

代謝改善解毒・シスチン尿症治療剤

チオラ[®]錠100

※※ Thiola Tab.100
(チオプロニン錠)

貯 法：高温・高湿を避けて保存
使用期限：3年
(外箱等に表示の使用期限内
に使用すること)

承認番号	14500AMZ01146
薬価収載	1970年8月
※再審査結果	2014年3月
再評価結果	1995年3月
効能追加	2002年7月
販売開始	2002年8月

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

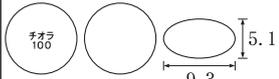
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組 成

販 売 名	チオラ錠100
成分・含量 (1錠中)	チオプロニン 100mg
添 加 物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、メチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、沈降炭酸カルシウム、精製白糖、カルナウバロウ、その他1成分

2. 製剤の性状

色調・剤形等	外 形 (mm)	質 量 (mg)	識別コード
白色 糖衣錠		340	MH165 〔PTPシート〕 に表示

【効能・効果】

慢性肝疾患における肝機能の改善、初期老人性皮質白内障、水銀中毒時の水銀排泄増加、シスチン尿症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

シスチン尿症：
飲水療法及び尿アルカリ化療法で、尿中シスチン濃度の飽和溶解度（一般に250mg/L）未満に保てない場合に、本剤の使用を検討すること。1日尿量2.5Lの場合、1日尿中シスチン排泄量の目安は600mgである。

【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
慢性肝疾患における肝機能の改善	チオプロニンとして、通常成人1回100mg（本剤1錠）を1日3回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
初期老人性皮質白内障	チオプロニンとして1回100～200mg（本剤1～2錠）を1日1～2回経口投与する。 なお、症状に応じて適宜増減してもよい。
水銀中毒時の水銀排泄増加	チオプロニンとして1回100～200mg（本剤1～2錠）を1日3回経口投与する。 なお、症状に応じて適宜増減してもよい。
シスチン尿症	チオプロニンとして、通常、成人には1回100mg（本剤1錠）から開始し、1日4回（食後および就寝前）経口投与する。最大量は1回500mg（1日2,000mg）とする。 通常、小児には1日量として100mg（本剤1錠）から開始し、最大量として1日40mg/kgとする。 ただし、成人最大量（1日2,000mg、本剤20錠）を超えないものとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

シスチン尿症：

- (1)用量（漸増）は、尿中シスチン排泄量に基づき設定すること。
- (2)成人では1日尿量が2.5L以上になるよう飲水することが望ましい。また、小児では、尿量が多くなるよう飲水することが望ましい。

※【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1)黄疸等の重篤な副作用があらわれることがあるので、投与中は定期的に肝機能検査（とくに投与後2、4、6週の検査）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。なお、上記の異常には、発疹、そう痒感等の皮膚症状、食欲不振、悪心等の消化器症状、あるいは発熱、倦怠感等が先行してあらわれることがあるので、これらの症状についても観察を十分に行うこと。
- (2)シスチン尿症に使用した場合は、他の疾患での用法・用量に比べて高用量になり、また、長期投与される場合が多い。重篤な副作用（ネフローゼ症候群や無顆粒球症など）の発現に注意し、これらが疑われた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置をとること。なお、顆粒球減少は低用量での副作用としても報告されている。

※2. 副作用

慢性肝疾患を対象とした副作用調査の総症例4,710例中、副作用が認められたのは58例（1.2%）であった。主な副作用は肝機能障害・トランスアミナーゼ値の上昇・肝障害12件（0.25%）、そう痒感11件（0.23%）、皮疹・発疹・薬疹10件（0.21%）等であった。（再評価時）

シスチン尿症を対象とした臨床試験において、総症例33例中、副作用は7例（21.2%）に認められた。主な副作用は消化器障害4件（12.1%）、そう痒感2件（6.1%）、かぜ症候群2件（6.1%）等であった。（効能追加承認時）
シスチン尿症を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間2年間）において、総症例67例中、副作用は4例（6.0%）に認められ、尿管結石1件（1.49%）、蛋白尿1件（1.49%）、そう痒症1件（1.49%）、総蛋白増加1件（1.49%）であった。（再審査終了時）

(1)重大な副作用（まれに：0.1%未満、副詞なし：頻度不明）

1)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）^{※1)}、天疱瘡様症状^{※1)}：中毒性表皮壊死融解症、天疱瘡様症状があらわれることがあるので、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。

- 2) **黄疸**：まれに黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、AST (GOT)・ALT (GPT)・ALP・ビリルビン等の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) **無顆粒球症**：まれに無顆粒球症があらわれることがあるので、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。なお、投与中は咽頭痛、発熱等の風邪様症状の発現に十分注意すること。
- 4) **間質性肺炎^(注1)**：間質性肺炎があらわれたとの報告がある。
- 5) **ネフローゼ症候群^(注1)**：ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、定期的に尿蛋白の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するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **重症筋無力症^(注2)、多発性筋炎^(注2)**：慢性関節リウマチ患者等に大量投与した場合、重症筋無力症、多発性筋炎があらわれたとの報告がある。

(2) その他の副作用

副作用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。

種類	頻度	頻度不明 ^(注1)	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	—	—	そう痒感、発疹	発熱、皮膚の発赤
皮膚	—	—	麻疹様皮疹	扁平苔癬
血液	—	—	—	汎血球減少、白血球減少、血小板減少等の血液障害
消化器	腹痛、下痢	—	—	食欲不振、悪心・嘔吐
肝臓	—	—	AST (GOT)・ALT (GPT)・ALP上昇等の肝機能障害	—
その他	味覚異常、インスリン自己免疫症候群、手足のしびれ感	—	—	倦怠感

注1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。
注2) 海外文献において報告されている副作用のため頻度不明。

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多いので減量するなど注意すること。

4. 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。〔妊婦に対する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない。〕

5. 小児等への投与^{(1)~(10)}

- (1) 日本で報告されている小児シスチン尿症患者の最低使用年齢は1歳である。また、国内外で報告されている使用年齢は1～14歳(平均7.4歳)で、開始用量は1日量として9.3～28.6mg/kg(平均17.6mg/kg)である。
- (2) 小児シスチン尿症患者に1日40mg/kg以上投与した場合、ネフローゼ症候群や蛋白尿などの副作用があらわれるとの報告がある。

- (3) 米国の添付文書には9歳未満の小児に対する安全性と有効性は確立されていない、及び小児の開始用量は1日量として15mg/kgを目安に設定することと記載されている。

6. 臨床検査結果に及ぼす影響

ニトロプルシド反応の原理により尿中ケトン体反応が偽陽性を呈することがある。

7. 適用上の注意

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、更には穿孔をお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。)

【薬物動態】

1. 血中濃度⁽¹⁾

健康成人男性にチオプロニン400mgを単回経口投与したとき、血中濃度は1.1±0.4時間後に最高値(2605.5±845.8ng/mL)を示した後、速やかに減少し(T_{1/2}:1.2±0.1hr)、24時間後には定量限界(10ng/mL)未満となった。

2. 尿中排泄⁽¹⁾

健康成人男性にチオプロニン400mgを単回経口投与したとき、投与後24時間までに投与量の約50%がチオプロニン及びチオプロニンを含有するジスルフィドとして尿中へ排泄された。

3. 動物での体内薬物動態⁽²⁾

[参考：ラット]

ラットに³⁵S-チオプロニンを腹腔内投与すると、腎臓、横隔膜、膵臓、副腎、精巣上体脂肪組織、肝臓、脾臓への移行率が高かった。また、投与24時間後の組織残留量は、腎臓、小腸を除き、無視し得る程度であった。

ラットに³⁵S-チオプロニン50mg/kgを経口投与したとき、72時間後までに尿中に78%、糞中に13%が排泄され、尿中には酸化型チオプロニンを含めて5個の代謝産物が検出された。

【臨床成績】

1. 肝疾患

(1) 慢性肝炎⁽³⁾

二重盲検法による試験の結果、主治医による有用度判定では本剤の有用率は56.6%(43/76)であった。

(2) ヘモジデロージス⁽⁴⁾

ヘモジデリン沈着の肝障害に対し、11例中7例に尿中への排泄鉄量の増加、11例中6例に血清鉄の正常化、減少が認められ、肝生検所見も改善された。

(3) 薬物性肝障害

精神病患者のクロルプロマジン療法に伴う薬物性肝障害に対する有効率は86.7%(26/30)であった⁽⁵⁾。また、抗結核剤、抗腫瘍剤による肝障害に対しても肝保護作用を示した⁽⁶⁾。

2. 白内障⁽⁷⁾

初期老人性皮質白内障患者に対し1年間投与し、二重盲検法により検討した結果、細隙灯顕微鏡所見においてチオプロニンの水晶体混濁の進行防止効果が明らかになった。

3. 水銀排泄効果^{(8)~(20)}

チオプロニンは水銀の尿中排泄を促進させる効果が強く、臨床的にアルキル水銀の尿中排泄を著しく増加させた。

4. シスチン尿症²¹⁾

チオプロニンをシスチン尿症患者に対し24週間投与した結果、尿中シスチン排泄量は無投与時(901.48±162.55 mg/日)に比べ、投与時には488.60±111.48mg/日と低下し、その低下量に用量依存性がみられた。

【薬効薬理】

1. 肝臓保護及び代謝系に対する作用

(ラット)

- (1)試験管内で、アスコルビン酸処置をしたラット肝ミトコンドリアの過酸化脂質の生成を抑制して細胞膜を保護し、AST (GOT)、GLDH等の酵素の遊出を抑える²²⁾。
- (2)試験管内で、ラットの肝ミトコンドリアにおけるエネルギー産生を増大させ、また、蛋白代謝を改善して肝の修復を促進させる²³⁾。
- (3)ラットへの投与では、糖代謝をはじめ、種々の酵素系の活性を高め、肝の代謝を円滑にする²⁴⁾。

2. 水晶体混濁防止作用

(牛、家兎)

チオプロニンは、牛水晶体蛋白の凝集を抑制する²⁵⁾。さらに、ナフタリン及びジニトロフェノールによる家兎の実験的白内障の発症を遅延させる効果がある²⁶⁾。

3. 重金属排泄効果^{18), 27), 28)}

(マウス、ラット、ヒト)

チオプロニンは、マウス、ラット及びヒトの体内で重金属と結合して重金属解毒作用をあらわし、特に水銀の排泄促進効果を示す。

4. シスチン濃度低下作用²⁹⁾

チオプロニンは、水溶液(pH7.4、25℃)中でシスチンと化学反応し、易溶性のシステイン-チオプロニン複合体とシステインが生成される結果、シスチン濃度を低下させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：チオプロニン (Tiopronin)

化学名：*N*-(2-mercaptopropionyl) glycine

分子式： $C_5H_9NO_3S$

分子量：163.20

構造式： $CH_3CHCONHCH_2COOH$
 |
 SH

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なおいがあり、酸味がある。

本品は水又はエタノール(95)に溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムに溶けにくい。

本品はアンモニア試液又はpH5.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶ける。

融点：96~99℃

【包装】

バラ 100錠

PTP 100錠 500錠 1000錠

【主要文献】

- 1) 木下勝博 他：日本臨床, 30, 2324(1972)
- 2) 荒木 徹 他：日本泌尿器科学会雑誌, 72, 221(1981)
- 3) L. Pavanello et al. : Eur. Urol., 7, 139(1981)
- 4) 鄭 漢彬：岐阜医紀, 28, 544(1980)
- 5) 柳 宏司 他：日本泌尿器科学会雑誌, 91, 493(2000)
- 6) 菊田芳克 他：小児科診療, 56, 520(1993)
- 7) 鈴木信行 他：臨床泌尿器科, 30, 317(1976)
- 8) T. Koide et al. : J. Urol., 128, 513(1982)
- 9) G. Rizzoni et al. : J. Urol., 122, 381(1979)
- 10) A. Berio : IRCS Med. Sci., 8, 659(1980)
- 11) K. Matsuura et al. : Pharm. Pharmacol. Commun., 5, 345(1999)
- 12) 千葉剛久 他：薬学雑誌, 93, 112(1973)
- 13) 市田文弘 他：肝胆膵, 1, 127(1980)
- 14) 太田康幸 他：岡山医学会雑誌, 78, 1297(1966)
- 15) 下山 孝 他：日本消化器病学会雑誌, 62, 717(1965)
- 16) C. Cacciari et al. : 第2回国際チオラシンポジウム報告 P.32(1972)
- 17) 市川 宏 他：日本眼科紀要, 29, 1168(1978)
- 18) 白川健一 他：新潟医学会雑誌, 90, 495(1976)
- 19) 浜田陸三 他：医学のあゆみ, 91, 285(1974)
- 20) 原田正純 他：日本医事新報, 2769, 18(1977)
- 21) 小出卓生 他：泌尿紀要, 49, 115(2003)
- 22) N. Dioguardi et al. : 日伊チオラシンポジウム報告 P.184(1970)
- 23) G. Zimmer et al. : Arzneimittel., -Forsch 28, 811(1978)
- 24) 千葉剛久 他：薬学雑誌, 92, 757(1972)
- 25) 山本覚次 他：日本眼科学会雑誌, 81, 472(1977)
- 26) 渡辺 猛 他：日本眼科紀要, 20, 1125(1969)
- 27) 山口誠哉 他：日本医事新報, 2618, 12(1974)
- 28) 小川栄一 他：災害医学, 15, 222(1972)
- 29) 奥村重雄 他：薬学雑誌, 94, 655(1974)

【文献請求先】

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

®登録商標



製造販売元
マイラン製薬株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号

販売
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7



2015.5 ⑩
003
PAA060333

