

## 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗結核抗生物質製剤

注射用エンビオマイシン硫酸塩

# ツベラクチン<sup>®</sup>筋注用 1g

## Tuberactin<sup>®</sup> Injection

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）
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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：1975年11月
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 くすり相談窓口 TEL: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 <a href="https://www.asahikasei-pharma.co.jp">https://www.asahikasei-pharma.co.jp</a>

本IFは2023年3月改訂の電子化された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。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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、I F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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」, 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じで行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	4. 用法及び用量に関連する注意	9
1. 開発の経緯	1	5. 臨床成績	10
2. 製品の治療学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	15
3. 製品の製剤学的特性	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	2. 薬理作用	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	VII. 薬物動態に関する項目	20
6. RMPの概要	1	1. 血中濃度の推移	20
II. 名称に関する項目	2	2. 薬物速度論的パラメータ	20
1. 販売名	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	21
2. 一般名	2	4. 吸収	21
3. 構造式又は示性式	2	5. 分布	21
4. 分子式及び分子量	3	6. 代謝	22
5. 化学名（命名法）又は本質	3	7. 排泄	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	8. トランスポーターに関する情報	23
III. 有効成分に関する項目	4	9. 透析等による除去率	23
1. 物理化学的性質	4	10. 特定の背景を有する患者	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	11. その他	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
IV. 製剤に関する項目	6	1. 警告内容とその理由	24
1. 剤形	6	2. 禁忌内容とその理由	24
2. 製剤の組成	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
4. 力価	7	5. 重要な基本的注意とその理由	24
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	7. 相互作用	26
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	8. 副作用	27
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
9. 溶出性	7	10. 過量投与	29
10. 容器・包装	8	11. 適用上の注意	29
11. 別途提供される資材類	8	12. その他の注意	29
12. その他	8	IX. 非臨床試験に関する項目	30
V. 治療に関する項目	9	1. 薬理試験	30
1. 効能又は効果	9	2. 毒性試験	30
2. 効能又は効果に関連する注意	9		
3. 用法及び用量	9		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	33
1. 規制区分.....	33
2. 有効期間.....	33
3. 包装状態での貯法.....	33
4. 取扱い上の注意.....	33
5. 患者向け資材.....	33
6. 同一成分・同効薬.....	33
7. 国際誕生年月日.....	33
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.....	33
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.....	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	34
11. 再審査期間.....	34
12. 投薬期間制限に関する情報.....	34
13. 各種コード.....	34
14. 保険給付上の注意.....	34
<b>X I. 文献</b> .....	35
1. 引用文献.....	35
2. その他の参考文献.....	36
<b>X II. 参考資料</b> .....	37
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
<b>X III. 備考</b> .....	38
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	38
2. 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 griseoverticillatus* 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<sup>1,2)</sup>。

本品は 1975 年に抗結核抗生物質注射剤として適応菌種をエンビオマイシンに感性の結核菌、肺結核及びその他の結核症を適応症として承認を取得し、発売された。

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. 製品の治療学的特性

(1) 抗酸菌に対して抗菌力を有する。[「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照]

(2) 臨床試験における有効率は初回治療例で 98.7% (78/79 例)、再治療例で 39.1% (330/844 例) である。[「V.5.臨床成績」の項参照]

(3) 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。[「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

該当しない。

### 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材、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材	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

該当しない。

#### (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

ツベラクチン<sup>®</sup>筋注用 1g

(2) 洋名

Tuberactin<sup>®</sup>Injection 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)

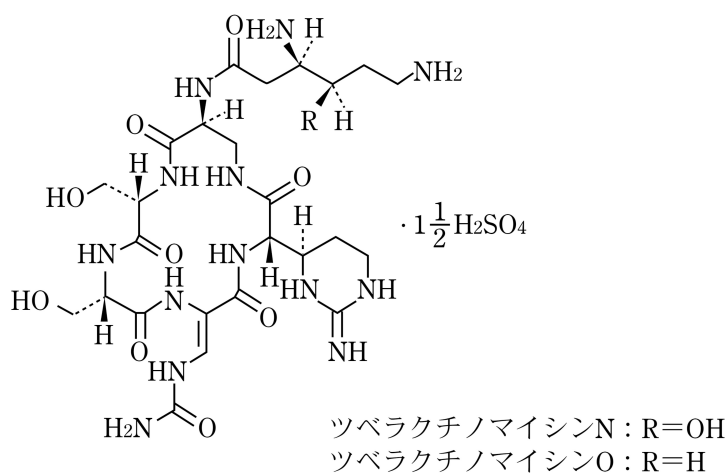
Enviomycin Sulfate (JAN)

Enviomycin (INN)

(3) ステム (s t e m)

*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）又は本質

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



### 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）<sup>3)</sup>

##### (5) 酸塩基解離定数

$\text{pKa}_1$ ：7.25、 $\text{pKa}_2$ ：10.05、 $\text{pKa}_3$ ： $> 11$ <sup>3)</sup>

##### (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（100 mg/mL 水溶液）<sup>4)</sup>

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

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

#### 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<sup>4)</sup>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
温度	室温	密封ガラス容器	33 ヶ月	明らかな変化なし。
	37°C		6 ヶ月	
	45°C		6 ヶ月	
湿度	30°C、70%RH	密封ガラス容器	6 ヶ月	明らかな変化なし。
	30°C、90%RH		6 ヶ月	
光	19.2 mw-min./cm <sup>2</sup> -min の光エネルギー	密封ガラス容器	10 時間	明らかな変化なし。

測定項目：力価、溶解時<sup>注)</sup>の色調、pH 及び TLC、含湿度（温度・湿度試験のみ）

注) 溶解：100 mg(力価)/mL 水溶液

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「エンビオマイシン硫酸塩」の確認試験による。

定量法：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

凍結乾燥注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

白色の塊状又は粉末

#### (3) 識別コード

該当しない。

#### (4) 製剤の物性

本剤 1 g (力価) を注射用水 2 mL 又は 4 mL 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 (生理食塩液に対する比)
注射用水	1 g (力価) / 2 mL	5.5~7.5	約 3
	1 g (力価) / 4 mL	5.5~7.5	約 1

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

### 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	ツベラクチン筋注用 1g
有 効 成 分	1 バイアル中 エンビオマイシン硫酸塩 1 g (力価)
添 加 剤	なし

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし。

#### (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

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。

#### 5. 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

#### 6. 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<sup>4)</sup>。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
温 度	室温	バイアル瓶	33 ヶ月	明らかな変化なし。
	37℃		6 ヶ月	
	45℃		6 ヶ月	
湿 度	30℃、70%RH	バイアル瓶	6 ヶ月	明らかな変化なし。
	30℃、90%RH		6 ヶ月	
光	19.2 mw-min./cm <sup>2</sup> -min の 光エネルギー	バイアル瓶	10 時間	明らかな変化なし。

測定項目：力価、溶解時<sup>注)</sup>の色調、pH 及び TLC、含湿度（温度・湿度試験のみ）

注) 溶解：1 g（力価）/4 mL

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

1 g（力価）当り 2～4 mL の注射用蒸留水に溶解する。

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<sup>4)</sup>。

〔「VIII.11.適用上の注意」の項参照〕

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない。

#### 9. 溶出性

該当しない。

## 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  
10 バイアル

(3) 予備容量  
該当しない。

(4) 容器の材質  
無色透明のガラス瓶

11. 別途提供される資材類  
該当しない。

12. 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. 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

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）当たり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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない。

＜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つては菌陰性化後 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つては菌陰性化後 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つ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。」

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない。

## (2) 臨床薬理試験

該当資料なし。

## (3) 用量反応探索試験

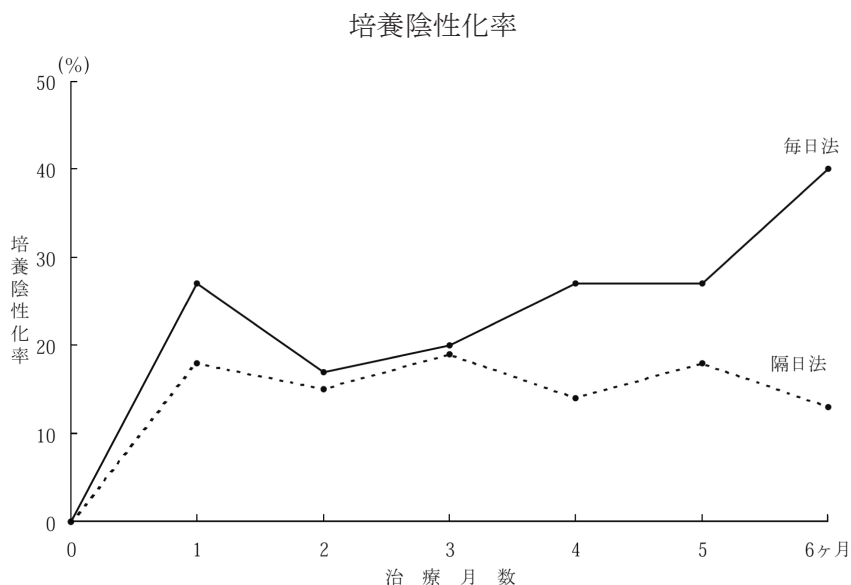
一次薬、二次薬使用後も菌陰性化せず、有空洞で硫酸カプレオマイシン（CPM）<sup>注1)</sup>感受性の再治療肺結核患者を対象として本剤の治療効果を A.毎日法と B.隔日法で比較した。A,B のいずれかは主治医の判断にまかせた<sup>6)</sup>。

### 1) 実施方法<sup>注2)</sup>

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。



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2～4 mL〕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。

## (4) 検証的試験

### 1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

該当資料なし。

比較試験

① 硫酸バイオマイシン<sup>注3)</sup>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 5)。

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。

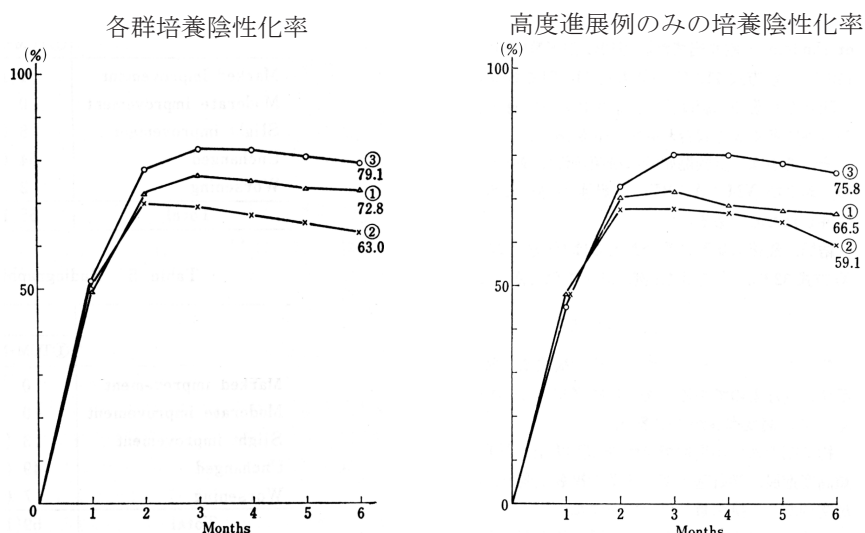
治療方式		例数
[1]方式	EVM 1 日 1 g(力価)週 2 日・RFP 1 日 0.45 g・INH 1 日 0.3 g 分 2	74(50)
[2]方式	VM 1 日 1 g 週 2 日・RFP 1 日 0.45 g・INH 1 日 0.3 g 分 3	79(58)
[3]方式	EVM 1 日 1 g 毎日(3 カ月間)以後週 2 日・RFP 1 日 0.45 g・INH 1 日 0.3 g 分 2	68(44)

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。

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 1 g (力価) を注射用蒸留水に溶解 [1 g (力価) 当り 2~4 mL] 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）<sup>注2)</sup>又は硫酸カプレオマイシン（CPM）<sup>注1)</sup>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<sup>15)</sup>。

i. 実施方法

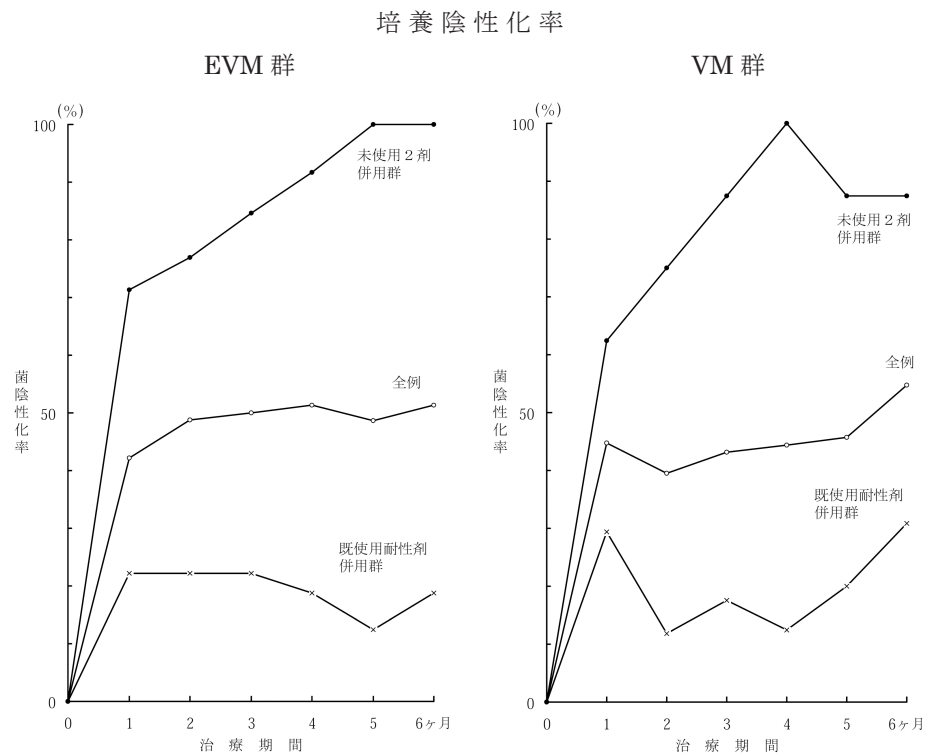
治療群は封筒法により無作為に割り当てた。

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

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。

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

比較試験を含む国内 34 臨床成績の概要は以下のとおりであった<sup>5~14)</sup>。

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 例) 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 例) であった。

## 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

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

作用部位：*Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468 及び *E. coli* A19 (RNase I<sup>-</sup>) 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<sup>16)</sup>。

作用機序：構造類似のバイオマイシン<sup>注)</sup>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<sup>17)</sup>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<sup>2)</sup>

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 flexineri</i>		100
<i>Mycobacterium</i> ATCC 607		B
<i>Mycobacterium avium</i> F	1.6	
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	3.2	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H <sub>37</sub> 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<sup>18)</sup>

Strain nomination	EVM 濃度 [μg (力価) /mL]	
	Complete	Incomplete
<i>M. tuberculosis</i> H <sub>37</sub> 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 <sub>1</sub>	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 H<sub>37</sub>Rv 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<sup>19)</sup>。

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<sup>18)</sup>

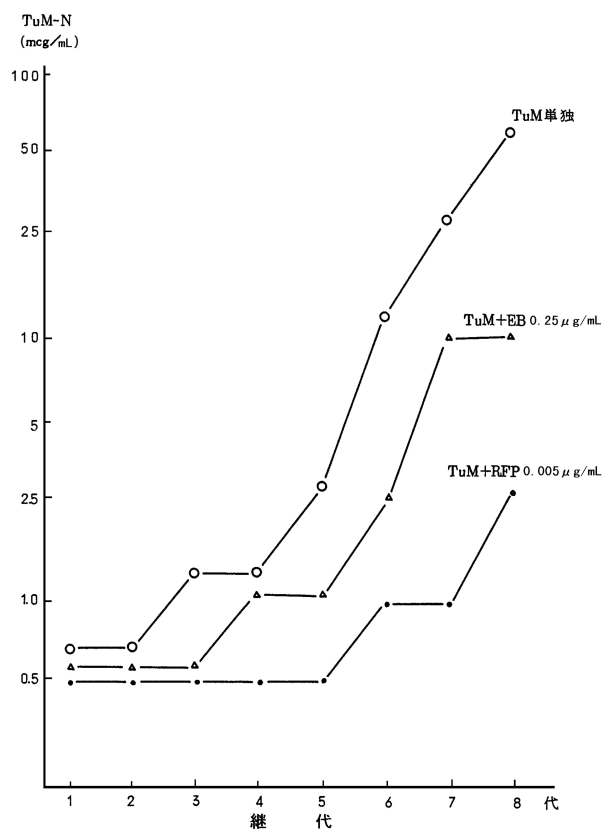
全菌株数	感受性株数 < 12.5*	耐性株数			
		12.5*	25*	50*	100*
100	70	7	16	4	3
累積合計		77	93	97	100

培地：1%小川培地

\* EVM 濃度 [μg (力価) /mL]

4) 耐性獲得

人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 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 μg/mL 併用及びリファンピシン (RFP) の 0.005 μg/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<sup>20)</sup>。



### 5) 交叉耐性

人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 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<sup>21)</sup>。

Strain	Resistance level (μg/mL) to:		
	TUM-N* <sup>1</sup>	CPM	VM
TUM-N 50aR* <sup>2</sup>	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 μg/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 H<sub>37</sub>Rv 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<sup>22, 23)</sup>。

<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	21	10/10	> 50
	0.5	21	3/10	39.8(20~49)

感 染 菌 : *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv 株

接種菌量 : 1 mg (21×10<sup>6</sup> V.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	14	15	4.663±0.208*	4.379±0.191*
	0.5	14	15	5.566±0.152 <sup>ns</sup>	5.074±0.293 <sup>ns</sup>

(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* H<sub>37</sub>Rv 株

接種菌量 : 0.001 mg (21×10<sup>3</sup> V.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<sup>22)</sup>。

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 10 mg 中の生菌数		1624	21.3

(n=10)

接種菌量：0.005 mg (3.7×10<sup>5</sup>/mg V.U.) 皮下注

治療：感染3週後より50 mg (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

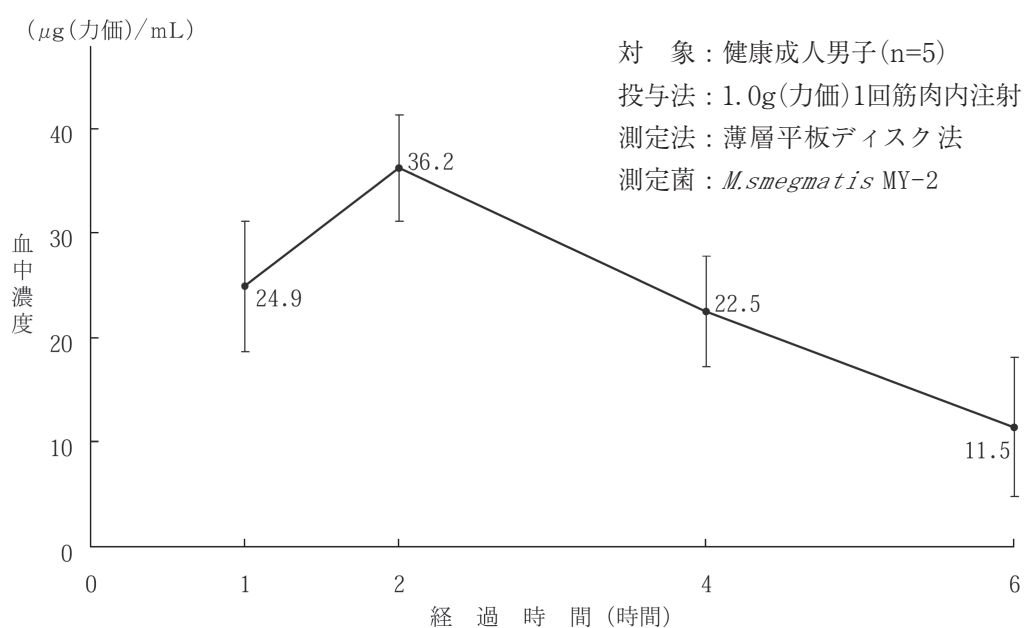
### 1. 血中濃度の推移

#### (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) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子 (n=5) に本剤 1.0 g (力価) を筋肉内注射した場合、平均血中濃度は 2 時間後に最高血中濃度 36.2  $\mu\text{g}$  (力価) /mL に達し、6 時間後に 11.5  $\mu\text{g}$  (力価) /mL に低下した<sup>24)</sup>。



#### (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

該当資料なし。

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス

該当資料なし。

(5) 分布容積

該当資料なし。

(6) その他

該当しない。

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

筋肉組織から血中へ移行する。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「VII.5. (5) その他の組織の移行性」の項参照

(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

1) ラット

ドンリ्यू系雄性ラット（体重約 200 g）に本品 200 mg（力価）/kg を 1 回筋肉内注射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<sup>24)</sup>。

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

[ $\mu\text{g}$  (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 300 g）に本品 200 mg（力価）/kg を 1 回筋肉内注射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<sup>25)</sup>。

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

[ $\mu\text{g}$  (力価) /g]

## (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率：60.1%（限外濾過法）<sup>26)</sup>

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子（n=5）に本剤 1 g（力価）を筋肉内注射した場合、投与後 6 時間後までの尿を用い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<sup>27)</sup>。

### (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

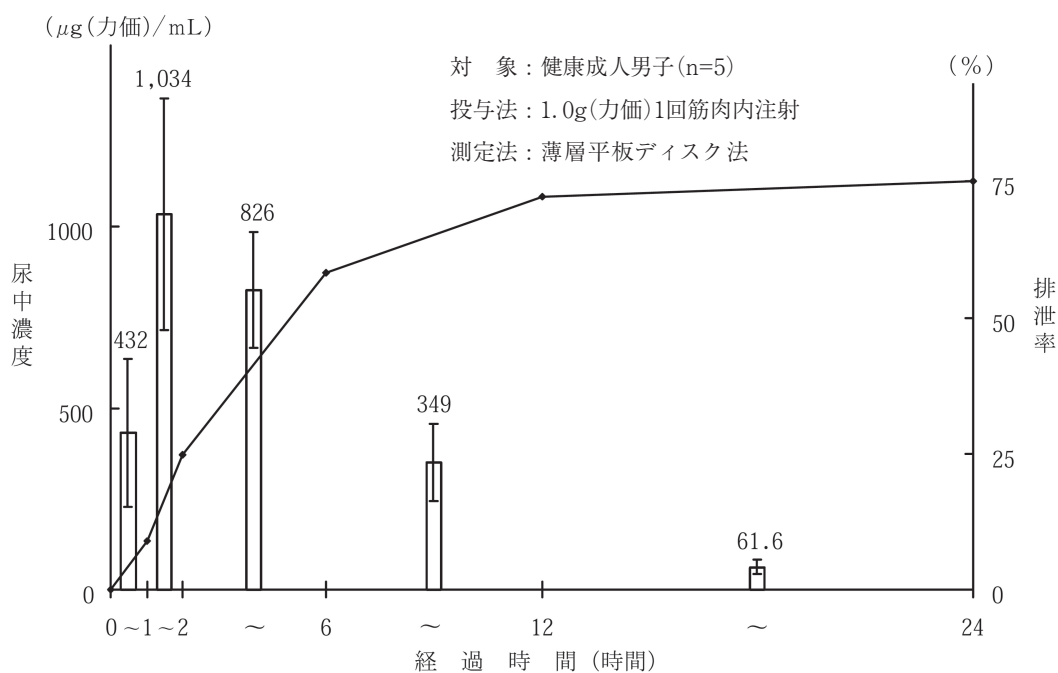
### 1) 排泄部位及び経路

主に腎臓。

## 2) 排泄率

健康成人男子 (n=5) に本剤 1.0 g (力価) を筋肉内注射した場合、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。

平均尿中濃度の推移は、平均血中濃度の推移と同様に、筋肉内注射した 1~2 時間後に最高濃度 1034  $\mu\text{g}$  (力価) /mL を示し<sup>24)</sup>、以後漸減した。排泄率は、筋肉内注射後 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.7.2) 排泄率」の項参照

## 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

該当資料なし。

## 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）

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 [8.2、9.1.2 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

「V.治療に関する項目」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 本剤によるショック、アナフィラキシー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。[2.、9.1.2 参照]
- ・ 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。
  - ・ 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。
  - ・ 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。
- 8.3 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るので、本剤投与中は血清電解質の検査を十分に行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.4 本剤を含む抗結核薬による治療で、薬剤逆説反応を認めることがある。治療開始後に、既存の結核の悪化又は結核症状の新規発現を認めた場合は、薬剤感受性試験等に基づき投与継続の可否を判断すること。

## 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 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

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。難聴が発現又は増悪するおそれがある。[11.1.1 参照]

##### 9.1.2 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（ただし、本剤に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

[2.、8.2 参照]

#### <解説>

9.1.1 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<sup>28)</sup>。

9.1.2 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<sup>29)</sup>。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。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。[9.8、11.1.1 参照]

#### <解説>

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) 肝機能障害患者

設定されていない。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない。

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与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。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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。[9.2、11.1.1 参照]

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
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ル様作用（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、ジギトキシン等	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 チアジド系利尿剤、フロセミド等	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	機序は不明である。

## 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 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。[9.1.1、9.2、9.8 参照]

###### 11.1.2 呼吸抑制（頻度不明）

クラーレ様作用（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。

###### 11.1.3 血清電解質異常（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<sup>30)</sup>。[8.3 参照]

#### <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。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満
過敏症	発疹、発熱	
腎臓		腎障害（蛋白尿、BUN 上昇等）
神経系	頭痛	



<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。

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	好酸球增多		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)	頭がぼうつとする		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)
			関 節 痛	6(1.97)	2(0.12)

	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)
発疹	16(5.25)	25(1.48)	頸部リンパ腺腫脹		1(0.06)
じんま疹		1(0.06)	発汗		3(0.18)
発赤		4(0.24)	咳発作		1(0.06)
掻痒感		19(1.12)			

器官別の小計は、副作用発現件数を集計した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

「VIII.8.副作用」の項参照

## 10. 過量投与

設定されていない。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

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。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

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。

- ・原則として他剤との混注は避けること。
- ・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。
- ・神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
- ・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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットで低カリウム血症、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<sup>31)</sup>。

## 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

中枢神経系に及ぼす影響（ウサギ）及び局所麻酔作用（モルモット）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 100 mg/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  $10^{-4}$ ～ $10^{-3}$  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。

#### (3) その他の薬理試験

血管透過性は本剤の高濃度溶液（10 及び 30% 溶液、0.1 mL）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、0.05 mL）で認められた<sup>32)</sup>。

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> 値<sup>32)</sup>

[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
Wistar 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 75～750 mg(力価)/kg を 1 ヶ月間連続筋注した結果、500 mg(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<sup>31)</sup>。

ラット（雌性）に 1 日 1 回 50～400 mg(力価)/kg を 9 ヶ月間連続筋注した結果、400 mg/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<sup>33)</sup>。

イヌに1日1回20、50及び100 mg(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<sup>33)</sup>。

### (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

ICR-JCL系マウスの妊娠7～12日(6日間)に本品500又は50 mg(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50 mg(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、周産期死亡は見出されなかった<sup>34)</sup>。

### (6) 局所刺激性試験

#### 1) ウサギに点眼した場合

1及び3%tuberactionomycin-N溶液の点眼により瞬目は誘発されず、10%溶液点眼では3例全例において点眼直後眼瞼を閉鎖したが2～3分後には回復した。いずれも、瞳孔、角膜及び結膜に肉眼的変化をきたさなかった<sup>32)</sup>。

#### 2) マウス腹腔内投与(腹腔内色素移行性)

3及び10%tuberactionomycin-N溶液をマウス腹腔内に0.1 mL/10 g体重投与すると、投与直後より自発運動が不活発となり、時々洗顔様運動をきたしたがsquirm(痛みのため体をねじる運動)を惹起せず腹腔への色素漏出に有意の影響を及ぼさなかった<sup>32)</sup>。

### (7) 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)<sup>注)</sup>を1日1回各々200～500 mg(力価)/kg 2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400 mg/kg投与群はVM200 mg/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<sup>35)</sup>。

#### 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400 mg(力価)/kg 28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)<sup>注)</sup>を6ヵ月間及びKMを3ヵ月間、1日1回200 mg(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<sup>27, 36)</sup>。

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。いずれもエンビ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<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：エンビオマイシン硫酸塩：該当しない

### 2. 有効期間

30 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

「Ⅷ.11.適用上の注意」の項参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：＜注射剤＞硫酸ストレプトマイシン注射用 1g、カナマイシン硫酸塩、  
イソニアジド

＜経口剤＞サイクロセリンカプセル、リファンピシンカプセル 150mg  
カナマイシンシロップ 5%、カナマイシンカプセル 250mg

### 7. 国際誕生年月日

1975 年 4 月 25 日（日本）

### 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
ツベラクチン筋注用 1g	2008 年 3 月 7 日	22000AMX00468000	2008 年 6 月 20 日	2008 年 9 月 2 日
ツベラクチン (販売名変更)	1975 年 4 月 25 日	(50EM)310	1975 年 9 月 22 日	1975 年 11 月

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  
該当しない。

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、投薬期間に関する制限は認められていない。  
<参考>  
「V.2.用法及び用量」の項参照

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 番号 (9 桁)	レセプト電算処理 システム用コード
ツベラクチン筋注用 1g	6165400D1033	6165400D1033	111282501	620007375

14. 保険給付上の注意  
該当しない。

1. 引用文献

- 1) Nagata A, et al. : J. Antibiotics. 1968;21(12):681. (PMID:5752384)
- 2) Ando T, et al. : J. Antibiotics. 1971;24(10):680. (PMID:5158584)
- 3) Izumi R, et al. : J. Antibiotics. 1972;25(4):201. (PMID:4340567)
- 4) 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
- 5) 砂原茂一他：結核. 1973;48(4):129.
- 6) 三輪太郎他：結核. 1975;50(8):229.
- 7) 倉光一郎他：結核. 1978;53(4):269.
- 8) 中村善紀他：結核. 1978;53(5):299.
- 9) 石川寿他：結核. 1981;56(7):369.
- 10) 篠田厚他：診療と新薬. 1984;21(2):259.
- 11) 平賀洋明他：薬理と治療. 1978;6(2):526.
- 12) 鬼頭克己他：薬理と治療. 1981;9(5):2011.
- 13) 高橋功：新薬と臨床. 1982;31(11):1982.
- 14) 辻田源伍他：日本胸部臨床. 1981;40(3):234.
- 15) 結核療法研究協議会：結核. 1974;49(7):207.
- 16) Yamada T, et al. : Amer Rev Resp Dis. 1972;106(5):769. (PMID:5078875)
- 17) Liou Y.-F. and N. Tanaka: Biochem. Biophys. Res. Commun. 1976;71:477. (PMID:183772)
- 18) 清水辰典：Jap. J. Antibiotics. 1974;27(4):463.
- 19) Saito T. : Jpn J Tuberculosis&Chest Disease. 1972;18:7-19.
- 20) 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)
- 21) Tsukamura M. : Chemotherapy, 1974;22(6):1115.
- 22) 豊原希一：結核. 1972;47(6):181.
- 23) 小関勇一他：結核. 1973;48(5):189.
- 24) 三宅章他：医薬品研究. 1973;4(4):378.
- 25) 社内資料：Tuberactinomycin-Nの生体内動態(II)ーモルモットによる試験ー
- 26) 清水辰典他：Jap. J. Antibiotics. 1974;27(3):279.
- 27) 社内資料：Tuberactinomycin-Nの生体内動態(IV)ーヒトによる試験ー
- 28) 本間日臣他：抗結核剤の副作用, (文光堂, 1969)
- 29) 谷奥喜平他：皮膚と免疫・アレルギー, (金原出版, 1974)
- 30) 相沢春海他：結核. 1980;55(1):1-5.
- 31) 早野和夫他：応用薬理. 1976;12(4):585-597.
- 32) 浜川博司他：応用薬理. 1974;8(6):817.
- 33) 梅沢巖他：応用薬理. 1976;12(4):599.
- 34) 小林洋四郎他：応用薬理. 1976;12(4):635.
- 35) 長谷川大四郎他：結核. 1974;49(5):127.
- 36) 秋吉正豊他：Chemotherapy. 1971;19(4):299.



## 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

---

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### (1) 粉碎

該当しない。

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし。

#### 2. その他の関連資料

なし

