

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

急性心不全治療剤

ミルリノン注10mg「タカタ」

ミルリノン注22.5mgバッグ「タカタ」

ミルリノン注射液

MILRINONE

剤形	水性注射剤
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	ミルリノン注10mg「タカタ」：1管（10mL）中10mg ミルリノン注22.5mgバッグ「タカタ」：1袋（150mL）中22.5mg
一般名	和名：ミルリノン 洋名：Milrinone
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：2005年12月26日 薬価基準収載年月日：2006年7月7日 発売年月日：2006年7月7日
開発・製造販売（輸入） ・提携販売会社名	製造販売元：高田製薬株式会社
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp

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 年が経過した現在、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医療機器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 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」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 21 年 4 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料であり、今後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)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	18
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	19
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	20
7. CAS 登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	21
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	21
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	21
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	21
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	21
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	22
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	22
3. 注射剤の調製法	6	2. 毒性試験	22
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	X. 管理的事項に関する項目	23
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	1. 規制区分	23
6. 溶解後の安定性	8	2. 有効期間又は使用期限	23
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	3. 貯法・保存条件	23
8. 生物学的試験法	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	5. 承認条件	23
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	6. 包装	23
11. 力価	9	7. 容器の材質	24
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	8. 同一成分・同効薬	24
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9	9. 国際誕生年月日	24
14. その他	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
V. 治療に関する項目	10	11. 薬価基準収載年月日	24
1. 効能又は効果	10	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	24
2. 用法及び用量	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
3. 臨床成績	11	14. 再審査期間	24
VI. 薬効薬理に関する項目	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	16. 各種コード	25
2. 薬理作用	12	17. 保険給付上の注意	25
VII. 薬物動態に関する項目	15	XI. 文献	26
1. 血中濃度の推移・測定法	15	1. 引用文献	26
2. 薬物速度論的パラメータ	15	2. その他の参考文献	26
3. 吸収	16	XII. 参考資料	27
4. 分布	16	1. 主な外国での発売状況	27
5. 代謝	16	XIII 備考	27
6. 排泄	16	1. その他の関連資料	27
7. 透析等による除去率	17		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミルリノン[®]は、1981年にアメリカで合成されたピペリジン誘導体である。

ミルリノン[®]は、選択的なホスホジエステラーゼⅢ阻害薬であり、陽性変力作用及び血管拡張作用をあらわす。

ミルリノン[®]注 10mg「タカタ」及びミルリノン[®]注 22.5mg バッグ「タカタ」は高田製薬株式会社が後発医薬品として開発企画した。

当社では、アンプル製剤と投薬時の希釈操作を不要としたバッグ製剤について、2005年12月に製造承認を得て、2006年7月より発売している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ミルリノン[®]は、cAMPの分解酵素であるホスホジエステラーゼⅢを阻害し、細胞内cAMP濃度を上昇させることにより、心筋収縮力増強作用と血管拡張作用をあらわす。
- (2) 心収縮・拡張能改善と後負荷軽減により、心拍出量を増加させる。
- (3) 前・後負荷の軽減により、肺うっ血と末梢循環を改善する。
- (4) 心筋酸素消費量に影響を及ぼすことなく血行動態を改善する。
- (5) 希釈操作が不要なため、投薬調整の負担がなく、緊急時に迅速な対応が可能である。(バッグ製剤)
- (6) 重大な副作用として、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、血圧低下、腎機能の悪化があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミルリノン注10mg「タカタ」

ミルリノン注22.5mgバッグ「タカタ」

(2) 洋名

MILRINONE Injection 10mg 「TAKATA」

MILRINONE Injection 22.5mg Bag 「TAKATA」

(3) 名称の由来

一般名による

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミルリノン（JAN、INN）

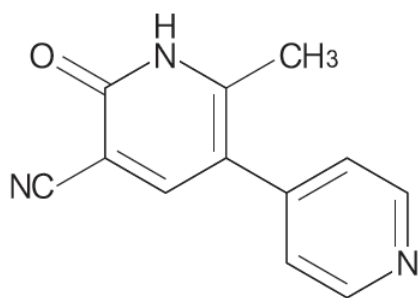
(2) 洋名（命名法）

Milrinone（JAN、INN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₂H₉N₃O

分子量：211.22

5. 化学名（命名法）

1,6-Dihydro-2-methyl-6-oxo[3,4'-bipyridine]-5-carbonitrile (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

78415-72-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微帯黄白色～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ギ酸に溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又は酢酸(100)にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 日局「紫外可視吸光度測定法」による。

(2) 日局「赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法」による。

4. 有効成分の定量法

0.1mol/L 過塩素酸による電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

表IV-1 組成・性状

販売名	ミルリノン注 10mg「タカタ」	ミルリノン注 22.5mg バッグ「タカタ」
成分・含量 (1 瓶中)	1 管(10mL)中 ミルリノン 10mg	1 袋(150mL)中 ミルリノン 22.5mg
添加物	ブドウ糖(470mg)、 水酸化ナトリウム、乳酸	ブドウ糖(7.43g)、 水酸化ナトリウム、乳酸
性状・剤形	無色澄明の水性注射液	
pH	3.2~4.0	3.4~4.2
浸透圧比 〔生理食塩液に 対する比〕	約 1	
容器中の特殊な気 体の有無及び種類	なし	

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

上記「表IV-1 組成・性状」参照

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

なし

3. 注射剤の調製法

●ミルリノン注 10mg「タカタ」

必要に応じて生理食塩液、ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、総合アミノ酸注射液等で希釈する。

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) 長期安定性試験(室温)¹⁾

●ミルリノン注 10mg「タカタ」

(3 ロットの平均)

	開始時	12 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後
性状	無色澄明の液			
確認試験	適合	—	—	適合
浸透圧比	1.01	1.01	1.01	1.01
pH	3.67	3.69	3.65	3.66
純度試験(%) 5-ヒドロキシメチルフルフラール	0.000	0.001	0.001	0.001
定量(%)	98.9	99.4	99.3	98.9
残存率(%)	100	100.6	100.4	100.1

●ミルリノン注 22.5mg バッグ「タカタ」

(3 ロットの平均)

	開始時	12 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後
性状	無色澄明の液			
確認試験	適合	—	—	適合
浸透圧比	1.02	1.02	1.03	1.04
pH	3.87	3.85	3.82	3.81
純度試験(%) 5-ヒドロキシメチルフルフラール	0.000	0.000	0.000	0.000
定量(%)	99.4	100.1	100.9	100.8
残存率(%)	100	100.7	101.5	101.4

(2) 加速試験(40±1℃ 75±5%RH)²⁾

●ミルリノン注 10mg「タカタ」

(3 ロットの結果のまとめ)

	開始時	2ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
性状	無色澄明の液			
pH	3.53-3.62	3.53-3.61	3.51-3.61	3.51-3.60
浸透圧比	0.99-1.01	1.01-1.02	1.01	1.02-1.03
エンドトキシン	適合	—	—	適合
不溶性異物検査	澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めなかった。			
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
残存率(%)	100	100.8-101.2	100.1-100.3	100.1-100.3

●ミルリノン注 22.5mg バッグ「タカタ」

(3 ロットの結果のまとめ)

	開始時	2ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
性状	無色澄明の液			
pH	3.83-3.85	3.83	3.82-3.83	3.81-3.83
浸透圧比	1.01	1.02-1.03	1.02	1.03-1.04
エンドトキシン	適合	—	—	適合
不溶性異物検査	澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めなかった。			
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
残存率(%)	100	100.6-100.9	100.4	101.0
ブドウ糖残存率(%)	100	100.5-100.6	100.4-100.6	100.8-101.2
質量変化試験(%)	—	-0.356--0.340	-0.728--0.692	-1.052--0.994

(3) 光に対する安定性²⁾

●ミルリノン注 10mg「タカタ」[白色蛍光ランプ(約 1000lx)]

	照射直後	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
pH	3.63	3.67	3.63	3.66
純度試験*	0.0005	0.0004	0.0005	0.0006
残存率(%)	100	99.8	102.3	100.2

※0.01%以下

●ミルリノン注 22.5mg バッグ「タカタ」

①外装UVカットフィルムなし[白色蛍光ランプ(約 800lx)]

	照射直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後	48 時間後	72 時間後
性状	無色澄明	変化なし				
pH	3.83	3.81	3.82	3.83	3.79	3.79
純度試験*	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
残存率(%)	100	100.5	100.4	100.2	100.5	100.5

* 0.01%以下

②外装UVカットフィルムあり[白色蛍光ランプ(約 1000lx)]

	照射直後	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
pH	3.83	3.86	3.85	3.86
純度試験*	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
残存率(%)	100	99.6	100.6	100.3

*0.01%以下

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）³⁾

●ミルリノン注 10mg「タカタ」

(1) 配合方法

配合薬剤の 1 アンプル(バイアル)[注射用製剤は注射用水で溶解]と本剤 1 管を混和する。

(2) 試験方法

保存条件:室温、約 800lx(約 12 時間曝光)

試験項目:外観、残存率

観察時期:配合直後、3 時間、6 時間、24 時間。

(3) 配合試験結果

配合薬剤 [配合量]	試験項目	配合直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
ラシックス 注 20mg [1A/2mL]	外観	白濁			
	残存率(%)				
ルネトロン 注射液 [1A/1mL]	外観	無色澄明	結晶析出		
	残存率(%)				
ソルダクトン 100mg [1V/10mL]	外観	白濁			
	残存率(%)				

配合薬剤 [配合量]	試験項目	配合直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
ペントシリン 注射用 1g [1V/5mL]	外観	無色澄明	結晶析出		
	残存率(%)				
注射用 パニマイシン [1V/5mL]	外観	無色澄明			
	残存率(%)	100	100.0	98.8	87.2
ハイピリドキシシ 注 10 [1A/1mL]	外観	無色澄明			
	残存率(%)	100	100.0	98.5	87.3
セルシン 注射液 10mg [1A/2mL]	外観	白濁			
	残存率(%)				
炭酸水素ナトリウム 注射液 [1A/20mL]	外観	無色澄明			
	残存率(%)	100	100.0	99.7	97.7
パンスポリン 静注液 1g [1V/5mL]	外観	微黄色澄明			黄色澄明
	残存率(%)	100	100.0	99.1	96.5

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「紫外可視吸光度測定法」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「液体クロマトグラフ法」による

カラム：液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲル(5 μm)

移動相：pH6.0 のリン酸塩緩衝液/アセトニトリル/液体クロマトグラフ用テトラヒドロフラン混液(45:4:1)

検出器：紫外吸光光度計(測定波長:254nm)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記の状態で他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合
急性心不全

2. 用法及び用量

●ミルリノン注 10mg「タカタ」

本剤は、注射液そのまま、又は必要に応じて生理食塩液、ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、総合アミノ酸注射液等で希釈し、ミルリノンとして体重 1kg あたり 50 μg を 10 分間かけて静脈内投与し、引き続き 1 分間あたり 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を点滴静脈内投与する。

なお、点滴投与量は患者の血行動態、臨床症状に応じて 1 分間あたり 0.25～0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲で適宜増減できる。また、患者の状態によっては、点滴静脈内投与から開始してもよい。

●ミルリノン注 22.5mg バッグ「タカタ」

本剤は、ミルリノンとして体重 1kg あたり 50 μg を 10 分間かけて静脈内投与し、引き続き 1 分間あたり 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を点滴静脈内投与する。

なお、点滴投与量は患者の血行動態、臨床症状に応じて 1 分間あたり 0.25～0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲で適宜増減できる。また、患者の状態によっては、点滴静脈内投与から開始してもよい。

＜ 用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の投与により臨床症状が改善し、患者の状態が安定した場合（急性期の状態を脱した場合）には、漫然と投与することなく他の治療方法に変更すること。投与期間は患者の反応性に応じて異なるが、48 時間を超えて投与する必要がある場合には、血行動態及び全身状態等を十分管理しながら慎重に投与すること。なお、1 日の総投与量は 1.13mg/kg（承認用量の上限で 24 時間投与した場合に相当）を超えないこと。
- (2) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している患者（慢性腎不全、糖尿病性腎症、高齢者等）では血漿中濃度が高くなるおそれがあるので、血圧、心拍数、心電図、尿量、腎機能、体液及び電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量及び血液ガス等、患者の状態を十分観察しながら、点滴静脈内投与の際には 1 分間あたり 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から開始するなど過量投与にならないよう慎重に投与すること。なお、血清クレアチニン値 3.0mg/dL を超える患者で、本剤の血漿中濃度が高まることが認められているので、このような患者では特に注意すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

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)

該当資料なし

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

ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬：オルプリノン塩酸塩水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- 1) 作用部位
- 2) 作用機序

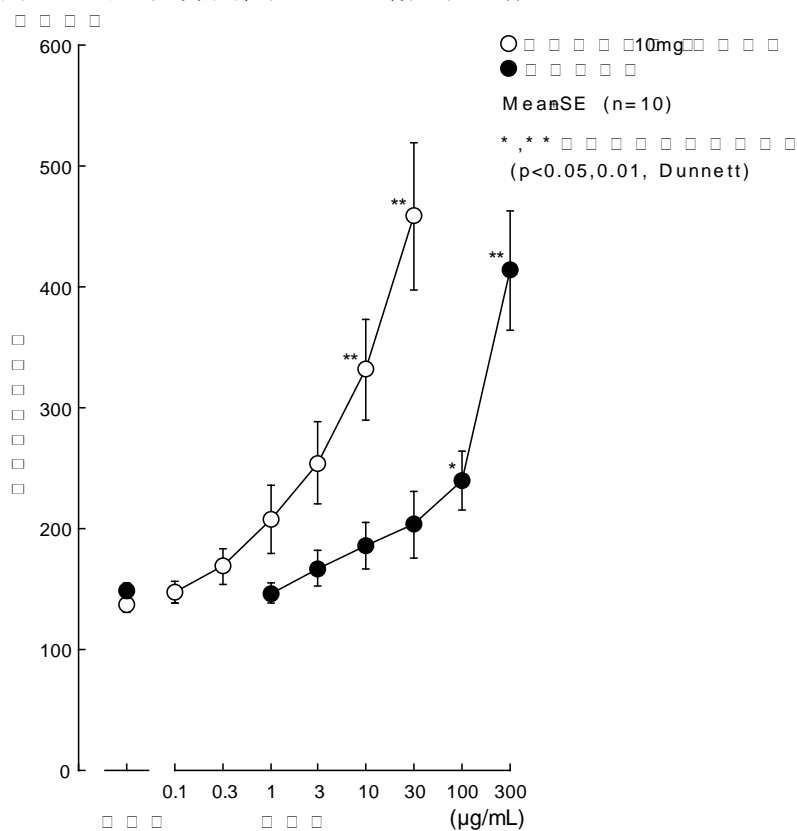
ミルリノンは、cAMPの分解酵素であるホスホジエステラーゼⅢを阻害し、細胞内cAMP濃度を上昇させて、カルシウム濃度増加による強心作用をあらわす。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁴⁾

1) 強心作用（摘出モルモット乳頭筋）

モルモット右心室乳頭筋の発生張力を指標とした強心作用の in vitro 非臨床試験において、適用濃度に応じた発生張力の増強作用を示し、10 µg/mL以上の濃度で適用前値に対して統計学的に有意であった。その作用はアムリノンの10～30倍の強さであった。

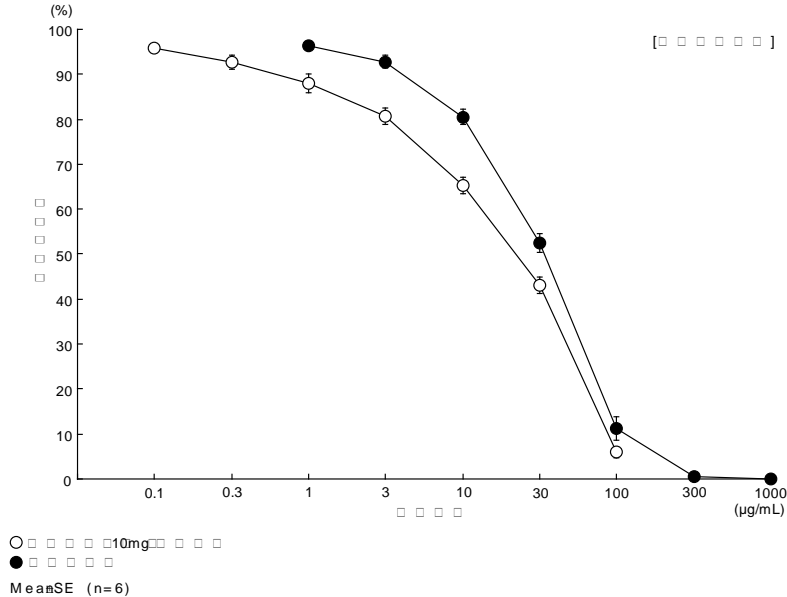
○ 摘出モルモット乳頭筋標本における陽性変力作用



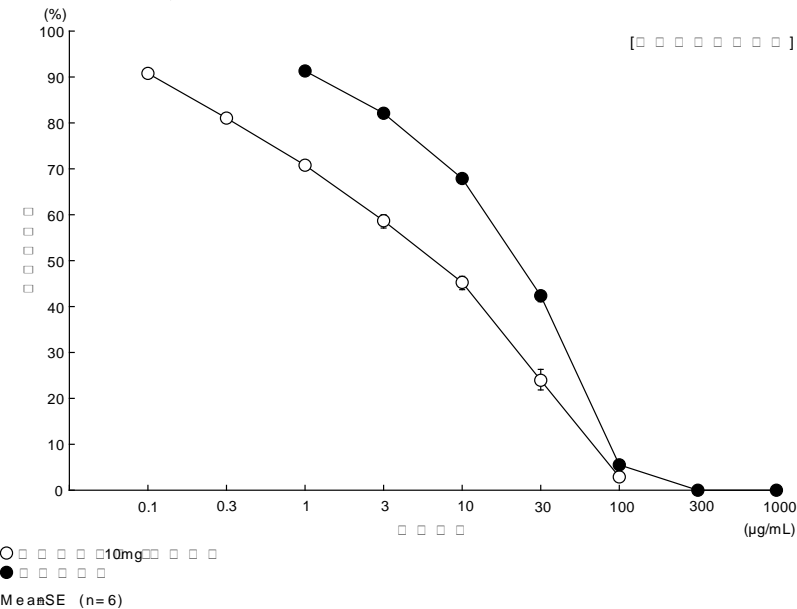
2) 血管拡張作用（摘出ウサギ大動脈）⁴⁾

塩化カリウムあるいはノルエピネフリンにより収縮させたウサギ胸部大動脈の弛緩を指標とした血管拡張作用の *in vitro* 非臨床試験において、適用濃度に応じた弛緩作用を示し、その作用はアムリノンのそれぞれ 1.5~1.6 倍、2.7~3.2 倍の強さであった。

○ 摘出ウサギ大動脈標本における塩化カリウム誘発収縮に対する弛緩作用



○ 摘出ウサギ大動脈標本におけるノルエピネフリン誘発収縮に対する弛緩作用



○ 塩化カリウムあるいはノルエピネフリンにより誘発した収縮に対する IC₅₀ 値

	IC ₅₀ 値 (μg/mL: Mean ± SE)	
	ミルリノン注 10mg	アムリノン
塩化カリウム(2×10 ⁻² mol/L)誘発収縮	23.8 ± 1.67	37.5 ± 3.70
ノルエピネフリン(10 ⁻⁵ mol/L)誘発収縮	9.06 ± 1.16	24.2 ± 0.800**

**ミルリノンとの間に有意差あり、P<0.01(Tukey-Kramer)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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) 通常用量での血中濃度
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) コンパートメントモデル
該当しない
- (2) 吸収速度定数
該当しない
- (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

該当しない

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

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(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. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

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

添付文書に記載なし

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) 肥大型閉塞性心筋症のある患者〔流出路閉塞が悪化する可能性がある。〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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治療に関する項目」を参照すること。

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) 重篤な頻脈性不整脈のある患者〔不整脈が悪化するおそれがある。〕
- (2) 腎機能の低下している患者〔本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能の低下している患者では血漿中濃度が高くなる可能性がある。〕（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- (3) 著しく血圧の低い患者〔血圧がさらに低下するおそれがある。〕
- (4) 高齢者（「9.高齢者への投与」の項参照）
- (5) 血清カリウム低下のある患者〔補正困難な場合、重篤な不整脈を来すおそれがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合に適用を考慮すること。
- (2) 本剤の投与前に体液減少及び電解質の是正、呼吸管理等の必要な処置を行うこと。
- (3) 本剤の投与は、血圧、心拍数、心電図、尿量、腎機能、体液及電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量及び血液ガス等、患者の状態を観察しながら行うこと。

- (4) 本剤の投与によっても、期待された改善がみられない場合には投与を中止し、他剤に切り替えるなどの必要な処置を行うこと。なお、腎機能の低下している患者にて、腎機能の悪化を来すことがあるので注意すること。
- (5) 本剤の投与中に、過度の心拍数増加、血圧低下があらわれた場合には、過量投与の可能性があるので、このような場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (6) 高度の大動脈弁狭窄・僧帽弁狭窄等がある患者では、本剤による改善がみられない可能性がある。
- (7) 利尿剤を大量に投与されている患者では、本剤に十分反応しない可能性があるので注意すること。
- (8) フロセミド等のループ利尿剤の投与を受けている患者では、過度の利尿により低カリウム血症が生じやすいため、ジギタリスを併用している場合はジギタリスによる不整脈が生じやすくなるので、本剤と併用する際には注意すること。
- (9) 急性心不全患者では、不整脈があらわれることがあり、本剤投与によりその可能性を高めるおそれがあるので、初期投与量を減量するなど注意すること。
- (10) 本剤はブドウ糖を含んでいるため、ブドウ糖の投与が好ましくない患者には、他の希釈剤で希釈したミルリノン注 10mg「タカタ」を使用すること。(注 22.5mg バッグ)
- (11) 水分摂取が制限されている患者では、水分摂取量が過剰にならないよう注意して投与すること。また、必要に応じミルリノン注 10mg「タカタ」の使用も考慮すること。(注 22.5mg バッグ)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

添付文書に記載なし

(2) 併用注意とその理由

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
カテコラミン系の強心薬 ドパミン塩酸塩、 ドブタミン塩酸塩等	互いに強心作用を増強するが、不整脈の発現を助長するおそれもある。必要に応じ、どちらかを減量すること。	薬理的（強心作用）な相加作用による。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状(頻度不明)

- (1) **心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動、血圧低下** 心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動、血圧低下があらわれることがあるので観察を十分に行い、これらが認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) **腎機能の悪化** 腎機能の低下している患者(慢性腎不全、糖尿病性腎症、高齢者等)では、腎機能の悪化を来すことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止すること。

(3) その他の副作用

	頻度不明
循環器	心房細動、心室性期外収縮、上室性期外収縮等の不整脈、頻脈、動悸
血液	血小板減少
消化器	嘔気、嘔吐
その他	肝機能障害、LDH 上昇、ほてり感、頭痛、気管支攣縮

(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

VIII. 2. 「禁忌内容とその理由」に以下の記載あり。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

高齢者では、過量投与にならないよう慎重に投与すること。[高齢者では、腎機能が低下していることが多く、血漿中濃度が高くなるおそれがある。](〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) **妊婦等**: 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**: 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット: 静脈内)で乳汁中への移行が

認められている。]

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。(使用経験が少ない。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

13. 過量投与

添付文書に記載なし

14. 適用上の注意

●調製時

(1) 他の注射液と混合せずに用いることが望ましい。[患者の病態に応じて、本剤の点滴静脈内投与量を調節する必要がある。]

(2) 現在までに下記に示す注射剤との配合変化を起こすことがミルリノン注 10mg「タカタ」で確認されているので、混合しないこと。

フロセミド、ブメタニド、カンレノ酸カリウム、ピペラシリンナトリウム、ジアゼパム

また、セフォチアム塩酸塩、ジベカシン硫酸塩、ピリドキサルリン酸エステル水和物は、配合後速やかに使用すること。やむを得ず使用する場合、6時間以内に使用すること。³⁾

(3) 本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。(注 10mg)

●投与時(注 22.5mg バッグ)

(1) 本剤は希釈濃度が一定であるため、患者の体重、投与量により、必要に応じて輸液ポンプ等の使用も考慮すること。

(2) 本剤の使用に際しては、連結管による連続投与は行わないこと。

15. その他の注意

添付文書に記載なし

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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：ミルリノン注 10mg「タカタ」：劇薬、処方箋医薬品^{注)}
ミルリノン注 22.5mg バッグ「タカタ」：劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ミルリノン:劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間 3 年）

（「IV. 製剤に関する項目 4.製剤の各種条件下における安定性」参照）

3. 貯法・保存条件

ミルリノン注 10mg「タカタ」	ミルリノン注 22.5mg バッグ「タカタ」
室温保存	遮光し、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

●ミルリノン注 22.5mg バッグ「タカタ」

- (a) 通気針(エアー針)は不要である。
- (b) 連結管による連続投与は行わないこと。
- (c) 袋が破損しているものは使用しないこと。
- (d) 注射液が変色しているものは使用しないこと。
- (e) 注射液に混濁や浮遊物がある場合は使用しないこと。
- (f) この袋の内側に水滴の付着や注射液の漏出がある場合は使用しないこと。
- (g) 排出口のフィルムがはがれているものは使用しないこと。
- (h) 開封後は速やかに使用すること。
- (i) 容器の目盛りは目安として使用すること。
- (j) 容器は傷つけないように注意すること。

5. 承認条件

該当しない

6. 包装

ミルリノン注 10mg「タカタ」	ミルリノン注 22.5mg バッグ「タカタ」
10mL×5 管(ガラスアンプル)	150mL×5 袋(ソフトバッグ)

7. 容器の材質

アンプル：

ガラス [アンプル]

バッグ：

ポリエチレン [バッグ、キャップ]

ゴム [ゴム栓]

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬： ミルリーラ

同 効 薬： オルプリノン塩酸塩水和物

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

	ミルリノン注 10mg「タカタ」	ミルリノン注 22.5mg バッグ 「タカタ」
製造承認年月日	2005 年 12 月 26 日	2005 年 12 月 26 日
承認番号	21700AMZ00802	21700AMZ00803

11. 薬価基準収載年月日

ミルリノン注 10mg「タカタ」	ミルリノン注 22.5mg バッグ「タカタ」
2006 年 7 月 7 日	2006 年 7 月 7 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

該当資料なし

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当資料なし

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

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOTコード(9桁)	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
ミルリノン注 10mg「タカタ」	117605601	2119408A1040	620004204
ミルリノン注 22.5mg バッグ 「タカタ」	117606301	2119408G1035	620004205

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高田製薬社内資料:安定性〔長期保存〕
- 2) 高田製薬社内資料:安定性〔加速試験〕
- 3) 高田製薬社内資料:配合変化試験
- 4) 木村光宏、宮崎博之他:医学と薬学, 55(6):919, 2006

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

販売名	国名
COROTROPE	ブルガリア、スロベニア、ポーランド、チリ、アルゼンチン、オランダ、ギリシア、フランス、コロンビア、中央アメリカ、ベルギー
COROTROP	スロバキア、スウェーデン、ドイツ、チェコ、スイス、オーストリア
PRIMACOR	アメリカ、台湾、シンガポール、韓国、フィリピン、プエルトリコ、ニュージーランド、メキシコ、マレーシア、イギリス、カナダ、ブラジル、オーストラリア
CORITROPE	インドネシア

[IMS New Product Focus(2006.05.09)]

XIII 備考

1. その他の関連資料

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1