

貯法：室温保存

有効期間：3年

承認番号 20800AMZ00772000

販売開始 1996年9月

急性心不全治療剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ミルリノン注射液

ミルリーラ[®]注射液10mg

Milrila[®] Injection

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ミルリーラ注射液10mg
有効成分	1管 (10mL) 中 ミルリノン 10mg
添加剤	1管中 ブドウ糖470mg、乳酸、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	ミルリーラ注射液10mg
剤形・性状	水性注射剤 無色澄明の液
pH	3.2~4.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

4. 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

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。

6. 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 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。

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ある場合には、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]

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ため、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]

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 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。

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可能性がある。本剤は腎排泄型の薬剤である。[7.2、9.8、11.1.2 参照]

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：静脈内) で乳汁中への移行が認められている。

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。

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]

10. 相互作用

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 コルホルシンドロパート塩酸塩 アナグレリド塩酸塩	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。

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。

11.1 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]

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

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。

16. 薬物動態

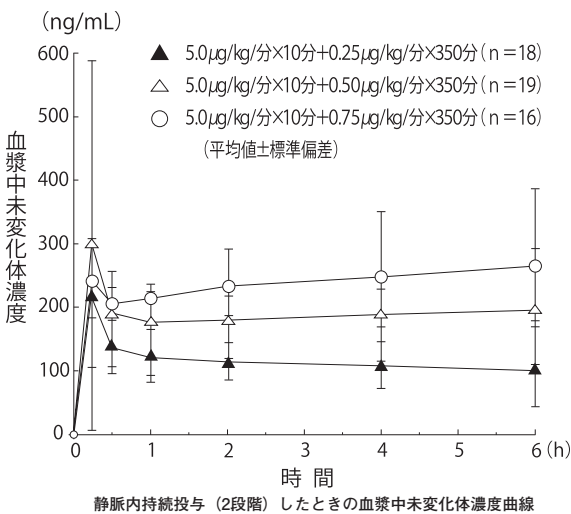
16.1 血中濃度

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 μg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 μg/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¹⁾。

16.1.2 心不全患者

(1) 心不全患者に体重1kgあたりミリリノンとして50 μg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 μg/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²⁾。



(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³⁾。

16.3 分布

心不全患者において、静脈内持続投与開始後、2時間の血漿蛋白結合率は、76.7~95.8%であった。

16.5 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、その他に代謝物としてグルクロン酸抱合体が少量排泄された⁴⁾。

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本剤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。本剤はミリリノンとして50 μg/kgの用量で10分間静脈内投与した後、0.5 μg/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、治療薬の投与開始後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。ミリリノン群において、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。またミリリノン群の概括安全性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。なおミリ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⁵⁾。

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。本剤はミリリノンとして50 μg/kgの用量で10分間静脈内投与した後、0.5 μg/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 μg/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、概括安全性を判定した。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、ミリリノンが投与された症例の概括安全性は、安全性に問題なし:31/42例 (75.6%)、安全性にほぼ問題なし以上:37/42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⁶⁾。

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。本剤はミリリノンとして50 μg/kgの用量で10分間静脈内投与した後、0.25、0.5又は0.75 μg/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、概括安全性等を判定した。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。ミリリノンを投与した全10例において副作用は認められず、概括安全性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⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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^{8), 9)}。

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¹⁰⁾ (in vitro試験)。

18.2.2 麻酔イヌ及び無麻酔イヌにおいて、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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

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、KC1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¹²⁾ (in vitro試験)。

18.3.3 麻酔イヌにおいて、総頸動脈、椎骨動脈、動脈、腸間膜動脈及び大腿動脈の血管抵抗を減少させた¹³⁾。

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¹⁰⁾。

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¹⁴⁾。

18.4.3 無麻酔イヌのベージ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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。

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¹⁴⁾。

18.6 心臓刺激伝導系に及ぼす電気生理学的作用

18.6.1 摘出イヌ プルキンエ線標本において、静止膜電位、活動電位の振幅、0相の最大立ち上がり速度、伝導時間、4相の勾配、活動電位持続時間、不応期及び興奮性に影響を及ぼさなかった¹⁷⁾ (in vitro試験)。

18.6.2 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¹⁷⁾。

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・生殖器系 (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^{18), 19)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ミリリノン (Milrinone)

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

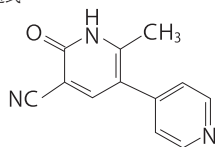
分子式: C₁₂H₉N₃O

分子量: 211.22

性状: 微帯黄白色~微黄色の結晶性の粉末である。

ギ酸に溶けやすく、酢酸 (100) 又はN,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、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く、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

化学構造式：



22. 包装

10mL×5管

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



26.2 提携

sanofi