

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 2013 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 アンプル中にジメルカプロール（日局）100mg/1mL（10 ^{w/v} %）を含有
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・発売年月日	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 発売年月日：2008 年 3 月（販売名変更による）
開発・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/

本 IF は 2019 年 3 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	5
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	5
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
(1) 和 名	2	14. その他	5
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	6
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	6
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	6
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	6
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	6
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	6
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	6
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	6
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	6
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	6
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	6
(1) 外観・性状	3	(6) 治療の使用	6
(2) 溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	6
(3) 吸湿性	3	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	6
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	7
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	7
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	7
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	7
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 作用発現時間・持続時間	8
4. 有効成分の定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	9
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移・測定法	9
1. 剤 形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	9
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	9
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	9
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	4	(4) 中毒域	9
2. 製剤の組成	4	(5) 食事・併用薬の影響	9
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	9
(2) 添加物	4	2. 薬物速度論的パラメータ	9
(3) 電解質の濃度	4	(1) 解析方法	9
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4	(2) 吸収速度定数	10
(5) その他	4	(3) バイオアベイラビリティ	10
3. 注射剤の調製法	4	(4) 消失速度定数	10
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(5) クリアランス	10
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	(6) 分布容積	10
6. 溶解後の安定性	5		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
8. 生物学的試験法	5		

(7) 血漿蛋白結合率	10	13. 過量投与	15
3. 吸 収	10	14. 適用上の注意	15
4. 分 布	10	15. その他の注意	15
(1) 血液－脳関門通過性	10	16. その他	15
(2) 血液－胎盤関門通過性	10		
(3) 乳汁への移行性	10	IX. 非臨床試験に関する項目	16
(4) 髄液への移行性	10	1. 薬理試験	16
(5) その他の組織への移行性	10	(1) 薬効薬理試験	16
5. 代 謝	11	(2) 副次的薬理試験	16
(1) 代謝部位及び代謝経路	11	(3) 安全性薬理試験	16
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	11	(4) その他の薬理試験	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	11	2. 毒性試験	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	11	(1) 単回投与毒性試験	16
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	11	(2) 反復投与毒性試験	16
6. 排 泄	11	(3) 生殖発生毒性試験	16
(1) 排泄部位及び経路	12	(4) その他の特殊毒性	16
(2) 排泄率	12	X. 管理的事項に関する項目	17
(3) 排泄速度	12	1. 規制区分	17
7. トランスポーターに関する情報	12	2. 有効期間又は使用期限	17
8. 透析等による除去率	12	3. 貯法・保存条件	17
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	17
1. 警告内容とその理由	13	5. 承認条件等	17
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	13	6. 包 装	17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	13	7. 容器の材質	17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	13	8. 同一成分・同効薬	17
5. 慎重投与と内容とその理由	13	9. 国際誕生年月日	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	18
7. 相互作用	13	11. 薬価基準収載年月日	18
(1) 併用禁忌とその理由	13	12. 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	18
(2) 併用注意とその理由	13	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	18
8. 副作用	13	14. 再審査期間	18
(1) 副作用の概要	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	18
(2) 重大な副作用と初期症状	13	16. 各種コード	18
(3) その他の副作用	14	17. 保険給付上の注意	18
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	14	XI. 文 献	19
(5) 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	14	1. 引用文献	19
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	14	2. その他の参考文献	19
9. 高齢者への投与	14	XII. 参考資料	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	14	1. 主な外国での発売状況	20
11. 小児等への投与	14	2. 海外における臨床支援情報	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	14	XIII. 備 考	21
		その他の関連資料	21

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きた。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(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。ウラニウムには無効である。 (「VI.薬効薬理に関する項目」参照)

(2)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原則禁忌である。

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。

(「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

(3)製 剤

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)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」参照)

(5)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、既に結合が起きている場合には、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」参照)

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)

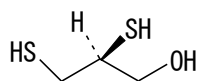
Dimercaprol (INN)

(3)ステム

解毒剤、-SH 基 : -mer-

アルコール類 : -ol

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_3H_8OS_2$

分子量 : 124.23

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略 名 : BAL

7. CAS 登録番号

59-52-9

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

日局「ジメルカプロール」による

4. 有効成分の定量法

日局「ジメルカプロール」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：注射剤

外観及び性状：

油性の注射剤である。

販売名	におい	外 観
バル筋注 100mg 「AFP」	不快なおい	無色～淡黄色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 アンプル中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
バル筋注 100mg 「AFP」	ジメルカプロール（日局） 100mg/1mL (10 ^W /v%)	安息香酸ベンジル 200mg、 ラッカセイ油 適量

(2) 添加物

上記「IV.2.(1)有効成分（活性成分）の含量」参照

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

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	外観・含量とも変化はほとんど認められない。
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	外観、含量、透過率は特に変化はないが、不溶性異物（白色微細異物）が析出する。
	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	外観・含量とも変化はほとんど認められない。

*試験項目：外観、含量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ジメルカプロール注射液」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ジメルカプロール注射液」による

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

1,2,3-trimercaptopropane

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

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. 用法及び用量

○ 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。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

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。

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

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

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

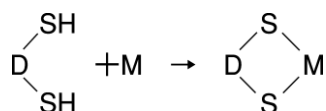
2. 薬理作用

(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。また、既に結合が起きている場合には、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。

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。

モノチオール体に比べ、ジチオール体は金属との結合が強く、可逆反応ではあるが、次式に示すように主として矢印の方向に反応が進行するものと考えられる。



従って、このような機構で、本剤は、細胞外の諸酵素の SH を阻害して毒性をあらわす金属、例えばヒ素、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。ウラニウムには無効である。

(*第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-2266～2269 廣川書店)

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) ヒ素排泄作用 (ヒト) ¹⁾

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) ²⁾

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。

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・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間⁵⁾

0.5～2 時間

(3)臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

ヒトに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。

<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

(4)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。

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

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)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

4. 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.4.(5)その他の組織への移行性」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 (0.4mL プロピレングリコール液) を筋肉内注射し、1 時間後屠殺し各組織内濃度を調べると、腎臓、肝臓、小腸で血液及び他の臓器に比べ高い濃度を示した。これはジメルカプロールが尿、胆汁に速やかに排泄されるためと考えられている⁶⁾。

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

5. 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⁷⁾

<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 (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

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考：動物>

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⁷⁾。

(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

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに ³⁵S-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無機イオウ分画、エーテル可溶分画及び中性イオウ分画に分けて調べると、投与方法による各分画への影響は少なく、いず

れの場合にも尿中排泄総放射エネルギーの約 80%以上が中性イオン分画として排泄された⁶⁾。

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考：動物＞

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⁷⁾。)

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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 μ g/L の水銀が検出された⁸⁾。

(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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）
肝障害、腎障害のある患者 [ジメルカプロールー金属複合体の胆汁中及び尿中への排泄が遅延することがある。]

解説：これらの患者ではジメルカプロールー金属複合体の腎臓からの排泄が遅延されることがあるため、原則禁忌である。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. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

1. 重要な基本的注意

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ー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ー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。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1)副作用の概要

該当しない

(2)重大な副作用と初期症状

該当しない

(3)その他の副作用

2. 副作用（再審査対象外）

過敏症（頻度不明^{注)}）：過敏症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)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

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

2. 副作用（再審査対象外）

過敏症（頻度不明^{注)}）：過敏症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

解説：本剤は局所刺激作用を有し、発疹及び浮腫を起こすほか、皮膚の感作を起こすことが知られている。ジメルクプロールの原液は粘膜に対する刺激作用が強く気道あるいは胃粘膜の浮腫及び潰瘍を起こすが、植物油で5～10%に希釈した液は筋肉内注射が可能である。

9. 高齢者への投与

3. 高齢者への投与

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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

解説：本剤が妊婦に使用される可能性としては、Wilson's 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 Wilson's 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無い。また、授乳婦での使用に関する情報もないことから、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⁹⁾。

注) Wilson's 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。

11.小児等への投与

5. 小児等への投与

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。

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13.過量投与

6. 過量投与

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。この場合、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⁹⁾されている。

<症例報告：外国人データ>¹⁰⁾

(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。

14.適用上の注意

7. 適用上の注意

(1) 投与経路：筋肉内のみ注射すること。

(2) 筋肉内注射時：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。

1) 注射部位については、神経走行部位を避けて慎重に投与すること。

2) 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。なお、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。

3) 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は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(3) 開封時：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

解説：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。

15.その他の注意

該当しない

16.その他

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」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)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¹¹⁾。

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¹¹⁾。

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。

(4)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¹²⁾ 125mg/kg、ラット¹³⁾ 105mg/kg、ウサギ¹⁴⁾ 100mg/kgである。

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)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. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

冷所保存「X.4.薬剤取扱い上の注意点」参照

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

【取扱い上の注意】

1. 貯 法

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。

2. アンプルカット時の注意

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折りとること。

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

バル筋注 100mg「AFP」（1mL） 10 アンプル

（日本薬局方ジメルカプロール注射液）

7. 容器の材質

アンプル：ガラス（無色）

8. 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

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年3月27日（販売名変更による）

承認番号：22000AMX01515

注：旧販売名：バル筋注 100 mg 「第一三共」 承認年月日：2008年3月27日

バル筋注第一 承認年月日：1986年2月25日

11. 薬価基準収載年月日

1960年6月1日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
バル筋注 100mg 「AFP」	108529704	3923400A1010	620852904

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 羽田野 貢 : 皮膚科性病科雑誌 1952;62(8):231-242
- 2) Gras G, et al. : C R Seances Soc Biol Fil 1970;164(1):209-214
- 3) Snider TH, et al. : Fundam Appl Toxicol 1990;14(2):262-272
- 4) Barron ES, et al. : Biochem J 1947;41(1):69-74
- 5) 熊谷洋監修, 吉利和ほか編集 : 臨床薬理学大系 第15巻 1967:192-197, 中山書店
- 6) Peters RA, et al. : Biochem J 1947;41(3):370-373
- 7) Chisolm JJ Jr : J Pediatr 1968;73(1):1-38
- 8) Kahn A, et al. : Clin Pediatr 1977;16(10):956-958
- 9) Toaff R, et al. : Obstet Gynecol Surv 1977;32(8):497-507
- 10) Holley HL : Am J Syph Gonorrhoea Vener Dis 1950;34(5):490-492
- 11) Barron ES, et al. : Biochem J 1947;41(1):78-82
- 12) 宇野克己 : 皮膚科性病科雑誌 1952;62(7):206-220
- 13) Waters LL and Stock C : Science 1945;102(2659):601-606
- 14) Kensler CJ, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1946;88(1):99-108

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

XII. 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

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

	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

本邦における本剤の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

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まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

小児等に関する記載

	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.

本邦における本剤の使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

投与後一過性の発熱を伴うことがある。

XIII. 備 考

その他の関連資料