

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018 に準拠して作成

抗甲状腺剤

日本薬局方 プロピルチオウラシル錠

# プロパジル<sup>®</sup>錠 50mg

## PROPACIL<sup>®</sup> TABLETS

剤形	白色フィルムコーティング錠（割線入り）
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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年8月24日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：1967年10月1日 販売開始年月日：1966年2月5日
製造販売（輸入）・ 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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html">https://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html</a>

本 IF は 2021 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 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。

IF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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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

I F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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I F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。

(2018年10月改訂)

## 目 次

I. 概要に関する項目 .....	1	VI. 薬効薬理に関する項目 .....	11
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..	11
2. 製品の治療学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	11
3. 製品の製剤学的特性 .....	1	VII. 薬物動態に関する項目 .....	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	1	1. 血中濃度の推移 .....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	12
6. RMPの概要 .....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	13
II. 名称に関する項目 .....	3	4. 吸収 .....	13
1. 販売名 .....	3	5. 分布 .....	13
2. 一般名 .....	3	6. 代謝 .....	14
3. 構造式又は示性式 .....	3	7. 排泄 .....	15
4. 分子式及び分子量 .....	3	8. トランスポーターに関する情報 .....	15
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	3	9. 透析等による除去率 .....	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3	10. 特定の背景を有する患者 .....	15
III. 有効成分に関する項目 .....	4	11. その他 .....	15
1. 物理化学的性質 .....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	4	1. 警告内容とその理由 .....	16
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	5	2. 禁忌内容とその理由 .....	16
IV. 製剤に関する項目 .....	6	3. 効能又は効果に関連する注意と その理由 .....	16
1. 剤形 .....	6	4. 用法及び用量に関連する注意と その理由 .....	16
2. 製剤の組成 .....	6	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	16
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..	16
4. 力価 .....	7	7. 相互作用 .....	18
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7	8. 副作用 .....	18
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	20
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	7	10. 過量投与 .....	20
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..	7	11. 適用上の注意 .....	20
9. 溶出性 .....	7	12. その他の注意 .....	21
10. 容器・包装 .....	7	IX. 非臨床試験に関する項目 .....	22
11. 別途提供される資材類 .....	8	1. 薬理試験 .....	22
12. その他 .....	8	2. 毒性試験 .....	23
V. 治療に関する項目 .....	9	X. 管理的事項に関する項目 .....	24
1. 効能又は効果 .....	9	1. 規制区分 .....	24
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	9	2. 有効期間 .....	24
3. 用法及び用量 .....	9	3. 包装状態での貯法 .....	24
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	9		
5. 臨床成績 .....	9		

4. 取扱い上の注意 .....	24
5. 患者向け資材 .....	24
6. 同一成分・同効薬.....	24
7. 国際誕生年月日 .....	24
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日 .....	25
9. 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 .....	25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	25
11. 再審査期間 .....	25
12. 投薬期間制限に関する情報.....	25
13. 各種コード .....	25
14. 保険給付上の注意 .....	25
X I. 文献.....	26
1. 引用文献 .....	26
2. その他の参考文献.....	27
X II. 参考資料 .....	28
1. 主な外国での発売状況 .....	28
2. 海外における臨床支援情報 .....	28
X III. 備考.....	29
その他の関連資料.....	29

## 略語表

略語	略語の内容
ANCA	抗好中球細胞質抗体
BP	英国薬局方
DAB	ドイツ薬局方
DIT	ジヨードチロニン
EP	欧州薬局方
HHV-6	ヒトヘルペスウイルス 6
IP	国際薬局方
MIT	モノヨードチロシン
SLE	全身性エリテマトーデス
USP	米国薬局方
USP-DI	米国薬局方-医薬品情報

# 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<sup>1)</sup> 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<sup>2)</sup> 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<sup>3)</sup> 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。1978年3月に第一次再評価結果 その14「有用性が認められるもの」との再評価結果を得た。

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. 製品の治療学的特性

- ①甲状腺内でヨードチロシンからヨードチロニンを生成する縮合反応モノヨードチロシン (MIT) がジヨードチロシン (DIT) を生成するヨウ素化反応などを阻害する (ラット)<sup>4~6)</sup>。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- ②末梢でチロキシンからトリヨードチロニンへの脱ヨウ素化反応などを抑制する (ラット)<sup>7)</sup>。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 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、薬剤性過敏症候群が報告されている (頻度不明)。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

特になし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

設定されていない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

プロパジール<sup>®</sup>錠 50mg

#### (2) 洋名

PROPACIL<sup>®</sup> 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) ステム

甲状腺拮抗薬として用いられるウラシル誘導体：-thiouracil

### 3. 構造式又は示性式

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS

分子量：170.23

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

6-Propyl-2-thiouracil

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：PTU

### 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

0.92 (pH6.0) <sup>8)</sup>

##### (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 ( $\epsilon$ 15800、15600)

methanolic KOH : 315.5、260、207.5nm ( $\epsilon$ 10900、10700、15400)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### ①確認試験法

日本薬局方「プロピルチオウラシル」の確認試験による。

- i) 水酸化バリウム試液による沈殿の生成
- ii) ペンタシアノアンミン鉄(Ⅱ) 酸ナトリウム  $n$ 水和物溶液による呈色

#### ②定量法

日本薬局方「プロピルチオウラシル」の定量法による。

滴定




## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

剤形	白色フィルムコーティング錠（割線入り）		
外形	表	側面	裏
			
	直径 7.2mm 厚さ 3.5mm 質量約 148mg		
製剤表示	プロパジール		

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	プロパジール錠 50mg
有効成分	1錠中 日局プロピルチオウラシル 50mg
添加剤	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、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

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 6. 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℃-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

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

### 9. 溶出性

日本薬局方「プロピルチオウラシル錠」の溶出性の項に従い試験を行うとき、以下の溶出率に適合する。

条件	規定時間	溶出率
溶出試験第2液（900mL）、パドル法（75rpm）	30分	80%以上

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：ポリプロピレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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 週間毎に漸減し、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 週間毎に漸減し、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 週間毎に漸減し、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 週間毎に検査し、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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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

チオアミド系薬剤（一般名：チアマゾール）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>9)</sup>

甲状腺内でペルオキシダーゼを阻害して、ヨウ化物の酸化とモノ及びジヨードチロニンからの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を阻害することによって甲状腺ホルモンの産生を阻止する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ①ヨウ素化阻害作用

ラットへのプロピルチオウラシル投与により、ヨードチロシンからヨードチロニンを生成する縮合反応、モノヨードチロシン (MIT) からジヨードチロシン (DIT) を生成するヨウ素化反応、更にチロシンから MIT を生成するヨウ素化反応が阻害される<sup>4~6)</sup>。

##### ②末梢脱ヨウ素反応抑制作用

i) ラットへのプロピルチオウラシル投与によるチロキシンからトリヨードチロニンへの脱ヨウ素化抑制や<sup>131</sup>I-チロキシン投与による便中の<sup>131</sup>I排泄の増加、尿中排泄の減少等の末梢代謝抑制作用が認められた<sup>7)</sup>。

ii) 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°Cであった<sup>10)</sup>。

#### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>11)</sup>

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、両群とも投与後 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 $\pm$ 1.4	75 $\pm$ 19
バセドウ病患者 (n=7)	4.8 $\pm$ 2.4	73 $\pm$ 13

mean $\pm$ S.D.

注) 承認されている用法・用量は、通常成人に対してプロピルチオウラシルとして、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 回に分割経口投与である。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

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<sup>12)</sup>

0.047 $\pm$ 0.029min<sup>-1</sup> (mean $\pm$ S.D., n=7) (外国人データ)

#### (3) 消失速度定数<sup>12)</sup>

0.019 $\pm$ 0.006 min<sup>-1</sup> (mean $\pm$ S.D., n=7) (外国人データ)

#### (4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積<sup>13)</sup>

0.40L/kg (外国人データ)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位

消化管より吸収される<sup>9)</sup>。

バイオアベイラビリティ

AUC :  $1385 \pm 277 \mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$  (mean  $\pm$  S.D., n=7) (外国人データ)<sup>12)</sup>

5. 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<sup>14)</sup>

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 (外国人データ)。

### (3) 乳汁への移行性

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<sup>15)</sup>。

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

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>19)</sup>

甲状腺機能正常者：76.2±1.2% (mean±S.D., n=12)

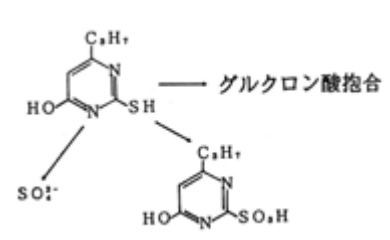
甲状腺機能亢進症患者：76.6±1.3% (mean±S.D., n=10)

(両者間に有意差は認められない) (外国人データ)

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>20)</sup>

(外国人データ)



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄

#### ①排泄部位及び経路

尿中に排泄される。<sup>9)</sup>

<参考><sup>8)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-プロピルチオウラシル 20mg/kg を経口、腹腔内、静脈内投与したところ、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<sup>21)</sup>

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（外国人データ）。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

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（外国人データ）<sup>22)</sup>。

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。] [9.3、11.1.3 参照]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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。[11.1.1 参照]

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。肝障害をさらに悪化させるおそれがある。

[2.2、11.1.3 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 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。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。

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

9.5.3 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。

9.5.4 本剤の妊娠中の投与により、新生児に肝障害があらわれたとの報告がある。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

9.6.1 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

なお、本剤を大量に投与する場合は授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行（血清レベルの 1/10 程度）する。

9.6.2 本剤の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。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量に注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

10.2 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

### 11. 副作用

次の副作用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。

## (1) 重大な副作用と初期症状

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 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うこと。[9.1.1 参照]

#### 11.1.2 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）

#### 11.1.3 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こと。[2.2、9.3 参照]

#### 11.1.4 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。

#### 11.1.5 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。

#### 11.1.6 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。

#### 11.1.7 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（掻痒、発疹、顔面浮腫、呼吸困難等）があらわれることがある。

#### 11.1.8 薬剤性過敏症候群<sup>23)</sup>（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、リンパ節腫脹、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。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

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇
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 <sup>注)</sup>	発疹、蕁麻疹、発熱
その他	CK 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）

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。

### ◆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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 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。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号）に則り、設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

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) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

<参考情報>

##### 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<sup>24)</sup>。

##### ② 中枢神経系に対する作用

T<sub>4</sub>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<sup>25)</sup>。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<sup>26)</sup>。

##### 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<sup>27)</sup>。

##### 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<sup>28)</sup>。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>29)</sup>

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<sup>30、31)</sup>

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<sup>32)</sup>

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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

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<sup>33、34)</sup>。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：プロパジール錠 50mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：プロピルチオウラシル 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：5年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

- (1) 患者向医薬品ガイド：なし
- (2) くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：チウラジール錠 50mg

同 効 薬：チアマゾール

### 7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
プロパジール錠 (旧販売名)	1985年5月15日	16000AMZ00653	1967年10月1日	1966年2月5日
プロパジール錠 50mg	2006年8月24日 2015年10月1日 (製造販売承認を承継)	21800AMX10797		

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価

通知年月日 1978年3月24日（第一次再評価結果その14）

再評価結果：「有用性が認められるもの」と判定された。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
プロパジール錠 50mg	2432002F1011	2432002F1046	105162905	620004388

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Barker, MH. : JAMA.1936;106:762
- 2) Richter, CP., et al. : Proc Soc Exp Biol & Med.1941;48:684
- 3) Astwood, EB., et al. : Endocrinol.1943;32:210
- 4) Iino, S., et al. : Endocrinology.1961;68:582-588 (PMID : 13717431)
- 5) Slingerland, DW., et al. : Endocrinology.1959;65:178-188 (PMID : 13672140)
- 6) Richards, JB., et al. : Endocrinol.1959;65(2):198-207 (PMID : 13672142)
- 7) 塩川 喜之 : 日本内分泌学会雑誌.1964;40:34-48
- 8) Sitar, DS., et al. : J Pharmacol Exp Ther.1972;183(2):440-448 (PMID : 5083555)
- 9) 第十七改正日本薬局方解説書 : 廣川書店.2016:C-3044, C-4833, C-4836
- 10) Meredith, JH., et al. : Surg Forum.1961;12:5-7 (PMID : 14472776)
- 11) 佐藤 幹二 他 : ホルモンと臨床.1983;31(7):663-668
- 12) Kampmann, JP., et al. : Acta Pharmacol et toxicol.1974;35:361-369 (PMID : 4479714)
- 13) Ringhand, HP., et al. : Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.1980;18(11):488-493 (PMID : 7203724)
- 14) Marchant, B., et al. : J Clin Endocrinol Metab.1977;45(6):1187-1193 (PMID : 591614)
- 15) 百溪 尚子 他 : ホルモンと臨床.1985;33(3):309-312
- 16) Low, LC., et al. : Lancet.1979;2(8150) : 1011 (PMID : 91730)
- 17) Kampmann, JP., et al. : Lancet.1980;1(8171):736-737 (PMID : 6103158)
- 18) 今村 稔他 : ホルモンと臨床.1987;35(Suppl.):277-284
- 19) Kampmann, JP., et al. : Br J Clin Pharmacol.1983;16(5):549-552 (PMID : 6639841)
- 20) 木村 良平 : 薬局.1986;37(10):1297-1303
- 21) Marchant B., et al. : Pharmacol Ther B.1978;3(3):305-348 (PMID : 75549)
- 22) Cooper, DS., et al. : Arch Intern Med.1987;147(4):785-786 (PMID : 3827468)
- 23) 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
- 24) Fregly, MJ., et al. : Amer J Physiol.1958;194(1):149-154 (PMID : 13559442)
- 25) Woodbury, DM., et al. : J Pharm Exp Ther.1952;106(3):331-340 (PMID : 13000629)
- 26) Prange, AJ., et al. : Biochem Pharmacol.1966;15(3):237-248 (PMID : 5911539)
- 27) Matty, AJ., et al. : Experientia.1968;24(12):1213-1214 (PMID : 5703016)
- 28) Reed, PW., et al. : Amer J Physiol.1969;216(2):231-237 (PMID : 5766974)
- 29) 社内資料 : Propylthiouracil (PTU) の急性毒性試験.1975
- 30) Benitz, KF., et al. : Toxic Appl Pharmacol.1965;7:128-162 (PMID : 14256597)
- 31) Brown, MM., et al. : Endocrinol.1952;50(6):600-606 (PMID : 12980069)
- 32) Mayer, E. : Endocrinol.1947;40(3):165-181 (PMID : 20294403)
- 33) Krementz, ET., et al. : Surgery.1957;41(4):619-631 (PMID : 13422091)
- 34) Bakke, JL., et al. : J Lab Clin Med.1970;76(1):25-33 (PMID : 5425363)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない（プロパジール錠 50mg は海外で発売されていない。）

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する海外情報

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り，米 FDA，オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 妊婦

9.5.1 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。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。

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

9.5.3 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。

9.5.4 本剤の妊娠中の投与により、新生児に肝障害があらわれたとの報告がある。

##### 9.6 授乳婦

9.6.1 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。なお、本剤を大量に投与する場合は授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行（血清レベルの 1/10 程度）する。

9.6.2 本剤の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。

	分類
オーストラリアの分類 An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy	C (2021年4月)

オーストラリアの分類：C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

### XⅢ. 備考

#### その他の関連資料

該当資料なし