

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

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)

剤形	糖衣錠
規格・含量	1錠中 チオプロニン 100mg
一般名	和名：チオプロニン(JAN) 洋名：Tiopronin(JAN)
製造承認年月日	1970年3月30日
薬価基準収載日	1970年8月1日
発売年月日	2002年8月1日
製造販売元	マイラン製薬株式会社
販売	ファイザー株式会社
担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	

本IFは2015年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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 -----4
- 6.溶出試験-----5
- 7.製剤中の有効成分の確認試験法-----5
- 8.製剤中の有効成分の定量法-----5
- 9.容器の材質 -----5
- 10.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 ----- 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 -----13
- 2.薬物速度論的パラメータ-----13
- 3.吸収----- 14
- 4.分布----- 14
- 5.代謝----- 15
- 6.排泄----- 15
- 7.透析等による除去率 ----- 15

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 ----- 16
- 2.禁忌内容とその理由 ----- 16
- 3.効能・効果に関連する使用上の注意と
その理由----- 16
- 4.用法・用量に関連する使用上の注意と
その理由----- 16
- 5.慎重投与内容とその理由----- 17
- 6.重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 ----- 17
- 7.相互作用 ----- 18
- 8.副作用 ----- 18
- 9.高齢者への投与-----24
- 10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 -----24
- 11.小児等への投与-----24
- 12.臨床検査結果に及ぼす影響-----25
- 13.過量投与 -----25
- 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) ----- 25
- 15.その他の注意-----26
- 16.その他 -----26

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1.一般薬理 -----27
- 2.毒性-----27

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 -----28
- 2.貯法・保存条件 -----28
- 3.薬剤取扱い上の注意点 -----28
- 4.承認条件 -----28
- 5.包装-----28
- 6.同一成分・同効薬-----28

7.国際誕生年月日 -----	28
8.製造・輸入承認年月日及び承認番号 -----	28
9.薬価基準収載年月日 -----	28
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 -----	28
11.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容-----	29
12.再審査期間-----	30
13.長期投与の可否 -----	30
14.厚生省薬価基準収載医薬品コード-----	30
15.保険給付上の注意 -----	30

X I . 文献

1.引用文献-----	31
2.その他の参考文献 -----	32

X II . 参考資料

1.主な外国での発売状況-----	33
-------------------	----

X III . 備考

1.その他の関連資料 -----	34
------------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

チオプロニン[®]は参天製薬（株）により開発された化合物である。1970年から肝疾患治療剤としてチオラ[®]錠100の商品名で発売され、1979年に初期老人性皮質白内障及び水銀中毒時の水銀排泄増加の効能・効果が追加され、1995年に再評価が終了している。

シスチン尿症は、アミノ酸輸送能の遺伝的欠損により、シスチン、リジン、オルニチン、アルギニンが腎尿細管での再吸収の障害等で尿中に大量に排泄される疾患である。臨床症状はその中の難溶性のシスチンが結石を形成し、一般的な尿路結石に伴う症状を呈する。

チオプロニンのシスチン尿症患者に対する使用は、それまで使用されていたD-ペニシラミンと同様にチオプロニンが尿中シスチン排泄量を低下させると1968年Kingが報告して以来である。現在、チオプロニンはシスチン尿症治療薬として既に米国、フランス、ドイツで承認され使用されているが、日本では承認されていなかった。

1994年に本剤のシスチン尿症を対象疾患とした希少疾病用医薬品の指定を受けて開発が行われ、有用性が認められたことから、2002年7月に効能・効果の追加が承認された。

2. 製品の特徴及び有用性

誤投与防止のための認識性向上の取り組み

包装（小函）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント^{*}」を採用することで、誤認防止できるように可読性を高めている^{参1)~参3)}。

*「つたわるフォント」は慶応義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	(1)和名：チオラ錠 [®] 100 (2)洋名：Thiola Tab. 100 (3)名称の由来：チオ乳酸 (thiolactic acid) の誘導体であることから命名した。
2. 一般名	(1)和名 (命名法)：チオプロニン (JAN) (2)洋名 (命名法)：Tiopronin (JAN、INN)
3. 構造式又は示性式	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCONHCH}_2\text{COOH} \\ \\ \text{SH} \end{array}$
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₅ H ₉ NO ₃ S 分子量：163.20
5. 化学名 (命名法)	化学名：N-(2-mercaptopropionyl) glycine (IUPAC命名法による)
6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	略号：MPG 治験番号：DE-007 (シスチン尿症)
7. CAS登録番号	CAS No.：1953-02-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

2. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

測定温度：20±5℃		
溶媒	溶解性 (mg/mL)	局外規の溶解性表現
水	396	溶けやすい
エタノール(95)	—	溶けやすい
酢酸エチル	—	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	—	溶けにくい
クロロホルム	—	溶けにくい

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：96～99℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ = 3.59 (カルボキシル基、滴定法、25℃)

pKa₂ = 8.87 (メルカプト基、滴定法、25℃)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

VI-2-(2)-3)の項参照

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	36ヵ月	気密容器	規格に適合
苛酷試験	40℃ 50℃ 60℃	4週間	透明ガラス瓶 密栓	40℃、50℃では全試験項目において変化は認められなかった。60℃ではわずかに類縁物質の増加傾向が認められた。
	40℃、75%RH	4週間	シャーレ開放	類縁物質及び乾燥減量の増加とともに定量値の低下が認められた。
	殺菌灯照射下 室温	6時間	シャーレ開放	全試験項目において変化が認められなかった。

4. 有効成分の確認試験法

局外規「チオプロニン」による。

5. 有効成分の定量法

局外規「チオプロニン」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

販売名	外形			錠形	色調
	表	裏	側面		
チオラ錠 100				糖衣錠	白色
直径：9.3mm／厚さ：5.1mm／質量340mg					

(2) 製剤の物性

溶出試験：日局溶出試験法第2法（パドル法）に適合する。

(3) 識別コード

MH165（PTPシートに表示）

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にチオプロニン100mgを含有

(2) 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

3. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期 保存試験	25℃、60%RH 暗所	37ヵ月	PTP、アルミ箔ピロ包装	変化なし
			ポリエチレン瓶	
加速試験	40℃、75%RH 暗所	6ヵ月	PTP、アルミ箔ピロ包装	変化なし
			ポリエチレン瓶	

無包装状態における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	評価*
温度	40℃、75%RH	3ヵ月	ポリエチレン瓶	変化なし	◎
湿度	30℃、75%RH	3ヵ月	シャーレ開放	硬度13.0→7.1kgに低下 (1ヵ月後変化なし)	○
光	25℃、1000lux	120万lux・hr	シャーレ開放	変化なし	◎

*「日本病院薬剤師会編集 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」安定性評価基準による

4. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

6. 溶出試験

「承認事項一部変更承認申請に係る生物学的同等性に関する試験の取り扱いについて」(昭和57年5月31日 薬審第452号)に基づき、チオラ錠100(旧処方)を標準品としてチオラ錠100の溶出試験を実施した結果、いずれの試験液においても溶出挙動の同等性が示され、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2(日本薬局方崩壊試験第1液) pH6.5(0.05Mリン酸緩衝液) pH7.2(0.05Mリン酸緩衝液)	900mL	100rpm

各ロット n=3

試験条件	ロット番号 薬剤	T75%(分) ^注			平均値(分)	平均値の差(分)	判定
		A	B	C			
pH1.2 100rpm	チオラ錠100	35.3~ 39.6	36.0~ 47.2	33.2~ 37.7	38.4	0.2	適合
	標準品	28.4~ 42.3	28.4~ 43.6	35.5~ 47.4	38.2		
pH6.5 100rpm	チオラ錠100	29.0~ 33.3	33.1~ 37.8	31.5~ 35.5	33.3	0.8	適合
	標準品	34.8~ 45.7	28.6~ 32.3	25.3~ 29.9	32.5		
pH7.2 100rpm	チオラ錠100	27.6~ 43.0	37.8~ 47.5	39.2~ 44.1	39.4	1.0	適合
	標準品	28.0~ 45.6	38.6~ 45.1	34.9~ 38.1	38.4		

各ロット n=3

注) T75%(分) : 有効成分が表示量の75%まで溶出する時間

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1)チオール基 (SH基) の呈色反応
- (2)ニンヒドリン試液による呈色反応

8. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

9. 容器の材質

バラ	容器本体	ポリエチレン
	容器キャップ	ポリエチレン
	乾燥剤容器	ポリエチレン
	乾燥剤	シリカゲル
	乾燥剤包装	紙
	緩衝剤	ポリウレタンフォーム
	ラベル	紙
	箱	紙
PTP	PTP	ポリ塩化ビニル、アルミニウム
	ピロ包装	セロハン、ポリエチレン、アルミニウム
	箱	紙

10. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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。

2. 用法及び用量

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。

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（第Ⅰ相試験）¹⁾

健常人（n=5）を対象としチオプロニン400mgを空腹時単回経口投与した結果、本剤投与によると思われる検査値異常並びに自他覚症状は認められなかった。以上の結果より、400mgまでの単回経口投与時の安全性、忍容性に問題のないことが確認された。

K. Matsuura et al：Pharm. Pharmacol. Commun. 5,345(1999)¹⁾

(3) 探索的試験：用量反応探索試験（第Ⅱ相試験）

シスチン尿症

シスチン尿症患者（結石有n=6、無n=5）を対象とし、チオプロニン100mgを1日4回経口投与し尿中シスチン結晶が消失するまで毎週400mg/日ずつ増量し、最大2400mg/日まで増量した。

有効性評価対象例の尿中シスチン排泄量は投与前1169.06±496.66mg/日から1600mg投与時649.33±299.91mg/日へと有意な低下がみられた (p<0.05、paired t検定)。安全性評価対象11例中、副作用は月経不順1件、血小板減少1件であったがいずれも重篤ではなく継続投与された。

注) 本剤のシスチン尿症に対して承認されている1日最大量は2000mgである。

(4) 検証的試験

1) 比較試験 (無作為化二重盲検試験)

① 慢性肝疾患における肝機能の改善²⁾

慢性肝炎患者 (n=165) を対象とし、プラセボまたはチオプロニン200mgを二重盲検群間比較法により、1日3回12週間投与した。その結果、主治医による肝機能改善度と二次判定委員会による肝機能総合改善度において有意差が認められた (p<0.001、U検定)。安全性評価対象例中、主な副作用は発疹3件、発熱2件等で副作用発現率は9.2% (7/76例) であった。

市田文弘他：肝・胆・膵 1,127(1980)²⁾

注) 本剤の慢性肝疾患における肝機能の改善に対して承認されている用法・用量は1回100mg、1日3回である。

② 初期老人性皮質白内障³⁾

初期老人性白内障患者 (n=157) を対象とし、プラセボまたはチオプロニン100mgを二重盲検群間比較法により、1日3回8～12ヵ月間投与した。その結果、視力検査において改善は認められなかったが、細隙灯顕微鏡所見において水晶体混濁の減少が有意にみられた (p<0.01、U検定)。安全性評価対象例中、主な副作用は胃部不快感2件、発熱1件、発疹1件等で副作用発現率は6.6% (5/76例) であった。

市川宏他：日本眼科紀要 29,1168(1978)³⁾

注) 本剤の初期老人性皮質白内障に対して承認されている用法・用量は1回100～200mg、1日1～2回である。

2) 安全性試験 (長期投与試験、第Ⅲ相試験)

① 初期老人性皮質白内障⁴⁾

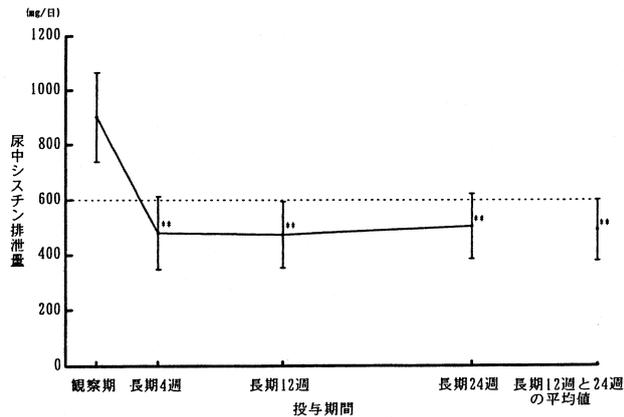
二重盲検群間比較法³⁾における改善例のうち追跡調査不能例を除いた症例 (n=30) を対象に追跡調査を行った。二重盲検試験時チオプロニン投与群のうち、チオプロニン継続投与群 (n=6) は他剤に切り替えた群 (n=14) に比べ改善傾向がみられた。また、副作用はチオプロニン投与例 (n=7) の投与期間中 (平均27ヵ月間) 認められなかった。

市川宏他：臨床評価 7,633(1979)⁴⁾

② シスチン尿症⁵⁾

結石のないシスチン尿症患者 (n=32) を対象とし、尿中シスチン排泄量が600mg/日以下となる投与量 (400～2000mg/日) を1日4回24週間経口投与した結果、有効性評価対象例 (n=16) の尿中シスチン排泄量は投与前901.48±162.55mg/日と比べ投与時 (12

週と24週の平均値)には488.60±111.48mg/日と有意に低下し、その低下量には用量依存性がみられた (p<0.01、paired t検定)。安全性評価対象例中、主な副作用は消化管障害4件、口痒感2件、かぜ症候群2件等で副作用発現率は27.3% (6/22例)であった。



n=16 mean±S.D. **p<0.01 paired t検定
尿中シスチン排泄量の推移

3) 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

特定使用成績調査結果

① 安全性結果

安全性解析対象症例67例における副作用発現症例率は、6.0% (4/67例、4件)であり、承認時までの臨床試験における副作用発現症例率21.2% (7/33例)と比較して高くなかった。本調査における副作用発現数は、総蛋白増加1件、そう痒症1件、尿管結石1件、蛋白尿1件であり、重篤なものはなかった。

② 有効性結果

有効性の評価は、シスチン排泄量の低下、シスチン結石の形成、シスチン結晶の有無の3つの評価項目において、「著効、有効、やや有効、無効、判定不能」の4段階5区分による評価とし、有効率は(著効症例数+有効症例数)/有効性解析対象症例数で算出した。

有効性解析対象症例55例において、それぞれの有効率は、「シスチン結石の形成」が72.3% (34/47例)、「シスチン結晶の有無」が81.1% (30/37例)であった。また、「シスチン排泄量の低下」は、24時間尿中シスチン排泄量が測定された4例において有効以上と判定された症例はなく、「やや有効」が1例、「判定不能」が3例であった。

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

特になし

< 参考 >

一般臨床試験

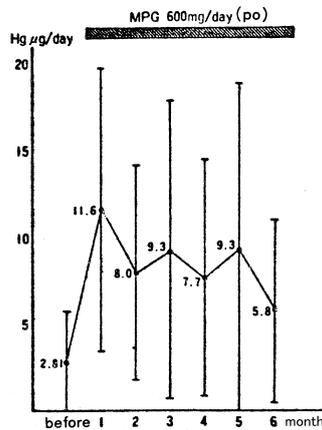
水銀中毒時の水銀排泄増加^{6,7)}

慢性水俣病患者 (n=40) を対象とし、チオプロニン600mg/日 (一部300mg/日) を2~20ヵ月間経口投与した。その結果、尿中水銀排泄量は投与前平均3.8 μ gHg/Lの2~3倍 (平均) に増加し、しびれ感の消失・改善、頭痛、手足の痙攣等の自覚症状の改善は40% (16/40例) にみられた。主な副作用は胃腸障害6件等で副作用発現率は12.5% (5/40例) であった。

原田正純他：日本医事新報 2769,18(1977)⁶⁾

慢性水俣病患者 (n=30) を対象とし、チオプロニン600mg/日を1日3回6ヵ月間経口投与した結果、投与前の尿中水銀排泄量の排泄増加が5ヵ月間持続しており、6ヵ月目では約2倍となった。自覚症状及び他覚症状の改善はみられなかった。主な副作用は胃腸症状、発疹等で副作用発現率は20.0% (6/30例) であった。

白川健一他：新潟医学会雑誌 90,495(1976)⁷⁾



尿中水銀排泄量 n=30

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

SH化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 肝機能の改善作用

チオプロニン[®]は肝臓における過酸化脂質の生成抑制並びに肝疾患に伴う代謝障害改善によって肝細胞障害に対して保護作用を示すと考えられる。

2) 水晶体混濁防止作用

チオプロニン[®]は膜機能障害あるいはタンパク質凝集などの白内障進行の原因となる各種の変化を抑制することにより、白内障の進行を防止するものと考えられる。

3) 水銀排泄促進作用

チオプロニン[®]は水銀と可溶性の安定なキレートを形成し、尿中への水銀排泄を促進させる。

4) 尿中シスチン排泄量低下作用

チオプロニン[®]は分子内にSH基を有し、このSH基とシスチンのジスルフィド部分(S-S部分)がSS-SH交換反応を起こすことから、シスチン尿症の結石形成の原因となる難溶性のシスチンを易溶性のシスチン-チオプロニン複合体とシステインに変換、尿中シスチン排泄量が低下すると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 肝機能の改善作用

(*in vitro*: ラット)

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た⁸⁾。

ラット肝ミトコンドリアのATP含量を増加させ、電子顕微鏡による観察においてミトコンドリアの膨潤を抑制した⁹⁾。

(*in vivo*: ラット)

チオプロニン[®]は四塩化炭素投与による実験的肝障害ラットにおいて、血清トランスアミナーゼの上昇や肝トリグリセライド増加を抑制し、肝の非タンパク性チオール[®]の低下や組織学的肝細胞壊死を軽減した¹⁰⁾。チオプロニン[®]はラットの肝グルコキナーゼ活性を上昇させた¹¹⁾。

2) 水晶体混濁防止作用

(*in vitro*: ウシ)

チオプロニン[®]はカルシウムによるウシ水晶体タンパクの凝集を抑制した¹²⁾。

(*in vivo*: ウサギ、ラット)

ウサギにおけるナフトレン及びジニトロフェノールによる実験的白内障の発症を抑制あるいは遅延させた¹³⁾。

X線白内障ラットの水晶体内Na⁺/K⁺値及びカルシウムイオンの上昇、非タンパク性チオールの低下を非投与群に比べ有意に抑制した¹⁴⁾。

3) 水銀排泄促進作用

(*in vitro*)

チオプロニンと金属イオンの錯体の安定度定数についてpH滴定法を用いて調べた結果、Hg²⁺ ≫ Cd²⁺ > Pb²⁺ > Zn²⁺ > Fe²⁺の順となり水銀との結合が特に強かった¹⁵⁾。

チオプロニン金属錯体の安定度定数

Cd ²⁺		Zn ²⁺		Pb ²⁺		Hg ²⁺	Fe ²⁺
logK ₁	logK ₂	logK ₁	logK ₂	logK ₁	logK ₂	log β ₂	logK ₁
7.21 (6.81)	5.65 (5.69)	5.70 (5.16)	4.83 (5.01)	7.37 (7.00)	5.15 (5.16)	39.8	4.98

() : 熱力学的安定度定数

(*in vivo*: ラット)

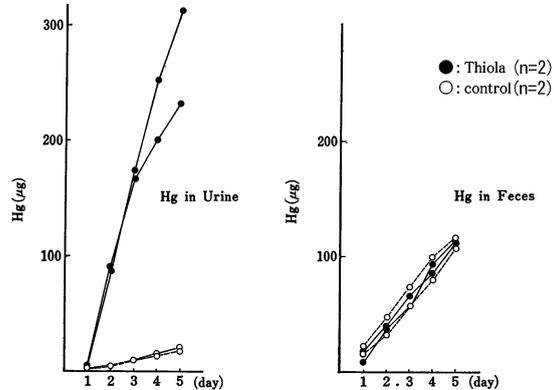
Wistar系ラットに²⁰³Hg-塩化メチル水銀を経口投与し、薬剤による水銀排泄効果を検討した結果、チオプロニンは各臓器の水銀貯蔵量を有意に減少させた (p<0.05)¹⁶⁾。

各薬剤のラット臓器水銀貯蔵量の変化

薬剤名	投与量	肝臓	腎臓	脾臓	脾臓	脳	血液
チオプロニン	25mg×6	27*	35*	26*	28*	37*	31*
ジメルカプトール	5mg×6	77	82	80	78	117	79
DL-ペニシラミン	5mg×6	81	87	83	91	93	81
グルタチオン	200mg×6	61*	72*	56*	55*	84	64*
ジェチレントリアミン五酢酸	5mg×6	103	97	112	92	110	100
メルカプト酢酸ナトリウム	15mg×6	69*	92	81	81	104	81

controlを100としたときの比放射能 n=5 *p<0.05

Wistar系ラットに塩化メチル水銀1000 μgを筋肉内投与後、チオプロニン1.0mg/g/日の割合で混ぜた食餌を4日間経口投与したとき、糞中水銀排泄量には変化がみられなかったが、尿中水銀排泄量は著明に増加した¹⁷⁾。



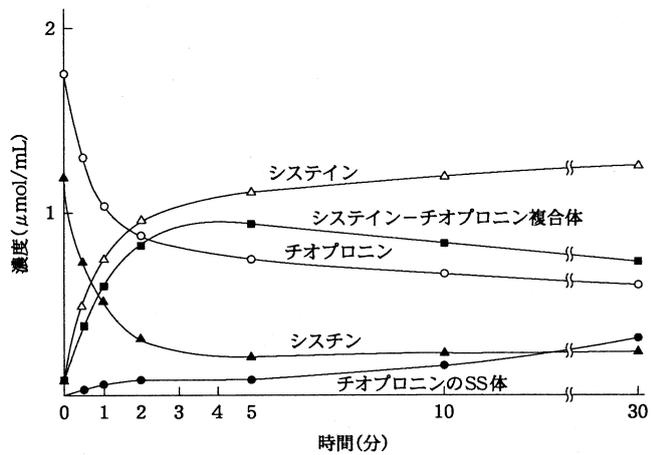
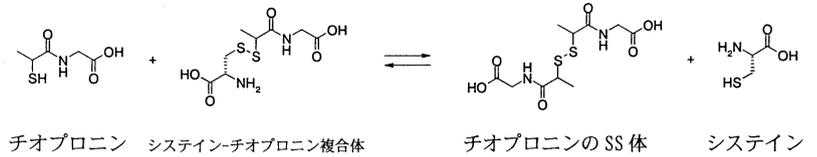
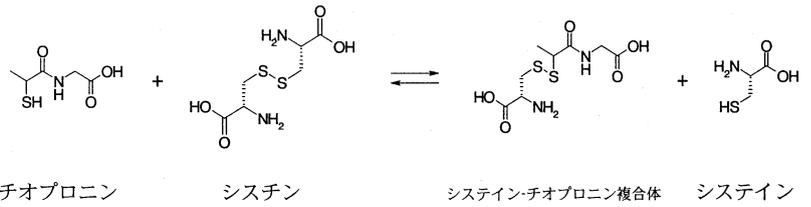
ラットの糞尿中水銀累積排泄量に及ぼす影響

4) 尿中シスチン排泄量低下作用

(*in vitro*)

リン酸緩衝液 (pH7.4、25℃) においてシスチンとチオプロニンを反応させたとき、シスチン及びチオプロニンの濃度は低下し、

易溶性のシステイン、システイン-チオプロニン複合体、チオプロニンのSS体の濃度が上昇した¹⁸⁾。



チオプロニンとシスチンのSS-SH交換反応における経時変化

(*in vivo*: ヒト)

シスチン尿症患者にチオプロニン1200mgを単回経口投与後の尿中のシスチン、チオプロニン、システイン-チオプロニン複合体の濃度を測定した結果、尿中シスチン濃度が低下し、システイン-チオプロニン複合体が検出された¹⁹⁾。

シスチン尿症患者におけるチオプロニン単回経口投与後の尿中及び血中濃度

	測定時期	尿量 (mL)	シスチン		チオプロニン		システイン-チオプロニン複合体	
			濃度 (mg/L)	含有量 (mg)	濃度 (mg/L)	含有量 (mg)	濃度 (mg/L)	含有量 (mg)
尿	投与前	82	502	41	136	11.1	0	0
	30分後	44	458	20	127	5.6	0	0
	1時間後	35	284	10	174	6.1	953	33
	2時間後	67	13	0.9	1990	133.0	685	46
	4時間後	88	7	0.6	3245	286.0	622	55
	4~24時間後	1963	228	452	244	479.0	614	1205
	計	2279		524		921.0		1339
血清	投与前		7.4	—	12.7	—	—	—
	2時間後		6.0	—	16.8	—	—	—
	4時間後		2.6	—	15.5	—	—	—

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

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間¹⁾

健常成人 (n=5) にチオプロニン400mgを空腹時単回経口投与したとき、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は1.1±0.4hrであった。

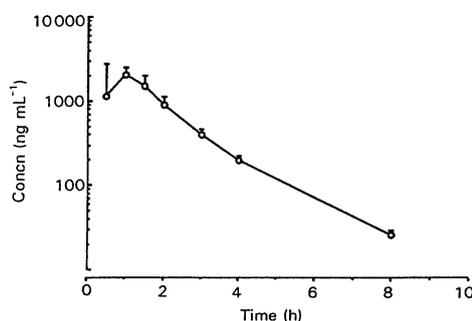
(3) 通常用量での血中濃度¹⁾

健常成人 (n=5) にチオプロニン400mgを空腹時単回経口投与したとき、1.1±0.4時間後に最高血中濃度 (C_{max}) 2605.5±845.8ng/mLとなり、速やかに減少し (T_{1/2}: 1.2±0.1hr)、24時間後には全例定量限界 (10ng/mL) 未満であった。

単回投与時の血中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞h} (ng·hr/mL)
400	5	1.1±0.4	2605.5±845.8	1.2±0.1	4008.2±366.2

mean ± SD



チオプロニン 400mg 単回投与時の血中濃度 n=5

(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¹⁾

健常成人 (n=5) にチオプロニン400mgを空腹時単回経口投与した時、吸収速度定数は0.58h⁻¹であった (文献値より算出)。

(2) バイオアベイラビリティ

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

<参考>

Donryuラットに³⁵S-チオプロニン50mg/kgを腹腔内投与し、血液内放射活性の分布を調べた。³⁵S は30分後、2時間後にそれぞれ70.5%、64.7%が血球分画に認められた²⁰⁾。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

Donryuラットに³⁵S-チオプロニン50mg/kgを経口投与した時の最高血中濃度は腹腔内投与時とほぼ同じ値を示し、消化器から極めて吸収されやすいと考えられた²⁰⁾。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

Donryuラットに³⁵S-チオプロニン50mg/kgを腹腔内投与した時、脳/血液中濃度比は0.08~0.29であった²⁰⁾。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

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

該当資料なし

<参考>

Donryuラットに³⁵S-チオプロニン50mg/kgを腹腔内投与し、血液中及び組織内放射能濃度を測定した。腎臓、横隔膜、膵臓、副腎、精巣上体脂肪組織、肝臓、脾臓への移行率は高く、小腸、肺、骨格筋、心臓への移行は中程度、眼球、脳への移行はわずかであった。24時間後には腎臓、小腸を除く組織中濃度は1μg/g以下となった²⁰⁾。

Donryuラットにおける³⁵S-チオプロニン50mg/kg単回投与時の組織中濃度

組織	腹腔内投与							経口投与
	0.25hr	0.5hr	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	2hr
血液	14.3±0.92	14.0±1.78	5.8±0.58	4.5±0.78	2.2±0.62	1.4±0.55	0.7±0.25	8.4±0.33
肝臓	39.5±8.33	35.0±3.22	15.2±1.52	8.3±1.75	2.3±0.20	1.3±0.33	0.8±0.18	13.6±2.53
腎臓	276.8±20.99	201.5±15.99	51.1±10.75	19.7±3.07	4.7±0.50	2.9±0.57	1.8±0.27	4.6±0.25
心臓	10.5±1.71	9.0±0.46	3.4±0.53	2.3±0.15	1.1±0.10	0.7±0.20	0.3±0.11	4.7±0.26
肺	14.0±0.33	14.6±1.74	6.7±1.27	4.9±0.43	2.4±0.28	1.8±0.44	0.9±0.32	8.5±1.18
脾臓	25.6±8.54	14.0±3.21	4.7±0.89	2.7±0.44	1.3±0.11	1.0±0.25	0.7±0.14	4.6±0.25
小腸	15.6±3.44	12.9±2.20	7.2±1.49	4.4±0.66	2.4±1.01	1.8±1.00	1.5±0.44	19.7±7.17
骨格筋	11.9±3.78	9.3±4.2	1.8±0.25	1.1±0.04	0.8±0.35	0.3±0.14	0.2±0.04	2.4±0.39
横隔膜	78.2±12.66	36.7±6.15	9.7±0.74	2.3±0.68	0.8±0.10	0.6±0.18	0.2±0.06	3.6±0.21
精巣上体脂肪組織	41.0±6.72	47.1±19.58	9.5±4.56	1.8±0.45	0.9±0.22	0.6±0.28	0.2±0.09	2.8±1.49
膵臓	57.1±14.66	39.9±5.71	9.9±0.88	2.1±0.34	1.0±0.11	0.7±0.16	0.5±0.13	3.4±0.14
副腎	44.2±5.25	46.2±14.65	9.9±2.53	4.8±2.66	1.2±0.26	1.2±0.37	0.4±0.12	4.3±0.63
眼球	3.1±1.03	4.5±0.34	1.7±0.45	1.5±0.22	1.0±0.20	0.6±0.27	0.4±0.08	2.9±0.22
脳	1.1±0.25	1.4±0.19	0.5±0.01	0.4±0.10	0.4±0.18	0.2±0.09	0.2±0.03	0.8±0.16

μg eq./g mean±SE

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁾

健常成人 (n=5) にチオプロニン400mgを空腹時単回経口投与した時、累積尿中排泄率は投与後8時間において投与量の16.3%が未変化体、35.2%がSS体であった。

(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

該当しない

(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

主に尿中排泄

(2) 排泄率¹⁾

健常成人 (n=5) にチオプロニン400mgを空腹時単回経口投与した際の総チオプロニン (チオプロニンの未変化体+SS体) の尿中排泄量を測定した結果、24時間後までに投与量の $51.5 \pm 15.2\%$ が尿中へ排泄された。

(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

(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

添付文書に記載なし

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）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の副作用として、発疹、そう痒感、麻疹様皮疹、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、天疱瘡様症状、扁平苔癬等が報告されているため、本剤の成分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。

3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由

<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。

<解説>

シスチン尿症に適用した場合の注意事項である。

本剤によるシスチン尿症の治療対象は、1日2.5L以上の尿量を保つための飲水療法と、シスチンの溶解度が高まる尿のpH7.0以上を目標とした尿アルカリ化療法が行われても、なお尿中シスチン濃度が飽和溶解度（一般に250mg/L）未満に保てない症例である。その目安は、成人における飲水療法時の1日尿量が2.5Lの場合、尿中シスチン排泄量が600mg/日（250mg/L×2.5L/日=625mg/日）以上とされている。

なお、採尿方法は下記を参照のこと。

<参考>24時間尿の採尿方法

通常は、午前8時に完全に排尿させ（これは捨てる）、それ以後翌朝8時までの尿をすべて蓄尿容器（1～3L入りの蓋付き蓄尿瓶、プラスチックバッグなど）に集める。排便時の尿も捨てないように注意する。

容器には採尿前に容器容量の約10%に相当する1N塩酸を正確に入れ、尿のpHを2.0以下に維持する。蓄尿に際しては、安全性を考慮して別容器で採集し、蓄尿容器に入れる。

4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由

<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。

<解説>

シスチン尿症に適用した場合の注意事項である。

- 1)本剤の必要量は個人によって異なる。また、他の疾患での用法・用量に比べて高用量となる。従って、本剤の投与量は成人では1日400mg、小児では1日100mgから開始し、尿中シスチン排泄量と安全性を確認しながら用量を漸増すること。
- 2)本剤投与時は飲水療法を併用し、尿量が多くなるよう指導すること。1日尿量の目安は臨床試験で2.5L以上と設定したことに基づいている。また、小児では、尿量の個人差が大きく、かつ成長に伴い大きく変動するため具体的に1日尿量を設定することはできないが、尿量が多くなるよう飲水することが望ましいとされている。

5. 慎重投与内容とその理由

添付文書に記載なし

6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法

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。

<解説>

- 1)本剤の副作用として、黄疸等の重篤な肝機能障害が報告されており、肝機能の異常を初期の段階で発見できるように記載した。本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。特に本剤による肝障害は投与初期に発現することが多いので、投与後2、4、6週の検査は必ず実施すること。
また、これらの副作用が発現する前に発疹、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する場合は、最大量が1日2000mgと他の疾患での用法・用量に比べて高用量になり、また、長期間投与されることが考えられる。現在までにネフローゼ症候群や無顆粒球症などの重篤な副作用が報告されていることから記載した。
用量にかかわらず、本剤投与中はこれらの重篤な副作用の発現

に注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

添付文書に記載なし

(2) 併用注意とその理由

添付文書に記載なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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) 重大な副作用と初期症状

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)^{注1)}、天疱瘡様症状^{注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。

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。

< 解説 >

(1) 医師からの自発報告に基づいて記載した。

報告件数 (国内)

中毒性表皮壊死症²¹⁾

副作用頻度調査なし

自発報告2件 (1981年4月以降、2002年3月末現在)

天疱瘡様症状²²⁾

副作用頻度調査なし

自発報告10件 (1981年4月以降、2002年3月末現在)

(2) 医師からの自発報告に基づいて記載した。発現頻度は副作用頻度調査に基づいている。

報告件数 (国内) ^{23,24,25)}

副作用頻度調査1件 (0.02%)

自発報告63件 (1981年4月以降、2002年3月末現在)

(3) 医師からの自発報告に基づいて記載した。

報告件数 (国内)

副作用頻度調査なし

自発報告5件 (1981年4月以降、2002年3月末現在)

(4) 国内外の報告に基づいて記載した。

報告件数 (国内) ^{26,27)}

副作用頻度調査なし

自発報告2件 (1981年4月以降、2002年3月末現在)

(5) 国内外の文献に基づいて記載した。

ネフローゼ症候群は、主にシスチン尿症の治療のため本剤を長期・高用量投与した症例で報告されている。

報告件数 (国内) ^{28,29,30)}

副作用頻度調査なし

自発報告5件 (1981年4月以降、2002年3月末現在)

(6) 海外文献に基づいて記載した。

報告件数 (国内)

重症筋無力症

副作用頻度調査なし

自発報告なし (1981年4月以降、2002年3月末現在)

多発性筋炎^{31,32)}

副作用頻度調査なし

自発報告なし (1981年4月以降、2002年3月末現在)

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。

頻度 種類	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。

処置方法

該当資料なし

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常

副作用発現状況一覧表

慢性肝疾患を対象とした副作用調査1991/8/1～1993/7/31

調査症例数	4710		
副作用発現症例数	58 (発現率1.2%)	副作用発現件数	69
副作用の種類 (%)			
皮膚・皮膚付属器障害		肝臓・胆管系障害	
蕁麻疹	3(0.06)	肝機能障害・血清トランスアミナーゼ値の上昇・肝障害	12(0.25)
麻疹様皮疹・発疹	7(0.15)	黄疸	1(0.02)
(急性)湿疹	2(0.04)	血液系障害	
皮疹・発疹・薬疹	10(0.21)	白血球減少	2(0.04)
そう痒(感)	11(0.23)	その他	
脱毛	1(0.02)	全身倦怠感	1(0.02)
扁平苔癬	1(0.02)	頭痛	2(0.04)
消化管障害		発熱	1(0.02)
消化器症状・胃炎	3(0.06)	発赤	1(0.02)
・胃腸障害			
悪心・嘔吐・吐気	4(0.08)		
食欲不振・食思不振	4(0.08)		
腹部膨満感	2(0.04)		
口内潰瘍	1(0.02)		

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

	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
調査施設数	17	22	35
調査症例数	33	67	100
副作用等の発現症例数	7	4	11
副作用等の発現件数	14	4	18
副作用等の発現症例率(%)	21.21	5.97	11.00
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数又は件数 率(%)		
副作用・感染症発現状況一覧表			
感染症および寄生虫症	1 (3.03)	—	1 (1.00)
*鼻咽喉頭炎	1 (3.03)	—	1 (1.00)
代謝および栄養障害	1 (3.03)	—	1 (1.00)
食欲減退	1 (3.03)	—	1 (1.00)
精神障害	1 (3.03)	—	1 (1.00)
*抑うつ症状	1 (3.03)	—	1 (1.00)
眼障害	1 (3.03)	—	1 (1.00)
*偽眼瞼下垂	1 (3.03)	—	1 (1.00)
耳および迷路障害	2 (6.06)	—	2 (2.00)
*難聴	1 (3.03)	—	1 (1.00)
*耳鳴	1 (3.03)	—	1 (1.00)
胃腸障害	3 (9.09)	—	3 (3.00)
上腹部痛	1 (3.03)	—	1 (1.00)
*便秘	1 (3.03)	—	1 (1.00)
悪心	1 (3.03)	—	1 (1.00)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.06)	1 (1.49)	3 (3.00)
そう痒症	2 (6.06)	1 (1.49)	3 (3.00)
腎および尿路障害	—	2 (2.99)	2 (2.00)
*尿管結石	—	1 (1.49)	1 (1.00)
蛋白尿	—	1 (1.49)	1 (1.00)
生殖系および乳房障害	1 (3.03)	—	1 (1.00)
*月経遅延	1 (3.03)	—	1 (1.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.03)	—	1 (1.00)
倦怠感	1 (3.03)	—	1 (1.00)
臨床検査	1 (3.03)	1 (1.49)	2 (2.00)
血小板数減少	1 (3.03)	—	1 (1.00)
*総蛋白増加	—	1 (1.49)	1 (1.00)

*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J15.0のPTで集計した。

臨床検査値異常

該当資料なし

(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

慢性肝疾患を対象とした副作用調査

背景因子		要因	評価例数	副作用発現		
				例数	率(%)	件数
性別	男		3114	37	1.2	43
	女		1596	21	1.3	26
年齢	10～19歳		23	0	0.0	0
	20～29歳		143	1	0.7	1
	30～39歳		363	2	0.5	2
	40～49歳		843	14	1.7	17
	50～59歳		1353	20	1.5	23
	60～69歳		1264	10	0.8	13
	70～79歳		557	9	1.6	11
	80～89歳		153	1	0.7	1
	90～99歳		10	1	10.0	1
	不明・未記載		1	0	0.0	0
慢性肝疾患の原因	ウイルス性		1803	33	1.8	39
	アルコール性		1575	14	0.9	18
	薬剤性		177	0	0.0	0
	その他(含原因不明)		1155	11	0.9	12
合併症	なし		2623	34	1.3	40
	あり		2087	24	1.1	29
併発症	なし		4313	43	1.0	49
	あり		394	15	3.8	20
	不明・未記載		3	0	0.0	0
既往歴	なし		3575	42	1.2	48
	あり		1126	16	1.4	21
	不明・未記載		9	0	0.0	0
1日投与量	100mg		4	1	25.0	1
	150 mg		63	0	0.0	0
	200 mg		138	1	0.7	2
	300 mg		3939	46	1.2	51
	400 mg		107	2	1.9	4
	600 mg		456	8	1.7	11
	不明・未記載		3	0	0.0	0
副作用発現までの期間	副作用なし		4652			—
	0～7日		17			21
	8～14日		5			7
	15～30日		15	—	—	16
	31～90日		10			13
	91日以上		7			7
	平均37.5日		4			5
アレルギー歴	なし		4512	56	1.2	67
	あり		197	2	1.0	2
	不明・未記載		1	0	0.0	0
併用薬	なし		518	5	1.0	5
	あり		4192	53	1.3	64
合計			4710	58	1.2	69

シスチン尿症効能追加承認時臨床試験結果

背景因子		要因	評価例数	副作用発現			中止	
				例数	率(%)	件数	例数	率(%)
性別	男		21	2	9.5	4	1	4.8
	女		12	5	41.7	10	1	8.3
年齢	15～19歳		1	1	100.0	1	0	0.0
	20～29歳		4	1	25.0	2	0	0.0
	30～39歳		5	1	20.0	4	0	0.0
	40～49歳		11	2	18.2	3	1	9.1
	50～59歳		6	2	33.3	4	1	16.7
	60～69歳		6	0	0.0	0	0	0.0
体重	40～49kg		6	3	50.0	6	1	16.7
	50～59kg		14	3	21.4	7	1	7.1
	60～69kg		6	0	0.0	0	0	0.0
	70～79kg		4	1	25.0	1	0	0.0
	80～89kg		1	0	0.0	0	0	0.0
	不明		2	0	0.0	0	0	0.0
罹患期間	5年未満		1	1	100.0	2	0	0.0
	5～10年未満		11	2	18.2	4	1	9.1
	10年以上		20	4	20.0	8	1	5.0
	不明		1	0	0.0	0	0	0.0
合併症	なし		18	2	11.1	3	0	0.0
	あり		15	5	33.3	11	2	13.3
薬物アレルギー	なし		32	7	21.9	14	2	6.3
	あり		1	0	0.0	0	0	0.0
合計			33	7	21.2	14	2	6.1

(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）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の副作用として、発疹、口痒感、蕁麻疹、麻疹様皮疹、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、天疱瘡様症状、扁平苔癬等が報告されているため、本剤の成分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。

9. 高齢者への投与

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。

<解説>

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要である。

本剤は、高齢者に投与した場合の安全性が十分検討されていないことから、一般的な注意として記載した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。〕

<解説>

1)妊産婦への使用経験が少なく、安全性が確立されていないことから記載した。

なお、マウス及びラットにチオプロニン80mg/kg及び400mg/kgを、マウスには妊娠7日目から7日間、ラットには妊娠8日目から7日間、毎日1回経口投与したところ、平均着床数、胎児死亡吸収死胚数、平均出児数において対照群との間に有意差は認められず、また外形異常にも影響は認められなかった。

2)授乳中の婦人への使用経験が少なく、安全性が確立されていないことから記載した。

<参考>

FDA Pregnancy Category C

11. 小児等への投与

小児等への投与

- 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。

<解説>

国内外の小児に関する臨床成績や各種報告をもとに小児への投与の参考になる情報を記載した。

- 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歳であった。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)であった^{28,33,34,35,36,37,38,39,40,41}。
- 2)国内外において、ネフローゼ症候群を発現した小児シスチン尿患者の発現時の投与量が1日40mg～110mg/kgであったことから記載した。
- 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床検査結果に及ぼす結果

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。

<解説>

尿検査試験紙のケトン体測定の原理はニトロプルシド・Naとの呈色反応を応用したものである。ニトロプルシド反応とはイオウイオンの検出に利用される反応の1つであり、イオウイオンがニトロプルシドイオン $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$ と反応して赤紫色のチオニトロプルシドイオン $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NOS}]^{4-}$ を生成するためと考えられている。SH基を有する本剤を投与中に尿中ケトン体の検査を行うと、ニトロプルシド反応の原理により測定結果が偽陽性を呈することがあることから、注意喚起のために記載した⁴²⁾。

なお、再確認のためには、本剤を1日中止後再検査することにより確認できる。

13. 過量投与

添付文書に記載なし

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)

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。)

<解説>

PTP包装の薬剤共通の注意事項である。

PTPシートの誤飲により重篤な合併症の併発が報告されているので、PTPシートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

15. その他の注意

添付文書に記載なし

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

1) 呼吸・血圧に及ぼす影響⁴³⁾

ウサギにチオプロニン 50mg/kg を耳静脈より投与すると、呼吸に対してはほとんど影響を及ぼさないが、頸動脈圧が軽度（約 5mmHg）に下降する。また、チオプロニン 200mg/kg を耳静脈より投与しても、頸動脈圧の下降度は強くなり呼吸にも影響しない。

2) 摘出平滑筋に対する作用

ウサギ摘出小腸片、モルモット摘出回腸の自動運動に対し、それぞれチオプロニン 10mM、3mM の高濃度においても影響せず、抗アセチルコリン作用も認められない。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)

動物種		経口 (遊離酸)	腹腔内 (遊離酸)	静脈内 (遊離酸)	皮下 (遊離酸)
マウス (ddy)	♂	2500	566	2100	1460
	♀	2330	580	2200	1260
ラット (Wistar)	♂	1320	435	1430	1260
	♀	1300	505	1700	730

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験⁴⁴⁾

SD系ラットにおけるチオプロニン（Na塩）の最大無影響量は、30日間腹腔内投与で100mg/kg/日であった。500mg/kg以上では軽度の体重増加抑制、赤血球数及び血色素量の減少、軽度の十二指腸潰瘍及び胃炎、胃潰瘍、カタル性膀胱炎が認められた。1000mg/kg/日で死亡例がみられたが、剖検の結果、病理的な変化は認められなかった。

2) 慢性毒性試験⁴⁴⁾

SD系ラットにおけるチオプロニン（Na塩）の最大無影響量は、6ヵ月間腹腔内投与で50mg/kg/日であった。250mg/kg/日で軽度の体重増加抑制、100mg/kg/日以上で細胆管炎が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

器官形成期のICR系マウス並びにWistar系ラットに80及び400mg/kg/日を経口投与した試験において、平均着床数、平均生児数、胚児死亡吸収死胚数に有意差は認められず、外形異常にも影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性⁴⁵⁾

*Salmonella typhimurium*を用いた復帰突然変異試験、*Schyzosaccharomyces pombe* P₁を用いた前進突然変異試験、*Saccharomyces cerevisiae* D₄を用いた遺伝子変換試験、マウスを用いた小核試験において変異原性を示す所見は認められなかった。

2) 癌原性

該当資料なし

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（外箱等に表示の使用期限内に使用すること）
2. 貯法・保存条件	高温・高湿を避けて保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	特になし
4. 承認条件	なし
5. 包装	（バラ）1000錠 （PTP）100錠、500錠、1000錠
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：なし
7. 国際誕生年月日	1962年11月22日
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	製造承認年月日：1970年3月30日 承認番号：14500AMZ01146000
9. 薬価基準収載年月日	1970年8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	1979年8月27日：初期老人性皮質白内障、水銀中毒時の水銀排泄増加効果追加 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。 2002年7月5日：シスチン尿症効果追加 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。

11. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容

1984年9月27日（再評価結果通知）／1984年11月10日（製造承認事項一部変更）

< 効能・効果の記載方法及び用法・用量の変更 >

変更前	変更後
<p>< 用法・用量 > 通常成人に対し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、年令、症状に応じて適宜増減する。 「水銀中毒時の水銀排泄増加」を目的とするときは、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。</p>	<p>< 用法・用量 > 「慢性肝疾患における肝機能の改善」「尋常性口瘡」「湿疹・皮膚炎」には、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、年令、症状により適宜増減する。 「初期老人性皮質白内障」には、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」を目的とするときは、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。</p>
<p>< 効能・効果 > 肝臓疾患（肝炎、肝硬変）、蕁麻疹、湿疹、皮膚炎、尋常性口瘡、初期老人性皮質白内障、水銀中毒時の水銀排泄増加</p>	<p>< 効能・効果 > 慢性肝疾患における肝機能の改善、尋常性口瘡、湿疹・皮膚炎、初期老人性皮質白内障、水銀中毒時の水銀排泄増加</p>

1995年3月9日（再評価結果通知）／1995年5月25日（製造承認事項一部変更）

< 効能・効果の削除 >

変更前	変更後
<p>< 用法・用量 > 「慢性肝疾患における肝機能の改善」「尋常性口瘡」「湿疹・皮膚炎」には、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、年令、症状により適宜増減する。 「初期老人性皮質白内障」には、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」を目的とするときは、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。</p>	<p>< 用法・用量 > 「慢性肝疾患における肝機能の改善」には、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」には、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」を目的とするときは、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。</p>
<p>< 効能・効果 > 慢性肝疾患における肝機能の改善、尋常性口瘡、湿疹・皮膚炎、初期老人性皮質白内障、水銀中毒時の水銀排泄増加</p>	<p>< 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</p>

2014年3月24日（再審査結果通知）

薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

12. 再審査期間

シスチン尿症 10年：2002年7月5日～2012年7月4日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

3919003F2020

15. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1 . 引用文献

1. K. Matsuura et al : Pharm. Pharmacol. Commun. 5,345(1999)
2. 市田文弘他 : 肝・胆・膵 1,127(1980)
3. 市川宏他 : 日本眼科紀要 29,1168(1978)
4. 市川宏他 : 臨床評価 7,633(1979)
5. 小出卓生他 : 泌尿紀要 49,115(2003)
6. 原田正純他 : 日本医事新報 2769,18(1977)
7. 白川健一他 : 新潟医学会雑誌 90,495(1976)
8. N.Dioguardi et al : 日伊チオラシンボジウム報告184(1970)
9. G.Zimmer et al : Arzneim.-Forsh. 28,811(1978)
10. 堀内正人他 : 日本薬理学雑誌 75,433(1979)
11. 千葉剛久他 : 薬学雑誌 92,757(1972)
12. 山本覚次他 : 日本眼科学会雑誌 81,472(1977)
13. 渡辺猛他 : 日本眼科紀要 20,1125(1969)
14. 粕谷美南子他 : あたらしい眼科 6,1859(1989)
15. Y. Funae et al : Chem. Pharm. Bull. 19,1618(1971)
16. 小川栄一他 : 災害医学 15,222(1972)
17. 高橋等他 : 基礎と臨床 9,1347(1975)
18. 奥村重雄他 : 薬学雑誌 94,655(1974)
19. 早瀬喜正 : 名古屋医学 101,21(1978)
20. 千葉剛久他 : 薬学雑誌 93,112(1973)
21. 乃木田俊辰他 : 西日本皮膚科 48,257(1986)
22. 湧川基史他 : 皮膚科の臨床 37,1403(1995)
23. 医薬品副作用情報 No.95(1989)
24. 小野稔他 : 肝・胆・膵 15,1109(1987)
25. 中正恵二他 : 肝臓 38,428(1997)
26. J.M.Berthelot et al : Revue du Rhumatisme 61,195(1994)
27. V. Sayag-Boukris et al : Revue du Rhumatisme 62,400(1995)
28. G.Rizzoni et al : J Urol 122,381(1979)
29. T.Shibasaki et al : 日本腎臓学会雑誌 32,933(1990)
30. M.Kanauchi et al : J. Nara Med.Ass. 47,129(1996)
31. G.Menegale et al : Revue du Rhumatisme 61,502(1995)
32. S.Durieux et al : Clin Exp Rheumatol 13,794(1994)
33. 木下勝博他 : 日本臨床 30,2324(1972)
34. 荒木徹他 : 日本泌尿器科学会雑誌 72,221(1981)
35. L.Pavanello et al : Eur Urol 7,139(1981)
36. 鄭漢彬 : 岐阜大学医学部紀要 28,544(1980)
37. 柳宏司他 : 日本泌尿器科学会雑誌 91,493(2000)
38. 菊田芳克他 : 小児科診療 56,520(1993)
39. 鈴木信行他 : 臨床泌尿器科 30,317(1976)
40. T. Koide et al : J Urol 128,513(1982)
41. A.Berio : IRCS Med.Sci. 8,659(1980)
42. 西村隆一他 : 横浜医学 32,523(1981)

43. 藤村一他：日本薬理学雑誌 60,278(1964)
44. 野村正行他：応用薬理 8,1169(1974)
45. F.Dubini et al：Arzneim.-Forsh. 36,1601(1986)

2. その他の参考文献

- 参 1)中野泰志 ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザイン
フォントの開発(1) - 明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン
書体の可読性の比較 -」：第 35 回感覚代行シンポジウム講演論
文集：25, 2009 [L20110124004]
- 参 2)新井哲也 ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザイン
フォントの開発(2) - 低視力状態での可視性の比較 -」：第 35 回
感覚代行シンポジウム講演論文集：29, 2009 [L20110124005]
- 参 3)山本亮 ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフ
ォントの開発(3) - 低コントラスト状態での可視性の比較 -」：第
35 回感覚代行シンポジウム講演論文集：33, 2009
[L20110124006]

第十六改正日本薬局方解説書
日本薬局方外医薬品規格1997

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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

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。

国名	アメリカ
会社名	Mission
販売名	THIOLA™ Tablets
剤形・規格	錠剤100mg
承認年	1988年
効能・効果	重症ホモ型シスチン尿症で尿中シスチン排泄量が500mg/日以上あり、大量の飲水療法、尿アルカリ化療法および食事内容の変更など従来の治療法で無効である患者、あるいはD-ペニシラミンで副作用が認められる患者におけるシスチン（腎）結石の形成予防
用法・用量	1日3回、食前1時間か食後2時間 成人において、開始用量は通常1日800mg。投与量は任意に決定せずに、尿中シスチン濃度がその飽和溶解度未満（一般に250mg/L未満）に下げするのに必要な量を基本とする。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。小児での開始用量は1日量として15mg/kgを目安に設定すること。

世界50ヶ所の主要市場における医薬品の発売情報を収録しているデータベースIMS world Product Launchesによると、現在、チオプロニン経口製剤は日本を含め世界13ヶ国で発売されている。主に「肝臓疾患用剤」として使用されるが、具体的な「効能・効果」及び「用法・用量」は不明である。

XⅢ. 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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

製造販売元

マイラン製薬株式会社

〒541-0053 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

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

