

「使用上の注意」改訂のお知らせ

2019年3月
大原薬品工業株式会社
安全管理部

劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

ロイケリン[®]散10%

LEUKERIN[®] POWDER10%

(メルカプトプリン水和物散)

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

この度、弊社製品『ロイケリン散10%』の【使用上の注意】を改訂いたしますので、お知らせ申し上げます。
今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容（改訂項目のみ抜粋）〔 ___部：変更箇所（自主改訂）〕

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p>7. その他の注意</p> <p>(1)本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等の二次発癌が発生したとの報告がある。</p> <p>(2)本剤の代謝に関わる酵素であるNudix hydrolase 15（NUDT15）について、遺伝子多型が報告されており、<u>NUDT15 Arg139Cys遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるとの報告がある¹⁾。なお、日本人でNUDT15Arg139Cys遺伝子多型をホモ接合体（Cys/Cys）で有する頻度は1%程度、ヘテロ接合体（Arg/Cys、Cys/His）で有する頻度は20%程度との報告がある^{2),3)}。</u></p> <p>【主要文献】</p> <p>1) Yoichi Tanaka et al. : British Journal of Haematology, 171 : 109 (2015)</p> <p>2) Yoichi Kakuta et al. : J Gastroenterol 53 : 172 (2018)</p> <p>3) Yoichi Kakuta et al. : J Gastroenterol 53 : 1065 (2018)</p> <p>4) ~7) <略：現行1)~4)を繰り下げ></p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>7. その他の注意</p> <p>本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等の二次発癌が発生したとの報告がある。</p> <p>【主要文献】</p> <p>1) ~4) <略></p>

2. 改訂理由

以下の報告を踏まえ、【使用上の注意】その他の注意の項に追記を行いました。

本剤（メルカプトプリン）の投与に際し、Nudix hydrolase15（NUDT15）遺伝子多型検査により、NUDT15Arg139Cys 遺伝子多型が認められた患者においては、白血球減少等に留意し、必要に応じ減量を考慮するなど十分ご注意くださいようお願い申し上げます。

(1) NUDT15 遺伝子多型と白血球減少等の発現の可能性について

本剤（メルカプトプリン）の代謝に関わる酵素 NUDT15 には遺伝子多型が認められており、NUDT15Arg139Cys 遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなることが報告されています¹⁾。

(2) NUDT15Arg139Cys 遺伝子多型の頻度

日本人で、NUDT15Arg139Cys 遺伝子多型をホモ接合体（Cys/Cys）で有する頻度は 1%程度、またヘテロ接合体（Arg/Cys、Cys/His）で有する頻度は 20%程度と報告されています^{2),3)}。

1) Yoichi Tanaka et al. : British Journal of Haematology, 171 : 109 (2015)

2) Yoichi Kakuta et al. : J Gastroenterol 53 : 172 (2018)

3) Yoichi Kakuta et al. : J Gastroenterol 53 : 1065 (2018)

NUDT15 遺伝子多型検査について

2019年2月1日より検査実施料が新設されました。

保医発 0131 第 4 号 平成 31 年 1 月 31 日「検査料の点数の取扱いについて」
「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」
(平成 30 年 3 月 5 日付け保医発 0305 第 1 号)

別添 1 医科診療報酬点数表に関する事項 第 2 章 特掲診療料 第 3 部 検査 第 1 節 検体検査料
第 1 款 検体検査実施料 D006-7 UDP グルクロン酸転移酵素遺伝子多型

(1) 省略

(2) Nudix hydrolase 15 (NUDT15) 遺伝子多型検査

ア Nudix hydrolase 15 (NUDT15) 遺伝子多型検査は、区分番号「D006-7」UDP グルクロン酸転移酵素遺伝子多型の所定点数に準じて算定する。

イ 本検査は、難治性の炎症性腸疾患、急性リンパ性白血病等の患者であって、チオプリン製剤の投与対象となる患者に対して、その投与の可否、投与量等を判断することを目的として、リアルタイム PCR 法により測定を行った場合、当該薬剤の投与を開始するまでの間に 1 回を限度として算定できる。

以下に改訂後の「使用上の注意」等の全文を掲載いたしましたので、併せてご参照ください。

(部 改訂箇所)

2019年3月改訂

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2) フェブキソスタット、トピロキソスタットを投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)

【効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、慢性骨髄性白血病

【用法・用量】

緩解導入量としては、メルカプトプリン水和物として、通常成人1日2～3mg/kgを単独又は他の抗腫瘍剤と併用して経口投与する。緩解後は緩解導入量を下回る量を単独又は他の抗腫瘍剤と併用して経口投与する。
なお、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) 肝障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させるおそれがある。〕
- (4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により感染を増悪させるおそれがある。〕
- (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) **骨髄抑制、肝障害等**の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (2) **感染症・出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻疹ワクチン 乾燥弱毒生風疹ワクチン 経口生ポリオワクチン 乾燥BCG 等	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を現す可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェブキソスタット トピロキソスタット	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼが阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇することがアロプリノールで知られている。これらの薬剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(2) 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
アロプリノール	本剤の副作用を増強する。併用する場合は本剤の用量を通常量の1/3～1/4に減量すること。	アロプリノールが本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する。
ワルファリンカリウム	抗凝血作用が減弱するとの報告がある。併用する場合には凝固能の変動に十分注意すること。	機序は明らかではないが、本剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、ワルファリンカリウムの代謝を促進させると考えられている。
不活化ワクチン B型肝炎ワクチン インフルエンザワクチン 等	不活化ワクチンの作用を減弱させるおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られない可能性がある。
アミノサリチル酸誘導体 メサラジン サラゾスルファピリジン 等	骨髄抑制が起こるおそれがある。	アミノサリチル酸誘導体が本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ(TPMT)を阻害するとの報告がある。

4. 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)

骨髄抑制

汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用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。

	副作用の頻度
	頻度不明
血液	出血
肝臓 ^{注2)}	肝障害、黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等肝機能検査値異常
腎臓	血尿、乏尿
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、潰瘍性口内炎、下痢
過敏症 ^{注3)}	発疹、紅斑
その他	発熱、脱毛、膝炎

注2) 異常が認められた場合には投与を中止すること。

注3) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能等生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 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。〔動物実験（ラット、マウス、ウサギ、ニワトリ）で胎児の発育不全、吸収胎児数の増加、奇形等が認められている。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. その他の注意

(1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等の二次発癌が発生したとの報告がある。

(2) 本剤の代謝に関わる酵素である Nudix hydrolase 15 (NUDT15) について、遺伝子多型が報告されており、NUDT15 Arg139Cys遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるとの報告がある¹⁾。なお、日本人で NUDT15 Arg139Cys 遺伝子多型をホモ接合体 (Cys/Cys) で有する頻度は1%程度、ヘテロ接合体 (Arg/Cys、Cys/His) で有する頻度は20%程度との報告がある^{2), 3)}。

【主要文献】

- 1) Yoichi Tanaka et al. : British Journal of Haematology, 171 : 109 (2015)
- 2) Yoichi Kakuta et al. : J Gastroenterol 53 : 172 (2018)
- 3) Yoichi Kakuta et al. : J Gastroenterol 53 : 1065 (2018)
- 4) Salser, J. S., et al. : J. Biol. Chem., 235 (2) : 429 (1960)
- 5) Davidson, J. D. : Cancer Res., 20 : 225 (1960)
- 6) Salser, J. S., et al. : Cancer Res., 25 : 539 (1965)
- 7) Goodman, L. S., et al. : The Pharmacological Basis of Therapeutics 6th Edition, 1285 (1980)

☆改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行「DSU 医薬品安全対策情報 No.278」に掲載されます。
最新の添付文書情報につきましては、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ」
(<https://www.pmda.go.jp>) 並びに弊社ホームページ (<https://www.ohara-ch.co.jp>) をご参照ください。

【お問い合わせ先】

大原薬品工業株式会社 安全管理部 お客様相談室
〒104-6591 東京都中央区明石町 8-1 聖路加タワー36階
TEL 0120-419-363 FAX 03-6740-7703