

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

ニトログリセリン注射液

ミリスロール[®]注 1mg/2mL

ミリスロール[®]注 5mg/10mL

ミリスロール[®]注 25mg/50mL

ミリスロール[®]注 50mg/100mL

Millisrol[®]Inj. 1mg/2mL・5mg/10mL
Millisrol[®]Inj. 25mg/50mL・50mg/100mL

劇 薬
処方箋医薬品

剤 形	注射剤
規 格 ・ 含 量	1 mL 中に 0.5mg のニトログリセリンを含有する 無色澄明な水性注射剤である。
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： ミリスロール注 1mg/2mL・50mg/100mL：2006年2月7日 ミリスロール注 5mg/10mL・25mg/50mL：2006年2月16日 薬価基準収載年月日：2006年6月9日（アンプル・バイアル） 2010年11月19日（バッグ） 発 売 年 月 日： ミリスロール注 1mg/2mL・5mg/10mL：1984年12月1日 ミリスロール注 25mg/50mL・50mg/100mL（バイアル）：1987年11月2日 ミリスロール注 50mg/100mL（バッグ）：2010年11月19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 ー日本病院薬剤師会ー

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。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、その取扱いには慎重を要する。

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. 注射剤の調製法……………6
4. 製剤の各種条件下における安定性……………7
5. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………8
6. 混入する可能性のある夾雑物……………8
7. 製剤中の有効成分の確認試験法……………8
8. 製剤中の有効成分の定量法……………8
9. 容器の材質……………8
10. その他……………8

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………9
2. 用法及び用量……………9
3. 臨床成績……………9

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……………13
2. 薬理作用……………13

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……………17
5. 代謝……………19
6. 排泄……………19
7. 透析等による除去率……………20

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……………21
2. 禁忌内容とその理由……………21
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由……………21
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由……………21
5. 慎重投与内容とその理由……………21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………22
7. 相互作用……………22
8. 副作用……………23
9. 高齢者への投与……………25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………26
11. 小児等への投与……………26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………26
13. 過量投与……………26
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）……………27
15. その他の注意……………27
16. その他……………27

IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理…………… 28
2. 毒性…………… 29

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…………… 33
2. 貯法・保存条件…………… 33
3. 薬剤取扱い上の注意点…………… 33
4. 承認条件…………… 33
5. 包装…………… 33
6. 同一成分・同効薬…………… 33
7. 国際誕生年月日…………… 33
8. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 34
9. 薬価基準収載年月日…………… 34
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…………… 34
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容…………… 34
12. 再審査期間…………… 34
13. 長期投与の可否…………… 34
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード…………… 35
15. 保険給付上の注意…………… 35

XI 文献

1. 引用文献…………… 36
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(GTN)は、1847年 Sobrero により合成されたが、医薬としての応用は、1879年 Murrell が狭心症の治療にその適応を確立したことに端を発する。Murrell の報告以来、現在まで一世紀にわたり、本邦はもとより欧米各国においてGTNは、狭心症治療に有用な薬剤として評価されている。

GTNは通常舌下錠として使用されてきたが、近年GTNの血管拡張作用が再注目されるとともに、作用コントロールが容易なGTN注射剤の臨床応用が示唆されるようになった。そこで弊社は昭和53年1月よりGTN注射剤の研究開発を進め、安定性のよい水溶液のGTN注射剤の製剤化に成功し、ミリスロール注として上市した。

ミリスロール注はGTNの血管拡張作用により、手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の救急処置、急性心不全の減負荷療法及び不安定狭心症の発作軽減等に適応させたもので、調節性もよく有効な薬剤として認められている。

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表示を含めることとし、2006年2月7日及び16日に「ミリスロール注 1mg/2mL」、「同5mg/10mL」、「同25mg/50mL」、「同50mg/100mL」として承認された。また当社はアンプル・バイアル製剤だけでなく、利便性に優れたバッグ製剤も開発・企画をした。その後2010年6月22日にバッグ製剤が一変承認された。

起 源

ニトログリセリン(Nitroglycerin, GTN)は、1847年 Sobrero により合成されたが、医薬としての応用は、1879年 Murrell が狭心症の治療にその適応を確立したことに端を発する。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 効果の発現又は消失が速やかで、血圧の調節性が良い。
- (2) タキフィラキシー(tachyphylaxis)が起こりにくく、投与量に対する効果が一定している。
- (3) 体内での分解が速やかで蓄積性はない。
- (4) 投与中止後の異常血圧上昇(rebound)の発現頻度が少ない。

製剤上の特徴

- (1) 主薬のニトログリセリンの爆発の危険性及び人体に対する安全性を考慮して水溶液製剤とした。
- (2) アンプル、バイアル、バッグの3製剤を販売している。

I 概要に関する項目

治療的特徴

血圧コントロール

- (1) 速やかに血圧を低下させます。
- (2) 血液ガスや代謝に変動は与えません。
- (3) オーバーシュートをおこしません。
- (4) 血圧の維持調節が容易です。
- (5) 血圧を低下させても、重要臓器の血流を維持します。

急性心不全・不安定狭心症

- (1) 前負荷及び後負荷を減少させ、心筋酸素消費量を低下させます。
- (2) 直接冠動脈を拡張し、心筋酸素供給を増加させます。
- (3) 側副血行路を拡張し、心筋虚血を改善します。
- (4) 胸痛、肺うっ血、呼吸困難を改善します。
- (5) 梗塞サイズを縮小し、予後を改善します。

安全性の特徴

総症例 6,549 例（承認時 807 例、使用成績調査 5,742 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 4.4%であり、主なものは血圧低下 1.6%、頻脈 1.1%、頭痛・頭重感 0.4%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	ミリスロール [®] 注 1 mg/2 mL・5 mg/10 mL・25 mg/50 mL・50 mg/100 mL
(2) 洋名	Millisrol [®] Inj. 1 mg/2 mL・5 mg/10 mL・25 mg/50 mL・50 mg/100 mL
(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 : $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_9$ 分子量 : 227.09
5. 化学名 (命名法)	グリセリルトリニトレート (glyceryl trinitrate) 又は 1, 2, 3-プロパントリオルトリニトレート (1, 2, 3- propanetriol trinitrate)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	略号 : GTN 記号番号 : NK-843
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

5%ニトログリセリン無水エタノール液：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、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、ピリジンまたはクロロホルムに極めて溶けやすい。また、エタノールまたは植物油に溶けやすい。n-ヘキサン、シクロヘキサンまた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 13℃ (不安定形 1.9℃)

凝固点

ニトログリセリンの凝固点 (°C)

測定者 結晶型	Nauckhoff	Kast	Hibbert	Hackel
不安定形	—	2.1-2.2	1.9	1.9
安定形	12.4	13.2	13.0	13.0

(5) 酸塩基解離定数

該当しない物質である。

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

(1) 比重

ニトログリセリンの比重

温度(°C)	比重(g/cm ³)
4	1.614
15	1.600
25	1.591

(2) 粘度

ニトログリセリンの粘度

温度(°C)	測定者 粘度 (cP)	
	Boileau	De Kreuk
5.1	103.3	37.8
20.0	35.2	
55.0	8.75	

(3) 屈折率

$$n_D^{20} = 1.4732$$

(4) 蒸気圧

沸点は 180°C 以上（分解をともなう）であり、蒸気圧は下表のとおりである。

ニトログリセリンの蒸気圧

温度 測定者	蒸 気 圧 (mmHg)				
	Chiaravaglio	Marshall	Naoúm	Rinkenback	Brandner
20°C	—	0.00025	0.011	0.0015	—
25	<0.00012	—	—	—	—
30	—	0.00038	—	—	0.0012
35	—	—	—	—	0.0020
40	—	0.0024	—	—	0.0030
45	—	—	—	—	0.0047
50	—	0.0072	—	—	0.0081
60	—	0.0188	0.036	0.060	—
70	—	0.043	—	—	—
80	—	0.098	—	—	—
93.3	—	0.29	—	—	—

(5) pH

安定な pH 域 : pH 4 ~ 6

3. 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

室温で 30 箇月及び 40°C で 3 箇月並びに 50°C で 21 日保存後も特に変化はなく安定であった。

(2) 光に対する安定性

蛍光灯 1000 ルクス下では、含量及びそのほかの項目において変化は認められなかった。自然直射光下では、10 日保存で含量及び純度は低下し、30 日保存で著しく含量及び純度の低下が認められた。

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) 剤形の区別、規格及び性状

- (1) 水性注射剤である。
 (2) 1 mL 中に 0.5 mg のニトログリセリンを含有する。
 (3) 色、臭、味など：無色澄明の液である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

	2mL	10mL	50mL	100mL
pH	3.5~6.0	3.5~6.0	3.5~6.0	3.5~6.0
浸透圧比	約 1	約 1	約 1	約 1

浸透圧比：0.9%生理食塩液に対する比

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

		2mL	10mL	50mL	100mL
有効成分	ニトログリセリン	1 mg	5 mg	25mg	50mg
添加物	D-マンニトール pH 調整剤	101.4mg	507mg	2535mg	5070mg

(2) 添加物

2-(1)参照

3. 注射剤の調製法

本剤は注射液そのまま、又は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液等で希釈し、ニトログリセリンとして 0.005~0.05% (1mL 当たり 50~500 μ g) 溶液を点滴静注する。

4. 製剤の各種条件下における安定性

製剤 2 mL 及び 10 mL かつ色アンプル保存

(1) 温度に対する安定性

室温 38 箇月、37°C 12 箇月、50°C 2 箇月で安定であった。

また 50°C 3 箇月で約 2% の含量低下が認められた。

(2) 光に対する安定性

蛍光灯 1000 ルクス下 30 日、自然直射光下 30 日保存後も変化は認められず安定であった。

また、無色アンプル保存では、蛍光灯 1000 ルクス下 10 日、自然直射光下 10 日保存後も変化は認められず安定であった。

50mg/100mL バッグ製剤の安定性¹⁾

(1) 加速試験

ミリスロール注 50mg/100mL (バッグ製剤)

3 ロットの平均値

試験項目	規格	開始時	2 箇月	4 箇月	6 箇月
外観	無色澄明の液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
pH	3.5~6.0	4.5	4.4	4.3	4.3
含量 (%) (相対値)	90.0~110.0	100.0	99.3	99.8	98.4

<保存条件> 40 ± 1 °C / 75 ± 5 %RH

(2) 長期保存試験

ミリスロール注 50mg/100mL (バッグ製剤)

Lot No. 772010

項目	規格	0 箇月	12 箇月	24 箇月	36 箇月
性状	無色澄明の液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
浸透圧比	—	1.04	1.06	1.08	1.10
pH	3.5~6.0	4.5	4.4	4.5	4.4
残存率 (%)	表示量の 90.0~110.0%	102.0	102.5	103.3	104.7

<保存条件> 25 ± 2 °C / 60 ± 5 %RH

(3) 光安定性試験

ミリスロール注 50mg/100mL (バッグ製剤)

Lot No. 772020

試験項目	規格	開始時	遮光	曝光
外観	無色澄明の液	無色澄明の液	変化なし	変化なし
pH	3.5~6.0	4.5	4.5	4.0
含量 (%) (相対値)	90.0~110.0	100.0	100.8	99.0

<保存条件> 25°C、D65 ランプ下

<保存期間> 17 日間 (総照度 120 万 lux·hr 及び総近紫外放射エネルギーとして 200 W·h/m² 以上)

IV 製剤に関する項目

- | | |
|--|--|
| 5. 他剤との配合変化
(物理化学的变化) ^{2,3)} | 本剤の配合変化については付表(巻末)を参照のこと。 |
| 6. 混入する可能性のある夾雑物 | (1) 1, 2-GDN (グリセリルジニトレート)
(2) 1, 3-GDN (グリセリルジニトレート)
(3) GMN (グリセリルモノニトレート)
(4) 硝 酸 |
| 7. 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。 |
| 8. 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。 |
| 9. 容器の材質 | アンプル
褐色のガラスアンプル
バイアル
褐色のガラスバイアル
無色透明ソフトバッグ
バッグ部：ポリエチレン、シクロオレフィンポリマーの多層シート
ポート部：シクロオレフィンポリマー
ゴム栓部：ゴム
口部シール：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン |
| 10. その他 | |

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 手術時の低血圧維持
- 手術時の異常高血圧の救急処置
- 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）
- 不安定狭心症

2. 用法及び用量^{4,5)}

本剤は、注射液そのまま、又は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液等で希釈し、ニトログリセリンとして0.005~0.05%（1mL当たり50~500 μ g）溶液を点滴静注する。

本剤は、通常1分間に体重1kg当たりニトログリセリンとして、効能・効果ごとに下表に基づき投与する。

効能・効果	用法・用量
手術時の低血圧維持	1~5 μ g/kg/分
手術時の異常高血圧の救急処置	0.5~5 μ g/kg/分
急性心不全 （慢性心不全の急性増悪期を含む）	0.05~0.1 μ g/kg/分の投与量で投与を開始し、目的とする血行動態を得るまで血圧、左心室充満圧などの循環動態をモニターしながら5~15分ごとに0.1~0.2 μ g/kg/分ずつ増量し、最適点滴速度で維持する。
不安定狭心症	0.1~0.2 μ g/kg/分の投与量で投与を開始し、発作の経過及び血圧をモニターしながら約5分ごとに0.1~0.2 μ g/kg/分ずつ増量し、1~2 μ g/kg/分で維持する。効果がみられない場合には20~40 μ g/kgの静注を1時間ごとに併用する。なお、静注する場合は1~3分かけて緩徐に投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は塩化ビニル製の輸液容器及び輸液セットに吸着されるので、本剤点滴時にはガラス製、ポリエチレン製又はポリプロピレン製の輸液容器を使用すること。また、輸液セットへの吸着は点滴速度が遅い程及び輸液セットの長さが長くなる程吸着率が大きくなるので注意すること。

〔VIII 14. 適用上の注意〕の項(1)参照

- (2) 用法及び用量のうち急性心不全及び不安定狭心症については吸着のない輸液セットを使用した場合の用法及び用量であり、従って塩化ビニル製の輸液セットを用いる場合には多量を要することがあるので注意すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{6~15)}

- (1) 低血圧麻酔、高血圧対処

低血圧麻酔における有効率は84.4%（157/186）であり、高血圧対処における有効率は86.2%（112/130）であった。

- (2) 急性心不全

内科領域における有効率は59.9%（115/192）、外科領域では59.2%（61/103）

V 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験：
忍容性試験

であった。
(3) 不安定狭心症
有効率は 80.0% (68/85) であった。

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量
反応探索試験

(1) 低血圧麻酔・高血圧対処
<第Ⅱ相試験>

(4) 検証的試験
1) 無作為化並行用量
反応試験

手術時、低血圧麻酔あるいは高血圧対処を必要とする患者 106 例（低血圧麻酔：55 例、高血圧対処：51 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及びその使用方法について検討した。

2) 比較試験
(二重盲検等)

その結果、低血圧麻酔 89%、高血圧対処 88%の有効率を認め、本剤投与中・投与終了後において本剤使用上問題となる所見は認められなかった。

3) 安全性試験

平均投与量および平均投与時間

4) 患者・病態別試験

[低血圧麻酔]

初期投与量	血圧維持時投与量	総投与量	総投与時間	1時間当りの平均投与量
1.23±0.12μg/kg/分	0.99±0.08μg/kg/分	4.048±0.535mg	92.8±8.7分	2.6mg
38例	38例	52例	53例	

[高血圧対処]

初期投与量	血圧維持時投与量	総投与量	総投与時間	1時間当りの平均投与量
0.60±0.07μg/kg/分	0.46±0.06μg/kg/分	2.545±0.323mg	79.5±9.2分	1.9mg
35例	35例	46例	45例	

(山村秀夫ほか 医学と薬学 6 (5), 1410-1425, 1981)⁶⁾

注) 本剤の手術時の低血圧維持において承認されている用法・用量は 1～5 μg/kg/分で血圧をモニターしながら点滴速度を調節するである。

注) 本剤の手術時の異常高血圧の緊急処置において承認されている用法・用量は 0.5～5 μg/kg/分で血圧をモニターしながら点滴速度を調節するである。

<第Ⅲ相試験>

手術時、低血圧麻酔あるいは高血圧対処を必要とする患者 304 例（低血圧麻酔：155 例、高血圧対処：149 例）を対象に、本剤 25～100μg/分及びカンシル酸トリメタファン 500～1,500μg/分を目安に、血圧をモニターしながら適宜投与量を調節し、無作為配置法により比較検討した。

その結果、両剤における有効性及び有用性は同等であったが、安全性で本剤が優れていた。

(花岡一雄ほか 臨床麻酔 5 (11), 1304-1315, 1981)⁷⁾

注) 本剤の手術時の低血圧維持において承認されている用法・用量は 1～5

μg/kg/分で血圧をモニターしながら点滴速度を調節するである。

注) 本剤の手術時の異常高血圧の緊急処置において承認されている用法・用量は 0.5～5 μg/kg/分で血圧をモニターしながら点滴速度を調節するである。

(2) 急性心不全

<第Ⅱ相試験>

急性心不全患者 194 例（内科症例：141 例、外科症例：53 例）を対象に、他の報告を参考に本剤 0.8～1.6 μg/kg/分（2.5～5mg/時間）を目安とし、循環動態をモニターしながら至適投与速度を検討した。ニトログリセリン吸着のない輸液セットを使用した場合は、外国の報告を参考に 0.05～0.4 μg/kg/分を目安とした。

その結果、内科症例における有効例の投与速度は、吸着のあるセット使用群、吸着のないセット使用群でそれぞれ 0.03～3.47 (0.88±0.82) μg/kg/分、0.02～1.92 (0.68±0.55) μg/kg/分、外科症例においては、それぞれ 0.04～7.46 (1.40±1.48) μg/kg/分、0.01～1.80 (0.53±0.56) μg/kg/分と、ともに広く分布することが確認された。

（廣澤弘七郎ほか 診断と治療 74 (5), 1116-1128, 1986)¹⁰⁾

注) 本剤の急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）において承認されている用法・用量は 0.05～0.1 μg/kg/分で投与を開始し循環動態をモニターしながら 5～15 分ごとに 0.1～0.2 μg/kg/分ずつ増量し最適点滴速度で維持するである。

<第Ⅲ相試験>

ポンプ失調による急性循環不全 95 例（内科症例）及び開心術後急性期における減負療法適応症例 89 例（外科症例）を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。初期投与量はいずれも 0.05 μg/kg/分とし、循環動態をモニターしながら適宜調節し最適投与量を維持した。

その結果、本剤の全般有用度（全般改善度と概括安全度を考慮して判定）はプラセボに比べ有意に優れ、急性心不全に対する本剤の有用性が確認された。

（廣澤弘七郎ほか 循環器科 19 (5), 482-492, 1986)¹¹⁾

（坂本徹ほか 臨床胸部外科 6 (3), 254-263, 1986)¹²⁾

(3) 不安定狭心症

<前期第Ⅱ相試験>

不安定狭心症患者 6 例を対象に、本剤の間歇静注及び持続静注と間歇静注の併用療法を検討した。

その結果、1 時間ごとの間歇静注は発作寛解作用を示したが、投与 30 分後には血中濃度が減衰し再発作の防止はできなかった。持続静注・間歇静注併用では、長時間にわたる発作の防止と心電図上の改善が認められた。

また、いずれも重篤な副作用は認められず、本剤の間歇静注及び持続静注・間歇

静注併用療法の有効性及び安全性が確認された。

<第Ⅱ相試験>

不安定狭心症患者 33 例を対象に、本剤の用法・用量を検討した。

その結果、本剤 1 及び 2 µg/kg/分の持続静注において用量依存的効果が認められた。また、持続静注単独で無効な症例に対する本剤 20~40µg/kg の間歇静注併用療法の有効性が確認された。

(秋岡要ほか ICU と CCU 10 (4), 327-333, 1986)¹³⁾

不安定狭心症患者 11 例を対象に、本剤の至適持続静注用量を検討した。

その結果、有効性を示した投与量には個体差があり、0.15~2.2µg/kg/分の範囲であった。

(薄葉文彦ほか 脈管学 26 (3), 183-188, 1986)¹⁴⁾

<第Ⅲ相試験>

不安定狭心症患者 35 例を対象に、本剤 0.2µg/kg/分を初期投与量とし、血圧をモニターしながら 5 分ごとに 0.2µg/kg/分ずつ増量し、1~2 µg/kg/分で維持した。効果が認められない場合には、1 時間ごとに 20~60µg/kg の間歇静注を併用した。その結果、本剤の有用性が確認された。

(加藤和三ほか 循環器科 25 (3), 305-315, 1989)¹⁵⁾

注) 本剤の不安定狭心症において承認されている用法・用量は 0.1~0.2µg/kg/分で投与を開始し発作の経過及び血圧をモニターしながら約 5 分ごとに 0.1~0.2µg/kg/分ずつ増量し 1~2 µg/kg/分で維持する。効果がみられない場合には 20~40µg/kg の静注を 1 時間ごとに併用するである。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

6 年間の再審査期間における副作用発現率は 3.88% (223/5,742 例) であり、主たる副作用は心・血管障害 (89/5,742 例 : 1.55%)、心拍数・心リズム障害 (82/5,742 例 : 1.43%)、呼吸器系障害 (23/5,742 例 : 0.40%)、泌尿器系障害 (22/5,742 例 : 0.38%) などであった。

また、有効性については、低血圧維持 80.8% (1,215/1,503 例)、高血圧対処 79.5% (1,691/2,127 例)、心不全 82.3% (944/1,147 例)、狭心症 84.4% (27/32 例) であり、承認時とほぼ同等、又は同等以上の成績であった。

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

カンシル酸トリメタファン、ニトロプルシッド・ナトリウム、硝酸イソソルビド

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、高用量では静脈および動脈の拡張作用を示すと報告されている^{16,17)}。

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¹⁸⁾。
- (2) 細胞内貯蔵部位から細胞内への Ca 放出を抑制する^{19~21)}。
- (3) 細胞外への Ca 流出を促進する^{22,23)}。
- (4) 収縮蛋白の Ca 感受性を低下させる²⁴⁾。

などの報告がある。

細胞内貯蔵 Ca の放出に関して 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²²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

(1) GTN の人為低血圧効果

1) サルにおける人為低血圧効果²⁵⁾

ニホンザルを使用し、GTN による人為低血圧効果について検討した。GTN は生理食塩水で希釈して 120 μ g/mL 溶液とし、点滴速度は平均動脈圧を 50mmHg に維持するよう適宜調節した。

GTN 注入後、動脈圧は速やかに低下し、拡張期圧より収縮期圧の低下の方が大であった。GTN 投与中止後の動脈圧の回復は速やかで、投与中止後 1 時間で初期値の 90% まで戻った。

2) イヌにおける人為低血圧効果²⁶⁾

ビーグル犬を用いて GTN による人為低血圧効果について検討した。GTN 溶液は右大腿静脈より注入ポンプを用いて 90 分間持続注入し、その速度は収縮期圧を 90mmHg、あるいは初期値の約 40% に維持するよう適宜調節した。

GTN 注入後速やかに低血圧状態が得られ、また、注入中目標とした低血圧値が維持できた。

(2) GTN の抗高血圧効果²⁷⁾

高血圧自然発症ラット (SHR) を用いて GTN の抗高血圧効果について検討した。

GTN 0.3~100 μ g/kg の静注は SHR の血圧を用量依存的に低下させた。

正常血圧ラットにおいても同様に降圧効果を示したが、3 μ g/kg 以上の用量における血圧の低下率は SHR の方が大きかった。この結果は GTN が麻酔時の異常血圧上昇に対して有効であることを示すものである。

(3) GTNによる血圧低下に対する交感神経作動薬の拮抗作用²⁷⁾

麻酔犬を用いてGTNで低血圧を得、かつ維持した。

この低血圧中のノルアドレナリン、ドパミン及びメトキシサミンの昇圧反応は低血圧誘導前の反応と全く同じであった。この結果は、これら血管収縮薬を用いた療法がGTN使用時血圧が安全域以下に低下した場合の緊急処置として有効であることを示すものである。

(4) GTNの血管系に対する作用²⁷⁾

GTNの人為低血圧及び抗高血圧効果はその血管拡張作用に基づくと思われる。この血管拡張作用をより明白にするため、単回静注による各臓器血流量の増大並びに摘出血管における血管拡張効果を検討した。

GTN(3~30 μ g/kg)の麻酔犬への静注により脳血流量、冠血流量、大腿動脈血流量の増加がみられ、静脈血管拡張作用による静脈還流量の低下がみられた。また、摘出ウサギ大動脈標本及び摘出イヌ冠動脈標本において、GTNはノルアドレナリン及びKClによる収縮を抑制した。

(5) 急性心不全犬における血行動態学的効果²⁸⁾

ビーグル犬(9.0~12.0kg)をペントバルビタール麻酔下に僧帽弁腱索切断によって心不全状態にし、これに対するGTNの効果を検討した結果、次の様に各指標を変化させ機能の改善がみられた。

- 1) 左房圧の低下、
- 2) 全末梢血管抵抗の減少、
- 3) 心係数の増大、
- 4) 太い冠血管(左前下行枝)血流量の増大、
- 5) 肺動脈圧の低下

(6) 急性心不全犬に対するドパミンとの併用効果²⁸⁾

ビーグル犬(9.0~12.0kg)をペントバルビタール麻酔下に冠動脈結紮し、ドパミン(3~5 μ g/kg/分)を持続静注して血圧を冠結紮前値に維持しながら、GTN(1及び3 μ g/kg/分)を併用した結果1 μ g/kg/分で左房圧、全末梢血管抵抗の改善に加え、心係数もドパミンによる改善傾向を維持した。また、心筋組織血流量は正常部及び虚血部ともに維持された。

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

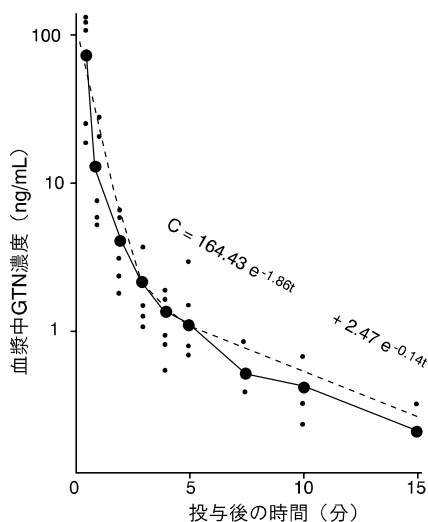
- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 通常用量での血中濃度²⁹⁾

該当資料なし

血管内投与直後

(1) ヒトにおける静脈内単回投与時の GTN の生体内動態

麻酔を施した6名の患者のGTNを4 μ g/kgの割合で単回投与したときの生体内動態は下図に示すように血漿中濃度は二相性を示し急速に減少した。 α 相及び β 相における半減期は約0.4及び5分であった。



GTNを4 μ g/kgの割合で投与した被験者の血漿中GTN濃度曲線

- ・ 実測値
- 実測値より求めた平均血漿中GTN濃度曲線

(2) ヒトにおける静脈内持続投与時の GTN の生体内動態

ヒト(術中患者)にGTNを静脈内持続注入し、持続注入時及び持続注入終了後のGTN及びグリセリルジニトレート(GDN)を測定した。持続注入終了後のGTNは半減期4.6分で速やかに減少した。また、GDNは1,2-GDN、1,3-GDNともに半減期約35分で緩やかに減少した。

注：GDNはGTNの生体内の脱ニトロ化により生成する代謝物質

- (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的 パラメータ

(1) 吸収速度定数²⁹⁾

ヒトの GTN 静注時の薬動力学パラメータ

患者	α (min^{-1})	β (min^{-1})	K_{12} (min^{-1})	K_{21} (min^{-1})	K_{10} (min^{-1})	V_1 (L)	Cl ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$)	A (ng/mL)	B (ng/mL)
A	3.09	0.22	0.58	0.28	2.46	0.60	1.48	405.46	8.18
B	1.76	0.16	0.23	0.19	1.50	4.68	7.02	63.00	1.08
C	1.54	0.16	0.18	0.18	1.33	1.65	2.19	154.43	2.83
D	1.47	0.11	0.43	0.16	0.99	8.44	8.36	26.19	1.07
E	2.14	0.10	0.10	0.11	2.03	0.62	1.26	307.30	0.83
F	1.16	0.10	0.22	0.13	0.91	6.78	6.17	30.17	0.80
平均	1.86	0.14	0.29	0.18	1.54	3.80	4.41	164.43	2.47
標準偏差	0.68	0.05	0.18	0.06	0.61	3.35	3.13	158.76	2.90

(2) バイオアベイラ ビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数²⁹⁾

2-(1)、「ヒトの GTN 静注時の薬動力学パラメータ」参照

(4) クリアランス²⁹⁾

2-(1)、「ヒトの GTN 静注時の薬動力学パラメータ」参照

(5) 分布容積²⁹⁾

2-(1)、「ヒトの GTN 静注時の薬動力学パラメータ」参照

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

イヌにおける静脈内投与時の GTN の生体内動態

イヌにペントバルビタール麻酔を施し、大腿伏在静脈より GTN 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 10 秒間で静脈内投与した。投与終了時を 0 分として、投与後 30 分間にわたって 9 時点で採血し、GTN 量を GC-NICI-SIM により測定した。血漿中の GTN 量は図 1 に示されるように二相性の血中濃度曲線を示した。血漿中濃度値から計算された薬動力学定数を表 1 に示す。

イヌにペントバルビタール麻酔を施し、大腿伏在静脈より GTN を 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の割合で 5 分間にわたって投与した。投与開始 3 及び 5 分後の血漿中 GTN 濃度は、表 1 の定数を用いて推定した値のそれぞれ 74 及び 110% であり、5 分後にはほぼ定常状態に達することが判明した。

また、持続注入時間を 60 分に延長したとき、投与開始 15、40 及び 60 分でほぼ一定の血漿中濃度を維持した。また、血漿中濃度値は、表 1 の定数からの推定値とほぼ一致した値を示した。

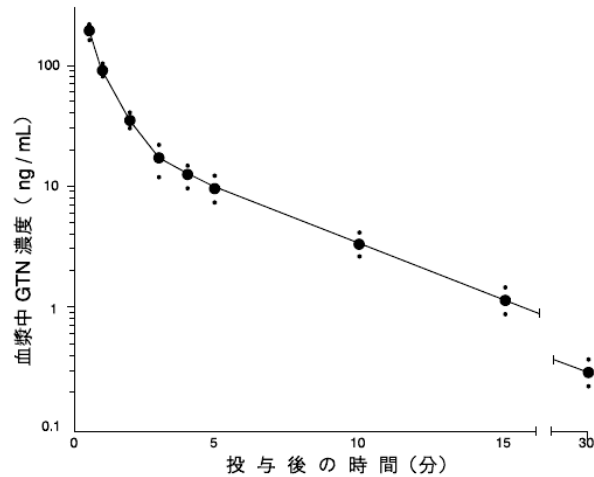


図1 3頭のビーグル犬にGTNを150 μ g/kgの割合で静脈より単回投与したときの血漿中GTN濃度

・ 実測値
 —●— 実測値より求めた平均血漿中GTN濃度曲線

表1 イヌのGTN静注時の薬動力学パラメータ

イヌ	α (min^{-1})	β (min^{-1})	K_{12} (min^{-1})	K_{21} (min^{-1})	K_{10} (min^{-1})	V_1 (L)	Cl ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$)
A	1.40	0.14	0.53	0.26	0.75	3.63	2.72
B	1.74	0.20	0.46	0.29	1.18	3.37	3.98
C	1.55	0.16	0.60	0.24	0.88	2.99	2.63
平均	1.56	0.16	0.53	0.26	0.94	3.33	3.11
標準偏差	0.17	0.03	0.07	0.03	0.22	0.32	0.75

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

動物(ラット)において、投与後5分、1時間、24時間にそれぞれ投与量(0.5mg/kg)の1.71、3.42及び1.23%の胎仔移行性が認められている³⁰⁾。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>

動物(ラット)では母乳中への移行性が認められている³⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性³⁰⁾

該当資料なし

<参考>

[¹⁴C] GTN を正常ラットに 0.5mg/kg の割合で静脈内投与 2 分後には、大部分の組織、臓器に血漿より高い濃度が認められ、大動脈、副腎がそれぞれ血漿の 2.2 倍、2.0 倍で最も高濃度を示した。ついで小脳、かつ色脂肪、肝、脾、顎下腺、心、腎及び筋肉に高く、血漿の 1.5~1.9 倍の濃度であった。大部分の組織・臓器における放射能は時間経過とともに減少したが、分布傾向は短時間における場合とほぼ同等であった。

卵巣、子宮、胎盤及び胎仔に移行した放射能は、各測定時点でいずれも投与量の 1~3% 程度であった。

[¹⁴C] GTN を妊娠 18 日ラットに静脈内投与 (0.5mg/kg) した際の組織及び臓器内濃度

組織・臓器		GTN 濃度 (GTN μ g/mL ないし μ g/g 放射活性換算値)			
		5 分	1 時間	6 時間	24 時間
母体	血漿	0.576	0.470	0.327	0.078
	血液	0.623	0.429	0.247	0.061
	卵巣	0.588	0.467	0.237	0.116
	子宮	0.264	0.474	0.227	0.101
	胎盤	0.212	0.357	0.217	0.094
	羊水	0.052	0.127	0.110	0.007
胎仔	血液	0.201	0.524	0.149	0.098
	胎仔	0.174	0.358	0.248	0.113
	脳	0.191	0.310	0.179	0.069
	肝臓	0.293	0.375	0.427	0.201
	腎臓	0.271	0.254	0.249	0.110
	肺	0.204	0.326	0.259	0.204

5. 代謝

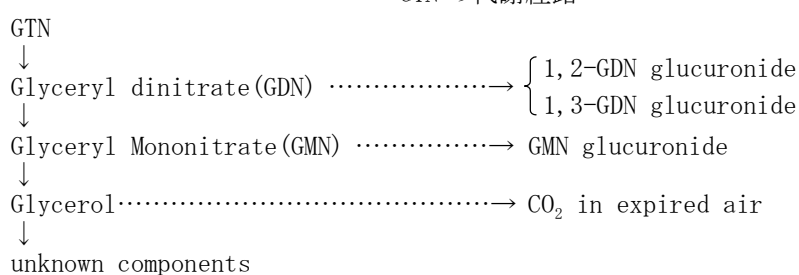
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参考〉

ラットに於ける GTN の代謝経路を下図に示す。GTN 分子中の硝酸エステル基は逐次加水分解を受け、グリセリルジニトレート (GDN)、グリセリルモノニトレート (GMN)、グリセロール (G) として、又、GDN および GMN の一部はグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。又、クレーブスサイクルに取り込まれ、最終的には炭酸ガスとして呼気中に排泄される。

GTN の代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

VII 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

[¹⁴C] GTN をラットの静脈内に投与したとき、投与量の 82.9% が 24 時間以内に排泄された。

その結果は次の通りである。

24 時間	GTN 量 (対投与量%)
尿	47.3
糞	2.7
呼気	32.9
総計	82.9

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

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) 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
- (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) 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。]
- (4) 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。(「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

該当しない

4. 用法・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) 新生児及び乳幼児
[「11. 小児等への投与」の項参照]
- (2) 高齢者
[「9. 高齢者への投与」の項参照]
- (3) メトヘモグロビン血症の患者
[メトヘモグロビン血症をさらに悪化させるおそれがある。]
- (4) 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。]
- (5) 著しく血圧の低い患者
[血圧低下をさらに悪化させるおそれがあるため、必要ならばドパミン塩酸塩等の昇圧剤を併用すること。]
- (6) 肝障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]

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) 本剤の作用には個人差がみられるので、本剤投与中は必ず並行して**血圧のモニター**を行うこと。急性心不全に対して本剤を用いる場合には Swan-Ganz カテーテル等を使用し、**肺動脈拡張期圧、肺動脈楔入圧等の血行動態をモニター**しながら投与すること。また、循環機能検査、動脈血検査、尿量の検査をあわせて行うなど、患者の全身状態を十分に管理しながら投与すること。
- (2) 本剤の過剰投与により**血圧が低下し過ぎた場合には投与を中止**すること。また、速やかに血圧を回復させたい場合には**昇圧剤を投与**すること。
- (3) 手術後は、患者の血圧が完全に回復するまで管理を行うこと。
- (4) 本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルденаフィルクエン酸塩、バル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。

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дена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。

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

(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
パンクロニウム	パンクロニウムの神経筋遮断効果を延長することがある。	機序不明
利尿剤 他の血管拡張剤	血圧低下が増強されることがある。	ともに血圧低下作用を有する。
ヘパリン	ヘパリンの作用を減弱するとの報告がある。	機序不明

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

<概要>

総症例 6,549 例 (承認時 807 例、使用成績調査 5,742 例) における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 4.4% であり、主なものは血圧低下 1.6%、頻脈 1.1%、頭痛・頭重感 0.4% 等であった。〔再審査終了時〕

1) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

急激な血圧低下 (1.6%)、心拍出量低下 (0.1%未満) 等：急激な血圧低下、心拍出量低下、心拍数増加、投与終了後の遷延性血圧低下、リバウンド現象等があらわれることがある。このような副作用があらわれた場合には投与を中止すること。また、速やかに血圧を回復させたい場合には、ドパミン塩酸塩等の昇圧剤を投与すること。

2) その他の副作用

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	頻脈 ^{注)} 、不整脈	
血液		メトヘモグロビン血症
呼吸器	PaO ₂ (動脈血酸素分圧) 低下	
精神神経系	頭痛・頭重感	
消化器	悪心・嘔吐	
その他	乏尿	代謝性アシドーシス、脳浮腫、胸部不快感、けん怠感、口内乾燥感、あくび

注) 頻脈は若年者で発現しやすい。

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 項目別副作用発
現頻度及び臨床
検査値異常一覧

	麻 酔		心不全		狭心症	
	承認時迄 調査	使用成績 調査	承認時迄 調査	使用成績 調査	承認時迄 調査	使用成績 調査
①調査症例数	316	4,196	384	1,513	107	33
②副作用発現症例数	12	186	40	35	11	2
③副作用発現件数	12	213	44	36	20	2
④副作用発現症例率 (② ÷①×100)	3.80	4.43	10.42	2.31	10.28	6.06

中枢・末梢神経系障害	—	1 (0.02)	—	—	1 (0.93)	—
呼吸抑制	—	1 (0.02)	—	—	—	—
覚醒困難	—	1 (0.02)	—	—	—	—
めまい	—	—	—	—	1 (0.93)	—
精神障害	—	1 (0.02)	1 (0.26)	—	—	—
あくび	—	—	1 (0.26)	—	—	—
不穏	—	1 (0.02)	—	—	—	—
消化管障害	—	1 (0.02)	4 (1.04)	2 (0.13)	7 (6.54)	—
悪心・嘔吐	—	—	—	—	3 (2.80)	—
嘔気	—	—	2 (0.52)	—	1 (0.93)	—
悪心	—	—	—	—	3 (2.80)	—
嘔吐	—	—	1 (0.26)	2 (0.13)	—	—
口内乾燥	—	—	1 (0.26)	—	—	—
腸管運動障害	—	1 (0.02)	—	—	—	—
肝臓・胆管系障害	—	2 (0.05)	—	—	—	—
肝障害	—	1 (0.02)	—	—	—	—
GOT 上昇	—	1 (0.02)	—	—	—	—
GPT 上昇	—	1 (0.02)	—	—	—	—
代謝・栄養障害	2 (0.63)	2 (0.05)	—	1 (0.07)	—	—
代謝性アシドーシス	1 (0.32)	2 (0.05)	—	—	—	—
浮腫	—	—	—	1 (0.07)	—	—
脳浮腫	1 (0.32)	—	—	—	—	—
心・血管障害 (一般)	3 (0.95)	70 (1.67)	17 (4.43)	16 (1.06)	8 (7.48)	2 (6.06)
リバウンド現象	1 (0.32)	9 (0.21)	—	—	—	—
心電図異常	—	1 (0.02)	—	—	—	—
低血圧	2 (0.63)	24 (0.57)	—	5 (0.33)	—	2 (6.06)
血圧降下	—	3 (0.07)	—	—	—	—
血圧低下	—	34 (0.81)	17 (4.43)	10 (0.66)	8 (7.48)	—
一過性の血圧下降	—	—	—	1 (0.07)	—	—
心拍数・心リズム障害	7 (2.22)	79 (1.88)	4 (1.04)	3 (0.20)	—	—
心拍出量低下	—	—	2 (0.52)	—	—	—
期外収縮	1 (0.32)	2 (0.05)	—	—	—	—
心室性期外収縮	—	4 (0.10)	—	—	—	—
上室性頻脈	—	1 (0.02)	—	—	—	—
徐脈	—	4 (0.10)	—	1 (0.07)	—	—
心拍数増加	—	1 (0.02)	2 (0.52)	—	—	—
心室性不整脈	1 (0.32)	—	—	—	—	—
頻脈	5 (1.58)	62 (1.48)	—	1 (0.07)	—	—
洞性頻脈	—	2 (0.05)	—	1 (0.07)	—	—
不整脈	—	3 (0.07)	—	—	—	—
呼吸器系障害	—	21 (0.50)	2 (0.52)	2 (0.13)	—	—
PaO ₂ 低下	—	16 (0.38)	2 (0.52)	—	—	—
SaO ₂ 低下	—	1 (0.02)	—	—	—	—
低酸素 (症)	—	1 (0.02)	—	—	—	—
低酸素血 (症)	—	3 (0.07)	—	2 (0.13)	—	—
肺うっ血	—	1 (0.02)	—	—	—	—

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	麻 酔		心不全		狭心症	
	承認時迄 調査	使用成績 調査	承認時迄 調査	使用成績 調査	承認時迄 調査	使用成績 調査
①調査症例数	316	4,196	384	1,513	107	33
②副作用発現症例数	12	186	40	35	11	2
③副作用発現件数	12	213	44	36	20	2
④副作用発現症例率 (② ÷①×100)	3.80	4.43	10.42	2.31	10.28	6.06

赤血球障害	—	1 (0.02)	—	—	—	—
メトヘモグロビン血症	—	1 (0.02)	—	—	—	—
泌尿器系障害	—	21 (0.50)	—	1 (0.07)	—	—
急性腎不全	—	1 (0.02)	—	—	—	—
乏尿	—	10 (0.24)	—	—	—	—
尿量減少	—	8 (0.19)	—	1 (0.07)	—	—
無尿	—	2 (0.05)	—	—	—	—
一般的全身障害	—	4 (0.10)	16 (4.17)	10 (0.66)	4 (3.74)	—
さむけ	—	1 (0.02)	—	—	—	—
胸部不快感	—	—	1 (0.26)	—	—	—
頭痛	—	1 (0.02)	12 (3.13)	10 (0.66)	1 (0.93)	—
頭重 (感)	—	—	3 (0.78)	—	—	—
冷汗	—	—	—	—	2 (1.87)	—
倦怠 (感)	—	—	—	—	1 (0.93)	—
気分不良	—	2 (0.05)	—	—	—	—

(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

平成3年12月12日に終了した再審査結果によると、副作用発現率が0.1%を越える主だったものは、血圧低下(1.05%)、頻脈(1.08%)、低血圧(0.50%)、頭痛(0.37%)、PaO₂低下(0.27%)、リバウンド現象(0.15%)、乏尿(0.15%)、尿量減少(0.14%)であった。症状に応じて、投与量を減少あるいは投与を中止する。

(4) 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。

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。

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。]

参考資料³⁰⁾

3匹の授乳中ラットに¹⁴C-GTN 30 μ Ci/0.5mg/kgを静脈内投与し、乳汁中濃度を測定した。乳汁中放射能濃度は投与10分から24時間までほぼ同濃度(0.335～0.455 μ g/mL)で推移した。同時に測定した血液中放射能濃度と比較すると投与2時間までほぼ同程度を示したが、6時間以降は乳汁中濃度の方が高い濃度を示した(表1)。

表1. 授乳ラットに¹⁴C-GTN 30 μ Ci/0.5mg/kg
静注後の乳汁中、血液中放射活性

時間	放射活性濃度 (μ gEq/mL)	
	乳汁中	血中
10分	0.455 \pm 0.022	0.400 \pm 0.073
30分	0.452 \pm 0.024	0.471 \pm 0.016
2時間	0.380 \pm 0.060	0.395 \pm 0.014
6時間	0.335 \pm 0.130	0.151 \pm 0.013
24時間	0.431 \pm 0.030	0.046 \pm 0.003

mean \pm S. E.

11. 小児等への投与

小児等への投与

新生児及び乳幼児には慎重に投与すること。

[メトヘモグロビン還元酵素活性が低いので、メトヘモグロビン血症を起こしやすい。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

GTN投与中においては、手術侵襲、輸液、疾患による検査値の影響が大であり、投与終了後に、変動のみられる項目もあったが、いずれの検査値においても投与に起因する臨床検査値の異常例は1例も報告されなかった。

13. 過量投与

該当しない

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

(1) 輸液容器・輸液セット等への吸着：

ニトログリセリンは、一般的に使用されている塩化ビニル製の輸液容器及び輸液セット等に吸着し、投与量が正確に静脈内に投与されない。吸着率は点滴速度が遅く、投与セットが長い程高くなる。ニトログリセリン濃度は、吸着率の変化に影響を与えない。点滴速度による影響は図のとおりで塩化ビニル管 120cm では点滴速度 150mL/h (2.5mL/min) 以上であれば投与量の 80%以上が静脈内に注入される。また、塩化ビニル管の長さが長くなる程吸着率は高くなるので、本剤の使用にあたっては点滴速度、塩化ビニル管の長さ十分に注意すること。

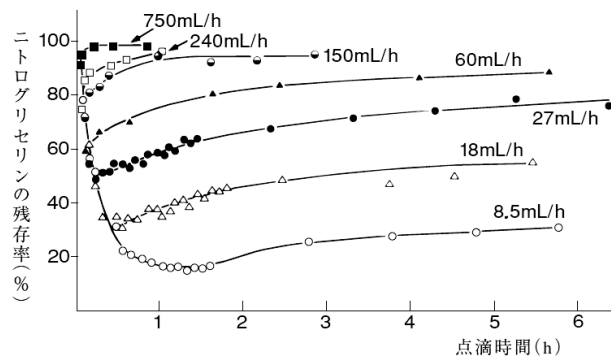


図 点滴速度による影響
測定条件：室温、塩化ビニル管の長さ：120cm
図中、各曲線の添字は点滴速度 (mL/h) を示す。

(2) 本剤希釈時：

本剤を pH10 以上のアルカリ性溶液あるいは還元物質 (アスコルビン酸など) を含む溶液で希釈すると、速やかにニトログリセリン含量が低下するので、このような溶液で希釈しないよう注意すること。

(3) アンプルカット時：

ミリスロール注 1mg/2mL、5mg/10mL は、ワンポイントアンプルなので、マークを上にして下方へ折ること。なお、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

15. その他の注意

該当しない

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²⁷⁾

(1) 脳波に対する作用

ハローセン麻酔ネコを用いて GTN 単回静注による作用を検討した。

GTN (30 及び 100 μ g/kg) の静注により皮質脳波の振幅は減弱したが除波化はみられなかった。振幅減弱は血圧の回復に伴い元に戻った。

(2) 気管平滑筋に対する作用

手術中の気管支収縮は好ましくなく、GTN の気管に対する作用を *in vivo* 及び *in vitro* で検討した。

イヌ気管内圧を GTN (3~30 μ g/kg) の静注は減少させ、摘出モルモット気管鎖標本において、GTN 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

GTN 水溶液は血管内に直接投与されるため、血液に対する直接作用を雄性 SD 系ラットを用いて検討したが、GTN の 0.5mg/mL 水溶液は溶血、抗凝血及び凝血促進のいずれの作用も示さなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験^{31, 32)}GTN の LD₅₀ 値

動物種	投与ルート	性別	LD ₅₀ 値 mg/kg	急性症状
マウス	経口	♂	550	死亡例でみられた症状は投与直後に発現する強度のけいれんであった。生存例については異常歩行、ついで鎮静状態を呈した。症状の回復は静注で2時間、その他は72時間以内であった。
		♀	500	
	皮下	♂	505	
		♀	515	
	腹腔内	♂	110	
		♀	104	
静脈内	♂	10.6		
	♀	10.9		
ラット	経口	♂	525	マウスの場合と同様であった。
		♀	540	
	皮下	♂	610	
		♀	545	
	腹腔内	♂	102	
		♀	108	
静脈内	♂	32.0		
	♀	32.0		
ウサギ	静脈内	♀	23.5 (Up and Down 法)	ウサギ、イヌともに同様であった。死亡例は注射中に強度の強直性けいれん、目の充血を呈し、注射後10分以内に呼吸麻痺により死亡した。生存例は24時間以内に回復した。
	静脈内	♂	19.0 (Up and Down 法)	
イヌ	静脈内点滴	♂	1.5mg/kg/時 (Up and Down 法)	死亡例は投与中又は投与終了後短時間でみられた。注入後30分で狂暴性を示し、呼吸促進、流涎等を呈し、ついで、嘔吐、尿失禁がみられ、1～15時間で症状は極度に達したのち、脱力、四肢けいれんを呈し、呼吸数が低下して死亡した。生存例は24時間以内に回復した。

LD₅₀ 値はマウス、ラットともに性差は認められず、毒性の強さは静脈内が最も強く、ついで腹腔内、皮下及び経口投与の順であった。

IX 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性³³⁾

GTN のラット腹腔内投与、31 日間の実験結果

検索項目	動物群(各群ラット 雌雄各 10 匹)		対照群		GTN 投与群			
	生理食塩液	PG	1 mg/kg	5 mg/kg	25mg/kg	50mg/kg		
1. 死 亡	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	雄 2/10 例 (21 日及び 22 日目に 死亡)
2. 一 般 症 状	(-)	(-)	(-)	(-)	・けいれん (軽度) ・自発運動 抑制 ・鎮痛状態	左に同じ	・強直性 けいれん ・挙尾反応 ・自発運動 抑制 ・鎮静状態 ・流涎・発声 ・異常歩行	
3. 体重・摂餌量・摂水量	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4. 尿 検 査	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
5. 血液学的検査	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6. 血清生化学的検査	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
7. 剖 検 ・ 臓 器 重 量	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
8. 病理組織学的検査	GTN 投与に起因する変化なし							

注) (-) : 異常所見なし

SD 系雌雄ラットに、GTN の 1、5、25 及び 50mg/kg をプロピレングリコール (PG) 溶液として 0.1mL/100g を毎日 1 回投与した。対照群には生理食塩液及び PG の投与群をそれぞれ設定した。各群は雌雄各 10 匹で構成した。

投与 (腹腔内) 直後にけいれん、自発運動の抑制等が用量依存的にみられ、50mg/kg 投与群では強直性けいれん、挙尾反応を強度に示す例が多く、投与後期に雄 2 例がけいれんによる呼吸麻痺で死亡した。

GTN のラット腹腔内投与による亜急性毒性試験において、中毒死を基準とした場合の最大耐量は 25mg/kg/日、中毒症状の発現を基準とした場合の最大無影響量は 1 mg/kg/日と推定された。また、毒性に性差は認められなかった。

慢性毒性³⁴⁾

GTN のラット腹腔内投与、93 日間の実験結果

検索項目	動物群(各群ラット 雌雄各 10 匹)		対照群		GTN 投与群		
	生理食塩液	PG	1 mg/kg	5 mg/kg	25mg/kg	50mg/kg	
1. 死亡	なし	なし	なし	なし	なし	なし	雄 8/10 例 (21、25、31、 41、50、56、 62及び65日 目に死亡)
2. 一般症状	(-)	(-)	(-)	・軽度の症状 (けいれん・ 自発運動抑制・ 鎮静状態)	同左 (ただし、用 量に対応し て、症状発 現の程度は 増強した)	・強直性 けいれん ・挙尾反応 ・流涎 ・鼻・口か らの出血 ・自発運動 抑制 ・鎮静状態	
3. 体重・摂餌量・摂水量	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4. 尿検査	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
5. 血液学的検査	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6. 血清生化学的検査	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
7. 剖検・臓器重量	(-)	・脾臓表面 の白色化 ・肝の肥大 ・脾と肝の 軽度の癒着	同左	同左	同左	同左	同左 (ただし、 死亡例に ついての 所見は生 存例に比 べて軽度 であった)
8. 病理組織学的検査	GTN 投与に起因する変化なし						

注) (-) : 異常所見なし

亜急性毒性試験と同様、SD 系雌雄ラットに、GTN の 1、5、25 及び 50mg/kg を PG 溶液として 0.1mL/100g を毎日 1 回投与した。

GTN ラットの腹腔内投与による慢性毒性試験において、中毒死を基準とした場合の最大耐量は 25mg/kg/日、中毒症状の発現を基準とした場合の最大無影響量は 1 mg/kg/日と推定された。なお、毒性に性差は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験^{35~38)}

妊娠前及び妊娠初期 (ラット)、胎仔の器官形成期 (ラット、ウサギ)、周産期及び授乳期 (ラット) の各期における GTN の生殖に及ぼす影響を検討した。その結果 GTN は雌雄の生殖能力、胎仔の発育・次世代への影響についていずれも作用を及ぼさず、催奇形作用は示さなかった。

IX 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

(1) 溶血性、組織障害性

ラットに対する試験で GTN の 0.5mg/mL 水溶液は溶血作用、抗凝血作用、凝血促進作用を示さなかった。

(2) 抗原性³⁹⁾

モルモット及びウサギを用いてアナフィラキシー・ショック試験、シュルツ・デーデル反応、PCA 反応、米国医薬品安全性試験法に準ずる試験等を行ったが、抗原性は認められなかった。

(3) 変異原性³⁹⁾

Salmonella typhimurium TA100 (核塩基置換型) 及び TA98 (フレームシフト型) の 2 種を用い、矢作の方法により試験を行った。試験の結果、変異原性は陰性であった。

(4) 眼粘膜刺激作用³⁹⁾

ウサギを用いた実験で、肉眼的観察及び病理組織学的検査のいずれにおいても刺激作用は、全く認められなかった。

(5) 分解物の毒性

GTN の分解物であり、代謝産物でもあるグリセリルモノニトレート (GMN) 及び GDN の急性毒性について検討したが GTN に比して、極めて低毒性であることが認められた。

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（室温 38 箇月後すべての試験項目に適合し安定であった。）
2. 貯法・保存条件	アンプル・バイアル：遮光、室温保存 バッグ：室温保存
3. 薬剤取扱い上の 注意点	(1) 本剤は皮膚につけると、動悸、頭痛が起こる場合があるので、直ちに水で洗い流すこと。 (2) 本剤は室温で安定であり冷蔵庫に保管する必要はない。凍結は避けること。 (3) バッグ製剤に関する注意 1) 輸液セットの針はゴム栓の穿刺位置にまっすぐに刺すこと。斜めに刺すと針がバッグの首部を傷つけて液漏れの原因となることがある。 2) 次の場合には使用しないこと。 ① 外袋内に内容液の漏出が認められたとき。 ② 包装が破損していたとき。 ③ 排出部をシールしているフィルムが剥離していたとき。 3) 容器の液目盛りは、およその目安として使用すること。 (4) 本剤は処方箋医薬品である。注意－医師等の処方箋により使用すること。
4. 承認条件	
5. 包装	1 mg/2 mL：10アンプル 5 mg/10mL：10アンプル、50アンプル 25mg/50mL：10バイアル 50mg/100mL（バイアル）：10バイアル 50mg/100mL（バッグ）：10袋（バッグ）
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬 ニトログリセリン舌下錠 0.3mg「NK」（日本化薬）、ニトロペン舌下錠 0.3mg（日本化薬） ミリステープ 5mg（日本化薬）、冠動注用ミリスロール 0.5mg/10mL（日本化薬） 同効薬 ニコランジル、硝酸イソソルビド
7. 国際誕生年月日	該当しない

X 取扱い上の注意等に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号	<p>〈製造販売承認年月日〉</p> <p>ミリスロール注 1 mg/2 mL : 2006年2月7日</p> <p>ミリスロール注 5 mg/10mL : 2006年2月16日</p> <p>ミリスロール注 25mg/50mL : 2006年2月16日</p> <p>ミリスロール注 50mg/100mL : 2006年2月7日</p> <p>〈参考〉</p> <p>ミリスロール注としての製造販売承認年月日</p> <p>ミリスロール注 2mL(1 mg) : 1984年7月24日</p> <p>ミリスロール注 10mL(5 mg) : 1984年7月24日</p> <p>ミリスロール注 50mL(25mg) : 1986年11月29日</p> <p>ミリスロール注 100mL(50mg) : 1986年11月29日</p> <p>〈承認番号〉</p> <p>ミリスロール注 1 mg/2 mL : 21800AMX10266</p> <p>ミリスロール注 5 mg/10mL : 21800AMX10336</p> <p>ミリスロール注 25mg/50mL : 21800AMX10337</p> <p>ミリスロール注 50mg/100mL : 21800AMX10267</p> <p>〈参考〉</p> <p>ミリスロール注としての承認番号</p> <p>(59AM) 第637号</p>
9. 薬価基準収載年月日	2006年6月9日 (アンプル・バイアル) 2010年11月19日 (バッグ)
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	効能・効果追加 : 1990年3月6日 不安定狭心症
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果公表年月日 : 1991年12月12日 薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。
12. 再審査期間	1984年7月24日～1990年7月23日 (終了)
13. 長期投与の可否	該当しない

- | | |
|---------------------------|--|
| 14. 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | ミリスロール注 1mg/2mL : 2171403A1030 |
| | ミリスロール注 5mg/10mL : 2171403A2052 |
| | ミリスロール注 25mg/50mL : 2171403A3040 |
| | ミリスロール注 50mg/100mL (バイアル) : 2171403A4055 |
| | ミリスロール注 50mg/100mL (バッグ) : 2171403A7046 |
| 15. 保険給付上の注意 | 特になし |

XI 文献

1. 引用文献

- 1) 日本化薬株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 幸保 文治 他：医薬ジャーナル 19 (4)、761-774 (1983)
「NK843 の配合」
- 3) 幸保 文治 他：医学ジャーナル 29 (3)、553-558 (1993)
「ミリスロール注の配合変化 (2)」
- 4) 山村 秀夫 他：医学と薬学 11、1829 (1984)
- 5) 花岡 一雄 他：臨床麻酔 9、367 (1985)
- 6) 山村 秀夫 他：医学と薬学 6 (5)、1410-1425 (1981)
「NK-843 の麻酔時血圧管理における臨床的検討—有効性、安全性、用法、用量について—」
- 7) 花岡 一雄 他：臨床麻酔 5 (11)、1304-1315 (1981)
「麻酔時の血圧管理におけるニトログリセリン注射薬 (NK-843) とトリメタファンとの臨床比較検討」
- 8) 浅山 健：臨床麻酔 5 (1)、151-152 (1981)
「乳癌手術に対するニトログリセリン低血圧麻酔」
- 9) 花岡 一雄 他：臨床麻酔 5 (5)、153-156 (1981)
「ニトログリセリンの持続点滴による血圧下降効果と血漿濃度について」
- 10) 廣澤弘七郎 他：診断と治療 74 (5)、1116-1128 (1986)
「ポンプ失調による急性循環不全に対するニトログリセリン注射薬 (NK843) の臨床効果の検討」
- 11) 廣澤弘七郎 他：循環器科 19 (5)、482-492 (1986)
「ポンプ失調による急性循環不全に対する nitroglycerin 注射薬の臨床効果の検討—Placebo を対照とした二重盲検比較試験—」
- 12) 坂本 徹 他：臨床胸部外科 6 (3)、254-263 (1986)
「心臓手術後急性期減負荷療法におけるニトログリセリン注射薬の評価」
- 13) 秋岡 要 他：ICU と CCU 10 (4)、327-333 (1986)
「重症狭心症に対する Nitroglycerin 持続点滴法および間歇静注併用法の経験」
- 14) 薄葉 文彦 他：脈管学 26 (3)、183-188 (1986)
「不安定狭心症、特に内服治療抵抗性安静狭心症に対する nitroglycerin 点滴治療の効果」
- 15) 加藤 和三 他：循環器科 25 (3)、305-315 (1989)
「不安定狭心症に対するニトログリセリン注射剤の効果—多施設共同試験—」
- 16) H. Kuriyama et al.: J. Physiol. 343, 233-252 (1983)
“Mechanism of the nitroglycerin-induced vasodilation in vascular smooth muscles of the rabbit and pig”
- 17) D. T. Mason, et al.: American J. of Medicine 65 (7), 106-125 (1978)
“Afterload reduction and cardiac performance physiologic basis of systemic vasodilators as a new approach in treatment of congestive heart failure”

- 18) R. H. Varhaeghe, et al. : J. Pharmac. and Exp. Therap. **199** (1),
269-277 (1976)
“Effect on nitroprusside on smooth muscle and adrenergic nerve terminals
in isolated blood vessels”
- 19) Y. Ito, et al. : Br. J. Pharmac. **70**, 197-204 (1980)
“Actions of nitroglycerine on the membrane and mechanical properties of
smooth muscles of the porcine coronary artery”
- 20) Y. Ito, et al. : J. Physiol. **309**, 171-183 (1980)
“Nitroglycerine and catecholamine action on smooth muscle cells of the
canine coronary artery”
- 21) S. Imai, et al. : Japan. J. Pharmacol. **31**, 193-199 (1981)
“A comparison of the differential effects of nitroglycerin, nifedipine and
papaverine on contractures induced in vascular and intestinal smooth
muscle by potassium and lanthanum”
- 22) C. Wolchinsky, et al. : Eur. J. Pharmacol. **45**, 7-12 (1977)
“The effect of sodium nitroprusside on the uptake and efflux of ⁴⁵Ca from
rabbit and rat vessels”
- 23) G. Gagnon, et al. : Br. J. Pharmac. **70**, 219-227 (1980)
“Studies on the mechanism of action of various vasodilators”
- 24) 平 則夫 : 医学と薬学 **25** (1)、73-78 (1991)
「ニトログリセリンの血管平滑筋弛緩作用のメカニズム」
- 25) 森本 文子他 : 麻酔 **29** (3)、246-253 (1980)
「ニトログリセリンによる低血圧麻酔の循環動態および代謝に及ぼす影響」
- 26) 古田 康彦 他 : 未発表
「Nitroglycerin 持続注入による人為低血圧時の循環動態並びに尿量の変化—
Sodium nitroprusside 及び Trimethaphan Camsylate との比較」
- 27) 古田 康彦 他 : 応用薬理 **22** (6)、847-856 (1981)
「静注による Nitroglycerin, Sodium nitroprusside および Trimethaphan
Camsylate の心血管系に対する作用の比較ならびに Nitroglycerin 静注の血圧、
脳波および血液に対する作用」
- 28) 古田 康彦 他 : 呼吸と循環 **34** (3)、273-280 (1986)
「イヌ急性心不全モデルにおけるニトログリセリン静注及びドパミンとの併用
の血行動態に対する効果」
- 29) G. Idzu, et al. : J. Chromatogr. **229**, 327-336 (1982)
“Determination of glyceryl trinitrate in human plasma by gas chromatography-
Negative ion chemical ionization-selected ion monitoring”
- 30) 水口 茂 他 : 医薬品研究 **13** (4)、848-868 (1982)
「ラットにおける Nitroglycerin の分布及び排泄」

- 31) 桶谷米四郎 他：医薬品研究 13 (1)、90-94 (1982)
「Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第1報) マウス及びラットにおける急性毒性試験」
- 32) 桶谷米四郎 他：応用薬理 22 (5)、629-632 (1981)
「Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第4報) イヌ静注および点滴静注における急性毒性試験」
- 33) 桶谷米四郎 他：医薬品研究 13 (1)、95-108 (1982)
「Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第2報) ラット腹腔内投与における亜急性毒性試験」
- 34) 桶谷米四郎 他：医薬品研究 13 (1)、109-124 (1982)
「Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第3報) ラット腹腔内投与における慢性毒性試験」
- 35) 桶谷米四郎 他：応用薬理 22 (5)、639-648 (1981)
「Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第7報) ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験」
- 36) 桶谷米四郎 他：応用薬理 22 (6)、737-751 (1981)
「Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第8報) ラットにおける器官形成期投与試験」
- 37) 桶谷米四郎 他：応用薬理 22 (5)、633-638 (1981)
「Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第6報) ウサギにおける器官形成期投与試験」
- 38) 桶谷米四郎 他：応用薬理 22 (6)、753-763 (1981)
「Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第9報) ラットにおける周産期および授乳期投与試験」
- 39) 古田 康彦 他：未発表
「TNG の特殊毒性試験 抗原性、眼粘膜刺激性および変異原性に関する検討」

2. その他の参考文献

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

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

効能・効果

- 手術時の低血圧維持
- 手術時の異常高血圧の救急処置
- 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）
- 不安定狭心症

用法・用量

本剤は、注射液そのまま、又は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液等で希釈し、ニトログリセリンとして0.005~0.05%（1mL当たり50~500 μ g）溶液を点滴静注する。本剤は、通常1分間に体重1Kg当たりニトログリセリンとして、効能・効果ごとに下記に基づき投与する。

効能・効果	用法・用量
手術時の低血圧維持	1~5 μ g/Kg/分
手術時の異常高血圧の救急処置	0.5~5 μ g/Kg/分
急性心不全 （慢性心不全の急性増悪期を含む）	0.05~0.1 μ g/Kg/分の投与量で投与を開始し、目的とする血行動態を得るまで血圧、左心室充満圧などの循環動態をモニターしながら5~15分ごとに0.1~0.2 μ g/Kg/分ずつ増量し、最適点滴速度で維持する。
不安定狭心症	0.1~0.2 μ g/Kg/分の投与量で投与を開始し、発作の経過及び血圧をモニターしながら約5分ごとに0.1~0.2 μ g/Kg/分ずつ増量し、1~2 μ g/Kg/分で維持する。効果がみられない場合には20~40 μ g/Kgの静注を1時間ごとに併用する。なお、静注する場合は1~3分かけて緩徐に投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は塩化ビニル製の輸液容器及び輸液セットに吸着されるので、本剤点滴時にはガラス製、ポリエチレン製又はポリプロピレン製の輸液容器を使用すること。また、輸液セットへの吸着は点滴速度が遅い程及び輸液セットの長さが長くなる程吸着率が大きくなるので注意すること。
〔VIII 14. 適用上の注意〕の項（1）参照
- (2) 用法及び用量のうち急性心不全及び不安定狭心症については吸着のない輸液セットを使用した場合の用法及び用量であり、従って塩化ビニル製の輸液セットを用いる場合には多量を要することがあるので注意すること。

国名	販売名	会社名	承認年	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
韓国	Millisrol Inj	Dong-A Pharm	1992	注射剤	5mg/10mL	本邦と同様	本邦と同様
台湾	Millisrol Injection	台湾日本化薬	1992	注射剤	5mg/10mL 50mg/100mL	本邦と同様	本邦と同様

上記を含み世界4カ国で販売又は承認されている。（2006年4月現在）

XIII 備考

その他の関連資料

ミリスロール注の配合変化

輸液との配合変化

分類	品名 含量/容量 Lot No.	pH	品名 時間 検討項目	ミリスロール注 5 mg/10mL Lot No. 10007 pH 4.65					
				0h	1h	2h	3h	6h	24h
糖 類 剤	ブドウ糖 5 500mL 9K62	4.86	pH	4.84	4.78	4.79	4.76	4.77	4.82
			外 観	無色透明	—	—	—	—	—
			残 存 率	100	—	—	—	—	104.2
	ブドウ糖 10 500mL 9L792	4.57	pH	4.63	4.60	4.62	4.63	4.61	4.63
			外 観	無色透明	—	—	—	—	—
			残 存 率	100	—	—	—	—	102.4
	ブドウ糖 20 500mL 9T0012	4.42	pH	4.42	4.37	4.39	4.40	4.38	4.40
			外 観	無色透明	—	—	—	—	—
			残 存 率	100	—	—	—	—	98.8
	フルクトン 5 500mL 0F79	3.93	pH	4.09	4.19	4.16	4.20	4.20	4.12
			外 観	無色透明	—	—	—	—	—
			残 存 率	100	—	—	—	—	103.6
フルクトン 10 500mL 0B87	3.59	pH	3.74	3.77	3.75	3.74	3.74	3.75	
		外 観	無色透明	—	—	—	—	—	
		残 存 率	100	—	—	—	—	101.2	
フルクトン 20 500mL 0C76	3.49	pH	3.69	3.68	3.68	3.69	3.67	3.68	
		外 観	無色透明	—	—	—	—	—	
		残 存 率	100	—	—	—	—	101.2	
マルトス-10 250mL 0T763	4.33	pH	4.42	4.43	4.42	4.43	4.40	4.45	
		外 観	無色透明	—	—	—	—	—	
		残 存 率	100	—	—	—	—	100	
血 液 代 用 剤	E L 3号 500mL LE06A1	5.18	pH	5.19	5.18	5.17	5.17	5.17	5.19
			外 観	無色透明	—	—	—	—	—
			残 存 率	100	—	—	—	—	99
	クリニザルツ B 500mL B181BE	5.83	pH	5.86	5.86	5.86	5.86	5.86	5.88
			外 観	無色透明	—	—	—	—	—
			残 存 率	100	—	—	—	—	98.7

分類	品名 含量/容量 Lot No.	pH	品名 時間 検討項目	ミリスロール注 5mg/10mL Lot No. 10007 pH 4.65					
				0h	1h	2h	3h	6h	24h
血液 代 用 剤	KN補液3B 500mL K0G94	5.51	pH	5.52	5.52	5.52	5.52	5.52	5.56
			外観	無色透明	—	—	—	—	—
			残存率	100	—	—	—	—	101.8
	ソリター-T1号 500mL B6EB2	5.11	pH	5.12	5.11	5.11	5.11	5.12	5.15
			外観	無色透明	—	—	—	—	—
			残存率	100	—	—	—	—	101.8
	ソリター-T2号 500mL A4LA2	4.88	pH	4.88	4.88	4.88	4.88	4.89	4.92
			外観	無色透明	—	—	—	—	—
			残存率	100	—	—	—	—	100
	ソリター-T3号 500mL A5FD3	5.03	pH	5.03	5.04	5.04	5.05	5.04	5.06
			外観	無色透明	—	—	—	—	—
			残存率	100	—	—	—	—	101.3
	ソリター-T4号 500mL 5KA1	5.05	pH	5.05	5.04	5.04	5.06	5.05	5.09
			外観	無色透明	—	—	—	—	—
残存率			100	—	—	—	—	100	
ソルビットハルトマン 500mL 2020X	7.23	pH	7.20	7.22	7.21	7.21	7.22	7.24	
		外観	無色透明	—	—	—	—	—	
		残存率	100	—	—	—	—	98.6	
デキストラン糖 500mL 8L72	3.94	pH	3.98	4.00	3.99	4.00	3.99	4.05	
		外観	無色透明	—	—	—	—	—	
		残存率	100	—	—	—	—	100	
低分子デキストラン糖 500mL 0B82	3.93	pH	3.96	4.00	3.99	4.01	3.99	4.04	
		外観	無色透明	—	—	—	—	—	
		残存率	100	—	—	—	—	97.3	
マクロデックス-D 500mL 076GS	4.09	pH	4.20	4.23	4.23	4.23	4.20	4.30	
		外観	無色透明	—	—	—	—	—	
		残存率	100	—	—	—	—	101.8	
モリデックス 500mL CE25A1	4.49	pH	4.55	4.54	4.55	4.55	4.56	4.62	
		外観	無色透明	—	—	—	—	—	
		残存率	100	—	—	—	—	102.4	

XIII 備考

分類	品名 含量/容量 Lot No.	pH	品名 時間 検討項目	ミリスロール注 5mg/10mL Lot No. 10007 pH 4.65					
				0h	1h	2h	3h	6h	24h
血液代用剤	ポタコール R 500mL K0H73	4.86	pH	4.87	4.86	4.86	4.86	4.86	4.96
			外観	無色透明	—	—	—	—	—
			残存率	100	—	—	—	—	103.5
	ラクテック 500mL K0J87	6.60	pH	6.50	6.48	6.47	6.46	6.46	6.46
			外観	無色透明	—	—	—	—	—
			残存率	100	—	—	—	—	101.8
	ラクテック G 500mL K0J89	6.57	pH	6.46	6.45	6.43	6.42	6.42	6.43
			外観	無色透明	—	—	—	—	—
			残存率	100	—	—	—	—	101.2
	リングル液 500mL LA134	6.19	pH	5.47	5.46	5.45	5.45	5.42	5.45
			外観	無色透明	—	—	—	—	—
			残存率	100	—	—	—	—	103.6
蛋白アミノ酸製剤	E S ポリタミン 500mL N109	5.64	pH	5.62	5.62	5.57	5.55	5.51	5.46
			外観	無色透明	—	—	—	—	—
			残存率	100	—	—	—	91.7	90.9
	パンアミン 500mL 0J75	5.82	pH	5.80	5.81	5.80	5.80	5.79	5.78
			外観	無色透明	—	—	—	—	—
			残存率	100	—	—	—	91.5	82.2
	モリアミン 500mL LE19A1	5.86	pH	5.84	5.81	5.82	5.81	5.79	5.81
			外観	無色透明	—	—	—	—	—
			残存率	100	—	—	—	93.4	87.6
溶解液	生理食塩液 500mL 7902CHA	6.30	pH	5.80	5.87	5.88	5.94	5.95	5.94
			外観	無色透明	—	—	—	—	—
			残存率	100	—	—	—	—	102.5



文献請求 No.	MIL-10
----------	--------

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

2014年8月作成
MIL-10-DAI-201408-9-1-00