

## 経皮吸収型狭心症治療剤

ニトログリセリン経皮吸収型製剤

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

# ニトダーム<sup>®</sup>TTS<sup>®</sup> 25mg

## Nitroderm<sup>®</sup>TTS<sup>®</sup> 25mg

貯法：室温保存

有効期間：3年

承認番号	22100AMX01747000
販売開始	1989年4月

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

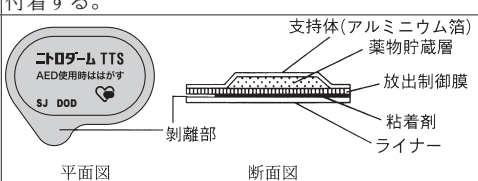
- 2.1 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者[血管拡張作用によりさらに血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。][9.1.1 参照]
- 2.2 閉塞隅角緑内障のある患者[眼圧を上昇させるおそれがある。]
- 2.3 頭部外傷又は脳出血のある患者[頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。]
- 2.4 高度な貧血のある患者[血圧低下により貧血症状(めまい、立ちくらみ等)を悪化させるおそれがある。]
- 2.5 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤(シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル)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	ニトダームTTS25mg
有効成分	1枚(薬物放出有効面積：10cm <sup>2</sup> )中にニトログリセリン25mgを含有する。
添加剤	乳糖、無水ケイ酸、ジメチルポリシロキサン、バックキングフィルム、ポリ塩化ビニルフィルム その他2成分

## 3.2 製剤の性状

販売名	ニトダームTTS25mg
性状	白色の泥状物質をうすいだい色の支持体と放出制御膜で包み込んだ長楕円形の平板で、皮膚によく付着する。
外形	 <p>平面図 (放出有効面積：10cm<sup>2</sup>)</p> <p>断面図</p>
識別コード	SJ DOD
大きさ(約)	長径：5cm 短径：3cm 質量：1g

4. 効能又は効果  
狭心症

## 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、成人に対し1日1回1枚(ニトログリセリンとして25mg含有)を胸部、腰部、上腕部のいずれかに貼付する。  
なお、効果不十分の場合は2枚に増量する。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用に際しては、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替えること。
- 8.2 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を投与中の患者で、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行うこと。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。

- 8.3 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、非ステロイド系抗炎症剤軟膏又はステロイド軟膏等を使用するか、本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[14.2.2 参照]
- 8.4 過度の血圧低下が起こった場合には、本剤を除去し、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。[13.1、13.2 参照]
- 8.5 起立性低血圧を起こすことがあるので注意すること。
- 8.6 本剤使用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、減量又は使用を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注意すること。

## 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(重篤な低血圧のある患者を除く)

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 肥大型閉塞性心筋症の患者

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。

## 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使用すること。

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること。他のニトログリセリン外用剤の動物実験において乳汁中に移行することが報告されている。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性およ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

一般に、生理機能が低下していることが多い。

## 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(シアリス、アドシルカ、ザルティア) [2.6 参照]	本剤使用前にホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤使用中及び使用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。
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剤 カルシウム拮抗剤 ACE阻害剤 β-遮断剤 利尿降圧剤 三環系抗うつ剤 メジャーランキライザー等	血圧低下作用が増強されるおそれがある。めまい、虚脱感等の自覚症状の発現に注意し、定期的に血圧の測定を行うことが望ましい。	両剤ともに血圧低下作用を有するため、併用した場合相加的に血圧が低下する可能性がある。
アルコール摂取	血圧低下作用が増強されることがある。	飲酒により血管拡張作用が増強され相加的に血圧低下作用が増強される可能性がある。
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。	相加的に血管拡張作用が増強される可能性がある。
非ステロイド性抗炎症剤 アスピリン等	本剤の血管拡張作用が減弱するおそれがある。	プロスタグランジン <sub>2</sub> 等の合成が阻害され、本剤の作用を減弱する可能性がある。

## 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貼付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

	0.1%~5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	めまい	血圧低下、動悸、浮腫	脳貧血、熱感、潮紅、頻脈、失神
精神神経系	頭痛、頭重感	—	—
過敏症	—	アレルギー性接触皮膚炎、全身発疹	—
皮膚	一次刺激性の接触皮膚炎(刺激症状、発赤、そう痒等)、かぶれ	びらん	色素脱失斑
消化器	—	悪心・嘔吐、下痢	—
その他	—	耳鳴、頸部硬直感、疲労感、けん怠感、発汗	尿失禁、便失禁

## 13. 過量投与

### 13.1 徴候・症状

高用量のニトログリセリンは血圧降下、反射性頻脈、虚脱、失神、メトヘモグロビン血症等を引き起こすことがある。しかし、本剤では放出制御膜により、過量投与発現の可能性は低い。[8.4 参照]

### 13.2 処置

本剤除去により、直ちに症状は消失する。高度の血圧降下及び虚脱には、患者を臥位にし、下肢を挙げさせる。[8.4 参照]

## 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。[14.3.1 参照]

### 14.2 薬剤貼付時の注意

14.2.1 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。

14.2.2 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。[8.3 参照]

14.2.3 創傷面に使用しないこと。

### 14.3 薬剤貼付期間中の注意

14.3.1 以下の療法を行うときは、前もって本剤を除去すること。  
(1) 電気的除細動(DC細動除去等)[除細動器と接触した場合、本剤の支持体(アルミニウム箔)が破裂することがある。][14.1 参照]

(2) ジアテルミー(高周波療法)[本剤の温度が上昇するおそれがある。]

(3) MRI(核磁気共鳴画像法)[本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。]

## 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、作用が減弱することがある。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。

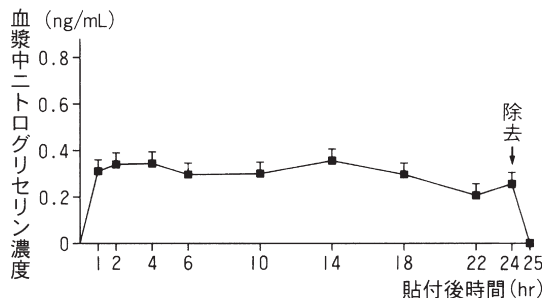
15.1.2 肺疾患、虚血性心疾患、脳虚血の患者で低酸素血症がある場合には、本剤の使用により低酸素状態が悪化することがある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回貼付

健康成人にニトログラムTTS25mg 1枚を24時間貼付したとき、血漿中ニトログリセリン濃度は、貼付1時間後から本剤を除去するまで平均0.30ng/mLの定常血漿中濃度を保ち、除去後は速やかに消失している<sup>1)</sup>。



ニトログラムTTS25mg貼付時の血漿中ニトログリセリン濃度 (平均±S.E., n=12)

健康成人にニトログラムTTS25mg 1枚又は2枚を24時間貼付したとき、その定常血漿中ニトログリセリン濃度には用量依存性が認められている<sup>2)</sup>。

#### 16.1.2 反復貼付

健康成人にニトログラムTTS25mg 1枚又は2枚を24時間ごとに貼り替え、4~5日間連続貼付したとき、貼り替えによる血漿中ニトログリセリン濃度の変化は認められず、蓄積性も認められていない<sup>2)</sup>。

同様に、10日間連続貼付したときも、血漿中ニトログリセリン濃度に蓄積性を認めていない<sup>2)</sup>(外国人のデータ)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内臨床試験

労作狭心症患者13例(解析対象例数)を対象に本剤12.5mg/5cm<sup>2</sup>(7例)と25mg/10cm<sup>2</sup>(6例)を封筒法無作為割付けにより2群に分け、symptome-limited多段階エルゴメータ負荷試験を用いて、本剤の狭心症に対する効果と持続性ならびに連用効果を比較検討した結果、本剤25mg/10cm<sup>2</sup>群は、24時間の持続効果が期待でき、安全性も比較的高く、臨床的に有用であると考えられた。副作用発現率は、30.8%(4/13例)であった。主な副作用は、発赤・皮膚刺激2例、頭痛・頸部のはる感じ1例、倦怠感1例であった<sup>3)</sup>。

#### 17.1.2 国内臨床試験

労作狭心症患者13例(解析対象例数)を対象に本剤25mg/10cm<sup>2</sup>(6例)、50mg/20cm<sup>2</sup>(7例)及びプラセボを1回貼付し、それぞれ貼付前、貼付後に運動試験を施行し、プラセボ貼付運動試験成績と比較検討した結果、本剤は1回貼付後24時間まで安定した血漿ニトログリセリン濃度を維持し、労作狭心症患者の運動耐容性を改善することが示され、臨床的に有用であると考えられた。

副作用発現率は、50mg/20cm<sup>2</sup>群で44.4%(4/9例)であった。主な副作用は、軽度の紅斑1例、頭痛3例であった<sup>4)</sup>。

#### 17.1.3 国内臨床試験

労作性狭心症患者6例(解析対象例数)を対象に本剤25mg/10cm<sup>2</sup>及びプラセボを貼付後最長72時間にわたり24時間毎に運動負荷を行うことによる効果持続時間について検討した結果、本剤貼付後の運動耐容時間は貼付後24、48及び72時間とも観察期に比べ有意に延長した。

副作用発現率は、14.3%で7例中1例に頭痛が認められた<sup>5)</sup>。

#### 17.1.4 国内臨床試験

労作・安静狭心症及び異型狭心症患者14例(解析対象例数)を対象に長時間連続記録心電図法を用いた試験した結果、本剤の貼付により、発作のみならず心電図上の虚血性ST偏位も改善することが確認されていることから本剤は有用であると考えられた。副作用発現率は、42.9%(6/14例)であった。主な副作用は、頭痛・頭重感2例、耳鳴り1例、全身発疹2例、搔痒感1例であった<sup>6)</sup>。

#### 17.1.5 国内一般臨床試験

発作回数、硝酸剤消費量、運動能力、心電図所見等を指標とした狭心症に対する全般改善度は59.1%(114/193例)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

ニトロ化合物は、代謝又は非酵素的に分解され、分子内から一酸化窒素(NO)を遊離する。

NOは血管平滑筋の細胞質に存在する可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化することによって細胞内のサイクリックGMP(cGMP)を増加させる。これによりcGMP依存性プロテインキナーゼが活性化され、細胞内の多くのタンパク質がリン酸化又は脱リン酸化されるが、それらの総合的結果として血管平滑筋の弛緩がもたらされる。

#### 18.2 実験的に誘発した心電図上のST偏位に対する作用

18.2.1 ラットにおいて、ニトログームTTS(50mg/20cm<sup>2</sup>)貼付1、24、48時間後にて、vasopressin投与によりもたらされる心虚血性変化(ST下降)に対して抑制効果が認められている<sup>7)</sup>。

18.2.2 イヌにおけるニトログームTTS25mg貼付2時間後に冠状動脈結紮を行った試験にて、心虚血性変化(ST上昇)の抑制がみられている<sup>8)</sup>。

#### 18.3 Angiotensin II 誘発冠血管収縮に対する作用

イヌにおいて、ニトログームTTS25mg貼付1、2時間後にangiotensin IIを投与したとき、冠血流量の減少、左心房圧の上昇及び平均血圧の上昇の抑制がみられ、剥離30分後のangiotensin II投与後の反応では、貼付前の値に回復する傾向がみられている<sup>8)</sup>。

#### 18.4 血行動態に及ぼす影響

イヌにおいて、ニトログームTTS25mg 1枚の貼付は、収縮期血圧を低下させ、拡張期血圧、平均血圧及び左心房圧を低下させる傾向がみられている<sup>8)</sup>。

#### 18.5 耐性発現試験

イヌにおいて、ニトログリセリン静脈内投与時の血行動態変化(収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧の下降及び心拍数の上昇)には、ニトログームTTS25mgを1日1回14日間連続貼付後に、ある程度の減弱がみられている<sup>9)</sup>。

しかしながら、ニトログームTTS25mgを1日1回14日間連続貼付したのち、15日目に本剤貼付2時間後に冠状動脈結紮を行った試験では、心虚血性変化(ST上昇)抑制作用の減弱は認められておらず、耐性の傾向はうかがわれていない<sup>10)</sup>。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

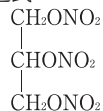
一般的名称：ニトログリセリン(Nitroglycerin)

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：



### 20. 取扱い上の注意

高温を避けて保存すること。

患者には本剤を内袋のまま渡し、本剤を使用するとき内袋から取り出すように指示すること。

### 22. 包装

(分包品)140枚 350枚

### 23. 主要文献

- 1) 社内資料：健康成人における生物学的同等性試験
- 2) Müller, P. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1982, 22 (6), 473-480
- 3) 谷口興一ほか：臨床と研究, 1986, 63(8), 2763-2770
- 4) 野田省二ほか：臨床薬理, 1986, 17(3), 601-618
- 5) 古寺邦夫ほか：診断と治療, 1986, 74(6), 1297-1304
- 6) 矢永尚士ほか：臨床と研究, 1986, 63(7), 2323-2338
- 7) 西村敬治ほか：基礎と臨床, 1985, 19(10), 5200-5202

8) Nakao, K. et al. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res., 1989, 39 (11), 1421-1425

9) 社内資料：反復貼付による耐性発現の検討

10) 社内資料：冠状動脈結紮により誘発した心電図上のST上昇に対する影響

### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

サンファーマ株式会社 くすり相談センター  
〒141-0031 東京都品川区西五反田8-9-5  
受付時間：9時～17時30分  
(土、日、祝日、その他当社の休業日を除く)  
TEL：0120-22-6880  
ホームページ：https://jp.sunpharma.com/

### 26. 製造販売業者等

#### 26.1 製造販売元



サンファーマ株式会社  
東京都港区芝公園1-7-6

(05)