



※2019年3月改訂(第10版)
※2015年3月改訂

インターロイキン-2 製剤

日本標準商品分類番号 876399

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{注1)}

セロイク® 注射用40

「タケダ」

CELEUK® FOR INJECTION 40

注射用乾燥セルモロイキン(遺伝子組換え)

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

承認番号	薬価収載	販売開始
21300AMZ00498	薬価基準未収載	1992年5月

再審査結果 2007年6月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2)ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	セロイク注射用40(1バイアル中)
有効成分	セルモロイキン(遺伝子組換え) ^{注2)} 40万国内標準単位
性状	白色～黄白色の塊状の凍結乾燥製剤で、 においはない。
溶解液(添付)	日局「注射用水」1mL
pH	3.0～5.0(日局「注射用水」1mLにて溶解時)
浸透圧比*	約1(日局「注射用水」1mLにて溶解時)

*浸透圧比：生理食塩液に対する比

添加物：人血清アルブミン5mg、D-ソルビトール15mg、D-マニトール35mg、pH調整剤

注2)製造工程において、ウシの乳由来成分(ペプトン及びカザミノ酸)を使用している。

【効能・効果】

血管肉腫

【用法・用量】

○点滴静注の場合

通常、成人には1日1回40万国内標準単位を点滴静注する。なお、症状により適宜増減するが、最大投与量は1日160万国内標準単位(分2)とする。

投与に際しては、生理食塩液又はブドウ糖注射液等に溶解して用いる。

○局所(腫瘍周縁部)投与の場合

通常、成人には1日1回全病巣あたり40万国内標準単位を添付の日局「注射用水」1mLに溶解して腫瘍周縁部に投与する。なお、症状により適宜増減する。

【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[心疾患が増悪するおそれがある。]
- (3)重篤な肝障害又は腎障害のある患者[症状が増悪するおそれがある。]

※(4)遺伝性果糖不耐症の患者[本剤の添加物D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与に際しては、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)本剤の投与に際しては、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、発熱等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。

(4)好酸球増多等の血液像異常が起こることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には必要に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

3. 副作用

各調査別の臨床検査値の異常を含む副作用の発現頻度は次表のとおりである。承認時までは血管肉腫以外の腫瘍性疾患も調査の対象としたが、製造販売後の使用成績調査は血管肉腫のみを対象としている。

承認時までの調査	血管肉腫例(承認用法範囲例)	100%[18/18]
	血管肉腫以外の腫瘍性疾患も含めた全対象例	59.4%[148/249]
製造販売後の使用成績調査(2002年5月時点)		74.3%[133/179]

[]内：副作用発現症例数/安全性評価対象症例数

以下の副作用が上記の調査あるいは自発報告等で認められているので、患者の状態を十分に観察し、このような副作用があらわれた場合には必要に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用

- 1)脈管漏出(vascular leak)によると思われる浮腫(顔、上・下肢等)、肺水腫、胸水、腹水、尿量減少等の体液貯留(0.1～5%未満)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。
- 2)発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群(頻度不明)等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 3)インターロイキン-2製剤の投与により、抑うつ、自殺企図(頻度不明)があらわれたとの報告がある。
- 4)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(頻度不明)を起こしやすくなるとの報告がある。

(2)その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
1)発熱及び全身症状	発熱(40%以上)、悪寒、倦怠感	頭痛、関節痛	
2)血液	好酸球増多	顆粒球減少、貧血、白血球増多	血小板減少
3)肝臓 ^{注3)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTPの上昇	LDHの上昇	
4)消化器	悪心	食欲不振、嘔吐、腹痛、下痢、口内炎	
5)過敏症		発疹、痒痒感	
6)腎臓		BUN、クレアチニンの上昇	
7)投与部位		疼痛、発赤、腫脹等の注射部位反応	

注1) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
8)その他		呼吸困難、発汗亢進、 血清アルブミンの低下	

注3)定期的に検査を行うこと。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物試験(ウサギ)で催奇形作用が報告されている。〕¹⁾
- (2)授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせることが望ましい。〔動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。〕

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

6. 適用上の注意

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。

7. その他の注意

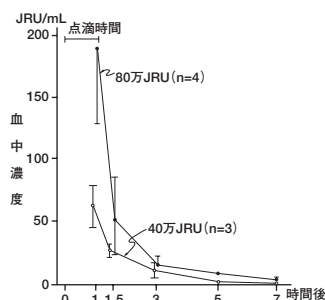
臨床において本剤によりリンパ球系腫瘍の増殖をきたしたとの報告はないが、試験管内でリンパ球系腫瘍細胞が増殖したとの報告があるため、リンパ球系腫瘍を合併している症例に投与する時には注意すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度²⁾

各種悪性腫瘍患者(成人)に1回40万又は80万国内標準単位(JRU)を点滴静注(1時間)した場合の血中濃度は図のとおりであり、用量依存性を示す。

投 与 量	40万 JRU	80万 JRU
C _{max} (JRU/mL)	61.66	189.59
T _{1/2} (hr)	0.84	0.31
AUC (JRU・hr/mL)	80.05	212.95



なお、各種悪性腫瘍患者(3例)に1日1回40万国内標準単位を連日4週間点滴静注(1時間)し、その初回投与時と4週間投与終了時の血中濃度を比較した結果からは、蓄積性は認められていない。

2. 尿中排泄

各種悪性腫瘍患者に1日40万国内標準単位(分1)〔5例〕又は1日80万国内標準単位(分2)〔4例〕を連日7日間点滴静注(1時間)した場合の尿中濃度はいずれも測定限界以下(<0.38JRU/mL)である。

【臨床成績】³⁾

悪性血管内皮細胞腫患者12例を対象に、主として1日1回40万国内標準単位の点滴静注例では23～116日間、局所(腫瘍周縁部)投与例では14～47日間投与した臨床試験において、CR(著効)2例、PR(有効)4例の計6例の有効例が得られ、奏効率は50%(6例/12例)である。そのうち点滴静注例の奏効率は40%(2例/5例)、局所(腫瘍周縁部)投与例の奏効率は57%(4例/7例)である。

CR、PR例における50%以上の腫瘍縮小効果は5例において認められ、その効果は6～57日で発現している。CR又はPRの奏効期間は70～791日である。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用⁴⁾

マウスの皮下又は筋肉に移植されたマウス由来血管内皮腫に対して皮下投与により増殖抑制作用を示す。

2. 抗腫瘍作用の機序^{5～10)}

抗原特異的キラーT細胞、あるいはナチュラルキラー(NK)細胞、リンホカイン活性化キラー(LAK)細胞などの抗原非特異的キラー細胞の活性化や増殖促進等によって抗腫瘍作用をもたらすものと考えられる。

- 1)皮下投与により正常マウス及びヌードマウス脾臓において抗原非特異的キラー細胞を誘導し、誘導されたキラー細胞はマウス血管内皮腫細胞株に対して細胞傷害活性を示す。マウス脾臓におけるキラー活性の誘導は、投与回数に応じて上昇する。なお、誘導された抗原非特異的キラー活性を示す細胞は主としてThy-1⁺、アシアロGM1⁺のLAK様の細胞である。
- 2)正常マウス脾臓細胞において精製天然型IL-2と同程度に抗原特異的及び抗原非特異的キラー活性を誘導し、更に細胞増殖を促進する。誘導されたキラー細胞はマウス血管内皮腫細胞株に対して細胞傷害活性を示す(*in vitro*)。
- 3)癌患者末梢血リンパ球(PBL)において健常人PBLと同程度のNK活性、LAK活性、抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)等の抗原非特異的キラー活性を増強し、更にそれら活性細胞の増殖を促進する(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セルモロイキン(遺伝子組換え)

〔Celmoleukin(Genetical Recombination)〕〔JAN〕

構 造：133個のアミノ酸残基からなる蛋白質

分子式：C₆₉₃H₁₁₁₈N₁₇₈O₂₀₃S₇

分子量：15415.82

性 状：セルモロイキン(遺伝子組換え)は無色澄明の液である。

【包 装】

40万国内標準単位：1バイアル

【主要文献】

- 1) 伊原敏夫 他：基礎と臨床, **23**(13):4857, 1989.
- 2) 田口鐵男：BIOTHERAPY, **3**(5):960, 1989.
- 3) 池田重雄 他：Skin Cancer, **4**(2):367, 1989.
- 4) 大津紘一郎 他：薬理と治療, **17**(9):4259, 1989.
- 5) Naruo, K. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun.,
128(1):257, 1985.
- 6) Hinuma, S. et al.: Immunology, **59**:251, 1986.
- 7) 田口鐵男：癌と化学療法, **13**(1):1, 1986.
- 8) 田口鐵男 他：癌と化学療法, **14**(3):914, 1987.
- 9) 成尾憲一 他：薬理と治療, **17**(7):3057, 1989.
- 10) 成尾憲一 他：薬理と治療, **17**(8):3781, 1989.

***【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号