

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

<p>処方箋医薬品</p> <p>抗甲状腺剤</p> <p>メルカゾール[®]注10mg</p> <p>MERCAZOLE[®] INJECTION</p> <p>チアマゾール注</p>

剤形	注射剤
規格・含量	1アンプル（1mL）中：日局チアマゾール 10mg
一般名	和名：チアマゾール（JAN） 洋名：Thiamazole（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9日 薬価基準収載年月日：2006年12月8日 発売年月日：1958年2月20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…………… 3

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 6
2. 用法及び用量…………… 6
3. 臨床成績…………… 6

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…………… 7
2. 薬理作用…………… 7

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 8
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 9
3. 吸収…………… 9
4. 分布…………… 9
5. 代謝…………… 10
6. 排泄…………… 10
7. 透析等による除去率…………… 11

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…………… 12
2. 禁忌内容とその理由…………… 12
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 12
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 12
5. 慎重投与内容とその理由…………… 12
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 12
7. 相互作用…………… 12
8. 副作用…………… 13
9. 高齢者への投与…………… 14
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 14
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. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）…………… 15
15. その他の注意…………… 15
16. その他…………… 15

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理…………… 16
2. 毒性…………… 16

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…………… 18
2. 貯法・保存条件…………… 18
3. 薬剤取扱い上の注意点…………… 18
4. 承認条件…………… 18
5. 包装…………… 18
6. 同一成分・同効薬…………… 18
7. 国際誕生年月日…………… 18
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号… 18
9. 薬価基準収載年月日…………… 18
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…………… 19
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容…………… 19
12. 再審査期間…………… 19
13. 長期投与の可否…………… 19
14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード… 19
15. 保険給付上の注意…………… 19

X I. 文献

1. 引用文献…………… 20
2. その他の参考文献…………… 20

X II. 参考資料

- 主な外国での発売状況…………… 21

X III. 備考…………… 22

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1940年代、Astwoodらが、thiouracilに甲状腺ホルモン生成を阻害することにより、強い甲状腺機能抑制作用があることを発見して以来、次々と抗甲状腺剤が開発され、チアマゾールは甲状腺機能亢進症の治療に用いられるようになった¹⁻⁴⁾。

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)メルカゾールの成分チアマゾールは、甲状腺機能亢進症に対し、プロピルチオウラシル（propylthiouracil, PTU）とともに広く用いられている。

(2)重大な副作用として汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球減少、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、肝機能障害、黄疸、多発性関節炎、SLE様症状、インスリン自己免疫症候群、間質性肺炎、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎症候群、横紋筋融解症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

メルカゾール® 注10mg

(2) 洋名

MERCAZOLE® INJECTION

(3) 名称の由来

1-methyl-2-mercaptoimidazole (化学名) に由来

2. 一般名

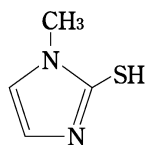
(1) 和名 (命名法)

チアマゾール (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Thiamazole (JAN,INN)、Methimazole (USAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_4H_6N_2S = 114.17$

5. 化学名 (命名法)

1-Methyl-1*H*-imidazole-2-thiol (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: MMI

7. CAS 登録番号

60-56-0 (Methimazole)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

普通薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味は苦い。

(2) 溶解性

水又はエタノール（95）に溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：144～147℃

沸点：280℃（Merck Index 12th ed.）

(5) 酸塩基解離定数

pKa＝約 11.7

(6) 分配係数

3～4（pH 1.8～8.0）⁵⁾

(7) その他の主な示性値

pH：1.0g を水 50mL に溶かした液の pH は 5.0～7.0 である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

4. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「チアマゾール」確認試験

5. 有効成分の定量法

日本薬局方「チアマゾール」定量法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：注射剤（褐色透明アンプル）

規格：1 アンプル（1mL）中に日局チアマゾール 10mg を含有

性状：無色澄明液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：4.5～8.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(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 アンプル（1mL）中：日局チアマゾール ……10mg

(2) 添加物

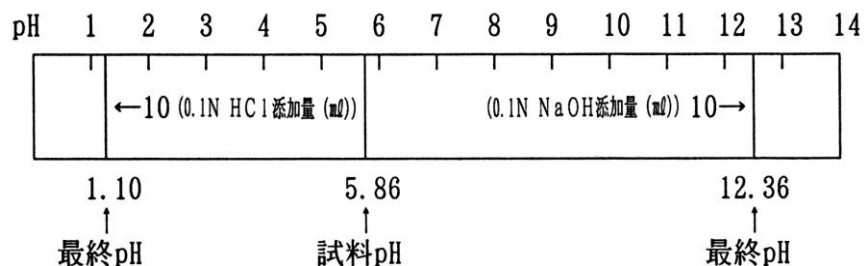
塩化ナトリウム 9mg

3. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温－遮光	36 ヶ月	1mL×10 管	性状、pH、含量とも異常を認めなかった。
60 万 Lux・hr		褐色透明アンプル	TLC に変化はなかった。

4. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

<pH 変動試験表>



24時間まで、pH、外観において特に問題のなかった製剤

アクチット注 (アセテート維持液、日研)
アミノレバン (混合アミノ酸、大塚)
アミパレン (総合アミノ酸、大塚)
EL-3号 (総合電解質、味の素ファルマ)
大塚糖液 (ブドウ糖、大塚)
10%キリット (キシリトール、大鵬)
KN補液3B (総合電解質、大塚)
生理食塩液 (塩化Na、大塚)
ソリタT3号 (乳酸リンゲル、清水)
テルアミノ-3S (総合アミノ酸、テルモ)
テルアミノ-12 (総合アミノ酸、テルモ)
トリパレン1号 (高カロリー輸液、大塚)
トリパレン2号 (高カロリー輸液、大塚)
ハイカリック3号 (高カロリー輸液、テルモ)
プラスアミノ (混合アミノ酸、大塚)
10%フルクトン (果糖、大鵬)
マルトス10 (マルトース、大塚)
ラクテック注 (乳酸リンゲル液、大塚)

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

呈色反応

7. 製剤中の有効成分の定量法

滴定終点検出法 (指示薬法)

8. 容器の材質

褐色透明ガラス

9. 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

主として救急の場合に投与する。

チアマゾールとして、通常成人に対しては1回 30～60mg を皮下、筋肉内又は静脈内注射する。

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

該当資料なし

(5) 治療的使用

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チオウレイン系薬物

プロピルチオウラシル

メチルチオウラシル

カルビマゾール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

チアマゾールはメチルチオウラシル、プロピルチオウラシルと同様の機序によって、甲状腺ホルモンの生産過程を阻害する。すなわち、ヨウ化物は腸から吸収され、次いで甲状腺に取り込まれ、酸化されてヨウ素となり、チロシンをヨウ素化し、モノ及びジヨードチロシンを経て、チロキシン及びトリヨードチロニンとなるが、チアマゾールはペルオキシターゼによるヨウ化物の酸化のみならず、モノ及びジヨードチロシンからチロキシン及びトリヨードチロニンに至る共役縮合反応のいずれをも競合的に阻害することによって、甲状腺ホルモンの生産を阻止する。

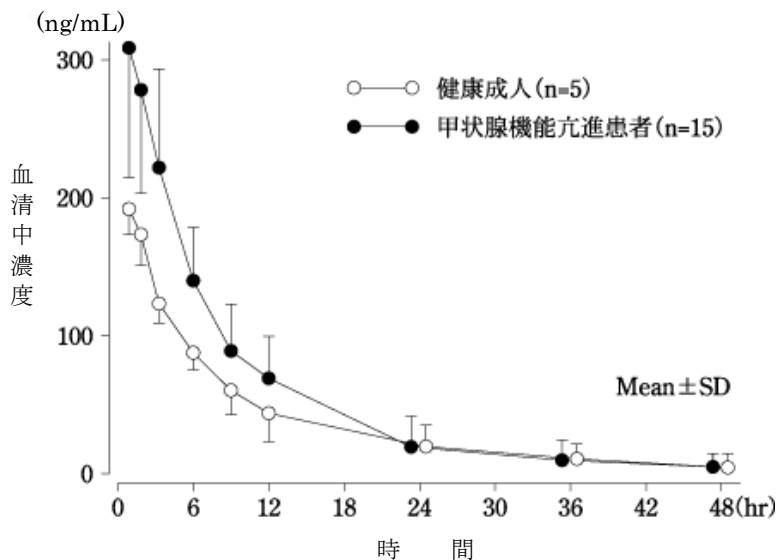
(2) 薬効を裏付ける試験成績

- ① Iodine-Peroxidase と Tyrosine-Iodinase 活性を有する酵素を羊の甲状腺より純化し、Iodotyrosines の生合成とチアマゾールの関係について検討したところ、酵素活性測定においてチアマゾールは I_2 に対して強い競合阻害を示した⁶⁾。
- ② 正常雄性ラットに乾燥甲状腺末を投与し、甲状腺機能亢進症類似の症状を起こさせた後、チアマゾールを投与し、ラットの基礎代謝並びに組織代謝に及ぼす影響について検討した。乾燥甲状腺末を連日投与すると、ラットの基礎代謝は数日後から著しく亢進し、2週間後に最高に達し、この亢進状態はチアマゾールの連続投与により顕著に抑制された⁷⁾。
- ③ 乾燥甲状腺末を連日投与したラットの心臓 homogenate の cytochrome 酸化酵素並びにコハク酸脱水素酵素の活性は、著しく亢進するが、チアマゾールの投与によって、各々の酵素の活性度が強く抑制されたことから末梢組織の酸化機能も抑制すると報告されている⁷⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

健康成人 5 例、及び甲状腺機能亢進患者 15 例にチアマゾール 10mg を単回静脈内投与*した時の血清中濃度推移及び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⁸⁾。



	AUC (ng·h/mL)	Vd (L/kg)	t _{1/2α} (hr)	t _{1/2β} (hr)	Cl (mL/kg/min)
健康成人	2450±836	2.1±0.6	2.7±1.0	20.7±9.6	1.2±0.3
甲状腺機能亢進患者	2922±915	1.9±1.1	3.1±1.4	18.5±12.9	1.2±0.3

Mean±SD

*：本剤の 10mg 単回投与は承認外用量である。

〈参考〉動物での体内動態

ラットに ¹⁴C-チアマゾール 20mg/kg を経口、腹腔内、静脈内投与した結果、経口、腹腔内投与における吸収は同傾向を示し、特定組織への親和性は認められず、血漿蛋白結合率は 5%であった。また、尿中排泄率は各投与経路で同傾向を示し、投与 24 時間後では、radio-activity の 80% が排泄され、うち 14~21% が未変化で排泄された。主要代謝産物はグルクロナイド抱合体で、その量は投与量に対し尿中で 36~48%、胆汁中で 4%であった⁵⁾。

(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

該当資料なし

(3) 通常用量での血中濃度

上記項目参照

(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

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

健康成人：AUC $2450 \pm 836 \text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ ⁸⁾

甲状腺機能亢進患者：AUC $2922 \pm 915 \text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ ⁸⁾

(3) 消失速度定数

健康成人： $0.09 \pm 0.02 \text{L}/\text{hr}$ ⁸⁾

甲状腺機能亢進患者： $0.13 \pm 0.03 \text{L}/\text{hr}$ ⁸⁾

(4) クリアランス

$1.2 \pm 0.3 \text{mL}/\text{kg}/\text{min}$ ⁸⁾

(5) 分布容積

健康成人： $2.1 \pm 0.6 \text{L}/\text{kg}$ ⁸⁾

甲状腺機能亢進患者： $1.9 \pm 1.1 \text{L}/\text{kg}$ ⁸⁾

(6) 血漿蛋白結合率

[外国データ]

ほとんど結合しないとの報告がある⁹⁾。

3. 吸収

該当資料なし

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

[外国データ]

妊娠 14 週及び 16 週の妊婦に ³⁵S-チアマゾールを経口投与した場合、約 2 時間後の胎児血清中濃度/母体血清中濃度比は各々、0.72、0.81 であった¹⁰⁾。

(3) 乳汁中への移行性

[外国データ]

母乳／血清比が、1.16¹¹⁾、0.98⁹⁾、1.03¹²⁾という値が報告されている。

(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

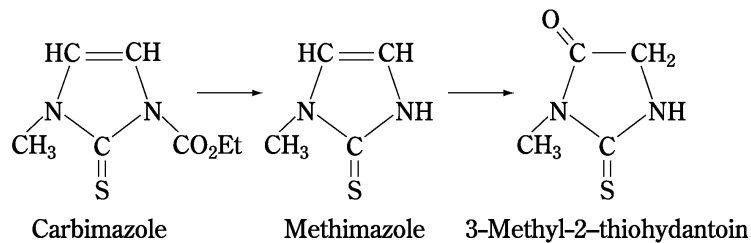
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

[参考] カルビマゾールの代謝

3-Methyl-2-thiohydantoin は Carbimazole 投与の 3%に認められた¹³⁾。



(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

該当資料なし

(2) 排泄率

健康成人 5 例、及び甲状腺機能亢進患者 15 例にチアマゾール 10mg を単回静脈内投与した時、24 時間までの投与量に対する尿中排泄率はそれぞれ $5.5 \pm 0.8\%$ 、 $8.0 \pm 4.0\%$ であった⁸⁾。

(3) 排泄速度

上記項目参照

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

該当資料なし

(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

1. 重篤な無顆粒球症が主に投与開始後 2 ヶ月以内に発現し、死亡に至った症例も報告されている。少なくとも投与開始後 2 ヶ月間は、原則として 2 週に 1 回、それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施し、顆粒球の減少傾向等の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。また、一度投与を中止して投与を再開する場合にも同様に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。
2. 本剤投与に先立ち、無顆粒球症等の副作用が発現する可能性があること及びこの検査が必要であることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。
 - (1) 無顆粒球症の症状（咽頭痛、発熱等）があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡すること。
 - (2) 少なくとも投与開始後 2 ヶ月間は原則として 2 週に 1 回、定期的な血液検査を行う必要があるため、通院すること。

2. 禁忌内容とその理由

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- (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) 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

- (1) 本剤を新たに投与開始する場合には、無顆粒球症等の重大な副作用が主に投与開始後 2 ヶ月以内にあらわれることがあるので、本剤の有効性と安全性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。
- (2) 定期的な血液検査において、白血球数が正常域であったとしても、減少傾向にある場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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
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ので、血液凝固能検査値の変動に十分注意し、必要があれば抗凝血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が減弱するとの報告がある。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	併用開始時、中止時及び病態の変化に応じてジギタリス製剤の血中濃度が変動するので、血中濃度の変動に十分注意し、必要があればジギタリス製剤の用量調節を行う。	甲状腺機能亢進時には、代謝・排泄が促進されているため、ジギタリス製剤の血中濃度が正常時に比較して低下する。本剤投与により甲状腺機能が正常化すると、ジギタリス製剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。

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) **汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球減少**（頻度不明）：汎血球減少、再生不良性貧血、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、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。（【警告】の項参照）
- 2) **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）：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) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査値に注意する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) **多発性関節炎**（頻度不明）：多発性や移動性の関節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するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **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するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **インスリン自己免疫症候群**（頻度不明）：インスリン自己免疫症候群（低血糖等）があらわれることがあるので、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **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。
- 8) **抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎症候群**（頻度不明）：本剤投与中に急速進行性腎炎症候群（初発症状：血尿、蛋白尿等）や肺出血（初発症状：咳嗽、喀血、呼吸困難等）、発熱、関節痛、関節腫脹、皮膚潰瘍、紫斑等の ANCA 関連血管炎症候群による障害があらわれることがある。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。
- 9) **横紋筋融解症**（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇

を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

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1)}	発疹、蕁麻疹、発熱等
筋・骨格	こむらがえり、筋肉痛、関節痛
血 液	好酸球増多
そ の 他	CK(CPK)上昇、倦怠感、リンパ節腫脹、唾液腺肥大、浮腫、味覚異常（味覚減退を含む）

注1) 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

国内文献（再評価申請時の文献調査）35報によれば732症例中83例（11.3%）に副作用が認められ、その内容は過敏症41件（5.60%）、消化器症状14件（1.91%）、白血球減少症23件（3.14%）、無顆粒球症5件（0.68%）、肝障害2件（0.27%）等であった。

(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

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

ときに発疹、蕁麻疹、発熱等の過敏症状があらわれることがあるので、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回ると判断される場合にのみ投与すること。[本剤はヒト胎盤を通過することが報告されている。]
- (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) 妊娠中の投与により、胎児に甲状腺機能抑制、甲状腺腫を起こすことがある。
- (4) 妊娠中の投与により、新生児に頭皮欠損症・頭蓋骨欠損症、さい帯ヘルニア、さい腸管の完全または部分的な遺残（さい腸管ろう、メッケル憩室等）、気管食道ろうを伴う食道閉鎖症、後鼻孔閉鎖症等があらわれたとの報告がある。
- (5) 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。

(6) 本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。[ヒト母乳中へ移行(血清とほぼ同等レベル)し、乳児の甲状腺機能に影響を与えることがある。]

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。

[参考] 14)

過量投与時の処置

- ① 気道確保、呼吸・循環の管理、バイタルサイン、血液ガス、血清電解質、骨髄機能の監視
- ② 活性炭投与の反復(強制利尿、腹膜透析、血液透析、血液灌流の有効性は確立されていない)

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)

【警告】

2. 本剤投与に先立ち、無顆粒球症等の副作用が発現する可能性があること及びこの検査が必要であることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。
 - (1) 無顆粒球症の症状(咽頭痛、発熱等)があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡すること。
 - (2) 少なくとも投与開始後2ヶ月間は原則として2週に1回、定期的な血液検査を行う必要があるため、通院すること。

適用上の注意

(1) 調製時

本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。

(2) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- 1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限度に行うこと。
なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。
また、乳幼小児に連用することはこのましくない。
- 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

15. その他の注意

特に定められていない

16. その他

日本で見られていない外国での副作用報告¹⁵⁾

nephritis(腎炎)、renalvasculitis(腎尿細管炎)、coldness(寒冷)、constipation(便秘)、dryskin(乾燥肌)、sleepiness(眠気)、weightgain(体重増加)

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

①小腸に対する作用

モルモットの小腸を用い、Magnas 法で実験した結果では、何らの固有作用も示さなかった。また、塩化バリウムによるけいれん状態に対する緩解作用もみられなかった¹⁶⁾。

②血圧への影響

チアマゾール 100mg をネコ (Numalnakose の状態) の静脈に注射したが、何ら影響を示さなかった¹⁶⁾。

③放射線障害防御作用

チアマゾールは分子内に SH 基を有し、システイン同様放射線障害の防御作用を有すると言われている。dd 系の雄雌マウスにチアマゾール 5mg、25mg/kg を腹部皮下に投与した後、700 γ 全身照射し、生存率、体重の推移を調べたところ、コントロールは 14 日までに全例死亡したが、チアマゾール 25mg 投与群 30 日目において、雄は全例生存、雌は 70% が生存であった。照射により減少した体重は 5mg、25mg 投与群とも 30 日目に照射前の値に回復した¹⁷⁾。また、Wistar 系ラットにチアマゾール 5mg/kg を腹部皮下に投与後、300 γ 全身照射した場合の赤血球数、血色素数、白血球数の 30 日目回復率はコントロール群の 89~93%、90~95%、92~99% に対し、投与群は 102~105%、104~105%、117~125% であった¹⁷⁾。

RF 系及び C57BL/6 系のマウスを用い、照射 1 週間前よりチアマゾール 0.5% 量を飲料水にとかけて自然給水し、RF 系には 600 γ、C57BL/6 系には 650 γ の X 線を全身照射したとき、両系統の死亡率は 62.3%、79.7% でコントロールの 84.9%、90.9% より低下した。この効果は系統間で差があり、X 線感受性の強い RF 系でより高い効果を示した¹⁸⁾。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験¹⁶⁾

チアマゾールの LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物	経口	皮下
マウス	860	345
ラット	2,250	—

(2) 反復投与毒性試験¹⁶⁾

①ラットに 100~200mg/kg を 5 週間経口投与し、血液所見を観察したところ、200mg/kg 投与群で赤血球、白血球、リンパ球、顆粒球の減少がみられた。

②ウサギに 25mg/kg を 8 週間経口投与したが、体重減少、血液像等の変化はみられなかった。

(3) 生殖発生毒性試験¹⁹⁾

チアマゾールの0(蒸留水)、25、50、100、及び200mg/kg/dayをSD系ラットの胎児器官形成期に経口投与し、母動物、胎児の発生ならびに出生児(F1)に及ぼす影響を検討した。母動物所見としては、200mg/kg群で20例中3例が死亡、その他の個体にも削瘦、流涎、立毛、脱毛などの一般状態の悪化が認められた。また、100mg/kg群でも削瘦、流涎が認められた。体重及び摂餌量は、投与翌日よりすべての投薬群において減少が認められた。また、妊娠期間の延長が200mg/kg群で認められた。胎児所見として、すべての投薬群で体重の低下が認められた。一方、黄体数、着床数、胎児死亡率及び性比については投薬の影響はなかった。胎児骨格検査において、200mg/kg群で骨格異常の発生率が6.8%、骨格変異の発生率は95.8%と、それぞれ有意に増加した。胎児外形及び内臓への影響は認められなかった。出生児(F1)では、離乳後に全ての投薬群で体重増加抑制がみられた。一方、諸機能、行動、性周期、妊娠維持、帝王切開所見には投薬の影響はなかった。また、生殖機能検査に用いた200mg/kg群の雄3例中2例に精巣萎縮及び精巣上体形成不全が認められた。以上の結果より、胚致死作用は認められなかったものの、胎児発育及び形態形成への影響が示唆された。母動物における一般毒性的な無影響量は25mg/kg以下、生殖機能に対する無影響量は100mg/kg、胎児及び出生児の発達に対する無影響量は25mg/kg以下と結論した。

(4) その他の特殊毒性

①血液像、造血器官に及ぼす影響¹⁶⁾

・ラット

チアマゾール100、200mg/kgを5週間経口投与した。実験期間中、死亡例は100mg/kg投与の場合は認められず、200mg/kg投与では5匹中3匹が死亡した。

投与量	所見
100mg/kg	赤血球、白血球は5週間以内で変化なし。胸骨髄もほとんど正常。
200mg/kg	投与後、2週間目より白血球数50%減少、リンパ球、顆粒球も同一比率で減少。骨髄芽細胞の左方推移は認められない。赤血球数は30%低下。

・ウサギ

チアマゾール25mg/kgを8週間経口投与した。この期間中、体重の減少、その他の目立った症状は認められず、血液像の変動もみられなかった。

②発癌性試験²⁰⁾

生後2ヶ月のC3H系マウスにチアマゾール含有の飲料水を26ヶ月供与した。チアマゾール濃度は35mg/Lより徐々に増量させ、最終的に500mg/Lとした。チアマゾール投与群の甲状腺重量は有意に増加し、19~20ヶ月目に最高に達したが甲状腺癌は投与群、control群に各1例見出されたのみであった。組織学的には、甲状腺短立方上皮細胞から過形成円柱上皮細胞への発達、腺房内のコロイドの染色性低下、量の減少、空胞化が認められた。また、甲状腺組織の乳酸生成量は両群間に差がみられなかった。

③局所刺激

2%溶液を用い、ウサギに静脈注射、ラットに皮下注射を行ったが、局所刺激現象はみられなかった¹⁶⁾。

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：3年（外箱、ラベル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、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

1 mL 10 アンプル

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メルカゾール錠 5mg

同 効 薬：プロピルチオウラシル

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9日

承認番号：21800AMX10710

（参考）旧販売名「メルカゾール注」

承認年月日：1958年5月1日

承認番号：13334KUZ03728

9. 薬価基準収載年月日

2006年12月8日

（参考）旧販売名「メルカゾール注」1960年6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
なし

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
再評価結果公表年月日：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
否

14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード
2432400A1034

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) 熊原雄一, 他 : 治療, 46 (3) : 595 (1964)
- 2) 大塚舜一, 他 : 日本内分泌学会雑誌, 46 (9) : 1048 (1970)
- 3) 上野高次, 他 : 診療と新薬, 2 (6) : 647 (1965)
- 4) 藤原元始, 他 (監訳) : グットマン・ギルマン薬理書 (廣川書店) : 1688 (1992)
- 5) Sitar DS. et al. : J Pharm Exp Ther, 184 (2) : 432 (1973)
- 6) De Groot L J. et al. : Endocrinology, 70 : 492 (1962)
- 7) 坪井 実, 他 : 総合医学, 14 (12) : 1048 (1957)
- 8) Okamura Y. et al. : Endocrinol Jpn, 33 (5) : 605 (1986)
- 9) Johansen K. et al. : Eur J Clin Pharmacol, 23 (4) : 339 (1982)
- 10) Marchant B. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 45 (6) : 1187 (1977)
- 11) Tegler L. et al. : Lancet, 2 (8194) : 591 (1980)
- 12) Cooper DS. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 58 (3) : 473 (1984)
- 13) Skellern GG. et al : Xenobiotica, 7 (4) : 247 (1977)
- 14) Physicians' Desk Reference 53ed. (Medical economics Data) : 1447 (1999)
- 15) USP—DI 20th ed. (the United States Pharmacopeial Convention Inc.), 1 : 461 (2000)
- 16) Brock N. et al. : Arzneimittel Forsch, 4 (1) : 20 (1954)
- 17) 田崎 力 : 久留米医学会雑誌, 23 (10) : 4752 (1960)
- 18) Hayakawa J. et al. : Strahlentherapie, 116 : 415 (1961)
- 19) 社内資料 : 津野達也, 他 : ラットにおける器官形成期経口投与試験 (1992)
- 20) Jemec B. : Acta Pathol Microbiol Scand. section A, 78 : 151 (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

メルカゾール注は、外国で発売されていない。

XIII. 備考