

亜硝酸イオンのほぼ 40%は未変化体で尿中に排泄される。 4)

8- 3 臨床試験

未ファイル

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、2、5)

9- 1- 1 性状・外観

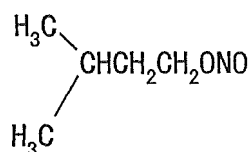
淡黄色澄明の液で、特異な果実ようのにおいがある。

9- 1- 2 化学式:

9- 1- 3 分子式: C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

9- 1- 4 分子量: 117.15

9- 1- 5 構造式: [図] 5)



9- 1- 6 溶解性:

エタノール(95)またはジエチルエーテルと混和する。水にほとんど溶けない。

9- 1- 7 吸湿性: 資料なし

9- 1- 8 沸点: 約 97°C

9- 1- 9 酸塩基解離定数: 資料なし

9- 1-10 分配係数: 資料なし

9- 1-11 その他の主な示性値

低温でも引火しやすい。

比重 0.871~0.880(20°C)

9- 1-12 原薬の安定性 (光及び温度)

光または熱によって変化する。

常温で揮散しやすい。

9- 2 製剤に関する項目

未ファイル

- 9- 2- 1 性状・外観
- 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)
- 9- 2- 3 溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等
- 9- 2- 4 製剤の安定性 (光及び温度)
- 9- 2- 5 他剤との配合変化
- 9- 2- 6 その他

10. 取扱い上の注意、包装

- 10- 1 有効期限・使用期限  
貯蔵寿命:1年 6)  
キット中の亜硝酸アミルは毎年交換する。 4)
- 10- 2 貯法、保存条件:遮光して、火気を避け、冷所に保存すること。 1、2、3)
- 10- 3 包装:吸入液(0.25mL);10管 1、2)

11. 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 3)

確認試験:本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の液膜法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法:メスフラスコにエタノール 10mL を入れて、重量を精密に量り、これに本品約 0.5g を加え、再び精密に量る。次に 0.1mol/L 硝酸銀液 25mL を正確に加え、更に塩素酸カリウム溶液(1→20) 15mL 及び希硝酸 10mL を加え、直ちに密栓して 5 分間激しく振り混ぜる。これに水を加えて正確に 100mL をし、振り混ぜ、乾燥ろ紙を用いてろ過する。初めのろ液 20mL を除き、次のろ液 50mL を正確に量り、過量の硝酸銀を 0.1mol/L チオシアン酸アンモニウム液で滴定する(指示薬:硫酸第二鉄アンモニウム試液 2mL)。同様の方法で空試験を行う。

0.1mol/L 硝酸銀液 1mL=35.144mgC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>

11- 2- 2 製剤の確認試験法、定量法

11-2-1 参照 3)

## 12. 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

- ・本剤を含む亜硝酸-チオ硫酸法は、メトヘモグロビン濃度の調節ができないのが第1の欠点である。治療効果をあげるには、メトヘモグロビン濃度を40%近くに保つ必要があり、小児や貧血の場合、しばしば危険である。第2の欠点はメトヘモグロビンができるのに時間がかかることである。 7)
- ・シアン化水素と一酸化炭素を一緒に吸入した場合、本剤は使用できない。 7)  
ヘモグロビンの一部が酸素運搬能力のないCO-ヘモグロビンに変わってしまうため、さらにメトヘモグロビンをつくることは危険で、この場合は酸素療法とチオ硫酸ナトリウム投与の併用がよい。 7)

#### 12-2 投与方法に関する評価（剤形、投与方法、投与経路等）

- ・本剤は経口投与では無効（体内や消化管内で亜硝酸とアミルアルコールに加水分解されるため） 3)
- ・亜硝酸アミル(ナトリウム)あるいはチオ硫酸ナトリウムだけでも治療効果はある。前者単独で青酸の毒性を1/2に、後者単独で1/3に、両者併用で1/5にまですることができるといわれている。 7)

#### 12-3 その他の治療法との比較

##### 12-3-1 類似薬との比較

- ・ヨーロッパ、オーストラリアのほとんどでは、ハイドロキソコバラミン(ビタミンB12の誘導体の1つで、構造式のCN(-)がOH(-)で置換されたもの)の大量投与が第1選択薬剤と考えられている。 4)
- ・ヨーロッパ(旧西独)では、亜硝酸塩の代わりに4-ジメチリアミノフェノール(DMAP)が使用される。効果発現が早いかわり、持続時間が短い。 7,8)  
DMAPは投与後5分でメトヘモグロビン濃度はピークに達するが、亜硝酸ナトリウムは投与後30分でピークに達する。 8)

##### 12-3-2 その他の治療法との比較

軽症中毒の場合、適度の換気と酸素投与の方が、より重要である。 6)

#### 12-4 その他

未ファイル

1 3 . 参考文献

- 1) 三共医療用医薬品添付文書集:亜硝酸アミル, 1996、1999
- 2) 日本医薬情報センター:医療薬日本医薬品集, 薬業時報社, 1997、2003
- 3) 日本公定書協会:第 13 改正日本薬局方解説書, 広川書店, 1996
- 4) POISINDEX:CYANIDE, DRUGS USED IN TOXICOLOGY, NITRITES, HYDROGEN SULFIDE, VOL. 95, 1998、VOL. 114, 2002
- 5) 藤原元始, 他監訳:グッドマン & ギルマン薬理書(上), (下)薬物治療の基礎と臨床, 広川書店, 1992、1996
- 6) Matthew, J. E. & Donald, G. B. :Medical Toxicology, 2nd edition, Elsevier, 1997
- 7) 内藤裕史:中毒百科, 南江堂, 1991、2001
- 8) Goldfrank, L. R. et al:Toxicologic Emergencies, 4th edition, Appletons & Lange, 1994、6<sup>th</sup> edition 1998
- 9) 斉藤 徹:青酸化合物, 救急医学, 12(10):1380-1389, 1988
- 10) NIOSH:RTECS, VOL. 35, 1998、2002
- \*10) USP DI :SODIUM NITRITE 参考
- 11) Baskin, S. I. et al :The Antidotal Action of Sodium Nitrite and Sodium Thiosulfate against Cyanide Poisoning. J.Clin.Pharmacol, 32, 368-375, 1992
- 12) USP DI 1998
- 13) MARTINDALE:33 rd Ed

IDG015

1 4 . 作成日

20021224

## 資料 (5) 亜硝酸ナトリウム

### 0. 概要

#### 0- 1 臨床適応の基準 (中毒起因物質)

##### ・シアンによる中毒

使用開始基準：状況証拠とともに、意識障害、痙攣、アシドーシス、バイタルサインの異常等のシアンによる中毒症状がある中等症～重症症例に使用する。 4)6)

但し、シアン化水素吸入により昏睡状態に陥っても、暴露がごく短時間で、来院時に意識が回復し、アシドーシスやバイタルサインの異常がみられない場合、投与は必要ない。 4)

##### ・効果が疑わしい中毒：硫化水素中毒(但し、チオ硫酸ナトリウムは使用しない。)

##### ・類似薬との比較 (有用性)

ヨーロッパ(旧西独)で亜硝酸塩の代わりに使用される 4-ジメチルアミノフェノール(DMAP)に比べ、効果発現が遅い(DMAP は効果発現は早い、持続時間が短い)。7、8)

#### 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) \*

亜硝酸ナトリウム：日本に医薬品の市販製剤はない。試薬(特級)の亜硝酸ナトリウムを用い3%注射液を院内製剤化し、医師の責任の下に使用する。

#### 参考

##### ・Cyanide antidote package (アメリカの医薬品)

：亜硝酸アミル吸入液(0.3mL)12管、3%亜硝酸ナトリウム注射液(300mg/10mL)2A、25%チオ硫酸ナトリウム注射液(12.5g/50mL)2バイアルのキット製剤

< Taylor Pharmaceuticals (Phone:800-223-9851(230), Fax:949-498-3613) > 4)

#### 0- 3 用法・用量 \*

・亜硝酸アミルの吸入(亜硝酸ナトリウムがすぐ準備できる場合は、省略してよい)に続いて、亜硝酸ナトリウムを静注後すぐにチオ硫酸ナトリウムの静注を行う。

・血液ガス検査装置等で血中メトヘモグロビン濃度を適宜測定し、20~25%以下にコントロールしながら、人工呼吸器等による酸素吸入を行うこと

(医療薬日本医薬品集 第26版 2003 亜硝酸アミルの項より) 13)

(投与後、少なくとも24~48時間は経過観察する。常にメトヘモグロビン濃度をチェックし、35~40%以下に維持する。但し、貧血症例はさらに低濃度にする。4)6)11))

(1) 亜硝酸アミル：

- ・自発呼吸がある場合、1回1管(0.25mL)を被覆を除かずそのまま打ち叩いて破碎し、内容をガーゼ等の被覆にしみ込ませて、鼻孔に当てて吸入させる。 1、2、4)
  - ・自発呼吸がない場合バッグマスク等の呼吸器経路内に、1回1管(0.25mL)を被覆を除かずそのまま打ち叩いて破碎したアンプルを投入し内容を吸入させる。13)
- 亜硝酸ナトリウムの準備ができるまで、100%酸素と交互に30秒間/分吸入。 4) 8)
- 2～3分毎に新しいアンプルを使用する。 4) 13)
- アシドーシスが認められた場合、炭酸ナトリウム静注により補正を行う。 13)

## (2) 亜硝酸ナトリウム

試薬(特級)の亜硝酸ナトリウムを用い3%溶液に調整する。

注射用蒸留水20mLに亜硝酸ナトリウム0.6gを入れて製する。

ろ過滅菌し、アンプルに充填する。 9)

- ・成人：3%溶液10mLを、血圧低下を避けるため20分以上(通常15～20分)かけてゆっくり静注。

3%溶液10mLを50～100mLの生理食塩水で希釈し、ゆっくりと点滴静注を開始し、血圧低下がなければ注入速度をあげると良いとの考えもある。 4)

(医療薬日本医薬品集には3%溶液10mLを3分間で静注との記載がある 13))

- ・臨床症状の改善がみられない場合、初回投与30分後に初回量の半量を反復投与してもよい。但し、亜硝酸ナトリウムの再投与は、重大な合併症(血圧低下、過剰のメトヘモグロビン血症)がない場合に限られる。 4)

- ・小児：3%溶液0.15～0.33mL/kg(但し10mL迄)を20分以上(通常15～20分)かけて静注する。

貧血が疑われる場合は、ヘモグロビン量により以下の量を投与。これを超えて投与してはいけない(致命的なメトヘモグロビン血症が起きることがある) 4)

ヘモグロビン	3%亜硝酸ナトリウム(初回投与量)
8g	0.22mL/kg(6.6mg/kg)
10g	0.27mL/kg(8.7mg/kg)
12g(小児平均値)	0.33mL/kg(10mg/kg)
14g	0.39mL/kg(11.6mg/kg)

## (3) チオ硫酸ナトリウム

成人：12.5g(10%製剤で6.25A・125mL)を10分 13) (20分 11))以上かけて静注。11) 13)

臨床症状の改善がみられない場合、初回投与30分後に初回量の半量を反復投与してもよい。 4)

12g 静注 7)

小児：412.5mg(10%製剤で4.125mL)/kg(但し12.5g迄)を0.625~1.25g(10%製剤で6.25~12.5mL)/分の速さで静注する。10)  
0.4g/kg 7)

0- 4 使用上の注意(禁忌、副作用、一般的注意)とその理由

・過量投与時に、過剰のメトヘモグロビン血症を起こす。特に小児では起こりやすいので要注意。4)

メトヘモグロビン濃度が40%を超えても、メチレンブルーの投与によりシアンが遊離するので、メチレンブルーは投与してはならない。純酸素で管理する。4)

・投与速度が速いと、血圧低下を起こしやすいので、注意深く頻りに血圧をモニターしながら投与する。血圧低下がみられた場合、投与速度を遅くする。4)

・チアノーゼ、メトヘモグロビン血症、溶血性貧血、血圧低下、呼吸困難、頻脈、痙攣等の副作用報告がある 4,10)

0- 5 解毒機序(原理)

\*亜硝酸塩(亜硝酸アミル、亜硝酸ナトリウム)

シアン化合物中毒においては、CN(-)がミトコンドリア内のチトクロームオキシダーゼのFe(3+)と容易に結合し、チトクロームサイクルを停止させるため、細胞呼吸が障害される。亜硝酸塩を投与し、メトヘモグロビンをつくると、チトクロームオキシダーゼのFe(3+)と結合していたCN(-)がはがれてメトヘモグロビンのFe(3+)と結合しシアンメトヘモグロビンとなり、チトクロームオキシダーゼを保護する。4,7)

\*チオ硫酸ナトリウム

亜硝酸塩投与により生成されるシアノメトヘモグロビンは不安定で容易にシアンを遊離する。遊離したシアンはミトコンドリア内の酵素であるロダナーゼにより、低毒性で尿中排泄されやすいチオシアン酸塩に代謝される。中毒では、この酵素反応の基質となるチオ硫酸ナトリウムを投与することにより解毒を図る。5,7)

\*\*\*\*\*亜硝酸塩単独でシアンの毒性を1/2に、チオ硫酸ナトリウムだけで1/3に、両者併用で1/5にまですることができると言われている。7)

0- 6 その他

未ファイル

1. 名称 1,2,3,4,5)

1- 1 一般名:亜硝酸ナトリウム SODIUM NITRITE

1- 2 化学名:Sodium Nitrite

1- 3 別名 :亜硝酸ソーダ

Nitrous acid sodium salt

亜硝酸曹

1- 4 CAS登録番号:7632-00-0

1- 5 代表的商品名 (メーカー名) :わが国では医薬品として市販されていない。

1- 6 その他:試薬 JIS K 8019-92

## 2. 適応

### 2- 1 適応する中毒起因物質名

・シアン化合物中毒 (4、5、6、7、8)

\*\*\*注意\*\*\*

わが国で亜硝酸ナトリウムは医薬品として市販されていないので、試薬(特級)の亜硝酸ナトリウムを用い、3%注射液を院内製剤化する必要があり、医師の責任の下に使用する。

### 2- 2 使用開始の基準

・意識障害、痙攣、アシドーシス、バイタルサインの異常等の有意な中毒症状がある場合 (4)

・中等症～重症の場合 (6)

亜硝酸アミルの吸入に続いて、本剤の静注を行う。

但し、本剤がすぐ準備できる場合は亜硝酸アミルの吸入は省略し、直ちに本剤の静注を行ってもよい。(6)

以下の場合には本剤を含む解毒剤の投与は必要ない。(4)

シアン化水素吸入により昏睡状態に陥っても、暴露がごく短時間で、来院時に意識が回復し、アシドーシスやバイタルサインの異常がみられない場合。

### 2- 3 効果が疑わしい症例

・硫化水素中毒 (4)

有効かもしれない。(4)

劇的な効果は期待できないものの、一応試みるべき治療である。(7)

但し、チオ硫酸ナトリウムは使用しない。(4、7)

(メトヘモグロビンとの親和性がCN(-)より小さく、HS(-)がこれと結合しにくく、メトヘモグロビンができるのに時間がかかる一方、硫化水素は体の中で速やかに分解されてしまうので、亜硝酸塩投与は意味がないとする考えもある) (7)

## 3. 薬効・薬理作用

### 3- 1 解毒作用機序



シアン化物中毒においては、CN(-)がミトコンドリア内のチトクロームオキシダーゼのFe(3+)と容易に結合し、この酵素の機能を阻害し、チトクロームサイクルを停止させるため、細胞呼吸が障害される。

亜硝酸ナトリウムや亜硝酸アミルを投与し、メトヘモグロビンをつくると、チトクロームオキシダーゼのFe(3+)と結合していたCN(-)がはがれてメトヘモグロビンのFe(3+)と結合しシアンメトヘモグロビンとなり、チトクロームオキシダーゼを保護する。 4、7)

### 3- 2 その他の薬理作用

- ・血管拡張作用:平滑筋、特に細血管を弛緩させる。 4)

## 4. 入手法・調整法

### 4- 1 製造会社及び連絡先

### 4- 2 調整法 (非市販品の場合)

- ・試薬(特級)の亜硝酸ナトリウムを用いて3%溶液に調整する。  
注射用蒸留水 20mL に亜硝酸ナトリウム 0.6g を入れて製する。  
ろ過滅菌しアンプルに充填する。 9)

## 5. 使用法

### 5- 1 用法・用量

#### 5- 1- 1 用法・用量

- ・亜硝酸アミルの吸入 (亜硝酸ナトリウムがすぐ準備できる場合は、省略してよい) に続いて、亜硝酸ナトリウムを静注後すぐにチオ硫酸ナトリウムの静注を行う。
- ・血液ガス検査装置等で血中メトヘモグロビン濃度を適宜測定し、20~25%以下にコントロールしながら、人工呼吸器等による酸素吸入を行うこと

(医療薬日本医薬品集 第26版 2003 亜硝酸アミルの項より 13)

(投与後、少なくとも24~48時間は経過観察する。常にメトヘモグロビン濃度をチェックし、35~40%以下に維持する。但し、貧血症例はさらに低濃度にする。4)6)11))

- ・成人: 3%溶液 10mL を、血圧低下を避けるため20分以上(通常15~20分)

かけてゆっくり静注。

3%溶液 10mL を 50~100mL の生理食塩水で希釈し、ゆっくりと点滴静注を開始し、血圧低下がなければ注入速度をあげると良いとの考えもある。 4)

(医療薬日本医薬品集には3%溶液 10mL を3分間で静注との記載がある 13))

- ・臨床症状の改善がみられない場合、初回投与30分後に初回量の半量を反復投与してもよい。但し、亜硝酸ナトリウムの再投与は、重大な合併症(血圧低下、過剰のメトヘモグロビン血症)がない場合に限られる。 4)

・小児：3%溶液 0.15～0.33mL/kg（但し10mL迄）を20分以上（通常15～20分）かけて静注する。

貧血が疑われる場合は、ヘモグロビン量により以下の量を投与。これを超えて投与してはいけない（致命的なメトヘモグロビン血症が起きることがある）4)

ヘモグロビン	亜硝酸ナトリウム(3%)	10%チオ硫酸ナトリウム
8g	0.22mL/kg(6.6mg/kg)	2.750mL/kg
10g	0.27mL/kg(8.7mg/kg)	3.375mL/kg
12g(小児平均値)	0.33mL/kg(10mg/kg)	4.125mL/kg
14g	0.39mL/kg(11.6mg/kg)	4.875mL/kg

#### 5- 1- 3 高齢者用量

未ファイル

#### 5- 1- 4 透析時の補正投与量

未ファイル

#### 5- 1- 5 特殊患者群に対する注意

貧血がある場合、用量は少な目にする。

（少ないヘモグロビンのほとんどが酸素運搬能力のないメトヘモグロビンになり、それだけで致命的となる） 7)

#### 5- 1- 6 特別な投与方法

亜硝酸アミル(ナトリウム)あるいはチオ硫酸ナトリウムだけでも治療効果はある。前者単独で青酸の毒性を1/2に、後者単独で1/3に、両者併用で1/5にまですることができるといわれている。 7)

#### 5- 2 作用発現時間、作用持続時間

投与後30分でメトヘモグロビン濃度はピークに達する。 8)

#### 5- 3 効果判定の基準

未ファイル

#### 5- 4 使用中止基準（最大使用投与量、投与期間等）

未ファイル

### 6. 使用上の注意

#### 6- 1 一般的注意とその理由

- ・過量投与時に、過剰のメトヘモグロビン血症を起こす。  
特に小児では起こりやすい。 4)
- ・速く投与しすぎると、血圧低下を起こしやすいので、注意深く頻繁に血圧を  
モニターしながら投与する。血圧低下がみられた場合、投与速度を遅くする。 4)
- ・日本に医薬品の市販製剤はない。試薬(特級)の亜硝酸ナトリウムを用い3%注射  
液を院内製剤化し、医師の責任の下に使用する。

6- 2 禁忌とその理由

未ファイル

6- 3 慎重投与とその理由

未ファイル

6- 4 副作用

悪心、嘔吐、腹痛、めまい、頭痛、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、頻脈、メトヘモグ  
ロビン血症、失神、痙攣、視野欠損 4、6)

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

未ファイル

6- 7 小児への使用に関する注意

小児では特に過量投与時に過剰のメトヘモグロビン血症を起こしやすい。 4)

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)

未ファイル

6- 9 過量投与時・長期投与時

血圧低下、過剰のメトヘモグロビン血症が起きることがある。 4)

6-10 その他

未ファイル

7. 毒性

7- 1 急性毒性

[中毒量]

経口ヒト;TDLo:14mg/kg 運動能力の変化、血管拡張、悪心・嘔吐 3、4、10)

経口ヒト;TDLo:♂1714 $\mu$ g/kg/70M 脈拍数増加(血圧低下なし) 3、4、10)

[致死量]

経口ヒト;LDLo:小児 22mg/kg 3、4、10)

経口ヒト;LDLo:71mg/kg 昏睡、悪心・嘔吐、メトヘモグロビン血症 3、4、10)

経口ヒト;LDLo:321mg/kg 昏睡、チアノーゼ、メトヘモグロビン血症 3)

経口ヒト;推定 LD50:35mg/kg 11)

経口ヒト;LD:1g(17才女性);摂取後、チアノーゼ、頻脈、頻呼吸、心不整脈を起こし  
死亡した。 4)

2g 1) 2.6g(成人) 4)

[急性毒性(動物)]

経口ラット;LD50:180mg/kg 3、11)、 85mg/kg 10)

経口マウス;LD50:175mg/kg 3)、 214mg/kg 10)、 214-216mg/kg 11)

静注ラット;LD50:65mg/kg 3、10)、 65-105mg/kg 11)

静注マウス;LD50:135mg/kg 11)

皮下注ラット;LDLo:10mg/kg 10)

皮下注ラット;LD50:96.6mg/kg 3)

皮下注マウス;LDLo:150mg/kg 3、10)

腹腔内マウス;LD50:158mg/kg 3、10)、 159mg/kg、193mg/kg、200mg/kg 11)

吸入ラット;LC50:5500 $\mu$ g/m(3)/4H 3)

眼刺激性(ウサギ 500mg/24H):弱い刺激性あり 3、10)

7- 2 亜急性毒性

未ファイル

7- 3 慢性毒性

未ファイル

7- 4 特殊毒性(変異原性、催奇形性等)

変異原性(ヒト):陽性 10)

催奇形性(動物):陽性 10)

発癌性:(動物)発癌性の可能性あり 4)

癌発生率の増大が示唆されている。 10)

8. 体内動態

8- 1 前臨床試験

未ファイル

8- 1- 1 血中濃度推移

8- 1- 2 吸収

- 8- 1- 3 分布
- 8- 1- 4 代謝
- 8- 1- 5 排泄 (半減期、蓄積性)

#### 8- 2 第一相臨床試験

- 8- 2- 1 血中濃度推移
- 8- 2- 2 吸収
- 8- 2- 3 分布
- 8- 2- 4 代謝

亜硝酸イオンの約 60%が代謝される。 4)

アンモニアは亜硝酸イオンの一つの代謝物。 4)

- 8- 2- 5 排泄 (半減期、蓄積性)

亜硝酸イオンのほぼ 40%は未変化体で尿中に排泄される。 4)

#### 8- 3 臨床試験

未ファイル

- 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、2、4)

- 9- 1- 1 性状・外観

白色～微黄色の粒状、粉末または棒状(斜方晶系結晶)。無臭。

徐々に酸化し、硝酸ソーダに変化する。苦味に若干の辛味がある。 1、4)

- 9- 1- 2 化学式:  $\text{NaNO}_2$

- 9- 1- 3 分子式:

- 9- 1- 4 分子量: 69.00 2)

- 9- 1- 5 構造式:

- 9- 1- 6 溶解性:

水に溶解する (0°C: 72/100 水、15°C: 81.6、100°C: 163)

アルコール、エーテルに微溶。 1)

- 9- 1- 7 吸湿性: 吸湿性がある。 1)

- 9- 1- 8 融点: 270°C (320°C以上で分解する) 1)

9- 1- 9 酸塩基解離定数:資料なし

9- 1-10 分配係数:資料なし

9- 1-11 その他の主な示性値

比重:2.17 1,2)

9- 1-12 原薬の安定性 (光及び温度)

酸により分解して褐色のN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を発生する。 1)

9- 2 製剤に関する項目

9- 2- 1 性状・外観

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)

9- 2- 3 溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH(水溶液):pH 9 1,4)

9- 2- 4 製剤の安定性 (光及び温度)

3%亜硝酸ナトリウム注射液は光及び熱に対してもきわめて安定である。 9)

9- 2- 5 他剤との配合変化

9- 2- 6 その他

10. 取扱い上の注意、包装

10- 1 有効期限・使用期限

キットの場合:5年 6)

10- 2 貯法、保存条件:室温保存

10- 3 包装

11. 分析法

未ファイル

11- 1 血中濃度測定法

11- 2 確認試験法、定量法

11- 2- 1 原薬の確認試験法、定量法

11- 2- 2 製剤の確認試験法、定量法

12. 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

・本剤を含む亜硝酸-チオ硫酸法は、メトヘモグロビン濃度の調節ができないのが第

1の欠点である。 7)

- ・シアン化水素と一酸化炭素と一緒に吸入した場合、本剤は使用できない。 7)  
(ヘモグロビンの一部が酸素運搬能力のないCO-ヘモグロビンに変わってしまっているため、さらにメトヘモグロビンをつくることは危険で、この場合は酸素療法とチオ硫酸ナトリウム投与の併用がよい。) 7)

#### 12- 2 投与方法に関する評価 (剤形、投与方法、投与経路等)

- ・亜硝酸アミル(ナトリウム)あるいはチオ硫酸ナトリウムだけでも治療効果はある。前者単独で青酸の毒性を1/2に、後者単独で1/3に、両者併用で1/5にまですることができるといわれている。 7)

#### 12- 3 その他の治療法との比較

##### 12- 3- 1 類似薬との比較

- ・ヨーロッパ、オーストラリアのほとんどでは、ヒドロオキシコバラミン(ビタミンB12の誘導体の1つで、構造式のCN(-)がOH(-)で置換されたもの)の大量投与が第1選択薬剤と考えられている。 4)
- ・ヨーロッパ(旧西独)では、亜硝酸塩の代わりに4-ジメチルアミノフェノール(DMAP)が使用される。効果発現が早いかわり、持続時間が短い。 7,8)  
DMAPは投与後5分でメトヘモグロビン濃度はピークに達するが、亜硝酸ナトリウムは投与後30分でピークに達する。 8)

##### 12- 3- 2 その他の治療法との比較

軽症中毒の場合、適度の換気と酸素投与の方が、より重要である。 6)

#### 12- 4 その他

未ファイル

### 1 3. 参考文献

1. 化学日報社:14102の化学商品, 2002
2. Martha Windholz et al: The Merck Index, 13<sup>rd</sup> edition, Merck & Co., 2001
3. NIOSH: RTECS, VOL. 35, 1998
4. POISINDEX: CYANIDE, DRUGS USED IN TOXICOLOGY, NITRITES, HYDROGEN SULFIDE, VOL. 95, 1998, 2002
5. 藤原元始, 他監訳: グッドマン & ギルマン薬理書(上), (下)薬物治療の基礎と臨床, 広川書店, 1992, 1996
6. Matthew, J. E. & Donald, G. B. : Medical Toxicology, 2nd ed. Elsevier, 1997

7. 内藤裕史:中毒百科, 南江堂, 1991、2001
8. Goldfrank, L. R. et al: Toxicologic Emergencies, 4th edition, Appletons & Lange, 1994、1998
9. 斉藤 徹: 青酸ガス. 救急医学、12(10):1383-1389, 1988
10. USP DI
11. Baskin, S. I. et al: The Antidotal Action of Sodium Nitrite and Sodium Thiosulfate against Cyanide Poisoning, J. Clin. Pharmacol., 32, 368-375, 1992
12. MARTINDALE : 33<sup>rd</sup>ed.
13. 日本医薬情報センター: 医療薬日本医薬品集 , じほう, 2003

IDG016

1 4. 作成日  
20021224



資料 (6) チオ硫酸ナトリウム

0. 概要

0- 1 臨床適応の基準 (中毒起因物質)

シアン化合物中毒、ヒ素剤中毒、アセトニトリル中毒、臭素酸塩中毒

1、2、3、4、5、6、7、8)

\*\*\*注意\*\*\*

但し、わが国ではアセトニトリル中毒、臭素酸塩中毒の解毒剤としては適用外使用となるので、医師の責任の下に使用する。

・使用開始基準

1) シアン化合物中毒 \*

使用開始基準：状況証拠とともに、意識障害、痙攣、アシドーシス、バイタルサインの異常等のシアンによる中毒症状がある中等症～重症症例に使用する。 4) 6)

但し、シアン化水素吸入により昏睡状態に陥っても、暴露がごく短時間で、来院時に意識が回復し、アシドーシスやバイタルサインの異常がみられない場合、投与は必要ない。 4)

2) アセトニトリル中毒

意識障害、痙攣、アシドーシス、バイタルサインの異常等のシアン中毒の症状がある場合。 4) 7)

本剤の単独静注投与を行う。 7)

3) 臭素酸塩中毒：

重症例では早期に使用することが勧められる。 4)

・類似薬との比較 (有用性)

未ファイル

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)

デトキソール(R) (萬有製薬)

0- 3 用法・用量

1) シアン化合物中毒

・成人：通常、1日 12.5～25g をできるだけゆっくり静注する。

年齢、症状により適宜増減する。 1) 3)

・初回量；デトキソール(R)注は 10%溶液で 1A20mL(2g) となっているので、成人では 125mL を投与する。

12.5g を 20 分以上かけて静注するのが望ましい。 11)

・反復量;1 時間後に臨床症状が再発または持続する場合、初回量の 1/2 を再投与する。 6)

・小児:412.5mg/kg または 7g/m<sup>2</sup> 体表面積を 0.625~1.25g/min. の割合で静注。  
最大投与量: 12.5g 10)

2) アセトニトリル中毒

チオ硫酸ナトリウムの単独静注投与を行う。 7)

成人:チオ硫酸ナトリウム 25%溶液として、50mL (12.5g) を静注する。 4)

小児:チオ硫酸ナトリウム 25%溶液として、1.65mL/kg を静注する。 4)

3) 臭素酸塩中毒

成人: チオ硫酸ナトリウム 1%溶液を 100~500mL または、10%溶液 10~50mL を 30~60 分かけて、点滴静注。 4)7)

小児:成人に同じ 4)

(投与量は体重よりも摂取量によって決まる) 7)

0- 4 使用上の注意 (禁忌、副作用、一般的注意) とその理由

- ・静脈内投与時、注射の速度をできるだけ遅くする。 1)
- ・過敏症状が現れることがある。 1)
- ・血中チオシアン酸塩(SCN)濃度が 10mg/dL 以上になると、悪心、嘔吐、関節痛、筋痙攣、精神病を引き起こすことがある。 6)
- ・腎不全があると、チオシアン酸塩の排泄が減少し毒性が増大する。 6)
- ・連用した場合に効果が漸次低下する傾向があるので、投与が 7~10 回に達したら適宜休薬することが望ましい。 1)

0- 5 解毒機序 (原理)

・シアン化合物中毒・アセトニトリル中毒

ミトコンドリアにある酵素ロダナーゼにより、本剤がシアンと反応し、毒性が弱く尿中に排泄しやすいチオシアン酸塩(SCN)を生成させる。

解毒を促進するために、本剤を静注し補給する。 1、5、7)

・ヒ素剤中毒

体内に沈着したヒ素と結合し、これを不溶性の塩とし沈殿させ、その排泄を容易にする。 1)

・臭素酸塩中毒

理論的には本剤は臭素酸塩を毒性の低い臭化物に還元することにより不活化する。 4)

0- 6 その他

未ファイル

1. 名称 1、2、3、4、9)

- 1- 1 一般名チオ硫酸ナトリウム SODIUM THIOSULFATE
- 1- 2 化学名:Sodium Thiosulfate
- 1- 3 別 名:チオ硫酸ナトリウム注射液  
チオ硫酸ソーダ  
Disodium thiosulfate pentahydrate  
Sodium hyposulfite  
慣用名:ハイポ Hypo
- 1- 4 C A S登録番号:10102-17-7(5水塩)、7772-98-7(無水塩)
- 1- 5 代表的商品名(メーカー名):デトキソール DETOXOL(萬有製薬)  
(ハイポ注(光製薬-東京)は1992年以降販売中止)
- 1- 6 その他:局方品

## 2. 適応

### 2- 1 適応する中毒起因物質名

- 1)シアン化合物中毒 1、2、3、4、5、6、7、8)
- 2)アセトニトリル中毒:アセトニトリルは代謝されてシアンを遊離し、シアン中毒を起こす。 4、7)  
本剤の単独静注投与が、亜硝酸-チオ硫酸法より有効。 7)  
(肝臓で代謝されて徐々にシアンを遊離するニトリル類に対しては、本剤が確実な治療効果を示す。本剤とシアンと結合してできるチオシアネートが毒性の低い安定な物質であるのに対し、メトヘモグロビンがシアンと結合してできるシアノメトヘモグロビンは不安定で容易にシアンを遊離する。しかもメトヘモグロビン血症の存在自体、生体に対して危険な状態であるため。) 7)
- 3)ヒ素剤中毒 1)
- 4)臭素酸塩中毒 4)

#### \*\*\*注意\*\*\*

但し、わが国ではアセトニトリル中毒、臭素酸塩中毒の解毒剤としては適用外使用となるので、医師の責任の下に使用する。

### 2- 2 使用開始の基準

- 1)シアン化合物中毒
- ・意識障害、痙攣、アシドーシス、バイタルサインの異常等の有意な中毒症状がある場合 4)
  - ・中等症～重症の場合 6)  
亜硝酸アミルの吸入、亜硝酸ナトリウム3%溶液の静注に続いて、本剤を静注する。4)

- ・ 以下の場合には本剤を含む解毒剤の投与は必要ない。 4)  
シアン化水素吸入により昏睡状態に陥っても、暴露がごく短時間で、来院時に意識が回復し、アシドーシスやバイタルサインの異常がみられない場合。 4)

#### 2) アセトニトリル中毒

- ・ 意識障害、痙攣、アシドーシス、バイタルサインの異常等のシアン中毒の症状がある場合 4)
- ・ 本剤の単独静注投与を行う。 7)  
(亜硝酸アミル吸入・亜硝酸ナトリウム静注・本剤静注の亜硝酸-チオ硫酸法を勧める 説もあるが、副作用と治療効果を考慮すれば、本剤単独投与がよい) 4,7)

#### 3) 臭素酸塩中毒:

臨床的に有効性を示すデータはないが、本剤の投与自体に有意な危険性はないため、重症例では早期に使用することが勧められる。 4)

### 2- 3 効果が疑わしい症例

- ・ ヒ素中毒: 解毒剤としての適応がある。 1,3)  
解毒剤としての記載なし 4,6,8)
- ・ 塩素酸塩中毒: 本剤が塩素酸塩を毒性の低い塩化物に還元することにより不活化するとの考えがあるが、in vitro 試験で有効性は立証されていない。 4)7)
- ・ 次亜塩素酸類中毒: 投与が推奨されたこともあるが、効果については疑問視されている。 4)7)
- ・ ヨウ素及びヨウ化物中毒: 1%本剤溶液で胃洗浄を行う説があるが、現在ではデンプンでの胃洗浄のみの記載になっている。 4)  
大量に経口摂取した時は、チオ硫酸ナトリウムを使って胃洗浄を行う。チオ硫酸ナトリウムは、ヨウ素を毒性の低いヨウ化物に変える作用がある。 7)

## 3. 薬効・薬理作用

### 3- 1 解毒作用機序

#### 1) シアン化合物中毒・アセトニトリル中毒

ミトコンドリアにある酵素ロダナーゼにより、本剤がシアンと反応し、毒性が弱く尿中に排泄しやすいチオシアン酸塩(SCN-)を生成させる。生体内には比較的大量のCN(-)に対してもこの反応を十分に行うだけのロダナーゼが備わっているが、substrateとしてのチオ硫酸が十分でないので、解毒を促進するために、静注し補給する。