

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998 年 9 月）に準拠して作成

経皮吸収型・心疾患治療剤

劇 薬
処方箋医薬品

ミリステープ® 5mg

貼付型ニトログリセリン製剤
Millistape® 5mg

剤 形	貼付剤（テープ剤）
規 格 ・ 含 量	1 枚（4. 05cm×4. 50cm）中ニトログリセリン 5mg を含有する。
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 7 月 21 日 薬価基準収載年月日：2006年 12 月 8 日 発 売 年 月 日：1998年 7 月 28 日
開発・製造販売・発売・提携・販売会社名	日本化薬株式会社
担当者の連絡先・電話番号・F A X 番号	☎

本 I F は 2014 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

整理番号

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

自由にご利用下さい

I F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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いは慎重を要する。

目 次

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 1

II 名称に関する項目

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

III 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 4
2. 物理化学的性質…………… 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
4. 有効成分の確認試験法…………… 5
5. 有効成分の定量法…………… 5

IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
3. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
4. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
5. 溶出試験…………… 6
6. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
7. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
8. 容器の材質…………… 7
9. 刺激性…………… 7
10. その他…………… 7

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 8

VI 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 11
2. 薬理作用…………… 11

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 15
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 16
3. 吸収…………… 16
4. 分布…………… 18
5. 代謝…………… 20
6. 排泄…………… 22
7. 透析等による除去率…………… 24

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…………… 25
2. 禁忌内容とその理由…………… 25
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 25
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 25
5. 慎重投与内容とその理由…………… 25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 26
7. 相互作用…………… 27
8. 副作用…………… 28
9. 高齢者への投与…………… 31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 31
11. 小児等への投与…………… 31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 31
13. 過量投与…………… 31
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）…………… 31
15. その他の注意…………… 32
16. その他…………… 32

IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理…………… 33
2. 毒性…………… 33

X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限…………… 35
2. 貯法・保存条件…………… 35
3. 薬剤取扱い上の注意点…………… 35
4. 承認条件…………… 35
5. 包装…………… 35
6. 同一成分・同効薬…………… 35
7. 国際誕生年月日…………… 35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 35
9. 薬価基準収載年月日…………… 35
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の
年月日及びその内容…………… 36
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容…………… 36
12. 再審査期間…………… 36
13. 長期投与の可否…………… 36
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード…………… 36
15. 保険給付上の注意…………… 36

XI 文献

1. 引用文献…………… 37
2. その他の参考文献…………… 38
3. 文献請求先…………… 38

XII 参考資料

- 主な外国での発売状況…………… 39

XIII 備考

- その他の関連資料…………… 40

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ニトログリセリンは、1879 年 Murrell, W. によって狭心症治療剤としての有用性が見出されて以来、舌下錠として広く汎用されている。狭心発作の予防薬又は治療薬として使うことを目的に軟膏剤、経口剤などの持続性製剤が、また、狭心症以外に急性心筋梗塞や急性心不全の治療や手術中の降圧の目的に注射剤が開発され、ニトログリセリンの有効性が広く生かされている。

日本化薬(株)、大鵬薬品工業(株)、ニチバン(株)の三社は、1979 年 8 月より使用の簡便さや持続性をもったテープ剤であるミリスロールテープの開発に着手した。

1981 年 8 月から臨床試験を開始した結果、ミリスロールテープは作用発現が速く、持続性に優れ、かつ安全性が高く、使用も簡便なテープ剤であり、狭心症及び急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）に対して有用であることが確認され、1989 年 1 月 17 日承認・許可された。承認後は使用成績調査を 1989 年 1 月 17 日から 1993 年 1 月 16 日までの 4 年間実施し、1994 年 3 月 4 日に再審査結果が通知された。

ミリスロールテープは 1989 年 4 月より発売してきたが、1994 年 1 月より小型化の研究を開始し皮膚に対する刺激性の少ない製剤化に成功した。1998 年 3 月ミリステープとして製造販売承認を受け同年 7 月に発売するに至った。

その後、2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号厚生省医薬安全局長（当時）通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に含量の表示を含めることとし、2006 年 7 月 21 日に「ミリステープ 5 mg」として承認された。

起 源

ニトログリセリンは 1847 年にイタリアの Sobrero により合成され、1879 年にはイギリスの Murrell が狭心症の治療薬としてその有用性を見出した。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 約 18cm² の小さなニトログリセリン貼付剤である。
 - 1) 肝臓での初回通過効果を受けず、また生物学的利用率が高い製剤である。
 - 2) ミリスロールテープに比べ 1/3 程度の大きさであるが、効果は同等である。
- (2) 貼付後速やかに吸収され高い血中濃度（約 0.6ng/mL）が得られる。
- (3) 1 日 2 回貼付により血中濃度のピークが 2 回得られる。
- (4) 作用の調節性に優れている。
 - 1) 作用発現は貼付後約 30 分と速やかである。
 - 2) 作用は約 12 時間持続する。
 - 3) 副作用発現の際は、本剤を剥離することにより副作用症状は速やかに消失又は軽減する。
- (5) 狭心症の発作予防と治療のみならず、急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）にも有効である。
- (6) 使用性に優れている。
 - 1) 薄い柔軟性のある白色の粘着貼付剤であり、使用感に優れている。
 - 2) 取扱いが簡便である。

3) 吸収が良いため、胸部、上腹部、背部、上腕部又は大腿部のいずれの箇所にも貼付できる。したがって、皮膚刺激性は同一場所を避けて貼付することにより回避できる。

4) 経口投与が困難な患者に対しても使用できる。

薬理学的特徴

(1) 予防薬又は治療薬とし、貼付後速やかに経皮吸収され、その作用が長時間持続し、剥離後速やかに消失する。

(2) 経皮吸収型のテープ剤であり、肝臓での初回通過効果を受けず、また生物学的利用率が高い薬剤である。

安全性の特徴

ニトログリセリン貼付剤（剤形サイズ変更前）における副作用の概要は以下のとおりである。

総症例 6,687 例（承認時 445 例、使用成績調査 6,242 例）における副作用発現率は 4.8%であった。主な副作用は頭痛 1.4%、貼付部位のかゆみ 1.2%、発赤 1.0%等であった。〔再審査終了時〕

Ⅱ 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ミリステープ® 5mg
(2) 洋名	Millistape® 5mg
(3) 名称の由来	特になし
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. 構造式又は示性式	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{ONO}_2 \\ \\ \text{CHONO}_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）	(1) 1,2,3-propanetriol trinitrate (2) glyceryl trinitrate
6. 慣用名、別名、 略号、記号番号	略 号：GTN 記号番号（治験番号）：NT-3
7. CAS登録番号	55-63-0

Ⅲ 有効成分に関する項目

1. 有効成分の 規制区分

毒薬

2. 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

メタノール、酢酸エチル、無水酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン、フェノール、ピリジン又はクロロホルムに極めて溶けやすい。また、エタノール又は植物油に溶けやすい。n-ヘキサン、シクロヘキサン又はリグロインに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

なし

(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点

融点：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（非電荷分子のため解離しない）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

(1) 紫外吸収スペクトル

ニトログリセリン水溶液の紫外吸収スペクトルは 200nm より長波長に吸収極大はない。分子吸光係数は、220nm で $\epsilon=1659 \text{ (mol}^{-1}\text{)}$ 、210nm で $5598 \text{ (mol}^{-1}\text{)}$ 、200nm で $11415 \text{ (mol}^{-1}\text{)}$ であった。

(2) 比重¹⁾

ニトログリセリンの比重

温 度 (℃)	比 重 (g/cm ³)
4	1.614
15	1.600
25	1.591

3) 屈折率¹⁾

$$n_D^{15}=1.474$$

3. 有効成分の各種
条件下における
安定性

純粋なものは 50℃以下では比較的安定であるが、50～60℃から分解が始まる。また、少量の酸やアルカリがあると分解しやすい。自然直射光下では不安定である。

なお、本化合物は揮散性があり、また衝撃により容易に爆発する。

分解物

- (1) グリセリルモノニトレート
- (2) 1,2-グリセリルジニトレート
- (3) 1,3-グリセリルジニトレート
- (4) 硝 酸

4. 有効成分の確認
試験法

薄層クロマトグラフ法

試料溶液及び標準溶液から得たスポットは黄緑色を呈し、それらの Rf 値は等しい。

5. 有効成分の定量法

HPLC 法

IV 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別、規格及び性状

(1) 区別：貼付剤（テープ剤）

(2) 規格：1枚（4.05cm×4.50cm）中ニトログリセリン5mgを含有する。

(3) 性状：白色で、わずかに特異なにおいを有する貼付剤である。粘着面に透明保護フィルムを有する。

(3) 製剤の物性

粘着性：医薬品製造指針の粘着力試験に準じて試験を行うとき、スチールボール（タックNo.6：直径4.8mm、重さ0.45g）は粘着面で停止する。

(4) 識別コード

NK2013

(5) 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

本剤は1枚（4.05cm×4.50cm）中にニトログリセリン5mgを含有する。

(2) 添加物

添加物としてスチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、脂環族飽和炭化水素樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、その他2成分を含有する。

3. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件：40℃、75%RH、アルミ袋

	開始時	1ヶ月後	3ヶ月後	6ヶ月後
外観	白色	〃	〃	〃
におい	わずかに特異なにおい	〃	〃	〃
粘着力試験*	15	15	15	16
含量（%）	107.2	103.7	101.0	100.0

*スチールボールタックNo.

4. 混入する可能性のある夾雑物

分解物：(1) グリセリルモノニトレート
(2) 1,2-グリセリルジニトレート
(3) 1,3-グリセリルジニトレート
(4) 硝酸

5. 溶出試験

本剤の溶出試験（水100mL、37±0.5℃）を行うとき、30分及び60分後にそれぞれ平均約65%、約90%の溶出率であった。

6. 製剤中の有効成分 の確認試験法	Ⅲ－4 有効成分の確認試験法に準ずる。
7. 製剤中の有効成分 の定量法	Ⅲ－5 有効成分の定量法に準ずる。
8. 容器の材質	アルミ袋
9. 刺激性	<p>ヒトにおける皮膚刺激性試験</p> <p>健康な成人男子 20 名において、本剤を 12 時間毎回貼付し、剥離後、本邦パッチテスト研究班の基準に従って皮膚反応の程度を観察した。</p> <p>皮膚刺激指数は本剤 7.9、本基材 2.6 で、いずれも外用薬で安全品とされる 15 以下であった。</p> <p>剥離後 24 時間まで数例にニトログリセリンの血管拡張作用と思われる紅斑が認められたが 48 時間後にはすべて消失した。</p>
10. その他	

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果

狭心症、急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は狭心症の発作緩解を目的とした治療には不適であるので、このような目的のためには速効性の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用すること。

2. 用法及び用量

通常、成人は1回1枚（ニトログリセリンとして5mg）を1日2回、12時間ごとに胸部、上腹部、背部、上腕部又は大腿部のいずれかに貼付する。なお、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

※ニトログリセリン貼付剤（剤形サイズ変更前）における調査

(1) 臨床効果^{2~17)}

(2) 臨床薬理試験：

忍容性試験

(3) 探索的試験：用量

反応探索試験

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量

反応試験

2) 比較試験

3) 安全性試験

4) 患者・病態別試験

(1) 狭心症^{2~9)}

1) 狭心症患者 192 例において 59.4%（114 例／192 例）の有効率が得られ、運動耐容能の改善、狭心発作回数の減少、患者の印象等の自覚症状の改善が認められた。

2) 本剤を1回1枚1日2回、2週間連続貼付し、運動耐容能を指標とした試験において、第1日目に得られた効果は14日目まで持続した。また、狭心発作回数を指標とした長期投与（12週間）試験において、12週まで効果の持続が確認された。

(2) 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）^{10~14)}

急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）患者 119 例において 45.4%（54 例／119 例）の有効率が得られ、肺動脈楔入圧等の心臓に対する前負荷の持続的な軽減及び呼吸困難等の自覚症状の改善が認められた。

従来使用されている薬物との比較臨床試験データ^{4,5,11)}

急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）の患者に対し、本剤はプラセボテープに比較して優れた有効性が認められた。

＜第Ⅰ相試験＞

健常成人を対象に、本剤 1/2 枚（2.5mg）、1 枚（5mg）、1 ½ 枚（7.5mg）を 12 時間貼付し、剥離 2 時間後まで安全性及び臨床薬理学的検討を行った。血漿中ニトログリセリン濃度は貼付後 2 時間でピークとなり、12 時間後においても各群ともピーク時の 1/3 以上の濃度が得られ、テープ剥離後 1 時間以内には剥離前の 1/2～1/3 に減少した。収縮期血圧は貼付 30 分ないし 1 時間後から低下し、4 時間ないし 8 時間持続したが、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温、心電図には有意な変動を及ぼさないと考えられた。副作用はごく軽度なものを含めた頭痛・頭重感、嘔吐、軽度の皮膚発赤を認めたが、臨床問題となる副作用、臨床検査値異常は認められなかった。（森本紳一郎ほか 循環器科 16(3)：290-298, 1984)¹⁵⁾

注）本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人は1回1枚（ニトログリセリンとして5mg）を1日2回、12時間ごとに胸部、上腹部、背部、上腕部又

は大腿部のいずれかに貼付する。なお、症状により適宜増減する。」である。

1. 狭心症

<第Ⅱ相試験>

狭心症患者を対象に、本剤1枚（5mg）および4枚（20mg）を貼付した結果、運動耐容能の有意な増大が認められ、臨床上問題となる副作用は認められなかった。

狭心症患者を対象に、本剤1枚（5mg）を12時間ごとに1日2回貼付し、効果が不十分な場合には1枚（5mg）または2枚（10mg）単位で増量する方式で多施設共同研究を行った。その結果、改善率58%で、狭心症発作回数、即効性硝酸剤使用量の有意な減少が認められた。また、増量により発作回数は有意に減少したが、副作用の発現率に有意な変化は認められなかった。

狭心症患者を対象に、本剤1枚（5mg）および2枚（10mg）を貼付し、運動耐容能を指標に二重盲検交差試験を実施した。その結果、2量間に運動耐容能の有意な差は認められず、副作用は1回2枚（10mg）貼付群にのみ認められた。

以上の結果より、通常、成人では1回1枚（5mg）、1日2回投与が至適用量と考えられた。

（桐ヶ谷肇ほか 最新医学 39(12)：2689-2690, 1984)¹⁶⁾

（廣澤弘七郎ほか 新薬と臨床 35(9)：2063-2073, 1986)²⁾

（野田省二ほか 臨床薬理 18(2)：419-430, 1987)³⁾

<第Ⅲ相試験>

狭心症患者を対象に、本剤1枚（5mg）および硝酸イソソルビド徐放カプセル（20mg）を12時間ごとに1日2回投与し二重盲検比較臨床試験を実施した。その結果、両剤における全般改善度および有用度は同等であったが、副作用発現率は本剤が有意に低かった。

狭心症患者を対象に、本剤1枚（5mg）および硝酸イソソルビドテープ（40mg）を4時間貼付し、運動耐容能に対する効果および有用性を多施設二重盲検比較臨床試験により検討した。その結果、全般改善度および有用度において本剤の有用性が確認された。

（廣澤弘七郎ほか 薬理と治療 14(9)：5775-5789, 1986)⁴⁾

（廣澤弘七郎ほか 臨床薬理 17(4)：707-717, 1986)⁵⁾

2. 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）

<第Ⅱ相試験>

急性心筋梗塞患者を対象に、本剤1/2枚（2.5mg）～2枚（10mg）および2%ニトログリセリン軟膏1ch（16mg）～2ch（32mg）を投与し、血行動態を比較した。その結果、効果持続時間、心負荷軽減作用において2%ニトログリセリン軟膏の1回投与量と比べ本剤が優れていた。

心不全患者を対象に、本剤1枚（5mg）および2枚（10mg）を貼付し、多施設共

V 治療に関する項目

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

同研究によりその有用性を検討した。効果が不十分な場合には1枚(5mg)ずつ増量し、最大4枚(20mg)とした。その結果、本剤1枚(5mg)貼付後30分より効果が認められ、12時間持続した。1枚(5mg)貼付群と2枚(10mg)貼付群の改善率に差は認められなかった。

以上の結果より、通常、成人では1回1枚(5mg)、1日2回投与が至適用量と考えられた。

(桐ヶ谷肇ほか 臨床薬理 15(1):107-108, 1984)¹⁷⁾

(廣澤弘七郎ほか 呼吸と循環 35(3):305-315, 1987)¹⁰⁾

<第Ⅲ相試験>

心不全患者を対象に、本剤の有用性を検討するためプラセボを対照とした多施設共同二十盲検比較試験を実施した。血行動態は本剤1枚(5mg)を貼付後1時間にSwan-Ganzカテーテルを用いて評価した。その結果、呼吸困難の自覚症状等を含め全般改善度、全般有用度において本剤投与群が有意に優れ、安全率は両群間で差は認められなかった。

(廣澤弘七郎ほか 循環器科 20(1):67-78, 1986)¹¹⁾

再審査期間における副作用発現率注)は、3.62%(226/6,242例)であり、主な副作用は、かゆみ、かぶれ、発赤等の皮膚系の副作用2.98%(186/6,242例)、頭痛等の精神神経系の副作用0.91%(57/6,242例)、血圧低下等の循環器系の副作用0.13%(8/6,242例)などであった。

また、有効性については、狭心症74.8%(1,697/2,270例)、心不全72.4%(499/689例)。承認用法・用量(1回1枚、1日2回貼付)での有効率は、狭心症76.5%(1,213/1,585例)、心不全73.6%(402/546例)であった。

注)「ミリスロールテープ」(剤形サイズ変更前)と「ヘルツァー」(剤形サイズ変更前)との合算

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

該当資料なし

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

亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、四硝酸ペンタエリスリトールなど

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ニトログリセリンは直接血管平滑筋に作用し、低用量では静脈の、高用量では静脈及び動脈の拡張作用を示すと報告されている^{18,19)}。

機序に関してはニトログリセリンが細胞内で一酸化窒素 (NO) に変換され、グアニル酸シクラーゼを介して cGMP を増加することにより、

- 1) 細胞内への Ca 流入を抑制する²⁰⁾。
- 2) 細胞内貯留部位から細胞内への Ca 放出を抑制する^{21~23)}。
- 3) 細胞外への Ca 流出を促進する^{24,25)}。
- 4) 収縮蛋白の Ca 感受性を低下させる²⁶⁾。

などの報告がある。

細胞内貯留 Ca の放出に関しては skinned muscle で、細胞内流入あるいは細胞外流出に関しては ⁴⁵Ca を使用し、更に血管の収縮反応を観察しながら、ニトログリセリンの作用機序を検討し、ニトログリセリンの血管拡張作用は細胞外への Ca 流出促進が主な機序であると結論している²⁴⁾。

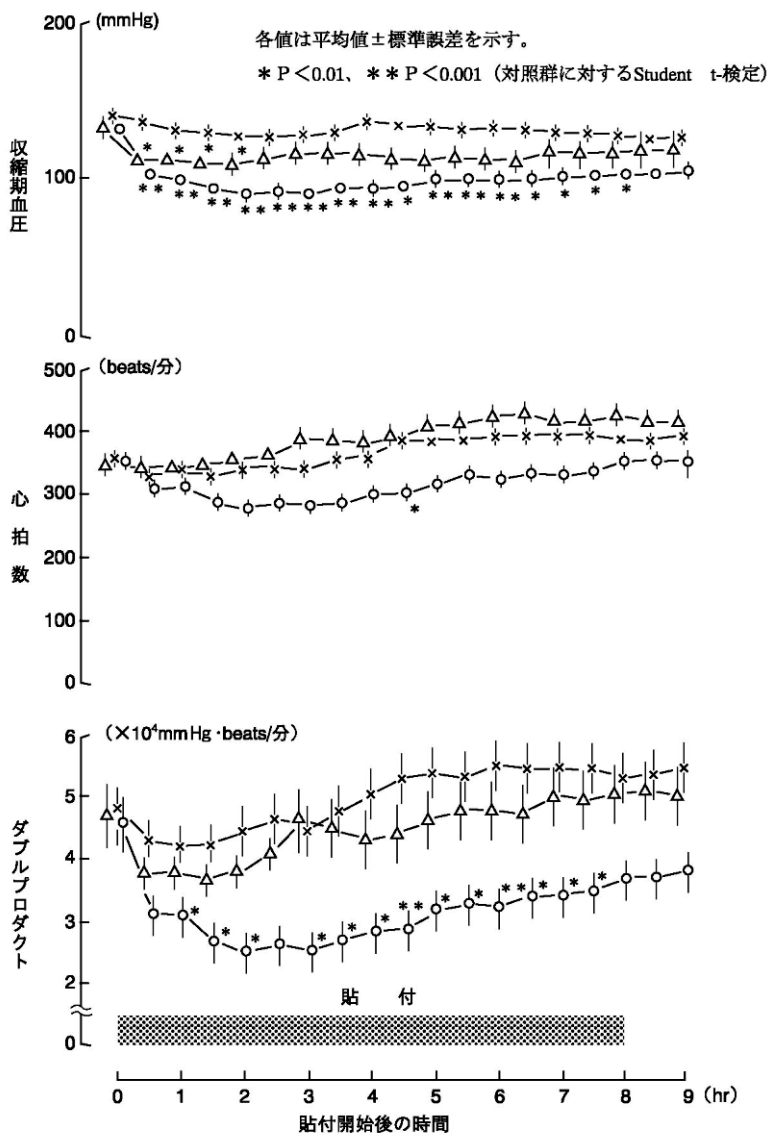
(2) 薬効を裏付ける試験成績

※ニトログリセリン貼付剤（剤形サイズ変更前）における試験

(1) 麻酔ラットにおける血圧、心拍数及びダブルプロダクトに対する作用²⁷⁾

雄ラットの腹部に本剤 1 枚又は 1/2 枚（ニトログリセリンとして 5 mg 又は 2.5 mg）を 8 時間貼付した。

その結果、本剤は貼付量に依存して収縮期血圧を降下させた（図 1）。本剤 1 枚貼付による降圧効果は無処置群と比較して貼付開始後 30 分から有意に発現し、8 時間の貼付中持続した。この用量では心拍数及びダブルプロダクト（収縮期血圧と心拍数の積）は減少し、後者の変化はテープ貼付開始後 7.5 時間まで無処置群に比し有意であった。本剤 1/2 枚の降圧効果は貼付開始後 30 分から 2 時間まで持続した。この用量では心拍数及びダブルプロダクトにおいて無処置群との間に差は認められなかった。



×：対象群

△：ニトログリセリン貼付剤 1/2 枚貼付群

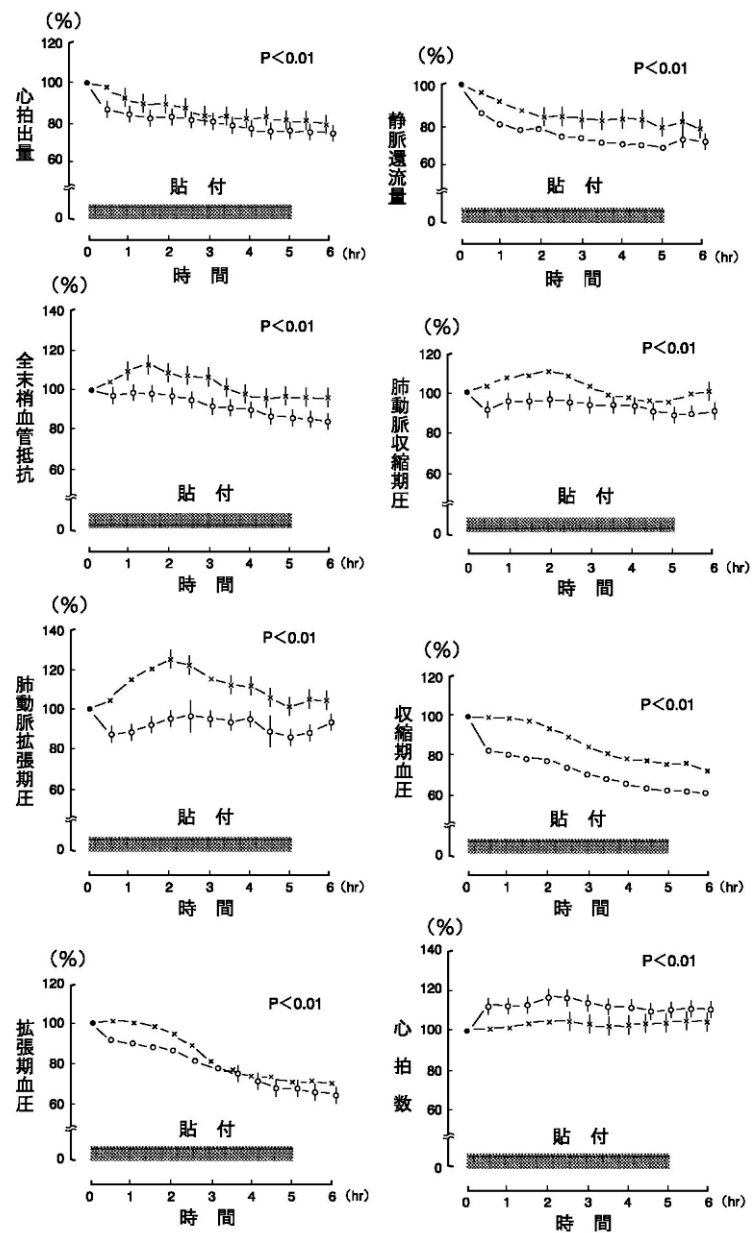
○：ニトログリセリン貼付剤 1 枚貼付群

図 1. ニトログリセリン貼付剤の収縮期血圧、心拍数及びダブルプロダクトに対する作用

(2) 心拍出量、静脈還流量、全末梢血管抵抗及び肺動脈圧に対する作用²⁸⁾

ビーグル犬の腹部及び大腿部に本剤 5 枚を 5 時間貼付し、上・下大静脈の血流量を測定し、その和を静脈還流量とした。更に、心拍出量、血圧、心拍数も測定し、全末梢血管抵抗は収縮期血圧を心拍出量で除して求めた。

その結果、本剤貼付群は対照群に比較して心拍出量及び静脈還流量の減少、全末梢血管抵抗の増加抑制、肺動脈圧の増加抑制ないし減少、血圧の低下、心拍数の増加を示した (図 2)。



×：対象群 ○：ニトログリセリン貼付剤5枚貼付群

(各値は初期値に対する百分率とその標準誤差を示す。検定は分散分析で行った。)

図2. ニトログリセリン貼付剤1回貼付の心拍出量、静脈還流量、全末梢血管抵抗、肺動脈圧、血圧及び心拍及び心拍数に対する作用

(3) アンジオテンシンⅡ誘発冠血管収縮に対する作用²⁹⁾

開胸イヌの胸・腹部に本剤5枚を約2時間貼付し、アンジオテンシンⅡは薬剤投与前、投与中（投与1.5時間後）及び投与後（除去30分後）に冠動脈内に投与した。

その結果、本剤の投与前・中・後の各時点におけるアンジオテンシンⅡ誘発冠動脈血流減少率及び左房圧上昇率を図3に示したとおり、アンジオテンシンⅡの冠動脈内投与は冠血流量を減少させ、左房圧を上昇させた。血圧及び心拍数にはほとんど作用しなかった。

本剤貼付中（貼付1.5時間後）アンジオテンシンⅡの100ngによって誘発された冠血流量減少及び300ngによって誘発された左房圧上昇は貼付前値と比較して有意に抑制された。本剤剥離30分後においてはそれらのアンジオテンシンⅡ誘発反応はいずれも貼付前値にほぼ回復した。

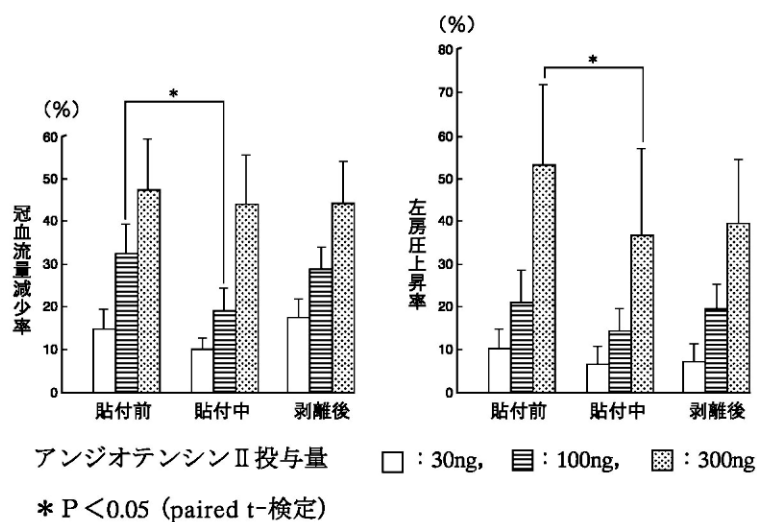


図3. アンジオテンシンⅡ冠動脈内投与による冠血流量減少及び左房圧上昇に対するニトログリセリン貼付剤1回貼付の作用

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・ 測定法¹⁵⁾

(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

約 2 時間後

(3) 通常用量での血中 濃度

健康な成人男子 20 名に本剤を 12 時間貼付したときの血漿中濃度を図 4 に示した。剤形サイズ変更前と同様貼付後 2 時間で最高値を示したのち徐々に減少し、剥離後、急速な消失が認められた。

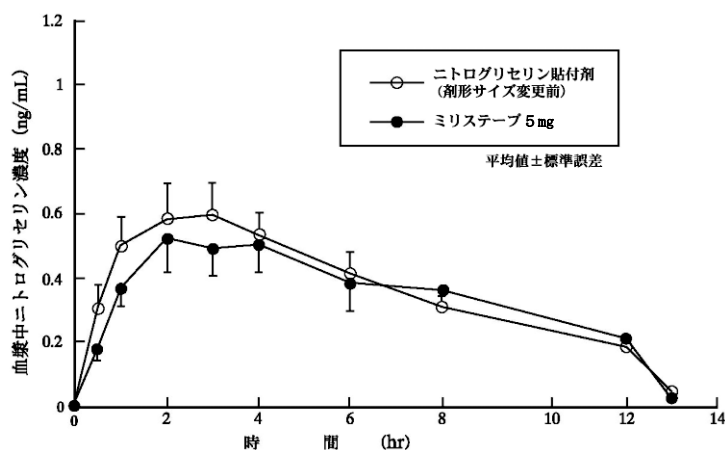
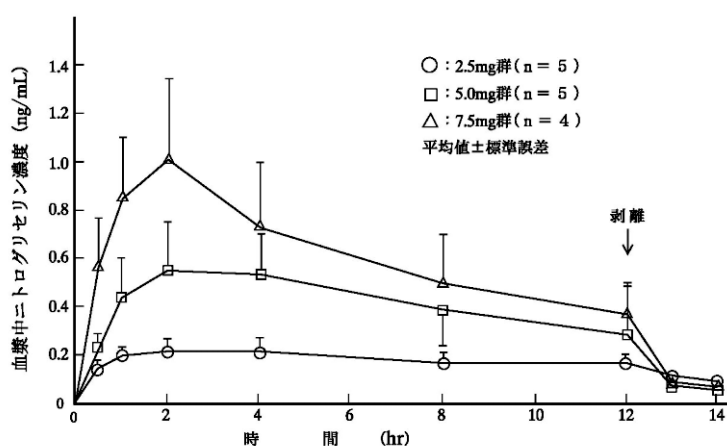


図 4：ヒトにおける本剤及びニトログリセリン貼付剤（剤形サイズ変更前）貼付時の血漿中ニトログリセリン濃度の推移



〈参考〉 ニトログリセリン貼付剤（剤形サイズ変更前）貼付後のニトログリセリン血漿中の濃度の推移¹⁵⁾

VII 薬物動態に関する項目

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ³⁰⁾

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

AUC 4.322ng・hr/mL (5mg 12時間貼付)

<参考>

ニトログリセリン貼付剤 (剤形サイズ変更前) における試験による AUC²²⁾

AUC 2.18ng・hr/mL (2.5mg, 12時間貼付)

4.85ng・hr/mL (5.0mg, 12時間貼付)

7.29ng・hr/mL (7.5mg, 12時間貼付)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

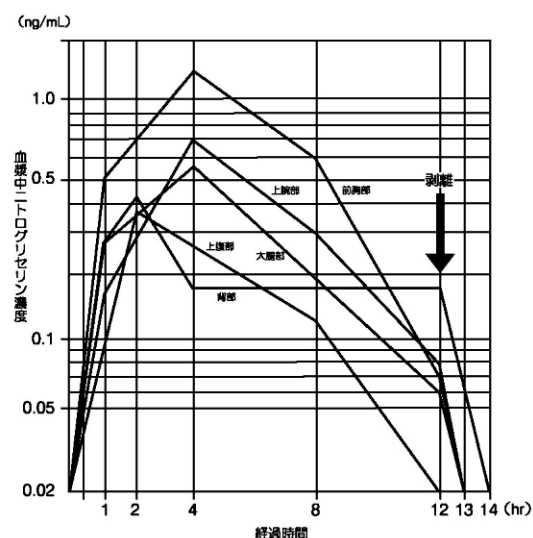
3. 吸 収

※ニトログリセリン貼付剤 (剤形サイズ変更前) による試験

吸収部位：皮膚

<参考>

健常成人男子 (n = 3) にミリスロールテープ (剤形サイズ変更前) 1枚 (5mg) を各部位に貼付した時のニトログリセリン平均血中濃度は、前胸部、上腕部、大腿部、上腹部、背部いずれも高い値を示した。



〈参考〉

ラットに貼付したときの血中濃度³¹⁾

(1) 単回貼付

雄ラットに ^{14}C ニトログリセリン貼付剤 1/2 枚を 8 時間貼付したとき、血漿中濃度は貼付後 4 時間で最高値 $4.7\mu\text{g/mL}$ に達し、以後徐々に減少した。

($\mu\text{g/mL}$, 放射活性からのニトログリセリン換算値)

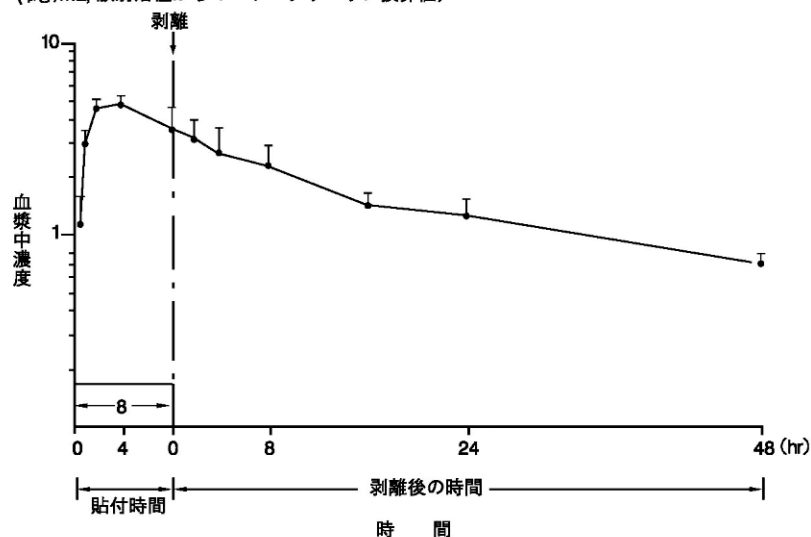


図5. ^{14}C ニトログリセリン貼付剤を雄ラットに単回貼付したときのニトログリセリン平均血漿中濃度

(2) 反復貼付

雄ラットに ^{14}C ニトログリセリン貼付剤 1/2 枚の 1 日 8 時間貼付を 7 日間繰り返したとき、血漿中濃度は貼付開始後 3～4 日で定常状態に達し、最高値約 $8\mu\text{g/mL}$ と最低値約 $4\mu\text{g/mL}$ の間を上下する典型的な反復パターンを示した。貼付最終日以降の血漿中濃度は単回貼付時と同様、最終貼付 4 時間後に最高値を示し、以後は剥離後 48 時間まで極めて緩慢に減少した。その半減期は 30.4 時間（貼付後 4 時間～剥離後 48 時間）であった。

($\mu\text{g/mL}$, 放射活性からのニトログリセリン換算値)

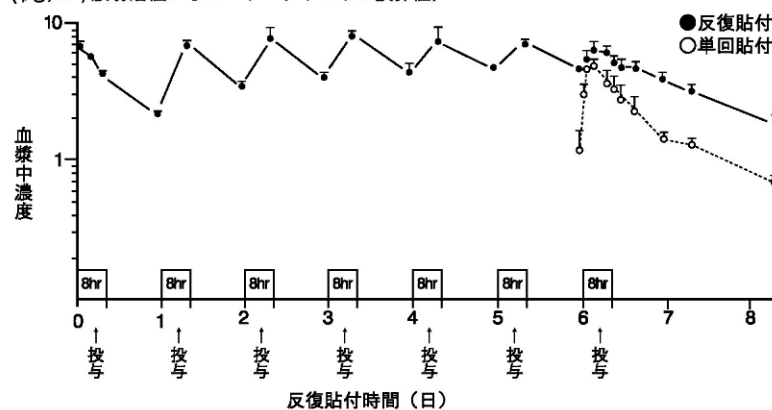


図6. ^{14}C ニトログリセリン貼付剤を雄ラットに 7 日間貼付したときのニトログリセリン平均血漿中濃度

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

<参考>

4 (5) その他の組織への移行性参照

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

※ニトログリセリン貼付剤（剤形サイズ変更前）による試験

<参考>

単回貼付したときの乳汁中濃度³¹⁾

出産後 15 日目の雌ラットの腹部に [^{14}C] ニトログリセリン貼付剤（ニトログリセリンとして 2.7mg）を 8 時間貼付した結果、乳汁中放射能は貼付 5 時間で最高濃度 16 $\mu\text{g/mL}$ に達し、以後、剥離後 4 時間まで持続したのち漸減した。

また、同時に測定した血漿中濃度は貼付 2 時間後に最高値に達し、貼付終了時までこのレベルを維持し、剥離後極めて緩慢に減少した（図 7）。

（ $\mu\text{g/mL}$ 、放射活性からのニトログリセリン換算値）

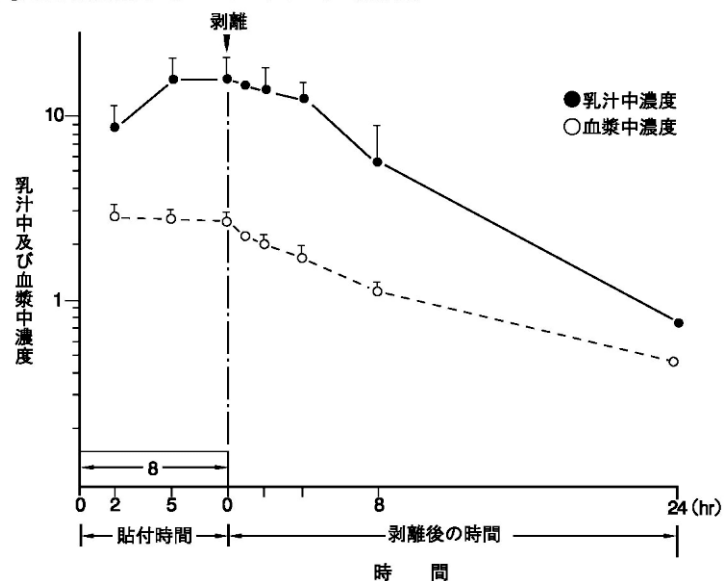


図 7. [^{14}C] ニトログリセリン貼付剤を雌ラットに単回貼付したときの平均乳汁中及び平均血漿中濃度

(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※ニトログリセリン貼
付剤（剤形サイズ変
更前）による試験

該当資料なし

〈参考〉

ラットに貼付したときの組織・臓器内濃度³¹⁾

(1) 単回貼付

雄ラットの腹部に [^{14}C] ニトログリセリン貼付剤 1/2 枚を 4 及び 8 時間貼付したときの剥離後、各組織・臓器を摘出して放射活性を測定した。

血漿中濃度と比較して高い濃度を示した組織・臓器は肝臓、腎臓、副腎、十二指腸、小腸、盲腸、大腸、顎下腺、褐色脂肪及び皮膚（貼付部位）等であった。大脳、小脳では逆に低く、ニトログリセリン及びその代謝物は血液－脳関門を通過し難いものと考えられた（表 4）。

表 4. [^{14}C] ニトログリセリン貼付剤を雄ラットに単回貼付したときのニトログリセリンの組織及び臓器内濃度

組織・臓器	組織・臓器内濃度（ $\mu\text{g/mL}$ 又は g , 放射活性からのニトログリセリン換算値）			
	貼付 4 時間	貼付 8 時間	剥離後 4 時間	剥離後 24 時間
血 液	4.82	2.58	1.99	1.13
血 漿	5.72	3.19	2.81	1.42
顎 下 腺	8.00	5.56	4.66	1.78
大 脳	4.28	1.36	1.50	1.18
小 脳	4.11	1.39	1.44	1.15
褐色脂肪	3.31	3.10	3.39	2.42
副 腎	7.06	4.25	4.93	4.11
腎 臓	11.11	5.87	4.69	3.09
脂 肪	2.44	1.69	0.95	1.12
胸 腺	3.99	2.75	3.10	3.06
肺	4.23	2.92	2.62	1.98
肝 臓	14.53	15.27	11.83	4.64
心 臓	3.86	1.65	1.80	1.32
動 脈	4.03	2.48	2.25	1.54
静 脈	3.99	2.45	2.33	1.70
筋 肉	2.47	1.15	0.94	0.93
十二指腸	9.65	4.18	4.96	2.98
小 腸	9.33	3.98	5.00	2.54
大 腸	6.27	3.47	3.73	2.41
盲 腸	7.25	5.19	4.62	2.57
辜 丸	3.18	1.42	1.31	1.12
皮膚（背）	3.27	1.51	1.66	1.75
※皮膚（腹）	13.94	6.38	3.42	3.28

※：貼付部位

数値はラット 3 匹の平均値（小数点 3 桁目は四捨五入）を示す。

剥離後の数値は 8 時間貼付したときのデータである。

VII 薬物動態に関する項目

(2) 反復貼付

雄ラットの腹部に ^{14}C ニトログリセリン貼付剤 1/2 枚を 1 日あたり 8 時間連日 7 日間貼付したときの貼付終了時点とその後剥離 4 時間及び 24 時間後の組織・臓器の放射活性を測定した。

高濃度に分布する組織・臓器は肝臓・副腎・皮膚（貼付部位）、腎臓、胸腺であった（表 5）。

単回貼付の結果と比較すると、脂肪で 5～9 倍、皮膚（背）、褐色脂肪、小脳、筋肉、睪丸で 3～5 倍、他の組織・臓器では 2～3 倍高かった。最も高い濃度のみられた肝臓でも 1.3～2.7 倍高かった。貼付部位である皮膚（腹）では 2.1～3.0 倍と、反復貼付の割には蓄積があまりなく、皮膚での貯留性は少ないものと考えられた。

表 5. ^{14}C ニトログリセリン貼付剤を雄ラットに 7 日間反復貼付したときの最終貼付後のニトログリセリンの組織及び臓器内濃度

組織・臓器	組織・臓器内濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$ 又は g , 放射活性からのニトログリセリン換算値)		
	貼付終了時	剥離後 4 時間	剥離後 24 時間
顎 下 腺	7.45	6.74	5.45
大 脳	5.16	4.76	4.41
小 脳	6.13	5.43	5.41
褐色脂肪	9.20	11.19	9.68
副 腎	14.71	14.32	10.51
腎 臓	11.65	6.56	8.52
脂 肪	8.75	8.66	9.12
胸 腺	10.32	10.23	7.27
肺	7.92	7.11	5.66
肝 臓	20.45	17.76	12.31
心 臓	4.73	5.25	4.19
筋 肉	4.42	4.87	4.04
睪 丸	6.28	5.29	5.26
皮膚（背）	7.20	7.93	7.78
※皮膚（腹）	13.56	10.28	7.61

※：貼付部位 小数点 3 桁目は四捨五入した。

(3) 妊娠ラット

妊娠ラットの腹部に ^{14}C ニトログリセリン貼付剤 1/2 枚を貼付し、放射活性を測定したところ、羊膜、子宮、胎盤、胎仔に放射活性が認められ、 ^{14}C ニトログリセリン及びその代謝物は胎盤通過性が高いものと推定された。

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓で代謝される。

(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

初回通過効果なし (皮膚から吸収された後、静脈内移行し、直接心・血管系に作用する)。

(4) 代謝物の活性の
有無及び比率

1,2-又は 1,3-グリセリルジニトレートはニトログリセリンの約 1/50 と弱く、グリセリルモノニトレートの活性はない。

〈参考〉

ニトログリセリン貼付剤 (剤形サイズ変更前) における試験による³⁰⁾。(5) 活性代謝物の速度
論的パラメータ

1,2-グリセリルジニトレートにおける AUC : 52.59ng・hr/mL

(7.5mg、12 時間貼付)

1,3-グリセリルジニトレートにおける AUC : 24.30ng・hr/mL

(7.5mg、12 時間貼付)

※ニトログリセリン貼
付剤 (剤形サイズ変
更前) による試験

〈参考〉

ラットに単回貼付したときの尿中代謝物³¹⁾

雄ラットの腹部に [¹⁴C] ニトログリセリン貼付剤 1/2 枚を 8 時間貼付した。貼付 8 時間後及び 8 時間貼付し剥離後 24 時間までの尿を採取し、代謝物を分離測定した。

尿中に排泄された代謝物の割合はグリセリルモノニトレートが 5.6%、1,2-グリセリルジニトレートが 0.2%、グルクロン酸抱合体が 15.5%であり、グリセリンと未知成分が 12.4%であった。抱合体では 1,2-グリセリルジニトレートが 11.4%と最も多く排泄され、未変化体は認められなかった (表 6)。

表 6. [¹⁴C] ニトログリセリン貼付剤を雄ラットに単回貼付したときの尿中代謝物とその排泄率

代謝物	尿中排泄率 (対投与量%)		
	貼付終了時	剥離後24時間	合 計
GMN	3.9	1.7	5.6
1, 2-GDN	0.1	0.1	0.2
1, 3-GDN	—	—	—
GMN-glu	2.2	0.7	2.9
1, 2-GDN-glu	9.4	2.0	11.4
1, 3-GDN-glu	1.0	0.2	1.2
グリセリン	1.9	1.9	3.8
未知成分 A	1.5	1.5	3.0
未知成分 B	3.2	2.4	5.6
合 計	23.2	10.5	33.7

GMN : グリセリルモノニトレート GDN : グリセリルジニトレート glu : グルクロナイド
数値はラット 4 匹の平均値を示す。

投与量 : 貼付量と残存量の差

VII 薬物動態に関する項目

6. 排泄

※ニトログリセリン貼付剤（剤形サイズ変更前）による試験

- (1) 排泄部位
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

該当資料なし

〈参考〉

ラットに貼付したときの尿・糞・呼気中排泄および胆汁中排泄³¹⁾

(1) 単回貼付

雄ラットの腹部に^[14C]ニトログリセリン貼付剤 1/2 枚を8時間貼付したときの尿、糞及び呼気中への累積排泄率を測定した。

その結果、貼付後8時間及び剥離後24、72時間までの尿、糞及び呼気中累積総排泄率はそれぞれ38.0%（尿：20.6%、呼気：17.1%、糞：0.3%）、67.6%（尿：38.9%、呼気：25.8%、糞：2.9%）、71.4%（尿：40.0%、呼気：27.7%、糞：3.7%）であった（図8）。

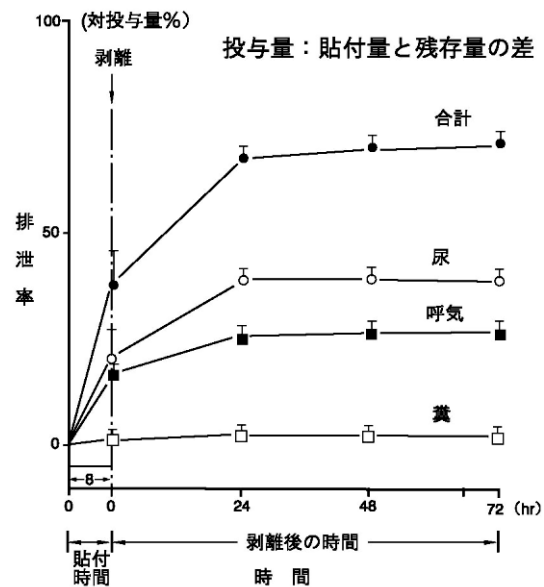
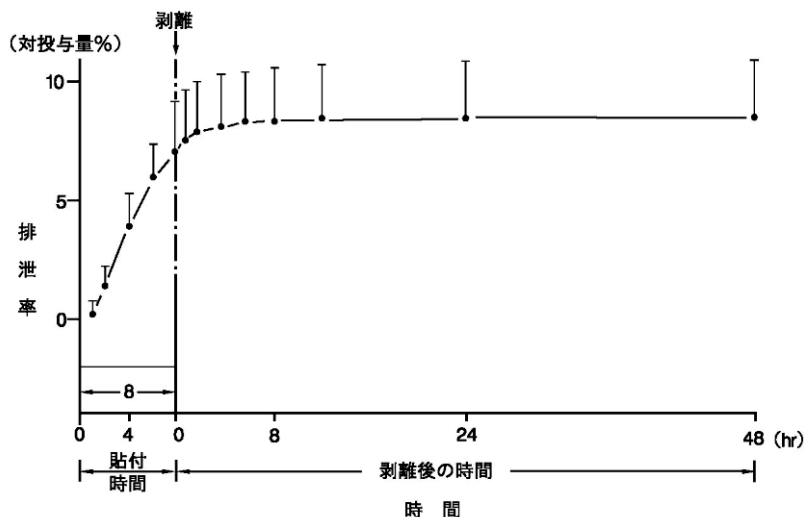


図8. ^[14C]ニトログリセリン貼付剤を雄ラットに単回貼付したときの尿、呼気及び糞中の累積排泄率

雄ラットの腹部に $[^{14}\text{C}]$ ニトログリセリン貼付剤 1/2 枚を貼付した。貼付後、胆汁を経時的に採取し、胆汁中への累積排泄率は貼付終了及び剥離後 48 時間の時点までにそれぞれ 7.2% 及び 8.6% であった (図 9)。



投与量：貼付量と残存量の差

図 9. $[^{14}\text{C}]$ ニトログリセリン貼付剤を雄ラットに単回貼付したときの胆汁中の累積排泄率 (n=5)

(2) 反復貼付

雄ラットの腹部に $[^{14}\text{C}]$ ニトログリセリン貼付剤 1/2 枚を 1 日あたり 8 時間連日 7 日間貼付したときの尿、糞及び呼気中への累積排泄率を測定した。

その結果、反復貼付開始より最終剥離後 2 日目までの累積総排泄率は 73.8% (尿：34.2%、呼気：34.3%、糞：5.3%) で、単回貼付の場合とほぼ同じであった。なお、反復貼付期間中の各時点の累積総排泄率は 68.9~71.0% であった。

反復貼付後 2 日目までの累積総排泄率 ($73.8 \pm 2.1\%$) は単回貼付時のそれ ($71.4 \pm 4.2\%$) とほぼ同様であった。未排泄の約 30% は $[^{14}\text{C}]$ ニトログリセリンが代謝を受けて $[^{14}\text{C}]$ グリセリンとなり、体内組織に取り込まれ、クレブスサイクルを経て炭酸ガスにまで代謝される結果、排泄が極めて緩慢になるためと考えられた (図 10)。

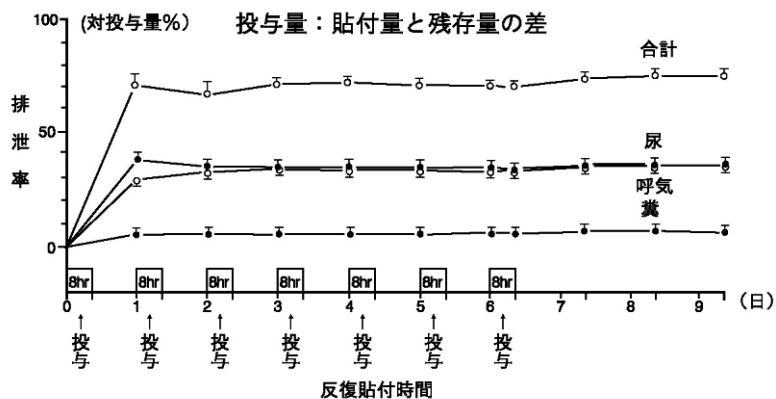


図 10. $[^{14}\text{C}]$ ニトログリセリン貼付剤を雄ラットに 7 日間反復貼付したときの尿、呼気及び糞中の累積排泄率 (n=3)

VII 薬物動態に関する項目

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

〈参考〉

血液透析を週3回必要とする急性心不全後の難治性狭心症患者（男、43歳）にニトログリセリン注射剤を100 μ g／分で注入（血液流速量150mL／分）した際の除去率は、16～29％であった³²⁾。

(3) 直接血液灌流

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

【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患者

[血管拡張作用により、さらに血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。]

(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

[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。(「7. 相互作用」の項参照)]

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 低血圧の患者

[血管拡張作用により、さらに血圧を低下させるおそれがある。]

(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) 閉塞性肥大型心筋症の患者

[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。]

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

重要な基本的注意

- (1) 狭心症に対し本剤を用いる場合には、次の事項に留意すること。
 - 1) 本剤の投与に際しては、症状及び経過を十分に観察し、狭心症発作が増悪するなど効果が認められない場合には他の療法に切りかえること。
 - 2) 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用中の患者で、急に投与を中止したとき症状が悪化した症例が報告されているので、**休薬を要する場合には他剤との併用下で徐々に投与量を減じること**。また、患者に医師の指示なしに使用を中止しないよう注意すること。
- (2) 心不全の急性期に対し本剤を用いる場合には、**必ず血行動態指標（血圧、心拍数等）を観察しながら行うこと**。
- (3) 本剤の貼付により**過度の血圧低下**が起こった場合には、本剤を剥離し、**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**。
- (4) **起立性低血圧**を起こすことがあるので注意すること。
- (5) 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り頭痛等の副作用を起こすことがある。このような場合には鎮痛剤を投与するか、減量又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。また、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十分に注意すること**。
- (6) 本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがある。このような場合には、貼付部位を変更しステロイド軟膏等を投与するか投与中止するなど適切な処置を行うこと。
- (7) 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）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 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 (バイアグラ、レバチオ) 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、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)	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

(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
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 メジャートランキライザー 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。
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。
非ステロイド性抗炎症剤 アスピリン等	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	プロスタグランジンI ₂ 等の合成が阻害され、血管拡張作用が減弱される可能性がある。
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。

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用^{2~14, 33, 34)}

※ニトログリセリン貼付剤（剤形サイズ変更前）における調査

(1) 副作用の概要

1) 重大な副作用と

初期症状

2) その他の副作用

副作用

<概要>

ニトログリセリン貼付剤（剤形サイズ変更前）における副作用の概要は以下のとおりである。

総症例 6,687 例（承認時 445 例、使用成績調査 6,242 例）における副作用発現率は 4.8%であった。主な副作用は頭痛 1.4%、貼付部位のかゆみ 1.2%、発赤 1.0%等であった。〔再審査終了時〕

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	動悸、血圧低下	めまい、熱感、起立性低血圧、心拍出量の低下、徐脈
精神神経系	頭痛、頭重	
消化器		悪心、嘔吐
皮膚（貼付部位）	かゆみ、発赤、かぶれ、発疹、皮膚刺激感	
その他		全身けん怠感、口渇

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧^{2~14, 33~35)}

副作用評価可能例数 6687 例における副作用発現率は 4.8%（322/6687 例）であった。

	副作用の発現頻度 (%)		
	承認申請時	使用成績調査	合 計
副作用評価症例数	445	6,242	6,687
副作用発現症例数	96 (21.6)	226 (3.62)	322 (4.82)
副作用発現件数	182	263	445
副作用の種類	副作用の発現件数 (%)		
	承認申請時	使用成績調査	合 計
皮膚・皮膚付属器障害	36 (8.09)	104 (1.67)	140 (2.09)
湿疹		13 (0.21)	13 (0.19)
蕁麻疹		1 (0.02)	1 (0.01)
そう痒		12 (0.19)	12 (0.18)
かゆみ	33 (7.42)	22 (0.35)	55 (0.82)
そう痒感		11 (0.18)	11 (0.16)
発疹	3 (0.67)	19 (0.30)	22 (0.33)
皮疹		8 (0.13)	8 (0.12)
薬疹		2 (0.03)	2 (0.03)
痒疹		2 (0.03)	2 (0.03)
皮膚炎		15 (0.24)	15 (0.22)
アレルギー性皮膚炎		2 (0.03)	2 (0.03)
適用部位障害	22 (4.94)	33 (0.53)	55 (0.82)
皮膚刺激感	16 (3.60)		16 (0.24)
接触（性）皮膚炎	6 (1.35)	14 (0.22)	20 (0.30)
かぶれ		20 (0.32)	20 (0.30)
一般的全身障害	69 (15.5)	58 (0.93)	127 (1.90)
顔面浮腫		2 (0.03)	2 (0.03)
胸痛	1 (0.22)		1 (0.01)
頭痛	45 (10.1)	49 (0.79)	94 (1.41)
頭重（感）	20 (4.49)	5 (0.08)	25 (0.37)
疼痛	1 (0.22)		1 (0.01)
ピリピリ（感）		1 (0.02)	1 (0.01)
気分不良		1 (0.02)	1 (0.01)

（器官別大別類は症例数で示す）

次頁につづく

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	副作用の発現件数 (%)		
	承認申請時	使用成績調査	合計
全身けん怠 (感)	1 (0.22)		1 (0.01)
熱感	1 (0.22)		1 (0.01)
のぼせ (感)		1 (0.02)	1 (0.01)
血管 (心臓外) 障害	25 (5.62)	43 (0.69)	68 (1.02)
皮膚熱感		1 (1.02)	1 (0.01)
発赤	25 (5.62)	43 (0.69)	68 (1.02)
心・血管障害 (一般)	7 (1.57)	5 (0.08)	12 (0.18)
心拍出量低下	1 (0.22)		1 (0.01)
起立性低血圧	1 (0.22)		1 (0.01)
低血圧		3 (0.05)	3 (0.04)
血圧低下	5 (1.12)	2 (0.03)	7 (0.10)
心拍数・心リズム障害	9 (2.02)	3 (0.05)	12 (0.18)
徐脈	1 (0.22)		1 (0.01)
動悸	8 (1.80)	3 (0.05)	11 (0.16)
中枢・末梢神経系障害	6 (1.35)	3 (0.05)	9 (0.13)
めまい	4 (0.90)		4 (0.06)
頭のふらつき		1 (0.02)	1 (0.01)
立ちくらみ	2 (0.45)	1 (0.02)	3 (0.04)
ふらふら (感)		1 (0.02)	1 (0.01)
消化管障害	6 (1.35)	2 (0.03)	8 (0.12)
嘔気		2 (0.03)	2 (0.03)
吐き気	3 (0.67)		3 (0.04)
嘔吐	3 (0.67)		3 (0.04)
代謝・栄養障害	2 (0.45)	2 (0.03)	4 (0.06)
血中クレアチニン上昇		1 (0.02)	1 (0.01)
口渇	1 (0.22)		1 (0.01)
血清コレステロール上昇	1 (0.22)		1 (0.01)
BUN上昇		2 (0.03)	2 (0.03)
赤血球障害	0	2 (0.03)	2 (0.03)
貧血		1 (0.02)	1 (0.01)
Hb減少		1 (0.02)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	0	1 (0.02)	1 (0.01)
GPT上昇		1 (0.02)	1 (0.01)

(器官別大別類は症例数で示す)

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 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³⁵⁾

※ニトログリセリン貼付剤（剤形サイズ変更前）における調査

患者背景因子の副作用発現状況を表に示す。性別、入院・外来別、対象疾患別、合併症の有無別では有意差は認められなかった。

年齢別では 59 歳以下に比べ 60 歳以上の群で副作用が少なく、加齢による副作用の増加傾向は認められなかった。

投与期間別では 2 週間以内の発現が多く、副作用が比較的早期に発現する例が多かった。

併用薬群で副作用発現がやや高く、薬剤では塩酸ジルチアゼム併用等でやや高かったが、多くは貼付部位の皮膚症状で、特異な傾向はなかった。

体質別ではアレルギー体質群で副作用が多く認められた。

患者背景因子別の副作用発現状況（背景因子の不明を除く）

—使用成績調査結果より—

背景因子		症例数	副作用例数 (%)	χ^2 検定
性 別	男	3,199	106 (3.31)	N. S.
	女	3,029	120 (3.96)	
年 齢	59 歳 以 下	1,152	65 (5.64)	p < 0.01
	60～69歳以下	1,625	57 (3.51)	
	70～79歳以下	2,108	65 (3.08)	
	80 歳 以 上	1,349	39 (2.89)	
入 院 ・ 外 来 区 分	入 院	2,538	81 (3.19)	N. S.
	外 来	2,579	105 (4.07)	
	入院 + 外来	1,093	38 (3.48)	
対 象 疾 患	狭 心 症	4,584	175 (3.82)	N. S.
	心 不 全	1,398	40 (2.86)	
	そ の 他	260	11 (4.23)	
投 与 期 間 (累 積)	14 日 (2 週) 以 下	6,227	159 (2.55)	p < 0.01
	15 - 28 日 (4 週)	5,291	15 (0.28)	
	29 - 56 日 (8 週)	4,322	29 (0.67)	
	57 - 112 日 (16 週)	3,064	8 (0.26)	
	113 日 (16 週) 以上	1,713	13 (0.76)	
併 用 薬	な し	806	23 (1.61)	p < 0.01
	あ り	5,428	213 (3.92)	
	硝酸イソソルビド	1,817	63 (3.47)	
	ニフェジピン	1,409	55 (3.90)	
	ニコランジル	1,318	43 (3.26)	
	塩酸ジルチアゼム	1,187	53 (4.47)	
	フロセミド	824	33 (4.00)	
合 併 症	な し	1,678	51 (3.04)	N. S.
	あ り	4,558	175 (3.84)	
体 質	アレルギーなし	5,741	195 (3.40)	p < 0.01
	アレルギーあり	314	21 (6.69)	

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- (1) 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。
- (2) ときに貼付部位のかゆみ、発赤、かぶれ、発疹、皮膚刺激感等があらわれることがある。
- (3) 試験方法については特になし。

9. 高齢者への投与

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し、血圧低下等が発現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こと。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

[動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。]

11. 小児等への投与

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。

[使用経験が少ない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量に投与された場合には過度の血圧低下、起立性低血圧等の血圧降下症状、激しい頭痛・頭重等がみられることがある。このような場合には、次の処置を行う。

(1) 直ちに本剤を剥離する。

(2) 血圧降下症状がみられた場合には、下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等を行う。

(3) 頭痛・頭重等がみられた場合には、鎮痛剤等を使用する。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

適用上の注意

貼付部位：

(1) 皮膚刺激を避けるため、毎日貼付部位を変えること。ただし、足底部への貼付は避けること。

(2) 創傷面に使用しないこと。

(3) 本剤は電気抵抗が大きいので、心電図測定、電気除細動等の妨げにならないよう貼付部位を考慮すること。

(4) 自動体外式除細動器(AED)の妨げにならないように貼付部位を考慮するなど、患者、その家族等に指導することが望ましい。

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤交付時の注意事項

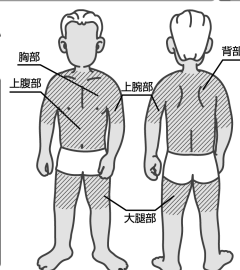
ミリステープ[®]5mgをご使用される方へ

ミリステープ5mgは皮膚に貼ることによって効果を示す心臓病のお薬です。
先生の指示に従って正しくお使い下さい。

貼る場所

胸部、上腹部、背部、上腕部、
大腿部(斜線部)のいずれかに
貼って下さい。

〈注意〉
下図は緊急の救命処置に必要
な自動体外式除細動器(AED)
の電極パッドの貼付部位です。
妨げにならないようご注意
下さい。



貼るとき注意

- 傷や発赤のある所には貼らないで下さい。
- 水分や汗等をよく拭きとってから貼って下さい。
- 同じ場所に続けて貼ると、かぶれることがあります。貼りかえごとに場所をかえて貼って下さい。

バイアグラ錠、レバチオ錠、レビトラ錠、シアリス錠、アドシルカ錠、
ザルティア錠、アデム/バス錠は絶対に服用しないで下さい。

ミリステープ5mgを使用して何か異常を感じたときは、先生にご相談下さい。

ミリステープ[®]5mgの貼り方

注意：必ず白い布状のテープを貼って下さい。透明フィルムはお薬ではありません。

- 1 アルミ袋の切り口を開けて、お薬(テープ)を取り出します。
- 2 透明フィルム面を上にして山型に折り、その片方を剥がします。
- 3 あらわれた白い布状のテープの粘着面をシワにならないように皮膚に貼ります。
- 4 残りの透明フィルムを剥がし、白い布状のテープ全体を貼ります。
- 5 貼った後は、テープの端が浮かないように全体を10秒程度しっかり押さえます。

保管

- 開封後は直ちに使用下さい。
- 日のおたる場所や高温の場所(とくに夏期の車中等)を避けて保管して下さい。
- 小児の手の届かない場所に保管して下さい。

MT-7

15. その他の注意

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、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、休業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³⁶⁾。
- (2) 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与によって、メトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。
- (3) 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与によって、低酸素血症があらわれたとの報告がある。

〈理由〉

- (1) 外国において、ニトログリセリン又は他の硝酸・亜硝酸エステル系の外用剤の投与により、耐薬性が生じたとの報告がある³⁶⁾。
- (2) ヘモグロビン中の鉄がニトログリセリンにより酸化($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$)されるため。
- (3) 肺胞のガス交換を行う血管では、換気の良い血管の血流量は多く、換気の悪い血管の血流量は少なくしてガス交換の効率を高めているが、ニトログリセリンは換気の悪い血管も拡張させてしまうため、ガス交換の効率が低下し、低酸素血症(動脈血酸素分圧の低下)が起こるものと考えられる。

16. その他

該当しない

IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 血管平滑筋に対する作用 (イヌ)

低用量では静脈の、高用量では静脈及び動脈の拡張作用を示す。

(2) 気管平滑筋に対する作用 (摘出モルモット気管支標本)

ニトログリセリンはヒスタミンによる収縮を抑制した。

(3) 血液に対する作用 (雄性 SD 系ラット)

1) 溶血作用

ニトログリセリン 0.5mg/mL は溶血性を示さなかった。

2) 凝血に対する作用

ニトログリセリン 0.5mg/mL は抗凝血作用及び凝血促進作用を示さなかった。

2. 毒性^{37~40)}

※ニトログリセリン貼
付剤 (剤形サイズ変
更前) による試験

(1) 単回投与毒性試験³⁷⁾

急性毒性試験では、マウス、ラット及びウサギに可及的最大量を投与しても死亡例及び明確な中毒症状は認められなかった。

表 7. マウス、ラット及びウサギにおける LD₅₀ (値 (mg/kg))

投与経路 \ 使用動物 性	マウス		ラット		ウサギ	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
経皮投与	>29.1	>35.2	>26.0	>29.2	>240	>240

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性³⁸⁾

亜急性毒性試験では、雌雄のウサギに 60、120、240mg/kg/日を 5 週間連続経皮投与した。

その結果、本剤によると思われる全身の毒性所見はみられなかった。また、薬剤適用部皮膚に各薬剤投与群及び対照 (薬剤) 群共に物理的影響と思われる紅斑、表皮の肥厚及び細胞浸潤等の所見がみられた。なお、これらの症状は 3 週間の回復試験でいずれも消失又は軽減した。

慢性毒性³⁹⁾

慢性毒性試験では、雄性ウサギに 15、60、240mg/kg/日を 6 ヶ月間連続経皮投与した。

その結果、240mg/kg/日で軟便及び粘液便等の増加がみられた以外、本剤によると思われる全身の毒性所見はみられなかった。また、薬剤適用部皮膚に各薬剤投与群及び対照 (基剤) 群共に物理的影響と思われる紅斑、表皮の肥厚及び細胞浸潤等の所見がみられた。なお、これらの症状は 5 週間の回復試験でいずれも消失又は軽減した。

IX 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験⁴⁰⁾

妊娠したウサギの器官形成期に 15、60、240mg/kg/日を経皮投与した。

その結果、母動物で、各薬剤投与群及び対照（基剤）群ともに適用部皮膚の紅斑がみられたが、いずれも体重増加抑制等の全身影響は認められず、また着床率、胎仔生存率、胎盤重量、胎仔体重等に対する影響も認められなかった。更に、生存胎仔における外形、内臓、骨格検査等に著変がなく、催奇形性作用は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

(1) 局所刺激性

ウサギの背部の除毛した正常皮膚に本剤 5 cm×5 cm (2.5mg)、5 cm×10cm (5 mg)、10cm×10cm (10mg) を 1 日 8 時間、1 カ月間同一部位に貼付した。また、別にウサギの背部の角質を剥離した損傷皮膚に 10cm×10cm (10mg) を貼付した。その結果、両試験において各薬剤投与群及び対照（基剤）群共、軽度発赤等の所見がみられたが、両群間差は認められなかった。

(2) 抗原性

モルモットを用いた皮膚感作性試験で、誘発部皮膚における感作性皮膚反応は認められなかった。

(3) 変異原性

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰変異試験において、変異原性は認められなかった。

また、培養細胞を用いた染色体異常試験では倍数性細胞及び構造異常を持つ細胞の出現増加が極めて高濃度 (125µg/mL 及び 250µg/mL) においてのみわずかに認められたが、毒性学的に意義ある出現率ではなかった。

X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
2. 貯法・保存条件	遮光（本剤は遮光容器入りである） 室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	劇薬、処方箋医薬品 (1) 直射日光や高温の場所を避けて保存すること。 (2) 開封後は直ちに使用すること。 (3) 小児の手の届かない所に保存するよう注意すること。 (4) 注意－医師等の処方箋により使用すること。
4. 承認条件	なし
5. 包 装	140 枚：1 枚（4.05cm×4.50cm）×140 700 枚：1 枚（4.05cm×4.50cm）×700
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：①ニトログリセリン舌下錠 0.3mg「NK」（日本化薬） ②ニトロペン舌下錠 0.3mg（日本化薬） ③ミリスロール注 1mg／2mL・5mg／10mL・25mg／50mL・50mg／100mL （日本化薬） 同 効 薬：硝酸イソソルビド
7. 国際誕生年月日	該当しない
8. 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 7 月 21 日 〈参考〉 ミリステープとして 1998 年 3 月 10 日 〈承認番号〉 21800AMX10512 〈参考〉 ミリステープとして 21000AMZ00389
9. 薬価基準収載年月日	2006 年 12 月 8 日

X 取扱い上の注意等に関する項目

10. 効能・効果追加、 用法・用量変更追 加等の年月日及び その内容	該当しない
11. 再審査結果、再評 価結果公表年月日 及びその内容	該当しない
12. 再審査期間	該当しない
13. 長期投与の可否	投与期間の上限が設けられている医薬品に該当しない。
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	2171701S4048
15. 保険給付上の注意	なし

1. 引用文献

- 1) THE MERCK INDEX 12th Edition, 1135-1136, 1996
- 2) 廣澤弘七郎他：新薬と臨床 35(9), 2063-2073 (1986)
- 3) 野田省二 他：臨床薬理 18(2), 419-430 (1987)
- 4) 廣澤弘七郎他：薬理と治療 14(9), 5775-5789 (1986)
- 5) 廣澤弘七郎他：臨床薬理 17(4), 707-717 (1986)
- 6) 松山栄一 他：薬理と治療 14(9), 5791-5803 (1986)
- 7) 新田順一 他：薬理と治療 14(10), 6493-6502 (1986)
- 8) 梶山梧朗 他：薬理と治療 14(9), 5805-5809 (1986)
- 9) 廣澤弘七郎他：医学と薬学 20(4), 1159-1168 (1988)
- 10) 廣澤弘七郎他：呼吸と循環 35(3), 305-315 (1987)
- 11) 廣澤弘七郎他：循環器科 20(1), 67-78 (1986)
- 12) 平井寛則 他：薬理と治療 14(9), 5811-5817 (1986)
- 13) 田中啓治 他：ICU と CCU 10(12), 1113-1120 (1986)
- 14) 治田精一 他：新薬と臨床 34(11), 2135-2139 (1985)
- 15) 森本紳一郎他：循環器科 16(3), 290-298 (1984)
- 16) 桐ヶ谷 肇他：最新医学 39(12), 2689-2690 (1984)
- 17) 桐ヶ谷 肇他：臨床薬理 15(1), 107-108 (1984)
- 18) Kuriyama, H., et al. : J. Physiol. 343, 233-252 (1983)
- 19) Mason, D.T., et al. : Am. J. Med. 65(7), 106-125 (1978)
- 20) Varhaeghe, R.H., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 199(1), 269-277 (1976)
- 21) Ito, Y., et al. : Br. J. Pharmacol. 70, 197-204 (1980)
- 22) Ito, Y., et al. : J. Physiol. 309, 171-183 (1980)
- 23) Imai, S., et al. : Jpn. J. Pharmacol. 31, 193-199 (1981)
- 24) Wolchinsky, C., et al. : Eur. J. Pharmacol. 45, 7-12 (1977)
- 25) Gagnon, G., et al. : Br. J. Pharmacol. 70, 219-227 (1980)
- 26) 平 則夫 他：医学と薬学 25(1), 73-78 (1991)
- 27) 古田康彦 他：応用薬理 32(5), 873-878 (1986)
- 28) 古田康彦 他：応用薬理 32(5), 879-884 (1986)
- 29) 古田康彦 他：応用薬理 32(5), 885-888 (1986)
- 30) 井津源市 他：薬物動態 1(1), 69-76 (1986)
- 31) 井津源市 他：医薬品研究 18(1), 25-44 (1987)
- 32) Imamura T. et al. : Am. J. Cardiol., 61(11), 945-955 (1988)
- 33) 渡辺佐知郎他：循環器科 21(4), 381-387 (1987)
- 34) 宗像一雄 他：Geriatr. Med. 24(10), 1271-1286 (1986)
- 35) 斎藤哲夫 他：社内資料, 市販後調査報告書No.1
- 36) DeMots, H et al. : J. Am. Coll. Cardiol., 13(4)786-793 (1989)
- 37) 吉田良一 他：J. Toxicol. Sci. 11 Suppl. II, 1-9 (1986)
- 38) 谷口雄三 他：J. Toxicol. Sci. 11 Suppl. II, 11-29 (1986)
- 39) 井本精一 他：J. Toxicol. Sci. 11 Suppl. II, 31-57 (1986)

40) 井本精一 他 : J.Toxicol.Sci. 11 Suppl. II, 59-70 (1986)

2. その他の参考文献

なし

3. 文献請求先

日本化薬株式会社 医薬事業本部 営業本部 医薬品情報センター
(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

XII 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない

＜参考＞

本剤の類似薬として、外国では下記のものが販売されている。

NITRO-DUR (KEY PHARMS, アメリカ)

MINITRAN (3M, アメリカ)

XIII 備考

その他の関連資料

なし



文献請求 No.	MT-10
----------	-------

日本化薬医薬品情報
<http://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2014年8月作成
MT-10-DAI-201408-6-1-00