

## 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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

定量噴霧式・ニトログリセリン舌下スプレー剤  
速効性ニトログリセリンエアゾール製剤**ミオコール<sup>®</sup>スプレー 0.3mg****Myocor<sup>®</sup>Sprays 0.3mg**

剤形	定量噴霧式エアゾール剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1g 中ニトログリセリン 6.5mg（1 噴霧中ニトログリセリン 0.3mg）含有
一般名	和名：ニトログリセリン 洋名：Nitroglycerin
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年8月17日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月8日（販売名変更による） 販売開始年月日：1992年2月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：トーアエイヨー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	トーアエイヨー株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-387-999 受付時間：9時00分～17時00分（土日、祝日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.toaeiyo.co.jp/">https://med.toaeiyo.co.jp/</a>

本 IF は 2022 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMP の概要…………… 2

## 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）又は本質…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 10
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 10
4. 力価…………… 10
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 11
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 11
9. 溶出性…………… 11
10. 容器・包装…………… 11
11. 別途提供される資材類…………… 12
12. その他…………… 12

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 13
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 13
3. 用法及び用量…………… 13
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 13
5. 臨床成績…………… 13

## 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…………… 15
2. 薬理作用…………… 15

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 20
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 22
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 23
4. 吸収…………… 23
5. 分布…………… 23
6. 代謝…………… 24
7. 排泄…………… 25
8. トランスポーターに関する情報…………… 25
9. 透析等による除去率…………… 25
10. 特定の背景を有する患者…………… 25
11. その他…………… 25

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 26
2. 禁忌内容とその理由…………… 26
3. 用法及び用量…………… 26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 26
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 27
7. 相互作用…………… 28
8. 副作用…………… 29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 33
10. 過量投与…………… 33
11. 適用上の注意…………… 33
12. その他の注意…………… 34

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 36
2. 毒性試験…………… 36

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 38
2. 有効期間…………… 38
3. 包装状態での貯法…………… 38
4. 取扱い上の注意…………… 38
5. 患者向け資材…………… 38

# 目 次

---

6. 同一成分・同効薬	38
7. 国際誕生年月日	38
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	39
9. 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	39
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39
11. 再審査期間	39
12. 投薬期間制限に関する情報	39
13. 各種コード	39
14. 保険給付上の注意	39
<b>X I. 文献</b>	
1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	41
<b>X II. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42
<b>X III. 備考</b>	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	43
2. その他の関連資料	44

## 略語表

ACE	angiotensin converting enzyme／アンジオテンシン変換酵素
AHA	American Heart Association／アメリカ心臓協会
ALT	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
Al-P	alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度時間曲線下面積
cGMP	cyclic GMP／サイクリック GMP
CK	creatine kinase／クレアチンキナーゼ
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
GDN	glyceryl dinitrate／グリセリルジニトレート
GMN	glyceryl mononitrate／グリセリルモノニトレート
GTN	glyceryl trinitrate／グリセリルトリニトレート
LD <sub>50</sub>	50%致死量
LDH	low density lipoprotein／低比重リポ蛋白
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高血中濃度に達するまでの時間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

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

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

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

1998 年 3 月に再審査結果が通知され、有効性及び安全性が確認された。

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

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

## 2. 製品の治療学的特性

(1)舌下粘膜から速やかに吸収され、血漿中濃度の立ち上がりが速い。(速効性)（「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(2)主な副作用は、舌のしびれ、頭痛、舌の刺激感、舌痛等であった。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

(1)運動時や入浴時等でも使用が可能である。(簡便性)（「IV. 1. 剤形」の項参照）

(2)定量噴霧式のバルブを使用したエアゾール剤であるため、正確な噴霧量が表示回数（100 回）まで噴霧できる。(定量性)（「IV. 1. 剤形」の項参照）

(3)密封容器であるため外気との接触が避けられ、室温で保管した場合、開封後も使用期限まで使用できると想定される。(安定性)（「IV. 1. 剤形」、「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1)承認条件

該当しない

## I. 概要に関する項目

---

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ミオコール<sup>®</sup> スプレー0.3mg

#### (2) 洋名

Myocor<sup>®</sup> Sprays 0.3mg

#### (3) 名称の由来

「myocardial (心筋の)」と「coronary (冠状の)」から「Myocor」と命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ニトログリセリン

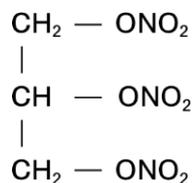
#### (2) 洋名 (命名法)

Nitroglycerin

#### (3) ステム (stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 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) 又は本質

Glyceryl trinitrate

1, 2, 3-Propanetriol trinitrate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略 号 : GTN

治験番号 : TY-0155

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

常温では無色透明の粘稠性の液体で、味は甘く灼熱感があり、衝撃により爆発する。

##### (2) 溶解性

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

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

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点<sup>1)</sup>: 不安定形 2.8℃

安定形 13.5℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa: 該当しない（解離しないため）

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

吸光度: 紫外部に吸収極大を示さない。<sup>2)</sup>

比重<sup>1)</sup>:

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

屈折率<sup>1)</sup>:  $n_D^{15} = 1.474$

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

粘度<sup>2)</sup>：

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

蒸気圧<sup>1), 3)</sup>：

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

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### (1)温度に対する安定性<sup>1)</sup>

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

##### (2)酸・アルカリに対する安定性<sup>2)</sup>

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

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

##### (3)分解物

1,2-GDN、1,3-GDN、1-GMN、2-GMN、グリセリン（グリセロール）、硝酸

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

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

##### 定量法

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

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

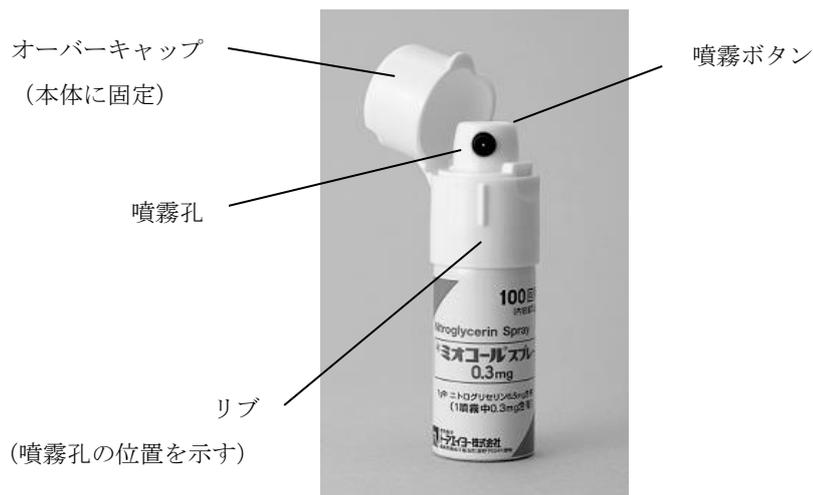
#### (1) 剤形の区別

定量噴霧式エアゾール剤

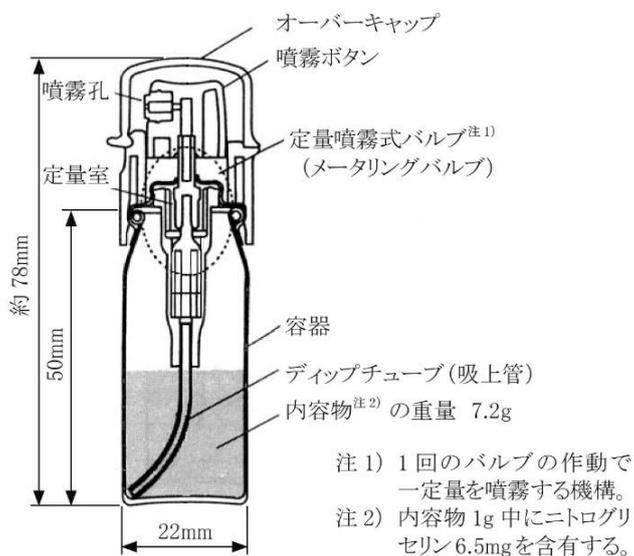
#### (2) 製剤の外観及び性状

耐圧アルミ製容器に密封されたエアゾール剤（1 缶中内容量 7.2g、100 回用）

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



図IV-1. 本剤の外観



図IV-2. 本剤の構造（模式図）

#### (3) 識別コード

識別コード： 721

表示部位：スプレー缶、個装箱

#### IV. 製剤に関する項目

##### (4) 製剤の物性

##### 1) 1噴霧重量と1噴霧中のニトログリセリン含量

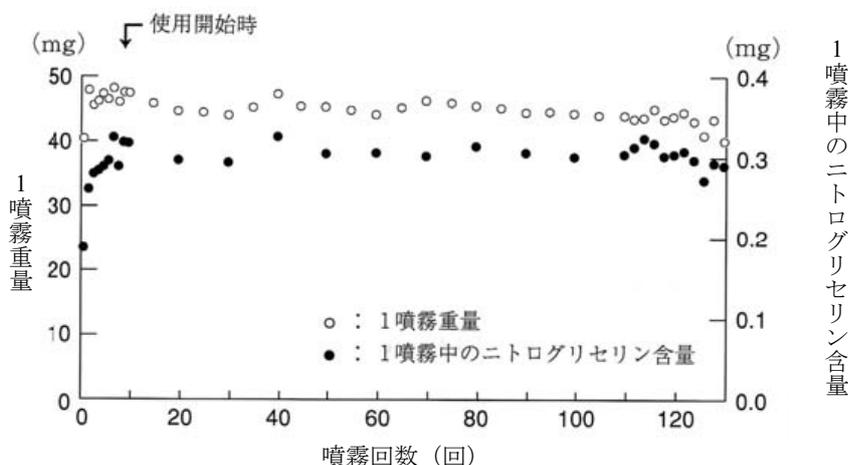
1噴霧重量：46.5mg

1噴霧中ニトログリセリン含量：0.3mg

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

##### ① 1噴霧重量と1噴霧中のニトログリセリン含量の関係

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



図IV-3. 1噴霧重量と1噴霧中のニトログリセリン含量

##### ② 使用開始、中間及び終了時の1噴霧重量のばらつき

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

表IV-1. 使用開始、中間及び終了時の1噴霧重量

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

(平均値±標準偏差 n=10)

## IV. 製剤に関する項目

### 2) 噴霧回数と1噴霧重量に及ぼす外気温の影響

①夏期及び冬期における使用状況を考慮し、本剤の噴霧回数と1噴霧重量に及ぼす温度の影響について検討するため、0℃及び40℃の条件にて試験を行った。その結果、いずれの条件においても、定量噴霧回数は100回以上であり、1噴霧重量の変化はわずかであった。

表IV-2. 噴霧回数と1噴霧重量に及ぼす外気温の影響

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

(3缶の平均値)

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

表IV-3. 低温下における1噴霧重量

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

注) 低温(-5℃又は-18℃)に保った恒温器中に10分間保管後、1噴霧目を噴霧し重量(減量)を測定。

2、3噴霧目は、恒温器に3分間戻した後、噴霧し測定。

## IV. 製剤に関する項目

### 3) 噴霧の間隔をおいたときの1噴霧重量

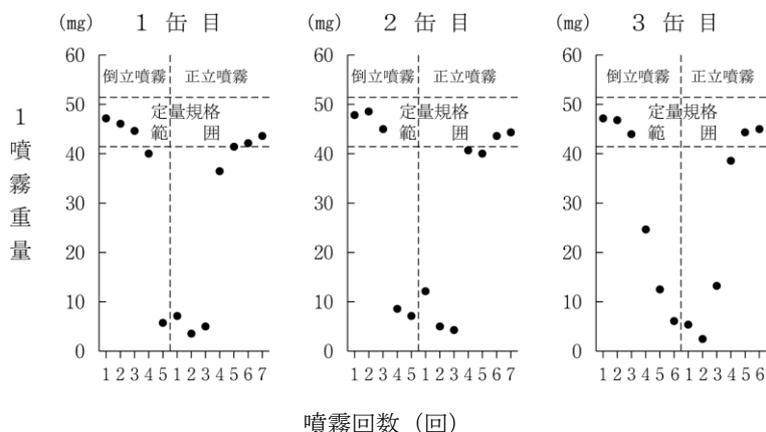
本剤を正立状態で保管し、噴霧の間隔を2週～3ヵ月おいて使用した場合の1噴霧重量を連続3回測定したところ、3ヵ月後まで噴霧1回目から一定の重量が噴霧された。しかし、しばらく（約1ヵ月）使用していない場合、あるいは横にしたり逆さまの状態でも保管・携帯した場合は、使用前に容器を立てた状態で数回空噴霧をして、十分な薬液が出ることを確認の上、使用することが望ましいと考えられる。

表IV-4. 噴霧の間隔をおいて使用したときの1噴霧重量

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

### 4) 容器を倒立状態で使用した場合の1噴霧重量

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



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

### 5) 本剤の充てん原液（噴射剤を除いたもの）の比重

$d_{15}^{15}$  : 約 0.8

## IV. 製剤に関する項目

### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ミオコールスプレー0.3mg	1g 中ニトログリセリン 6.5mg (1 噴霧中ニトログリセリン 0.3mg)	エタノール、テトラフルオロエタン、 ハッカ油

<参考>表IV-5. 本剤に使用している噴射剤の一般的性状

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

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

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

40℃、6 ヶ月間保存後の薄層クロマトグラフィーにおける試験の結果、分解物は認められなかった。

「Ⅲ. 2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	36 ヶ月	規格内
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月	規格内

試験項目：性状、含量、確認試験、純度試験、質量偏差試験

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

表IV-6. 高温状態での本剤の内容物の漏洩量<sup>注)</sup> (mg)

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

(10 缶の平均値)

注) 開始時からの重量の減少量

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

#### (2) 包装

1 本 [(7.2g、100 回用) × 1]

5 本 [(7.2g、100 回用) × 5]

患者用説明書を封入 (「X III. 2. その他の関連資料」の項参照)

#### (3) 予備容量

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### (4) 容器の材質

スプレー缶：アルミニウム（内面塗装）

オーバーキャップ：ポリプロピレン

噴霧ボタン：ポリエチレン

### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

狭心症発作の寛解

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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

なお、効果不十分の場合は1噴霧を追加投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の各種臨床試験において、2噴霧投与以下の症例が多数（94.2%）を占め、その有効性と安全性が確認された。また、ニトログリセリンとして1回0.15、0.3及び0.6mgを噴霧投与した臨床試験の結果、各血行動態パラメータの変化に用量相関性がみられ、収縮期血圧の低下においても用量相関性がみられており、本剤の過量投与には血圧低下を十分に考慮する必要があると考えられた。なお、諸外国で発売されている同種のニトログリセリンスプレー剤についても過量投与による過度の血圧低下などについて注意を喚起している。

従って、本剤の用法及び用量は通常1回に2噴霧投与までが妥当な用量であり、原則として1回1噴霧投与を行い、効果不十分の場合1噴霧を追加投与することとした。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

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

#### (3) 用量反応探索試験

狭心症患者41例を対象に発作時に本剤を1噴霧投与し、症状に応じて2噴霧以上投与した結果、本剤を使用した総発作回数788回中「完全に治った」が1噴霧の例で91.3%（398/436回）、2噴霧の例で89.6%（275/307回）、3噴霧以上の例で71.9%（23/32回）であり、至適用量は1回1～2噴霧であることが確認された。また、副作用及び臨床検査値の異常は認められなかった<sup>4)</sup>。

注）本剤の承認された用法及び用量は1回1噴霧（ニトログリセリンとして0.3mg）を舌下に投与である（効果不十分の場合は1噴霧を追加投与）。

## V. 治療に関する項目

---

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験

本剤の狭心症発作寛解に対する臨床的有効性と安全性について、ニトログリセリン舌下錠を対照として二重盲検交叉比較試験により検討した。

狭心症発作を有する患者（38例）を対象に、本剤1又は2噴霧もしくは舌下錠1又は2錠（ニトログリセリンとして0.3又は0.6mgに相当）を舌下投与した結果、全般改善度、概括安全度、有用度において本剤と舌下錠の間に有意差は認められなかった。本剤の副作用発現頻度は2.9%（1/34例）であり、AST、ALTの上昇が認められた<sup>5)</sup>。

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

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・亜硝酸エステル系薬剤

一般名：硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、亜硝酸アミル、ニコランジル

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

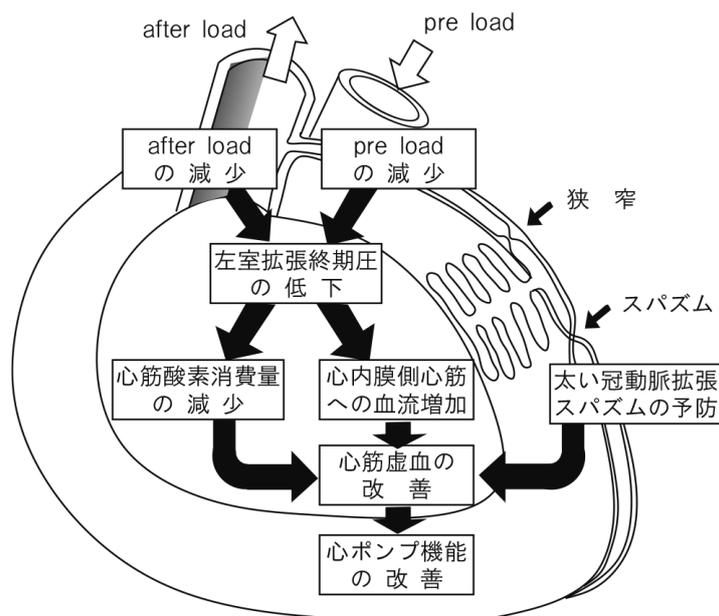
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：血管平滑筋

心血管系作用機序（図VI-1）：

- 1) 主として細胞外への  $\text{Ca}^{2+}$  流出促進<sup>6)</sup>により末梢静脈系を拡張し、前負荷（pre load）を減少させるとともに、末梢動脈系をも拡張し、後負荷（after load）を減少させ、左室壁張力を低下して心筋酸素消費量を減少させる。
- 2) 左室拡張終期圧（肺毛細管圧）を低下させ、心内膜側心筋への冠血流を増加する。
- 3) 冠状動脈の太い部分を拡張してスパズム（攣縮）を防ぐとともに側副血行路を増強する<sup>7) 8)</sup>。

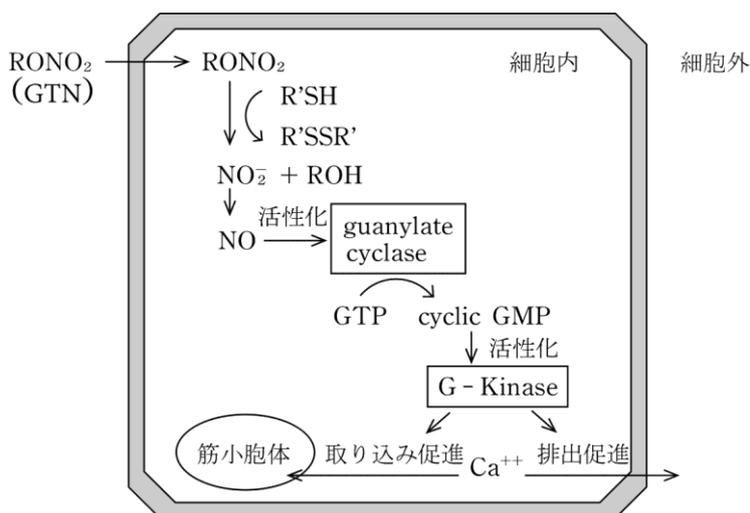


図VI-1. 本剤の作用機序の模式図

## VI. 薬効薬理に関する項目

血管平滑筋弛緩の作用機序：

ニトログリセリンの細胞レベルにおける血管平滑筋弛緩の作用機序は必ずしも明確ではないが、仮説として生体内のSH基により亜硝酸イオン( $\text{NO}_2^-$ )に還元された後、酸化窒素(NO)に変化し、guanylate cyclaseを活性化すると考えられている。更に、活性化されたguanylate cyclaseはcGMPの生成を促進し、その結果、cGMP依存性の蛋白リン酸化酵素(G-Kinase)の活性化が起こり、細胞外への $\text{Ca}^{2+}$ 排出や筋小胞体への $\text{Ca}^{2+}$ の取り込み促進による細胞内の遊離 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の低下等を介して、血管平滑筋が弛緩すると考えられている(図VI-2)。



図VI-2. ニトログリセリンの血管平滑筋弛緩の作用機序

また、血管トーン（緊張度）は種々のシグナル伝達のバランスにより制御されており、特に RhoA/Rho キナーゼシグナルが $\text{Ca}^{2+}$ 感受性を亢進するシグナルとして注目されている。

硝酸エステル系薬剤の血管平滑筋弛緩作用の一部には、RhoA/Rho キナーゼ系の抑制が関与していると考えられている<sup>9)</sup>。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 血行動態に及ぼす作用（無麻酔イヌ）

無麻酔イヌの舌下に本剤1回1、2又は3噴霧（ニトログリセリンとして0.3、0.6又は0.9mg）投与時の血行動態を検討した(図VI-3)<sup>10)</sup>。

##### ①収縮期血圧

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

##### ②拡張期血圧

1、2又は3噴霧投与のいずれにおいても著明な変化は認められなかった。

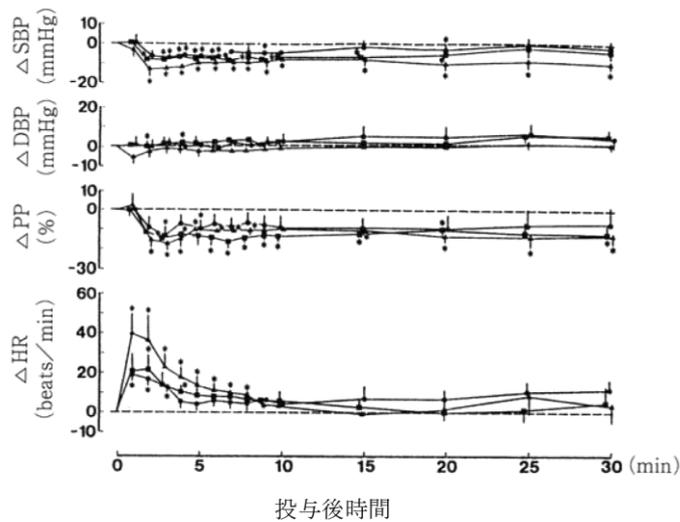
##### ③脈圧

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

##### ④心拍数

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

## VI. 薬効薬理に関する項目



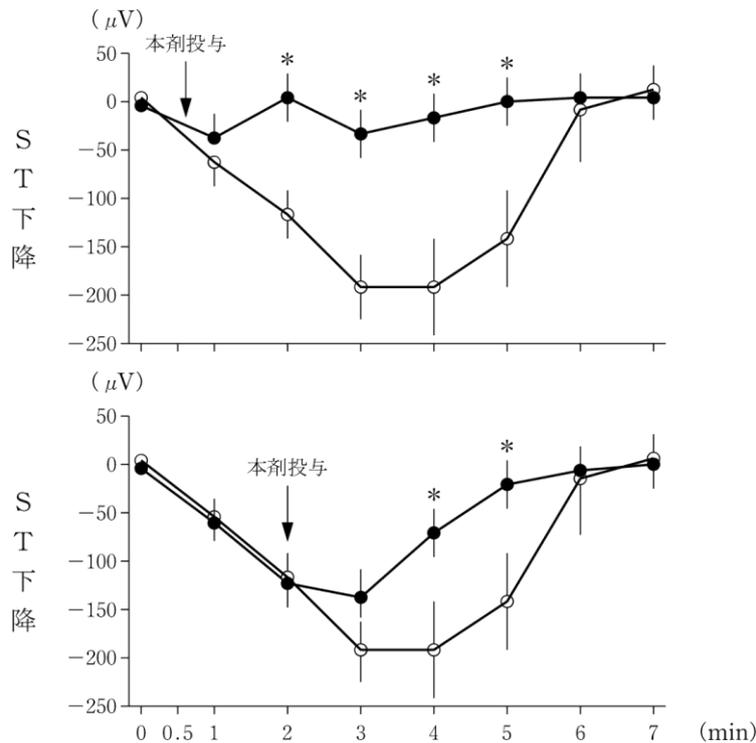
図VI-3. 無麻酔イヌの舌下に本剤1回1~3噴霧を投与したときの血行動態の経時変化 (平均値±標準誤差 n=6)

SBP: 収縮期血圧、DBP: 拡張期血圧、PP: 脈圧、HR: 心拍数

\*: 投与前値に対して有意差あり (p<0.05: 対応のある t 検定) ●: 1 噴霧、■: 2 噴霧、▲: 3 噴霧

### 2) 虚血性 ST 下降に対する作用 (ラット)

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



図VI-4. バソプレシン投与によるラットの虚血性 ST 下降に対する作用 (平均値±標準誤差 各群 n=6)

上段: 本剤をバソプレシン投与後 30 秒に 1 回 1 噴霧舌下投与

下段: 本剤をバソプレシン投与後 2 分に 1 回 1 噴霧舌下投与

\*: 非投与群及び本剤投与群の間で有意差あり (p<0.05: 対応のない t 検定)

—○—: 非投与群、—●—: 本剤投与群

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) 冠動脈拡張作用と血行動態に及ぼす作用 (ヒト)

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

その結果、0.15~0.6mg 噴霧舌下投与間で冠動脈拡張効果及び血行動態に及ぼす効果に用量依存性が認められた。また、0.3mg 噴霧舌下投与の血行動態に及ぼす効果は、ニトログリセリン舌下錠 0.3mg 投与と同等で、冠動脈拡張効果は同等以上であり、0.6mg 噴霧舌下投与の冠動脈拡張効果は強く、硝酸イソソルビド 1mg 冠動脈内投与に匹敵し、血行動態に及ぼす効果も大であった (表VI-1) <sup>8)</sup>。

表VI-1. 冠動脈拡張率及び血行動態諸指標の変化率 (%)

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

(平均値±標準誤差)

注) AHA 分類での冠動脈部位

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

L 群: ニトログリセリンとして 0.15mg 噴霧舌下投与群

M 群: ニトログリセリンとして 0.3mg 噴霧舌下投与群

H 群: ニトログリセリンとして 0.6mg 噴霧舌下投与群

舌下錠群: ニトログリセリン舌下錠 0.3mg 舌下投与群

I 群: 硝酸イソソルビド 1mg 冠動脈内投与群

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 1 噴霧 (ニトログリセリンとして 0.3mg) を舌下に投与である (効果不十分の場合は 1 噴霧を追加投与)。

### 4) 運動負荷誘発発作に対する作用 (ヒト)

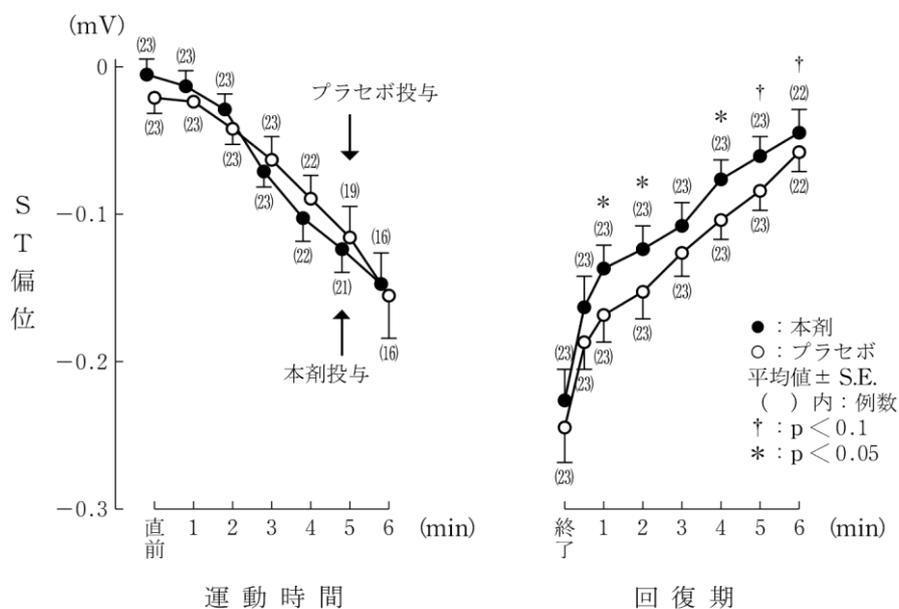
安定労作狭心症患者 23 例を対象として、トレッドミル運動試験における運動誘発狭心症発作に対する本剤の発作寛解効果について、プラセボを対象とした二重盲検交叉比較試験により検討した。

その結果、本剤 1 回 1 噴霧はプラセボに比較して薬剤投与から運動終了までの時間を有意に延長し、胸痛出現から消失までの時間を有意に短縮した (表VI-2)。また、心電図 ST 偏位は回復期 1 分、2 分、4 分においてプラセボ投与に比し、本剤投与によって有意に改善し (p<0.05)、5 分、6 分においても改善する傾向を示した (図VI-5) <sup>11)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

表VI-2. トレッドミル運動試験における時間計測値の比較 (n=23)

	投与薬剤	平均値±標準誤差 (秒)	対応のある t 検定
薬剤投与から運動終了までの時間	本剤 プラセボ	127.8±16.2 97.9±9.2	p=0.0456
胸痛消失時間	本剤 プラセボ	142.1±15.4 169.5±16.2	p=0.0051



図VI-5. トレッドミル運動試験中及び回復期の ST 偏位

### (3) 作用発現時間・持続時間

うっ血性心不全患者 7 例を対象として、本剤を舌下に 1 回噴霧し、噴霧前及び投与後 30 分まで心行動態、血漿中ニトログリセリン濃度及び自・他覚症状を観察した。その結果、肺毛細管圧は投与前 20.9±4.4mmHg と高値であったが、1 分後に 18.0±5.3mmHg (-13.9%) に低下、2 分後に 13.3±4.7mmHg (-36.4%) と有意に低下し (p<0.01: 投与前に対する対応のある t 検定)、その効果は 30 分後まで持続した<sup>12)</sup>。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「狭心症発作の寛解」である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

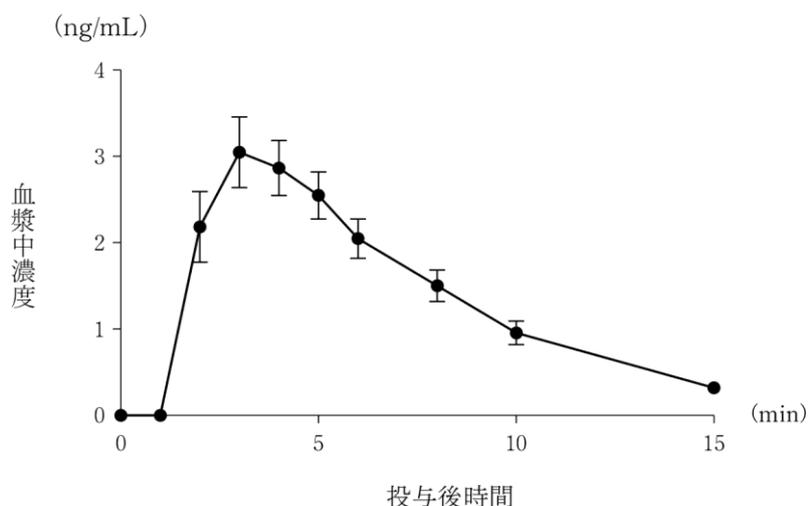
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

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



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

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

C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (min)	AUC <sub>0→15min</sub> (ng・min/mL)	T <sub>1/2</sub> (min)
3.55±0.40	4.1±0.3	20.68±2.07	約 3.0 <sup>注)</sup>

(平均値±標準誤差 n=35)

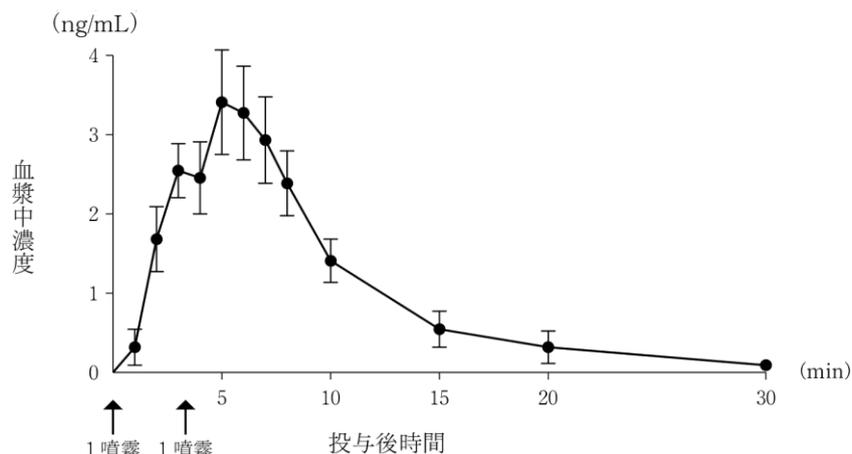
注) 平均血漿中濃度推移から求めた消失半減期

##### 2) 3 分間隔で 2 回投与したときの血漿中濃度

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

その結果、初回投与後、血漿中濃度は直ちに上昇し、初回投与後 3 分及び 5 分（2 回目投与後 2 分）にそれぞれ 2.6 及び 3.3ng/mL の二峰性のピークを示した<sup>13)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目



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

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

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (min)	AUC <sub>0→30min</sub> (ng・min/mL)	T <sub>1/2</sub> (min)
第1のピーク	2.8±0.3	3.2±0.4	33.3±6.1	約3.7 <sup>注)</sup>
第2のピーク	3.6±0.6	5.7±0.5		

（平均値±標準誤差 n=6）

注) 第2のピーク以降の平均血漿中濃度推移から求めた消失半減期

### 3) 頬粘膜投与時の血漿中濃度

健康成人男子5例の頬粘膜に本剤1噴霧（ニトログリセリンとして0.3mg）を投与したとき<sup>注)</sup>の血漿中ニトログリセリン濃度は、投与後3分から認められ（0.3ng/mL）、投与後6分で0.6ng/mLに達した後、速やかに減少した。頬粘膜投与時は舌下投与時に比べてニトログリセリンの吸収が遅く、バイオアベイラビリティが小さい傾向が認められた<sup>13)</sup>。

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

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

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (min)	AUC <sub>0→20min</sub> (ng・min/mL)
頬粘膜投与*1	0.6±0.2	8.0±1.2	5.6±1.1
舌下投与*2	3.55±0.40	4.1±0.3	20.68±2.07

\*1：平均値±標準誤差 n=4

\*2：単回投与試験より引用し参考までに記載（平均値±標準誤差 n=35 AUC<sub>0→15min</sub>）

注) 本剤の承認された用法及び用量は1回1噴霧（ニトログリセリンとして0.3mg）を舌下に投与である（効果不十分の場合は1噴霧を追加投与）。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 4) 活性代謝物の薬物動態パラメータ

健康成人男子 5 例に本剤 1 噴霧（ニトログリセリンとして 0.3mg）を舌下投与したときの主代謝物である 1,2-GDN 及び 1,3-GDN の薬物動態パラメータは下表のとおりであった<sup>14)</sup>。

表VII-4. ニトログリセリン及び主代謝物の薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準誤差 n=5)

注) AUC<sub>0→20min</sub>

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

### (2) 吸収速度定数

本剤 1 噴霧時の吸収速度定数：0.7389min<sup>-1</sup>（健康成人男子単回投与 n=35）

### (3) 消失速度定数

本剤 1 噴霧時の消失速度定数：0.2313min<sup>-1</sup>（健康成人男子単回投与 n=35）

### (4) クリアランス

該当資料なし

<参考>

ニトログリセリン舌下錠 0.6mg 舌下投与時の全身クリアランス<sup>15)</sup>：28L/min（外国人健康成人男子 n=10）

### (5) 分布容積

該当資料なし

<参考>

ニトログリセリン舌下錠 0.6mg 舌下投与時の分布容積<sup>15)</sup>：179.6L（外国人健康成人男子 n=10）

### (6) その他

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

#### 1) 吸収部位

舌下粘膜

頬粘膜に投与した場合は舌下投与時に比べてニトログリセリンの吸収が遅く、バイオアベイラビリティが小さい傾向が認められている<sup>13)</sup>。このため舌下（粘膜）へ正しく投与する必要がある。

「VII. 1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### 2) 吸収経路

舌下粘膜→舌下の血管→全身循環

### 5. 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

ニトログリセリンは胎盤を容易に通過することが期待される。また、胎児臍帯血管の拡張を起こすことが知られている<sup>16)</sup>。

#### (3) 乳汁への移行性

動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている<sup>17)</sup>。

#### (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

#### (6) 血漿蛋白結合率

ヒトにおける蛋白結合率は GTN 0.8~600ng/mL 添加では約 60%であった<sup>18)</sup>（外国人のデータ）。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：ニトログリセリンは脱ニトロ体である 1,3-GDN、1,2-GDN、更に GMN に変換され、尿中、呼気中に排泄される代謝経路が推定されている<sup>19)</sup>。

#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

グルタチオン S-トランスフェラーゼ

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

舌下粘膜からの吸収であるため肝臓での初回通過効果は受けない。

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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

表VII-5. ニトログリセリン及び代謝物の薬理活性比

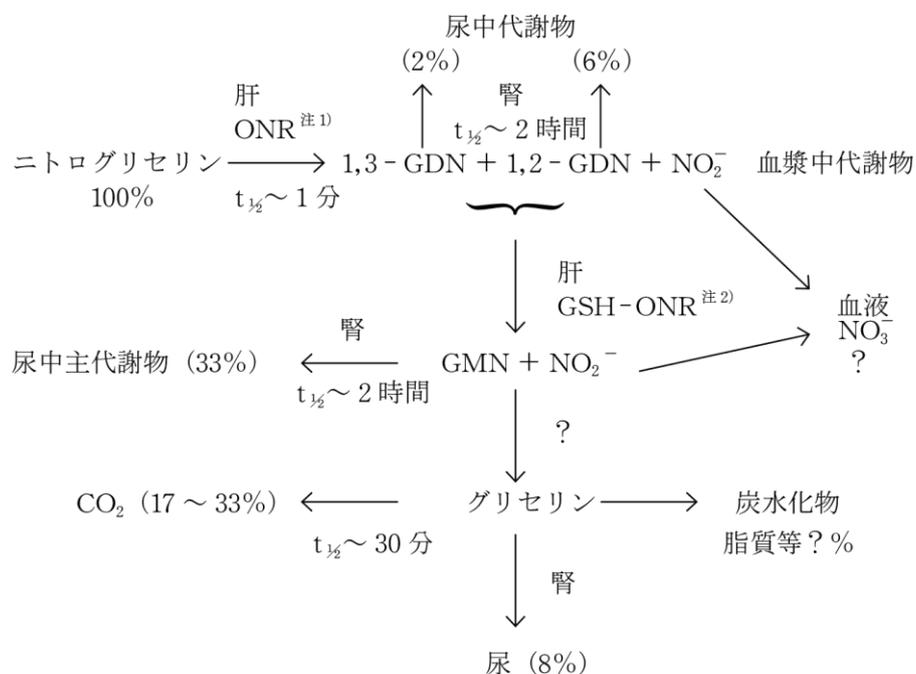
動物種及び 投与経路	薬理活性の指標	薬理活性比			
		GTN	1,3-GDN	1,2-GDN	GMN
ウサギ <sup>20)</sup> ( <i>in vitro</i> )	摘出大動脈の弛緩	1	1 / 12	—	1 / 104
イヌ <sup>21)</sup> (動脈内)	後肢血管の定圧還流圧の減少	1	1 / 19	1 / 28	—
イヌ <sup>22)</sup> (静脈内)	血圧降下	1	1 / 10	1 / 14	< 1 / 40

## VII. 薬物動態に関する項目

### 7. 排泄

ほぼ完全に代謝された後、主として尿中及び呼気中に排泄される。

ニトログリセリンをラットに静脈内投与した場合、脱ニトロ化され 1,3-GDN、1,2-GDN、更に GMN に変換され尿中、呼気中に排泄される次のような代謝・排泄経路が推定されている<sup>19)</sup>。



図VII-3. ニトログリセリンの代謝・排泄経路

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

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

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

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者

[血管拡張作用により更に血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。] [9.1.1 参照]

##### 2.2 閉塞隅角緑内障の患者

[眼圧を上昇させるおそれがある。]

##### 2.3 頭部外傷又は脳出血のある患者

[頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。]

##### 2.4 高度な貧血のある患者

[血圧低下により貧血症状（めまい、立ちくらみ等）を悪化させるおそれがある。]

##### 2.5 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

##### 2.6 ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）を投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

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

2.2 類似化合物である亜硝酸アミルの投与（吸入投与）によって、眼内血管拡張による眼圧の上昇が報告されている<sup>23)、24)</sup>。

2.3 ニトログリセリンの血管拡張作用により、頭蓋内圧を上昇させるおそれがあるとの報告がある<sup>25)</sup>。

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

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

2.6 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤はグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMPの産生を促進して細胞内のCa<sup>2+</sup>濃度を低下させ、血管拡張作用を示す。一方、シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物及びタダラフィルは、cGMPを分解するホスホジエステラーゼ5を阻害することにより、cGMPの分解を抑制する。また、リオシグアトはグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有し、cGMPの産生を促進する。

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

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 過度に使用した場合、急激な血圧低下による意識喪失を起こすことがあるので、用法・用量に十分注意すること。  
過度の血圧低下、意識喪失が起こった場合には、下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。

[13.1、13.2 参照]

8.2 起立性低血圧を起こすことがあるので注意すること。

8.3 本剤の投与開始時には、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤と同様に血管拡張作用による頭痛等の副作用が起こりやすく、これらの副作用のために注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こることがあるので、このような場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

(解説)

8.1 1回の発作に対して本剤を過度に使用（3～6噴霧）した結果、急激な血圧低下によると思われる意識喪失（失神）が発現している<sup>26)</sup>。投与開始時には、過量使用の危険性等について患者に説明し十分理解させること。

(処置については「VIII. 10. 過量投与」の項参照。)

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

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

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.1 低血圧の患者（重篤な低血圧のある患者を除く）

血管拡張作用により更に血圧を低下させるおそれがある。[2.1 参照]

###### 9.1.2 心筋梗塞の急性期の患者

血圧を低下させるおそれがある。

###### 9.1.3 原発性肺高血圧症の患者

心拍出量が低下しショックを起こすおそれがある。

###### 9.1.4 肥大型閉塞性心筋症の患者

心室内圧較差の増強をもたらす、症状を悪化させるおそれがある。

(解説)

9.1.1 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤投与後の全身的血管拡張作用により、更に血圧を低下させるおそれがあるため、注意が必要である。

9.1.2 心筋梗塞の急性期には血圧がショック状に下降している場合が少なくないため、注意が必要である。

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(解説)

「VII. 5. (2)血液-胎盤関門通過性」の項参照

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。  
動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

高い血中濃度が持続するおそれがある。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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 10.1 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） [2.6 参照]	併用により、降圧作用を増強することがある。 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。	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。

(次ページへつづく)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 (アダムパス) [2.6 参照]	併用により、降圧作用を増強することがある。 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。	本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともに cGMP の産生を促進することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

(解説)

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤はグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP の産生を促進して細胞内の  $Ca^{2+}$  濃度を低下させ、血管拡張作用を示す。一方、シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物及びタダラフィルは、cGMP を分解するホスホジエステラーゼ 5 を阻害することにより、cGMP の分解を抑制する。また、リオシグアトはグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有し、cGMP の産生を促進する。

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

### (2) 併用注意とその理由

#### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

下記の薬剤等との相互作用により、過度の血圧低下が起こった場合には、下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。

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

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 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

設定されていない

### (2) その他の副作用

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

#### (解説)

副作用発現頻度は国内第Ⅲ相試験における副作用症例数に基づいて算出した。

#### ・頭痛について

発生原因：脳血管拡張作用に基づく血管性の拍動痛といわれている。

処置方法：硝酸・亜硝酸エステル系薬剤使用による頭痛は、投与初期に多く発現するが、使用を続けることで頭痛発現が減少するといわれている。また、頭痛発作時には頓服としてアスピリンなどの NSAIDs の投与で症状をコントロールすることも可能である。

#### ・血圧低下について

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

処置方法：血圧が低下した場合には、下肢の挙上等により静脈還流量を増し血圧の回復をはかるなど適切な処置を行う。「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照

#### ・舌刺激について

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

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

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-1. 副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧<sup>27)</sup>

	承認時	使用成績調査	合計
調査施設数	47	398	425
調査症例数①	183	1,965	2,148
副作用発現症例数②	7	89	96
副作用発現件数	10	111	121
副作用発現症例率 (②/①×100)	3.83%	4.53%	4.47%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害			
かゆみ	1 (0.55)		1 (0.05)
発疹		1 (0.05)	1 (0.05)
皮疹	1 (0.55)		1 (0.05)
中枢・末梢神経系障害			
肩こり		1 (0.05)	1 (0.05)
冷感		1 (0.05)	1 (0.05)
頭痛		19 (0.97)	19 (0.88)
頭重感	1 (0.55)	3 (0.15)	4 (0.19)
めまい		1 (0.05)	1 (0.05)
立ちくらみ		1 (0.05)	1 (0.05)
聴覚・前庭障害			
耳鳴		1 (0.05)	1 (0.05)
その他の特殊感覚障害			
異味感		1 (0.05)	1 (0.05)
消化器障害			
アフタ性口内炎	1 (0.55)		1 (0.05)
口内炎		1 (0.05)	1 (0.05)
口内刺激		2 (0.10)	2 (0.09)
口内疼痛		3 (0.15)	3 (0.14)
肝臓・胆管系障害			
AST (GOT) 上昇	1 (0.55)	2 (0.10)	3 (0.14)
ALT (GPT) 上昇	1 (0.55)	3 (0.15)	4 (0.19)
硫酸亜鉛混濁反応異常		1 (0.05)	1 (0.05)
代謝・栄養障害			
Al-P 上昇	1 (0.55)		1 (0.05)
LDH 上昇	1 (0.55)	1 (0.05)	2 (0.09)
LDH 低下		1 (0.05)	1 (0.05)
血清コレステロール上昇		1 (0.05)	1 (0.05)
血清クロール上昇		1 (0.05)	1 (0.05)
CK (CPK) 低下		1 (0.05)	1 (0.05)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時	使用成績調査	合計
心・血管障害（一般）			
起立性低血圧		2 (0.10)	2 (0.09)
血圧低下		3 (0.15)	3 (0.14)
心拍数・心リズム障害			
動悸		4 (0.20)	4 (0.19)
呼吸器障害			
鼻閉		1 (0.05)	1 (0.05)
赤血球障害			
赤血球減少		1 (0.05)	1 (0.05)
ヘモグロビン減少		1 (0.05)	1 (0.05)
貧血		1 (0.05)	1 (0.05)
白血球・網内系障害			
単球増多		1 (0.05)	1 (0.05)
血小板・出血凝血障害			
血小板減少		1 (0.05)	1 (0.05)
一般的全身障害			
気分不良		2 (0.10)	2 (0.09)
全身倦怠感		1 (0.05)	1 (0.05)
ほてり	1 (0.55)	1 (0.05)	2 (0.09)
顔のほてり		3 (0.15)	3 (0.14)
顔面潮紅		1 (0.05)	1 (0.05)
脱力感		1 (0.05)	1 (0.05)
適用部位障害			
舌のしびれ（感）		24 (1.22)	24 (1.12)
舌の刺激感	1 (0.55)	7 (0.36)	8 (0.37)
舌痛		8 (0.41)	8 (0.37)
舌の荒れ		2 (0.10)	2 (0.09)

使用成績調査期間：1991年10月4日～1995年10月3日

### ◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

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

総投与量別で 5 噴霧以下の群、実投与日数別で 1 日の群が他のすべての群に比べて副作用発現率が有意に高かった ( $p < 0.001$ ) が、これは本剤の副作用（適用部位障害、頭痛等）が比較的投与初期に発現することによると考えられる<sup>27)</sup>。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-2. 使用成績調査（1991年10月4日～1995年10月3日）における背景別の副作用発現頻度一覧

		症例数	副作用発現	
			症例数	症例率（%）
診断名別	労作狭心症	925	32	3.46
	安静狭心症	247	18	7.29
	労作兼安静狭心症	603	31	5.14
	その他の狭心症	174	8	4.60
	その他	16	0	0.00
投与前重症度別	軽症	677	33	4.87
	中等度	1,012	43	4.25
	重症	244	13	5.33
	不明	32	0	0.00
合併症有無別	合併症なし	637	18	2.83
	合併症あり	1,328	71	5.35
総投与量別	5噴霧以下	1,813	52	2.87
	6～10噴霧	1,014	3	0.30
	11～15噴霧	650	2	0.31
	16噴霧以上	457	1	0.22
	不明	152	31	20.39
実投与日数別	1日	1,825	46	2.52
	2～7日	1,521	16	1.05
	8～14日	658	1	0.15
	15日以上	299	1	0.33
	不明	140	25	17.86

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

#### 13.1 徴候、症状

急激な血圧低下による意識喪失等を起こすことがある。[8.1 参照]

#### 13.2 処置

下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

（解説）

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

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

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

##### 14.1.1 次の事項について患者への指導を行うこと。

- (1)火気に近づけて使用しないこと。
- (2)目など口以外に向けて使用しないこと。
- (3)高用量を直接肺に吸入した場合には、過度の血行動態の変化につながるおそれがあるので、用法・用量を厳守すること。
- (4)高温では漏洩することがある。夏期の車中、日の当たる場所等では 60℃を超えることがあるので、このような場所には放置しないこと。[20.1 参照]

##### 14.1.2 使用法

本剤の使用に当たっては、十分な効果を得るために正しく使うことが大切である。

- (1)オーバーキャップを押し開ける。
- (2)初めて使用する場合は、容器を立てた状態で 6～7 回空噴霧する。また、しばらく（約 1 ヶ月）使用していない場合、あるいは横にしたり逆さまの状態 で保管・携帯した場合は、使用前に容器を立てた状態で数回空噴霧をして、十分な薬液が出ることを確認の上、使用する。
- (3)噴霧孔をできるだけ口へ近づける（容器を持つ指があごにつくまで）。残量が少なくなると、傾けた状態では正確に噴霧されないことがあるので、なるべく容器は垂直に立てて持つ。  
なお、寝ている場合は頭を少し起こしてから使用する。
- (4)舌を上げ、上あごにつけてから口を開け、息を止めた状態で舌下（舌の裏側）に向けて噴霧ボタンを 1 回押し、口を閉じる。このとき、深く吸い込まないこと。
- (5)使用後はオーバーキャップを閉じる。

##### 14.1.3 患者には添付の患者用説明書を渡し、内容を説明の上、用法・用量を厳重に守るよう指導すること。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

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

（解説）

#### 14.1 「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照

14.1.1(3) 動物実験（イヌ）で本剤の肺吸入について検討した結果から、過度の血行動態の変化が推察されるため、用法・用量の厳守が必要である。

##### ・血行動態に対する作用

麻酔イヌに本剤を舌下又は気管支内噴霧した結果、気管支内噴霧時では舌下噴霧時に比べて、血漿中ニトログリセリン濃度がより速やかに上昇し、 $C_{max}$  は約 3 倍高値であった。また、血行動態（平均血圧、左心室圧最大変化率、冠血流量等）の作用発現が約 1～2 分早く、これらの変化量もわずかに大きかった<sup>10)</sup>。

##### ・呼吸機能に及ぼす影響

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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤使用中に本剤又は他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し、耐薬性を生じ、作用が減弱することがある。  
なお、ニトログリセリンの経皮吸収型製剤での労作狭心症に対するコントロールされた外国の臨床試験成績によると、休薬時間を置くことにより、耐薬性が軽減できたとの報告がある<sup>28)</sup>。
- 15.1.2 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与によって、ショック又はメトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。

(解説)

15.1.1 本剤と耐薬性の関係については現在のところ明らかではない。硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の血漿中濃度が一定であると耐薬性が生じやすいとされている。徐放性硝酸エステル系薬剤投与中の患者に対する速効性製剤投与時の効果減弱については、ニトログリセリン舌下錠の血行動態上の効果減弱が報告されているが<sup>29)</sup>、長期硝酸エステル系薬剤投与中の患者に対する舌下錠投与が有効であるとの報告もある<sup>30)</sup>。

##### 15.1.2

###### ・ショックについて<sup>31)</sup>

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

###### ・メトヘモグロビン血症について

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

本剤使用によるメトヘモグロビン血症の臨床報告はないが、一般に硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の過量投与時に問題になるとされており、海外ではニトログリセリン舌下錠の過量投与による報告がある（36 時間に 0.4mg ニトログリセリン舌下錠を 100 錠服用）<sup>32)</sup>。

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

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

ニトログリセリンを含む硝酸・亜硝酸エステル系化合物は、血管平滑筋を含むほとんどすべての平滑筋に対して弛緩作用を示す。血管平滑筋の他、気管支、胆管系（胆のう、胆管、Oddi 括約筋）の平滑筋を弛緩させ、胃腸管、尿管、子宮の平滑筋にも弱いながら弛緩作用が認められている<sup>33)</sup>。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

動物	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
		経口投与 <sup>34)</sup>	静脈内投与 <sup>35)</sup>
ラット	♂	822	24.4
	♀	884	23.2
マウス	♂	1,188	17.3
	♀	1,055	18.2

#### (2) 反復投与毒性試験

ラットに、ニトログリセリン 0.001、0.01、0.1%を混入した飼料を 5 週間与えたところ、一般状態、体重及び摂餌量に影響はなく、更に 5 倍量のニトログリセリン 0.005、0.05、0.5%を 8 週間与えた結果、ニトログリセリン 0.5%（雌雄各々ニトログリセリン 230 及び 234mg/kg/day に相当）で摂餌量の低下及び体重増加の抑制がみられたが、投与終了時の血液学的検査、臨床化学的検査及び病理学的検査に影響は認められなかった<sup>36)</sup>。

イヌに、ニトログリセリンとして 1、5、25mg/kg/day を 12 ヶ月間経口投与したところ、一時的な用量関連性の軽いメトヘモグロビン血症が認められた<sup>36)</sup>。

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### (6) 局所刺激性試験

#### 口腔粘膜刺激試験

##### 1) 単回投与

本剤を雄性ウサギの口腔内に1回量として6、20及び40噴霧（ニトログリセリンとして1.8、6及び12mg）並びにプラセボを40噴霧したところ20噴霧以上で噴霧回数に依存して舌背、舌下、頬及び口腔底の粘膜に白色又は白色状の変化がみられた。これらの変化は潰瘍又は粘膜上皮の剥離等であったが、プラセボでも同様にみられることから、本剤に含まれるエタノールに起因するものと考えられた。投与48時間後には軽減ないし軽減傾向となり、回復性が認められた<sup>37)</sup>。

##### 2) 反復投与

本剤を雄性ウサギの口腔内に1回量として3、8及び20噴霧（ニトログリセリンとして0.9、2.4及び6mg）並びにプラセボ20噴霧を28日間反復投与した。8噴霧以上及びプラセボで投与2日目をピークとして舌背、頬及び口腔底の粘膜等に白色又は白色状の変化がみられたが、投与期間中に消失した。これらの変化は本剤に含まれるエタノールに起因するものと考えられ、無影響量は1回量として3噴霧と判断された<sup>38)</sup>。

### (7) 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：ミオコールスプレー0.3mg 劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ニトログリセリン 毒薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 40℃以上の場所に保存しないこと。[14.1.1 参照]

20.2 使用后火中に投じないこと。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：ミオコールスプレー0.3mg を使用される方へ（「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ニトログリセリン静注 1mg/2mL・5mg/10mL 「TE」、ニトログリセリン点滴静注 25mg/50mL・50mg/100mL 「TE」、ニトログリセリン静注 25mg/50mL シリンジ「TE」、ミリスロール注 1mg/2mL・5mg/10mL・25mg/50mL・50mg/100mL、ニトロペン舌下錠 0.3mg、ミリステープ 5mg、ニトロダーム TTS 25mg、他

同 効 薬：一硝酸イソソルビド、硝酸イソソルビド、ニコランジル

### 7. 国際誕生年月日

不明

## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 <sup>注1)</sup> ミオコールスプレー (0.58% 7.5g 1 缶)	1991 年 10 月 4 日	20300AMZ00740	1991 年 11 月 29 日	1992 年 2 月 20 日
旧販売名 <sup>注2)</sup> ミオコールスプレー (0.65% 7.2g 1 缶)	1997 年 2 月 5 日 (噴射剤変更による 承認事項一部変更)	”	1997 年 4 月 3 日	”
ミオコールスプレー 0.3mg	2006 年 8 月 17 日 (代替新規承認)	21800AMX10779000	2006 年 12 月 8 日	2007 年 1 月

注 1) 経過措置期間満了日：1998 年 3 月 31 日

注 2) 経過措置期間満了日：2007 年 8 月 31 日

### 9. 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

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1998 年 3 月 12 日

効能又は効果、用法及び用量の変更はない。

### 11. 再審査期間

1991 年 10 月 4 日～1995 年 10 月 3 日（4 年、終了）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ミオコールスプレー 0.3mg	2171701R4038	2171701R4038	103353302	620004829

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) The Merck Index 14th ed., Merck & Co., Inc., 2006; 1143
- 2) McNiff E F, et al.: Analytical Profiles of Drug Substances.1980; 9: 519-541
- 3) Pikal M J, et al.: J Pharm Sci. 1976; 65(9): 1278-1284 (PMID: 823321)
- 4) 平盛勝彦ほか: 基礎と臨床. 1990; 24(8): 3907-3913
- 5) 平盛勝彦ほか: Prog Med. 1990; 10(11): 2817-2829
- 6) Gagnon G, et al.: Br J Pharmac. 1980; 70(2): 219-227 (PMID: 6159029)
- 7) Itoh T, et al.: Br J Pharmac. 1985; 84(2): 393-406 (PMID: 2983811)
- 8) 三井田努ほか: 循環器科. 1990; 28(4): 382-391
- 9) 伊藤正明ほか: 血管医学. 2004; 5(2): 111-119
- 10) 斎 喜明ほか: 基礎と臨床. 1990; 24(8): 3871-3879
- 11) 外畑 巖ほか: 医学と薬学. 1990; 24(5): 1313-1325
- 12) 田中啓治ほか: 循環器科. 1990; 28(3): 285-291
- 13) 村島正博ほか: 基礎と臨床. 1990; 24(8): 3881-3890
- 14) 中島光好ほか: 基礎と臨床. 1990; 24(8): 3891-3897
- 15) Armstrong P W, et al.: Circulation. 1979; 59(3): 585-588 (PMID: 104803)
- 16) Coustan D R, et al.: 妊娠・授乳女性の薬ハンドブック 第3版. メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2004: 199-201
- 17) 菅原和信ほか: 薬剤の母乳への移行 第4版. 南山堂. 2008: 241-242
- 18) Cossum P A, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1985; 29(2): 169-175 (PMID: 3935462)
- 19) Needleman P: Ann Rev Pharmacol Toxicol. 1976; 16: 81-93 (PMID: 820240)
- 20) Leitold M, et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res. 1986; 36( I )Nr 5: 814-821 (PMID: 3089233)
- 21) Bogaert M G, et al.: Arch Int Pharmacodyn. 1968; 176(2): 458-460 (PMID: 4975307)
- 22) Needleman P, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1969; 165(2): 286-288 (PMID: 4973991)
- 23) Köllner H: Arch Augenheilk. 1918; 83: 135-167
- 24) Bailliart P, et al.: Ann Oculist. 1921; 158: 641-654
- 25) Gagnon R L, et al.: Anesthesiology. 1979; 51(1): 86-87 (PMID: 110177)
- 26) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報.1993;No.123
- 27) 鈴木寛幸ほか: Prog Med. 1998; 18(8): 1977-1991
- 28) Demots H, et al.: J Am Coll Cardiol. 1989; 13(4): 786-793 (PMID: 2494240)
- 29) Naito H, et al.: Clin Cardiol. 1991; 14(8): 644-650 (PMID: 1914267)
- 30) Jamshed J, et al.: Am J Cardiol. 1984, 54(3): 286-288 (PMID: 6431795)
- 31) 碓井健司ほか: 日救急医会関東誌. 1990; 11(1): 352-354
- 32) Marshall J B, et al.: JAMA. 1980; 244(4): 330 (PMID: 2492324)
- 33) 高折修二ほか監訳: グッドマン・ギルマン薬理書[上] 薬物治療の基礎と臨床 第12版. 廣川書店. 2013: 947-958
- 34) Lee C -C, et al.: Environmental Protection Research Division. U. S. Army Medical Research and Development Command.1975
- 35) Anderson J A, et al.: J Appl Toxicol. 1983; 3(3): 161-165 (PMID: 6413569)
- 36) Ellis H V, et al.: Fundam Appl Toxicol. 1984; 4(2 I ): 248-260 (PMID: 6427046)
- 37) 永岡哲夫ほか: 基礎と臨床. 1990; 24(6): 3085-3097
- 38) 永岡哲夫ほか: 基礎と臨床. 1990; 24(6): 3099-3119

## X I . 文 献

---

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

海外での承認状況は以下のとおりである。(2022年4月現在)

国名	販売名	1噴霧中含量
米	Nitrolingual Pumpspray	0.4mg
	Nitro Mist	0.4mg
独	Nitrolingual akute Spray	0.4mg
英	itrolingual Pump Spray	0.4mg
仏	Natispray	0.3mg、0.15mg

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている。

オーストラリア分類 (Australian categorisation system for prescribing in pregnancy) <sup>注)</sup>

B2

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

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

注) Therapeutic Goods Administration : Prescribing medicines in pregnancy database

<<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2022/03/01 アクセス)

### ⅩⅢ. 備考

---

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### (1) 粉碎

該当しない

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

## ⅩⅢ. 備考

### 2. その他の関連資料

患者用説明書（A4版、製品に封入）

## ミオコールスプレー-0.3mgを使用される方へ

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

### 薬の働き

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

### 使い始めは

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



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



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

### 正しい使い方

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

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

- いつもと違う症状や、何か変だなと感じたら、主治医に相談して下さい。

### ●手順

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



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



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



4 図のように親指で噴霧するとスムーズです。



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



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



- 使用後はオーバーキャップを閉じて下さい。

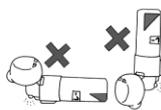
**使う時の注意**

●目など口以外に向けて噴霧しないで下さい。  
誤って目に入ってしまった場合は、  
すぐに水で十分に洗い流して下さい。



●噴霧するときは、息を止めて  
吸い込まないようにして下さい。

●なるべく容器を立てた状態で使用して下さい。  
横にしたり逆さまにして使用すると、  
正しく噴霧されないことがあります。



●火気の近くでは  
使用しないで  
下さい。

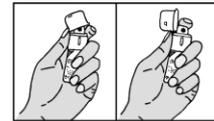


●噴霧直後の自動車の  
運転などは避けて下さい。



**参考**

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



**重要な注意事項**

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

●できるだけ座った姿勢で使用して下さい。  
一時的に血圧が下がり、めまいやふらつきを起したり、  
気分が悪くなることがあります。このような症状が現れ  
たらできるだけ横になり、枕をせず足を高くして下さい。  
または、座って頭を低くして回復するのを  
待ってください。  
通常10分～30分程度で  
症状が改善します。



●飲酒によって血圧低下作用が増強されるおそれ  
があります。

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

●噴霧後、口内に刺激感(ピリピリ  
した感じ)を感じる場合があります。

●アルコール(エタノール)に過敏な方  
は主治医に相談して下さい。  
ミオコールスプレーにはごく微量の  
エタノールが含まれています。

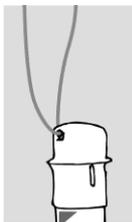


**保管・携帯について**

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

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

※ヒモを通すと首から  
下げることができます。



●日の当たる場所や、  
高温(40℃以上)の場所には  
置かないで下さい。

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



●幼児の手の届かない所に置いて下さい。

●使用期限を守って下さい。

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

例 使用期限 20××.◇◇ ⇒ 20××年◇◇月



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

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

**使い終わったら**

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