

平成10年6月作成

日本標準商品分類番号	872315
承認番号等	(60AM)2261/薬価基準収載

医薬品インタビューフォーム

止 瀉 剤
次硝酸ビスマス
Bismuth Subnitrate

剤 形	散剤
規 格 ・ 含 量	ビスマス (Bi:208.98) 71.5～74.5%含有
一 般 名	和名:次硝酸ビスマス 洋名:Bismuth Subnitrate
製造販売会社名	日興製薬株式会社
担当者の連絡先 電 話 番 号	日興製薬株式会社 学術情報部 〒501-6241 岐阜県羽島市竹鼻町大西1丁目730番地 TEL 058-392-6411

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用ください

[I] 概要に関する項目

- I-1 開発の経緯
本品はNicolas Lemeryが1681年に創製したもので、胃けいれん及び神経病の薬として売りだしていたと伝えられている。その後一時使用が中絶したが、Odierが1786年に再び治療に利用し、1802年にRose, Bucholzが本品の組成は塩基性硝酸ビスマスに相当することを明らかにした。当時のものはヒ素を含んでいたため、種々の薬効があるかのように考えられていたが、ヒ素の限度が規定されて初めて正しく用いられるようになった。
- I-2 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較
該当資料なし
- I-3 主な外国での発売状況
USP DAB FP 収載

[II] 名称に関する項目

- II-1 商品名
(1) 和 名 次硝酸ビスマス
(2) 洋 名 Bismuth Subnitrate
(3) 名称の由来 該当資料なし
- II-2 一般名
(1) 和 名 次硝酸ビスマス (JP)
(2) 洋 名 Bismuth Subnitrate (JP, USP)
Bismutnitrat, Basisches (DAB)
Bismuth (sous-nitrate de) légar, lourde (FP)
- II-3 構造式又は示性式
組成は製法により異なり、 $\text{BiO} \cdot \text{NO}_3$ 、 $\text{Bi}(\text{OH})_2 \cdot \text{NO}_3$ 及び $\text{BiO} \cdot \text{NO}_3 \cdot \text{BiO} \cdot \text{OH}$ に相当するものの混合物と考えられている。
- II-4 分子式及び分子量
該当資料なし
- II-5 化学名 (命名法)
Bismuth hydroxide nitrate oxide
- II-6 慣用名、別名、略号、記号番号
該当資料なし
- II-7 CAS登録番号
1304-85-4

[Ⅲ] 原薬の性状に関する項目

Ⅲ－１ 原薬の規制区分
該当なし

Ⅲ－２ 起源
本品はNicolas Lemeryが1681年に創製したもので、胃けいれん及び神経病の薬として売りだしていたと伝えられている。その後一時使用が中絶したが、Odierが1786年に再び治療に利用し、1802年にRose, Bucholzが本品の組成は塩基性硝酸ビスマスに相当することを明らかにした。当時のものはヒ素を含んでいたもので、種々の薬効があるかのように考えられていたが、ヒ素の限度が規定されて初めて正しく用いられるようになった。

Ⅲ－３ 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

本品は顕微鏡で見ると、細かい稜柱状の結晶をなしている。

本品はわずかに硝酸臭を有するものもある。

(2) 溶解性

本品は水、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。

本品は塩酸又は硝酸に速やかに溶けるが、泡立たない。

本品は水に溶けないが、水と振り混ぜると酸性を呈する。硝酸、塩酸には溶けて Bi^{3+} を解離し、これに多量の水を加えると加水分解して塩基性塩を析出して混濁する。



(3) 吸湿性

本品はわずかに吸湿性があり、潤した青色リトマス紙に接触するとき、これを赤変する。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ－４ 原薬の安定性

空気中では安定である。

Ⅲ－５ 原薬の確認試験方法

本品はビスマス塩及び硝酸塩の定性反応を呈する。

Ⅲ－６ 原薬の純度試験法

(1) 塩化物：本品0.7gに水2mL及び硝酸2mLを加えて溶かし、これに希硝酸6mL及び水を加えて50mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液は硝酸2mLを水浴上で蒸発乾固し、0.01mol/L塩酸0.70mL、希硝酸6mL及び水を加えて50mLとする(0.035%以下)。

- (2) 硫酸塩：本品3.0gを加温した硝酸3.0mLに溶かし、この液を水100mL中に加えて振り混ぜ、ろ過する。ろ液を水浴上で蒸発して30mLとし、再びろ過し、ろ液を試料溶液とする。試料溶液5mLに硝酸バリウム試液2～3滴を加えるとき、混濁しない。
- (3) アンモニウム：本品0.10gに水酸化ナトリウム試液5mLを加え、煮沸するとき、発生するガスは潤した赤色リトマス紙を青変しない。
- (4) 銅：(2)の試料溶液5mLにアンモニア試液2mLを加え、ろ過した液は青色を呈しない。
- (5) 鉛：本品1.0gに水酸化カリウム溶液（1→6）5mLを加え、注意しながら2分間煮沸し、冷後、遠心分離する。上澄液を試験管にとり、クロム酸カリウム試液10滴を加え、氷酢酸を1滴ずつ加えて酸性にするとき、液は混濁又は黄色の沈殿を生じない。
- (6) 銀：(2)の試料溶液5mLに硝酸0.5mL及び希塩酸2～3滴を加えるとき、液は混濁しない。
- (7) アルカリ土類金属又はアルカリ金属：本品2.0gに薄めた酢酸（1→2）40mLを加え、2分間煮沸し、冷後、水を加えて40mLとし、ろ過する。ろ液20mLに希塩酸2mLを加えて煮沸し、直ちに硫化水素をじゅうぶんに通じた後、ろ過し、残留物を水で洗う。ろ液及び先液を合わせ、硫酸5滴を加えて蒸発乾固し、強熱残分試験法を準用して強熱するとき、残分は5.0mg以下である。
- (8) ヒ素：本品0.20gに硫酸2mLを加え、白煙を発生するまで加熱し、注意して水を加えて5mLとする。これを検液とし、装置Bを用いる方法により試験を行う（10ppm以下）。

Ⅲ－ 7 構造上関連のある化合物又は化合物群
該当資料なし

〔Ⅳ〕 製剤に関する項目

Ⅳ－ 1 剤形

- (1) 剤形の区別
散剤
規格及び性状
日本薬局方
本品は白色の粉末である。
- (2) 製剤の物性
該当資料なし

Ⅳ－ 2 製剤の組成

- (1) 原薬（活性成分の含量）の含量
次硝酸ビスマスの原薬である。

Ⅳ－ 3 製剤の安定性

〔Ⅲ－ 4 原薬の安定性〕を参照

Ⅳ－ 4 他剤との配合変化（物理化学的变化）

炭酸塩、ヨウ化物、有機酸塩と配合すると分解する。

IV-5 製剤中の原薬確認試験
〔III-5 原薬の確認試験方法〕を参照

IV-6 製剤中の原薬定量法
本品を乾燥し、その約0.4gを精密に量り、薄めた硝酸(2→5) 5mLを加え、加温して溶かし、水を加えて正確に100mLとする。この液25mLを正確に量り、水200mLを加え、0.02mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液で滴定する(指示薬:キシレノールオレンジ試液5滴)。ただし、滴定の終点は、液の赤紫色が黄色に変わるときとする。
0.02mol/L エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液 1mL
= 4.180 mg Bi

〔V〕治療に関する項目

V-1 効能・効果
下痢症

V-2 用法・用量

(1) 用量 (2) 用法

次硝酸ビスマスとして、通常成人1日2gを2～3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

※(3) 最大使用投与量・投与期間

該当なし

※(4) 小児用量

安全性は確立していないので、妊婦又は妊婦している可能性のある婦人及び小児には、投与量、投与期間等に注意して投与すること。

(〔VI-10 未熟児、新生児、乳児、幼児、小児への使用に関する注意〕の項を参照。)

※(5) 高齢者用量

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。(〔VI-7 高齢者への使用に関する注意〕の項を参照。)

※(6) 臓器障害時の投与量

次の患者には投与しないこと

慢性消化管通過障害又は重篤な消化管潰瘍のある患者〔ビスマスの吸収による副作用が起こるおそれがある。〕

(〔VI-3 禁忌とその理由〕の項を参照。)

※(7) 透析時の補正投与量

該当なし

※(8) 特殊患者群に対する注意

該当なし

※(9) 特別な投与方法

該当なし

V-3 臨床適用

(1) 臨床効果

該当資料なし

※(2) 従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

該当資料なし

※V-4 その他の薬理作用
該当なし

V-5 治療的特徴
該当なし

〔VI〕使用上の注意に関する項目

VI-1 警告とその理由
該当なし

VI-2 一般的注意とその理由及び処置方法
精神神経系障害があらわれるおそれがあるので長期連続投与を避け、やむを得ない場合には、原則として1カ月に20日程度(1週間に5日以内)の投与にとどめること。

VI-3 禁忌とその理由

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌(O157等)や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。〕
- (2) 慢性消化管通過障害又は重篤な消化管潰瘍のある患者〔ビスマスの吸収による副作用が起こるおそれがある。〕

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こと)

細菌性下痢患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある。〕

VI-4 慎重投与とその理由

便秘の患者、結腸瘻造設術、回腸瘻造設術又は人工肛門造設術を受けた患者、消化管憩室のある患者〔ビスマスが吸収され、重大な副作用が起こるおそれがある。〕

VI-5 副作用

(まれに:0.1%未満、ときに:0.1~5%未満、副詞なし:5%以上又は頻度不明)

(1) 重大な副作用

1) 精神神経系 ビスマス塩類(次硝酸ビスマス、次没食子酸ビスマス)1日3~20gの連続経口投与(1カ月~数年間)により、間代性痙れん、昏迷、錯乱、運動障害等の精神神経系障害(初期症状:不安、不快感、記憶力減退、頭痛、無力感、注意力低下、振せん等)があらわれたとの報告がある。これらの報告によれば、症状は投与中止後数週間~数カ月で回復している。

2) 血液 亜硝酸中毒(メトヘモグロビン血症、血圧降下、皮膚の紅潮)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投与を中止すること。また、便秘があらわれた場合には亜硝酸中毒を起こすおそれがあるので、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

1) 消化器 ときに嘔気、食欲不振があらわれることがある。

2)粘 膜 歯齦縁、舌、口腔内等に青色又は青黒色の着色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投与を中止すること。

(1) 項目別副作用出現率及び臨床検査値異常

該当資料なし

(2) 背景別副作用出現率

該当資料なし

(3) 副作用発生原因及び処置方法

フランスの文献では、精神神経障害は、長期大量使用によって体内に吸収されたビスマスの影響による疑いが強いとしており、そのメカニズムは明らかにされていないが、要因としては、便秘等の特定患者におけるビスマス塩類の長期大量使用、併用した薬物等によるビスマスの吸収促進、微粉化したビスマスの損傷粘膜の通過等があげられている。フランスの行政当局は、ビスマス塩類の安全な使用について、全国の医歯等に対し、次のような勧告を出している。：①断続的な用法でビスマス塩類を処方すること(例えば、1カ月に20日程度、1週間に5日以内)。②便秘の人に対しては特に慎重に投与する。③アルコール飲料との同時服用は避ける。④異常な徴候、特に頭痛、無力感、注意力の低下、運動障害が現れたときは、ビスマス塩類の投与を中止する。

(4) 日本で見られていない外国での副作用報告及びその出典

フランスにおいては、便秘の治療に次硝酸ビスマス1日5～20gを数カ月～数年間使用したもので、初期症状としては、不安・不快感、頭痛、無力感、注意力低下、振せん、記憶力減退等が現れ、更に進むと、けいれん、昏迷、錯乱、運動障害等の精神神経障害が現れているが、投与を中止すると、これらの症状は、数週間～数カ月で後遺症を残さずに回復している。
文献名：厚生省医薬品情報No. 3，昭和51年1月

VI-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当なし

VI-7 高齢者への使用に関する注意

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

VI-8 妊娠又は妊婦への使用に関する注意

安全性は確立していないので、妊婦又は妊婦している可能性のある婦人及び小児には、投与量、投与期間等に注意して投与すること。

VI-9 授乳婦への使用に関する注意

該当資料なし

VI-10 未熟児、新生児、乳児、幼児、小児への使用に関する注意

安全性は確立していないので、妊婦又は妊婦している可能性のある婦人及び小児には、投与量、投与期間等に注意して投与すること。

VI-11 相互作用

(1) 併用療法時の注意

該当なし

(2) 食物、嗜好品等による影響

アルコール飲料との同時服用は、ビスマスの吸収が促進されるので、同時服用は避ける。

VI-12 臨床検査値への影響
該当なし

VI-13 適用上の注意
使用目的：浣腸には使用しないこと。

VI-14 薬剤交付時の注意事項
1) 本剤の服用によって便の色が黒くなることがある。〔ビスマスが黒色の硫化ビスマスになるため〕
2) アルコール飲料との同時服用は、ビスマスの吸収が促進されるので、同時服用は避ける。

VI-15 過量投与時
症状

① 口臭、口内炎と歯肉炎、金属味、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、不快感と脱力感、発熱、リウマチ様疼痛、蕁麻疹、落屑性皮膚炎、歯肉の黒色線条及び頬粘膜の黒色斑点、血圧低下、腎障害(近位尿細管障害、腎不全)、肝障害。

② 小児に次硝酸ビスマスを大量投与した結果、メトヘモグロビン血症を起こして死亡した例がある。

解毒剤・治療法

① 胃洗浄。

② 下剤：硫酸マグネシウム(30g→水200mL)、又はマクロゴール250mL。

③ 輸液(肝保護剤を加える)。

④ キレート剤(重症の場合のみ)：BAL(100mL/A)筋注(中毒症まで)初日、6時間毎に4回、2回目以降6日間毎日1日1回投与(1回投与量2.5mg/kg)。重症では最初の2日間は4時間毎に1日6回、3日目は1日4回、以後回復するまで毎日2回投与。(注)腎機能低下のある場合には体内に蓄積するため減量投与する。

⑤ チオ硫酸ナトリウムの静注(デトキソール)。

⑥ 対症療法

VI-16 その他
該当なし

〔VII〕薬効薬理に関する項目

VII-1 薬理的に関連のある化合物又は化合物群
収斂薬：次没食子酸ビスマス、タンニン酸アルブミン

VII-2 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本薬は収れん並びに粘膜面、潰瘍面を被覆保護する作用を有し、また腸内異常発酵によって生じる硫化水素と結合するため、胃腸カタル、胃痛、潰

瘍、下痢などに効果があるとされている。しかし粘膜面及び潰瘍面の被覆保護作用については疑問視されており、再評価では胃・十二指腸潰瘍並びに潰瘍性大腸炎に対し、収れん、吸着及び保護作用に有用性はないとされている。

また本薬の内服により腸内に生じた硝酸イオンは、大腸菌により還元されて徐々に亜硝酸イオンとなり、血管拡張、血圧降下作用のあることが認められている(Stieglitz, 1936)。

- (2) 効力を裏付ける試験成績
該当資料なし

VII-3 薬理学的特徴
該当資料なし

〔VIII〕体内薬物動態に関する項目

- VIII-1 血中濃度の推移、測定法
(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
(2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし
(3) 通常用量での血中濃度
該当資料なし
(4) 中毒症状を発現する血中濃度
副作用出現時のビスマスの血中濃度は $0.1 \mu\text{g/mL}$ 以上のことが多い。
- VIII-2 薬物速度論的パラメータ
(1) 吸収速度定数
該当資料なし
(2) 消失速度定数
該当資料なし
(3) 分布容積
該当資料なし
(4) 血漿蛋白結合率
該当資料なし
(5) クリアランス
該当資料なし
(6) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- VIII-3 作用発現時間
該当資料なし
- VIII-4 作用持続時間
該当資料なし
- VIII-5 吸収
①ビスマス化合物は水に不溶で生体内へも吸収されにくい。
②消化管壁に器質的損傷のある場合には吸収されて全身に分布する。

- VIII-6 分布
- (1) 血液-脳関門通過性
該当資料なし
 - (2) 血液-胎盤関門通過性
該当資料なし
 - (3) 母乳中への移行性
該当資料なし
 - (4) 随液への移行性
該当資料なし
 - (5) その他の組織への移行性
吸収されたビスマスの分布は腎が最も濃度が高く、肝がそれに次ぐ。

- VIII-7 代謝
- (1) 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
該当資料なし
 - (3) 代謝物の活性の有無
該当資料なし
 - (4) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

- VIII-8 排泄
- (1) 排泄部位
経口投与後その大部分は糞便中に排泄
 - (2) 排泄率
該当資料なし
 - (3) 排泄速度
排泄は比較的速く、大部分は腎を経て尿中に排泄される。

- VIII-9 透析等による除去率
- (1) 腹膜透析
該当資料なし
 - (2) 血液透析
該当資料なし
 - (3) 直接血液灌流
該当資料なし

〔IX〕非臨床試験に関する項目

- IX-1 一般薬理
該当資料なし
- IX-2 毒性
- (1) 急性毒性
該当資料なし
 - (2) 亜急性毒性
該当資料なし

- (3) 慢性毒性
該当資料なし
- (4) 生殖試験
該当資料なし
- (5) その他の特殊毒性
該当資料なし

- IX-3 動物での体内動態
- (1) 吸収
該当資料なし
 - (2) 分布
該当資料なし
 - (3) 代謝
該当資料なし
 - (4) 排泄
該当資料なし
 - (5) その他
該当資料なし

〔X〕取扱上の注意、包装、承認等に関する項目

- X-1 有効期間又は使用期限
該当なし
- X-2 貯法・保存条件
該当なし
- X-3 薬剤取扱い上の注意点
該当なし
- X-4 包装
500g
- X-5 同一成分、同効薬
該当資料なし
- X-6 製造・輸入承認年月日、承認番号
製造承認年月日 昭和60年 7月29日
承認番号 (60AM)2261
- X-7 薬価基準収載年月日
- X-8 再審査期間の年数
第一次再評価 (その18) 昭和56年 8月 7日
- X-9 長期投与の可否
該当なし

X-10 厚生省薬価基準収載医薬品コード
2315002X1010

〔XI〕 文献

- XI-1 引用文献
該当資料なし
- XI-2 その他の参考文献
第13改正日本薬局方解説書
日本薬局方 医薬品情報 1991年版
長期投与医薬品便覧 平成4年4月版
- XI-3 文献請求先
日興製薬株式会社 学術情報部
〒501-6241 岐阜県羽島市竹鼻町大西1丁目730番地

日本病院薬剤師会のIF様式を参考に作成