

公益財団法人 日本中毒情報センター 医師向け解毒剤情報

プラリドキシム(PAM) 詳細版

1. 名称

- 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：
・パム静注 500 mg(R) <大日本住友製薬> 15)
1 アンプル (20 mL) 中 プラリドキシムヨウ化メチル 500 mg 含有
(プラリドキシムとして 259.7mg/20mL)

(参考)

アメリカでは以下の製剤がある。

- 1) PROTOPAM Chloride (pralidoxime chloride) for Injection <Baxter Healthcare Corporation>
Pralidoxime chloride 1 g/バイアル 31)
(プラリドキシムとして 794.6mg/バイアル)
- 2) PRALIDOXIME CHLORIDE INJECTION (AUTO-INJECTOR) <Meridian Medical Technologies, Inc.>
訓練を受けた救急隊等の救急医療従事者や軍人が曝露現場で初期対応するための自動注射器
自動注射器 1本 (2 mL) 中 Pralidoxime chloride 600 mg 32)
(プラリドキシムとして 476.8mg/2mL)
- 3) DuoDote™ (atropine and pralidoxime chloride injection) Auto-Injector <Meridian Medical Technologies, Inc.>
訓練を受けた救急隊等の救急医療従事者が曝露現場で初期対応するための自動注射器
自動注射器 1本に次の2種類の薬剤溶液が個別に封入されている。
2 mL 中 Pralidoxime chloride 600 mg
(プラリドキシムとして 476.8mg)
0.7 mL 中 atropine 2.1 mg 33)

(注意)プラリドキシム (PAM) の種類に関して

- 1) PAMは各種の塩化合物として合成され、日本ではヨウ化物 (Pralidoxime iodide;パム静注500 mg) が販売されている。23)
諸外国では塩化物 (pralidoxime chloride:アメリカ、カナダ) やメシル酸塩 (pralidoxime mesilate:イギリス)、メチル硫酸塩 (pralidoxime methylsulfate:フランス、イタリア) も使用 35)されており、塩の種類によってプラリドキシムの量が異なる。
- 2) プラリドキシム塩1g中のプラリドキシム量
プラリドキシムヨウ化物 (分子量264.06) 1g中519.43mg
プラリドキシム塩化物 (分子量172.61) 1g中794.62mg
プラリドキシムヨウ化物(日本の市販製剤の有効成分)中のプラリドキシム

量を1とした時、プラリドキシム塩化物中のプラリドキシム量は1.53である。

2. 適応

2-1 適応する中毒起因物質名

- 1) 有機リン剤
- 2) 化学兵器の神経剤 (サリン、タブン、ソマン、VX 等)

1) 有機リン剤の中毒 については、適応症と PAM の有効性に関して以下を参照。

a) 適応症

重症の有機リン剤中毒が疑われる場合 16)

具体的な見解はないが、「重症の有機リン剤中毒が疑われる場合」とは、過去の報告から以下のような場合をさすと思われる。

- ・ニコチン様症状 (筋線維性攣縮、筋力低下、頻脈、呼吸不全等) が出現している場合 17)
- ・来院時の症状が気分不良や嘔吐のみなど比較的軽度でも、ChE 値が極端な低値である場合 18) 19)
- ・原液 (希釈していない製剤) の意図的摂取の場合 (数十 g 単位で摂取すれば致命的となるため 16))

b) PAM の有効性について

- ・PAMの有効性は確立しているわけではない (これまでに対照群のある臨床試験は2つしかなく、しかもいずれの試験もPAMの有効性を示さなかった)。また、有効性に疑問を呈する臨床研究報告も多いが、これらの大部分は研究デザイン等に問題がある。したがって大規模なランダム化比較試験で結論が出るまでは、日本中毒学会が作成した「中毒医療ガイドライン (中毒起因物質別標準治療) (2008年作成)」による投与法を推奨する。 16)
 - ・PAMはムスカリン様症状だけでなく、ニコチン様症状 (呼吸麻痺等) に拮抗する可能性があるが、脳へはほとんど移行しない (血液脳関門を通過しにくい) ため、中枢神経症状には効果がない。 16) 24) 25)
- 住友化学工業のラットによる実験 (未発表) では、脊椎管内投与によりPAMの脳への移行が確認され、MEPを15分以内に全例が死亡する75 mg/kg投与しても全例が生存した。脳のコリンエステラーゼ活性も有意に増加したことが認められた。 26)

2-2 使用開始の基準

可能な限り早期に使用する 4) 6)

有機リン剤の中毒 : 曝露後 36 時間以内が理想的であるが、2~6 日後でも有益性を認めた例がある (Borowitz, 1988; De Kort et al, 1988; Namba et al, 1971; Amos & Hall, 1965) 34)

化学兵器の神経剤の中毒 : 1~3 時間以内の使用がより効果的 35)

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) はエイジング (aging) が非常に速いため 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、aging 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 (aging が早い)、タブン (オピドキシム有効)

ソマン中毒では aging が速やかに起こる(約 2 分)ので、症状出現後では、PAM の効果は期待できない。 6)

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。この現象をエイジング(aging)と呼び、aging が起きると PAM は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 15)

- a. 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る中毒症状発現の抑制及び死亡率の低下
- b. 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 15)

- a. 呼吸に対する作用
ネコに 100~150 mg/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 100~200 mg/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 PAM 10~20 mg/kg で血管拡張が認められた
- d. ChE 阻害作用
PAM は有機リンによる ChE 阻害作用に拮抗するが、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

大日本住友製薬 (2009/08 現在)

5. 使用法

5-1 用法・用量

5-1-1 用法・用量

用法・用量に関しては様々な議論があり、統一見解には至っていない。

重症の有機リン剤中毒が疑われる場合は、できるだけ早期に有効血中濃度 4 mg/mL (37) を維持するよう十分な量を使用、十分な期間にわたって投与を持続することが推奨される。(16)

(1) パム静注 500 mg <大日本住友製薬> の添付文書にある用法・用量

プラリドキシムヨウ化物として、通常成人 1 回 1g を静脈内に徐々に注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。(36)

インタビューフォームには次の用法・用量が参考として掲載されている。(15)

初回投与：1～2g (小児では 20～40mg/kg) 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。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、慎重に追加投与を行う。0.5g/hr の点滴静注により 1 日 12g まで投与可能。

なお、継続投与の期間、最大用量は、本項の(4)参考情報のA～C)を参照。

(2) 日本中毒学会が作成した「有機リン(農薬)」の「中毒医療ガイドライン(中毒起因物質別標準治療)(2008年作成)」による用法・用量 (16)

(上記(1)のインタビューフォーム掲載の用法・用量と同じ)

成人：初回量 1～2 g (20～40 mg/kg) を 15～30 分かけて静注後、1 時間に 500 mg の割合で持続静注する。(16)

なお、継続投与の期間、最大用量は、本項の(4)参考情報のA～C)を参照。

(3) 海外の市販製剤や臨床で検討されている用法・用量は次の 3 種類である。

1) WHO 推奨用法・用量

2) WHO 推奨用法・用量と類似の代替用法・用量

3) 高用量持続投与

日本の市販製剤 (パム静注 500 mg <大日本住友製薬>) の添付文書、インタビューフォーム及び日本中毒学会の「中毒医療ガイドライン(中毒起因物質別標準治療)(2008年作成)」は、2) WHO 推奨の用法・用量と類似の代替用法・用量に該当する。米国の中毒情報データベース「Poisindex(R)」には、上記の 3 種類が有機リン剤と神経剤に対する用法・用量として掲載されている(2013年3月7日現在)。(34)(35)

1) WHO 推奨用法・用量

初回投与：少なくとも 30 mg/kg を静注。

継続投与：初回投与後 8 mg/kg/hr 以上で持続点滴。

2) WHO 推奨用法・用量と類似の代替用法・用量 (詳細は(4)参考情報の E)を参照)

初回投与：1～2 g (20～40 mg/kg) を生理食塩水 100 mL に溶解し、15～30 分間かけて静注 (Howland, 2006)。

継続投与：1 g/hr で点滴静注 (Pawar ら, 2006)。あるいは、生理食塩水で 2.5% 溶液 (肺水腫を発症している場合は 5% 溶液を推奨) として 500 mg/hr で点滴静注 (Howland, 2006)。

ただし、日本の市販製剤 (パム静注 500mg) は 2.5% 溶液であり、5% 溶液には調製できない。

3) 高用量持続投与

比較的重症の有機リン中毒において、間欠的投与 (以下の下線部の48時間のみ 4時間ごとに1g/hrを1回投与。他の用法・用量は同じ) と比較してアトロピンの

必要量が少なく、人工呼吸器管理の期間も短いとの調査結果が報告されている。
初回投与：2g（プラリドキシム塩化物またはヨウ化物として）を単回投与。
継続投与：続けて48時間にわたり1g/hrで持続点滴。その後、人工呼吸器から離脱するまで、4時間毎に1g投与。

(4) 参考情報

A) 継続投与の期間：コリン作動性症状が消失した後、少なくとも24時間は投与を継続すべきである。投与中止後はコリン作動性症状の再発に注意して観察する。 34) 35)

数日間にわたる継続投与が必要となることもある(Namba et al, 1971)。 34) 35)

投与期間には一律の基準はなく、原因物質や中毒症状の程度によって個々に調節する。 16)

B) 投与例における最大投与量：1回量2g、1日量30g、7日間で81g 1)

C) 最大推奨投与量は成人で12g/24hrとの記述(S. Sweetman, 2002)があるが、重症の場合に適用される上記の1)～3)の用法・用量では、この最大推奨投与量を上回る。 34) 35)

D) プラリドキシム(PAM)は各種の塩化合物として合成され、塩の種類によって有効成分中のプラリドキシム量が異なる。しかし、投与量に関して塩の種類を考慮した記載は各資料(参考資料16)20)34)35))にない。

日本ではヨウ化物、アメリカやカナダでは塩化物を有効成分とする製剤が市販されている。

プラリドキシム塩化物中のプラリドキシム量は、プラリドキシムヨウ化物の1.53倍。

E) WHO推奨用法・用量と類似の代替用法・用量の詳細

投与経路：静注。静注が困難な場合は筋注または皮下注。 34) 35)

一般に追加投与が必要となるため静脈内投与が好ましい。 34) 35)

化学テロなど大規模化学災害時には、被災現場等での緊急処置に自動注射器製剤(PRALIDOXIME CHLORIDE INJECTION、DuoDote™)が筋注される。

日本の市販製剤(パム静注500mg)は筋注には適用できない。

理由：静注用製剤であり承認された用法ではない。また、25mg/mLの注射剤であり、筋注用注射液の濃度300mg/mLに調製できない。

筋注の詳細は、以下のF)米国FDA承認製剤 PROTOPAM Chlorideの筋注の場合、G)米国FDA承認の自動注射器製剤の用法・用量を参照。

成人： 34) 35)

初回投与：1～2g(20～40mg/kg)を生理食塩水100mLに溶解し、15～30分かけて静注(Howland, 2006)。静注が出来ない場合は1g(重症の場合2gまで増量)を筋注(Haddad, 1990, S. Sweetman, 2002)。

継続投与：点滴投与する用法と間欠的に投与する用法がある。点滴投与が一般に好ましい(Eddleston et al, 2008)。

点滴投与：1g/hr投与(Pawarら, 2006)。あるいは、生理食塩水で2.5%溶液(肺水腫を発症している場合は5%溶液を推奨)として500mg/hr投与(Howland, 2006)。

間欠的投与：筋力低下、あるいは線維束性攣縮が消失しない場合に初回投与の1時間後に初回と同量を追加投与する。3～8時間毎に

追加投与する。

小児： 34) 35)

初回投与：20～50 mg/kg(最大2 g)を生理食塩水で5%溶液とし、30分以上かけて静注 (Howland, 2006)。

継続投与：点滴持続投与する用法と間欠的に投与する用法がある。

点滴持続投与：10～20 mg/mL溶液として、10～20 mg/kg/hr 投与 (Farrar ら, 1990 Schexnayder ら, 1998)。

間欠的投与：筋力低下が改善されない場合、約1時間後に同量 (20～50 mg/kg)を投与。その後は必要に応じて10～12時間毎に投与。

F) 米国FDA承認製剤 PROTOPAM Chloride (pralidoxime chloride) for Injection(R) (Pralidoxime chloride 1 g/バイアル)の用法・用量 31)

投与経路：徐々に静注する。静注が困難な場合は筋注または皮下注。

静注の場合：

注射液調製法：1バイアル (1g) を注射用水20mLに溶解して50mg/mLに調製。これをさらに生理食塩水にて全量100mLとなるよう調製(投与量が1gなら10mg/mL、2gなら20mg/mLとなる)。

急速投与が必要な場合や、輸液療法中や肺水腫を合併した場合には、最大濃度50 mg/mLを用いてよい。この場合は少なくとも5分間以上かけて投与する。

但し、日本の市販製剤パム静注500mgはプラリドキシムヨウ化物として25mg/mLの濃度であり使用できない。

成人

初回投与：1～2 g(20～40 mg/kg)を10～20mg/mLの注射液に調製して15～30分間かけて静注。

継続投与：筋力低下が改善しない場合は、1時間後に1～2 gを追加投与する。それでも筋力低下が持続する場合は、10～12時間毎に追加投与が可能。

小児 (16歳以下)：初回投与後、点滴投与または間欠的に投与する用法がある。

初回投与：20～50 mg/kg(最大2 gまで)を15～30分間かけて静注。

継続投与：

点滴投与：初回投与に続いて10～20mg/kg/hrにて点滴投与。

間欠的に投与：筋力低下が改善されない場合、約1時間後に同量 (20～50mg/kg)を投与。その後は必要に応じて10～12時間毎に投与。

筋注の場合：

注射液の調整法：1バイアル (1g) を注射用水3.3mLに溶解して約300 mg/mLに調製。

重症 (錯乱、重篤な呼吸困難または肺や気道の分泌過多、重篤な筋攣縮、尿・便の失禁、痙攣、意識喪失) の場合：

初回投与：成人および体重40kg以上の小児 (16歳以下) には600mg (2mL)を3回、計1800 mgを筋注。

体重40kg未満の小児 (16歳以下) には15mg/kgを3回、計45mg/kgを筋注。

継続投与：症状が持続する場合には、直近の筋注の1時間後に上記の初回投与を必要に応じて繰り返す。 31)

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)

軽症（縮瞳：霧視・目の痛み、流涙過多、鼻汁過多、流涎、胸部絞扼感、呼吸困難、全身の振戦、筋攣縮、嘔気・嘔吐、気道分泌物の過多）の場合：

初回投与：成人および体重40kg以上の小児（16歳以下）では600mg（2mL）を、体重40kg未満の小児（16歳以下）には15mg/kgを筋注。

継続投与：15分間観察して、軽症の症状が持続する場合、600mgを追加投与。

その後15分間観察して軽症の症状が持続する場合は、同様に投与（初回を含め計3回）。その後も症状が持続する場合、直近の筋注後1時間の時点で、600mg×3回の上記のコースを開始する。

初回投与後、重症の症状が出現した際には、成人および体重40kg以上の小児（16歳以下）では直ちに600mgを2回、体重40kg未満の小児（16歳以下）には直ちに15mg/kgを2回筋注する。

（注意）日本の市販製剤（パム静注500mg）は筋注には適用できない。

理由：静注用製剤であり承認された用法ではない。また、25 mg/mLの注射剤であり、筋注用注射液の濃度300 mg/mLに調製できない。

G) 米国FDA承認の自動注射器製剤 PRALIDOXIME CHLORIDE INJECTION (AUTO-INJECTOR) または DuoDote™ (atropine and pralidoxime chloride injection)

Auto-Injectorの用法・用量：被災現場等での緊急処置に使用される

成人

32) 33)

重症（症状は上記F)の筋注の場合と同じ）：1本600mg（2mL）を3回、計1800 mgを筋注。直ちに医療機関での診療を受ける。

軽症（症状は上記F)の筋注の場合と同じ）：1本600mg（2mL）を筋注。

15分間観察して、重症の症状が出現していない場合、追加投与は不要で、直ちに医療機関での診療を受ける。

初回投与後、重症の症状が出現した際には、直ちに600mgを2回筋注して、直ちに医療機関での診療を受ける。

10歳未満の小児には過量投与となるため使用しない。

34)

5-1-2 小児用量

「5-1-1 用法・用量」参照

5-1-3 高齢者用量

該当資料なし

5-1-4 透析時の補正投与量

該当資料なし

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のみ投与すること

5-1-6 特別な投与方法 1)

該当資料なし

5-2 作用発現時間、作用持続時間

作用発現時間

- ・ PAM の作用は、通常投与後 10～40 分で出現する。 9)24)
- ・ パム静注500 mg (大日本住友製薬) のインタビューフォームによると作用発現時間は投与直後。 15)

作用持続時間

- ・ PAMを30 mg/kg投与すると、10 mg/L以上の血中濃度が約30分間持続する。 23)
- ・ パム静注500 mg (大日本住友製薬) のインタビューフォームによると作用持続時間は30～60分。 15)

血中半減期 : 約 1 時間 1)

5-3 効果判定の基準

- ・ 有効濃度 4 μ g/mL 4)5)

PAMの有効血中濃度は従来4 mg/Lとされてきたが、最近の研究でその3倍以上 (pralidoxime chlorideで13.8 mg/L 21))が必要であるといわれているため、少量では効果がないかもしれない。 16)

参考) Worekら 22)は、obidoxime (PAMと同様にoximの一種) の有効血漿中濃度を10～20 μ M (副作用は認めない濃度)、効果の面で obidoxime 8.3 μ MがPAM 170 μ Mと同等 22)としている (PAMのMW=137.2として計算するとPAM有効血漿中濃度は28.1～56.2 mg/L となる。)

別の症例報告では重症有機リン中毒患者のAChE再活性のためには 40 mg/Lの血中濃度が必要であると考えられている。 23)

なお、血中濃度を安定させるためには間欠投与よりも持続投与が望ましい。 23)

5-4 使用中止基準 (最大投与量、投与期間等)

- ・ 使用例における最大投与量 : 1 回量 2 g、1 日量 30 g、7 日間で 81 g 1)

6. 使用上の注意

6-1 一般的注意とその理由

- ・ PAMとアトロピン硫酸塩を併用すると相乗効果が得られるとする文献もある。29) ただし、PAMとアトロピン硫酸塩を混注して投与すると、アトロピン硫酸塩の薬効発現が遅延することがあるので注意する (PAMの局所血管収縮作用が、アトロピン硫酸塩の組織移行を遅らせる) 13)

6-2 禁忌とその理由

該当資料なし

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

- ・ PAM自身も弱いChE阻害作用を持つため、大量に投与すると神経筋接合部に対して遮断作用を示し、呼吸停止が起こりうる 27)。PAM大量投与による動物実験では死亡例がある 24)が、常用量 (1～2 g) の範囲ではChE阻害作用はほとんど認められない。 23)27)
- ・ 急速な静注 (0.5 g/min以上) は、めまい、頭痛、複視、嘔吐、頻脈、

喉頭痙攣、筋硬直、一過性の神経筋遮断作用を引き起こす。 24) 28)

- ・各種PAM（プラリドキシムヨウ化メチル、pralidoxime chloride、pralidoxime mesilate）を健常人に1.5～10 g経口投与したところ、プラリドキシムヨウ化メチルのみで鼻感冒、咽頭灼熱感、耳下腺痛などのヨード中毒症状がみられたとする報告や、プラリドキシムヨウ化メチルを健常人に15～20 mg/kgで静脈内投与すると、めまい、霧視、複視、眼調節障害、頭痛などが生じたとの報告がある。 23)
そのほか、30 mg/kgの静脈内投与で血圧上昇や心電図異常が報告されている。 23)
- ・PAMの毒性は低い(マウス静注LD50 145 mg/kg 26))が、PAMの副作用を有機リンによる症状やアトロピンによる副作用と区別することは困難である。 15)
- ・パム静注500 mg（大日本住友製薬）のインタビューフォームに記載のある副作用は以下のとおり。 15)
 - 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

未作成

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（プラリドキシム-2-メタンスルホネート）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

未作成

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（炭酸水素ナトリウムなど）
- ・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、PAMの局所血管収縮作用がアトロピン硫酸塩の組織移行を遅らせ、薬効発現が遅延することがある） 13)
- ・食物による影響：資料なし
- ・臨床検査値に対する影響：
注意：PAM使用時の血糖測定について

PAMによる治療中に、血糖測定値に誤差を認めたとの報告があり、血糖測定器の種類により異常値を示すことがある。異常値としては、高値を示すことが多いが、低値を示す機種もある。偽高値に対して行ったインスリン投与が結果的に過剰となり、低血糖が発現した症例が報告されている。 11) 12) 14)

PAM使用時に血糖値を測定する場合は、血糖測定器の添付文書等を

確認する、複数の検査装置を使用する等で測定誤差による過誤を防ぐよう留意する。 11)

(症例) 血糖測定値の偽高値に対するインスリン投与が過剰となった症例：50代、女性、糖尿病の既往あり

有機リン中毒にてPAM(1gを急速静注後、9日目まで0.5g/hrで点滴静注)を投与された。

投与8日目に検査室測定血糖値(30mg/dL)と、自己検査用グルコース測定器による血糖値(183mg/dL)に乖離が見られ、自己検査用グルコース測定による再検査を行い、その血糖値(171mg/dL)に基づき、インスリン投与等の治療を継続した。その後、下顎呼吸(低酸素血症を疑う所見はなし)、血圧低下、瞳孔散大、対光反射消失(脳出血、脳浮腫などの所見はなし)となった。

投与9日目に、検査室測定血糖値(16mg/dL)と自己検査用グルコース測定器による血糖値(193mg/dL)に乖離を認め、一連の症状の変化が低血糖によるものと考え、ブドウ糖を注射し、インスリンとPAMの投与を中止した。

その後、血糖値は正常化した。意識レベルは昏睡が持続、投与中止2日目には多臓器不全となり全身状態が悪化し、投与中止3日目に死亡。

死因：有機リン中毒、多臓器不全、低血糖が経過に影響を及ぼした可能性あり。 11)

(PAMが血糖測定値に及ぼす影響のin vitroにおける検討)

・簡易血糖測定器15機種についての検討

ヘパリン全血にPAMを段階的に添加し、15機種で3重測定して検討。

GOD電極法が最も強く正の影響を受け、GDH-NAD電極法は、一部の機器を除き、高濃度域で正の影響を受けた。この原因として、PAM中のヨードイオンが電子的なノイズとなり、機器に正誤差を与えたと考えられている。

他の比色法およびGDH-NAD電極法では、影響を受けなかった。

12)

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
未作成

7. 毒性

7-1 急性毒性 1)

経口 マウス LD50：1650 mg/kg

静注 マウス LD50：159 mg/kg

皮下 マウス LD50 : 340 mg/kg
腹腔内マウス LD50 : 247 mg/kg

7-2 亜急性毒性 1)

ダイコクネズミ (体重 60±10 g 雌) に対して PAM 5、10、30 mg/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

該当資料なし

7-4 特殊毒性 (変異原性、催奇形性等)

該当資料なし

8. 体内動態

8-1 前臨床試験 1)

8-1-1 血中濃度推移

該当資料なし

8-1-2 吸収

マウスに PAM 2 mg/体重 20 g 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 PAM 100 mg/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かった。
- ・ウサギに PAM 80mg/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 位が分布した。

2) 脳血液関門の通過性

- ・血中に存在する濃度 (10.6±4.9 μ g/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 ($P>0.05\sim0.01$) 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

該当資料なし

8-1-5 排泄 (半減期、蓄積性)

- ・マウスに 14C-PAM を静脈内投与した際の排泄状況は 24 時間までの尿中に 72%、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、腸肝循環を示すことが報告されている。

8-2 第一相臨床試験 1)

8-2-1 血中濃度推移

- ・ヒトに 10 mg/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 15 mg/kg を静脈内投与の血中半減期：約 0.9 時間

8-2-2 吸収

該当資料なし

8-2-3 分布

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

N-methylpyridinium-2-nitrile

N-methylpyridinium-2-carboxamide

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 20 mg/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：1～3 hr 8)、 1.2 hr 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

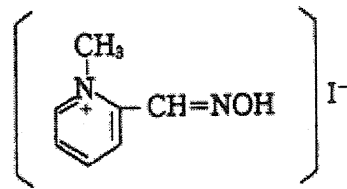
黄色の結晶または結晶性粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

9-1-2 化学式：-

9-1-3 分子式：C₇H₉IN₂O

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

(1 g は水 20 mL 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：pKa 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)15)

「パム静注 500 mg」(大日本住友製薬)

9-2-1 性状・外観

無色～微黄色澄明

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 (20 mL) 中 プラリドキシムヨウ化メチル (PAM) 500 mg を含有
添加物：日局注射用水 15)

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 0.5～0.6 (0.9%生理食塩水に対する比) 15)

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)

室温試験：室温 (年間平均気温約 20°C) での経時変化試験の結果、パム注射液の分解は 1.2%/年であり 4 年間安定であった。 15)

過酷試験：パム注射液の安定性は保存温度に依存し、小実験における加速安定性試験によると、パム注射液の分解は 25°C で 2.0%/年、30°C で 3.9%/年が予測されることから、25°C では約 2 年間、30°C では約 1 年間安定であると推測される。 15)

低温時保存：10°C で 7 日間保存した経時変化試験では結晶析出は認めなかった。

5°C では 5～7 日間保存ですべてに黄色結晶が析出した。しかし、アンプルを室温放置すると結晶は再溶解し、結晶は本剤の成分であるプラリドキシムヨウ化物であるため、再溶解すれば品質上問題はない。 15)

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
該当資料なし

10. 取扱い上の注意、包装

「パム静注 500 mg」（大日本住友製薬）

10-1 有効期間又は使用期限

4年 15)

10-2 貯法、保存条件

室温保存 15)

10-3 包装

5アンプル 15)

11. 分析法

11-1 血中濃度測定法

未作成

11-2 確認試験法、定量法 15)

11-2-1 有効成分の確認試験法、定量法

局外規「プラリドキシムヨウ化メチル」による。

11-2-2 製剤中の有効成分の確認試験法、定量法

局外規「プラリドキシムヨウ化メチル」による。

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

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

13. 参考資料

- 1) 住友製薬：パム注射液住友 インタビューフォーム 1998年10月改訂。
- 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
- 11) 大日本住友製薬:安全性情報 パム静注 500 mg 投与中患者における血糖測定時の偽高値について. 2007年7月.
 - 12) 吉川康弘、松田昌文:簡易血糖測定器 15機種における PAM の影響について. 糖尿病. 2007; 50 : S-86.
 - 13) 田辺製薬:硫酸アトロピン注 0.5 mg 「タナベ」 インタビューフォーム.
 - 14) 血糖測定値に影響を及ぼすプラリドキシムヨウ化メチル (PAM) の試験成績 協会連絡 (社団法人日本臨床検査薬協会): 2007.9.7
 - 15) 大日本住友製薬:パム静注500 mg インタビューフォーム 2009年1月(改訂第3版). (参照 2012-11-08)
 - 16) 白川洋一:-2- 農薬 有機リン. 日本中毒学会, 急性中毒標準診療ガイド. じほう, 東京, 2008, pp138-146.
 - 17) Bicbard A. et. al. : Organophosphates and Carbamates. Eric K. Noji et al., Manual of Toxicologic Emergencies. Year Book Medical Pub, Chicago/U. S. A., 1989, pp626-636.
 - 18) Merrill DG, et.al. : Prolonged toxicity of organophosphate poisoning. Crit Care Med. 1982 ; 10 : 550-551
 - 19) Sakamoto T, et.al. : Delayed neurotoxicity produced by an organophosphorous compound (Sumithion). Arch Toxicol. 1984 ; 56 : 136-138
 - 20) ORGANOPHOSPHATES (Management/Treatment Protocol). In:Klasco RK (Ed): POISINDEX System. Thomson Healthcare, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [9/2008]Ver.137).
 - 21) Eyer Peter:The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. Toxicological reviews. 2003;22:165-190.
 - 22) F Worek, M Backer, L Szinicz et al: Reappraisal of indications and limitations of oxime therapy in organophosphate poisoning. Hum Exp Toxicol. 1997;16:466-472.
 - 23) 伊関憲:【コリンエステラーゼ阻害剤の中毒】 有機リン中毒の治療法 とくに拮抗薬について. 中毒研究 2008;21:151-159.
 - 24) Minton NA, et.al. : A review of organophosphate poisoning.. Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1988 ; 3 : 350-375
 - 25) 内藤裕史:殺虫剤(2)有機リン殺虫剤 その1. 中外医薬 1989 ; 42 : 26-28
内藤裕史:殺虫剤(3)有機リン殺虫剤 その2. 中外医薬 1989 ; 42 : 115-117
 - 26) 有機リン中毒の基礎と臨床. 中毒研究 1988 ; 1 : 13-66, 101-109
 - 27) Pesticides. Thomas A. Gossel, Principles of Clinical Toxicology. Raven Press, New York/U. S. A., 1994, pp128-152
 - 28) ORGANOPHOSPHATE COMPOUNDS. M. J. Ellenforn, Medical Toxicology. Elsevier Science Publishing Company, Inc., New York, 1988, pp1070-1077
 - 29) 田辺製薬株式会社:硫酸アトロピン注0.5 mg 「タナベ」 インタビューフォーム 2007年10月改訂(第6版).
 - 30) POISINDEX : WARFARE AGENTS, VOL. 103, 2000
 - 31) PROTOPAM Chloride (pralidoxime chloride) for Injection :FDA Approved Labeling Text dated September 8, 2010
 - 32) Prescribing Information for PRALIDOXIME CHLORIDE INJECTION (AUTO-INJECTOR) http://www.meridianmeds.com/pdf/Pralidoxime_Chloride_PI.pdf 2013/01/22参照
 - 33) Prescribing Information for DuoDote® (atropine and pralidoxime chloride

- injection). http://www.meridianmeds.com/pdf/DuoDote_PI.pdf 2013/01/22参照
- 34) ORGANOPHOSPHATES. (Last Modified: September 11, 2012) In: POISINDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 2013-03-07).
- 35) MILITARY NERVE AGENTS. (Last Modified: September 11, 2012). In: POISINDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 2013-03-07).
- 36) 大日本住友製薬: パム 静注 500 mg 添付文書 2009年1月改訂(第10版). (参照 2003-01-11)
- 37) Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, et al. : Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. QJM 2002;95:275-283.

14. 作成日

20130331

ID G008_0204_b

公益財団法人 日本中毒情報センター 医師向け解毒剤情報

ヒドロキソコバラミン 詳細版

1. 名称

- 1-1 一般名：ヒドロキソコバラミン (Hydroxocobalamin) 1)
- 1-2 化学名：Co α -[α -(5,6-Dimethylbenz-1H-imidazol-1-yl)]-Co β
-hydroxocobamide 1)
- 1-3 別名：
略号：HXC 2)
- 1-4 CAS 登録番号：13422-51-0 2)
- 1-5 代表的商品名（メーカー名）：
シアノキット注射用セット(R)（メルクセローノ）
ヒドロキソコバラミン注射用 2.5 g 2 バイアル、
日本薬局方生理食塩液（100 mL）2 本、
溶解液注入針 2 個、
輸液セット（22 ゲージ翼付注射針付き）1 セット、
23 ゲージ翼付注射針 1 セットより構成される。 1)
- 1-6 その他：
未作成

2. 適応

- 2-1 適応する中毒起因物質名
シアン及びシアン化合物による中毒 1)3)
火災煙の吸入による中毒を含む
（火災煙の吸入ではシアン中毒の他に一酸化炭素によるものが知られる）
- 2-2 使用開始基準
シアン及びシアン化合物による中毒
・シアン中毒が疑われる場合には、ヒドロキソコバラミンの投与を開始する
（シアン中毒ではヒドロキソコバラミンの投与を可及的速やかに開始する
必要があるため）。 1)
（参考）
・本邦のシアノキット(R) 注射用セット添付文書には、臨床症状としての
使用開始基準の記載はない。海外の中毒情報データベースには、ヒドロ
キソコバラミンのみの使用開始基準ではないが、シアンに対する解毒剤
（ヒドロキソコバラミンのほか、亜硝酸ナトリウム/チオ硫酸ナトリウム
を含む）の使用基準として以下の記述がある。
反応のない散瞳を伴う深昏睡、呼吸循環機能の悪化（血中シアン濃度 3
～4 mg/L）の重症の症状がある場合 6) や、バイタルサインの不安定、
アシドーシス、意識障害、痙攣がある場合 4)
- 2-3 効果が疑わしい症例
未作成

3. 薬効・薬理作用

3-1 解毒作用機序

ヒドロキシコバラミン分子の三価のコバルトイオンに結合している水酸イオンがシアニイオンと置換することにより、無毒のシアノコバラミンが形成され、尿中に排泄される。 1)7)

3-2 その他の薬理作用

未作成

4. 入手法・調整法

4-1 製造会社及び連絡先

製造販売元 メルクセローノ株式会社

〒141-0021 東京都品川区上大崎 2-13-17 目黒東急ビル 10)

5. 使用法

5-1 用法・用量

5-1-1 用法・用量

(1)調製方法

- ・シアノキット注射用セット(R)1バイアル（ヒドロキシコバラミンとして 2.5 g）につき日本薬局方生理食塩液 100 mL を加え、転倒又は穏やかに振り混ぜて溶解する。少なくとも投与開始前 30 秒間は激しく振り混ぜない。 1)
- ・調製した溶液は速やかに使用する。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、2～40℃で調製後 6 時間以内に使用する。 1)

(2)用法・用量

a. 初回投与

成人：通常、ヒドロキシコバラミンとして 5 g（2 バイアル）を、日本薬局方生理食塩液 200 mL（2 本）に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。 1)

b. 追加投与

症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際は、臨床適応に従って 15 分間～2 時間かけて点滴静注する。 3)

追加投与にあたっては、まずヒドロキシコバラミン 5 g（初回投与）を点滴静注しながら、十分なモニタリングを行い、被災者の臨床症状、たとえば神経・心血管状態が安定するか否かによって、追加投与が必要かを判断する。 3)

成人：総投与量 10 g を上限とする。 3)

(参考) シアンの摂取量とヒドロキシコバラミンの用量との関係は化学量論に基づいており、ヒドロキシコバラミン 1 mmol(1346 mg)とシアニイオン 1 mmol(26 mg)の結合は等モルの関係にある。初回投与量である 5 g は、成人におけるシアンの致死量と考えられているシアン化カリウム経口摂取で 150～200 mg またはシアン化水素吸入で 50～100 mg を解毒できる量である。 3)

5-1-2 小児用量

ヒドロキソコバラミンとして 2.5 g(1 バイアル)を日本薬局方生理食塩液 100 mL に溶解して必要量を投与する。 1)

(1) 初回投与

小児：通常、ヒドロキソコバラミンとして 70 mg/kg を、15 分間以上かけて点滴静注する。ただし、5 g を超えない。 1)

(2) 追加投与

症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際は、臨床適応に従って 15 分間～2 時間かけて点滴静注する。 1)

追加投与にあたっては、まずヒドロキソコバラミン 70 mg/kg (初回投与) を点滴静注しながら、十分なモニタリングを行い、被災者の臨床症状、たとえば神経・心血管状態が安定するか否かによって、追加投与が必要かを判断する。 3)

小児：総投与量は 140 mg/kg を上限とする。ただし、10 g を超えない。 3)

5-1-3 高齢者用量

未作成

5-1-4 透析時の補正投与量

未作成

5-1-5 特殊患者群に対する注意

未作成

5-1-6 特別な投与方法

未作成

5-2 作用発現時間、作用持続時間

未作成

5-3 効果判定の基準

未作成

5-4 使用中止基準 (最大投与量、投与期間等)

未作成

6. 使用上の注意

6-1 警告、禁忌、重要な基本的注意とその理由

6-1-1 警告

該当しない 2)

6-1-2 禁忌

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) 1)

- (1) ビタミン B12(シアノコバラミン) に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) ヒドロキソコバラミン に対し過敏症の既往歴のある患者

6-1-3 重要な基本的注意

(1) 酸素療法について

ヒドロキソコバラミン投与は、酸素療法の代用にならないので、速やかに酸素療法を行う。 1)

(2) チオ硫酸ナトリウムとの併用の有用性について

・シアン中毒においてヒドロキソコバラミンにチオ硫酸ナトリウムを

併用することの有用性を示す報告はなく、有効性及び安全性は確立していないと、本邦の市販製剤(シアノキット(R)注射用セット)の使用上の注意の解説にある。 1)3)

- ・有用性に関する記載ではないが、フランスでは、ヒドロキシコバラミン 4 g とチオ硫酸ナトリウム 8 g (10%チオ硫酸ナトリウム 80 mL)の処方がある。また、重症の中毒では、チオ硫酸ナトリウムとヒドロキシコバラミンを併用する 6)とある。
- ・(参考) 同時投与は避け、同時に投与しなければならない場合には、同じ静脈ラインから投与しない(詳しくは、6-9 相互作用 6-9-2 併用注意を参照する)。 1)

(3) 亜硝酸アミルとの併用について

有効性及び安全性は確立していない(亜硝酸アミルとの併用について報告はない)。 1)3)

6-1-4 その他

未作成

6-2 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

火災煙の吸入による中毒の場合、一酸化炭素等他の有毒物質による中毒の可能性はあるが、シアン中毒ではヒドロキシコバラミンの投与を可及的速やかに開始する必要があるため、シアン中毒が疑われる場合には、ヒドロキシコバラミンの投与を開始する。

6-3 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない 2)

6-4 慎重投与とその理由

6-4-1 腎障害のある患者

- ・ヒドロキシコバラミンは主に腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者では血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。また、生理食塩液の投与により、水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすい。 1)

6-4-2 心臓、循環器系機能障害のある患者

- ・循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。 1)

6-4-3 高齢者

- ・6-6 高齢者への投与に関する注意を参照する。 1)

6-5 副作用

6-5-1 重大な副作用

アナフィラキシー様反応(頻度不明): アナフィラキシー様反応があらわれたとの報告があるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。 1)

6-5-2 その他の副作用