

2009年11月作成（第1版）

日本標準商品分類番号	872119
------------	--------

## 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2008に準拠して作成

急性心不全治療剤

# ミルリノン 静注液 10mg 「サンド」

## Milrinone Intravenous Solution 10mg [SANDOZ]

剤 形	注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規 格 ・ 含 量	ミルリノン静注液10mg 「サンド」： 1バイアル中にミルリノン10mgを含有する。
一 般 名	和 名：ミルリノン 洋 名：Milrinone
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日：2009年 7月13日
薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	薬価基準収載年月日：2009年11月13日 発 売 年 月 日：2009年11月13日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：サンド株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ ☎ 0120-982-001 FAX 03-5469-0366 受付時間：9：00～17：00（土・日、祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.sandoz.jp/htm/medical/check.htm">http://www.sandoz.jp/htm/medical/check.htm</a>

本IFは2009年11月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

## 2. IFとは

IFは「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

### 【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2
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 .....	3
5. 化学名（命名法） .....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3
7. CAS登録番号 .....	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4
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 .....	5
4. 有効成分の定量法 .....	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6
1. 剤形 .....	6
2. 製剤の組成 .....	6
3. 注射剤の調製法 .....	7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	7
5. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8
6. 溶解後の安定性 .....	9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	9
8. 生物学的試験法 .....	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	9
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	9
11. 力価 .....	9
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	10
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 .....	10
14. その他 .....	10

<b>V. 治療に関する項目</b> .....	11
1. 効能又は効果 .....	11
2. 用法及び用量 .....	11
3. 臨床成績 .....	11
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	13
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
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	14
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	14
2. 薬物速度論的パラメータ .....	14
3. 吸収 .....	15
4. 分布 .....	15
5. 代謝 .....	16
6. 排泄 .....	16
7. 透析等による除去率 .....	16
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	17
1. 警告内容とその理由 .....	17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	17
5. 慎重投与内容とその理由 .....	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	18
7. 相互作用 .....	18
8. 副作用 .....	19
9. 高齢者への投与 .....	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	20
11. 小児等への投与 .....	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	20
13. 過量投与 .....	20
14. 適用上の注意 .....	21
15. その他の注意 .....	21
16. その他 .....	21
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	22
1. 薬理試験 .....	22
2. 毒性試験 .....	22

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	23
1. 規制区分 .....	23
2. 有効期間又は使用期限 .....	23
3. 貯法・保存条件 .....	23
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	23
5. 承認条件等 .....	23
6. 包装 .....	23
7. 容器の材質 .....	24
8. 同一成分・同効薬 .....	24
9. 国際誕生年月日 .....	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	24
11. 薬価基準収載年月日 .....	24
12. 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 .....	24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	24
14. 再審査期間 .....	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	25
16. 各種コード .....	25
17. 保険給付上の注意 .....	25
<b>X I. 文献</b> .....	26
1. 引用文献 .....	26
2. その他の参考文献 .....	26
<b>X II. 参考資料</b> .....	27
1. 主な外国での発売状況 .....	27
2. 海外における臨床支援情報 .....	27
<b>X III. 備考</b> .....	28
その他の関連資料 .....	28

# I . 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ミルリノン静注液 10mg「サンド」は、後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、加速試験を行い、平成 21 年 7 月に製造販売承認を取得し、平成 21 年 11 月に上市した。（薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき承認申請）

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・本剤はミルリノンを有効成分とする注射剤である。
- ・ミルリノンは、cAMP を分解する酵素であるホスホジエステラーゼを阻害し、心筋細胞内の cAMP 濃度を上昇させる。cAMP 濃度を上昇させることにより  $Ca^{2+}$ 濃度が上昇し、その結果心筋の収縮性の増強作用を示す。一方、血管平滑筋を弛緩させ、血管拡張作用を示す。
- ・本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。重大な副作用として心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動、血圧低下及び腎機能の悪化が報告されている。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ミルリノン静注液 10mg 「サンド」

(2) 洋名

Milrinone Intravenous Solution 10mg [SANDOZ]

(3) 名称の由来

成分名を名称の一部とした。

(一般名＋剤形＋含量＋「社名」)

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ミルリノン (JAN)

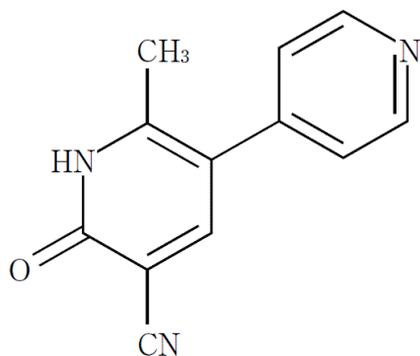
(2) 洋名 (命名法)

Milrinone (JAN)

(3) ステム

「不明」

### 3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{12}H_9N_3O$

分子量 : 211.22

5. 化学名 (命名法)

1,6-Dihydro-2-methyl-6-oxo[3,4'-bipyridine]-5-carbonitrile

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

「該当資料なし」

7. CAS 登録番号

78415-72-2

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

微帯黄白色～微黄色の結晶性の粉末である。

#### (2) 溶解性

ギ酸に溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミド又は酢酸（100）にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（95）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

希水酸化ナトリウム試液又は塩酸試液（0.1mol/L、1mol/L）にやや溶けにくい。

#### (3) 吸湿性

「該当資料なし」

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

>300℃

#### (5) 酸塩基解離定数

「該当資料なし」

#### (6) 分配係数

「該当資料なし」

#### (7) その他の主な示性値

「該当資料なし」

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

「該当資料なし」

### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

### 4. 有効成分の定量法

- 0.1mol/L 過塩素酸による電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：注射剤（水溶）

規格：1 バイアル中にミルリノン 10mg を含有する。

性状：無色澄明の液である。

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

販売名	ミルリノン静注液 10mg 「サンド」
pH	3.2～4.0
浸透圧比 <sup>注)</sup>	0.9～1.1

注) 日局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

窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

ミルリノン静注液 10mg 「サンド」：1 バイアル中 ミルリノン 10mg

#### (2) 添加物

乳酸

ブドウ糖水和物 (517mg)

pH 調節剤

#### (3) 電解質の濃度

「該当資料なし」

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

「該当しない」

#### (5) その他

「該当資料なし」

### 3. 注射剤の調製法

- (1) 必要に応じて生理食塩液、ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、総合アミノ酸注射液等で希釈する。
- (2) 他の注射液と混合せずに用いることが望ましい。[患者の病態に応じて、本剤の点滴静脈内投与量を調節する必要がある。]
- (3) 現在までに下記に示す注射製剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。

フロセミド、ブメタニド、カンレノ酸カリウム、ピペラシリンナトリウム、ジベカシン硫酸塩、ピリドキサルリン酸エステル水和物、ジアゼパム、炭酸水素ナトリウム

また、セフォチアム塩酸塩は、配合後速やかに使用すること。やむを得ず使用する場合は、6時間以内に使用のこと。

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

「該当しない」

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

### 安定性試験<sup>1)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験（40±1℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月）の結果、ミリリノン静注液 10mg「サンド」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

### ミリリノン静注液 10mg「サンド」

[保存条件：40±1℃、75±5%RH、保存期間：6 ヶ月間、保存形態：ガラスバイアル]

試験項目	結果		
	規格及び試験方法	イニシャル	6 ヶ月後
性状	本品は、無色澄明の液である。	適合	適合
確認試験	紫外可視吸光度測定法 波長 281～285nm 及び 328～332nm に吸収の極大を示す。	適合	適合
浸透圧比	0.9～1.1（日本薬局方生理食塩液に対する比）	1.0	1.0
pH	3.2～4.0	3.7	3.7
純度試験	類縁物質 試料溶液のミリリノン以外の個々の分解物のピーク面積は標準溶液のミリリノンのピーク面積より大きくなく、ミリリノン及び 5-ヒドロキシメチル-2-フルアルデヒド以外のピーク面積の合計は標準溶液のミリリノンのピーク面積の 5 倍より大きくない。また、試料溶液中の 5-ヒドロキシメチル-2-フルアルデヒドの量は 0.2% 以下である。	適合	適合
エンドトキシン	0.50EU/mL 未満	適合	適合
製剤均一性	日本薬局方 一般試験法 製剤均一性試験法の質量偏差試験：適合	適合	適合
不溶性異物	日本薬局方 一般試験法 注射剤の不溶性異物検査法 第 1 法：適合	適合	適合
不溶性微粒子	日本薬局方 一般試験法 注射剤の不溶性微粒子試験法 第 1 法：適合 10mg/バイアル：10µm 以上：6000 個以下/容器 25µm 以上：600 個以下/容器	適合	適合
無菌試験	日本薬局方 一般試験法 無菌試験法 メンブランフィルター法	適合	適合
定量法	95.0～105.0%	100.0%	100.4%

## 6. 溶解後の安定性

「該当しない」

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

- (1) 他の注射液と混合せずに用いることが望ましい。〔患者の病態に応じて、本剤の点滴静脈内投与量を調節する必要がある。〕
- (2) 現在までに下記に示す注射製剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。

フロセミド、ブメタニド、カンレノ酸カリウム、ピペラシリンナトリウム、ジベカシン硫酸塩、ピリドキサルリン酸エステル水和物、ジアゼパム、炭酸水素ナトリウム

また、セフォチアム塩酸塩は、配合後速やかに使用すること。やむを得ず使用する場合は、6時間以内に使用のこと。

他剤とは巻末配合変化試験結果を参照。

(pH 変動試験値)

規格 pH 域	試料 pH	0.1mol/L HCl (A) mL 0.1mol/L NaOH (B) mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	外観
3.2～4.0	3.79	(A) 10.00	1.48	2.31	変化なし
	3.79	(B) 10.00	11.86	8.07	変化なし

## 8. 生物学的試験法

「該当しない」

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

「本剤は力価表示に該当しない」

12. 混入する可能性のある夾雑物

「該当資料なし」

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

「該当資料なし」

14. 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

下記の状態で他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合  
急性心不全

### 2. 用法及び用量

本剤は、注射液そのまま、又は必要に応じて生理食塩液、ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、総合アミノ酸注射液等で希釈し、ミルリノンとして体重 1kg あたり 50  $\mu$ g を 10 分間かけて静脈内投与し、引き続き 1 分間あたり 0.5  $\mu$ g/kg を点滴静脈内投与する。なお、点滴投与量は患者の血行動態、臨床症状に応じて 1 分間あたり 0.25~0.75  $\mu$ g/kg の範囲で適宜増減できる。また、患者の状態によっては、点滴静脈内投与から開始してもよい。

#### 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与により臨床症状が改善し、患者の状態が安定した場合（急性期の状態を脱した場合）には、漫然と投与することなく他の治療方法に変更すること。投与期間は患者の反応性に応じて異なるが、48 時間を超えて投与する必要が生じた場合には、血行動態及び全身状態等を十分管理しながら慎重に投与すること。なお、1 日の総投与量は 1.13mg/kg（承認用量の上限で 24 時間投与した場合に相当）を超えないこと。
- (2) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している患者（慢性腎不全、糖尿病性腎症、高齢者等）では血漿中濃度が高くなるおそれがあるので、血圧、心拍数、心電図、尿量、腎機能、体液及び電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量及び血液ガス等、患者の状態を十分観察しながら、点滴静脈内投与の際には 1 分間あたり 0.25  $\mu$ g/kg から開始するなど過量投与にならないよう慎重に投与すること。なお、血清クレアチニン値 3.0mg/dL を超える患者で、本剤の血漿中濃度が高まることが認められているので、このような患者では特に注意すること。

### 3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目）  
「該当しない」
- (2) 臨床効果  
「該当資料なし」

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

「該当資料なし」

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

「該当資料なし」

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「該当資料なし」

2) 比較試験

「該当資料なし」

3) 安全性試験

「該当資料なし」

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

「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試験の概要

「該当しない」

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ホスホジエステラーゼ阻害薬：アムリノン、オルプリノン塩酸塩水和物

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ミルリノンはアムリノンの誘導体で、ホスホジエステラーゼ（以下、PDE）Ⅲ阻害剤である。

PDEは環状アデノシン 3',5'-リン酸（以下、cAMP）と環状グアノシン 3',5'-リン酸（cGMP）を加水分解する酵素であり、心筋には少なくとも4つのアイソザイムが存在している。その中でもPDEⅢはcAMPを特異的に分解することから、PDEⅢ阻害剤は心筋細胞内cAMPを上昇させ、結果として細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を上昇させ強心作用を発揮する。また、血管拡張作用を合わせ持つことから、心不全治療薬として使用される。<sup>2)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

「該当資料なし」

#### (3) 作用発現時間・持続時間

「該当資料なし」

## 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

「該当資料なし」

(2) 最高血中濃度到達時間

「該当資料なし」

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

「該当資料なし」

(4) 中毒域

「該当資料なし」

(5) 食事・併用薬の影響

「該当資料なし」

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

「該当資料なし」

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

「該当資料なし」

(2) 吸収速度定数

「該当しない」

(3) バイオアベイラビリティ

「該当資料なし」

(4) 消失速度定数  
「該当資料なし」

(5) クリアランス  
「該当資料なし」

(6) 分布容積  
「該当資料なし」

(7) 血漿蛋白結合率  
「該当資料なし」

3. 吸収  
「該当しない」

#### 4. 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  
「該当資料なし」

(3) 乳汁への移行性  
「該当資料なし」

(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」

## 5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路  
「該当資料なし」
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種  
「該当資料なし」
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合  
「該当しない」
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率  
「該当資料なし」
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ  
「該当資料なし」

## 6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路  
尿中排泄<sup>3)</sup>
- (2) 排泄率  
「該当資料なし」
- (3) 排泄速度  
「該当資料なし」

## 7. 透析等による除去率

「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（原則禁忌を含む）

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

- (1) 肥大型閉塞性心筋症のある患者 [流出路閉塞が悪化する可能性がある。]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「該当しない」

### 4. 用法及び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) 重篤な頻脈性不整脈のある患者 [不整脈が悪化するおそれがある。]
- (2) 腎機能の低下している患者 [本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能の低下している患者では血漿中濃度が高くなる可能性がある。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）]
- (3) 著しく血圧の低い患者 [血圧がさらに低下するおそれがある。]
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (5) 血清カリウム低下のある患者 [補正困難な場合、重篤な不整脈をきたすおそれがある。]

## 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) 本剤は他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合に適用を考慮すること。
- (2) 本剤の投与前に体液減少及び電解質の是正、呼吸管理等の必要な処置を行うこと。
- (3) 本剤の投与は、血圧、心拍数、心電図、尿量、腎機能、体液及び電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量及び血液ガス等、患者の状態を観察しながら行うこと。
- (4) 本剤の投与によっても、期待された改善がみられない場合には投与を中止し、他剤に切り替えるなどの必要な処置を行うこと。なお、腎機能の低下している患者にて、腎機能の悪化をきたすことがあるので注意すること。
- (5) 本剤の投与中に、過度の心拍数増加、血圧低下があらわれた場合には、過量投与の可能性があるので、このような場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (6) 高度の大動脈弁狭窄・僧帽弁狭窄等がある患者では、本剤による改善がみられない可能性がある。
- (7) 利尿剤を大量に投与されている患者では、本剤に十分反応しない可能性があるので注意すること。
- (8) フロセミド等のループ利尿剤の投与を受けている患者では、過度の利尿により低カリウム血症が生じやすいため、ジギタリスを併用している場合はジギタリスによる不整脈が生じやすくなるので、本剤と併用する際には注意すること。
- (9) 急性心不全患者では、不整脈があらわれることがあり、本剤投与によりその可能性を高めるおそれがあるので、初期投与量を減量するなど注意すること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

「該当しない」

### (2) 併用注意とその理由

#### 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
カテコラミン系の強心薬 ドパミン塩酸塩 ドブタミン塩酸塩 等	互いに強心作用を増強するが、不整脈の発現を助長させるおそれもある。必要に応じ、どちらかを減量すること。	薬理的（強心作用）な相加作用による。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **心室頻拍**（torsades de pointes を含む）、**心室細動**、**血圧低下**：心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動、血圧低下があらわれることがあるので観察を十分に行い、これらが認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **腎機能の悪化**：腎機能の低下している患者（慢性腎不全、糖尿病性腎症、高齢者等）では、腎機能の悪化をきたすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止すること。

### (3) その他の副作用

種 類	頻度不明
循 環 器	心房細動、心室性期外収縮、上室性期外収縮等の不整脈、頻脈、動悸
血 液	血小板減少
消 化 器	嘔気、嘔吐
そ の 他	肝機能障害、LDH 上昇、ほてり感、頭痛、気管支攣縮

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

「該当資料なし」

### (5) 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」

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

#### 1) 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 9. 高齢者への投与

高齢者では、過量投与にならないよう慎重に投与すること。〔腎機能が低下していることが多く、血漿中濃度が高くなるおそれがある。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）〕

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### (1) 妊婦等

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

本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット：静脈内）で乳汁中への移行が認められている。〕

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

「該当資料なし」

## 13. 過量投与

「該当資料なし」

#### 14. 適用上の注意

##### 調製時

- (1) 他の注射液と混合せずに用いることが望ましい。〔患者の病態に応じて、本剤の点滴静脈内投与量を調節する必要がある。〕
- (2) 現在までに下記に示す注射製剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。

フロセミド、ブメタニド、カンレノ酸カリウム、ピペラシリンナトリウム、ジベカシン硫酸塩、ピリドキサルリン酸エステル水和物、ジアゼパム、炭酸水素ナトリウム

また、セフォチアム塩酸塩は、配合後速やかに使用すること。やむを得ず使用する場合は、6時間以内に使用のこと。

#### 15. その他の注意

「該当しない」

#### 16. その他

「該当資料なし」

## 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」参照）
- (2) 副次的薬理試験  
「該当資料なし」
- (3) 安全性薬理試験  
「該当資料なし」
- (4) 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  
「該当資料なし」
- (2) 反復投与毒性試験  
「該当資料なし」
- (3) 生殖発生毒性試験  
「該当資料なし」
- (4) 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：劇薬、処方せん医薬品

注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：ミルリノン 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（包装に表示）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること

### 5. 承認条件等

「該当しない」

### 6. 包装

ミルリノン静注液 10mg「サンド」：5バイアル

7. 容器の材質

容器の種類	容器の材質
バイアル	ガラス瓶
キャップ	金属
ゴム栓	クロロブチルゴム
フリップキャップ	ポリプロピレン
箱	紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミルリーラ注射液 10mg、ミルリーラ K 注射液 22.5mg（アステラス）

同 効 薬：アムリノン、オルプリノン塩酸塩水和物

9. 国際誕生年月日

「不明」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年 7月 13日

承認番号：22100AMX02031000

11. 薬価基準収載年月日

2009年 11月 13日

12. 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」

13. 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」

14. 再審査期間

「該当しない」

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	包装単位	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ミルリノン静注液 10mg「サンド」	5V	1196764010101	2119408A2039	621967601

17. 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。

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 1) ミルリノン静注液 10mg 「サンド」の安定性試験に関する資料（サンド株式会社社内資料）
- 2) 二藤部丈司他：医薬ジャーナル 35 (S-1) , 125 (1999)
- 3) カッツング薬理学 原書9版（丸善）221（2005）

## 2. その他の参考文献

「特になし」

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

「なし」

### 2. 海外における臨床支援情報

「該当資料なし」

## XⅢ. 備考

### その他の関連資料

「配合変化試験成績」資料

付表 1-1：薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

付表 1-2：医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づく承認申請時に添付する資料

付表 1-3：薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料

## 配合変化試験成績

本剤は、ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、点滴静注により投与される薬剤である。混和液として、ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外に、他の輸液用剤が用いられることも考えられるため、代表的な輸液用剤について配合試験を行った。

また、本来他剤と配合せず単独で使用される薬剤であるが、他剤が配合される場合を仮定し、本剤との配合試験を実施した。

試料：ミルリノン静注液10mg「サンド」1バイアル

Lot No. : 137732

保存条件：室温 成り行き湿度

観察時間：混合直後、3時間後、6時間後、24時間後

観察項目：外観、pH、残存率

試験方法：次のいずれかの方法で混合し、室温にて、混合直後、3時間後、6時間後、24時間後の外観変化を観察し、pH、残存率を測定する。

①ミルリノン静注液10mg「サンド」＋輸液500mL

②ミルリノン静注液10mg「サンド」＋1A又は1V

③ミルリノン静注液10mg「サンド」＋1A又は1Vを生理食塩液で100mLとした配合薬剤

残存率：液体クロマトグラフィー

### A. 輸液類との配合

配合薬剤 商品名 (メーカー名)	容量	測定項目	時間 (hr)			
			0	3	6	24
大塚糖液5% (大塚製薬工場)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.11	4.08	4.08	4.15
		残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
アミカリック輸液 (テルモ)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.19	5.18	5.16	5.23
		残存率 (%)	100.0	98.4	99.4	98.9
大塚生食注 (大塚製薬工場)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.22	4.20	4.21	4.27
		残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
ヴィーンD注 (興和)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.39	5.39	5.38	5.47
		残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
ソリター-T3号輸液 (味の素)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.96	4.97	4.95	5.04
		残存率 (%)	100.0	99.9	100.0	100.0
大塚蒸留水 (大塚製薬工場)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.14	4.15	4.13	4.22
		残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0

## B. 注射剤との配合

〈略号〉sal. : 生理食塩液

配合薬剤 商品名 (メーカー名)	成分	容量	測定項目	時間 (hr)			
				0	3	6	24
ミルリーラ注射液 10mg (アステラス)	ミルリノン	10mg/ 10mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	3.70	3.70	3.69	3.74
			残存率 (%)	100.0	99.9	100.0	100.0
ソルダクトン静注用 100mg (ファイザー)	カンレノ酸 カリウム	100mg/ sal. 100mL	外観	白濁直後 白色結晶 析出	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿
			pH	-	-	-	-
			残存率 (%)	-	-	-	-
ラシックス注20mg (サノフィ・ アベンティス)	フロセミド	20mg/ sal. 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	白色結晶 析出	白色結晶 析出
			pH	4.04	4.04	-	-
			残存率 (%)	100.0	100.0	-	-
ルネトロン注射液 0.5mg (第一三共)	ブメタニド	0.5mg/ 1mL	外観	無色澄明	白色結晶 析出	白色結晶 析出	白色結晶 析出
			pH	3.78	-	-	-
			残存率 (%)	100.0	-	-	-
セルシン注射液5mg (武田薬品工業)	ジアゼパム	5mg/ 1mL	外観	白濁	白濁	白濁	白色沈殿
			pH	-	-	-	-
			残存率 (%)	-	-	-	-
ソル・コーテフ 注射用100mg (ファイザー)	ヒドロコルチゾン コハク酸エステル ナトリウム	100mg/ sal. 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	白色結晶 析出	白色結晶 析出
			pH	5.10	5.10	-	-
			残存率 (%)	100.0	100.0	-	-
注射用エフオーワイ 500 (小野薬品工業)	ガベキサート メシル酸塩	500mg/ sal. 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.03	4.03	4.06	4.01
			残存率 (%)	100.0	100.0	99.9	100.0
スルペラゾン 静注用0.5g (ファイザー)	スルバクタムナトリ ウム・セフォペラゾ ンナトリウム (1:1)	0.5g/ sal. 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	白濁 (白 色沈殿)
			pH	4.20	4.20	4.21	-
			残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	-
ペントシリン 注射用1g (富山化学工業)	ピペラシリン ナトリウム	1g/ sal. 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.28	4.28	4.28	4.23
			残存率 (%)	100.0	98.4	98.9	100.0
パンスポリン 静注用1g (武田薬品工業)	セフォチアム 塩酸塩	1g/ sal. 100mL	外観	微黄色 澄明	微黄色 澄明	微黄色 澄明	微黄色 澄明
			pH	6.28	6.40	6.41	6.44
			残存率 (%)	100.0	100.0	ピーク妨 害のため 検出不可	ピーク妨 害のため 検出不可

- は白濁・沈殿・結晶析出のため測定不可  
計算上残存率が100.0%をこえるものは、100.0%と表記した。  
上記データは2009年8月に実施した結果に基づき作成しています。

付表 1-1

薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表1及び別表2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1-2

医薬発第481号（平成11年4月8日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表1及び別表2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製 剤（先発医薬品）	その他の医薬品 （後発医薬品）	剤形追加に係 る医薬品 （後発医薬品）
イ 起源又は発見の 経緯及び外国に おける使用状況 等に関する資料	1 起源又は発見の経 緯	○	×	○
	2 外国における使用 状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬 品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性 質並びに規格及 び試験方法等に 関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質 等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する 資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性 毒性、慢性毒性、 催奇形性その他 の毒性に関する 資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関す る資料	1 効力を裏付ける試 験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、 排泄に関する資 料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験 成績に関する資 料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1-3

薬発第698号（昭和55年5月30日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表1及び別表2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有 製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係 る医薬品 (後発医薬品)
イ 起源又発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

製造販売元

# サンド株式会社

山形県上山市新金谷827-7

URL: <http://www.sandoz.jp>