

# 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

結核化学療法剤

## ツベルミン錠100mg

### TUBERMIN<sup>®</sup> TABLETS 100mg

エチオナミド錠

剤 形	腸溶性フィルムコート錠
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 エチオナミド 100mg 含有
一般名	和名：エチオナミド（JAN） 洋名：Ethionamide（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10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	製造販売元： <b>Meiji Seika ファルマ株式会社</b>
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 <a href="http://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/">http://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/</a>

本IFは2011年4月改訂（第3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「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 ー日本病院薬剤師会ー

### 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、添付文書で赤字・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 …… 3
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 …… 7
  - (4) 探索的試験 …… 7
  - (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	10
(6) 分布容積	10
(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	14
(1) 副作用の概要	14
(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	14
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	16
16. その他	16

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	17
(1) 薬効薬理試験	17
(2) 副次的薬理試験	17
(3) 安全性薬理試験	17
(4) その他の薬理試験	17
2. 毒性試験	17
(1) 単回投与毒性試験	17
(2) 反復投与毒性試験	17
(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	19
2. 有効期間又は使用期限	19
3. 貯法・保存条件	19
4. 薬剤取扱い上の注意点	19
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	19
(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)	19
(3) 調剤時の留意点について	19
5. 承認条件等	19
6. 包装	19
7. 容器の材質	19
8. 同一成分・同効薬	19
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	20
11. 薬価基準収載年月日	20
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	20
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	20
14. 再審査期間	20
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	20
16. 各種コード	20
17. 保険給付上の注意	20

## XI. 文献

1. 引用文献	21
2. その他の参考文献	21

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	22
2. 海外における臨床支援情報	22

## XIII. 備考

その他の関連資料	23
----------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エチオナミドは、1956年 Liebermann らによりイソニアジドの類似化合物の研究中に合成された結核化学療法剤であり、イソニアジド耐性菌に有効である。

明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）は、本邦においてエチオナミドを有効成分とするツベルミン錠の承認を取得し、1965年に薬価収載とともに発売した。本剤は1975年に医薬品再評価において「有用性が認められるもの」として判定された。その後、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、新たにツベルミン錠100mg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) イソニアジド耐性菌に有効である。(9頁参照)
- (2) ストレプトマイシン、イソニアジド、パラアミノサリチル酸等の抗結核薬との間に交差耐性が認められていない。(9頁参照)
- (3) 副作用防止のために腸溶性皮膜を施した腸溶性フィルムコート錠である。(11頁参照)
- (4) 重大な副作用として劇症肝炎、急性肝炎等の重篤な肝障害（頻度不明）が現れることがある。(14頁参照)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ツベルミン<sup>®</sup>錠 100mg

#### (2) 洋名

TUBERMIN<sup>®</sup> TABLETS 100mg

以下、販売名の「<sup>®</sup>」は省略する。

#### (3) 名称の由来

Tuberculosis(結核)+Imine(イミン構造)

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

エチオナミド(JAN)

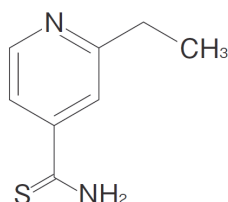
#### (2) 洋名(命名法)

Ethionamide (JAN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S

分子量: 166.24

### 5. 化学名(命名法)

2-Ethylpyridine-4-carbothioamide (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: ETH、1314TH

### 7. CAS 登録番号

536-33-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

黄色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがある。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒における溶解度

メタノール又は酢酸(100)にやや溶けやすく、エタノール(99.5)又はアセトンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

###### 2) 各種 pH 溶媒における溶解度<sup>1)</sup>

試験液(37°C)	溶解度(mg/mL)
pH1.2	13.9
pH6.0	0.58
pH6.8	0.60
水	0.61

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：161～165°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：5.62<sup>1)</sup>

##### (6) 分配係数

LogP：0.3699<sup>2)</sup>

##### (7) その他の主な示性値<sup>3)</sup>

290 nm 付近に吸収の極大を認め、320 nm 付近に吸収の肩を認める。

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (290 nm) は約 420 である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

粉末状態において、冷所ならびに常温において密栓遮光して3年間、45°C密栓及び37°C、湿度60～90%で遮光して1～3箇月間、Fade Testerによる曝光1～7時間後の経時変化を外観検査、非水滴定値、紫外吸収法及び薄層クロマトグラフィーにより調べた結果、ほとんど変化なく、温度、湿度及び光に対して安定であることが認められた。

溶液状態では熱に安定であるが、曝光により分解が促進される。

#### 3. 有効成分の確認試験法<sup>3)</sup>

(日局エチオナミドの確認試験による)

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 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<sup>3)</sup>


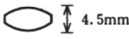
(日局エチオナミドの定量法による)

滴定終点検出法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形	色	外形			重量 (mg)	識別コード 表示部位
		表	裏	側面		
腸溶性フィルムコート錠	だいたい色				188.58	薬物本体 PTPシート

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

製品名	薬物本体	シート状の略号	
		表	裏
ツベルミン錠 100mg	MS T08	<b>meiji</b> T-08	—

#### (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 100 mg 含有

#### (2) 添加物

結晶セルロース、リン酸水素カルシウム水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、モノステアリン酸グリセリン、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、黄色五号

#### (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

下記の条件で保存した結果、いずれの測定項目についても変化は認められなかった。

保存条件：40℃、75%RH

保存期間：1、2、3 箇月

保存形態：最終包装形態 [PTP 包装(ポリ塩化ビニルフィルム・アルミ箔)し、アルミラミネートフィルムで製袋し、紙箱に入れる。]

測定項目：性状、確認試験、崩壊試験及び含量

## 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（物理化学的变化）

該当資料なし

## 7. 溶出性

（公的溶出試験：局外規第3部エチオナミド 100 mg 腸溶錠溶出試験<sup>1)</sup>による）

方法：日局溶出試験法第2法（パドル法）

条件：回転数 毎分 50 回転

試験液 pH1.2；崩壊試験法の第1液 900 mL

pH6.8；pH6.8のリン酸塩緩衝液 900 mL

判定基準：pH1.2；120分間の溶出率が5%以下のとき適合とする。

pH6.8；45分間の溶出率が80%以上のとき適合とする。

結果：基準に適合

試験液		pH1.2	pH6.8
判定時点		120分後	45分後
溶出率 (%)	1	0.3 ± 0.3	98.7 ± 0.7
	2	-0.2 ± 0.2	94.0 ± 3.8
	3	0.8 ± 0.2	96.5 ± 2.5

平均値±標準偏差（3Lot、n=6）

## 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

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

「Ⅲ.4. 有効成分の定量法」の項 参照

## 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. 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

該当しない

## 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、エチオナミドとして最初1日0.3g、以後漸次増量して0.5～0.7gを1～3回に分けて経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

なお、原則として他の抗結核薬と併用すること。

### 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43及び外国20文献より菌陰性化数、X線像ならびに臨床症状改善数の明記されたものを総括した。

##### 1. 喀痰中結核菌

投 与 前	例 数	菌 陰 転 (塗抹・培養)	空洞 1/2 以上 縮 小
空洞 4 cm 以上 ガフキーV <sub>1</sub> 以上	18	7 (39%)	7 (39%)
多くとも 1 コの 2～4 cm 空洞 ガフキーV <sub>1</sub> 以下	14	12 (85%)	7 (50%)

##### 2. 胸部 X 線像

空 洞	改 善 数	
	TH+CS	TH+他剤
硬 化 壁	25/93	23/115
非 硬 化 壁	14/23	15/30

TH：エチオナミド（ツベルミン）

CS：サイクロセリン

他剤：主にイソニアジドあるいはストレプトマイシン

#### (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

抗結核薬(イソニアジド等)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用機序は明らかでないが、DNA 及び蛋白合成を阻害されている<sup>4)</sup>。

*in vitro* 抗菌作用

##### 1) 最小発育阻止濃度<sup>5, 6)</sup>

エチオナミドのヒト型結核菌 H<sub>37</sub>Rv に対する最小発育阻止濃度は次のとおりであった。

Dubos 液体培地 1 ~ 5  $\mu$ g/mL

1%小川培地 10 ~ 25  $\mu$ g/mL

Youmans 培地 0.6~1.2  $\mu$ g/mL

##### 2) 交差耐性<sup>7)</sup>

エチオナミドは、ストレプトマイシン、イソニアジド、パラアミノサリチル酸等の抗結核薬との間には、交差耐性のないことが認められた。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

マウスを用いた実験的結核症に対する効果は、エチオナミド 0.2 mg/マウス/day の経口投与で、生存率及び延命効果の延長において対照群と差がみられた。

モルモットにおいても、エチオナミド 2 mg/モルモット/day の経口投与で効果がみられたと報告されている。

#### (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

投与 4～6 時間後<sup>8)</sup>

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

成人に 500 mg を経口投与したとき、血中濃度のピークは 4～6 時間後にみられ、6～12.5  $\mu\text{g/mL}$  の値を示した<sup>8)</sup>。

消失半減期は約 2～3 時間である<sup>3)</sup>。

(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

(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

血漿蛋白結合率：約 30%<sup>9)</sup>

3. 吸収

本剤は副作用防止のため腸溶性皮膜をほどこした糖衣錠になっており、経口投与により吸収は十分に良好であるが、血中濃度のピークに至る時間は遅い。

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

胎盤を通過する<sup>3)</sup>。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

炎症していない髄膜を通過する<sup>3)</sup>。

(5) その他の組織への移行性

1) 組織、体液中に広く分布する<sup>8)</sup>。

2) 肺内移行<sup>10)</sup>

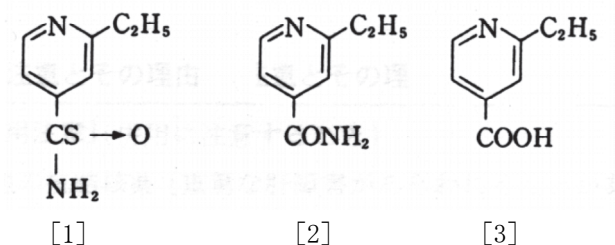
本剤を肺切除を受ける患者に 10 mg/kg を投与し、静脈血、肺静脈血、肺動脈血、健康肺及び結核性肺血中濃度を 33 例について測定した。本剤服用後 3～4 時間後の血中濃度は 5.54  $\mu$ g/mL、健康肺中濃度は 5.35  $\mu$ g/mL であり、血清値の 96.5%であった。また、結核腫、乾酪巣をはじめ各病巣中に血清値の 80～90%、健康肺中濃度の 84～100%が移行した。



## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

エチオナミドは体内で活性型の ethionamide sulfoxide [1] と相互に変換し、投与後 15 分以内に両者とも血中に現れる。尿中に不活性型の 2-ethylisonicotinamide [2]、2-ethylisonicotinic acid [3]、無機硫酸塩及び N-メチル体が検出される。未変化体は投与量の 1% 以下である<sup>3)</sup>。



### (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

「VII. 5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項 参照

### (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

「VII. 6. (2) 排泄率」の項 参照

### (2) 排泄率

尿中に不活性型の 2-ethylisonicotinamide、2-ethylisonicotinic acid、無機硫酸塩及び N-メチル体が検出される。未変化体は投与量の 1% 以下である<sup>3)</sup>。

### (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）

該当しない

### 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 [肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 2) 腎障害のある患者又は腎障害の疑いのある患者 [高い血中濃度が持続するので、投与間隔をあげて使用すること。]
- 3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

### 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

他の抗結核薬との併用により、**重篤な肝障害**があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと。

### 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) 他の抗結核薬 [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こと。]
- 2) サイクロセリン [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

#### 副作用

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

劇症肝炎、急性肝炎等の重篤な肝障害（頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に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。

### (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
肝臓 <sup>注1)</sup>	黄疸	——
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹	——
消化器	食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、 胸やけ、胃痛、下痢	——
精神神経系	頭痛、不眠、不安、めまい、抑うつ、 興奮、四肢知覚異常、メランコリー	——
その他	甲状腺機能低下	月経異常、インポテンツ、女性型乳房、脱毛

注1) 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。

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

副作用の有無及びその症状別発生例数が明記されている国内文献（41件）及び外国文献（16件）より集計した。その際の投与量は、大部分が300～800 mg/dayであり、外国文献では1 g/dayを使用した例もみられた。ほとんどの症例において、KM、CS、INH等の他の抗結核剤と併用しているので、本剤との因果関係の明確でないものが多いが、副作用として記載されているものはすべて集計した。副作用で最も多く認められるものは食欲不振、悪心・嘔吐、胃痛・腹痛等の胃腸症状であり、次いで精神神経症状、アレルギー・皮膚症状、肝症状、内分泌症状の順となった。

### (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

#### 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 <sup>注2)</sup>	発疹	——

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

高齢者では、肝障害等の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

### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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を原則とするが、特に必要とする場合には、慎重に投与すること。[妊娠中に投与された患者の中から奇形を有する児を出産したという報告がある。]

## 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

<参考> <sup>11)</sup>

### (1) 症状

最も普通の副効果は、胃腸障害で、食欲不振、過大な流涎、金属味覚、悪心、嘔吐、胃炎、そして下痢を伴う。報告されているその他の副効果には、痙攣、アレルギー反応、脱毛、けいれん、難聴、皮膚炎(光線性皮膚炎を含む)、複視、めまい、女性型乳房、頭痛、低血圧、陰萎、不眠、肝機能障害、月経障害、嗅覚異常、末梢性ニューロパシー、そしてリウマチ性の疼痛が含まれている。うつ病を含む精神障害が誘発される。そして、低血糖に近づく傾向があり、これは、真性糖尿病患者では、臨床的に意義があり得る。エチオナミドの耐容性には、人種差を生じることがある。中国人とアフリカ人は、ヨーロッパ人よりよく耐える。動物では催奇形効果が報告されている。

### (2) 治療

- ・イソニアジド療法によって神経病を生じた既往歴のある患者が、エチオナミドを経口摂取している場合には、ピリドキシン塩酸塩(ビタミンB6)の投与が示唆される。
- ・重篤な悪心と嘔吐の治療には、プロクロルペラジンあるいは、アリメマジン酒石酸塩の投与は価値がある。

## 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

### その他の注意

雌マウスに長期間強制経口投与〔2 mg/動物/日(臨床用量の7~10倍)、約50週間プロピレングリコール溶液として投与〕したところ、甲状腺癌が発生したとの報告がある<sup>12)</sup>。

## 16. その他

該当資料なし

## 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

一般薬理作用<sup>13)</sup>

呼吸、血圧に対する作用、摘出心房運動に対する作用、摘出小腸運動に対する作用などで、いずれも影響を認めるが軽微である。

血糖下降作用

正常ラット、Alloxan 糖尿ラット、暎全剔糖尿ラットに、300 mg/kg 投与して、血糖に対する影響を検討した報告では、血糖下降作用は認められなかった。

(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

エチオナミドの LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物種	投与方法		
	経口	腹腔内	皮下
マウス	1,100±91	710±76	1,580±106
ラット	1,320±74	490±74	1,350±185

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 130 日間経口投与した亜急性毒性試験において、120 及び 240 mg/kg 投与群では死亡例や体重減少がみられたが、60 mg/kg 投与群では対照群と比較して成長曲線及び食餌摂取量に有意差がなかった。また、血液に及ぼす影響は軽微であり、120 及び 240 mg/kg 投与群では白血球数、赤血球数の減少がみられた。

(3) 生殖発生毒性試験

Wistar 系ラットに妊娠 6 日目から 14 日目まで投与した催奇形性試験では、100 mg/kg の用量では奇形の発生はなく、200 mg/kg の量では、9.3%の率で腹壁破裂、外脳症、口蓋破裂等が発生したこと、またラットでは母獣に投与した薬物が羊水及び胎仔に移行すること、及び投与量に比例し、移行量も増加し、連続投与による蓄積性もあることが報告されている。

(4) その他の特殊毒性

脂肪肝

ラットにおける脂肪肝の発現機序に関しては、幾多の研究が続けられており、リン脂質合成阻害に関連づけた報告、また、肝細胞の損傷のために肝内リポ蛋白の生成阻害ないしは、肝から血液への脂質の放出障害に関連づけた報告がある。

甲状腺癌

「Ⅷ. 15. その他の注意」の項 参照

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ツベルミン錠 100mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注)注意一医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：エチオナミド 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年  
使用期限：外箱に最終年月表示

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (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

PTP包装 100錠(10錠×10シート)

### 7. 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

ピロー：ポリエチレン、アルミ箔

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：イソニアジド(INH)、パラアミノサリチル酸カルシウム水和物(PAS)、ピラジナミド(PZA)、エタンブトール塩酸塩(EB)、サイクロセリン(CS)

### 9. 国際誕生年月日

不明



10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ツベルミン錠 100mg

製造販売承認年月日：2008年9月10日（販売名変更による）

承認番号：22000AMX02102000

（旧販売名）ツベルミン錠

承認年月日：1967年1月30日

承認番号：(42A)第514号

11. 薬価基準収載年月日

ツベルミン錠 100mg

2008年12月19日

（旧販売名）ツベルミン錠

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

再評価結果公表年月日：

1975年10月17日 医薬品評価における評価判定（薬発第938号）

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
ツベルミン錠100mg	111346401	6224001F1039	620008649

17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) オレンジブック総合版ホームページ  
<[http://www2.jp-orangebook.gr.jp/data/06/06\\_01/06\\_01\\_Ethionamide.pdf](http://www2.jp-orangebook.gr.jp/data/06/06_01/06_01_Ethionamide.pdf)> (2016/10/18 アクセス)
- 2) PHYSICIANS' DESK REFERENCE 56th Edition 2002, Medical Economics
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書：エチオナミド
- 4) 東村道雄：医学と生物学、67(2)：80-83、1963
- 5) 堂野前維摩郷ほか：日本医事新報、1897：36-49、1960
- 6) Grumbach N., *et al.* : C. R. Acad. Sci., 242(17):2187-2189, 1956
- 7) 戸田忠雄ほか：日本臨床結核、18(12)：862-865、1959
- 8) 大貫 稔ほか：日本胸部臨床、20(12)：881-885、1961
- 9) PDR net  
<<http://www.pdr.net/drug-summary/Trecator-ethionamide-1952>> (2016/10/18 アクセス)
- 10) Eule, H., *et al.* : Rev. Tubere. Pneumol, 28(12), 1301-1308, 1964
- 11) 清藤英一 編：過量投与時の症状と治療 第2版、399、東洋書店、1990
- 12) Biancifiori C., *et al.* : Lav. Anat. Pat, Perugia, 24 : 145-166, 1964
- 13) 峰下鍬雄ほか：最新医学、22(9)：2042-2052、1967

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

(2016年9月現在)

Trecator® (Wyeth Pharms INC、米国)

### 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の分類とは異なる。

#### 【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を原則とするが、特に必要とする場合には、慎重に投与すること。[妊娠中に投与された患者の中から奇形を有する児を出産したという報告がある。]

	分類
FDAの分類: Pregnancy Category	C (2016年8月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	未分類または未登録

参考：分類の概要

FDA: Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there 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

米国の添付文書には以下の記載がある。

出典	記載内容
米国の添付文書 (Trecator®, 2016年8月)	<b>Pediatric Use :</b> Due to the fact that pulmonary tuberculosis resistant to primary therapy is rarely found in neonates, infants, and children, investigations have been limited in these age groups. At present, the drug should not be used in pediatric patients under 12 years of age except when the organisms are definitely resistant to primary therapy and systemic dissemination of the disease, or other life-threatening complications of tuberculosis, is judged to be imminent.

## XIII. 備 考

その他の関連資料

# MEMO

---

---

---

---

---

# MEMO

---

---

---

---

---

# MEMO

---

---

---

---

---

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

IFTB006103