

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

処方せん医薬品

抗甲状腺剤
日本薬局方 プロピルチオウラシル錠
チウラジール[®]錠50mg
THIURAGYL[®] tablets 50mg

剤形	フィルムコーティング錠
規格・含量	1錠中 日局プロピルチオウラシル 50mg 含有
一般名	和名：プロピルチオウラシル 洋名：Propylthiouracil
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	承認年月日：2008年9月10日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：1969年1月1日 発売年月日：1968年5月
開発・製造・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL. FAX.

本IFは2008年12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 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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 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…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 4
2. 物理化学的性質…………… 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
4. 有効成分の確認試験法…………… 5
5. 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. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 7
7. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
8. 溶出試験…………… 7
9. 生物学的試験法…………… 7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
12. 力価…………… 7
13. 容器の材質…………… 7
14. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 10
2. 薬理作用…………… 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 11
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 11
3. 吸収…………… 12
4. 分布…………… 12
5. 代謝…………… 13
6. 排泄…………… 14
7. 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

1. 警告内容とその理由…………… 15
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 15
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 15
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 15
5. 慎重投与内容とその理由…………… 15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 16
7. 相互作用…………… 16
8. 副作用…………… 17
9. 高齢者への投与…………… 19
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 19
11. 小児等への投与…………… 20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 20
13. 過量投与…………… 20
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) 20

15. その他の注意	21
16. その他	21

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	22
2. 毒性	22

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	25
2. 貯法・保存条件	25
3. 薬剤取扱い上の注意点	25
4. 承認条件	25
5. 包装	25
6. 同一成分・同効薬	25
7. 国際誕生年月日	25
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
9. 薬価基準収載年月日	25
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	25
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	26
12. 再審査期間	26
13. 長期投与の可否	26
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	26
15. 保険給付上の注意	26

X I. 文献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

X II. 参考資料

主な外国での発売状況	29
------------	----

X III. 備考

その他の関連資料	30
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

甲状腺機能亢進症に対する治療法としては、薬物療法や外科的甲状腺摘出及び放射性ヨード療法等がある。このうち、薬物療法で使用される代表的な抗甲状腺剤としてプロピルチオウラシルやチアマゾールがある。

プロピルチオウラシル(日局 14)は、Astwood¹⁾らの研究によって作られた一連のアルキルチオウラシルのうちの1つで、ヨウ化物(ヨウ素イオン)の酸化、チロシンのヨード化及びモノヨードチロシン(MIT)、ジヨードチロシン(DIT)の縮合反応を抑制して甲状腺ホルモンの血中濃度を低下させる作用を有する。また、プロピルチオウラシルは、末梢組織においてチロキシン(T_4)からトリヨードチロニン(T_3)への脱ヨード化の抑制作用を有する。

本剤は、1967年8月に製造許可を受け、1968年5月に発売を開始した。その後、日本薬局方収載品目の承認制度への移行に伴い1985年7月に再承認を受けた。また、2008年9月に販売名変更に伴う再承認を受けた。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) プロピルチオウラシル原末は苦味を有することから、飲みやすくするためフィルムコーティング剤としている。
- (2) 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

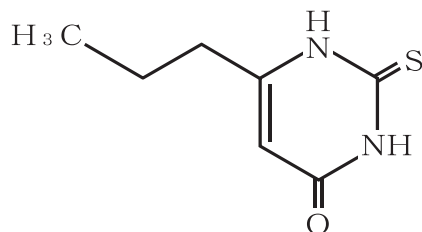
1. 販売名

- (1) 和名：
チウラジール錠 50mg
- (2) 洋名：
THIURAGYL tablets 50mg
- (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)

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)

2,3-Dihydro-6-propyl-2-thioxopyrimidin-4(1*H*)-one

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

PTU (略号)

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

なし

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)

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態での安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH	ポリエチレン袋(二重) +ミニファイバードラム	3年	変化なし

試験項目：性状, チオ尿素, 乾燥減量, 含量

(2) 強制劣化試験による生成物

該当資料なし

(3) 溶液状態での安定性

該当資料なし

4. 有効成分の確認試験法

日局「プロピルチオウラシル」の確認試験による




5. 有効成分の定量法

日局「プロピルチオウラシル」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状：

有効成分 (1錠中)	日局プロピルチオウラシル 50mg		
性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠		
外形			
規格	直径(mm) 7.2	厚さ(mm) 約 3.5	重量(mg) 115

(2) 製剤の物性：

硬度：73.1±5.7N

(3) 識別コード：

TT252

(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

(5) 酸価, ヨウ素価等：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

1錠中 日局プロピルチオウラシルを 50mg 含有

(2) 添加物

ヒドロキシプロピルセルロース, カルメロースカルシウム, ステアリン酸マグネシウム, 乳糖水和物, グリセリン脂肪酸エステル, ステアリン酸, 酸化チタン

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

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温	PTP + アルミニウム袋	3年	変化なし
加速試験*2	40°C, 75%RH	PTP + アルミニウム袋 + 紙袋	6ヵ月	変化なし

*1. 試験項目：含量

*2. 試験項目：性状, 確認試験, 溶出試験, 含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

8. 溶出試験

日局「プロピルチオウラシル錠」の溶出性による。すなわち、試験液に溶出試験第 2 液 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により毎分 75 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 80%以上である。

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 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」の確認試験による

11. 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」の定量法による

12. 力価

該当しない

13. 容器の材質

PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）＋アルミニウム袋
（アルミニウムラミネートフィルム）＋紙箱
バラ包装：ポリエチレン瓶、金属キャップ＋紙箱

14. 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 (6 錠) を 3～4 回に分割経口投与する。症状が重症のときは 1 日 400～600mg (8～12 錠) 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 (1～2 錠) 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 (2～4 錠)、10 歳以上～15 歳未満では、1 日 200～300mg (4～6 錠) 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 (1～2 錠) 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 (3～6 錠) 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 (1～2 錠) 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

(5) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

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

チオウレア, チオウラシル, メチルチオウラシル, チアマゾール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

プロピルチオウラシルは甲状腺において、ヨウ化物(ヨウ素イオン)の酸化, チロシンのヨード化及びモノヨードチロシン(MIT), ジヨードチロシン(DIT)の縮合反応を抑制して甲状腺ホルモンの血中濃度を低下させる作用を有する。また, 末梢においてチロキシン(T_4)からトリヨードチロニン(T_3)への脱ヨード化を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 甲状腺ホルモン生合成抑制作用²⁾

ラットを用いた実験で, プロピルチオウラシルは甲状腺の ^{131}I 摂取率を低下させた。

2) 末梢作用³⁾

甲状腺摘除ラットを用いた実験で, プロピルチオウラシルは T_4 から T_3 への脱ヨード化を抑制した。

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：

30～60分

(3) 通常用量での血中濃度：

甲状腺機能亢進症患者6例に対してプロピルチオウラシルを1回100～280mg投与したところ、30～60分で最高血中濃度7.2～18.3 $\mu\text{g/mL}$ に達した⁴⁾。

(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：

$2.599 \pm 1.380\text{h}^{-1}$ (n = 6)⁴⁾

(2) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ⁵⁾

平均77% (53～88%)

AUC $1385 \pm 277\mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$ (n = 7)

(3) 消失速度定数：

$0.545 \pm 0.137\text{h}^{-1}$ (n = 6)⁴⁾

(4) クリアランス：

該当資料なし

(5) 分布容積：

$326 \pm 32\text{mL/kg}$ (n = 6)⁴⁾

(6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ^{6,7)}

76～80%

3. 吸収

消化管から吸収される。

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：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ⁸⁾

プロピルチオウラシルは胎盤を通過するため、胎児に甲状腺機能低下症を来し、このため甲状腺刺激ホルモン (thyroid-stimulating hormone ; TSH) が増加して胎児の甲状腺を刺激するため甲状腺肥大 (goiter) を生じるおそれがある。

胎児と母体の血清中放射活性比は 0 ~ 0.35 であり、胎児への移行量は投与量の 0.01%。

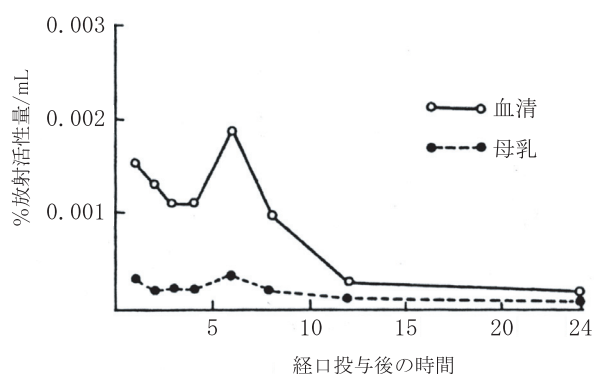
(3) 乳汁中への移行性：

該当資料なし

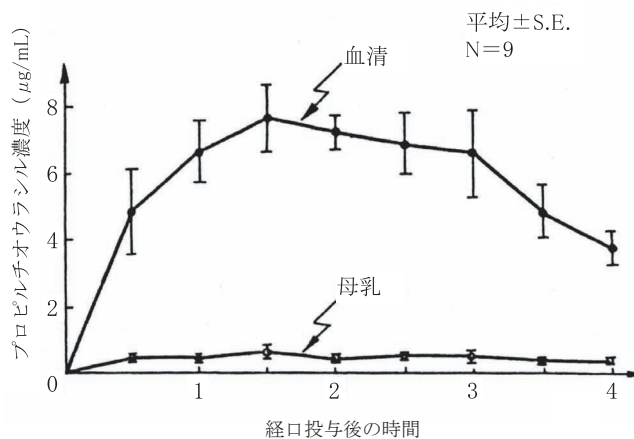
<参考>外国人のデータ^{6,9)}

母乳中へ移行し、大量投与により乳児の甲状腺機能に影響を与える可能性がある。本剤の母乳中の濃度は、投与後約 90 分で最高血中濃度となるが、ヒト母乳中への移行は血清レベルの 1/10 であり、また、哺乳時に乳児が一回に摂取するプロピルチオウラシルの量は母体の 1 回投与量の最大 0.3% 程度であるとの報告がある。

プロピルチオウラシルはチアマゾールに比較すると、母乳中への移行率は低い。



³⁵S プロピルチオウラシル 100mg 経口投与後の血清中、母乳中 ³⁵S 放射活性
9) Low, L.C.K. et al. : Lancet 1979 ; November 10 : 1011-1012



9人の授乳婦にプロピルチオウラシル 400mg を単回経口投与後の血清中, 母乳中濃度

6) Kampmann, J.P. et al. : Lancet 1980 ; April 5 : 736-738

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし(その他の組織への移行性の項参照)

(5) その他の組織への移行性 :

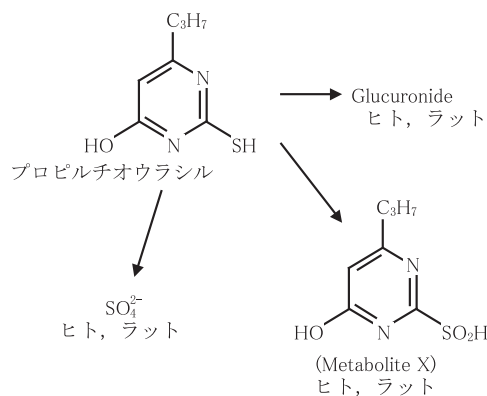
プロピルチオウラシルは広く体内に移行する。主に、骨髄, 甲状腺, 血液, 肝臓, 脾臓に高濃度に移行する。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{6, 10, 11} :

代謝部位 : プロピルチオウラシルは肝臓で代謝される。

代謝経路 :



(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 :

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位 :

該当資料なし

<参考>外国人のデータ¹²⁾

プロピルチオウラシルは、ヒトで投与後 24 時間以内に投与量の約 85%が尿中に検出される。グルクロン酸抱合体(61%), 無機硫酸塩(6 ~ 8%), 未変化体(10%)と 2 つの未知の代謝物質(8 ~ 10%)として排泄される。胆汁中へはグルクロン酸抱合体として排泄され、また、投与後 24 時間以内にプロピルチオウラシル(1%)が糞便中に検出された。

(2) 排泄率 :

該当資料なし

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

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

<参考>外国人のデータ¹³⁾

プロピルチオウラシルは、3 時間の血液透析により投与量の最大 5%が排泄され、血中濃度が 7.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 4.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に低下したとの報告がある。

(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

現段階では定められていない

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) 本剤の成分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。〕

<解説>

- (1) 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に同じ薬剤を再投与すると、重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- (2) 本剤は投与中に肝障害を起こすことが知られている。本剤使用後肝機能が悪化した例で、継続投与中、重篤な劇症肝炎が発生したことが報告されている。

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

- (1) 肝障害のある患者〔肝障害が更に悪化す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いき、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が悪化するおそれがある。〕

<解説>

- (1) プロピルチオウラシルは、肝障害を起こすことが知られていることから設定している。長期にわたる抗甲状腺剤による治療を行う場合は、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。
- (2) 抗甲状腺剤は、投与中に白血球減少や好中球、好酸球、好塩基球などの顆粒球減少などの血液障害を来す。副作用の発現機序として、アレルギー性又は中毒性の2つが関与しているといわれている^{a)}。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

現段階では定められていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

現段階では定められていない

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血薬 (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薬の用量調節を行う。	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薬の効果は増強する。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薬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。

<解説>

・クマリン系抗凝血薬^{b)}：

甲状腺機能亢進症の患者は, 血液中の凝固因子の合成系, 代謝系ともに亢進しているため, ワルファリンの投与によりビタミン K 依存性の凝固因子の合成が抑制されるが, 凝固因子の代謝は促進しているためワルファリンの効果は増強される。

プロピルチオウラシルの投与により, 凝固因子の代謝が低下し, その結果ワルファリン等の抗凝血薬の効果が低下するとの報告がある。

・ジギタリス製剤^{b)}：

機序は不明である。甲状腺機能亢進症の患者は, ジギタリスの代謝や排泄が亢進するため, ジギタリスの血中濃度が低くなりやすい。抗甲状腺剤とジギタリスの併用によりジギタリスの血中濃度が上昇し, ジギタリス中毒があらわれるおそれがある。

抗甲状腺剤はジギタリス製剤の作用に影響を及ぼすことがあるので, 併用する場合は, 病態の変化, ジギタリス製剤の血中濃度の変動に十分注意し慎重に投与すること。

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。

1) 重大な副作用と初期症状：

(1) 重大な副作用

- 1) **無顆粒球症, 白血球減少** (いずれも頻度不明)：無顆粒球症, 白血球減少 (初期症状：発熱, 全身倦怠, 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** (いずれも頻度不明)：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** (いずれも頻度不明)：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。

2) その他の副作用：

種類 \ 頻度	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
消化器	悪心・嘔吐, 下痢, 食欲不振
精神神経系	頭痛, めまい, 末梢神経異常
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, 味覚減退

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¹⁴⁾：

調査症例数	2,491 例	
副作用発現症例数	81 例	
副作用発現症例率	3.25%	
副作用の種類	発現症例数	発現率(%)
無顆粒球症	11	0.44
白血球減少症	27	1.08
発熱	7	0.28
発疹	10	0.40
蕁麻疹	8	0.32
浮腫	1	0.04
関節痛・筋肉痛	6	0.24
胃腸障害	3	0.12
神経障害	2	0.08
その他	6	0.24

(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：

禁忌(次の患者には投与しないこと) <抜粋>

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用<抜粋>

種類	頻度	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。

<解説>

高齢者の薬物動態は、吸収速度が若年者の 1/3 に低下しているがこれに伴う臨床的变化に関するデータはみられない。類薬であるメチマゾール療法を行っていた 40 歳以上の患者において無顆粒球症を来しやすいといわれている^{o)}。

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。〕

<解説>

- (1) 本剤の蛋白結合率は高い。本剤はメチマゾールに比べ胎盤通過率は低いというものの、他の抗甲状腺剤と同様に新生児の甲状腺機能低下症が報告されている。また、海外において母体に投与されたプロピルチオウラシルが胎盤を通過し、胎児の甲状腺ホルモン低下を来したことから、フィードバック機構が働き胎児の脳下垂体前葉からの TSH 分泌が高まり、この結果、胎児の甲状腺が肥大した症例も報告されているので注意が必要である。
- (2) 妊娠初期の抗甲状腺剤服用による胎児甲状腺への影響はないといわれているが、胎児は 11 ~ 12 週頃から甲状腺ホルモンの分泌を開始することから、抗甲状腺剤の影響はこの時期に注意が必要である。また、妊娠中の母体の甲状腺機能状態は変化するので、定期的に甲状腺機能検査を実施し、母体の甲状腺機能を正常に保つ必要がある。
- (3) 上記(1)参照^{o)}。

(4)本剤は母体血清中の 1/10 程度の量が乳汁中に移行する。プロピルチオウラシルを服用している母親から哺乳している乳児の甲状腺に変化はみられなかったとの報告はあるものの、安全性を十分に実証するデータはない。本剤を大量投与する場合は授乳を避けさせることが望ましい^{f~h)}。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

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。

<解説>

- ・ 症状：嘔気, 嘔吐, 上腹部違和感, 頭痛, 発熱, 関節痛, かゆみ, 浮腫, 再生不良性貧血(汎血球減少症), 無顆粒球症
(以下の症状の頻度は少ない)肝炎, ネフローゼ症候群, 剥離性皮膚炎, 神経症, 中枢神経刺激症状, うつ状態, 脱力感, 傾眠, 寒がり, 筋痛, 体重増加, 顔面浮腫, 蒼白, 甲状腺肥大などの甲状腺機能低下状態
- ・ 解毒剤：特異的なものはない。活性炭の反復投与が有効。
- ・ 処置：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
軽い皮膚反応には抗ヒスタミン剤を投与。血液障害があらわれた場合は, 本剤の投与を中止する。必要に応じて, 抗生物質, 輸血, コルチコステロイド製剤を投与するⁱ⁾。

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, 更には穿孔を起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。〕

<解説>

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき PTP 誤飲対策の一環として, 「薬剤交付時」の注意を記載している。

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。

<解説>

- (1) 抗甲状腺剤の投与によるインスリン自己免疫症候群が発現したとの報告があることから設定している^{ふ、k)}。
- (2) 抗甲状腺剤は胎盤の通過や、乳汁中への移行が確認されていること及び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ことから設定している^り。

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¹⁵⁾

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, 既に発現した腎性高血圧を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。

(2) 中枢神経系に対する作用¹⁶⁾

T₄ による甲状腺機能亢進症ラットでは中枢が興奮しているが, プロピルチオウラシルは中枢神経系を直接抑制した。

(3) 電解質, ヨウ化物の排泄に対する作用¹⁷⁾

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。

(4) 基礎代謝, 白血球代謝に及ぼす影響^{18, 19)}

プロピルチオウラシルを麻酔下イヌに 0.045 ~ 0.050mg/kg 静注すると平均酸素消費量は 30% 減少し, 平均体温降下は 5°C であった。

また, プロピルチオウラシルを 0.04% 飲食に混じり 8 週間摂取させたラットの腹腔滲出白血球の貪食能は変わらなかったが, 酸素消費量の減少, ブドウ糖の酸化, 乳酸産生は強くみられた。

NADH 酸化酵素, NADPH 酸化酵素, NAD 乳酸脱水酵素の活性は低下した。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験 :

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験 :

1) 亜急性毒性

該当資料なし

2) 慢性毒性

該当資料なし

一般毒性としての一覧表を次に示す^{20 ~ 25)}。

<参考>一般毒性

動物種	投与量 投与方法	投与期間	観察項目	観察結果
イヌ	30mg/kg p.o.	40日齢より 6及び8ヵ月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・体重及び外貌所見 ・血液検査 ・臓器重量 ・組織学的検査 	<p>対照と差なし。 血球数ヘモグロビン量差なし。 白血球百分比：1例にリンパ球増加がみられた以外特に変化なし。 甲状腺：対照の3.5倍増加 副腎, 脳, 心, 腎, 肝, 脾は差なし。 甲状腺濾胞萎縮(コロイド消失, 上皮細胞立方化) 睾丸に若干の成熟抑制他臓器に著変なし。 脛骨々端部, 肋骨の化骨状態に異常なし。</p>
モルモット	30mg/kg p.o.	出生直後より 16週まで	<ul style="list-style-type: none"> ・体重 ・性成熟 ・血漿中PBI ・甲状腺 ・他臓器 	<p>体重, 性成熟, 血漿中PBIは対照と差なし。 甲状腺は, 6週以降重量増加, 上皮肥厚, コロイド減少。 他臓器は異常なし。</p>
ラット	0.05% (52mg/kg) 0.1% (62mg/kg) 0.2% (109mg/kg) 0%	4週間 10 ⁺ 週間 4 ⁺ 週間 16 ⁺ 週間 (回復試験)	<ul style="list-style-type: none"> ・体重 ・血液検査(14週目) ・組織学的検査 ・回復試験 	<p>体重の増加抑制(摂餌量減少)ヘモグロビン量, 血球数, 白血球百分比はいずれも対照と差はなかった。 甲状腺濾胞内コロイド減少, 毛細管充血を伴う著しい腫大, 下垂体前葉に甲状腺欠損細胞出現, 他臓器には異常認めず。 体重回復(16週後), 甲状腺組織上の回復(4週後), 甲状腺欠損細胞消失(4週以後) 甲状腺重量増加は16週後でも認められた。</p>
ラット (成熟雄ラット)	0.01% (4.6mg/kg) 0.3% (120,180mg/kg) 0% (pear-fed) 混餌	6週間	<ul style="list-style-type: none"> ・体重 ・臓器重量 ・組織学的検査 ・血液検査 ・¹³¹I 摂取量血清PBI 転換率 ・血清中T₄量 ・総コレステロール値 	<p>大量投与群で4週以後に顕著な体重抑制がみられた。 甲状腺のみ明らかな重量増加がみられ, 他臓器重量に変化なし。 甲状腺にコロイド消失, 濾胞上皮の肥大がみられ, 大量群では骨髓に脂肪浸潤があった他は変化なし。 ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数は変化なし。 ¹³¹I 摂取量血清PBI 転換率, 血清中T₄量は検体群で著しい低下を, また, 総コレステロール値は検体群で高値を示した。</p>

動物種	投与量 投与方法	投与期間	観察項目	観察結果
マウス	0.6% (約 720mg/kg) 混餌	6 週齢より 1 カ年以上 ほぼ一生涯	<ul style="list-style-type: none"> ・ 間隔的投与(1 カ月及び3 カ月間)による体重 ・ 組織学的検査 ・ 関節障害 	<p>連続的投与では体重減少著明。間隔的投与では普通食給餌期間中に体重回復。甲状腺腫大, 濾胞萎縮, コロイド質減少, 上皮細胞立方化, 間隔的投与では無投与期間中にほぼ正常化され(1 カ月間隔)たが, 3 カ月間隔では回復しないものがあつた。下垂体前葉の甲状腺欠損細胞出現は連続的投与でより顕著であつた。関節障害の発現率は, 連続的投与で65%, 3カ月間隔投与で48%, 1カ月間隔投与で22%, 障害程度は1カ月間隔で最も低かつた。</p>
マウス	0.6% (約 720mg/kg) 混餌	1カ月齢, 12カ月齢より 死亡時まで	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重 ・ 組織学的検査 ・ 関節障害 	<p>体重, 組織学的検査は上記と同様な変化を観察した。関節障害の発現率は, 1カ月齢より投与開始した方が1カ年後より投与したものより高かつた。DBA 系の方が, C57BL 系より発現率が高かつた。</p>

(3) 生殖発生毒性試験^{26, 27)} :

ウサギにプロピルチオウラシル(22mg/kg)を妊娠 11 ~ 25 日まで連日経口投与して胎児の甲状腺, 外形異常を調べた成績では, 胎児の甲状腺肥大, 組織学的変化, 体重減少がみられたが, 外形異常は観察されなかつた。また, ラットの妊娠末期, 生後 4 日間の新生児期あるいは周産期にプロピルチオウラシルを処置することによって, 持続的な甲状腺肥大, 下垂体及び視床下部中 TSH 量の増加, TSH 生成の低下, 血中甲状腺ホルモン濃度の若干の低下がみられ, 性周期期間の延長が観察された。

(4) その他の特殊毒性^{28, 29)} :

発癌性

モルモットに 0.03%プロピルチオウラシルを 24 カ月間経口投与した結果, 甲状腺腫の発生をみた。また, ラットに 0.1%プロピルチオウラシル混餌を 1 年間与えた実験でも甲状腺腫の発生をみた。

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(安定性試験結果に基づく)

2. 貯法・保存条件

遮光保存, 室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

注意－医師等の処方せんにより使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

200錠(バラ), 500錠(10錠×50)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

プロパジール錠 50mg (中外)

同効薬：

チアマゾール

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2008年9月10日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：22000AMX02068000

9. 薬価基準収載年月日

1969年1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

再評価結果公表年月日：1978年3月24日

内容：「有用性が認められるもの」と判定

12.再審査期間

該当しない

13.長期投与の可否

14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2432002F1011（日局プロピルチオウラシル錠）

15.保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Astwood, E.B. et al. : JAMA 1943 ; 122 (2) : 78-81
- 2) Richards, J.B. et al. : Endocrinol. 1959 ; 65 (2) : 198-207
- 3) 塩川喜之 他 : 日本内分泌学会雑誌 1964 ; 40 (1) : 34-48
- 4) 奥野晃正 他 : 日本小児科学会雑誌 1982 ; 86 (4) : 578-581
- 5) Kampmann, J. et al. : Acta Pharmacol. et Toxicol. 1974 ; 35 : 361-369
- 6) Kampmann, J.P. et al. : Lancet 1980 ; April 5 : 736-738
- 7) Kampmann, J.P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 16 : 549-552
- 8) Marchant, B. et al. : J. Clin. Endocrinol., Metab. 1977 ; 45 (6) : 1187-1193
- 9) Low, L.C.K. et al. : Lancet 1979 ; November 10 : 1011-1012
- 10) Marchant, B. et al. : Metabolism. 1971 ; 20 (11) : 989-999
- 11) Lindsay, R.H. et al. : Endocrinol. 1979 ; 104 (6) : 1686-1697
- 12) Sitar, D.S., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1972 ; 183 (2) : 440-448
- 13) Cooper, D.S., et al. : Arch. Intern. Med. 1987 ; 147 : 785-786
- 14) Vanderlaan, W.P. : Pharmacol. Rev. 1955 ; 7 : 301-334
- 15) Fregly, M.J. : Am. J. Physiol. 1958 ; 194 : 149-154
- 16) Woodbury, D.M. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1952 ; 106 (3) : 331-340
- 17) Matty, A.J. et al. : Experientia 1968 ; 24 (12) : 1213-1214
- 18) Meredith, J.H. et al. : Surg. Forum. 1961 ; 12 : 5-7
- 19) Reed, P.W. et al. : Am. J. Physiol. 1969 ; 216 (2) : 231-237
- 20) Mayer, E. : Endocrinol. 1947 ; 40 : 165-181
- 21) Brown, M.M. et al. : Endocrinol. 1952 ; 50 (6) : 600-606
- 22) Benitz, K.F. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1965 ; 7 : 128-162
- 23) Suzuki, M. et al. : J. Pharm. Exp. Ther. 1967 ; 155 (2) : 345-351
- 24) Silberberg, R. et al. : Path. Microbiol. 1962 ; 25 : 840-851
- 25) Silberberg, R. et al. : Gerontologia 1963 ; 8 : 140-149
- 26) Krementz, E.T. et al. : Surgery 1957 ; 41 (4) : 619-631
- 27) Bakke, J.L. et al. : J. Lab. Clin. Med. 1970 ; 76 (1) : 25-33
- 28) Hellwig, C.A. et al. : Growth 1963 ; 27 : 305-315
- 29) Lindsay, S. et al. : Arch. Path. 1966 ; 81 : 308-316

2. その他の参考文献

- a) 松田重三編 : この薬のこの副作用, メディカル・ライフ 1990 ; 98-100
- b) 厚生省薬務局企画課監修 : 医薬品相互作用ハンドブック, 薬業時報社 1992 ; 111-111
- c) 厚生省薬務局企画課監修 : 医薬品相互作用ハンドブック, 薬業時報社 1992 ; 215-215

- d) USP-DI 24th edition, Vol.I, Thomson MICROMEDEX 2004 ; 418-423
- e) 伊藤 進 他 : 第 44 回日本小児保健学会予稿集 1997 ; 580-581
- f) M.N.G.Dukes 編 : メイラー・医薬品の副作用大事典(第 10 版) ,西村書店 1990 ; 785-789
- g) 榊沼 恣 : 妊婦のための薬剤ハンドブック第 2 版,メディカル・サイエンス・インターナショナル 1988 ; 317-321
- h) Bennett,P.N. et al. : Drugs and Human Lactation, ELSEVIER 1988 ; 194-195
- i) 厚生省薬務局監修 : 医薬品服薬指導情報集 7,日本薬剤師研修センター 1997 ; 69-81
- j) 木村 透 他 : 日本内科学会雑誌 1982 ; 71 (5) : 685-691
- k) Hakamata,M. et al. : Intern. Med. 1995 ; 34 (5) : 410-412
- l) Hayashida,C.Y. et al. : J.Endocrinol.Invest. 1990 ; 13 : 937-941

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売されていない)

XⅢ. 備考

その他の関連資料