

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

血管拡張剤・シアン化合物解毒剤
日本薬局方 亜硝酸アミル
亜硝酸アミル「AFP」
AMYL NITRITE 「AFP」

| | |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形 | 吸入液 |
| 製剤の規制区分 | 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） |
| 規格・含量 | 1管中に亜硝酸アミル（日局）0.25mLを含有 |
| 一般名 | 和名：亜硝酸アミル（JAN） 洋名：Amyl Nitrite（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2009年2月4日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：1949年1月20日 発売年月日：2009年5月（販売名変更による） |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ |

本 IF は 2019 年 3 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておか

なければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

| | | | |
|-----------------------------|---|-----------------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 9. 生物学的試験法 | 6 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 10. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 6 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 11. 製剤中の有効成分の定量法 | 6 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | 12. 力 価 | 6 |
| 1. 販売名 | 3 | 13. 混入する可能性のある夾雑物 | 6 |
| (1) 和 名 | 3 | 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 6 |
| (2) 洋 名 | 3 | 15. 刺激性 | 6 |
| (3) 名称の由来 | 3 | 16. その他 | 6 |
| 2. 一般名 | 3 | V. 治療に関する項目 | 7 |
| (1) 和 名 (命名法) | 3 | 1. 効能又は効果 | 7 |
| (2) 洋 名 (命名法) | 3 | 2. 用法及び用量 | 7 |
| (3) ステム | 3 | 3. 臨床成績 | 8 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 | (1) 臨床データパッケージ | 8 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | (2) 臨床効果 | 8 |
| 5. 化学名 (命名法) | 3 | (3) 臨床薬理試験 | 10 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | (4) 探索的試験 | 10 |
| 7. CAS 登録番号 | 3 | (5) 検証的試験 | 10 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 1) 無作為化並行用量反応試験 | 10 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 2) 比較試験 | 10 |
| (1) 外観・性状 | 4 | 3) 安全性試験 | 10 |
| (2) 溶解性 | 4 | 4) 患者・病態別試験 | 11 |
| (3) 吸湿性 | 4 | (6) 治療的使用 | 11 |
| (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 | 4 | 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) | 11 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 4 | 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 | 11 |
| (6) 分配係数 | 4 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 12 |
| (7) その他の主な示性値 | 4 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 12 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | 2. 薬理作用 | 12 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 4 | (1) 作用部位・作用機序 | 12 |
| 4. 有効成分の定量法 | 4 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 13 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 14 |
| 1. 剤 形 | 5 | VII. 薬物動態に関する項目 | 15 |
| (1) 投与経路 | 5 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 15 |
| (2) 剤形の区別、外観及び性状 | 5 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 15 |
| (3) 製剤の物性 | 5 | (2) 最高血中濃度到達時間 | 15 |
| (4) 識別コード | 5 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 15 |
| (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 | 5 | (4) 中毒域 | 15 |
| (6) 無菌の有無 | 5 | (5) 食事・併用薬の影響 | 15 |
| 2. 製剤の組成 | 5 | (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 | 15 |
| (1) 有効成分 (活性成分) の含量 | 5 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 15 |
| (2) 添加物 | 5 | (1) 解析方法 | 15 |
| (3) 添付溶解液の組成及び容量 | 5 | (2) 吸収速度定数 | 15 |
| 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 | 5 | (3) バイオアベイラビリティ | 15 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 5 | (4) 消失速度定数 | 15 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 5 | | |
| 6. 溶解後の安定性 | 5 | | |
| 7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) | 6 | | |
| 8. 溶出性 | 6 | | |

| | | | |
|---------------------------------------------------|----|----------------------------------------------|----|
| (5) クリアランス | 15 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 23 |
| (6) 分布容積 | 15 | 13. 過量投与 | 23 |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 15 | 14. 適用上の注意 | 23 |
| 3. 吸 収 | 15 | 15. その他の注意 | 24 |
| 4. 分 布 | 15 | 16. その他 | 24 |
| (1) 血液－脳関門通過性 | 15 | | |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | 15 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 25 |
| (3) 乳汁への移行性 | 16 | 1. 薬理試験 | 25 |
| (4) 髄液への移行性 | 16 | (1) 薬効薬理試験 | 25 |
| (5) その他の組織への移行性 | 16 | (2) 副次的薬理試験 | 25 |
| 5. 代 謝 | 16 | (3) 安全性薬理試験 | 25 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 16 | (4) その他の薬理試験 | 25 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等） の分子種 | 16 | 2. 毒性試験 | 25 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 16 | (1) 単回投与毒性試験 | 25 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 16 | (2) 反復投与毒性試験 | 25 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 16 | (3) 生殖発生毒性試験 | 25 |
| 6. 排 泄 | 16 | (4) その他の特殊毒性 | 25 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 16 | X. 管理的事項に関する項目 | 26 |
| (2) 排泄率 | 16 | 1. 規制区分 | 26 |
| (3) 排泄速度 | 16 | 2. 有効期間又は使用期限 | 26 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 16 | 3. 貯法・保存条件 | 26 |
| 8. 透析等による除去率 | 16 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 26 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 17 | 5. 承認条件等 | 26 |
| 1. 警告内容とその理由 | 17 | 6. 包 装 | 26 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 17 | 7. 容器の材質 | 26 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 | 18 | 8. 同一成分・同効薬 | 26 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 | 18 | 9. 国際誕生年月日 | 27 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 18 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 27 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 19 | 11. 薬価基準収載年月日 | 27 |
| 7. 相互作用 | 20 | 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 | 27 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 20 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 27 |
| (2) 併用注意とその理由 | 21 | 14. 再審査期間 | 27 |
| 8. 副作用 | 21 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 27 |
| (1) 副作用の概要 | 21 | 16. 各種コード | 27 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 21 | 17. 保険給付上の注意 | 27 |
| (3) その他の副作用 | 22 | XI. 文 献 | 28 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 | 22 | 1. 引用文献 | 28 |
| (5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度 | 22 | 2. その他の参考文献 | 28 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 22 | XII. 参考資料 | 29 |
| 9. 高齢者への投与 | 22 | 1. 主な外国での発売状況 | 29 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 23 | 2. 海外における臨床支援情報 | 29 |
| 11. 小児等への投与 | 23 | XIII. 備 考 | 30 |
| | | その他の関連資料 | 30 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

亜硝酸アミルは、1844年 Balard によってアミルアルコールを亜硝酸でエステル化した際に初めて得られ、Rieckher、Guthrie の研究を経て、Richardson (1863)、Brunton (1867) が虚血性心疾患薬として薬用に供した歴史の古い薬剤である。主な作用は平滑筋弛緩ならびに血管拡張作用である。日本薬局方には第一版より収載されており、1951年より三共株式会社（現：第一三共株式会社）が「狭心症」の効能で吸入液として国内販売している。

一方、1888年に Pedigo らがシアン化合物の中毒に対する亜硝酸アミルの解毒作用を発表し、それ以降救急の現場でシアンに対する解毒剤として使用されてきている¹⁾。国内においても亜硝酸アミルにシアン中毒の効能がないにもかかわらず、シアン中毒に対する標準的な治療法（亜硝酸-チオ硫酸療法：NT療法）として位置づけられていた²⁾。

1998年11月に日本救急医学会より「薬物中毒に対する（解毒剤・拮抗剤）の必要性について」と題する要望書が厚生省に提出され、亜硝酸アミルは適応外使用されている解毒剤・拮抗剤の一品目として取り上げられ、治療薬としての位置づけが求められた。

また、1999年2月1日 医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」において、「(2) 外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」には当該適応外使用に係る効能若しくは効果について薬事法による製造又は輸入の承認を受けるべきであるとされている。以上のことより、亜硝酸アミルについてのシアン中毒に関する検索を行い、英国において Medeva 社がシアン化合物に対する中毒の効能を取得していること、ならびに関連する文献において、作用メカニズムの解明及び臨床効果等の資料が揃ったことより、それまでの効能・効果である「狭心症」に「シアン及びシアン化合物による中毒」を追加するための申請を行い、2002年3月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)特徴

〈狭心症〉

亜硝酸アミルは吸入により作用する平滑筋弛緩・血管拡張剤として、狭心症発作の急性期症状を速やかに緩解する作用を有する。

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

- 1) 亜硝酸アミルは、血中のヘモグロビン（2価）を酸化することによりメトヘモグロビン（3価）を生成させ、シアンメトヘモグロビンの形成を促すことにより、シアンに対して競合的に作用し細胞呼吸を回復させる。
- 2) シアン中毒をおこさせたビーグル犬に対し、静注又は吸入により解毒作用を示す。
- 3) 国内外の論文での臨床使用例において単独投与あるいは亜硝酸-チオ硫酸療法として有効性が示されている。

(2)有用性

〈狭心症〉

日本薬局方に第一版より収載されており、即効的に作用する狭心症治療剤である。

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

シアン中毒は、体内に取り込まれたシアンがミトコンドリア中の cytochrome oxidase の Fe³⁺ と特異的な親和

性を持つために細胞呼吸が阻害され、死に至る急性疾患である。自殺・他殺・事故等の原因で年間 25 例程度のシアン中毒患者が発生すると報告されている³⁾。

これらの治療の初期段階として、本剤はメトヘモグロビン血症を誘起することによりシアンメトヘモグロビンの形成を促し、シアンに対して競合的に作用し細胞呼吸を回復させる。また、本剤はアンプルに入った液剤で、沸点は約 97℃である。この気化しやすい特徴により、直接吸入あるいは人工呼吸器の回路に投与することで救急の医療現場において迅速かつ容易な使用が可能であり、シアン中毒に対する最も有効な治療法の一つであるといえる。

(3)安全性

〈狭心症〉

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

なお、重大な副作用として頻度不明であるが、以下のものが報告されている。

〈狭心症〉

メトヘモグロビン血症、チアノーゼ、溶血性貧血

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

メトヘモグロビン血症、チアノーゼ、溶血性貧血

(「Ⅷ.安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

亜硝酸アミル「AFP」

(2)洋 名

AMYL NITRITE 「AFP」

(3)名称の由来

一般名と会社名を併せて販売名とした。

2. 一般名

(1)和 名（命名法）

和 名：亜硝酸アミル（JAN）

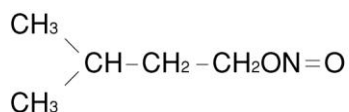
(2)洋 名（命名法）

洋 名：Amyl Nitrite（JAN）

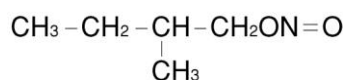
(3)ステム

不明

3. 構造式又は示性式



I (主)



II

3-メチル-1-ブタノールの亜硝酸エステル（I）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（II等）。

4. 分子式及び分子量

分子式：C₅H₁₁NO₂

分子量：117.15

5. 化学名（命名法）

Mixture of nitrous acid, 3-methyl-1-butyl ester and nitrous acid, 2-methyl-1-butyl ester

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

110-46-3 (nitrous acid, 3-Methyl-1-butyl ester)

8017-89-8 (mixture)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色澄明の液で、特異な果実様のおいがある。常温で揮散しやすく、低温でも引火しやすい。

(2) 溶解性

エタノール（95）又はジエチルエーテルと混和する。水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

沸点：約 97℃

(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

屈折率 $n_D^{21} = 1.3871$

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光又は熱によって変化する。

脱水剤のあるもの（塩化カルシウム、硫酸マグネシウム）は分解を促進し、アルコール類はエステル交換を起こすが、炭酸カリウムは安定剤となる。

3. 有効成分の確認試験法

日局「亜硝酸アミル」による

4. 有効成分の定量法

日局「亜硝酸アミル」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)投与経路

吸入

(2)剤形の区別、外観及び性状

1) 剤形の区別：吸入液

2) 性状：淡黄色澄明の液で、特異な果実様のおいがある。

(3)製剤の物性

常温で揮散しやすく、低温でも引火しやすい。

(4)識別コード

該当しない

(5)pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

比重 d_{20}^{20} : 0.871~0.880

(6)無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量

1 管中に亜硝酸アミル（日局）0.25mL を含有

(2)添加物

なし

(3)添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|------|-------|--------|------|
| 冷所 | 12 ヶ月 | アンプル、箱 | 変化なし |

試験項目：外観、含量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

水酸化アルカリ、臭化物、ヨウ素化合物、鉄塩、アンチピリン及びアルコールなどは分解を促進するため、配合禁忌である。

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「亜硝酸アミル」による

11. 製剤中の有効成分の定量法

日局「亜硝酸アミル」による

12. 力 価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

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。

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「V.2.用法及び用量」及び「X.7.容器の材質」参照

15. 刺激性

該当資料なし

16. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

狭心症

シアン及びシアン化合物による中毒

2. 用法及び用量

〈狭心症〉

1回1管（亜硝酸アミル 0.25mL）を、被覆を除かずそのまま打ち叩いて破砕し、内容を被覆に吸収させ、鼻孔に当てて吸入させる。

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

1. 直接吸入：

直接吸入は、自発呼吸がある場合に実施する。

1回1管（亜硝酸アミル 0.25mL）を、被覆を除かずそのまま打ち叩いて破砕し、内容を被覆に吸収させ、鼻孔に当てて吸入させる。なお、症状により適宜増量する。

2. 回路内への投入：

バッグマスク等の呼吸器経路内に、1回1管（亜硝酸アミル 0.25mL）を、被覆を除かずそのまま打ち叩いて破砕した亜硝酸アミルのアンプルを投入し内容を吸入させる。なお、症状により適宜増量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

1. 本剤の用法・用量は、患者の全身状態等に応じて決めるが、一般に下記の用法が標準的解毒方法として推奨される^{4,5)}。

(1) 亜硝酸アミルの吸入（亜硝酸ナトリウム溶液の準備ができるまで、2分毎）

アシドーシスが認められた場合、炭酸水素ナトリウムの静注により補正を行う。

(2) 亜硝酸ナトリウムの静注（3%亜硝酸ナトリウム溶液 10mL^{注1)}を3分間で静注）

血圧低下を来した場合、ノルアドレナリン等の静注によりコントロールする。

(3) チオ硫酸ナトリウム水和物の静注（25%チオ硫酸ナトリウム溶液 50mL^{注2)}を10分以上かけて静注）

(4) 上記により効果がなければ(2)、(3)を初回の半量投与する。

注1) 注射用水 20mLに亜硝酸ナトリウム 0.6gを溶解して製する。

注2) 注射用水 100mLにチオ硫酸ナトリウム水和物 12.5gを溶解して製する。市販の日局チオ硫酸ナトリウム注射液を用いる場合は125mLを投与する。

2. ニトロプルシドナトリウム注射液の過量投与によるシアン中毒の治療には、日局チオ硫酸ナトリウム水和物の静脈内投与、本剤の吸入等が有効である。

解説：1. 国内外においてはチオ硫酸ナトリウム水和物を併用する方法が推奨されており、緊急の場で容易に治療にあたるように、標準的解毒方法として亜硝酸-チオ硫酸療法（NT療法）を記載した。

2. ニトロプルシドナトリウム注射液の添付文書中に、「同剤の過量投与によりシアン中毒を生じるおそれがある」ことが記載されており、現在国内で市販されている亜硝酸剤は亜硝酸アミル「AFP」のみであること、ならびに医療現場に対する情報提供の必要性を鑑み、本剤が使用可能である旨を記載した。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

〈狭心症〉

本剤は狭心症発作に使用（吸入）するとただちに発作を緩解する。その作用は速効性で肺から吸収されて 30 秒以内に効果をあらわし、数分間持続するとされている。

(第十五改正日本薬局方解説書 2006, C-71-74 廣川書店)

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

亜硝酸アミルのシアン中毒の解毒作用を示すための臨床試験の実施は、シアン中毒の発生割合がきわめて低いこと、また死に至る緊急疾患であること、ならびに倫理的観点の問題から実施不可能と判断された。臨床使用報告を集約したヒトにおける本剤の有効性・安全性について以下に示す。

1) 国内における臨床使用成績

① 背景

国内におけるシアン中毒発生件数は年間約 25 件（1986～1990 年）であり、その多くが服毒自殺によるものである³⁾。近年では、毒物混入や大量殺人を目的としてシアン化合物が使用される事件があり、自殺以外にも悪用されるケースも増えている。

本邦において 1975 年以降に発生したシアン化合物中毒の亜硝酸アミル治療報告のうち、経過の記載が明確であるものを収集したところ、1976 年から 1997 年にシアン中毒の解毒剤として亜硝酸アミルが使用された臨床使用成績報告は 9 例であった。対象となった患者の年齢は 24～61 歳であり、8 例が男性、1 例が女性であった^{4～10)}。9 例中 6 例が自殺目的でシアン化合物を経口的に服用していた。また、事故によりシアンガスを吸入した症例が 2 例あり、残り 1 例は仕事中にメッキ溶液がはねて口に入った症例であった。

来院までの時間は 10 分から 8 時間であり、来院時は多くが昏睡あるいは意識障害の症状がみられた。

本邦におけるシアン化合物中毒例

| 症例 | 年齢 | 性 | 原因物質 | 原因 | 服毒経路 | 時間 | 症状 | 用法用量 | 転帰 | 文献番号 |
|----|----|---|------------|----|------|-----|------|-------------------|----|------|
| 1 | 39 | 男 | シアン化ナトリウム | 自殺 | 経口 | 43分 | 昏睡 | 吸入 用量不明 | 生存 | 4) |
| 2 | 24 | 女 | シアン化カリウム | 自殺 | 経口 | 43分 | 意識喪失 | 吸入 用量不明 | 生存 | 5) |
| 3 | 38 | 男 | シアン化合物 | 事故 | 吸入 | 10分 | 昏睡 | 吸入3時間 用量不明 | 生存 | 6) |
| 4 | 45 | 男 | シアン化ナトリウム | 自殺 | 経口 | 10分 | 昏睡 | 3アンプル吸入 2分ごと3回 | 生存 | 7) |
| 5 | 27 | 男 | メタアクリロニトリル | 事故 | 吸入 | 8時間 | 意識障害 | 吸入 用量不明 | 生存 | 8) |
| 6 | 25 | 男 | シアン化カリウム | 自殺 | 経口 | 2時間 | 意識障害 | NT療法 | 生存 | 8) |
| 7 | 43 | 男 | シアン化ナトリウム | 事故 | 経口 | 37分 | 意識障害 | NT療法 | 死亡 | 9) |
| 8 | 42 | 男 | シアン化カリウム | 自殺 | 経口 | 40分 | 心肺停止 | NT療法 | 死亡 | 9) |
| 9 | 61 | 男 | 詳細不明 | 自殺 | 経口 | 48分 | 意識障害 | 吸入12分 用量不明 | 生存 | 10) |

時間：来院までの時間 症状：来院時症状 NT療法：亜硝酸一チオ硫酸療法

② 用法・用量

亜硝酸アミルは全例とも吸入による投与がなされたが、多くの論文が使用アンブル数あるいは吸入時間などが未記載であった。本剤の添付文書には「被覆を除かずそのまま打ち叩いて粉碎し、内容を被覆に吸収させ、鼻孔に当てて吸入させる」と記載されており、救急の現場において一般的には「人工呼吸器装置の場合は回路内に入れる」場合もあり、これらの方法では正確な投与量がわからないために記載がないものが多いと考えられた。

シアン中毒の解毒に関しては、1952年のChenらによる亜硝酸-チオ硫酸療法（NT療法）が一般に知られている¹⁾。また、国内においても亜硝酸-チオ硫酸療法は標準的な治療法として位置づけられており²⁾、その治療法は以下のとおりである。

- i) 100%酸素投与とアシドーシスの補正を行う。
- ii) 亜硝酸アミルを呼吸回路内に入れて吸入させる。
(亜硝酸ナトリウムの用意ができるまで2分ごとに吸入させる。)
- iii) 3%亜硝酸ナトリウム溶液 10mL を3分間で静注する。
(体重25kg以下の小児では、10mg/kg。もし血圧低下をきたした場合は昇圧剤にてコントロールを行う。)
- iv) 25%チオ硫酸ナトリウム溶液 50mL を10分間で静注する。
(体重25kg以下の小児では、50mg/kg)
- v) 以上によっても30分以内に効果がなければiii)、iv)の半量を投与する。

上記各論文の症例においても亜硝酸ナトリウムあるいはチオ硫酸ナトリウム水和物が亜硝酸アミル投与後に投与されていた^{4~10)}。

亜硝酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水和物の投与の有無

| 症例番号 | 亜硝酸ナトリウム | チオ硫酸ナトリウム水和物 |
|------|----------|--------------|
| 1 | ○ | ○ |
| 2 | ○ | ○ |
| 3 | × | ○ |
| 4 | × | ○ |
| 5 | ○ | ○ |
| 6 | ○ | ○ |
| 7 | ○ | ○ |
| 8 | ○ | ○ |
| 9 | ○ | ○ |

○：使用あり ×：使用なし

③ 臨床効果

9例中7例が生存、2例が死亡した。死亡した2例のうち1例は、早期に解毒療法を行ったにもかかわらず脳機能の改善が得られず死亡した。残りの1例は救急外来搬入時、心肺停止例であった。また1例、知的レベルの低下を残した例があった。これらはシアンによるcytotoxic hypoxiaの脳への影響が他の臓器より早く発現するためであると考えられている^{4~10)}。

一般に、シアン中毒の病態の進行は原因物質とその暴露の量により、作用の発現・予後に大きな差が

認められるといわれる。解毒メカニズムから、初期の治療もその予後には大きくかかわると考えられ、メトヘモグロビンを産生させるための亜硝酸アミルの投与は、それに続く亜硝酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水和物の前治療として有用と考えられた。

2) 海外における臨床使用状況

Chen ら⁹⁾はシアン中毒の救急用として、亜硝酸アミル・亜硝酸ナトリウム・チオ硫酸ナトリウム水和物・溶解液・注射器・胃チューブ等からなるキットを考案した。一般にシアン中毒の発生はそれほど多くないため、あらかじめ大都市に住む医師より希望があればこのキットを送付し、シアン中毒例が発生した場合はこのキットを使った結果を入手し、まとめて論文としている（本論文では著者の自験例以外に3報の論文を加え、44例の亜硝酸-チオ硫酸療法の結果を示している）。詳細のわかる24例では、性別は男20例、女4例であり、日本と同様に男性例が多い。年齢は20～67歳であり、病院までの搬入時間は、患者の大部分は2分から20分程度であったが、最大2時間30分ほど経過した症例も見られた。搬入時、多くの患者は意識不明であり半分の患者が人工呼吸を必要とした。

亜硝酸-チオ硫酸療法により、44例中43例が回復した。また、初期投与としての亜硝酸アミルは44例中32例に使用されていた。

Wurzburg は1956年から1985年までに米国DuPont社の工場における36例のシアン中毒を報告している¹¹⁾。シアン中毒を起こした36例中33例に亜硝酸アミルと酸素のみを投与し、5～20分以内に意識障害が改善した。残りの3例には、工場内の緊急治療室内で亜硝酸ナトリウム及びチオ硫酸ナトリウム水和物が静脈内に投与された。治療の多くは工場の現場で3分以内に始められ、多くの患者が6時間後帰宅が可能であった。

亜硝酸アミルと酸素を投与した際の副作用として、6～8時間の食欲減退（対処療法なし）及び、頭痛（アスピリン投与）が認められた。

英国において、亜硝酸アミルはシアン中毒に対する効能を有しているが、亜硝酸アミルを用いたシアン中毒治療の使用成績報告は多くはない。

Mouzas らは工場火災で消火中にシアン中毒となった5名の消防士に対して、酸素とともに亜硝酸アミル0.2mLを数秒間吸入させ治療を行った¹²⁾。来院時は、胸の苦しみ・めまい・吐気の症状であったが、亜硝酸アミル投与後5時間で全員が回復した。

なお、英国ではシアン中毒により昏睡や意識障害の患者に対してエデト酸コバルト静注下での亜硝酸アミルの投与が推奨されている。エデト酸コバルトはシアンを挟み込むような複合体を形成させることにより解毒作用を示し、亜硝酸アミルとは異なったメカニズムを有する。

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

シアン中毒に対する亜硝酸アミルの投与は主に救命的な投与のため、論文による副作用等の報告は少なく、各症状についても亜硝酸アミルとの関連性の記載はない。

① 論文における臨床報告¹¹⁾

Wurzburg の報告に、亜硝酸アミルと酸素を投与した際に、6～8 時間の食欲減退（対処療法なし）及び、頭痛（アスピリン投与）が認められたと記載されているが、詳細についての記載はない。

② 薬理作用から推測される副作用¹⁰⁾

亜硝酸アミルは狭心症の適応をもち、その作用は平滑筋弛緩・血管拡張作用である。従って、血圧の低下について注意が必要となる。血圧低下が起こった際は、ノルアドレナリン等の昇圧剤の投与を行うべきである。

また、本剤はメトヘモグロビンの生産を誘起させるので、過剰投与によるメトヘモグロビン血症に注意が必要となる。なお、メトヘモグロビン血症については酸素運搬能が低下するので、酸素の吸入を行う。

<依存性>

亜硝酸アミルなどの揮発性亜硝酸化合物は、音楽感覚の刺激、奔放に踊るような感覚の増進や性的刺激を増強するとの報告があり、濫用されたという報告もある^{13,14)}。亜硝酸化合物の濫用により、メトヘモグロビン血症以外に溶血性貧血の発現、中にはハインツ小体の形成が検出されたとの報告がある^{15,16)}。

10) 三島史朗ほか：中毒研究 1992;5(1):59-62

11) Wurzburg H : Vet Human Toxicol 1996;38(1):44-47

13) Sigell LT, et al. : Am J Psychiatry 1978;135(10):1216-1218

14) Lockwood B : Pharm J 1996;257:154-155

15) Romeril KR and Concannon AJ : Med J Aust 1981;1(6):302-303

16) Brandes JC, et al. : Am J Med 1989;86(2):252-254

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

硝酸・亜硝酸エステル、チオ硫酸ナトリウム水和物、ヒドロキシコバラミン等

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

〈狭心症〉

亜硝酸アミルなど、亜硝酸化合物は非特異的に平滑筋に作用してその弛緩を起こす。特に血管平滑筋の弛緩が著明で、それが血管拡張の原因である。作用機序としては、分子内から一酸化窒素（NO）を遊離し、これが血管細胞内のグアニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内サイクリック GMP を増量して血管平滑筋の弛緩を起こす*。

（*第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-65-68 廣川書店）

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

亜硝酸アミルの単独投与あるいは亜硝酸チオ硫酸療法としてのシアン中毒解毒作用メカニズムは以下に示すとおりである¹⁷⁾。

1. 細胞呼吸の回復

CN は Fe^{3+} に特異的な親和性を有し、ミトコンドリア内の cytochrome oxidase の Fe^{3+} と容易に結合し、この結合により細胞呼吸が阻害されるため、細胞毒性低酸素症（cytotoxic hypoxia）の状態に陥り、シアン中毒死に至る。この結合は解離性であるため、血中に Fe^{3+} が存在すれば cytochrome oxidase から CN が解離し、cytochrome oxidase は機能を回復する。

体内にはヘモグロビン中に Fe が多量に存在するが、これらは二価の鉄イオンであるため CN は結合しない。cytochrome oxidase から CN を解離させるためにヘモグロビン中の Fe を利用するには、Fe を二価から三価へ酸化させる必要がある。亜硝酸アミル（あるいは亜硝酸ナトリウム）は酸化作用をもち、三価の鉄イオン（メトヘモグロビン）を生成させ、人為的にメトヘモグロビン生成を誘起し、CN-メトヘモグロビンの形成を促すことにより、競合的に cytochrome oxidase の機能を回復させる。

2. シアンの排出による解毒

体内に摂取された CN 排出は以下の経路で行われる。

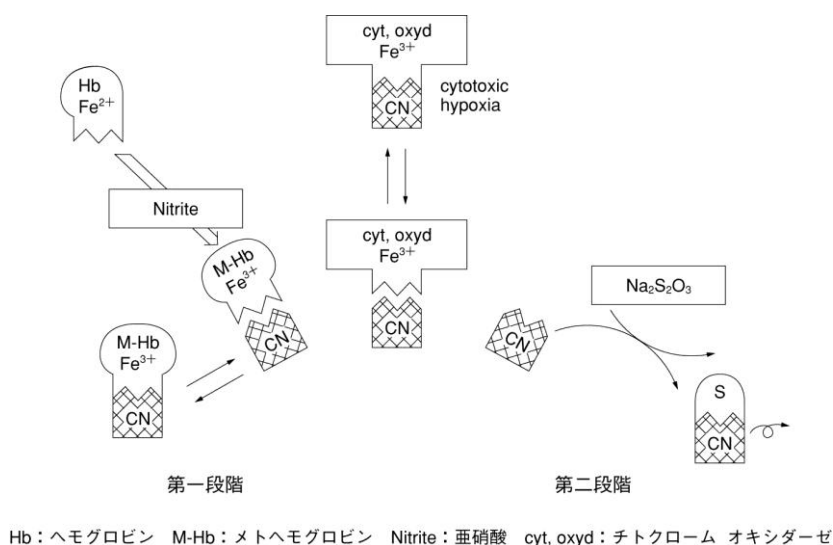
(1) SCN (thiocyanate) を形成し、尿中に排出される。

(2) C_1 化合物として尿中に排出される。

(3) HCN ガスとして肺から呼出される。

これらの経路のうち、thiocyanate を形成しての排出経路が生体内での主要な排出経路となっている。Thiocyanate の形成はミトコンドリア内の酵素 rhodanase によって行われるが、基質であるチオ硫酸ナトリウムの量が thiocyanate 形成の律速となっているため、体内に取り込まれた CN が少ない場合には、亜硝酸アミル単独投与による細胞呼吸回復後、体内に存在するチオ硫酸ナトリウムで排出が可能である。しかしながら、CN が多量に取り込まれた場合、基質追加のためのチオ硫酸ナトリウムが投与され、これによって CN の排出が促進される。

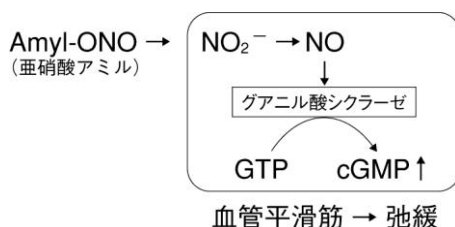
CN 中毒における亜硝酸チオ硫酸療法の解毒機序¹⁸⁾



(2)薬効を裏付ける試験成績

〈狭心症〉

平滑筋の弛緩は、亜硝酸化合物由来の酸化窒素 (NO) がサイクリック GMP (cGMP) 生成酵素であるグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP を増加させることによって起こる。NO によるグアニル酸シクラーゼの活性化は、メチレンブルーなどの酸化剤やヘモグロビンによって特異的に抑制され、アスコルビン酸などの還元剤によって促進される¹⁹⁾。



〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

1) メトヘモグロビン生成作用²⁰⁾

雄性ビーグル犬に対し亜硝酸アミル 0.03、0.15mmol/kg (3.5,17.6mg/kg) を静脈内投与 (30 秒) 又は吸入 (1 分) し、血中ヘモグロビン量及び血中メトヘモグロビン量を測定した結果、投与後 5~10 分で血中メトヘモグロビン量は 9.9~29.6% に上昇した。その間血中ヘモグロビン量に変化は認められなかった。吸入は静注よりも吸収の立ち上がりが遅い傾向が見られた。また投与後 60 分でも比較的高いメトヘモグロビン比を示した。

2) シアン中毒に対する解毒作用¹⁷⁾

ビーグル犬に対してチオペンタール麻酔下、青酸ナトリウムを 2.5mg/kg 静脈内投与する試験で、対照群では 5~10 分で 20 例全例が死亡した。青酸ナトリウム投与直後に亜硝酸アミル 0.66mL を静注した群では 24 時間まで生存が 4/10、72 時間まで生存例が 0/10、青酸による急性心不全発現発生開始時に亜硝酸アミル 0.33mL を人工呼吸器のスターリングポンプ内に投与し吸入した群、及び青酸ナトリウム投与 1~3 分後に亜硝酸アミル 0.33mL を人工呼吸器のアンブリーバッグ内に投与し吸入させた群は各 10 例全例が生存した。

3) 亜硝酸アミルの用法に関する検討²¹⁾

ビーグル犬に対しシアン化ナトリウムを 2.5mg/kg 静脈内投与し、その 2～3 分後に次の 3 つの解毒処置を行い生存の割合を比較した。医療現場での実際の使用を想定し、静注、吸入、筋注での比較を行った。亜硝酸アミルの吸入及び静注では全例が生存したのに対し、筋注では全例が死亡した。

亜硝酸アミルの用法に関する検討（ビーグル犬）

| グループ | 治療方法 | 投与方法 | 用量 | 生存数 |
|------|-------------|------|--------|-------|
| I | 亜硝酸アミル | 静注 | 2 アンプル | 5/5 |
| II | 人工呼吸+亜硝酸アミル | 吸入 | 2 アンプル | 10/10 |
| III | 亜硝酸アミル | 筋注 | 2 アンプル | 0/5 |

救急医療現場ではすべての処置を手早く行う必要があり、各薬剤の用法についてはより簡便な方法が望ましいとされる。本剤の救急医療の現場での使用を総合的に判断すると、吸入による使用が最も適切と考えられた。

4) 亜硝酸単独又は亜硝酸-チオ硫酸療法と比較に関する試験¹⁾

各種のイヌに対し、非麻酔下にてシアン化ナトリウムを皮下投与した直後に解毒処理を行った。ただし、亜硝酸アミルは 1 回 1 管を吸入、亜硝酸ナトリウム及びチオ硫酸ナトリウム水和物は静注投与とした。シアン化ナトリウム (NaCN) の LD₅₀ 値の比は、無処置群と比べ亜硝酸アミル単独投与群では 5 倍、亜硝酸アミル+チオ硫酸ナトリウム水和物投与群では 11 倍、亜硝酸ナトリウム+チオ硫酸ナトリウム水和物投与群では 18 倍であった。

| 解毒方法 | 例数 | NaCN LD ₅₀ 値 (中央値±SD, mg/kg) | NaCN LD ₅₀ 値の比 (処置群/無処置群) |
|-------------------------|----|--------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 無処理 | 16 | 5.36±0.28 | 1 |
| チオ硫酸ナトリウム水和物投与 | 11 | 18.4±0.9 | 3 |
| 亜硝酸アミル投与 | 13 | 24.5±1.2 | 5 |
| 亜硝酸ナトリウム投与 | 13 | 27.1±3.1 | 5 |
| 亜硝酸アミル+チオ硫酸ナトリウム水和物投与 | 17 | 60.9±3.0 | 11 |
| 亜硝酸ナトリウム+チオ硫酸ナトリウム水和物投与 | 21 | 96.7±23.6 | 18 |

(3)作用発現時間・持続時間

「V.3.(2)臨床効果〈狭心症〉」参照

VII. 薬物動態に関する項目

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)臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

本剤の蒸気を吸入すると肺やその他の粘膜から吸収され、30秒以内に作用が発現する。

4. 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)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

本剤は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（経口投与では無効である）。

(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

〈狭心症〉

1. 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、本剤の投与により末梢血管が拡張され、さらに血圧が低下し、心原性ショックを誘発するおそれがある。]
2. 閉塞隅角緑内障の患者 [眼圧を上昇させるおそれがある。]
3. 頭部外傷又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。]
4. 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。]
5. 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
6. ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）を投与中の患者（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）

【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）

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

1. 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、本剤の投与により末梢血管が拡張され、さらに血圧が低下し、心原性ショックを誘発するおそれがある。]
2. 閉塞隅角緑内障の患者 [眼圧を上昇させるおそれがある。]
3. 頭部外傷又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。]
4. 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。]
5. 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
6. ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）を投与中の患者（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）

解説：【禁忌】・【原則禁忌】共通

1. 心筋梗塞の急性期では血圧低下がみられるので、本剤の投与により末梢血管が拡張され、さらに血圧が低下し、心原性ショックを誘発するおそれがある。
2. 眼圧を上昇させるおそれがある。
3. 本剤の血管拡張作用により、頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。
4. 高度な貧血の患者では組織細胞は極度の酸素欠乏状態にあるが、本剤の末梢血管拡張作用による血圧低下、諸臓器への血流の不足によりさらに貧血症状（めまい、立ちくらみ等）を悪化させるおそれがある。
5. 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し、まれに過敏な患者がみられることがあるため。
6. 「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法 解説：〈狭心症〉(4)」、「VIII.7.相互作用」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

〈狭心症〉

- (1) 低血圧の患者 [血圧を低下させる。]
- (2) 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。]
- (3) 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。]

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

次の患者にはリスクベネフィットを考慮した上で、慎重に投与すること。

- (1) 低血圧の患者 [血圧を低下させる。]
- (2) 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。]
- (3) 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。]

解説：〈狭心症〉・〈シアン及びシアン化合物による中毒〉共通

- (1) 本剤の血管拡張作用により血圧を低下させる可能性があるため。
- (2) 原発性肺高血圧症の患者に硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を投与したところ、心拍出量が減少して、ショックが発現したとの報告があるため。
- (3) 肥大型閉塞性心筋症では心室内圧較差の増強をもたらす、病態をさらに悪化させるため。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

〈狭心症〉

- (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、十分注意すること。
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**、適切な処置を行うこと。
- (2) **起立性低血圧**を起こすことがあるので注意すること。
- (3) 本剤の投与開始時には、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こと。
- (4) 本剤とホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤（シルденаフィルクエン酸塩、バルденаフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）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ので、本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

- (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、十分注意すること。
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**、適切な処置を行うこと。
- (2) **起立性低血圧**を起こすことがあるので注意すること。
- (3) 本剤の投与開始時には、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こと。
- (4) 本剤とホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤（シルденаフィルクエン酸塩、バルденаフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）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ので、本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。
- (5) 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。

解説：〈狭心症〉

- (1) 本剤の血管拡張作用により血圧低下を生じることがあり、特に用量が過量となった場合、重篤な低血圧、さらには失神を起こすことがある。
血圧低下が起こった場合、下肢を挙上することにより改善される。また必要であれば昇圧剤の投与も考慮する。
- (2) 立位の場合、血圧低下による脳貧血を起こしやすいので、起立時には注意が必要である。
- (3) 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の主な副作用として血管拡張作用に伴う頭痛等がみられるため。
- (4) 硝酸薬はグアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリック GMP (cGMP) の生成を促進して細胞内の Ca^{2+} 濃度を低下させ、血管拡張作用を示す。一方、シルденаフィルクエン酸塩は、cGMP を分解するホスホジエステラーゼタイプ V を阻害することにより cGMP の分解を抑制する。
米国において硝酸薬とシルденаフィルクエン酸塩との併用による複数の死亡例が報告されている。また、国内においても、ニトログリセリン貼付剤を使用中のシルденаフィルクエン酸塩を服用し死亡し

た症例が報告されている²²⁾。

<参考資料>厚生省医薬安全局：医薬品等安全性情報 No.149

<シアン及びシアン化合物による中毒>

(1)～(4)は、<狭心症>と同じ。

(5)シアン中毒の治療とは関係なく、種々の原因物質によるメトヘモグロビン血症では、血中メトヘモグロビン濃度が20%以上で何らかの症状が出現する可能性がある。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

3. 相互作用

<狭心症>

(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 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩（バイアグラ） バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ） タダラフィル（シアリス） | 併用により、降圧作用を増強することがある。 | 本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。 |
| グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 リオシグアト（アデムパス） | 併用により、降圧作用を増強することがある。 | 本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともにcGMPの産生を促進することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。 |

<シアン及びシアン化合物による中毒>

(1) 原則併用禁忌（原則として併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩（バイアグラ） バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ） タダラフィル（シアリス） | 併用により、降圧作用を増強することがある。 | 本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。 |
| グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 リオシグアト（アデムパス） | 併用により、降圧作用を増強することがある。 | 本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともにcGMPの産生を促進することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。 |

(2)併用注意とその理由

| | | |
|----------------------|----------------|---------------------------------|
| 3. 相互作用 | | |
| 〈狭心症〉 | | |
| (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 |
| アルコール | 血圧低下を起こすことがある。 | アルコールにより血管拡張作用が増強されるためと考えられている。 |
| 〈シアン及びシアン化合物による中毒〉 | | |
| (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 |
| アルコール | 血圧低下を起こすことがある。 | アルコールにより血管拡張作用が増強されるためと考えられている。 |

8. 副作用

(1)副作用の概要

| |
|-------------------------------------|
| 4. 副作用 |
| 〈狭心症〉 |
| 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 |
| 〈シアン及びシアン化合物による中毒〉 |
| 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 |

(2)重大な副作用と初期症状

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4. 副作用 |
| 〈狭心症〉 |
| (1) 重大な副作用 (頻度不明) |
| 1) メトヘモグロビン血症 ：メトヘモグロビン血症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。(シアン及びシアン化合物中毒の場合には、「重要な基本的注意」の〈シアン及びシアン化合物による中毒〉の(5)項参照。) |
| 2) チアノーゼ ：チアノーゼがあらわれることがある。 |
| 3) 溶血性貧血 ：溶血性貧血があらわれたとの報告がある。 |
| 〈シアン及びシアン化合物による中毒〉 |
| (1) 重大な副作用 (頻度不明) |
| 1) メトヘモグロビン血症 ：メトヘモグロビン血症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。(「重要な基本的注意(5)」の項参照。) |
| 2) チアノーゼ ：チアノーゼがあらわれることがある。 |
| 3) 溶血性貧血 ：溶血性貧血があらわれたとの報告がある。 |

(3)その他の副作用

4. 副作用

〈狭心症〉

(2) その他の副作用

| | 頻度不明 |
|-------|--------------------------|
| 循環器 | 脳貧血、めまい、血圧低下、紅潮、動悸、頻脈、虚脱 |
| 精神神経系 | 失神、頭痛 |
| 消化器 | 悪心・嘔吐 |
| その他 | 呼吸障害、発汗、尿失禁、便失禁 |

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

(2) その他の副作用

| | 頻度不明 |
|-------|--------------------------|
| 循環器 | 脳貧血、めまい、血圧低下、紅潮、動悸、頻脈、虚脱 |
| 精神神経系 | 失神、頭痛 |
| 消化器 | 悪心・嘔吐 |
| その他 | 呼吸障害、発汗、尿失禁、便失禁 |

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

〈狭心症〉

5. 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【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）

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

5. 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

高齢者へ投与する場合には、注意すること。〔起立性低血圧などが起こりやすい。〕

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

〈狭心症〉

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が望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

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が望ましいが、治療上やむを得ないと判断される場合はこの限りではない。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

11.小児等への投与

該当資料なし

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13.過量投与

該当資料なし

〈参考〉

本剤はメトヘモグロビンの生産を誘起させるので、過剰投与によるメトヘモグロビン血症に注意が必要となる。なお、メトヘモグロビン血症については酸素運搬能が低下するので、酸素の吸入を行う¹⁰⁾。

血液中のヘモグロビンは酸化されてメトヘモグロビンとなり、呼吸障害をおこし、激しい頭痛、失神や失禁することがある。このような場合の応急処置としては、頭を低くして寝かせ、必要ならば炭酸ガスを5%加えた酸素吸入、あるいは人工呼吸を行う。

メトヘモグロビン血症（第Ⅲ度）への対処法としては以下を実施する²³⁾。

①100%酸素吸入

②メチレンブルー1~2mg/kgを1%生理食塩液として、0.1mg/kgを10分間で静注する。症状が改善したら経口剤にきりかえる。

③アスコルビン酸1gを緩徐に静注し、必要に応じて反復投与する。

14.適用上の注意

7. 適用上の注意

吸入後：起立性低血圧によるめまい、脱力、失神又はその他の脳貧血症状が一過性にあらわれることがある。このような場合、頭を低くして寝かせ、深呼吸をさせ、四肢を動かせるなどの処置を行うことによって回復がはやまる。

15. その他の注意

8. その他の注意

本剤使用中に本剤又は他の硝酸・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。なお、類似化合物（ニトログリセリン）の経皮吸収型製剤での労作狭心症に対するコントロールされた外国の臨床試験成績によると、休薬時間を置くことにより、耐薬性が軽減できたとの報告がある。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

毒性の報告は殆どなされていない。ネコに皮下投与した場合の致死量は 0.25mL/kg であった²⁴⁾。

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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
有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：1年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光、火気を避け、冷所保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

亜硝酸アミル「AFP」 (0.25mL) 10 管

（日本薬局方亜硝酸アミル）

7. 容器の材質

無色透明のガラス管で、綿管の被覆がされている。

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：〈狭心症〉

ニトログリセリン

硝酸イソソルビド

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

日本救急医学会からの要望書に基づく同種同効品は以下のとおり。

チオ硫酸ナトリウム水和物 (局方収載品)

ヒドロキシコバラミン (通常投与量の 5000 倍)

亜硝酸ナトリウム (国内未承認)

EDTA-dicobalt (国内未承認)

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年2月4日（販売名変更による）

承認番号：22100AMX00406

注：旧販売名：亜硝酸アミル「第一三共」 承認年月日：2009年2月4日

旧販売名：亜硝酸アミル「三共」 承認年月日：1984年4月24日

11. 薬価基準収載年月日

1949年1月20日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加、用法・用量変更追加年月日：2002年3月11日

内容：効能・効果に「シアン及びシアン化合物による中毒」が加わり、それに伴い用法・用量も追加された。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1978年3月24日

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

〈狭心症〉本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT（9桁）番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|-------------|-----------|-----------------------|-----------|
| 亜硝酸アミル「AFP」 | 103372403 | 2179700X1015 | 620337203 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Chen KK and Rose CL : JAMA 1952;149(2):113-119
- 2) 多賀須幸男、尾形悦郎 総編集、池内尚司 : 今日の治療指針 1999 1999:128, 医学書院
- 3) 大矢正算ほか : 山梨医科大学紀要 1992;9:1-8
- 4) 南 卓男ほか : 日本医事新報 1976;(2746):43-45
- 5) 南 卓男 : 救急医学 1979;3(10):1227-1233
- 6) 渡辺博且ほか : 日本災害医学会会誌 1983;31(10):695-700
- 7) 並木重隆ほか : ICU と CCU 1986;10(1):73-78
- 8) 渡辺周治ほか : 月刊薬事 1986;28(9):1911-1914
- 9) 斎藤 徹ほか : 中毒研究 1990;3(3):273-277
- 10) 三島史朗ほか : 中毒研究 1992;5(1):59-62
- 11) Wurzburg H : Vet Human Toxicol 1996;38(1):44-47
- 12) Mouzas GL, et al. : Br J Clin Pract 1983;37(7/8):245-248
- 13) Sigell LT, et al. : Am J Psychiatry 1978;135(10):1216-1218
- 14) Lockwood B : Pharm J 1996;257:154-155
- 15) Romeril KR and Concannon AJ : Med J Aust 1981;1(6):302-303
- 16) Brandes JC, et al. : Am J Med 1989;86(2):252-254
- 17) Vick JA and Froehlich HL : Arch Int Pharmacodyn Ther 1985;273(2):314-322
- 18) 斎藤 徹 : 救急医学 1988;12(10):1383-1389
- 19) 今井昭一 : 医学のあゆみ 1989;148(2):71-74
- 20) Klimmek R and Krettek C : Arch Toxicol 1988;62(2/3):161-166
- 21) Vick JA and Froehlich HL : Mil Med 1991;156(7):330-339
- 22) 荒川昌史ほか : 日本医事新報 1999;(3925):31-32
- 23) 西 勝英 監修、西 玲子ほか : 薬・毒物中毒救急マニュアル 改訂 7 版 2003:25-27, 医薬ジャーナル社
- 24) 池田良雄 : 薬物致死量集 第 8 版 1977:3, 南山堂

2. その他の参考文献

- 第十五改正日本薬局方解説書 2006, 廣川書店
第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国で販売されている。

(Martindale 39th ed. 2017)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA 分類)

| | 分類 | 参考：分類の概要 |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FDA:Pregnancy Category | C (2004年12月) [AMYL NITRITE, INHALANT, USP (James Alexander Corporation)] | 1. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks. 2. There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans. |

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

〈狭心症〉

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が望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

〈シアン及びシアン化合物による中毒〉

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が望ましいが、治療上やむを得ないと判断される場合はこの限りではない。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

小児等に関する記載

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国の添付文書 (AMYL NITRITE INHALANT, USP : 2004年12月 : James Alexander Corporation) | PRECAUTIONS: <i>Pediatric Use</i> - Safety and effectiveness in children have not been established. |

本邦における添付文書には「小児等への投与」の記載はない。

XIII. 備 考

その他の関連資料