

# 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(1998年9月)に準拠して作成

白血球減少症治療剤

処方せん医薬品

## ロイコン<sup>®</sup>注射液20mg

### LEUCON<sup>®</sup> INJECTION

アデニン注射液

剤形	注射液剤
規格・含量	1管2mL中アデニン20mg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：1960年2月2日 薬価基準収載年月日：1961年1月1日 発売年月日：1960年3月23日
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本 I F は 2007 年 11 月 改 訂 ( 第 5 版 ) の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

## 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	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. 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. 有効成分の規制区分	3
2. 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
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
(1) 剤形の区別、規格及び性状	5
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	5
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	5
2. 製剤の組成	5
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5
(2) 添加物	5
(3) 添付溶液の組成及び容量	5
3. 注射剤の調整法	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5
6. 混入する可能性のある夾雑物	5
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
8. 製剤中の有効成分の定量法	6
9. 力価	6
10. 容器の材質	6
11. その他	6
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7
(1) 臨床効果	7
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	7
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	7
(4) 検証的試験	9
1) 無作為化平行用量反応試験	9
2) 比較試験	9
3) 安全性試験	9
4) 患者・病態別試験	9
(5) 治療的使用	9
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	9
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	9
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	10
2. 薬理作用	10
(1) 作用部位・作用機序	10
(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	15
(1) 治療上有効な血中濃度	15
(2) 最高血中濃度到達時間	15
(3) 通常用量での血中濃度	15
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
(1) 吸収速度定数	15
(2) バイオアベイラビリティ	15
(3) 消失速度定数	15
(4) クリアランス	15
(5) 分布容積	15
(6) 血漿蛋白結合率	16
3. 吸収	16
4. 分布	16
(1) 血液-脳関門通過性	16
(2) 胎児への移行性	16
(3) 乳汁中への移行性	16

(4) 髄液への移行性	16	14. 適用上及び薬剤交付時の注意	
(5) その他の組織への移行性	16	(患者等に留意すべき必須事項等)	21
5. 代謝	17	15. その他の注意	21
(1) 代謝部位及び代謝経路	17	16. その他	21
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	17		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17	IX. 非臨床試験に関する項目	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17	1. 一般薬理	22
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17	2. 毒性	23
6. 排泄	18	(1) 単回投与毒性試験	23
(1) 排泄部位	18	(2) 反復投与毒性試験	23
(2) 排泄率	18	(3) 生殖発生毒性試験	23
(3) 排泄速度	18	(4) その他の特殊毒性	23
7. 透析等による除去率	18	X. 取扱い上の注意等に関する項目	
(1) 腹膜透析	18	1. 有効期間又は使用期限	24
(2) 血液透析	18	2. 貯法・保存条件	24
(3) 直接血液灌流	18	3. 薬剤取扱い上の注意点	24
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		4. 承認条件	24
1. 警告内容とその理由	19	5. 包装	24
2. 禁忌内容とその理由	19	6. 同一成分・同効薬	24
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19	7. 国際誕生年月日	24
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19	8. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
5. 慎重投与内容とその理由	19	9. 薬価基準収載年月日	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	24
7. 相互作用	19	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
(1) 併用禁忌とその理由	19	12. 再審査期間	24
(2) 併用注意とその理由	19	13. 長期投与の可否	24
8. 副作用	20	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	25
(1) 副作用の概要	20	15. 保険給付上の注意	25
1) 重大な副作用と初期症状	20	XI. 文献	
2) その他の副作用	20	1. 引用文献	26
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	20	2. その他の参考文献	27
(3) 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	20	XII. 参考資料	
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20	主な外国での発売状況	28
9. 高齢者への投与	20	XIII. 備考	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21	1. その他の関連資料	29
11. 小児等への投与	21		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21		
13. 過量投与	21		

## 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 B<sub>4</sub> 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」に変更され、また用法・用量から注射液の溶解方法が削除された。

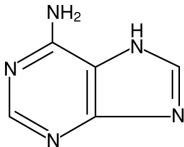
### 2. 製品の特徴及び有用性

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®注射液 20mg
(2)洋 名	LEUCON® INJECTION
(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. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式: $C_5H_5N_5$ 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. 有効成分の規制区分

該当しない

#### 2. 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

フラスコ振とう法による本品の水とオクタノールの分配係数  $\log P_{ow}$  ( $P_{ow}$  = オクタノール相の濃度 / 水相の濃度) は -0.1 (pH7.0) であった。

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 3. 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。

4. 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)

5. 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、規格及び性状

剤形の区別: 水溶液  
 規格: 1mL 中アデニン 10mg を含有 (褐色ガラスアンプル)  
 性状: 無色澄明の注射液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH: ロイコン注射液 20mg                      約 1.5  
       緩衝液    約 9.0  
       両者を混合したとき                              約 6.0  
 浸透圧比: 約 1 (生理食塩液対比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

##### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

ロイコン注射液 20mg: 1 管 2mL 中アデニン 20mg を含有

(2) 添加物

ロイコン注射液 20mg  
 溶剤: 日本薬局方注射用水  
 緩衝液  
 溶剤: 日本薬局方注射用水

(3) 添付溶解液の組成及び容量

本注射液には 1 管 1.5mL 中リン酸二ナトリウム(無水) 41.3mg を含有する無色澄明の緩衝液を添付してある。

##### 3. 注射剤の調整法

用時添付の緩衝液を加えてよく混合し、直ちに注射する。  
 混合後放置した場合、結晶が析出する。

##### 4. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

保管条件	25±2℃
包装形態	アンプル、函

試料 No.	項目	経時月数				
		スタート	12M	24M	36M	48M
1	外観	適合	適合	適合	適合	適合
	含量(%)	99.6	100.8	98.9	99.3	99.6
	pH	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
2	外観	適合	適合	適合	適合	適合
	含量(%)	99.5	98.6	100.9	99.4	99.5
	pH	1.5	1.4	1.5	1.4	1.4
3	外観	適合	適合	適合	適合	適合
	含量(%)	100.7	100.1	99.4	99.4	98.2
	pH	1.5	1.5	1.6	1.6	1.6

外 観: 無色澄明の液  
 含量(アデニン): 95.0~105.0%  
 pH       : 参考試験

5. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

本剤は他剤と混合して注射しないこと。

pH 移動試験値

一般名または成分 単位/容量	規格 pH 域	試料 pH	試料量 mL	1/10mol/L HCl(A) 1/10mol/L NaOH(B) mL	最終 pH または 変化点 pH	移動指数	変化所見
アデニン(a)アデニンとして 20mg/2mL 添付緩衝液(b) 1.5mL	(a)約 1.5 (b)約 9.0 (a)+(b)約 6.0	5.9	1 アンプル (a)2mL+(b)1.5mL	(A)10.0	1.0	4.9	変化なし
				(B)10.0	12.6	6.7	変化なし

6. 混入する可能性のある  
夾雑物

該当資料なし

7. 製剤中の有効成分の確認  
試験法

紫外可視吸光度測定法

8. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

9. 力 価

本剤は力価表示に該当しない。

10. 容器の材質

注射液: 褐色ガラスアンプル  
緩衝液: 無色透明ガラスアンプル

11. 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10～120mgを筋肉内又は静脈内注射する。  
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244例(静注120例、筋注101例、併用その他23例)について実施された。いずれも本剤投与前後の白血球数の変動について検討されているが、おおむね1週～1ヵ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。

#### (2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

該当資料なし

#### (3) 探索的試験： 用量反応探索試験

白血球減少症に対する治療効果

投与法	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 <sup>1)</sup>	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
1日量30mgを筋肉内に注射し原則として18日間、総計として500mg以上 <sup>2)</sup>	9/制癌剤	多くは著明な白血球数の増加を見るが、制癌剤投与完了直後に投与した例では、なお一時的に白血球数が減少後回復に向かうのがみられる
40～80mgを9～21日間静注 <sup>3)</sup>	5/制癌剤 放射線	1例を除き、白血球増多的に作用したと思われる
40～60mg 毎日静注的或いは経口的に投与 <sup>4)</sup>	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
20mg/日毎日筋注(1例には60mg/日毎日静注)、使用量は140～1260mg <sup>5)</sup>	4/放射線	相当の効果がみられ全例有効
1日60～100mg 静注を基本とし、使用期間は5～36日、総量は300～2500mg <sup>6)</sup>	21/放射線	白血球減少の抑制に有効 また anabolic steroid との併用により抑制効果が増強 21例中8例著効
20mgを緩衝液(リン酸ナトリウム溶液)に溶解後、連日又は隔日、1日1回20mg宛を筋注 <sup>7)</sup>	20(10)/ 放射線	推計学的にアデニン投与群(20例)と対照(10例)を比較すると両群の間に白血球の減少率、増加率共に1～5%の危険率で有意差を認めた(対照との比較)
30～60mg 毎日静注あるいは筋注 <sup>8)</sup>	6/放射線	全例とも白血球減少の回復を認めた 効果は数週間の使用によりはっきり認められることが多いようである
40又は80mg 静注、360mg(9日)～2160mg(27日) <sup>9)</sup>	8/放射線 制癌剤	(多量に相当に長期に使用しないと効果がないようであるが)全例において増加の傾向が認められた
1日量60mgとし静脈内注射、観察期間を10日とした <sup>10)</sup>	7/放射線	白血球の増加を認めたものは3例、他の4例は効果が認められなかった
1日1回100mg連日28日間静注 <sup>11)</sup>	1/放射線	持続する出血にもかかわらず、白血球数において若干の改善が認められた

投与方法	症例数/ 原因	結果の要約																				
20～40mg 連日静注、投与総量は 40～720mg(1～27日) <sup>12)</sup>	21/放射線制癌剤	有効 13 例 (61.9%)、やや有効 6 例 (28.6%)、無効 2 例 (9.5%)																				
20mg を 20%ブドウ糖液 20mL に混じ、週 2～3 回計 10 回静注 <sup>13)</sup>	6/原爆	1 例を除いて、被爆距離の大きいほど、また若年であるほど、白血球数の増加の傾向著明																				
60～80mg を連日静注 <sup>14)</sup>	8/放射線制癌剤	白血球数が増加し、治療的効果が認められた																				
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 <sup>15)</sup>	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 総量 400～2100mg																				
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 <sup>16)</sup>	30/放射線制癌剤	<p>アデニン使用臨床例</p> <table border="1"> <thead> <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>		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
	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																			
40mg を毎日静注×14～45 回 (8 例)、30mg 毎日内服×30 回 (1 例) <sup>17)</sup>	9/放射線制癌剤	白血球数の 1000 以上増加を有効とすれば 44.5%に効果を認めた 著効 3、有効 1、不変 2、無効 3 (内服 1 含む)																				
経口 (120～240mg/日) ないし静脈内 (20～60mg/日) 投与、7～30 日間持続 <sup>18)</sup>	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																				
1 日 20mg を筋肉内注射にて連日投与、5 週間 <sup>19)</sup>	6/放射線制癌剤	6 例中 5 例に有効、2 例著効、2 例有効で、1 例は長期間の抗がん剤投与に耐えた、1 例はまったく無効																				
20～60mg 毎日連続注射、21～28 回 <sup>20)</sup>	4/放射線制癌剤	3 例は著明な増加、1 例も 5 週目に正常値に回復																				
放射線療法中、白血球 5000 以下の白血球減少が表れてから 1 日 20mg 筋注し、その間白血球が増加するまで放射線療法を一時中止して経過を観察 (30 例) <sup>21)</sup>		大多数の例、特に白血球 4000～6000 のものに対しては投与後 5～7 日目に増加し始め、10～20 日目には 6000 以上に達する																				

- 1) 武正勇造:ロイコン文献集 No.1, 29-34 (1960) 三共株式会社
- 2) 北川司良ほか:外科の領域 8 (2), 243-247 (1960)
- 3) 弓削静彦ほか:外科の領域 8 (11), 895-900 (1960)
- 4) 神田耕介:日本医学放射線学会雑誌 20 (5), 1174-1175 (1960)
- 5) 石井淳一ほか:臨床外科 15 (11), 923-928 (1960)
- 6) 渋沢喜守雄ほか:臨床外科 15 (12), 1013-1019 (1960)
- 7) 尾崎公己、榎本恒夫:ロイコン文献集 No.2, 41-46 (1960) 三共株式会社
- 8) 松浦啓一ほか:ロイコン文献集 No.1, 14-18 (1960) 三共株式会社
- 9) 徳山英太郎、常松 匠:ロイコン文献集 No.1, 25-28 (1960) 三共株式会社
- 10) 長瀬勝也:ロイコン文献集 No.2, 14-18 (1960) 三共株式会社

- 11) 堀江重遠ほか:ロイコン文献集 No.2, 19-22 (1960) 三共株式会社
- 12) 九嶋勝司ほか:ロイコン文献集 No.2, 38-40 (1960) 三共株式会社
- 13) 和泉正昭:ロイコン文献集 No.2, 57-59 (1960) 三共株式会社
- 14) 広瀬光男ほか:外科の領域 9 (3), 226-232 (1961)
- 15) 久下寿夫、満谷 進:内科の領域 9 (4), 299-302 (1961)
- 16) 入江英雄ほか:日本医学放射線学会雑誌 20 (12), 2611-2618 (1961)
- 17) 柏倉 高、泰 正夫:臨床婦人科産科 15 (7), 623-632 (1961)
- 18) 山口 潜ほか:臨床内科小児科 16 (1), 73-80 (1961)
- 19) 宮崎幸雄、富安 孝:新薬と臨床 10 (4), 343-346 (1961)
- 20) 大湾朝忠:日本医学放射線学会雑誌 21 (12), 1170-1178 (1962)
- 21) 柳瀬恒範ほか:産婦人科の進歩 14 (3), 105-110 (1962)

注)ロイコン注射液20mg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10～120mgを筋肉内又は静脈内注射する。なお年齢、症状により適宜増減する。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量  
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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・  
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

プリン誘導体  
イノシン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

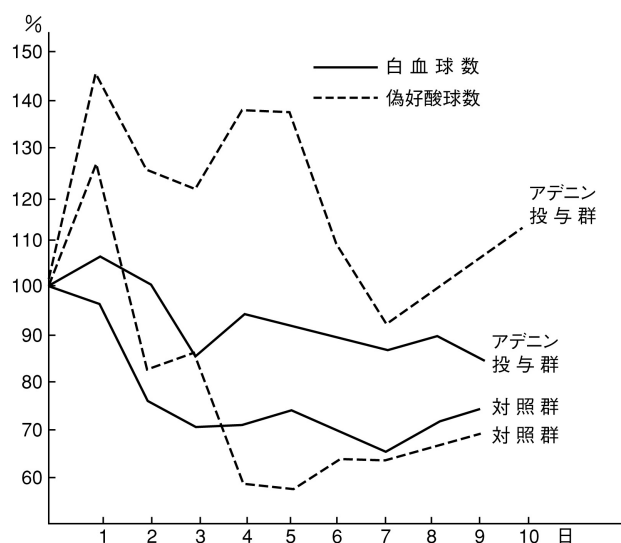
アデニンは抗腫瘍剤<sup>22~24)</sup>や放射線照射<sup>25)</sup>による白血球の減少を抑制、或いは減少した白血球数の回復作用など、実験的白血球減少に対して効果を示す。また、アデニンは骨髄細胞に取り込まれ核酸合成に利用される<sup>26)</sup>。

(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

抗腫瘍剤投与実験<sup>22)</sup>

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/kg 1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。

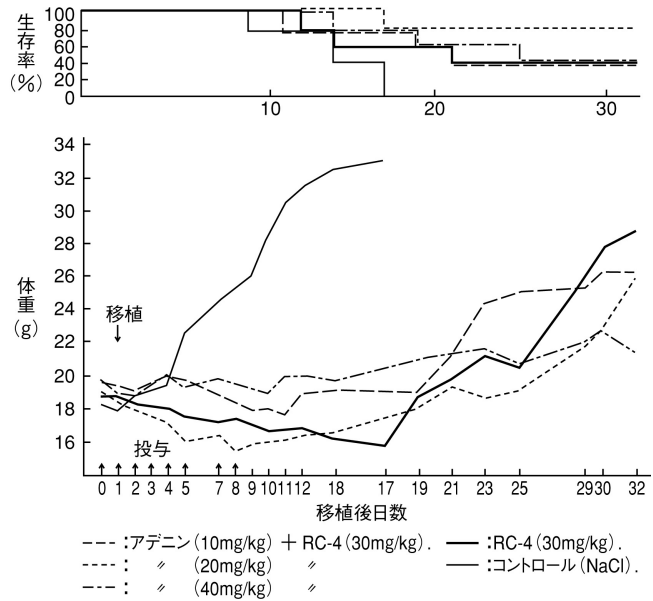


RC-4投与ウサギ白血球、偽好酸球数に対するアデニンの影響  
(RC-4投与前を100%とする)

### 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	10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 カ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<sup>27)</sup>

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 ヵ月	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<sup>28)</sup>。

	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

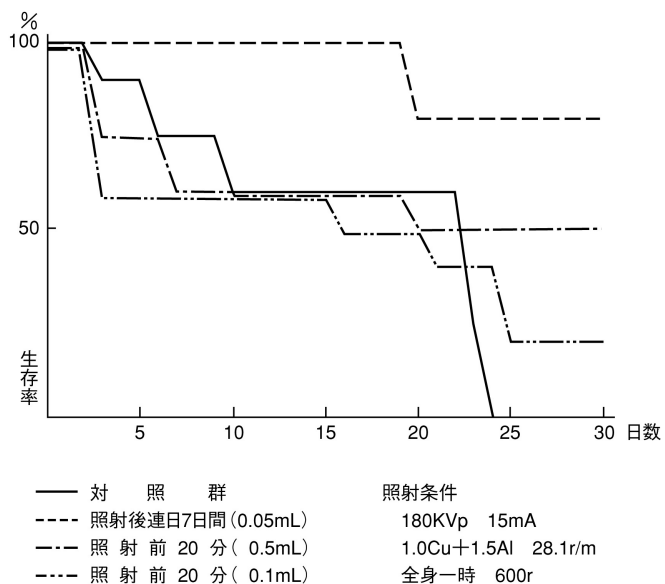
(2)モルモットに、I群:ベンゼンの25%溶液1mL週2回注射、II群:ベンゼンと同時にアデニン1日1mg/kg注射、III群:ベンゼン投与で血小板減少が26~27%に達した10日目以降同様にアデニンを投与し、5日毎に血小板数の変動を測定したところ、アデニン投与により血小板数の増加が認められた<sup>29)</sup>。

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

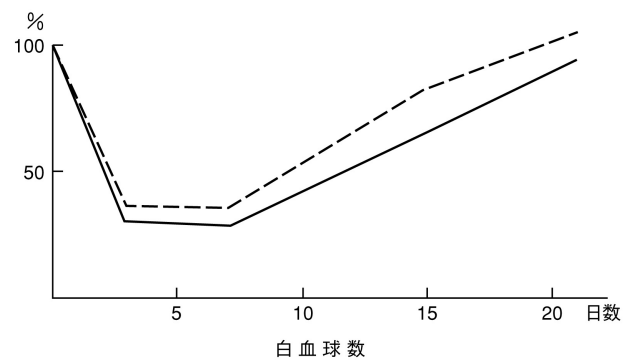
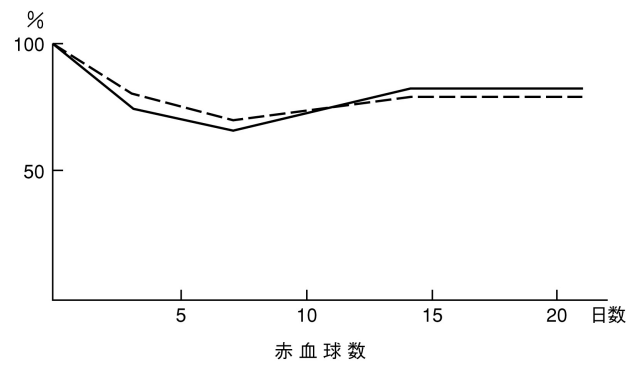
実験的放射線障害防禦作用

(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<sup>25)</sup>。





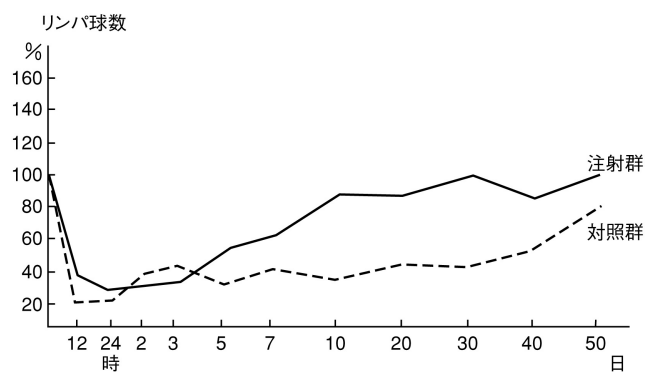
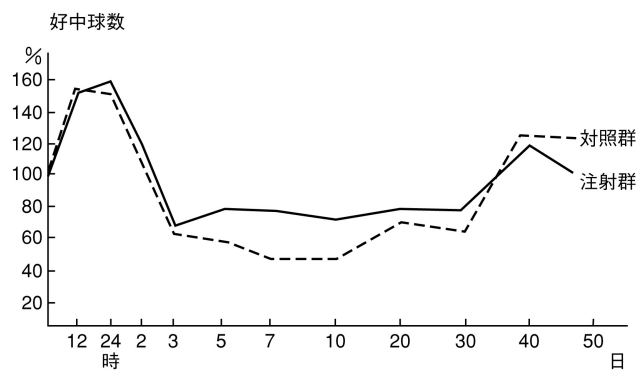
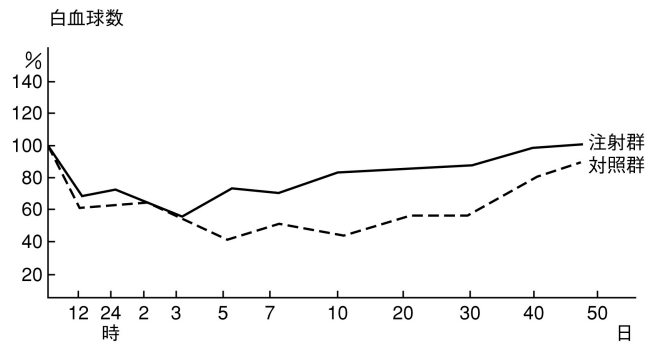
また、マウスに X 線照射後アデニンを 2mg (0.2mL) 7 日間連続腹腔内投与し、赤血球数及び白血球数を算出した結果、赤血球数については対照群との間に有意の差は認められなかったが、白血球数の減少阻止及び回復促進効果が認められた<sup>25)</sup>。



—— 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<sup>8)</sup>。



## 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

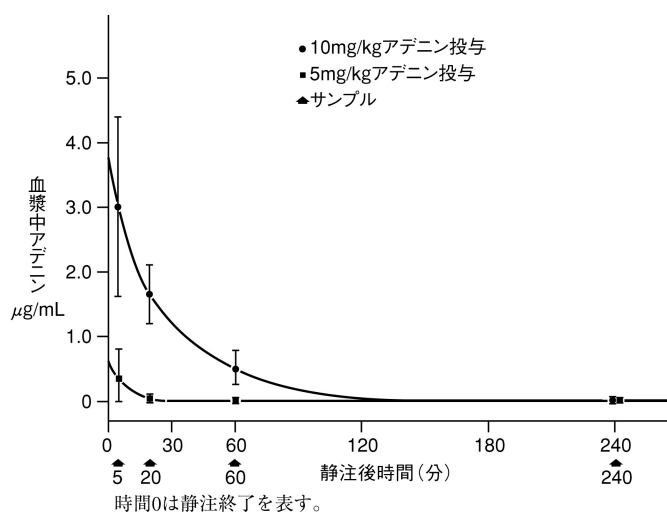
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 通常用量での血中濃度

健康男子被験者 16 例を対象に行った無作為化二重盲検比較試験において、アデニンの 10mg/kg (8 例)、5mg/kg (4 例) 静注群、及び対照群 (4 例) の血漿中アデニン濃度を、グリオキサール三量体を用いた蛍光法により測定した結果は以下のとおりであり、生体内半減期は 15～20 分であった (外国人のデータ)<sup>30, 31)</sup>。



#### < 参考 >

ラットに <sup>3</sup>H-アデニンの 104.0 μg/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<sup>32)</sup>。

(「4. 分布 (5) その他の組織への移行性」の項参照)

(4) 中毒症状を発現する  
血中濃度

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当しない

(2) バイオアベイラビリティ

該当しない

(3) 消失速度定数

2.77h<sup>-1</sup> (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<sup>31)</sup>]

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

ラットに  $^3\text{H}$ -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<sup>32, 33</sup>。 (「(5) その他の組織への移行性」の項参照)

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

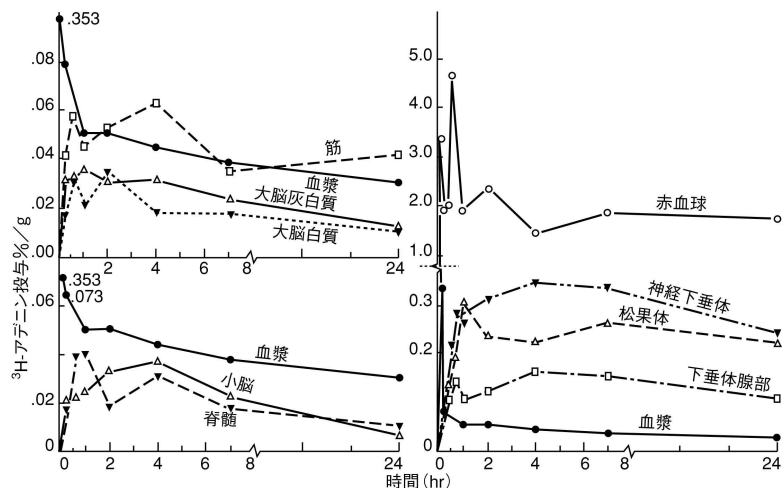
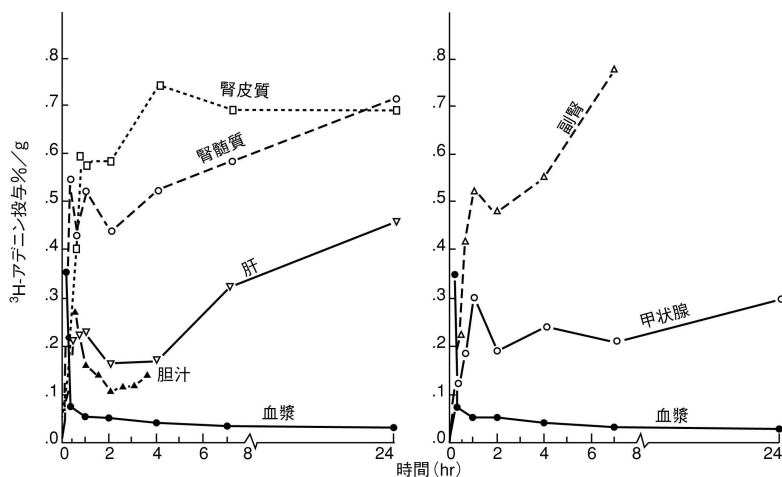
該当資料なし

(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<sup>34, 35</sup>。

<参考>

ラットに  $^3\text{H}$ -アデニンの  $104.0 \mu\text{g}/\text{kg}$  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<sup>32</sup>。

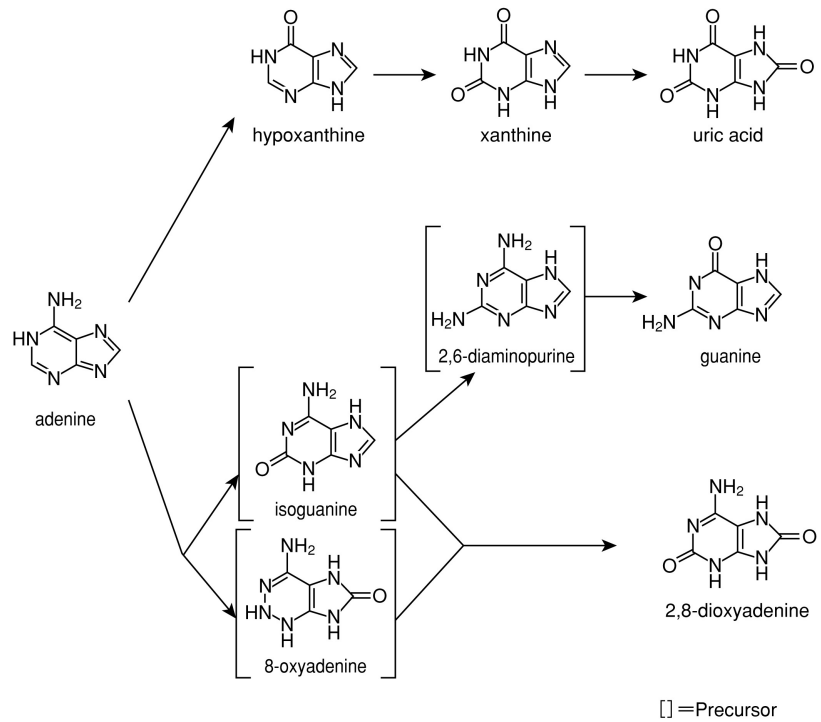


5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

被験者への<sup>14</sup>C 標識アデニン 10mg/kg (200 μ Ci) 静注後の検討<sup>34)</sup>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<sup>36)</sup>。



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<sup>37)</sup>、ヒトでは認められていない<sup>31)</sup>。

(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

該当しない

(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
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

健康男子被験者にアデニンの10mg/kg(8例)及び5mg/kg(4例)を静注した時、アデニンは10mg/kg投与時でその約10%が未変化体として、4%が代謝された2,8-dioxyadenineとして腎排泄され、大部分が8時間以内に回収された(外国人のデータ)<sup>31)</sup>。

投与群 (被験者数)	静注アデニンの回収率(%)			
	アデニン		2,8-Dioxyadenine**	
	Pool 1* Mean (SD)	Pool 2† Mean (SD)	Pool 1 Mean (SD)	Pool 2 Mean (SD)
コントロール 0 mg/kg (4)	0	0	0	0
アデニン 5 mg/kg (4)	3.2 (0.9)	0.1 (-)	2.8 (2.0)	1.0 (1.4)
アデニン 10 mg/kg (8)	9.6 (4.1)	0.1 (-)	3.1 (1.4)	0.6 (0.4)

\* Pool 1-静注後最初の8時間

† Pool 2-静注後8~24時間

\*\*静注されたmMアデニンと回収されたmM 2,8-dioxyadenineに基づいて計算

## 7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析
- (2) 血液透析
- (3) 直接血液灌流

該当資料なし

該当資料なし

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

**【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・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・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<sup>37)</sup>(「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

#### 1) 重大な副作用と初期症状

### 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。

#### (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。

#### 2) 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 <sup>注)</sup>	発疹、痒痒感	
消化器	悪心	
その他	頭痛	

注) 投与を中止すること。

### (2) 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)

### (3) 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

### (4) 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 <sup>注)</sup>	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<sup>38)</sup>。〕

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. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

5. 適用上の注意

(1) 調製時:

- 1) 本剤は用時添付の緩衝液を加えてよく混合し、直ちに注射すること。
- 2) 本剤は他剤と混合して注射しないこと。  
やむを得ず他剤と混合して注射する場合には、配合後外観変化のないことを確認して行うこと。
- 3) 本品及び添付の緩衝液はいずれもワンポイントアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。

(2) 筋肉内注射時:

- 1) 筋肉内投与により、注射部位に疼痛を起こすことがある。
- 2) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に配慮すること。
  - ① 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
  - ② 繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。  
なお、乳児・小児には連用しないことが望ましい。
  - ③ 注射針を刺入した時、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

15. その他の注意

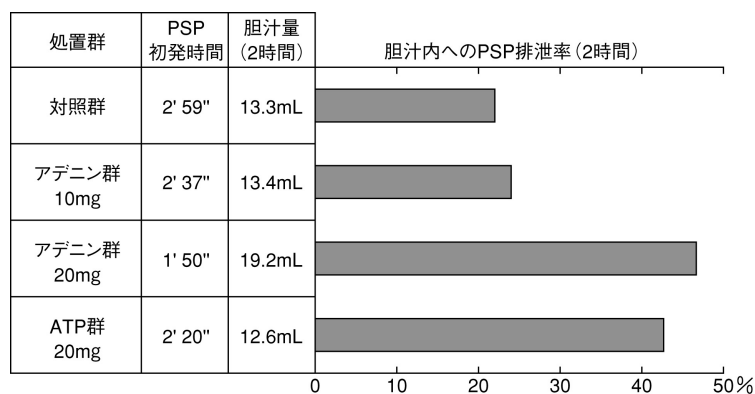
16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

#### (1) 肝機能<sup>39)</sup>

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<sup>40)</sup>

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<sup>27)</sup>

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<sup>41)</sup>

ラットの摘出子宮に、アデニン  $10^{-6}$ ~ $2 \times 10^{-4}$ 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、 $5 \times 10^{-4}$ 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、 $5 \times 10^{-6}$ 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、 $5 \times 10^{-4}$ 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<sup>42)</sup>

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

### (1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)

使用動物	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
マウス	腹腔内	335~340 <sup>37)</sup>
	腹腔内	169 ± 45 <sup>22)</sup>
ラット	経口	745 <sup>37)</sup>
	腹腔内	198 <sup>37)</sup>

急性中毒症状<sup>37)</sup>

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<sup>37)</sup>

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)<sup>43)</sup>

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]<sup>38)</sup>

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]<sup>44)</sup>

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<sup>45)</sup>。

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<sup>45)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

腎毒性<sup>37)</sup>

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<sup>45, 46)</sup>。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限:3年6ヵ月
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	処方せん医薬品:注意—医師等の処方せんにより使用すること
4. 承認条件	なし
5. 包装	ロイコン注射液 20mg(2mL) 50管
6. 同一成分・同効薬	同一成分:ロイコン錠 同効薬 :イノシン
7. 国際誕生年月日	不明
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日:1960年2月2日 承認番号:13513KUZ01052
9. 薬価基準収載年月日	1961年1月1日
10. 効能・効果追加、用法・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、用法・用量の変更
11. 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、用法・用量から注射液の溶解方法が削除された。
12. 再審査期間	該当しない
13. 長期投与の可否	可

14. 厚生労働省薬価基準収載  
医薬品コード

4191400A1020

15. 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) 北川 司良ほか:外科の領域 8 (2), 243-247 (1960)
- 3) 弓削 静彦ほか:外科の領域 8 (11), 895-900 (1960)
- 4) 神田 耕介:日本医学放射線学会雑誌 20 (5), 1174-1175 (1960)
- 5) 石井 淳一ほか:臨床外科 15 (11), 923-928 (1960)
- 6) 渋沢 喜守雄ほか:臨床外科 15 (12), 1013-1019 (1960)
- 7) 尾崎 公己、榎本 恒夫:ロイコン文献集 No.2, 41-46 (1960) 三共株式会社
- 8) 松浦 啓一ほか:ロイコン文献集 No.1, 14-18 (1960) 三共株式会社
- 9) 徳山 英太郎、常松 匠:ロイコン文献集 No.1, 25-28 (1960) 三共株式会社
- 10) 長瀬 勝也:ロイコン文献集 No.2, 14-18 (1960) 三共株式会社
- 11) 堀江 重遠ほか:ロイコン文献集 No.2, 19-22 (1960) 三共株式会社
- 12) 九嶋 勝司ほか:ロイコン文献集 No.2, 38-40 (1960) 三共株式会社
- 13) 和泉 正昭:ロイコン文献集 No.2, 57-59 (1960) 三共株式会社
- 14) 広瀬 光男ほか:外科の領域 9 (3), 226-232 (1961)
- 15) 久下 寿夫、満谷 進:内科の領域 9 (4), 299-302 (1961)
- 16) 入江 英雄ほか:日本医学放射線学会雑誌 20 (12), 2611-2618 (1961)
- 17) 柏倉 高、泰 正夫:臨床婦人科産科 15 (7), 623-632 (1961)
- 18) 山口 潜ほか:臨床内科小児科 16 (1), 73-80 (1961)
- 19) 宮崎 幸雄、富安 孝:新薬と臨床 10 (4), 343-346 (1961)
- 20) 大湾 朝忠:日本医学放射線学会雑誌 21 (12), 1170-1178 (1962)
- 21) 柳瀬 恒範ほか:産婦人科の進歩 14 (3), 105-110 (1962)
- 22) 稲津 佳彦ほか:高峰研究所年報 11, 162-175 (1959)
- 23) 岡本 良平ほか:京都府立医科大学雑誌 69 (2), 495-504 (1961)
- 24) 北川 司良ほか:外科の領域 9 (4), 290-296 (1961)
- 25) 宮崎 亨、楠本 哲也:和歌山医学 13 (3/4), 107-112 (1962)
- 26) 中村 徹ほか:日本血液学会雑誌 25 (3/4), 490-491 (1962)
- 27) Lecoq, R.: Int. Z. Vitaminforsch Beih. 27 (3), 291-300 (1957)
- 28) Paolino, W. & Vercellino, E.: Panminerva Med. 2, 5-8 (1960)
- 29) Canci, A.: Boll. Soc. Ital. Boil. Sper. 31 (5), 409-410 (1955)
- 30) Roth, G.J. et al: Clin. Res. 22 (3), 322A (1974)
- 31) Roth, G.J. et al: Transfusion 15 (2), 116-123 (1975)
- 32) Pakkenberg, H. et al.: Acta Neurol. Scand. 41 (5), 497-512 (1965)
- 33) Pardridge, W.M.: Fed. Proc. 45 (7), 2047-2049 (1986)
- 34) Bartlett, G.R.: Transfusion 17 (4), 367-373 (1977)
- 35) Bishop, C.: J. Biol. Chem. 236 (6), 1778-1779 (1961)
- 36) Bendich, A. et al.: J. Biol. Chem. 183 (1), 267-277 (1950)
- 37) Philips, F.S. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 104 (1), 20-30 (1952)
- 38) Fujii, T. & Nishimura, H.: Okajimas Folia Anat. Jap. 49 (2/3), 75-80 (1972)
- 39) 滝 みつゑ:診療 15 (1), 140-142 (1962)
- 40) 貫 文三郎ほか:福岡医学雑誌 52 (6), 475-480 (1961)
- 41) 宮城 嗣明ほか:和歌山医学 13 (3/4), 93-105 (1962)
- 42) Phillis, J.W. et al.: Eur. J. Pharmacol. 30 (1), 125-129 (1975)
- 43) Lindblad, G. et al.: Acta Pharmacol. Toxicol. 32 (3), 246-256 (1973)

- 44) Fujii, T. & Nishimura, H.: Okajimas Folia Anat. Jap. **49** (1), 47-53 (1972)
- 45) Warner, W.L.: Transfusion **17** (4), 326-332 (1977)
- 46) Falk, J.S. et al.: Transfusion **12** (6), 376-381 (1972)

## 2. その他の参考文献

外国の症例で静注と筋注の明確な区別のされないもので 90～180mg/日、又同様に外国例で、筋注で 360mg/日の投与例が報告されている。

Zara, M. & Dreyfus, G.: Sem. Hop. **34**, 970-971 (1958)

Djian, A. et al.: Sem. Hop. **38**, 1958-1959 (1962)

## XII. 参考資料

### 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-B<sub>3</sub>-B<sub>4</sub>/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



XIII. 備 考

1. 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鳥居野 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