

貯 法：遮光し、室温保存
 使用期限：外箱等に表示(3年)
 注 意：取扱い上の注意の項参照

劇薬
 処方箋医薬品
 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

水溶性金製剤

シオゾール®注10mg シオゾール®注25mg

金チオリンゴ酸ナトリウム注射液

SHIOSOL®

	10mg	25mg
承認番号	21300AMZ00178	21300AMZ00179
薬価収載	2001年7月	2001年7月
販売開始	1970年10月	1970年10月
再評価結果	1976年7月	1976年7月

®登録商標



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 腎障害、肝障害、血液障害、心不全、潰瘍性大腸炎のある患者及び放射線療法後間もない患者[症状の悪化及び重篤な副作用があらわれることがある。]
- 金製剤による重篤な副作用の既往のある患者[再投与により重篤な副作用を起こすおそれがある。]
- キレート剤(D-ペニシラミン)を投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

品名	シオゾール注10mg
成分・分量	1管(1mL)中 金チオリンゴ酸ナトリウム 10mg
添加物	ベンジルアルコール 9mg イノシトール 30mg 塩酸、水酸化ナトリウム

品名	シオゾール注25mg
成分・分量	1管(1mL)中 金チオリンゴ酸ナトリウム 25mg
添加物	ベンジルアルコール 9mg イノシトール 30mg 塩酸、水酸化ナトリウム

2. 製剤の性状

品名	シオゾール注10mg
性状	無色～黄色の澄明の液である。
pH	6.0～7.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

品名	シオゾール注25mg
性状	無色～黄色の澄明の液である。
pH	6.0～7.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1.2

【効能・効果】

関節リウマチ

【用法・用量】

下記の方法により、本剤を金チオリンゴ酸ナトリウムとして10mgから増量、毎週若しくは隔週に1回筋肉内注射するが、この間に効果発現をみた場合には適当な最低維持量の投与を継続する。

- 徐々に増量する方式
 第1～4週 1回10mg
 第5～8週 1回25mg
 第9～12週 1回50mg
 第13週以降 1回50mg 場合によっては100mg
- 比較的急速に増量する方式
 初期量 1回10mg
 2週間目 1回25mg
 3週間目以降 1回50mg 場合によっては100mg

ただし、上記の用法・用量は大体の基準を示すものであり、年齢、体重、体質及び症状に応じて適宜増減する。

参考：

毎週1回10mg又は25mg、あるいは2週に1回25mgの継続投与でも同様に有効であり、副作用も軽く有用であるとの報告がある。¹⁾

【使用上の注意】*

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 金製剤による副作用の既往のある患者
- 蕁麻疹、乾癬等慢性皮膚疹のある患者[症状を増悪するおそれがある。]
- 薬物過敏症の既往のある患者[重篤な過敏症を起こすおそれがある。]
- 肝・腎疾患の既往のある患者[肝・腎症状を悪化させるおそれがある。]
- 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
- 小児(「7. 小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与中に重篤な間質性肺炎があらわれることがあるので、乾性咳嗽、呼吸困難等の症状がみられた場合は、速やかに胸部X線検査を実施し、間質性肺炎が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモンを投与するなど適切な処置を行うこと。²⁾
- (2) 活動性の関節リウマチに対してのみ投与を考慮すること。また、一定期間の非ステロイド性抗炎症剤による治療で十分効果が認められないか、治療にもかかわらず疾患が進行性である場合には、投与開始を考慮することが望ましい。
- (3) 投与開始に先立ち主な副作用について患者に説明するとともに、皮膚症状(痒痒感、皮疹)、口腔粘膜症状(金属臭・味、口内炎、舌炎)、出血傾向(皮下出血、その他)、呼吸器症状(乾性咳嗽、労作時の息切れ)、視力障害、消化器症状等異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示することが望ましい。
- (4) 本剤投与中は、定期的に血液検査(赤血球数、白血球数、白血球分画及び血小板数等)、肝機能検査[AST(GOT)・ALT(GPT)、Al-P等]、腎機能検査及び尿検査(尿蛋白、尿沈渣等)を行うことが望ましい。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
D-ペニシラミン メタルカプターゼ	臨床症状：血液障害	機序は不明 両者に血液障害の作用があり、併用により、重篤な血液障害を起こすおそれがある。 ³⁾

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤	臨床症状：血液障害	機序は不明 両者に血液障害の作用があり、併用により、血液障害発生の可能性が高まる。

4. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例304例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は194例(63.8%)に認められた。主なものは皮膚炎53例(17.4%)、蛋白尿42例(13.8%)、口内炎17例(5.6%)等であった。

(1) 重大な副作用

本剤の投与により次のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には減量、休薬、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)
ショック、アナフィラキシー様症状(痒痒感、発汗、血管浮腫、呼吸困難等)があらわれることがある。
- 2) 剥脱性皮膚炎(0.1～5%未満)、Stevens-Johnson症候群(皮膚粘膜眼症候群)(0.1%未満) 剥脱性皮膚炎(初期症状：痒痒感、皮疹等)、また、

Stevens-Johnson症候群(皮膚粘膜眼症候群)があらわれることがある。

- 3) 再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少(0.1～5%未満)、無顆粒球症(0.1%未満)、赤芽球癆(頻度不明) 再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少、無顆粒球症、赤芽球癆があらわれることがある。
- 4) ネフローゼ症候群(膜性腎症等)(頻度不明) ネフローゼ症候群(膜性腎症等)があらわれることがある。
- 5) 間質性肺炎、肺線維症(0.1%未満)、好酸球性肺炎(頻度不明) 間質性肺炎、肺線維症、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、副腎皮質ホルモンの投与など適切な処置を行うこと。
- 6) 気管支炎、気管支喘息発作の増悪(0.1%未満) 気管支炎、気管支喘息発作が増悪することがある。
- 7) 大腸炎(ときに劇症)(頻度不明) 大腸炎(ときに劇症)があらわれることがある。
- 8) 角膜潰瘍、網膜出血(0.1%未満) 角膜潰瘍、網膜出血があらわれることがある。
- 9) 脳症、末梢性神経障害(頻度不明)、ミオキミア(0.1%未満) 脳症(錯乱、傾眠、痙攣等)、末梢性神経障害(多発性神経炎)、ミオキミアがあらわれることがある。

(2) その他の副作用

本剤の投与により次のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には減量、休薬、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚・粘膜	痒痒感、皮疹、皮膚炎、脱毛、口内炎、舌炎	色素沈着、結節性紅斑	
血液	好酸球増多		
腎臓	蛋白尿、血尿等の腎障害、腎炎		
肝臓	黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇		
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、上腹部痛、消化管出血、下痢		
眼			結膜炎、角膜金沈着症
亜硝酸塩様反応	注射直後の顔面潮紅、めまい、たちくらみ、霧視、発汗、悪心・嘔吐、衰弱感重症の場合は失神、脈拍減少、舌の肥厚、呼吸困難		
その他	浮腫、しびれ感、関節炎の増悪、発熱		

【薬物動態】

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤は胎盤を通過することが報告されている。⁴⁾ また、動物実験(ウサギ)では催奇形作用が認められている。⁵⁾

(2) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。[母乳中へ移行し乳児の機能障害を引き起こす可能性がある。(【薬物動態】の項参照)]

7. 小児等への投与

(1) 小児に対する安全性は確立していない。
(2) 低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99~234mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]

8. 過量投与

金製剤による中毒症状があらわれた場合には、次の処置を考慮すること。

- 直ちに投薬を中止する。
- 軽~中等度の皮膚粘膜症状にはステロイド外用剤の使用
- 重症の場合ステロイド剤の全身投与(プレドニゾン 1日10~40mgを分割投与)
- 肺合併症やその他の合併症には、ステロイド剤の大量投与(プレドニゾン 1日40~100mgを分割投与)を行うが、効果不十分の場合にはBAL等の投与も考える。

9. 適用上の注意

- 投与経路**：筋肉内注射にのみ使用すること。
- アンプルカット時**：アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。
- 筋肉内注射時**：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こと。
 - 神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - 注射針を刺入したとき激痛を訴えたり、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こと。
- 投与时**：本剤の投与後少なくとも10分間は安静に保ち、観察を十分に行うこと。

10. その他の注意

類似化合物(金チオグルコース)をマウスに400mg/kg 1回腹腔内に投与したところ、対照群に比較して肥満及び肥満に引き続く乳腺腫瘍発生増加が認められたとの報告がある。

1. 血清中濃度

(1) 健康成人⁶⁾ (外国人によるデータ)

表1 薬物動態パラメータ(単回筋注時)

投与量 (mg)	n	AUC _{0-∞} (μg・日/mL)	T _{1/2} (日)	CL _{tot} (mL/kg/日)	V _d (L/kg)
10	4	9.17±1.90	25.11	7.0±0.6	0.26±0.05

(測定法：原子吸光分析法) (mean±S.D.)

(2) 関節リウマチ患者⁷⁾

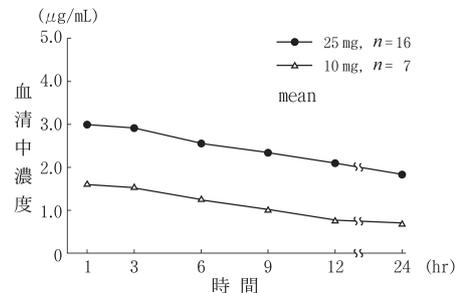


図1 単回投与時の血清中濃度

2. 分布

- 血液-脳関門通過性：通過し難い。⁸⁾ (外国人によるデータ)
- 血液-胎盤関門通過性：通過する。妊娠期間を通して毎月100mgの投与を受けた患者で、分娩3日前に最終投与後、出産時臍帯血清中濃度は2.3 μg/mLで、そのときの母親の血清中濃度は3.9 μg/mLであった。⁴⁾ (外国人によるデータ)
- 母乳中への移行：授乳中の29歳の患者に総量135mgの類似化合物(金チオグルコース)を投与したときの母乳中濃度は8.64 μg/mLであった。⁹⁾

3. 代謝

(参考)

投与された金塩は速やかに金成分と有機成分に分離され、異なった代謝を受けると考えられる。¹⁰⁾ (ラット、ウサギ)

4. 排泄

金維持療法中の関節リウマチ患者で、金製剤の最終投与後の尿中、糞中の合計金排泄率は、1週目に39%、追加投与が行われないと、2週目に16%、3週目に12%、4週目に10%であった。個人差が大きいが約70%は尿中に、30%は糞中に排泄される。¹¹⁾ (外国人によるデータ)

5. その他

血漿蛋白結合率：95%がアルブミンと結合する。¹¹⁾ (外国人によるデータ)

【臨床成績】

- 3ヵ月以上投与した関節リウマチ患者107例について、ランスバリー指数を指標とした最終改善率は67.3% (72例)であった。¹²⁾
- ランスバリー指数の経時変化は、投与開始時平均ランスバリー指数76.8%が1ヵ月後67.2%と有意に改善し、6ヵ月後には43.9%まで改善した。¹²⁾

【薬効薬理】

ラットアジュバント関節炎に対する効果、免疫反応に対する影響、マクロファージや多核白血球の貪食能抑制作用、

リソゾームに対する作用等が報告されているが、作用機序に関して確定的な報告はいまだ見当たらない。¹³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：金チオリンゴ酸ナトリウム〔日局〕

Sodium Aurothiomalate

化学名：Monogold monosodium monohydrogen(2*RS*)-2-sulfidobutane-1,4-dioate

Monogold disodium(2*RS*)-2-sulfidobutane-1,4-dioate

構造式：

分子式：C₄H₃AuNa₂O₄SとC₄H₄AuNaO₄Sとの混合物

分子量：390.08、368.09

性状：白色～淡黄色の粉末又は粒である。

水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

吸湿性である。

光によって緑色を帯びた淡黄色となる。

pH：1.0gを水10mLに溶かした液のpHは5.8～6.5である。

【取扱い上の注意】

1. 光によって変色し着色することがあるので注意すること。
2. 開封後は、なるべく短時間で使用するか、又は再度遮光紙で覆い、個装箱に入れた状態で保存すること。

【包装】

シオゾール注10mg

1 mL×10管(ガラスアンプル)

シオゾール注25mg

1 mL×10管(ガラスアンプル)

【主要文献】

- 1) 吉沢久嘉：最新医学, 35(7)：1350, 1980.
- 2) 池田俊他：日本胸部疾患学会雑誌, 24(11)：1258, 1986.
- 3) 仲川義人：医薬品相互作用, p.502, 医薬ジャーナル社, 東京, 1994.
- 4) Cohen, D. L., et al.：Arthritis. Rheum., 24(104)：104, 1981.
- 5) Szabo, K. T., et al.：Vet. Pathol., 15(S-5)：97, 1978.
- 6) Massarella, J. W., et al.：Biopharm. Drug Dispos., 5：101, 1984.
- 7) 上川英徳：リウマチ, 11(4)：349, 1971.
- 8) Gilg, G., et al.：Acta Psychiatr. Neurol. Scand., 33(2)：174, 1958.
- 9) Blau, S. P.：Arthritis. Rheum., 16(6)：777, 1973.

- 10) 石上宮子：東女医大誌, 51(11)：1670, 1981.
- 11) Mascarenhas, B. R., et al.：Arthritis. Rheum., 15(4)：391, 1972.
- 12) 近藤正一：治療, 73(3)：560, 1991.
- 13) 吉沢久嘉：リウマチ, 19(3)：277, 1979.

【文献請求先】**

高田製薬株式会社 学術部

〒336-8666 さいたま市南区沼影1丁目11番1号

電話 0120-989-813

FAX 048-816-4183

今回
改訂
→

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1