



2) 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)

3) 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)7)

3- 2 その他の薬理作用

4. 入手法・調整法

4- 1 製造会社及び連絡先

萬有製薬(株)(バンユウセイヤク) 03-5203-8111 2)

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

1) シアン化合物中毒

・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、本剤の静注を行う。 4)

・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)

・本剤投与後、少なくとも 24-48 時間は正確に経過観察する。 11)

・常にメトヘモグロビン濃度をチェックする。 6)

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)

3) 臭素酸塩中毒

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

経口投与はしない(希塩酸存在下では本剤が刺激性のある硫化物に還元されるため)。 4)

5-1-2 小児用量

1) シアン化合物中毒

・成人用量(通常1日12.5~25g)をもとに、年齢、症状により適宜増減する。 1、3)

・412.5mg/kg または 7g/m² 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 25%溶液として、1.65mL/kg を静注する。 4)

3) 臭素酸塩中毒

小児：成人と同一。 4)

5-1-3 高齢者用量

年齢、症状により適宜増減する。 1)

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

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)

5-1-6 特別な投与方法

シアン化合物中毒に亜硝酸アミル(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

作用発現は遅い(ロダナーゼが存在するミトコンドリアまで到達しにくい)。 6) 7)

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)

過敏症状が現れた場合、中止する。 1) 3)

6. 使用上の注意

6-1 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)

・連用した場合に効果が漸次低下する傾向があるので、本剤投与が7~10回に達したら適宜休薬することが望ましい。 1)

- ・ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿などで清拭してから、カットすることが望ましい。 1)

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

- ・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)

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

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）

未ファイル

6- 9 過量投与時・長期投与時

ヒトに対する中毒量は非常に高く、4g/kg までにはほとんど症状を呈しない。連続投与によって慣れを生ずる傾向はあるが、慢性中毒などを起こすことはない。 1)

6-10 その他

本剤は速やかに排泄されるので、シアン化合物の 3 倍濃度に達した時に、最大の効果が得られる。 11)

7. 毒性

7- 1 急性毒性

[中毒量]

経口ヒト;TDLo:300mg/kg/7D 9)

[急性毒性(動物)]

静注ラット;LD50:>2500mg/kg 1,9)

静注マウス;LD50:2350mg/kg 9)

静注イヌ;LDLo:3000mg/kg 9)

腹腔内マウス;LD50:5600mg/kg 9)

7- 2 亜急性毒性

第1群(成犬8頭)に水95%アルコール溶媒系で化学的に純品のチオ硫酸ナトリウムを再結晶し蒸留水で溶解して0.2~1.5g/kgを頸静脈内に24時間おきに投与した。第2群(成犬10頭)には化学的に純品のチオ硫酸ナトリウムを第1群と同様に投与した。

第1群では26日間に16回投与したところ血中塩素が増加し、血液中グルコースが減少したほかに異常は認められなかった。第2群では初回投与から呼吸回数の増加、浅呼吸、頻拍に続く全身痙攣などがみられた。この痙攣は高濃度溶液を少量投与した場合、調整後長く放置したほど顕著であり、注射速度の速いほど激しかった。0.5g/kg5回投与、0.5g/kg16回投与で死亡した例があった。 1)

7- 3 慢性毒性

資料なし 1)

7- 4 特殊毒性 (変異原性、催奇形性等)

資料なし 1)

8. 体内動態

8- 1 前臨床試験

8- 1- 1 血中濃度推移

イヌでのデータ:

- ・4.8x10⁽⁻³⁾M/kg 静注時、5分後;96mg/dL、30分後;101mg/dL、90分後;19mg/dL
- ・4.8x10⁽⁻³⁾M/kg 静注し、その後さらに1.25x10⁽⁻⁵⁾M/kg/分を測定終了まで追加静注時、30分後;100mg/dL、60分後;90mg/dL、150分後;66mg/dLとなり、血中濃度は高かつ持続的であった。 1)

8- 1- 2 吸収

消化管から吸収される。 3)

8- 1- 3 分布

未ファイル

8- 1- 4 代謝

体内で酸化を受ける。 3)

8- 1- 5 排泄 (半減期、蓄積性)

尿中に主として無機SO₄(2-)として排泄される。 3)

8- 2 第一相臨床試験

8- 2- 1 血中濃度推移

- ・12g/m(2) 静注時、
最高血漿中濃度;1.45±0.35mmol/L 1)

・腎不全があると、血中濃度の上昇は16時間持続する。 11)

8- 2- 2 吸収

・経口投与によってはあまり吸収されない。 11)

・注射部位より吸収される。 1)

・12g/m(2) 静注時、

AUC; $4.65 \pm 1.50 \mu\text{mol}/\text{分}/10(2)/\text{mL}$ 1)

8- 2- 3 分布

・血液-脳関門通過性: シアン化合物による酸素欠乏の影響を最も受けやすい脳における分布は少ない。 11)

資料なし 1)

・血液-胎盤関門通過性: 資料なし

・母乳中への移行性: 資料なし

・髄液への移行性: 資料なし

・その他の組織への移行性: 資料なし

・分布容量: 47%/kg 11)

8- 2- 4 代謝

・代謝部位及び代謝経路:

投与されたチオ硫酸ナトリウムは一部がそのまま残り、酸化されていないチオ硫酸ナトリウムと酸化されたチオ硫酸ナトリウムの比率は投与方法、投与量に係る。非経口投与では血液内、組織内において亜硫酸塩、イオウに分解しない。

1)

・初回通過効果の有無及びその割合: 資料なし。

・代謝物の活性の有無: 資料なし。

8- 2- 5 排泄 (半減期、蓄積性)

・排泄部位: 腎臓

・排泄率: 尿中にチオ硫酸ナトリウムとして排泄されるのは、投与量の70~80%で残りは投与直後組織内に入る。 1)

・排泄速度: ヒトにチオ硫酸ナトリウム20mLを静注時、大部分が3時間以内に排泄され、排泄率は30%である。 1)

腎機能が正常なヒトに10%溶液10mLを静注時、30分~6時間までに約30~40%が尿中に排泄されるが、腎機能障害のある患者では1.4~3.1%である。 1)

・12g/m(2) 静注時、

クリアランス; $50.4 \pm 11.0 \text{mL}/\text{分}/\text{m}(2)$

T1/2; 80 ± 38 分 1)

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 (1,3)

9- 1- 1 性状・外観:

無色の結晶または結晶性の粉末で、においはない。

9- 1- 2 化学式:

9- 1- 3 分子式: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

9- 1- 4 分子量: 248.19

9- 1- 5 構造式:

9- 1- 6 溶解性:

水に極めて溶けやすく、エタノールに極めて溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。

9- 1- 7 吸湿性:

乾燥空気中では風解し、湿った空気中では潮解する。

9- 1- 8 融点: 資料なし

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: pH 6.0~8.0 (本品 1g を水 10mL に溶解)

9- 1-12 原薬の安定性 (光及び温度) :

48.2℃以下では5水和物 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ が安定であるが、48.2℃以上では結晶水中に溶解する。本品 1g は水 0.5mL に溶ける。酸性では分解してイソを析出して濁る。水溶液を長く放置すると、空気中の CO_2 を吸収して徐々に分解する。

9- 2 製剤に関する項目

9- 2- 1 性状・外観

無色透明な注射液 (1,3)

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)

原薬含量: 1mL 中に日本薬局方チオ硫酸ナトリウム 100mg を含有する。

添加物 : 炭酸水素ナトリウム (pH 調整剤) 1)

9- 2- 3 溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶液 pH:7.5~8.5

浸透圧比:約 3

比重:1.053~1.055 (20°C)

安定な pH 域:8~9.5 1)

9- 2- 4 製剤の安定性 (光及び温度)

・長期間にわたり安定である。

(室温で 5 年間保存時、外観、定量値には変化なく、pH が 0.1-0.2 低下したのみ) 1)

・pH の低下または酸化によりイオウを析出して混濁することがある。

(USP23 で pH6.0-9.5 と規定しているのはこのため) 3)

9- 2- 5 他剤との配合変化

・水溶液は殆どすべての酸で分解してイオウと、亜硫酸ガスを生じる。鉛、銀、水銀などと難溶性の塩を作り、沈殿を生じることがある。 1)

・本剤を塩素酸塩、硝酸塩、過マンガン酸塩と混ぜると爆発することがあり、また水分の存在で塩化第一水銀を黒変する。 3)

9- 2- 6 その他

本剤は用時に溶解、混和などの必要がない。 1)

10. 取扱い上の注意、包装

10- 1 使用期限:5 年

10- 2 貯法、保存条件:密封容器、室温保存

10- 3 包装:1 アンプル 10%20mL 1)

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:本品の水溶液(1→10)はナトリウム塩及びチオ硫酸塩の定性反応を呈する。

定量法:本品を乾燥し、その約 0.4g を精密に量り、水 30mL に溶かし、0.05mol/L ヨウ素液で滴定する(指示薬:デンプン試液 1mL)

0.05mol/L ヨウ素液 1mL=15.811mgN a₂S₂O₃

11- 2- 2 製剤の確認試験法、定量法 3)

確認試験:本品はナトリウム塩及びチオ硫酸塩の定性反応を呈する。

定量法:本品のチオ硫酸ナトリウム(N a₂S₂O₃·5H₂O)約 0.5g に対応する容量を正確に量り、水を加えて 30mL とし、0.05mol/L ヨウ素液で滴定する(指示薬:デンプン試液 1mL)

ブン試液 1mL)

0.05mol/L ヨウ素液 1mL=24.819mgN a 2S2O3·5H2O

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

- ・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を一緒に吸入した場合、酸素療法とチオ硫酸ナトリウム投与の併用がよい。 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、この場合は亜硝酸塩は使用しない。) 7)
- ・本剤はシアン化合物による酸素欠乏の影響を最も受けやすい脳への分布が少なく、さらに本剤が陰イオン荷電のためミトコンドリア内に浸透しにくく、ミトコンドリアに局在するロダナーゼに到達しにくい。そのため作用発現が遅い。 7、11)

12- 2 投与方法に関する評価 (剤形、投与方法、投与経路等)

- ・シアン化合物中毒に亜硝酸アミル(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

未ファイル

12- 3- 2 その他の治療法との比較

シアン化合物の軽症中毒の場合、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. 萬有製薬:デトキソール(R)インタビューフォーム, 1997
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、2002
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, SODIUM THIOSULFATE,

ACETONITRILE, BROMATES, CHLORATES, HYPOCHLORITES AND RELATED AGENTS,
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
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, 1998
9. NIOSH:RTECS, VOL. 35, 1998
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

IDG017

1 4 . 作成日

20021224

平成14年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術評価総合研究事業)

「化学兵器に関するデータ・ベースの作成と
危機管理マニュアルの策定に関する研究」

研究報告書

発行日 平成15年4月

発行者 主任研究者 杉本 侃 [(財)日本中毒情報センター理事長、
大阪大学医学部名誉教授、(医)緑風会病院理事長]

発行所 つくば市天久保1-2 つくば総合健診センター内
財団法人 日本中毒情報センター(理事長 杉本 侃)
電話番号 029-856-3566
