

日本標準商品分類番号
8 7 3 3 9 9

白血球減少症治療剤

生物由来製品
処方箋医薬品[※]

ロイコプロール[®] 点滴静注用800万単位

ミリモスチム注射剤

Leukoprol[®]

貯 法：10℃以下に保存する
使用期限：3年（瓶ラベル及び外箱に表示の使用期限内に使用すること）

承認番号	22100AMX00893
薬価収載	2009年 9 月
販売開始	1991年 9 月
再審査結果	2006年 9 月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1 瓶中に下記の成分を含有する。

成 分		含 量	備考
有効成分	ミリモスチム	800万単位	ヒト生体由来成分抽出物（尿）
	人血清アルブミン	32mg	
添加物	日局リン酸水素ナトリウム水和物	118.4mg	
	リン酸二水素ナトリウム	11.2mg	
	日局D-マンニトール	400mg	

2. 製剤の性状

本剤は白色の粉末である。本剤20万単位当たり生理食塩液1.0mLを加えて溶解するとき、無色澄明の液となる。このときのpH及び生理食塩液に対する浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.8～7.8
浸透圧比	約1～2

【効能又は効果】

1. 骨髄移植後（同種・同系）の顆粒球数増加促進
2. 下記疾患並びに状態における顆粒球数増加促進
 - 1) 卵巣癌（抗悪性腫瘍剤（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン、シスプラチン）を繰り返し投与することにより、顆粒球数1,000/mm³（白血球数2,000/mm³）以下が観察された顆粒球減少症）
 - 2) 急性骨髄性白血病（抗悪性腫瘍剤（シタラビン、エノシタビン）を投与することにより、顆粒球数500/mm³（白血球数1,000/mm³）以下が観察された重度の顆粒球減少症）

【用法及び用量】

本剤は日本薬局方生理食塩液の適量に溶解した後、輸液200～500mLに希釈して、100mL当たり30分以上かけて点滴静注する。

○骨髄移植後（同種・同系）の顆粒球数増加促進

通常、成人には骨髄移植直後よりミリモスチムとして1日1回800万単位を、2週間連日投与する。

○卵巣癌（抗悪性腫瘍剤（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン、シスプラチン）を繰り返し投与することにより、顆粒球数1,000/mm³（白血球数2,000/mm³）以下が観察された顆粒球減少症）

通常、成人には抗悪性腫瘍剤投与後よりミリモスチムとして1日1回800万単位を、1週間連日投与する。

○急性骨髄性白血病（抗悪性腫瘍剤（シタラビン、エノシタビン）を投与することにより、顆粒球数500/mm³（白血球数1,000/mm³）以下が観察された重度の顆粒球減少症）
通常、成人にはミリモスチムとして1日1回800万単位を、1～2週間連日投与する。

なお、いずれの場合も年齢、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) 重篤な肝障害のある患者
- 2) 重篤な腎障害のある患者

2. 重要な基本的注意

- 1) 定期的に血液検査、必要に応じて骨髄検査を行い、芽球の増加が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。
- 2) 発熱が認められた場合は、解熱剤の併用等適切な処置を行うこと。
- 3) 本剤投与期間中は、一般臨床症状、臨床検査（血液検査等）成績に十分注意し、異常が認められた場合は、休薬・減量等適切な処置を行うこと。
- 4) 小児の骨髄移植の患者に対する有効性は未だ確立していない。

3. 副作用

承認時までの調査及び使用成績調査における総症例2,093例中92例（4.40%）130件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。主な副作用は、発熱27件（1.29%）、嘔吐14件（0.67%）、悪心13件（0.62%）、頭痛10件（0.48%）、発疹5件（0.24%）等であった。（再審査終了時）

1) 重大な副作用

ショック（頻度不明）：ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

以下の症状があらわれた場合には症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
全身症状		発熱、悪寒、頭痛	全身倦怠感
過敏症 ^{注1)}		発疹、皮疹、紅斑	発赤等
神経・筋 ^{注1)}		手指・顔のしびれ	
呼吸器 ^{注1)}			呼吸困難、胸痛
肝 臓		黄疸等の肝障害	
消化器		悪心、嘔吐、食欲減退、下痢	
腎 臓			尿蛋白、BUN上昇、下肢浮腫
その他			血清鉄の異常高値、CRP陽転

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

*注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中又は授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

- 1) 小児に対する使用経験が少なく、また、発熱の頻度が高いので慎重に投与すること。
- 2) 低出生体重児・新生児・乳児・幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

1) 調製時：

本剤は生理食塩液の適量に溶解後、生理食塩液、ブドウ糖液などで200～500mLに希釈し投与すること。

2) 投与时：

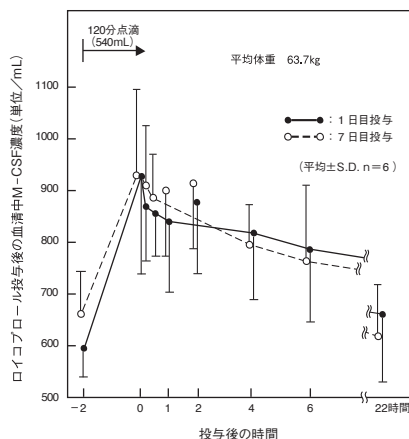
- (1) 本剤は輸液以外の他剤と混合して投与しないこと。
- (2) 本剤は溶解後速やかに使用すること。

3) 投与速度・投与経路：

本剤は緩徐に(100mL当たり30分以上かけて)点滴静脈内投与すること。

【薬物動態】

健常成人に対し、1日1回、800万単位を7日間連日投与した場合、抗原活性の経時変化の測定から求めた本剤の半減期は約6時間であった¹⁾。



(参考)動物における薬物動態^{2～5)}

¹²⁵I 標識体を雄ラットに静脈内投与した場合、血中放射能濃度は3相性の推移で減衰し、その半減期は α 相2.9分、 β 相1.9時間、 γ 相6.8時間であった。また、投与後24時間で投与放射能の81%が尿中に排泄された。雄ラット静脈内に5回連続反復投与した後の本剤の血中動態、組織内分布及び排泄は単回投与後の場合と同様であり、蓄積性はなかった。また、妊娠ラット又は分娩後ラットに¹²⁵I 標識体を投与した時、胎児又は乳汁に放射能の移行は認められたが、ミリモスチム活性の移行は認められなかった。

【臨床成績】

1. 臨床効果

1) 骨髄移植⁶⁾

二重盲検群間比較試験の結果、有効率は55.2%であり、本剤の有用性が認められた。

2) 卵巣癌⁷⁾

電話法群間比較試験の結果、有効率は50%であり、本剤の有用性が認められた。

3) 急性骨髄性白血病⁸⁾

一般臨床試験の結果、本剤の有効率は70%であった。また、顆粒球数が500/mm³、1,000/mm³に到達するまでに要した日数は、非投与群に比べ短縮する傾向が認められた。

以上の臨床試験の結果の概要は次表のとおりである。

対 象	試験方法	有効率※ (有効以上%)
骨 髄 移 植	二重盲検 比較試験	55.2% (32/58)
卵 巣 癌	電 話 法 比較試験	50.0% (12/24)
急性骨髄性 白 血 病	一 般 臨床試験	70.0% (7/10)

※効能・効果に基づいた有効率

2. その他

急性骨髄性白血病患者の白血病細胞及び各種白血病株化細胞に対する試験管内での増殖促進作用はみられなかった⁹⁾¹⁰⁾。また、承認時までの臨床試験においては、本剤投与による白血病細胞の増殖を促進した症例は観察されず、骨髄移植においては白血病症例における1年6ヵ月の追跡調査の結果、白血病再発率は対照群(プラセボ投与群)に比し低い傾向がみられた¹¹⁾。

【薬効薬理】

1. 顆粒球増加作用

1) 正常動物における顆粒球-単球系造血作用

正常動物(マウス)の骨髄及び脾臓の単球系前駆細胞(CFU-M)を用量依存的に増加させた。しかし、末梢白血球数及び白血球分画に対し、影響を与えなかった¹²⁾。

2) 抗癌剤投与動物における顆粒球-単球系造血作用

(1) シクロホスファミド水和物投与白血球減少症マウスにおいて、骨髄及び脾臓の顆粒球・単球系前駆細胞(CFU-C)の増殖を促進するとともに、顆粒球の増加による末梢白血球数の回復を促進した¹³⁾。

(2) 5-FU投与白血球減少症マウスにおいて、末梢白血球数の回復を促進する傾向を示した¹⁴⁾。

(3) アドリアマイシン投与白血球減少症サルにおいて、顆粒球を主とする末梢白血球数の回復を促進し、その減少を抑制した¹⁵⁾。

3) 骨髄移植動物による顆粒球-単球系造血作用

致死量の⁶⁰Co照射後、骨髄移植を行ったマウスにおいて、骨髄及び脾臓のCFU-Cの顕著な増殖促進作用を示すとともに、顆粒球を主とする末梢白血球数の回復を促進した¹⁶⁾。

4) 白血球減少症患者血清中のコロニー形成能(CSA)増加作用

抗癌剤投与による白血球減少症患者の血清中CSAを増加させることが認められた¹⁷⁾¹⁸⁾。

2. 作用機序

- 1) ヒト単球系前駆細胞に作用して、その分化、増殖を促進し、単球・マクロファージから成るコロニーを形成させた¹⁹⁾。
- 2) ヒト末梢血単球及び骨髓細胞の単球・マクロファージに作用して、G-CSF、GM-CSFの産生を刺激した¹⁹⁾。
- 3) ヒト非分画骨髓細胞に作用して共存する単球・マクロファージのG-CSF、GM-CSF産生作用を介して、顆粒球、顆粒球-単球、単球コロニーの形成を刺激、促進した²⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミリモスチム (mirimostim)

本 質：ヒト尿より精製される214個のアミノ酸残基からなる蛋白質のホモ2量体で構成される糖蛋白質(分子量：約84,000)である。

【包 装】

1 瓶

【主要文献】

<主要文献>

- 1) 元吉和夫 他：新薬と臨床, 37(5), 689(1988)
- 2) 野上俊彦 他：基礎と臨床, 22(9), 2531(1988)
- 3) 野上俊彦 他：基礎と臨床, 22(9), 2547(1988)
- 4) 野上俊彦 他：基礎と臨床, 22(9), 2558(1988)
- 5) 野上俊彦 他：基礎と臨床, 22(9), 2555(1988)
- 6) 柴田弘俊 他：今日の移植, 1(2), 191(1988)
- 7) 笠松達弘 他：日本癌治療学会誌, 23(7), 1551(1988)
- 8) 元吉和夫 他：日本癌治療学会誌, 23(11), 2760(1988)
- 9) 吉田賀津雄 他：薬理と臨床, 1(1), 19(1991)
- 10) 吉田賀津雄 他：医学のあゆみ, 144(11), 865(1988)
- 11) Masaoka, T. et al.: British Journal of Haematology, 76, 501(1990)
- 12) 柳内延也 他：基礎と臨床, 22(5), 937(1988)
- 13) Yanai, N. et al.: Exp.Hematol., 11(10), 1027(1983)
- 14) 社内資料：放射線照射及び代謝拮抗剤投与マウスの顆粒球系造血に及ぼす本製剤の作用
- 15) 社内資料：本製剤のサルにおける効力試験
-in vivoにおける検討-
- 16) 柳内延也 他：基礎と臨床, 22(5), 945(1988)
- 17) Motoyoshi, K. et al.: Acta Haematol. Jap., 47(8), 1714(1984)
- 18) Motoyoshi, K. et al.: Blood, 62(3), 685(1983)
- 19) 元吉和夫 他：基礎と臨床, 22(9), 2523(1988)
- 20) Motoyoshi, K. et al.: Exp.Hematol., 17, 68(1989)

<文献請求No.>

013-430
013-431
013-432
013-433
013-434
013-439
013-441
013-443
013-425
013-451
013-452
013-410
013-411
013-412
013-414
013-415
013-453
013-454

**<製品情報お問い合わせ先>

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下さい。

J C R ファーマ株式会社 営業業務部

(住所) 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

(電話) 0797-32-1189

製造販売元

JCRファーマ株式会社
兵庫県芦屋市春日町3-19

IG