

その他の副作用（頻度不明） 1)

- ・臨床検査：リンパ球数減少、着色血漿
- ・心臓障害：心室性期外収縮、脈拍数上昇
- ・神経系障害：記憶障害、めまい
- ・眼障害：腫脹、刺激、発赤
- ・呼吸器、胸郭及び縦隔障害：胸水、呼吸困難、咽喉絞扼感、咽喉乾燥、胸部不快感
- ・胃腸障害：腹部不快感、消化不良、下痢、嘔吐、悪心、嚥下障害
- ・腎及び尿路障害：暗赤色尿（特に投与3日後まで著明で、投与35日後まで持続する場合がある）
- ・皮膚及び皮下組織障害：可逆性の皮膚及び粘膜の着色、膿疱性皮疹（数週間持続する場合がある）
- ・血管障害：一過性の血圧上昇（通常数時間で回復）、ほてり、血圧下降
- ・全身障害及び投与局所様態：頭痛、注射部位反応、末梢性浮腫
- ・免疫系障害：血管神経性浮腫を含むアレルギー反応、皮疹、蕁麻疹、そう痒症
- ・精神障害：落ち着きのなさ

6-6 高齢者への投与に関する注意

一般に、高齢者では生理機能が低下しているので、副作用の発現に注意し、慎重に投与する。 1)

6-7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する注意

- ・妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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回ると判断された場合にのみ投与する。 1)
- ・母乳中への移行：  
ヒト母乳中への移行については知られていないので、授乳中の婦人には授乳を中止させる。 1)

6-8 小児等への投与に関する注意

小児に対する投与経験は極めて限られているが、小児に初回投与の適用量であるヒドロキシコバラミン 70 mg/kg を投与した事例が報告されている。 1)9)

6-9 相互作用（併用療法時の注意、食物・嗜好品等による影響等）

6-9-1 併用禁忌

該当しない 2)

6-9-2 併用注意

併用療法時の注意：

ヒドロキシコバラミンとチオ硫酸ナトリウムを混合して投与すること（同じ静脈ラインでの同時投与）は避ける。

理由は、ヒドロキシコバラミンとチオ硫酸ナトリウムを混合すると、チオ硫酸コバラミン化合物を形成し、ヒドロキシコバラミンが遊離シアンと結合できなくなり、解毒作用が抑制することが考えられるためである。 1)3)

（参考）併用の有用性については、6-1 警告、禁忌、重要な基本的注意とその理由 6-1-3 重要な基本的注意 (2)チオ硫酸ナトリウムとの

併用の有用性についてを参照する。

6-10 過量投与時・長期投与時  
未作成

6-11 その他

6-11-1 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床検査に影響する可能性があるので注意する。 1)

・臨床検査パラメータ上昇 (注1)

血液生化学検査：クレアチニン、総ビリルビン (注2)、直接ビリルビン (注2)、トリグリセリド、コレステロール、総タンパク、グルコース、アルブミン、アルカリフォスファターゼ

血液学的検査：ヘモグロビン、MCH、MCHC、好塩基球

・臨床検査パラメータ減少 (注1)

血液生化学検査：ALT、アミラーゼ

・臨床検査パラメータ予測不可 (注3)

血液生化学検査：リン酸塩、尿酸、AST、CK、CKMB、LDH

凝固試験：aPTT、PT (Quick 一段法又は INR 値)

・臨床検査パラメータに影響なし

血液生化学検査：カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、尿素、GGT

血液学的検査：赤血球、ヘマトクリット、MCV、白血球、リンパ球、単球、好酸球、好中球、血小板

影響の持続時間：

- ・血液生化学検査：24 時間、ただしビリルビンは最長 4 日
- ・血液学的検査：12～16 時間
- ・凝固試験：24～48 時間

注釈

(注1) 1 機以上の分析器で 10% 以上の影響が認められる

(注2) ジアゾ反応による検出では、下降する

(注3) 分析器の種類によって、不整合な結果が認められる

尿検査：ヒドロキシコバラミンはすべての尿の比色法によるパラメータに影響するので、着色尿が認められる限り尿検査には注意する。 1)

6-11-2 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)

(1) ヒドロキシコバラミンは静脈内のみに投与する。 1)

(2) ヒドロキシコバラミンと同じ静脈ラインで投与しない製剤 1)

a. 混合により不溶性粒子を形成する製剤

ジアゼパム、ドブタミン、ドパミン、フェンタニル、ニトログリセリン、ペントバルビタール、プロポフォール、チオペンタール及びフェニトインナトリウム

b. 混合により化学的配合変化をおこす製剤

チオ硫酸ナトリウム及び亜硝酸ナトリウム、アスコルビン酸、エピネフリン、塩酸リドカイン、アデノシン、アトロピン、ミダゾラム、ケタミン、塩化サクシニルコリン、塩酸アミオダロン、炭酸水素ナトリウム 1) 10)

例) ヒドロキシコバラミンとチオ硫酸ナトリウムを混合すると、チオ硫酸—コバラミン化合物を形成し、ヒドロキシコバラミンが遊離シアンと結合できなくなり、解毒作用が抑制することが考えられる。 1)3)

- c. 可能ならば対側四肢からの投与とする製剤  
血液製剤 (全血、濃縮赤血球、濃縮血小板及び/又は新鮮凍結血漿)

### 6-11-3 その他

(1) 肝機能又は腎機能異常がヒドロキシコバラミンの薬物動態に及ぼす影響については明らかではない。 1)

(2) ニトロプルシド

ニトロプルシドナトリウムの過量投与によりシアン中毒を発症することが報告されている。ヒドロキシコバラミンをニトロプルシドナトリウムによるシアン中毒発症時の治療に使用することは可能であるが、シアン中毒に対する予防投与の必要性は不明であり、使用しない。 1)

(参考) ニトロプルシドの分子は5つのシアン基を含み、これらがヒトの代謝過程で遊離される。このため、ニトロプルシドの長期投与または大量投与によりシアン中毒を引き起こす。 3)

## 7. 毒性

### 7-1 急性毒性

#### 7-1-1 ヒト中毒量

未作成

#### 7-1-2 ヒト致死量

未作成

#### 7-1-3 動物急性毒性

静注マウス ; LD50 : > 50 mg/kg 5)

・概略の致死量

皮下ラット ; > 600 mg/kg 2)

皮下マウス ; > 375 mg/kg 2)

静注イヌ ; > 1200 mg/kg 2)

#### 7-1-4 その他の毒性

未作成

### 7-2 亜急性毒性

3 ヶ月間反復皮下投与 : ラットを用いた試験では、50 mg/kg で血糖の低下がみられた。 2)

3 日間反復静脈内投与 : イヌを用いた試験では、300 mg/kg 以上で GOT、GPT、アルカリフォスファターゼの上昇、肝細胞に巣状壊死が認められた。 2)

4 週間反復静脈内投与 : イヌを用いた試験では、300 mg/kg 以上で GOT、GPT、アルカリフォスファターゼの上昇、肝細胞に変性と巣状壊死、腎尿管に単細胞壊死が認められた。 2)

4 週間反復筋肉内投与 : イヌを用いた試験では、5 mg/kg で注射部位疼痛及び体重減少がみられた。 2)

### 7-3 慢性毒性

未作成

### 7-4 特殊毒性（変異原性、催奇形性等）

生殖発生毒性試験（ラットおよびウサギ）において、母体及び胎児に特記すべき変化は認められなかった。 2)

## 8. 体内動態

### 8-1 非臨床試験

未作成

### 8-2 臨床試験

#### 8-2-1 血中濃度推移

健康成人にヒドロキシコバラミン 2.5 g(9例)、5 g(12例)、7.5 g(9例)及び10 g(11例)を静脈内単回投与した結果、用量比例性の薬物動態が観察された。1)  
C<sub>max</sub> 平均値

低分子量及び総コバラミン(III)

(低分子量及び総コバラミン(III)はヒドロキシコバラミンの測定対象物質)

それぞれ 113 μg eq/mL 及び 579 μg eq/mL (5 g 投与)

それぞれ 197 μg eq/mL 及び 995 μg eq/mL(10 g 投与) 1)

#### 8-2-2 吸収

該当しない 2)

#### 8-2-3 分布

- ・血漿蛋白結合率 : 約 95% 2)
- ・血液-脳関門通過性 : 血液脳血管関門を通過する。 7)
- ・胎児への移行性 : 該当資料なし。 2)
- ・母乳中への移行性 : 該当資料なし。 2)
- ・髄液への移行性 : 該当資料なし。 2)
- ・その他の組織への移行性 : 該当資料なし。 2)
- ・分布容量 : 0.45 L/kg (シアン中毒患者) 4)

#### 8-2-4 代謝

- ・代謝部位及び代謝経路 : 該当資料なし。 2)
- ・初回通過効果の有無及びその割合 : 該当しない。 2)
- ・代謝物の活性の有無 : 該当資料なし。 2)

#### 8-2-5 排泄（半減期、蓄積性）

平均半減期 : (低分子量及び総コバラミン(III)) 約 26~31 時間  
(5 g と 10 g の投与の場合) 1)

排泄率 : 投与後 72 時間に尿中に排泄されたコバラミン(III)の平均総量は、5 g 投与でヒドロキシコバラミンの約 60%、10 g 投与で約 50%であった。全般的に、総尿中排泄量は投与量の 60~70%以上であると算出された。尿中排泄の大半は最初の 24 時間でみられた。赤色尿は静脈内注入の 35 日後まで認められた。 1)4)

## 9. 物理化学的性質

### 9-1 原薬に関する項目

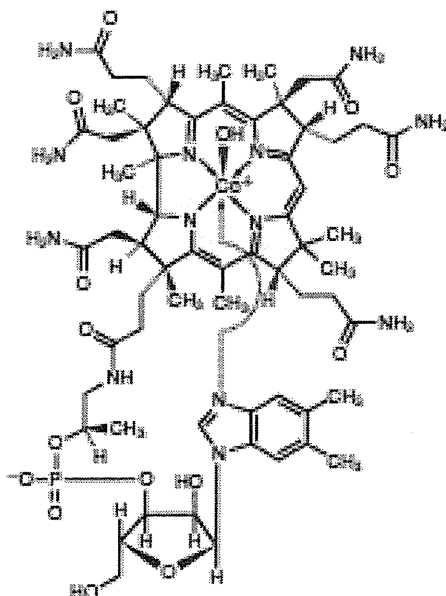
#### 9-1-1 性状・外観：

ヒドロキシコバラミンは暗赤色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。1)

#### 9-1-2 化学式：未作成

#### 9-1-3 分子式：C<sub>62</sub>H<sub>89</sub>CoN<sub>13</sub>O<sub>15</sub>P 1)

#### 9-1-4 分子量：1346.36 1)



#### 9-1-5 構造式： 1)

#### 9-1-6 溶解性：水又はメタノールに溶けやすく、エタノールに溶けにくく、アセトン、エーテル又クロロホルムにほとんど溶けない。 1)

#### 9-1-7 吸湿性：

相対湿度 95%の保存条件において、24 時間後に約 5%の質量増加が認められ、吸湿性が認められた。 2)

#### 9-1-8 融点：220°C 2)

#### 9-1-9 酸塩基解離定数：該当資料なし 2)

#### 9-1-10 分配係数：該当資料なし 2)

#### 9-1-11 その他の主な示性値：該当資料なし 2)

#### 9-1-12 原薬の安定性（光及び温度）：該当資料なし 2)

### 9-2 製剤に関する項目

#### 9-2-1 性状・外観

区別：注射剤（凍結乾燥製剤）

#### 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 バイアル中にヒドロキシコバラミン 2.5 g を含有する。 2)

pH 調整剤として塩酸（日局）を適量含有する。 2)

添付の溶解液は、1 本中日本薬局方生理食塩液 100 mL を含有する。 2)

#### 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 : 3.5~4.5            2)  
浸透圧比 : 約 1.2 (生理食塩液に対する比)            2)  
比重 : 未作成  
安定な pH 域 : 未作成

#### 9-2-4 製剤の安定性 (光及び温度)

長期保存試験 (25°C で 60% 室温 36 ヶ月保存時)、中間的試験 (30°C で 30% 室温 12 ヶ月保存時) では製品品質上、問題となる変化はみられなかった。            2)  
溶解後の安定性 : 2~40°C で 6 時間安定。            2)

#### 9-2-5 他剤との配合変化

- ・チオ硫酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム及びアスコルビン酸との化学的配合変化が報告されている。            2)
- ・混合により不溶性粒子を形成する製剤  
ジアゼパム、ドブタミン、ドパミン、フェンタニル、ニトログリセリン、  
ペントバルビタール、プロポフォール、チオペンタール及び  
フェニトインナトリウム    1) 10)
- ・混合により化学的配合変化をおこす製剤  
チオ硫酸ナトリウム及び亜硝酸ナトリウム、アスコルビン酸、  
エピネフリン、塩酸リドカイン、アデノシン、アトロピン、ミダゾラム、  
ケタミン、塩化サクシニルコリン、塩酸アミオダロン、炭酸水素ナトリウム  
1) 10)

#### 9-2-6 その他 未作成

### 10. 取扱い上の注意、包装

- 10-1 有効期間又は使用期限  
有効期間 : 3 年 (最終有効年月を外箱に記載)            1)
- 10-2 貯法、保存条件 :  
室温保存 (水漏れに注意し、高温多湿を避けて保管すること。)            1)
- 10-3 包装 :
- 1 製品中
- シアノキット注射用セット用  
ヒドロキシコバラミン注射用 2.5 g    2 バイアル
  - シアノキット注射用セット用  
日本薬局方 生理食塩液 100 mL    2 本
  - シアノキット注射用セット用  
溶解液注入針    2 個
  - シアノキット注射用セット用  
輸液セット (22 ゲージ)    1 セット
  - シアノキット注射用セット用  
単回使用一般静脈用翼付針 (23 ゲージ)    1 セット            1)

### 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

11-2-1 有効成分の確認試験法、定量法 2)

確認試験：未作成

定量法：紫外可視吸光度測定法

11-2-2 製剤中の有効成分の確認試験法、定量法 2)

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法及び液体クロマトグラフ法

定量法：液体クロマトグラフ法

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）

未作成

12-1-2 その他の文献上の評価

臨床成績（参考情報）

- ・海外における火災煙被災者を対象として実施された臨床試験成績の報告 3)

ヒドロキシコバラミン 4～15 g（中央値で 5 g）を 69 例に投与

生存：50 例(73%)、死亡：19 例(27%) 1)

主な死因：除脳 13 例、敗血症性ショック 5 例、肺炎 1 例 3)

神経後遺症：生存例 50 例中 9 例に発現した 1)

血中シアン濃度が中毒発現量と考えられる  $39 \mu\text{mol/L}$  以上であった 42 例中  
28 例(67%)が生存した。 1)

血中シアン濃度が致死量と考えられる  $100 \mu\text{mol/L}$  以上であった 19 例中  
11 例(58%)が生存した。 1)

心肺停止状態にあった 15 例中 2 例(13%)が生存した。 1)

- ・海外におけるシアン化物の摂取又は工場における吸入事故に関するレトロスペク  
ティブ調査 1)

14 例中 10 例が生存

生存した 10 例中 7 例の血中シアン濃度が致死量と考えられる  $100 \mu\text{mol/L}$  を  
超えていた

12-2 投与方法に関する評価（剤形、投与方法、投与経路等）

未作成

12-3 その他の治療法との比較

12-3-1 類似薬との比較

類似薬（シアンの解毒剤）には亜硝酸アミル、チオ硫酸ナトリウム、亜硝酸  
ナトリウム、4-DMAP、ジコバルト EDTA がある。このうち、日本で医薬品として  
市販されているものは亜硝酸アミルとチオ硫酸ナトリウムである。

(1) 亜硝酸アミル、亜硝酸ナトリウム（亜硝酸塩）との比較

ヒドロキシコバラミンは、亜硝酸塩投与時の問題点である酸素結合力が  
ないメトヘモグロビンの過剰な産生や血圧低下を起こさないという大きな  
利点を有する。 7)

- ・火災時のようにシアン化水素と一酸化炭素の曝露が想定される場合

には、一酸化炭素ヘモグロビンが生成され酸素運搬能が低下している状態にあるため、亜硝酸塩投与によるメトヘモグロビン形成や血圧低下は酸素運搬能のさらなる低下を招くことになり危険であるが、ヒドロキソコバラミンには、そのような危険性はないため使用可能である。 8)

- ・追加投与におけるヒドロキソコバラミンの利点：  
重症の中毒の場合、解毒剤の初回投与量に反応しないことがあり、解毒剤の追加投与が必要な場合、ヒドロキソコバラミンは毒性（副作用）を心配せずに使用できる。 6)

## (2) チオ硫酸ナトリウムとの比較

### a. 追加投与における比較：

重症で、解毒剤の追加投与が必要な場合、ヒドロキソコバラミンはチオ硫酸ナトリウムと同様、毒性（副作用）を心配せずに使用できる。 6)

### b. 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の薬剤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、ヒドロキソコバラミン 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ソコバラミンとを併用する 6) とある。

(3) ヒドロキソコバラミンの不利な点は、効果を発揮するために大量のヒドロキソコバラミンが必要であることである。 6)

## 12-3-2 その他の治療法との比較

- ・一般的な対症療法を無視すべきではない。 6)  
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)

## 12-4 その他

未作成

## 13. 参考資料

- 1) メルクセローノ：シアノキット®注射用セット 添付文書 2013年1月改訂(第4版). (参照 2013-03-31)
- 2) メルクセローノ：シアノキット®注射用セット インタビューフォーム 2008年2月(新様式第1版). (参照 2013-03-31)
- 3) メルクセローノ：シアノキット(R)注射用セット 新医薬品の「使用上の注意」の解説. 2008.
- 4) POISINDEX(R) System: Editorial Staff: CYANIDE (Management/Treatment Protocol). In: Klasco RK (Ed): POISEX(R) System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (vol. 136 expires [6/2008]).
- 5) Hydroxocobalamin (GG3820000. [199701]). RTECS(R): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. From MDL Information Systems, Inc.



- (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://csi.micromedex.com> (Vol.76 expires[200806]).
- 6) Meredith TJ, Jacobsen D and. Haines JA et al eds. IPCS/CEC Evaluation of Antidotes, Antidotes for Poisoning by Cyanide. (Vol. 2). Cambridge University Press, Cambridge, 1993.  
(Meredith TJ, Jacobsen D and. Haines JA et al eds. IPCS/CEC Evaluation of Antidotes, Antidotes for Poisoning by Cyanide. (Vol. 2).  
<http://www.intox.org/databank/documents/antidote/antidote/ant02.htm>  
(参照 2008-05-02)
- 7) 浅利靖：中毒医療ガイドライン。-3-工業用品・その他。青酸化合物。日本中毒学会。急性中毒標準診療ガイド。じほう。東京，2008，pp166-171.
- 8) シアン、塩化シアン、ニトリル。内藤裕史。中毒百科。(改定第2版)。南江堂。東京，2001，pp13-22.
- 9) Breton D, Jouvet P, de Blic J, et al.: Toxicity of fire smoke. Apropos of 2 pediatric cases. Arch Fr Pediatr. 1993;50:43-5.
- 10) メルクセローノ：シアノキット(R)注射用セット 添付文書 2009年10月改訂(第2版)。

#### 14. 作成日

20130331

ID G021\_0102\_b

## ジメルカプロール 詳細版

### 1. 名称

- 1) 2) 8) 20)
- 1- 1 一般名：ジメルカプロール Dimercaprol
- 1- 2 化学名：(2*RS*)-2,3-Disulfanylpropan-1-ol
- 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  
2,3-dimercapto-1-propanol  
1,2-dithioglycerol  
慣用名：BAL、バル
- 1- 4 CAS 登録番号：59-52-9
- 1- 5 代表的商品名 (メーカー名)：バル(R)筋注 100 mg「第一三共」  
(2012年10月現在)
- 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) 20) 21)
- 金、アンチモン、ビスマス、クロム；毒性を低下させる。 3) 12) 20) 21)
- ニッケル、亜鉛、タングステン 3) 4)
- スズ(但し、ジアルキルスズのみ) 5)

蒸気水銀、有機水銀(特にメチル水銀等の側鎖の短い有機水銀)による中毒では使用しない 23)との記述が Goldfrank's Toxicologic Emergencies (米国の臨床中毒学のテキストブック)にはある。

理由：蒸気水銀、あるいは側鎖の短い有機水銀化合物(メチル水銀等)は、動物実験で BAL 投与による脳内水銀濃度の上昇が示唆されている。

鉛中毒ではエデト酸カルシウム二ナトリウム(CaNa<sub>2</sub> EDTA)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。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)

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) 20) 21)

#### ・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ある。

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)

## 2- 2 使用開始の基準

### ・ヒ素中毒の場合

以下 a)～c)のいずれかの場合に適応となる。 18)

a)急性経口摂取が確実で、重篤な症状（激しい下痢、低血圧、心伝導異常など）がみられる患者

b)何らかの症状がみられ、なおかつ尿中ヒ素濃度が  $50 \mu\text{g/L}$  以上の患者

c)症状の有無にかかわらず尿中ヒ素濃度が  $200 \mu\text{g/L}$  以上の患者

### ・鉛中毒の場合

キレート療法を選択は、患者年齢、血中鉛濃度、臨床症状によって異なる。

また、ジメルカプロールは一般的に  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ （エデト酸カルシウム二ナトリウム。商品名：ブライアン(R)）と併用される。

鉛中毒におけるジメルカプロールの適応については、医師向け医療情報「鉛化合物」を参照のこと。

### ・金属曝露後、できるだけ速やかに投与する。 12)

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いため、本剤による治療は金属曝露後できるだけ早いほど効果的である。 12)

## 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)20)

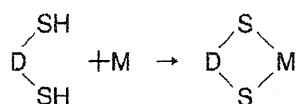
## 3. 薬効・薬理作用

### 3- 1 解毒作用機序

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、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す。 20)

・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。 12)

・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。



12)21)

### 3- 2 その他の薬理作用

該当資料なし 21)

## 4. 入手法・調整法

### 4- 1 製造会社及び連絡先 (2013/01 現在)

第一三共(株) 12)20)

## 5. 使用法

### 5- 1 用法・用量

#### 5- 1- 1 用法・用量

- ・ジメルカプロールとして、通常成人 1 回 2.5 mg/kg を第 1 日目は 6 時間間隔で 4 回筋注する。第 2 日目以降 6 日間は毎日 1 回 2.5 mg/kg を筋注する。 20)21)
- ・重症緊急を要する中毒症状の場合、1 回 2.5 mg/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 回筋注する。 20)21)
- ・年齢、症状により適宜増減する。 20)21)  
ジメルカプロールと金属は 1:1、あるいは 2:1 の割合で複合体を形成する 19)。  
より安定な複合物を生成し、急速に排泄されるように血漿中ジメルカプロール濃度を保つ必要があるが、用量依存的に副作用が出現するので、血漿中濃度を上げすぎないように、金属が排泄されるまで繰り返し投与し血漿中濃度を維持する 6)。

#### 5- 1- 2 小児用量

年齢、症状により適宜増減する。 1)20)

[参考] 小児用量 27)

年齢	1 年	3 年	7.5 年	12 年
小児薬用量(2012)	25 mg/回	40 mg/回	60 mg/回	80 mg/回

#### 5- 1- 3 高齢者用量

年齢、症状により適宜増減する。 1)20)

#### 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

- ・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、特に必要とする場合には慎重に投与すること。 12)20)
- ・グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏患者では、溶血が起きることがある。 3)6)11)
- ・ピーナツやピーナツ製品にアレルギーを示す患者では過敏症状が現れることがある。ジメルカプロール注射液は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。

#### 5- 1- 6 特別な投与法

鉛中毒ではジメルカプロールと CaNa<sub>2</sub> EDTA (エデト酸カルシウム二ナトリウム。商品名: ブライアン(R)) を併用する。 3)5)11)

ただし、患者年齢、血中鉛濃度、臨床症状によってキレート療法の選択が異なる。詳細は、医師向け医療情報「鉛化合物」を参照のこと。

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）

- ・通常、7日間投与。重症緊急を要する中毒症状の場合は、13日間あるいは回復するまで投与。 12)
- ・過敏症状が現れた場合は投与を中止する。 12)
- ・ヒ素中毒の場合  
ヒ素の尿中への排泄量が  $50 \mu\text{g/L/24 hr}$  以下になった場合は中止してもよい。

3) 11) 13) 16) 22)

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 21)

6- 1- 2 禁忌

- ・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、特に必要とする場合には慎重に投与すること。 12) 20)

理由：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 20)

- ・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。ジメルカプロール注射液は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) 5)

6- 1- 3 重要な基本的注意

- ・鉄、カドミウム、セレン中毒には使用しない。 20)

理由：これらの金属とジメルカプロールとの結合で生じるジメルカプロール-金属複合体のほう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。 12) 21)

- ・蒸気水銀、あるいは側鎖の短い有機水銀化合物（メチル水銀等）は、動物実験でBAL投与による脳内水銀濃度の上昇が示唆されており、蒸気水銀、有機水銀（特に側鎖の短い有機水銀）による中毒では使用しない 23)。

6- 2 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない 21)

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 21)

6- 4 慎重投与とその理由

- ・ヒ素中毒の場合を除いて、肝機能の低下している患者には投与しない。 6)
- ・ジメルカプロールが排泄されるには肝臓での代謝が必要で、キレート療法の効果は十分な尿量があることが前提であり、また本剤及び本剤と金属との錯体にも腎毒性があるので、肝障害や腎障害、乏尿のある患者では注意して投与する。 4) 5)

4/11

(治療中に腎機能低下を認めたら、血液透析を併用する。) 5)11)

- ・高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に投与する。 12)  
ジメルカプロールは、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。

## 6- 5 副作用

### 6- 5- 1 重大な副作用

該当事項なし 20)

### 6- 5- 2 その他の副作用

- ・投与後数時間は用量依存的に副作用が続く可能性がある。 4)
- ・過敏症(頻度不明) 12)20)21)  
ジメルカプロールは局所刺激作用を有し、発疹およ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。 21)
- ・小児等では、投与後一過性の発熱を伴うことがある。 12)20)21)  
小児の30%が発熱するが、投与を中止すると発熱は回復する。 6)  
小児では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発熱はしばしば持続する。 4)
- ・頻脈を伴った収縮期ならびに拡張期の血圧上昇が起きやすい。  
2時間間隔で2回目の投与(5 mg/kg)で50 mmHg程度の血圧上昇がみられる。  
血圧は投与後直ちに上昇するが、2時間以内に正常値に回復する。 6)
- ・多形核白血球の比率の一時的低下 6)
- ・副作用の頻度：  
多くの場合、症状発現の時期、強度ともに血圧の変化と並行しているが、おおよその頻度順は、  
(1)悪心及びときには嘔吐、(2)頭痛、(3)唇、口腔、咽喉の灼熱感、及び咽喉、胸部、手にはときには痛みを伴った狭扼感、(4)結膜炎、流涙、鼻漏、流涎、(5)手の刺痛、(6)陰茎の灼熱感、(7)前頭部、手、及び他部位の発汗、(8)腹痛、(9)注射部位における痛みの伴った無菌膿瘍の形成 等。  
しばしば不安及び動揺感を伴う。 6)

### 6- 6 高齢者への投与に関する注意 12)

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。 20)21)

### 6- 7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する注意 12)

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(妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない) 20)21)

### 6- 8 小児等への投与に関する注意

小児等では、投与後一過性の発熱を伴うことがある。 12)20)21)  
小児の30%が発熱する 21)。投与を中止するとこの発熱は回復する。 6)  
小児では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。 4)

### 6- 9 相互作用(併用療法時の注意、食物・嗜好品等による影響等)

6- 9- 1 併用禁忌：該当事項なし 21)

6-9-2 併用注意：該当事項なし

21)

#### 6-10 過量投与時・長期投与時

- ・大量投与(4~5 mg/kg)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、振せん、血圧上昇を起こすことがある。また、ときに昏睡または痙攣を起こすことがある。これら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、抗ヒスタミン剤等の投与によって緩解することが報告されている。

12) 21)

- ・投与量が 5 mg/kg を超えると、ほとんどの患者で 1~6 時間以内に、嘔吐、痙攣、昏睡が起こると考えられる。 4)
- ・注射間隔が少なくとも 4 時間あれば、5 mg/kg 筋注の反復投与による蓄積作用は認められない。 6)
- ・参考：動物実験 21)

ジメルカプロール自体の毒性は比較的強く、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、痙攣を引き起こし、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ため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、動物ではショックから死に至る。

#### 6-11 その他

##### 6-11-1 臨床検査結果に及ぼす影響

##### 6-11-2 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- ・筋肉内にだけ注射する。 20) 21)
- ・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。 20) 21)
  - (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。
  - (2) 繰り返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。なお、低出生体重児、新生児、乳児、小児には特に注意する。
  - (3) 注射針を刺入した時、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。

- ・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。 20) 21)  
バル(R)筋注 100 mg「第一三共」は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、アンプル枝部の青マークを上にして、反対方向に折りとること。 12) 21)

##### 6-11-3 その他

ジメルカプロールと金属の錯体は酸性尿中では不安定で容易に解離し、遊離した金属が腎組織を障害するため、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。 6) 11) 21)

## 7. 毒性

### 7-1 急性毒性

バル(R)筋注 100 mg「第一三共」

筋注ラット LD50 : 105 mg/kg (メーカー) 12) 21)

マウス LD50 : 125 mg/kg (メーカー) 12) 21)

ウサギ LD50 : 100 mg/kg(メーカー) 12)21)

#### ジメルカプロール

- ・筋注ヒト;TDLo:3 mg/kg (症状として、溶血、皮膚炎等) 24)
- ・筋注ラット LD50 : 86.7 mg/kg 24)
- ・マウス LD50 : 113 mg/kg 24)
- ・ウサギ LD50 : 50 mg/kg 24)
- ・腹腔内ラット LD50 : 105 mg/kg 24)
- ・マウス LD50 : 25 mg/kg 24)
- ・静注マウス LD50 : 56 mg/kg 24)
- ・ウサギ LD50 : 50 mg/kg 24)
- ・経口マウス LD50 : 217 mg/kg 24)

#### 7- 2 亜急性毒性

該当資料なし 21)

#### 7- 3 慢性毒性

該当資料なし 21)

#### 7- 4 特殊毒性 (変異原性、催奇形性等)

繁殖性試験 : 24)

雌マウスに妊娠 11 日間 100 mg/kg を皮下注後、胚または胎児への作用あり、胎児死亡。

雌マウスに妊娠 12 日間 100 mg/kg を皮下注後、成長異常(骨格筋)あり。

雌マウスに妊娠 12-13 日の間 200 mg/kg を皮下注後、成長異常(鼻・舌を含む頭蓋顔面)あり。

### 8. 体内動態

#### 8- 1 非臨床試験

##### 8- 1- 1 血中濃度推移

ウサギに <sup>35</sup>S-ジメルカプロール 160 mg(プロピレングリコールに溶解)を筋注し、1 時間毎に耳から採血し <sup>35</sup>S 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。 12)21)

##### 8- 1- 2 吸収

未作成

##### 8- 1- 3 分布

ラットに <sup>35</sup>S-ジメルカプロール 32 mg(0.4 mL プロピレングリコール液)を筋注、1 時間後の組織内濃度は腎臓、肝臓、小腸で血液およ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る。 21)

##### 8- 1- 4 代謝

動物データによると、ジメルカプロールの注射により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。 12)21)

##### 8- 1- 5 排泄 (半減期、蓄積性)

- ・ラットに <sup>35</sup>S-ジメルカプロール 63 mg/kg を皮下、筋肉内、腹腔内に注射し、経日的



に尿中代謝産物を無機イオウ分画、エーテル可溶分画、中性イオウ分画に分けて調べたところ、投与方法による各分画への影響は少なく、約80%以上が中性イオウ分画として排泄された。 21)

- ・排泄部位：腎臓および胆汁（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） 21)

## 8- 2 臨床試験

### 8- 2- 1 血中濃度推移

ヒトに治療量を筋肉内注射すると、0.5～2時間で最高血中濃度に達し、4時間後には約半分が減じ、6～24時間で完全に代謝されて排泄された。 20)

### 8- 2- 2 吸収

未作成

### 8- 2- 3 分布 12)

- ・血液-脳関門通過性：該当資料なし（参考：動物実験-通過する） 21)
- ・胎児への移行性：該当資料なし 21)
- ・乳汁中への移行性：該当資料なし 21)
- ・髄液への移行性：該当資料なし 21)
- ・その他の組織への移行性：該当資料なし 21)

### 8- 2- 4 代謝 12)

6～24時間 7)、4時間 2)6)で完全に代謝、排泄される。

- ・代謝部位および代謝経路：資料なし（参考：動物実験-肝臓） 21)
- ・代謝物の活性の有無および比率：資料なし（参考：動物実験-<sup>35</sup>S-ジメルカプロールの尿中酸化代謝物は砒素の酵素阻害を再活性化する作用を有する） 21)

### 8- 2- 5 排泄（半減期、蓄積性）

排泄部位：資料なし（参考：動物実験-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、また投与量の半分は胆汁中に排泄された） 21)  
(ジメルカプロールと水銀、ジメルカプロールと鉛の錯体は胆汁と尿中に排泄される。 3)5)6))

## 9. 物理化学的性質

### 9- 1 原薬に関する項目

#### 9- 1- 1 性状・外観

ジメルカプロールは無色～微黄色の液で、メルカプタンのような不快な臭いがある。 20)21)

9- 1- 2 化学式：CH<sub>2</sub>SHCHSHCH<sub>2</sub>OH

9- 1- 3 分子式：C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 20)21)

9- 1- 4 分子量：124.23 20)21)

9- 1- 5 構造式：



及び鏡像異性体

20)21)

9- 1- 6 溶解性：メタノール、エタノールまたはエーテルと混和する。ラッカセイ油にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。 20)21)

8/11

- 9- 1- 7 吸湿性：該当資料なし 21)
- 9- 1- 8 沸点：60℃ (0.2 mmHg)、100℃ (5.6 mmHg)、120℃ (15 mmHg)、130℃ (25 mmHg)、  
140℃ (40 mmHg) 10)
- 9- 1- 9 酸塩基解離定数：該当資料なし 21)
- 9- 1-10 分配係数：該当資料なし 21)
- 9- 1-11 その他の主な示性値  
比重 d(20/20)：1.238～1.248 21)
- 9- 1-12 原薬の安定性（光及び温度）  
ジメルカプロールは水溶液では分解しやすい。Fe<sup>2+</sup>、Co<sup>2+</sup>、Ni<sup>2+</sup>、Hg<sup>2+</sup>、  
TI<sup>2+</sup>、Pb<sup>2+</sup>、Mn<sup>2+</sup>、Ag<sup>+</sup>などの各金属イオンと中性～アルカリ性で pH、  
溶媒に応じて結合し、特有の呈色または濁りを生じる。 2)
- 9- 2 製剤に関する項目
- 9- 2- 1 性状・外観  
ジメルカプロール注射液は無色～淡黄色澄明の液で、不快な臭いがある。 20) 21)
- 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：10 w/v%  
1 アンプル (1 mL) 中にジメルカプロールを 100 mg 含有する。  
添加物：1 アンプル (1 mL) 中に  
安息香酸ベンジル (溶解補助剤) 200 mg  
ラッカセイ油 残量 20) 21)
- 9- 2- 3 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 21)
- 9- 2- 4 製剤の安定性（光及び温度） 21)

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・菌	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 (2,500lux)	60 万 lux・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

- 9- 2- 5 他剤との配合変化  
該当資料なし 21)

## 10. 取扱い上の注意、包装

- 10- 1 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） 21)
- 10- 2 貯法、保存条件：冷所保存（保存中結晶が析出した場合、室温で溶解して使用する  
こと） 21)
- 10- 3 包装：1 アンプル 1 mL、10 アンプル入り 20)

## 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 21)
  - 11- 2- 1 有効成分の確認試験法、定量法  
日局「ジメルカプロール」による
  - 11- 2- 2 製剤中の有効成分の確認試験法、定量法  
日局「ジメルカプロール注射液」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）  
重金属中毒患者 61 例を対象にした臨床試験において、81.9% (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。 12)
  - 12- 1- 2 その他の文献上の評価  
未作成
- 12- 2 投与方法に関する評価（剤形、投与方法、投与経路等）  
未作成
- 12- 3 その他の治療法との比較
  - 12- 3- 1 類似薬との比較  
DMSA(2, 3-ジメルカプトコハク酸/サクシマー(succimer))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ある。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。 6)

構造式：



- 12- 3- 2 その他の治療法との比較  
未作成
- 12- 4 その他  
未作成

## 13. 参考資料

- 1) 第一製薬：バル(R)注第一 添付文書 1998 年 6 月改訂(新様式第 1 版).
- 2) 日本公定書協会：第 11 改正日本薬局方解説書, 広川書店, 1996, pp C-1377-1381.
- 3) POISINDEX : DRUGS USED IN TOXICOLOGY, ARSINE, LEAD, 114th, 2002
- 4) Matthew, J. E. & Donald, G. B. : Medical Toxicology, Elsevier, 1988. 1997
- 5) 内藤裕史, 中毒百科 事例・病態・治療 改訂第 2 版. 南江堂, 東京, 2001.
- 6) 高折修二ら(監修), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th edition グッドマンギルマン薬理書・第 9 版—薬物治療の基礎と臨床—下巻. 第 9 版. 廣川書店, 東京, 1999.
- 7) 多田善幸, 黒岩幸雄 : 解毒拮抗剤の作用機序, 中毒研究, 6 : 349-355, 1993

- 8) 日本医薬情報センター：医療薬日本医薬品集, 薬業時報社, 2002
- 9) RTECS, VOL. 21, 2002
- 10) Martha Windholz et al : The Merck Index, 11st edition, Merck & Co., 2001
- 11) Goldfrank, L. R. et al : Toxicologic Emergencies, 3rd edition, Appleton-Century-Crofts, 1986. 6thed、1998
- 12) 第一製薬:バル(R)注第一 インタビューフォーム 2000年12月(新様式第1版) .
- 13) 平沢博之その他：救急医学、へるす出版、1988
- 14) Sean C Sweetman, Martindale The complete drug reference 33<sup>rd</sup> ed, The Pharmaceutical Press, London, 2002, pp 1007.
- 15) United States Pharmacopeial Convention, Inc., USP DI vol. I Drug Information for the Health Care Professional, 17<sup>th</sup> ed., U.S. Pharmacopeia, Massachusetts, 1997, pp 1206-1209.
- 16) JACK P. CAMPBELL et al : Acute arsenic intoxication. AFP 1989; 40(6): 93-97.
- 17) 山内 博：砒素曝露作業者の生物学的モニタリングに関する研究. 産衛誌 2000; 42, 別冊: 133-136.
- 18) E. Martin Caravati:CHAPTER 213 Arsenic and Arsine Gas. Richard C Dart MD ,PhD, MEDICAL TOXICOLOGY 3rd edition.. 3rd. LWW Products, Philadelphia, 2004, pp1393-1401.
- 19) (Dimercaprol (Last Modified: August 03, 2012)). In: DrugPoint® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 10/12/2012).
- 20) 第一三共: バル(R)筋注 100 mg「第一三共」 添付文書 2009年6月改訂 (第6版, 指定医薬品の廃止). (参照 2013-01-15)
- 21) 第一三共: バル(R)筋注 100 mg「第一三共」 インタビューフォーム 2012年6月改訂 (第7版). (参照 2013-01-15)
- 22) ARSENIC (Last Modified: September 13, 2012). In: POISINDEX(R) System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 10/02/2012).
- 23) Young-Jin Sue:Chapter96 Mercury / Mary Ann Howland:Antidotes in depth(A26) Dimercaprol. Lewis S. Nelson, Neal A. Lewin, Mary Ann Howland, Robert S. Hoffman, Lewis R. Goldfrank, Neal E. Flomenbaum, Goldfrank's Toxicologic Emergencies 9th edition.. 9th. McGRAW-HILL, New York, 2011, pp1299-1307 / pp1229-1232.
- 24) RTECS (R) : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. From MDL Information Systems, Inc. (electronic version), RightAnswer.com, Inc., Midland, MI, USA, Available at : <http://www.RightAnswerKnowledge.com> (cited: 10/16/2012).
- 25) ジメルカプロール. 日本薬局方解説書編集委員会【編】, 日本薬局方解説書 第十五改正. 廣川書店, 東京, 2006, ppC1774-1779.
- 26) WATERS LL, STOCK C.:Bal (British anti-lewisite)..Science. 1945;102:601-606.
- 27) 岩崎博之:45. 解毒薬・代謝系薬. 五十嵐隆ら(編集), 新 小児薬用量 改訂第6版, 診断と治療社, 東京, 2012, pp342-343.

#### 14. 作成日

20130331

ID G004\_0204\_b