

# 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

<p>メルカプトプリン製剤 メルカプトプリン水和物散 <b>ロイケリン<sup>®</sup>散10%</b> <b>LEUKERIN<sup>®</sup>POWDER10%</b></p>
--

剤形	散剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1g中 日局メルカプトプリン水和物 100mg
一般名	和名：メルカプトプリン水和物（JAN） 洋名：Mercaptopurine Hydrate（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：2008年 9月 4日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（販売名変更による） 販売開始年月日：1991年 1月10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 03-6740-7703 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.ohara-ch.co.jp">https://www.ohara-ch.co.jp</a>

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 は、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	14
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	14
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	14
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	14
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	14
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	14
6. RMPの概要	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	14
II. 名称に関する項目	2	7. 相互作用	16
1. 販売名	2	8. 副作用	17
2. 一般名	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
3. 構造式又は示性式	2	10. 過量投与	18
4. 分子式及び分子量	2	11. 適用上の注意	18
5. 化学名（命名法）又は本質	2	12. その他の注意	19
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	20
III. 有効成分に関する項目	3	1. 薬理試験	20
1. 物理化学的性質	3	2. 毒性試験	20
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	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 規制区分	21
IV. 製剤に関する項目	4	2. 有効期間	21
1. 剤形	4	3. 包装状態での貯法	21
2. 製剤の組成	4	4. 取扱い上の注意	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	5. 患者向け資材	21
4. 力価	4	6. 同一成分・同効薬	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	4	7. 国際誕生年月日	21
6. 製剤の各種条件下における安定性	4	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	21
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	21
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	21
9. 溶出性	5	11. 再審査期間	21
10. 容器・包装	5	12. 投薬期間制限に関する情報	21
11. 別途提供される資材類	5	13. 各種コード	22
12. その他	5	14. 保険給付上の注意	22
V. 治療に関する項目	6	XI. 文献	23
1. 効能又は効果	6	1. 引用文献	23
2. 効能又は効果に関連する注意	6	2. その他の参考文献	23
3. 用法及び用量	6	XII. 参考資料	24
4. 用法及び用量に関連する注意	6	1. 主な外国での発売状況	24
5. 臨床成績	6	2. 海外における臨床支援情報	24
VI. 薬効薬理に関する項目	8	XIII. 備考	28
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	8	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	28
2. 薬理作用	8	2. その他の関連資料	29
VII. 薬物動態に関する項目	10		
1. 血中濃度の推移	10		
2. 薬物速度論的パラメータ	10		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	11		
4. 吸収	11		
5. 分布	11		
6. 代謝	12		
7. 排泄	13		
8. トランスポーターに関する情報	13		
9. 透析等による除去率	13		
10. 特定の背景を有する患者	13		
11. その他	13		

## 略語表

略語	略語内容
NIOSH	米国国立労働安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health)
NUDT15	Nudix hydrolase 15
TIMP	thioinosinic acid

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

6-Mercaptopurine は、1948 年、Hitchings らにより代謝拮抗物質の研究中に発見され、ついで 1952 年、Elion らが Hypoxanthine から 6-Mercaptopurine を合成した。1953 年 Clarke ら、Law らにより、実験的に抗腫瘍作用のあることが確認され、1953 年 Burchenal らによって、はじめて臨床的に応用されてから、漸次追試されるようになり、小児急性白血病のみならず、成人急性白血病にも効果が認められ、数多くの白血病化学療法剤中 Anti leukemic drug と呼称された最初の物質である。

2005 年 3 月にワイス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。

2008 年 12 月に医療事故防止対策に基づき、販売名をロイケリン<sup>®</sup>散からロイケリン<sup>®</sup>散 10%に変更した。

1995 年 9 月に再評価申請を行った結果、2014 年 4 月に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハのいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 核酸代謝拮抗性白血病治療薬である本薬は、経口投与後速やかに吸収される。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (2) 臨床的には急性白血病及び慢性骨髄性白血病の自覚的並びに他覚的症状の緩解に単独又は他の抗腫瘍薬と併用して用いられる。（「V. 1. 効能又は効果」及び「V.3. 用法及び用量」の項参照）
- (3) 重大な副作用として骨髄抑制（頻度不明）の報告がある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」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

ロイケリン®散 10%

(2) 洋名

LEUKERIN® POWDER 10%

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メルカプトプリン水和物 (JAN)

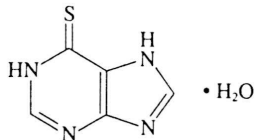
(2) 洋名 (命名法)

Mercaptopurine Hydrate (JAN)

(3) ステム

-ine : alkaloids and organic bases (アルカロイド及び有機塩基)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S · H<sub>2</sub>O

分子量 : 170.19

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione monohydrate (IUPAC 命名法による)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : 6-MP

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

本品は淡黄色～黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

#### (2) 溶解性

本品は水、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### (1) 確認試験法

日局「メルカプトプリン水和物」による。

1) 融点測定法

2) 紫外可視吸光度測定法

#### (2) 定量法

日局「メルカプトプリン水和物」による。

電位差滴定法



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

散剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

色	黄白色
性状	黄白色の粉末

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

18号ふるいを全量通過し、30号ふるいに残留するものは全量の5%以下である（日局）。

#### (5) その他

該当しない

### 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	ロイケリン散 10%
有効成分	1g 中日局メルカプトプリン水和物 100mg を含有
添加剤	乳糖水和物、バレイシヨデンブン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

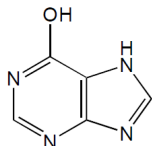
### 3. 添付溶解液の組成及び容量

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



ヒボクリスチン

### 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°C、60%RH	透明ガラス瓶 ポリエチレン製キャップ	36 ヶ月	含量低下（規格内）。 その他は変化なし。
加速試験	40°C、75%RH	紙箱	6 ヶ月	全て変化なし

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
過酷試験 (温度)	40℃	遮光、気密容器	3 ヶ月	全て変化なし
過酷試験 (湿度)	25℃、75%RH	遮光、開放	3 ヶ月	含量低下（規格内）。 その他の項目は変化なし。
過酷試験 (光)	総照射量 120 万 lx・hr (25℃、60%RH)	開放	—	含量低下（規格内）。 その他の項目は変化なし。

測定項目（長期保存試験及び加速試験）：性状、確認試験、粒度試験、乾燥減量、溶出試験、定量

測定項目（過酷試験）：性状、溶出試験、定量

## 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（飲食物との配合変化試験結果については、「XII. 2. その他の関連資料」の項参照）

## 9. 溶出性

公的溶出試験

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

条件：回転数 50rpm、試験液 水 900mL

試験結果：日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたメルカプトプリン散の溶出規格（30 分間の溶出率が 75%以上）に適合する。

## 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

該当しない

### (2) 包装

バラ 25g

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

瓶：透明ガラス瓶

キャップ：ポリエチレン

箱：紙

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

### 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

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。

#### (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

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (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 721 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：アザチオプリン

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

本剤の有効成分であるメルカプトプリンは、細胞増殖に重要な意義をもつ核酸の生合成を阻害する。

メルカプトプリンは細胞内でイノシン酸のチオ同族体チオイノシン酸 (TIMP) に変換され、この TIMP は主としてイノシン酸からのアデニロコハク酸及びキサンチン酸への変換を阻害することにより、プリンリボヌクレオチド (AMP、GMP) の生合成を阻害するとされている<sup>1~4)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) エストロゲン誘発白血病に対する効果<sup>5)</sup>

〔方法〕

SL-b 系エストロゲン誘発白血病マウス<sup>註)</sup> に移植後 13 日目に、メルカプトプリン 180mg/kg を 1 回腹腔内投与し、メルカプトプリンの影響を経時的に観察した。

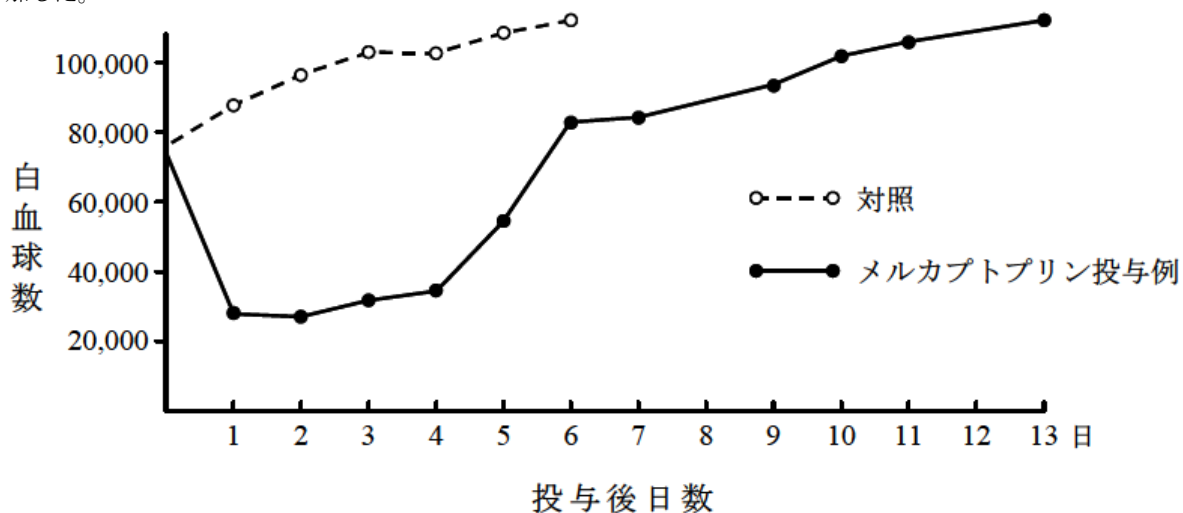
注) SL 系雄性マウスを去勢後エストロゲンを 40 回注射 (1 回 0.02mg/週) し、発生させたリンパ性白血病を移植源とした。

〔結果〕

メルカプトプリンの腹腔内投与により、白血球数、脾重量等が一過性に減少し、白血病マウスの生存日数は非投与対照例より約 7 日間延長した。

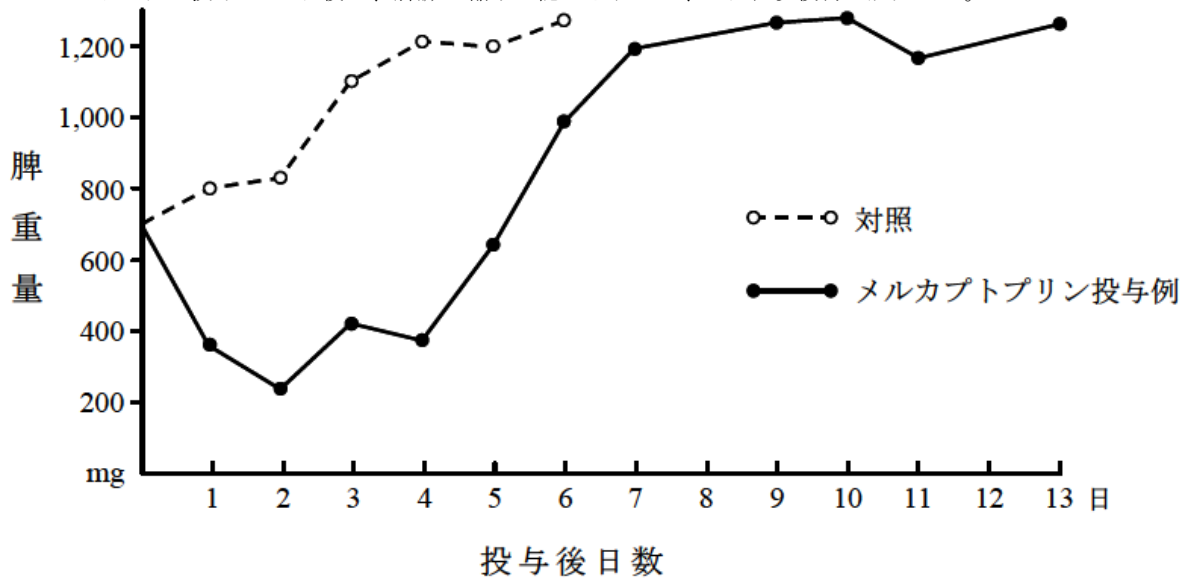
##### ①白血球数

メルカプトプリン投与 1 日後で、白血球数が非投与対照例に比べて軽減 (23,000) したが、4 日目頃から再び増加した。



②脾重量

メルカプトプリン投与1～2日後で、脾臓の縮小が認められたが、4日目以後再び腫大した。



③生存日数

非投与対照例の生存日数は19日であったが、メルカプトプリン投与例では移植後25～26日に死亡し、約7日間の生命延長が認められた。

(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

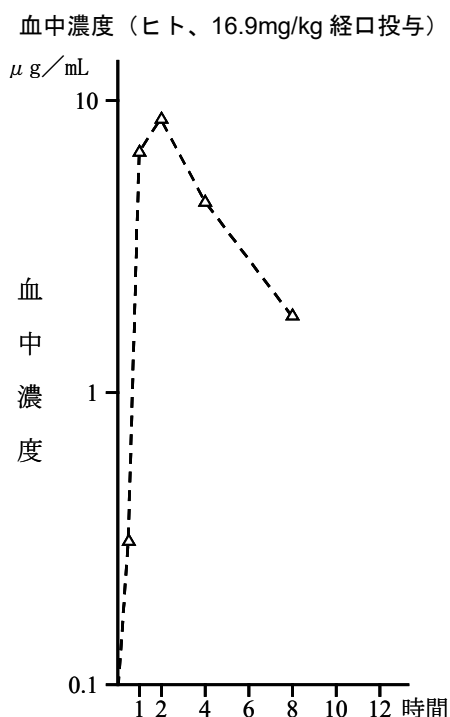
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

[参考] 外国人データ<sup>6)</sup>

肝機能及び腎機能が正常な成人腫瘍患者（癌種不明）1例に<sup>35</sup>S-メルカプトプリン 16.9mg/kg を1回経口投与し、血漿中放射能を液体シンチレーションスペクトロメーターにより経時的に測定した。

その結果、血中放射能から換算したメルカプトプリン濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）は投与2時間後にピークに達した。



#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響

該当資料なし

##### 2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

### 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

該当資料なし

(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

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

[参考] 外国人データ<sup>7)</sup>

平均 16% (範囲: 5-37%)

### 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

吸収部位 胃腸管<sup>8)</sup>

### 5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(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

[参考] 外国人データ<sup>6)</sup>

肝機能及び腎機能が正常な成人腫瘍患者 (癌種不明) 1 例に 8-C<sup>14</sup>-メルカプトプリン 9.6mg/kg (399.1mg/m<sup>2</sup>) を静注したとき、脳脊髄液の放射活性は 19 分後で血漿の 0.9%、33 分後で 2.2%であった。



(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

[参考] 外国人データ<sup>6)</sup>

平均 18.8%

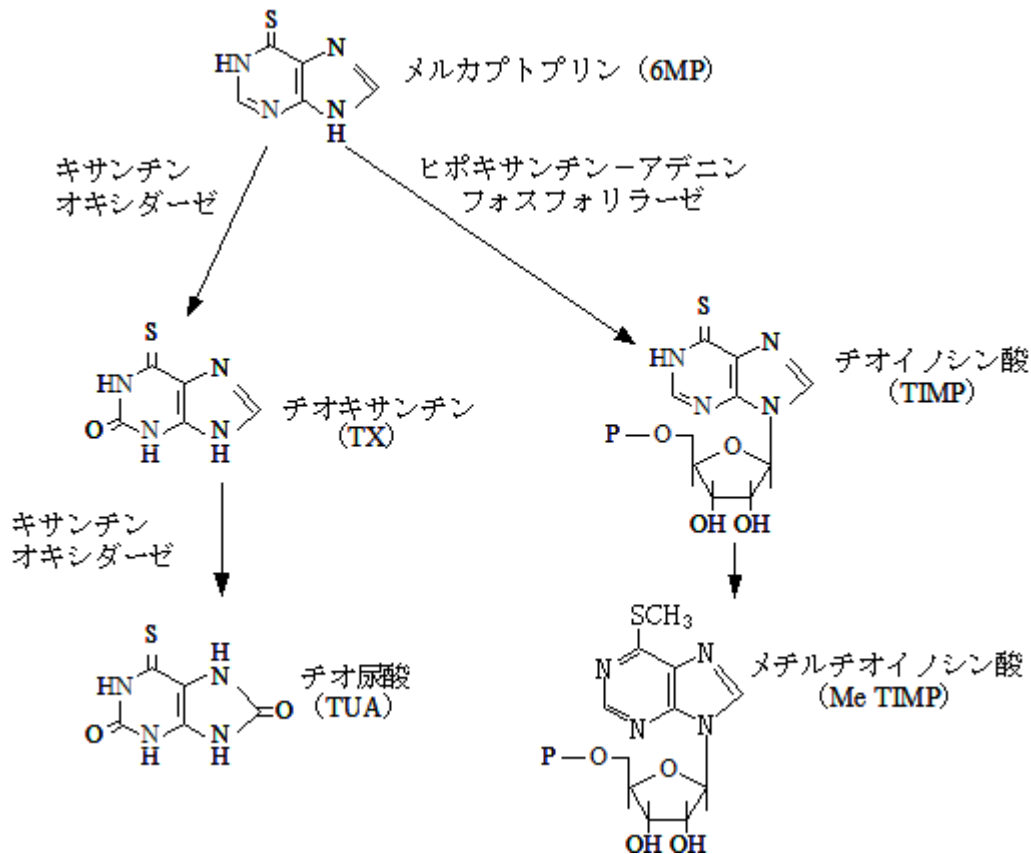
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>9)</sup>

メルカプトプリンは、動物体内でヒポキサンチン-アデニンフォスホリラーゼによりチオイノシン酸となり、はじめて酵素阻害作用をあらわし、制癌作用を示す。

不活性化される場合にはキサンチンオキシダーゼにより酸化され、チオ尿酸となり尿中に排泄される。

メルカプトプリンの代謝経路



(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

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

[参考] 外国人データ<sup>6)</sup>

肝機能及び腎機能が正常な成人腫瘍患者（癌種不明）4例にメルカプトプリン 5.0～45.1mg/kg を経口投与後 6 時間の平均尿中排泄量は 11.1%であった。

### (2) 排泄率

「VII. 7. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 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

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

## 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 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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 [10.1 参照]
- 2.3 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

（解説）

- 2.1 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に同じ薬剤を再投与すると、重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- 2.2 骨髄抑制等の副作用を増強する可能性があること、フェブキソスタット又はトピロキソスタットの電子添文においてメルカプトプリン水和物が併用禁忌に設定されている。（「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）
- 2.3 免疫機能抑制下で本剤を摂取すると、ワクチンウイルスの感染を増強又は持続させる可能性がある。本剤投与中は生ワクチンの摂取は行わないこと。（「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

### 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 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。[9.1.1、9.1.2、9.2、9.3、11.1.1 参照]
- 8.2 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.2 参照]

（解説）

- 8.1 本剤は骨髄機能を抑制することがあるため、白血球減少に伴う免疫機能の低下を起こす恐れがある。また、肝障害、腎障害のある患者では本剤の骨髄機能抑制作用が強くあらわれることがある。
- 8.2 移植患者などに本剤が長期投与された場合、免疫機能低下によりまれに感染症を併発することがある。また、骨髄機能抑制による血小板減少のため、出血傾向を強めることがある。

### 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 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。[8.1、11.1.1 参照]

**9.1.2 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。[8.1、8.2、11.1.1 参照]

**9.1.3 水痘患者**

致命的な全身障害があらわれることがある。

**(2) 腎機能障害患者**

**9.2 腎機能障害患者**

副作用が強くあらわれるおそれがある。[8.1 参照]

**(3) 肝機能障害患者**

**9.3 肝機能障害患者**

副作用が強くあらわれるおそれがある。[8.1 参照]

**(4) 生殖能を有する者**

**9.4 生殖能を有する者**

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。

(解説)

9.4 生殖発生毒性試験にてラット、マウス、ウサギ、ニワトリで胎仔の発育不全、吸収胎仔の増加、奇形等が認められている<sup>10~14)</sup>。

**(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。

(解説)

9.5 生殖発生毒性試験にてラット、マウス、ウサギ、ニワトリで胎仔の発育不全、吸収胎仔の増加、奇形等が認められている<sup>10~14)</sup>。

**(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なく、ヒトで哺乳中の乳児における影響が不明であるため、設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

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。本剤投与後に低血糖が生じたとの報告がある。

(解説)

9.7 2023年6月、海外の規制当局（Health Canada）において、メルカプトプリン製剤による小児の低血糖に関する Summary Safety Review が公表され、注意喚起がなされた。

また、海外において症例が複数報告されたことから、日本においても注意喚起が必要と判断した。

[参考] Health Canada が公表した Summary Safety Review

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/june-2023.html>

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

(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、一般的な注意として記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 乾燥 BCG 等 [2.3 参照]	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。
フェブキソスタット (フェブリク) トピロキソスタット (トピロリック、ウリアデック) [2.2 参照]	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。

(解説)

生ワクチン

免疫機能抑制下で本剤を摂取すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。本剤投与中は生ワクチンの摂取は行わないこと。

フェブキソスタット及びトピロキソスタット

本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有することから、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、フェブキソスタット及びトピロキソスタットの電子添文においてメルカプトプリン水和物が併用禁忌に設定されているため、記載した。

## (2) 併用注意とその理由

10.2 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。

（解説）

アロプリノール

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。

不活化ワクチン

本剤の免疫抑制作用により、ワクチンに対する免疫が得られない可能性がある。

従って、本剤投与中にインフルエンザワクチン等の不活化ワクチンを接種する場合には、免疫が得られない可能性を十分に考慮すること。

## 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 骨髄抑制（頻度不明）

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。

[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
血液	出血
肝臓	肝障害、黄疸、AST、ALT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	発疹、紅斑
その他	発熱、脱毛、膝炎

本剤は使用成績調査などの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 721 例の結果を以下に示す。

副作用	発現例数	発現頻度	副作用	発現例数	発現頻度
白血球減少症	123	17.0%	尿毒症	1	0.1%
血小板減少症	42	5.8%	悪心・嘔吐	87	12.1%
骨髄低形成	11	1.5%	食欲不振	16	2.2%
貧血	14	1.9%	下痢	20	2.8%
球状赤血球症	3	0.4%	潰瘍形成	21	2.9%
大正赤芽球症	1	0.1%	皮疹	8	1.1%
出血傾向	1	0.1%	紅斑	4	0.6%
血尿	1	0.1%	脱毛症	4	0.6%
肝障害	15	2.1%	発熱	3	0.4%
黄疸	1	0.1%	肺炎	1	0.1%
肝壊死	1	0.1%	腹水	1	0.1%
胆汁うっ滞	1	0.1%	感染の悪化	1	0.1%
			計	381	52.8%

(1982 年集計)

### 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 薬剤調製時の注意

本剤の微粉末を吸入しないよう注意すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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、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との報告がある。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。

（解説）

#### 15.1.2 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る<sup>15)</sup>。

NUDT15Arg139Cys 遺伝子多型の頻度について

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る<sup>16,17)</sup>。

### (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

該当資料なし

#### (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

急性毒性<sup>18)</sup>

投与経路	LD50 (mg/kg)	
	IRC 系マウス	dd 系マウス
経口	700	500
腹腔内	210	—

#### (2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

該当資料なし

慢性毒性

ラットにメルカプトプリンを 3~100mg/kg/日、60 日間胃内投与した実験では、15mg/kg/日以下では対照群と同程度の体重増加が認められ、30mg/kg/日では体重増加は対照群に劣るが死亡例は認められていない。

100mg/kg/日では体重は減少し全例死亡している。剖検では、肺にわずかな出血斑および浮腫を認めるほかは肉眼的には著明な変化は認められていない。

#### (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

ラット、マウス、ウサギ、ニワトリで胎仔の発育不全、吸収胎仔の増加、奇形等が認められている<sup>10~14)</sup>。

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：劇薬

### 2. 有効期間

36 箇月

### 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

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：マブリン®散 1%、メソトレキセート®錠 2.5mg

### 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
ロイケリン散 10%	2008 年 9 月 4 日 <sup>注)</sup> (販売名変更による)	22000AMX01936000	2008 年 12 月 19 日 (販売名変更による)	1991 年 1 月 10 日

注) 初回承認年月日：1956 年 12 月 26 日（武田薬品工業株式会社）

承継年月：1990 年 10 月（武田薬品工業株式会社からワイス株式会社）

2005 年 3 月（ワイス株式会社から大原薬品工業株式会社）

### 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

該当しない

### 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：2014 年 4 月 7 日

結果：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハのいずれにも該当しない。

### 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
ロイケリン <sup>®</sup> 散 10%	4221001B1052	4221001B1052	109053602	620008778

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1 ) Salser, J.S. et al. : J Biol Chem. 1960 ; 235 : 429-432. (PMID : 14441085)
- 2 ) Davidson, J.D. : Cancer Res. 1960 ; 20 : 225-232. (PMID : 13814343)
- 3 ) Salser, J.S. et al. : Cancer Res. 1965 ; 25 : 539-543. (PMID : 14297492)
- 4 ) Goodman, L. S. et al. : The Pharmacological Basis of Therapeutics 6th Edition. 1980 ; 1285-1286.
- 5 ) 川添 勇. : 九州血液研究同好会誌. 1958 ; 8 : 97-124.
- 6 ) Loo, T. L. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1968 ; 9 (2) : 180-194. (PMID : 5640675)
- 7 ) Zimm. et al. : N Engl J Med. 1983 ; 308 (17) 1005-1009. (PMID : 6572786)
- 8 ) Reynolds JEF, ed. : Martindale-The Extra Pharmacopoeia 28th edition. The Pharmaceutical Press, 1982 ; 214-215.
- 9 ) 星 昭夫. : 薬局, 1977 ; 28 (4) : 419-425.
- 10) Thierch, J. B. et al. : Ann N Y Acad Sci. 1954 ; 60 (2) : 220-227. (PMID : 14350527)
- 11) Vishniakov, Y.A. : Arkh Anat Gistol Embriol. 1969 ; 57 (8) : 37-46. (PMID : 4998886)
- 12) Frohberg, H. : Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol. 1969 ; 263 (1) : 210-211. (PMID : 5804240)
- 13) Fuchmann-duplessis, H. et al. : Bull Inst Natl Sante Rech Med. 1967 ; 22 (3) : 443-449. (PMID ; 5598358)
- 14) Karnofsky, D. A. : Trans Assoc Am Physicians. 1960 ; 73 : 334-347. (PMID : 13751542)
- 15) Yoichi Tanaka et al. : Br J Haematol. 2015 ; 171 (1) : 109-115. (PMID : 26033531)
- 16) Yoichi Kakuta et al. : J Gastroenterol. 2018 ; 53 (2) : 172-180. (PMID : 29192347)
- 17) Yoichi Kakuta et al. : J Gastroenterol. 2018 ; 53 (9) : 1065-1078. (PMID : 29923122)
- 18) 本庄 美樹男 他 : 武田研究所年報, 1968 ; 27 : 1-19.
- 19) 社内資料 : 経管通過性試験 (2007 年)
- 20) 社内資料 : 配合変化試験 (2008 年)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2023年11月30日時点において、本剤の同一有効成分薬が米国及び英国等で販売されている。

なお、日本における効能又は効果は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

主な外国における承認状況

国名	販売名	会社名
米国	PURINETHOL 等	Stason Pharmaceuticals 等
英国	Hanixol 等	Fontus Health Ltd 等
アイルランド	Puri-Nethol 等	Aspen Pharma Trading Limited 等
カナダ	PURINETHOL 等	Teva Canada Limited 等
オーストラリア	PURI-NETHOL 等	Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd 等

(2023年11月30日時点)

日本における承認状況効能又は効果	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
用法及び用量	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。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書の記載内容とは異なる。

日本における承認状況

<p><b>9.4 生殖能を有する者</b> 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。</p> <p><b>9.5 妊婦</b> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。</p> <p><b>9.6 授乳婦</b> 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。</p>
---

国名	添付文書の記載内容
米国 (PURINETHOL)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>PURINETHOL can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. Pregnant women who receive mercaptopurine have an increased incidence of miscarriage and stillbirth (<i>see Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p>

国名	添付文書の記載内容
<p>米国 (PURINETHOL)</p>	<p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>Women receiving mercaptopurine in the first trimester of pregnancy have an increased incidence of miscarriage; the risk of malformation in offspring surviving first trimester exposure is not known. In a series of 28 women receiving mercaptopurine after the first trimester of pregnancy, 3 mothers died prior to delivery, 1 delivered a stillborn child, and 1 aborted; there were no cases of macroscopically abnormal fetuses.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Mercaptopurine was embryo-lethal and teratogenic in several animal species (rat, mouse, rabbit, and hamster) at doses less than the recommended human dose.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of mercaptopurine or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with PURINETHOL and for 1 week after the last dose.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p>PURINETHOL can cause fetal harm when administered to pregnant women [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Pregnancy Testing</u></p> <p>Verify the pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating PURINETHOL [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PURINETHOL and for 6 months after the last dose.</p> <p><i>Males</i></p> <p>Based on genotoxicity findings, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PURINETHOL and for 3 months after the last dose [<i>see Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p> <p><u>Infertility</u></p> <p><i>Females and Males</i></p> <p>Based on findings from animal studies, PURINETHOL can impair female and male fertility [<i>see Nonclinical Toxicology (13.1)</i>]. The long-term effects of mercaptopurine on female and male fertility, including the reversibility have not been studied.</p>
<p>英国 (Hanixol)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Fertility</u></p> <p>The effect of 6-mercaptopurine monohydrate therapy on human fertility is largely unknown but there are reports of successful fatherhood/motherhood after receiving treatment during childhood or adolescence.</p>

国名	添付文書の記載内容
英国 (Hanixol)	<p>Transient oligospermia has been reported following exposure to 6- mercaptopurine monohydrate.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Substantial transplacental and transamniotic transmission of 6-mercaptopurine monohydrate and its metabolites from the mother to the foetus have been shown to occur.</p> <p>The use of 6-mercaptopurine monohydrate should be avoided whenever possible during pregnancy, particularly during the first trimester. In any individual case the potential hazard to the foetus must be balanced against the expected benefit to the mother.</p> <p>As with all cytotoxic chemotherapy, adequate contraceptive precautions should be advised if either partner is receiving 6-mercaptopurine monohydrate Tablets, during treatment and for at least three months after receiving the last dose.</p> <p>Studies of 6-mercaptopurine monohydrate in animals have shown reproductive toxicity (see Section 5.3 Preclinical safety data). The potential risk for humans is largely unknown.</p> <p><i>Maternal exposure:</i> Normal offspring have been born after 6-mercaptopurine monohydrate therapy administered as a single chemotherapy agent during human pregnancy, particularly when given prior to conception or after the first trimester.</p> <p>Abortions and prematurity have been reported after maternal exposure. Multiple congenital abnormalities have been reported following maternal 6-mercaptopurine monohydrate treatment in combination with other chemotherapy agents.</p> <p><i>Paternal exposure:</i> Congenital abnormalities and spontaneous abortion have been reported after paternal exposure to 6-mercaptopurine monohydrate.</p> <p><u>Breastfeeding</u></p> <p>6-mercaptopurine monohydrate has been detected in the breast milk of renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy with a pro-drug of 6-mercaptopurine monohydrate. It is recommended that mothers receiving 6-mercaptopurine monohydrate should not breast feed.</p>

(2023年11月30日時点)

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア 分類基準	D (mercaptopurine)	<p>Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.</p>

(2023年11月30日時点)

## (2) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書の記載内容とは異なる。

### 日本における承認状況

<p><b>9.7 小児等</b></p> <p>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。本剤投与後に低血糖が生じたとの報告がある。</p>
---

国名	添付文書の記載内容
<p>米国 (PURINETHOL)</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of PURINETHOL has been established in pediatric patients. Use of PURINETHOL in pediatrics is supported by evidence from the published literature and clinical experience. Symptomatic hypoglycemia has been reported in pediatric patients with ALL receiving mercaptopurine. Reported cases were in pediatrics less than 6 years of age or with a low body mass index.</p>
<p>英国 (Hanixol)</p>	<p>4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration <u>Populations</u> Adults and children For adults and children, the usual dose is 2.5 mg/kg bodyweight per day, or 50 to 75 mg/m<sup>2</sup> body surface area per day, but the dose and duration of administration depend on the nature and dosage of other cytotoxic agents given in conjunction with 6-mercaptopurine monohydrate. The dosage should be carefully adjusted to suit the individual patient. 6-mercaptopurine monohydrate has been used in various combination therapy schedules and the literature should be consulted for details. Studies carried out in children with acute lymphoblastic leukaemia suggested that administration of 6-mercaptopurine monohydrate in the evening lowered the risk of relapse compared with morning administration.</p>

(2023年11月30日時点)



## 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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する Q&A について（その3）」（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>19)</sup>

試験方法

〔懸濁性試験〕

ディスペンサー内に試料を入れ、約 55°C の温湯 20mL をディスペンサーに吸い取り、筒先の蓋をしてディスペンサーを 90 度横転（15 往復）させてかき混ぜた後、5 分間放置し、懸濁の状態を確認した。

なお、5 分以内に懸濁しない場合、更に 5 分間放置した後の懸濁の状態を確認した。

〔通過性試験〕

懸濁性試験で得られた懸濁液を、経管栄養チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入し、チューブ（サイズ；8 フレンチ）の通過性を確認した。

なお、チューブを通過しない場合は、18 フレンチのチューブを用いて同様に通過性を確認した。

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	5 分以内に懸濁した <sup>注)</sup> 。	チューブ（8 フレンチ）を通過した。	適 1

注) 懸濁後数分で沈殿物が容器底面に溜まるので注意すること。

## 2. その他の関連資料

### (1) 飲食物との配合変化試験<sup>20)</sup>

#### 1) 試料

ロイケリン散 10%

配合飲食物

オレンジジュース、プルーンジュース、高温殺菌牛乳、低温殺菌牛乳、ヨーグルト、プリン

#### 2) 配合方法・配合量

飲食物 50mL または 50g に本品 1g (メルカプトプリン水和物として 100mg) を配合する。

また、ヨーグルト及びプリンについてはかき混ぜない状態での外観も調査した。

なお、含量試験についてはこの 1/5 スケールにて試験を行った。

#### 3) 試験項目・試験方法

##### ①外観

試料配合直後及び 30 分後に、外観を肉眼で観察した。飲食物の色に変化がない場合「変化なし」とした。

##### ②含量

以下の方法により配合直後及び 30 分後にメルカプトプリン水和物の含量を測定した。

飲食物 10mL または 10g に本品約 0.2g を精密に量り、よく混ぜ合わせた。これに内標準溶液 10mL を正確に加え、激しく振り混ぜた後、約 10 分間の超音波照射を行い、遠心分離した後、上澄液を 0.45 $\mu$ m のメンブランフィルターを用い、ろ過を行った。はじめのろ液を除き、残りのろ液を適量正確に量り、移動相にて 5 倍希釈し、試料溶液とした。

別に、メルカプトプリン標準品約 20mg を精密に量り、水 10mL を加え、内標準溶液 10mL を正確に加えた。この液を適量正確に量り、移動相にて 5 倍希釈し、標準溶液とした。

試料溶液及び標準溶液 10 $\mu$ L につき、以下の条件で液体クロマトグラフィーにて試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するメルカプトプリンのピーク面積比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求めた。

内標準溶液：1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1→500)

試験条件

検出器:紫外吸光光度計 (測定波長: 300nm)

カラム: CAPCELL PAK C18 AQ 4.6×250mm

カラム温度: 40°C

移動相: 0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液溶液 (1→2) にリン酸を加えて pH を 2.5 に調整した。

この液 900mL にメタノール 100mL を加えて混和した。

流量: 毎分 1.0mL

#### 4) 試験結果

##### ①外観

いずれの飲食物との配合においても、変色などの外観変化はなかった。

オレンジジュース及びプルーンジュースにおいては、本剤の分散性が悪く、かき混ぜてもすぐ沈殿した。

表 1 外観試験

飲食物	配合直後	配合30分後	備考
オレンジジュース	変化なし	変化なし	沈殿物を呈した。
プルーンジュース	変化なし	変化なし	沈殿物を呈した。
高温殺菌牛乳	変化なし	変化なし	本剤の分散性は良かった。
低温殺菌牛乳	変化なし	変化なし	本剤の分散性は良かった。

飲食物	配合直後	配合30分後	備考
ヨーグルト	変化なし	変化なし	
ヨーグルト (かき混ぜない場合)	変化なし	変化なし	
プリン	変化なし	変化なし	
プリン (かき混ぜない場合)	変化なし	変化なし	

## ②含量

いずれの配合においても、顕著な含量低下は認められなかった。

表 2 含量

飲食物	メルカプトプリン水和物含量 (%)	
配合なし	99.6	
配合 直後	オレンジジュース	99.7
	プルーンジュース	97.9
	高温殺菌牛乳	99.1
	低温殺菌牛乳	97.8
	ヨーグルト	100.2
	プリン	100.2
配合 30分後	オレンジジュース	102.1 (102.4)
	プルーンジュース	100.2 (102.3)
	高温殺菌牛乳	101.9 (102.8)
	低温殺菌牛乳	98.1 (100.3)
	ヨーグルト	101.3 (101.1)
	プリン	99.9 (99.7)

配合 30 分後 ( ) 内：配合直後の含量に対する残存率 (%)

