

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

定量噴霧式・ニトログリセリン舌下スプレー剤

ミオコール[®]スプレー0.3mg

Myocor[®]spray 0.3mg

剤形	定量噴霧式エアゾール剤
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	1g中ニトログリセリン6.5mg（1噴霧中ニトログリセリン0.3mg）含有
一般名	和名：ニトログリセリン 洋名：Nitroglycerin
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：2006年8月17日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月8日（販売名変更による） 発売年月日：2007年1月（販売名変更による） （旧販売名品の発売年月日：1992年2月20日）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：トーアエイヨー株式会社 販売：アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 TEL：0120-387-999 048-648-1070 医療関係者向けホームページ http://med.toaeiyo.co.jp/

本IFは2014年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> 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・医療環境が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、添付文書で赤字・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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………2
2. 一般名……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式及び分子量……………2
5. 化学名（命名法）……………2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………2
7. CAS登録番号……………2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………3
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法……………4
4. 有効成分の定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………9
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法……………9
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………9
5. 製剤の各種条件下における安定性……………9
6. 溶解後の安定性……………10
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………10
8. 溶出性……………10
9. 生物学的試験法……………10
10. 製剤中の有効成分の確認試験法……………11
11. 製剤中の有効成分の定量法……………11
12. 力価……………11
13. 混入する可能性のある夾雑物……………11
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………11
15. 刺激性……………11
16. その他……………11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………12
2. 用法及び用量……………12
3. 臨床成績……………12

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……………14
2. 薬理作用……………14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………20
2. 薬物速度論的パラメータ……………23
3. 吸収……………23
4. 分布……………24
5. 代謝……………24
6. 排泄……………25
7. トランスポーターに関する情報……………25
8. 透析等による除去率……………25

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……………26
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………27
5. 慎重投与内容とその理由……………27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………28
7. 相互作用……………29
8. 副作用……………30
9. 高齢者への投与……………34
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………34
11. 小児等への投与……………35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………35
13. 過量投与……………35
14. 適用上の注意……………35
15. その他の注意……………36
16. その他……………36

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………37
2. 毒性試験……………37

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………39
2. 有効期間又は使用期限……………39
3. 貯法・保存条件……………39
4. 薬剤取扱い上の注意点……………39
5. 承認条件等……………39
6. 包装……………39
7. 容器の材質……………39
8. 同一成分・同効薬……………39
9. 国際誕生年月日……………39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………40
11. 薬価基準収載年月日……………40
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……………40
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………40
14. 再審査期間……………40
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………40
16. 各種コード……………40
17. 保険給付上の注意……………40

XI. 文献

1. 引用文献……………41
2. その他の参考文献……………42

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………43
2. 海外における臨床支援情報……………44

XIII. 備考

- その他の関連資料……………45

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

開発国：日本

開発社名：トーアエイヨー株式会社

開発経緯：

ニトログリセリンは1879年にイギリスのMurrellが狭心症の治療薬として初めて臨床に適用して以来、種々の剤形が症状に応じて広く使用されている。狭心症発作の寛解を目的とした場合には、我が国では速効性を期待してニトログリセリン舌下錠（ニトログリセリン錠）が使用されており、日本薬局方にも第八改正以降収載されている。

その後、欧米においては舌下錠より使いやすく、迅速な効果発現が期待できる定量噴霧式ニトログリセリンエアゾール剤が市販され、汎用されるようになってきた。

トーアエイヨー株式会社は、狭心症発作寛解薬に要望される速効性、簡便性、定量性、安定性の4つの特性を整えた日本で初めてのニトログリセリン舌下スプレー剤としてミオコールスプレーを開発し、1991年10月に承認を取得、1992年2月に発売した。その後、噴射剤をクロロフルオロカーボン（CFC）からオゾン破壊係数^注ゼロのテトラフルオロエタン（HFC-134a）に変更し、1997年2月に承認事項の一部変更承認を取得した。

1998年3月に再審査結果が通知され、有効性及び安全性が確認された。

その後、医療事故防止のため1噴霧中の有効成分含有量を表示した販売名「ミオコールスプレー 0.3mg」に変更し、2006年2月に承認を取得した。

注) 各物質のオゾン破壊能力を、トリクロロモノフルオロメタン（CFC-11）を1.0としたときの重量当たりの相対値で示したものの。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 舌下粘膜から速やかに吸収され、血漿中濃度の立ち上がりが速く、狭心症発作を速やかに寛解する。(速効性) (20 ページ参照)
- 2) 取扱いが簡便であり、運動時や入浴時等でも使用が可能である。(簡便性) (5 ページ参照)
- 3) 定量噴霧式のバルブを使用したエアゾール剤であるため、正確な噴霧量が表示回数 (100 回) まで保証される。(定量性) (5～6 ページ参照)
- 4) 密封容器であるため外気との接触が避けられ、安定性に優れている。(安定性) (5～8 ページ参照)
- 5) 再審査終了時の副作用は2,148 例中 96 例 (4.47%) 延べ 121 件であり、主な副作用は、舌のしびれ、頭痛、舌の刺激感、舌痛等であった。(30～34 ページ参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1)和名	ミオコール® スプレー 0.3mg
(2)洋名	Myocor®spray0.3mg
(3)名称の由来	「 <u>myocardial</u> (心筋の)」と「 <u>coronary</u> (冠状の)」から「Myocor」と命名した。
2. 一般名	
(1)和名(命名法)	ニトログリセリン
(2)洋名(命名法)	Nitroglycerin
(3)ステム	不明
3. 構造式又は示性式	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{ONO}_2 \\ \\ \text{CH} - \text{ONO}_2 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{ONO}_2 \end{array}$
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₃ H ₅ N ₃ O ₉ 分子量：227.09
5. 化学名(命名法)	Glyceryl trinitrate 1, 2, 3-Propanetriol trinitrate
6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	略 号：GTN 治験番号：TY-0155
7. CAS 登録番号	55-63-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ニトログリセリンは、常温では無色澄明の粘稠性の液体で、味は甘く灼熱感があり、衝撃により爆発する。

(2) 溶解性

ニトログリセリンは、ジエチルエーテル、アセトン、酢酸 (100)、酢酸エチル、ベンゼン、ニトロベンゼン、ピリジン、クロロホルム、臭化エチレン、ジクロロエチレンと混和する。また、石油エーテル、流動パラフィン、グリセリンにわずかに溶ける。

溶媒	本品 1g を溶かすのに必要な溶媒量 ¹⁾
エタノール	4g
メタノール	18g
二硫化炭素	120g
水	800mL

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点¹⁾: 不安定形 2.8℃
安定形 13.5℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 該当しない (解離しないため)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光度 : 紫外部に吸収極大を示さない。²⁾

比重¹⁾:

温度 (°C)	比重 (g/cm ³)
4	1.6144
15	1.6009
25	1.5918

屈折率¹⁾ : $n_D^{15} = 1.474$

粘度²⁾:

温度 (°C)	粘度 (cP)
20	35.5
30	21.0
50	9.4
60	6.8

蒸気圧^{1, 3)}:

温度 (°C)	蒸気圧 (mmHg)
20	2.6×10^{-4}
25	5.5×10^{-4}
37	2.2×10^{-3}
93	3.1×10^{-1}

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

1) 温度に対する安定性¹⁾

50～60℃で分解が始まり、100℃で多少揮発し、135℃で硝酸のような黄色の蒸気を放出し、218℃で爆発する。

爆発する時に、無毒の気体が生成する。



2) 酸・アルカリに対する安定性²⁾

中性及び弱酸性溶液では比較的安定であるが、アルカリの存在下では非常に速く分解する。

37℃の4mol/L水酸化ナトリウム溶液中においては、15分で完全に分解するが、37℃の4mol/L塩酸溶液中においては、6時間後に28%が分解する。

3) 分解物

1,2-グリセリルジニトレート (1,2-GDN)

1,3-グリセリルジニトレート (1,3-GDN)

1-グリセリルモノニトレート (1-GMN)

2-グリセリルモノニトレート (2-GMN)

グリセリン (グリセロール)

硝酸イオン

3. 有効成分の確認試験法

ジフェニルアミンによる硝酸塩の呈色反応及びアクロレイン臭 (日本薬局方「ニトログリセリン錠」の確認試験)

4. 有効成分の定量法

サリチル酸ニトロ化体の吸光度測定法 (日本薬局方「ニトログリセリン錠」の定量法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

舌下粘膜（舌下に投与する）

(2) 剤形の区別、外観及び性状

区別：定量噴霧式エアゾール剤

外観及び性状：耐圧アルミ製容器に密封されたエアゾール剤

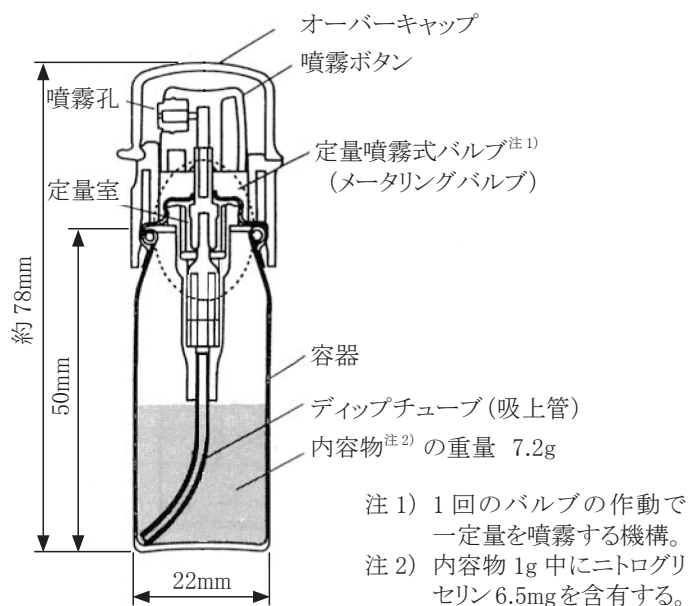
（1 缶中内容量 7.2g、100 回用）

＜本剤の内容物の性状＞

無色～淡黄色澄明の液体で、ハッカのにおいがし、清涼感を伴う焼くような味がする。



図IV - 1. 本剤の外観



図IV - 2. 本剤の構造（模式図）

IV. 製剤に関する項目

(3) 製剤の物性

1) 1噴霧重量と1噴霧中のニトログリセリン含量

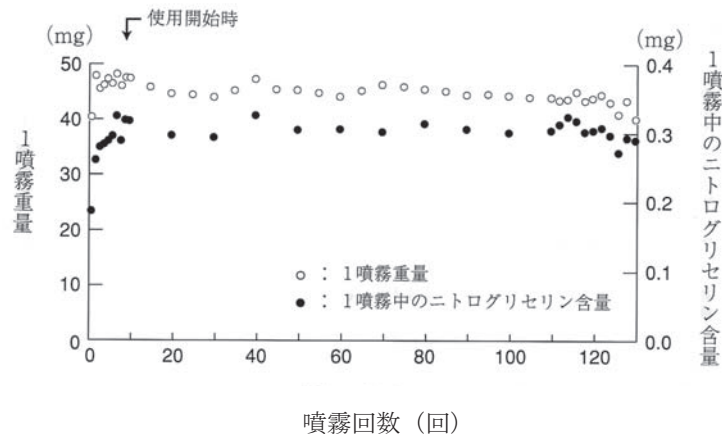
1噴霧重量：46.5mg

1噴霧中ニトログリセリン含量：0.3mg

本剤は噴射剤の圧力により、ニトログリセリンを含む内容物を噴霧する定量噴霧式バルブ（メータリングバルブ）を使用したエアゾール剤であるため、噴霧ボタンの押し方や内容液の液量にほとんど影響されずに、使用開始時から表示回数（100回）まで再現性よく一定量を噴霧する。

① 1噴霧重量と1噴霧中のニトログリセリン含量の関係

本剤の1噴霧重量及び1噴霧中のニトログリセリン含量を測定したところ、両者の関係は、7回空噴霧後の使用開始時から表示回数（100回）までのいずれの測定時点においても一定であった。



図IV-3. 1噴霧重量と1噴霧中のニトログリセリン含量

○：1噴霧重量

●：1噴霧中のニトログリセリン含量

② 使用開始、中間及び終了時の1噴霧重量のばらつき

1噴霧重量のばらつきを検討するため、7回空噴霧した後、使用開始時、使用中間時、使用終了時を想定し、噴霧1～10、41～50及び91～100回目について、1噴霧重量を測定したところ、いずれの測定時点においても1噴霧重量のばらつきに差はみられなかった。

表IV-1. 使用開始、中間及び終了時の1噴霧重量

噴霧回数 (7回空噴霧後)	1噴霧重量 (mg)		
	1 缶目	2 缶目	3 缶目
1～10回	46.6 ± 0.5	45.8 ± 0.5	47.5 ± 0.4
41～50回	44.9 ± 0.5	45.4 ± 0.6	46.7 ± 0.5
91～100回	44.2 ± 0.7	44.7 ± 0.5	46.1 ± 0.7

(平均値 ± S.D. n=10)

IV. 製剤に関する項目

2) 噴霧回数と1噴霧重量に及ぼす外気温の影響

①夏季及び冬季における使用状況を考慮し、本剤の噴霧回数と1噴霧重量に及ぼす温度の影響について検討するため、0℃及び40℃の条件にて試験を行った。その結果、いずれの条件においても、定量噴霧回数は100回以上であり表示の100回は保証されていた。また、1噴霧重量の変化もわずかで、0～40℃の範囲の使用では問題はないと考えられた。

表IV-2. 噴霧回数と1噴霧重量に及ぼす外気温の影響

項目	温度		
	室温	0℃	40℃
7回空噴霧後の 定量噴霧回数(回)	115	106	120
1噴霧重量(mg)	46.4	46.3	44.0

(3缶の平均値)

②0℃未満の低温下における1噴霧重量を測定した試験では、室温における場合と比較して-5℃ではほとんど差が認められなかったが、-18℃では1噴霧重量にばらつきがみられた。従って、0℃未満の低温下においては、充分量のニトログリセリンが噴霧されないことがあるため、0℃未満にならないような状態で携帯し使用する必要があると考えられる。

表IV-3. 低温下における1噴霧重量

温度	試料 噴霧回数 ^{注)}	1噴霧重量(mg)			
		1缶目	2缶目	3缶目	平均
-5℃	1	45.9	50.9	49.9	48.9
	2	47.5	49.0	49.9	48.8
	3	45.6	46.8	49.0	47.1
-18℃	1	38.5	49.3	48.2	45.3
	2	45.3	50.1	50.7	48.7
	3	24.5	53.8	53.1	43.8

注) 低温(-5℃又は-18℃)に保った恒温器中に10分間保管後、

1噴霧目を噴霧し重量(減量)を測定。

2、3噴霧目は、恒温器に3分間戻した後、噴霧し測定。

IV. 製剤に関する項目

3) 噴霧の間隔をおいたときの1噴霧重量

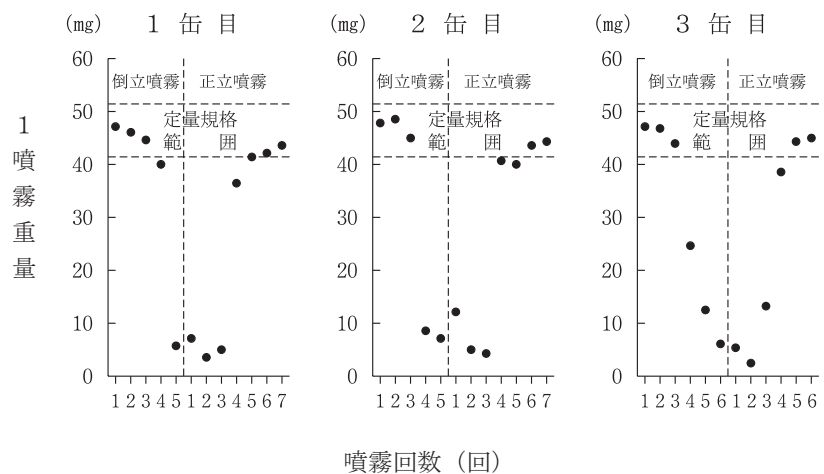
本剤を正立状態で保管し、噴霧の間隔を2週～3ヵ月おいて使用した場合の1噴霧重量を連続3回測定したところ、3ヵ月後まで噴霧1回目から一定の重量が噴霧された。しかし、しばらく（約1ヵ月）使用していない場合、あるいは横にしたり逆さまの状態でも保管・携帯した場合は、使用前に容器を立てた状態で数回空噴霧をして、十分な薬液が出ることを確認の上、使用することが望ましいと考えられる。

表IV-4. 噴霧の間隔をおいて使用したときの1噴霧重量

間隔	試料 噴霧回数	1噴霧重量 (mg)			
		1 缶目	2 缶目	3 缶目	平均
2 週	1	49.2	47.9	47.2	48.1
	2	47.4	46.1	46.8	46.8
	3	46.6	46.3	45.2	46.0
1 ヶ月	1	46.7	47.7	48.5	47.6
	2	46.0	45.6	45.9	45.8
	3	44.4	45.4	46.5	45.4
2 ヶ月	1	46.3	48.4	48.3	47.7
	2	45.7	46.6	47.0	46.4
	3	46.3	47.1	47.1	46.8
3 ヶ月	1	45.1	47.4	46.9	46.5
	2	44.7	46.7	46.4	45.9
	3	43.9	45.8	45.5	45.1

4) 容器を倒立状態で使用した場合の1噴霧重量


本剤を倒立状態で使用した場合、缶内のディップチューブ先端は完全に内容液から出た状態になるが、その状態においても3回は定量噴霧が可能であった。ただし、倒立状態で使用後はディップチューブ中に内容液が入らず定量室が空になっているため、次回使用時には正立状態で5～6回空噴霧する必要がある。



図IV-4. 本剤を正立状態で30回噴霧後、倒立状態で噴霧し、その後また正立状態に戻し1噴霧重量を測定した結果

IV. 製剤に関する項目

(4) 識別コード

 721 (スプレー缶本体に表示)

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

本剤の充てん原液（噴射剤を除いたもの）の比重
 d_{15}^{15} : 約 0.8

(6) 無菌の有無

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1g 中にニトログリセリン 6.5mg (1 噴霧中ニトログリセリン 0.3mg) を含有する。

(2) 添加物

エタノール、テトラフルオロエタン、ハッカ油

<参考>表IV-5. 本剤に使用している噴射剤の一般的性状

名称	テトラフルオロエタン (HFC-134a)
化学式	CH ₂ FCF ₃
分子量	102.03
性状	無色透明な揮発性の液でわずかに特異なおいがある
沸点 (1 気圧)	- 26.18°C
凝固点	- 101.15°C
蒸気圧 (25°C)	6.8kgf/cm ²
比重 (25°C)	1.206
オゾン破壊係数 ^{注)}	0

注) 各物質のオゾン破壊能力を、トリクロロモノフルオロメタン (CFC-11) を 1.0 としたときの重量当たりの相対値で示したもの。

(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

1) 長期保存試験

本剤を 25°C、36 ヶ月間保存した場合、開始時と比べて変化は認められなかった。
 (試験項目：性状、含量、確認試験、純度試験、重量偏差試験、噴霧回数)

表IV-6. 25°C、36 ヶ月間保存におけるニトログリセリン含量

		開始時	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
1 噴霧中	ニトログリセリン含量 (mg)	0.315	0.312	0.307	0.310	0.320	0.318
	残存率 (%)	100.0	98.9	97.6	98.4	101.6	101.1
1 缶中	ニトログリセリン含量 (mg)	47.2	46.5	46.1	45.6	45.3	44.6
	残存率 (%)	100.0	98.5	97.5	96.6	95.8	94.5

(3 ロット、各 3 回測定の平均値)

IV. 製剤に関する項目

2) 温度に対する安定性

本剤は耐圧アルミ容器に加圧充てんされた製剤であり、容器内圧は陽圧になっているため、湿度及び光の影響を受けないので、40℃における保存試験を行った。その結果、6ヵ月間保存では開始時と比べて変化は認められなかった。(試験項目：性状、含量、確認試験、純度試験、重量偏差試験)

表IV-7. 40℃、6ヵ月間保存におけるニトログリセリン含量

		開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
1噴霧中	ニトログリセリン含量 (mg)	0.315	0.316	0.316	0.313	0.315
	残存率 (%)	100.0	100.3	100.3	99.4	100.0
1缶中	ニトログリセリン含量 (mg)	47.2	46.9	46.6	46.6	46.5
	残存率 (%)	100.0	99.4	98.7	98.7	98.5

(3ロット、各3回測定の平均値)

本剤を50、60及び70℃の恒温器中に静置し、一定時間毎に製剤の重量を測定した。その結果、温度及び時間に依存して漏洩量が増加したことから、夏期の車内、日のあたる場所などでは60℃を超えることがあるので、このような場所には放置しないよう注意が必要である。

表IV-8. 高温状態での本剤の内容物の漏洩量^{注)} (mg)

	1日後	2日後	7日後
50℃	1.9	3.1	13.3
60℃	4.5	8.1	30.2
70℃	10.4	21.0	76.0

(10缶の平均値)

注) 開始時からの重量の減少量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の確認 試験法	1) ジフェニルアミンによる硝酸塩の呈色反応 2) 薄層クロマトグラフィー
11. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
12. カ価	化学物質全体による。
13. 混入する可能性のある 夾雑物	40℃、6ヵ月間保存後の薄層クロマトグラフィーにおける試験の結果、分解物は認められなかった。 なお、ニトログリセリンの分解物としては、次の物質が知られている。 1,2-グリセリルジニトレート (1,2-GDN) 1,3-グリセリルジニトレート (1,3-GDN) 1-グリセリルモノニトレート (1-GMN) 2-グリセリルモノニトレート (2-GMN) グリセリン (グリセロール) 硝酸イオン
14. 注意が必要な容器・外観が 特殊な容器に関する情報	該当資料なし
15. 刺激性	ウサギにおける口腔粘膜刺激試験→「IX-2-(4) その他の特殊毒性」の項参照
16. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

狭心症発作の寛解

2. 用法及び用量

通常、成人には、1回1噴霧（ニトログリセリンとして0.3mg）を舌下に投与する。

なお、効果不十分の場合は1噴霧を追加投与する。

<使用法>

本剤の使用に当たっては、十分な効果を得るために正しく使うことが大切である。

- ①オーバーキャップを押し開ける。
- ②初めて使用する場合は、容器を立てた状態で6～7回空噴霧する。また、しばらく（約1ヵ月）使用していない場合、あるいは横にしたり逆さまの状態でも保管・携帯した場合は、使用前に容器を立てた状態で数回空噴霧をして、十分な薬液が出ることを確認の上、使用する。
- ③噴霧孔をできるだけ口へ近づける（容器を持つ指があごにつくまで）。残量が少なくなると、傾けた状態では正確に噴霧されないことがあるので、なるべく容器は垂直に立てて持つ。

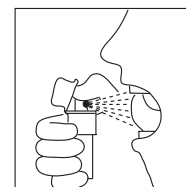


図. ミオコールスプレー 0.3mg の噴霧例

- なお、寝ている場合は頭を少し起こしてから使用する。
- ④舌を上げ、上あごにつけてから口を開け、息を止めた状態で舌下（舌の裏側）に向けて噴霧ボタンを1回押し、口を閉じる。このとき、深く吸い込まないこと。
 - ⑤使用後はオーバーキャップを閉じる。

<医師・薬剤師等へのお願い>

患者に添付の患者用説明書（ミオコールスプレー 0.3mg を使用される方へ）の内容をご説明の上、その文書を必ずお渡し願います。また、用法・用量を厳重に守るようご指導願います。→「XIII. 備考」参照

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

国内 62 施設 173 例について実施された狭心症患者に対する臨床試験結果において、中等度改善以上の改善率は 78.0%であった。^{4~7)}

症例数	全般改善度						中等度改善以上
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	
173	54	81	21	13	1	3	78.0% (135/173)

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子 36 名に本剤 1 噴霧を舌下投与したとき、7 例に血圧低下が認められた。また、臨床検査値の異常所見は認められなかった。(社内資料)

(4) 探索的試験

狭心症患者 41 例を対象に発作時に本剤を 1 噴霧投与し、症状に応じて 2 噴霧以上投与した結果、本剤を使用した総発作回数 788 回中「完全に治った」が 1 噴霧の例で 91.3% (398 / 436 回)、2 噴霧の例で 89.6% (275 / 307 回)、3 噴霧以上の例で 71.9% (23 / 32 回) であり、至適用量は 1 回 1 ～ 2 噴霧であることが確認された。⁴⁾

[平盛勝彦, 他: 基礎と臨床, 24 (8), p. 3907-3913 (1990)]

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人には、1 回 1 噴霧 (ニトログリセリンとして 0.3mg) を舌下に投与する。なお、効果不十分の場合は 1 噴霧を追加投与する。」である。

(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

二重盲検交叉比較試験により本剤の有用性が認められている。

3) 安全性試験

該当資料なし

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)

使用成績調査 1,965 例中、副作用発現症例は 89 例 (4.53%) であり、主な副作用は、舌のしびれ 24 件 (1.22%)、頭痛 19 件 (0.97%)、舌痛 8 件 (0.41%)、舌の刺激感 7 件 (0.36%) 等であった。⁸⁾

→ 「Ⅷ-8-(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

[鈴木寛幸, 他: Prog. Med., 18 (8), p. 1977-1991 (1998)]

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

硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、亜硝酸アミル、ニコランジル

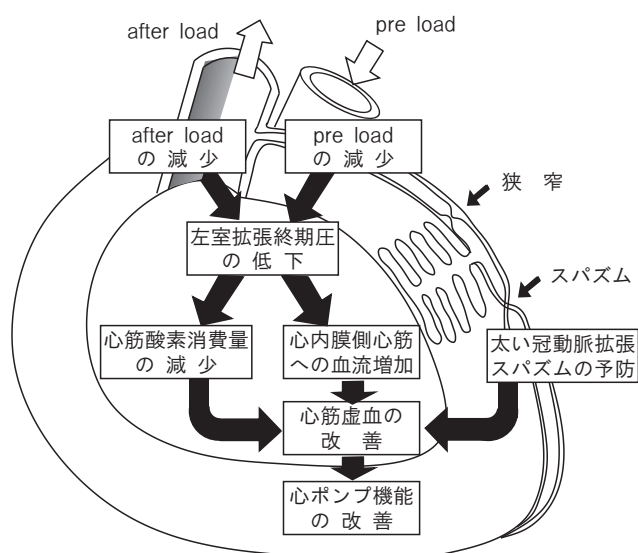
2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位：血管平滑筋

心血管系作用機序（図VI-1）：

- 1) 主として細胞外への Ca^{++} 流出促進⁹⁾ により末梢静脈系を拡張し、前負荷（pre load）を減少させるとともに、末梢動脈系をも拡張し、後負荷（after load）を減少させ、左室壁張力を低下して心筋酸素消費量を減少させる。
- 2) 左室拡張終期圧（肺毛細管圧）を低下させ、心内膜側心筋への冠血流を増加する。
- 3) 冠状動脈の太い部分を拡張してスパズム（攣縮）を防ぐとともに側副血行路を増強する。^{10, 11)}

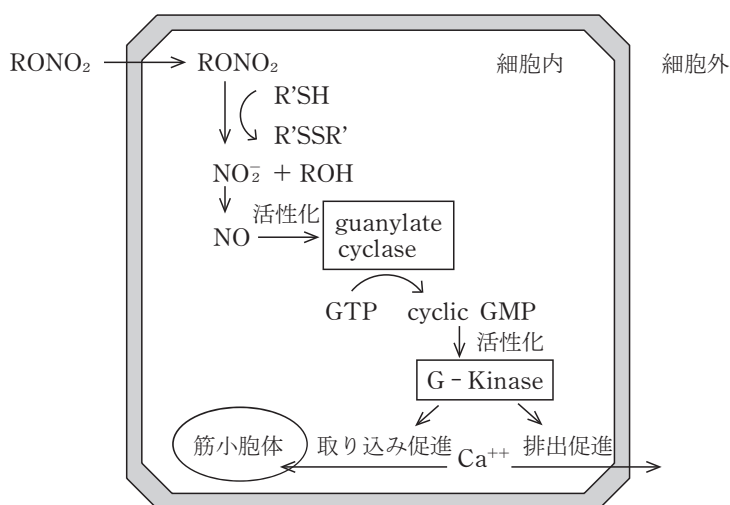


図VI-1. 本剤の作用機序の模式図

VI. 薬効薬理に関する項目

血管平滑筋弛緩の作用機序：

ニトログリセリンの細胞レベルにおける血管平滑筋弛緩の作用機序は必ずしも明確ではないが、仮説として生体内のSH基により亜硝酸イオン (NO_2^-) に還元された後、酸化窒素 (NO) に変化し、guanylate cyclase を活性化すると考えられている。さらに、活性化された guanylate cyclase は cyclic GMP の生成を促進し、その結果、cyclic GMP 依存性の蛋白リン酸化酵素 (G-Kinase) の活性化が起こり、細胞外への Ca^{++} 排出や筋小胞体への Ca^{++} の取り込み促進による細胞内の遊離 Ca^{++} 濃度の低下等を介して、血管平滑筋が弛緩すると考えられている (図VI-2)。



図VI-2. ニトログリセリンの血管平滑筋弛緩の作用機序

また、血管トーン（緊張度）は種々のシグナル伝達のバランスにより制御されており、近年、特に RhoA / Rho キナーゼシグナルが Ca^{++} 感受性を亢進するシグナルとして注目されている。

硝酸エステル系薬剤の血管平滑筋弛緩作用の一部には、RhoA / Rho キナーゼ系の抑制が関与していると考えられている。¹²⁾

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血行動態に及ぼす作用（無麻酔イヌ）

無麻酔イヌの舌下に本剤1回1、2又は3噴霧（ニトログリセリンとして0.3、0.6又は0.9mg）投与時の血行動態を検討した（図VI-3）。¹³⁾

①収縮期血圧

1、2又は3噴霧投与により収縮期血圧はそれぞれ投与後2～3分で最大7.5、8.5及び13.0mmHg低下し、用量依存性が認められた。本剤の1回1噴霧投与時の投与後3～6分及び1回2噴霧投与時の投与後2～20分の収縮期血圧は、投与前値に対して有意な低下が認められた（ $p<0.05$ ）。また、1回3噴霧投与では、投与後30分まで、投与前値に対して有意な低下が認められた（ $p<0.05$ ）。

②拡張期血圧

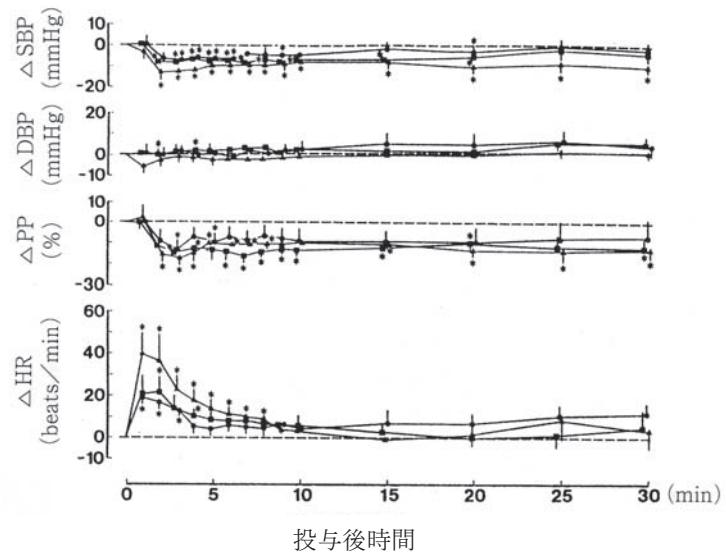
1、2又は3噴霧投与のいずれにおいても著明な変化は認められなかった。

③脈圧

1、2又は3噴霧投与のいずれにおいても、脈圧は収縮期血圧の低下に並行するかたちで用量依存的に減少した。

④心拍数

1、2又は3噴霧投与のいずれにおいても、投与直後に心拍数は一過性に増加したが、10分以内に回復した。



図VI-3. 無麻酔イヌの舌下に本剤1回1～3噴霧を投与したときの血行動態の経時変化（平均値±S.E. n=6）

SBP：収縮期血圧、DBP：拡張期血圧、PP：脈圧、HR：心拍数

*：投与前値に対して有意差あり（ $p<0.05$ ）

●：1噴霧、■：2噴霧、▲：3噴霧

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 虚血性 ST 下降に対する作用 (ラット)

麻酔ラットのバソプレシン投与による心電図上 ST 下降に対して、本剤 1 回 1 噴霧投与は、投与後約 1 分で著明な抑制作用を示した (図 VI-4)。

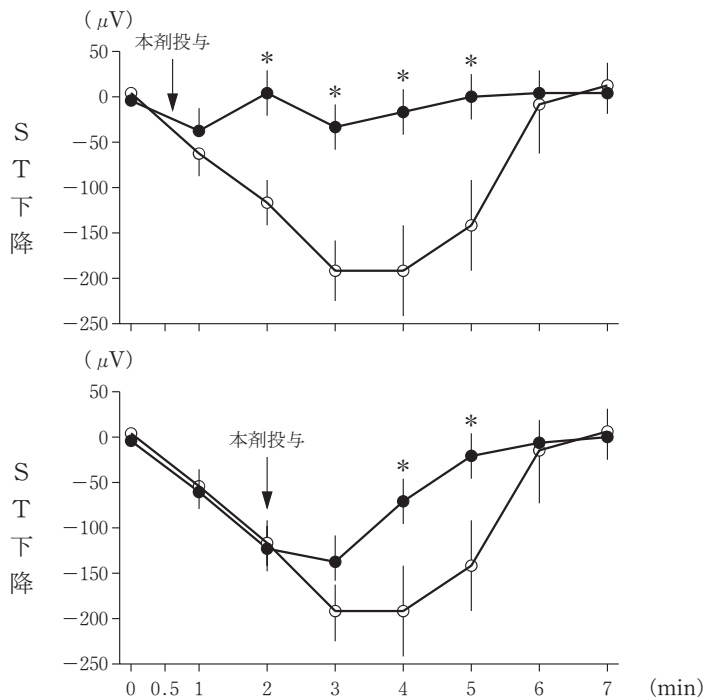


図 VI-4. バソプレシン投与によるラットの虚血性 ST 下降に対する作用

—○—: 非投与群、—●—: 本剤投与群

上段: 本剤をバソプレシン投与後 30 秒に 1 回 1 噴霧舌下投与

下段: 本剤をバソプレシン投与後 2 分に 1 回 1 噴霧舌下投与
(平均値 ± S.E. 各群 n=6)

*: 非投与群及び本剤投与群の間で有意差あり (p<0.05)

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 冠動脈拡張作用と血行動態に及ぼす作用 (ヒト)

虚血性心疾患患者 60 例を対象とし、コントロール (無投薬) 群、ニトログリセリンとして 0.15mg 噴霧舌下投与群、0.3mg 噴霧舌下投与群、0.6mg 噴霧舌下投与群、ニトログリセリン舌下錠 0.3mg 投与群、硝酸イソソルビド 1mg 冠動脈内投与群に無作為に分け (1 群各 10 例)、ニトログリセリンの冠動脈拡張作用及び血行動態に及ぼす作用を検討した。

その結果、0.15 ~ 0.6mg 噴霧舌下投与間で冠動脈拡張効果及び血行動態に及ぼす効果に用量依存性が認められた。また、0.3mg 噴霧舌下投与の血行動態に及ぼす効果は、ニトログリセリン舌下錠 0.3mg 投与と同等で、冠動脈拡張効果は同等以上であり、0.6mg 噴霧舌下投与の冠動脈拡張効果は強く、硝酸イソソルビド 1mg 冠動脈内投与に匹敵し、血行動態に及ぼす効果も大であった (表 VI-1)。¹¹⁾

表 VI-1. 冠動脈拡張率及び血行動態諸指標の変化率 (%)

指標 群	回旋枝 (# 11) ^{注)}		収縮期血圧		肺動脈楔入圧	
	3 分後	5 分後	3 分後	5 分後	3 分後	5 分後
コントロール群	-7.4 ± 6.7	-7.8 ± 1.6 **	1.3 ± 2.1	0.1 ± 1.6	-0.4 ± 2.1	-1.3 ± 3.3
L 群	23.0 ± 3.8 **	20.4 ± 3.8 **	-6.8 ± 2.2 *	-8.5 ± 1.8 **	-32.9 ± 2.8 **	-35.9 ± 2.1 **
M 群	24.1 ± 5.4 **	27.1 ± 6.9 **	-7.1 ± 2.2 **	-11.9 ± 2.1 **	-34.6 ± 3.3 **	-40.4 ± 3.9 **
H 群	30.2 ± 8.6 **	35.3 ± 9.1 **	-16.9 ± 2.3 **	-18.4 ± 2.2 **	-56.4 ± 5.2 **	-60.5 ± 6.1 **
舌下錠群	18.3 ± 7.6 *	19.7 ± 7.4 *	-12.0 ± 1.5 **	-15.0 ± 1.9 **	-32.1 ± 3.6 **	-39.5 ± 4.6 **
I 群	30.3 ± 8.7 **	31.8 ± 7.4 **	-9.1 ± 2.0 **	-9.7 ± 2.0 **	-29.8 ± 5.4 **	-34.9 ± 5.2 **

(平均値 ± S.E.)

注) AHA 分類での冠動脈部位

検定: 投与前との対応のある t 検定 * : p < 0.05, ** : p < 0.01

L 群: ニトログリセリンとして 0.15mg 噴霧舌下投与群

M 群: ニトログリセリンとして 0.3mg 噴霧舌下投与群

H 群: ニトログリセリンとして 0.6mg 噴霧舌下投与群

舌下錠群: ニトログリセリン舌下錠 0.3mg 舌下投与群

I 群: 硝酸イソソルビド 1mg 冠動脈内投与群

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 運動負荷誘発発作に対する作用 (ヒト)

安定労作狭心症患者 23 例を対象として、トレッドミル運動試験における運動誘発狭心症発作に対する本剤の発作寛解効果について検討した (プラセボを対象とした二重盲検交叉比較試験による)。

その結果、本剤 1 回 1 噴霧はプラセボに比較して薬剤投与から運動終了までの時間を有意に延長し、胸痛出現から消失までの時間を有意に短縮した (表 VI-2)。また、心電図 ST 偏位は回復期 1 分、2 分、4 分においてプラセボ投与に比し、本剤投与によって有意に改善し ($p < 0.05$)、5 分、6 分においても改善する傾向を示した (図 VI-5)。¹⁴⁾

表 VI-2. トレッドミル運動試験における時間計測値の比較 (n=23)

	投与薬剤	平均値 ± S.E. (秒)	t 検定
薬剤投与から運動終了までの時間	本剤	127.8 ± 16.2	p < 0.05
	プラセボ	97.9 ± 9.2	
胸痛消失時間	本剤	142.1 ± 15.4	p < 0.05
	プラセボ	169.5 ± 16.2	

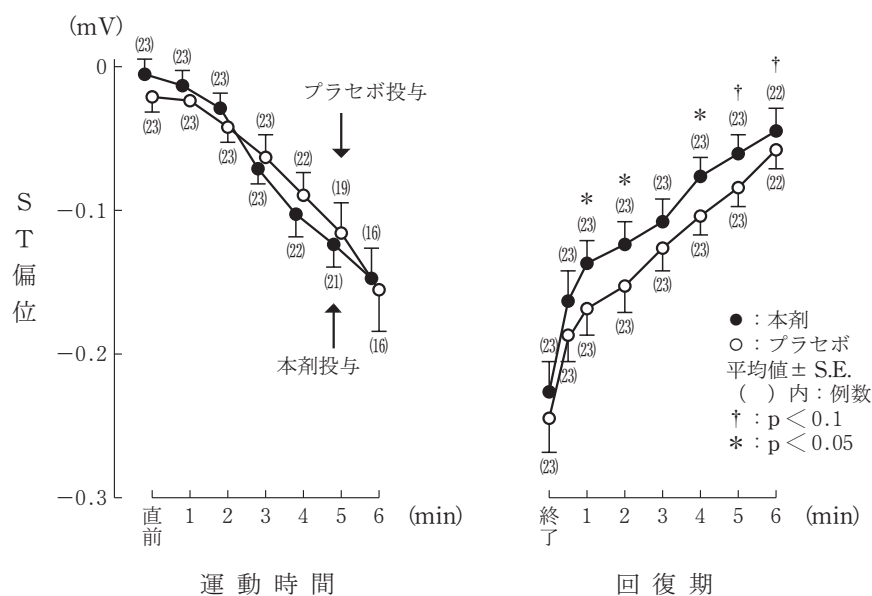


図 VI-5. トレッドミル運動試験中及び回復期の ST 偏位

(3) 作用発現時間・持続時間

うっ血性心不全患者 7 例を対象として、本剤を舌下に 1 回噴霧し、噴霧前及び投与後 30 分まで心行動態、血漿中ニトログリセリン濃度及び自・他覚症状を観察した。その結果、肺毛細管圧は投与前 $20.9 \pm 4.4 \text{ mmHg}$ と高値であったが、1 分後に $18.0 \pm 5.3 \text{ mmHg}$ (-13.9%) に低下、2 分後に $13.3 \pm 4.7 \text{ mmHg}$ (-36.4%) と有意に低下し ($p < 0.01$)、その効果は 30 分後まで持続した。¹⁵⁾

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

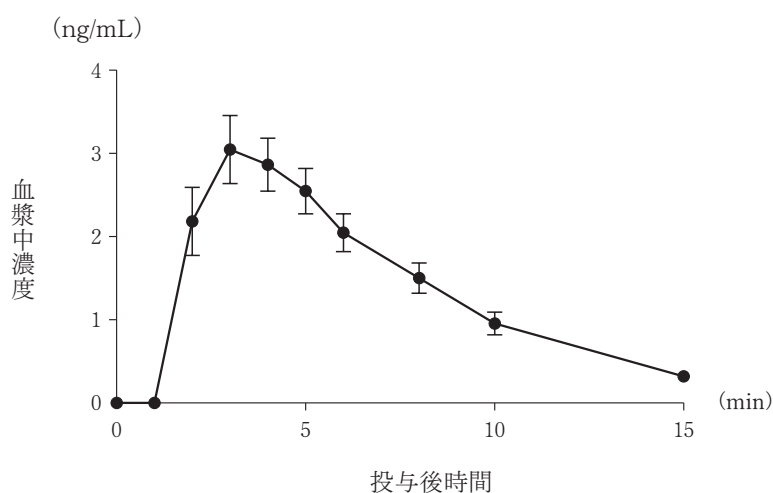
(2) 最高血中濃度到達時間

本剤1噴霧投与後 4.1 ± 0.3 分
(健康成人男子単回投与 平均値 \pm S.E. n=35)

(3) 臨床試験で確認された
血中濃度

1) 単回投与

健康成人男子 35 名に本剤1噴霧 (ニトログリセリンとして 0.3mg) を舌下投与したとき、血漿中ニトログリセリン濃度は投与後 3 分に 3.08ng/mL に達した後、投与後 15 分には 0.30ng/mL まで低下した。



図VII-1. 健康成人男子に本剤1噴霧を舌下投与したときの血漿中ニトログリセリン濃度推移 (平均値 \pm S.E. n=35)

表VII-1. 健康成人男子に本剤1噴霧を舌下投与したときの薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	$AUC_{0 \rightarrow 15min}$ (ng·min/mL)	$T_{1/2}$ (min)
3.55 ± 0.40	4.1 ± 0.3	20.68 ± 2.07	約 3.0 ^{注)}

(平均値 \pm S.E. n=35)

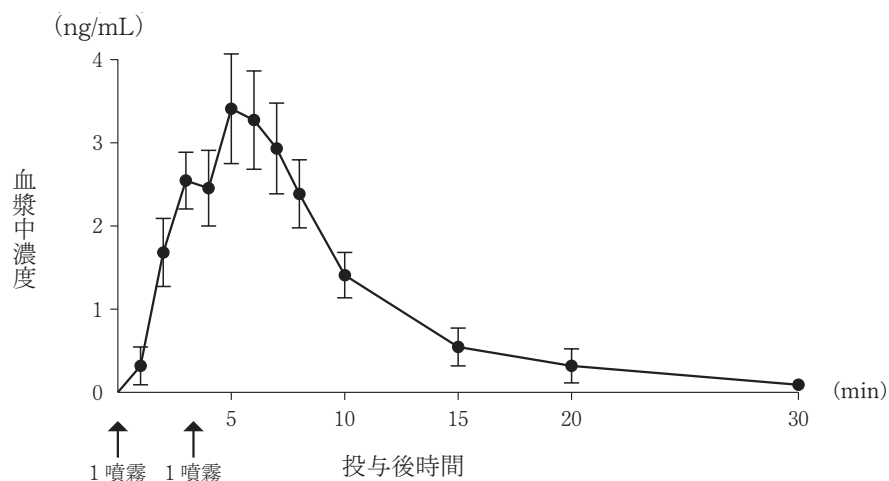
注) 平均血漿中濃度推移から求めた消失半減期

VII. 薬物動態に関する項目

2) 3分間隔で2回投与したときの血漿中濃度

健康成人男子6名に本剤1噴霧（ニトログリセリンとして0.3mg）を舌下投与した後、3分の間隔をおいて更に1噴霧追加投与（計2回、ニトログリセリンとして0.6mg）し、血漿中ニトログリセリン濃度を測定した。

その結果、初回投与後、血漿中濃度は直ちに上昇し、初回投与後3分及び5分（2回目投与後2分）にそれぞれ2.6及び3.3ng/mLの二峰性のピークを示した。¹⁶⁾



図VII-2. 健康成人男子に本剤1噴霧を舌下投与した後、3分の間隔をおいて更に1噴霧追加投与したときの血漿中ニトログリセリン濃度推移（平均値±S.E. n=6）

表VII-2. 健康成人男子に本剤1噴霧を舌下投与した後、3分の間隔をおいて更に1噴霧追加投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	AUC _{0→30min} (ng・min/mL)	T _{1/2} (min)
第1	2.8 ± 0.3	3.2 ± 0.4	33.3 ± 6.1	約3.7 ^{注)}
第2	3.6 ± 0.6	5.7 ± 0.5		

（平均値±S.E. n=6）

注)第2のピーク以降の平均血漿中濃度推移から求めた消失半減期

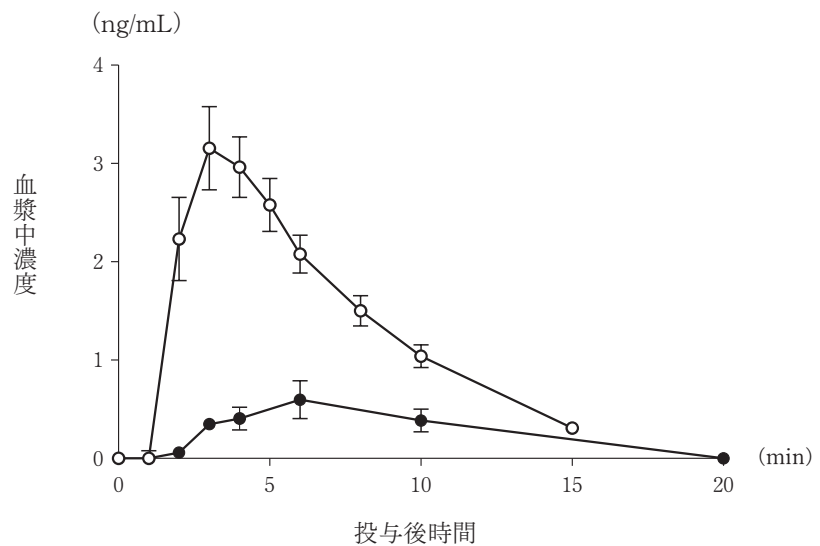
VII. 薬物動態に関する項目

3) 頬粘膜投与時の血漿中濃度

健康成人男子5名の頬粘膜に本剤1噴霧（ニトログリセリンとして0.3mg）を投与したとき^{註)}の血漿中ニトログリセリン濃度は、投与後3分から認められ（0.3ng/mL）、投与後6分で0.6ng/mLに達した後、速やかに減少した。頬粘膜投与時は舌下投与時に比べてニトログリセリンの吸収が遅く、バイオアベイラビリティが小さい傾向が認められた。¹⁶⁾

このことから、本剤の使用にあたっては、正しく舌下に投与する必要があると考えられる。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1回1噴霧（ニトログリセリンとして0.3mg）を舌下に投与する。なお、効果不十分の場合は1噴霧を追加投与する。」である。



図VII-3. 健康成人男子の頬粘膜に本剤1噴霧を投与したときの血漿中ニトログリセリン濃度推移（平均値±S.E.）
 -●-：頬粘膜（n=4）1例は採血不能のため脱落
 -○-：舌下粘膜（n=35）単回投与試験より引用し参考までに記載

表VII-3. 健康成人男子の頬粘膜に本剤1噴霧を投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	$AUC_{0 \rightarrow 20min}$ (ng · min/mL)
頬粘膜投与* ¹	0.6 ± 0.2	8.0 ± 1.2	5.6 ± 1.1
舌下投与* ²	3.55 ± 0.40	4.1 ± 0.3	20.68 ± 2.07

* 1：平均値±S.E. n=4

* 2：単回投与試験より引用し参考までに記載（平均値±S.E. n=35
 $AUC_{0 \rightarrow 15min}$ ）

(4) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響	→「VIII-7. 相互作用」の項参照
(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	1-コンパートメントモデル
(2) 吸収速度定数	本剤1噴霧時の吸収速度定数： 0.7389min^{-1} (健康成人男子単回投与 n=35)
(3) バイオアベイラビリティ	→「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
(4) 消失速度定数	本剤1噴霧時の消失速度定数： 0.2313min^{-1} (健康成人男子単回投与 n=35)
(5) クリアランス	該当資料なし <参考> 外国人(健康成人男子10名)にニトログリセリン舌下錠0.6mgを舌下投与したときの全身クリアランス ¹⁷⁾ ： $28\text{L}/\text{min}$
(6) 分布容積	該当資料なし <参考> 外国人(健康成人男子10名)にニトログリセリン舌下錠0.6mgを舌下投与したときの分布容積 ¹⁷⁾ ： 179.6L
(7) 血漿蛋白結合率	約60% ¹⁸⁾
3. 吸収	1) 吸収部位 舌下粘膜 頬粘膜に投与した場合は舌下投与時に比べてニトログリセリンの吸収が遅く、バイオアベイラビリティが小さい傾向が認められている。 ¹⁶⁾ このため舌下(粘膜)へ正しく投与する必要がある。 →「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照 2) 吸収経路 舌下粘膜→舌下の血管→全身循環

VII. 薬物動態に関する項目

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

<参考>

ニトログリセリンは胎盤を容易に通過することが期待される。また、胎児臍帯血管の拡張を起こすことが知られている。¹⁹⁾

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。²⁰⁾

(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

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：ニトログリセリンは脱ニトロ体である glyceryl 1,3-dinitrate (1,3-GDN)、glyceryl 1,2-dinitrate (1,2-GDN)、更に glyceryl mononitrate (GMN)、に変換され、尿中、呼気中に排泄される代謝経路が推定されている。²¹⁾

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種

グルタチオン S-トランスフェラーゼ

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

舌下粘膜からの吸収であるため肝臓での初回通過効果は受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>

動物実験において、代謝物の 1,3-GDN、1,2-GDN 及び GMN は、ニトログリセリン (GTN) に比べて弱いながらもその活性が認められるとの報告がある。

表VII-4. ニトログリセリン及び代謝物の薬理活性比

動物種及び投与経路	薬理活性の指標	薬理活性比			
		GTN	1,3-GDN	1,2-GDN	GMN
ウサギ ²²⁾ (in vitro)	摘出大動脈の弛緩	1	1 / 12	—	1 / 104
イヌ ²³⁾ (動脈内)	後肢血管の定圧還流圧の減少	1	1 / 19	1 / 28	—
イヌ ²⁴⁾ (静脈内)	血圧降下	1	1 / 10	1 / 14	< 1 / 40

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人男子5名に本剤1噴霧（ニトログリセリンとして0.3mg）を舌下投与したときの主代謝物である1,2-GDN及び1,3-GDNの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。²⁵⁾

表VII-5. ニトログリセリン及び主代謝物の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	AUC _{0→120min} (ng・min/mL)
ニトログリセリン	2.9 ± 1.0	3.4 ± 0.2	13.9 ± 3.7 ^{注)}
1,2-GDN	3.2 ± 0.6	8.8 ± 0.8	109.0 ± 25.2
1,3-GDN	0.6 ± 0.2	7.4 ± 2.0	24.8 ± 6.4

(平均値 ± S.E. n=5)

注) AUC_{0→20min}

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ほぼ完全に代謝された後、主として尿中及び呼気中に排泄される。

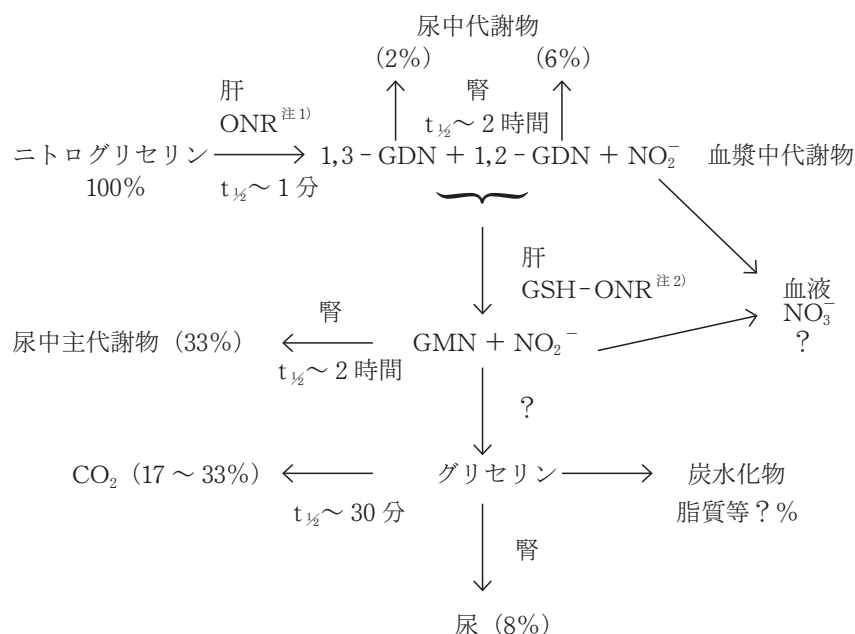
(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

<参考>

ニトログリセリンをラットに静脈内投与した場合、脱ニトロ化され1,3-GDN、1,2-GDN、更にGMNに変換され尿中、呼気中に排泄される次のような代謝・排泄経路が推定されている。²¹⁾



図VII-4. ニトログリセリンの代謝・排泄経路

(カッコ内の%は¹⁴C-ニトログリセリンを静注したとき24時間までに排泄された¹⁴C-放射活性から換算したニトログリセリンの割合を示す。)

注1) ONR: organic nitrate reductase (有機硝酸化合物還元酵素)

注2) GSH-ONR: glutathione-organic nitrate reductase (グルタチオン-有機硝酸化合物還元酵素)

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）】

1. 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者

[血管拡張作用により更に血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。]

(解説)

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤投与後の全身的血管拡張作用により、更に血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがあるため、禁忌である。

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。]

(解説)

類似化合物である亜硝酸アミルの投与（吸入投与）によって、眼内血管拡張による眼圧の上昇が報告されており^{26, 27)}、特に房水流出路が閉塞している閉塞隅角緑内障は高齢者に最も多く発症し、コントロール不良の場合が多いため²⁸⁾、禁忌である。

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。]

(解説)

ニトログリセリン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との報告がある^{29, 30)}ため、禁忌である。

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。]

(解説)

高度な貧血のある患者では、組織細胞は酸素欠乏状態にあるため、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤による循環動態の変化により、組織細胞への十分な血液の運搬が低下する可能性がある。そのため貧血症状を悪化させるおそれがあり、禁忌である。

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

(解説)

ニトログリセリン以外の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を含めて、過去に過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	<p data-bbox="576 280 1426 479">6. 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 [本剤とこれらの薬剤との併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。「相互作用」の項参照]</p> <p data-bbox="564 510 638 539">(解説)</p> <p data-bbox="564 553 1441 786">硝酸・亜硝酸エステル系薬剤はグアニル酸シクラーゼを活性化し、cyclicGMP (cGMP) の産生を促進して細胞内のCa⁺⁺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、バルデナフィル塩酸塩水和物及びタダラフィルは、cGMPを分解するホスホジエステラーゼ5を阻害することにより、cGMPの分解を抑制する。また、リオシグアトはグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有し、cGMPの産生を促進する。</p> <p data-bbox="564 799 1441 871">このため、本剤とこれらの薬剤との併用によりcGMPの増大を介する降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させるおそれがあり、禁忌である。</p> <p data-bbox="587 925 715 954">該当しない</p> <p data-bbox="587 1048 715 1077">該当しない</p> <p data-bbox="564 1171 1070 1200">慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <div data-bbox="564 1227 1441 1323"><p data-bbox="580 1236 767 1265">(1)低血圧の患者</p><p data-bbox="619 1274 1270 1303">[血管拡張作用により更に血圧を低下させるおそれがある。]</p></div> <p data-bbox="564 1339 638 1368">(解説)</p> <p data-bbox="564 1382 1441 1453">硝酸・亜硝酸エステル系薬剤投与後の全身的血管拡張作用により、更に血圧を低下させるおそれがあるため、慎重な注意が必要である。</p> <div data-bbox="564 1480 1441 1576"><p data-bbox="580 1489 892 1518">(2)心筋梗塞の急性期の患者</p><p data-bbox="619 1527 999 1556">[血圧を低下させるおそれがある。]</p></div> <p data-bbox="564 1594 638 1624">(解説)</p> <p data-bbox="564 1637 1441 1709">心筋梗塞の急性期には血圧がショック状に下降している場合が少なくないため、慎重な注意が必要である。</p> <div data-bbox="564 1736 1441 1832"><p data-bbox="580 1744 892 1774">(3)原発性肺高血圧症の患者</p><p data-bbox="619 1783 1197 1812">[心拍出量が低下しショックを起こすおそれがある。]</p></div> <p data-bbox="564 1848 638 1877">(解説)</p> <p data-bbox="564 1890 1441 1998">原発性肺高血圧症の患者に類似化合物である硝酸イソソルビド製剤を舌下投与したところ、心拍出量が減少しショックを起こしたとの報告がある³¹⁾ため、慎重な注意が必要である。</p>
--	---

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(4) 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。]

(解説)

肥大型閉塞性心筋症の患者に対する硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与は、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との報告がある³²⁾ため、慎重な注意が必要である。

(1) 過度に使用した場合、急激な血圧低下による意識喪失を起こすことがあるので、用法・用量に十分注意すること。

過度の血圧低下、意識喪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。

(解説)

1回の発作に対して本剤を過度に使用（3～6噴霧）した結果、急激な血圧低下によると思われる意識喪失（失神）が発現している。³³⁾特に本剤のような狭心発作に対して用いる薬剤は、発作の苦しさという特殊な状況下で患者の意志により使用されるため、過量使用に陥りやすいことが予想される。このため、患者への投与開始時の服薬指導が重要であり、過量使用の危険性等について十分理解させることが必要である。

(処置については「VIII-13. 過量投与」の項参照。)

(2) 起立性低血圧を起こすことがあるので注意すること。

(解説)

特に立位の場合、血圧低下による一過性の脳虚血を起こしやすいので、十分注意する。起立性低血圧を起こしたときは、必要に応じて下肢の挙上等の姿勢をとる。

(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、このような場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

(解説)

本剤投与後、頭痛、めまい等の血管拡張作用による副作用が高度の場合には、自動車の運転等に支障を来すことが考えられ、患者の本剤に対する反応性が安定化するまでは、危険を伴う機械の操作等はさせないようにすること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

→「VIII-7-(1) 併用禁忌とその理由」の項参照

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

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、レバチオ) バルденаフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) タダラフィル (シアリス、アドシルカ、ザルティア)	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)		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。

(解説)

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤はグアニル酸シクラーゼを活性化し、cyclicGMP (cGMP) の産生を促進して細胞内のCa⁺⁺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、バルденаフィル塩酸塩水和物及びタダラフィルは、cGMPを分解するホスホジエステラーゼ5を阻害することにより、cGMPの分解を抑制する。また、リオシグアトはグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有し、cGMPの産生を促進する。

このため、本剤とこれらの薬剤との併用によりcGMPの増大を介する降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させるおそれがあり、併用禁忌である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)

下記の薬剤等との相互作用により、過度の血圧低下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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用及び血管拡張作用を有する薬物 Ca拮抗剤 ACE阻害剤 β遮断剤 利尿剤 三環系抗うつ剤 メジャーランキライザー等	血圧低下が増強されることがある。	血圧低下作用が相加的に増強される。
アルコール摂取	血圧低下が増強されることがある。	血圧低下作用が相加的に増強される。
他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤	頭痛、血圧低下等の副作用が増強されることがある。	血管拡張作用が増強される。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 2,148 例中報告された副作用は 96 例 (4.47%) 延べ 121 件であった。主な副作用は、舌のしびれ 24 件 (1.12%)、頭痛 19 件 (0.88%)、舌の刺激感 8 件 (0.37%)、舌痛 8 件 (0.37%) 等であった (再審査終了時)。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧低下、ほてり、動悸	めまい	脳貧血、熱感、潮紅
精神神経系	頭痛、頭重感		失神
過敏症 ^{注)}		発疹	
消化器		アフタ性口内炎	悪心・嘔吐
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等	Al-P、LDHの上昇等	
適用部位	舌の刺激感、舌痛、本剤自体による舌のしびれ		
その他		気分不良	発汗、尿失禁、便失禁

注) 投与を中止すること。

(解説)

・頭痛について

発生原因：脳血管拡張作用に基づく血管性の拍動痛といわれている。

処置方法：通常、ニトログリセリンの連続投与により数日程度で消失するといわれている³⁴⁾が、処置方法としてはアスピリン等の鎮痛薬を投与する³⁵⁾など適切な処置を行う。

・血圧低下について

発生原因：硝酸・亜硝酸エステル系薬剤投与後の全身的血管拡張作用によって、血圧の低下があらわれることが知られている。また、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の血圧低下作用に対して著明な感受性を示す患者では、少量のニトログリセリン投与でも重度の血圧低下が起こる可能性があるため、注意が必要である。

処置方法：血圧が低下した場合には、下肢の挙上等により静脈還流量を増し血圧の回復をはかるなど適切な処置を行う。

→「VIII-13. 過量投与」の項参照

・舌刺激について

発生原因：主に本剤に含まれるエタノールに起因するものと考えられる。また、一般的にニトログリセリンを舌下投与すると舌下の灼熱感を伴うことが知られている。

処置方法：特にエタノールに過敏な患者には注意して使用する。刺激が強い場合には他の剤形（舌下錠等）に変更するなど適切な処置を行う。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び
臨床検査値異常一覧

	承認時	使用成績調査	合計
調査施設数	47	398	425
調査症例数①	183	1,965	2,148
副作用発現症例数②	7	89	96
副作用発現件数	10	111	121
副作用発現症例率 (②/①×100)	3.83%	4.53%	4.47%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害			
かゆみ	1(0.55)		1(0.05)
発疹		1(0.05)	1(0.05)
皮疹	1(0.55)		1(0.05)
中枢・末梢神経系障害			
肩こり		1(0.05)	1(0.05)
冷感		1(0.05)	1(0.05)
頭痛		19(0.97)	19(0.88)
頭重感	1(0.55)	3(0.15)	4(0.19)
めまい		1(0.05)	1(0.05)
立ちくらみ		1(0.05)	1(0.05)
聴覚・前庭障害			
耳鳴		1(0.05)	1(0.05)
その他の特殊感覚障害			
異味感		1(0.05)	1(0.05)
消化器障害			
アフタ性口内炎	1(0.55)		1(0.05)
口内炎		1(0.05)	1(0.05)
口内刺激		2(0.10)	2(0.09)
口内疼痛		3(0.15)	3(0.14)
肝臓・胆管系障害			
AST (GOT) 上昇	1(0.55)	2(0.10)	3(0.14)
ALT (GPT) 上昇	1(0.55)	3(0.15)	4(0.19)
硫酸亜鉛混濁反応異常		1(0.05)	1(0.05)
代謝・栄養障害			
Al-P 上昇	1(0.55)		1(0.05)
LDH 上昇	1(0.55)	1(0.05)	2(0.09)
LDH 低下		1(0.05)	1(0.05)
血清コレステロール上昇		1(0.05)	1(0.05)
血清クロール上昇		1(0.05)	1(0.05)
CK (CPK) 低下		1(0.05)	1(0.05)
心・血管障害 (一般)			
起立性低血圧		2(0.10)	2(0.09)
血圧低下		3(0.15)	3(0.14)
心拍数・心リズム障害			
動悸		4(0.20)	4(0.19)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時	使用成績調査	合計
呼吸器障害 鼻閉		1(0.05)	1(0.05)
赤血球障害 赤血球減少 ヘモグロビン減少 貧血		1(0.05) 1(0.05) 1(0.05)	1(0.05) 1(0.05) 1(0.05)
白血球・網内系障害 単球増多		1(0.05)	1(0.05)
血小板・出血凝血障害 血小板減少		1(0.05)	1(0.05)
一般的全身障害 気分不良 全身倦怠感 ほてり 顔のほてり 顔面潮紅 脱力感	1(0.55)	2(0.10) 1(0.05) 1(0.05) 3(0.15) 1(0.05) 1(0.05)	2(0.09) 1(0.05) 2(0.09) 3(0.14) 1(0.05) 1(0.05)
適用部位障害 舌のしびれ(感) 舌の刺激感 舌痛 舌の荒れ	1(0.55)	24(1.22) 7(0.36) 8(0.41) 2(0.10)	24(1.12) 8(0.37) 8(0.37) 2(0.09)

使用成績調査期間：1991年10月4日～1995年10月3日

(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

使用成績調査における安全性評価対象症例 1,965 例について集計解析を行ったところ、基礎疾患（診断名）、投与前重症度において副作用発現率に差はみられなかったが、合併症の有無別では有の群で副作用発現率が有意に高かった ($p < 0.05$)。

総投与量別で 5 噴霧以下の群、実投与日数別で 1 日の群が他のすべての群に比べて副作用発現率が有意に高かった ($p < 0.001$) が、これは本剤の副作用（適用部位障害、頭痛等）が比較的投与初期に発現することによると考えられる。⁹⁾

1) 診断名別

	症例数	副作用発現症例数	発現症例率 (%)
労作狭心症	925	32	3.46
安静狭心症	247	18	7.29
労作兼安静狭心症	603	31	5.14
その他の狭心症	174	8	4.60
その他	16	0	0.00

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 投与前重症度別

	症例数	副作用発現症例数	発現症例率 (%)
軽症	677	33	4.87
中等度	1,012	43	4.25
重症	244	13	5.33
不明	32	0	0.00

3) 合併症有無別

	症例数	副作用発現症例数	発現症例率 (%)
合併症なし	637	18	2.83
合併症あり	1,328	71	5.35

4) 総投与量別

	症例数	副作用発現症例数	発現症例率 (%)
5 噴霧以下	1,813	52	2.87
6 ～ 10 噴霧	1,014	3	0.30
11 ～ 15 噴霧	650	2	0.31
16 噴霧以上	457	1	0.22
不明	152	31	20.39

5) 実投与日数別

	症例数	副作用発現症例数	発現症例率 (%)
1 日	1,825	46	2.52
2 ～ 7 日	1,521	16	1.05
8 ～ 14 日	658	1	0.15
15 日以上	299	1	0.33
不明	140	25	17.86

(6) 薬物アレルギーに対する 注意及び試験法

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には投与しないこと。
発疹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。
本剤はエタノールを含有するのでエタノールに過敏な患者には注意して使用すること。

9. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では一般に肝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、注意すること。

10. 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、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すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。
[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候、症状：急激な血圧低下による意識喪失等を起こすことがある。

処 置：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。

・過量投与時の処置

患者を適温に暖め、ショック等の姿勢（トレンデレンブルグ体位³¹⁾）で仰臥させる。四肢を動かして静脈還流を擁護し、必要に応じて人工呼吸や酸素吸入を施し、また、輸液により循環血液量を増加させる（輸液に際しては、輸液量が多すぎたり、注入速度が速すぎると心不全の危険があるので細心の注意を必要とする）。

メトヘモグロビン血症が発現したときは、1%メチレンブルー液1～2mg/kgをゆっくりと静脈内投与するか³⁶⁾、又はビタミンC500mgを静脈内投与する。³⁷⁾

注)トレンデレンブルグ体位：45°の角度に傾斜した手術台又はベッドでの仰臥位、骨盤は頭より高くなる。ショック時又は骨盤の手術及び手術後に用いる体位。

14. 適用上の注意

次の事項について患者への指導を行うこと。

(1)火気に近づけて使用しないこと。

(2)目など口以外に向けて使用しないこと。

(3)高用量を直接肺に吸入した場合には、過度の血行動態の変化につながるおそれがあるので、用法・用量を厳守すること。

(4)高温では漏洩することがある。夏期の車中、日の当たる場所等では60℃を超えることがあるので、このような場所には放置しないこと。

(解説)

上記(3)について、動物実験(イヌ)で本剤の肺吸入について検討した結果から、過度の血行動態の変化が推察されるため、用法・用量の厳守が必要である。

・血行動態に対する作用

気管支内噴霧時では舌下噴霧時に比べて、血漿中ニトログリセリン濃度がより速やかに上昇し、 C_{max} は約3倍高値であった。また、血行動態(平均血圧、左心室圧最大変化率、冠血流量等)の作用発現が約1～2分早く、これらの変化量もわずかに大きかった。¹³⁾

・呼吸機能に及ぼす影響

気管支内への反復噴霧において、噴霧回数に依存した PaO_2 及び $PaCO_2$ の累積作用は認められず、誤って肺に吸入したとしても血液ガス交換に影響を及ぼすような呼吸障害は起こらないものと考えられた。しかし、エタノールの一時的な刺激によると思われる気道分泌量の増加傾向が認められ、直接気管支内に深く吸い込んだ場合は気道分泌が亢進することも考えられる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意

(1)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、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。³⁸⁾

(解説)

耐薬性の発現する可能性については否定できないと思われるが、本剤と耐薬性の関係については現在のところ明らかではない。

一般的に硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対する耐薬性は、血漿中濃度を一定レベルに長く維持する場合に問題になるとされており、本剤のような血漿中濃度の持続を目的としない発作寛解薬ではほとんど問題にならないとされている。³⁹⁾

一方、徐放性硝酸エステル系薬剤投与中の患者に対する速効性製剤投与時の効果減弱については、ニトログリセリン舌下錠の血行動態上の効果減弱が報告されているが^{40, 41)}、一般臨床においては長期硝酸エステル系薬剤投与中の患者に対する舌下錠投与が有効であるとの報告もある。⁴²⁾

(2)硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与によって、ショック又はメトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。

(解説)

・ショックについて^{43, 44)}

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤投与によるショックについては、投与初期における急激な血圧低下が循環血液量の減少をもたらし、臓器・組織の生理機能が障害されることによって発現すると考えられる。

・メトヘモグロビン血症について

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤は、生体内において還元型ヘモグロビン (Fe^{2+}) を酸化し、メトヘモグロビン (Fe^{3+}) を形成することが知られている。

本剤使用によるメトヘモグロビン血症の臨床報告はないが、一般に硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の過量投与時に問題になるとされており、海外ではニトログリセリン舌下錠の過量投与による報告がある (36 時間の間に 0.4mg ニトログリセリン舌下錠を誤って 100 錠服用)。⁴⁵⁾ 国内においては硝酸イソソルビドの経口投与 (5mg 錠 2 回投与) により、メトヘモグロビン血症が発現したとの報告があり⁴⁶⁾、原因としてヘモグロビン酸化を促す生体側の要因によっては発症する可能性を示唆している。

以上のことより、通常量のニトログリセリン投与によるメトヘモグロビン血症発現の可能性は低いと考えられるが、先天性異常等生体側の要因によっては発症することも考えられるため、本剤に関しても注意が必要である。

(3)本剤はエタノールを含有するのでエタノールに過敏な患者には注意して使用すること。

16. その他

該当しない

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) 安全性試験

ニトログリセリンを含む硝酸・亜硝酸エステル系化合物は、血管平滑筋を含むほとんどすべての平滑筋に対して弛緩作用を示す。血管平滑筋の他、気管支、胆管系（胆のう、胆管、Oddi 括約筋）の平滑筋を弛緩させ、胃腸管、尿管、子宮の平滑筋にも弱いながら弛緩作用が認められている。⁴⁷⁾

(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

動物	性	LD ₅₀ (mg/kg)	
		経口投与 ⁴⁸⁾	静脈内投与 ⁴⁹⁾
ラット	♂	822	24.4
	♀	884	23.2
マウス	♂	1,188	17.3
	♀	1,055	18.2

(2) 反復投与毒性試験

ラットに、ニトログリセリン 0.001、0.01、0.1% を混入した飼料を 5 週間与えたところ、一般状態、体重及び摂餌量に影響はなく、更に 5 倍量のニトログリセリン 0.005、0.05、0.5% を 8 週間与えた結果、ニトログリセリン 0.5%（雌雄各々ニトログリセリン 230 及び 234mg/kg/day に相当）で摂餌量の低下及び体重増加の抑制がみられたが、投与終了時の血液学的検査、臨床化学的検査及び病理学的検査に影響は認められなかった。⁵⁰⁾

イヌに、ニトログリセリンとして 1、5、25mg/kg/day を 12 ヶ月間経口投与したところ、一時的な用量関連性の軽いメトヘモグロビン血症が認められた。⁵⁰⁾

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

口腔粘膜刺激試験

1) 単回投与

本剤を雄性ウサギの口腔内に 1 回量として 6、20 及び 40 噴霧（ニトログリセリンとして 1.8、6 及び 12mg）並びにプラセボを 40 噴霧したところ 20 噴霧以上で噴霧回数に依存して舌背、舌下、頬及び口腔底の粘膜に白色又は白色状の変化がみられた。これらの変化は潰瘍又は粘膜上皮の剝離等であったが、プラセボでも同様にみられることから、本剤に含まれるエタノールに起因するものと考えられた。投与 48 時間後には軽減ないし軽減傾向となり、回復性が認められた。⁵¹⁾

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 反復投与

本剤を雄性ウサギの口腔内に1回量として3、8及び20噴霧（ニトログリセリンとして0.9、2.4及び6mg）並びにプラセボ20噴霧を28日間反復投与した。8噴霧以上及びプラセボで投与2日目をピークとして舌背、頬及び口腔底の粘膜等に白色又は白色状の変化がみられたが、投与期間中に消失した。これらの変化は本剤に含まれるエタノールに起因するものと考えられ、無影響量は1回量として3噴霧と判断された。⁵²⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：ミオコールスプレー 0.3mg 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：ニトログリセリン 毒薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：外箱及びスプレー缶に表示（製造後3年；安定性試験結果に基づく） （使用期限内に使用すること。使用后火中に投じないこと。）
3. 貯法・保存条件	室温保存（40℃以上の場所に保存しないこと。）
4. 薬剤取扱い上の注意点	該当しない
(1) 薬局での取り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」の項参照 患者用説明書 → 「XⅢ. 備考」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	ミオコールスプレー 0.3mg（7.2g、100回用） 1本 5本
7. 容器の材質	スプレー缶：アルミニウム（内面塗装） オーバーキャップ：ポリプロピレン 噴霧ボタン：ポリエチレン
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ミオコール静注 1mg・5mg、 ミオコール点滴静注 25mg・50mg（トーアエイヨー） ミリスロール注（日本化薬） ニトロペン舌下錠、ニトログリセリン舌下錠（日本化薬） ミリステープ（日本化薬） ニトロダーム TTS（ノバルティス）、他 同効薬：一硝酸イソソルビド アイトロール錠 10mg・20mg（トーアエイヨー） 硝酸イソソルビド フランドル錠 20mg（トーアエイヨー） フランドルテープ 40mg（トーアエイヨー） ニトロールスプレー（エーザイ） ニトロール錠（エーザイ） ニトロールRカプセル（エーザイ） ニトロール注（エーザイ）、他
9. 国際誕生年月日	不明

X. 管理的事項に関する項目

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：2006年8月17日

承認番号：21800AMX10779

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2006年12月8日

<参考>

旧販売名 (規格)	製造販売承認年月日	薬価基準 収載年月日	経過措置 期間満了日
ミオコールスプレー (0.58% 7.5g 1缶)	1991年10月4日	1991年11月29日	1998年3月31日
ミオコールスプレー (0.65% 7.2g 1缶)	1997年2月5日 (噴射剤変更による 承認事項一部変更)	1997年4月3日	2007年8月31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

承認時以降、効能・効果の追加及び用法・用量の変更はない。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1998年3月12日

効能・効果、用法・用量の変更はない。

14. 再審査期間

1991年10月4日～1995年10月3日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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
ミオコールスプレー 0.3mg	103353301	2171701R4038	620004829

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) The Merck Index, 14th ed., Merck & Co., Inc., 2006, p. 1143
- 2) McNiff E. F. et al. : Analytical Profiles of Drug Substances, **9**, p. 519-541 (1980)
- 3) Pikal, M. J. et al. : J. Pharm. Sci., **65** (9), p. 1278-1284 (1976)
- 4) 平盛勝彦, 他 : 基礎と臨床, **24** (8), p. 3907-3913 (1990)
- 5) 中村芳郎, 他 : 臨床医薬, **6** (6), p. 1215-1225 (1990)
- 6) 山添 優, 他 : 臨床医薬, **6** (9), p. 1961-1974 (1990)
- 7) 斉藤俊弘, 他 : Prog. Med., **10** (11), p. 2805-2816 (1990)
- 8) 鈴木寛幸, 他 : Prog. Med., **18** (8), p. 1977-1991 (1998)
- 9) Gagnon, G. et al. : Br. J. Pharmac., **70** (2), p. 219-227 (1980)
- 10) Itoh, T. et al. : Br. J. Pharmac., **84** (2), p. 393-406 (1985)
- 11) 三井田努, 他 : 循環器科, **28** (4), p. 382-391 (1990)
- 12) 伊藤正明, 他 : 血管医学, **5** (2), p. 111-119 (2004)
- 13) 斎 喜明, 他 : 基礎と臨床, **24** (8), p. 3871-3879 (1990)
- 14) 外畑 巖, 他 : 医学と薬学, **24** (5), p. 1313-1325 (1990)
- 15) 田中啓治, 他 : 循環器科, **28** (3), p. 285-291 (1990)
- 16) 村島正博, 他 : 基礎と臨床, **24** (8), p. 3881-3890 (1990)
- 17) Armstrong, P. W. et al. : Circulation, **59** (3), p. 585-588 (1979)
- 18) Cossum, P. A. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **29** (2), p. 169-175 (1985)
- 19) Coustan, D. R. et al. : 妊娠・授乳女性の薬ハンドブック, 第3版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2004, p. 199-201
- 20) 菅原和信, 他 : 薬剤の母乳への移行, 第4版, 南山堂, 2008, p. 241-242
- 21) Needleman, P. : Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., **16**, p. 81-93 (1976)
- 22) Leitold, M. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., **36** (I) Nr. 5, p. 814-821 (1986)
- 23) Bogaert, M. G. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., **176** (2), p. 458-460 (1968)
- 24) Needleman, P. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **165** (2), p. 286-288 (1969)
- 25) 中島光好, 他 : 基礎と臨床, **24** (8), p. 3891-3897 (1990)
- 26) Köllner, H. : Arch. Augenheilk., **83**, p. 135-167 (1918)
- 27) Bailliant, P. et al. : Ann. Oculist., **158**, p. 641-654 (1921)
- 28) 田原昭彦, 他 : 老化と疾患, **4** (10), p. 1572-1578 (1991)
- 29) Gagnon, R. L. et al. : Anesthesiology, **51** (1), p. 86-87 (1979)
- 30) Ahmad, S. : Am. Heart J., **121** (6), p. 1850-1851 (1991)
- 31) 福西康夫, 他 : Jpn. Circ. J., **48** (suppl. 1), p. 35 (1984)
- 32) 北浦 泰, 他 : 治療, **59** (2), p. 330-338 (1977)
- 33) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報, No.123 (1993)
- 34) 横山光宏, 他 : 医薬ジャーナル, **25** (7), p. 1451-1456 (1989)
- 35) 友池仁暢, 他 : 内科, **57** (4), p. 639-642 (1986)
- 36) 森 博美, 他 : 急性中毒情報ファイル, 第4版, 廣川書店, 2008, p. 459
- 37) 山本保博, 他 : 今日の治療指針, 医学書院, 2006, p. 1198-1199
- 38) Demots, H. et al. : J. Am. Coll. Cardiol., **13** (4), p. 786-793 (1989)
- 39) 高田芳伸, 他 : 薬局, **42** (7), p. 937-944 (1991)
- 40) 佐藤哲也, 他 : 第54回日本循環器学会学術集会要旨集, 1990, p. 303

- 41) Naito, H. et al. : Clin. Cardiol., **14** (8), p. 644-650 (1991)
- 42) Moreyra, A. E. et al. : J. Am. Coll. Cardiol., **13** (2), p. 428-433 (1989)
- 43) 碓井健司, 他 : 日救急医学会関東誌, **11** (1), p. 352-354 (1990)
- 44) 金田能尚, 他 : 救急医学, **14** (4), p. 513-518 (1990)
- 45) Marshall, J. B. et al. : JAMA, **244** (4), p. 330 (1980)
- 46) 上田恭典, 他 : 日本血液学会誌, **45** (6), p. 1165 (1982)
- 47) 高折修二, 他監訳 : グッドマン・ギルマン薬理書 [上] 薬物治療の基礎と臨床, 第12版, 廣川書店, 2013, p. 947-958
- 48) Lee, C. -C. et al. : Environmental Protection Research Division, U. S. Army Medical Research and Development Command, Washington, D. C., 1975
- 49) Anderson, J. A. et al. : J. Appl. Toxicol., **3** (3), p. 161-165 (1983)
- 50) Ellis, H. V. et al. : Fundam. Appl. Toxicol., **4** (2 I), p. 248-260 (1984)
- 51) 永岡哲夫, 他 : 基礎と臨床, **24** (6), p. 3085-3097 (1990)
- 52) 永岡哲夫, 他 : 基礎と臨床, **24** (6), p. 3099-3119 (1990)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は外国では発売されていない。(2014年11月現在)

<参考>

外国で発売されている主なニトログリセリンスプレー剤

国名	販売名 (会社名)	1噴霧 中含量	効能・効果 (要約)	発作寛解時の 用法・用量 (要約)
米	Nitrolingual Pumpspray (Sciele)	0.4mg	冠動脈疾患による急性発作の寛解と狭心症の予防	1～2噴霧を舌の上又は舌下に投与する。必要に応じて3～5分後(Nitro Mistは5分後)に1噴霧する。15分以内に3噴霧を超えて投与しない。
	Nitro Mist (Akrimax Pharmaceuticals)	0.4mg		
独	Nitrolingual akute Spray (Pohl-Boskamp)	0.4mg	狭心症発作の寛解と予防、急性心筋梗塞、急性左心不全、冠動脈血管造影法に際してのカテーテル感応性冠動脈痙攣	1～3回、約30秒の間隔を置いて呼吸を止め口腔内に、できれば舌下に噴霧する。
英	Nitrolingual Pump Spray (Merck Serono)	0.4mg	狭心症の治療及び予防、異型狭心症の治療	1～2噴霧を舌下に投与する。効果不十分の場合は、5分の間隔を空け、計3噴霧まで投与してよい。
仏	Natispray (Procter & Gamble)	0.3mg 0.15mg	狭心症発作の治療的処置、非常に短期間の(あるいは発作切迫時の)狭心症発作の予防的処置 <0.3mgのみ> 急性肺浮腫；他の通常の治療薬と併用	0.15～0.3mg噴霧する。発作が持続する場合には、2～3分後に0.3mg噴霧する。

注) Drugs@FDA <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>> (2014年11月現在)、The electronic Medicines Compendium <<http://www.medicines.org.uk/emc/>> (2014年11月現在)、ROTE LISTE (2014)、ViDAL (2014) より主な製剤を抜粋した。

本剤の効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の製剤の承認内容とは異なる。

【効能・効果】

狭心症発作の寛解

【用法・用量】

通常、成人には、1回1噴霧(ニトログリセリンとして0.3mg)を舌下に投与する。

なお、効果不十分の場合は1噴霧を追加投与する。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

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り、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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、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すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。

[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2008年) ^{注1)}
オーストラリア分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (1999年) ^{注2)}

<参考：分類の概要>

FDA : Pregnancy Category^{注1)}

B : Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women or animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the 1st trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters).

オーストラリア分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)^{注2)}

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

注1) Briggs, G. G. et al. : Drugs in Pregnancy and Lactation, 8th ed., LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2008, p. xxiii, 1312-1316

注2) Australian Drug Evaluation Committee : Prescribing medicines in pregnancy, 4th ed., TGA, 1999, p.xiii, 7

XIII. 備考

その他の関連資料

患者用説明書

ミオコール[®]スプレー-0.3mgを使用される方へ

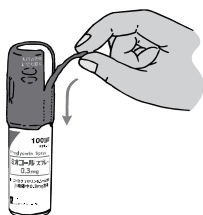
ミオコールスプレー 0.3mg は、1 噴霧中にニトログリセリン 0.3mg を含みます。
バイアグラ錠などの勃起不全治療薬は絶対に服用しないで下さい。

薬の働き

ミオコールスプレーは、心臓の血管を拡げ、血液の流れを良くして狭心症の発作を和らげる薬です。
主治医の指示に従って正しく使用して下さい。

使い始めは

- 新しいミオコールスプレーをもらったなら、まず図のようにつまみを持って矢印の方向に切り取って、キャップシールをはがして下さい。



- 次に、オーバーキャップを親指で押し開け、容器を立てた状態で6~7回、十分な薬液が出てくるまで空噴霧して下さい。効き目を確実にするため、十分な薬液量を覚えておきましょう。



- 空噴霧をするときは、自分やまわりの人などに薬液がかからないように注意して下さい。

正しい使い方

- 発作が起こったら、舌の裏側に1回につき1噴霧して下さい。
3分程たっても発作が良くならないときは、もう1回1噴霧追加して様子を見て下さい。
それでも効き目が悪い場合は主治医に相談して下さい。

注意：1度に2~3回以上続けて噴霧すると、頭痛や血圧低下による意識喪失などの副作用をまねくおそれがあります。
必ず1回1噴霧を守って下さい。

- いつもと違う症状や、何か変だなと感じたら、主治医に相談して下さい。

●手順

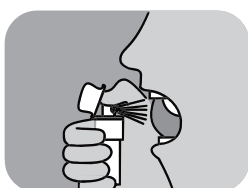
- 1 オーバーキャップを親指で押し開け、噴霧孔をできるだけ口へ近づけて下さい。
(容器を持つ指が
あごにつくまで)



- 2 なるべく容器を立てた状態で持って下さい。
なお、寝ている場合は、頭を少し起こしてから使用して下さい。



- 3 舌を上げ、上あごにつけてから口を開け、息を止めた状態で舌下(舌の裏側)に向けて噴霧ボタンを1回押して下さい。



- 4 図のように親指で噴霧するとスムーズです。



- 5 噴霧した後、息を深く吸い込まないようにしながら口を閉じて下さい。
通常は、1~2分で効果があらわれます。



- 6 3分程たっても発作が良くならないときは、もう1回1噴霧追加して様子を見て下さい。
※それでも効き目が悪い場合は主治医に相談して下さい。



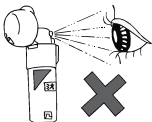
- 使用後はオーバーキャップを閉じて下さい。

※実物はカラー印刷でA4版の大きさです。

使う時の注意

- 目など口以外に向けて噴霧しないで下さい。

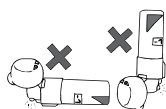
誤って目に入ってしまった場合は、すぐに水で十分に洗い流して下さい。



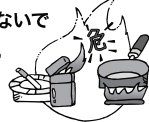
- 噴霧するときは、息を止めて吸い込まないようにして下さい。

- なるべく容器を立てた状態で使用して下さい。

横にしたり逆さまにして使用すると、正しく噴霧されないことがあります。



- 火気の近くでは使用しないで下さい。

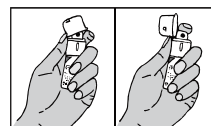


- 噴霧直後の自動車の運転などは避けて下さい。



参考

ミオコールスプレーを左手で使うときは人差し指でオーバーキャップを押し開け、人差し指で噴霧ボタンを押すと便利です。



重要な注意事項

- 血管が拡がることにより頭痛、顔や全身の潮紅、ほてりなどが現れる場合があります。

- できるだけ座った姿勢で使用して下さい。

一時的に血圧が下がり、めまいやふらつきを起こしたり、気分が悪くなることがあります。このような症状が現れたらできるだけ横になり、枕をせず足を高くして下さい。または、座って頭を低くして回復するのを待ってください。

通常10分～30分程度で症状が改善します。



- 飲酒によって血圧低下作用が増強されるおそれがあります。

お酒を飲んでいるときにミオコールスプレーを使用する場合は、血圧低下に十分注意して下さい。

- 噴霧後、口内に刺激感(ピリピリした感じ)を感じる場合があります。

- アルコール(エタノール)に過敏な方は主治医に相談して下さい。

ミオコールスプレーにはごく微量のエタノールが含まれています。

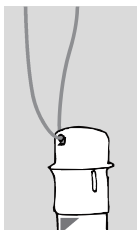


保管・携帯について

- 狭心症の発作はいつ起こるか分かりません。ミオコールスプレーはすぐ取り出せる身近な所に、できるだけ立てた状態で保管・携帯して下さい。横にしたり逆さまの状態では保管・携帯すると正しく噴霧されないことがあります。

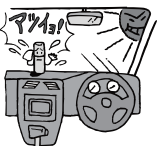
しばらく(約1ヶ月)使用していない場合、あるいは横にしたり逆さまの状態では保管・携帯した場合は、使用前に容器を立てた状態で数回空噴霧をして、十分な薬液が出ることを確認して下さい。

※ヒモを通すと首から下げることもできます。



- 日の当たる場所や、高温(40℃以上)の場所には置かないで下さい。

容器の温度が異常に上がると中の薬液が漏れるおそれがあります。特に夏期の車内などでは60℃を超えることがありますので絶対に放置しないで下さい。



- 幼児の手の届かない所に置いて下さい。

- 使用期限を守って下さい。

スプレー缶に使用期限が表示されています。使用期限は西暦年・月で示しています。

例 使用期限 2017.5 → 2017年5月



- ミオコールスプレーを噴霧するごとに下表に印をつけ、噴霧回数をチェックして下さい(使用中の空噴霧もカウントして下さい)。チェック表などを目安に残り少なくなってきたら主治医に申し出て下さい。

噴霧回数チェック表																			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100

使い終わったら

ミオコールスプレーの容器を捨てるときは、室外で人にかからないように空噴霧し中身を全部出し切って、各自治体(市町村)で決められているスプレー缶の捨て方に従って捨てて下さい。絶対に火中に投入しないで下さい。



販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

トアエイヨー株式会社 本社 / 〒104-0032 東京都中央区八丁堀3-10-6