

**2018年10月改訂（第11版、発売元の住所変更に伴う改訂）
*2016年12月改訂

貯法：遮光・凍結を避け10℃以下で保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間2年）

日本標準商品分類番号
876399

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）

劇薬，処方箋医薬品^{注1}

イムネース[®]注35

Imunace[®] 35

承認番号	20400AMZ00789
薬価収載	1992年5月
販売開始	1992年6月
再審査結果	2007年6月
効能追加	1999年3月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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

【組成・性状】

1. 組成

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	
添加物	L-アルギニン	15.0mg
	L-メチオニン	0.15mg
	精製白糖	90.0mg
	ポリソルベート80	0.5mg
	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	

2. 性状

販売名	イムネース注35
性状・剤形	白色の軽質の塊又は粉末である。(注射剤)
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1mL

【効能・効果】

1. 血管肉腫
2. 腎癌

【用法・用量】

1. 血管肉腫

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人には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。

2. 腎癌

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人には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。

参考：注射液の調製法

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1mLを加え，溶解する。
2. 1回投与量を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等の200~500mLに加えて点滴静注する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) アレルギー素因のある患者
- (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。〕
- (3) 重篤な肝障害又は腎障害のある患者〔症状が悪化することがある。〕
- (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (3) 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ため，腎機能低下例に本剤を投与する場合には慎重に経過を観察すること。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 本剤の皮下投与時の有効性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

3. 相互作用

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ため併用を避けること ¹⁾ 。 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
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 ²⁾ 。	機序は不明

4. 副作用

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%，Grade3^{注1}：5.4%），悪寒・戦慄103例（39.9%，Grade3：3.9%），倦怠感90例（34.9%，Grade3：2.7%），食欲不振95例（36.8%，Grade3：5.4%），悪心・嘔吐51例（19.8%，Grade3：2.7%）であった。その他Grade3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

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

られた。

また、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 3:17.1%), AST (GOT) 上昇26例(10.1%, Grade 3:0.8%), ALT (GPT) 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。

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 (GPT) 上昇32例(10.0%)であった。

(副作用の発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく。)

注1 Grade: WHO handbookの副作用記載様式による。

(1) 重大な副作用

- 1) 体液貯留: 毛細血管漏出症候群 (capillary leak syndrome) によると思われる体液貯留 (2.3%), 体重増加 (2.9%), 浮腫 (3.5%), 胸水・腹水・肺水腫等の水分貯留 (3.3%), 尿量減少 (0.7%) あるいは循環血漿量の減少による血圧低下 (2.8%) 等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、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。
- 2) うっ血性心不全(0.1~1%未満): うっ血性心不全があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 抑うつ, 自殺企図(頻度不明): インターロイキン-2製剤の投与により、抑うつ, 自殺企図があらわれたとの報告がある³⁾。
- 4) 誘発感染症, 感染症の増悪(頻度不明): インターロイキン-2製剤の大量投与により、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⁴⁾。
- 5) 自己免疫現象(頻度不明): インターロイキン-2製剤の投与により、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^{5)~7)}。

(2) その他の副作用

種類\頻度	10%以上	5~10%未満	0.1~5%未満
循環器 ^{注1}			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2}	発熱, 悪寒・戦慄, 全身倦怠感	頭痛・頭重感	筋肉痛, 関節痛
血液	好酸球増多, 白血球増加	好中球減少, 貧血(赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少)	白血球減少, リンパ球減少, 血小板減少, フィブリノーゲン減少
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 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, 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, うつ症状, 発汗, しびれ感, めまい, ふらつき
注射部位			静脈炎, 疼痛, 発赤

種類\頻度	10%以上	5~10%未満	0.1~5%未満
その他		血清総蛋白の減少, CRP 上昇	膀胱炎様症状, 耳鳴, 血清アルブミン減少, 蛋白尿, 高カリウム血症, LAP 上昇, IgG 増多, IgA 増多, IgE 増多

注1: 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。

注2: 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。

5. 高齢者への投与

- (1) 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ので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。
- (2) 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。
再審査終了時(血管肉腫及び腎癌)において、65歳以上の高齢者169例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は139例(82.2%)に認められた。
主なものは好酸球増多81例(47.9%), 発熱77例(45.6%), 好中球減少26例(15.4%), 白血球増加20例(11.8%), 倦怠感18例(10.7%), 赤血球減少17例(10.1%)であった。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠の可能性のある婦人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。]
- (2) 本剤投与中は授乳を避けることが望ましい。[動物試験(ラット)で乳汁中移行の報告がある。] (「薬物動態」の項参照)

7. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

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。

処置: 副作用は可逆的で、一般に投与を中止すれば消退する。症状が持続する場合には、支持的治療を行う。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。

9. 適用上の注意

調製時: 用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも12時間以内に使用すること。

10. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

悪性腫瘍患者(成人)4例に、注射用テセロイキン1回70万単位を、正確に2時間かけて定速静注したとき、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⁸⁾。

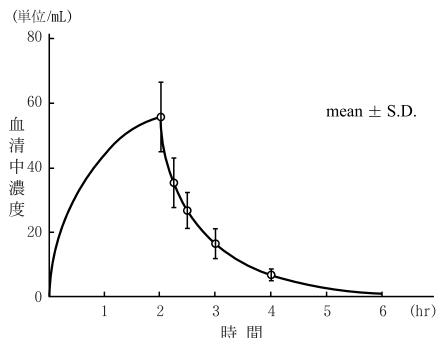


図1 血清中濃度

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (単位)	n	Cmax (単位/mL)	AUC _{0-∞} (単位・hr/mL)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)
70万	4	53.6±13.0	129±32	0.23±0.15	1.46±0.79

(測定法: bioassay 及び enzyme immunoassay) (mean±S.D.)

2. 分布

(参考)

- ラットに¹²⁵I-標識テセロイキン 35万単位/mL/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。
- 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。
- 授乳中のラットにテセロイキン 35万単位/kgを静脈内投与したとき、30分~4時間後の乳汁中濃度はいずれも低いものであった。

3. 代謝

(参考)

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^{9),10)}。

4. 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^{11),12)}。

【臨床成績】

1. 血管肉腫

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%(CR1例及びPR3例)であった¹³⁾。

表2 臨床成績(血管肉腫)

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

CR: complete response PR: partial response MR: minor response
NC: no change PD: progressive disease

2. 腎癌

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%(CR3例及びPR14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%(CR1例及びPR8例)であった。

表3 臨床成績(腎癌)

疾患名	有効性評価対象例数	奏効率(%)	臨床評価(評価例数)					
			CR+PR	CR	PR	MR	NC	PD
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

NE: not evaluable, その他の略号は1.血管肉腫に同じ

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 抗腫瘍作用 (in vitro)

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を加えて72時間培養したとき、ヒト腎癌培養細胞3株に対する強い細胞障害活性が誘導された。しかし、正常細胞(ConA刺激ヒト正常リンパ球)に対する作用は示さなかった。

(2) 抗腫瘍作用 (in vivo)

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¹⁴⁾。

また、化学発癌のマウス腎癌に対して著しい転移抑制効果を示した¹⁵⁾。

2. 作用機序

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: テセロイキン(遺伝子組換え)(JAN) [日局]

Teceleukin (Genetical Recombination)

略号: rIL-2

分子式: C₆₉₈H₁₁₂₇N₁₇₉O₂₀₄S₈

分子量: 15547.01

本質: 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 LTFKPYMPKK

ATELKHLQCL EEELKPLEEV LNLAQSKNFH LRPRDLISNI NVIVLELKGS

ETTFMCEYAD ETATIVEFLN RWITFCQSII STLT

性状: 無色澄明の液である。

【包装】

イムネース注 35: 1瓶

溶解液として、日局注射用水1mLを添付している。

【主要文献】

- Papa, M. Z. et al. : Cancer Res., 1986, 46, 5618
- Fishman, J. E. et al. : AJR, 1991, 156, 833
- Baron, D. A. et al. : JAOA, 1993, 93(7), 799
- Pockaj, B. A. et al. : J. Clin. Oncol., 1993, 11(1), 136
- Böni, R. et al. : Dermatology, 1994, 189, 330
- Meloni, G. et al. : Blood, 1995, 86(2), 837
- Whitehead, R. P. et al. : Cancer Biotherapy, 1995, 10(1), 45
- 金沢春幸ほか: Biotherapy, 1990, 4(6), 1182
- 西内偉格ほか: 薬物動態, 1990, 5(2), 165
- 西内偉格ほか: 薬物動態, 1990, 5(2), 179
- 佐々木繁ほか: 社内資料(Bioassayによる体液内濃度測定, 1989)
- 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)
- 池田重雄ほか: Biotherapy, 1989, 3(4), 811
- 丹治進ほか: Biotherapy, 1991, 5(6), 1250
- Masumori, N. et al. : Int. J. Urol., 1995, 2, 6

【文献請求先】**、*

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

共和薬品工業株式会社 学術情報課
〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

☎ 0120-041-189

イムネース注 (4)

FAX 06-6121-2858

共和クリティケア株式会社 学術情報課

〒112-0006 東京都文京区小日向 4-2-8

TEL 0120-265-321 FAX 03-5840-5145



製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

プロモーション提携*

共和クリティケア株式会社

神奈川県厚木市旭町四丁目 18 番 29 号