

# 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

冠動脈造影時用ニトログリセリン注射液  
劇薬  
処方箋医薬品

**冠動注用ミリスロール® 0.5mg/10mL**  
Intracoronary Millisrol Inj.

剤形	注射剤
規格・含量	1アンプル10mL中にニトログリセリン0.5mg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：2000年9月22日 薬価基準収載年月日：2001年6月8日 発売年月日：2001年6月11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……………2
2. 一般名……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式及び分子量……………2
5. 化学名（命名法）……………2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………2
7. CAS 登録番号……………2

## III 有効成分に関する項目

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

## IV 製剤に関する項目

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

## V 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………7
2. 用法及び用量……………7
3. 臨床成績……………7

## 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……………16
2. 薬物速度論的パラメータ……………17
3. 吸収……………18
4. 分布……………18
5. 代謝……………18
6. 排泄……………20
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……………22
9. 高齢者への投与……………24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………24
11. 小児等への投与……………24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………24
13. 過量投与……………24
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）……………24
15. その他の注意……………25
16. その他……………25

## IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理…………… 26
2. 毒性…………… 26

## 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…………… 30
2. 貯法・保存条件…………… 30
3. 薬剤取扱い上の注意点…………… 30
4. 承認条件…………… 30
5. 包装…………… 30
6. 同一成分・同効薬…………… 30
7. 国際誕生年月日…………… 30
8. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 30
9. 薬価基準収載年月日…………… 30
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…………… 30
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日  
及びその内容…………… 31
12. 再審査期間…………… 31
13. 長期投与の可否…………… 31
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード…………… 31
15. 保険給付上の注意…………… 31

## XI 文献

1. 引用文献…………… 32
2. その他の参考文献…………… 33
3. 文献請求先…………… 33

## XII 参考資料

- 主な外国での発売状況…………… 34

## XIII 備考

- その他の関連資料…………… 35

# 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。

ミリスロール注は当社が開発したニトログリセリンの水溶液注射剤で、静脈内投与において次表に示す効能・効果の承認を得て発売されている。

承認年月	効能・効果
1984年7月	手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の緊急処置
1986年11月	急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）
1990年3月	不安定狭心症

冠動脈造影の技術の進歩により、冠動脈造影法は冠動脈疾患の診断・病態解明及び治療法の選択に欠くことのできない検査法の一つになっている<sup>1)</sup>。

以前からニトログリセリンの冠動脈内投与が冠動脈造影時の冠攣縮寛解に有効との報告があり<sup>2,3)</sup>、医療現場からの要望もあったのでミリスロール注の冠動脈造影時の冠攣縮に対する有用性を、冠動脈内投与にて検討した。

開発当初は、ミリスロール注を用いて有用性を検討したが、投与に際して希釈する場が生じたため、冠攣縮発生時に速やかに使用する薬剤として、ニトログリセリンの濃度がミリスロール注の 1/10 の製剤を「冠動脈造影時の冠攣縮寛解」用の製剤として 2000 年 9 月製造承認を受け、2001 年 6 月上市するに至った。

## 2. 製品の特徴及び有用性

1. 冠動脈造影時の冠攣縮寛解用として開発されたニトログリセリン注射液である。
2. ニトログリセリン濃度は 0.05mg/mL の注射液であり、標準用量のニトログリセリン 0.2mg が 4 mL の容量に相当し、希釈が不要でそのまま投与できる。
3. エルゴノビン負荷により収縮した冠動脈は、本剤の 0.2mg の冠動注で、速やかな拡張効果が確認されている<sup>4,5)</sup>。
4. ニトログリセリンは半減期が極めて短く、1 回目の誘発試験で攣縮寛解に使用しても、2 回目の誘発試験の感受性には影響しない<sup>6)</sup>。
5. ニトログリセリンによる摘出冠血管弛緩作用は、腸間膜動脈及び伏在動脈よりも冠動脈に選択的であった。
6. 総症例 153 例における副作用の発現率は 4.6%であり、主なものは血圧低下 0.7%、徐脈 0.7%等であった。〔承認時〕

## Ⅱ 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	冠動注用ミリスロール <sup>®</sup> 0.5mg/10mL
(2) 洋名	intracoronary millisrol inj.
(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 <sub>3</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> 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-843L
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、常温では無色透明の粘稠性液体で、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（℃）

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（℃）	比重（g/cm <sup>3</sup> ）
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（℃）	測定者	
	粘度（cP）	
	Boileau	De Kreuk
5.1	103.3	37.8
20.0	35.2	
55.0	8.75	

### Ⅲ 有効成分に関する項目

3) 屈折率

$$n_D^{20} = 1.4732$$

4) 蒸気圧

沸点は 180℃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	蒸気圧 (mmHg)				
	Chiaravaglio	Marshall	Naoúm	Rinkenback	Brandner
20℃	—	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℃で 3 箇月並びに 50℃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) 冠動注用ミリスロール 0.5mg/10mL は、無色澄明な注射液である。  
 2) 冠動注用ミリスロール 0.5mg/10mL は、1 アンプル 10mL 中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	ニトログリセリン	0.5mg
添加物・含有量	D-マンニトール pH調整剤	507mg

### (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH : 4.0~6.0  
 浸透圧比 : 約 1 (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

1 アンプル 10mL 中にニトログリセリンを 0.5mg 含有する。

### (2) 添加物

D-マンニトール、pH 調整剤

## 3. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結果
白色蛍光灯 (25°C、1000Lux)	無色10mL アンプル	1200時間	含量は2.1%低下が認められpHはわずかに低下傾向を示した。(規格内)
近紫外蛍光灯 (25°C)	無色10mL アンプル	144時間	いずれの項目も変化はみられなかった。
40°C 75%RH	無色10mL アンプル/紙箱	6 箇月	pHは0.4~0.5上昇し、類緑物質がわずかに増加したが含量に変化はみられなかった。(規格内)
25°C 60%RH	無色10mL アンプル/紙箱	36箇月	pHは0.5上昇し、類緑物質は0.1%増加し、含量は0.3~0.6%低下した。(規格内)

## 4. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

配合変化表参照 (巻末)

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

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

## IV 製剤に関する項目

---

- |                       |                     |
|-----------------------|---------------------|
| 6. 製剤中の有効成分<br>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<br>の定量法   | Ⅲ－5 有効成分の定量法に準ずる。   |
| 8. 容器の材質              | アンプル（無色のガラスびん）      |
| 9. その他                |                     |

# V 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

冠動脈造影時の冠攣縮寛解

## 2. 用法及び用量

通常成人には、冠動脈造影時に本剤を注射液そのまま、ニトログリセリンとして 0.2mg を、カテーテルを通し速やかに冠動脈内に投与する。

なお、投与量は患者の症状に応じて適宜増減する。

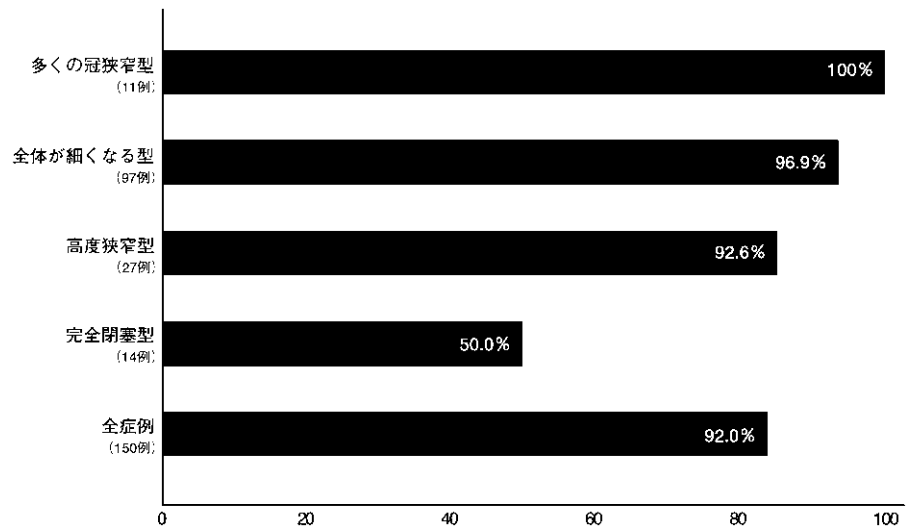
### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

冠動脈造影時に冠攣縮を誘発した場合は、迅速に攣縮寛解のための処置を行うこと。また、完全閉塞寛解時に reperfusion injury（虚血再灌流障害）によると考えられる心室細動などの危険な不整脈や血圧低下を起こすおそれがあるので電氣的除細動などの適切な処置を行うこと。

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床効果

冠動脈造影時の冠攣縮に対する有効率は 92.0% (138/150) であった。攣縮の分類別では、「多くの冠狭窄型」で 100% (11/11)、「全体が細くなる型」で 96.9% (94/97)、「高度狭窄型」で 92.6% (25/27) 及び「完全閉塞型」で 50.0% (7/14) の有効率であった。



※症例のうち 1 例は冠攣縮が発生しなかったため、分類別の評価からは除外しています。

### (2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

該当資料なし

## V 治療に関する項目

### (3) 探索的試験：用量 反応探索試験

#### 後期第Ⅱ相試験（用量設定試験）<sup>4)</sup>

20 歳以上 75 歳未満の狭心症患者を対象として、冠動脈造影下にエルゴノビンにより誘発した冠攣縮に対するニトログリセリン注射液の冠動脈内投与による寛解作用を検討した。

評価対象症例 102例	0.01mg群：35例
	0.2mg群：33例
	0.6mg群：34例

なお、本試験で使用したニトログリセリンの各群の用量は、1 管 10mL 中に 5 mg 含有する注射液（ミリスロール注）を以下のように希釈して使用した。

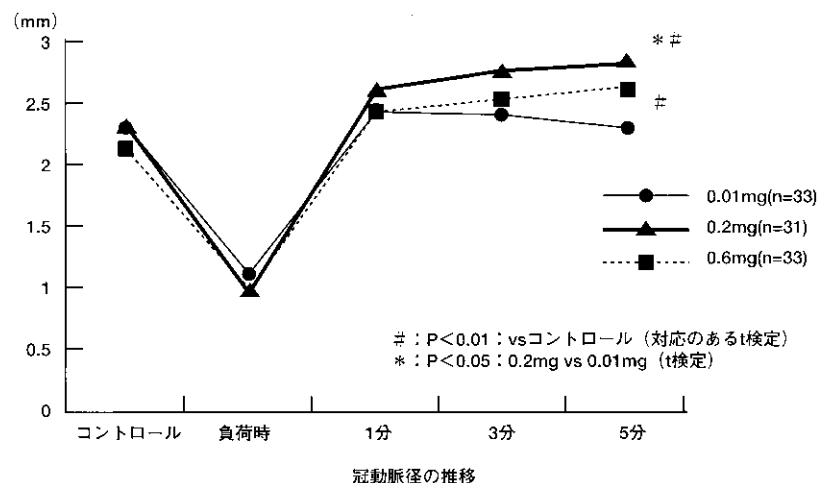
0.01mg 群：0.5mL（0.25mg）を生理食塩液で 100mL に希釈した薬液を 4 mL 冠動脈内投与

0.2mg 群：10mL（5 mg）を生理食塩液で 100mL に希釈した薬液を 4 mL 冠動脈内投与

0.6mg 群：10mL（5 mg）を生理食塩液で 100mL に希釈した薬液を冠動脈内にまず 6 mL 投与し、安全性を確認後、更に 6 mL 投与

#### ●冠動脈径に対する作用

冠動脈はエルゴノビン負荷により収縮したが、治験薬投与終了 1 分後にはコントロール造影時の値に復した。5 分後には、0.2mg 群及び 0.6mg 群ではコントロール造影時より有意に（対応のある t 検定：P=0.000 及び P=0.000）高値を示したが、0.01mg 群では有意差は認められず、コントロール造影時の 80%以下に収縮する例も見られ、1 例で再び攣縮が起こった。

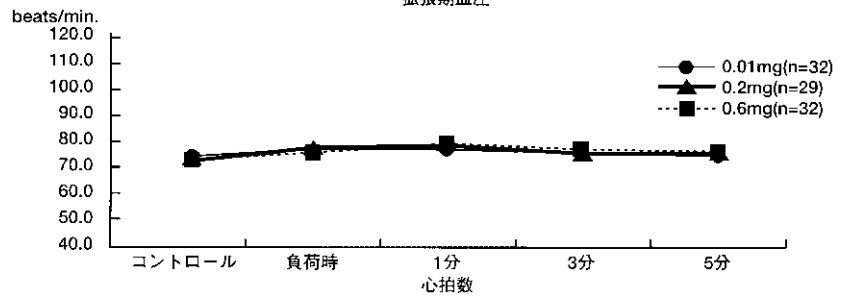
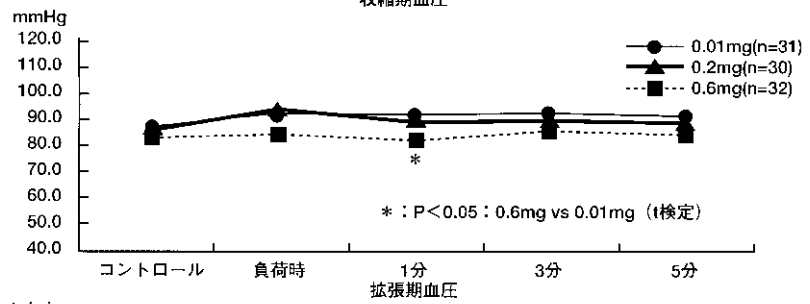
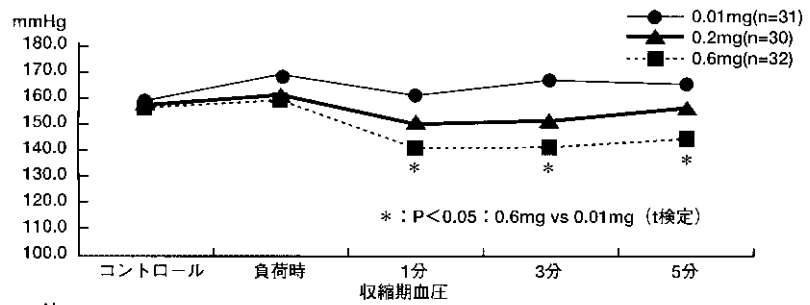


※承認された用法・用量は、0.2mg である。

0.01mg 及び 0.6mg は承認された用法・用量ではないが、本剤の作用を理解するために、用量設定試験として実施された後期第Ⅱ相試験の各用量の結果を記載した。

● 血圧・心拍数に対する作用

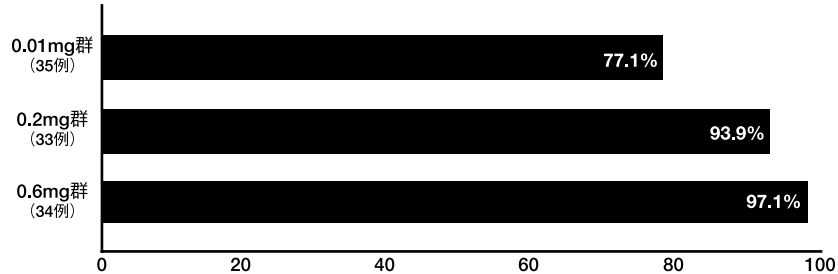
- i) 収縮期血圧は、0.6mg 群の投与終了1分後、3分後及び5分後で0.01mg 群に対して有意な (t 検定:  $P=0.013$ ,  $P=0.006$  及び  $P=0.017$ ) 低値を示したが、0.2mg 群では有意差は認められなかった。また、0.6mg 群ではエルゴノビン負荷時に対して最大変化時の平均で約 20mmHg の低下が認められた。
- ii) 拡張期血圧は、投与終了1分後に0.6mg 群が0.01mg 群に対して有意な (t 検定:  $P=0.020$ ) 低値を示した。
- iii) 心拍数の推移には各群間で、有意な差は認められなかった。



## V 治療に関する項目

### ●冠動脈径改善率

ニトログリセリン注射液の0.2mg及び0.6mgで90%以上の冠動脈径改善率が得られた。



### ●後期第Ⅱ相試験（用量設定試験）の結果

0.01mg群、0.2mg群及び0.6mg群で、有効率は、それぞれ77.1% (27/35)、93.9% (31/33) 及び97.1% (33/34)、安全率は、それぞれ100% (35/35)、100% (33/33) 及び91.2% (31/34)、また有用率は、それぞれ77.1% (27/35)、93.9% (31/33) 及び97.1% (33/34)であった。0.6mg群では34例中3例(8.8%)3件に高度の気分不良、中等度の気分不快及び軽度の動悸の副作用が認められたため、至適用法用量は、「ニトログリセリンとして0.2mgを冠動脈内に投与する」とされた。

#### 有効性

投与群	極めて有効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効率
0.01mg (n=35)	48.6% (17)	28.6% (10)	14.3% (5)	8.6% (3)	0% (0)	77.1%
0.2mg (n=33)	75.8% (25)	18.2% (6)	0% (0)	6.1% (2)	0% (0)	93.9%
0.6mg (n=34)	85.3% (29)	11.8% (4)	0% (0)	2.9% (1)	0% (0)	97.1%

\*  
\*\*

#### 安全性

投与群	安全である	ほぼ安全である	やや問題あり	問題あり	安全率
0.01mg (n=35)	100% (35)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	100%
0.2mg (n=33)	100% (35)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	100%
0.6mg (n=34)	91.2% (31)	8.8% (3)	0% (0)	0% (0)	91.2%

#### 有効性

投与群	極めて有効	有効	有用性なし	禁使用	判定不能	有効率
0.01mg (n=35)	48.6% (17)	28.6% (10)	14.3% (5)	8.6% (3)	0% (0)	77.1%
0.2mg (n=33)	75.8% (25)	18.2% (6)	0% (0)	6.1% (2)	0% (0)	93.9%
0.6mg (n=34)	79.4% (27)	17.6% (6)	0% (0)	2.9% (1)	0% (0)	97.1%

\*  
\*

Steel-Dwass 検定 \*\* P<0.005 \* P<0.05

(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

第Ⅲ相比較試験<sup>5)</sup>

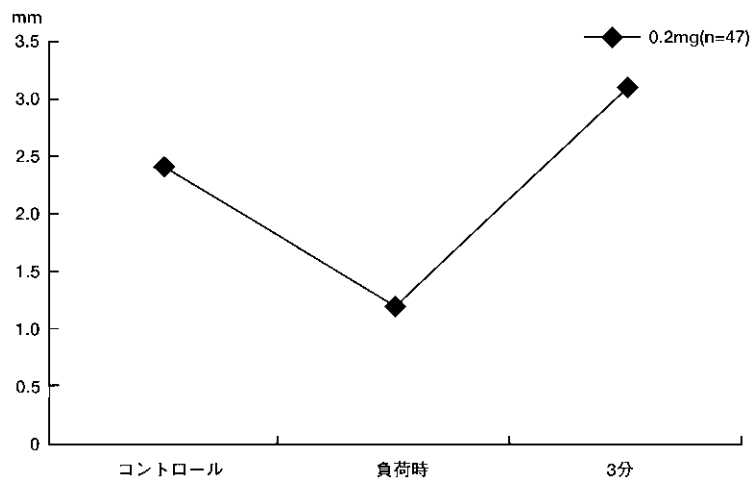
●試験方法の概要

新たに冠動注専用に開発された冠動注用ミリスロール 0.5mg/10mL について、30 歳以上の狭心症患者を対象として、冠動脈造影下にエルゴノビンにより誘発された冠攣縮に対する本剤 0.2mg の臨床的有効性、安全性及び有用性を確認する目的で、硝酸イソソルビド注射液 5mg を対照とした第Ⅲ相比較試験を実施した。ここでは本剤のみの試験結果を示す。

冠動注用ミリスロール0.2mg投与例	51例
安全性解析対象例	51例
有効性及び有用性解析対象例	48例

●冠動脈径に対する作用

- i) エルゴノビン投与により収縮した冠動脈は、本剤投与 3 分後、コントロール造影時以上に拡張した。
- ii) コントロール造影時に対する拡張率は  $132.2 \pm 27.5\%$ 、エルゴノビン負荷時に対する拡張率は  $194.8 \pm 163.5\%$  であった。
- iii) 投与後の冠動脈径がコントロール造影時の冠動脈径以上に拡大した症例を寛解として求めた攣縮寛解率は  $91.5\%$  (43/47) であった。

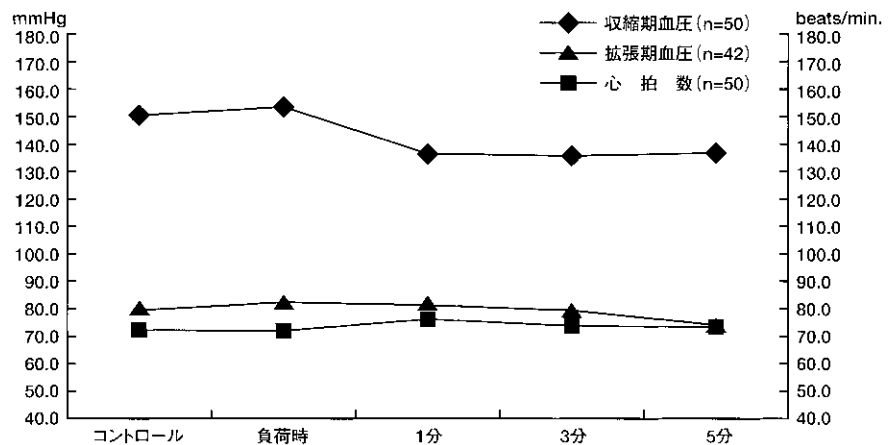


●血圧・心拍数に対する作用

冠動注用ミリスロール 0.5mg/10mL を 4mL 投与した場合

- i) 収縮期血圧は、コントロール造影時に比べ、投与終了 3 分後で約 14mmHg 低下した。
- ii) 拡張期血圧は、ほとんど変化しなかった。
- iii) 心拍数は、投与終了後 1 分に一過性に上昇した。

## V 治療に関する項目



### ● 第Ⅲ相試験結果

本剤の有効率は 97.9% (47/48)、安全率は 98.0% (50/51)、有用率は 95.8% (46/48) であった。

副作用は 51 例中 1 例 (2.0%) に血圧低下、徐脈が認められた。

以上のことから、本剤は冠動脈造影時の冠攣縮寛解のための薬剤として、硝酸イソソルビド注射剤と同様に有用な薬剤と判断された。

有効性 n=48	極めて有効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効率
	89.6% (43)	8.3% (4)	0.0% (0)	0.0% (0)	2.1% (1)	

安全性 n=51	安全である	ほぼ安全である	やや問題あり	問題あり	安全率
	98.0% (50)	0.0% (0)	0.0% (0)	2.0% (1)	

有用性 n=48	極めて有用	有用	有用性なし	禁使用	判定不能	有用率
	87.5% (42)	8.3% (4)	0.0% (0)	2.1% (1)	2.1% (1)	

### (5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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

硝酸イソソルビド

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

#### ■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<sup>7,8)</sup>。

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<sup>9)</sup>。
- 2) 細胞内貯蔵部位から細胞内へのCa放出を抑制する<sup>10~12)</sup>。
- 3) 細胞外へのCa流出を促進する<sup>13,14)</sup>。
- 4) 収縮蛋白のCa感受性を低下させる<sup>15)</sup>。

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<sup>45</sup>Ca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<sup>13)</sup>。

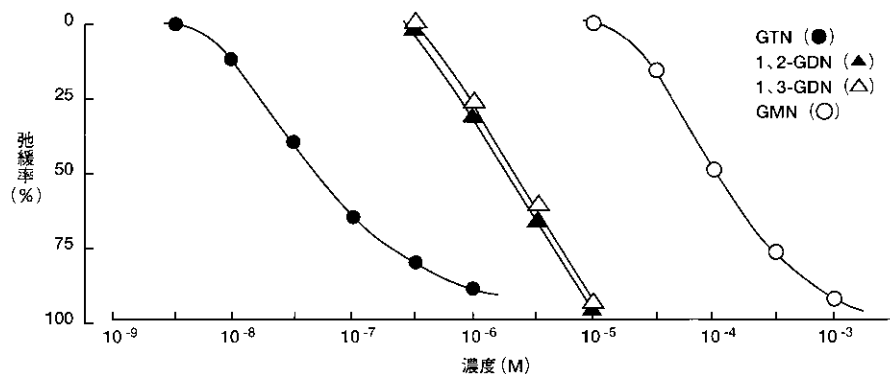
### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### ■薬効薬理

##### 1. 摘出血管拡張作用 (イヌ)

###### (1) イヌ摘出冠血管弛緩作用

イヌ摘出冠動脈のらせん標本を用い、40mM KCl収縮に対するニトログリセリンの弛緩作用を検討した結果、濃度依存的な弛緩作用が認められた。



各点は6例の平均値を示す。

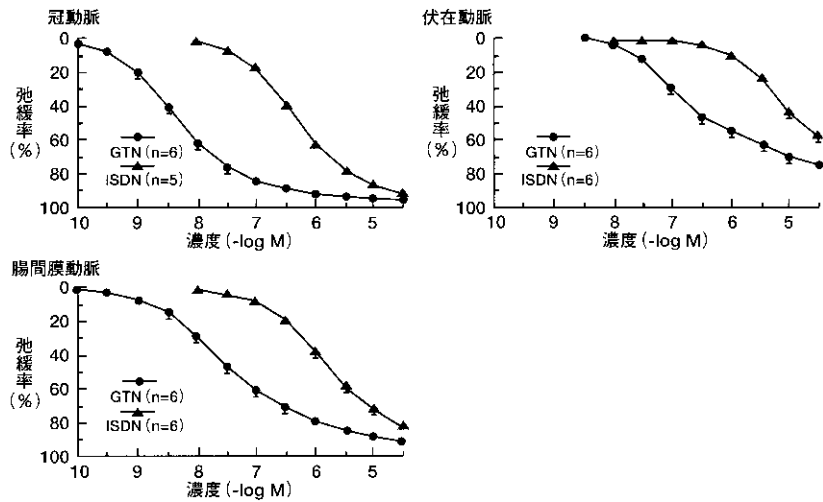
## VI 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける 試験成績

#### (2) イヌ摘出冠動脈、腸間膜動脈及び伏在動脈に対する弛緩作用

イヌ摘出冠動脈、腸間膜動脈及び伏在動脈のリング標本を用い、 $3 \times 10^{-5}$  M  $\text{PGF}_{2\alpha}$  収縮に対するニトログリセリンの弛緩作用を検討した結果、濃度依存的な弛緩作用が認められた。特に冠動脈では腸間膜動脈及び伏在動脈に比べ、強い弛緩作用が認められた。

#### ●GTN と ISDN の効力比 (1)



各値は平均値±標準誤差を示す。

#### ●GTN と ISDN の効力比 (2)

	冠動脈	腸間膜動脈	伏在動脈
GTN	8.23 (8.84~7.67) (n=6)	7.34 (8.50~6.03) (n=6)	6.29 (6.99~5.34) (n=6)
ISDN	6.28 (6.60~5.94) (n=5)	5.63 (6.50~4.83) (n=6)	4.68 (5.54~3.65) (n=6)
効力比	89	51	41

( ) 内は 95%信頼限界値または例数を示す。

( $\text{pD}_2$  値)

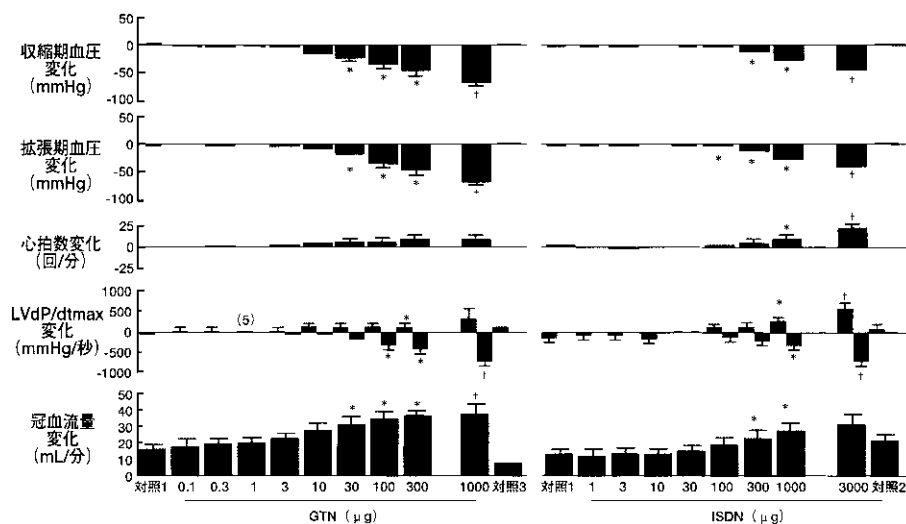
$\text{pD}_2$  値 =  $-\log \text{ED}_{50}$  値 ( $\text{ED}_{50}$  値: 各動脈標本を 50%弛緩させる用量)、効力比は、GTN と ISDN の用量効力による比較を示した数値であり、次式により求めた。

[効力比] = (ISDN の ED 値) / (GTN の  $\text{ED}_{50}$  値)

例: 冠動脈における効力比 =  $(10^{-6.28}) / (10^{-8.23}) = 89$

2. イヌにおける冠動脈内投与による冠血流量増加作用

ペントバルビタール麻酔したイヌの左冠動脈回旋枝にニトログリセリンを 0.1 ~1000 $\mu$ g、ISDN は 1 ~3000 $\mu$ g を投与した結果、冠血流量は用量依存的に増加した。この時、血圧も用量依存的に低下したが、心拍数及び心電図にはほとんど影響がなかった。



各カラムは6例、( ) 内のみ5例の平均値±標準誤差を示す。

対照1：生理食塩液 2 mL、対照2：生理食塩液 6 mL、対照3：マンニトール 2 mL

\* P < 0.05、対照1 との比較 (Dunnett の検定) † P < 0.05、対照2 又は対照3 との比較 (対応のない t 又は Welch の検定)

# 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

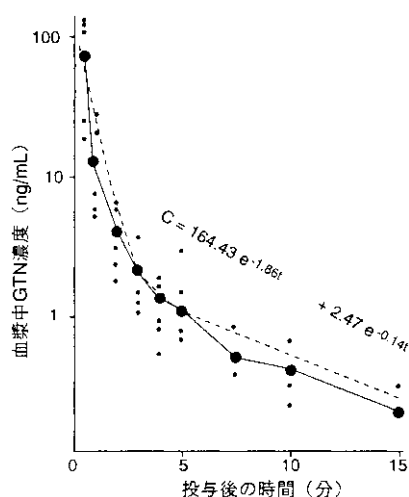
### (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

<参考><sup>16)</sup>

#### 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 $\mu$ 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。 $\alpha$ 相及び $\beta$ 相における半減期は約0.5及び5分であった。



GTNを4 $\mu$ 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(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40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

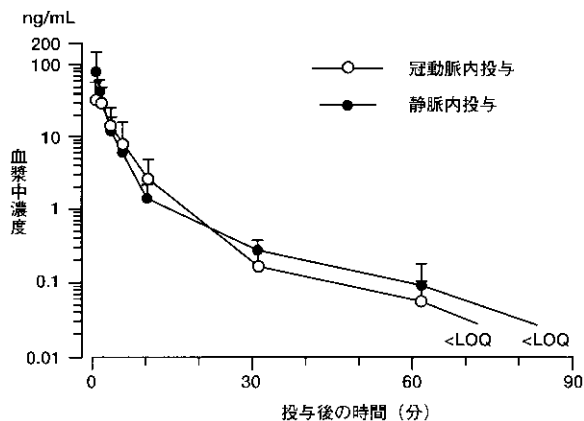
### (3) 通常用量での血中濃度

<参考>

イヌにおけるデータ

麻酔したイヌに冠動脈内投与したとき、血漿中未変化体は二相性( $\alpha$ 相の半減期: 2.3分、 $\beta$ 相の半減期: 11.9分)で速やかに消失し、代謝物の1,2,3-propanetriol-1,2-(及び-1,3-) dinitrate (1,2-GDN及び1,3-GDN)は半減期32.3分及び24.5分で緩やかに消失した。冠動脈内投与時の未変化体及び代謝物2種の血漿中濃度推移は静脈内投与時とほぼ同様であり、両投与群の薬物動態パラメーターに有意な差は認められなかった。

●イヌに GTN を冠動脈内又は静脈内投与した時の血漿中未変化体濃度推移



各点は4例の平均値+標準偏差を示す。GTNの投与量：100 $\mu$ g/kg。<LOQ：定量下限未満を示す。（<0.05ng/mL）

(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

該当資料なし

(1) 吸収速度定数

<参考><sup>10)</sup>

ヒトのGTN静注時の薬動力学パラメーター

患者	$\alpha$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$\beta$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$K_{12}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$K_{21}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$K_{10}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$V_1$ (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	1.68	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

<参考>

(3) 消失速度定数

●GTNをイヌに冠動脈内又は静脈内投与した時の未変化体の薬物動態パラメーター

(4) クリアランス

(5) 分布容積

パラメーター	冠動脈内投与	静脈内投与
$C_{0.5分}$ (ng/mL)	31.66 $\pm$ 28.87	81.98 $\pm$ 62.81
$AUC_{0-\infty}$ (ng $\cdot$ 分/mL)	144.9 $\pm$ 115.0	168.0 $\pm$ 90.5
MRT (分)	7.3 $\pm$ 2.8	8.1 $\pm$ 6.9
GLtot (L/時間/kg)	80.8 $\pm$ 68.4	43.7 $\pm$ 20.3
Vdss (L/kg)	12.2 $\pm$ 12.9	6.9 $\pm$ 7.7
$t_{1/2\alpha}$ (分)	2.3 $\pm$ 1.0	1.2 $\pm$ 0.2
$t_{1/2\beta}$ (分)	11.9 $\pm$ 2.3*	18.4 $\pm$ 10.3

数値は4例の平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。

(投与量：100 $\mu$ g/kg)

## VII 薬物動態に関する項目

	<p>* : 4 例中 1 例のみ一相性の変化であったため、3 例の平均値±標準偏差を示す。<math>C_{0.5分}</math> : 投与後 0.5 分の血漿中濃度 <math>AUC_{0-\infty}</math> : 無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 MRT : 平均滞留時間 <math>CL_{tot}</math> : 全身クリアランス (投与量/<math>AUC_{0-\infty} \times 60</math>) <math>V_{dss}</math> : 定常状態分布容積 (<math>CL_{tot} \times MRT / 60</math>) <math>t_{1/2\alpha}</math> : <math>\alpha</math> 相の半減期 <math>t_{1/2\beta}</math> : <math>\beta</math> 相の半減期</p>
(6) 血漿蛋白結合率	<参考> 約 60%
3. 吸 収	該当資料なし
4. 分 布	該当資料なし
(1) 血液-脳関門通過性	
(2) 胎児への移行性	<参考> ただし、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
(3) 乳汁中への移行性	<参考> ただし、動物 (ラット) では母乳中への移行性が認められている
(4) 髄液への移行性	
(5) その他の組織への移行性	
5. 代 謝	<参考>
(1) 代謝部位及び代謝経路	主として肝臓で代謝される。 [ $^{14}C$ ] GTN を 0.5mg/kg で静脈内投与した雄ラット及び雄ウサギの尿中に排泄された放射能に、未変化体は認められず、脱ニトロ体である 1,2-GDN、1,3-GDN、GMN 及びそれらのグルクロン酸抱合体、並びにグリセリンが確認された。
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	不明
(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

<参考>

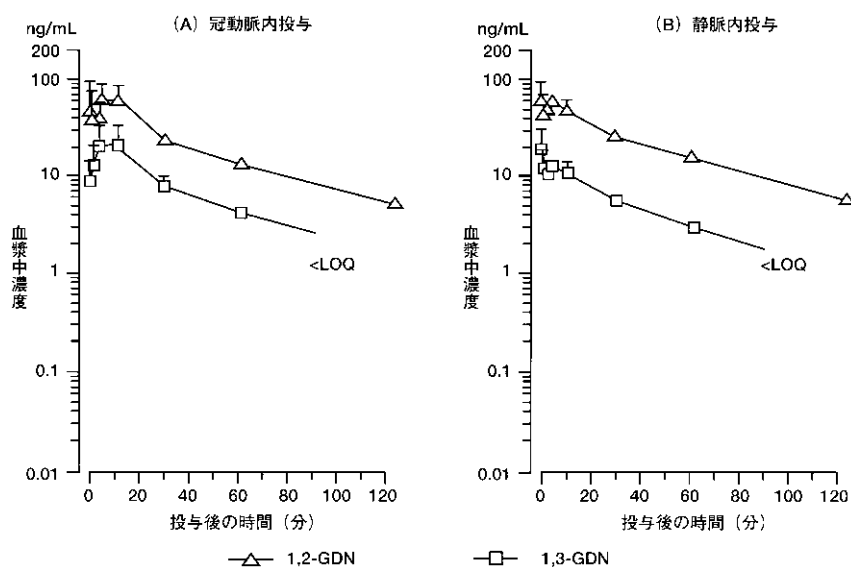
GTN 及び各代謝産物はイヌ摘出冠動脈の KCl 収縮に対して濃度依存的な弛緩作用を示した。(VI-2 参照)

GTN、1, 2-GDN、1, 3-GDN 及び GMN の  $ED_{50}$  値は、それぞれ  $4.5 \times 10^{-8}$ 、 $1.9 \times 10^{-6}$ 、 $2.1 \times 10^{-6}$  及び  $10^{-4}M$  であり、その効力比はそれぞれ約 1 : 1/30 : 1/30 : 1/2000 倍であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

<参考>

●イヌに GTN を冠動脈内(A)又は静脈内(B)投与した時の血漿中 1, 2-GDN 及び 1, 3-GDN 濃度推移



各点は4例の平均値+標準偏差を示す。GTNの投与量：100 $\mu$ g/kg。<LOQ：定量下限未満を示す。( < 1.5ng/mL)

●GTN をイヌに冠動脈内又は静脈内投与した時の 1, 2-GDN 及び 1, 3-GDN の薬物動態パラメーター

代謝物	パラメーター	冠動脈内投与	静脈内投与
1, 2-GDN	$C_{max}$ (ng/mL)	72.07 $\pm$ 29.38	67.19 $\pm$ 21.34
	$T_{max}$ (分)	6.4 $\pm$ 4.6	2.8 $\pm$ 2.6
	$AUC_{0-\infty}$ (ng $\cdot$ 分/mL)	2773.8 $\pm$ 386.0	2585.0 $\pm$ 352.0
	$t_{1/2}$ (分)	32.3 $\pm$ 4.3	35.1 $\pm$ 0.9
1, 3-GDN	$C_{max}$ (ng/mL)	23.08 $\pm$ 12.93	19.12 $\pm$ 11.39
	$T_{max}$ (分)	7.5 $\pm$ 2.9	4.1 $\pm$ 4.4
	$AUC_{0-\infty}$ (ng $\cdot$ 分/mL)	810.0 $\pm$ 280.7	509.9 $\pm$ 76.2
	$t_{1/2}$ (分)	24.5 $\pm$ 7.5	25.5 $\pm$ 3.0

数値は4例の平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。

(投与量：100 $\mu$ g/kg)

$C_{max}$ ：最高血漿中濃度  $T_{max}$ ：最高血漿中濃度到達時間  $AUC_{0-\infty}$ ：無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積  $t_{1/2}$ ：半減期

## VII 薬物動態に関する項目

### 6. 排泄

- (1) 排泄部位
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

<参考>

雄ウサギに [<sup>14</sup>C] GTN を 0.5mg/kg で静脈内投与したとき、放射能の排泄率は、投与後 24 時間で 77.64% (尿：57.40%、糞：5.91%、呼気：13.99%)、72 時間で 92.93% (尿：60.87%、糞：7.28%、呼気：24.78%) であり、排泄は速やかであった。

### 7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析
- (2) 血液透析
- (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) 本剤は冠動脈造影に十分な経験をもつ医師が使用すること。
- (2) 本剤の投与により過度の血圧低下が起こることがあるので、必ず**血圧のモニター**を行うこと。特に高用量を投与する際には血圧低下に十分注意すること。
- (3) 本剤の過量投与により**血圧が低下し過ぎた場合には**、必要に応じドパミン塩酸塩等の昇圧剤を投与すること。
- (4) 本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルденаフィルクエン酸塩、バル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。

#### (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153例における副作用の発現率は4.6%であり、主なものは血圧低下0.7%、徐脈0.7%等であった。〔承認時〕

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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、心拍出量低下等**：ニトログリセリン0.5mg/mL注射液において、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報告されている。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) 重大な副作用（類薬）

**心室細動、心室頻拍**：硝酸イソソルビドにおいて、完全閉塞寛解時に reperfusion injury（虚血再灌流障害）によると考えられる心室細動などの危険な不整脈を起こすとの報告がある。このような場合には、電氣的除細動などの適切な処置を行うこと。

### 2) その他の副作用

#### (3) その他の副作用

	2%未満
循環器	血圧低下、徐脈
その他	気分不快、LDH上昇

### (2) 項目別副作用発 現頻度及び臨床 検査値異常一覧

#### 1. 副作用発現頻度（承認時）

総症例 153 例における副作用の発現率は 4.6%であり、主なものは血圧低下 0.7%、徐脈 0.7%等であった。[承認時]

安全性評価対象例数	153
副作用発現例数	7
副作用発現件数	12
副作用発現率	4.6%

#### 2. 副作用（臨床検査値異常を含む）

副作用の種類	件数	発現率 (%)
血 圧 低 下	1	0.7
徐 脈	1	0.7
気 分 不 良	1	0.7
気 分 不 快	1	0.7
動 悸	1	0.7
赤 血 球 数 減 少	1	0.7
ヘモグロビン量減少	1	0.7
ヘマトクリット値低下	1	0.7
白 血 球 数 増 加	1	0.7
L D H 上 昇	2	1.3
C P K 上 昇	1	0.7

## 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	該当資料なし
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	薬疹等の過敏症状があらわれることがあるので慎重に投与すること。症状があらわれた場合には、投与を中止し、エピネフリン、コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤などにより適切な処置を行うこと。
9. 高齢者への投与	<b>高齢者への投与</b> 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、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	<b>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (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	<b>小児等への投与</b> 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	該当しない
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)	<b>適用上の注意</b> アンプルカット時：ワンポイントアンプルなので、マークを上にして下方に折ること。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

## その他の注意

- (1) ニトログリセリンは点滴静注の際、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に吸着することが知られている。
- (2) ニトログリセリン使用中に、ニトログリセリン又は他の硝酸・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報告されている。  
なお、ニトログリセリンの経皮吸収型製剤での労作狭心症に対するコントロールされた外国の臨床試験成績によると、休薬時間を置くことにより、耐薬性が軽減できたとの報告がある。

## 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<sup>17)</sup>

### 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 100µg/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 (3~30µg/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 が 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

GTN の LD<sub>50</sub> 値<sup>18,19)</sup>

動物種	投与ルート	性別	LD <sub>50</sub> 値mg/kg	急性症状
マウス	経口	♂	550	死亡例にみられた症状は投与値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。
イヌ	静脈内	♂	19.0 (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。
	静脈内点滴	♂	1.5mg/kg/時 (Up and Down法)	

LD<sub>50</sub> 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。

(2) 反復投与毒性試験

GTN のラット腹腔内投与、31 日間の実験結果<sup>20)</sup>

動物群(各群 ラット雌雄 各10匹) 検索項目	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	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 ・鎮痛状態 ・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1mg/kg/日と推定された。また、毒性に性差は認められなかった。

## IX 非臨床試験に関する項目

GTN のラット腹腔内投与、93 日間の実験結果 <sup>21)</sup>

動物群(各群 ラット雌雄 各10匹) 検索項目	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	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 (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のラット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1mg/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 <sup>22, 23, 24, 25)</sup>

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。



## (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

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

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

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 使用期限はバイアル及び外箱に表示。
2. 貯法・保存条件	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) アンプルカット時：ワンポイントアンプルなので、マークを上にして下方に折ること。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。 (規制区分) (1) 本剤は劇薬、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	該当しない
5. 包装	10mL (0.5mg)：10 アンプル、50 アンプル
6. 同一成分・同効薬	(1) 同一成分薬 ミリスロール注 1 mg/2 mL・5 mg/10mL・25mg/50mL・50mg/100mL (日本化薬) 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 5 mg (日本化薬) (2) 同 効 薬 硝酸イソソルビド
7. 国際誕生年月日	不明
8. 製造販売承認年月 日及び承認番号	製造承認年月日 2000年9月22日 承認番号 21200AMZ00579
9. 薬価基準収載年月日	2001年6月8日
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	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	2171403A6023
15. 保険給付上の注意	特になし

## 1. 引用文献

- 1) 土師一夫：冠動脈造影. メジカルビュー社, 東京, 1993
- 2) Buxton, A., Goldberg, S., Hirshfeld, J.W., Wilson, J., Mann, T., Williams, D.O., Overlie, P., Oliva, P. : Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm : Importance of intracoronary nitroglycerin. *Am. J. Cardiol.* 46, 329-334 (1980)
- 3) Pepine, C.J., Feldman, R.L., Conti, C.R. : Action of intracoronary nitroglycerin in refractory coronary artery spasm. *Circulation* 65, 411-414 (1982)
- 4) 延吉正清 他：冠動脈造影時の冠攣縮に対する NK843 (ニトログリセリン注射剤) の臨床評価—冠動脈内投与による後期第Ⅱ相試験—臨床と研究 77(12), 165-174 (2000)
- 5) 延吉正清 他：冠動脈造影時の冠攣縮に対する NK843L (ニトログリセリン注射剤) の臨床評価—硝酸イソソルビド注射剤を対照とした第Ⅲ相比較試験—臨床と研究 77(12), 175-186 (2000)
- 6) Miwa, K., et al. : Effect of intracoronary administration of nitroglycerin on contralateral intracoronary acetylcholine test results. *Clin. Cardiol.* 16, 191-198 (1993)
- 7) Kuriyama, H., et al. : Mechanism of the nitroglycerin-induced vasodilation in vascular smooth muscles of the rabbit and pig. *J. Physiol.* 343, 233-252 (1983)
- 8) Mason, D.T., et al. : Afterload Reduction and Cardiac Performance—Physiologic Basis of Systemic Vasodilator as a New Approach in Treatment of Congestive Heart Failure. *Am. J. Med.* 65(7), 106-125 (1978)
- 9) Varhaeghe, R.H., et al. : Effect on nitroprusside on smooth muscle and adrenergic nerve terminals in isolated blood vessels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 199(1), 269-277 (1976)
- 10) Ito, Y., et al. : Actions of nitroglycerine on the membrane and mechanical properties of smooth muscles of the porcine coronary artery. *Br. J. Pharmacol.* 70, 197-204 (1980)
- 11) Ito, Y., et al. : Nitroglycerine and catecholamine action on smooth muscle cells of the canine coronary artery. *J. Physiol.* 309, 171-183 (1980)
- 12) Imai, S., et al. : A comparison of the differential effects of nitroglycerin, nifedipine and papaverine on contractures induced in vascular and intestinal smooth muscle by potassium and lanthanum. *Jpn. J. Pharmacol.* 31, 193-199 (1981)
- 13) Wolchinsky, C., et al. : The effect of sodium nitroprusside on the uptake and efflux of <sup>45</sup>Ca from rabbit and rat vessels. *Eur. J. Pharmacol.* 45, 7-12 (1977)
- 14) Gagnon, G., et al. : Studies on the mechanism of action of various

- vasodilators. Br. J. Pharmacol. 70, 219-227 (1980)
- 15) 平則夫:ニトログリセリンの血管平滑筋弛緩作用のメカニズム 医学と薬学 25(1), 73 (1991)
  - 16) G. Idzu, et al. : Determination of glyceryl trinitrate in human plasma by gas chromatography-Negative ion chemical ionization-selected ion monitoring. J. Chromatogr. 229, 327-336(1982)
  - 17) 古田康彦 他: 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 応用薬理 22(6), 847-856 (1981)
  - 18) 桶谷米四郎 他: 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 医薬品研究 13(1), 90-94 (1982)
  - 19) 桶谷米四郎 他: 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 応用薬理 22(5), 629-632 (1981)
  - 20) 桶谷米四郎 他: 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 医薬品研究 13(1), 95-108 (1982)
  - 21) 桶谷米四郎 他: 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 医薬品研究 13(1), 109-124 (1982)
  - 22) 桶谷米四郎 他: 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 応用薬理 22(5), 639-648 (1981)
  - 23) 桶谷米四郎 他: 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 応用薬理 22(6), 737-751 (1981)
  - 24) 桶谷米四郎 他: 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 応用薬理 22(5), 633-638 (1981)
  - 25) 桶谷米四郎 他: 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 応用薬理 22(6), 753-763 (1981)

## 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

# XIII 備考

## その他の関連資料

### 冠動注用ミリスロールと造影剤との配合変化

造影剤の品名 効 能	pH	試験項目	冠動注用ミリスロール (0.5mg/10mL) Lot No. 310031 pH : 4.85 → 4.81			
			0 H	3 H	6 H	24H
イオパミロン 370 尿路・血管用	7.28 ↓ 7.30	pH	7.32	7.34	7.32	7.32
		外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 %	100.0	100.1	99.6	99.4
オムニパーク 350 非イオン性造影剤	7.34 ↓ 7.35	pH	7.42	7.46	7.44	7.44
		外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 %	100.0	100.4	100.5	99.9
オプチレイ 350 非イオン性造影剤	7.06 ↓ 7.08	pH	7.10	7.13	7.13	7.13
		外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 %	100.0	99.1	99.3	98.8
イオメロン 350 尿路・CT・血管用	7.01 ↓ 7.04	pH	7.10	7.12	7.12	7.09
		外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 %	100.0	99.4	98.8	98.8
イオメロン 400 尿路・血管用	6.97 ↓ 6.99	pH	7.08	7.11	7.09	7.06
		外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 %	100.0	99.8	100.1	100.1
プロスコープ 300 非イオン性尿路・血管造影剤	7.22 ↓ 7.23	pH	7.21	7.20	7.20	7.20
		外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 %	100.0	100.1	100.0	99.5
イマジニール 350 非イオン性X線造影剤	6.80 ↓ 6.78	pH	6.72	6.76	6.73	6.73
		外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 %	100.0	99.2	99.1	98.8
ヘキサブリックス 320 尿路血管造影剤	7.13 ↓ 7.11	pH	7.01	6.98	6.97	6.99
		外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 %	100.0	100.2	99.7	99.2



文献請求 No.	MCAG-10
----------	---------

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

2014年8月作成  
MCAG-10-DAI-201408-7-1-00