

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
 日本薬局方 ピラジナミド
ピラマイド[®]原末
 PYRAMIDE[®] Powder

| | |
|--|--|
| 剤 形 | 散剤 |
| 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 | ピラジナミド（日局） |
| 一 般 名 | 和名：ピラジナミド（JAN） 洋名：Pyrazinamide（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 3 月 27 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：1956 年 9 月 20 日 発 売 年 月 日：2008 年 6 月（販売名変更による） |
| 開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名 | 製造販売元：アルフレッサ 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 | アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ |

本 IF は 2019 年 3 月作成（第 1 版）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 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 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 | 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 5 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 11. 力 価 | 5 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 5 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 5 |
| 1. 販売名 | 2 | 14. その他 | 5 |
| (1) 和 名 | 2 | V. 治療に関する項目 | 6 |
| (2) 洋 名 | 2 | 1. 効能又は効果 | 6 |
| (3) 名称の由来 | 2 | 2. 用法及び用量 | 6 |
| 2. 一般名 | 2 | 3. 臨床成績 | 6 |
| (1) 和 名 (命名法) | 2 | (1) 臨床データパッケージ | 6 |
| (2) 洋 名 (命名法) | 2 | (2) 臨床効果 | 6 |
| (3) ステム | 2 | (3) 臨床薬理試験 | 6 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | (4) 探索的試験 | 6 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | (5) 検証的試験 | 6 |
| 5. 化学名 (命名法) | 2 | 1) 無作為化並行用量反応試験 | 6 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 | 2) 比較試験 | 6 |
| 7. CAS 登録番号 | 2 | 3) 安全性試験 | 6 |
| 8. 患者・病態別試験 | 6 | 4) 治療の使用 | 7 |
| 9. 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) | 7 | 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) | 7 |
| 10. 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 | 7 | 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 | 7 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 8 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 8 |
| (1) 外観・性状 | 3 | 2. 薬理作用 | 8 |
| (2) 溶解性 | 3 | (1) 作用部位・作用機序 | 8 |
| (3) 吸湿性 | 3 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 8 |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 | 3 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 10 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 3 | VII. 薬物動態に関する項目 | 11 |
| (6) 分配係数 | 3 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 11 |
| (7) その他の主な示性値 | 3 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 11 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 | (2) 最高血中濃度到達時間 | 11 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 3 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 11 |
| 4. 有効成分の定量法 | 3 | (4) 中毒域 | 11 |
| 5. 食事・併用薬の影響 | 11 | (5) 食事・併用薬の影響 | 11 |
| 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 | 11 | (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 | 11 |
| 7. 薬物速度論的パラメータ | 11 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 11 |
| (1) 解析方法 | 11 | (1) 解析方法 | 11 |
| (2) 吸収速度定数 | 11 | (2) 吸収速度定数 | 11 |
| (3) バイオアベイラビリティ | 11 | (3) バイオアベイラビリティ | 11 |
| (4) 消失速度定数 | 11 | (4) 消失速度定数 | 11 |
| (5) クリアランス | 12 | (5) クリアランス | 12 |
| (6) 分布容積 | 12 | (6) 分布容積 | 12 |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 12 | (7) 血漿蛋白結合率 | 12 |
| 8. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 4 | | |
| 9. 製剤の各種条件下における安定性 | 4 | | |
| 10. 調製法及び溶解後の安定性 | 4 | | |
| 11. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 4 | | |
| 12. 溶出性 | 5 | | |
| 13. 生物学的試験法 | 5 | | |
| 14. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 5 | | |

| | | | |
|---|----|--|----|
| 3. 吸 収 | 12 | 13. 過量投与 | 17 |
| 4. 分 布 | 12 | 14. 適用上の注意 | 17 |
| (1) 血液－脳関門通過性 | 12 | 15. その他の注意 | 17 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | 12 | 16. その他 | 17 |
| (3) 乳汁への移行性 | 12 | | |
| (4) 髄液への移行性 | 12 | | |
| (5) その他の組織への移行性 | 12 | | |
| 5. 代 謝 | 13 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 18 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 13 | 1. 薬理試験 | 18 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種 | 13 | (1) 薬効薬理試験 | 18 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 13 | (2) 副次的薬理試験 | 18 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 13 | (3) 安全性薬理試験 | 18 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 13 | (4) その他の薬理試験 | 18 |
| 6. 排 泄 | 13 | 2. 毒性試験 | 18 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 13 | (1) 単回投与毒性試験 | 18 |
| (2) 排泄率 | 13 | (2) 反復投与毒性試験 | 18 |
| (3) 排泄速度 | 13 | (3) 生殖発生毒性試験 | 18 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 14 | (4) その他の特殊毒性 | 18 |
| 8. 透析等による除去率 | 14 | | |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 15 | X. 管理的事項に関する項目 | 19 |
| 1. 警告内容とその理由 | 15 | 1. 規制区分 | 19 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 15 | 2. 有効期間又は使用期限 | 19 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 | 15 | 3. 貯法・保存条件 | 19 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 | 15 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 19 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 15 | 5. 承認条件等 | 19 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 15 | 6. 包 装 | 19 |
| 7. 相互作用 | 15 | 7. 容器の材質 | 19 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 15 | 8. 同一成分・同効薬 | 19 |
| (2) 併用注意とその理由 | 15 | 9. 国際誕生年月日 | 19 |
| 8. 副作用 | 16 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 20 |
| (1) 副作用の概要 | 16 | 11. 薬価基準収載年月日 | 20 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 16 | 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 |
| (3) その他の副作用 | 16 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 20 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 | 16 | 14. 再審査期間 | 20 |
| (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 | 16 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 20 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 | 16 | 16. 各種コード | 20 |
| 9. 高齢者への投与 | 16 | 17. 保険給付上の注意 | 20 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 17 | | |
| 11. 小児等への投与 | 17 | XI. 文 献 | 21 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 17 | 1. 引用文献 | 21 |
| | | 2. その他の参考文献 | 22 |
| | | XII. 参考資料 | 23 |
| | | 1. 主な外国での発売状況 | 23 |
| | | 2. 海外における臨床支援情報 | 23 |
| | | XIII. 備 考 | 25 |
| | | その他の関連資料 | 25 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤ピラジナミド (pyrazinamide、PZM) は 1940 年に Hall らにより合成された。そののち 1952 年 Lederle 研究所 (現:ファイザー) の Kushner らによってその抗結核作用がみいだされ、臨床試験が実施された。日本では 1957 年に結核医療基準に収載された。その結果、副作用として肝障害などがあらわれた。そののち、Schwartz らがイソニアジドと併用投与することにより結核菌に対する抗菌力の増強が認められた。

本剤は病巣内結核菌の減少等に効果の認められる抗結核薬である。本剤は今日の結核医療の基準 (平成 21 年 1 月 23 日厚生労働省告示第 16 号) において、肺結核初回治療の first-line drug となっている。

なお、医療事故防止対策として「ピラマイド」から「ピラマイド原末」に販売名の変更を申請し、2008 年 3 月承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 細胞膜浸透性がよい。
- (2) 他剤が無効な酸性環境 (pH:5.0~5.5) で抗菌作用を有する。
- (3) 代謝の障害された細胞内の結核菌に対して滅菌的に作用する。
- (4) 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ため、副作用発現頻度は不明である。
重大な副作用として、頻度不明であるが、重篤な肝障害、間質性腎炎が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

ピラマイド® 原末

(2)洋 名

PYRAMIDE® Powder

(3)名称の由来

一般名の「Pyrazinamide」の下線をひいた部分をとって「PYRAMIDE」とした。

2. 一般名

(1)和 名（命名法）

ピラジナミド（JAN）

(2)洋 名（命名法）

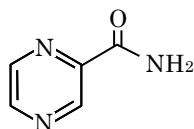
Pyrazinamide（JAN）

Pyrazinamide（INN）

(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：C₅H₅N₃O

分子量：123.11

5. 化学名（命名法）

Pyrazine-2-carboxamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：PZA

7. CAS 登録番号

98-96-4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）又は無水酢酸に溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：188～193℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

| | | |
|----------------|-------|-------|
| pH | 1.2 | 6.8 |
| 分配係数 (log Pow) | - 0.5 | - 0.5 |

Pow= (オクタノール相のピラジナミド濃度/水相のピラジナミド濃度)
(フラスコ振とう法)

(7) その他の主な示性値

本品の水溶液（1→100）の pH は 5.0～7.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

熱に安定、飽和水溶液では 100℃で 2 時間加熱しても着色、分解をおこすことはない。また、空気中に放置しても安定であり、光に対しても変化しない。酸及びアルカリには一般に不安定であるが、pH3～10 の範囲内では、常温及び短時間の加熱に耐える。

3. 有効成分の確認試験法

日局「ピラジナミド」による

4. 有効成分の定量法

日局「ピラジナミド」による

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：散剤

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末

(2) 製剤の物性

「Ⅲ.1.物理化学的性質」参照

(3) 識別コード

該当しない

(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 中日本薬局方ピラジナミド 1g を含有（原末）

(2) 添加物

なし

(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

熱に安定、飽和水溶液では 100℃で 2 時間加熱しても着色、分解をおこすことはない。また、空気中に放置しても安定であり、光に対しても変化しない。酸及びアルカリには一般に不安定であるが、pH3～10 の範囲内では、常温及び短時間の加熱に耐える。

| 試験 | 保存条件 | 包装形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|-----------|------|-------|----|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | 瓶・箱 | 48 ヶ月 | 安定 |

試験項目：外観、乾燥減量、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）

酸化マグネシウムと配合すると変化が生じる。

夏期、梅雨期には PAS-Ca、PAS-Na、乳糖（及びその倍散剤）、MgO、健胃散、VB₁、VC、総合ビタミン剤など注意を要する。それ以外では PAS 類、乳糖に注意が必要である。INH と併用することが多いが、INH を倍散にして用いる時は乳糖は着色するのででんぷんの方がよい。

7. 溶出性

該当しない

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「ピラジナミド」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ピラジナミド」による

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

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、ピラジナミドとして、1日量 1.5～2.0g 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、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、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。

[耐性菌の発現等を防ぐ。]

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²⁾

ピラジナミドは、治療初期に有効で、治療初期にイソニアジド、リファンピシン、ストレプトマイシン硫酸塩（エタンブトール塩酸塩）にピラジナミドを加えた場合の 2 ヶ月目の菌培養陰性化率は 75～98%であり、ピラジナミドを加えない場合の 60～75%に比し高率である。また、ピラジナミドを加えた 6 ヶ月治療と加えない 9 ヶ月治療との再排菌率は同程度である。

海外でも、臨床的にピラジナミドとリファンピシン又はイソニアジドについては併用投与すると、再発率などが低下するという報告がある^{3,4,5)}。

(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

イソニアジド、イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物、パラアミノサリチル酸カルシウム水和物、アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム水和物、エタンブトール塩酸塩、リファンピシン、エンビオマイシン硫酸塩、エチオナミド、サイクロセリン等

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用機序：

現在のところ不明である。しかしピラジン酸、及びヒドロキシピラジン酸が薬効（抗菌活性）を担う本体と考えられており^{6,7)}、例えば抗酸菌のピラジナミダーゼ（2-ピラジン酸を生じるデアミナーゼと5-ヒドロキシピラジン酸を産生するキサンチンオキシダーゼ）の活性と抗酸菌のピラジナミドに対する感受性が相関するとの報告もある^{8,9,10)}。また、マクロファージ内で産生されたピラジン酸がトラップされ、細胞内のpHを結核菌に毒性のあるレベルまでpHをさげるとも考えられている^{11,12)}。その他、作用機序に関してはいくつか報告がある^{10,11,13,14,15)}。

(2)薬効を裏付ける試験成績

in vitro 試験：

- ① *Mycobacterium tuberculosis*に対するMICはpH依存性であり^{16,17)}、pH 5.5におけるMICはradiometricな手技で6.2-50 μ g/mL¹⁶⁾である。また、20 μ g/mLとの報告もある¹⁸⁾。
- ② INHとの併用は、単独投与に比較しINHに対する菌の耐性獲得を遅らせる効果がある^{19,20)}。
- ③ 本剤の結核菌発育阻止最低濃度を小川（1%リン酸添加）培地を用い、接種菌量1.0mg/mL・0.1mLの条件下で検討したところ下表の如くであった。本剤は試験管内での抗結核菌作用は比較的弱く、人型結核菌H₃₇Rv株に対する最小発育阻止濃度（MIC）は200 μ g/mLである¹⁹⁾。
- ④ SM、INHとは交叉耐性が認められなかった¹⁹⁾。
- ⑤ 本剤と他の結核化学療法剤との協力作用は、SM、PAS（p-aminosalicylate、パラアミノサリチル酸）、INHで調べたところ、INHとの協力作用が最もすぐれていた¹⁹⁾。
- ⑥ Dubos培地を用い継代培養した場合の本剤に対する感受性は、すでに継代3、4代目で1000~2500 μ g/mL以上を示した¹⁹⁾。

PZAの結核菌に対するMIC¹⁹⁾

| 菌 株 | MIC (μ g/mL) | 菌 株 | MIC (μ g/mL) |
|-------------------------------------|-------------------|--------------|-------------------|
| BCG | 50.0 | 鳥型菌（鳥京） | 200.0 |
| H ₃₇ Rv | 200.0 | 患者分離菌 No.1 | 100.0 |
| H ₃₇ Rv (SM- γ) | 50.0 | 患者分離 SM 耐性菌 | 100.0 |
| H ₃₇ Rv (PAS- γ) | 2500.0 | 患者分離 PAS 耐性菌 | 1000.0 |
| H ₂ | 200.0 | 患者分離 INH 耐性菌 | 50.0 |
| Mycobakterinol 607 | 500.0 | | |

PZA と SM、PAS、INH との *in vitro* 協力作用¹⁹⁾

| PZA 濃度 | PZA 単独 | 0.1 μ g/mL SM | 0.1 μ g/mL PAS | 0.01 μ g/mL INH | 0.1 μ g/mL TB-1 |
|-------------------|--------|-------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| 1.0 μ g/mL | ++ | ++ | ++ | + | ++ |
| 10.0 μ g/mL | ++ | + | ++ | - | + |
| 50.0 μ g/mL | ++ | - | ++ | - | - |
| 100.0 μ g/mL | + | - | + | - | - |
| 200.0 μ g/mL | - | - | - | - | - |
| 500.0 μ g/mL | - | - | - | - | - |
| 1000.0 μ g/mL | - | - | - | - | - |

in vivo 試験 :

実験的結核症に対する効果¹⁹⁾

① 単独投与

マウス (体重 18~20g) 40 匹を 10 匹ずつ 4 群に分け、ヒト型結核菌 H₂ 株の凍結乾燥菌 68.6v.u/ μ g を 1mg/mL 菌浮遊液とし、その 0.1mg をマウス尾静脈より接種し、翌日から毎日 1 回 4 週間にわたり投与総量 PAS 群 82mg、PZA 2mg 群 56mg、PZA 4mg 群 112mg を経口投与した。肺、肝、脾の肉眼的病変度を数量化して記載するとともに組織内結核菌定量培養を行い PAS と PZA の効果を比較した。その結果、死亡例 (屠殺前の死亡数) が PAS 群で 2 匹/9 匹 (以下、2/9) に対し、対照群、PZA 4mg 群では 1/9、1/10、PZA 2mg 群では 0/10 であった。肉眼的所見では PAS と PZA 2mg 群で大差がなかった。PZA 4mg 群では肺の肉眼的病変度が PZA 2mg 群の 1/2 で肝、脾の変化も僅かであった。

定量培養の成績でも、PZA 2mg 及び 4mg 群は PAS 群より肺、肝、脾の集落数は少なかった。PZA 4mg 群は PZA 2mg 群より効果はすぐれていた。

② PZA と SM、INH、PAS との併用効果

マウス 50 匹を 5 群に分け、上記菌浮遊液 0.2mg、0.1cc を接種し、翌日から毎日 1 回 4 週にわたり、薬剤を背部皮下注射した。各群における投与総量は、PZA 群 56mg、PZA+PAS 群 PZA 56mg、PAS 56mg、PZA+SM 群は PZA 56mg、SM 14mg、PZA+INH 群 PZA 56mg、INH 14mg、対照群は無治療であった。各併用群のうち PZA+INH 群に最もすぐれた効果が認められた。すなわち最終体重が増加した唯一の治療群であり、肉眼的に PZA+SM 群にやや劣ると思われる点もあったが、組織内結核菌培養成績では肝臓を別としてすぐれた効果を示し、特に肺臓では 1 例にわずかの集落がみられたにすぎなかった。

<参考>

ピラジン酸 (pirazinoic acid) について

マウス (Swiss albino) を用いた *in vivo* 試験ではピラジン酸は経口 (混餌) 投与 (0.2、5.0%) では無効であった。ピラジン酸投与のほうが、ピラジナミド投与時に比べてピラジン酸の尿中排泄は低値であった。この結果からピラジン酸は吸収が悪いことが推察される。ピラジン酸は *in vivo* では抗菌作用は認められなかった。

この耐性についてはピラジナミド分解酵素 (ピラジナミダーゼ) の有無が係わると考えられる。

ピラジン酸はマウス結核モデルで無効であった。尿中ピラジン酸様物質も *in vitro* で *M. tuberculosis* を阻害しなかった。

薬理学的特徴：

本剤は INH と併用することにより結核菌に対する抗菌力の増強が認められ、感染巣内の結核菌の減少等、効果がみられた。

また INH との併用時には、INH の血清中濃度が上昇した²¹⁾。

(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

血中にはピラジナミド及びその加水分解代謝産物・ピラジン酸の形であらわれる。

(2)最高血中濃度到達時間

2～5 時間^{22~25)}。3 剤 (PZM,RFP,INH) の無作為化 2-way, cross over 法で治療用量を投与した際には 1 時間との報告 (健康成人男子) がある²⁶⁾。

(3)臨床試験で確認された血中濃度

本剤 1g を経口投与すると、2 時間後に最高血漿中濃度 45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達し、投与 15 時間後 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になる^{23,24)}。

古いデータではあるが、本剤 0.5、1、2g を健康成人男子 (あるいは女子) に投与した成績の報告がある^{19,25,27)}。

<参考：外国人データ>

健康成人に 1 回 40mg/kg 投与した場合、通常 2～5 時間で最高血中濃度 (30～35 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、24 時間後にもわずかに認められる²²⁾。

最高血中濃度は 1.5、3g 投与時にそれぞれ 33、59 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である²²⁾。

健康人へ 1 日食後 1 回 30mg/kg 連続投与した場合、2 日目に早くも血中濃度は定常状態に到達している²⁸⁾。海外にはほかにも報告がある^{29~32)}。

(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

<参考：外国人データ>

1-コンパートメントモデルの報告がある³³⁾。

(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

<参考：外国人データ>

経口バイオアベイラビリティは、90%以上である³³⁾。

(4)消失速度定数

該当資料なし

<参考>

消失半減期は、約 6 時間である*。

(* 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-4246～4249 廣川書店)

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

<参考：外国人データ>

0.75-1.3L/kg

(7)血漿蛋白結合率

10～20%*

(*第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-4246～4249 廣川書店)

3. 吸 収

消化管から吸収される^{28,33,*}。

ピラジナミドの経口投与による腸管からの吸収は速やかである。

(*第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-4246～4249 廣川書店)

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

<参考：外国人データ>

母乳栄養を行っていない29歳女性が本剤1g服用時、最高母乳中ピラジナミド濃度は1.5mg/L(投与3時間後)で、半減期9.0時間であった。最高血中濃度は42.0mg/L(投与2時間後)。投与9時間後に代謝物ピラジン酸を0.8mg/L認めた³⁴⁾(測定：HPLC法)。ほかにも報告がある³⁵⁾。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

<参考：外国人データ>

結核性髄膜炎患者12名で3剤*(PZA、INH、RFP)治療中、本剤を1日1回朝食絶食下31～33mg/kg(平均値)投与時、投与2、5-6、8時間後における髄液中(CSF)濃度は26.0、41.6、27.8 μ g/mLであった^{22,36)}。3剤(*に同じ)、更に一部症例でステロイド併用治療中の28名の結核性髄膜炎患者を対象として、本剤34～41mg/kg投与後の髄液中濃度を測定した。投与2、5、8時間後のCSF濃度(平均値)はそれぞれ38.6、44.5、31.0 μ g/mLで2時間値は血清中濃度の約75%であり、5、8時間値は血清中濃度より約10%高い値であった^{22,37)}。

(5)その他の組織への移行性

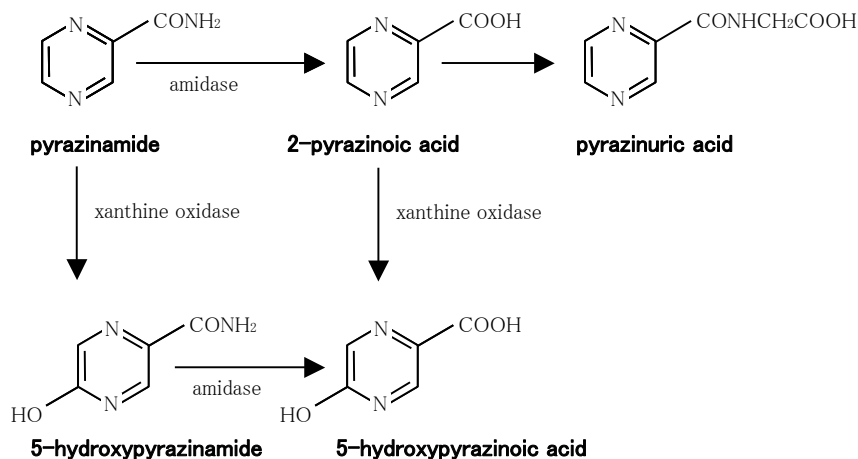
該当資料なし

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

主に肝臓。肝臓ミクロソームのピラジナミダーゼ活性により活性ピラジナミド（2-ピラジン酸、5-ヒドロキシピラジン酸）に変換されると推定されている^{22,27,38}。

代謝経路は以下の通りである。



(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

あり（ピラジン酸（2-ピラジン酸）、5-ヒドロキシピラジン酸）

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

<参考>ピラジン酸： $t_{1/2}$:12.3hr²⁹

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

腎臓及び肝臓。腎では主に糸球体ろ過で排泄される³⁹。

<参考:外国人データ>

肝硬変患者でのデータの報告がある⁴⁰。

(2)排泄率

投与24時間後までで、投与量の3~4%^{22,23,28,32}（別の報告では7~15%²⁵）が未変化体として排泄される^{23,28}。

投与量の約30%²³（別の報告では20~40%³¹、44~46%²⁵）がピラジン酸（より正確には、ピラジン酸及び5-ヒドロキシピラジン酸）として排泄され、全投与量の70%（別の報告では54~59%²⁵）が尿中に排泄される²²。また、未変化体は投与量のわずか1%という報告もある³¹。

(3)排泄速度

該当資料なし

<参考>ピラジン酸の排泄速度については別の報告^{23,32}がある。

7. トランスポーターに関する情報

ピラジナミドの代謝物（ピラジン酸）が URAT1（urate transporter 1）による尿酸輸送の交換基質となり、尿酸の再吸収を促進（trans-stimulation）している可能性が示唆されている⁴¹⁾。

8. 透析等による除去率

血液透析

該当資料なし

<参考：外国人データ>

血液透析により、腎不全患者の未変化体のピラジナミド、代謝物のピラジン酸、5-ヒドロキシピラジナミド、5-ヒドロキシピラジン酸はすべて除去された^{22,42)}。6例の慢性腎不全（透析）患者において、本剤 25.7 (1.9) mg/kg 単回経口投与時、4.1 時間の透析でピラジナミド、及び代謝物をあわせた除去量（平均）は 1700mg（経口）投与後で 926mg である^{22,42)}。透析中の患者には、本剤は蓄積のリスクが少ないため通常用量を投与することが推奨されている²²⁾。

維持透析療法施行慢性尿毒症患者（n=10）、健康人（n=10）の比較試験（本剤 1g 単回投与試験）において PZA が患者で若干高く、患者でピラジン酸のバイオアベイラビリティの著明な増加が認められた⁴³⁾。本報告では、毎日少量投与よりも各透析終了期間終了時に通常用量を投与するほうが望ましいとしている⁴³⁾。

その一方で、本剤の用量の減量を推奨する報告もあり⁴³⁾。あるいは、40mg/kg を週 3 回か、60mg/kg を週 2 回投与を透析開始の 24 時間前にするのが好ましいとする報告もある⁴⁴⁾。

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）

肝障害のある患者〔副作用として肝障害の頻度が高く、症状が悪化するおそれがある。〕

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

「V.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 本人又は両親、兄弟に痛風発作（関節痛）の既往歴のある患者及び尿酸値の上昇している患者〔副作用として尿酸値上昇、痛風発作があらわれることがある。〕

(2) 腎障害のある患者又は腎障害の疑いのある患者〔腎排泄型の薬剤であり、腎障害の患者には用量調節が必要である。〕

(3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

解説：(2) 腎障害の程度により、1.5g、daily（軽度、中等度）～2-2.5g×3/week（重度）と用量調節を薦める報告がある⁴³⁾。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

本剤の投与により**重篤な肝障害**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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。

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

3. 相互作用

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 |
|--------------|--------------------------------------|---------------|
| 肝障害を起こしやすい薬剤 | 副作用として肝障害の頻度が高く、併用により肝障害発現の危険性が増大する。 | 危険因子：肝障害のある患者 |

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 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

4. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 重篤な肝障害：劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性腎炎：間質性腎炎があらわれるとの報告がある。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(2) その他の副作用

| | 頻度不明 |
|-------------------|-----------------|
| 関節 | 尿酸値上昇、痛風発作（関節痛） |
| 血液 | 好酸球増多症 |
| 過敏症 ^{注)} | 発熱、発疹 |
| 消化器 | 食欲不振、悪心、嘔吐 |
| その他 | 頭痛、筋肉痛、色素沈着 |

注) 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

該当資料なし

(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

4. 副作用

(2) その他の副作用

| | 頻度不明 |
|-------------------|-------|
| 過敏症 ^{注)} | 発熱、発疹 |

注) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 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まわ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) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

解説：(1) 米国では催奇形性に関するデータが不十分という理由で妊婦には使われない^{12,22,33,45)}。

しかし IUAT⁴⁶⁾ (International Union against Tuberculosis and Lung Disease, IUATLD とも略す)、British Thoracic Society⁴⁷⁾ は妊婦への投与を禁忌としていない。

(2) 母乳中への薬剤の移行については「VII.4.(3)乳汁への移行性」参照

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

該当しない

<参考：外国人データ>

尿中ケトン値（ニトロプルシッドナトリウムと反応し、妨害となるピンク～茶色を呈することがある）。

（堀岡正義ほか 監訳：薬物投与情報 1985 [I] 医薬品情報 1985:517-518, 同朋舎出版）

13. 過量投与

該当資料なし

<参考>

過量投与一例では肝機能異常が発現。薬剤の投与中止で自然治癒する⁴⁸⁾。

肝毒性及び高尿酸血症が発現する。可及的速やかに胃洗浄を行う²²⁾。

胃内容物を除去後、活性炭は胃腸内の残存薬の吸着に有効となりうる。制吐剤も重篤な悪心、嘔吐のコントロールに必要となりうる。

<参考：Medicines Compendium 2010;2041-2043, Datapharm Communications Ltd. より抜粋>

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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

1) 中枢作用

マウス脳実質及び家兎大槽内に本剤を適用した場合、間代性痙攣あるいは麻痺作用を示さない。中枢作用と関連して脳グルタミン酸代謝とりわけグルタミン酸デカルボキシラーゼ活性阻害作用も検討されたが本剤は他の抗結核剤とは異なり 10mM 濃度でも阻害作用は示さない^{49,50}。

2) 血圧・呼吸に対する作用

ネコに本剤 30～60mg/kg を静注したところ、血圧は急激に下降し、呼吸数の増加、呼吸深度の増大が認められたが、注射 6 分後には正常に回復した。一方、本剤 200mg/kg 腹腔内あるいは 400mg/kg 経口投与時には投与 5 時間後まで観察したがネコの血圧、呼吸には異常は認められていない⁵¹。

3) 17-ケトステロイド代謝に対する作用

健常雄性家兎に本剤を連続投与したところ、個体差はあるが尿中 17-ケトステロイド (17-KS) 排泄に減少傾向が認められている⁵²。

4) V.B₁₆ 代謝に対する作用

Xanthurenic Index を本剤投与ラットで測定した結果、影響は認められない⁵³。

5) 抗アレルギー作用

H₃₇Rv 株生菌によって感作したモルモットの脾臓の組織培養を行いツベルクリン添加による抗原抗体反応及びそれに伴う増殖細胞壊死作用に対する本剤の抑制作用を観察したところ、本剤に結核アレルギーの抑制作用を認める。その作用機序は、組織細胞性に働いて抗原抗体反応を抑制することによると思われる、VM が抗原性に作用するのとは異なるとした⁵⁴。

(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

LD₅₀ 値：マウス、皮下注、2,973 mg/kg¹⁹

(2)反復投与毒性試験

イヌに本剤 250～500mg/kg を 90 日間経口投与したところ、血液学的、生化学的所見には異常は認められない。

(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

<参考>

ラット、マウスにおける生涯混餌投与（最大投与量：10,000ppm 即ち 1%）した試験（平均 1 日用量がマウス 2g/kg、ラット 0.5g/kg（それぞれヒト最大用量の 40、10 倍に相当））で癌原性は認められない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年6ヵ月（安定性試験結果に基づく）

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

該当しない

(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）

該当しない

くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

ピラマイド原末 （瓶）100g

（日本薬局方ピラジナミド）

7. 容器の材質

瓶：ガラス（透明）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：イソニアジド、イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物、パラアミノサリチル酸カルシウム水和物、アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム水和物、エタンブトール塩酸塩、リファンピシン、エンビオマイシン硫酸塩、エチオナミド、サイクロセリン等

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

製造販売承認年月日：2008年3月27日（販売名変更による）

注：旧販売名：ピラマイド 承認年月日：1984年4月24日

承認番号：22000AMX01518

11.薬価基準収載年月日

1956年9月20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

<参考>

2004年9月30日付け再評価結果通知に準じる読み替えを「抗菌薬臨床評価ガイドライン」に基づいて行った。

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 |
|---------|-----------|-----------------------|-----------|
| ピラマイド原末 | 111345702 | 6223001X1010 | 620008333 |

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 野上 寿、仲井由宣：治療薬報 1957;549:13-14
- 2) 亀田和彦：結核 1995;70(7):445-455
- 3) Fox W : Tubercle 1979;60:177-190
- 4) Hong Kong Chest Service /British Medical Research Council : Am Rev Respir Dis 1977;115:727-735
- 5) British Thoracic Association : Lancet 1980;1(8179):1182-1183
- 6) Lacroix C, et al. : Eur Respir J 1988;1(9):807-811
- 7) Mitchison DA : Front Biosci 2004;9:1059-1072
- 8) Kandolo K and Wauters G : J Clin Microbiol 1985;21(6):980-982
- 9) Miller MA, et al. : J Clin Microbiol 1995;33(9):2468-2470
- 10) Konno K, et al. : Am Rev Respir Dis 1967;95(3):461-469
- 11) Salfinger M, et al. : J Infect Dis 1990;162(1):201-207
- 12) American Thoracic Society : Am Rev Respir Dis 1986;134(2):355-363
- 13) Speirs RJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1995;39(6):1269-1271
- 14) Zhang Y, et al. : J Antimicrob Chemother 2003;52(5):790-795
- 15) Zimhony O, et al. : Nat Med 2000;6(9):1043-1047
- 16) Heifets LB : Drug Susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections 1991:13-57, CRC Press
- 17) Bartmann K : Antituberculosis drugs 1988:399-553, Springer-Verlag
- 18) Stottmeier KD, et al. : Am Rev Respir Dis 1967;96(5):1072-1075
- 19) 高階二郎ほか：総合医学 1955;12(9):631-641
- 20) Steenken W Jr and Wolinsky E : Am Rev Tuberc 1954;70(2):367-369
- 21) Tiitinen H : Scand J Respir Dis 1969;50(2):110-124
- 22) Sweetman SC : Martindale the complete drug reference 36th ed.,2009:320-322,Pharmaceutical Press
- 23) Ellard GA : Tubercle 1969;50(2):144-158
- 24) Caccia PA : Am Rev Respir Dis 1957;75(1):105-110
- 25) Suzuki M, et al. : 日本化学療法学会雑誌 Chemotherapy 1956;4(5):244-247
- 26) Peloquin CA, et al. : Antimicrob Agents Chem 1997;41(12):2670-2679
- 27) 掛見喜一郎ほか：薬学雑誌 1956;76(8):906-909
- 28) Peloquin CA, et al. : Pharmacotherapy 1998;18(6):1205-1211
- 29) Bareggi SR, et al. : Arzneimittelforschung 1987;37(7):849-854
- 30) Lacroix C, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1989;36(4):395-400
- 31) Roboz J, et al. : J Chromatogr 1978;147:337-347
- 32) Stottmeier KD, et al. : Am Rev Respir Dis 1968;98(1):70-74
- 33) グッドマン・ギルマン著，高折修二ほか監訳 薬理書 第 12 版－薬物治療の基礎と臨床－〔下巻〕
2013:2011-2012, 廣川書店
- 34) Holdiness MR : Arch Intern Med 1984;144(9):1888
- 35) Snider DE Jr and Powell KE : Arch Intern Med 1984;144(3):589-590
- 36) Woo J, et al. : Curr Ther Res Clin Exp 1987;42(2):235-242
- 37) Ellard GA, et al. : Br Med J 1987;294(6567):284-285

- 38) Ellard GA and Haslam RM : Tubercle 1976;57(2):97-103
- 39) Weiner IM and Tinker JP : J Pharm Exp Ther 1972;180(2):411-434
- 40) Lacroix C, et al. : Arzneimittelforschung 1990;40(1):76-79
- 41) 榎本 篤 : 腎と透析 2003;55(2):264-269
- 42) Lacroix C, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1989;37(3):309-311
- 43) Stamatakis G, et al. : Clin Nephrol 1988;30(4):230-234
- 44) Ellard GA : Nephron 1993;64(2):169-181
- 45) Bass JB, et al. : Am J Respir Crit Care Med 1994;149(5):1359-1374
- 46) IUATLD : Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1988;63(2):60-64
- 47) Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society : Thorax 1998;53(7):536-548
- 48) Physicians' Desk Reference 58th ed.,2004:766-769, Thomson PDR
- 49) 中塚正行ほか : Chemotherapy 1959;7:254
- 50) 久田四郎,中島敏夫 : 日本薬理学雑誌 1956;52:112S-113S
- 51) Robinson HJ, et al. : Am Rev Tuberc 1954;70(3):423-429
- 52) 河本久弥 : 日本薬理学雑誌 1959;55(1):21
- 53) Moncalvo F, et al. : G Ital Tuberc Mal Torace 1959;13:306-308
- 54) 高橋文雄ほか : 結核 1961;31(増):172-173

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

カナダ : Tebrazid

フランス : Pirilene

ドイツ : Pyrafat 等

(Martindale 38th ed., 2014)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA 分類、オーストラリア分類)

| | 分類 | 参考：分類の概要 |
|------------------------|---|---|
| FDA:Pregnancy Category | C (PYRAZINAMIDE-pyrazinamide tablet :DAVA Pharmaceuticals, Inc. 2013年4月) | 1. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks. 2. There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans. |
| オーストラリア分類基準 | B2 | Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage. |

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る。

【使用上の注意】「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まわ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) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。 [ヒト母乳中へ移行することがある。]

小児等に関する記載

| 出典 | 記載内容 |
|--|--|
| 米国の添付文書 (PYRAZINAMIDE- pyrazinamide tablet :DAVA Pharmaceuticals, Inc. 2013年4月) | PRECAUTIONS Usage in Children Pyrazinamide regimens employed in adults are probably equally effective in children. Pyrazinamide appears to be well tolerated in children. |

本邦における添付文書には「小児等への投与」の記載はない。

XIII. 備 考

その他の関連資料

抗結核薬 略号

| 略号 | 薬剤名 |
|-----|------------|
| EB | エタンブトール |
| INH | イソニアジド |
| PAS | パラアミノサリチル酸 |
| PZA | ピラジナミド |
| RFP | リファンピシン |
| SM | ストレプトマイシン |