

第一製薬(株)(ダイイチセイヤク) 03-3272-0611 12)

5. 使用法 12)

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 2.5mg/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 2.5mg/kg を筋注する。
- ・重症緊急を要する中毒症状の場合、1 回 2.5mg/kg を最初の 2 日間は 4 時間毎に 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。
- ・年齢、症状により適宜増減する。

[参考]

小児用量

年齢	1 年	3 年	7.5 年	12 年
今日の小児治療指針		2.5mg/kg		
新小児薬用量	30mg	40mg	60mg	80mg

(小児の治療：1993；小児薬用量：1995)

安定な 2:1(ジメルカプロール:金属)の複合物が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、用量依存性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)

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

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、やむをえず投与

する場合には慎重に投与する。 12)

5-1-6 特別な投与法

鉛中毒で以下の場合にはエデト酸カルシウム二ナトリウム (CaNa₂EDTA) とジメルカプロールを併用する。 3) 5) 11)

(1) 脳症がある場合

(2) 脳症はないが、嗜眠、食欲不振、腹痛、便秘、嘔吐、筋痛、脱力等の症状がある場合

(3) ・無症状でも血中鉛濃度が $\geq 70 \mu\text{g/dL}$ の場合 4) 15)

・無症状でも小児では血中鉛濃度が $> 69 \mu\text{g/dL}$ の場合

($< 69 \mu\text{g/dL}$ の場合、エデト酸カルシウム二ナトリウムのみで可) 4) 5)

・無症状でも成人では血中鉛濃度が $> 100 \mu\text{g/dL}$ の場合 4)

($80-100 \mu\text{g/dL}$ の場合、ペニシラミンを経口投与する) 4)

用法・用量: まずジメルカプロールの初回量 (通常成人 1 回 2.5mg/kg) を筋注後、4 時間待って尿量が十分あることを確認した後、エデト酸カルシウム二ナトリウムの点滴静注 (通常成人 1 回 1g を $250\sim 500\text{mL}$ の 5% ブドウ糖注射液または生理食塩液で希釈し、約 1 時間かけて点滴静注) を開始する。最初の 5 日間は 1 日 2 回、その後必要があれば 2 日間休薬してさらに 5 日間点滴静注する。

小児は体重 15kg 当り 0.5g 以下を 1 日 2 回点滴静注。但し、 15kg 当り 1 日 1g 以下とする。 5) 8)

血液透析の併用: ジメルカプロール、エデト酸カルシウム二ナトリウム、及びこれらと鉛の錯体にも腎毒性があるため、腎機能が低下している場合や治療中に腎機能低下を認めたら、血液透析を併用して鉛との錯体を除去する。 5)

5-2 作用発現時間、作用持続時間

未ファイル

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)

・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)

・過敏症状が現わ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 $50 \mu\text{g/L/24hr}$ 以下になった場合は中止し

てもよい。 3) 11) 13) 16)

・小児の鉛中毒の場合、3 日後鉛の血中濃度が $<50 \mu\text{g/dL}$ になったら中止してもよい。

3)

6. 使用上の注意 12)

6-1 一般的注意とその理由

・筋肉内にだけ注射する。

・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。

(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。

尚、新生児・未熟児・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。

・注射部位に疼痛や無菌性の膿瘍を引き起こす傾向があるので、深部に筋肉内注射する。

6-2 禁忌とその理由

・鉄・カドミウム、セレン、テルル中毒には使用しない。これらの金属とジメルカプロールとの結合により毒性の増強(腎毒性)がみられることがあるため。 12)

・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。本剤注射液が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)

・メチル水銀中毒では禁忌。脳中水銀濃度を上昇させ、症状を悪化させるため。 5) 6) 15)

6-3 慎重投与とその理由

・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、やむをえず投与する場合には慎重に投与する。 12)

・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)

(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。

6-4 副作用 1, 3, 4, 6)

- 投与後数時間は用量依存性の副作用が続く可能性がある。 4)
- ・じんま疹等の過敏症状(現われた場合は投与を中止する) 12)
- ・大量投与(4~5mg/kg)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。ときに昏睡または痙攣を起こすことがある(この場合、エピネフィリン、エフェドリン、抗ヒスタミン剤等の投与が症状を改善するとの報告がある)。 12)
- ・幼小児では、投与後一過性の発熱を伴うことがある。 12)
 - 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(5mg/kg)で50mmHg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)
- ・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)
- ・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)

6-5 高齢者への使用に関する注意 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。

6-6 妊婦・授乳婦への使用に関する注意 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)

6-7 小児への使用に関する注意

- ・幼小児では、投与後一過性の発熱を伴うことがある。 12)
- 小児の 30%が発熱する。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)

6-8 相互作用（併用療法時の注意、食物・嗜好品等による影響等） 3)15)

- ・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われることがある。

6-9 過量投与時・長期投与時

- ・投与量が 5mg/kg を越えると、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)
- ・5mg/kg 筋注された被験者の約 50%に副作用が認められる。注射間隔が少なくとも 4 時間あれば、この量の反復投与による蓄積作用は認められない。 6)

6-10 その他

- ・ジメルカプロールと金属の錯体は尿細管中の酸性尿の中では不安定で、金属は腎組織中に遊離され毒性を増すので、治療中は尿をアルカリ性に保つようにすると腎の保護になる。 6)11)
- ・バル(R)注第一は、「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)

7. 毒性

7-1 急性毒性

バル(R)注第一	筋注ラット;LD50:105mg/kg(メーカー)	12)
	筋注ウサギ;LD50:100mg/kg(メーカー)	12)
	筋注マウス;LD50:125mg/kg(メーカー)	12)
ジメルカプロール	筋注ヒト;TDLo:3mg/kg(RTECS)	
	腹腔内ラット;LD50:105mg/kg(RTECS)	
	皮下注ラット;LD50:2000mg/kg(RTECS)	
	筋注ラット;LD50:87mg/kg(RTECS)	
	経口マウス;LD50:217mg/kg(RTECS)	
	腹腔内マウス;LD50:25mg/kg(RTECS)	
	静注マウス;LD50:56mg/kg(RTECS)	
	筋注マウス;LD50:113mg/kg(RTECS)	
	静注ウサギ;LD50:50mg/kg(RTECS)	
	筋注ウサギ;LD50:50mg/kg(RTECS)	

非経口ウサギ;LD50:40mg/kg (RTECS)

7-2 亜急性毒性

未ファイル

7-3 慢性毒性

未ファイル

7-4 特殊毒性 (変異原性、催奇形性等)

繁殖性試験: 9)

雌マウスに妊娠11日間100mg/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100mg/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200mg/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 前臨床試験 12)

8-1-1 血中濃度推移

未ファイル

8-1-2 吸収

ウサギに(35)S-ジメルカプロール160mg(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(35)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、移行漸減した。

8-1-3 分布

ラットに(35)S-ジメルカプロール32mgを筋注、1時間後の組織内濃度は腎臓、肝臓、小腸で血液よりも高い濃度を示す。

8-1-4 代謝

ジメルカプロールの注射により尿中の中性イオウと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。 1)2)

8-1-5 排泄 (半減期、蓄積性)

ラットに(35)S-ジメルカプロール63mg/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分画した実験では、投与方法による各分画への影響は少なく、大部分が尿中へ中性イオウとして排泄された。

8-2 第一相臨床試験 12)

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時間後には約半分に減じ、6～24時間で完全に代謝されて排泄された。

8-2-2 吸収

未ファイル

8-2-3 分布 12)

- ・血液-脳関門通過性：ヒト資料なし
[参考：動物実験…通過する]
- ・胎児への移行性：資料なし
- ・乳汁中への移行性：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：ヒト資料なし

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：ヒト資料なし
[参考：動物実験…肝臓]
- ・代謝物の活性の有無および比率：ヒト資料なし
[参考：動物実験 ^{35}S -ジメルカプロールの尿中酸化代謝物はヒ素の酵素阻害を再活性化する作用を有する]

8-2-5 排泄 (半減期、蓄積性)

排泄部位：ヒト資料なし

[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]

8-3 臨床試験 12)

8-3-1 血中濃度推移

未ファイル

8-3-2 吸収

未ファイル

8-3-3 分布

未ファイル

8-3-4 代謝

未ファイル

8-3-5 排泄（半減期、蓄積性）

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（両錯体は血液透析によってとり除くことができる）。 3)5)6)

9. 物理化学的性質

9-1 原薬に関する項目 10)12)

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。

9-1-2 化学式: $\text{CH}_2\text{SHCH}_2\text{SHCH}_2\text{OH}$

9-1-3 分子式: $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2\text{S}_2$

9-1-4 分子量: 124.23

9-1-5 構造式: [図]



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。

9-1-7 吸湿性: 該当資料なし

9-1-8 沸点: 60°C (0.2)、 100°C (5.6)、 120°C (15)、 130°C (25)、 140°C (40) 10)

9-1-9 酸塩基解離定数: 該当資料なし

9-1-10 分配係数: 該当資料なし

9-1-11 その他の主な示性値

比重 $d(20/20)$: 1.238~1.248

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^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Hg^{2+} 、 TI^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Ag^+ 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 12)

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。

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:10w/v%

1 管(1mL)中にジメルカプロールを 100mg 含有する。

添加物:1 管(1mL)中に

安息香酸ベンジル(溶解補助剤) 200mg

ラッカセイ油 残量

9-2-3 溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

未ファイル

9-2-4 製剤の安定性 (光及び温度)

未ファイル

9-2-5 他剤との配合変化

未ファイル

9-2-6 その他

未ファイル

10. 取扱い上の注意、包装

10-1 有効期限・使用期限:容器および外装に記載 12)

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)

10-3 包装:1 管 1mL、10 管入り

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 2)

11-2-1 原薬の確認試験法、定量法

確認試験:本品 1 滴を塩化コバルト溶液(1→200)1 滴および水 5mL の混液に加える
時、液は黄褐色を呈する。

本品 1 滴を硫酸第一鉄溶液(1→200)1 滴および水 5mL の混液に加える
時、液は赤色を呈する。

本品 1 滴を水 20mL に溶かし、水酸化ナトリウム溶液(1→10)1mL を加えて
振り混ぜた後、ニトロプルシッドナトリウム試液 0.2mL を加えて振り
混ぜる時、液は直ちに紫色を呈し、放置する時、緑色に変わる。

定量法:本品 0.15g を共栓フラスコに精密に量り、メタノール 10mL に溶かし、直ちに
0.1N ヨウ素液で、液が微黄色を呈するまで滴定する。同様の方法で空

試験を行い、補正する。

0.1N ヨウ素液 1mL=6.211mgC₃H₈O₂S₂

11-2-2 製剤の確認試験法、定量法 2)

確認試験:本品の表示量に従い「ジメルカプロール」0.03g に対応する量を取り、ジメルカプロールの確認試験を準用する。

定量法:本品のジメルカプロール約 0.2g に対応する容量を正確に量り、フラスコに入れ、ピペットはメタノール・クロロホルム混液(3:1)を加えて 100mL とし、0.1N ヨウ素液で持続する黄色を呈するまで滴定する。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1N ヨウ素液 1mL=6.211mgC₃H₈O₂S₂

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

未ファイル

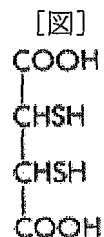
12-2 投与方法に関する評価 (剤形、投与方法、投与経路等)

未ファイル

12-3 その他の治療法との比較

12-3-1 類似薬との比較

サクシマー succimer (2,3-ジメルカプトコハク酸;構造式[図])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)



12-3-2 その他の治療法との比較

未ファイル

12-4 その他

未ファイル

1 3 . 参考文献

- 1) 医療用医薬品添付文書集;バル(R)注第一, 第一製薬(株), 1998
- 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
- 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, 南山堂, . 2nd. 2001
- 6) 藤原元始, 他監訳: グッドマン & ギルマン薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床, 広川書店, 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) インタビューフォーム: バル®注第一, 第一製薬(株), 2000
- 13) 平沢博之その他: 救急医学、へるす出版、1988
- 14) MARTINDALE : 33rded.
- 15) USP
- 16) JACK P. CAMPBELL et al: AFP. VOL. 40, no. 6, 1989
- 17) 山内 博: 産衛誌、VOL. 42、別冊、2000

IDG004

1 4 . 作成日

20021226

資料 (4) 亜硝酸アミル

0. 概要

0- 1 臨床適応の基準 (中毒起因物質) *

・シアンによる中毒

使用開始基準: 状況証拠とともに、意識障害、痙攣、アシドーシス、バイタルサインの異常等のシアンによる中毒症状がある中等症～重症症例に使用する。 4)6)

但し、シアン化水素吸入により昏睡状態に陥っても、暴露がごく短時間で、来院時に意識が回復し、アシドーシスやバイタルサインの異常がみられない場合、投与は必要ない。 4)

・効果が疑わしい中毒: 硫化水素中毒 (但し、チオ硫酸ナトリウムは使用しない。)

・類似薬との比較 (有用性)

ヨーロッパ (旧西独) で亜硝酸塩の代わりに使用される 4-ジメチルアミノフェノール (DMAP) に比べ、効果発現が遅い (DMAP は効果発現は早い、持続時間が短い)。 7)8)

0- 2 品名 (国内流通の商品名、または院内製剤化+剤形の表示)

亜硝酸アミル (R) 吸入液 (三共エール-三共)

参考

・Cyanide antidote package (アメリカの医薬品)

: 亜硝酸アミル吸入液 (0.3mL) 12 管、3% 亜硝酸ナトリウム注射液 (300mg/10mL) 2A、25% チオ硫酸ナトリウム注射液 (12.5g/50mL) 2 パイアルのキット製剤

< Taylor Pharmaceuticals (Phone: 800-223-9851 (230), Fax: 949-498-3613) > 4)

0- 3 用法・用量

・亜硝酸アミルの吸入 (亜硝酸ナトリウムがすぐ準備できる場合は、省略してよい) に続いて、亜硝酸ナトリウムを静注後すぐにチオ硫酸ナトリウムの静注を行う。

・血液ガス検査装置等で血中メトヘモグロビン濃度を適宜測定し、20～25% 以下にコントロールしながら、人工呼吸器等による酸素吸入を行うこと

(医療薬日本医薬品集 第 26 版 2003) 2)

(投与後、少なくとも 24～48 時間は経過観察する。常にメトヘモグロビン濃度をチェックし、35～40% 以下に維持する。但し、貧血症例はさらに低濃度にする。

4, 6, 11))

(1) 亜硝酸アミル:

・自発呼吸がある場合、1 回 1 管 (0.25mL) を被覆を除かずそのまま打ち叩いて破砕

し、内容をガーゼ等の被覆にしみ込ませて、鼻孔に当てて吸入させる。 1、2、4)
・自発呼吸がない場合バッグマスク等の呼吸器経路内に、1回1管(0.25mL)を被覆を除かずそのまま打ち叩いて破砕したアンプルを投入し内容を吸入させる。2) 亜硝酸ナトリウムの準備ができるまで、100%酸素と交互に30秒間/分吸入。4)8) 2～3分毎に新しいアンプルを使用する。2)4)
アシドーシスが認められた場合、炭酸ナトリウム静注により補正を行う2)

(2) 亜硝酸ナトリウム

試薬(特級)の亜硝酸ナトリウムを用いて3%溶液に調整する。

注射用蒸留水20mLに亜硝酸ナトリウム0.6gを入れて製する。

ろ過滅菌してアンプルに充填する。9)

成人：3%溶液10mLを、血圧低下を避けるため20分以上(通常15～20分)かけてゆっくり静注。

3%溶液10mLを50～100mLの生理食塩水で希釈し、ゆっくりと点滴静注を開始し、血圧低下がなければ注入速度をあげるとよいとの考えもある。4)

(医療薬日本医薬品集には3%溶液10mLを3分間で静注との記載がある2))

・臨床症状の改善がみられない場合、初回投与30分後に初回量の半量を反復投与してもよい。但し、亜硝酸ナトリウムの再投与は、重大な合併症(血圧低下、過剰のメトヘモグロビン血症)がない場合に限られる。4)

小児：3%溶液0.15～0.33mL/kg(但し10mL迄)を20分以上(通常15～20分)かけて静注する。

貧血が疑われる場合は、ヘモグロビン量により以下の量を投与。これを超えて投与してはいけない(致命的なメトヘモグロビン血症が起きることがある)4)

ヘモグロビン(g/dL)	3%亜硝酸ナトリウム溶液(初回投与量)
8g	0.22mL/kg (6.6mg/kg)
10g	0.27mL/kg (8.7mg/kg)
12g(小児平均値)	0.33mL/kg (10mg/kg)
14g	0.39mL/kg (11.6mg/kg)

(3) チオ硫酸ナトリウム

成人：12.5g(10%製剤で6.25A・125mL)を10分2)(20分11))以上かけて静注2)11)
臨床症状の改善がみられない場合、初回投与30分後に初回量の半量を反復投与してもよい。4)

12g 静注 7)

小児：・412.5mg(10%製剤で4.125mL)/kg(但し12.5g迄)を0.625~1.25g(10%
製剤で6.25~12.5mL)/分の速さで静注する。*10)
・0.4g/kg 7)

0- 4 使用上の注意(禁忌、副作用、一般的注意)とその理由

・過量投与時に、過剰のメトヘモグロビン血症を起こす。特に小児では起こりやすいので
要注意。4)

メトヘモグロビン濃度が40%を超えても、メチレンブルーの投与によりシアンが遊離
するので、メチレンブルーは投与してはならない。純酸素で管理する。4)

・投与速度が速いと、血圧低下を起こしやすいので、注意深く頻繁に血圧をモニターし
ながら投与する。血圧低下がみられた場合、投与速度を遅くする。4)

・チアノーゼ、メトヘモグロビン血症、溶血性貧血、血圧低下、呼吸困難、頻脈、痙攣等
の副作用報告がある 4,10)

0- 5 解毒機序(原理)

・亜硝酸塩(亜硝酸アミル、亜硝酸ナトリウム) :

シアン化合物中毒においては、CN(-)がミトコンドリア内のチトクロームオキシダーゼ
のFe(3+)と容易に結合し、チトクロームサイクルを停止させるため、細胞呼吸が障害
される。亜硝酸塩を投与し、メトヘモグロビンをつくると、チトクロームオキシダーゼ
のFe(3+)と結合していたCN(-)がはがされてメトヘモグロビンのFe(3+)と結合しシア
ノメトヘモグロビンとなり、チトクロームオキシダーゼを保護する。4,7)

・チオ硫酸ナトリウム

亜硝酸塩投与により生成されるシアノメトヘモグロビンは不安定で容易にシアンを遊
離する。遊離したシアンは、ミトコンドリア内の酵素であるロダナーゼにより、低毒
性で尿中排泄されやすいチオシアン酸塩に代謝される。中毒では、この酵素反応の基
質となるチオ硫酸が不足するため、チオ硫酸ナトリウムを投与することにより解毒を
図る。5,7)

*****亜硝酸塩単独でシアンの毒性を1/2に、チオ硫酸ナトリウムだけで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)

0- 6 その他

未ファイル

1. 名称

1- 1 一般名:亜硝酸アミル AMYL NITRITE

- 1- 2 化学名:Amyl Nitrite
- 1- 3 別 名:Isoamyl nitrite
Mixture of 3-methyl-1-butyl nitrite and 2-methyl-1-butyl nitrite
- 1- 4 CAS登録番号:8017-89-8
- 1- 5 代表的商品名(メーカー名):亜硝酸アミル(R)吸入液(三共エール-三共)
- 1- 6 その他:劇薬、指定医薬品、局方品
血管拡張剤・シアン化合物解毒剤(日本標準商品分類準拠薬効分類名)
本品は3-メチル-1-ブタノールの亜硝酸エステルで、少量の2-メチル-1-ブタノール及び他の同族体の亜硝酸エステルを含む。 1、2、3、4、5)

2. 適応

- 2- 1 適応する中毒起因物質名
シアン化合物中毒 4、5、6、7、8)
- 2- 2 使用開始の基準
- ・意識障害、痙攣、アシドーシス、バイタルサインの異常等の有意な中毒症状がある場合 4)
 - ・中等症～重症の場合 6)
但し、亜硝酸ナトリウムがすぐ準備できる場合は、本剤吸入は省略してもよい。
 - ・以下の場合には本剤を含む解毒剤の投与は必要ない。 4)
シアン化水素吸入により昏睡状態に陥っても、暴露がごく短時間で、来院時に意識が回復し、アシドーシスやバイタルサインの異常がみられない場合。
- 2- 3 効果が疑わしい症例
硫化水素中毒 4)
有効かもしれない。 4)
劇的な効果は期待できないものの、一応試みるべき治療である。 7)
但し、チオ硫酸ナトリウムは使用しない。 4、7)
(メトヘモグロビンとの親和性がCN(-)より小さく、HS(-)がこれと結合しにくく、メトヘモグロビンができるのに時間がかかる一方、硫化水素は体の中で速やかに分解されてしまうので、亜硝酸塩投与は意味がないとする考えもある) 7)

3. 薬効・薬理作用

- 3- 1 解毒作用機序
- ・シアン化物中毒においては、CN(-)がミトコンドリア内のチトクロームオキシダ

一ゼの Fe(3+) と容易に結合し、チトクロームサイクルを停止させるため、細胞呼吸が障害される。亜硝酸塩を投与し、メトヘモグロビンをつくると、チトクロームオキシダーゼの Fe(3+) と結合していた CN(-) がはがれてメトヘモグロビンの Fe(3+) と結合しシアンメトヘモグロビンとなり、チトクロームオキシダーゼを保護する。 4,7)

- ・本剤吸入では 3-5% のメトヘモグロビンが形成されるのみで、血圧低下を引き起こす可能性があるため、解毒剤としての効果は小さいと考えられている。亜硝酸ナトリウム静注の準備ができるまで吸入させる。 4,6)

3- 2 その他の薬理作用

- ・亜硝酸ナトリウム、ニトログリセリンと同様の血管拡張作用
本剤を吸入すると、容易に吸収されて直ちに作用し、約 30 秒以内に効果が発現し、約 4~8 分間持続する。血管の平滑筋を弛緩させて、血管拡張を起こす。狭心症時に用いると血圧の下降を伴うが、冠血管拡張効果を現すので症状を改善する。 1,2,6)
- ・気管支、輸胆管、輸尿管の平滑筋の痙攣も緩解する。 2,3)
- ・呼吸は深くかつ速くなり、また、利尿の作用がある。 2,3)

4. 入手法・調整法

4- 1 製造会社及び連絡先

製造: 三共エール薬品(株) 03-5821-6431

販売: 三共(株)(サンキョウ) 03-5255-7111 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

- ・本剤の吸入に続いて、亜硝酸ナトリウムの静注、チオ硫酸ナトリウムの静注を行う。
自発呼吸がある場合、1 回 1 管 (0.25mL) を被覆を除かずそのまま打ち叩いて破碎し、内容をガーゼ等の被覆にしみ込ませて、鼻孔に当てて吸入させる。 1,2,4)
- 自発呼吸がない場合バッグマスク等の呼吸器経路内に、1 回 1 管 (0.25mL) を被覆を除かずそのまま打ち叩いて破碎したアンプルを投入し内容を吸入させる。 2)
- 亜硝酸ナトリウムの準備ができるまで、100%酸素と交互に 30 秒間/分吸入。 4) 8)
- 2~3 分毎に新しいアンプルを使用する。 2) 4)
- アシドーシスが認められた場合、炭酸ナトリウム静注により補正を行う 2)

5- 1- 2 小児用量

未ファイル

5- 1- 3 高齢者用量

未ファイル

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

・低血圧の患者

血圧を低下させる。

・原発性肺高血圧症の患者

心拍出量が低下しショックを起こすおそれがある。

・肥大型閉塞性心筋症の患者

心室内圧較差の増強をもたらし、症状を悪化させるおそれがある。

5- 1- 6 特別な投与方法

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

・メトヘモグロビン形成:比較的遅い。 6、7)

・血管拡張作用:吸入後約 30 秒以内に発現し、約 4~8 分間持続する。 1、2、3)

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)

亜硝酸ナトリウム静注の準備ができれば中止する。 4)

6. 使用上の注意

6- 1 一般的注意とその理由 1、2)

(1)過度に使用した場合、急激な血圧低下による意識消失を起こすことがあるので、十分注意する。過度の血圧低下、意識消失が起こった場合には、下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行う。

(2)起立性低血圧を起こすことがあるので注意する。

(3)投与開始時には、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤と同様に血管拡張作用による

頭痛等の副作用が起こりやすく、これらの副作用のために注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こることがあるので注意する。

- (4) 薬剤取り扱い上の注意点: 本剤は劇薬、指定医薬品である。
- (5) 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ことである。治療効果をあげるには、メトヘモグロビン濃度を40%近く保つ必要があるが小児や貧血の場合、しばしば危険である。またメトヘモグロビンができるのに時間がかかる。 7)
- (6) 併用禁忌: クエン酸シルデナフィル (バイアグラ (R)) (併用により、降圧作用を増強することがある) 2)
- (7) 血液ガス検査装置等で血中メトヘモグロビン濃度を適宜測定し、20~25%以下にコントロールしながら、人工呼吸器等による酸素吸入を行うこと 2)

6- 2 禁忌とその理由 1, 2)

- ・心筋梗塞の急性期の患者
心筋梗塞の急性期では血圧低下がみられるので、投与により末梢血管が拡張され、更に血圧が低下し、心原性ショックを誘発するおそれがある。
- ・閉塞隅角緑内障の患者
眼圧を上昇させるおそれがある。
- ・頭部外傷または脳出血のある患者
頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。
- ・高度な貧血のある患者
血圧低下により貧血症状(めまい、立ちくらみ等)を悪化させるおそれがある。
- ・硝酸・亜硝酸エステル系薬物に対し過敏症の既往歴のある患者
- ・クエン酸シルデナフィルを投与中の患者(本剤との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがある) 2)

6- 3 慎重投与とその理由 1, 2)

- ・低血圧の患者
血圧を低下させる。
- ・原発性肺高血圧症の患者
心拍出量が低下しショックを起こすおそれがある。
- ・肥大型閉塞性心筋症の患者
心室内圧較差の増強をもたらす、症状を悪化させるおそれがある。

6- 4 副作用 1, 2)

- ・重大な副作用: チアノーゼ、メトヘモグロビン血症、溶血性貧血

・その他の副作用:

循環器:脳貧血、めまい、血圧低下、潮紅、動悸、頻脈、虚脱等
神経系:失神、頭痛等
消化器:悪心、嘔吐等
その他:呼吸障害、発汗、尿失禁、便失禁

6- 5 高齢者への使用に関する注意 1、2)

高齢者では起立性低血圧などが起こりやすいので、注意する。

6- 6 妊婦・授乳婦への使用に関する注意 1、2)

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

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)

クエン酸シルデナフィル:併用により降圧作用を増強することがある) 2)
アルコール:血管拡張作用が増強され、血圧低下を起こすことがある。 1、2)

6- 9 過量投与時・長期投与時

大量に吸入すると、呼吸障害、頭痛、悪心、失神等が起こることがある。 3)

6-10 その他

- ・本剤は経口投与では無効(体内や消化管内で亜硝酸とアミルアルコールに加水分解されるため) 3)
- ・使用中に本剤または他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し、耐薬性を生じ、作用が減弱することがある。 1、2)

7. 毒性

7- 1 急性毒性

[急性毒性(動物)]

亜硝酸アミル(3-メチル-1-ブタノールの亜硝酸エステル)(CAS No. 110-46-3)

経口ラット;LD50:505mg/kg(RTECS) 10)

吸入ラット;LC50:716ppm/4H(RTECS) 10)

吸入マウス;LC50:1430ppm/30M(RTECS) 10)

静注イヌ;LDLo:167mg/kg(RTECS) 10)

静注マウス;LD50:51mg/kg(RTECS) 10)

腹腔内マウス;LD50:130mg/kg(RTECS) 10)

亜硝酸アミル(混合物)(CAS No. 8017-89-8):データなし(RTECS) 10)

7- 2 亜急性毒性

未ファイル

7- 3 慢性毒性

未ファイル

7- 4 特殊毒性(変異原性、催奇形性等)

未ファイル

8. 体内動態

8- 1 前臨床試験

未ファイル

8- 1- 1 血中濃度推移

8- 1- 2 吸収

8- 1- 3 分布

8- 1- 4 代謝

8- 1- 5 排泄(半減期、蓄積性)

8- 2 第一相臨床試験

8- 2- 1 血中濃度推移

未ファイル

8- 2- 2 吸収

肺からは、容易に吸収される。 1、2、3、4)

8- 2- 3 分布

未ファイル

8- 2- 4 代謝

体内や消化管内で亜硝酸とアミルアルコールに加水分解される。 3)

亜硝酸イオンの約60%が代謝される。 4)

アンモニアは亜硝酸イオンの一つの代謝物。 4)

8- 2- 5 排泄(半減期、蓄積性)