

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（1998年9月）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 プロパジール[®]錠50mg PROPACIL[®] TABLETS |
|--------|---|

| | |
|--------------------------------|---|
| 剤形 | 錠剤 |
| 規格・含量 | 1錠中：日局プロピルチオウラシル 50mg |
| 一般名 | 和名：プロピルチオウラシル（JAN） 洋名：Propylthiouracil（JAN、INN） |
| 製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日 | 承認年月日：2006年8月24日 薬価基準収載年月日：1967年10月1日 発売年月日：1966年2月5日 |
| 開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名 | 製造販売元：あすか製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社 |
| 担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号 | |

本IFは2015年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
2. 一般名…………… 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. 有効成分の規制区分…………… 3
2. 物理化学的性質…………… 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 3
4. 有効成分の確認試験法…………… 3
5. 有効成分の定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
3. 製剤の各種条件下における安定性…………… 5
4. 他剤との配合変化（物理化学的性質）…………… 5
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
6. 溶出試験…………… 6
7. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 6
8. 製剤中の有効成分の定量法…………… 6
9. 容器の材質…………… 6
10. 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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 9
2. 薬理作用…………… 9

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 10
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 10
3. 吸収…………… 11
4. 分布…………… 11
5. 代謝…………… 12
6. 排泄…………… 12
7. 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…………… 14
2. 禁忌内容とその理由…………… 14
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 14
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 14
5. 慎重投与内容とその理由…………… 14
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 14
7. 相互作用…………… 14
8. 副作用…………… 15
9. 高齢者への投与…………… 17
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 17
11. 小児等への投与…………… 17
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 17
13. 過量投与…………… 17
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）…………… 17
15. その他の注意…………… 17
16. その他…………… 17

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理…………… 18
2. 毒性…………… 18

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限…………… 20
2. 貯法・保存条件…………… 20
3. 薬剤取扱い上の注意点…………… 20
4. 承認条件…………… 20
5. 包装…………… 20
6. 同一成分・同効薬…………… 20
7. 国際誕生年月日…………… 20
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号…………… 20
9. 薬価基準収載年月日…………… 20
10. 効能・効果追加、用法・用量変更
追加等の年月日及びその内容…………… 21
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容…………… 21
12. 再審査期間…………… 21
13. 長期投与の可否…………… 21
14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード…………… 21
15. 保険給付上の注意…………… 21

X I. 文献

1. 引用文献…………… 22
2. その他の参考文献…………… 22

X II. 参考資料

- 主な外国での発売状況…………… 23

X III. 備考…………… 24

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

古くよりある種の食物は動物に甲状腺腫を起し、この甲状腺腫はヨード投与により防止できることが知られていた。1930年代に Barker ¹⁾は高血圧症を thiocyanate で治療すると、甲状腺腫を生じ、あるものは粘液水腫となり、この作用は甲状腺末を同時に投与することで抑制されることを観察している。1941年 Richter 等 ²⁾はラットで phenylthiourea に甲状腺腫大作用のあることを、同年 Mackenzie 等も sulphaguanidine に同様の作用のあることを認めた。その後まもなく Astwood 等 ³⁾と Mackenzie 等はそれぞれ thiourea 誘導体及び sulphonamide の抗甲状腺効果について研究し、これらの物質が甲状腺ホルモン生成を阻害することを明らかにし、thiourea 及び thiouracil が甲状腺機能亢進症の治療剤として有効であると報告した。その後これらの物質について多くの基礎的、臨床的研究が行われ、それによって甲状腺のヨード代謝に関する種々の知見が得られてきた。プロピルチオウラシルはこれらの抗甲状腺物質のうち比較的効力が強く、毒性の弱いものとして臨床的に使われるようになった。

2015年10月に中外製薬からあすか製薬が製造販売承認を承継した。

2. 製品の特徴及び有用性

- 1) 甲状腺内で Iodotyrosine から Iodothyronine を生成する縮合反応を阻害するとともに、甲状腺に取り込まれたヨウ素の Thyroglobulin の Thyrocil 残基への結合を阻害する (ラット ⁴⁻⁶⁾。
- 2) 末梢で Thyroxine の Triiodothyronine への脱ヨード化反応を抑制する (ラット) ⁷⁾。
- 3) 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等が頻度不明であらわれることがある。

その他の副作用として肝臓 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等)、皮膚 (脱毛、色素沈着、そう痒感、紅斑等)、消化器 (悪心・嘔吐、下痢、食欲不振等)、精神神経系 (頭痛、めまい、末梢神経異常等)、過敏症 (発疹、蕁麻疹、発熱等)、CK (CPK) 上昇、こむらがり、筋肉痛、けん怠感、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) 等の症状が頻度不明で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

プロパジール[®]錠 50mg

(2) 洋名

PROPACIL[®] TABLETS

(3) 名称の由来

propylthiouracil (一般名) に由来。

2. 一般名

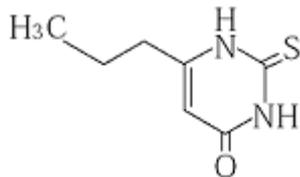
(1) 和名 (命名法)

プロピルチオウラシル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Propylthiouracil (JAN、INN、USP、BP、EP、IP、DAB)

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)

6-Propyl-2-thiouracil

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : PTU

7. CAS 登録番号

51-52-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 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

pKa：7.8 (USP-DI より)

(6) 分配係数⁸⁾

0.92 (pH6.0)

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル (Merck Index より)

UV max

methanol：275、214nm (ϵ 15800、15600)

methanolic KOH：315.5、260、207.5nm (ϵ 10900、10700、15400)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

〈参考〉IV.4. 製剤の安定性

4. 有効成分の確認試験法

日局「プロピルチオウラシル」確認試験

5. 有効成分の定量法

日局「プロピルチオウラシル」定量法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

| | |
|------|---|
| 色・剤形 | 白色フィルムコーティング錠（割線入り） |
| 外形 |  |
| 直径 | 7.2mm |
| 厚さ | 3.5mm |
| 製剤表示 | プロパジール |
| 総重量 | 約 148mg |

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

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 50mg

(2) 添加物

1錠中：

クエン酸カルシウム、カルメロースカルシウム、ステアリン酸ポリオキシシル 40、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、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、酸化チタン、タルク、グリセリン、マクロゴール 6000、硬化油、パラフィン

3. 製剤の各種条件下における安定性

| 保存条件／形態 | 試験項目 | 試験開始時 | 12 ヶ月 | 24 ヶ月 | 36 ヶ月 | 48 ヶ月 | 60 ヶ月 |
|--------------------|---------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 25°C-60%RH 最終製品 | 性状 | 白色の割線入フィルムコート錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| | 対表示量(%) | 100 | 100 | 101 | 100 | 100 | 99 |

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

特になし（フィルムコーティング錠のため）

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 溶出試験

日局「プロピルチオウラシル錠」溶出試験

7. 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」確認試験

8. 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」定量法

9. 容器の材質

PTP包装：ポリプロピレン、アルミ

10. その他

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 を 3～4 回に分割経口投与する。症状が重症のときには 1 日 400～600mg 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 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、10 歳以上～15 歳未満では、1 日 200～300mg 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 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 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 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) 臨床効果

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・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

メチルチオウラシル

チオアミド系薬剤（チアマゾール、カルビマゾール）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

「VI.2(2)薬効を裏付ける試験成績」参照

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) プロピルチオウラシル投与により、Iodotyrosine から Iodothyronine を生成する縮合反応、Monoiodotyrosine (MIT) から Diiodotyrosine (DIT) を生成するヨード化反応、更に Tyrosine から MIT を生成するヨード化反応が阻害される（ラット）⁴⁻⁶⁾。
- 2) プロピルチオウラシルは、Thyroxine から Triiodothyronine への脱ヨード化抑制や¹³¹I-thyroxine 投与による胆汁中、便中の¹³¹I 排泄の増加、尿中排泄の減少等の末梢作用が認められた（ラット）⁷⁾。
- 3) イヌに 0.045~0.050mg/kg を静脈内投与した結果、酸素消費量は 30%減少し、体温降下は 5℃であった⁹⁾。

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¹⁰⁾

1 時間

(3) 通常用量での血中濃度¹⁰⁾

健康成人男子 6 例、及びバセドウ病患者 7 例にプロピルチオウラシル 200mg を経口投与したところ、両群とも投与 1 時間後に最高血中濃度に達し、各パラメータは下記の通りであった。いずれのパラメータも両群間に有意差は認められなかった。

| | 最高血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | 血中半減期 (min) |
|---------------|-----------------------------|-------------|
| 健康成人 (n=6) | 5.3±1.4 | 75±19 |
| バセドウ病患者 (n=7) | 4.8±2.4 | 73±13 |

mean±S.D.

注) 承認用量:

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 を 3~4 回に分割経口投与、維持量 1 日 50~100mg を 1~2 回に分割経口投与する。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数¹¹⁾

0.047±0.029min⁻¹ (mean±S.D., n=7) (外国データ)

(2) バイオアベイラビリティ¹¹⁾

AUC : 1385±277 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$ (mean±S.D., n=7) (外国データ)

(3) 消失速度定数¹¹⁾

0.019±0.006 min⁻¹ (mean±S.D., n=7) (外国データ)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積¹²⁾

0.40L/kg (外国データ)

(6) 血漿蛋白結合率¹³⁾

甲状腺機能正常者：76.2±1.2% (mean±S.D., n=12)

甲状腺機能亢進症患者：76.6±1.3% (mean±S.D., n=10)

(両者間に有意差は認められない) (外国データ)

3. 吸収

消化管より吸収される (日本薬局方より)。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性¹⁴⁾

通過する。

胎児血清中濃度／母体血清中濃度が 0.27 (妊娠 12 週)、0.35 (妊娠 16 週) とする報告がある (外国データ)。

(3) 乳汁中への移行性

母乳中へ移行する。ただし、同効薬のチアマゾールに比すると、移行率は低い¹⁵⁾。

| | 測定法 | 投与量 | 母体血清中 濃 度 | 乳汁中 濃 度 | milk /serum |
|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|------------|----------------|
| Low ¹⁶⁾ | ³⁵ S ラベル | 100mg | — | — | 0.55 |
| Kampmann ¹⁷⁾ | 比色法 | — | 7.7µg/mL | 0.7µg/mL | 0.09 |
| 百溪 ¹⁵⁾ | HPLC | 50～300mg/day | — | ～0.12µg/mL | — |
| 今村 ¹⁸⁾ | HPLC | 150mg | 4.30µg/mL | 30ng/mL | 0.007 |
| 今村 ¹⁸⁾ | HPLC | 100mg | 0.48µg/mL | 24ng/mL | 0.05 |
| 今村 ¹⁸⁾ | HPLC | 50mg | 0.42µg/mL | 15ng/mL | 0.036 |

(4) 髄液への移行性

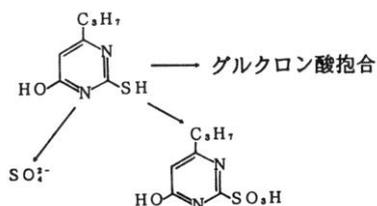
該当資料なし

(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¹⁹⁾



(外国データ)

(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

尿中に排泄される (日本薬局方より)。

〈参考〉⁸⁾

ラットに ¹⁴C-プロピルチオウラシル 20mg/kg を経口、腹腔内、静脈内投与し、放射活性を測定したところ、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²⁰⁾

経口投与時、24 時間以内に投与量の 61%がグルクロン酸抱合体として、7.7~10.9%が未知の代謝物として、8.1~8.9%が無機硫酸塩として排泄され、未変化体は 0.5~5.7%であった (外国データ)。

(3) 排泄速度

「VII.6(2)排泄率」参照

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析²¹⁾

3時間の血液透析によって除去されるのは投与量の約5%である、という報告がある(外国データ)。

(3) 直接血液灌流

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

特に定められていない。

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。]

3. 効能・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・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

（次の患者には慎重に投与すること）

- （1）肝障害のある患者 [肝障害をさらに悪化させ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を悪化させるおそれがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

特に定められていない。

7. 相互作用

（1）併用禁忌とその理由

特に定められていない。

(2) 併用注意とその理由

| (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 |
| クマリン系抗凝血剤 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。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剤の用量調節を行う。 | 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剤の効果は増強する。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剤の効果は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。 |

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ため、頻度は不明である。(再審査対象外)

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) **無顆粒球症、白血球減少** (頻度不明)：無顆粒球症、白血球減少 (初期症状：発熱、全身けん怠、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** (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** (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 線異常等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 (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) 薬剤性過敏症症候群²²⁾ (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、リンパ筋腫脹、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。

2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

| | 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、紅斑等 |
| 消化器 | 悪心・嘔吐、下痢、食欲不振等 |
| 精神神経系 | 頭痛、めまい、末梢神経異常等 |
| 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。

(2) 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

(3) 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

再審査結果通知後の製品について記載するため、該当しない。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

| | 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。

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。]

11. 小児等への投与

特に定められていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特に定められていない。

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。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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

- (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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

1) 血圧に対する作用

ラテックスで、ラットの腎性高血圧が発生するが、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た。すでに発現している腎性高血圧も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²³⁾。

2) 中枢神経系に対する作用

T₄による甲状腺機能亢進ラットでは最小電撃痙攣閾値が下がる（中枢興奮）が、プロピルチオウラシルは中枢神経系を直接抑制し閾値が上昇(中枢抑制)し、さらに、電撃痙攣持続時間が延長した。プロピルチオウラシルの痙攣に対する作用はフェノバルビタールなどと良く似た性質を示した²⁴⁾。また、プロピルチオウラシルはマウスでのペントバルビタールの分解酵素活性を高めるため、あるいはプロピルチオウラシルの神経系への直接作用による感受性低下のためにペントバルビタールの作用を抑制した²⁵⁾。

3) 電解質、ヨウ化物の排泄に対する作用

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。また、ヨウ化物の腎クリアランス値と Na、Cl の排泄量との間に相関関係がみられ、これらはいずれもプロピルチオウラシルの甲状腺外の作用機序によるものと思われた²⁶⁾。

4) 白血球代謝に及ぼす影響

プロピルチオウラシルを 0.04%飲水に混じり 8 時間摂取させたラットの腹腔浸出白血球の貪食能は変わりなかった²⁷⁾。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験²⁸⁾

(死亡率)

| 投与量 (mg/kg) | マウス (雄) | ラット (雄) |
|-------------|------------|-----------|
| 500 | 0/3 (0%) | 0/7 (0%) |
| 750 | 1/4 (25%) | 3/9 (33%) |
| 1000 | 2/2 (100%) | 1/9 (11%) |
| 1250 | - | 3/5 (60%) |

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性^{29,30)}

ラットに 52~109mg/kg を 14 週間、また、モルモットに 30mg/kg を 16 週間経口投与した結果、両者とも甲状腺重量増加とろ胞内コロイドの減少が認められた。また、ラットでは摂餌量低下に伴う体重減少と下垂体重量の若干の増加、副腎重量、肝重量、大腿骨長の若干の減少が認められたが投与中止により 16 週後には回復した。

2) 慢性毒性³¹⁾

イヌに 30mg/kg を 6.5~8 ヶ月間経口投与した結果、骨、血球、ヘモグロビン等の所見を含め成長及び健康状態に特に異常は認められなかったが、甲状腺重量は無処置群に比し 3.5 倍

に増加し、組織学的にはろ胞の萎縮が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験 ^{32, 33)}

ウサギに 22mg/kg を妊娠 11～25 日間連日経口投与した結果、胎児甲状腺の体重比重量増加、胎児体重の減少が認められた。また、ラットの妊娠後期より 0.025%、0.05%濃度混水投与し、さらに新生児期に 30mg/100g を直接注射した結果、児の甲状腺重量増加、開眼時期及び性成熟の遅延、性周期の延長が認められた。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

2. 貯法・保存条件

遮光した密閉容器、室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

特に定められていない。

5. 包装

100錠（PTP）

500錠（PTP）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：チウラジール錠

同 効 薬：チアマゾール

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

承認年月日：2006年8月24日

承認番号：21800AMX10797

〈参考：旧販売名「プロパジール錠」〉

許可年月日：1966年1月31日

承認年月日：1985年5月15日

承認番号：16000AMZ00653

9. 薬価基準収載年月日

1967年10月1日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日 1978年3月24日（その14）

12. 再審査期間

該当しない。

13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード

2432002F1011

15. 保険給付上の注意

特に定められていない。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Barker, M. H. : JAMA, 106 : 762 (1936)
- 2) Richter, C. P., et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 48 : 684 (1941)
- 3) Astwood, E. B., et al. : Endocrinol., 32 : 210 (1943)
- 4) Iino, S., et al. : Endocrinol., 68 : 582 (1961)
- 5) Slingerland, D. W., et al. : Endocrinol., 65 : 178 (1959)
- 6) Richards, J. B., et al. : Endocrinol., 65 : 198 (1959)
- 7) 塩川喜之 : 日本内分泌学会雑誌, 40 : 34 (1964)
- 8) Sitar, D. S., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 183 : 440 (1972)
- 9) Meredith, J. H., et al. : Surg. Forum, 12 : 5 (1961)
- 10) 佐藤幹二, 他 : ホルモンと臨床, 31 (7) : 663 (1983)
- 11) Kampmann, J. P., et al. : Acta Pharmacol. et toxicol., 35 : 361 (1974)
- 12) Ringhand, H. P., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 18 : 488 (1980)
- 13) Kampmann, J. P., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 16 (5) : 549 (1983)
- 14) Marchant, B., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 45 (6) : 1187 (1977)
- 15) 百溪尚子, 他 : ホルモンと臨床, 33 (3) : 309 (1985)
- 16) Low, L. C., et al. : Lancet, 2 (8150) : 1011 (1979)
- 17) Kampmann, J. P., et al. : Lancet, 1 (8171) : 736 (1980)
- 18) 今村 稔, 他 : ホルモンと臨床, 35 (Suppl.) : 277 (1987)
- 19) 木村良平 : 薬局, 37 (10) : 1297 (1986)
- 20) Marchant B. et al. : Pharmacol. Ther. B., 3 : 305 (1978)
- 21) Cooper, D. S., et al. : Arch. Intern. Med., 147 : 785 (1987)
- 22) 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
- 23) Fregly, M. J., et al. : Amer. J. Physiol., 194 : 149 (1958)
- 24) Woodbury, D. M., et al. : J. Pharm. Exp. Ther., 106 : 331 (1952)
- 25) Prange, A. J., et al. : Biochem. Pharmacol., 15 : 237 (1966)
- 26) Matty, A. J., et al. : Experientia, 24 : 1213 (1968)
- 27) Reed, P. W., et al. : Amer. J. Physiol., 216 : 231 (1969)
- 28) 社内資料 : 杉山 修, 他 : Propylthiouracil (PTU) の急性毒性試験 (1975)
- 29) Benitz, K. F., et al. : Toxic. Appl. Pharmacol., 7 : 128 (1965)
- 30) Brown, M. M., et al. : Endocrinol., 50 : 600 (1952)
- 31) Mayer, E. : Endocrinol., 40 : 165 (1947)
- 32) Kremenz, E. T., et al. : Surgery, 41 : 619 (1957)
- 33) Bakke, J. L., et al. : J. Lab. Clin. Med., 76 : 25 (1970)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

プロパジール錠 50mg は海外で発売されていない。

XIII. 備考

