以上であり、紅斑を伴うものを陽性とする。(注 3) ただし、疑陽性の場合のみ 30 分まで観察を続ける。

(注 1)：薬剤は添付の日局注射用水 1 mL に溶解直後のものを使用すること。

(注 2)：患者皮膚に垂直あるいは斜め上方向から針を刺すと深く入りすぎ出血し、溶液が皮内に入っても一様でなくなるので注意すること。針は長さ約 5 cm の消毒済みの木綿針か 26 G の注射針を使用する。

(注 3)：プリック試験の結果が陽性の場合は、生理食塩液を用いて、同様にプリック試験を行い、同様に膨疹があらわれたときには非特異的な反応と考える。

8.3 本剤の副作用中、特に発熱の頻度が高く、発熱の程度は軽度～中等度(40℃未満)のものが大部分である¹⁹⁾。

発現頻度の最も高い発熱等のインフルエンザ様症状は、急性の副作用であり、また解熱剤投与等の対症療法により対処が可能であったため、投与直後から発現し得ることを追記し、患者状態の十分な観察と適切な処置についての注意を喚起した。

8.4 臨床検査値の異常変動は好酸球増多が最も多発している。本剤投与による好酸球増多はインターロイキン-2 製剤に共通して認められる現象であり、動物種にかかわらず認められている。そこで、好酸球増多のメカニズムについて動物試験(マウス)の試験結果を追記した²⁰⁾。

8.5 第Ⅱ相臨床試験において、奏効例はいずれも点滴静注時に認められた。皮下投与症例の使用経験が少なく、皮下投与時の本剤の有効性は確立していないために注意を喚起した。

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 アレルギー素因のある患者

[8.2 参照]

9.1.2 心疾患又はその既往歴のある患者

心疾患が悪化することがある。

<解説>

9.1.1 本剤の投与により副作用を起こしやすいと考えられる¹⁹⁾。

9.1.2 外国で本剤投与により、心障害を発現した報告がある²¹⁾。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

症状が悪化することがある。また、本剤は主として腎において代謝・排泄されるため、腎機能低下例では副作用が強く発現する可能性がある。

<解説>

一般に腎障害の患者では血中濃度が上昇し、副作用発現の可能性が高まる¹⁹⁾。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

症状が悪化することがある。

<解説>

一般に肝障害の患者では血中濃度が上昇し、副作用発現の可能性が高まる¹⁹⁾。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠の可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物試験(ウサギ)で流産並びに母動物に対する毒性の二次的な影響と思われる胎児奇形の報告がある。

<解説>

ウサギにおける生殖発生毒性試験で、母動物の流産並びに胎児の複合奇形(側趾と両側趾の異常、頭頂部皮膚の形成不全、口蓋裂、小舌、眼瞼開存等)、骨格奇形(肩甲骨の湾曲、尺骨・大腿骨等の湾曲短小)、化骨遅延等が認められた。

(「IX.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(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。動物試験(ラット)で乳汁中移行の報告がある。[16.3.3 参照]

<解説>

授乳婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。動物試験(ラット)で乳汁中移行の報告がある。〔Ⅶ.5.(3)乳汁への移行性〕の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

〈血管肉腫、腎癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。本剤は主として腎において代謝・排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。なお、承認時(血管肉腫及び腎癌)において、65歳以上の高齢者 103 例中、副作用は発熱 72 例(69.9%)、体液貯留 13 例(12.6%)、血圧低下 5 例(4.9%)に認められ、臨床検査値の異常変動は、好酸球増多 74 例(71.8%)、肝機能検査値異常 19 例(18.4%)、腎機能検査値異常 6 例(5.8%)であった。

<解説>

高齢者では腎機能が低下していることが多い。承認時の臨床試験成績及び再審査終了時の使用成績調査の結果に基づいて、高齢者における主な副作用の種類と発現頻度を記載した。

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤	インターロイキン-2 製剤の抗腫瘍効果を減弱させる可能性があるので併用を避けること ²²⁾ 。 やむを得ず併用する場合は慎重に投与すること。	機序は不明である。

<解説>

外国において動物試験(マウス)で酢酸コルチゾンとの併用でインターロイキン-2 の抗腫瘍作用(*in vivo*)が阻害されたとの報告がある²⁰⁾。

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード系 X 線造影剤	インターロイキン-2 製剤を含む治療を受けた患者が、引き続きヨード系 X 線造影剤を投与されたときに、およそ 1 ～ 4 時間後に発熱、悪寒・戦慄、悪心・嘔吐、紅斑、低血圧、浮腫等があらわれたとの報告がある ²³⁾ 。	機序は不明である。

<解説>

外国においてインターロイキン-2 投与患者にヨード系 X 線造影剤を静脈内投与した際に即時性のインフルエンザ様症状及び消化器症状を起こしたとの報告がある²²⁾。

[参考]

米国で発売されているインターロイキン-2 製剤(一般名アルデスロイキン)では薬物相互作用について PDR (Physicians' Desk Reference 2003 版)に次のとおり記載されている。

- 1) アルデスロイキンは、麻薬、鎮痛剤、制吐剤、鎮静薬、トランキライザーのような向精神薬と併用すると中枢神経機能に影響を与える可能性がある。
- 2) アルデスロイキンは腎毒性(アミノ配糖体、インドメタシン等)、骨髄毒性(細胞毒性化学療法剤等)、心毒性(ドキシソルビシン等)あるいは肝毒性(メトトレキサート、アスパラギナーゼ等)のある薬剤と併用するとこれらの臓器系に対する毒性が増強されることがある。
- 3) アルデスロイキンは β 遮断剤や他の降圧剤と併用すると本剤による低血圧を増強することがある。
- 4) アルデスロイキンの抗腫瘍作用は糖質コルチコイドとの併用により低下する。
- 5) インターロイキン-2 を含む治療を受けた後に X 線ヨード含有造影剤が用いられると造影剤投与から数時間以内に発熱、悪寒、悪心、嘔吐、そう痒、発疹、下痢、低血圧、浮腫、乏尿等が 12.6%に出現したとの報告²⁴⁾ があるが、機序は明らかでない。

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 体液貯留(12.4%)

毛細血管漏出症候群(capillary leak syndrome)によると思われる体液貯留〔体重増加(5.8%)、浮腫(4.3%)、胸水・腹水・肺水腫等の水分貯留(3.5%)、尿量減少(1.6%)〕あるいは循環血漿量の減少による血圧低下(2.7%)等があらわれることがある。なお、体液貯留は投与開始1～2週目に発現することが多いので注意すること。

11.1.2 うっ血性心不全(0.4%)

11.1.3 抑うつ(0.8%)、自殺企図(頻度不明)

抑うつ、自殺企図があらわれたとの報告がある²⁵⁾。

11.1.4 誘発感染症、感染症の増悪(いずれも頻度不明)

大量投与により、好中球機能が抑制され、誘発感染症、感染症の増悪を起こしやすくなるとの報告がある²⁶⁾。

11.1.5 自己免疫現象(頻度不明)

自己免疫現象によると思われる症状・徴候(強皮症、溶血性貧血、糖尿病)があらわれたとの報告がある^{27～29)}。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	10%以上	5～10%未満	0.1～5%未満	頻度不明
循環器			血圧低下、不整脈、動悸、頻脈、下肢冷感	
インフルエンザ様症状 ^注	発熱(73.3%)、悪寒・戦慄(39.9%)、全身倦怠感(34.9%)、頭痛・頭重感	筋肉痛、関節痛		

血液	好酸球増多 (69.4%)		好中球減少、白血球増加、白血球減少、リンパ球減少、貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)、血小板減少、フィブリノーゲン減少	
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇	Al-P 上昇	γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、コリンエステラーゼ低下	
腎臓			BUN 上昇、血清クレアチニン上昇	
消化器	食欲不振(36.8%)、悪心・嘔吐		下痢、腹部膨満感、腹痛、腹部不快感、胃潰瘍、口内乾燥、口腔内アフタ	
皮膚		そう痒感	紅斑、発疹、脂漏性皮膚炎、潮紅、皮膚腫脹、皮膚落屑	
呼吸器			呼吸困難、喘息発作、咳・痰、鼻閉、鼻汁	
精神神経系			見当識障害、発汗、しびれ感、めまい、ふらつき	
注射部位			発赤	静脈炎、疼痛
その他			膀胱炎様症状、耳鳴、血清総蛋白の減少、血清アルブミン減少、蛋白尿、CRP 上昇、高カリウム血症、LAP 上昇、IgG 増多、IgA 増多、IgE 増多	
<p>発現頻度は血管肉腫及び腎癌に対する国内臨床試験の併合解析に基づく。 注) 症状があらわれた場合には、必要に応じて解熱剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p>				

<解説>

① 発熱

発生原因：インターロイキン-2 自身あるいはインターロイキン-2 刺激により単球から産生された内因性発熱物質プロスタグランジン E₂ が中枢神経系の発熱中枢を刺激するために起こると考えられている。

処置方法

ア.発熱は個人差があり、更に最初の投与時に最も強くあらわれるので、少量から投与を開始し、副作用の程度をみながら漸増することが望ましい。

イ.プロスタグランジン E₂ の産生を抑制する非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与する。

② 食欲不振

発生原因：発熱等インフルエンザ様症状に随伴するものと考えられる。

処置方法：解熱剤投与等による症状の改善を行う。

③ 悪心・嘔吐

発生原因：上記②参照

処置方法：上記②参照

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 承認時

① 副作用の発現状況

承認時(血管肉腫及び腎癌)における安全性評価対象例 258 例中、副作用は 222 例(86.0%)に認められた。主なものは、発熱 189 例(73.3%、Grade 3^{注1}：5.4%)、悪寒・戦慄 103 例(39.9%、Grade 3：3.9%)、倦怠感 90 例(34.9%、Grade 3：2.7%)、食欲不振 95 例(36.8%、Grade 3：5.4%)、悪心・嘔吐 51 例(19.8%、Grade 3：2.7%)であった。その他 Grade 3 の副作用として、頭痛、下痢、体重増加、浮腫、水分貯留、尿量減少、胸水貯留、呼吸困難、うつ症状(各々 0.8%)等が認められた。

注 1 Grade：WHO handbook の副作用記載様式による。

表Ⅷ-1 承認時における副作用の発現状況(1)

安全性評価対象例数	258			
副作用の発現例数	222			
副作用の発現率(%)	86.0			
副作用の種類	副作用		Grade 3	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
インフルエンザ様症状	209	81.0	-	-
発熱	189	73.3	14	5.4
悪寒・戦慄	103	39.9	10	3.9
全身倦怠感	90	34.9	7	2.7
頭痛・頭重感	32	12.4	2	0.8
筋肉痛	15	5.8	1	0.4
関節痛	16	6.2	1	0.4
消化器症状	104	40.3	-	-
食欲不振	95	36.8	14	5.4
悪心・嘔吐	51	19.8	7	2.7
下痢	8	3.1	2	0.8
腹部膨満感	1	0.4	0	-

副作用の種類	副作用		Grade 3	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
腹痛	3	1.2	0	－
胃潰瘍	1	0.4	0	－
口内乾燥	1	0.4	0	－
口内アフタ	1	0.4	0	－
腹部不快感	1	0.4	0	－
体液貯留	32	12.4	－	－
体重増加	15	5.8	2	0.8
浮腫	11	4.3	2	0.8
水分貯留	4	1.6	2	0.8
尿量減少	4	1.6	2	0.8
胸水貯留	4	1.6	2	0.8
腹水貯留	2	0.8	0	－
肺水腫	1	0.4	0	－
循環器系症状	11	4.3	－	－
血圧低下	7	2.7	2	0.8
うっ血性心不全	1	0.4	0	－
下肢冷感	1	0.4	0	－
不整脈	1	0.4	0	－
動悸	1	0.4	0	－
頻脈	1	0.4	0	－
呼吸器系症状	10	3.9	－	－
呼吸困難	5	1.9	2	0.8
喘息発作	2	0.8	1	0.4
咳・痰	2	0.8	0	－
鼻閉	1	0.4	0	－
鼻汁	1	0.4	0	－
精神・神経系	9	3.5	－	－
見当識障害	4	1.6	0	－
うつ症状	2	0.8	2	0.8
発汗	1	0.4	0	－
しびれ感	1	0.4	0	－
めまい・ふらつき	1	0.4	0	－
皮膚症状	34	13.2	－	－
注射部位発赤等	5	1.9	0	－
そう痒感	14	5.4	0	－
皮膚落屑	1	0.4	0	－
紅斑	12	4.7	0	－
潮紅	2	0.8	0	－
発疹	7	2.7	0	－
脂漏性皮膚炎	1	0.4	1	0.4
その他	－	－	－	－
耳鳴り	1	0.4	0	－
膀胱炎症状	1	0.4	0	－

調査期間(1985.3～1994.4)

② 臨床検査値の異常変動

臨床検査値の異常変動は 258 例中、194 例(75.2%)に認められた。主なものは、好酸球増多 179 例(69.4%、Grade 3^{注1}：17.1%)、AST 上昇 26 例(10.1%、Grade 3：0.8%)、ALT 上昇 31 例(12.0%、Grade 3：1.2%)であった。その他 Grade 3 の異常変動として血清クレアチニン上昇(1.2%)、好中球減少(0.8%)等が認められた。

注 1 Grade：WHO handbook の副作用記載様式による。

表Ⅷ-2 承認時における臨床検査値の異常変動

安全性評価対象例数	258			
臨床検査値異常変動発現例数	194			
臨床検査値異常変動発現率(%)	75.2			
検査項目	臨床検査値異常変動		Grade 3	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
白血球系異常	183	70.9	—	—
好酸球増多	179	69.4	44	17.1
好中球減少	10	3.9	2	0.8
リンパ球減少	2	0.8	0	—
白血球増多	11	4.3	1	0.4
白血球減少	3	1.2	1	0.4
赤血球系異常	7	2.7	—	—
赤血球減少	5	1.9	0	—
ヘモグロビン減少	6	2.3	0	—
ヘマトクリット値減少	5	1.9	0	—
止血・凝固系	2	0.8	—	—
血漿板減少	2	0.8	0	—
フィブリノーゲン減少	1	0.4	0	—
肝機能系異常	42	16.3	—	—
AST 上昇	26	10.1	2	0.8
ALT 上昇	31	12.0	3	1.2
AL-P 上昇	23	8.9	1	0.4
γ-GTP 上昇	7	2.7	0	—
ビリルビン上昇	1	0.4	0	—
LDH 上昇	4	1.6	1	0.4
コリンエステラーゼ低下	8	3.1	1	0.4
腎機能系異常	9	3.5	—	—
血清クレアチニン上昇	7	2.7	3	1.2
BUN 上昇	5	1.9	1	0.4
その他	—	—	—	—
血清総蛋白減少	5	1.9	0	—
IgE 増多	2	0.8	1	0.4
IgG 増多	2	0.8	0	—
IgA 増多	1	0.4	0	—
LAP 上昇	1	0.4	0	—
GRP 上昇	5	1.9	0	—
血清アルブミン減少	2	0.8	0	—
蛋白尿	2	0.8	0	—
高カリウム血症	1	0.4	0	—

調査期間(1985.3～1994.4)

2) 再審査終了時

再審査終了時における安全性評価対象例 319 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 263 例(82.5%)に認められた。主なものは、発熱 148 例(46.4%)、好酸球増多 129 例(40.4%)、白血球増加 56 例(17.6%)、好中球減少 36 例(11.3%) ALT 上昇 32 例(10.0%)であった。

表Ⅷ-3 再審査終了時における副作用(臨床検査値の異常を含む)の発現状況(1)

時期 対象	承認時までの状況		使用成績調査の累計 (1992.3.27 ～ 2002.3.26)		合計	
調査施設数	100		166		249	
安全性評価対象例数	362		319		681	
副作用の発現例数	314		263		577	
副作用の発現件数	1294		1080		2374	
副作用の発現率(%)	86.7		82.5		84.7	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率(%)					
皮膚・皮膚付属器障害	29	8.0	10	3.1	39	57
皮膚落屑	1	0.3	2	0.6	3	0.4
急性蕁麻疹	0	－	1	0.3	1	0.1
紅斑	11	3.0	1	0.3	12	1.8
紅皮症	0	－	1	0.3	1	0.1
脂漏性皮膚炎	1	0.3	1	0.3	2	0.3
そう痒(症)	14	3.9	2	0.6	16	2.3
脱毛(症)	0	－	2	0.6	2	0.3
発赤	1	0.3	1	0.3	2	0.3
発汗	1	0.3	0	－	1	0.1
発疹	8	2.2	1	0.3	9	1.3
皮膚の腫脹	1	0.3	0	－	1	0.1
筋・骨格系障害	24	6.6	9	2.8	33	4.8
関節痛	16	4.4	7	2.2	23	3.4
筋肉痛	15	4.1	2	0.6	17	2.5
中枢・末梢神経系障害	39	10.8	9	2.8	48	7.0
頭痛	37	10.2	6	1.9	43	6.3
しびれ(感)	1	0.3	0	－	1	0.1
めまい	1	0.3	3	0.9	4	0.6
自律神経系障害	2	0.6	1	0.3	3	0.4
動悸	1	0.3	0	－	1	0.1
頻脈	1	0.3	1	0.3	2	0.3
聴覚・前庭障害	1	0.3	1	0.3	2	0.3
耳鳴	1	0.3	1	0.3	2	0.3
精神障害	6	1.7	9	2.8	15	2.2
○ 幻覚	0	－	1	0.3	1	0.1
○ 失見当識	4	1.1	0	－	4	0.6
○ 譫妄	0	－	1	0.3	1	0.1
○ 精神的不安定症状	0	－	1	0.3	1	0.1
○ 妄想	0	－	1	0.3	1	0.1
○ 抑うつ症	2	0.6	3	0.9	5	0.7
○ 精神症状	0	－	2	0.6	2	0.3

表Ⅷ-3 再審査終了時における副作用(臨床検査値の異常を含む)の発現状況(2)

対象 \ 時期	承認時までの状況		使用成績調査の累計 (1992.3.27 ~ 2002.3.26)		合計	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率(%)					
消化管障害	123	34.0	52	16.3	175	25.7
胃炎	0	-	1	0.3	1	0.1
胃潰瘍	1	0.3	2	0.6	3	0.4
齦歯悪化	0	-	1	0.3	1	0.1
嚥下困難	1	0.3	0	-	1	0.1
嘔気	55	15.2	12	3.8	67	9.8
嘔吐	42	11.6	12	3.8	54	7.9
下痢	9	2.5	4	1.3	13	1.9
口内炎	1	0.3	5	1.6	6	0.9

口内乾燥	1	0.3	0	－	1	0.1
食欲不振	110	30.4	24	7.5	134	19.7
腹痛	4	1.1	3	0.9	7	1.0
腹部膨満感	2	0.6	0	－	2	0.3
肝臓・胆管系障害	43	11.9	75	23.5	118	17.3
肝機能異常	0	－	21	6.6	21	3.1
AST 上昇	31	8.6	27	8.5	58	8.5
ALT 上昇	39	10.8	32	10.0	71	10.4
ビリルビン値上昇	2	0.6	7	2.2	9	1.3
LAP 上昇	1	0.3	0	－	1	0.1
γ-GTP 上昇	8	2.2	29	9.1	37	5.4
代謝・栄養障害	37	10.2	65	20.4	102	15.0
アルカリフォスファターゼ上昇	27	7.5	22	6.9	49	7.2
LDH 上昇	4	1.1	19	6.0	23	3.4
ガンマグロブリン増加	0	－	1	0.3	1	0.1
高カリウム血症	1	0.3	0	－	1	0.1
脱水(症)	0	－	1	0.3	1	0.1
低蛋白血症	5	1.4	28	8.8	33	4.8
低アルブミン血症	2	0.6	11	3.4	13	1.9
コリンエステラーゼ低下	8	2.2	1	0.3	9	1.3
LDH 低下	0	－	3	0.9	3	0.4
心・血管障害(一般)	9	2.5	10	3.1	19	2.8
心不全	0	－	1	0.3	1	0.1
うっ血性心不全	1	0.3	0	－	1	0.1
○ 血圧低下	8	2.2	9	2.8	17	2.5
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	－	1	0.3	1	0.1
心膜滲出液	0	－	1	0.3	1	0.1
心拍数・心リズム障害	1	0.3	1	0.3	2	0.3
不整脈	1	0.3	1	0.3	2	0.3
血管(心臓外)障害	2	0.6	2	0.6	4	0.6
潮紅(フラッシング)	0	－	1	0.3	1	0.1
潮紅[皮膚]	1	0.3	0	－	1	0.1
肺塞栓症	0	－	1	0.3	1	0.1
下肢冷感	1	0.3	0	－	1	0.1
呼吸器系障害	14	3.9	19	6.0	33	4.8
咽頭異和感	0	－	1	0.3	1	0.1
痰	1	0.3	2	0.6	3	0.4
気管支喘息	2	0.6	1	0.3	3	0.4
気胸	0	－	1	0.3	1	0.1
胸水	4	1.1	10	3.1	14	2.1
呼吸困難	5	1.4	1	0.3	6	0.9
咳	2	0.6	3	0.9	5	0.7
低酸素血(症)	0	－	1	0.3	1	0.1
肺水腫	1	0.3	1	0.3	2	0.3
鼻汁	1	0.3	0	－	1	0.1
鼻閉	1	0.3	2	0.6	3	0.4

表Ⅷ－3 再審査終了時における副作用(臨床検査値の異常を含む)の発現状況(3)

対象	時期		使用成績調査の累計 (1992.3.27～2002.3.26)		合計	
副作用の種類	承認時までの状況		副作用の種類別発現例数・発現率(%)			
赤血球障害	7	1.9	56	17.6	63	9.3
汎血球減少(症)	0	－	1	0.3	1	0.1
貧血	0	－	24	7.5	24	3.5
赤血球減少	5	1.4	27	8.5	32	4.7

ヘマトクリット値減少	5	1.4	25	7.8	30	4.4
ヘモグロビン減少	6	1.7	29	9.1	35	5.1
白血球・網内系障害	219	60.5	162	50.8	381	55.9
好中球減少	11	3.0	36	11.3	47	6.9
単球減少	0	－	1	0.3	1	0.1
好酸球増多(症)	214	59.1	129	40.4	343	50.4
単球増多(症)	0	－	6	1.9	6	0.9
白血球減少(症)	4	1.1	20	6.3	24	3.5
白血球増多(症)	11	3.0	56	17.6	67	9.8
好中球増多(症)	0	－	7	2.2	7	1.0
リンパ球減少	2	0.6	11	3.4	13	1.9
リンパ球増多(症)	1	0.3	13	4.1	14	2.1
好塩基球増多(症)	0	－	6	1.9	6	0.9
白血球分画異常	0	－	3	0.9	3	0.4
血小板・出血凝血障害	2	0.6	20	6.3	22	3.2
血小板増多(症)	0	－	5	1.6	5	0.7
血小板減少(症)	2	0.6	15	4.7	17	2.5
血漿フィブリノーゲン減少	1	0.3	0	－	1	0.1
泌尿器系障害	14	3.9	28	8.8	42	6.2
血中クレアチニン上昇	7	1.9	18	5.6	25	3.7
急性腎不全	0	－	1	0.3	1	0.1
顕微鏡的血尿	0	－	1	0.3	1	0.1
腎機能異常	0	－	2	0.6	2	0.3
腎不全	0	－	1	0.3	1	0.1
蛋白尿	2	0.6	0	－	2	0.3
BUN 上昇	5	1.4	14	4.4	19	2.8
膀胱炎	1	0.3	0	－	1	0.1
乏尿	4	1.1	1	0.3	5	0.7
夜間頻尿	0	－	1	0.3	1	0.1
尿中 β_2 ミクログロブリン上昇	0	－	1	0.3	1	0.1
男性生殖(器)障害	0	－	1	0.3	1	0.1
前立腺炎	0	－	1	0.3	1	0.1
一般的全身障害	252	69.6	189	59.2	441	64.8
悪寒・戦慄	115	31.8	10	3.1	125	18.4
顔面浮腫	2	0.6	4	1.3	6	0.9
胸痛	0	－	1	0.3	1	0.1
胸部痛	0	－	1	0.3	1	0.1
意識喪失	0	－	1	0.3	1	0.1
体液貯留	6	1.7	9	2.8	15	2.2
体重増加	15	4.1	2	0.6	17	2.5
疼痛	0	－	2	0.6	2	0.3
発熱	231	63.8	148	46.4	379	55.7
倦怠(感)	97	26.8	31	9.7	128	18.8
腹水	0	－	2	0.6	2	0.3
浮腫	9	2.5	9	2.8	18	2.6
顔面潮紅	1	0.3	1	0.3	2	0.3
全身熱感	0	－	2	0.6	2	0.3
下肢浮腫	0	－	2	0.6	2	0.3
血清 β_2 ミクログロブリン上昇	0	－	1	0.3	1	0.1
CRP 上昇	6	1.7	30	9.4	36	5.3
インフルエンザ様症候群	0	－	13	4.1	13	1.9

表Ⅷ-3 再審査終了時における副作用(臨床検査値の異常を含む)の発現状況(4)

対象	時期	承認時までの状況		使用成績調査の累計 (1992.3.27 ～ 2002.3.26)		合計	
副作用の種類		副作用の種類別発現例数・発現率(%)					
適用部位障害		15	4.1	6	1.9	21	3.1
注射部静脈炎		0	－	1	0.3	1	0.1
注射部腫脹		10	2.8	2	0.6	12	1.8
注射部疼痛		3	0.8	1	0.3	4	0.6
注射部血管痛		0	－	1	0.3	1	0.1
注射部硬結		0	－	1	0.3	1	0.1
注射部そう痒感		0	－	1	0.3	1	0.1
注射部発赤		12	3.3	2	0.6	14	2.1
注射部熱感		1	0.3	0	－	1	0.1
抵抗機構障害		4	1.1	3	0.9	7	1.0
誘発感染症		0	－	2	0.6	2	0.3
带状疱疹		0	－	1	0.3	1	0.1
IgA 増加		1	0.3	0	－	1	0.1
IgE 増加		2	0.6	0	－	2	0.3
IgG 増加		2	0.6	0	－	2	0.3

○：重点調査項目に該当する副作用(精神症状、血圧低下)

注 1)施設数は診療科別に集計した。

注 2)承認時までの状況における安全性評価対象例 362 例は、全身投与例(点滴静注、皮下投与、筋肉内投与、点滴静注＋皮下投与) 258 例に局所投与例(腫瘍内・周囲投与、動脈内投与、体腔内投与) 104 例を含めて集計

注 3)「戦慄」を上位語の「悪寒」に読み替えて集計しているので、副作用名を「悪寒・戦慄」としている。

塩野義製薬社内資料(2007 年)

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

表Ⅷ-4 背景別副作用の発現状況(使用成績調査)

要因		カテゴリー	安全性評価 対象例数	副作用 発現例数	副作用 発現率 (%)	p 値*
全症例		－	319	263	82.5	
患者 背景 要因	疾患名	血管肉腫	102	92	90.2	0.0085* (p1)
		悪性血管内皮細胞腫	4	4	－	
		有棘細胞癌	2	2	－	
		リンパ管肉腫	1	1	－	
		類上皮肉腫	1	1	－	
		腎細胞癌	209	163	78.0	
	性	男	220	175	79.5	0.0424* (p1)
		女	99	88	88.9	
	年齢	成人(15 歳以上 65 歳未満)	150	124	82.7	0.9219 (p1)
		高齢者(65 歳以上)	169	139	82.2	
	合併症の有無	あり	137	116	84.7	0.3527 (p1)
		なし	181	146	80.7	
		未記載	1	1	－	
	アレルギー歴の有無	あり	15	15	100	0.0674 (p1)
		なし	299	244	81.6	
		未記載	1	1	－	
		不明	4	3	－	

要因		カテゴリー	安全性評価 対象例数	副作用 発現例数	副作用 発現率 (%)	p 値*
患者 背景 要因	先行抗癌剤の有無	あり	205	161	78.5	0.0089* (p1)
		なし	112	101	90.2	
		未記載	1	1	-	
		不明	1	0	-	
	先行療法の有無	あり	247	198	80.2	0.0517 (p1)
		なし	71	64	90.1	
		未記載	1	1	-	
	治療 要因	実投与日数	30 日未満	83	62	74.7
30 日以上 60 日未満			96	74	77.1	
60 日以上 90 日未満			62	59	95.2	
90 日以上			78	68	87.2	
総投与量(万 JRU)		2100 未満	75	55	73.3	0.0138* (p2)
		2100 以上 4200 未満	100	81	81.0	
		4200 以上 6300 未満	53	48	90.6	
		6300 以上	91	79	86.8	
併用薬の有無		あり	264	224	84.8	0.0109* (p1)
		なし	54	38	70.4	
		未記載	1	1	-	
併用抗癌剤の有無		あり	104	80	76.9	0.0714 (p1)
		なし	215	183	85.1	
併用療法の有無		あり	108	91	84.3	0.5490 (p1)
		なし	206	168	81.6	
		未記載	5	4	-	

※：*； $p < 0.05$ （各カテゴリー間の副作用発現率に有意差あり、両側検定）

p1；カイ二乗検定（要因のカテゴリー間に順序関係なしの場合）

p2；Cochran-Armitage の傾向性検定（要因のカテゴリー間に順序関係ありの場合）

塩野義製薬社内資料(2007 年)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

通常投与量の 10 倍以上の投与により、重篤な低血圧、腎不全、呼吸不全、肺うっ血、精神状態の変化、心筋虚血、心筋炎・壊死、消化管出血、腸管穿孔・閉塞等が認められている。

13.2 処置

海外において、他の遺伝子組換え型インターロイキン-2 製剤の過量投与による生命にかかわる重篤な副作用が、副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与により、緩和されたとの報告がある。

<解説>

国内でテセロイキン(遺伝子組換え)による過量投与の症例は入手していないが、類似薬アルデスロイキン(遺伝子組換え型インターロイキン-2 製剤：国内未発売)の過量投与で発現した副作用報告があるので本剤でも注意を喚起するために記載した。

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 本剤 1 瓶(テセロイキン 35 万単位)あたり、添付の日局注射用水 1mL を加え、溶解する。

14.1.2 本剤の 1 回投与量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等の 200 ～ 500mL に加えて点滴静注する。

14.1.3 用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

臨床において、本剤によりリンパ系腫瘍の増悪を来したとの報告はないが、*in vitro*においてリンパ系腫瘍細胞の増殖を促進したとの報告があるため、リンパ系腫瘍を合併している症例に投与するときには注意すること。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 一般薬理³⁰⁾

試験項目	動物種 (性、n)	系統	投与経路 投与回数	投与量 (単位/kg)	試験結果
中枢神経系	マウス (雄、4)	ddY 系	静脈内 単回	$4.9 \times 10^5 \sim 4.9 \times 10^6$	粗大行動、自発運動、回転棒、懸垂、立ち直り反射、麻酔増強、鎮痛、抗痙攣及び痙攣誘発等に著しい影響を及ぼさなかった。
	無麻酔イス (雌雄、2)	ビーグル	静脈内 7日間連続	1.7×10^5	粗大行動、血圧、体温を含むポリグラムに著しい影響を及ぼさなかった。
	サル (雄、2～3)	アカゲザル	静脈内 7日間連続	1.7×10^5	一般症状、血圧、体温を含むポリグラムに著しい影響を及ぼさなかった。
	ウサギ (雄、4～7)	日本白色種 NZW 種	静脈内 単回	4.9×10^5	体温に有意な影響を及ぼさなかった。
				$4.9 \times 10^4 \sim 4.9 \times 10^5$	7～11日目頃から発熱があらわれた。
			静脈内 14日間連続	4.9×10^5	6例中3例
				1.7×10^5	6例中2例
呼吸・ 循環器系	麻酔ネコ (雄、3)	(野生)	静脈内 単回	4.9×10^5	用量依存的に血圧を持続的に上昇。大動脈及び上腸管膜動脈血流量が減少し、末梢血管抵抗は増大した。
	モルモット (雄、4)	Hartley 系		4.9×10^4 4.9×10^5	冠灌流流量が一過性に増加した。
自律神経－ 平滑筋系	麻酔ネコ (雄、3)	(野生)	静脈内 単回及び 6日間連続	4.9×10^5	自律神経電気刺激及び自律神経作動薬による血圧並びに瞬膜収縮反応に著しい影響を及ぼさなかった。
				4.9×10^4 及び 4.9×10^5	小腸内炭素末輸送能に影響を及ぼさなかった。
	ラット (雌雄、6)	Wistar 系	静脈内 単回	4.9×10^5	生体位非妊娠－妊娠子宮の自動運動に著しい影響を及ぼさなかった。
	ウサギ (雄、6)	日本白色種 NZW 種			生体位胃・回腸自動運動に著しい影響を及ぼさなかった。
	モルモット (雄、6)	Hartley 系	<i>ex vivo</i>	9.8×10^3 単位/mL	アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる摘出回腸の拘縮に影響を及ぼさなかった。
				9.8×10^4 単位/mL	アセチルコリン及び塩化バリウムによる拘縮を軽度抑制した。
腎機能	ラット (雌雄、8～10)	Wistar 系	静脈内 単回及び 5日間連続	4.9×10^4 及び 4.9×10^5	腎機能に著しい影響を及ぼさなかった。
免疫系	マウス (雄、6)	ddY 系	静脈内 3日間及び 7日間	3.5×10^5	3日間投与では遅延型過敏反応は抑制されたが、7日間投与では著明に増強され投与回数により遅延型過敏反応に対する影響が異なっていた。
	ヌードマウス (雄、5)		静脈内 4日間	$2.1 \times 10^5 \sim 2.1 \times 10^6$ /マウス	2.1×10^6 /マウス投与群では脾臓あたりの抗末赤血球抗体産生細胞数及び脾細胞 10^6 個あたりの抗末赤血球抗体産生細胞数はビーグル対象群に比し有意に増加していた。

その他	ラット (雌雄、4～5)	Wistar 系	静脈内 単回	4.9×10^5	神経・筋接合部に影響を及ぼさなかった。
	ウサギ (雄、5)	日本白色種 NZW 種			筋弛緩作用を示さなかった。
	ラット (雌雄、8～10)	Wistar 系	静脈内 単回	4.9×10^4 及び 4.9×10^5	胃液分泌と血糖値を含む血液生化学成分に著しい 影響を及ぼさなかった。
	ウサギ (雄、3)	日本白色種 NZW 種	静脈内 単回	2.5×10^5 及び 4.9×10^5 単位/mL	溶血作用を示さなかった。

(3) 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^{31, 32)}

表IX-2 急性毒性試験

(LD₅₀、単位/kg)

動物種	系統	性(n)	静脈内投与
マウス	CD 系	雄(5)、雌(5)	> 690 万
ラット	SD 系	雄(5)、雌(5)	> 760 万
サル	カニクイザル	雄(1)、雌(1)	> 380 万

(2) 反復投与毒性試験

表IX-3 亜急性毒性試験

動物種 (系統)	性 (n)	投与経路 投与期間	投与量 $\mu\text{g/kg/日}$ (単位/kg/日)	観察結果	引用 文献
ラット (SD 系)	雄(10) 雌(10)	静脈内 30 日	5 (3.8×10^4)	異常所見は認められなかった。	33)
			50 (3.8×10^5)	体重、摂餌量、尿検査に異常はなく少数に斜頸がみられた。血液検査では白血球、好酸球の増加、好中球の軽度増加、AST (GOT) 値の上昇がみられた。	
			500 (3.8×10^6)	体重、摂餌量に異常はなく尿量は増加した。斜頸、腹部膨満・硬化がみられた。血液検査では白血球、好酸球の増加、軽度貧血、リンパ球の増加、血小板減少、AST (GOT) 値の上昇がみられた。	
ラット (SD 系)	雄(10) 雌(10)	静脈内 90 日	1 (1.7×10^4)	体重、摂餌量、尿検査、血液検査に異常はみられなかった。	34)
			5 (9.0×10^4)	体重、摂餌量、尿検査に異常はみられなかった。血液検査では好酸球の増加を伴う白血球数の増加がみられた。	
			25 (4.3×10^5)		
サル (カニクイザル)	雄(12) 雌(12)	静脈内 28 日	5 (3.8×10^4)	体重、摂餌量、尿検査に異常はみられなかったが、血液検査で好中球減少がみられた。	35)
			50 (3.8×10^5)	体重、摂餌量は軽度減少し、尿検査では投与 2 週目に pH の低下がみられ、4 週目に比重が高値を示した。	
			500 (3.8×10^6)	体重、摂餌量は減少し、尿検査では投与 2 週目に pH の低下と尿量減少がみられた。血液検査では投与 2 週目に好中球、Ht 値、Hb 量及び赤血球の減少がみられた。	

サル (カニク イザル)	雄(16) 雌(16)	静脈内 90 日	1 (4.8×10^3)	持続性の軟便又は水様便、筋肉の攣縮又は四肢の振戦がみられたが、尿検査、血液検査に異常はみられなかった。	36)
			5 (2.4×10^4)	持続性の軟便又は水様便、筋肉の攣縮又は四肢の振戦がみられた。尿検査では 6 週目に pH の低下、血液検査では好酸球の左方遷移がみられた。	
			25 (1.2×10^5)	持続性の軟便又は水様便、低頻度の嘔吐、及び筋肉の攣縮又は四肢の振戦がみられた。尿検査では 6 週目に pH の低下と尿量減少が、血液検査では好中球減少、好酸球増加、好酸球の左方遷移がみられた。	

表IX-4 慢性毒性試験

動物種 (系統)	性(n)	投与経路 投与期間	投与量 $\mu\text{g/kg/日}$ (単位/kg/日)	観察結果	引用 文献
サル (カニク イザル)	雄(20) 雌(20)	静脈内 52 週	1 (1.0×10^4)	体重、摂餌量、体温、尿量に異常はなく活動低下、うずくまり姿勢、ごくまれに乾皮及び血液検査にごく軽度の好酸球増加がみられた。	37)
			5 (5.2×10^4)	体重、摂餌量、体温、尿量に異常はなく活動低下、うずくまり姿勢、乾皮、脱毛及び血液検査でごく軽度の好酸球増加がみられた。	
			25 (2.6×10^5)	摂餌量に異常はなく体温のごく軽度の低下、尿 pH の低下、活動低下、うずくまり姿勢、乾皮、脱毛及び血液検査でごく軽度の貧血、好酸球増加、好中球減少がみられた。	

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰変異試験、DNA 修復試験とチャイニーズ・ハムスター培養細胞及びヒト末梢血由来リンパ球培養細胞による染色体異常試験により検討したが、変異原性は認められなかった^{38, 39)} (*in vitro*、ハムスター)。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

- 1) ラット(SD 系)での胎児の器官形成期における催奇形性作用を確認する目的で妊娠 7 日から 17 日まで本剤を静脈内に投与した。ラットにおいては $25 \mu\text{g/kg/日}$ (3.1×10^5 単位/kg/日) 投与群において母動物に影響は認められず、また胎児に対しても影響を及ぼさなかった⁴⁰⁾。
- 2) ウサギ(日本白色種)での胎児の器官形成期における催奇形性作用を確認する目的で妊娠 6 日から 18 日まで本剤を静脈内に投与した。ウサギにおいては $10 \mu\text{g/kg/日}$ 投与群において母動物の流産並びに胎児の複合奇形(側趾と両側趾の異常、頭頂部皮膚の形成不全、口蓋裂、小舌、眼瞼開存等)が、また 0.1 、 $10 \mu\text{g/kg/日}$ 投与群において胎児の骨格奇形(肩甲骨の湾曲、尺骨・大腿骨等の湾曲短小)、化骨遅延等が認められた⁴¹⁾。
(「VIII.6.(5)妊婦」の項参照)
- 3) ラット(SD 系)での周産期及び授乳期における影響を確認する目的で妊娠 17 日目から分娩後 21 日目まで連日本剤を静脈内投与した。母動物(F_0)においては $50 \mu\text{g/kg/日}$ (5.2×10^5 単位/kg/日) 投与群で脾臓及び副腎重量の増加並びに肝臓重量のごく軽度な増加がみられた。母動物の生殖能力、 F_1 動物の発育、生殖能力、 F_2 動物の発育に影響

響はみられなかった。2 及び 10 $\mu\text{g/kg/日}$ (2.1×10^4 及び 1.0×10^5 単位/kg/日) 投与群ではいずれの検査項目においても変化はみられなかった⁴²⁾。

(6) 局所刺激性試験

ウサギ(日本白色種)外側広筋肉内に 1 回注射したとき、1 ヶ所あたり 35 万及び 140 万単位投与群では外側広筋肉重量及び CK (CPK) 活性共に変化はみられなかった。注射部位の筋肉断面の肉眼的観察では、投与 2 日後の 140 万単位投与群でやや広範囲の出血がみられたが、酢酸投与群より軽度であった⁴³⁾。

(7) その他の特殊毒性

カニクイザルに投与したときフロイント完全アジュバントを用いない限り、抗体産生は認められなかった。ラット(Wistar 系)とモルモット(Hartley 系、SPF)では軽度の中和抗体が認められた⁴⁴⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：イムネース注 35 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：テセロイキン(遺伝子組換え) 劇薬

2. 有効期間

2 年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け 10℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

1992 年 3 月 27 日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

表 X-1 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
1992 年 3 月 27 日	20400AMZ00789000	1992 年 5 月 22 日	1992 年 6 月 1 日

9. 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

一部変更承認年月日：1999 年 3 月 30 日

追加承認された内容

「腎癌」の効能・効果追加、用法・用量追加

一部変更承認年月日：2021 年 6 月 23 日

追加承認された内容

「神経芽腫に対するジヌツキシマブ(遺伝子組換え)の抗腫瘍効果の増強」の効能・効果追加、用法・用量追加

「V.1.効能又は効果」、「V.3.用法及び用量」の項参照

10. 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：2007 年 6 月 29 日

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との結果を得た。

11. 再審査期間

再審査期間：1992 年 3 月 27 日～2002 年 3 月 26 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

表 X-2 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
イムネース注 35	6399411D1022	6399411D1022	111655702	646390065

14. 保険給付上の注意

本製剤を、神経芽腫に対するジヌツキシマブ(遺伝子組換え)の抗腫瘍効果の増強に用いる場合は、ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)及びフィルグラスチム(遺伝子組換え)との併用療法を行う場合に限り使用されるものであること。(令和 3 年 6 月 23 日付け保医発 0623 第 1 号厚生労働省保険局医療課長通知)

1. 引用文献

- 1) 高久史麿：癌と化学療法，1988, 15 (12), 3271 (PMID : 3058043)
- 2) 社内資料：国内第 I/IIa 相試験(試験番号：GD2-PI) (2021/6/23 承認、ユニツキシ点滴静注用申請資料概要 2.7.6.2)
- 3) 池田重雄ほか：Biotherapy, 1989, 3 (4), 811
- 4) 社内資料：国内第 II b 相試験(試験番号：GD2-P II) (2021/6/23 承認、ユニツキシ点滴静注用申請資料概要 2.7.6.4)
- 5) 阿曾佳郎ほか：泌尿器外科，1995, 8 (1), 75
- 6) 鈴木隆二ほか：基礎と臨床，1988, 22 (17), 5963
- 7) 鈴木隆二ほか：社内資料(誘導された LAK 細胞の各種抗腫瘍活性，1989)
- 8) 丹治 進ほか：Biotherapy, 1991, 5 (6), 1250
- 9) Masumori, N. et al. : Int. J. Urol., 1995, 2, 6 (PMID : 7614408)
- 10) 佐藤孝三郎ほか：社内資料(ヒトリンパ球の増殖能，1985)
- 11) 金沢春幸ほか：Biotherapy, 1990, 4 (6), 1182
- 12) 尾熊嘉隆ほか：社内資料(悪性腫瘍患者における体内動態，1989)
- 13) 西内偉格ほか：薬物動態，1990, 5 (2), 165
- 14) 西内偉格ほか：基礎と臨床，1989, 23 (8), 3035
- 15) 西内偉格ほか：社内資料(ラットにおける体内動態，1989)
- 16) 西内偉格ほか：薬物動態，1990, 5 (2), 179
- 17) 佐々木 繁ほか：社内資料(Bioassay による体液内濃度測定，1989)
- 18) 森 秀輔ほか：社内資料(Enzyme immunoassay による血清中及び尿中濃度測定，1989)
- 19) 南田安紀ほか：時の新薬，1992, 17, 111
- 20) Yamaguchi, Y. et al. : J. Immunol., 1990, 145 (3), 873 (PMID : 2373861)
- 21) Kruit, W. H. et al. : Cancer, 1994, 74 (10), 2850 (PMID : 7954247)
- 22) Papa, M. Z. et al. : Cancer Res., 1986, 46, 5618 (PMID : 3489525)
- 23) Fishman, J. E. et al. : AJR, 1991, 156, 833 (PMID : 2003450)
- 24) Choyke, P. L. : Radiology, 1992, 183 (1), 111 (PMID : 1549655)
- 25) Baron, D. A. et al. : JAOA, 1993, 93 (7), 799 (PMID : 8365929)
- 26) Pockaj, B. A. et al. : J. Clin. Oncol., 1993, 11 (1), 136 (PMID : 8418224)
- 27) Böni, R. et al. : Dermatology, 1994, 189, 330
- 28) Meloni, G. et al. : Blood, 1995, 86 (2), 837 (PMID : 7606020)
- 29) Whitehead, R. P. et al. : Cancer Biotherapy, 1995, 10 (1), 45 (PMID : 7780486)
- 30) 山本研一ほか：応用薬理，1988, 36 (4), 271
- 31) Davies, J. E. et al. : 基礎と臨床，1988, 22 (17), 5995
- 32) Newton, D. F. et al. : 基礎と臨床，1988, 22 (17), 6021
- 33) Warren, S. et al. : 基礎と臨床，1988, 22 (17), 6075
- 34) 矢原 功ほか：基礎と臨床，1988, 22 (17), 6159
- 35) Newton, D. F. et al. : 基礎と臨床，1988, 22 (17), 6137

- 36) Newton, D. F. et al. : 基礎と臨床, 1988, 22 (17), 6191
- 37) Billington, R. et al. : 基礎と臨床, 1989, 23 (8), 2955
- 38) 脇阪義治ほか : 基礎と臨床, 1988, 22 (17), 6271
- 39) 高瀬史朗ほか : 基礎と臨床, 1988, 22 (17), 6279
- 40) 古橋忠和ほか : 基礎と臨床, 1988, 22 (17), 6219
- 41) 長谷川靖彦ほか : 社内資料(ウサギにおける胎児器官形成期投与試験, 1991)
- 42) Cozens, D. D. et al. : 基礎と臨床, 1988, 22 (17), 6236
- 43) 矢原 功ほか : 基礎と臨床, 1988, 22 (17), 6260
- 44) 原田 稔ほか : 基礎と臨床, 1988, 22 (17), 6289

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

該当しない

(参考)

テセロイキン(遺伝子組換え)は外国において使用されていない。米国、ドイツ等では、本剤の類薬の組換え型 IL-2 であるアルデスロイキン(Clinigen Inc.)が使用されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

該当資料なし

®：登録商標

製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪府中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

発売元

共和薬品工業株式会社

大阪府北区中之島 3-2-4

プロモーション提携

ネオクリティケア製薬株式会社

神奈川県厚木市旭町四丁目 18 番 29 号