

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2013に準拠して作成[一部2018(2019年更新版に準拠)]

抗悪性腫瘍剤

ロイケリン[®]散 10%

LEUKERIN[®]POWDER 10%
(メルカプトプリン水和物散)

剤形	散剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注) 注意-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 を含有する
一般名	和名：メルカプトプリン水和物 洋名：Mercaptopurine Hydrate [JAN]
製造販売承認年月日	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 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2008年12月19日(販売名変更による) 発売年月日：1991年1月10日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造発売元：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 https://www.ohara-ch.co.jp

本IFは2019年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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配置して、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]

- ① IF 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。
- ② IF 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…………… 3
7. CAS 登録番号…………… 3

III 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 4
 - (7) その他の主な示性値…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 5

IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別, 外観及び性状…………… 6
 - (2) 製剤の物性…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 6
 - (3) その他…………… 6
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7

5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 8
7. 溶出性…………… 8
8. 生物学的試験法…………… 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 9
11. 力価…………… 9
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 9
14. その他…………… 9

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 用法及び用量…………… 10
3. 臨床成績…………… 10
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 10
 - (2) 臨床効果…………… 10
 - (3) 臨床薬理試験…………… 10
 - (4) 探索的試験…………… 10
 - (5) 検証的試験…………… 10
 - (6) 治療的使用…………… 11

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…………… 12
2. 薬理作用…………… 12
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 12
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 12
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 13

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 14
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 14
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 14
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 14
 - (4) 中毒域…………… 15
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 15
 - (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…………… 15
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 15
 - (1) 解析方法…………… 15
 - (2) 吸収速度定数…………… 15
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 15
 - (4) 消失速度定数…………… 15
 - (5) クリアランス…………… 15
 - (6) 分布容積…………… 15
 - (7) 血漿蛋白結合率…………… 15

3. 吸収	15
4. 分布	16
(1) 血液－脳関門通過性	16
(2) 血液－胎盤関門通過性	16
(3) 乳汁への移行性	16
(4) 髄液への移行性	16
(5) その他の組織への移行性	16
5. 代謝	16
(1) 代謝部位及び代謝経路	16
(2) 代謝に關与する酵素(CYP450 等)の分子種	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
6. 排泄	18
(1) 排泄部位及び経路	18
(2) 排泄率	18
(3) 排泄速度	18
7. トランスポーターに関する情報	18
8. 透析等による除去率	18

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	19
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19
3. 効能又は効果に關連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法及び用量に關連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	20
(1) 併用禁忌とその理由	20
(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	23
(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	23
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	23
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	24
14. 適用上の注意	24
15. その他の注意	24
16. その他	24

IX 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	25
---------	----

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	25
(2) 副次的薬理試験	25
(3) 安全性薬理試験	25
(4) その他の薬理試験	25
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	26

X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	27
2. 有効期間又は使用期限	27
3. 貯法・保存条件	27
4. 薬剤取扱い上の注意点	27
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	27
(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)	27
(3) 調剤時の留意点について	27
5. 承認条件等	27
6. 包装	27
7. 容器の材質	27
8. 同一成分・同効薬	28
9. 国際誕生年月日	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
11. 薬価基準収載年月日	28
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	28
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	28
14. 再審査期間	28
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
16. 各種コード	29
17. 保険給付上の注意	29

XI 文献

1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31

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	32
2. その他の関連資料	33

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すぐれた効果が認められ、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。なお、慢性白血病の早期または末期にも使用され、効果があることが報告されている。

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。

医療事故防止対策に基づき、2008 年 12 月に販売名をロイケリン[®]散からロイケリン[®]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・製剤学的特性

- (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。
- (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寛解に単独又は他の抗腫瘍薬と併用して用いられる。
- (3) 重大な副作用として**骨髄抑制**(頻度不明)、その他の副作用として肝機能障害、過敏症等の報告がある。（「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照）

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)

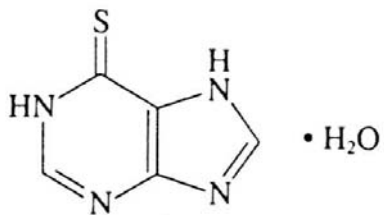
(2) 洋名(命名法)

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

(1) 分子式 : C₅H₄N₄S • H₂O

(2) 分子量 : 170.19

5. 化学名(命名法)

1,7-Dihydro-6*H*-purine-6-thione monohydrate (IUPAC 命名法)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : 6-MP

7. CAS 登録番号

6112-76-1

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

融点 : 313～314℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

$Pk_a=7.7, 11.0$ (20℃) ¹⁾

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

λ_{max} : 323～327nm [0.1mol/L 塩酸試液溶液 (1→200000)]

pH : 10～11 (1%水溶液) ¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

空気中で光にさらしておくと、色が暗くなる。 ¹⁾

3. 有効成分の確認試験法

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

4. 有効成分の定量法

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, 外観及び性状

区別：散剤

色調・剤形	性状
黄白色・散剤	黄白色の粉末

(2) 製剤の物性

比較	粗比容	充てん比容	メスシリンダー法
	約 1.5~1.7mL/g	約 1.2~1.3mL/g (タッピング 200 回)	
安息角	35~40°		小西式測定器
逃飛率	9~15%		小西式測定器
集合率	0% (8メッシュ金網)		小西式測定器
粒度分布	42号 (350 μm) のふるいを通過する		第十改正日局「散剤」の 粒度規格に合う

(3) 識別コード

特になし

(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

1g 中 日局メルカプトプリン水和物を 100mg 含有

(2) 添加物

乳糖水和物、バレイショデンプン、ポリビニルアルコール(部分けん化物)

(3) その他

該当資料なし

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) 加速安定性²⁾

- ・ 保存形態：透明ガラス瓶に入れ、ポリエチレン製キャップで封をし、紙箱に入れた。
- ・ 保存条件：40℃、75%RH
- ・ 保存期間：6 ヶ月
- ・ 試験項目：性状、確認試験、粒度試験、乾燥減量、溶出試験、定量
- ・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	保存形態	結果
40℃、75%RH	6 ヶ月	バラ包装	全て変化なし

(2) 長期保存試験

- ・ 保存形態：透明ガラス瓶に入れ、ポリエチレン製キャップで封をし、紙箱に入れた。
- ・ 保存条件：25℃、60%RH
- ・ 保存期間：36 ヶ月
- ・ 試験項目：性状、確認試験、粒度試験、乾燥減量、溶出試験、定量
- ・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃、60%RH	36 ヶ月	バラ包装	含量低下(規格内)。その他は変化なし

(3) 苛酷試験

ロイケリン散 10%を各種条件下で保存し、安定性試験(性状、溶出試験、定量を行った)。

	試験条件	結果
温度	40℃、3 ヶ月(遮光・気密容器)	全て変化なし。
湿度	25℃、75%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	含量低下(規格内)。その他の項目は変化なし。
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。

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（物理化学的变化）

該当しない

7. 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。

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

- (1) 本品 1g に水 10mL を加えて振り混ぜた後、ろ過し、水で洗い、ろ液及び洗液は捨てる。ろ紙上の残留物にアンモニア試液 5mL を滴加して溶かし、水 5mL で洗ってろ液に合わせ、水浴上で蒸発乾固する。この残留物 0.01g をとり、硝酸 3 滴を加えてほとんど乾固した後、アンモニア試液 1 滴を加えるとき、赤紫色を呈する。
- (2) (1)の残留物 0.02g に水酸化ナトリウム試液 1mL を加えて溶かした後、亜鉛末 1g 及び希塩酸 5mL を加えるとき、硫化水素のにおいを発し、このガスは潤した酢酸鉛紙を黒変する。
- (3) 定量法の試料溶液につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 323～327nm に吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

本品のメルカプトプリン($C_5H_4N_4S \cdot H_2O$)約0.1gに対する量を精密に量り(W_T g)、水20mL及び水酸化ナトリウム試液1.5mLを加えて15分間激しく振り混ぜた後、水を加えて正確に250mLとし、ろ過する。初めのろ液30mLを除き、次のろ液2mLを正確に量り、0.1mol/L塩酸試液を加えて正確に200mLとし、この液を試料溶液とする。

別にメルカプトプリン基準品($C_5H_4N_4S \cdot H_2O$)約0.1gを精密に量り(W_S g)、水20mL及び水酸化ナトリウム試液1.5mLを加えて溶かした後、水を加えて正確に250mLとする。この液2mLを正確に量り、0.1mol/L塩酸試液を加えて正確に200mLとし、この液を基準溶液とする。

試料溶液及び基準溶液につき、0.1mol/L塩酸試液を対照として、吸光度測定法により、波長325nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

メルカプトプリン($C_5H_4N_4S \cdot H_2O$)の含量(表示量%)

$$= \frac{A_T}{A_S} \times \frac{W_S}{0.1} \times f \times \frac{100-l}{100} \times 1.1183$$

f:メルカプトプリン基準品の脱水物に対する定量値(%)

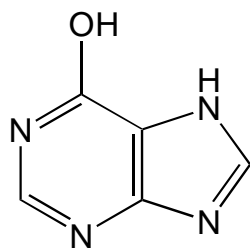
l:メルカプトプリン基準品の水分(%)

1.1183: $C_5H_4N_4S \cdot H_2O$ と $C_5H_4N_4S$ の分子量比

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⁴⁾



ヒポクリスチン

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

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. 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。

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

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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）

該当資料なし

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

シタラビン、フルオロウラシル、テガフル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、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 inosinic acid のチオ同族体 thioinosinic acid (TIMP) に変換し、この TIMP は主として inosinic acid からの adenylosuccinic acid 及び xanthylic acid への転換を阻害し、adenine, guanine ribonucleotide の生合成を阻害するとされている^{5~8)}。

(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⁹⁾

[方法]

SL-b 系エストロゲン誘発白血病マウス*に移植後 13 日目に、メルカプトプリンを 180mg/kg1 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。

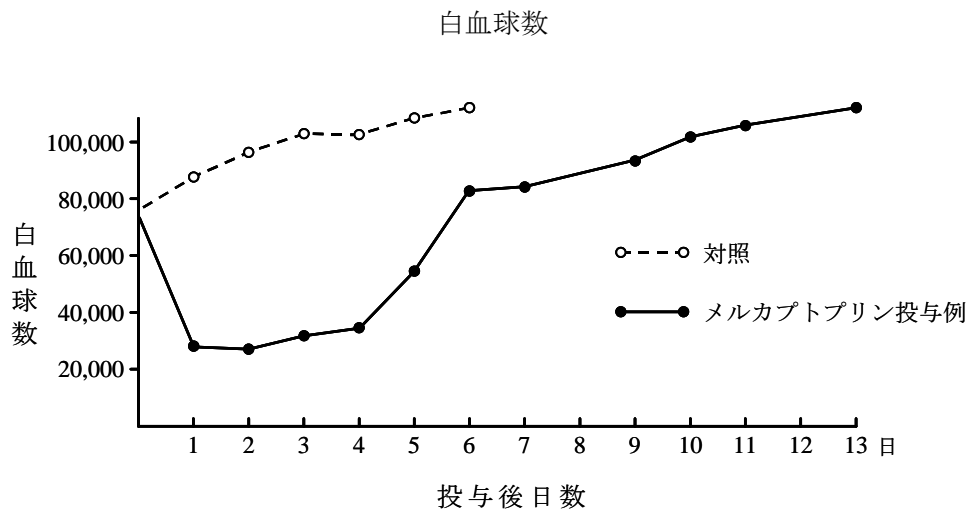
*SL 系雄性マウスを去勢後エストロゲンを 40 回注射(1 回 0.02mg/週)し、発生させたリンパ性白血病を移植源とした。

[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。

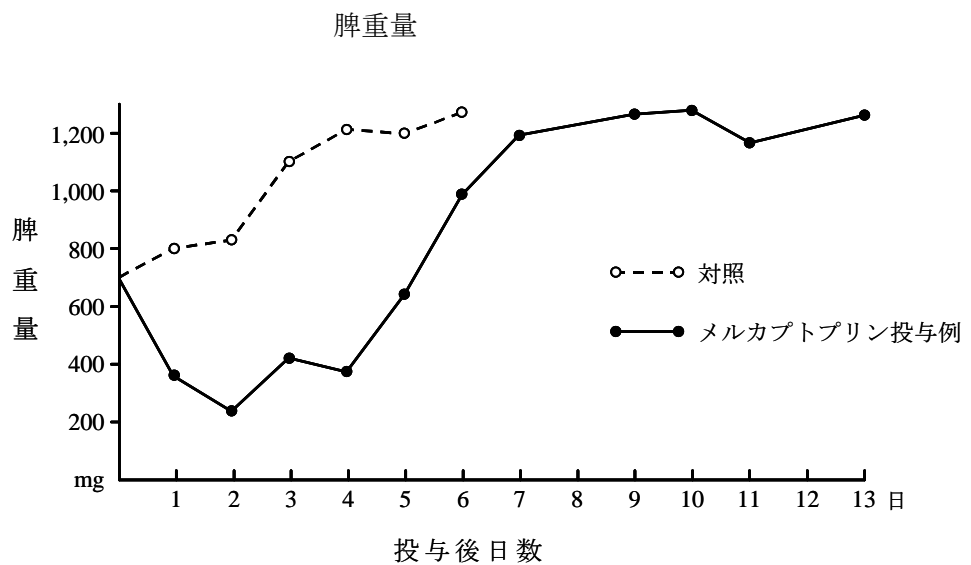
①白血球数

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(2,3,000)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・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

2時間 (外国データ)¹⁰⁾

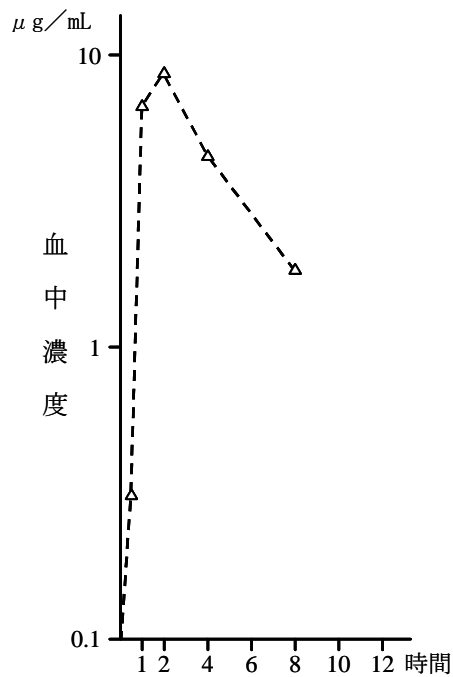
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考>

腫瘍患者に ^{35}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⁹⁾。(外国データ)

血中濃度 (ヒト、16.9mg/kg 経口投与)



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

VIII. - 7. の項参照

(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

16% (外国データ)¹¹⁾

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(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

18.8% (外国データ)¹⁰⁾

3. 吸 収

吸収部位 胃腸管¹²⁾

4. 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

腫瘍患者に 8-C¹⁴-メルカプトプリン 9.6mg/kg 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。¹⁰⁾ (外国データ)

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

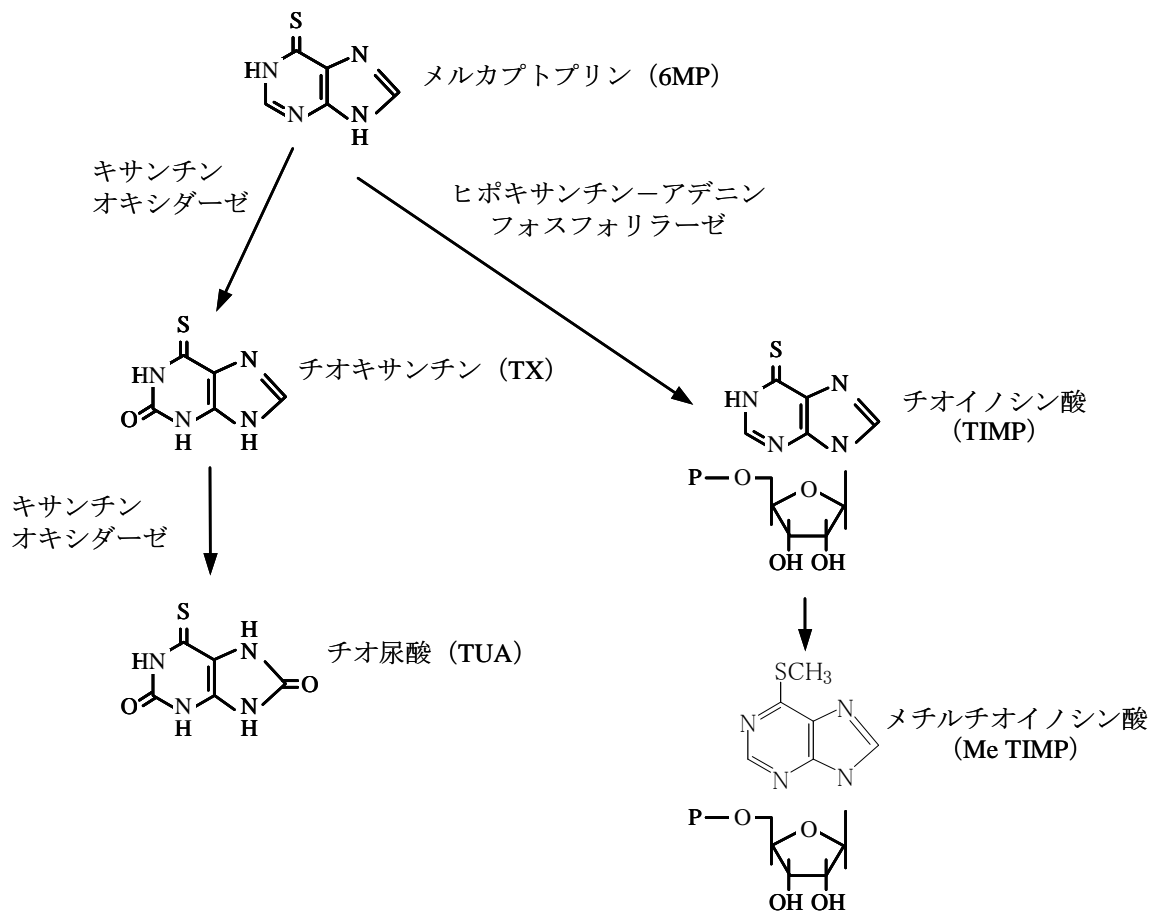
5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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。¹³⁾

メルカプトプリン (6MP) の代謝経路



(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

腫瘍患者 (n=4) にメルカプトプリンを経口投与 (5.0~45.1mg/kg) 6 時間後の平均尿中排泄量は 11% であった。¹⁰⁾ (外国データ)

(2) 排泄率

VII-6-(1) 参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

<解説>

- (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) 骨髄抑制等の副作用を増強する可能性があること、フェブキシostat又はトピロキシostatの添付文書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. 安先生(使用上の注意等)に関する項目-7. 相互作用」の項参照)

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

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。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

<解説>

- (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。
- (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。
- (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^{14~18)}。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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。
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。

<解説>

- (1) 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。
- (2) フェブキソスタット及びトピロキソスタットは本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼがする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添付文書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。

(2) 併用注意とその理由

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>

- (1) アロプリノールの相互作用
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。
- (2) 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、免疫を得られない可能性を十分に考慮すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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

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。

(3) 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1)}	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2)}	発疹、紅斑	
その他	発熱、脱毛、膝炎	

注1) 異常が認められた場合には投与を中止すること。

注2) 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

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を以下に示す。

<参考>

(投与症例数 721 例)

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)

(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)

(1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

9. 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。

10. 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。〕

<解説>

- (1) 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^{14~18)}。

11. 小児等への投与

該当資料なし

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

該当資料なし

15. 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、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¹⁹⁾。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^{20, 21)}。

<解説>

- (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¹⁹⁾。
- (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る^{20), 21)}。

16. その他

該当しない

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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

[LD₅₀:mg/kg] ²²⁾

動物種 投与経路	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) 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^{14~18)}。

(4) 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：ロイケリン®散 10% 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：メルカプトプリン水和物 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3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

薬品微粉末を吸入しないよう注意すること

(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)

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

特になし

6. 包装

(バラ) 25g

7. 容器の材質

瓶(容器)：透明ガラス瓶

(キャップ)：ポリエチレン

8. 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

9. 国際誕生年月日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ロイケリン散 10%

製造販売承認年月日：2008年9月4日(販売名変更による)

承認番号：22000AMX01936000

(旧販売名)ロイケリン散(平成21年8月31日経過措置期間終了)

承認年月日 1956年12月26日(武田薬品取得)

承継日 1990年10月1日(武田薬品からワイスへ承継)

承認番号 13127KUZ13939

11. 薬価基準収載年月日

ロイケリン散 10%：2008年12月19日

(旧販売名)ロイケリン散

1990年10月29日(平成21年8月31日経過措置期間終了)

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

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日 2014年4月7日

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。

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

HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
109053602	4221001B1052	620008778

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Martindale : The Extra Pharmacopoeia 28th edition, p214(1982). The Pharmaceutical Press
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 加速安定性試験(2017年)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 苛酷(無包装)安定性試験(2013年)
- 4) 第十六改正日本薬局方解説書 : C-4951(2011)
- 5) Salser, J. S. et al : J. Biol. Chemi. , 235 : 429(1960)
- 6) Davidson, J. D. : Cancer Res. , 20 : 225(1960)
- 7) Salser, J. S. et al : idib, 25 : 539(1965)
- 8) Goodman, L. S. et al : The Pharmacological Basis of Therapeutics 6th Edition, p1285(1980)
- 9) 川添 勇 : 九州血液研究同好会誌, 8 : 97(1958)
- 10) Loo, T. L. et al : Clin. Pharmacol. Ther. , 9 : 180(1968)
- 11) Zimm. et al : The New England Journal of medicine. , 308(17):1005(1983)
- 12) Martindale : The Extra Pharmacopoeia 27th edition, p154(1979). The Pharmaceutical Press
- 13) 星 昭夫 : 薬局, 28(4) : 419(1977)
- 14) Thierch, J. B. et al : Ann. N. Y. Acad. Sci. , 60 : 220(1954)
- 15) Vishniakov, Y. A. : Arkh. Anat. , 57 : 37(1969)
- 16) Frohberg, H. : Naunyn-Schmiediberg's Arch. Pharmakol. Exp. Pathol. , 263 : 210(1969)
- 17) Tuchmann-duplessis, H. et al : Bull. Inst. Nat. Sante. , 22 : 443(1967)
- 18) Karnofsky, D. A. : Trans. Ass. Amer. Phys. , 73 : 334(1960)
- 19) Yoichi Tanaka et al : British Journal of Haematology, 171 : 109(2015)
- 20) Yoichi Kakuta et al : J Gastroenterol 53 : 172(2018)
- 21) Yoichi Kakuta et al : J Gastroenterol 53 : 1065(2018)
- 22) 本庄 美樹男 他 : 武田研究所年報, 27 : 1(1968)
- 23) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 経管通過性試験(2007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

該当しない

2 . 海外における臨床支援情報

該当しない

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

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²³⁾

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 ¹⁾ 。	チューブ(8フレンチ)を通過した。	適1

1) 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

ロイケリン散 10%配合変化試験*

(1) 試料

ロイケリン散

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 μ 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、残りのろ液を適当量正確に量り、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。この液を適当量正確に量り、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 μ 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_1 及び Q_2 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℃

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するのが観察された。

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。
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(%)

※大原薬品工業株式会社 社内資料