

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 2008 に準拠して作成

処方箋医薬品

抗甲状腺剤

日本薬局方 プロピルチオウラシル錠

チウラジール[®]錠 50mg**THIURAGYL[®] tablets 50mg**

剤形	フィルムコーティング錠
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錠中 日局プロピルチオウラシル 50mg 含有
一般名	和名：プロピルチオウラシル 洋名：Propylthiouracil
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10日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：1969年1月1日（統一名収載） 発売年月日：1968年5月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro-es-pharma.co.jp

本 IF は 2017 年 10 月改訂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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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]

- 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 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 9
3. 有効成分の確認試験法…………… 9
4. 有効成分の定量法…………… 10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 11
2. 製剤の組成…………… 11
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 11
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 12
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 12
7. 溶出性…………… 12
8. 生物学的試験法…………… 12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 12
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 12
11. 力価…………… 12
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 12
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 13
14. その他…………… 13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 14
2. 用法及び用量…………… 14
3. 臨床成績…………… 14

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…………… 16
2. 薬理作用…………… 16

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 17
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 17
3. 吸収…………… 18
4. 分布…………… 18
5. 代謝…………… 19
6. 排泄…………… 20
7. 透析等による除去率…………… 21

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…………… 22
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 22
5. 慎重投与内容とその理由…………… 22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 23
7. 相互作用…………… 23
8. 副作用…………… 24
9. 高齢者への投与…………… 30
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 30
11. 小児等への投与…………… 31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 31
13. 過量投与…………… 31
14. 適用上の注意…………… 31
15. その他の注意…………… 31

16. その他	32
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	33

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	36
2. 有効期間又は使用期限	36
3. 貯法・保存条件	36
4. 薬剤取扱い上の注意点	36
5. 承認条件等	36
6. 包装	36
7. 容器の材質	36
8. 同一成分・同効薬	36
9. 国際誕生年月日	37
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
11. 薬価基準収載年月日	37
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	37
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	37
14. 再審査期間	37
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
16. 各種コード	38
17. 保険給付上の注意	38

X I. 文献

1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	39

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	42

X III. 備考

その他の関連資料	44
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

甲状腺機能亢進症に対する治療法としては、薬物療法や外科的甲状腺摘出及び放射性ヨード療法等がある。このうち、薬物療法で使用される代表的な抗甲状腺剤としてプロピルチオウラシルやチアマゾールがある。

プロピルチオウラシル(日局)は、Astwood¹⁾らの研究によって作られた一連のアルキルチオウラシルのうちの一つで、ヨウ化物(ヨウ素イオン)の酸化、チロシンのヨード化及びモノヨードチロシン(MIT)、ジヨードチロシン(DIT)の縮合反応を抑制して甲状腺ホルモンの血中濃度を低下させる作用を有する。また、プロピルチオウラシルは、末梢組織においてチロキシン(T_4)からトリヨードチロニン(T_3)への脱ヨード化の抑制作用を有する。

本剤は、1967年8月に製造許可を受け、1968年5月に販売を開始した。その後、日本薬局方収載品目の承認制度への移行に伴い1985年7月に再承認を受けた。また、2008年9月に販売名変更に伴う再承認を受けた。

2017年10月にニプロESファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継し、販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) プロピルチオウラシル原末は苦味を有することから、飲みやすくするためフィルムコーティング剤としている。
- (2) 重大な副作用として、無顆粒球症、白血球減少、再生不良性貧血、低プロトロンビン血症、第Ⅶ因子欠乏症、血小板減少、血小板減少性紫斑病、劇症肝炎、黄疸、SLE様症状、間質性肺炎、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎症候群、アナフィラキシー、薬剤性過敏症症候群があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

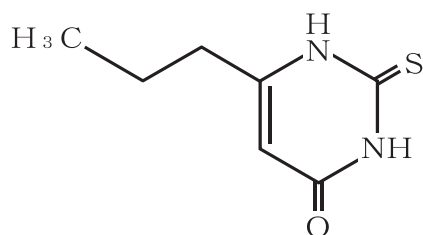
1. 販売名

- (1) 和名：
チウラジール錠 50mg
- (2) 洋名：
THIURAGYL tablets 50mg
- (3) 名称の由来：
Propylthiouracil (一般名)に由来

2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：
プロピルチオウラシル(JAN)
- (2) 洋名(命名法)：
Propylthiouracil (JAN, INN)
- (3) ステム：
チロイド拮抗剤, ウラシル誘導体：-thiouracil

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₇H₁₀N₂OS
分子量：170.23

5. 化学名(命名法)

2,3-Dihydro-6-propyl-2-thioxopyrimidin-4(1*H*)-one

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

PTU (略号)

7. CAS 登録番号

51-52-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性：

エタノール(95)にやや溶けにくく、水又はジエチルエーテルに極めて溶けにくい。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：218～221℃

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

<参考>

pKa = 7.63^{a)}

(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

(1) 固体状態での安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH	ポリエチレン袋(二重) +ミニファイバードラム	3年	変化なし

試験項目：性状, チオ尿素, 乾燥減量, 含量

(2) 強制劣化試験による生成物

該当資料なし

(3) 溶液状態での安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「プロピルチオウラシル」の確認試験による。

(1) 臭化物と水酸化バリウム試液による沈殿反応

(2) ペンタシアノアンミン鉄(II)酸ナトリウム n 水和物溶液による呈色反応

4. 有効成分の定量法




日局「プロピルチオウラシル」の定量法による。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液による滴定法(指示薬：ブロモチモールブルー試液)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

有効成分 (1錠中)	日局プロピルチオウラシル 50mg		
性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠		
外形			
規格	直径(mm) 7.2	厚さ(mm) 約 3.5	重量(mg) 115

(2) 製剤の物性 :

硬度 : 約 60N

(3) 識別コード :

TT252

(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 :

1錠中 日局プロピルチオウラシルを 50mg 含有

(2) 添加物 :

ヒドロキシプロピルセルロース, カルメロースカルシウム, ステアリン酸
マグネシウム, 乳糖水和物, グリセリン脂肪酸エステル, ステアリン酸, 酸
化チタン

(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

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温	PTP +アルミニウム袋+紙箱	3年	変化なし
加速試験*2	40℃, 75%RH	PTP +アルミニウム袋+紙袋	6ヵ月	変化なし

*1. 試験項目：含量

*2. 試験項目：性状, 確認試験, 溶出試験, 含量

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(物理化学的変化)

該当しない

7. 溶出性

日局「プロピルチオウラシル錠」の溶出性による。すなわち、試験液に溶出試験第2液 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により毎分 75 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 80%以上である。

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

日局「プロピルチオウラシル錠」の確認試験による。

(1) 融点測定法

(2) 臭化物と水酸化バリウム試液による沈殿反応

(3) ペンタシアノアンミン鉄(II)酸ナトリウム n 水和物溶液による呈色反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「プロピルチオウラシル錠」の定量法による。

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

甲状腺機能亢進症

2. 用法及び用量

プロピルチオウラシルとして、通常、成人に対しては初期量 1 日 300mg (6 錠) を 3～4 回に分割経口投与する。症状が重症のときは 1 日 400～600mg (8～12 錠) を使用する。機能亢進症状がほぼ消失したなら 1～4 週間ごとに漸減し、維持量 1 日 50～100mg (1～2 錠) を 1～2 回に分割経口投与する。

通常、小児に対しては初期量 5 歳以上～10 歳未満では 1 日 100～200mg (2～4 錠)、10 歳以上～15 歳未満では、1 日 200～300mg (4～6 錠) を 2～4 回に分割経口投与する。機能亢進症状がほぼ消失したなら、1～4 週間ごとに漸減し、維持量 1 日 50～100mg (1～2 錠) を 1～2 回に分割経口投与する。通常、妊婦に対しては、初期量 1 日 150～300mg (3～6 錠) を 3～4 回に分割経口投与する。機能亢進症状がほぼ消失したなら、1～4 週間ごとに漸減し、維持量 1 日 50～100mg (1～2 錠) を 1～2 回に分割経口投与する。正常妊娠時の甲状腺機能検査値を低下しないよう、2 週間ごとに検査し、必要最低限量を投与する。

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(2009 年 4 月以降承認品目)：

該当しない

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

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

チオウレア, チオウラシル, メチルチオウラシル, チアマゾール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

プロピルチオウラシルは甲状腺において、ヨウ化物(ヨウ素イオン)の酸化, チロシンのヨード化及びモノヨードチロシン(MIT), ジヨードチロシン(DIT)の縮合反応を抑制して甲状腺ホルモンの血中濃度を低下させる作用を有する。また、末梢においてチロキシン(T_4)の脱ヨード化を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 甲状腺ホルモン生合成抑制作用²⁾

ラットにおいて、甲状腺の¹³¹I-摂取率を低下させた。

2) 末梢作用³⁾

甲状腺摘除ラットにおいて、 T_4 の脱ヨード化を抑制した。

(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 :

30 ~ 60 分⁴⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 :

甲状腺機能亢進症の患者 6 例にプロピルチオウラシル 150 ~ 450mg を投与したとき、未変化体の血中濃度は 30 ~ 60 分で最高血中濃度 7.2 ~ 18.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達した。また、半減期は 1.36 ± 0.41 時間であった⁴⁾。

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-7.相互作用」の項を参照のこと。

(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) コンパートメントモデル :

Single compartment model⁴⁾

(2) 吸収速度定数 :

$2.599 \pm 1.380\text{h}^{-1}$ (n = 6)⁴⁾

(3) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

<参考>外国人のデータ⁵⁾

平均 77% (53 ~ 88%)

AUC $1385 \pm 277\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{min}$ (n = 7)

(4) 消失速度定数 :

$0.545 \pm 0.137\text{h}^{-1}$ (n = 6)⁴⁾

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

326±32mL/kg (n = 6) ⁴⁾

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

<参考>外国人のデータ ^{6,7)}

76 ~ 80%

3. 吸収

消化管から吸収される。

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

<参考>外国人のデータ ⁸⁾

プロピルチオウラシルは胎盤を通過するため、胎児に甲状腺機能低下症を来し、このため甲状腺刺激ホルモン (thyroid-stimulating hormone ; TSH) が増加して胎児の甲状腺を刺激するため甲状腺肥大 (goiter) を生じるおそれがある。

胎児と母体の血清中放射活性比は 0.27 ~ 0.35 であり、胎児への移行量は投与量の 0.01%。

(3) 乳汁への移行性 :

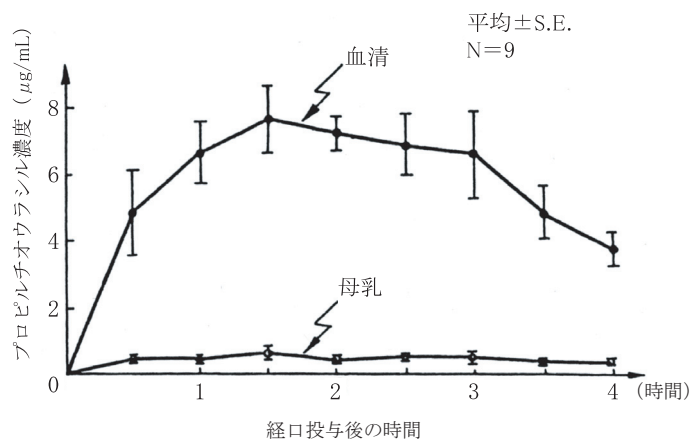
該当資料なし

<参考>外国人のデータ

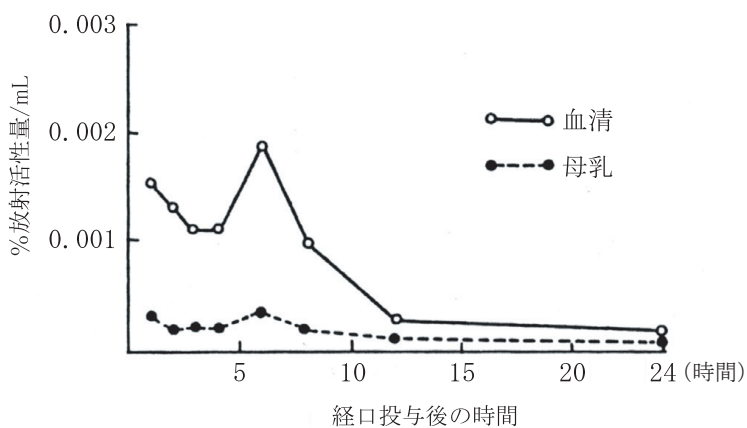
母乳中へ移行し、大量投与により乳児の甲状腺機能に影響を与える可能性がある。

本剤の母乳中濃度は、投与 90 分後に最高濃度に到達し、最高血清中濃度の約 10%であった ⁶⁾。また、³⁵S プロピルチオウラシル投与後 24 時間で母乳 500mL 中に移行した放射活性は、母体の 1 回投与量の 0.08%程度であるとの報告がある ⁹⁾。

プロピルチオウラシルはチアマゾールに比較すると、母乳中への移行率は低い。



9 人の授乳婦にプロピルチオウラシル 400mg を単回経口投与後の血清中, 母乳中濃度⁶⁾



³⁵S プロピルチオウラシル 100mg 経口投与後の血清中, 母乳中 ³⁵S 放射活性⁹⁾

(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 :

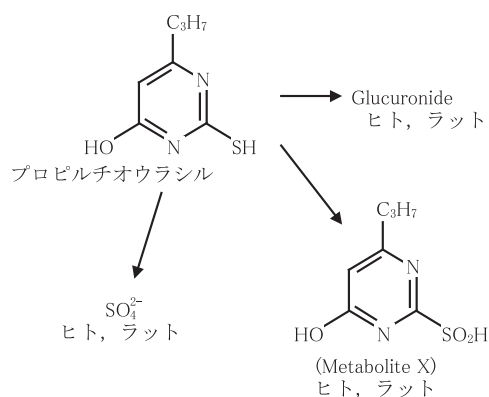
該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{10~12)} :

代謝部位 : プロピルチオウラシルは肝臓で代謝される。

推定代謝経路：



(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：

有^{b)}

(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：

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

主にグルクロン酸抱合体として尿中に排泄され、未変化体の排泄率は 2% 未満である^{b)}。

<参考>動物でのデータ¹²⁾

ラットに ¹⁴C-プロピルチオウラシル 20mg/kg を静脈内、腹腔内、経口投与した。投与放射活性の 75 ~ 90%が尿中に、約 15%が胆汁中に排泄され、糞中にはほとんど認められなかった。

(2) 排泄率：

上記(1)項参照

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. 透析等による除去率

血液透析：該当資料なし

＜参考＞外国人のデータ¹³⁾

プロピルチオウラシルは、3時間の血液透析により投与量の最大5%が排泄され、血中濃度が7.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に低下したとの報告がある。

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(現段階では定められていない)

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) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本剤使用後肝機能が悪化した患者〔本剤使用後肝機能が悪化した例で、継続投与中、劇症肝炎が発生したことがある。〕

<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) 本剤は投与中に肝障害を起こすことが知られている。本剤使用後肝機能が悪化した例で、継続投与中、重篤な劇症肝炎が発生したことが報告されている。

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

- (1) 肝障害のある患者〔肝障害が更に悪化するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、検査成績又は臨床症状に悪化が認められた場合には、本剤の投与を中止し肝機能検査を含む観察を繰り返して、本剤との因果関係を確かめ、その状況に応じて適切な処置を行うこと。〕
- (2) 中等度以上の白血球減少又は他の血液障害のある患者〔白血球減少あるいは血液障害が悪化するおそれがある。〕

<解説>

- (1) プロピルチオウラシルは、肝障害を起こすことが知られていることから設定している。長期にわたる抗甲状腺剤による治療を行う場合は、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。

- (2) 抗甲状腺剤は、投与中に白血球減少や好中球、好酸球、好塩基球などの顆粒球減少などの血液障害を来す。副作用の発現機序として、アレルギー性又は中毒性の2つが関与しているといわれている^{o)}。

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(現段階では定められていない)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血薬 (ワルファリンカリウム)	併用開始時, 中止時及び病態の変化に応じて血液凝固能が変化するので, 血液凝固能検査値の変動に十分注意し, 必要があれば抗凝血薬の用量調節を行う。	甲状腺機能が亢進すると凝固因子の合成・代謝亢進により, 相対的にクマリン系抗凝血薬の効果は増強する。本剤投与により甲状腺機能が正常化すると, 増強されていたクマリン系抗凝血薬の効果が減弱するとの報告がある。
ジギタリス製剤 (ジゴキシン等)	併用開始時, 中止時及び病態の変化に応じてジギタリス製剤の血中濃度が変動するので, 血中濃度の変動に十分注意し, 必要があればジギタリス製剤の用量調節を行う。	甲状腺機能亢進時には, 代謝・排泄が促進されているため, ジギタリス製剤の血中濃度が正常時に比較して低下する。本剤投与により甲状腺機能が正常化すると, ジギタリス製剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。

<解説>

・クマリン系抗凝血薬^{d)}：

甲状腺機能亢進症の患者は、血液中の凝固因子の合成系、代謝系ともに亢進しているため、ワルファリンの投与によりビタミン K 依存性の凝固因子の合成が抑制されるが、凝固因子の代謝は促進しているためワルファリンの効果は増強される。

プロピルチオウラシルの投与により、凝固因子の代謝が低下し、その結果ワルファリン等の抗凝血薬の効果が低下するとの報告がある。

・ジギタリス製剤^{e)}：

機序は不明である。甲状腺機能亢進症の患者は、ジギタリスの代謝や排泄が亢進するため、ジギタリスの血中濃度が低くなりやすい。抗甲状腺

剤とジギタリスの併用によりジギタリスの血中濃度が上昇し、ジギタリス中毒があらわれるおそれがある。

抗甲状腺剤はジギタリス製剤の作用に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合は、病態の変化、ジギタリス製剤の血中濃度の変動に十分注意し慎重に投与すること。

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：

(1) 重大な副作用

- 1) **無顆粒球症, 白血球減少**(いずれも頻度不明)：無顆粒球症, 白血球減少(初期症状：発熱, 全身倦怠, 咽頭痛等)があらわれることがあるので, 本剤投与中は定期的に血液検査を行い, 異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **再生不良性貧血, 低プロトロンビン血症, 第 VII 因子欠乏症, 血小板減少, 血小板減少性紫斑病**(いずれも頻度不明)：再生不良性貧血, 低プロトロンビン血症, 第 VII 因子欠乏症, 血小板減少, 血小板減少性紫斑病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。
- 3) **劇症肝炎, 黄疸**(いずれも頻度不明)：劇症肝炎, 黄疸等の重篤な肝障害があらわれることがあるので, 定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 4) **SLE 様症状**(頻度不明)：SLE 様症状(発熱, 紅斑, 筋肉痛, 関節痛, リンパ節腫脹, 脾腫等)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。
- 5) **間質性肺炎**(頻度不明)：発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 胸部 X 線異常を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので, このような症状があらわれた場合には, 投与を中止し, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) **抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎症候群**(頻度不明)：本剤投与中に急性進行性腎炎症候群(初発症状：血尿, 蛋白尿等)や肺出血(初発症状：感冒様症状等), 肘・膝等の関節痛, 紫斑, 上強膜炎等の ANCA 陽性血管炎症候群による障害を認め

たことがある。このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) **アナフィラキシー** (頻度不明) : アナフィラキシー (癢痒, 発疹, 顔面浮腫, 呼吸困難等) 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し, 適切な処置を行うこと。

8) **薬剤性過敏症症候群^{d)}** (頻度不明) : 初期症状として発疹, 発熱がみられ, 更に肝機能障害, リンパ節腫脹, 白血球増加, 好酸球増多, 異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状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。なお, ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く, 投与中止後も発疹, 発熱, 肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

<解説>

1) 無顆粒球症, 白血球減少症^{g)}

初期症状 :

一般に初期症状として, 発熱, 悪寒, 咽頭痛を認めることがある。

処置方法 :

被疑薬の中止, 必要に応じて顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の使用。

2) 再生不良性貧血, 低プロトロンビン血症, 第VII因子欠乏症, 血小板減少, 血小板減少性紫斑病

① 再生不良性貧血^{h)}

初期症状 :

体幹や四肢の出血斑, 鼻血, 歯ぐきの出血, 発熱, 咽頭痛, 貧血症状, 疲労感, 動悸, 息切れ, めまい等。

処置方法 :

被疑薬の服用を直ちに中止し, 同時に強力な支持療法を血球減少の程度に応じ開始する。

発現機序 :

不明。

② 低プロトロンビン血症ⁱ⁾, 第VII因子欠乏症

初期症状 :

紫斑, 鼻出血, 歯肉出血, 消化管出血, 性器出血等。

処置方法 :

被疑薬の投与中止, 補充療法として新鮮凍結血漿やプロトロンビン複合体濃縮製剤の静注。

③ 血小板減少^{j)}, 血小板減少性紫斑病

初期症状 :

皮下, 粘膜の出血症状。皮下の点状出血, 紫斑。鼻出血, 口腔内出血, 歯肉出血, 眼球結膜下出血, 消化管出血, 血尿, あるいは軽度の機械的刺激による皮下出血, 粘膜出血。生理出血が止まりにくい, 経血増加等。

処置方法：

- ・ 被疑薬の投与を直ちに中止する。(多くは無治療で中止後 5～8 日で血小板数は回復する)
- ・ 出血傾向や血小板が重篤の場合は, 副腎皮質ステロイドホルモン, γ -グロブリン大量療法等を行う。
- ・ 著しい出血時には血小板輸血

3) 劇症肝炎^{k)}, 黄疸^{l)}

① 劇症肝炎

劇症肝炎では, ほとんどの症例に進行性の黄疸を認め, 黄疸の増強に伴い, 発熱, 全身倦怠感, 食欲不振, 悪心・嘔吐, 上腹部不快感, 上腹部痛等の自覚症状も増強する。また, 覚醒リズムの逆転, 多幸, 抑うつ, 指南力障害, 嗜眠傾向, 羽ばたき振戦等の障害が出現し, 深昏睡にいたる。

処置方法としては

- 1) 全身状態の管理
 - 2) 合併症対策(高アンモニア血症, DIC, 消化管出血, 高ビリルビン血症対策)
 - 3) プロスタグランディン E₁ 誘導体, 副腎皮質ステロイド剤, グルカゴン・インスリン療法, インターフェロン治療等
- などがある。

② 黄疸

一般に肝障害では発熱やかゆみ, 発疹などの皮膚症状が早期にでることがある。黄疸(皮膚や白目の黄染)が初発症状のこともある。最も頻度が高いのは全身倦怠感, 食思不振である。しかし, 何も症状がでないこともある。

肝障害では起因薬物の同定を速やかに行い, 早期にその薬物の投与を中止することが第一である。軽度の肝障害は自然に改善する。ALT300IU/L 以上, 総ビリルビン 5mg/dL 以上などの中等度以上の肝細胞障害や黄疸を呈する場合は, 入院加療にて経過観察をする。しかし一部に劇症化する例があり, その予後は肝移植を必要とされる例がある。一般的な急性肝障害(急性肝炎など)の治療に準じ, 安静臥床での経過観察, 消化のよい(低脂肪食: 脂肪を 1 日 30～40g に制限など)食事を中心とした食事療法, そして薬物療法である。食事ができない場合 5～10%ブドウ糖 500～1000mL を基本に輸液を施行する。しかし, 肝底護薬を含めた薬物療法はそれ自体でさらに肝障害を引き起こすこともありうるので, 乱用は慎むべ

きである。薬物療法が基本的に必要なのは、黄疸遷延化例と劇症肝炎移行が考えられる例である。

4) SLE 様症状^{m)}

初期症状：

薬剤性 SLE の多くは特発性 SLE と症状は同様であるが、特発性 SLE ほど多臓器障害を示さず、生命予後は良いことが報告されている。症状として、関節障害、倦怠感、体重減少、胸膜炎や肋膜炎による呼吸困難および咳、紅斑、光線過敏症、脱毛などが認められる。

処置方法：

被疑薬の中止。中止しても症状の改善が認められない場合、特発性 SLE の可能性を考慮に入れ治療を行う。

5) 間質性肺炎ⁿ⁾

初期症状：

自覚症状として、咳(特に乾性咳、空咳)、息切れ、発熱等が認められる。

処置方法：

まず原因と推測される医薬品を中止することである。急速に増悪する場合や重症例では、パルス療法を含めたステロイド剤投与が行われる。

6) 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎症候群^{o)}

初期症状：

倦怠感、食欲不振、発熱、上気道症状、体重減少、悪心、関節痛、紫斑、血尿、蛋白尿等。

処置方法：

原因薬の中止、副腎皮質ステロイド剤の投与。

7) アナフィラキシー^{p)}

初期症状：

痒痒感、蕁麻疹、全身の紅潮、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、鼻閉塞、くしゃみ、嘔声、咽喉等の痒痒感、胸部の絞扼感、呼吸困難、喘鳴、動悸、頻脈等。

処置方法：

医薬品の投与後に上記の兆候が現れた場合、当該医薬品の投与を継続中であればただちに中止する。血圧測定、動脈血酸素分圧濃度測定を行いつつ、血管確保、心電図モニター装着、酸素投与、気道確保の準備を行う。犬吠様咳、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状がみられれば、0.1%アドレナリンの筋肉内注射(通常 0.3 ~ 0.5 mL, 小児：0.01 mL/kg, 最大 0.3 mL)を行う。筋肉注射後 15 分たっても改善しない場合、また途中で悪化する場合などは追加投与を考慮する。抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド薬、気管支拡張薬の投与を考慮する。反復するリスクの高いケースでは医療機関に到着する前にこれらを自己投与できるよう指導する。

8) 薬剤性過敏症症候群^{q)}

初期症状：

紅斑に加え、発熱(38℃以上)、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振などの感冒様症状、リンパ節の腫れ、皮疹は斑状丘疹型、ときには多形紅斑型から始まり、さらに全身が真っ赤になる紅皮症を認めることもある。また、発熱(38℃以上)、肝機能障害、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振などの感冒様症状、リンパ節の腫れを伴う。通常の薬疹とは異なり、原因医薬品の投与後2週間以上経過してから発症することが多く、原因医薬品を中止した後も進行し、軽快するまで1ヵ月以上の経過を要することがしばしば認められる。

処置方法：

原因医薬品の服用を中止した上で、血液検査を実施すべきである。血液検査では、白血球増多(初期には白血球減少)、好酸球増多、異型リンパ球の出現、肝・腎機能障害の有無を確認する。薬剤性過敏症候群(DIHS)の場合、原因医薬品の中止後も皮疹、検査所見、全身症状が悪化するので、皮膚科専門医に紹介し、基本的には入院加療させる。また、DIHSの特徴であるヒトヘルペスウイルス-6(HHV-6)の再活性化を後日確認するために、受診早期の血清を保存しておくことが望ましい。

薬物療法としては、ステロイド全身投与が有効である。プレドニゾン換算で0.5～1mg/kg/日から開始し、適宜漸減する。急激な減量は、HHV-6の再活性化とそれによる症状の再燃を増強するおそれがあると考えられており、比較的ゆっくりと減量することが望ましい。

(3) その他の副作用：

種類	頻度	頻度不明
肝臓		AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇等
皮膚		脱毛, 色素沈着, 痒痒感, 紅斑
消化器		悪心・嘔吐, 下痢, 食欲不振
精神神経系		頭痛, めまい, 末梢神経異常
過敏症 ^{注)}		発疹, 蕁麻疹, 発熱等
その他		CK(CPK)上昇, こむらがえり, 筋肉痛, 倦怠感, リンパ節腫脹, 関節痛, 唾液腺肥大, 浮腫, 味覚異常(苦味, 味覚減退等)

注) このような場合には他の薬剤に切り換えること。症状が軽い場合は、抗ヒスタミン剤を併用し、経過を観察しながら慎重に投与すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

国内で副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
参考として海外論文における副作用発現頻度を以下に示す¹⁴⁾。

調査症例数	2,491 例	
副作用発現症例数	81 例	
副作用発現症例率	3.25%	
副作用の種類	発現症例数	発現率(%)
無顆粒球症	11	0.44
白血球減少症	27	1.08
発熱	7	0.28
発疹	10	0.40
蕁麻疹	8	0.32
浮腫	1	0.04
関節痛・筋肉痛	6	0.24
胃腸障害	3	0.12
神経障害	2	0.08
その他	6	0.24

(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) <抜粋>

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用 <抜粋>

- 7) アナフィラキシー(頻度不明) : アナフィラキシー(痒痒, 発疹, 顔面浮腫, 呼吸困難等)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し, 適切な処置を行うこと。
- 8) 薬物性過敏症症候群¹⁾(頻度不明) : 初期症状として発疹, 発熱がみられ, 更に肝機能障害, リンパ節腫脹, 白血球増加, 好酸球増多, 異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状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。なお, ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く, 投与中止後も発疹, 発熱, 肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

その他の副作用 <抜粋>

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹, 蕁麻疹, 発熱等	

注) このような場合には他の薬剤に切り換えること。症状が軽い場合は、抗ヒスタミン剤を併用し、経過を観察しながら慎重に投与すること。

9. 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用量に注意すること。

<解説>

一般に高齢者では、代謝、排泄能等の生理機能が低下していることから、一般的な注意として記載している。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、胎児に甲状腺腫, 甲状腺機能抑制を起こすとの報告がある。
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、定期的に甲状腺機能検査を実施し、甲状腺機能を適切に維持するよう投与量を調節すること。
- (3) 新生児に出生後しばらくは、甲状腺機能抑制, 甲状腺機能亢進があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- (4) 本剤を大量に投与する場合は授乳を避けさせることが望ましい。〔ヒト母乳中へ移行(血清レベルの 1/10 程度)する。〕

<解説>

- (1) 本剤の蛋白結合率は高い^{6,7)}。本剤はメチマゾールに比べ胎盤通過率は低いというものの、他の抗甲状腺剤と同様に新生児の甲状腺機能低下症が報告されている。また、海外において母体に投与されたプロピルチオウラシルが胎盤を通過し、胎児の甲状腺機能抑制を来したことから胎児の甲状腺肥大及び甲状腺腫を起こした症例も報告されているので注意が必要である⁹⁾。
- (2) 妊娠初期の抗甲状腺剤服用による胎児甲状腺への影響はないといわれているが、胎児は 11 ~ 12 週頃から甲状腺ホルモンの分泌を開始することから、抗甲状腺剤の影響はこの時期に注意が必要である⁹⁾。また、妊娠中の母体の甲状腺機能状態は変化するので、定期的に甲状腺機能検査を実施し、母体の甲状腺機能を正常に保つ必要がある。
- (3) 抗甲状腺剤の長期服用妊婦より出生した新生児において甲状腺機能抑制, 甲状腺機能亢進があらわれたとの報告がある⁹⁾。
- (4) 本剤は乳汁中に移行する。母乳中の最高濃度は最高血清中濃度の 1/10 である⁶⁾。プロピルチオウラシルを服用している母親から哺乳している乳児の甲状腺に変化はみられなかったとの報告はあるものの、安全性を十分に実

証するデータはない。本剤を大量投与する場合は授乳を避けさせることが望ましい^{s~u)}。

11. 小児等への投与

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量-2」の項を参照のこと。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

甲状腺腫, 甲状腺機能低下があらわれることがある。

<解説>

- ・ 症状：甲状腺腫(前脛部の腫れ), 無気力, 易疲労感, 眼瞼浮腫, 寒がり, 体重増加, 動作緩慢, 嗜眠, 記憶力低下, 便秘, 嗝声
- ・ 処置方法
 - (1) 一般的対症療法：
バイタルサインの確認, 血液ガスの測定, 気道確保, 換気, 体液の灌流, 骨髄チェック, 活性炭による薬剤吸着・排泄^{v)}
 - (2) 本剤に対する特別な処置：
 - ① 抗甲状腺薬を減量してホルモン値を正常に復させる。
 - ② 一時的にレボチロキシンを併用補充する, 等が勧められる^{w)}。

14. 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, 更には穿孔を起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。〕

<解説>

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき PTP 誤飲対策の一環として, 「薬剤交付時」の注意を記載している。

15. その他の注意

- (1) 本剤投与中にインスリン自己免疫症候群が発症したとの報告がある。
- (2) 本剤の妊娠中及び授乳中の投与により, 新生児に肝障害があらわれたとの報告がある。

<解説>

- (1) 抗甲状腺剤の投与によるインスリン自己免疫症候群が発現したとの報告があることから設定している^{*)}。
- (2) 抗甲状腺剤は胎盤の通過や、乳汁中への移行が確認されていること及び本剤の妊娠中及び授乳中の投与により、新生児に肝障害があらわれたとの報告があることから設定している²⁾。

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

<参考>

1) 血圧に対する作用¹⁵⁾

プロピルチオウラシルを 0.06%, 0.1%混餌投与すると, 高血圧の発現を防止し, 既に発現した腎性高血圧をプロピルチオウラシル混餌投与後 4 週間以内に対照レベルまで下げた。

2) 中枢神経系に対する作用¹⁶⁾

T₄による甲状腺機能亢進症ラットでは中枢が興奮しているが, プロピルチオウラシルは中枢神経系を直接抑制した。

3) 電解質, ヨウ化物の排泄に対する作用¹⁷⁾

ラットにプロピルチオウラシルを 10 ~ 15mg 急性的に経口投与した場合, 尿量は変わらないが, Na, K, Cl, ヨウ化物の排泄量が明らかに増加した。

4) 基礎代謝, 白血球代謝に及ぼす影響^{18, 19)}

プロピルチオウラシルを麻酔下イヌに 0.045 ~ 0.050mg/kg 静注すると平均酸素消費量は 30%減少し, 平均体温降下は 5°Cであった。また, プロピルチオウラシルを 0.04%飲食に混じり 8 週間摂取させたラットの腹腔滲出白血球の食食能は変わらなかったが, 酸素消費量の減少, ブドウ糖の酸化, 乳酸産生は強くみられた。

NADH 酸化酵素, NADPH 酸化酵素, NADH 乳酸脱水酵素の活性は低下した。

(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 :

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

一般毒性としての一覧表を次に示す^{20～25)}。

<参考>一般毒性

動物種	投与量 投与方法	投与期間	観察項目	観察結果
イヌ ²⁰⁾	30mg/kg p.o.	40日齢より 6及び8.5ヵ月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・体重及び外観所見 ・血液検査 ・臓器重量 ・組織学的検査 	体重、外観所見および血液検査：特に異常なし 甲状腺重量：対照の3.5倍増加 甲状腺濾胞萎縮(コロイド消失、上皮細胞立方化)
モルモット ²¹⁾	30mg/kg p.o.	出生直後より 16週まで	<ul style="list-style-type: none"> ・体重 ・性成熟 ・血漿中PBI ・甲状腺 ・他臓器 	体重、性成熟、血清中PBIは対照と差なし。 甲状腺は、8週以降重量増加、上皮肥厚、コロイド減少。 他臓器は異常なし。
ラット ²²⁾	0.05% (52mg/kg) 0.1% (62mg/kg) 0.2% (109mg/kg) 0%	4週間+ 6週間+ 4週間+ (回復試験) 16週間 14週間	<ul style="list-style-type: none"> ・体重 ・血液検査(14週目) ・組織学的検査 ・回復試験 	体重の増加抑制(摂餌量減少) ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分比はいずれも対照と差はなかった。 甲状腺濾胞内コロイド減少、毛細管充血を伴う著しい過形成、下垂体前葉の著しい甲状腺機能低下固有の像。他臓器には異常認めず。 体重回復(16週後)、甲状腺組織上の回復(4週後)、甲状腺重量は16週後でも回復しなかった。
ラット ²³⁾	0.01% (4 to 6mg/kg) 0.3% (120 to 180mg/kg) 0% (pear-fed) 混餌	6週間	<ul style="list-style-type: none"> ・体重 ・臓器重量 ・組織学的検査 ・血液検査 ・¹³¹I 摂取量血清 PBI 転換率 ・血清中 T₄ 量 ・総コレステロール値 	大量投与群で4週以後に顕著な体重抑制がみられた。 甲状腺のみ明らかな重量増加がみられ、他臓器重量に変化なし。 甲状腺にコロイド消失、濾胞上皮の肥大がみられ、大量群では骨髄に脂肪浸潤があった他は変化なし。 ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数は変化なし。 ¹³¹ I 摂取量血清 PBI 転換率、血清中 T ₄ 量は検体群で著しい低下を、また、総コレステロール値は検体群で高値を示した。

(3) 生殖発生毒性試験^{26, 27)} :

該当資料なし

<参考>

ウサギにプロピルチオウラシル(22mg/kg)を妊娠11～25日まで連日経口投与して胎児の甲状腺、外形異常を調べた成績では、胎児の甲状腺肥大、組織学的変化、体重減少がみられたが、外形異常は観察されなかった。また、ラットの妊娠末期、生後4日間の新生児期あるいは周産期にプロピルチオウラシルを処置することによって、持続的な甲状腺肥大、下垂体及び視床下部中 TSH 量の増加、TSH 生成の低下、血中甲状腺ホルモン濃度の若干の低下がみられ、性周期期間の延長が観察された。

(4) その他の特殊毒性^{28, 29)} :

該当資料なし

<参考>

発癌性

モルモットに 0.03%プロピルチオウラシルを 9 ヶ月から 24 ヶ月間経口投与した結果, 甲状腺腫の発生が認められた。また, ラットに 0.1%プロピルチオウラシル混餌を 1 年間与えた実験でも甲状腺腫の発生が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：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
(2) 有効成分：なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

遮光保存, 室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱いについて：
該当しない
- (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：
「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目-14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

500錠(10錠×50), 200錠(バラ)

7. 容器の材質

PTP包装：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔)+アルミニウム袋
(アルミニウムラミネートフィルム)+紙箱
バラ包装：ポリエチレン瓶, 金属キャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：
プロパジール錠 50mg (中外)

同効薬：
チアマゾール

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
チウラジール錠 50mg	2008年9月10日 (販売名変更に伴う再承認)	22000AMX02068000
チウラジール錠 (旧販売名)	1985年7月29日 (局方品承認制移行に伴う承認)	(60AM)第2679号
	1967年8月11日 (初回許可)	

11. 薬価基準収載年月日

1969年1月1日(統一名収載)

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：1978年3月24日
内容：「有用性が認められるもの」と判定された。

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
チウラジール錠 50mg	105162906	2432002F1011	620009232

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Astwood, E.B. et al. : JAMA 1943 ; 122 (2) : 78-81
- 2) Richards, J.B. et al. : Endocrinol. 1959 ; 65 (2) : 198-207
- 3) 塩川喜之 : 日本内分泌学会雑誌 1964 ; 40 (1) : 34-48
- 4) 奥野晃正 他 : 日本小児科学会雑誌 1982 ; 86 (4) : 578-581
- 5) Kampmann, J. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol. 1974 ; 35 : 361-369
- 6) Kampmann, J.P. et al. : Lancet 1980 ; April 5 : 736-738
- 7) Kampmann, J.P. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 1983 ; 16 : 549-552
- 8) Marchant, B. et al. : J.Clin.Endocrinol.Metab. 1977 ; 45 (6) : 1187-1193
- 9) Low, L.C.K. et al. : Lancet 1979 ; November 10 : 1011-1011
- 10) Marchant, B. et al. : Metabolism. 1971 ; 20 (11) : 989-999
- 11) Lindsay, R.H. et al. : Endocrinol. 1979 ; 104 (6) : 1686-1697
- 12) Sitar, D.S., et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther. 1972 ; 183 (2) : 440-448
- 13) Cooper, D.S., et al. : Arch.Intern.Med. 1987 ; 147 : 785-786
- 14) Vanderlaan, W.P., et al. : Pharmacol.Rev. 1955 ; 7 : 301-334
- 15) Fregly, M.J. : Am.J.Physiol. 1958 ; 194 : 149-154
- 16) Woodbury, D.M. et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther. 1952 ; 106 (3) : 331-340
- 17) Matty, A.J. et al. : Experientia 1968 ; 24 (12) : 1213-1214
- 18) Meredith, J.H. et al. : Surg.Forum. 1961 ; 12 : 5-7
- 19) Reed, P.W. et al. : Am.J.Physiol. 1969 ; 216 (2) : 231-237
- 20) Mayer, E. : Endocrinol. 1947 ; 40 : 165-181
- 21) Brown, M.M. et al. : Endocrinol. 1952 ; 50 (6) : 600-606
- 22) Benitz, K.F. et al. : Toxicol. Appl.Pharmacol. 1965 ; 7 : 128-162
- 23) Suzuki, M. et al. : J.Pharm.Exp.Ther. 1967 ; 155 (2) : 345-351
- 24) Silberberg, R. et al. : Path.Microbiol. 1962 ; 25 : 840-851
- 25) Silberberg, R. et al. : Gerontologia 1963 ; 8 : 140-149
- 26) Krementz, E.T. et al. : Surgery 1957 ; 41 (4) : 619-631
- 27) Bakke, J.L. et al. : J.Lab.Clin.Med. 1970 ; 76 (1) : 25-33
- 28) Hellwig, C.A. et al. : Growth 1963 ; 27 : 305-315
- 29) Lindsay, S. et al. : Arch.Path. 1966 ; 81 : 308-316

2. その他の参考文献

- a) National Toxicology Program : Report on Carcinogens 2011 12th ed. ; 369-369
- b) Sweetman, S.C. : Martindale 36th ed. Pharmaceutical Press, 2009 ; 2175-2175
- c) 松田重三 編 : この薬のこの副作用, メディカル・ライフ 1990 ; 98-100

- d) 厚生省薬務局企画課 監修：医薬品相互作用ハンドブック, 薬業時報社 1992 ; 111-111
- e) 厚生省薬務局企画課 監修：医薬品相互作用ハンドブック, 薬業時報社 1992 ; 215-215
- f) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群 2007 ; 1-18
- g) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症(顆粒球減少症, 好中球) 2007 ; 1-24
- h) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 再生不良性貧血(汎血球減少症) 2007 ; 1-25
- i) 高橋隆一 監修：臨床医が書いた薬の重大な副作用がわかる本 1998 ; 152-152
- j) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症 2007 ; 1-23
- k) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, じほう 1998 ; 70-72
- l) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物肝障害, 胆汁うっ滞型薬物性肝障害, 混合型薬物性肝障害, 急性肝不全, 薬物起因の他の肝疾患) 2008 ; 1-80
- m) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 4, じほう 2001 ; 180-184
- n) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎, 胸膜炎, 肺線維症) 2002 ; 1-33
- o) 日本循環器学会：Circulation Journal 2008 ; 72 (4) : 1253-1318
- p) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー 2008 ; 1-34
- q) Briggs G. G. et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation Ninth Edition, Lippincott williams & Wilkins 2011; 1227-1229
- r) 伊藤 進 他：第 44 回日本小児保健学会プログラム 1997 ; 580-581
- s) Dukes, M.N.G. 編：メイラー・医薬品の副作用大事典(第 10 版), 西村書店 1990 ; 785-789
- t) 榭沼 恣 訳：妊婦のための薬剤ハンドブック第 2 版, メディカル・サイエンス・インターナショナル 1988 ; 317-321
- u) Bennett, P.N. et al. : Drugs and Human Lactation, ELSEVIER 1988 ; 194-195
- v) 厚生省薬務局 監修：医薬品服薬指導情報集 7, 日本薬剤師研修センター 1997 ; 69-81
- w) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺機能低下症 2009 ; 1-36
- x) 木村 透 他：日本内科学会雑誌 1982 ; 71 (5) : 685-691
- y) Hakamata, M. et al. : Intern. Med. 1995 ; 34 (5) : 410-412
- z) Hayashida, C.Y. et al. : J.Endocrinol.Invest. 1990 ; 13 : 937-941

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売していない)

<参考>

プロピルチオウラシルとして PROPYLTHIOURACIL tablet (DAVA International Inc, アメリカ)などが発売されている。

注意)本邦において本剤の承認されている効能・効果,用法・用量は下記のとおりである。

【効能・効果】

甲状腺機能亢進症

【用法・用量】

プロピルチオウラシルとして,通常,成人に対しては初期量 1日 300mg (6錠)を 3～4回に分割経口投与する。症状が重症のときは 1日 400～600mg (8～12錠)を使用する。機能亢進症状がほぼ消失したなら 1～4週間ごとに漸減し,維持量 1日 50～100mg (1～2錠)を 1～2回に分割経口投与する。通常,小児に対しては初期量 5歳以上～10歳未満では 1日 100～200mg (2～4錠), 10歳以上～15歳未満では, 1日 200～300mg (4～6錠)を 2～4回に分割経口投与する。機能亢進症状がほぼ消失したなら, 1～4週間ごとに漸減し,維持量 1日 50～100mg (1～2錠)を 1～2回に分割経口投与する。

通常,妊婦に対しては,初期量 1日 150～300mg (3～6錠)を 3～4回に分割経口投与する。機能亢進症状がほぼ消失したなら, 1～4週間ごとに漸減し,維持量 1日 50～100mg (1～2錠)を 1～2回に分割経口投与する。正常妊娠時の甲状腺機能検査値を低下しないよう, 2週間ごとに検査し,必要最低限量を投与する。

なお,年齢,症状により適宜増減する。

米国における発売状況

販売名	PROPYLTHIOURACIL
会社名	DAVA International Inc.
発売年	不明
剤形・規格	錠, 50mg
効能・効果	プロピルチオウラシルの適応症は以下のとおり： ・甲状腺機能亢進または中毒性多結節性甲状腺腫を伴い,メチマゾールに忍容性がない,または手術や放射線ヨウ素療法が適切な治療選択肢でないグレーブズ病患者 ・メチマゾールに忍容性がない患者における甲状腺切除術または放射線ヨウ素療法に備えた甲状腺機能亢進症状の緩和

用法・用量	<p>プロピルチオウラシルは経口投与する。一日総量を通常 3 回に分け、約 8 時間間隔で投与する。</p> <p>成人 初回量は 300mg/日である。重度の甲状腺機能亢進、巨大甲状腺腫、またはその両方を有する患者では、初回量は 400mg/日まで増量してよい。患者によっては、初回に 600 または 900mg/日を要する場合もある。通常の維持量は 100 ～ 150mg/日である。一般に、高齢患者に対する用量選択は、肝機能、腎機能、または心機能低下の発生頻度上昇、および合併症や他の薬物療法を踏まえ、慎重に行うこと。</p> <p>小児への使用 プロピルチオウラシルは、他の代替療法が適切な選択肢でない稀な例を除き、一般に小児患者への使用は推奨されない。適切な用法・用量を評価する試験は小児では実施されていないが、一般診療では、6 歳以上の患児では 50mg/日の用量で治療を開始し、臨床応答と TSH およびフリー T4 レベルの評価に基づき慎重に漸増投与を行うことを推奨している。重度の肝障害患者での用量は 50mg/日と報告されているが、殆どの患者で 300mg/日以上用量で投与されている。</p> <p>高齢者への使用 プロピルチオウラシルの臨床試験には高齢者と若年被験者の応答の違いを評価するに十分な人数の 65 歳以上の被験者が含まれていなかった。他の既報の臨床経験からは、高齢患者と若年患者の間で臨床的応答の違いは認められなかった。一般に高齢患者に対する用量選択は、肝機能、腎機能、または心機能低下の発生頻度上昇、および合併症や他の薬物療法を踏まえ、慎重に行うこと。</p>
-------	--

Daily Med [PROPYLTHIOURACIL (DAVA International Inc.) , 2011 年 2 月改訂]より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

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

- ・ 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、胎児に甲状腺腫、甲状腺機能抑制を起こすとの報告がある。
- ・ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、定期的に甲状腺機能検査を実施し、甲状腺機能を適切に維持するよう投与量を調節すること。
- ・ 新生児に出生後しばらくは、甲状腺機能抑制、甲状腺機能亢進があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- ・ 本剤を大量に投与する場合は授乳を避けさせることが望ましい。〔ヒト母乳中へ移行(血清レベルの 1/10 程度)する。〕

	分類
FDA: Pregnancy Category	D (2011年2月) *1
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	C (2013年7月) *2

*1 : 米国の添付文書〔PROPYLTHIOURACIL (DAVA Pharmaceuticals, Inc.)〕より

*2 : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)より

参考 : 分類の概要

FDA : D

There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 : C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】小児等への投与 該当しない	
出典	記載内容
米国の添付文書 (2011年2月) *1	<p>PRECAUTIONS (抜粋) Pediatric Use Postmarketing reports of severe liver injury including hepatic failure requiring liver transplantation or resulting in death have been reported in the pediatric population. No such reports have been observed with methimazole. As such, propylthiouracil is not recommended for use in the pediatric population except in rare instances in which methimazole is not well-tolerated and surgery or radioactive iodine therapy are not appropriate. When used in children, parents and patients should be informed of the risk of liver failure. If patients taking propylthiouracil develop tiredness, nausea, anorexia, fever, pharyngitis, or malaise, propylthiouracil should be discontinued immediately by the patient, a physician should be contacted, and a white blood cell count, liver function tests, and transaminase levels obtained.</p>

*1. Daily Med [PROPYLTHIOURACIL (DAVA International Inc.) , 2011年2月改訂]より

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし