

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

白血球減少症治療剤 アデニン錠 ロイコン[®]錠10mg LEUCON [®] TABLETS 10mg
--

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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	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 販売開始年月日：1960年3月23日
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 TEL 0120-419-363 FAX 03-6740-7702 医療関係者向けホームページ https://www.ohara-ch.co.jp

本 I F は 2023 年 10 月 改訂 の 電子 添文 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	19
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	19
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	19
6. RMPの概要	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	19
II. 名称に関する項目	2	7. 相互作用	20
1. 販売名	2	8. 副作用	20
2. 一般名	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
3. 構造式又は示性式	2	10. 過量投与	21
4. 分子式及び分子量	2	11. 適用上の注意	21
5. 化学名（命名法）又は本質	2	12. その他の注意	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	IX. 非臨床試験に関する項目	23
III. 有効成分に関する項目	3	1. 薬理試験	23
1. 物理化学的性質	3	2. 毒性試験	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	X. 管理的事項に関する項目	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 規制区分	26
IV. 製剤に関する項目	4	2. 有効期間	26
1. 剤形	4	3. 包装状態での貯法	26
2. 製剤の組成	4	4. 取扱い上の注意	26
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	5. 患者向け資材	26
4. 力価	4	6. 同一成分・同効薬	26
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	7. 国際誕生年月日	26
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	26
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	9. 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	26
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	26
9. 溶出性	5	11. 再審査期間	26
10. 容器・包装	5	12. 投薬期間制限に関する情報	27
11. 別途提供される資材類	6	13. 各種コード	27
12. その他	6	14. 保険給付上の注意	27
V. 治療に関する項目	7	XI. 文献	28
1. 効能又は効果	7	1. 引用文献	28
2. 効能又は効果に関連する注意	7	2. その他の参考文献	28
3. 用法及び用量	7	XII. 参考資料	29
4. 用法及び用量に関連する注意	7	1. 主な外国での発売状況	29
5. 臨床成績	7	2. 海外における臨床支援情報	29
VI. 薬効薬理に関する項目	9	XIII. 備考	30
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたったの参考情報	30
2. 薬理作用	9	2. その他の関連資料	30
VII. 薬物動態に関する項目	14		
1. 血中濃度の推移	14		
2. 薬物速度論的パラメータ	15		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	15		
4. 吸収	15		
5. 分布	15		
6. 代謝	17		
7. 排泄	17		
8. トランスポーターに関する情報	18		
9. 透析等による除去率	18		
10. 特定の背景を有する患者	18		
11. その他	18		

略語表

略語	略語内容
ADP	アデノシン二リン酸 (adenosine diphosphate)
AMP	アデノシン一リン酸 (adenosine monophosphate)
ATP	アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate)
DOA	2,8-ジオキシアデニン (2,8-dioxyadenine)
PSP	フェノールスルホンフタレイン (Phenolsulfonphthalein)
RC-4	p-phenylene bis [bis(1-aziridyl)-phosphinate] (エチレンイミン系抗腫瘍剤の一種)

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少ない。1885年、Kosselによりウシ膵臓より単離され、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、効果が認められたことから製剤化し、日本では1960年より製造販売されている。

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、効能又は効果がそれまでの「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。

また、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。

2007年11月に第一三共株式会社より大原薬品工業株式会社が製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 放射線曝射ないし薬物による白血球減少症を改善する。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- (2) 重大な副作用として、高尿酸血症、痛風、急性腎不全、尿路結石（いずれも頻度不明）が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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）

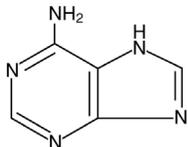
(2) 洋名（命名法）

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 : C₅H₅N₅

分子量 : 135.13

5. 化学名（命名法）又は本質

6-aminopurine

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : CS-47

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。

	pH1.2	pH4.0	pH6.8	水
溶解度（37℃）	13.0mg/mL	2.4mg/mL	1.2mg/mL	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、定量法

(1) 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

(2) 定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ロイコン錠 10mg		
性状・剤形	白色・錠剤		
外観	表面	裏面	側面
			
	直径：6.4mm 厚さ：3.0mm		
質量	110mg		

(3) 識別コード

販売名	ロイコン錠 10mg
識別コード	OH-277
記載場所	錠剤表面、PTP 包装及び外箱

(4) 製剤の物性

硬度（タテ）：3.8kg

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ロイコン錠 10mg
有効成分	1 錠中 アデニン 10mg 含有
添加剤	乳糖水和物、バレイショデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃	PTP、ピローパック及び紙箱	60 箇月	外観、溶出試験、崩壊試験、含量は規格に適合した。
	25±2℃	瓶及び紙箱	60 箇月	外観、溶出試験、崩壊試験、含量は規格に適合した。
温度	40℃	無包装	3 箇月	外観、硬度、崩壊試験の結果に変化はなかったが、含量は規格内だが低下を認めた。
湿度	25℃、75%RH		3 箇月	外観、含量、崩壊試験の結果に変化はなかったが、硬度はスタート時の半分未満になった。
光安定性試験	総照度 120 万 lx・hr 以上		—	外観、含量、硬度、崩壊試験の結果に変化はなかった。

測定項目：外観、溶出試験、崩壊試験、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 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。

表示量	規定時間	溶出率
10mg	90 分	85%以上

判定：適合

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

特になし

(2) 包装

- (PTP) 100 錠 (10 錠×10)
- 1,000 錠 (10 錠×100)
- (バラ) 1,000 錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

箱：紙

バラ包装

瓶：透明ガラス

キャップ：金属（ブリキ）

箱：紙

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

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 使用量：～1400mg

投与方法	症例数	原因	結果の要約																				
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	<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																				
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																				

注) 本剤の承認された効能又は効果は「放射線曝射ないし薬物による白血球減少症」であり、承認された用法及び用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

再評価申請資料に記載した文献報告の集計成績930例の副作用発現状況は「X. 8. (2)その他の副作用」の項参照

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

一般名：プリン誘導体

注 意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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⁾。

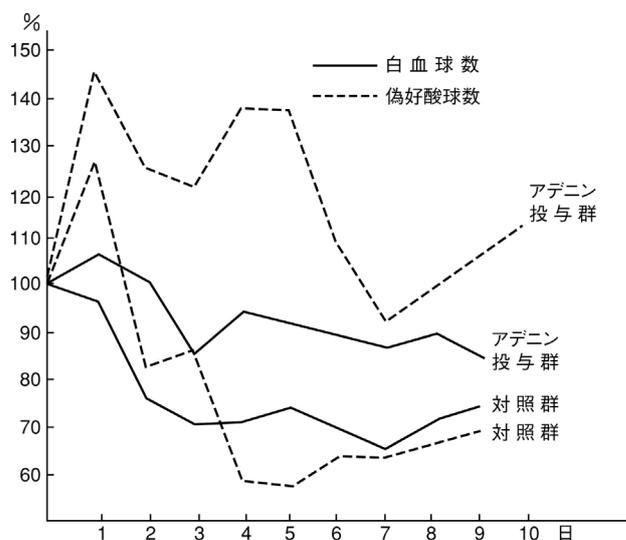
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 実験的白血球減少症に対する作用

抗腫瘍剤投与実験⁹⁾

RC-4 [*p*-phenylene bis [bis(1-aziridiryl)-phosphinate]]

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-aziridiryl)-phosphinate]] を 10mg 静注後、アデニン 10mg/kg 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。

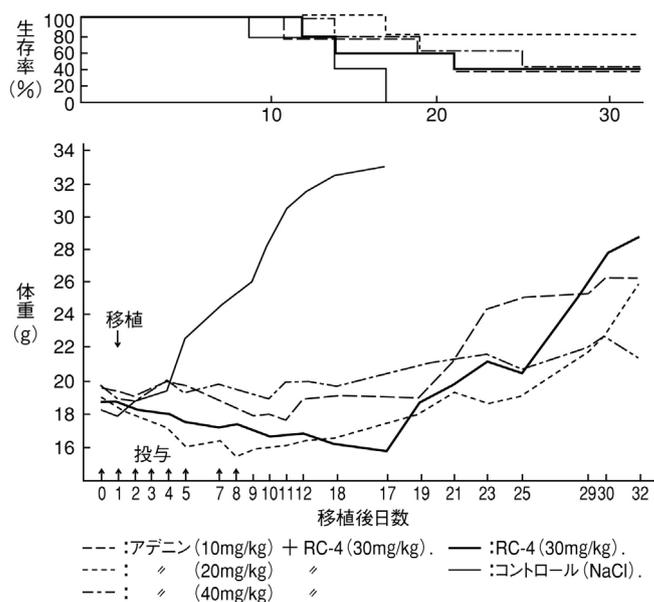


RC-4 投与ウサギ白血球、偽好酸球数に対するアデニンの影響
(RC-4 投与前を 100%とする)

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		
	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、エーリッ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週間を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

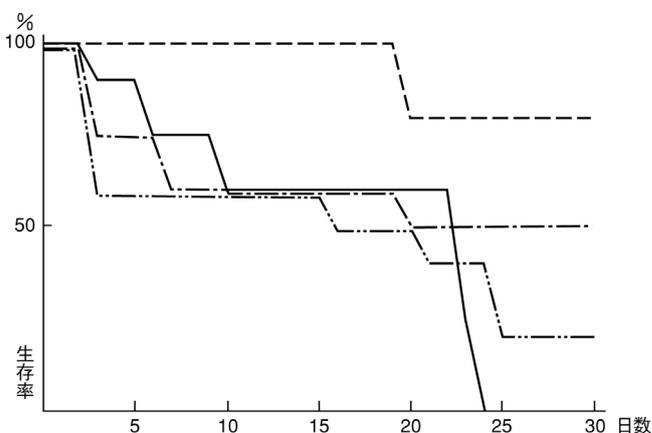
②モルモットに、I 群：ベンゼンの 25%溶液 1mL 週 2 回注射、II 群：ベンゼンと同時にアデニン 1 日 1mg/kg 注射、III 群：ベンゼン投与で血小板減少が 26~27%に達した 10 日目以降同様にアデニンを投与し、5 日毎に血小板数の変動を測定したところ、アデニン投与により血小板数の増加が認められた¹⁶⁾。

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%

2) 実験的放射線障害防禦作用

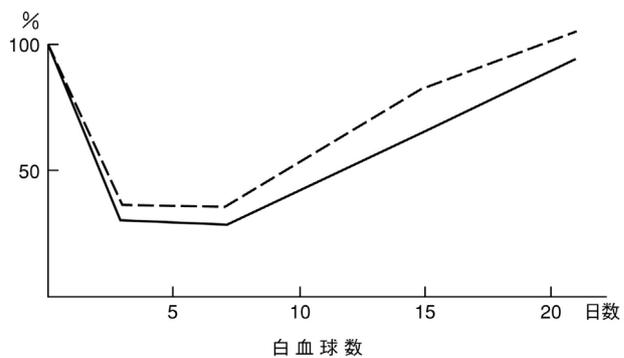
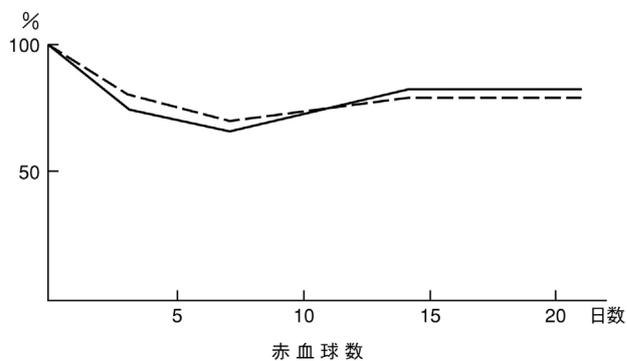
①マウスに X 線照射 20 分前にアデニン 1mg (ロイコン注射液 0.1mL)、5mg (0.5mL) 腹腔内投与、或いは X 線照射後アデニン 0.5mg (0.05mL) を 7 日連続腹腔内投与した致死実験において、アデニンの連続投与群では対照群に比し著明な延命効果が認められた¹²⁾。



— 対 照 群
 ---- 照射後連日7日間(0.05mL)
 - - - 照射前 20 分(0.5mL)
 - - - 照射前 20 分(0.1mL)

照射条件
 180KVp 15mA
 1.0Cu+1.5Al 28.1r/m
 全身一時 600r

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)

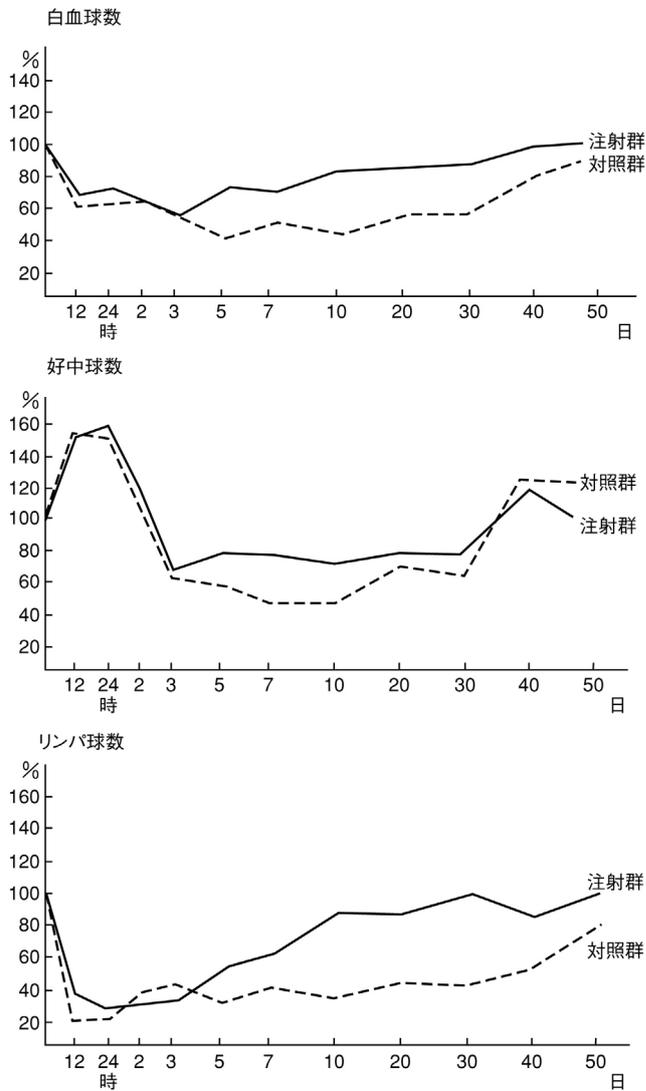
照射条件

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⁾。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

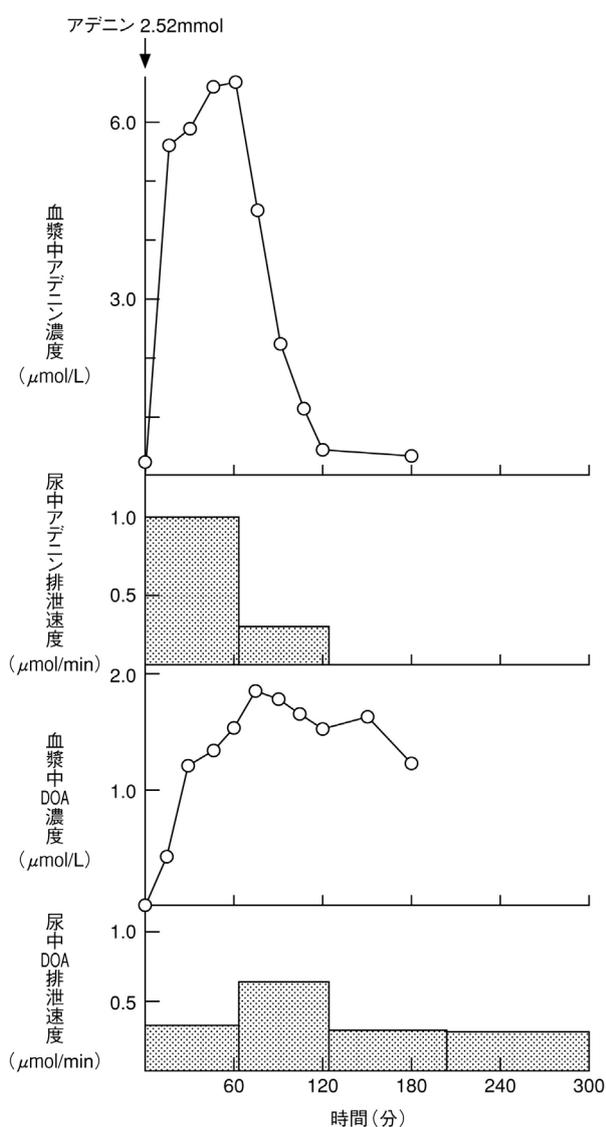
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

[参考] 外国人データ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] 動物データ¹⁹⁾

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。

(「VII. 5. (5)その他の組織への移行性」の項参照)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

[参考] 外国人データ²⁰⁾

静脈内投与時：2.77hr⁻¹

[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]

(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) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

[参考] 動物データ^{19, 21)}

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。（「VII. 5. (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

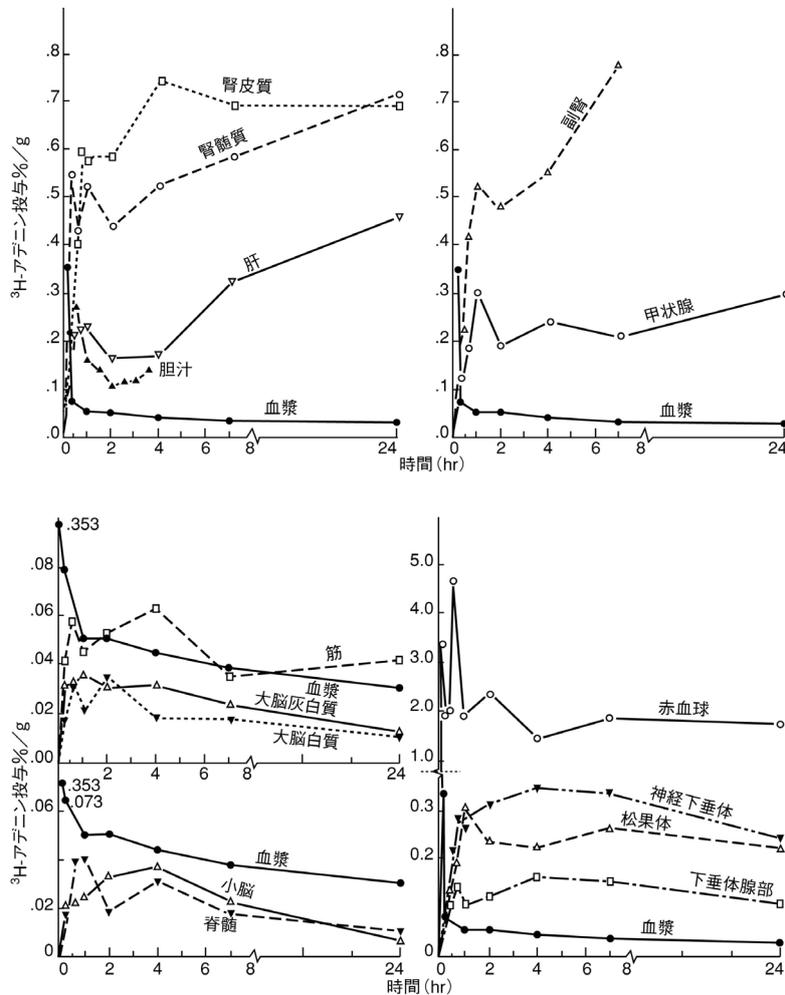
該当資料なし

(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] 動物データ¹⁹⁾

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。



(6) 血漿蛋白結合率

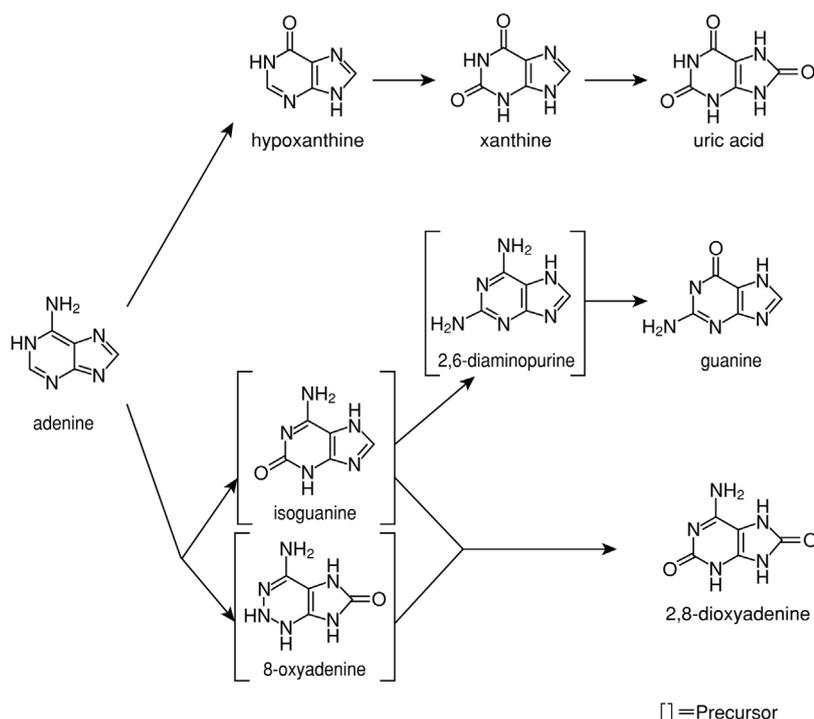
該当資料なし

6. 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 (DOA) 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 (DOA) 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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

[参考] 外国人データ²⁰⁾

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 (DOA) として腎排泄され、大部分が 8 時間以内に回収された。

投与群	被験者数	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 例	0	0	0	0
アデニン 5 mg/kg	4 例	3.2 (0.9)	0.1 (-)	2.8 (2.0)	1.0 (1.4)
アデニン 10 mg/kg	8 例	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

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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 痛風、尿路結石のある患者 [症状を悪化させることがある。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 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 (DOA) に代謝されることが示されており（「Ⅶ. 6. 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。
- 2.2 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注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 高尿酸血症、痛風、尿路結石、急性腎障害等があらわれることがあるので、定期的に血清尿酸値、腎機能検査を行うこと。[11.1.1-11.1.3 参照]

(解説)

- 8.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高尿酸血症の患者

症状を悪化させることがある。[11.1.1 参照]

(解説)

- 9.1.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

排泄障害により副作用があらわれることがある。

(解説)

- 9.2 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. 2. (7)その他の特殊毒性」の項参照）、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。

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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（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。

(解説)

9.5 「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

9.6 非臨床試験等のデータが確認できず、ヒト乳児における影響が不明である。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 高齢者では生理機能が低下していることが多いため、一般的な注意喚起として記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由
設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 高尿酸血症（頻度不明）、痛風（頻度不明）

[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 急性腎障害（頻度不明）

[8.1 参照]

11.1.3 尿路結石（頻度不明）

[8.1 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感
消化器	便秘

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

参考として医薬品再評価申請資料から文献報告の集計成績 930 例の結果を以下に示す。

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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

14. 「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日 日薬連発第 54 号）に基づき、剤型（PTP シート包装）に関する注意を設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

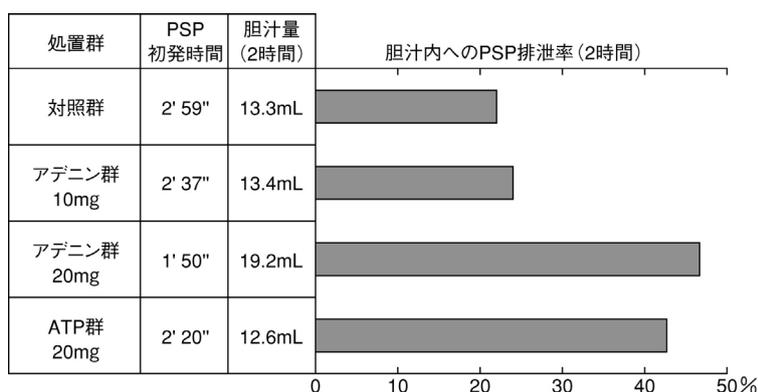
(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 肝機能²⁶⁾

ウサギにアデニン 20mg を静注し、負荷色素（Phenolsulfonphthalein : PSP）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²⁷⁾

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²⁸⁾

ラットの摘出子宮に、アデニン 10^{-6} ~ 2×10^{-4} mol/L 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} mol/L~ 10^{-3} mol/L 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} mol/L 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} mol/L 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²⁹⁾

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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

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 ²⁵⁾	335~340
	腹腔内 ⁹⁾	169±45
ラット	経口 ²⁵⁾	745
	腹腔内 ²⁵⁾	198

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)³⁰⁾

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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

〔妊娠（10 日目）ICR-JCL マウス 200、250mg/kg 腹腔内〕³¹⁾

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⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 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

製 剤：ロイコン®錠 10mg

該当しない

有効成分：アデニン

該当しない

2. 有効期間

5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロイコン®注射液 20mg

同効薬：該当なし

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、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロイコン®錠 10mg	2006年2月3日	21800AMX10229	2006年6月9日	1960年3月23日

9. 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

再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の変更：1980年8月14日

(詳細は「X. 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1980年8月14日

結果：白血球減少症の適応領域が明確化され、効能又は効果が「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。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ロイコン [®] 錠 10mg	4191001F1037	4191001F1037	109021502	620003664

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 武正 勇造：ロイコン文献集 1960；1：29-34.
- 2) 神田 耕介：日本医学放射線学会雑誌 1960；20（5）：1174-1175.
- 3) 河村 洋太郎：ロイコン文献集 1960；2：55-56.
- 4) 平野 宏：癌の臨床 1961；7（4）：248-251.
- 5) 鈴木 正彦ほか：癌の臨床 1961；7（910）：613-616.
- 6) 久下 寿夫ほか：内科の領域 1961；9（4）：299-302.
- 7) 入江 英雄ほか：日本医学放射線学会雑誌 1961；20（12）：2611-2618.
- 8) 山口 潜ほか：臨床内科小児科 1961；16（1）：73-80.
- 9) 稲津 佳彦ほか：高峰研究所年報 1959；11：162-175.
- 10) 岡本 良平ほか：京都府立医科大学雑誌 1961；69（2）：495-504.
- 11) 北川 司良ほか：外科の領域 1961；9（4）：290-296.
- 12) 宮崎 亨ほか：和歌山医学 1962；13（34）：107-112.
- 13) 中村 徹ほか：日本血液学会雑誌 1962；25（34）：490-491.
- 14) R Lecoq. Int Z Vitaminforsch Beih. 1957；27（3）：291-300. (PMID：13428388)
- 15) W Paolino. et al. Panminerva Med. 1960；2：5-8. (PMID：14430233)
- 16) A Canci. Boll Soc Ital Biol Sper. 1955；31（5）：409-410. (PMID：13269454)
- 17) 松浦 啓一ほか：ロイコン文献集 1960；1：14-18.
- 18) A Ericson, et al. Scand J Clin Lab Invest. 1980；40（1）：1-8. (PMID：7367806)
- 19) H Pakkenberg. et al. Acta Neurol Scand. 1965；41（5）：497-512. (PMID：5867092)
- 20) Roth, G.J. et al Transfusion 1975；15（2）：116-123.
- 21) W M Pardridge. Fed Proc. 1986；45（7）：2047-2049. (PMID：3519288)
- 22) G R Bartlett. Transfusion. 1977；17（4）：367-373. (PMID：878002)
- 23) Bishop, C. J. Biol. Chem. 1961；236（6）：1778-1779.
- 24) Bendich, A. et al. J. Biol. Chem. 1950；183（1）：267-277.
- 25) F S Philips. et al. J Pharmacol Exp Ther. 1952；104（1）：20-30. (PMID：14908868)
- 26) 滝 みつゑ：診療 1962；15（1）：140-142.
- 27) 貫 文三郎ほか：福岡医学雑誌 1961；52（6）：475-480.
- 28) 宮城 嗣明ほか：和歌山医学 1962；13（34）：93-105.
- 29) J W Phillis. et al. Eur J Pharmacol. 1975；30（1）：125-129. (PMID：164352)
- 30) G Lindblad. et al. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1973；32（3）：246-256. (PMID：4801725)
- 31) T Fujii. et al. Okajimas Folia Anat Jpn. 1972；49（2）：75-80. (PMID：4678333)
- 32) T Fujii. et al. Okajimas Folia Anat Jpn. 1972；49（1）：47-53. (PMID：4628872)
- 33) W L Warner. Transfusion. 1977；17（4）：326-332. (PMID：406700)
- 34) J S Falk. et al. Transfusion. 1972；12（6）：376-381. (PMID：4643619)

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。

- 1) M Zara. et al. Sem Med Prof Med Soc. 1958；34（33-34）：970-971. (PMID：13592350)
- 2) Djjan A. et al. Sem Med Prof Med Soc. 1962；38：1958-1959.

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では販売されていない）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない（本剤は外国では販売されていない）

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

