

日光1日、また、室内散光3ヵ月間（500ルクス、1日約10時間）の検討では含量、pHおよび透過率ともに変化を認めていない。

9- 2- 5 他剤との配合変化

薬用量ではアルカリ性にしてもトロピンの沈澱は生じないが、tropine と tropic acid のエステルであるため加水分解されやすいという。水溶液は pH4 ~5 で最も安定であるといわれている。微酸性~中性において硫酸アトロピンが10%加水分解するに要する時間は25°C、pH5.0で19.5年、pH6.0で約2年、pH6.8で113日であることが算出されている。

アルカリ、臭素類、ヨード類とは配合不適。

9- 2- 6 その他

10. 取扱い上の注意、包装 1)

10- 1 有効期限・使用期限

特に指定なし、製剤の外箱、容器に使用期限を表示

10- 2 貯法、保存条件

遮光した密封容器

10- 3 包装

1mL×10管

1mL×50管

11. 分析法

11- 1 血中濃度測定法

11- 2 原薬の確認試験法

2)

- a. 本品1mgに発煙硝酸3滴を加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物をジメチルホルムアミド1mLに溶かし、テトラエチルアンモニウムヒドロキシド試液5~6滴を加えるとき、液は赤紫色を呈する。
- b. 本品の水溶液（1→50）2mL塩化金酸試液4~5滴を加えるとき、光沢を帯びない黄白色の沈澱を生じる。
- c. 本品の水溶液（1→25）5mLにアンモニア試液2mLを加えて2~3分間放置した後、析出した結晶をろ取し、水で洗い、デシケーター（減圧、シリカゲル）で4時間乾燥したものの融点は115~118度である。
- d. 本品の水溶液（1→20）は硫酸塩の定性反応を呈する。

11- 2- 1 原薬の定量法

本品を乾燥し、その約 0.25g を精密に量り、非水滴定用氷酢酸 30mL を加え、必要ならば加温して溶かし、冷後、0.05N 過塩素酸で滴定する。

(指示薬：塩化メチルロザニリン試液 3 滴)

ただし、滴定の終点は液の紫色が青色を経て青緑色になるときとする。

同様の方法で空試験を行い補正する。

0.05 mol/L 過塩素酸 1mL = 33.841mg ($C_{17}H_{23}NO_3$) \cdot H_2SO_4

11- 2- 2 製剤の確認試験法、定量法

確認試験法

a. 本品の表示量に従い「硫酸アトロピン」1mg の対応する用量をとり、水浴上で蒸発乾固し、残留物につき「硫酸アトロピン」の確認試験 a. を準用する。

b. 本品の表示量に従い「硫酸アトロピン」5mg に対応する容量をとり、水浴上で加熱して 5mL とし、試料溶液とする。

別に硫酸アトロピン標準品 0.050g をエタノール 10mL に溶かし標準溶液とする。

これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。

試料溶液 0.05mL 及び標準溶液 0.01mL を、薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調整した薄層板にスポットする。次にクロロホルム・ジエチルアミン混液 (9:1) を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに塩化白金酸・ヨウ化カリウム試液を均等に噴射するとき、試料溶液及び標準溶液から得たスポットは紫色を呈し、それらの Rf 値は等しい。

c. 本品は硫酸塩の定性反応を呈する

定量法

本品の硫酸アトロピン [$(C_{17}H_{23}NO_3)$ \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O] 約 5mg に対応する容量を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。

別に硫酸アトロピン標準品約 5mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液ずつを 4mL を正確に量り、それぞれにブロムクレゾリン・水酸化ナトリウム試液 2mL, pH5.6 のフタル酸水素カリウム緩衝液 10mL 及びクロロホルム 20mL ずつを正確に加え、5 分間激しく振り混ぜる。約 10 度に冷却した後、遠心分離し、クロロホルム層をとる。これらの液につき、クロロホルムを対照とし、吸光度測定法により試験を行う。

試料溶液及び標準溶液から得たそれぞれの液の波長 416nm における吸光度 A_r 及び A_s を測定する。

硫酸アトロピン [(C₁₇H₂₃NO₃) 2. H₂SO₄. H₂O] の量 (mg)
= 乾燥物に換算した定量用硫酸アトロピンの量 (mg) × Ar/As × 1.0266

1 2. 評価

12- 1 有用性の評価

12- 1- 1 症例上の評価 (症例報告: 有効例と無効例、転帰等)

12- 1- 2 その他の文献上の評価

12- 2 投与方法に関する評価 (剤形、投与方法、投与経路等)

12- 3 その他の治療法との比較

12- 3- 1 類似薬との比較

12- 3- 2 その他の治療法との比較

12- 4 その他

1 3. 参考文献

- 1) 硫酸アトロピン注射液タナベインタビューフォーム: 田辺製薬株式会社, 2002
- 2) 第 12 改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 1996
- 3) 日本医薬情報センター編: 医療薬日本医薬品集, 2002 年版, 薬業時報社
- 4) 中毒百科: 事例・病態・治療, 1991, 2001
- 5) Medical Toxicology, 1988, 1997
- 6) Sidell FR & Borak J: Chemical warfare agents. Ann Emerg Med, 21, 865-871, 1992
- 7) POISINDEX: NERVE AGENT ANTIDOTES, DRUGS USED IN TOXICOLOGY, Vol. 114 2002
- 8) RTECS: Atropine, sulfate 2002
- 9) MARTINDALE: Pharmaceutical Press 33rd Ed
- 10) USP DI

ID G007

1 4. 作成日

20021226

資料 (2) プラリドキシムヨウ化メチル (PAM)

0. 概要

0-1 臨床適応の基準 (中毒起因物質) *

有機リン系殺虫剤、化学兵器の神経剤の中毒

0-2 品名 (国内流通の商品名、または院内製剤化+剤形の表示) *

パム注射液 1 アンプル(20mL)中 500mg <住友> 1)

COMBOPEN 自動注射器 600mg/本 <Meridian>

(Mark I kit: ATROPEN [硫酸アトロピン自動注射器 2mg/本] 1本と
COMBOPEN[パム自動注射器 600mg/本]1本のセット) 10)

* 日本では入手不可能

0-3 用法・用量 *

・有機リン系殺虫剤の中毒 1)

初回投与: 1~2g (成人: 8~14mg/kg 小児: 5~15mg/kg、7)、20~40mg/kg 1)) を生食 100mL に溶解し、15~30 分間かけて点滴静注または 5 分間かけて徐々に静注する。呼吸管理を十分に行う。

追加投与: 投与 1 時間を経過しても十分な効果が得られない場合、再び初回と同様の投与を行う。それでも筋力低下が残る時はさらに追加投与する。

0.5g/hr の点滴静注により、1 日 12g まで投与可能。

症状の改善が認められた場合、60~90 分後に同量を点滴静注 (0.5g/hr)。

脂溶性の高い有機リン系殺虫剤では、4~6 日間パム療法が必要となることがある。

パムの急性毒性はかなり強く (マウス 静注 LD50: 159mg/kg)、1 回に大量投与するとかえって症状の悪化をまねくことがある。また消失半減期 (ヒト $t_{1/2}$: 0.8~2.7hr) は短いので、できれば点滴静注し、少量頻回投与かまたは持続点滴静注により継続投与を行う。

・神経剤の中毒: 可能な限り速やかに筋注する。神経剤に暴露され、症状のある患者には、全て適応となる。可能な限り早期に投与する。4, 6)

初回投与:

(成人・Mark I kit では、COMBOPEN[パム自動注射器 600mg/本] 1~3 本を筋注する。

ただし、パム注射液は 0.5~1.5g 100mL 生食に点滴静注とある。

・1~2g を生食 100mL に溶解したものを 15~30 分かけて点滴静注、もし症状がまだみられるようならば、1 時間後に再投与。 5)

(小児) 15~25mg/kg を 20~30 分かけて点滴静注。 5) 6)

(乳児) 15mg/kg 5) 6)

但し、ソマン中毒ではエージングが（約2分）速やかにおきるので、PAMの投与は被災現場でワンショットに限定される。症状出現後では、PAMの投与は間に合わない。6)

追加投与：投与1時間を経過しても十分な効果が得られない場合、再び初回と同様の投与を行う。それでも筋力低下が残る時はさらに追加投与する。

0.5g/hrの点滴静注により、1日12gまで投与可能。1)

症状の改善が認められた場合、60～90分後に同量を点滴静注(0.5g/hr)。

ソマン以外の神経剤中毒では、通常1回から2回追加投与する。6)10)

小児：10～20mg/kg/hrの持続点滴 5)

0-4 使用上の注意（禁忌、副作用、一般的注意）とその理由 *

- ・1時間以内に2g以上投与すると顕著に血圧が上昇する恐れがある。6)
- ・副作用として、頻脈、嘔気、嘔吐、視覚障害等が出現するが、重症の中毒者にはいずれも問題となる症状ではない。6)

0-5 解毒機序（原理）* 1)4)6)

- ・パムはリン酸化アセチルコリンエステラーゼのリン酸基と結合し、自らがリン酸化されて、リン酸基をアセチルコリンエステラーゼから解離させることにより、活性を回復させる。
- ・起因物質の種類により再活性化効果に差がみられる。リン酸化アセチルコリンエステラーゼのリン酸基は、時間の経過とともにアルキル基を放出してイオン化し、パムをよせつけなくなるためである。この現象をエージングと呼ぶ。

0-6 その他

未ファイル

1. 名称 1)

1-1 一般名： プラリドキシムヨウ化メチル Pralidoxime methiodide

1-2 化学名： 2-Formyl-1-methylpyridinium iodide oxime

1-3 別名： Pralidoxime iodide

略号： PAM、2PAM1

1-4 CAS登録番号：94-63-3

1-5 代表的商品名： パム注射液住友（アメリカでは Protopam Chloride）

2. 適応

2-1 適応する中毒起因物質名

有機リン剤の中毒、化学兵器の神経剤中毒

2-1-2 その他の適応症

2- 2 使用開始の基準

できるだけ早期に使用する 4)

2- 3 効果が疑わしい症例 4)

- ・有機リン剤のうち、ジプロピルグループ（プロパホス）はエージングが速いためPAMの効果が期待できない
- ・ジメトキシ（CYAP, MPP, MEP, ESP, DMTP, DDVP, DEP 等）は、エージングが速いので、早期に使う以外効果は期待できない
- ・神経剤のソマン（エージングが早い）、タブン（オピドキシム有効）

3. 薬効・薬理作用

3- 1 解毒作用機序

- ・PAMはリン酸化アセチルコリンエステラーゼ[®]のリン酸基に近づき、これと結合し、自らがリン酸化されて、リン酸基をアセチルコリンエステラーゼ[®]からはがしとることによって、アセチルコリンエステラーゼ[®]の活性を回復させる。
- ・リン酸化アセチルコリンエステラーゼ[®]のリン酸基は、時間の経過とともにアルキル基を放してイオン化しPAMをよせつけなくなる。この現象をエージング（aging）とよび、こうなるとPAMの効力を発揮できない 4)

インタビューフォームによる資料 1)

- a. 作用部位：全身
- b. 作用機序：有機リン剤中毒によるコリンエステラーゼ阻害の回復により、中毒症状発現の抑制及び死亡率の低下
- c. 効果を裏付ける試験成績（作用部位、作用機序）

	脳 ChE	肝 ChE	腎 ChE	筋肉 ChE
Ethyl-parathion	良好	良好	良好	良好
Methyl-parathion	無効	良好	良好	やや良好
EPN	やや良好	やや良好	やや良好	無効
TEPP	やや良好	無効	やや良好	良好
Pestox-3	無効	無効	無効	無効
Malathion	無効	良好	良好	やや良好
Diazinon	無効	無効	やや良好	無効

Dipterex | やや良好 | 無 効 | やや良好 | やや良好

3- 2 その他の薬理作用

a. 呼吸に対する作用

ネコに 100~150mg/kg を静脈内投与した場合に呼吸中枢の鎮静を示す

b. 血圧に対する作用

ウサギに 100~200mg/kg の大量を静脈内投与した場合、一過性の血圧低下が認められた

c. 末梢血行動態に対する影響

ウサギの耳介血管灌流実験において PAM10~20mg/kg で血管拡張が認められた

d. ChE 阻害作用

PAM は有機リン ChE 阻害剤の作用に拮抗するが、逆に高濃度の PAM は ChE 活性を阻害することが報告されている

4. 入手法・調整法

4- 1 製造会社及び連絡先

住友製薬株式会社

4- 2 調整法 (非市販品の場合)

5. 使用法

5- 1 用法・用量

5- 1- 1 用法・用量

- ・一般的な使用法は、1g (2筒) を 30 分かけて点滴することであるが、これでは血中濃度がすぐ下がってしまうので、有効濃度である 4 μ g/mL を保つためには、このあと 0.5g/時間の割合で持続点滴する必要がある 4)
- ・プラリドキシムヨウ化メチルとして通常、成人には 1 回 1g を静脈内に徐々に注射する。年齢、症状により適宜増減する 1)

[参考] 急性低毒性有機リン系農薬中毒の治療指針：解毒剤の投与

*硫酸アトロピン

初回投与：2~4mg (小児では 50 μ g/kg) を静注

継続投与：口腔内乾燥、瞳孔散大傾向 (3mm 以上) 頻脈などのアトロピン効果出現まで 2~4mg を 5~60 分毎に投与。少なくとも 48 時間はアトロピン効果を維持

*プラリドキシムヨウ化メチル

アトロピンと併用

初回投与：1～2g(小児・・・20～40mg/kg)を生食 100mL に溶解し、15～30 分かけて点滴静注または 5 分間かけて徐々に静注。パム投与初期には呼吸管理を十分に行う。

継続投与：投与後 1 時間経過しても十分な効果が得られない場合、再び初回と同様の投与を行う。それでも筋力低下が残る時は、慎重に追加投与をう。

0.5g/hr の点滴静注により 1 日 12g まで投与可能。

- ・極量：資料なし
- ・最大投与量：1 回量 2g、1 日量 30g 7 日間で 81g
- ・最長投与期間：44 日

5- 1- 2 小児用量

資料なし

5- 1- 3 高齢者用量

資料なし

5- 1- 4 透析時の補正投与量

資料なし

5- 1- 5 ・特殊患者群に対する注意 1)

カーバメート剤等、非有機リン剤の中毒に対しては無効

・妊娠、授乳に関する注意：

類似化合物（プラリドキシム-2-メタンシルホネート）を家兔に大量投与した時に胎仔へ移行することが認められているので、妊婦また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

5- 1- 6 特別な投与方法 1)

パム 4 筒で治癒しない最重症の場合、パム 4 筒の静注に引き続いて点滴静注を持続（だいたい 1 時間に 1 筒）

5- 2 作用発現時間、作用持続時間 1)

作用発現時間：10 分以内 10～40 分以内 9)

作用持続時間：30～60 分

血中半減期：約 1 時間

5- 3 効果判定の基準

- ・有効濃度 4 μ g/mL 4)5)
治療上有効な血中濃度の資料なし 1)
- ・PAM はイオン化していて血液脳関門を非常に通りにくいので、中枢作用に対してはほとんど効果がない

5- 4 使用中止基準(最大使用投与量、投与期間等)

- ・最大投与量：使用例・1回量 2g、1日量 30g、7日間で 81g 1)
- ・パム 4筒で治癒しない最重症の場合、パム 4筒の静注に引き続いて点滴静注を継続(だいたい 1時間に 1筒) 1)

6. 使用上の注意

6- 1 一般的注意とその理由

該当なし

6- 2 禁忌とその理由

該当なし

6- 3 慎重投与とその理由 1)

- ・筋無力症：正常人と異なる反応を示す事があるので、筋肉症状に十分注意すること

6- 4 副作用

胃腸：ときに嘔気、口内苦味感があらわれることがある

循環器：ときに不整脈、胸内苦悶があらわれることがある

その他：時に下顎疲労感、軽度不快感、ヨード過剰症状(鼻咽頭灼熱感、耳下腺痛)があらわれることがある

6- 5 高齢者への使用に関する注意

未ファイル

6- 6 妊婦・授乳婦への使用に関する注意

妊娠、授乳に関する注意：

類似化合物(プラチドキシム-2-メタンシルホネート)を家兎に大量投与した時に胎仔へ移行することが認められているので、妊婦または妊娠して

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

6- 7 小児への使用に関する注意

未ファイル

6- 8 相互作用（併用療法時の注意、食物・嗜好品等による影響等）

- ・常識的に配合が好ましくない薬剤：ヨード剤、アルカリ性の薬剤（炭酸水ナトリウムなど）
- ・アトロピンと併用する必要がある場合は、混注しないこと（混注により薬効発現が遅延することがある）
- ・食物による影響：資料なし
- ・臨床検査値に対する影響：資料なし

6- 9 過量投与時・長期投与時 1)

- ・中毒症状を発現する血中濃度：資料なし
- ・2g以上の大量を使用する場合には、PAMの毒性、とくにChE阻害作用が問題になるが、動物実験ではパラチオン中毒の場合、PAMを大量に用いても悪影響はみられず、ヒト中毒例でも全くそのような阻害作用は認められていない

6-10 その他

未ファイル

7. 毒性 1)

7- 1 急性毒性

静注マウス LD50： 159mg/kg
腹腔内マウス LD50： 247mg/kg
皮下マウス LD50： 340mg/kg
経口マウス LD50： 1650mg/kg

7- 2 亜急性毒性

ダイコクネズミ（体重 60±10g 雌）に対して PAM 5、10、30mg/kg/日、4週間投与したが、観察期間中の体重曲線及び剖検による組織所見など、対照と比較して全く差異が認められなかった

7- 3 慢性毒性

資料なし

7- 4 特殊毒性（変異原性、催奇形性等）

資料なし

8. 体内動態 1)

8- 1 前臨床試験

8- 1- 1 血中濃度推移

8- 1- 2 吸収

マウスに PAM2mg/体重 20g を尾静注した場合、注射終了直後に 295 μ g/mL と最高値を示し、30 分後は 30 μ g/mL であった。

8- 1- 3 分布

(1) 体組織への分布

- ・マウスに PAM100mg/kg を静注し、経時的に PAM の組織内濃度を追跡した結果、肝、腎、脳、脾中の濃度は、血中濃度より少し遅れて 2~5 分でピークに達し、その後はほぼ同様の小ピークを経て急速に減少し、筋肉内濃度は他臓器に比べてやや低い
- ・ウサギに PAM80mg/kg を静注した場合の PAM 組織内濃度は心、肺で 10 分、脳、腎、筋肉では 30 分でピークを示し、急速に減少して 3 時間でほとんど認められなくなり、脳・脊髄液中へは血中濃度の約 1/10 位が分布する

(2) 脳血液関門の通過性

- ・血中に存在する濃度 (10.6 \pm 4.9 γ /mL) の 5~10% が脳内各部 (大脳皮質、灰白質、中脳橋、後四丘体、小脳皮質、尾状核、海馬、視床-視床下部) に分布しており、中脳橋部、尾状核、海馬、視床-視床下部においては、有機リン剤 (Dipterex) 処置により明らかにその濃度が増加する ($P > 0.05 \sim 0.01$) ことが報告されている

(3) 胎盤関門通過性

PAM については行われていない

8- 1- 4 代謝

8- 1- 5 排泄 (半減期、蓄積性)

- ・マウスに ^{14}C -PAM を静脈内投与した際の排泄状況は 24 時間尿中 72%、24 時間、糞中に 5% 以下、呼気中に 0.2% 以下が排泄され、腸-胆汁中に分泌され、腸肝循環を示す事が報告されている

8- 2 第一相臨床試験

8- 2- 1 血中濃度推移

- ・ヒトに 10mg/kg 静脈内投与で 1 分後の血中濃度は 22 μ g/mL と最高値、30 分後は 8 μ g /mL。
- ・健康成人に 15mg/kg を静脈内投与の血中半減期：約 0.9 時間

8- 2- 2 吸収：資料なし

8- 2- 3 分布

- ・血漿タンパク質との結合率：資料なし 1) 結合しない 8)9)
- ・脳血液関門通過性：資料なし 1)
通過しにくい 8)9)
- ・胎盤関門通過性：資料なし 1)
- ・母乳中への移行率：資料なし 1)

8- 2- 4 代謝

代謝部位：肝臓

ヒト及び動物の血中・尿中代謝物の同定、肝灌流実験などの結果から、少なくとも 5 種の尿中代謝物が存在する

N-methylpyridinium-2-aldoxine

N-methylpyridinium-2-nitrile

N-methylpyridinium-2-carboxyamide

N-methylpyridinium-2-aldehyde

N-methyl-2-pyridone

N-methylpyridinium-2-carboxylic acid

8- 2- 5 排泄（半減期、蓄積性）

- ・ヒトに 20mg/kg の PAM を静脈内投与した成績では、投与量の 72~86%が最初の 30 分以内に尿中に排泄された 1)
- ・消失半減期：1~3hr 8)、 1.2hr 9)

8- 3 臨床試験

8- 3- 1 血中濃度推移

8- 3- 2 吸収

8- 3- 3 分布

8- 3- 4 代謝

8- 3- 5 排泄（半減期、蓄積性）

9. 物理化学的性質

9- 1 原薬に関する項目 1)

9- 1- 1 性状・外観

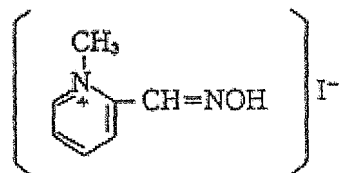
黄色の結晶または結晶性粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

9- 1- 2 化学式:

9- 1- 3 分子式: C₇H₉I N₂O

9- 1- 4 分子量: 264.07

9- 1- 5 構造式



9- 1- 6 溶解性

水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、
エーテルまたはクロロホルムにほとんど溶けない
(1g は水 20mL に溶け、水溶液は pH 約 7.5 を示す)

9- 1- 7 吸湿性: なし

9- 1- 8 融点: 約 216°C (分解)

9- 1- 9 酸塩基解離定数: pK_a 8.9

9- 1-10 分配係数: 資料なし

9- 1-11 その他の主な示性値

なし

9- 1-12 原薬の安定性 (光及び温度)

水溶液は光によって変化しやすい

温度、湿度に対しては安定

9- 2 製剤に関する項目 (2, 3, 4, 5)

9- 2- 1 性状・外観

無色～微黄色透明の注射液

9- 2- 2 製剤の組成 (原薬含量、保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等)

1 管 (20mL) 中 プラリドキシムヨウ化メチル (パム) 500mg を含有

その他、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、基剤、
溶媒、溶解補助剤：日本薬局方注射用蒸留水

9- 2- 3 溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

製剤の pH 及び安定な pH

浸透圧比 約 0.6 (0.9%生理食塩水に対する比)

製剤の pH 3.0～5.0

安定な pH 域 3.0～5.0

9- 2- 4 製剤の安定性 (光及び温度)

光によって変化しやすい (褐色アンプル使用)

pH4～5、30 度における PAM 含有量の理論的半減期は 10～31 年

9- 2- 5 他剤との配合変化

メイロン (黄変)、ヨード剤と配合変化

アルカリ性の薬剤 (炭酸水素ナトリウム) で黄変分解

(生理食塩水、リンゲル液、リンゲル糖液、ブドウ糖液で希釈可能)

9- 2- 6 その他

10. 取扱い上の注意、包装 1)

10- 1 有効期限・使用期限

使用期限：4 年

10- 2 貯法、保存条件

室温保存

10- 3 包装

20mL× 5 管

1 1. 分析法

11- 1 血中濃度測定法

未ファイル

11- 2 確認試験法、定量法

11- 2- 1 原薬の確認試験法、定量法

確認試験：製剤中の原薬の確認試験に準じて行う

定量法：原薬を 195 度で 3 時間乾燥した後、製剤中の原薬定量法に準じて行う

11- 2- 2 製剤の確認試験法、定量法

製剤中の原薬確認試験：a. 水溶液の吸光度の測定

$\lambda_{\max}=225\pm 1, 294\pm 1\text{nm}$

b. 塩化第二鉄試薬による呈色反応 鮮黄色

製剤中の原薬定量法：一定量の硝酸銀溶液を加えて生じるヨウ化銀の沈澱を除去し、残った硝酸銀溶液を硫シアン化アンモニウム溶液で定量する

1 2. 評価

12- 1 有用性の評価

12- 1- 1 症例上の評価（症例報告：有効例と無効例、転帰等）

12- 1- 2 その他の文献上の評価

12- 2 投与方法に関する評価（剤形、投与方法、投与経路等）

12- 3 その他の治療法との比較

12- 3- 1 類似薬との比較

12- 3- 2 その他の治療法との比較

12- 4 その他

1 3. 参考文献

1) パム注射液住友インタビューフォーム：住友製薬株式会社, 1982、1998

2) 日本医薬品集：日本医薬情報センター、2002、25ed

3) RTECS, 2002

- 4) 中毒百科：事例・病態・治療、1991、2001
- 5) Medical Toxicology:1997, 2ndEd
- 6) Sidell FR & Borak J:Chemical warfare agents. Ann Emerg Med, 21, 865-871, 1992
- 7) POISINDEX:DRUGS USED IN TOXICOLOGY, NERV AGENT ANTIDOTES, VOL. 114, 2002
- 8) Martindale:Pharmaceutical Press 33rded
- 9) USP
- 10) Sidell FR et al:Medical aspects of chemical and biological warfare,
TMM Publications, USA, 1997

ID G008

1 4 . 作成日

021224

資料 (3) ジメルカプロール

0. 概要

0-1 臨床適応の基準 (中毒起因物質)

- ・重金属中毒 (ヒ素・水銀・鉛・銅・金・ビスマス・クロム・アンチモン) 12)

使用開始基準: SH 酵素の再活性化作用よりは酵素阻害を防ぐ作用の方が強いため、本剤による治療は金属暴露後できるだけ早いほど効果的である。 12)

ヒ素中毒では尿中ヒ素濃度が 200 μ g/L を越えた場合。 4)15)

- ・メチル水銀、鉄、ウラニウム、カドミウム、セレン、テルルによる中毒には使わない。

(これらの金属とジメルカプロールとの結合により毒性が増強することがある)

1)2)5)12)

- ・類似薬との比較 (有用性)

サクシマー succimer (メソ-2,3-ジメルカプトコハク酸)は2つのSH基を有し、ジメルカプロールと類似し、ジメルカプロールより毒性が弱く、経口投与でも効果がる。

水銀中毒ばかりでなく、ヒ素中毒や鉛中毒の治療に有望であるが、日本では市販されていない。 4)6)11)

0-2 品名 (国内流通の商品名、または院内製剤化+剤形の表示)

バル(R)注第一(第一製薬)

0-3 用法・用量 12)

1)成人:

- ・中毒症状を有する場合、第1日目1回2.5mg/kgを6時間間隔で4回筋注、第2日目以降6日間は毎日1回2.5mg/kgを筋注する。
- ・重症緊急を要する場合は、1回2.5mg/kgを最初の2日間は4時間毎に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1日2回筋注する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[参考]

小児量用

年齢	1年	3年	7.5年	12年
今日の小児治療指針		2.5mg/kg		
新小児薬用量	30mg	40mg	60mg	80mg

(小児の治療：1993；小児薬用量：1995)

0-4 使用上の注意（禁忌、副作用、一般的注意）とその理由 12)

- ・筋肉内にだけ注射する。
- ・ピーナツやピーナツ製品にアレルギーを示す患者では使用しない。本剤注射液がジメルカプロールをラッカセイ油に溶解した製剤であるため。 3)15)
- ・メチル水銀中毒では禁忌。脳中水銀濃度を上昇させ、症状を悪化させるため。 5)
- ・肝障害、腎障害のある患者では、投与しないことを原則とするが、やむをえず投与する場合には慎重に投与する。ジメルカプロール-金属複合体の腎臓からの排泄が遅延することがあるため。この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。 12)
- ・幼小児では、投与後一過性の発熱を伴うことがある。 12)
小児の30%が発熱する。2回目、3回目の投与後に一般的に発熱が起こり、投与を中止するまでしばしば持続する。 12)
- ・鉄、カドミウム、セレン、テルルの中毒の際には投与しないこと。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、とくに腎毒性が強くなるため使用しないこと。 12)

0-5 解毒機序（原理）

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基と金属イオンが結合することを阻害する。また、すでに結合が起こっている場合にも、金属と結合して阻害されていた酵素の活性を賦活する効果を現わす。金属と結合したジメルカプロールは、尿中排泄される 12)

0-6 その他

未ファイル

1. 名称 1)2)8)

- 1- 1 一般名：ジメルカプロール Dimercaprol
- 1- 2 化学名：2,3-dimercapto-1-propanol
- 1- 3 別名：British-Anti-Lewisite
イギリスの抗ルイサイト
Dicaptol
Dimercaptol
Dithioglycerol
2,3-dimercaptopropan-1-ol
1,2-dithioglycerol

慣用名: BAL、バル

略号:

- 1-4 C A S 登録番号: 59-52-9
- 1-5 代表的商品名 (メーカー名) : バル(R)注第一(第一製薬)
- 1-6 その他: 重金属解毒剤(日本標準商品分類準拠薬効分類名)

2. 適応

2-1 適応する中毒起因物質名

ヒ素、水銀、鉛、銅;有効であることが確認されている。 3)12)

金、アンチモン、ビスマス、クロム;毒性を低下させる。 3)12)

ニッケル、亜鉛、タンゲステン 3)4)

スズ(但し、ジアルキルスズのみ) 5)

但し、鉛中毒ではエデト酸カルシウム二ナトリウム(CaNa₂EDTA)とジメルカプロールを併用する。鉛中毒ではエデト酸カルシウム二ナトリウムがキレート剤として最も有効である。エデト酸カルシウム二ナトリウムを投与すると血液中の鉛は減少し尿中の鉛が増えるが、再分配によって脳や肝の鉛濃度は上昇する(特に脳は当初2倍に上昇)。ジメルカプロールは分子量が小さく、細胞内の鉛ともキレート結合するため、ジメルカプロールを投与すると脳・肝の鉛濃度上昇を防ぐ。また腎不全がある時、ジメルカプロールと鉛の錯体は胆汁から排泄されるという利点があり、症状の悪化を防ぐ。 3)5)

2-2 使用開始の基準

- ・金属暴露後、できるだけ速やかに投与する。 12)
- ・ヒ素中毒では尿中ヒ素濃度が 200 μ g/L を越えた場合は投与する。 4)15)
- ・鉛中毒では小児の場合、血中鉛濃度が >69 μ g/dL の時投与。もし血中鉛濃度が <50 μ g /dL になったら、3 日後に投与をやめてもよい。 3)

ジメルカプロールが体内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行えば効果的である(中毒後4時間以内に行えばきわめて効果的)。 1)7)

ジメカプロールは体内の SH 酵素の再賦活化作用よりは酵素阻害を防ぐ作用の方が強いので、速やかに投与すればするほど効果は強い。 6)12)

ヒ素により肝障害を生じた患者には BAL を投与しても、あまり効果はみられない。 11)

- ・鉛中毒で以下の場合にはエデト酸カルシウム二ナトリウム(CaNa₂EDTA)とジメルカプロールを併用する。 3)5)11)

(1)脳症がある場合

(2) 脳症はないが、嗜眠、食欲不振、腹痛、便秘、嘔吐、筋痛、脱力等の症状がある場合

(3) 無症状でも血中鉛濃度が $\geq 70 \mu\text{g/dL}$ の場合 4) 15)

無症状でも小児では血中鉛濃度が $> 69 \mu\text{g/dL}$ の場合

($< 69 \mu\text{g/dL}$ の場合、エデト酸カルシウム二ナトリウムのみで可) 4) 5)

無症状でも成人では血中鉛濃度が $> 100 \mu\text{g/dL}$ の場合 4)

(80-100 $\mu\text{g/dL}$ の場合、ペニシラミンを経口投与する) 4)

(注意) 小児では成人より鉛中毒性脳症になる可能性が大きいので、鉛中毒は成人の場合より危険。処置しないと重症の場合では死亡率は 65% に達し、生存者でも脳症による後遺症が残る。 6)

2-3 効果が疑わしい症例

クロム中毒には使用されることはあるが、一定した有用性は示されていない。 3)

(鉄、メチル水銀、カドミウム、ウラニウム、トリアルキルスズ、テトラアルキルスズには無効) 1) 3) 4) 5)

3. 薬効・薬理作用

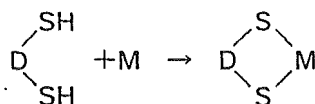
3-1 解毒作用機序 12)

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、すで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し、阻害されていた酵素の活性を賦活する効果を現わす。

・ジメルカプロールは SH 酵素の再賦活化作用より酵素阻害を防ぐ作用の方が強い。

・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、次式のように主として矢印の方向に反応が進むと考えられる。

[図]



3-2 その他の薬理作用

未ファイル

4. 入手法・調整法

4-1 製造会社及び連絡先