

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

白血球減少症治療剤

ロイコン[®] 錠 10mg

LEUCON[®] TABLETS 10mg
アデニン錠

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中アデニン 10mg を含有
一般名	和名：アデニン（JAN） 洋名：Adenine（JAN）
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：2006年2月 3日 薬価基準収載年月日：2006年6月 9日 発売年月日：1960年3月 23日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL http://www.ohara-ch.co.jp

本 I F は 2007 年 11 月改訂（第 6 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/> 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。この変更にあわせて、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、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)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か審査・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	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名(命名法)	2
(2) 洋名(命名法)	2
(3) ステム	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶解性	3
(3) 吸湿性	3
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	3
(7) その他の主な示性値	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4
(2) 製剤の物性	4
(3) 識別コード	4
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定な pH 域等	4
2. 製剤の組成	4
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4
(2) 添加物	4
(3) その他	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
(1) 臨床データパッケージ	8
(2) 臨床効果	8
(3) 臨床薬理試験	8
(4) 探索的試験	9
(5) 検証的試験	10
1) 無作為化並行用量反応試験	10
2) 比較試験	10
3) 安全性試験	10
4) 患者・病態別試験	10
(6) 治療的使用	10
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)	10
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	10
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	11
2. 薬理作用	11
(1) 作用部位・作用機序	11
(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
(3) 作用発現時間・持続時間	11
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	16
(1) 治療上有効な血中濃度	16
(2) 最高血中濃度到達時間	16
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	16
(4) 中毒域	17
(5) 食事・併用薬の影響	17
(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	17
2. 薬物速度論的パラメータ	17
(1) 解析方法	17
(2) 吸収速度定数	17
(3) バイオアベイラビリティ	17
(4) 消失速度定数	17
(5) クリアランス	17
(6) 分布容積	17
(7) 血漿蛋白結合率	17

3. 吸 収	17	16. その他	23
4. 分 布	17		
(1) 血液－脳関門通過性	17		
(2) 血液－胎盤関門通過性	17		
(3) 乳汁への移行性	17		
(4) 髄液への移行性	17		
(5) その他の組織への移行性	18		
5. 代 謝	19		
(1) 代謝部位及び代謝経路	19		
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	19		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19		
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	19		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	19		
6. 排 泄	20		
(1) 排泄部位及び経路	20		
(2) 排泄率	20		
(3) 排泄速度	20		
7. トランスポーターに関する情報	20		
8. 透析等による除去率	20		
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	21		
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	21		
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21		
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21		
5. 慎重投与内容とその理由	21		
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21		
7. 相互作用	21		
(1) 併用禁忌とその理由	21		
(2) 併用注意とその理由	21		
8. 副作用	22		
(1) 副作用の概要	22		
(2) 重大な副作用と初期症状	22		
(3) その他の副作用	22		
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	22		
(5) 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	22		
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	22		
9. 高齢者への投与	22		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23		
11. 小児等への投与	23		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23		
13. 過量投与	23		
14. 適用上の注意	23		
15. その他の注意	23		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	24		
(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	24		
(2) 副次的薬理試験	24		
(3) 安全性薬理試験	24		
(4) その他の薬理試験	24		
2. 毒性試験	25		
(1) 単回投与毒性試験	25		
(2) 反復投与毒性試験	25		
(3) 生殖発生毒性試験	25		
(4) その他の特殊毒性	25		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	26		
2. 有効期間又は使用期限	26		
3. 貯法・保存条件	26		
4. 薬剤取扱い上の注意点	26		
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	26		
(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	26		
(3) 調剤時の留意点について	26		
5. 承認条件等	26		
6. 包 装	26		
7. 容器の材質	26		
8. 同一成分・同効薬	26		
9. 国際誕生年月日	26		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26		
11. 薬価基準収載年月日	26		
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	27		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27		
14. 再審査期間	27		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27		
16. 各種コード	27		
17. 保険給付上の注意	27		
XI. 文 献			
1. 引用文献	28		
2. その他の参考文献	28		
XII. 参考資料			
1. 主な外国での発売状況	29		
2. 海外における臨床支援情報	29		
XIII. 備 考			
その他の関連資料	30		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アデニンは動・植物生体中に広く分布し、核酸塩基や補酵素などの重要な構成成分として存在しているプリン誘導体の一種であるが、遊離して単独に存在することはほとんど少ない。1885年、Kosselによりウシ膀胱より単離され、1897年にFischerにより部分合成、1904年にはTraubeにより全合成された。

アデニンはその重要性からビタミン B₄ 物質と名付けられたこともあるが、フランスの Lecoq によりアデニンの白血球増加作用が明らかにされ、臨床的にも種々の原因による白血球減少症に対し、投与方法が簡単でかつ確実な予防、治療作用を有し、それまでの薬剤では無効の症例にも奏効することから、弊社ではこれを製剤化して1960年より市販に供してきている。

1980年8月の再評価の結果、白血球減少症の適応領域が明確化され、効能・効果がそれまでの「諸種の原因による白血球減少症の予防および治療」から、現行の「放射線曝射ないし薬物による白血球減少症」に改められた。

ロイコ錠については2006年2月、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年9月19日付医薬発第935号)通知に基づき、医療事故防止対策として現行の販売名に変更した。

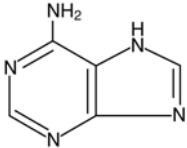
2. 製品の治療学的・製剤学的特性

抗腫瘍剤投与による白血球減少を改善する。

悪性腫瘍の放射線療法による白血球減少を改善する。

重大な副作用として、**高尿酸血症、痛風、尿路結石、急性腎不全**(いずれも頻度不明)が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1)和 名	ロイコン [®] 錠 10mg
(2)洋 名	LEUCON [®] TABLETS 10mg
(3)名称の由来	不明
2. 一般名	
(1)和 名(命名法)	アデニン(JAN)
(2)洋 名(命名法)	Adenine (JAN)
(3)ステム	-ine:alkaloids and organic bases(アルカロイド、有機塩基)
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式: C ₅ H ₅ N ₅ 分子量: 135.13
5. 化学名(命名法)	6-aminopurine
6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	記号番号: CS-47
7. CAS 登録番号	73-24-5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。

(2) 溶解性

本品は酢酸(100)にやや溶けにくく、水、メタノール、無水酢酸又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、1-ブタノール又は 2-ブタノンにほとんど溶けない。

水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。

希塩酸に溶ける。

(日本薬局方外医薬品規格 2002)

溶解度(37℃)

pH1.2	13.0mg/mL
pH4.0	2.4mg/mL
pH6.8	1.2mg/mL
水	1.2mg/mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約 360℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa:3.98、9.87(25℃、プリン環 1 位 N 及び 7 位 NH 基、滴定法)

(6) 分配係数

pH	1.2(日局、第 1 液)	6.8(日局、第 2 液)
分配係数(log Pow)	-2.8	-0.1

Pow=(オクタノール相のアデニン濃度/水相のアデニン濃度)

(フラスコ振とう法)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

溶液状態での安定性

水	37℃、12 時間は安定である。
液性 (pH)	pH1.2 及び pH4.0、37℃、12 時間は安定である。 pH6.8、37℃、12 時間で約 6%分解する。

3. 有効成分の確認試験法

(1) 芳香族第一アミンの定性反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(日本薬局方外医薬品規格 2002)

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法




(日本薬局方外医薬品規格 2002)

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:錠(素錠)

販売名	表面	裏面	側面	剤形	色調
ロイコン錠 10mg				素錠	白色
直径 6.4mm、厚さ 3.0mm、重さ 110mg					

(2) 製剤の物性

硬度(タテ):3.8kg

(3) 識別コード

錠剤表面 OH 277

PTP 包装及び外箱 OH-277

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中アデニン 10mg を含有

(2) 添加物

乳糖水和物、バレイシヨデンブシ、タルク、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における
安定性

(1) 長期保存試験

保管条件	25±2℃
包装形態	PTP、OPPピローパック、函

試料 No.	経時月数 試験項目(単位)	スタート	12M	24M	36M	48M	60M
		1	外観	適合	適合	適合	適合
1	溶出試験 平均(最低~最高)(%)	101 (100~101)	103 (102~104)	101 (100~102)	102 (101~102)	102 (101~103)	99 (99~100)
	崩壊試験 平均(最低~最高)(分)	3(3~4)	3(2~3)	4(3~4)	4(3~5)	3(2~3)	3(2~3)
	含量(%)	99.3	99.8	101.3	102.0	101.4	100.3
	2	外観	適合	適合	適合	適合	適合
2	溶出試験 平均(最低~最高)(%)	101 (100~102)	100 (98~102)	99 (89~102)	101 (100~102)	98 (96~100)	99 (98~101)
	崩壊試験 平均(最低~最高)(分)	4(4~5)	4(3~7)	3(3~4)	4(4~5)	4(4~4)	4(3~4)
	含量(%)	99.7	98.9	100.7	101.3	100.2	101.2
	3	外観	適合	適合	適合	適合	適合
3	溶出試験 平均(最低~最高)(%)	99 (97~101)	99 (94~101)	102 (99~104)	102 (101~104)	98 (97~100)	100 (100~102)
	崩壊試験 平均(最低~最高)(分)	4(4~5)	4(3~4)	3(3~4)	4(3~4)	3(3~4)	4(3~4)
	含量(%)	101.0	101.4	101.6	101.9	101.1	103.1

保管条件	25±2℃
包装形態	瓶、函

試料 No.	経時月数 試験項目(単位)	スタート	12M	24M	36M	48M	60M
		1	外観	適合	適合	適合	適合
1	溶出試験 平均(最低~最高)(%)	101 (100~101)	103 (102~104)	99 (91~102)	101 (94~103)	101 (100~102)	99 (99~100)
	崩壊試験 平均(最低~最高)(分)	3(3~4)	3(3~4)	4(3~5)	4(3~4)	3(3~3)	3(3~3)
	含量(%)	99.3	100.9	99.5	101.8	100.5	99.3
	2	外観	適合	適合	適合	適合	適合
2	溶出試験 平均(最低~最高)(%)	101 (100~102)	98 (91~101)	102 (102~104)	99 (98~100)	97 (92~100)	99 (97~100)
	崩壊試験 平均(最低~最高)(分)	4(4~5)	4(3~4)	4(4~4)	6(5~6)	4(4~4)	4(4~4)
	含量(%)	99.7	99.5	100.2	99.8	99.5	100.1
	3	外観	適合	適合	適合	適合	適合
3	溶出試験 平均(最低~最高)(%)	98 (91~100)	101 (99~102)	100 (99~101)	99 (96~102)	98 (96~102)	103 (101~105)
	崩壊試験 平均(最低~最高)(分)	4(4~5)	4(4~5)	4(3~4)	5(5~5)	4(3~4)	4(3~4)
	含量(%)	100.4	100.7	101.4	100.1	99.2	100.3

外観: 白色の錠剤
 溶出試験: 90分間に85%以上
 崩壊試験: 30分以内
 含量(アデニン): 95.0~105.0%

(2) 無包装状態における安定性

	性 状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
スタート	白色の錠剤	103	3	5(5~5)

1) 温度に対する安定性

保存条件		試 験 項 目			
温 度	保存期間	性 状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
40℃	3 ヶ月	白色の錠剤	4%低下	3	4(4~4)
安定性		◎	○	◎	◎

2) 湿度に対する安定性

保存条件		試 験 項 目			
温度・湿度	保存期間	性 状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
25℃・75%RH	3 ヶ月	白色の錠剤	2%低下	1	6(5~7)
安定性		◎	◎	△	◎

3) 光に対する安定性

保存条件		試 験 項 目			
光	保存期間	性 状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
1,000Lux(室温)	120 万 Lux・hr	白色の錠剤	変化なし	3	4(4~4)
安定性		◎	◎	◎	◎

安定性(性状、含量、崩壊試験)： 硬度：

[◎:変化なし]

[◎:変化なし]

[○:変化あるが、規格内で問題なし] [○:変化あるが、スタート時硬度の半分以上]

[△:変化あり、品質面で問題あり] [△:変化あり、スタート時硬度の半分未満]

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化
(物理化学的変化)

該当しない

7. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格第三部アデニン錠溶出試験による。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
10mg	90 分	85%以上

判定:適合

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

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法	紫外可視吸光度測定法
11. 力 価	本剤は力価表示に該当しない。
12. 混入する可能性のある 夾雑物	該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観が 特殊な容器に関する情報	特になし
14. その他	

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	放射線曝射ないし薬物による白血球減少症
2. 用法及び用量	アデニンとして、通常成人 1 日 20～60mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
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	本剤の臨床試験は、悪性腫瘍の放射線療法及び化学療法時に起こる白血球減少症を対象に実施され、本剤投与前後の白血球数の変動について検討された結果、おおむね 1 週～1 ヶ月の投与で白血球数の増加による治療効果が認められた。
(3) 臨床薬理試験	該当資料なし

(4) 探索的試験

白血球減少症に対する治療効果

投与方法	症例数	原因	結果の要約																								
1回 10~30mg を連日或いは隔日に筋注、又は 1日 20~40mg を内服 ¹⁾	19	制癌剤	白血球数の推移は 19 例中 3 例を除き、3~4 週までの間に回復																								
40~60mg 毎日静注的或いは経口的に投与 ²⁾	10	放射線 制癌剤 薬物中毒	総計 600~1,000mg で極めて著効を得た																								
30mg/日 20 日間内服、 20mg/日 10 日間内服 ³⁾	11	放射線 ベンゼン	白血球減少の増加に効果があることを認めた																								
40mg を経口投与 ⁴⁾	1	放射線	難治な放射性白血球減少症に対しても速やかに効果が現われる 経過:20~30 日																								
1日 5錠(50mg)を連日服用させた ⁵⁾	2	放射線	白血球均衡作用に対し有望であることが認められた 用量:~1400mg																								
経口的には毎食後 2 錠(1日 60mg)、非経口的には 1回 2~3mL (20~30mg)を緩衝液と混じて筋肉内投与するか、或いは単独又はブドウ糖と混じて静脈注射した ⁶⁾	9	放射線 制癌剤 ほか	放射線及び抗癌剤による白血球減少症 4 例中全例に著効を、原因不明の白血球減少症 3 例中全例に有効であることを認めた 60mg×25 日																								
毎日 30~60mg 静注 毎日 20mg 筋注と 60mg 錠剤内服の併用 毎日 60mg 錠剤内服 ⁷⁾	30	放射線 制癌剤	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">アデニン使用臨床例</th> </tr> <tr> <th></th> <th>有効例</th> <th>無効例</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>静注</td> <td>10</td> <td>4</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>筋注+内服</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>内服</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>20</td> <td>10</td> <td>30</td> </tr> </tbody> </table> <p>白血球数が 30%以上増加し、その増加が持続した例のみを有効例とし、白血球数が放射線治療を続けたにもかかわらず減少しないものは無効例に入れた。</p>	アデニン使用臨床例					有効例	無効例	計	静注	10	4	14	筋注+内服	6	3	9	内服	4	3	7	計	20	10	30
アデニン使用臨床例																											
	有効例	無効例	計																								
静注	10	4	14																								
筋注+内服	6	3	9																								
内服	4	3	7																								
計	20	10	30																								
経口(120~240mg/日)ないし静脈内(20~60mg/日)投与、7~30 日間持続 ⁸⁾	19	放射線 制癌剤 ベンゼン ほか	白血球数が 1000 以上増加したもの 14 例、うち正常値に復したものは 12 例 本態性血液疾患では効果は見られない 投与日数:20~30 日																								

- 1) 武正 勇造:ロイコン文献集 No.1, 29-34 (1960) 三共株式会社
- 2) 神田 耕介:日本医学放射線学会雑誌 20 (5), 1174-1175 (1960)
- 3) 河村 洋太郎:ロイコン文献集 No.2, 55-56 (1960) 三共株式会社
- 4) 平野 宏:癌の臨床 7 (4), 248-251 (1961)
- 5) 鈴木 正彦ほか:癌の臨床 7 (9/10), 613-616 (1961)
- 6) 久下 寿夫、満谷 進:内科の領域 9 (4), 299-302 (1961)
- 7) 入江 英雄ほか:日本医学放射線学会雑誌 20 (12), 2611-2618 (1961)
- 8) 山口 潜ほか:臨床内科小児科 16 (1), 73-80 (1961)

注)ロイコン錠の承認効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

効能・効果

放射線曝射ないし薬物による白血球減少症

用法・用量

アデニンとして、通常成人 1 日 20~60mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(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)	該当しない
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

プリン誘導體
イノシン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アデニンは抗腫瘍剤^{9~11)}や放射線照射¹²⁾による白血球の減少を抑制、
或いは減少した白血球数の回復作用など、実験的白血球減少に対して
効果を示す。また、アデニンは骨髄細胞に取り込まれ核酸合成に利用さ
れる¹³⁾。

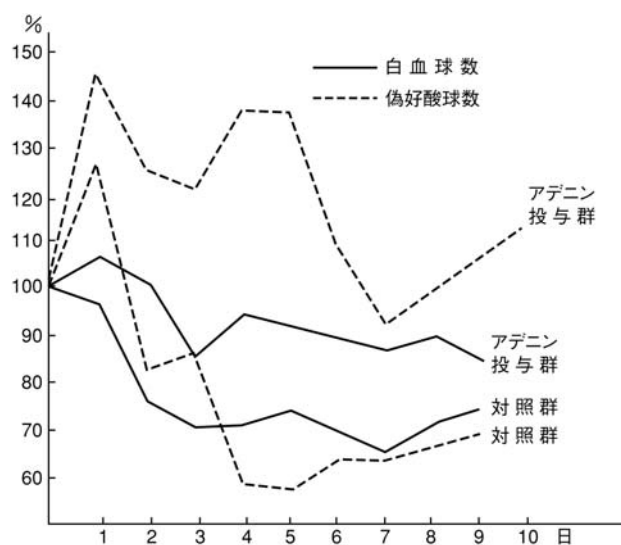
(2) 薬効を裏付ける試験成績

実験的白血球減少症に対する作用

(3) 作用発現時間・持続時間

抗腫瘍剤投与実験⁹⁾

ウサギにエチレンイミン系抗腫瘍剤の一種 RC-4 [*p*-phenylene bis
[bis(1-aziridiny)-phosphinate]]を10mg 静注後、アデニン10mg/kg1日1
回、5日間静注し、10日間血液像を調べた結果、RC-4投与による白血
球及び偽好酸球の減少はアデニンの投与により防止された。また、同じ
実験で5日毎に骨髄穿刺を行なって骨髄細胞数を測定した結果、アデ
ニンは白血球及び顆粒細胞の減少を防止した。

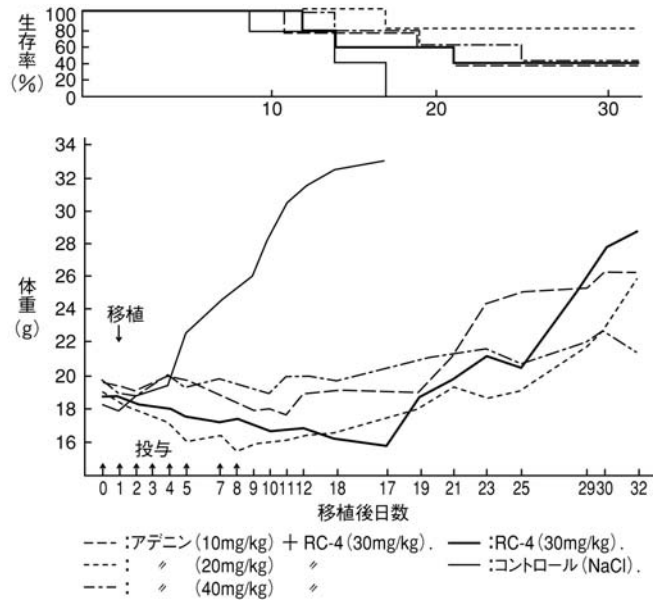


RC-4投与ウサギ白血球、偽好酸球数に対するアデニンの影響
(RC-4投与前を100%とする)

ウサギの骨髄に対する作用—注射前を100としての比較

骨髄細胞	白血球系			顆粒球系			赤血球系		
	骨髄穿刺日	0日	5日	10日	0日	5日	10日	0日	5日
RC-4 単独	100	49	59	100	39	62	100	156	145
RC-4+アデニン	100	101	123	100	107	121	100	100	91

また、エーリツヒ腹水ガン移植マウスの RC-4 注射における 1 ヶ月の延命率に対して併用した場合、RC-4 のみを注射した場合と比較してアデニン併用では延命率がほぼ同一か増加した。



アミノピリン¹⁴⁾

ラットに、I 群:アミノピリン 50mg/日 1 週間、II 群:アミノピリン 200mg/日 1 週間、III 群:アミノピリン 200mg/日とアデニン 4mg/日併用 1 週間でそれぞれ経口投与して、血液及び骨髄所見を観察した結果、アミノピリン 200mg/日の投与による顆粒球細胞減少の指標となる顆粒性白血球/赤芽球比の減少が、アデニン 4mg の併用により対照群とほぼ同程度にまで回復した。

実験的顆粒細胞減少症に対するアデニンの効果

		I 群	II 群	III 群	対照群
アミノピリンの投与量		50mg	200mg	200mg	0
アデニンの併用投与		0	0	4mg	0
実験期間		1 ヶ月	1 週	1 週	0
赤血球		6,910,000	6,120,000	7,020,000	7,900,000
白血球		12,700	14,800	8,300	8,200
類別白血球	好中性多形核白血球	20%	47%	20%	21%
	好酸性多形核白血球	2	1	2	3
	大単核球	2	2	4	3
	リンパ球	76	50	74	73
骨髄	好中性多形核白血球	43%	27%	40%	41%
	好酸性多形核白血球	7	4	5	4
	後骨髄細胞	3	4	4	5
	骨髄細胞及び前骨髄球	2	3	4	5
	前造赤血球細胞	1	1	1	1
所見	好塩基性造赤血球細胞	21	29	16	10
	多色染色性造赤血球細胞	11	19	17	21
	好酸性造赤血球細胞	1	1	1	2
	リンパ球形質細胞	10	8	11	10
形質細胞		1	4	1	1
顆粒性白血球/赤芽球		1.6	0.7	1.5	1.8

ベンゼン

(1)ウサギに、I 群:ベンゼン(40%ベンゼン溶液 1mL/kg を隔日筋注)、II 群:ベンゼンとアデニン6mg/日筋注、III 群:白血球数が1/3以下になるまでベンゼン投与、以後アデニン6mg/日筋注、IV 群:ベンゼンとアデニン30mg/日筋注、V 群:白血球数が1/3以下になるまでベンゼン投与、以後アデニン 30mg/日筋注し、8 日毎に骨髓像を検討した結果、次のように I 群とIV 群では白血球/赤血球比に著名な差が認められた¹⁵⁾。

	8 日	16 日	24 日	32 日
I 群(コントロール)	0.27	0.25	0.3	0.2
IV 群	0.67	0.75	0.85	0.6

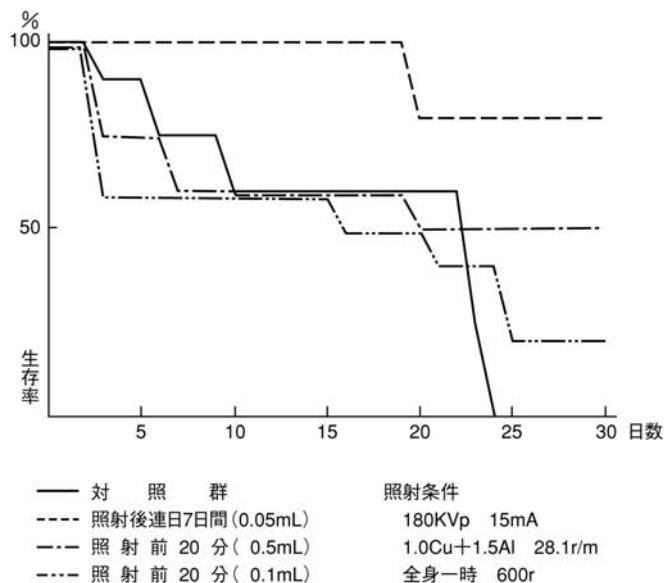
(2)モルモットに、I 群:ベンゼンの 25%溶液 1mL 週 2 回注射、II 群:ベンゼンと同時にアデニン 1 日 1mg/kg 注射、III 群:ベンゼン投与で血小板減少が 26~27%に達した 10 日目以降同様にアデニンを投与し、5 日毎に血小板数の変動を測定したところ、アデニン投与により血小板数の増加が認められた¹⁶⁾。

ベンゼンによる実験的血小板減少症に対するアデニンの効果

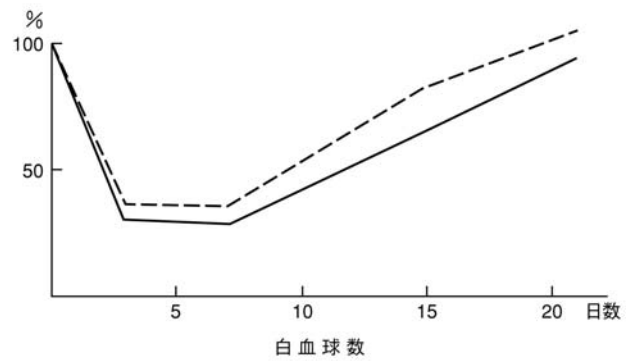
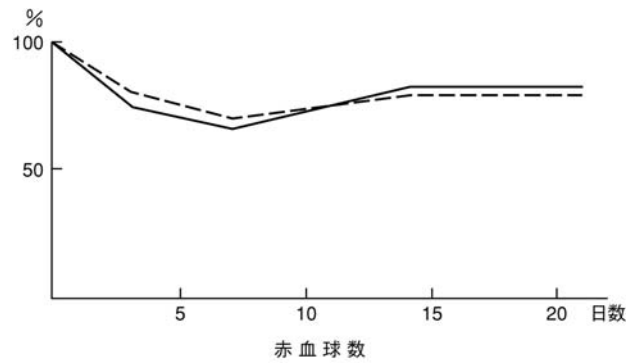
	第 I 群		第 II 群		第 III 群	
	血小板数	変動率	血小板数	変動率	血小板数	変動率
ベンゼン投与前	316,000		314,000		309,700	
5 日	284,400	-10%	332,900	+ 6%	275,000	-11%
10 日	243,300	-23	361,100	+15	226,000	-27
15 日	173,800	-45	386,200	+23	253,900	-18
20 日	139,400	-54	417,000	+33	263,200	-15
25 日	117,940	-64	445,900	+42	284,900	- 8
30 日	107,400	-66	474,100	+51	300,400	- 3

実験的放射線障害防禦作用

(1)マウスにX線照射 20 分前にアデニン 1mg(ロイコン注射液 0.1mL)、5mg(0.5mL)腹腔内投与、或いは X 線照射後アデニン 0.5mg(0.05mL)を 7 日連続腹腔内投与した致死実験において、アデニンの連続投与群では対照群に比し著明な延命効果が認められた¹²⁾。



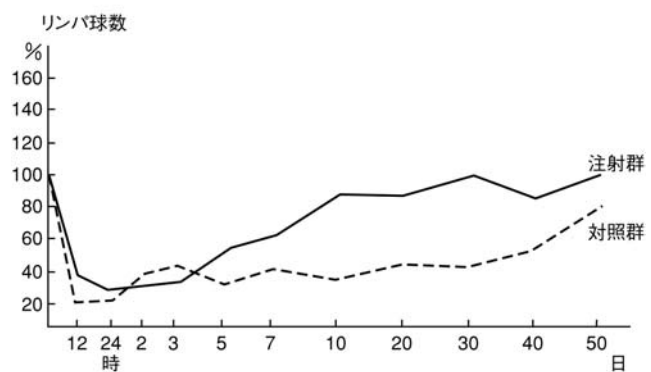
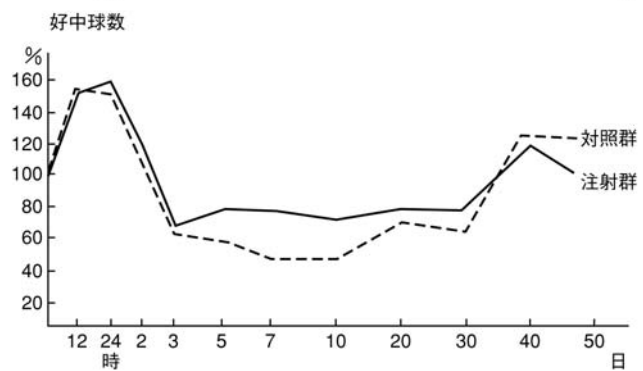
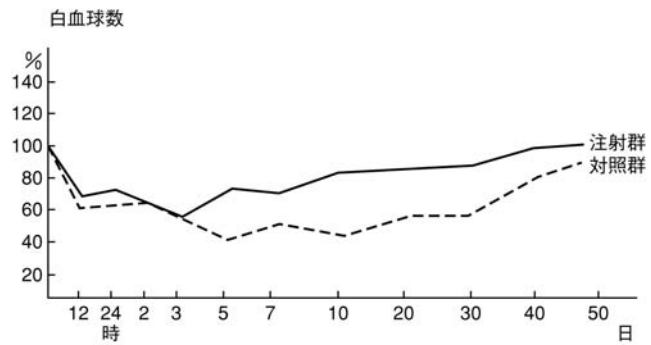
また、マウスに X 線照射後アデニンを 2mg (0.2mL) 7 日間連続腹腔内投与し、赤血球数及び白血球数を算出した結果、赤血球数については対照群との間に有意の差は認められなかったが、白血球数の減少阻止及び回復促進効果が認められた¹²⁾。



—— 対照
 ---- アデニン (0.2mL)

照射条件
 180KVp 15mA
 1.0Cu+1.5Al 28.1r/m
 全身一時 400r

(2)モルモットにアデニン 4mg を X 線照射(300r)前 20 分及び以後毎日腹腔内投与し、血色素、赤血球数、白血球総数、好中球数、リンパ球数につきその変動を見ると、アデニンは X 線照射後の白血球の減少を抑制する効果を有していた¹⁷⁾。



VII. 薬物動態に関する項目

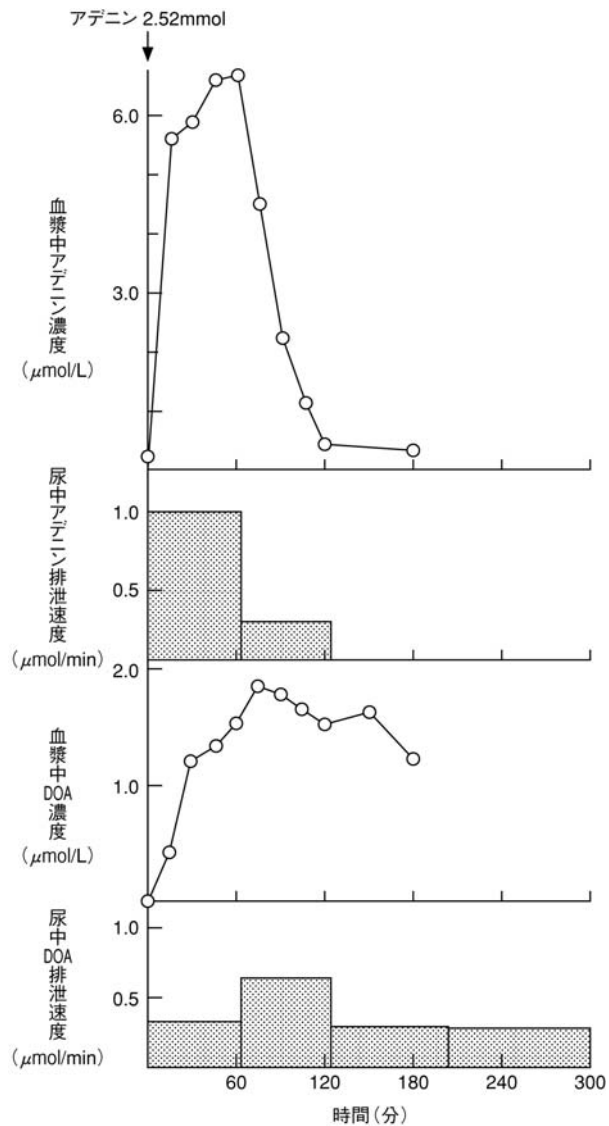
1. 血中濃度の推移・測定法
 - (1) 治療上有効な血中濃度
 - (2) 最高血中濃度到達時間
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

該当資料なし

(参考:外国人のデータ)¹⁸⁾

健康成人1例に27 $\mu\text{mol/kg}$ のアデニンを経口投与した時のアデニン及びその代謝物 2,8-dioxyadenine (DOA)の血漿中濃度推移及び尿中排泄速度は以下のように報告されている。



<参考>

ラットに³H-アデニンの104.0 $\mu\text{g/kg}$ を静注した時、血漿中濃度は投与後15分以内に急速に減少し、その濃度は投与量の0.1%と低濃度であった¹⁹⁾。

(「4. 分布 (5) その他の組織への移行性」の項参照)

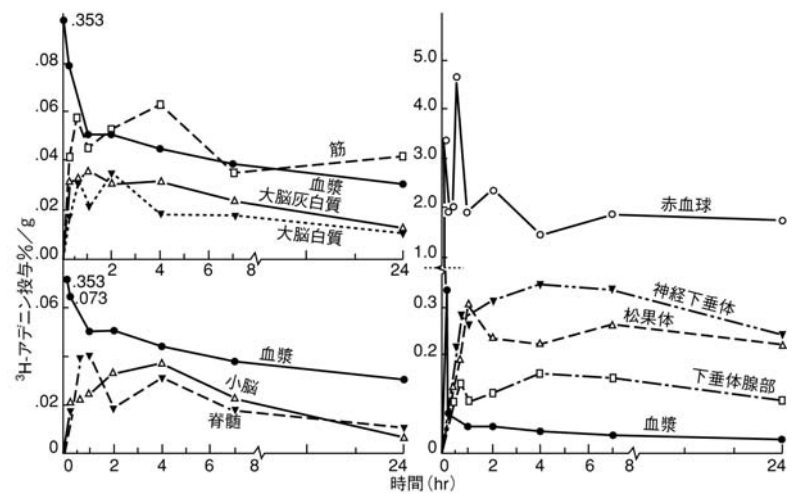
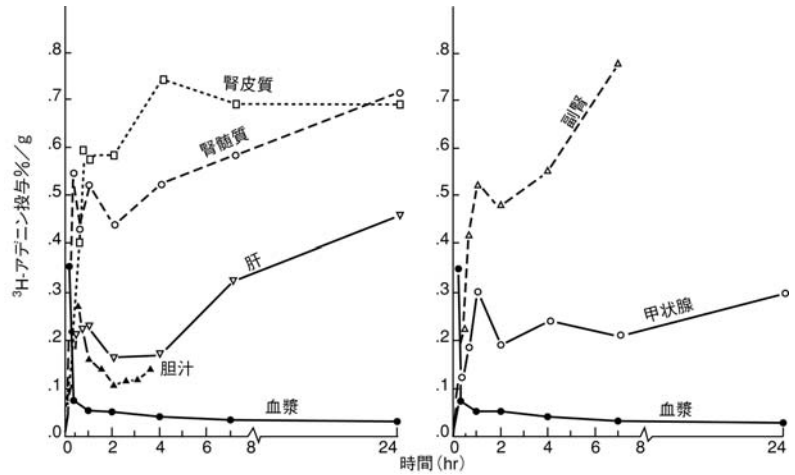
(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数	(参考) 静脈内投与時: 2.77h^{-1} (外国人のデータ) 〔健康成人に 5mg/kg 、 10mg/kg 静注後の血中濃度半減時間は約 15 分 ²⁰⁾ 〕
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸 収	
4. 分 布	
(1) 血液-脳関門通過性	<参考> ラットに ^3H -アデニンを静注する時、脳への放射能の分布が認められる ^{19, 21)} 。(「(5) その他の組織への移行性」の項参照)
(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	該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

体内移行したアデニンは主として腎から排泄されるが、一部は赤血球に取り込まれ、ATP、ADP、AMPとして利用される^{22, 23)}。

<参考>

ラットに³H-アデニンの104.0 μ g/kgを静注した時の各組織への分布は、赤血球への取り込みが最大で組織1g当り投与量の約2%であり、腎、肝、甲状腺、副腎へは赤血球への取り込み量の20~40%、下垂体、松果体組織へは5~10%、脳、筋組織へは1%であった¹⁹⁾。

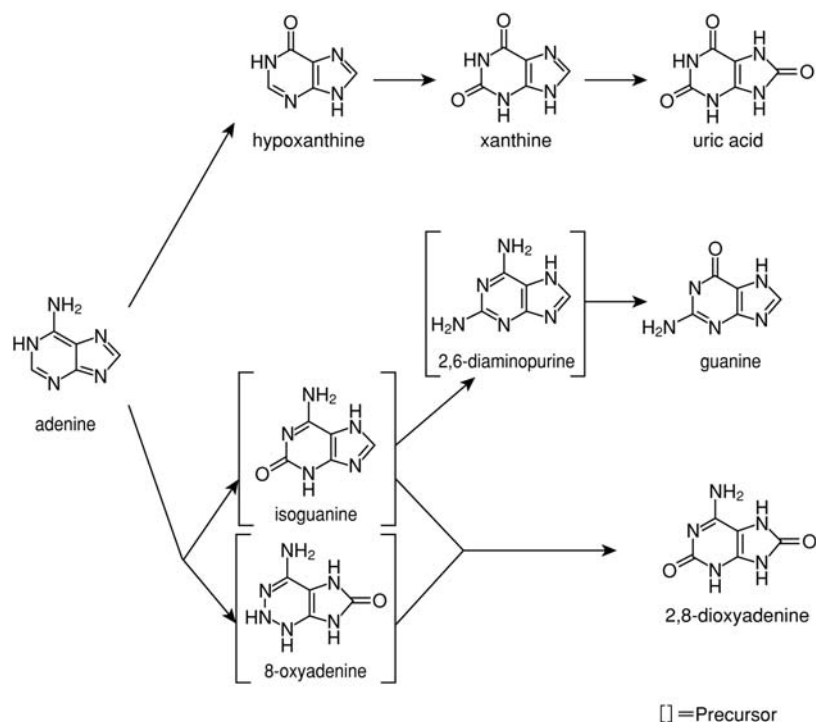


5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

被験者への ^{14}C 標識アデニン 10mg/kg (200 μCi) 静注後の検討²²⁾から、アデニンはヒト体内においてはプリン代謝経路を介し、ヒポキサンチン、キサンチンを経て最終的には尿酸となることが示されている。また、一部は 8 位の酸化により生成する 8-oxyadenine を経て 2,8-dioxyadenine に至る。

ラットでは、8-oxyadenine 以外に 2 位の酸化により生成する isoguanine を前駆体として、これから 2 位のアミノ化により生成する 2,6-diaminopurine を経て核酸 guanine に至る経路も示唆されている²⁴⁾。



2,8-dioxyadenine は難溶性で、ラットでは 500mg/kg の高投与量で腎集合管、遠位尿細管、ヘンレ係蹄部に結晶が観察され、それが原因となって閉塞を引き起すとされているが²⁵⁾、ヒトでは認められていない²⁰⁾。

(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

該当資料なし

(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

健康男子被験者にアデニンの10mg/kg(8例)及び5mg/kg(4例)を静注した場合、アデニンはその約10%が未変化体として、4%が代謝された2,8-dioxyadenineとして大部分が8時間以内に腎排泄される(外国人のデータ)²⁰⁾。

(2) 排泄率

「1. 血中濃度の推移・測定法 (3)通常用量での血中濃度」の項参照。

(3) 排泄速度

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

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 痛風、尿路結石のある患者〔症状を悪化させることがある。〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- (1) 本剤はアデニンの製剤である。投与されたアデニンは生体内でプリン代謝経路を介し最終的には尿酸に、また一部は難溶性の2,8-dioxyadenine に代謝されることが示されており(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 5. 代謝」の項参照)、痛風、尿路結石のある患者では症状を悪化させる可能性がある。
- (2) 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎障害のある患者〔排泄障害により副作用があらわれることがある。〕
- (2) 高尿酸血症の患者〔症状を悪化させることがある。〕
- (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

(解説)

- (1) 本剤成分であるアデニンの動物(ラット、イヌ)への大量投与により、腎機能障害が観察されており²⁵⁾(「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目」参照)、腎障害のある患者では排泄障害により副作用があらわれる可能性がある。
- (2) 「2. 禁忌内容とその理由」の項参照。
- (3) 「9. 高齢者への投与」の項参照。

6. 重要な基本的注意とその
理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

2. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用(頻度不明)

高尿酸血症、痛風、尿路結石、急性腎不全：高尿酸血症、痛風、尿路結石、急性腎不全等があらわれることがあるので、定期的に血清尿酸値、腎機能検査を行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

(2) その他の副作用

	副作用の頻度	
	頻度不明	
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒感	
消化器	便秘	

注) 投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度 及び臨床検査値異常一覧

副作用発現率:総症例数 930 例

副作用	投与法 経口	注射		計 ()内は発現率(%)
		静注	筋注	
食欲減退	2			2 (0.2)
頭痛		1	2	3 (0.3)
便秘	3			3 (0.3)
全身倦怠	1			1 (0.1)
悪心			2	2 (0.2)

(再評価申請時の文献集計より)

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する 注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

	副作用の頻度	
	頻度不明	
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒感	

注) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

3. 高齢者への投与

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

4. 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には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠（10日目）マウスに腹腔内投与した実験で、胎仔死亡、成長抑制及び前頭脳ヘルニア、口蓋裂、兔唇、前肢欠損、尾欠損等の奇形が認められている²⁶⁾。〕

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

5. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

15. その他の注意

16. その他

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)

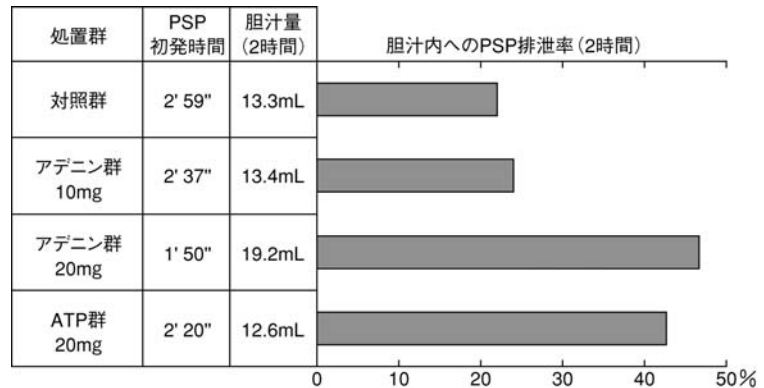
(2) 副次的薬理試験

(3) 安全性薬理試験

(4) その他の薬理試験

(1) 肝機能²⁷⁾

ウサギにアデニン 20mg を静注し、負荷色素胆汁内排泄試験を行なう時、胆汁内排泄率の増加、初発時間の短縮及び胆汁量の増加を認めた。



(2) 循環器²⁸⁾

ウサギ、ネコ、イヌにアデニン 2mg/kg を静注又は動注する時、呼吸、血流量、血圧、心拍数にほとんど変化を認めなかった。

(3) 酸・アルカリ平衡¹⁴⁾

ウサギにアデニン 25mg を注射した時、アルカリ予備が増加しアルカローシスを起こし、アデノシン 35mg では作用不安定で、アデノシンーリン酸 (AMP) 50mg ではアルカリ予備は著明に減少し、アシドーシスがみられた。アデニンはその結合の型によって、ある時はアルカローシス性物質として、ある時はアシドーシス性物質として作用すると考えられた。

(4) 子宮運動²⁹⁾

ラットの摘出子宮に、アデニン 10^{-6} ~ 2×10^{-4} M を適用しても自発運動、緊張、振幅等に有意な影響を与えず、 5×10^{-4} M ~ 10^{-3} M で少数例に振幅減少が見られた。モルモットの摘出子宮では、 5×10^{-6} M で緊張の上昇と自発運動の減少を伴う促進作用がみられ、 5×10^{-4} M では一過性の自発運動の抑制に随伴し、振幅減少と収縮数の増加が現れた。非妊娠ウサギにアデニン 5mg/kg 以下を適用しても子宮運動に有意な影響はみられず、呼吸、血圧、小腸運動にも変化は見られなかった。

(5) 中枢神経³⁰⁾

ラット大脳皮質神経の興奮に対して、抑制作用が認められた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (mg/kg)

使用動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	腹腔内	335~340 ²⁵⁾
	腹腔内	169±45 ⁹⁾
ラット	経口	745 ²⁵⁾
	腹腔内	198 ²⁵⁾

急性中毒症状²⁵⁾

マウス及びラットへのそれぞれアデニン 400mg/kg 及び 300mg/kg 以上の腹腔内投与、ラットへの 750mg/kg 以上の経口投与で、1~6 時間以内にほとんどが死亡し、24 時間以内にすべての動物が死亡した。急性症状はいずれも極度の衰弱、筋力低下、抑制を伴う正向反射障害、呼吸困難、チアノーゼで、呼吸麻痺により死亡した。

組織所見²⁵⁾

アデニン 500mg/kg を経口投与したラットの組織検査で、投与動物のすべてに腎障害が認められた。投与 24 時間の剖検で、腎は肥大して水腫状となり、皮質表面に黄色斑と陥凹が見られ、皮質と髄質間に不連続の白い線条が出現した。30 日後にはさらに皮質表面の皮膜の癒着が見られた。投与 5 時間後の鏡検では、尿細管及びヘンレの係蹄に黄色針状結晶が見られ、96 時間後には更に結晶の沈着は広範囲になり、近位尿細管にも出現した。腎は水腎症となり、結晶沈着の見られた尿細管の周囲には白血球の浸潤が見られた。

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

(ビーグル犬 10・35・85・135mg/kg/日 3 週間 静脈内)³¹⁾

85・135mg/kg 投与では拒食、嘔吐による体重減少、脱水症状を呈し、35・85・135mg/kg 投与では血中クレアチニン、尿素窒素が上昇し、腎機能障害(不可逆性)が認められ、腎に尿中代謝物(酸化物)である 2,8-dioxyadenine の結晶が認められた。イヌにおける最大安全量は 10mg/kg であった。

(3) 生殖発生毒性試験

[妊娠(10 日目)ICR-JCL マウス 200・250mg/kg 腹腔内]²⁶⁾

妊娠 19 日目に検査した結果、両投与群に胎仔死亡、成長抑制及び前頭脳ヘルニア、口蓋裂、兔唇、前肢欠損、尾欠損等の奇形が見られた。

[妊娠(8~15 日目)Sprague Dawley ラット 300・350mg/kg 1 回腹腔内]³²⁾

妊娠 21 日目に検査した結果、胎仔の成長抑制及び水痘症、水腎症等の内臓奇形、無眼球症、骨格異常等の奇形が有意に高かった。

妊娠 Holzman ラットに 50mg/kg 静注投与で催奇性は認められていない³³⁾。

妊娠 New Zealand ウサギに 25mg/kg または 50mg/kg 投与で催奇性は認められていない³³⁾。

(4) その他の特殊毒性

腎毒性²⁵⁾

ラットに 500mg/kg を投与すると、腎尿細管に黄色針状の結晶が沈着し、尿細管の閉塞を起こす。結晶は 2,8-dioxyadenine である。

ヒトで析出のない最大投与量は 15mg/kg とされる^{33, 34)}。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限:5年
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	特になし
(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」の項参照 くすりのしおり:有り
(3) 調剤時の留意点について	特になし
5. 承認条件等	なし
6. 包装	ロイコン錠 10mg 100錠(PTP) 1,000錠(PTP・瓶)
7. 容器の材質	PTP:ポリプロピレン、アルミニウム箔 瓶:透明ガラス瓶、金属キャップ
8. 同一成分・同効薬	同一成分:ロイコン注射液 20mg 同効薬 :イノシン
9. 国際誕生年月日	不明
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日:2006年2月3日 承認番号:21800AMX10229
11. 薬価基準収載年月日	2006年6月9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
1980年 8月 14日
内容:再評価結果にともなう効能・効果の変更
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
再評価結果通知年月日:1980年 8月 14日
内容:白血球減少症の適応領域が明確化され、効能・効果が「諸種の原因による白血球減少症の予防および治療」から、「放射線曝射ないし薬物による白血球減少症」に改められた。
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
本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。
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 |
|-----------|-----------------------|-----------|
| 109021502 | 4191001F1037 | 620003664 |
17. 保険給付上の注意
なし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 武正 勇造:ロイコン文献集 No.1, 29-34 (1960) 三共株式会社
- 2) 神田 耕介:日本医学放射線学会雑誌 **20** (5), 1174-1175 (1960)
- 3) 河村 洋太郎:ロイコン文献集 No.2, 55-56 (1960) 三共株式会社
- 4) 平野 宏:癌の臨床 **7** (4), 248-251 (1961)
- 5) 鈴木 正彦ほか:癌の臨床 **7** (9/10), 613-616 (1961)
- 6) 久下 寿夫、満谷 進:内科の領域 **9** (4), 299-302 (1961)
- 7) 入江 英雄ほか:日本医学放射線学会雑誌 **20** (12), 2611-2618 (1961)
- 8) 山口 潜ほか:臨床内科小児科 **16** (1), 73-80 (1961)
- 9) 稲津 佳彦ほか:高峰研究所年報 **11**, 162-175 (1959)
- 10) 岡本 良平ほか:京都府立医科大学雑誌 **69** (2), 495-504 (1961)
- 11) 北川 司良ほか:外科の領域 **9** (4), 290-296 (1961)
- 12) 宮崎 亨、楠本 哲也:和歌山医学 **13** (3/4), 107-112 (1962)
- 13) 中村 徹ほか:日本血液学会雑誌 **25** (3/4), 490-491 (1962)
- 14) Lecoq, R.: Int. Z. Vitaminforsch Beih. **27** (3), 291-300 (1957)
- 15) Paolino, W. & Vercellino, E.: Panminerva Med. **2**, 5-8 (1960)
- 16) Canci, A.: Boll. Soc. Ital. Boil. Sper. **31** (5), 409-410 (1955)
- 17) 松浦 啓一ほか:ロイコン文献集 No.1, 14-18 (1960) 三共株式会社
- 18) Ericson, A. et al.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. **40** (1), 1-7 (1980)
- 19) Pakkenberg, H. et al.: Acta Neurol. Scand. **41** (5), 497-512 (1965)
- 20) Roth, G.J. et al: Transfusion **15** (2), 116-123 (1975)
- 21) Pardridge, W.M.: Fed. Proc. **45** (7), 2047-2049 (1986)
- 22) Bartlett, G.R.: Transfusion **17** (4), 367-373 (1977)
- 23) Bishop, C.: J. Biol. Chem. **236** (6), 1778-1779 (1961)
- 24) Bendich, A. et al.: J. Biol. Chem. **183** (1), 267-277 (1950)
- 25) Philips, F.S. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. **104** (1), 20-30 (1952)
- 26) Fujii, T. & Nishimura, H.: Okajimas Folia Anat. Jap. **49** (2/3), 75-80 (1972)
- 27) 滝 みつゑ:診療 **15** (1), 140-142 (1962)
- 28) 貫 文三郎ほか:福岡医学雑誌 **52** (6), 475-480 (1961)
- 29) 宮城 嗣明ほか:和歌山医学 **13** (3/4), 93-105 (1962)
- 30) Phillis, J.W. et al.: Eur. J. Pharmacol. **30** (1), 125-129 (1975)
- 31) Lindblad, G. et al.: Acta Pharmacol. Toxicol. **32** (3), 246-256 (1973)
- 32) Fujii, T. & Nishimura, H.: Okajimas Folia Anat. Jap. **49** (1), 47-53 (1972)
- 33) Warner, W.L.: Transfusion **17** (4), 326-332 (1977)
- 34) Falk, J.S. et al.: Transfusion **12** (6), 376-381 (1972)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(商品名/会社名:販売国/効能効果)

単剤

- B4-Hemosan/Zambon:スペイン/無顆粒球症、白血球障害
- Leuco-4/Pharmascience:フランス/無気力症

複合剤

- TTD-B₃-B₄/AJC:フランス/アルコール依存症
- Hepacomplet B12 1000/Reig Jofre:スペイン/貧血、強壯
- Hepadif / Reig Jofre:スペイン/アセトン血症、肝炎

2. 海外における臨床支援情報

XIII. 備 考

その他の関連資料

創造と共生



製造販売元 **大原薬品工業株式会社**

〈本 社〉 滋賀県甲賀市甲賀町烏居野 121-15
TEL 0748-88-2200(代) 〒520-3403
FAX 0748-88-2300

〈東京本社〉 東京都中央区明石町 8-1 聖路加タワー36 階
TEL 03-6740-7701(代) 〒104-6591
FAX 03-6740-7702