

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗結核抗生物質製剤

ツベラクチン[®] 筋注用1g

Tuberactin[®] Inj. 1g

(注射用エンビオマイシン硫酸塩)

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中、エンビオマイシン硫酸塩1g（力価）を含有する。
一般名	和名：エンビオマイシン硫酸塩（JAN） 洋名：Enviomycin Sulfate（JAN）、Enviomycin（INN）
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7日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：2008年9月2日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：旭化成ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成ファーマ株式会社 【医薬情報部 くすり相談窓口】 ☎0120-114-936 FAX:03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.asahikasei-pharma.co.jp

本IFは2018年8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、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。この変更に合わせて、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、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>）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. 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
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 注射剤の調製法	6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な 容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	10
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	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	20
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 吸収	21
4. 分布	21
5. 代謝	22
6. 排泄	23
7. トランスポーターに関する情報	23
8. 透析等による除去率	23
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	24
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の 注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の 注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	25
7. 相互作用	25
8. 副作用	26
9. 高齢者への投与	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
11. 小児等への投与	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
13. 過量投与	29
14. 適用上の注意	29
15. その他の注意	29
16. その他	29

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	30
2. 毒性試験	30
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	32
2. 有効期間又は使用期限	32
3. 貯法・保存条件	32
4. 薬剤取扱い上の注意点	32
5. 承認条件等	32
6. 包装	32
7. 容器の材質	32
8. 同一成分・同効薬	33
9. 国際誕生年月日	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
11. 薬価基準収載年月日	33
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	33
13. 再審査結果、再評価結果公表年月 日及びその内容	33
14. 再審査期間	33
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
16. 各種コード	33
17. 保険給付上の注意	34
X I. 文献	
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	36
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37
X III. 備考	
その他の関連資料	38

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エンビオマイシン硫酸塩は 1966 年東洋醸造株式会社（現旭化成ファーマ株式会社）研究所永田明穂らによって、伊豆地方の土壌より分離された放線菌 *Streptomyces griseovorticillatus var. tuberacticus* の培養液中から日本で発見されたペプチド系抗生物質である^{1, 2)}。

本品は 1975 年に抗結核抗生物質注射剤として承認を得、発売された。

本品の腎毒性及び聴器毒性はカナマイシン硫酸塩に比べて軽度であることが動物試験の成績から認められた。

臨床試験の結果、初回治療並びに一次薬剤耐性症例を主体とする難治性肺結核の再治療に対して有用であることが確認された。

医療事故防止対策に基づく販売名の変更（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）により、2008 年に販売名を「ツベラクチン」から「ツベラクチン筋注用 1g」へと変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 抗酸菌に対して強い抗菌力を有する。

(2) 臨床試験における有効率は初回治療例で 98.7% (78/79)、再治療例で 39.1% (330/844) である。

(3) 総症例 305 例中、総症例 305 例中、101 例 (33.11%) に副作用が認められた。(承認時) 重大な副作用として、第 8 脳神経障害、呼吸抑制及び血清電解質異常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：

ツベラクチン[®]筋注用 1g

(2) 洋名：

Tuberactin[®]Inj.1g

(3) 名称の由来：

Streptomyces griseoverticillatus var. *tuberacticus* の培養液中から発見されたことによる。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

エンビオマイシン硫酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

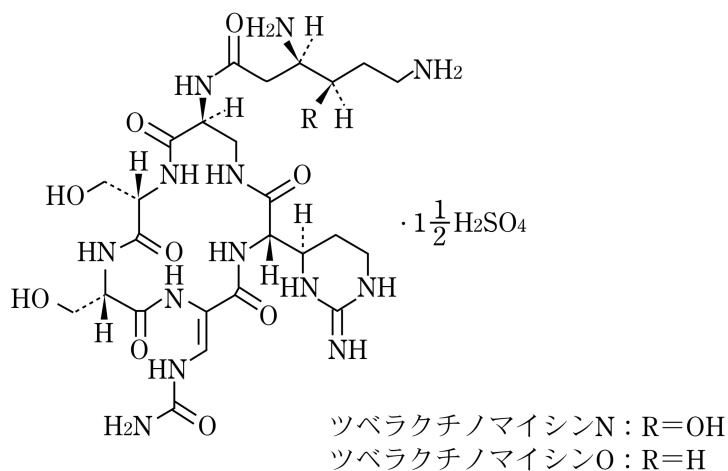
Enviomycin Sulfate（JAN）

Enviomycin（INN）

(3) ステム：

Streptomyces 属の産生する抗生物質：-mycin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：ツベラクチノマイシン N 硫酸塩： $C_{25}H_{43}N_{13}O_{10} \cdot 1\frac{1}{2} H_2SO_4$

ツベラクチノマイシン O 硫酸塩： $C_{25}H_{43}N_{13}O_9 \cdot 1\frac{1}{2} H_2SO_4$

分子量：ツベラクチノマイシン N 硫酸塩：832.81

ツベラクチノマイシン O 硫酸塩：816.81

5. 化学名（命名法）

ツベラクチノマイシン N 硫酸塩

(3*R*,4*R*)-*N*-[(3*S*,9*S*,12*S*,15*S*)-9,12-Bis(hydroxymethyl)-3-[(4*R*)-2-
iminohexahydropyrimidin-4-yl]-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(*Z*)-
ureidomethylene-1,4,7,10,13-pentaazacyclohexadec-15-yl]-3,6-diamino-4-
hydroxyhexanamide sesquisulfate

ツベラクチノマイシン O 硫酸塩

(3*S*)-*N*-[(3*S*,9*S*,12*S*,15*S*)-9,12-Bis(hydroxymethyl)-3-[(4*R*)-2-
iminohexahydropyrimidin-4-yl]-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(*Z*)-
ureidomethylene-1,4,7,10,13-pentaazacyclohexadec-15-yl]-3,6-diaminohexanamide
sesquisulfate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：硫酸エンビオマイシン、Tuberactin

略号：EVM

7. CAS 登録番号

53760-33-1 (Enviomycin Sulfate)

33103-22-9 (Enviomycin)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性：

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

該当資料なし。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点： $\geq 245^{\circ}\text{C}$ （分解）³⁾

(5) 酸塩基解離定数：

pKa_1 ：7.25、 pKa_2 ：10.05、 pKa_3 ： > 11 ³⁾

(6) 分配係数：

該当資料なし。

(7) その他の主な示性値：

pH：5.5～7.5（100mg/mL 水溶液）⁴⁾

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （268nm）：280～360（10mg、水、1000mL）³⁾

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ： $-18 \sim -23^{\circ}$ （0.5g、水、50mL、100mm）⁴⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性⁴⁾

試験	保存条件	保存期間	保存状態	結果
温度	室温	33 ヶ月	密封ガラス容器	変化なし。
	37°C	6 ヶ月		
	45°C	6 ヶ月		
湿度	30°C、70%RH	6 ヶ月	密封ガラス容器	変化なし。
	30°C、90%RH	6 ヶ月		
光	太陽エネルギー の約 20 倍照射	10 時間	密封ガラス容器	変化なし。

観察項目：外観、力価、含湿度、溶解時^{注)}の色調、pH 及び TLC

注) 溶解：100mg(力価)/mL 水溶液

3. 有効成分の確認試験法⁵⁾

日局「エンビオマイシン硫酸塩」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法⁵⁾

日局「エンビオマイシン硫酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

区別：凍結乾燥注射剤

規格：1 バイアル中、エンビオマイシン硫酸塩 1g（力価）を含有

性状：白色の塊状又は粉末

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：

本剤 1g（力価）を注射用水に溶解した場合、無色～淡黄色澄明で各濃度における pH、浸透圧比（生理食塩液に対する比）は以下のとおりである。

溶解液	単位/容量	pH	浸透圧比
注射用水	1g（力価）/2mL	5.5～7.5	約 3
	1g（力価）/4mL	5.5～7.5	約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

1 バイアル中、エンビオマイシン硫酸塩 1g（力価）含有。

(2) 添加物：

含有しない。

(3) 電解質の濃度：

該当資料なし。

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない。

(5) その他：

該当資料なし。

3. 注射剤の調製法

1g（力価）当り 2～4mL の注射用蒸留水に溶解する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない。

5. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性試験結果は下表のとおりである⁴⁾。

試験	保存条件	保存期間	保存状態	結果
温度	室温	33 ヶ月	バイアル瓶	変化なし。
	37℃	6 ヶ月		
	45℃	6 ヶ月		
湿度	30℃、70%RH	6 ヶ月	バイアル瓶	変化なし。
	30℃、90%RH	6 ヶ月		
光	太陽エネルギーの約 20 倍照射	10 時間	バイアル瓶	変化なし。

観察項目：外観、力価、含湿度、溶解時^{注)}の色調、pH 及び TLC

注) 溶解：1g (力価) /4mL

6. 溶解後の安定性

製造直後及び室温 33 ヶ月保存後のそれぞれの製剤に 1 バイアル当り注射用水 4 mL を加えて溶かした液を室温 15 日間保存した試験結果は、力価、pH 及び色調のいずれも変化は認められなかった。また、37℃及び 45℃に 6 ヶ月並びに 30℃・70%RH 及び 30℃・90%RH で 6 ヶ月保存後のそれぞれの製剤に注射用水 4 mL を加えて溶かした液を室温 15 日間保存した試験結果は、力価、pH 及び色調のいずれも変化は認められなかった⁴⁾。

関連事項として、VIII.14.「適用上の注意」の項参照。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない。

VIII.14.「適用上の注意」の項参照。

8. 生物学的試験法

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

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

本品の表示力価に従い、100～1000 mg (力価) に対応する量を量り、適量の水を加えて溶解し、必要に応じ希釈する。

- (1) 5 mg (力価) /mL の溶液 5 mL に水酸化ナトリウム試液 1.5 mL を加え、さらに硫酸銅 (II) 試液 3 mL に 0.01 mol/L クエン酸試液と加えて 100 mL とした液 1 滴を加えるとき、液は青紫色を呈する。(ビウレット反応)
- (2) 10 μ g (力価) /mL の溶液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、268 nm 付近に吸収極大を示す。
- (3) 50 mg (力価) /mL の溶液 2 mL に塩化バリウム試液 1 滴を加えるとき、白色の沈殿を生じる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

次の条件に従い、日本薬局方の一般試験法、抗生物質の微生物学的力価試験法の円筒平板法により試験を行う。

- (1) 試験菌 *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いる。
- (2) 培地 普通寒天培地 (日本薬局方 一般試験法 培地 (1) の 1) の i)
- (3) 標準溶液 エンビオマイシン硫酸塩標準品約 20 mg (力価) に対応する量を精密に量り、水に溶かして正確に 20 mL とし、標準原液とする。適当量の標準原液を正確に量り 0.1 mol/L リン酸緩衝液 (pH 8.0) を加えて 1 mL 中に 400 μ g (力価) 及び 100 μ g (力価) を含む液を調整し、高濃度標準溶液及び低濃度標準溶液とする。
- (4) 試料溶液 本品の表示力価に従い、100 ~ 1000 mg (力価) に対応する量を精密に量り、水を加えて振り混ぜ、約 1 mg (力価) /mL の濃度の明らかな溶液を作る。この液の適当量を正確に量り、0.1 mol/L リン酸緩衝液 (pH 8.0) で正確に希釈して 1 mL 中に 400 μ g (力価) 及び 100 μ g (力価) を含む液を調整し、高濃度試料溶液及び低濃度試料溶液とする。

11. 力価

本剤の力価はツベラクチノマイシン N としての重量を表す。

12. 混入する可能性のある夾雑物

生産菌の原株が産生する微量のバイオマイシン

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

該当資料なし。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

エンビオマイシンに感性の結核菌

<適応症>

肺結核及びその他の結核症

2. 用法及び用量

通常成人には、エンビオマイシン硫酸塩として1日1回1g（力価）を注射用蒸留水に溶解〔1g（力価）当り2～4mL〕し、筋肉内に注射する。

初めの90日間は毎日、その後は1週間に2日投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

また、他の抗結核剤と併用することが望ましい。

用法・用量に関連する使用上の注意

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

<参考>平成30年厚生労働省告示第208号（平成30年4月18日改正、平成21年厚生労働省告示第16号）『結核医療の基準』より

(1) 肺結核の場合

『結核医療の基準』の「第2化学療法」、「3肺結核の化学療法」の「(1)薬剤選択の基本的な考え方」の「ア」に次の記載がある。

「ア 治療開始時の薬剤選択

(ア) 初回治療で薬剤耐性結核患者であることが疑われない場合については、次に掲げるとおりとする。

- i PZAを使用できる場合には、まず、INH、RFP及びPZAにSM又はEBを加えた4剤併用療法を2月間行い、その後INH及びRFPの2剤併用療法を4剤併用療法開始時から6月（180日）を経過するまでの間行う。ただし、4剤併用療法を2月間行った後、薬剤感受性検査の結果が不明であって症状の改善が確認できない場合には、薬剤感受性検査の結果が判明するまでの間又は症状の改善が確認されるまでの間、INH及びRFPに加え、SM又はEBを使用する。

なお、INH及びRFPの2剤併用療法については、対面での服薬が確認でき、かつ、患者がHIV感染者ではない等の場合には、間欠療法を実施することができる。

- ii PZAを使用できない場合には、まず、INH及びRFPにSM又はEBを加えた3剤併用療法を2月ないし6月間行い、その後INH及びRFPの2剤併用療法を3剤併用療法開始時から9月（270日）を経過するまでの間行う。」

また、「3肺結核の化学療法」の「(1)薬剤選択の基本的な考え方」の「イ」に次の記載がある。

「イ 薬剤感受性検査判明時の薬剤選択

(イ) INH 又は RFP が使用できない場合については、使用できない抗結核薬に代えて、2 の (1) のアに掲げる順に、患者の結核菌が感受性を有すると想定される抗結核薬を 4 剤以上選んで併用療法を開始し、その後は長期投与が困難な薬剤を除いて治療を継続する。この場合の治療期間については、次に掲げるとおりとする。

i INH を使用できる場合であって RFP を使用できない場合の治療期間は、PZA の使用の可否を問わず結核菌培養検査が陰性となった後（以下「菌陰性化後」という。）18 月間とする。

ii RFP を使用できる場合であって INH を使用できない場合の治療期間は、PZA を使用できる場合にあっては菌陰性化後 6 月間又は治療開始後 9 月間のいずれか長い期間、PZA を使用できない場合にあっては菌陰性化後 9 月間又は治療開始後 12 月間のいずれか長い期間とする。

iii INH 及び RFP のいずれも使用できない場合であって感受性のある薬剤を 3 剤以上併用して治療を継続することができる場合の治療期間は、菌陰性化後 18 月間とする。」

- (ア) INH イソニアジド
- (イ) RFP リファンピシン（又は RBT リファブチン）
- (ウ) PZA ピラジナミド
- (エ) SM 硫酸ストレプトマイシン
- (オ) EB エタンブトール
- (カ) LVFX レボフロキサシン
- (キ) KM 硫酸カナマイシン
- (ク) TH エチオナミド
- (ケ) EVM 硫酸エンビオマイシン
- (コ) PAS パラアミノサリチル酸
- (サ) CS サイクロセリン
- (シ) DLM デラマニド
- (ス) BDQ ベダキリン

(2) 肺外結核の場合

『結核医療の基準』の「第 2 化学療法」、「4 肺外結核の化学療法」に次の記載がある。

「肺結核の治療に準じて化学療法を行うが、結核性膿胸、粟粒結核若しくは骨関節結核等の場合又は結核性髄膜炎等中枢神経症状がある場合には、治療期間の延長を個別に検討することも必要である。」

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：

臨床効果の成績をまとめた結果は以下のとおりである^{6~15)}。

- 1) 再治療肺結核患者 1,739 例では、培養試験による 6 ヶ月後の菌陰性化率は 39.1% (330/844) であった。また比較試験により本剤の有用性が認められている。
- 2) 初回治療肺結核患者 99 例では、培養試験による 6 ヶ月後の菌陰性化率は 98.7% (78/79) であった。

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし。

(4) 探索的試験：

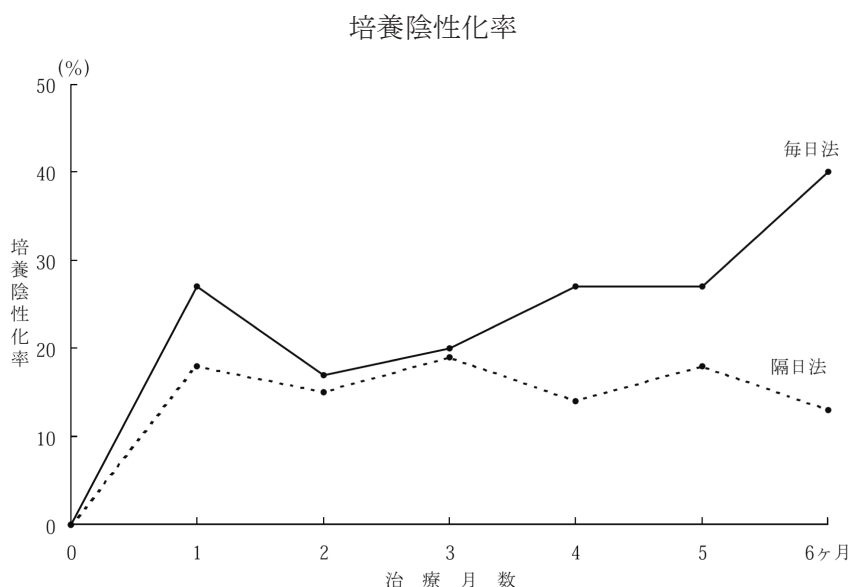
一次薬、二次薬使用後も菌陰性化せず、有空洞で硫酸カプレオマイシン（CPM）^{注1)}感受性の再治療肺結核患者を対象として本剤の治療効果を A.毎日法と B.隔日法で比較した。A,B のいずれかは主治医の判断にまかせた⁷⁾。

1) 実施方法^{注2)}

治療方式		例数
A	EVM1日1g（力価）毎日（3ヵ月間）以降週3日＋耐性薬剤毎日併用（EVM毎日法）	30
B	EVM1日1g（力価）週3日＋耐性薬剤毎日併用（EVM隔日法）	44

2) 結果

各群の6ヵ月後の培養陰性化率は本剤毎日法で40%、隔日法で13%であった。



三輪 太郎他：結核、50(8)、229(1975)

注1) 硫酸カプレオマイシンは現在、販売されていない。エンビオマイシンとの間に交叉耐性が認められた抗結核薬

注2) 本剤の用法・用量は、「通常成人には、エンビオマイシン硫酸塩として1日1回1g（力価）を注射用蒸留水に溶解〔1g（力価）当り2～4mL〕し、筋肉内に注射する。初めの90日間は毎日、その後は1週間に2日投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。また、他の抗結核剤と併用することが望ましい。」である。

(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：

① 硫酸バイオマイシン^{注3)}との比較 (試験 1)

既往の化学療法によってもなお培養で排菌陽性の症例でエタンブトール塩酸塩 (EB) 既使用、リファンピシン (RFP)・硫酸バイオマイシン (VM)・硫酸カプレオマイシン (CPM)^{注1)}未使用のものに対して、本剤と VM との比較臨床試験を実施した。

その結果は以下のとおりであった⁶⁾。

i. 実施方法^{注2)}

治療群は下記 [1] ~ [3] までの 3 方法を封筒法により無作為に割り当てた。

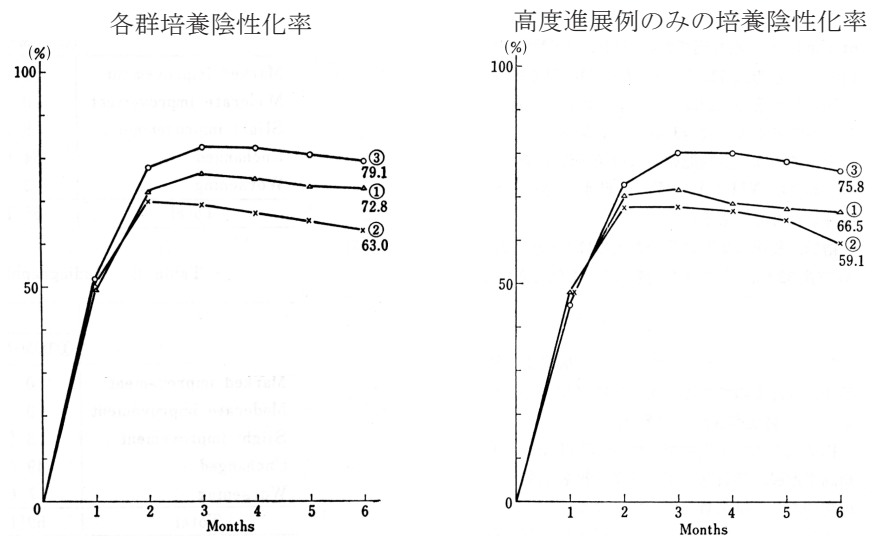
治療方式		例数
[1]方式	EVM 1 日 1g(力価)週 2 日・RFP 1 日 0.45g・INH 1 日 0.3g 分 2	74(50)
[2]方式	VM 1 日 1g 週 2 日・RFP 1 日 0.45g・INH 1 日 0.3g 分 3	79(58)
[3]方式	EVM 1 日 1g 毎日(3 カ月間)以後週 2 日・RFP 1 日 0.45g・INH 1 日 0.3g 分 2	68(44)

INH：イソニアジド

() 高度進展例

ii. 結果

各群の培養陰性化率及び高度進展例の培養陰性化率は下図のとおりであった。



iii. 副作用

試験中の副作用発現率は [1] 方式で 51.9% (40/77)、[2] 方式で 43.9% (36/82)、[3] 方式で 59.7% (43/72)であった。

砂原 茂一他：結核、48(4)、129(1973)

注 1) 硫酸カプレオマイシンは現在、販売されていない。エンビオマイシンとの間に交叉耐性が認められた抗結核薬

注 2) 本剤の用法・用量は、「通常成人には、エンビオマイシン硫酸塩として 1 日 1 回 1g (力価) を注射用蒸留水に溶解 [1g (力価) 当り 2 ~ 4mL] し、筋肉内に注射する。初めの 90 日間は毎日、その後は 1 週間に 2 日投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。また、他の抗結核剤と併用することが望ましい。」である。

注 3) 硫酸バイオマイシンは現在、販売されていない。硫酸バイオマイシンは構造がエンビオマイシン硫酸塩と類似しており、エンビオマイシン硫酸塩の開発当時抗結核剤として用いられていたため、比較試験の対照とした。

② 硫酸バイオマイシン^{注2)}との比較

一次薬及び一部の二次薬使用後陰性化せず、硫酸バイオマイシン (VM)^{注2)}又は硫酸カプレオマイシン (CPM)^{注1)}未使用例で排菌陽性の再治療肺結核患者を対象として本剤と VM の比較を行った¹⁶⁾。

i. 実施方法

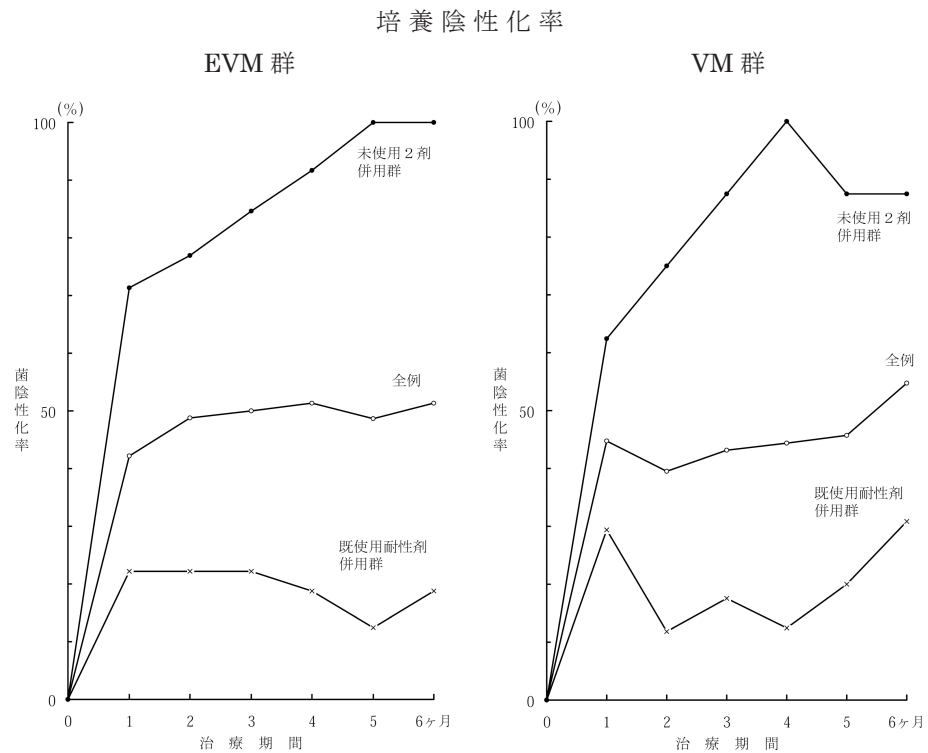
治療群は封筒法により無作為に割り当てた。

群	治療方式	例数
EVM 群	EVM1 日 1g 毎日 (3 ヶ月間) 以後週 2 日 + 併用薬	45
VM 群	VM1 日 1g 週 3 日 + 併用薬	38

ii. 結果

各群の培養陰性化率は次図のとおりであった。

本剤投与群では全例で 51.3%、未使用 2 剤併用で 100%、耐性剤併用で 18.8%、一方、VM 投与群では全例で 54.8%、未使用 2 剤併用で 87.5%、耐性剤併用で 30.8%であった。



iii. 試験中の副作用発現率は EVM 群で 30.4%(14/46)、VM 群で 68.4%(26/38)であった。

結核療法研究協議会：結核、49(7)、207(1974)

注 1) 硫酸カプレオマイシンは現在、販売されていない。エンビオマイシンとの間に交叉耐性が認められた抗結核薬

注 2) 硫酸バイオマイシンは現在、販売されていない。硫酸バイオマイシンは構造がエンビオマイシン硫酸塩と類似しており、エンビオマイシン硫酸塩の開発当時抗結核剤として用いられていたため、比較試験の対照とした。

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

(1) 抗結核抗生物質

ストレプトマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩、サイクロセリン、リファンピシン

(2) 合成抗結核剤

イソニアジド系製剤、パラアミノサリチル酸系製剤、ピラジナミド、エチオナミド、エタンブトール塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：*Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468 及び *E. coli* A19 (RNase I⁻) 由来のリボソーム並びに poly(U)を用いてフェニルアラニンからのポリフェニルアラニンの生合成を行った。その結果、本品はポリフェニルアラニン生合成系を完全に阻害したことから蛋白合成阻害作用を示すと推定される¹⁷⁾。

作用機序：構造類似のバイオマイシン^{注)}の作用機序はリボソームに作用し蛋白合成の開始とペプチド鎖伸長中の転位反応を阻害すると報告されている¹⁸⁾ が、本品も同一の作用を示すと考えられる。

注) バイオマイシンは現在、販売されていない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 一般細菌に対する抗菌力²⁾

Test organisms	Media	M.I.C. [μg (力価) /mL]
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	A	> 100
<i>Staphylococcus citreus</i>		50
<i>Staphylococcus albus</i>		> 100
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219		12.5
<i>Micrococcus flavus</i>		> 100
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 1001		100
<i>Vibrio comma</i> (A)		> 100
<i>Nocardia asteroides</i>		3.2
<i>Escherichia coli</i> NIHJ		50
<i>Escherichia coli</i> B		100
<i>Salmonella paratyphi</i> A		25
<i>Salmonella paratyphi</i> B		100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		> 100
<i>Shigella sonnei</i>		> 100
<i>Shigella flexneri</i>		100
<i>Mycobacterium</i> ATCC 607	B	6.3
<i>Mycobacterium avium</i> F		1.6
<i>Mycobacterium smegmatis</i>		3.2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H ₃₇ Rv	C	3.2

Media and culture condition;

A:Nutrient agar, pH 7.0, 37°C, 24 hours

B:Nutrient agar with 1% glycerin, pH 8.0, 37°C,24 hours

C:KIRCHNER medium with 10% horse serum, 37°C,3 weeks

2) 抗酸菌（標準株）に対する抗菌力¹⁹⁾

Strain nomination	EVM 濃度 [μg (力価) /mL]	
	Complete	Incomplete
<i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ Rv	5	12.5
BCG	1	5
<i>M. tuberculosis</i> Kurono	1	5
<i>M. bovis</i> Ravenel IV-3	5	12.5
<i>M. bovis</i> No.1	5	12.5
<i>M. phlei</i>	1	None
<i>M. kansasii</i> P ₁	5	50
<i>M. intracellulare</i> Shimamoto	50	500
<i>M. xenopi</i> 19276	12.5	500
<i>M. fortuitum</i> ATTC 6841	25	50
<i>M. scrofulaceum</i> ATTC 19981	1	None

培地：1%小川培地

3) 人型結核菌に対する抗菌力

① 人型結核菌の標準株 H₃₇Rv 株及び Schacht 株を用い、各種培地での MIC を測定した結果下表のとおりであった²⁰⁾。

培 地	MIC [μg (力価) /mL]
Dubos 液体	2.5 ~ 5
Youmans 半流動	10 ~ 25
Kirchner 半流動	0.5 ~ 5
1%小川	10 ~ 25

② 患者分離結核菌株に対する抗菌力¹⁹⁾

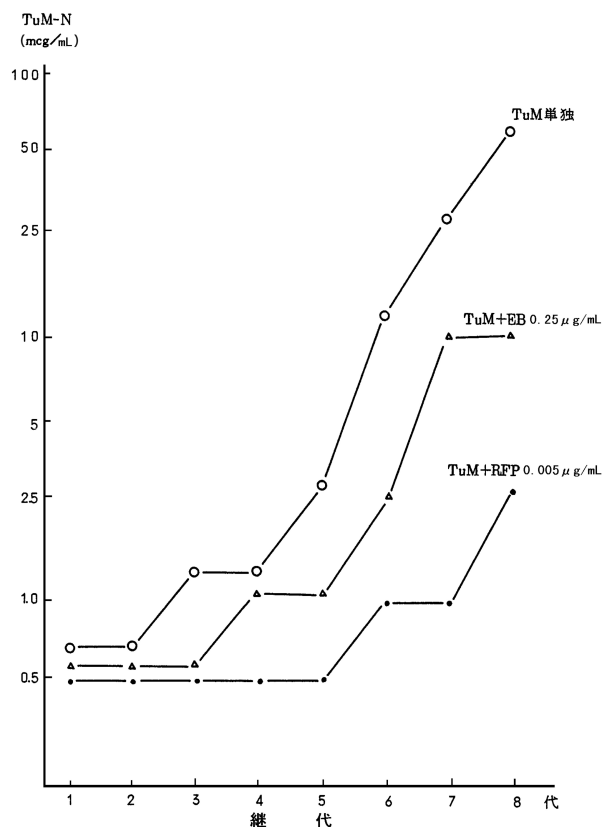
全菌株数	感受性株数 < 12.5*	耐 性 株 数			
		12.5*	25*	50*	100*
100	70	7	16	4	3
累積合計		77	93	97	100

培地：1%小川培地

* EVM 濃度 [μg (力価) /mL]

4) 耐性獲得

人型結核菌 H₃₇Rv 株の本剤 (TUM) に対する耐性獲得状態を単独、エタンブトール (EB) の 0.25 μ g/mL 併用及びリファンピシン (RFP) の 0.005 μ g/mL 併用で試験管内で継代培養を行い検討した結果は下図のとおりである。また、3 剤併用時は更に遅延効果が顕著であると報告された²¹⁾。



5) 交叉耐性

人型結核菌 H₃₇Rv 株の本剤耐性菌はカプレオマイシン (CPM)^{注)}及びバイオマイシン (VM)^{注)}と完全交叉耐性を示した²²⁾。

Strain	Resistance level (μ g/mL) to:		
	TUM-N* ¹	CPM	VM
TUM-N 50aR* ²	50	200	200
TUM-N 200aR	> 1000	> 1000	> 1000
CPM 100R	200	200	100
VM 100R	200	100	100

* 1 TUM-N:tuberactinomycin N

* 2 TUM-N 50aR:50 μ g/mL of TUM-N resistant

(a : first-step strain)

注) 硫酸カプレオマイシン及び硫酸バイオマイシンは現在、販売されていない。

6) 感染治療実験

① マウス

人型結核菌 H₃₇Rv 株を静脈内感染させたマウスを用い、本剤を皮下注射して治療を行い、延命効果と臓器内増菌抑制効果を観察したところ、対照群に比べ著しい効果を認めた^{23, 24)}。

<延命効果>

薬 剤	治療方法		感染後 50 日間 の生存数	平均生存日数 (極 数)
	1 日投与量 [mg(力価)]	期 間 (日数)		
対 照 (非治療)	—	—	0/10	19.1(17 ~ 27)
エンビオ マイシン硫酸塩	2 0.5	21 21	10/10 3/10	> 50 39.8(20 ~ 49)

感 染 菌 : *M. tuberculosis* H₃₇Rv 株

接種菌量 : 1mg (21×10⁶V.U.) 静注

治 療 : 接種した翌日開始。皮下投与。

<臓器内増菌抑制効果>

	治療方法		感 染 後 屠 殺 日 数	臓器内生菌単位数 (対数值) (平均値±標準偏差)	
	1 日投与量 [mg(力価)]	期 間 (日数)		肺	脾
対照 I	—	—	1	3.144±0.301*	3.087±0.064*
対照 II (非治療)	—	—	15	5.767±0.054	5.508±0.213
エンビオ マイシン硫酸塩	2 0.5	14 14	15 15	4.663±0.208* 5.566±0.152 ^{ns}	4.379±0.191* 5.074±0.293 ^{ns}

(n=10)

対 照 I : 感染翌日に屠殺した群

対 照 II : 感染 15 日後に屠殺した非治療群

感 染 菌 : *M. tuberculosis* H₃₇Rv 株

接種菌量 : 0.001mg (21×10³V.U.) 静注

治 療 : 接種した翌日開始。皮下投与。

* : p < 0.01

ns : 有意差なし。

} 対照 II との比較。

② モルモット

人型結核菌黒野株をモルモット腹壁皮下に接種し、感染 3 週後より本剤を用いて治療した。治療効果は下表のとおりである²³⁾。

項 目	群	対 照 (非治療群)	エンビオマイシン硫酸塩
	肉眼所見*	内 臓	3.5
リンパ節		8.5	2.5
脾重量 (g)		1.6±0.6	0.9±0.1
√脾 指 数**		0.51	0.39
脾 10mg 中の生菌数		1624	21.3

(n=10)

接種菌量：0.005mg (3.7×10⁵/mg V.U.) 皮下注

治 療：感染 3 週後より 50mg (力価) を毎日 (4 週間) 4 週間皮下注

*：青木らの方法〔結核,36,355(1961)〕

$$**： \sqrt{\text{脾指数}} = \sqrt{\frac{\text{脾重量(g)}}{\text{体 重(g)}}}$$

(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：

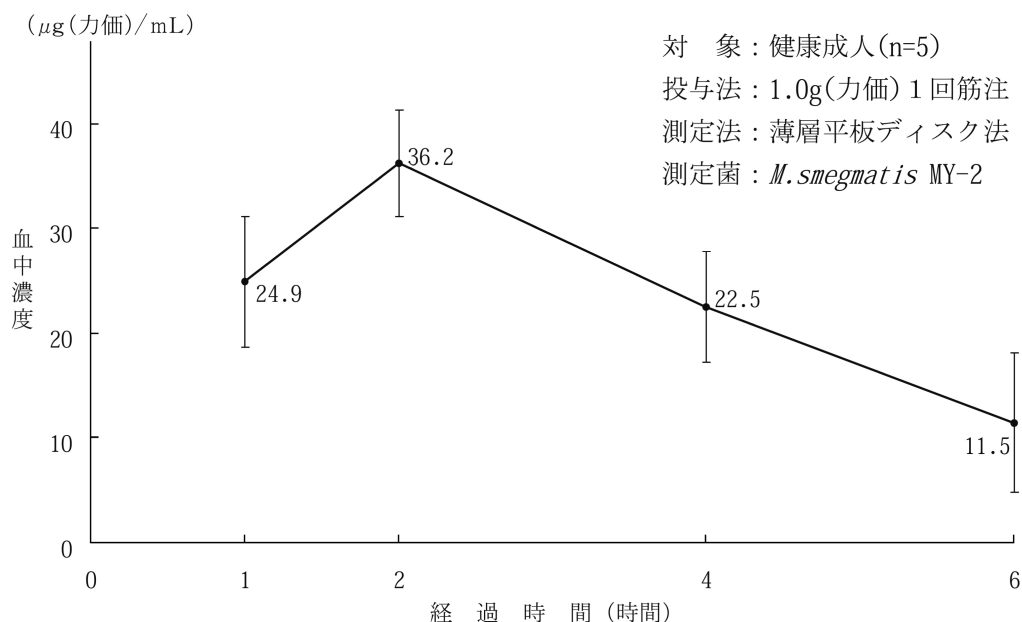
起炎菌のエンビオマイシン感受性及び感染部位により異なる。

(2) 最高血中濃度到達時間：

健康成人 (n=5) に本剤 1g (力価) を筋注し経時的に血清中濃度を測定した結果、2 時間後に最高血中濃度 $36.16 \pm 5.08 \mu\text{g}$ (力価) /mL に達した²⁵⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

健康成人 (n=5) に本剤 1g (力価) を筋注し経時的に血清中濃度を測定した結果は下図のとおりである²⁵⁾。



(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：

血清蛋白結合率：60.1%（限外濾過法）²⁶⁾

3. 吸収

筋肉組織から血中へ移行する。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし。

<参考>

VIII.4. 「(5)その他の組織の移行性」の参考 1. ラットのデータ参照。

(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。

(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。

<参考>

1) ラット

ドンリュー系雄性ラット（体重約 200g）に本品 200mg（力価）/kg を 1 回筋注し主要臓器内濃度を測定した結果、下表のとおりであった²⁵⁾。

臓器 \ 時間(hr)	1	2	6	12
脳	0	0	0	0
心	36.0	25.0	0	0
肺	63.7	47.0	36.0	0
肝	22.5	24.0	0	0
腎	459.0	444.0	333.0	342.0
血液	160.0	72.7	40.0	0

[μg （力価）/g or mL]

2) モルモット

ハートレー系白色モルモット（体重約 300g）に本品 200mg（力価）/kg を 1 回筋注し主な臓器内濃度を測定した結果、下表のとおりであった²⁷⁾。

臓器 \ 時間(hr)	0.5	1	2	6	12
肺	132	198	70	56	9.4
肝	86	94	50	22	17.6
腎	1540	1160	640	220	620

[μg （力価）/g]

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

投与後 6 時間後までの尿をバイオオートグラフィーにより代謝産物の検索を行ったが、本剤以外の抗菌活性を示すスポットは認められなかった²⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：

該当資料なし。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし。

6. 排泄

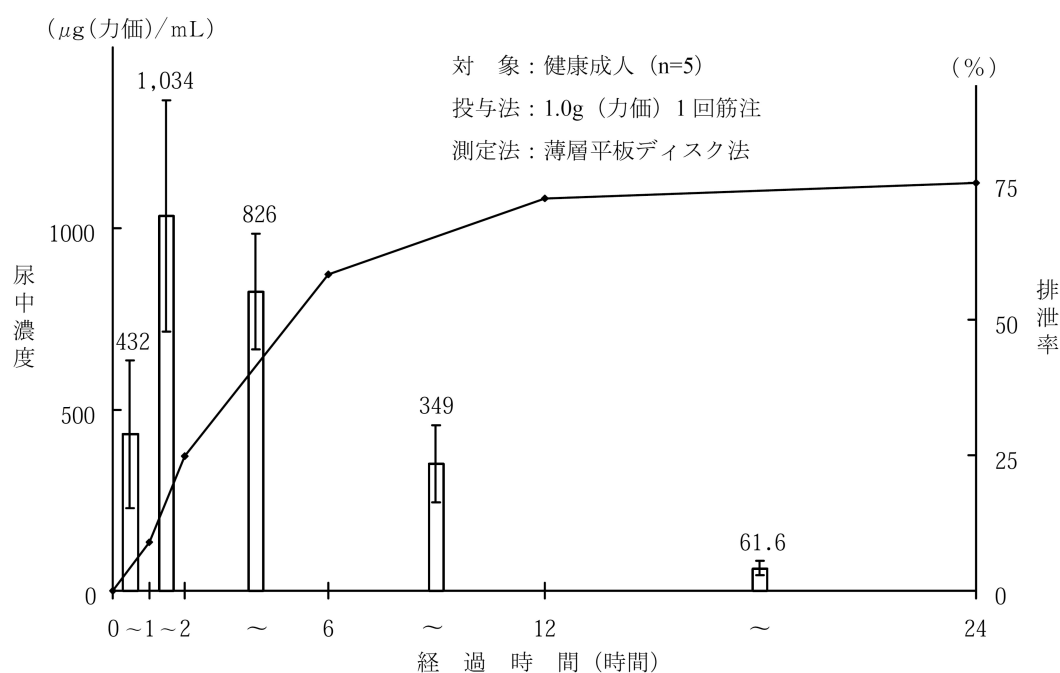
(1) 排泄部位及び経路：

主に腎臓。

(2) 排泄率：

健康成人 (n=5) に本剤 1g (力価) を筋注し、経時的に一定間隔で採尿し尿中濃度を測定した結果は下図のとおりである。

尿中排泄挙動は血中濃度の推移と相関しており、投与後 1～2 時間で最高濃度 (1034 μg (力価) /mL) を示し²⁵⁾、以後漸減するが、排泄率は 2 時間で約 25%、6 時間で約 58%、24 時間で約 75%であった。



(3) 排泄速度：

VII.6. 「(2)排泄率」の項参照。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

8. 透析等による除去率

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）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

原則禁忌（次の患者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）

本人又は家族がストレプトマイシン難聴又はその他の難聴の患者〔難聴が発現又は増悪するおそれがある。〕

<解説>

抗結核剤ストレプトマイシンにおいて遺伝的素因の関与が示唆される難聴の家系内多発例の報告がある²⁹⁾。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V. 「治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) アミノグリコシド系抗生物質（ストレプトマイシン、カナマイシン等）又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続し、第8脳神経障害又は腎障害があらわれるおそれがあるため、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。〕
- (3) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又は利尿剤の投与をうけている患者〔「3.相互作用」の項参照〕
- (4) 高齢者〔「5.高齢者への投与」の項参照〕

<解説>

- (1) アミノ糖系抗生物質とバシトラシンに交叉性感作が存在する可能性を示唆する報告がある³⁰⁾。
- (2) 本剤は腎排泄型薬剤であるため、腎障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。
- (3) VIII.7. 「(2)併用注意とその理由」の項参照。
- (4) VIII.9. 「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

本剤による**ショック、アナフィラキシー様症状**の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- (1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- (2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- (3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

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）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミノグリコシド系抗生物質、ポリペプチド系抗生物質 ストレプトマイシン、カナマイシン等	第8脳神経障害及び腎障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用する場合には慎重に投与すること。	両薬剤ともに聴器系毒性、腎毒性を有するが相互作用の機序は不明。
麻酔剤、筋弛緩剤 ツボクラリン、パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物、A型ボツリヌス毒素等	呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、併用する場合には慎重に投与すること。呼吸抑制があらわれた場合には、必要に応じ、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与等の適切な処置を行うこと。	両薬剤ともにクラーレ様作用（神経筋遮断作用）を有しており、併用によりその作用が増強される。
ジギタリス剤 ジゴキシン等	不整脈等を起こすおそれがあるので、併用する場合には慎重に投与すること。	本剤は血清カリウム低下作用があり、併用によりジギタリスの心臓に対する作用を増強させる。
糖質副腎皮質ホルモン剤、利尿剤	過剰のカリウム放出を起こすおそれがあるので、併用する場合には慎重に投与すること。	本剤は血清カリウム低下作用があり、併用により作用が増強される。
他の抗結核剤 リファンピシン、イソニアジド等	肝障害があらわれることがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序は不明。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例 305 例中、101 例（33.11%）に副作用が認められた。（承認時）

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用

- 1) **第 8 脳神経障害**（8.52%）眩暈・耳鳴・難聴等の第 8 脳神経障害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することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける必要がある場合には慎重に投与すること。
- 2) **呼吸抑制**（頻度不明）クラール様作用（神経筋遮断作用）による呼吸抑制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) **血清電解質異常**³¹⁾（1.97%）低カリウム・低カルシウム血症等の電解質異常があらわれることがあり、また、これによると考えられるしびれ感、痙攣、脱力感等があらわれることがあるので本剤投与中は血清電解質の検査を十分に行い、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。

<解説>

- 1) 第 8 脳神経障害 アミノグリコシド系抗生物質による発現機序と同様に蝸牛コルチ器有毛細胞の障害によるものと考えられている。
- 2) 呼吸抑制 アミノグリコシド系抗生物質による発現機序と同様にアセチルコリン遊離抑制作用によるものと考えられている。
- 3) 血清電解質異常 発現機序は不明。臨床検査値異常として血清カリウム値、血清カルシウム値の低下が認められている。

(3) その他の副作用：

分類 \ 頻度	5%以上	0.1～5%未満
過敏症 ^{注)}	発疹、発熱	
腎臓 ^{注)}		腎障害（蛋白尿、BUN 上昇等）
神経系	頭痛	

注) 異常又は症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

<解説>

- 過敏症 本剤によるアレルギー反応によるものと考えられる。
- 腎臓 アミノグリコシド系抗生物質による発現機序と同様に近位尿細管の障害によるものと考えられている。
- 神経系 発現機序は不明。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

副作用発現頻度一覧表

	承認時迄 の調査	承認時以 降の調査 (昭和54年 4月10日迄)		承認時迄 の調査	承認時以 降の調査 (昭和54年 4月10日迄)
調査施設数 [1]	78	260	副作用の種類	副作用発現件数 (%)	
調査症例数 [2]	305	1,692	血液	1	8
副作用発現症例数 [3]	101	248	好酸球増多		8(0.47)
副作用発現件数 [4]	202	392	血液像異常	1(0.33)	
副作用発現症例率 ([3]/[2]×100)	33.1%	14.7%	電解質異常	6	10
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		四肢しびれ感	6(1.97)	4(0.24)
ショック	1		四肢のけいれん		3(0.18)
シ ョ ッ ク	1(0.33)		四肢脱力感		1(0.06)
精神神経系	75	158	血清カリウム低下		1(0.06)
耳 鳴	15(4.92)	65(3.84)	浮 腫		1(0.06)
難 聴	5(1.63)	35(2.07)	呼吸器		5
頭 痛	28(9.18)	21(1.24)	呼吸困難		4(0.24)
片 頭 痛		1(0.06)	息 切 れ		1(0.06)
不 眠	7(2.30)	8(0.47)	循環器		7
眠 気	6(1.97)	2(0.12)	血 圧 上 昇		1(0.06)
眩 暈	6(1.97)	19(1.12)	心 悸 亢 進		5(0.30)
ふ ら つ き		1(0.06)	不 整 脈		1(0.06)
顔 の つ っ ぱ り		2(0.12)	注射部位	2	17
い ら い ら 感	8(2.62)	4(0.24)	局 所 痛	2(0.66)	9(0.53)
消化器	42	40	注射部位硬結		5(0.30)
食 欲 不 振	17(5.57)	13(0.77)	注射部発赤・腫脹		2(0.12)
悪 心	15(4.92)	16(0.95)	注射部位発疹		1(0.06)
嘔 吐		6(0.35)	そ の 他	54	76
胸 や け	10(3.28)		胸 内 苦 悶		6(0.35)
腹 痛		3(0.18)	倦 怠 感		25(1.48)
下 痢		2(0.12)	不 快 感		4(0.24)
肝 臓	1	7	悪 寒		3(0.18)
肝 機 能 異 常	1(0.33)	7(0.41)	発 熱	43(14.1)	19(1.12)
腎 臓	4	15	ほ て り		7(0.41)
蛋 白 尿	4(1.31)	9(0.53)	頭 が ぼ う と と す る		1(0.06)
B U N 上 昇		5(0.30)	脱 毛	3(0.98)	1(0.06)
尿 量 減 少		1(0.06)	視 力 障 害	2(0.66)	2(0.12)
皮 膚	16	49	両 下 肢 痛		1(0.06)
発 疹	16(5.25)	25(1.48)	関 節 痛	6(1.97)	2(0.12)
じ ん ま 疹		1(0.06)	頸 部 リ ン パ 腺 腫 脹		1(0.06)
発 赤		4(0.24)	発 汗		3(0.18)
搔 痒 感		19(1.12)	咳 発 作		1(0.06)

器官別の小計は、副作用発現件数を集計した。

(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：

背景別解析は行っていない。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

関連事項として添付文書に以下の記載あり。

VIII.2. 「禁忌内容とその理由」

禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

VIII.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）

アミノグリコシド系抗生物質（ストレプトマイシン、カナマイシン等）又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

VIII.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

本剤による**ショック、アナフィラキシー様症状**の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- (1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- (2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- (3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

VIII.8. 「(3)その他の副作用」

分類	頻度	5%以上	0.1～5%未満
	過敏症^{注)}	発疹、発熱	

注) 異常又は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

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあり、第8脳神経障害、腎障害等の副作用があらわれやすい。
高齢者には、用量並びに投与間隔に留意するとともに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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与をしないことが望ましい。[新生児に第8脳神経障害があらわれるおそれがある。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

ただし、関連事項としてⅧ.8.「(1)副作用の概要」の項参照。

13. 過量投与

該当資料なし。

14. 適用上の注意

- (1) 投与経路：筋肉内注射にのみ使用すること。
- (2) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - 1) 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
 - 2) 繰り返し注射する場合、例えば左右交互に注射するなど、注射部位を変えて行うこと。なお、小児には特に注意すること。
 - 3) 注射針を刺入した時、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
 - 4) 原則として他剤との混注は避けること。
- (3) 調製時：本剤の水溶液は室温に保存して安定であるが、溶解後は速やかに使用すること。

15. その他の注意

動物実験で低カリウム血症、腎障害による血清カルシウム、リンの上昇の発現が認められたとの報告がある。

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：

中枢神経系に及ぼす影響（ウサギ）、局所麻酔作用（モルモット）及び局所刺激作用（ウサギ、マウス）には何ら変化を認めなかった。

心臓・循環器系では、ペントバルビタール麻酔犬に本剤 100mg/kg を静注した結果、血圧の軽度下降、心拍数減少及び呼吸抑制を示したのみで他には何ら影響を及ぼさなかった。

平滑筋に対しては、摘出した十二指腸（ウサギ）、回腸（モルモット）、発情子宮（ラット）及び妊娠子宮（ラット）に $10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL で軽度の緊張低下（発情子宮では律動数減少）がみられた。

(4) その他の薬理試験：

血管透過性は本剤の高濃度溶液（10～30%溶液、0.1mL）を皮内適用で透過性の亢進をきたした（ウサギ）。また、ラット足蹠皮下浮腫の誘発は高濃度（1,3及び10%溶液）で認められた³⁴⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

LD₅₀ 値³³⁾

[mg(力価)/kg]

動物	投与経路	投与経路		
		経口	静脈内	筋肉内
ddy系マウス	雄	> 3,000	485	> 3,000
	雌	> 3,000	450	> 3,000
Fischer系ラット	雄	> 3,000	680	> 2,000
	雌	> 3,000	640	> 2,000

(2) 反復投与毒性試験：

ラット（雌、雄）に1日1回75～750mg(力価)/kgを1ヵ月間連続筋注した結果、500mg(力価)/kg以上の投与群に当初摂餌量減少に伴う体重増加抑制を認めたが、順次回復傾向を示し、投与終了時の血液検査においてHt、RBC、WBCの減少がみられ、さらに腎の剖検・病理組織所見において尿細管上皮の腫張、萎縮、一部に壊死、脱落、基底膜間質の線維性肥厚を認めた³²⁾。

ラット（雌性）に1日1回50～400mg(力価)/kgを9ヵ月間連続筋注した結果、400mg/kg投与群に腎重量の増加、腎障害を示す病理所見を認めた³⁵⁾。

イヌに1日1回20、50及び100mg(力価)/kgを1年間連続筋注した結果、肝に実質細胞のびまん性膨化、腎に硝子滴変性等を認めた³⁵⁾。

(3) 生殖発生毒性試験：

ICR-JCL系マウスの妊娠7～12日（6日間）に本品500又は50mg(力価)/kg並びにWistar系ラットの妊娠9～14日（6日間）に本品200又は50mg(力価)/kgを毎日1回皮下注射して外形・骨格・諸器官及び生殖器の分化等胎仔に及ぼす影響、出生仔の発育状況、生存率並びに分娩率を薬剤非投与対照群と比較した結果有意差は認められなかった。また、周産期死亡も全く見出されなかった³⁶⁾。

(4) その他の特殊毒性：

1) 腎毒性

ラット（雄性）に本剤及びバイオマイシン（VM）^{注)}を1日1回各々200～500mg(力価)/kg2週間筋注し、腎重量の変化、病理組織学的検査から腎への影響を比較した結果、本剤の400mg/kg投与群はVM200mg/kg投与群と同程度の所見であった。すなわち尿細管上皮の腫脹、萎縮、一部に壊死及び硝子滴変性が存在していた³⁷⁾。

2) 聴器毒性

モルモットに本剤、バイオマイシン（VM）及びカナマイシン（KM）を各々1日1回400mg(力価)/kg28日間連続筋注した後の聴器の機能検査（Preyer耳介反射）及び内耳の病理組織学的検索をした結果、本剤の聴器への影響はVM、KMに比べて弱かった。

更にモルモットに本剤あるいはカプレオマイシン（CPM）^{注)}を6ヵ月間及びKMを3ヵ月間、1日1回200mg(力価)/kg連続筋注した長期投与試験の結果からも本剤の聴器毒性は他剤より弱いことが認められた^{28, 38)}。

注) バイオマイシンとカプレオマイシンは、現在販売されていない。いずれもエンピオマイシンと構造が類似していたため、比較試験の対照とされた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ツベラクチン筋注用 1g 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

有効成分：エンビオマイシン硫酸塩 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（2年6ヵ月）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

該当しない。

(3) 調剤時の留意点について：

VIII.14.「適用上の注意」の項参照。

5. 承認条件等

該当しない。

6. 包装

1バイアル中、エンビオマイシン硫酸塩 1g（力価）：10バイアル

7. 容器の材質

無色透明のガラス瓶

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：＜注射剤＞ストレプトマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩、イソニアジド
＜経口剤＞サイクロセリン、リファンピシン、パラアミノサリチル酸カルシウム、
イソニアジド、ピラジナミド、エチオナミド、エタンブトール塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1975年4月25日

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7日

承認番号：22000AMX00468000

(販売名変更前の「ツベラクチン」は承認番号(50EM)310で1975年4月25日に製造承認された。)

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

(販売名変更前の「ツベラクチン」は1975年9月22日に薬価基準収載された。)

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

該当しない。

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

＜参考＞

V.2.「用法及び用量」の項参照。

16. 各種コード

販売名	HOT(13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
ツベラクチン筋注用 1g	112825010102	6165400D1033	620007375

17. 保険給付上の注意

該当しない。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Nagata, A. et al. : J. Antibiotics, 21(12), 681(1968)
- 2) Ando, T. et al. : J. Antibiotics, 24(10), 680(1971)
- 3) Izumi, R. et al. : J. Antibiotics, 25(4), 201(1972)
- 4) 高田 郁生 他：社内資料 硫酸ツベラクチノマイシンおよび注射用ツベラクチノマイシンの安定性試験（1973）
- 5) 日本薬局方解説書、財団法人 日本公定書協会（廣川書店）
- 6) 砂原 茂一 他：結核, 48(4), 129(1973)
- 7) 三輪 太郎 他：結核, 50(8), 229(1975)
- 8) 倉光 一郎 他：結核, 53(4), 269(1978)
- 9) 中村 善紀 他：結核, 53(5), 299(1978)
- 10) 石川 寿 他：結核, 56(7), 369(1981)
- 11) 篠田 厚 他：診療と新薬, 21(2), 259(1984)
- 12) 平賀 洋明 他：薬理と治療, 6(2), 526(1978)
- 13) 鬼頭 克己 他：薬理と治療, 9(5), 2011(1981)
- 14) 高橋 功 : 新薬と臨床, 31(11), 1982(1982)
- 15) 辻田 源伍 他：日本胸部臨床, 40(3), 234(1981)
- 16) 結核療法研究協議会：結核, 49(7), 207(1974)
- 17) Yamada, T. et al. : Amer. Rev. Resp. Dis. , 106(5), 769(1972)
- 18) Liou, Y.-F. and N. Tanaka : Biochem. Biophys. Res. Comm. , 71, 477(1976)
- 19) 清水 辰典 : Jap. J. Antibiotics, 27(4), 463(1974)
- 20) 斎藤 健利 他：結核, 49(3), 57(1974)
- 21) 堂野前維摩郷 他：日本結核化学療法研究会報告, 1971年6月26日（東京）, 第2報 1972年6月24日（東京）
- 22) Tsukamura, M. : Chemotherapy, 22(6), 1115(1974)
- 23) 豊原 希一 : 結核, 47(6), 181(1972)
- 24) 小関 勇一 他：結核, 48(5), 189(1973)
- 25) 三宅 章 他：医薬品研究, 4(4), 378(1973)
- 26) 清水 辰典 他：Jap. J. Antibiotics, 27(3), 279(1974)
- 27) 三宅 章 他：社内資料 Tuberactinomycin-N の生体内動態(II) - モルモットによる試験 - (1972)
- 28) 三宅 章 他：社内資料 Tuberactinomycin-N の生体内動態(IV) - ヒトによる試験 - (1971)
- 29) 本間 日臣 他：抗結核剤の副作用, (文光堂, 1969)
- 30) 谷奥 喜平 他：皮膚と免疫・アレルギー, (金原出版, 1974)
- 31) 相沢 春海 他：結核, 55(1), 1(1980)
- 32) 早野 和夫 他：応用薬理, 12(4), 585(1976)
- 33) 早野 和夫 他：社内資料 (1978)

- 34) 浜川 博司 他 : 応用薬理, 8(6), 817(1974)
- 35) 梅沢 巖 他 : 応用薬理, 12(4), 599(1976)
- 36) 小林 洋四郎 他 : 応用薬理, 12(4), 635(1976)
- 37) 長谷川 大四郎 他 : 結核, 49(5), 127(1974)
- 38) 秋吉 正豊 他 : Chemotherapy, 19(4), 299(1971)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし。

XⅢ. 備考

その他の関連資料

なし

旭化成フーマ株式会社