

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

抗結核性抗生物質製剤

サイクロセリンカプセル250mg「明治」

CYCLOSERINE CAPSULES 250mg 「MEIJI」

サイクロセリンカプセル

剤 形	硬カプセル剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)
規 格 ・ 含 量	1 カプセル中 サイクロセリン 250 mg (力価) 含有
一 般 名	和 名 : サイクロセリン (JAN) 洋 名 : Cycloserine (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 : 2008 年 9 月 25 日 薬価基準収載年月日 : 2008 年 12 月 19 日 発 売 年 月 日 : 2009 年 2 月
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	Meiji Seika ファルマ株式会社 製造販売元 : Manufactured by THAI MEIJI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Thailand
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL : (0120)093-396、(03)3273-3539 FAX : (03)3272-2438 受付時間 9 時～17 時 (土・日・祝日及び当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 2011 年 10 月改訂 (第 4 版) の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、
医薬品医療機器情報提供ホームページ <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設置して、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 判、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]

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

III. 有効成分に関する項目

1. 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
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 3
3. 有効成分の確認試験法 …………… 4
4. 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、外観及び性状 …………… 5
 - (2) 製剤の物性 …………… 5
 - (3) 識別コード …………… 5
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 …………… 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) その他 …………… 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 …………… 6
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) …… 6
7. 溶出性 …………… 6
8. 生物学的試験法 …………… 6

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …………… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 …………… 6
11. 力価 …………… 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …………… 6
14. 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) 臨床データパッケージ …………… 7
 - (2) 臨床効果 …………… 7
 - (3) 臨床薬理試験 …………… 8
 - (4) 探索的試験 …………… 8
 - (5) 検証的試験 …………… 8
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 …………… 8
 - 2) 比較試験 …………… 8
 - 3) 安全性試験 …………… 8
 - 4) 患者・病態別試験 …………… 8
 - (6) 治療的使用 …………… 8
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …………… 8
 - 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 …………… 8

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 …… 9
2. 薬理作用 …………… 9
 - (1) 作用部位・作用機序 …………… 9
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …………… 9
 - (3) 作用発現時間・持続時間 …………… 9

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 10
 - (1) 治療上有効な血中濃度 …………… 10
 - (2) 最高血中濃度到達時間 …………… 10
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 10
 - (4) 中毒域 …………… 10
 - (5) 食事・併用薬の影響 …………… 10
 - (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 …… 10
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 10
 - (1) 解析方法 …………… 10
 - (2) 吸収速度定数 …………… 10
 - (3) バイオアベイラビリティ …………… 10
 - (4) 消失速度定数 …………… 10
 - (5) クリアランス …………… 11

(6) 分布容積	11
(7) 血漿蛋白結合率	11
3. 吸収	11
4. 分布	11
(1) 血液-脳関門通過性	11
(2) 血液-胎盤関門通過性	11
(3) 乳汁への移行性	11
(4) 髄液への移行性	11
(5) その他の組織への移行性	11
5. 代謝	12
(1) 代謝部位及び代謝経路	12
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	12
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	12
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	12
6. 排泄	12
(1) 排泄部位及び経路	12
(2) 排泄率	12
(3) 排泄速度	12
7. トランスポーターに関する情報	12
8. 透析等による除去率	12

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	13
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	13
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	13
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	13
5. 慎重投与内容とその理由	13
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	13
7. 相互作用	13
(1) 併用禁忌とその理由	13
(2) 併用注意とその理由	13
8. 副作用	13
(1) 副作用の概要	13
(2) 重大な副作用と初期症状	14
(3) その他の副作用	14
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	14
(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	14
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	15
9. 高齢者への投与	15
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
11. 小児等への投与	15
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
13. 過量投与	15
14. 適用上の注意	15

15. その他の注意	15
16. その他	15

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	16
(1) 薬効薬理試験	16
(2) 副次的薬理試験	16
(3) 安全性薬理試験	16
(4) その他の薬理試験	16
2. 毒性試験	16
(1) 単回投与毒性試験	16
(2) 反復投与毒性試験	16
(3) 生殖発生毒性試験	17
(4) その他の特殊毒性	17

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	18
2. 有効期間又は使用期限	18
3. 貯法・保存条件	18
4. 薬剤取扱い上の注意点	18
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	18
(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)	18
(3) 調剤時の留意点について	18
5. 承認条件等	18
6. 包装	18
7. 容器の材質	18
8. 同一成分・同効薬	18
9. 国際誕生年月日	19
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	19
11. 薬価基準収載年月日	19
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	19
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	19
14. 再審査期間	19
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	19
16. 各種コード	19
17. 保険給付上の注意	19

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	20
2. その他の参考文献	20

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	21
2. 海外における臨床支援情報	21

ⅫⅢ. 備考

その他の関連資料	22
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Streptomyces orchidaceus の培養液中に産生される抗結核性抗生物質であり、1955年に Commercial Solvent 社から発表されたが、その後は Eli Lilly 社が協力して開発研究がすすめられた。同じ年に Merck 社が oxamycin と命名した物質、Pfizer 社が PA-94 と命名した物質及び東北大学の黒沢英夫らが 1952年に K300 又は orientomycin と命名した物質も、後になって本品と同一物質であることが確認された。1968年には Merck 社から、本品が土壌から分離されたグラム陰性桿菌によっても産生されることが報告された。化学構造が簡単であるため、現在では化学合成によって生産されている¹⁾。

「サイクロセリンカプセル明治」は 1964年2月に製造承認を取得し、1964年10月に発売された。さらに、本剤は 2008年12月19日付厚生労働省告示第550号にて医療事故防止に係わる販売名変更品として、新たに「サイクロセリンカプセル 250mg 「明治」」の販売名で薬価基準収載され、2009年2月に発売となった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 抗酸菌、特にヒト型結核菌に強く作用するが、他のグラム陽性菌・陰性菌に対する作用は弱い¹⁾。
(9頁参照)
- (2) ストレプトマイシン、バイオマイシン、パラアミノサリチル酸カルシウム、イソニアジドなどに耐性な結核菌に対しても作用し、その作用機序は細胞壁合成阻害であることが確かめられている¹⁾。(9頁参照)
- (3) 重大な副作用
精神錯乱、てんかん様発作、痙攣 (0.1～5%未満) があらわれることがある。(14頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名
サイクロセリンカプセル 250mg 「明治」

(2) 洋名
CYCLOSERINE CAPSULES 250mg 「MEIJI」

(3) 名称の由来
一般名 Cycloserine に由来する

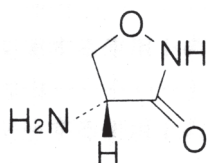
2. 一般名

(1) 和名 (命名法)
サイクロセリン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)
Cycloserine (JAN)
cycloserine (INN)

(3) ステム
該当資料なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃H₆N₂O₂

分子量：102.09

5. 化学名 (命名法)

(4*R*)-4-Aminoisoxazolidin-3-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：CS

7. CAS 登録番号

68-41-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品は無臭である¹⁾。

(2) 溶解性

水にやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくい。
本品はジエチルエーテルに溶けにくい¹⁾。

(3) 吸湿性

吸湿性であり、吸水により劣化する²⁾。

(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

pKa : 4.4 及び 7.4³⁾

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

pH : 5.0～7.4 (1.0 g、水 20 mL)

$[\alpha]_D^{20}$: +108～+114° (乾燥物に換算したものの 2.5 g、2 mol/L 水酸化ナトリウム試液、50 mL、100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 温度に対する安定性³⁾

室温で 60 箇月、密閉容器で保存した結果、乾燥減量のわずかな上昇がみられたが、性状、pH にはほとんど経時変化はみられなかった。また、力価は室温、5 年経過後、若干の低下がみられた。

(2) 水溶液中における安定性⁴⁾

サイクロセリンの水溶液 (1、3、30、100 mg/mL 濃度) の 25℃における安定性を検討した。サイクロセリンの 1 及び 3 mg/mL 濃度の水溶液は 6 時間までほとんど残存率に変化はなく安定であった。30 及び 100 mg/mL 濃度の水溶液は、保存開始より経時的に残存率の低下が認められ、24 時間後の残存率はそれぞれ 59.5% 及び 22.9% であった。

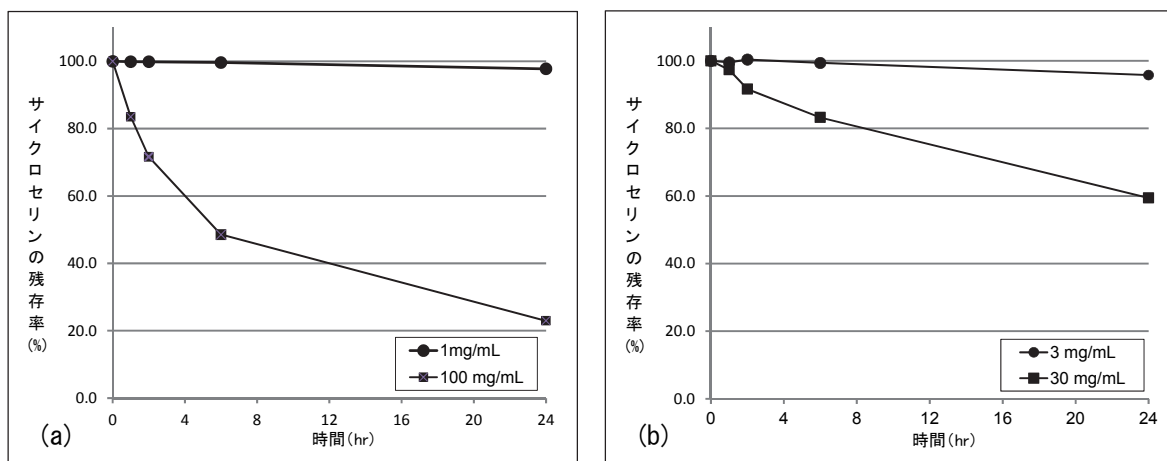


図 サイクロセリン水溶液の25°Cにおける安定性（平均値、n=3）

(bはaと同条件で1箇月後に試験実施)

3. 有効成分の確認試験法

(日局「サイクロセリン」確認試験による)

(1) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

(日局「サイクロセリン」定量法による)

円筒平板法(試験菌：*Bacillus subtilis* ATCC 6633)

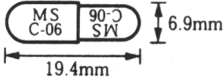
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別：硬カプセル剤

外観及び性状：

剤形	色	外形	重量(g)	カプセル番号
硬カプセル剤	キャップ：淡赤色 ボディ：白色		約 0.35	1

(2) 製剤の物性

溶出性：「IV. 7. 溶出性」の項参照

(3) 識別コード

製品名	薬物本体	シート上の略号	
		表	裏
サイクロセリンカプセル 250mg 「明治」	MS C-06	meiji C-06	—

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、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

1 カプセル中に下記の成分を含有する。

有効成分	サイクロセリン	250 mg(力価)
------	---------	------------

(2) 添加物

1 カプセル中に下記の成分を含有する。

添加物	タルク カプセル本体：酸化チタン、赤色三号、青色一号、ラウリル硫酸ナトリウム
-----	---

(3) その他

該当しない

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) 温度に対する安定性

保存条件 25℃、37℃、45℃で各 3 箇月保存したとき、力価の低下は認められなかった。

(2) 湿度に対する安定性

保存条件 25°C75%RH で3箇月の無包装状態での安定性を検討したところ、性状に変化は認められなかったが、2箇月目で含量の残存率は48%まで低下した⁵⁾。

(「Ⅲ. 2. (2) 水溶液中における安定性」の項を参照)

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）

該当資料なし

7. 溶出性

公的溶出試験³⁾

（方法）日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 毎分50回転、試験液 水

（判定）本品の15分間の溶出率が85%以上の時は適合とする。

8. 生物学的試験法

本剤の力価は、円筒平板法により試験菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いて測定する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 呈色反応（塩化第二鉄試液）

(2) 呈色反応（サイクロセリン反应用試液）

10. 製剤中の有効成分の定量法

「Ⅲ. 5. 有効成分の定量法」の項 参照

11. 力価

サイクロセリン(C₃H₆N₂O₂)としての量を質量(力価)で示す。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

本剤に感性の結核菌

<適応症>

肺結核及びその他の結核症

2. 用法及び用量

通常成人は、サイクロセリンとして1回250mg(力価)を1日2回経口投与する。年齢、体重により適宜減量する。なお、原則として他の抗結核薬と併用すること。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

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

臨床試験に関する国内37、国外24文献の肺結核の症例に対し、喀痰中結核菌の減少・陰性化(陰転率)及び胸部X線像における改善率を集計した。(再評価結果)

1) 喀痰中結核菌陰転率(肺結核)

投与方法	塗 抹		培 養	
	陰転例/判定例	陰転率(%)	陰転例/判定例	陰転率(%)
C S 単 独	114/158	72.2	38/89	42.7
併 用 投 与	534/762	70.1	674/1081	62.3
そ の 他 *	198/336	58.9	153/234	65.4
計	846/1256	67.4	865/1404	61.6

※その他：判定が投与方法区分毎になされていないもの

2) 胸部X線像改善率(肺結核)

投与方法	基 本 病 変		空 洞	
	改善例/判定例	改善率(%)	改善例/判定例	改善率(%)
C S 単 独	161/216	74.5	24/44	54.5
併 用 投 与	421/972	43.3	306/796	38.4
そ の 他 *	108/207	52.2	20/77	26.0
計	690/1395	49.5	350/917	38.2

※その他：判定が投与方法区分毎になされていないもの

(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⁶⁾

リファンピシン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

抗酸菌、特にヒト型結核菌に強く作用するが、他のグラム陽性菌・陰性菌に対する作用は弱い。ストレプトマイシン、バイオマイシン、パラアミノサリチル酸カルシウム、イソニアジドなどに耐性な結核菌に対しても作用し、その作用機序は細胞壁合成阻害であることが確かめられている。試験管内抗菌力は *O*-カルバモイル-D-セリンにより相乗効果が認められ、D-アラニンにより拮抗される¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

in vitro 抗菌作用^{7, 8)}

サイクロセリンのヒト型結核菌 H₃₇Rv に対する最小発育阻止濃度は 6.25~12.5 μg/mL である。

結核菌株	MIC (μg/mL)
H ₃₇ Rv	12.5
SM 100 μg/mL 耐性 H ₃₇ Rv	12.5
PAS 100 μg/mL 耐性 H ₃₇ Rv	6.25
INAH 25 μg/mL 耐性 H ₃₇ Rv	12.5

(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

「VII. 1. (3) 通常用量での血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

ヒト (n=15) に 250 mg (力価) を経口投与したとき、2 時間後の平均血漿中濃度は 16.9 μ g/mL (6.0 ~ 26 μ g/mL) であった (外国データ)⁹⁾。

また、患者に 250 mg を 4 時間毎に 6 回経口投与した時の血清中濃度は表のとおりであった (外国データ)¹⁰⁾。

Serum Levels in Patients Receiving Cycloserine *

Patient	Time of specimen collection, μ g/mL cycloserine							
	7a. m.	10a. m.	1p. m.	4p. m.	7p. m.	10p. m.	1a. m.	4a. m.
1	18	24	28	8	22	20	18.5	18
2	15	22	24	12	21	20	18	
3*	5	11	24	30	34	—	—	—
4*	8	10	20	25	26	—	—	—

*Dose schedule : 250 mg at 6a. m., 10a. m., 2p. m., 6p. m., 10p. m., and 2a. m.

※Patients received five doses of cycloserine in this schedule.

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

[参考] 半減期 ($T_{1/2}$) は約 10 時間であり、腎障害 の患者においては $T_{1/2}$ が延長する²⁾。

(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
該当資料なし

3. 吸収

胃腸管からよく吸収される¹⁾。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性
「Ⅶ. 4. (5) その他の組織への移行性」の項 参照(マウス)

(2) 血液—胎盤関門通過性
胎児への移行性

3例の妊婦に分娩3～3.5時間前に250 mgを経口投与したとき、母体及び臍帯静脈の血中濃度は、それぞれ4～21及び11～18 $\mu\text{g/mL}$ であった(外国データ)¹⁰⁾。

また、分娩日に250 mgを経口投与した例では、母体血漿5.0、臍帯血2.0、羊水1.5 $\mu\text{g/mL}$ であった(外国データ)⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性¹⁰⁾

5人の授乳中の婦人に1回250 mgを1日4回経口投与した時の血中、乳汁中濃度はそれぞれ16～23及び6～19 $\mu\text{g/mL}$ であった(外国データ)。

注) 本剤の承認されている用法・用量は「1回250 mg(力価)を1日2回」である。

(4) 髄液への移行性¹⁰⁾

2例に250 mgを4時間ごとに4回経口投与し、最終投与1時間後に測定した髄液中濃度はそれぞれ11及び13 $\mu\text{g/mL}$ で、この時の血中濃度はそれぞれ18及び24 $\mu\text{g/mL}$ であった(外国データ)。

(5) その他の組織への移行性⁹⁾

1日1 g経口投与の結核患者における喀痰中濃度を測定したところ、平均7.6 $\mu\text{g/mL}$ (0～28 $\mu\text{g/mL}$)であった(35検体、外国データ)。

1日1 g経口投与の結核患者における肺組織中濃度は44 $\mu\text{g/g}$ であった(外国データ)。

注) 本剤の承認されている用法・用量は「1回250 mg(力価)を1日2回」である。

<参考>

マウスに³H-サイクロセリンを0.1 mg/g (5.5 $\mu\text{Ci/g}$) 静注すると、1時間後には血中を100とすると、脳95、肝150、肺112、骨格筋116、腸152、脾124、腎310、褐色脂肪156、唾液腺193を認めた¹¹⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

[参考]副反応としてヒトの各種のアミノ基転移酵素及び脱炭酸酵素の阻害が報告されている¹⁾。

(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

主として腎で糸球体ろ過により排泄された²⁾。

(2) 排泄率

ヒト (n=9) に 500 mg* 1 回経口投与後、24 時間以内に平均 41% (19~92%) が排泄された (外国データ)⁹⁾。

250 mg 単回投与後 12 時間で未変化体として約 50% が排泄され、72 時間後には約 70% が排泄された²⁾。

※本剤の承認された 1 回用量は 250 mg (力価) である。

(3) 排泄速度

「VII. 6. (2) 排泄率」の項参照

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

血液透析：56% (外国データ)¹²⁾

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）

てんかん等の精神障害のある患者 [てんかん様発作等の精神障害をさらに悪化させるおそれがある。]

（その理由）

本剤の副作用として、てんかん様痙攣発作、精神錯乱等の重篤な精神、神経症状が報告されている¹³⁾。

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

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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）

腎障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇し、中枢神経系等の副作用が発現しやすくなる。]

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

[併用注意]（併用に注意すること）

1) アルコール（飲酒） [アルコールの作用を増強することがある。]

2) イソニアジド [眩暈、眠気等の中枢神経系の副作用を増強するとの報告がある。]

3) エチオナミド [神経系の副作用を増強することがある。]

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 1,745 例中、606 例(34.7%)の副作用が報告されている。(再評価結果)

(2) 重大な副作用と初期症状

<p>重大な副作用 精神錯乱、てんかん様発作、痙攣(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

(3) その他の副作用

その他の副作用		
種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
精神神経系 ^{注1)}	眩暈、頭痛等	振戦、眠気、反射亢進、関節痛、記憶力喪失・減退、不眠等
過敏症 ^{注2)}	発疹、発熱、掻痒感等	—
消化器	—	悪心、食欲不振、腹痛、便秘、下痢等

注1) 観察を十分に行い、症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
注2) 症状があらわれた場合には、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

副作用の症状・件数及び全症例数の記載のある52論文2,229例から副作用の症状・件数及び頻度(%)を集計した。

このうち精神・神経症状については全症例数2,229例中789件(35.4%)にみられ、頭痛131件、眩暈68件、眠気63件、関節痛57件、精神・神経障害54件などであった。

副作用症状別発生件数

投与方法	全症例数	精神・神経症状	胃腸症状	肝障害	眼症状	聴力障害	皮膚症状	その他*	計	
									件数	%
単独投与	189	89	18	0	0	2	4	21	134	70.9
他剤併用	2040	700	403	31	33	58	38	142	1405	68.9
計	件数	789	421	31	33	60	42	163	1539	69.0
	%	35.4	18.9	1.4	1.5	2.7	1.9	7.3		

*発熱、喀血、血痰、心悸亢進など

(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

52論文2,229例について、1日投与量と副作用発生例数、発生件数及び精神・神経症状発生件数との関係を集計した。

1日投与量別副作用発生状況

	1日投与量	250 mg	500 mg	750 mg	1 g	その他不明	計
単独投与	副作用発生例数	/	6/39	/	27/53	32/84	65/176
	件数	/	6/39	/	82/53	46/97	134/189
	精神・神経症状件数	/	5/39	/	47/53	37/97	89/189
他剤併用	副作用発生例数	0/1	364/1073	15/40	55/151	107/304	541/1569
	件数	0/1	1021/1536	12/40	147/159	225/304	1405/2040
	精神・神経症状件数	0/1	459/1536	0/40	107/159	134/304	700/2040
計	副作用発生例数	0/1	370/1112	15/40	82/204	139/388	606/1745
	件数	0/1	1027/1575	12/40	229/212	271/401	1539/2229
	精神・神経症状件数	0/1	464/1575	0/40	154/212	171/401	789/2229

注) 本剤の承認されている用法・用量は「1回250mg(力価)を1日2回」である。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

その他の副作用		
種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満
過 敏 症 ^{注2)}	発疹、発熱、痒痒感等	—

注2) 症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。[ヒト母乳中に移行する。]

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¹⁴⁾

症 状：中枢神経系の抑制。うとうと状態、傾眠、めまい、反射性亢進、精神錯乱、けいれん、アレルギー性皮膚炎。

治 療：胃洗

酸素の適用、人工呼吸

静脈輸液

標準的な循環ショック管理

体温の維持

腹膜透析は、強制利尿と同様に試みるべきである。

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時

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報告されている)

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

取扱い上の注意

開封後は、湿気を避けて保存すること。

Ⅷ. 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

a. 血圧に及ぼす影響

イヌに 50、100 mg/kg 静注で血圧降下を認めた。

b. 腸管運動に及ぼす影響

イヌでは 100 mg/kg 静注で変化を認めない。

c. 心電図に及ぼす影響

イヌに 100 mg/kg を静注しても変化を認めない。

d. 摘出腸管に対する影響

モルモットとウサギの摘出腸管で運動緊張を認めた。

e. 摘出心臓に対する影響

カエル心に対して 0.1% で振幅の減少を認めた。

f. 脳波に対する影響

ウサギ皮質脳波では 50 mg/kg 投与でも異常な波型は認められない。イヌ及びウサギに 500 及び 1,000 mg の静注でも異常波を認めない。

g. その他

鎮痛、利尿、抗ヒスタミン及び鎮痙作用を認めない。

(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¹⁵⁾

		サイクロセリンのLD ₅₀ (mg/kg)			
動物種		マウス	ラット	モルモット	イヌ
投与経路					
静脈	内	1,810±80	—	—	—
腹腔	内	2,870±180	—	—	—
皮下		2,800±150	>3,000	>1,000	—
経口		5,290±200	>5,000	>2,000	>2,000

(平均±S.E.)

(2) 反復投与毒性試験

ラットにサイクロセリン 0.05、0.25 あるいは 1% 含有の食餌を 90 及び 180 日投与した場合、体重及び食餌の摂取に変化はなかったが、剖検で肺及び副腎に色素沈着が認められた。色素の多くはヘモジデリンであり、他に由来不明の黒色塊状色素が認められた。その他の組織におい

て変化は認められなかった¹⁶⁾。

ラット（雌性、n=5）にサイクロセリン3%含有の食餌を1年間投与したが、各臓器に異常は認められなかった¹⁵⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(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：サイクロセリンカプセル250mg「明治」

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：サイクロセリン

該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：4年

使用期限：外箱に最終年月表示

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

取扱い上の注意

開封後は、湿気を避けて保存すること。

（「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

(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）

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

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

該当しない

6. 包装

1カプセル中 250 mg(力価)含有

PTP包装 100カプセル(10カプセル×10シート)

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

外袋：アルミニウム・ポリエチレン・ポリプロピレンラミネートフィルム製
乾燥剤入り

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：リファンピシン

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

サイクロセリンカプセル 250mg 「明治」

製造販売承認年月日：2008年9月25日

承認番号：22000AMX02140000

サイクロセリンカプセル明治（旧販売名）

製造販売承認年月日：1964年2月5日

承認番号：(39A)第569号

11. 薬価基準収載年月日

サイクロセリンカプセル 250mg 「明治」

2008年12月19日

サイクロセリンカプセル明治（旧販売名）

1965年11月1日

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

1975年10月17日(第6次)：再評価

2004年9月30日：抗菌薬再評価結果に基づく適応菌種等の読替え

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、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
サイクロセリンカプセル 250mg 「明治」	111272601	6162001M1041	620008620

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書 (榊じほう)
- 2) Martindale : The complete drug reference. 37th edition, p.283, 2011
- 3) オレンジブック総合版ホームページ
<<http://www.jp-orangebook.gr.jp/data/dataindex.shtml>> (2015/4/6 アクセス)
- 4) サイクロセリンの水溶液中における安定性 (社内資料)
- 5) サイクロセリンカプセル 250mg 「明治」の湿度に対する安定性 (社内資料)
- 6) 薬剤分類情報閲覧システム<<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>
(2015/4/10 アクセス)
- 7) 細木清文 : 京都大学結核研究所紀要 6(1) : 49-53, 1957
- 8) 原 義雄 : 最新医学 12(4) : 879-882, 1957
- 9) Nair, K. G. S., *et al.* : Antibiotics Annual 1955-1956 : 136-140, 1956
- 10) Morton, R. F., *et al.* : Antibiotics Annual 1955-1956 : 169-172, 1956
- 11) Hanngren, H., *et al.* : Antibiotics and Chemotherapy, 12(1) : 46-54, 1962
- 12) Malone, R. S., *et al.* : CHEST, 116 : 984-990, 1999
- 13) 中野眞汎監修 熊本県病院薬剤師会編 : 医薬品の使用禁忌とその理由 改訂4版 : 331、医薬ジャーナル社、1998
- 14) 清藤英一 : 過量投与時の症状と治療 第2版、311-312、東洋書店、1990
- 15) Anderson, R. C., *et al.* : Antibiotics and Chemotherapy, 6(5) : 360-368, 1956
- 16) Spencer, J. N., *et al.* : Antibiotics and Chemotherapy, 6(12) : 708-717, 1956

2. その他の参考文献

第十六改正 日本薬局方 (榊じほう)

日本薬局方外医薬品規格 「サイクロセリン 250mg カプセル」

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(2015年4月現在)

製品名	会社名	国名
Seromycin [®]	Purdue GMP	米国
Cycloserine [®]	King Pharmaceuticals Ltd	英国

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

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、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。[ヒト母乳中に移行する。]

	分類
FDA:Pregnancy Category	C (2008年5月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	該当資料なし

参考：分類の概要

FDA Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項に記載はない。

出典	記載内容
英国のSPC (2007年11月)	Children: the usual starting dose is 10 mg/kg/day, then adjusted according to blood levels obtained and therapeutic response.

XIII. 備 考

その他の関連資料

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

Manufactured by
THAI MEIJI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Thailand

IFCS002004