

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

**急性心不全治療剤
ミルリノン注射液
ミルリノン静注液 10mg「NIG」
Milrinone Injection**

剤形	水性注射剤
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	1管（10mL）中ミルリノン 10mg 含有
一般名	和名：ミルリノン 洋名：Milrinone
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：2008年3月14日 薬価基準収載：2022年5月25日 販売開始：2008年7月4日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 発売元：日医工株式会社 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2023年7月改訂（第1版）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（<https://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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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	VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	10
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	10
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	15
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	15
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収.....	16
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	16
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	16
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	16
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	16
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	16
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他.....	16
1. 物理化学的性質.....	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	1. 警告内容とその理由.....	17
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	17
IV. 製剤に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	17
1. 剤形.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	17
2. 製剤の組成.....	4	5. 重要な基本的注意とその理由.....	17
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	18
4. 力価.....	4	7. 相互作用.....	20
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	4	8. 副作用.....	21
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	21
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	10. 過量投与.....	21
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	6	11. 適用上の注意.....	22
9. 溶出性.....	6	12. その他の注意.....	22
10. 容器・包装.....	6	IX. 非臨床試験に関する項目	23
11. 別途提供される資材類.....	6	1. 薬理試験.....	23
12. その他.....	6	2. 毒性試験.....	23
V. 治療に関する項目	7	X. 管理的事項に関する項目	24
1. 効能又は効果.....	7	1. 規制区分.....	24
2. 効能又は効果に関連する注意.....	7	2. 有効期間.....	24
3. 用法及び用量.....	7	3. 包装状態での貯法.....	24
4. 用法及び用量に関連する注意.....	7	4. 取扱い上の注意点.....	24
5. 臨床成績.....	7	5. 患者向け資材.....	24

略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	24
7.	国際誕生年月日	24
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.....	24
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.....	24
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	24
11.	再審査期間	24
12.	投薬期間制限に関する情報.....	24
13.	各種コード	25
14.	保険給付上の注意	25
X I.	文献	26
1.	引用文献	26
2.	その他の参考文献.....	26
X II.	参考資料	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	29
X III.	備考	30
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.....	30
2.	その他の関連資料.....	30

略語	略語内容
無	

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤はミルリノンを有効成分とする急性心不全治療剤である。

「ミルリノン静注液 10mg 「タイヨー」」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が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、安定性試験等を実施し、2008年3月14日に承認を取得、2008年7月4日に販売を開始した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

2022年5月1日、日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「NIG」に変更した。

2022年5月25日に薬価収載され、日医工株式会社が販売することとなった。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤はミルリノンを有効成分とする急性心不全治療剤である。
- (2) 重大な副作用として心室頻拍（Torsade de Pointesを含む）、心室細動、血圧低下（いずれも0.1～5%未満）、腎機能の悪化（頻度不明）が報告されている。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 医療事故防止を配慮し、アンプルのラベルを副片付きラベルにしている。

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	タイトル、参照先
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

(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

ミルリノン静注液 10mg 「NIG」

(2) 洋名

Milrinone Injection

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ミルリノン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Milrinone (JAN)

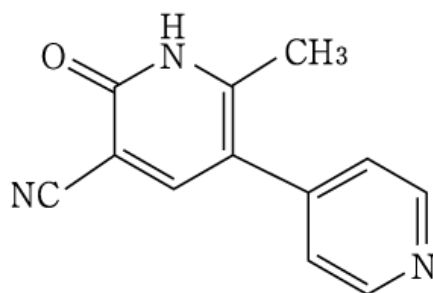
milrinone (INN)

(3) ステム (stem)

アムリノン誘導体の強心薬: -rinone

3. 構造式又は示性式

化学構造式:



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) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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

酢酸 (100) にやや溶けにくく、エタノール (99.5) 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に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(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、定量法

(1) 確認試験法

1) 紫外可視吸光度測定法

本品の希水酸化ナトリウム試液溶液につき、吸収スペクトルを測定するとき、波長 281～285nm 及び 328～332nm に吸収の極大を示す。

2) 赤外吸収スペクトル測定法

本品につき臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3200～2400 cm^{-1} 、2994 cm^{-1} 、2223 cm^{-1} 、1663 cm^{-1} 、1597 cm^{-1} 、1577 cm^{-1} 、1489 cm^{-1} 及び 832 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 定量法

電位差滴定法

本品を酢酸で溶かし過塩素酸で滴定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ミルリノン静注液 10mg 「NIG」
色・性状	無色澄明の注射液
pH	3.2～4.0
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(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	ミルリノン静注液 10mg 「NIG」
有効成分	1 アンプル (10mL) 中 : ミルリノン 10mg
添加剤	1 アンプル (10mL) 中 : ブドウ糖 (470mg)、乳酸、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

◇ミルリノン静注液 10mg 「NIG」 加速試験 (40℃、75%RH) [ガラスアンプル (無色)]

試験項目 <規格>	ロット番号	保存期間			
		開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状 <無色澄明の液>	M8KH1 M8KH2 M8KH3	適合	適合	適合	適合
浸透圧比 n=3 <約 1>	M8KH1 M8KH2 M8KH3	1.02 1.02~1.03 1.03~1.04	1.02~1.03 1.03 1.03	1.02 1.01 1.01	1.03~1.04 1.03~1.05 1.02~1.05
pH n=3 <3.2~4.0>	M8KH1 M8KH2 M8KH3	3.58 3.57~3.58 3.57~3.58	3.57~3.58 3.58 3.58~3.59	3.58 3.59~3.60 3.59~3.60	3.58 3.57 3.57
純度試験 n=3 <※1>	M8KH1 M8KH2 M8KH3	適合	—	—	適合
エンドトキシン (比色法) (EU/mg) <12.5EU/mg 未満>	M8KH1 M8KH2 M8KH3	適合	—	—	適合
採取容量 <表示量以上>	M8KH1 M8KH2 M8KH3	10.30~10.39	—	—	10.29~10.38
不溶性異物 <澄明で、たやすく検出される 不溶性異物を認めない>	M8KH1 M8KH2 M8KH3	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子 (個/容器) n=3 <① 10µm 以上:6000 個以下/容器 ②25µm 以上:600 個以下/容器>	M8KH1 M8KH2 M8KH3	①8~14②0 ①12~18②0 ①10~12②0	①12~20②0 ①12~34②0 ①34~44②0	①40~54②0 ①14~24②0~4 ①16②0~2	①44~84②0 ①66~72②0 ①42~58②0
無菌試験 <菌の発育を認めない>	M8KH1 M8KH2 M8KH3	菌の発育を認めな かった	—	—	菌の発育を認めな かった
含量 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%>	M8KH1 M8KH2 M8KH3	97.8~98.0 97.9~98.6 97.6~98.5	97.9~98.0 98.1~98.4 97.3~97.5	97.9~98.1 97.7~98.3 97.6~97.9	98.4~98.9 98.6~99.6 98.3~99.0

※1: 個々の類縁物質: 0.3%以下 総類縁物質: 1.0%以下 ※2: 表示量に対する含有率 (%) —: 未実施

(2) 曝光下の安定性

◇ミルリノン静注液 10mg 「NIG」 曝光 [無色ガラスアンプル]

試験項目 <規格>	ロット番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状 <無色澄明の液>	M8KH3	無色澄明の液	無色澄明の液
浸透圧比 n=3 <約 1>	M8KH3	1.03~1.04	1.02
pH n=3 <3.2~4.0>	M8KH3	3.58~3.59	3.58~3.62
純度試験 n=3 <※1>	M8KH3	適合	適合
不溶性微粒子 (個/容器) <① 10µm 以上:6000 個以下/容器 ②25µm 以上:600 個以下/容器>	M8KH3	①10~12 ②0	①94~214 ②8~12
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	M8KH3	97.6~98.5	98.3~98.7

※1: 個々の類縁物質: 0.3%以下 総類縁物質: 1.0%以下 ※2: 表示量に対する含有率 (%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

(「V.3. 用法及び用量」及び「VIII.11. 適用上の注意」の項参照)

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

(「XIII.2. その他の関連資料」の項参照)

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

10mL×5 アンプル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル：ガラス(無色)

11. 別途提供される資材類

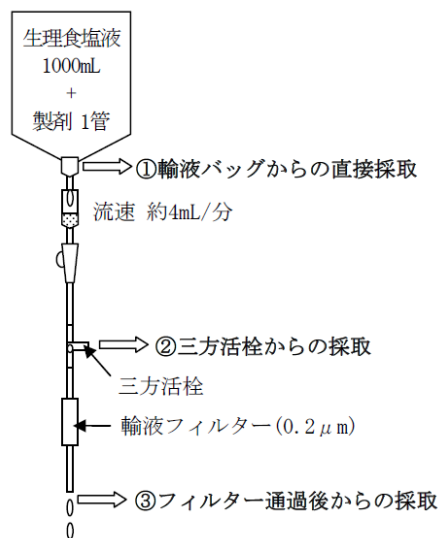
該当資料なし

12. その他

輸液器具に対する吸着試験²⁾

<試験方法>

試験 製剤	ミルリノン静注液10mg「NIG」ロット番号：M8KH1 生理食塩液(大塚生食注 1000mL)ロット番号：M7H95
輸液 セット	ポール輸液フィルター ELD-SF-T60 (0.2 μ m) ロット番号：060722 (川澄化学工業株式会社)
条件	室温、500Lx 室内散乱光下
流速	約4mL/分
方法	ミルリノン静注液10mg「NIG」1管を生理食塩液(1000mL)に配合した後、ポール輸液フィルターを装着し、滴下した。試料は下記の手順に従い採取し、ミルリノンの含量を測定した。 ①輸液バッグからの直接採取：0、60、120、180分 ②三方活栓からの採取：10、70、130、190分 ③フィルター通過後からの採取：20、80、140、200分
定量	液体クロマトグラフィー



<試験結果>

輸液バッグからの 直接採取	時間(分)	0	60	120	180	
	残存率(%) n=2		100	98.4~102.2	97.6~100.9	98.9~103.7
三方活栓からの 採取	時間(分)		10	70	130	190
	残存率(%) n=2		98.2~102.2	98.3~101.4	101.2~103.7	99.5~103.2
フィルター通過後 からの採取	時間(分)		20	80	140	200
	残存率(%) n=2		99.9~103.2	100.8~102.3	98.1~103.1	100.1~103.3

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. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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 μ 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 μ 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 μ 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。

(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

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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 μ 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。[9.2、9.8、11.1.2 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

健康成人を対象に単回静脈内投与試験及び静脈内持続投与試験を実施した。単回静脈内投与試験は 12.5、25、50、75 μ g/kg [ミルリノン群 (M 群) 16 例、プラセボ群 (P 群) 8 例、計 24 例] の 4 用量について、また静脈内持続投与試験では①0.5 μ g/kg/min (120 分) ②1.0 μ g/kg/min (120 分) ③ 50 μ g/kg (10 分間) に引き続き 0.5 μ g/kg/min (110 分) の 3 用量 (M 群 13 例、P 群 8 例、計 21 例) について行った。それらの結果、両試験ともに忍容性に特に問題はなく、患者を対象とした臨床試験を行うに支障はないと判断した^{3)、4)}。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「ミルリノンとして体重 1kg あたり 50 μ 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 μ 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 μ 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。」である。

(3) 用量反応探索試験

急性心不全及び慢性心不全の急性増悪の患者（64例）を対象に、単回静脈内投与試験（12.5、25、50、75 μ g/kg）、静脈内持続投与（0.25、0.5、0.75 μ g/kg/min）を実施した。その結果からミルリノンが急性心不全に対して有効であることが示唆され、また重篤な副作用もみられなかった。単回静脈内投与においては、投与後、効果が速やかに発現するものの数時間後にはかなり減弱することから、効果を維持するためには単回静脈内投与直後に持続投与を行うことが望ましく、また、静脈内持続投与に先立つ単回静脈内投与の用量としては速やかな血行動態の改善を得るためには50 μ g/kgが適切であると考えられた⁵⁾。

注）本剤の承認されている用法・用量は、「ミルリノンとして体重1kgあたり50 μ 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 μ 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 μ 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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.1 国内比較試験（急性心不全又は慢性心不全増悪患者）

入院した急性心不全及び慢性心不全の急性増悪の患者にミルリノン又はプラセボを多施設共同二重盲検比較試験として実施した。ミルリノンは50 μ g/kgの用量で10分間静脈内投与した後、0.5 μ g/kg/minの用量で50分間静脈内持続投与した。本試験はプラセボを対照群としたこと、また対象患者に重症心不全症例が含まれる可能性があったことから、治験薬の投与開始後30分以上を経過しても血行動態又は臨床症状の改善が認められない場合には試験を中止し他の薬剤に切り替えても良いこととした。この場合、試験を中止した時点で可能な限り効果判定を行うこととした。血行動態の改善度並びに全般改善度は著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で評価した。ミルリノン群において、血行動態の改善度、全般改善度ともに著明改善：12/27例（44.4%）、改善以上：25/27例（92.6%）で、改善以上：0/25例であったプラセボ群と比較して有意に優っていた。またミルリノン群の概括安全度は安全性に問題なし：23/30例（76.7%）、安全性にほぼ問題なし以上：27/30例（90.0%）で、プラセボ群（安全性に問題なし：24/28例（85.7%）、安全性にほぼ問題なし以上：27/28例（96.4%））との間に差を認めなかった。なおミルリノン群で認められた副作用は、心室性不整脈5件・動悸2件（計7/31例、22.6%）、プラセボ群では心室性不整脈2件・呼吸困難1件（計2/28例、7.1%）であった⁶⁾。

2) 安全性試験

（「V. 5. (4) 検証的試験」、「V. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）

(5) 患者・病態別試験

17.1.2 国内オープン試験（急性心不全又は慢性心不全増悪患者）

入院した急性心不全又は慢性心不全急性増悪患者を対象に多施設共同オープン試験として実施した。ミルリノンは50 μ g/kgの用量で10分間静脈内投与した後、0.5 μ g/kg/minの用量で50分間静脈内持続投与した。1時間以降は血行動態・臨床症状に応じて0.25～0.75 μ g/kg/minの範囲で適宜増減し、合計4時間投与した。試験終了時（4時間後）及び継続投与終了時に投与前の観察期と比較して血行動態、自覚症状、及び身体所見の改善度、全般改善度、概括安全度を判定した。血行動態の改善度並びに全般改善度は著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能の6段階で評価した。血行動態の改善度は著明改善：19/36例（52.8%）、改善以上：32/36例（88.9%）、全般改善度は著明改善：16/36例（44.4%）、改善以上：34/36例（94.4%）であった。また、ミルリノンが投与された症例の概括安全度は、安全性に問題なし：31/41例（75.6%）、安全性にほぼ問題なし以上：37/41例（90.2%）であった。なお認められた副作用は、心室性期外収縮・頻拍4例、上室性・心房性期外収縮2例、動悸あるいは頭痛・ほてり各1例等（計8/42例、19.0%）であった⁷⁾。

17.1.3 国内オープン試験（開心術後心不全）

成人の体外循環を使用した待機的心臓外科手術症例で、手術時の低体温の影響が十分に取り除かれた血行動態の安定期の患者を対象に多施設共同試験として実施した。ミルリノン[®]は 50 μ g/kg の用量で 10 分間静脈内投与した後、0.25、0.5 又は 0.75 μ g/kg/min の用量で 1～2 時間静脈内持続投与した（なお主治医の判断により単回静脈内投与を行わずに静脈内持続投与から開始すること、最大 48 時間まで継続投与することを可とした）。治療期終了時、投与前の観察期と比較して血行動態改善度、全般改善度、概括安全度等を判定した。血行動態の改善度並びに全般改善度はともに 8/9 例（88.9%）で著明改善あるいは改善を示した。ミルリノンを投与した全 10 例において副作用は認められず、概括安全度は判定不能とされた 1 例を除く 9 例（90.0%）で安全性に問題なしとされた⁸⁾。

（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Ⅲ阻害薬：アムリノン、オルプリノン塩酸塩水和物

注意：関連のある化合物の効能・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

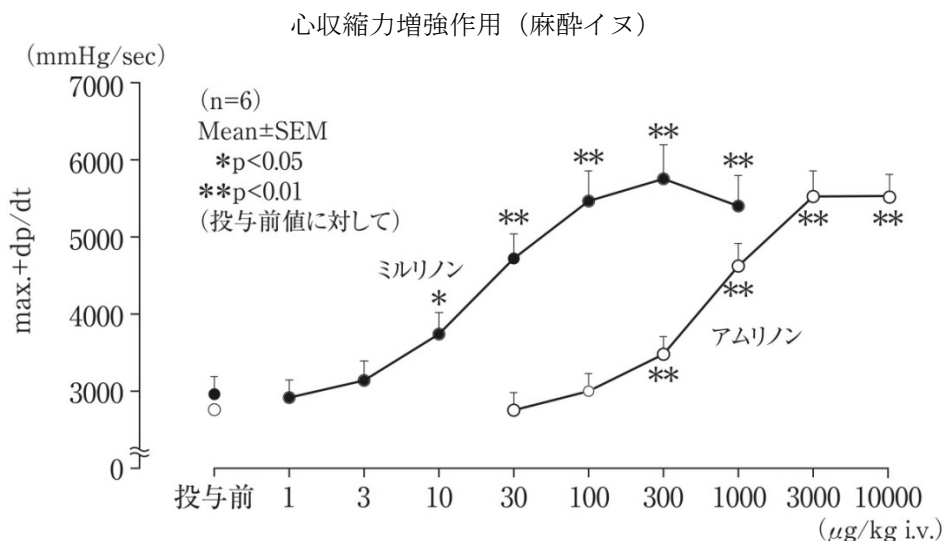
ホスホジエステラーゼⅢを選択的に阻害することにより、細胞内サイクリック AMP 量を選択的に増加させ、心筋収縮力増強作用及び血管拡張作用を発現すると考えられる^{9)・10)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 強心作用

18.2.1 摘出モルモット乳頭筋及び右心房標本において、濃度依存的に発生張力を増強させたが、拍動数に対する増加作用は弱かった。発生張力増強作用はアムリノンより約10～30倍強かった¹¹⁾(*in vitro* 試験)。

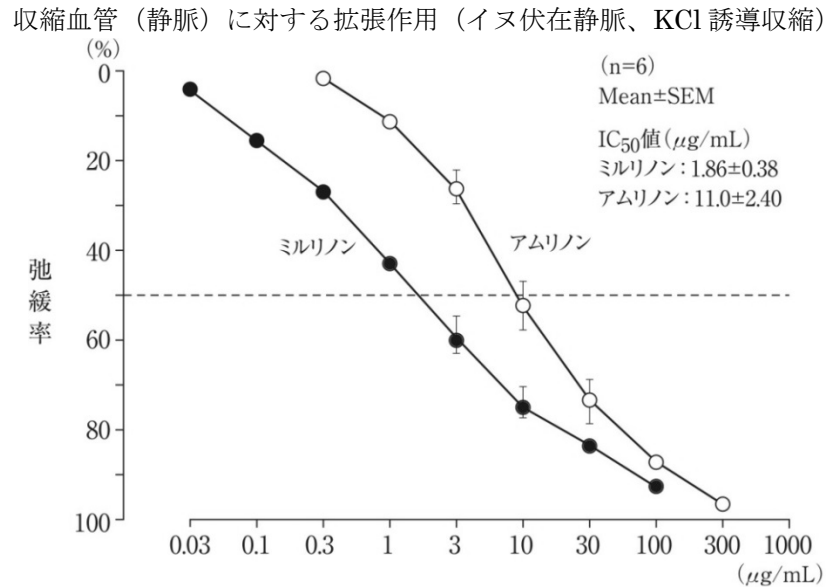
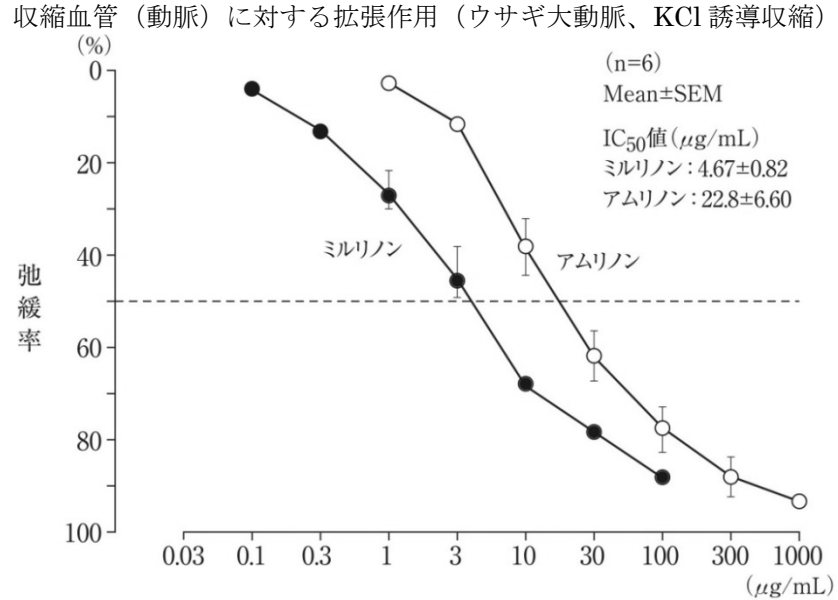
18.2.2 麻酔イヌにおいて、用量依存的に心筋収縮力を増強させたが、血圧下降作用及び心拍数増加作用は弱かった。心筋収縮力増強作用はアムリノンより約10～30倍強かった¹¹⁾。



18.3 心臓・血管系に対する作用

18.3.1 麻酔イヌにおいて、用量依存的に max.dp/dt、心拍出量及び一回拍出量を増加させるとともに、肺動脈楔入圧を下降させ全末梢血管抵抗を減少させた¹²⁾。

18.3.2 摘出ウサギ大動脈標本及び摘出イヌ伏在静脈標本において、KCl 及びノルアドレナリンにより収縮させた血管を濃度依存的に弛緩させた。血管拡張作用はアムリノンより 5~6 倍強かった¹³⁾ (*in vitro* 試験)。



18.3.3 麻酔イヌにおいて、総頸動脈、椎骨動脈、冠動脈、腸間膜動脈及び大腿動脈の血管抵抗を減少させた¹⁴⁾。

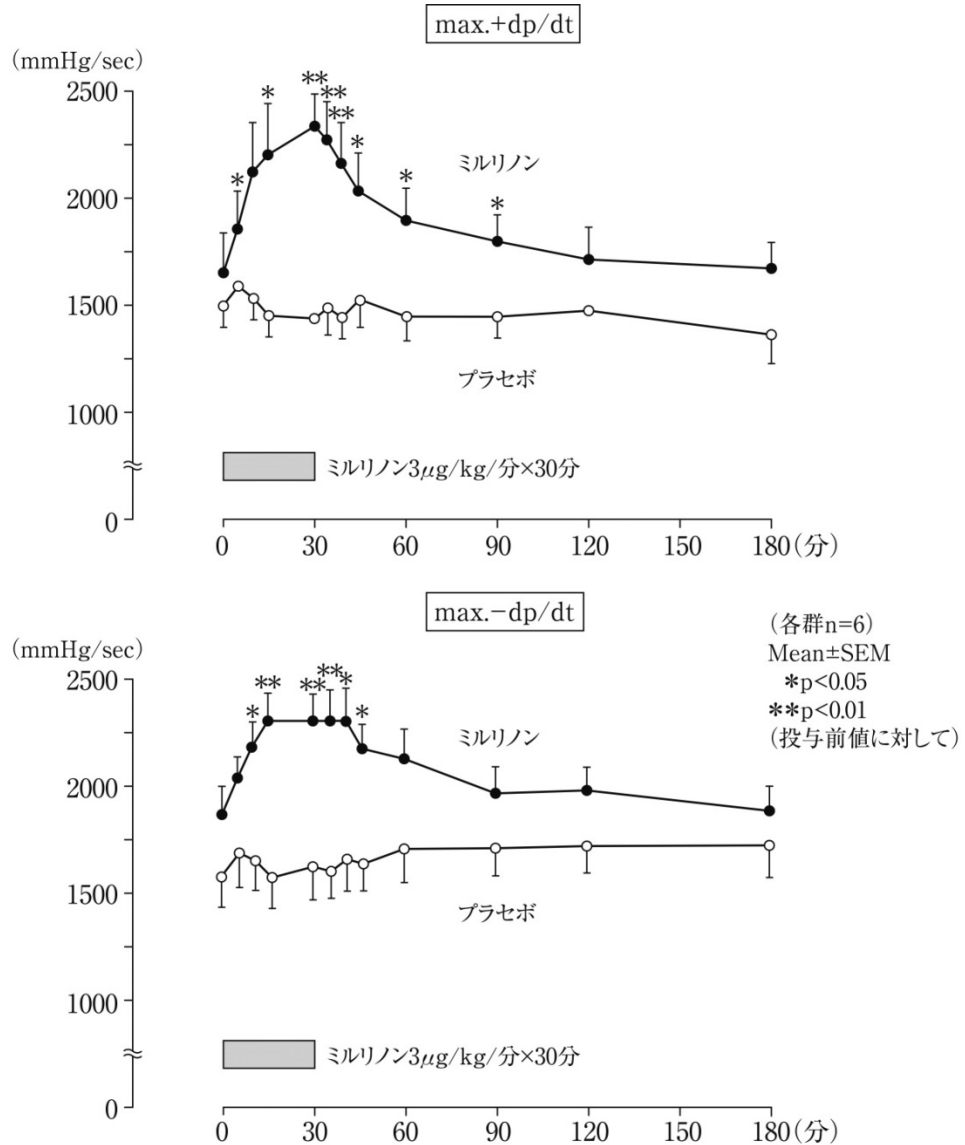
18.4 実験的心不全に対する作用

18.4.1 プロプラノロールにより誘発させた麻酔イヌ心不全モデルにおいて、max.dp/dt 及び心拍出量を増加させるとともに左心室拡張末期圧及び全末梢血管抵抗を減少させ、急性心不全状態を改善した¹¹⁾。

18.4.2 麻酔イヌの冠動脈結紮による急性心不全モデルにおいて max.dp/dt、心拍出量、一回拍出量及び冠静脈洞血流量を増加させるとともに左心室拡張末期圧、全末梢血管抵抗及び冠血管抵抗を減少させ、急性心不全状態を改善した¹⁵⁾。

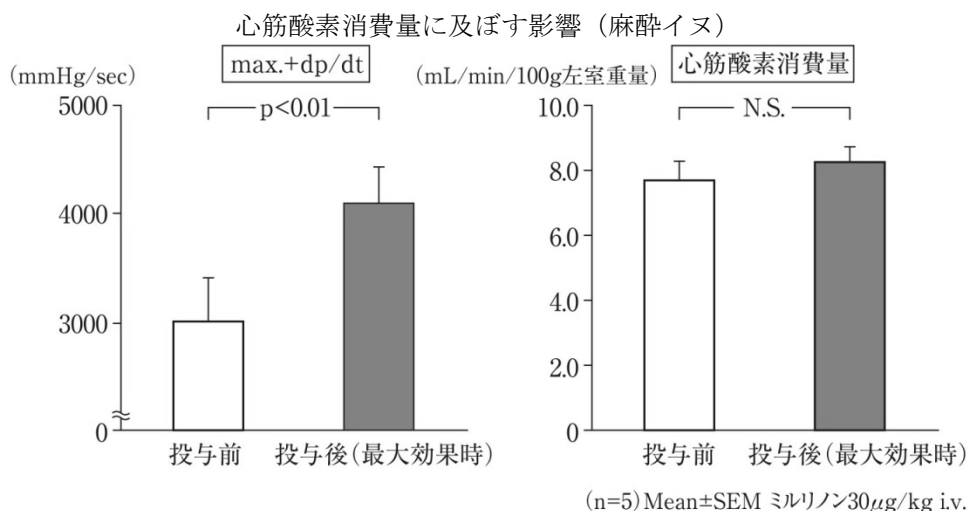
18.4.3 無麻酔イヌのペースング誘発心不全モデルにおいて、max.+dp/dt、max.-dp/dt 及び心拍出量を増加させるとともに、左心室拡張末期圧を下降及び全末梢血管抵抗を減少させ、心不全状態を改善した。このとき、血漿中カテコラミン濃度に影響を与えず、また不整脈を誘発させなかった¹⁶⁾。

左室機能に対する作用（無麻酔イヌペースング誘発心不全モデル）

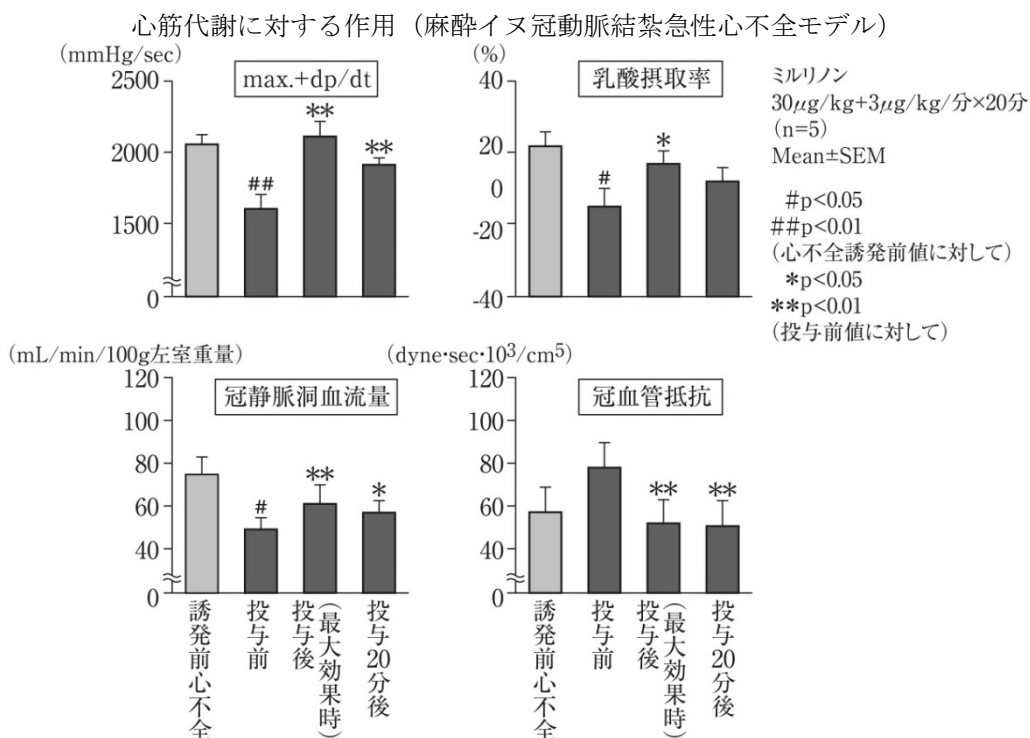


18.5 心筋代謝に対する作用

18.5.1 麻酔イヌにおいて、心筋酸素消費量をほとんど増加させることなく強心作用を発現した¹⁷⁾。



18.5.2 麻酔イヌの冠動脈結紮による急性心不全モデルにおいて、虚血により低下した乳酸摂取率をさらに低下させることなく、また心筋虚血を悪化させなかった¹⁵⁾。



18.6 心臓刺激伝導系に及ぼす電気生理学的作用

麻酔イヌにおいて、第Ⅱ誘導心電図に影響を及ぼさなかった。麻酔イヌのアドレナリン誘発不整脈を悪化させたが、冠動脈結紮及びウアバイン誘発不整脈に対して影響を及ぼさなかった¹⁸⁾。

18.7 一般薬理作用

中枢神経系 (マウス)、呼吸・循環器系 (*in vitro* 試験及びイヌ)、自律神経系 (*in vitro* 試験)、消化器系 (マウス及びラット) 及び泌尿・生殖系 (*in vitro* 試験及びラット) に対して特に問題になるような作用を示さなかった^{19)、20)}。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

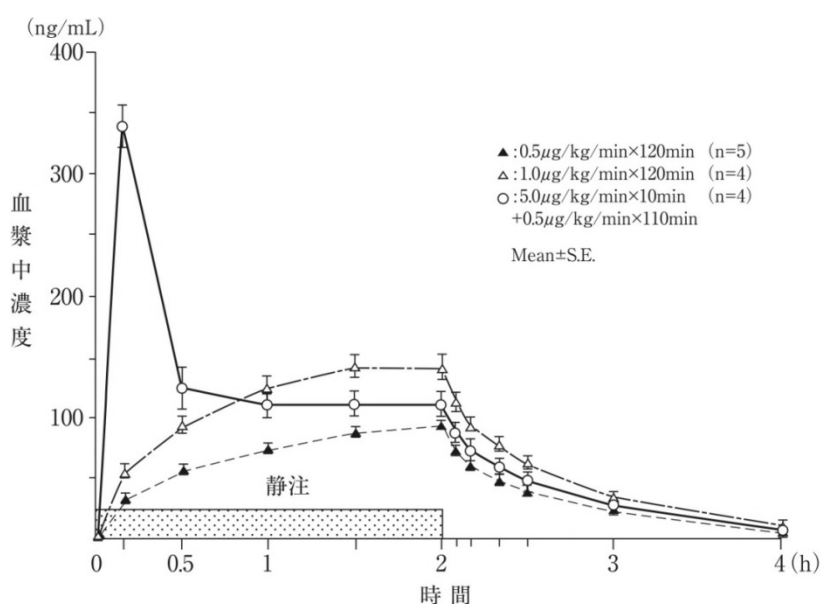
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人男性に体重 1kg あたりミリリノンとして 50 μ g を 10 分かけて緩徐に静脈内投与し、引き続き 1 分間あたり 0.5 μ g/kg を 110 分間点滴静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与開始後 30 分以降投与終了まで約 100ng/mL の濃度を維持した。投与終了後の消失は速やかであり、消失相の半減期は約 50 分であった³⁾。

健康成人男子にミリリノンを静脈内持続投与したときの
血漿中濃度及び薬動学的パラメータ



投与速度	n	投与量 (μ g/kg)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	AUC _{0-∞} (μ g \cdot min/mL)	CL _{tot} (mL/min)	C ₁₅ ^{a)} (ng/mL)
0.5 μ g/kg/min (120)	5	60	4.2 \pm 0.8	45.2 \pm 3.2	13.19 \pm 0.73	294 \pm 23	109.9 \pm 6.1
1.0 μ g/kg/min (120)	4	120	4.7 \pm 0.4	43.7 \pm 4.0	20.27 \pm 1.41	391 \pm 11	168.9 \pm 11.7
5.0 μ g/kg/min (10) +0.5 μ g/kg/min (110)	4	105	4.0 \pm 0.6	49.8 \pm 2.6	21.65 \pm 2.10	303 \pm 17	103.1 \pm 10.0
単回静脈内投与	16	12.5~75	4.7 \pm 0.4	46.6 \pm 1.6			

() : 投与時間 (min)

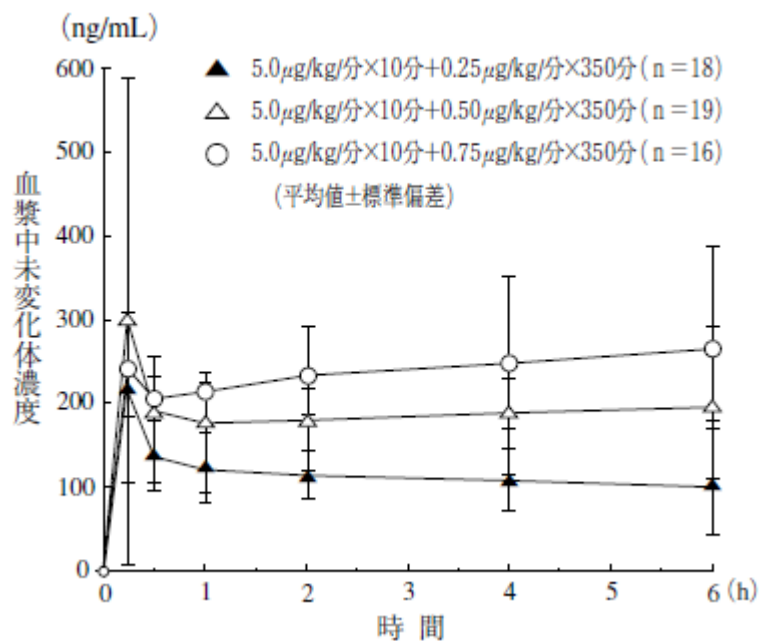
Mean \pm S.E.

a) 定常状態濃度、C₁₅=投与速度/CL_{tot}

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「ミリリノンとして体重 1kg あたり 50 μ 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 μ 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 μ 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。」である。

16.1.2 心不全患者

(1) 心不全患者に体重 1kg あたりミルリノンとして 50 μ g を 10 分かけて緩徐に静脈内投与し、引き続き 1 分間あたり 0.25~0.75 μ g/kg を 350 分間点滴静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与開始後 30 分以降投与終了まで約 100~300ng/mL の濃度を維持した²¹⁾。



静脈内持続投与（2段階）したときの血漿中未変化体濃度曲線

(2) 心不全患者においては、個々の腎機能低下の程度に応じて血漿中濃度が増加する傾向が認められた²²⁾。

(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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

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

該当資料なし

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

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

(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

該当資料なし

6. 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 (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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男性において、単回静脈内投与後 4 時間までに投与量の 85%以上が、また 24 時間までに 93%以上が尿中へ未変化体のまま排泄された⁴⁾。

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 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。〕

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 肥大型閉塞性心筋症では、心筋の肥大化により流出路が閉塞している。本剤の持つ陽性変力作用により流出路の閉塞を悪化させる可能性があるため、肥大型閉塞性心筋症の患者に対しては投与を避けること。

2.2 海外の添付文書及び同種・同効品の添付文書にならない禁忌とした。本剤に過敏であることが知られている患者に対しては投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

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 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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。[9.1.2、11.1.1 参照]

（解説）

8.1 急性心不全の治療を行なう場合の注意事項。体液量（総循環血液量）が減少していると期待された薬効がみられなかったり、薬剤の血漿中濃度が高くなることもある。また、血清電解質の不均衡、特に血清カリウムの低下を是正しないまま、強心作用のある薬剤を投与すると重篤な不整脈を起こすことがあるので、必要な処置を行なってから投与すること。

8.2 急性心不全治療薬による治療を行なう場合の共通の注意事項。急性心不全の患者では、状態が急変することがあるので、患者状況を十分観察しながら本剤を投与すること。なお、本剤は腎排泄型の薬剤のため、腎機能（尿量を含む）については注意して観察すること。

8.3 急性心不全の病因・病態はさまざまであり、基礎疾患及び心不全の程度によっては患者個々の本剤に対する反応性も異なると考えられる。従って、本剤を投与しても患者の状態が悪く血行動態が安定化しない場合は、本剤の投与を継続しながら他の治療法（強心薬、利尿薬、血管拡張薬等の静脈内投与あるいは機会的補助循環など）を必要に応じて併用し、血行動態の安定化及び臨床症状の改善を図ること。それでも本剤の効果が認められない患者においては、直ちに本剤の投与を中止し、他の適切な治療法（強心薬、利尿薬、血管拡張薬などの静脈内投与、あるいは機械的補助循環など）に切り替えること。

8.4 本剤の持つ弱い陽性変時作用及び血管拡張作用に基づく圧受容体反射により心拍数が増加することがある。しかし、過度の心拍数増加、血圧低下があらわれた場合は過量投与の可能性があるので、直ちに減量又は中止するなどの処置を行なうこと。

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 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。

9.1.2 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。[8.4、11.1.1 参照]

9.1.3 血清カリウム低下のある患者

補正困難な場合、重篤な不整脈を来すおそれがある。

9.1.4 高度の大動脈弁狭窄・僧帽弁狭窄等がある患者

本剤による改善がみられない可能性がある。

9.1.5 利尿剤を大量に投与されている患者

本剤に十分反応しない可能性がある。

9.1.6 フロセミド等のループ利尿剤の投与を受けている患者

本剤と併用する際には注意すること。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。

9.1.7 急性心不全患者

初期投与量を減量するなど注意すること。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。

(解説)

- 9.1.1 ホスホジエステラーゼⅢ阻害作用に基づく急性心不全治療薬に共通の注意事項。この種の薬剤は、カテコラミン系強心薬と同様、心筋細胞内 cAMP を増加させ、細胞内 Ca⁺⁺濃度を高めて、異所性自動能を亢進させると考えられている。また、急性心不全患者では基礎心疾患の存在もあり、頻脈性不整脈を呈することもまれではないので、本剤の投与により不整脈をさらに悪化させることがある。従って、重篤な頻脈性不整脈のある患者では特に注意が必要であり、最初から点滴投与で開始するとか、あるいは最初の loading 量を半量に減ずるなどの注意も必要である。
- 9.1.2 本剤は血管拡張作用を有するため血圧を低下させることがあるが、投与前から血圧が著しく低い患者では、さらに血圧を低下させる可能性があるため、血圧の厳重な管理を必要とする。カテコラミンの投与、場合によっては補助循環を併用するなどの処置を行い、点滴投与から開始すること。
- 9.1.3 発売以来、使用上の注意にて、重篤な頻脈性不整脈のある患者、腎機能の低下している患者、著しく血圧の低い患者、高齢者などにおいて注意喚起をしていたが、血清カリウム低下のある患者における心室細動の例が報告されたため、類薬のアムリノン製剤の記載にならい設定した。
- 9.1.4 弁狭窄のある患者では、心拍出量の増加が制限されていることが多く、本剤による血行動態の改善が見られない可能性がある。また、血管拡張作用のある薬剤の投与により過度の血圧低下を招くことがある。そのような患者では血行動態を観察しながら投与し、効果がみられない場合は本剤を中止すること。
- 9.1.5 利尿薬が大量に投与され、体液量（総循環血液量）が減少していると、期待された本剤の薬効がみられない場合がある。また、本剤の血漿中濃度が高くなったり、血清電解質の不均衡を生じている場合もある。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

- 9.1.6 過度に利尿をかけると血清カリウム値が低下し、ジギタリス製剤による不整脈が発現しやすくなるので、本剤を併用する際は注意すること。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）
- 9.1.7 本剤は、ホスホジエステラーゼⅢ阻害作用により心筋細胞内の cAMP 濃度を高め強心作用を発揮するが、過度に cAMP 濃度が上昇すると不整脈の発生につながる事が知られている。一方、急性心不全の病態では頻脈性不整脈を合併していることもまれではなく、心室性不整脈を発現しやすい心筋梗塞などを基礎心疾患に持つ患者、あるいは血清カリウム低下のある患者などでは、本剤の投与により不整脈発現を高めるおそれがあるので注意すること。（上記 9.1.1 の項参照）

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能の低下している患者では血漿中濃度が高くなることもある。本剤は腎排泄型の薬剤である。
[7.2、9.8、11.1.2 参照]

（解説）

- 9.2 本剤では、ほとんど代謝されることなく、大部分が未変化体のまま速やかに尿中に排泄される腎排泄型の薬剤である。従って、腎機能の低下している患者は、本剤の血漿中濃度が高くなることがあるので、血行動態及び患者の状態を十分管理しながら過量投与にならないよう、最初から点滴で開始するとか、最初の loading 量を半量に減らすなどの注意も必要である。

（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）

- 9.5 動物（ラット、ウサギ）を用いた器官形成期試験（静脈内投与）において、いずれの動物種においても胎児の発育抑制作用、致死作用及び催奇形作用は認められていない。また、周産期及び授乳期試験（ラット）では、最高投与量の 5mg/kg（静脈内投与）において出生児の生後の体重増加抑制作用は認められているが、形態及び機能分化、行動及び生殖機能に対する影響は認められない。しかし、致死量については非妊娠ラット（4週間静脈内投与）で 40mg/kg/日であるのに対し、妊娠動物では 10mg/kg/日と感受性に差が認められ、また承認時までの試験においても、妊婦又は妊娠している可能性のある患者を対象から除外しているので、本剤を使用する際は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与のこと。

（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：静脈内）で乳汁中への移行が認められている。

（解説）

- 9.6 授乳中の母ラットに ^{14}C -ミルリノン を静脈内投与した時、乳汁中の放射能濃度は血漿中濃度の 9.1～91 倍と高濃度となり、放射能の 85%以上が未変化体であった。従って、本剤投与中は授乳を避けさせること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 他の類薬と同様、先天性心疾患のある小児に使用されることはあり得るが、小児への使用経験が少ないため、小児に対する安全性は確立していないので、本剤を使用する際は十分に注意すること。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。[7.2、9.2、11.1.2 参照]

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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
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 アデニル酸シクラーゼ活性化剤 コルホルシンダロパート塩酸塩	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。

(解説)

10.2 発売以来、使用上の注意にて、重篤な頻脈性不整脈のある患者、腎機能の低下している患者、著しく血圧の低い患者、高齢者などにおいて注意喚起をしていたが、併用されたカテコラミン系の強心薬の関与も疑われている心室細動の例が報告されたため、類薬のアムリノン製剤の記載にならい設定した。

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心室頻拍（Torsade de Pointes を含む）、心室細動、血圧低下（各 0.1～5%未満）

[8.4、9.1.2 参照]

11.1.2 腎機能の悪化（頻度不明）

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、腎機能の悪化を来すことがある。[7.2、9.2、9.8 参照]

（解説）

- 11.1.1 先発医薬品の臨床試験にて副作用発現により本剤を中止した症例が 6 例あったため設定した。内訳は心室性頻拍・細動が 3 例、血圧低下、心房細動、動悸が各 1 例で、いずれも 70 歳以上の高齢者であった。このうち、重篤な副作用と判定されたのは、心室性頻拍を合併する陳旧性心筋梗塞患者にみられた心室細動、慢性腎不全を合併する急性心筋梗塞患者にみられた心室性頻拍・細動、腎機能障害を合併する陳旧性心筋梗塞患者にみられた血圧低下の 3 例であった。
- 11.1.2 先発医薬品発売後に腎機能の悪化の副作用症例に基づき設定された。設定時点では、報告された腎機能の悪化の症例はいずれも 70 歳以上の高齢者であり、慢性腎不全、糖尿病腎症などを合併している症例もあった。また、1 例を除き本剤が無効とされていた症例で、急性心不全症状の進展に随伴して生じたことも考えられる腎機能検査値異常例であった。しかし、高度の腎機能検査値異常を呈した例もあったことから、重大な副作用に腎機能の悪化を設定した。

(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	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		嘔吐、嘔気
その他	肝機能障害、LDH 上昇、ほてり感、頭痛	気管支攣縮

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

<参考>

本剤は血管拡張作用を有するため、低血圧を生じるおそれがある。万一そのような事態を生じたときは用量を減じるか、もしくは患者の病状が安定するまで一時投与を中止する。特異的解毒剤はないが、循環器系に対する一般的応急処置をとること。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性²³⁾

モルモットの全身アナフィラキシー試験、受身皮膚アナフィラキシー試験、アルサス型及び遅延型皮膚反応試験及びマウス IgE 抗体産生試験において抗原性は認められなかった。

2) 血小板に対する影響²⁴⁾

ヒヒの1ヵ月経口投与試験（投与量 10mg/kg/日）において血小板数、血小板寿命及び血小板機能に影響は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	ミルリノン静注液 10mg 「NIG」	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
有効成分	ミルリノン	劇薬

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. 取扱い上の注意点

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ミルリーラ注射液 10mg

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	販売名	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
販売 開始	ミルリノン静注液 10mg 「タイヨー」	2008年 3月14日	22000AMX01390000	2008年 7月4日	2008年 7月4日
承継	ミルリノン静注液 10mg 「NIG」	〃	〃	2022年 5月25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

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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
ミルリノン静注液 10mg 「NIG」	2119408A1016	2119408A1067	118372603	621837203

旧販売名	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
ミルリノン静注液 10mg 「タイヨー」	2119408A1016	2119408A1059	118372602	620008233

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：輸液器具に対する吸着試験
- 3) 角尾道夫 他：薬理と治療. 1993 ; 21 (12) : 4659-4679
- 4) 角尾道夫 他：薬理と治療. 1993 ; 21 (12) : 4635-4656
- 5) 高野照夫 他：臨床と研究. 1994 ; 71 (2) : 536-554
- 6) 加藤和三 他：医学のあゆみ. 1994 ; 168 (9) : 855-869
- 7) 加藤和三 他：臨床成人病. 1994 ; 24 (3) : 395-410
- 8) 尾本良三 他：外科診療. 1994 ; 36 (2) : 243-251
- 9) 佐藤修一 他：薬理と臨床. 1994 ; 4 (1) : 55-64
- 10) 田口克成 他：薬理と臨床. 1993 ; 3 (12) : 2265-2272
- 11) 佐藤修一 他：薬理と臨床. 1996 ; 6 (6) : 1073-1081
- 12) 田中秀行 他：薬理と臨床. 1994 ; 4 (1) : 41-45
- 13) 齋藤みのり 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 (5) : 999-1006
- 14) 石川淳 他：薬理と臨床. 1993 ; 3 (12) : 2247-2255
- 15) 石川淳 他：薬理と臨床. 1994 ; 4 (1) : 47-53
- 16) Sato S., et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1996 ; 71 (Suppl.1) : 227
- 17) 佐藤修一 他：薬理と臨床. 1993 ; 3 (12) : 2257-2263
- 18) 橋本敬太郎 他：Coronary. 1990 ; 7 (4) : 445-450
- 19) 葛西智恵子 他：基礎と臨床. 1993 ; 27 (15) : 5875-5883
- 20) 葛西智恵子 他：基礎と臨床. 1993 ; 27 (15) : 5885-5899
- 21) 高野照夫 他：臨床と研究. 1994 ; 71 (3) : 798-813
- 22) 阿部之彦 他：臨床と研究. 1999 ; 76 (1) : 209-213
- 23) 社内資料：毒性：抗原性
- 24) 社内資料
- 25) 社内資料：配合変化試験

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
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	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 μ 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 μ 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 μ 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。

<electronic Medicines Compendium (UK)、2023年7月検索>

国名	英国														
会社名	SANOFI														
販売名	Primacor 1mg/ml Solution for Injection														
剤形・規格	Colourless, glass ampoules 10mL or 20mL packed in lots of 10														
<p>Therapeutic indications</p> <p>Primacor Injection is indicated for the short-term treatment of severe congestive heart failure unresponsive to conventional maintenance therapy, and for the treatment of patients with acute heart failure, including low output states following cardiac surgery.</p> <p>In paediatric population, Primacor is indicated for the short-term treatment (up to 35 hours) of severe congestive heart failure unresponsive to conventional maintenance therapy (glycosides, diuretics, vasodilators and/or angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors), and for the short-term treatment (up to 35 hours) of paediatric patients with acute heart failure, including low output states following cardiac surgery.</p>															
<p>Posology and method of administration</p> <p>For intravenous administration.</p> <p><u>Adults</u></p> <p>Primacor Injection should be given as a loading dose of 50 μg/kg administered over a period of 10 minutes usually followed by a continuous infusion at a dosage titrated between 0.375 μg/kg/min and 0.75 μg/kg/min according to haemodynamic and clinical response, but should not exceed 1.13 mg/kg/day total dose.</p> <p>The following provides a guide to maintenance infusion delivery rate based upon a solution containing milrinone 200 μg/ml prepared by adding 40 ml diluent per 10 ml ampoule (400 ml diluent per 100 ml Primacor Injection). 0.45% saline, 0.9% saline or 5% glucose may be used as diluents.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Primacor Injection Dose (μ g/kg/min)</th> <th>Infusion Delivery Rate (mL/kg/hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.375</td> <td>0.11</td> </tr> <tr> <td>0.400</td> <td>0.12</td> </tr> <tr> <td>0.500</td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>0.600</td> <td>0.18</td> </tr> <tr> <td>0.700</td> <td>0.21</td> </tr> <tr> <td>0.750</td> <td>0.22</td> </tr> </tbody> </table>		Primacor Injection Dose (μ g/kg/min)	Infusion Delivery Rate (mL/kg/hr)	0.375	0.11	0.400	0.12	0.500	0.15	0.600	0.18	0.700	0.21	0.750	0.22
Primacor Injection Dose (μ g/kg/min)	Infusion Delivery Rate (mL/kg/hr)														
0.375	0.11														
0.400	0.12														
0.500	0.15														
0.600	0.18														
0.700	0.21														
0.750	0.22														

Solutions of different concentrations may be used according to patient fluid requirements. The duration of therapy should depend upon the patient's response. In congestive cardiac failure, patients have been maintained on the infusion for up to 5 days, although the usual period is 48 – 72 hours. In acute states following cardiac surgery, it is unlikely that treatment need be maintained for more than 12 hours.

Renal impairment

Dosage adjustment required. Data obtained from patients with severe renal impairment but without heart failure have demonstrated that the presence of renal impairment significantly increases the terminal elimination half-life of milrinone. For patients with clinical evidence of renal impairment, the loading dose is not affected, but the following maintenance infusion rates are recommended using the infusion solution described above.

Creatinine Clearance (ml/min/1.73m ²)	Primacor Injection Dose (µg/kg/min)	Maintenance Infusion Delivery Rate (ml/kg/hr)
5	0.20	0.06
10	0.23	0.07
20	0.28	0.08
30	0.33	0.10
40	0.38	0.11
50	0.43	0.13

The infusion rate should be adjusted according to haemodynamic response.

Elderly

Experience so far suggests that no special dosage recommendations are necessary.

Paediatric population

In published studies selected doses for infants and children were:

- Intravenous loading dose: 50 – 75 µg/kg administered over 30 – 60 minutes.
- Intravenous continuous infusion: To be initiated on the basis of hemodynamic response and the possible onset of undesirable effects between 0.25 – 0.75 µg/kg/min for a period up to 35 hours.

In clinical studies on low cardiac output syndrome in infants and children under 6 years of age after corrective surgery for congenital heart disease 75 µg/kg loading dose over 60 minutes followed by a 0.75 µg/kg/min infusion for 35 hours significantly reduced the risk of development of low cardiac output syndrome.

Results of pharmacokinetic studies have to be taken into consideration.

Renal impairment:

Due to lack of data the use of milrinone is not recommended in paediatric population with renal impairment.

Patent ductus arteriosus:

If the use of milrinone is desirable in preterm or term infants at risk of/with patent ductus arteriosus, the therapeutic need must be weighed against potential risks.

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）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	milrinone	B3

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category B3：

Drugs rugs 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 have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

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) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

該当しない

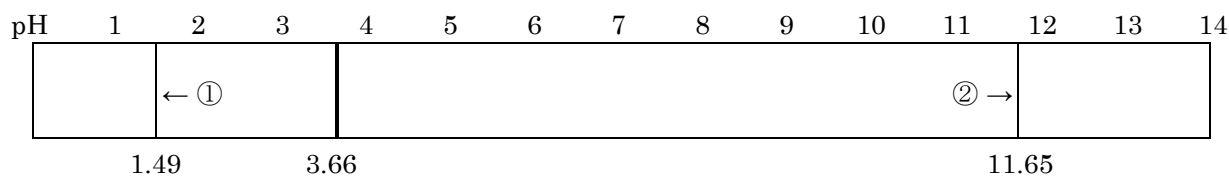
2. その他の関連資料²⁵⁾

本項の情報に関する注意

本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討していない。本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、判断すること。

(1) pH 変動試験

試料 (1 アンプル)	試料 pH	0.1mol/L HCl (A) mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化 所見
		0.1mol/L NaOH (B) mL			
ミルリノン静注液 10mg 「NIG」	3.66	(A) 10	1.49	2.17	変化なし
		(B) 10	11.65	7.99	変化なし



①0.1mol/L HCl 消費量 10mL

②0.1mol/L NaOH 消費量 10mL

(2) 配合変化試験

使用薬剤：ミルリノン静注液 10mg 「NIG」 1 アンプル (10mL)

保存条件：室温、1000Lx 室内散乱光下

試験項目：外観、pH、含量 (配合直後を 100 とした残存率)

配合方法：Ⅰ. 本剤 1 アンプルを各種輸液に配合した。

Ⅱ. 生理食塩液 100mL に本剤 1 アンプル及び配合薬剤 1 アンプルまたは 1 バイアルを配合した。

Ⅲ. 本剤及び配合薬剤 1 アンプルまたは 1 バイアルを直接配合した。

◇ミルリノン静注液 10mg「NIG」と各種輸液との配合変化試験結果

薬効分類	配合輸液 (成分名)	配合量	配合方法	試験項目	配合後の時間			
					直後	3hr	6hr	24hr
糖類剤	大塚糖液5% (ブドウ糖)	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.08	4.08	4.08	4.08
				含量(%)	100	100.9	102.0	98.2
	トリパレン1号輸液 (高カロリー輸液用基本液 (4-1))	600mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.52	4.52	4.51	4.51
				含量(%)	100	98.8	98.3	99.3
	ハイカリック液-1号 (高カロリー輸液用基本液 (5-1))	700mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.43	4.44	4.44	4.39
				含量(%)	100	99.2	99.5	99.0
たん白 アミノ酸 製剤	アミカリック輸液 (アミノ酸・糖・電解質 (1))	500mL	I	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
				pH	5.02	5.01	5.03	5.01
				含量(%)	100	100.9	98.9	99.8
	アミノレバン点滴静注 (肝不全用アミノ酸製剤 (1))	200mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.85	5.86	5.85	5.86
				含量(%)	100	101.4	102.0	99.6
	アミパレン輸液 (高カロリー輸液用総合アミノ酸 製剤 (4))	200mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.91	6.89	6.88	6.87
				含量(%)	100	100.1	99.6	98.7
血液 代用剤	アクチット輸液 (酢酸維持液 (1) /血液代用剤)	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.32	5.32	5.35	5.32
				含量(%)	100	100.3	100.6	100.1
	EL-3号輸液 (維持液 (12) /乳酸Na・無機塩類・ 糖類剤)	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.43	5.41	5.41	5.41
				含量(%)	100	99.5	99.8	99.8
	ヴィーンD輸液 (酢酸リンゲル液 (ブドウ糖加))	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.37	5.37	5.36	5.37
				含量(%)	100	99.8	99.7	99.9
	大塚生食注 (生理食塩液)	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.15	4.09	4.11	4.10
				含量(%)	100	100.6	101.3	99.4
	KN3号輸液 (維持液 (6) /乳酸Na・無機塩類・ 糖類剤)	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.25	5.25	5.25	5.25
				含量(%)	100	99.4	99.7	100.2
	ソリタ-T3号輸液 (維持液 (3) /乳酸Na・無機塩類・ 糖類剤)	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.02	5.03	5.03	4.98
				含量(%)	100	100.3	100.0	100.1
	ソルデム3A輸液 (維持液 (3) /乳酸Na・無機塩類・ 糖類剤)	200mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.20	5.20	5.20	5.20
				含量(%)	100	100.0	100.2	99.7
ソラクト輸液 (乳酸リンゲル液)	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	5.76	5.76	5.75	5.76	
			含量(%)	100	99.9	99.7	99.4	
ハルトマン輸液pH8「NP」 (乳酸リンゲル液)	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.76	7.76	7.76	7.75	
			含量(%)	100	98.6	99.8	98.7	
フィジオゾール3号輸液 (維持液 (9) /乳酸Na・無機塩類・ 糖類剤)	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	4.58	4.61	4.61	4.61	
			含量(%)	100	99.7	100.0	99.4	
ラクテック注 (乳酸リンゲル液 (ソルビトール 加))	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	5.72	5.74	5.76	5.72	
			含量(%)	100	99.5	103.9	99.9	
リンゲル液「オーツカ」 (リンゲル液)	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	4.14	4.14	4.13	4.14	
			含量(%)	100	100.0	99.3	100.1	
溶解剤	大塚蒸留水 (注射用水)	500mL	I	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.17	4.18	4.17	4.17
				含量(%)	100	99.9	98.3	100.7

◇ミルリノン静注液 10mg 「NIG」と各種薬剤との配合変化試験結果

薬効分類	配合薬剤 (成分名)	配合量	配合方法	試験項目	配合後の時間			
					直後	3hr	6hr	24hr
中枢神経系用薬	セルシン注射液5mg (ジアゼパム)	1A	Ⅲ	外観	白濁	—	—	—
				pH	4.58	—	—	—
利尿剤	ソルダクトン静注用100mg (カンレノ酸K)	1A	Ⅱ	外観	白濁	—	—	—
				pH	7.53	—	—	—
	ラシックス注20mg (フロセミド)	1A	Ⅱ	外観	無色澄明	白濁	—	—
				pH	4.08	4.20	—	—
	ルネトロン注射液0.5mg (ブメタニド)	1A	Ⅲ	外観	無色澄明	白濁	—	—
				pH	3.64	3.64	—	—
ホルモン剤	ソル・コーテフ注射用100mg (ヒドロコルチゾンコハク酸エステルNa)	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.05	5.05	5.07	5.05
				含量(%)	100	100.0	100.1	99.8
解毒剤	メイロン静注7% (炭酸水素ナトリウム)	1A	Ⅲ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	8.03	8.07	8.07	8.15
				含量(%)	100	100.1	99.3	99.7
代謝性医薬品	注射用エフオーワイ500 (ガベキサートメシル酸塩)	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	3.76	3.74	3.75	3.75
				含量(%)	100	100.2	100.1	100.0
	注射用フサン10 (ナファモスタットメシル酸塩)	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	3.74	3.74	3.76	3.73
				含量(%)	100	99.8	100.4	100.7
抗生物質製剤	スルペラゾン静注用0.5g (スルバクタムNa・セフォペラゾンNa)	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	白濁	—
				pH	3.97	3.97	3.97	3.92
	セフロニック静注用0.5g (スルバクタムNa・セフォペラゾンNa)	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	3.90	3.91	3.93	3.93
				含量(%)	100	100.2	100.1	100.7
	パンスポリン静注用1g (セフォチアム塩酸塩)	1V	Ⅱ	外観	微黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
				pH	6.32	6.31	6.27	6.13
				含量(%)	100	99.4	100.7	100.7
	セファピコール静注用1g (セフォチアム塩酸塩)	1V	Ⅱ	外観	微黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	黄色澄明
				pH	6.17	6.19	6.18	6.10
				含量(%)	100	99.4	99.3	98.8
	ペントシリン注射用1g (ピペラシリンNa)	1V	Ⅲ	外観	無色澄明	無色澄明	白濁	—
pH				4.33	—	5.12	—	
ホスミシンS静注用0.5g (ホスホマイシンNa)	1V	Ⅱ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.32	7.33	7.33	7.35	
				含量(%)	100	100.3	100.3	99.7

(製品名は2016年10月時点)

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。