

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

狭心症用舌下錠 劇薬・処方箋医薬品

ニトロペン[®] 舌下錠 0.3mg

ニトログリセリン製剤

Nitropen Sublingual Tablets 0.3mg

剤 形	舌下錠（素錠）
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意-医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	ニトロペン舌下錠 0.3mg：1 錠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（JAN） 洋名：Nitroglycerin（JAN）
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 7月21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：1988年 7月15日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：日本化薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2023 年 8 月改訂の電子添文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「XII. 参考資料」、「XIII. 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 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
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 4
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 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 7
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 9
5. 臨床成績 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 11
2. 薬理作用 11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 19
2. 薬物速度論的パラメータ 19
3. 母集団（ポピュレーション）解析 20
4. 吸収 20
5. 分布 21
6. 代謝 22
7. 排泄 23
8. トランスポーターに関する情報 23
9. 透析等による除去率 23
10. 特定の背景を有する患者 23
11. その他 23

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 24
2. 禁忌内容とその理由 24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 24
5. 重要な基本的注意とその理由 24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 25
7. 相互作用 26
8. 副作用 26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 27
10. 過量投与 27
11. 適用上の注意 27
12. その他の注意 27

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 28
- 2. 毒性試験 28

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 31
- 2. 有効期間 31
- 3. 包装状態での貯法 31
- 4. 取扱い上の注意 31
- 5. 患者向け資材 31
- 6. 同一成分・同効薬 31
- 7. 国際誕生年月日 31
- 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 31
- 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 31
- 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 31
- 11. 再審査期間 31
- 12. 投薬期間制限に関する情報 32
- 13. 各種コード 32
- 14. 保険給付上の注意 32

X I. 文献

- 1. 引用文献 33
- 2. その他の参考文献 33

X II. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 34
- 2. 海外における臨床支援情報 34

X III. 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 35
- 2. その他の関連資料 35

略語一覧

略 語	用	語
ACE	angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AUC	area under the blood concentration time curve	血中濃度曲線下面積
BP	blood pressure	血圧
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシンーリン酸
Cl	clearance	クリアランス
CSF	cerebrospinal fluid	冠静脈洞流出量
G	glycerin	グリセリン
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
HR	heart rate	心拍数
IVC	inferior vena cava	下大静脈血流量
LD ₅₀	50% lethal dose	50%致死量
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受動皮膚アナフィラキシー
SP	strip package	ストリップ (包装)
SVC	superior vena cava	上大静脈血流量
UV	ultraviolet	紫外線
Vd	distribution volume	分布容積

I．概要に関する項目

1．開発の経緯

ニトログリセリンは 1847 年にイタリアの Sobrero により合成され、1879 年にはイギリスの Murrell が狭心症治療薬としてニトログリセリンの有用性を見出した。その後アメリカの Davis と Hering によって舌下錠として製剤化された。

我が国では 1953 年（昭和 28 年）に日本化薬がニトログリセリン舌下錠として発売し、狭心症の発作時に欠かすことのできない薬剤として汎用されていた。

しかしながら、ニトログリセリン舌下錠は有効成分であるニトログリセリンが強い揮散性を有するため、開放状態では急速に、その含有率を低下させるので保存容器として小型のガラス瓶を用いていた。

日本化薬は狭心症発作時の緊急時に、1～2 錠を簡便に取り出すことができ、また頓用処方が可能な製剤の研究を行い、揮散性が少なく室温でも安定な製剤の開発に成功し、1979 年 4 月に、ニトログリセリン錠山川の後発医薬品として製造が許可された。その後、2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号厚生省医薬安全局長（当時）通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名の剤形の表示を改め、また含量の表示を含めることとし、2006 年 7 月 21 日に「ニトロペン舌下錠 0.3mg」として承認された。

2．製品の治療学的特性

- (1) 日局「ニトログリセリン錠」と生物学的同等性を有する¹⁾。
（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (2) 舌下に含むことで速やかに吸収され、冠血管を拡張する。
（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (3) 効果は通常 1～2 分で発現する。
（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

治療学的特徴

- (1) 効果の発現及び消退が速やかである。
（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (2) 体内での代謝が速やかで蓄積性はない。
（「VII. 6. 代謝」の項参照）
- (3) 主として容量血管系の拡張により静脈還流量を減少させ前負荷を軽減する。
（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (4) 前負荷の軽減による左室拡張期圧の低下により心内膜下筋層の血流が増加し、虚血心筋への血流再分配を改善する。
（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (5) 抵抗血管系の拡張により末梢血管抵抗、血圧を低下させ後負荷を軽減する。
（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

- (6) 太い冠動脈を拡張する。また側副血行路を拡張し虚血部への血流を増加する。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (7) 主な副作用 (5%以上又は頻度不明) として脳貧血、血圧低下、熱感、潮紅、動悸、頭痛、悪心・嘔吐が報告されている。
(「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照)
- (1) 本剤は、ニトログリセリンの揮散性が少なく、安定な錠剤である¹⁾。
(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」、「IV. 1. (4) 製剤の物性」の項参照)
- (2) 日局「ニトログリセリン錠」の貯法は「20℃以下」に対して、本剤は「室温保存」である。
(「X. 3. 包装状態での貯法」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材、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材	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

(2023年11月時点)

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
- (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	ニトロペン® 舌下錠 0.3mg
(2) 洋名	Nitrophen Sublingual Tablets 0.3mg
(3) 名称の由来	Nitroglycerin に由来する
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	ニトログリセリン (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Nitroglycerin (JAN) glycerul trinitrate (INN)
(3) ステム (s t e m)	不明
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) 又は本質	1,2,3-propanetriol trinitrate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略 号、記号番号	略 号 : GTN 記号番号 : NK 2015

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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

(2) 溶解性

メタノール、酢酸エチル、無水酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン、フェノール、ピリジン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²⁾：不安定形 2.8℃
安定形 13.5℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：該当しない（非電荷分子のため解離しない）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) 紫外吸収スペクトル（UV 吸収スペクトル）

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

2) 比重²⁾

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

3) 屈折率²⁾

$$n_D^{15}=1.474$$

2. 有効成分の各種条件下における安定性

純粋なものは 50℃以下で比較的安定であるが、50～60℃から分解が始まる。また、少量の酸やアルカリがあると特に分解しやすい。自然直射光下では不安定である。なお、本化合物は揮散性があり、また衝撃により容易に爆発する。

分解物

- (1) 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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ニトログリセリン錠」³⁾ の確認試験(1)及び(2)を準用する。

- (1) ジフェニルアミンによる呈色反応
- (2) グリセリンを経由してアクロレインとし、その臭気により確認する。

定量法

日局「ニトログリセリン錠」³⁾ の定量法を準用する。

吸光度測定法（測定波長：410nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

舌下錠（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ニトロペン舌下錠0.3mg
性状		白色の錠剤
外形	表面	
	側面	
直径		5.0mm
厚さ		2.4mm
質量		0.05g

(3) 識別コード

識別コード	NK2015
表示部位	パッケージ、SP包装

(4) 製剤の物性

日局「ニトログリセリン錠」³⁾の崩壊試験法に適合する。

崩壊時間：約 34 秒

(5) その他

該当資料なし

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	ニトロペン舌下錠0.3mg
有効成分	1錠中 ニトログリセリン0.3mg
添加剤	乳糖水和物、セルロース、シクロデキストリン、トウモロコシデンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

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

6. 製剤の各種条件下
における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	両面メタルSP	1, 2, 3, 6, 9, 12ヵ月	12ヵ月保存では3.1～3.5%の含量低下が認められた。
加速試験	37℃、75%RH	両面メタルSP	1, 2, 3ヵ月	2ヵ月保存より含量低下が認められ、3ヵ月保存後の含量低下は4.0～4.7%であった。
苛酷試験(光)	1,000Lux	素錠をJIS透明ビン入密栓	5, 10日	規格内

試験項目：性状、含量、崩壊度

長期保存試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ニトロペン舌下錠 0.3mg は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された⁴⁾。

<保存条件>25℃、60%RH

<保存形態>最終包装形態

3ロットの平均値

試験項目	規格	開始時	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
性状	白色の錠剤	白色の錠剤	規格内	規格内	規格内
含量(%)	85～115	105.7	102.3	102.3	100.7

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
(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

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

該当しない

(2) 包装

100 錠 [10 錠 (SP)×10]

500 錠 [10 錠 (SP)×50]

(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	SP 包装：アルミ箔、セロハン、ポリエチレン
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	狭心症、心筋梗塞、心臓喘息、アカラジアの一時的緩解
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	ニトログリセリンとして、通常成人 0.3～0.6mg（本剤 1～2 錠）を舌下投与する。狭心症に対し投与後、数分間で効果のあらわれない場合には、更に 0.3～0.6mg（本剤 1～2 錠）を追加投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	該当資料なし
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	該当資料なし
(3) 用量反応探索試験	該当資料なし
(4) 検証的試験	
1) 有効性検証試験	該当資料なし
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

V. 治療に関する項目

(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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・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

亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、四硝酸ペンタエリスリトールなど
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、電子添文を参照すること。

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、高用量では静脈及び動脈の拡張作用を示すと報告されている^{5,6)}。

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、

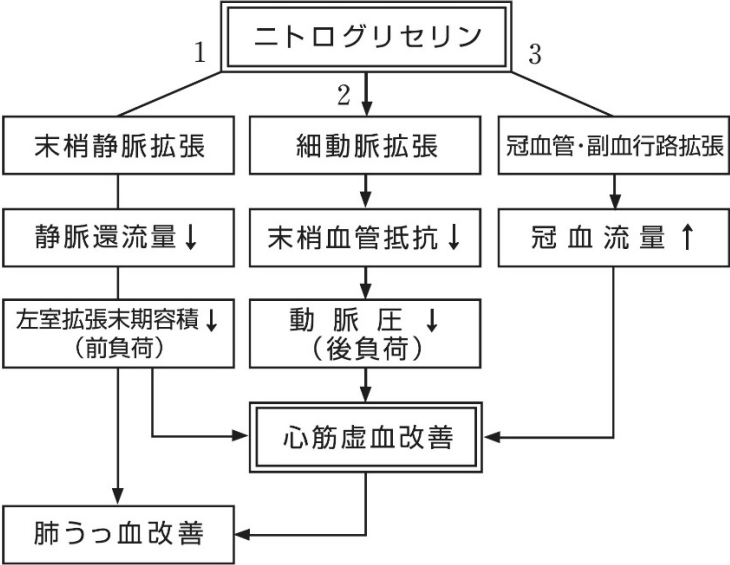
- 1) 細胞内への Ca 流入を抑制する⁷⁾。
- 2) 細胞内貯留部位から細胞内への Ca 放出を抑制する^{8,9,10)}。
- 3) 細胞外への Ca 流出を促進する^{11,12)}。
- 4) 収縮蛋白の Ca 感受性を低下させる¹³⁾。

などの報告がある。

細胞内貯留 Ca の放出に関しては skinned muscle で、細胞内流入あるいは細胞外流出に関しては ⁴⁵Ca を使用し、更に血管の収縮反応を観察しながら、ニトログリセリンの作用機序を検討し、ニトログリセリンの血管拡張作用は細胞外への Ca 流出促進が主な機序であると結論している¹¹⁾。

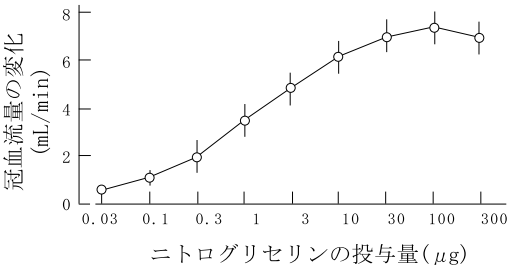
- ・ニトログリセリンは容量血管である静脈系に強く作用して静脈還流量を減少させ肺うっ血を軽減し左室充満圧や左室拡張末期容積を減少させる^{14,15)}。
- ・比較的弱いですが、抵抗血管である細動脈に作用して末梢血管抵抗を減少させ後負荷を軽減する。この結果心仕事量、心筋 O₂ 需要が減少する^{14,15)}。
- ・直接冠動脈を拡張し冠血流量を増加させ心筋虚血を改善する。さらに、側副血行路を拡張して、虚血に陥りやすい心筋内膜の血流を改善する。また、ニトログリセリンは冠血管スパズム（攣縮）を緩解し冠血流の減少を抑制する作用や、比較的大い冠動脈を拡張することで Coronary Steal（盗流現象）を起こさないことが知られている^{14,15)}。

VI. 薬効薬理に関する項目



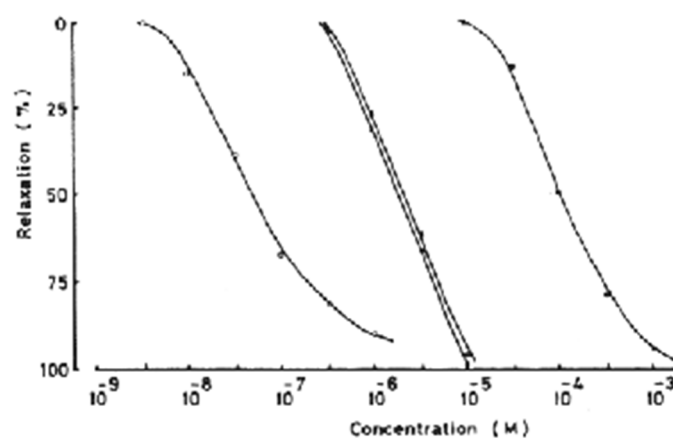
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 冠血管に対する作用¹⁶⁾
冠動脈内投与により冠血流量が増大する（イヌ血液交叉灌流乳頭筋標本）。



2) 冠血管拡張作用¹⁷⁾

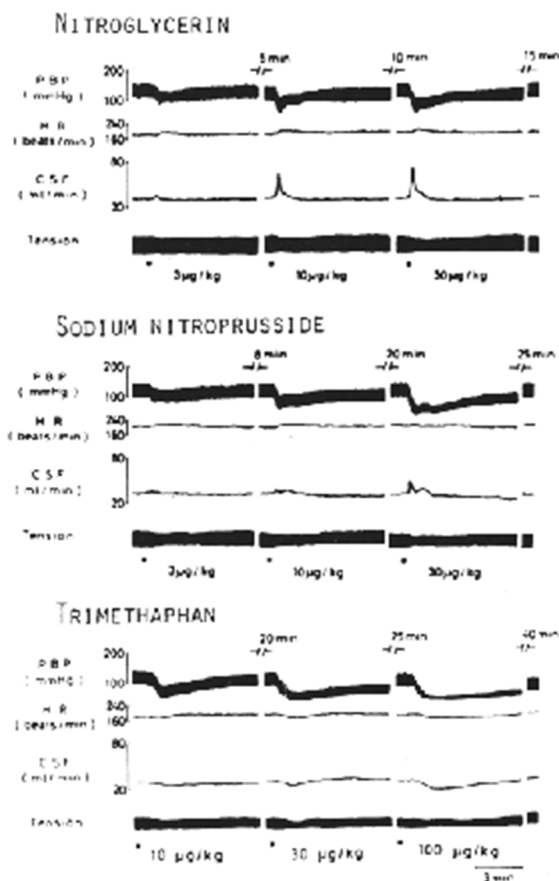
摘出イヌ冠動脈において、カリウム誘発性収縮をニトログリセリンは用量依存的に抑制した。すなわち、ニトログリセリンは冠血管拡張作用を示した。



ニトログリセリン (○)、1,2-GDN (▲)、1,3-GDN (△)、及び2,6-GMN (●) の摘出イヌ冠動脈標本におけるカリウム (40mM) 収縮に対する作用各点は6例の平均値を示す。

3) 冠血流量増加作用¹⁸⁾

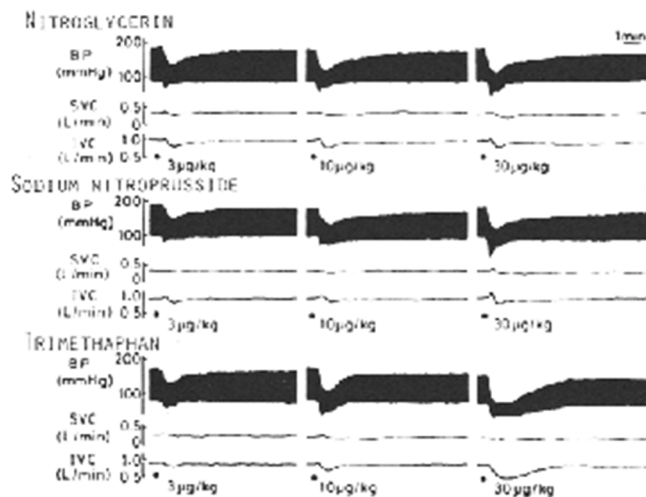
麻酔下に開胸したイヌにおいて、静脈内投与したニトログリセリンは冠静脈洞からの流出量を増加させた。すなわち、冠血流量増加作用を示した。



麻酔イヌにおける静注したニトログリセリン、ニトロプルシドナトリウム及びトリメタフェンの血圧 (PBP)、心拍数 (HR)、冠静脈洞流出量 (CSF) 及び心収縮力 (Tension) に対する作用

4) 静脈還流量減少作用¹⁸⁾

麻酔下に開胸したイヌにおいて、上大静脈血流量と下大静脈血流量の和で示される静脈還流量（心臓に対する前負荷）をニトログリセリンは減少させた。



麻酔イヌにおける、静注したニトログリセリン、ニトロプルシドナトリウム及びトリメタファンの血圧 (BP)、上大静脈血流量 (SVC) 及び下大静脈血流量 (IVC) に対する作用

VI. 薬効薬理に関する項目

5) イヌ冠動脈結紮心不全モデルにおける心臓前負荷・後負荷軽減作用¹⁹⁾

冠動脈を結紮して得た心不全モデルにおいて、増大した肺動脈拡張期圧、左房圧（心臓に対する前負荷）及び全末梢血管抵抗（後負荷）は持続静注したニトログリセリンによって改善した。

イヌ冠動脈結紮心不全モデルにおけるニトログリセリン及びドパミン静注の血行動態学的効果

	血圧 (mmHg)		心拍数 (beats/分)	肺動脈圧 (mmHg)		左房圧 (cmH ₂ O)	心係数 (L/分/m ²)	ダブルプロダクト (mmHg・beats/分×10 ⁴)	全末梢血管抵抗 (mmHg・分/L)
	収縮期	拡張期		収縮期	拡張期				
対 照 n=10	107.6 ±3.0	76.8 ±3.2	144±7	19.6 ±1.1	8.6 ±0.8	2.4±0.2	2.8±0.1	1.6±0.1	73.4 ±3.0
冠動脈 結紮後 n=10	104.3 ±4.8	76.0 ±4.4	145±9	20.9 ±1.0	11.9 ±0.8	4.9±0.3 ^{***}	1.8±0.1 ^{***}	1.5±0.1	109.8 ±9.3 ^{**}
ニトロ グリセリン 1μg/kg n=9	86.7 ^{**} ±6.4	67.1 ±6.0	158±8	18.4 ±1.2	9.7 ±0.8	3.7±0.3 ^{**}	1.8±0.1 ^{***}	1.4±0.1	94.7 [*] ±8.2
ニトロ グリセリン 3μg/kg n=8	76.3 ^{**} ±7.0	56.9 ^{**} ±6.3	164±10	16.7 ±0.9	9.1 ±0.7	3.1±0.4	1.6±0.1 ^{***}	1.3±0.2	90.3 ±13.6
ニトロ グリセリン 10μg/kg n=7	67.7 ^{***} ±6.4	49.3 ^{***} ±4.8	168±12	14.9 [*] ±1.4	8.0 ±0.8	2.7±0.6	1.5±0.2 ^{***}	1.2±0.2	84.1 ±13.1
ドパミン 1μg/kg n=6	98.8 ±6.0	70.3 ±5.9	139±13	20.5 ±1.3	11.8 [*] ±1.0	5.1±0.2 ^{***}	2.0±0.2 ^{**}	1.4±0.2	93.2 ±13.1
ドパミン 3μg/kg n=7	87.1 ±9.8 139.0(1)	56.6 ^{**} ±6.7 107.0(1)	159±8	23.6 [*] ±1.3	13.1 ^{**} ±1.1	4.2±0.4 ^{***}	2.0±0.2 ^{**}	1.4±0.2 1.97(1)	103.7 ±25.0 105.8(1)
ドパミン 10μg/kg n=6	80.5 ^{***} ±6.6 137.2 ±12.8(5)	47.3 ^{***} ±6.8 85.4 ±7.6(5)	162±10	29.7 ^{***} ±1.0	14.7 ^{***} ±0.9	3.1±0.5	2.2±0.3	1.2±0.2 2.2 ±0.2(5)	59.5 ±10.7 110.4 ±16.0(5)

各値は6～10例の平均値±標準誤差を示す。

ドパミンでは血圧の低下に続いて上昇がみられた標本あり、() 内にその例数を示す。

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ (対照との比較)。

VI. 薬効薬理に関する項目

6) イヌ僧帽弁腱索切断心不全モデルにおける心臓前負荷軽減作用¹⁹⁾

僧帽弁腱索切断によって得た心不全モデルにおいて、増大した肺動脈圧及び左房圧（前負荷）は静脈内投与したニトログリセリンによって改善した。これに伴って、心係数で示される心機能の改善が得られた。

イヌ僧帽弁腱索切断心不全モデルにおけるニトログリセリン及びドパミン静注の血行動態学的効果

	血圧 (mmHg)		心拍数 (beats/分)	肺動脈圧 (mmHg)		左房圧 (cmH ₂ O)	心係数 (L/分/m ²)	ダブル プロダクト (mmHg・ beats /分×10 ⁴)	全末梢 血管抵抗 (mmHg・ 分/L)	冠動脈 血流量 (mL/分)
	収縮期	拡張期		収縮期	拡張期					
対 照	130.3 ±8.0	95.3 ±6.9	152±13	20.9 ±1.0	9.4 ±0.9	2.9 ±0.4	3.2 ±0.2	2.0 ±0.3	74.5 ±4.6	20.0 ±1.8
腱索 切断後	106.3 ±2.5 [*]	73.9 ±2.2 [*]	158±12	28.4 ±2.6 [*]	15.7 ±1.8 ^{**}	14.3 ±2.0 ^{**}	2.2 ±0.1 ^{***}	1.7 ±0.1	88.7 ±6.8	23.5 ±1.6
ニトロ グリセリン 1μg/kg	96.3 ±1.0 ^{**}	68.3 ±1.9 ^{**}	164±1	24.0 ±1.3	12.7 ±0.8 [*]	8.6 ±1.1 ^{**}	2.4 ±0.1 ^{**}	1.6 ±0.03	73.4 ±2.4	26.7 ±0.6 [*]
ニトロ グリセリン 3μg/kg	90.0 ±3.0 ^{**}	55.5 ±2.4 ^{***}	167±3	20.6 ±1.8	10.3 ±0.5	4.8 ±1.3	2.8 ±0.1	1.5 ±0.05	59.9 ±4.4 [*]	33.5 ±1.7 ^{***}
ニトロ グリセリン 10μg/kg	79.3 ±4.5 ^{***}	48.3 ±4.0 ^{***}	161±4	20.8 ±1.2	9.9 ±0.7	5.0 ±1.2	2.9 ±0.3	1.3 ±0.08 [*]	47.3 ±9.1 [*]	34.2 ±6.4
ドパミン 1μg/kg	98.3 ±1.5 ^{**}	64.0 ±2.0 ^{**}	159±1	25.9 ±0.3(4) ^{**} 30.7 ±0.6(6) ^{***}	14.1 ±0.6(6) ^{**} 16.8 ±0.4(4) ^{***}	11.4 ±0.5 ^{***} 16.9 ±0.3(3)	2.4 ±0.1 ^{**}	1.6 ±0.02	73.5 ±4.5	21.7 ±0.4(5) 25.5 ±0.7(2)
ドパミン 3μg/kg	93.2 ±1.6 ^{**} 116.3(1)	58.0 ±2.0 ^{**} 77.9(1)	156±2 166(1)	24.3 ±1.1(6) [*] 32.7 ±0.6(5) ^{***}	13.2 ±0.6 ^{**} 17.5 ±0.6(5) ^{***}	8.7 ±0.9 ^{***} 17.3 ±1.1(2)	2.9 ±0.2	1.4 ±0.05 1.9(1)	60.2 ±1.9 [*] 80.1(1)	19.5 ±0.7 27.5 ±1.0(2)
ドパミン 10μg/kg	88.4 ±2.3 ^{**} 127.5 ±3.8(6)	52.6 ±1.7 ^{***} 85.4 ±2.9(6)	151 ±2(5) 165 ±3(6)	22.5 ±3.6(5) 32.6 ±1.2(5) ^{***}	11.4 ±0.9(5) 16.5 ±1.7(3) ^{**}	7.1 ±1.2 [*] 16.1 ±0.8(2)	3.0 ±0.3	1.4 ±0.06(6) 2.1 ±0.09(6)	52.5 ±6.7 [*] 83.0 ±6.5(6)	19.0 ±1.5(2) 32.2 ±1.6 ^{***}

各値は7例の平均値±標準誤差を示す。

ドパミンでは二相性の反応を示した標本あり、() 内にその例数を示す。

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ (対照との比較)。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

7) 狭心症モデル動物における冠血管拡張作用²⁰⁾

左冠動脈回旋枝にバルーンによって、内膜剥離術を施したミニブタにコレステロール食を与え、1～3ヵ月後にヒスタミンを投与すると血管造影上一過性の冠攣縮が誘発された。このときニトログリセリンを静脈内投与すると冠血管拡張作用が血管造影上確認された。

作用発現時間：1～2分¹⁾

持続時間：約1時間²¹⁾

VII. 薬物動態に関する項目

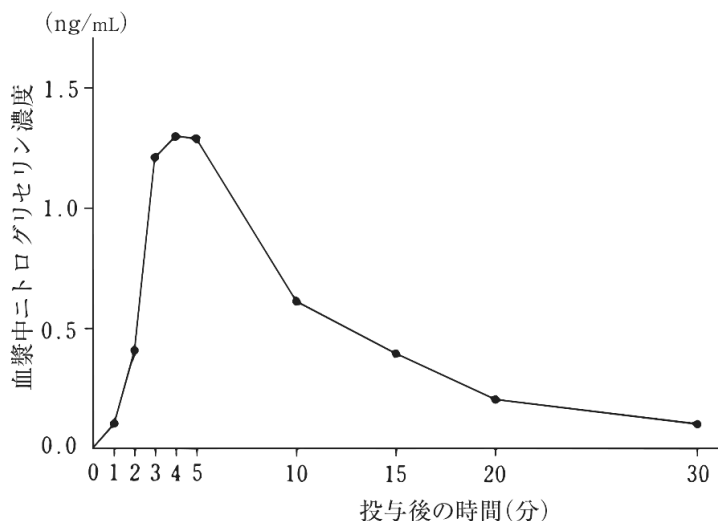
1. 血中濃度の推移

(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⁾

健康成人男子 (N=10) にニトロペン舌下錠 (ニトログリセリン 0.3mg 含有) を1錠ずつ舌下投与後の血漿中濃度を測定した結果、投与後4分で最高値に到達し、以後二相性で消失した。



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

$K_a = 0.840 \text{ min}^{-1}$

(3) 消失速度定数

α 相 : 0.184 min^{-1}
 β 相 : 0.069 min^{-1}

(4) クリアランス²²⁾

$Cl = 28.0 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ (0.6mg、舌下投与)

(5) 分布容積²²⁾

$V_d = 179.6 \text{ L}$ (0.6mg、舌下投与)

(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²³⁾

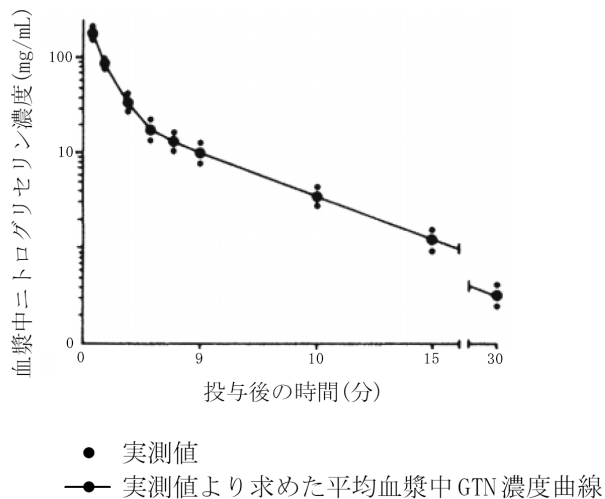
吸収部位：口腔粘膜

亜硝酸化合物は、一般に消化管の粘膜よりも口腔粘膜からよく吸収されるので（pentaerythritol tetranitrate は例外的に口腔粘膜からの吸収が悪い）、舌下錠や口腔錠の形で投与する方が、消化管粘膜から吸収させる場合に比較して作用の発現は速いし、はるかに強力である。特にニトログリセリンは、肝臓で分解されるので、消化管から吸収させても無効である。

<参考>²⁴⁾

イヌにニトログリセリンを静脈内投与したとき、ニトログリセリンの血漿中濃度曲線は二相性を示し、 α 及び β 相における半減期はそれぞれ 0.45 及び 4.25 分であった。

ビーグル犬にニトログリセリン 150 μ g/kg を静脈内投与したときの血漿中ニトログリセリン濃度（n=3）



バイオアベイラビリティ

日局「ニトログリセリン錠」と生物学的同等性を有する¹⁾。

AUC=13.9 (ng・min・mL⁻¹) (0—30min)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>²⁵⁾

正常ラットに 0.5mg/kg を静注したとき、脳への分布は投与後 2 分で最大で、大脳では 0.754 μ g/g (血漿濃度比 1.61)、小脳では 0.889 μ g/g (1.90) であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>²⁵⁾

[¹⁴C] ニトログリセリンを妊娠 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	ニトログリセリン量 (対投与量%)			
	5分	1時間	6時間	24時間
卵 巣	0.05	0.04	0.02	0.01
子 宮	0.40	0.78	0.39	0.19
胎 盤	0.43	0.86	0.54	0.22
全胎仔	1.71	3.42	2.25	1.23
胎 仔 (1匹)	0.17	0.29	0.19	0.10

数値は3匹の平均値

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>²⁵⁾

授乳中ラットに 0.5mg/kg の [¹⁴C] ニトログリセリンを静脈内投与したときの乳汁中濃度は、投与後 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。

また、同時に測定した血中濃度と比較すると、投与後 2 時間までは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値を示した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>²⁵⁾

ラットでは髄液への移行性が認められている。

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性	該当資料なし <参考>²⁵⁾ [¹⁴C] ニトログリセリンを正常ラットに 0.5mg/kg の割合で静脈内投与したとき、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、褐色脂肪、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。投与 5 分及び 10 分後では、投与 2 分後とほぼ同様の分布傾向であり、大部分の組織、臓器における放射能は時間の経過とともに減少したが、分布傾向は投与後短時間における場合とほぼ同等であった。24 時間経過後の濃度は最高濃度の 3～24%に減少した。
(6) 血漿蛋白結合率 ²⁶⁾	約 60% (<i>in vitro</i>)
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	主として肝臓で代謝される。 <参考> ラットにおけるニトログリセリンの代謝経路は、分子中の硝酸エステル基が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)、グリセリン (G) として、また、GDN 及び 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。 また、TCA 回路に取り込まれ、最終的には炭酸ガスとして呼気中に排泄される。
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	初回通過効果を有する。
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	ペントバルビタール麻酔犬に 1, 2-又は 1, 3-グリセリルジニトレートを静脈内投与したときの活性はニトログリセリンの約 1/50 と弱い、作用持続時間は長い。グリセリルモノニトレートの活性はほとんどない。 <参考>²⁴⁾ ビーグル犬にニトログリセリンを 6μg/kg/分で 30 分間静脈内に持続注入したとき、1, 2-及び 1, 3-グリセリルジニトレートは投与終了後ともに約 40 分の半減期をもって減少した。

7. 排泄

該当資料なし

〈参考〉²⁵⁾

[¹⁴C] ニトログリセリンをラットの静脈内に投与したとき、投与量の約 80% が 24 時間以内に排泄された。

24時間	ニトログリセリン量 (対投与量%)
尿	47.3
糞	2.7
呼気	32.9
合計	82.9

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患者〔血管拡張作用により、さらに血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。〕〔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（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）を投与中の患者〔10.1 参照〕 【解説】 2.2 眼圧を上昇させるおそれがある²⁷⁾ ため設定した。
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
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 狭心症に対し本剤を用いる場合には、次の事項に留意すること。 8.1.1 投与後、数分間で効果をあらわすが、効果があらわれない場合には更に 1～2 錠を追加投与すること。 8.1.2 1 回の発作に 3 錠まで投与しても効果があらわれない場合、発作が 15～20 分以上持続する場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。 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。また、めまいや失神等を起こすことがあるので、椅子に腰掛けるか、座って服用させること。 8.3 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。 8.4 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は従事させないように注意すること。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者（重篤な低血圧の患者を除く）

血管拡張作用により、さらに血圧を低下させるおそれがある。[2.1 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 閉塞性肥大型心筋症の患者

心室内圧較差の増強をもたらす、症状を悪化させるおそれがある。

(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

(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」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」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、乳汁中への移行が報告されている。

【解説】

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら用量に留意して慎重に投与すること。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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10. 相互作用

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。
グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 リオングアト（アデムパス） [2.6参照]		本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともにcGMPの産生を促進することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用及び血管拡張作用を有する薬物 Ca拮抗剤 ACE阻害剤 β遮断剤 利尿剤 三環系抗うつ剤 メジャートランキライザー等	血圧低下が増強されることがある。	血圧低下作用が相加的に増強される。
他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤	頭痛、血圧低下等の副作用が増強されることがある。	血管拡張作用が増強される。
非ステロイド性炎症剤 アスピリン等	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	プロスタグランジン _{I₂} 等の合成が阻害され、血管拡張作用が減弱される可能性がある。
アルコール摂取	血圧低下が増強されることがある。	血圧低下作用が相加的に増強される。

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。

(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

	5%以上又は頻度不明	0.1%未満
循環器	脳貧血、血圧低下、熱感、潮紅、動悸	めまい
精神神経系	頭痛	失神
消化器	悪心・嘔吐	
その他		発汗、尿失禁、便失禁

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

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 患者に対し次項を守るよう注意すること。

14.1.1 幼小児、特に乳児の手のとどかない所に保存するよう注意すること。

14.1.2 本剤は舌下で溶解させ、口腔粘膜より吸収されて速やかに効果を発現するもので、内服では効果がない。

14.1.3 本剤を初めて使用する患者は、最初の数回は必ず1錠を投与すること。このとき一過性の頭痛が起こることがあるが、この症状は投与を続ける間に起こらなくなる。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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²⁸⁾。

(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

1) 脳波に対する作用¹⁸⁾

ハローセン麻酔ネコを用いてニトログリセリン単回静注による作用を検討した。ニトログリセリン 30 及び 100 μ g/kg により皮質脳波の振幅は減弱したが徐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¹⁸⁾

ニトログリセリンの気管に対する作用を *in vivo* 及び *in vitro* で検討した。イヌ気管内圧をニトログリセリン (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、ニトログリセリンはヒスタミンによる収縮を抑制した。

3) 血液に対する作用¹⁸⁾

ニトログリセリンは水溶液として血管内に直接投与されることがあるため、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、ニトログリセリン 0.5mg/mL 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。

4) 血管平滑筋に対する作用²³⁾

脳血管平滑筋を含めほとんどあらゆる血管が平滑筋の弛緩により拡張する。冠状血管も拡張するが、末梢血管の拡張による血圧下降が著明なため、冠血流量はかえって減少する場合もある。

(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

マウス及びラットにおける LD₅₀ (mg/kg)²⁹⁾

動 物	投与経路	経 口	皮 下	腹 腔 内	静 脈 内
マ ウ ス	♂	550	505	110	10.6
	♀	500	515	104	10.9
ラ ッ ト	♂	525	610	102	32.0
	♀	540	545	108	32.0

雌雄各群10匹

イヌにおける LD₅₀³⁰⁾ : 19.0mg/kg (静注)

1.5mg/kg/hr (点滴静注、注入時間 : 5 時間)

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性³¹⁾

SD 系ラット雌雄に、ニトログリセリンの 1, 5, 25 及び 50mg/kg (プロピレングリコール溶液) を 1 日 1 回、31 日間腹腔内投与した。動物は雌雄各群 10 匹とした。投与直後に痙攣、自発運動の抑制等が用量依存的にみられ、特に 50mg/kg 投与群では強直性痙攣、挙尾反応を強度に示す例が多く、投与後期に雄 2 例が痙攣による呼吸麻痺で死亡した。それ以外には、各投与群にニトログリセリンによる毒性学的な所見は認められなかった。

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。

慢性毒性

SD 系ラット雌雄にニトログリセリンの 1, 5, 25 及び 50mg/kg (プロピレングリコール溶液) を 1 日 1 回、93 日間³²⁾ 及び 182 日間³³⁾ 連続して腹腔内に投与した。動物は、93 日間投与群が雌雄各群 10 匹、182 日間投与群が雌雄各群 13 匹とした。

93 日間投与群においては、投与直後に痙攣、自発運動の抑制等が用量依存的にみられ、特に 50mg/kg 投与群で強直性痙攣、挙尾反応を強度に示す例が多く、投与の前・中期に、雄 8/10 例が痙攣による呼吸麻痺で死亡した。これらの薬理学的作用に基づく反応以外には、各投与群にニトログリセリンによる毒性学的な所見は認められなかった。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。

182 日間投与群においても、投与直後に痙攣、自発運動の抑制等が用量依存的にみられ、特に 50mg/kg 投与群では強直性痙攣、挙尾反応を示す例が多く、投与開始後 5 ヶ月で雄の全例、終了時までに雌の 8/13 例が痙攣による呼吸麻痺で死亡した。

25mg/kg 及び 5mg/kg 投与群では数日目より軽度の上記の所見が散見され、その頻度は 12 週目頃まで増加傾向にあったが、その後減少した。1mg/kg 投与群では特記すべき変化は認められなかった。なお、雌 50mg/kg 投与群に methemoglobin の増加が認められた。これらの所見以外には、各投与群にニトログリセリンに由来すると思われる著明な毒性学的変化は認められなかった。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確実中毒量と最大無作用量は、それぞれ 5mg/kg/日及び 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。

(3) 遺伝毒性試験

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。その結果、変異原性は陰性であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験	該当資料なし
(5) 生殖発生毒性試験	妊娠前及び妊娠初期（ラット ³⁴⁾ ）、胎仔の器官形成期（ラット ³⁵⁾ 、ウサギ ³⁶⁾ ）、周産期及び授乳期（ラット ³⁷⁾ ）の各期におけるニトログリセリンの生殖に及ぼす影響を検討した。その結果、ニトログリセリンは雌雄の生殖能力、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。
(6) 局所刺激性試験	該当資料なし
(7) その他の特殊毒性	1) 溶血性、組織障害性¹⁸⁾ ニトログリセリンのラットに対する試験で、0.5mg/mL 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を行ったが、抗原性は認められなかった。 3) 分解物の毒性 ニトログリセリンの分解物であり、代謝産物でもあるグリセリルモノニトレート及びグリセリルジニトレートの急性毒性について検討したところ、ニトログリセリンに比して極めて低毒性であることが認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：ニトロペン舌下錠 0.3mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
 (2) 有効成分：ニトログリセリン 毒薬
2. 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

設定されていない
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：あり
6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミリスロール注 1mg/2mL・5mg/10mL・25mg/50mL・50mg/100mL
 ミリステープ 5mg
 同効薬：亜硝酸アミル
 硝酸イソソルビド
7. 国際誕生年月日

該当しない
8. 製造販売承認年月日
 及び承認番号、薬価
 基準収載年月日、販
 売開始年月日

ニトロペン舌下錠 0.3mg

履歴	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 ニトロペン錠	1979年4月13日	(54AM) 第362号	1988年7月15日	1988年7月15日
販売名変更 ニトロペン 舌下錠0.3mg	2006年7月21日	21800AMX10508	2006年12月8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

該当しない
11. 再審査期間

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、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
ニトロペン 舌下錠0.3mg	2171018K1039	2171018K1039	103262801	620004541

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 井津源市ほか 病院薬学 1989 ; 15(1) : 36-42
- 2) THE Merck Index 12th Edition 1996 : 1135-1136
- 3) 第十八改正日本薬局方
- 4) 社内資料 : 安定性試験
- 5) Itoh T, et al. : J Physiol. 1983 ; 343 : 233-252 (PMID: 6417324)
- 6) Mason DT, et al. : Am J Med. 1978 ; 65(1) : 106-125 (PMID: 99030)
- 7) Verhaeghe RH, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1976 ; 199(1) : 269-277 (PMID: 978482)
- 8) Ito Y, et al. : Br J Pharmacol. 1980 ; 70(2) : 197-204 (PMID: 6775723)
- 9) Ito Y, et al. : J Physiol. 1980 ; 309 : 171-183 (PMID: 6788939)
- 10) Imai S, et al. : Jpn J Pharmacol. 1981 ; 31(2) : 193-199 (PMID: 6796737)
- 11) Zsotér TT, et al. : Eur J Pharmacol. 1977 ; 45(1) : 7-12 (PMID: 891620)
- 12) Gagnon G, et al. : Br J Pharmacol. 1980 ; 70(2) : 219-227 (PMID: 6159029)
- 13) 平則夫 医学と薬学 1991 ; 25(1) : 73-78
- 14) 磯部光章ほか Medical Practice 1987 ; 4 : 1463-1467
- 15) 野見山 臨床麻酔 1985 ; 9 : 13-20
- 16) Himori N, et al. : Clin Exp Pharmacol Physiol. 1977 ; 4(3) : 257-262 (PMID: 408068)
- 17) 社内資料 : Nitroglycerin metabolites の薬理作用
- 18) 古田康彦ほか 応用薬理 1981 ; 22(6) : 847-856
- 19) 古田康彦ほか 呼吸と循環 1986 ; 34(3) : 273-280
- 20) Shimokawa H, et al. : Science 1983 ; 221(4610) : 560-562 (PMID: 6408736)
- 21) Goldstein RE, et al. : Circulation 1971 ; 43(5) : 629-640 (PMID: 4996159)
- 22) Armstrong PW, et al. : Circulation 1979 ; 59(3) : 585-588 (PMID: 104803)
- 23) 今井昭一 薬局 1978 ; 29(12) : 1421-1426
- 24) Miyazaki H, et al. : J Chromatogr. 1982 ; 239 : 277-286 (PMID: 6808000)
- 25) 水口茂ほか 医薬品研究 1982 ; 13(4) : 848-868
- 26) Cossum PA, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1985 ; 29(2) : 169-175 (PMID: 3935462)
- 27) 藤江幸子ほか 呼吸と循環 1987 ; 35(4) : 405-409
- 28) Demots H, et al. : J Am Coll Cardiol. 1989 ; 13(4) : 786-793 (PMID: 2494240)
- 29) 桶谷米四郎ほか 医薬品研究 1982 ; 13(1) : 90-94
- 30) 桶谷米四郎ほか 応用薬理 1981 ; 22(5) : 629-632
- 31) 桶谷米四郎ほか 医薬品研究 1982 ; 13(1) : 95-108
- 32) 桶谷米四郎ほか 医薬品研究 1982 ; 13(1) : 109-124
- 33) 桶谷米四郎ほか 応用薬理 1985 ; 30(5) : 835-852
- 34) 桶谷米四郎ほか 応用薬理 1981 ; 22(5) : 639-648
- 35) 桶谷米四郎ほか 応用薬理 1981 ; 22(6) : 737-751
- 36) 桶谷米四郎ほか 応用薬理 1981 ; 22(5) : 633-638
- 37) 桶谷米四郎ほか 応用薬理 1981 ; 22(6) : 753-763

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

- | | |
|---------------------|--------|
| 1. 主な外国での発売
状況 | 該当しない |
| 2. 海外における臨床
支援情報 | 該当資料なし |

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブ の通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ®」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



「添文ナビ®」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求 No.	NTP-10-B
----------	----------

2023 年 11 月作成

日本化薬 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>