

# ミリストープ<sup>®</sup>5mg

## Millistape<sup>®</sup>5mg

劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21800AMX10512
販売開始	1998年7月

### 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〕

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	ミリストープ5mg
有効成分	ニトログリセリン5mg (1枚中)
添加剤	ステレン・イソブレン・ステレンブロック重合体、脂環族飽和炭化水素樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、その他2成分

#### 3.2 製剤の性状

販売名	ミリストープ5mg
剤形	白色の貼付剤
識別コード	NK2013
大きさ	4.05cm×4.50cm

### 4. 効能又は効果

狭心症、急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）

### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は狭心症の発作緩解を目的とした治療には不適であるので、このような目的のためには速効性の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用すること。

### 6. 用法及び用量

通常、成人は1回1枚（ニトログリセリンとして5mg）を1日2回、12時間ごとに胸部、上腹部、背部、上腕部又は大腿部のいずれかに貼付する。なお、症状により適宜増減する。

### 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。
  - ・本剤の投与に際しては、症状及び経過を十分に観察し、狭心症発作が増悪するなど効果が認められない場合には他の療法に切りかえること。
  - ・硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用中の患者で、急に投与を中止したとき症状が悪化した症例が報告されているので、休薬を要する場合には他剤との併用下で徐々に投与量を減じること。また、患者に医師の指示なしに使用を中止しないよう注意すること。
- 8.2 心不全の急性期に対し本剤を用いる場合には、必ず血行動態指標（血圧、心拍数等）を観察しながら行うこと。

- 8.3 本剤の貼付により過度の血圧低下が起こった場合には、本剤を剥離し、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 起立性低血圧を起こすことがあるので注意すること。
- 8.5 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り頭痛等の副作用を起こすことがある。このような場合には鎮痛剤を投与するか、減量又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。また、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十分に注意すること。
- 8.6 本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがある。このような場合には、貼付部位を変更しステロイド軟膏等を投与するか投与中止するなど適切な処置を行うこと。

### 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 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。

##### 9.1.3 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し、症状を悪化させるおそれがある。

#### 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）で乳汁中への移行が報告されている。

#### 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。

#### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら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。

### 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	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。
シルデナフィルクエン酸塩（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（シアルリス、アドシルカ、ザルティア）	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。	

〔2.6 参照〕

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（アデムパス） [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。

## 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。
非ステロイド性抗炎症剤 アスピリン等	本剤の作用が减弱されるおそれがある。	プロスタグランジン <sub>I2</sub> 等の合成が阻害され、血管拡張作用が减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。

## 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。

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
循環器		動悸、血圧低下	めまい、熱感、起立性低血圧、心拍出量の低下、徐脈
精神神経系	頭痛（10.1%）	頭重	
消化器			悪心・嘔吐
皮膚（貼付部位）	かゆみ、発赤	かぶれ、皮膚刺激感	発疹
その他			全身倦怠感、口渇

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

自動体外式除細動器（AED）の妨げにならないように貼付部位を考慮するなど、患者、その家族等に指導することが望ましい。

### 14.2 薬剤貼付時の注意

- 14.2.1 開封後は直ちに使用すること。
- 14.2.2 皮膚刺激を避けるため、毎日貼付部位を変えること。ただし、足底部への貼付は避けること。
- 14.2.3 創傷面に使用しないこと。
- 14.2.4 本剤は電気抵抗が大きいので、心電図測定、電気除細動等の妨げにならないよう貼付部位を考慮すること。

### 14.3 保管時の注意

- 14.3.1 直射日光や高温の場所を避けて保存すること。
- 14.3.2 小児の手の届かない所に保存するよう注意すること。

## 15. その他の注意

### 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、作用が减弱することがある。

なお、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、休業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>1)</sup>。

- 15.1.2 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与によって、メトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。

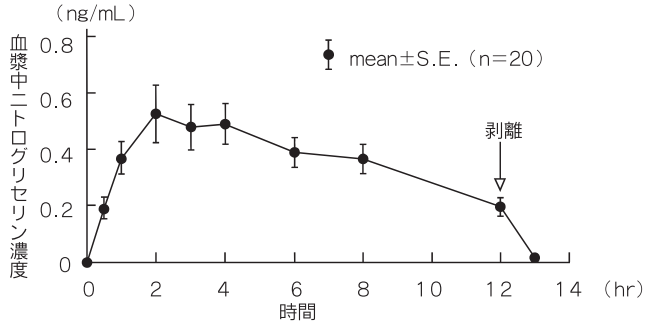
- 15.1.3 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与によって、低酸素血症があらわれたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康な成人男子（20例）に本剤を12時間貼付したときのニトログリセリン血漿中濃度を下図に示した。



## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

- 17.1.1 国内第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（ニトログリセリン貼付剤（剤形サイズ変更前））

#### 〈狭心症〉

- (1) 192例において59.4%（114/192例）の有効率が得られ、運動耐容能の改善、狭心発作回数の減少、患者の印象等の自覚症状の改善が認められた<sup>2-9)</sup>。
- (2) 本剤を1回1枚1日2回、2週間連続貼付し、運動耐容能を指標とした試験において、第1日目に得られた効果は14日目まで持続した<sup>9)</sup>。また、狭心発作回数を指標とした長期投与（12週間）試験において、12週まで効果の持続が確認された<sup>6,7)</sup>。

#### 〈急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）〉

- (3) 119例において45.4%（54/119例）の有効率が得られ、肺動脈楔入圧等の心臓に対する前負荷の持続的な軽減及び呼吸困難等の自覚症状の改善が認められた<sup>10-14)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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されている<sup>15)</sup>。その機序として、ニトログリセリンが細胞内で一酸化窒素に変換され、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、細胞外へカルシウムが排出されること及び収縮蛋白のカルシウム感受性が低下することなどが考えられている<sup>16)</sup>。

### 18.2 血圧、心拍数、ダブルプロダクトに対する作用（麻酔ラット、1枚8時間貼付）

降圧効果は貼付開始後30分から発現し、8時間持続した。また、心拍数は減少傾向を示し、ダブルプロダクトは貼付開始1時間から7.5時間まで有意に減少した<sup>17)</sup>。

### 18.3 血行動態に対する作用（麻酔開胸犬、5枚5時間貼付）

静脈還流量の減少（心臓に対する前負荷の軽減）及び全末梢血管抵抗の増加抑制（後負荷の軽減）を示した。一方、心臓、腎臓、脳等の重要臓器の血流低下は認められなかった<sup>18)</sup>。

### 18.4 冠血管収縮抑制作用（麻酔開胸犬、5枚2時間貼付）

アンジオテンシンⅡ誘発による冠血流量の減少及び左房圧の上昇が抑制された<sup>19)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

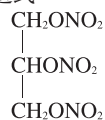
一般的名称：ニトログリセリン（Nitroglycerin）

化学名：1,2,3-propanetriol trinitrate

分子式：C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>

分子量：227.09

化学構造式：



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。

## 22. 包装

140枚 [1枚 (4.05cm×4.50cm) ×140]

## 23. 主要文献

- 1) Demots H. et al. : J Am Coll Cardiol. 1989 ; 13 : 786-793
- 2) 廣澤弘七郎ほか 新薬と臨牀 1986 ; 35 : 2063-2073
- 3) 野田省二ほか 臨床薬理 1987 ; 18 : 419-430
- 4) 廣澤弘七郎ほか 薬理と治療 1986 ; 14 : 5775-5789
- 5) 廣澤弘七郎ほか 臨床薬理 1986 ; 17 : 707-717
- 6) 松山栄一 薬理と治療 1986 ; 14 : 5791-5803
- 7) 新田順一ほか 薬理と治療 1986 ; 14 : 6493-6502
- 8) 梶山梧朗ほか 薬理と治療 1986 ; 14 : 5805-5809
- 9) 廣澤弘七郎ほか 医学と薬学 1988 ; 20 : 1159-1168
- 10) 廣澤弘七郎ほか 呼吸と循環 1987 ; 35 : 305-315
- 11) 廣澤弘七郎ほか 循環器科 1986 ; 20 : 67-78
- 12) 平井寛則ほか 薬理と治療 1986 ; 14 : 5811-5817
- 13) 田中啓治ほか ICUとCCU 1986 ; 10 : 1113-1120
- 14) 治田精一ほか 新薬と臨牀 1985 ; 34 : 2135-2139
- 15) Mason DT, et al. : Am J Med. 1978 ; 65 : 106-125
- 16) 平則夫 医学と薬学 1991 ; 25 : 73-78
- 17) 古田康彦ほか 応用薬理 1986 ; 32 : 873-878
- 18) 古田康彦ほか 応用薬理 1986 ; 32 : 879-884
- 19) 古田康彦ほか 応用薬理 1986 ; 32 : 885-888

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社 医薬品情報センター  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号  
TEL.0120-505-282

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

 **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