

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

重金属解毒剤
日本薬局方 ジメルカプロール注射液
バル®筋注100mg「AFP」
BAL® Intramuscular Injection 100mg「AFP」

| | | |
|---------------------------------|--|---------------------------|
| 剤形 | 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 アンプル(1mL) 中ジメルカプロール(日局) 100mg (10W/v%) | |
| 一般名 | 和名:ジメルカプロール(JAN) 洋名:Dimercaprol(JAN) | |
| 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 27 日(販売名変更による) |
| | 薬価基準収載年月日 | 1960 年 6 月 1 日 |
| | 販売開始年月日 | 1950 年 10 月 |
| 製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名 | 製造販売元:アルフレッサ 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 | アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/ | |

本 IF は 2022 年 8 月改訂 (第 1 版) 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。

BAL-02-02

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－ 日本病院薬剤師会 －

(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(<http://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. 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利用者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、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、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「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

IF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。IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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て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IF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、IFを活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. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 |
| 6. RMPの概要 | 2 |

II. 名称に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 販売名 | 3 |
| 2. 一般名 | 3 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質 | 3 |
| 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 | 3 |

III. 有効成分に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 物理化学的性質 | 4 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 |
| 3. 有効成分の確認試験法, 定量法 | 4 |

IV. 製剤に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 剤形 | 5 |
| 2. 製剤の組成 | 5 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 5 |
| 4. 力価 | 5 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 5 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 6 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 6 |
| 9. 溶出性 | 6 |
| 10. 容器・包装 | 6 |
| 11. 別途提供される資材類 | 6 |
| 12. その他 | 6 |

V. 治療に関する項目

| | |
|------------------|---|
| 1. 効能又は効果 | 7 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 7 |
| 3. 用法及び用量 | 7 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 7 |
| 5. 臨床成績 | 7 |

VI. 薬効薬理に関する項目

| | |
|-----------------------|---|
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 9 |
| 2. 薬理作用 | 9 |

VII. 薬物動態に関する項目

| | |
|--------------------|----|
| 1. 血中濃度の推移 | 11 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 11 |
| 3. 母集団(ポピュレーション)解析 | 12 |
| 4. 吸収 | 12 |
| 5. 分布 | 12 |
| 6. 代謝 | 13 |
| 7. 排泄 | 14 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 14 |
| 9. 透析等による除去率 | 14 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 15 |
| 11. その他 | 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 16 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 16 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 16 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 16 |
| 7. 相互作用 | 17 |
| 8. 副作用 | 18 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 18 |
| 10. 過量投与 | 18 |
| 11. 適用上の注意 | 19 |
| 12. その他の注意 | 19 |

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験20
2. 毒性試験20

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分21
2. 有効期間21
3. 包装状態での貯法21
4. 取扱い上の注意21
5. 患者向け資材21
6. 同一成分・同効薬21
7. 国際誕生年月日21
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21
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21
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容22
11. 再審査期間22
12. 投薬期間制限に関する情報22
13. 各種コード22
14. 保険給付上の注意22

XⅠ. 文献

1. 引用文献23
2. その他の参考文献23

XⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況24
2. 海外における臨床支援情報24

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25
2. その他の関連資料25

略 語 表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジメルカプロール注射液は、英国の生化学者 R.A. Peter らにより、ヒ素性毒ガス・ルイサイト等の解毒剤として 1936 年に創製された医薬品である。

日本薬局方ジメルカプロール注射液であり、ヒ素、水銀、金及び鉛等による急性中毒に対する解毒剤の一つとして使用されている。

2. 製品の治療学的特性

(1)有効性

本剤は、ヒ素、水銀、鉛、銅中毒に有効であることが確認されており、金、ビスマス、クロム、アンチモンによる中毒の毒性も低下させる。カドミウム又はウラニウムには無効である。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

(2)治 療

酵素を再賦活化できる程度は時間経過に伴って低下するので、本剤による治療は中毒の初期に処置すれば効果的である。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

(3)薬理学

ジメルカプロールは金属イオンに対する親和性が強く、体内の諸酵素の SH 基と金属イオンの結合を阻害する。

また、既に結合が起こっている場合には、金属と結合して体外への排泄を促進し、阻害されていた酵素の活性を賦活する効果をあらわす。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

(4)安全性

代謝・排泄経路が肝臓及び腎臓のため肝障害、腎障害のある場合は、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないことが望ましい。

また、鉄、カドミウム又はセレンとジメルカプロールの結合において、毒性の増強をみることがある。（「V. 治療に関する項目」、「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

ジメルカプロールは局所刺激性を有し、また水溶液中では不安定なため、局所刺激性の緩和と安定化のため溶剤にラッカセイ油を使用している。

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 |

I. 概要に関する項目

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（RMP 策定対象外の事例）

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バル®筋注 100mg 「AFP」

(2) 洋名

BAL® Intramuscular Injection 100mg 「AFP」

(3) 名称の由来

本剤の有効成分は BAL (British anti-lewisite) の略称で知られており、販売名はこれに由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ジメルカプロール (JAN)

(2) 洋名(命名法)

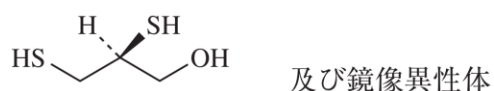
Dimercaprol (JAN、INN)

(3) ステム(stem)

解毒剤、-SH 基：-mer-

アルコール類：-ol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃H₈OS₂

分子量：124.23

5. 化学名(命名法)又は本質

(2*RS*)-2,3-Disulfanylpropan-1-ol

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号：BAL

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の液で、メルカプタンのような不快なおいがある。

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール（99.5）と混和する。ラッカセイ油にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

屈折率 n_D^{20} : 1.570～1.575

比重 d_{20}^{20} : 1.238～1.248

旋光性を示さない。

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

確認試験法

日本薬局方「ジメルカプロール」の確認試験法による。

- ・塩化コバルト（Ⅱ）六水和物溶液による呈色反応
- ・赤外吸収スペクトル測定法（液膜法）

定量法

日本薬局方「ジメルカプロール」の定量法による。

- ・ヨウ素液による滴定

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色～淡黄色澄明の液で不快なにおいがある油性の注射剤

(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

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：有り（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 | 有効成分 | 添加剤 |
|---------------------|--|--|
| バル筋注 100mg 「AFP」 | 1 アンプル（1mL）中 ジメルカプロール（日局） 100mg（10 ^W /V%） | 1 アンプル（1mL）中 安息香酸ベンジル 200mg、 ラッカセイ油 適量 |

(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

1,2,3-trimercaptopropane

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

*試験項目：外観、含量

| 試験法 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結 果 |
|---------|-------------------|------------|-------------|------------------------------|
| 長期保存試験* | 冷所保存 | 48 ヶ月 | 無色ガラスアンプル・箱 | 規格内 |
| 温度試験 | 25℃ | 6 ヶ月 | 無色ガラスアンプル | |
| 温度加速試験 | 40℃ | 3 ヶ月 | 無色ガラスアンプル | 不溶性異物（白色微細異物）が析出するが、規格内であった。 |
| | 50℃ | 3 ヶ月 | 無色ガラスアンプル | |
| | 60℃ | 3 ヶ月 | 無色ガラスアンプル | |
| 光加速試験 | 室内散光 (2,500lx) | 60 万 lx・hr | 無色ガラスアンプル | 規格内 |

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(物理化学的変化)

該当資料なし

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

1mL [10 アンプル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル：ガラス（無色）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

1. 効能又は効果

ヒ素・水銀・鉛・銅・金・ビスマス・クロム・アンチモン中毒

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

鉄、カドミウム又はセレンの中毒の際には投与しないこと。これらの金属とジメルカプロールとの結合により毒性の増強をみることがある。

(解説)

鉄、カドミウム又はセレンの中毒に本剤を用いると、結果として生じるジメルカプロール-金属複合体の方が金属自体よりも毒性が強く、特に腎毒性が強くなるため、これらの中毒には使用すべきではない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

ジメルカプロールとして通常成人 1 回 2.5mg/kg を第 1 日目は 6 時間間隔で 4 回筋肉内注射し、第 2 日目以降 6 日間は毎日 1 回 2.5mg/kg を筋肉内注射する。

重症緊急を要する中毒症状の場合は、1 回 2.5mg/kg を最初の 2 日間は 4 時間ごとに 1 日 6 回、3 日目には 1 日 4 回、以降 10 日間あるいは回復するまで毎日 2 回筋肉内注射する。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

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

V. 治療に関する項目

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

該当しない

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

国内臨床試験

重金属中毒患者 61 例を対象にした臨床試験において、82.0% (50 例) [ヒ素中毒 77.1% (37 例)、水銀中毒 100% (6 例) 等] に解毒効果が認められている。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物、チオプロニン、チオ硫酸ナトリウム水和物 等

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

諸種のチオール化合物は、金属と安定に結合するが、ジメルカプロールも金属イオンに対する親和性が強く、体内の諸酵素の SH 基と金属イオンの結合を阻害する作用を現し、既に結合が起こっている場合には、金属と結合して体外への排泄を促進し、阻害されていた酵素の活性を賦活する効果を現す。

酵素を再賦活化できる程度は時間経過に伴って低下するので、本剤による治療は中毒の初期に処置すれば極めて効果的である。

本剤は、ヒ素、水銀、鉛、銅等の解毒に有効であるが、金、ビスマス、クロム、アンチモンの中毒による毒性も低下させる。カドミウム又はウラニウムには無効である¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒ素排泄作用（ヒト）²⁾

健康成人 7 例にヒ素製剤を投与し、7 日目に全尿中にヒ素不検の 2 例にジメルカプロール 2.5mg/kg を単回投与した場合のヒ素排泄量は 1 日尿でそれぞれ 920 μ g、800 μ g と著明に増加し、1 例は 2 日目にも 40 μ g の尿中排泄がみられた。

2) 鉛中毒予防作用（マウス）

ジブチル・二酢酸鉛を 20mg/kg の投与量でマウスに静脈内注射し、ジメルカプロールは 30mg/kg 単回投与した。30 分前及び直後に投与すると確実な予防効果が得られたが、1 時間後の投与ではジメルカプロールの効果ははるかに小さかった（下表参照）。

| 分単位で表された中毒と処置との間隔 | 処置がおこなわれたマウスの総数 | 生き残った動物の数 | 生き残った動物の比率（8 日間の観察の後）（%） |
|-------------------|-----------------|-----------|--------------------------|
| 30 分前 | 12 | 11 | 91 |
| 直 後 | 12 | 12 | 100 |
| 60 分後（a） | 18 | 2 | 11 |
| ジブチル・二酢酸鉛のみ（b） | 15 | 0 | 0 |
| ジメルカプロールのみ | 15 | 15 | 100 |

（a）その死亡は、注射後 1 時間～4 時間に起こった。

（b）その死亡は、注射後 3 時間～6 時間に起こった。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) ヒ素排泄作用（ウサギ）³⁾

ウサギに LD₁₀ (2.4mg/kg) 及び LD₄₀ (3.5mg/kg) に相当する量のルイサイトを皮下に投与すると、組織中のヒ素の最高濃度は肺、肝及び腎で認められ血中濃度の 7 倍以上であった。ジメルカプロールを 12 時間以上の間隔で 4 回にわたって同量ずつ投与したところ、血中及び組織中のヒ素は確実に減少し、ヒ素の標的器官である脳及び肝では 65～89%減少した。また、ヒ素による脳及び脊髄の全曝露量は 2/3 以上減少した。ジメルカプロール処置は組織－血液間のヒ素分配率を下げて血中へ移行させ、また、ヒ素のクリアランスを高めることでヒ素の除去率を高めた。

4) ルイサイトにより阻害された酵素の再活性化⁴⁾

- ①ラット脳切片の嫌気性解糖作用は $1 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ のルイサイトの投与で活性が約 90%阻害されたが $5 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ のジメルカプロールの付加で再活性化された。グルタチオンの場合、ジメルカプロールと同量では無効であり 10 倍量で約 50%の再活性化が得られた。
- ②SH 酵素であるサクシノオキシダーゼ（鳩の胸筋由来）は $5 \times 10^{-5} \text{mol/L}$ のルイサイトの投与で酵素活性が約 96%阻害されたが $2.5 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ のジメルカプロールの付加で完全に再活性化された。一方、グルタチオンの場合 $5 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ の付加では 23%しか回復しなかった。
- ③ラット腎切片の酵素取り込み作用は $5 \times 10^{-5} \text{mol/L}$ のルイサイト投与で活性が 67%阻害されたが、 $2.5 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ のジメルカプロールの付加で活性は完全に回復した。グルタチオンでは $2.5 \times 10^{-3} \text{mol/L}$ の付加により活性が 50%まで回復したが、 $5 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ では 30%しか回復しなかった。

(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

ヒトに治療量を筋肉内注射した場合、0.5～2 時間で最高血中濃度に達し、4 時間後にはその約半分に減じ、6～24 時間で完全に代謝されて排泄された⁵⁾。

＜参考：ウサギ、ラット＞⁶⁾

ウサギに ³⁵S-ジメルカプロール 160mg（プロピレングリコールに溶解）を筋肉内注射し、1 時間毎に耳から採血し ³⁵S 量を測定したところ、最初の 2 時間まではかなり高い濃度を保ち、投与量の約 5% が体内循環に入っていると考えられた。3 時間後には約半分に低下し、以降漸減した。

³⁵S-ジメルカプロールをラットに筋肉内注射したときの ³⁵S 及びジメルカプロールの血中濃度

| 注射後経過時間 (hr) | 総血液量中の ³⁵ S (投与量に対する比率、%) * | ³⁵ S 含量から計算したジメルカプロール量 (μg/g 血液) |
|--------------|--|---|
| 1 | 5.4 (±0.07) ** | 33.0 |
| 2 | 5.0 (±0.12) | 30.8 |
| 3 | 2.6 (±0.05) | 16.1 |
| 4 | 2.5 (±0.04) | 15.6 |
| 5 | 2.1 (±0.04) | 13.0 |
| 6 | 1.8 (±0.07) | 11.2 |
| 7 | 1.7 (±0.04) | 10.5 |

* 総血液量は体重の 1/12 と仮定した。

** 括弧内の数字は確率誤差

(3) 中毒域

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

あやまって大量のジメルカプロールを投与された小児（2 例。うち 1 例は 4 時間間隔で 40.5mg/kg、もう 1 例は 25.0mg/kg）に血管運動変化、高血圧、痙攣及び昏睡がみられた。短期間の痙攣の開始のあと約 1 時間で完全に回復した。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

通過する。下記「VII.5.(5)その他の組織への移行性」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

該当資料なし

<参考：ラット>

組織内分布

ラットに ^{35}S -ジメルカプロール 32mg を筋肉内注射し、1 時間後の組織内濃度を調べると、腎臓、肝臓、小腸で血液よりも高い濃度を示した⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

³⁵S-ジメルカプロールをラットに筋肉内注射したときの ³⁵S 及びジメルカプロールの体内分布状況

| 組 織 | 組織重量 (g) | ³⁵ S 含量 (投与量に対する比率、%) | ³⁵ S 含量から計算したジメルカプロール量 (μg/g 組織) |
|-----------|----------|----------------------------------|---|
| 眼 | 0.33 | 0.02 (±0.002) * | 19.4 |
| 脳 | 1.74 | 0.17 (±0.002) | 31.3 |
| 胃及び内容物 | 1.83 | 0.17 (±0.002) | 29.7 |
| 小腸及び内容物 | 7.17 | 3.6 (±0.05) | 161 |
| 大腸及び内容物 | 3.89 | 0.68 (±0.007) | 56.0 |
| 心臓 | 1.21 | 0.13 (±0.003) | 34.4 |
| 肺 | 1.39 | 0.21 (±0.002) | 48.4 |
| 肝 | 9.08 | 2.8 (±0.04) | 98.6 |
| 腎 | 2.46 | 2.1 (±0.002) | 274.0 |
| 脾 | 1.13 | 0.20 (±0.002) | 56.6 |
| 睾丸 | 1.31 | 0.15 (±0.003) | 36.6 |
| 皮膚 | 40.1 | 0.46 (±0.01) | 3.66 |
| 筋肉 (遠隔部位) | 3.07 | 0.30 (±0.004) | 31.2 |
| 注射した脚 | 29.8 | 20.1 (±0.35) | 21.6 |
| 血液 | 4.77 | — | 55.0 |

* 括弧内の数字は確率誤差

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：ラット>

肝臓

<参考：動物>

ジメルカプロールの注射により、尿中のグルクロン酸が増加するが、これは体内に入ったジメルカプロールの一部がグルクロン酸抱合体に代謝されて排泄されるためと考えられる⁵⁾。

(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

<参考：ラット、ウサギ>

³⁵S-ジメルカプロールの尿中酸化代謝物はヒ素の酵素阻害を再活性化作用を有する。

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

該当資料なし

＜参考：ラット＞

ラットに ^{35}S -ジメルカプロール 63mg/kg を皮下、筋肉内、腹腔内に注射し、経日的に尿中代謝物を分画した場合、投与方法による各分画への影響は少なく、大部分が尿中へ中性イオンとして排泄された⁶⁾。

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考：ラット、ウサギ＞

腎臓及び胆汁

(投与量の 40～60%が 6～24 時間の間に尿中に排泄された。また投与量の半分は胆汁中に排泄された。)

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

「VII. 1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

水銀－ジメルカプロール複合体は腹膜透析で除去される。硫酸水銀の過量投与となった 4 歳の男児において、ジメルカプロール治療を受ける前は、腹膜透析溶出液中に水銀は検出されなかったが、ジメルカプロールを 12 時間毎に 1 回当たり 2mg/kg ずつ 6 日間投与したところ、腹膜透析溶出液中に 2.9～33 $\mu\text{g/L}$ の水銀が検出された⁷⁾。

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

「VIII.6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

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

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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。ジメルカプロールー金属複合体の尿中への排泄が遅延することがある。

(解説)

ジメルカプロールー金属複合体は酸性で容易に解離するので、治療中は腎臓を保護するために尿をアルカリ性に保つようにすること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。ジメルカプロールー金属複合体の胆汁中への排泄が遅延することがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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、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。

(解説)

本剤が妊婦に使用される可能性としては、Wilsons 病^{注)} や水俣病等に代表される飲食物の重金属汚染等が考えられる。本剤を Wilsons 病患者に用い、正常な子供が生まれている報告があるが、他にヒトの妊娠中の使用に関する情報はない。

注) Wilsons 病：肝レンズ核変性病とも呼ばれる、全身の組織、特に、肝・脳・角膜・腎等に銅が過剰に蓄積する常染色体劣性遺伝性疾患。肝硬変、進行性錐体外路症状及びカイザー・フライシャー角膜輪を三主徴とする。血清セルロプラスミンの低値、尿中銅排泄過多があり、生体内に過剰銅が蓄積するために諸症状を呈する。

(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。

(解説)

授乳婦での使用に関する情報はないことから、本剤を投与することの有効性と危険性を把握した上で慎重に処方する必要がある⁸⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

投与後一過性の発熱を伴うことがある。

(解説)

幼小児へ投与した場合、約 30%の割合で発熱が認められることが知られている。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | |
|-----|------|
| | 頻度不明 |
| 過敏症 | 発疹等 |

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

13.1 症状

悪心・嘔吐、頭痛、口唇・口腔・咽頭・眼の灼熱感、流涙・流涎、筋肉痛、胸部の圧迫感、振戦、血圧上昇等があらわれることがある。また、ときに昏睡又は痙攣があらわれることがある。

13.2 処置

昏睡又は痙攣があらわれた場合は、アドレナリン、エフェドリン、抗ヒスタミン薬等の投与が症状を緩解するとの報告がある。

(解説)

本剤の 4～5mg/kg の大量投与では、約 50%の割合で悪心・嘔吐、頭痛、口唇・口腔・咽頭・眼の灼熱感、流涙・流涎、筋肉痛、胸部の圧迫感、振戦、血圧上昇等の副作用が発現する。また、ときに昏睡又は痙攣を起こすことも知られている。これらの副作用は一般に筋肉内注射 15～20 分後に発現し、数時間後に消失するものであり、アドレナリン、エフェドリン、抗ヒスタミン薬等の投与によって緩解されることが報告⁵⁾されている。

<症例報告：外国人データ>⁹⁾

(患 者) 19 歳、白人女性

(原疾患) ヒ素剤治療による剥脱性の皮膚炎

(経 過) 剥脱性の皮膚炎が発現したため Mapharsen (ヒ素製剤) 50mg を週 1 回投与した。8 週間後落屑状の病変をみ、二次感染が重なった。血漿及び血漿増量剤を投与し、10% ジメルカプロール溶液 1 回 4.5mL (0.45g) を 6 時間毎に筋肉内注射した。2 回目よ

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

り胸部狭窄、過度の流涙及び顔全体の熱灼感を訴え、この症状は 3、4 回目の注射時にも強く発現した。

本剤注射 30 分前に Benadryl（ジフェンヒドラミン塩酸塩）50mg を投与した結果、この副作用は防止でき、この前処置を行いながら本剤の治療を始めてから 6 日後に症状は急速に改善した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

保存中に結晶が析出した場合は、室温で溶解して使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内にのみ注射すること。

14.2.2 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- ・くりかえし注射する場合には、左右交互に注射するなど、同一部位を避けること。特に小児等には注意すること。
- ・神経走行部位を避けるよう注意すること。
- ・注射針を刺入したとき、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、部位をかえて注射すること。

(解説)

- 14.2 筋肉内注射部位はより安全な場所を選ぶこと、同一部位は避けること、また部位を問わず、針を刺入した直後に激痛を訴えたら、神経に触れたと考え、注射部位を変更すること等の注意が必要である。

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

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

1) 酵素系に対する作用

- ①ジメルカプロールは金属酵素（金属イオンにより活性化される酵素）として知られるカタラーゼ、炭酸脱水素酵素、過酸化酵素等の試験管内活性を直接阻害する¹⁰⁾。
- ②ジメルカプロールは試験管内でインスリンの作用を阻害するが、おそらくインスリンの S-S 基が還元されるためと考えられる¹⁰⁾。
- ③ブラジキニンの血圧降下作用のジメルカプロールによる相乗効果は、ブラジキニンを分解する金属を含むカルボキシダーゼを阻害するためと考えられている。

2) 全身作用

ジメルカプロール自体の毒性は比較的強いものであり、中枢神経系と心臓血管系に著しい作用を示す。実験動物に中毒量を投与した場合、嘔吐、振戦、痙攣をひき起こし、昏睡から死に至る。少量のジメルカプロールは、末梢細動脈を収縮させるので血圧上昇の原因ともなる。大量では毛細血管を損傷し、結果として、体液の血管外漏出を起こす。血液量の減少は末梢性循環不全をきたし、動物はショックから死に至る。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

筋肉内注射時の LD₅₀ はマウス¹¹⁾125mg/kg、ラット¹²⁾105mg/kg、ウサギ¹³⁾100mg/kg である。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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：処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

2. 有効期間

4 年

3. 包装状態での貯法

冷所保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し、くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物、チオプロニン、チオ硫酸ナトリウム水和物等

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

| 履歴 | 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 |
|------------------------------|--------------------------|---------------|-----------|-----------|
| 旧販売名 バル注第一 | 1986年2月25日 | 16100AMZ01081 | 1960年6月1日 | 1950年10月 |
| 販売名変更 バル筋注100mg 「第一三共」 | 2008年3月27日 (販売名変更による) | 22000AMX01515 | 〃 | |
| 製造販売承認承継 | 〃 | 〃 | 〃 | 2019年3月1日 |
| 販売名変更 バル筋注100mg 「AFP」 | | 〃 | 〃 | |

注）不明箇所は空欄とした。

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

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1975 年 12 月 26 日（第一次再評価）

内容：各適応（効能又は効果）に対する評価判定

(1) 有効であることが実証されているもの

ヒ素・水銀・鉛・銅の中毒

(2) 有効であることが推定できるもの

金・ビスマス・クロム・アンチモン中毒

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

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 |
|---------------------|---------------------------|----------------------|--------------|----------------------|
| バル筋注 100mg 「AFP」 | 3923400A1010 | 3923400A1045 | 108529704 | 620852904 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店. 2021 ; C2380-2383
- 2) 羽田野 貢 : 皮膚科性病科雑誌. 1952 ; 62(8) : 231-242
- 3) Snider TH, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1990 ; 14(2) : 262-272 (PMID : 2318351)
- 4) Barron ES, et al. : Biochem J. 1947 ; 41(1) : 69-74 (PMID : 16748121)
- 5) 池田良雄 : 臨床薬理学大系 中山書店. 1967 ; 15 : 192-197
- 6) Peters, R.A. et al. : Biochem J. 1947 ; 41(3) : 370-373 (PMID : 20266518)
- 7) Kahn A, et al. : Clin Pediatr. 1977 ; 16(10) : 956-958 (PMID : 891074)
- 8) Toaff R, et al. : Obstet Gynecol Surv. 1977 ; 32(8) : 497-507 (PMID : 331163)
- 9) Holley HL : Am J Syph Gonorrhea Vener Dis. 1950 ; 34(5) : 490-492 (PMID : 14771381)
- 10) Barron ES, et al. : Biochem J. 1947 ; 41(1) : 78-82 (PMID : 16748123)
- 11) 宇野克己 : 皮膚科性病科雑誌. 1952 ; 62(7) : 206-220
- 12) Waters LL and Stock C : Science. 1945 ; 102(2659) : 601-606 (PMID : 17818184)
- 13) Kensler CJ, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1946 ; 88(1) : 99-108 (PMID : 20274531)

2. その他の参考文献

第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店. 2021

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

英国、米国、ロシア等で販売されている。（Martindale 38th ed. 2014）

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA 分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

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。

| | 分 類 | 参考：分類の概要 |
|------------------------|--|---|
| FDA:Pregnancy Category | C (BAL-dimercaprol injection, Akorn, Inc., 2012年4月) | 1. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks 2. There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans |

(2)小児等に関する記載

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

投与後一過性の発熱を伴うことがある。

| | 記載内容 |
|--|--|
| 米国の添付文書 (BAL-dimercaprol injection, Akorn, Inc., 2012年4月) | WARNINGS There may be local pain at the site of the injection. A reaction apparently peculiar to children is fever which may persist during therapy. It occurs in approximately 30% of children. A transient reduction of the percentage of polymorphonuclear leukocytes may also be observed. |

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

該当しない

2. その他の関連資料

該当しない

