

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（1998年9月）に準拠して作成

経皮吸収型狭心症治療剤

劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)**ニトダーム[®]TTS[®] 25mg**
Nitroderm[®]TTS[®] 25mg

ニトログリセリン経皮吸収型製剤

剤 形	経皮吸収型製剤
規 格 ・ 含 量	ニトダーム TTS 25mg 1 枚中 ニトログリセリン 25mg
一 般 名	和名：ニトログリセリン 洋名：Nitroglycerin
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・ 発売年月日	承認年月日：2009年7月1日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：1989年4月14日
開発・製造・ 輸入・発売・提携 販売会社名	製造販売：サンファーマ株式会社 販売：田辺三菱製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・Fax 番号	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター 〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10 電話 0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

®：登録商標

本 IF は、2020年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

I F利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等などにより薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	1) 用量反応探索試験	7
I-1 開発の経緯	1	2) 効果持続時間検討試験	7
I-2 製品の特徴及び有用性	1	3) 貼付部位検討試験	7
II. 名称に関する項目	2	(4) 検証的試験	7
II-1 販売名	2	1) 無作為化平行用量反応試験	7
(1) 和名	2	2) 比較試験	7
(2) 洋名	2	3) 安全性試験	8
(3) 名称の由来	2	4) 患者・病態別試験	8
II-2 一般名	2	(5) 治療的使用	8
(1) 和名 (命名法)	2	1) 使用成績調査	8
(2) 洋名 (命名法)	2	VI. 薬効薬理に関する項目	9
II-3 構造式又は示性式	2	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
II-4 分子式及び分子量	2	VI-2 薬理作用	9
II-5 化学名 (命名法)	2	(1) 作用部位・作用機序	9
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
II-7 CAS登録番号	2	(3) その他	9
III. 有効成分に関する項目	3	VII. 体内薬物動態に関する項目	10
III-1 有効成分の規制区分	3	VII-1 血中濃度の推移、測定法	10
III-2 物理化学的性質	3	(1) 治療上有効な血中濃度	10
(1) 外観・性状	3	(2) 最高血中濃度到達時間	10
(2) 溶解性	3	(3) 通常用量での血中濃度	10
(3) 融点	3	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	10
(4) 比重	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	10
(5) 屈折率	3	(1) 吸収速度定数	10
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) バイオアベイラビリティ	10
III-4 有効成分の確認試験法	3	(3) 消失速度定数	10
III-5 有効成分の定量法	3	(4) クリアランス	10
IV. 製剤に関する項目	4	(5) 分布容積	10
IV-1 剤形	4	(6) 血漿蛋白結合率	10
(1) 投与経路	4	VII-3 吸収	10
(2) 剤形の区別、規格及び性状	4	VII-4 分布	10
(3) 識別コード	4	(1) 血液-脳関門通過性	10
(4) 無菌の有無	4	(2) 胎児への移行性	10
(5) 酸価、ヨウ素価等	4	(3) 乳汁中への移行性	11
IV-2 製剤の組成	4	(4) 髄液への移行性	11
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	4	(5) その他の組織への移行性	11
(2) 添加物	4	VII-5 代謝	11
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	5	(1) 代謝部位及び代謝経路	11
IV-4 混入する可能性のある夾雑物	5	(2) 代謝に関する酵素 (CYP450等) の分子種	11
IV-5 製剤中の成分の溶出 (放出) 試験	5	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	11
IV-6 製剤中の有効成分の確認試験法	5	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	11
IV-7 製剤中の有効成分の定量法	5	(5) 活性代謝物の速度論的パラメーター	11
IV-8 容器の材質	5	VII-6 排泄	11
IV-9 刺激性	5	VII-7 透析等による除去率	11
V. 治療に関する項目	6	(1) 腹膜透析	11
V-1 効能又は効果	6	(2) 血液透析	11
V-2 用法及び用量	6	(3) 直接血液灌流	11
V-3 臨床成績	6	VIII. 安全性 (使用上の注意) に関する項目	12
(1) 臨床効果	6	VIII-1 警告内容とその理由	12
(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験	6	VIII-2 禁忌内容とその理由	12
1) 単回貼付試験	6	VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	12
2) 反復貼付試験	6	VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	13
(3) 探索的試験	7		

VII-5	慎重投与内容とその理由	13		
VII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14		
VII-7	相互作用	16		
	(1)併用禁忌とその理由	16		
	(2)併用注意とその理由	16		
VII-8	副作用	17		
	(1)副作用の概要	17		
	1)重大な副作用と初期症状	17		
	2)その他の副作用	17		
	(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	17		
	(3)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	20		
	(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	22		
VII-9	高齢者への投与	22		
VII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22		
VII-11	小児等への投与	22		
VII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	22		
VII-13	過量投与	22		
VII-14	適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	22		
VII-15	その他の注意	24		
IX.	非臨床試験に関する項目	26		
IX-1	一般薬理	26		
IX-2	毒性	26		
	(1)単回投与毒性試験	26		
	(2)反復投与毒性試験	26		
	(3)生殖発生毒性試験	26		
	(4)その他の特殊毒性	26		
X.	取扱い上の注意等に関する項目	27		
X-1	有効期間又は使用期限	27		
X-2	貯法・保存条件	27		
X-3	薬剤取扱い上の注意点	27		
X-4	包装	27		
X-5	同一成分・同効薬	27		
X-6	国際誕生年月日	27		
X-7	製造・輸入承認年月日及び承認番号	27		
X-8	薬価基準収載年月日	27		
X-9	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	27		
X-10	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27		
X-11	再審査期間	27		
X-12	長期投与の可否	27		
X-13	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	27		
X-14	保険給付上の注意	27		
XI.	文献	28		
XI-1	引用文献	28		
XI-2	その他の参考文献	28		
XII.	参考資料	29		
XII-1	主な外国での発売状況	29		
XIII.	備考	29		
XIII-1	その他の関連資料	29		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ニトロダーム®TTS®25mg は、ニトログリセリンを経皮的に投与することにより、長時間にわたる安定した血中濃度を維持することを目的として CIBA-GEIGY 社（現 Novartis Pharma 社、スイス）と Alza 社により共同開発された、経皮吸収治療システム

（Transdermal Therapeutic System）である。ニトロダーム®TTS®25mg は 1 枚中にニトログリセリン 25mg を含有し、ヒトの皮膚に 24 時間貼付したとき、約 5mg のニトログリセリンを放出するように設計されている。

本剤は 1 日 1 回の貼付により、狭心症に対する高い有用性が確認されている。

本邦では、1989 年 1 月に輸入承認され、1994 年 3 月に再審査が終了した。

なお、2016 年 10 月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

I-2. 製品の特徴及び有用性

1. 日本初の Transdermal Therapeutic System である。

2. 1 日 1 回の貼付ですぐれた効果が得られる。

3. 製剤が小さく、使用方法が簡便である。

4. 皮膚刺激が少なく、継続使用が可能である。

5. 安定した血中濃度を 24 時間以上にわたって維持する。

6. 副作用調査例数の累計 4,870 例中 340 例（7.0%）に 411 件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛 98 例（2.0%）、そう痒 82 例（1.7%）、発赤 44 例（0.9%）、かぶれ 40 例（0.8%）等であった（再審査終了時までの集計）。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	ニトロダーム®TTS®25mg
(2) 洋名	Nitroderm®TTS®25mg
(3) 名称の由来	Nitro (ニトログリセリン)、derm (皮膚) TTS® (Transdermal Therapeutic System、一般名称ではなく商標)
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	ニトログリセリン (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Nitroglycerin (JAN)
II-3. 構造式又は示性式	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{ONO}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{ONO}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{ONO}_2 \end{array}$
II-4. 分子式及び分子量	$\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_9$ 227.09
II-5. 化学名 (命名法)	1,2,3-Propanetriol trinitrate
II-6. 慣用名、別名、略名、記号番号	glyceryl trinitrate, glycerol nitric acid triester など
II-7. CAS登録番号	55-63-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分	劇薬
Ⅲ-2. 物理化学的性質	(当社では原体の試験は行っていない。以下、Merck Index第11版より)
(1) 外観・性状	淡黄色の液体で、甘く焼けつくような味がある。
(2) 溶解性	本品1gは800mLの水、4gのエタノール、18gのメタノール、120gの二硫化炭素に溶ける。
(3) 融点	不安定結晶形：2.8℃ 安定結晶形：13.5℃
(4) 比重	D_4^{25} 1.5918
(5) 屈折率	n_D^{15} 1.474
Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性	IV-3. 「製剤の安定性」の項参照
Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法	(1) 硝酸塩反応 (2) アクロレイン生成反応
Ⅲ-5. 有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

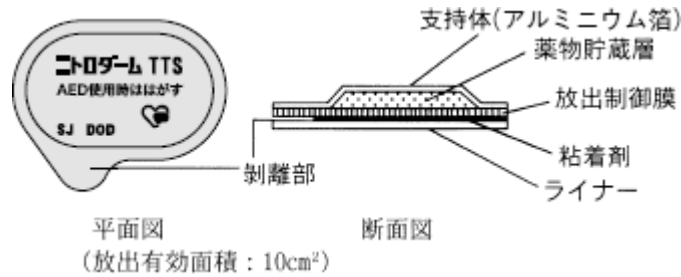
IV-1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別、規格及び性状

- ニトロダーム TTS 25mg は白色の泥状物質をうすいだい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経皮吸収型製剤である。
- ニトロダーム TTS 25mg の薬物放出有効面積は 10cm² である。
- 1 枚中：25mg のニトログリセリンを含有する。（但し、24 時間あたりの放出量は約 5mg）



製剤上の解説：

ニトロダーム TTS 25mg は支持体、薬物貯蔵層、放出制御膜、粘着剤、ライナーの 5 層よりなる。

①支持体

薬物貯蔵層からのニトログリセリンの揮散を防止し、また、光、空気、水分あるいは外力からシステムを保護する。裏面にアルミニウム箔（アルミ積層フィルム）を使用し、表面は皮膚の色に近い肌色を施している。

②薬物貯蔵層

ニトログリセリンをしみ込ませた乳糖をシリコン油に懸濁させた白色の泥状物質。シリコン油にニトログリセリンの一部が溶解・飽和しており、放出により、溶解していたニトログリセリン量が減少しても、乳糖に吸着されていたニトログリセリンが、直ちにシリコン油中に移行・飽和し、放出速度に影響がないよう工夫されている。

③放出制御膜

薬物貯蔵層からのニトログリセリンの放出を制御する高分子フィルム。

④粘着剤

アレルギーや刺激性の少ないシリコン系粘着剤。

⑤ライナー

塩化ビニルフィルムを使用しシステムを使用するまで密閉状態に保ち、使用時に剥離する。

(3) 識別コード

SJ DOD

(4) 無菌の有無

該当しない

(5) 酸化ヨウ素価等

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分の含量）

ニトロダーム TTS 25mg は 1 枚中にニトログリセリンを 25mg 含有する。

(2) 添加物

乳糖、無水ケイ酸、ジメチルポリシロキサン、バックリングフィルム、ポリ塩化ビニルフィルム、その他 2 成分

IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験基準に基づいて保存し、性状、粘着力試験、放出試験、定量及び類縁物質の試験を行った。

	保存条件	期間	保存形態	結果
加速試験	40℃・75%RH	6 ヶ月	アルミニウム包装	揮散により含量が約8%低下した以外は、特に変化なし
	室温	6 ヶ月	アルミニウム包装	変化なし
長期保存試験	室温	3 年	アルミニウム包装	変化なし

IV-4. 混入する可能性のある夾雑物

1,3-ジニトログリセリン、1,2-ジニトログリセリン
1-モノニトログリセリン、2-モノニトログリセリン

IV-5. 製剤中の成分の溶出試験

該当資料なし

IV-6. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) ジフェニルアミン試液による呈色反応
(2) アクロレインの生成によるにおい

IV-7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV-8. 容器の材質

アルミニウム箔

IV-9. 刺激性

ニトロダーム TTS 25mg の皮膚刺激性を健康成人 12 例で検討した。¹⁾
ニトロダーム TTS 25mg の皮膚刺激指数は 50.0 で、除去 30 分後に軽い紅斑をみただけで、残留刺激も認めなかった。

試料	－	±	+	±	+	被験者数	評点総和	皮膚刺激指数***
ニトロダーム TTS 25mg	0	12	0	0	0	12	6.0	50.0

方法：各試料を前胸部に 24 時間貼付し、除去 30 分後及び 24 時間後に皮膚反応を判定。
(評点の高い方を採用)

- * 除去 30 分後判定が、除去 24 時間後判定より高かった例
- ** 除去 24 時間後判定が、除去 30 分後判定より高いか同等であった例
- *** 皮膚刺激指数 = $\frac{\text{各試料の評点総和}}{\text{被験者総数}} \times 100$

判定基準	評点
－	0
±	0.5
+	1.0
++	2.0
+++	3.0
++++	4.0

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

狭心症

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

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。

本剤はニトログリセリンの血中濃度を一定に保つことにより、狭心症発作の発現を予防することを目的とした製剤である。ニトログリセリンの血中濃度が定常状態となるのは本剤貼付1～2時間後であり、現に起こっている発作の緩解には不適である。発作発現時には即時的に効果を現わすニトログリセリン又は硝酸イソソルビドの舌下投与などを行うべきである。

V-2. 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。

V-3. 臨床成績

ニトロダームTTS 25mg/10cm²（以下本剤と略）の臨床試験は新医薬品の臨床評価に関するガイドライン作成前に実施されており、本項目は該当すると考えられる試験を参考に記載した。

(1) 臨床効果

短期投与試験：

一般臨床試験において、本剤を4～12週間投与し、その効果を、狭心症発作回数、硝酸剤消費量、運動能力、自覚症状、心電図所見等を指標として、総合的に評価したときの全般改善度は下表のとおりである。

病 型	調査症例数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変・悪化	中等度以上の改善率		軽度以上の改善率	
						改善例 —— 症例数	%	改善例 —— 症例数	%
労作狭心症	91	20	33	25	13	53/91	58.2	78/91	85.7
労作・安静狭心症	83	19	27	16	21	46/83	55.4	62/83	74.7
安静狭心症	19	8	7	3	1	15/19	78.9	18/19	94.7
合 計	193	47	67	44	35	114/193	59.1	158/193	81.9

(社内資料)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回貼付試験

健康成人12名に、本剤1枚を単回貼付し、自覚症状として、頭痛・頭重感等が認められたが、血圧、脈拍数、体温、臨床検査値で臨床上問題となる変動は認めなかった。¹⁾

社内資料：健康成人における生物学的同等性試験

2) 反復貼付試験

(参考：外国人データ)
健康成人12名に本剤1枚を10日間貼付した結果は、国内の単回投与と同様の結果であった。²⁾

Müller, P. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 22 (6), 473-480, 1982

(3) 探索的試験

1) 用量反応探索試験

狭心症に、封筒法にて、低用量群（23例）は治療Ⅰ期（2週）にニトロダームTTS 12.5mg/5cm²システムを1日1回貼付、発作が消失しない場合はさらに治療Ⅱ期（2週）にニトロダームTTS 25mg/10cm²システムを1日1回貼付し、高用量群（30例）はⅠ期にニトロダームTTS 25mg/10cm²システムを1日1回貼付、発作が消失しない場合はさらにⅡ期ニトロダームTTS 50mg/20cm²システムを1日1回貼付し、有効性と安全性を検討した。

その結果、低用量群の最終改善率は54.5%、高用量群は63.3%であり、Ⅰ期よりⅡ期の改善率が高く増量効果がみられた。安全性については、全身性の副作用発現頻度は高用量群で高く、両群とも投与初期にみられたが、Ⅱ期では発現率は減少し、局所性副作用は高用量群で高く、また両群ともⅡ期での発現率が高かった。結論として、狭心症は比較的重篤な疾患であり有効性を重視し、ニトロダームTTS 25mg/10cm²システム1枚を1日1回貼付し、効果不十分かつ忍容性良好な場合、2枚に増量することが望ましいと考えられた。³⁾

新谷博一ほか：臨床と研究 63(5), 1705-1718, 1986

注) 本剤の狭心症に対して承認されている用法・用量は、1日1回1枚（25mg/10cm²）貼付、効果不十分の場合2枚に増量、である。

2) 効果持続時間検討試験

労作狭心症に運動負荷法を用い、運動耐容能を主な指標とした臨床薬理試験では、本剤1~2枚の1日1回の単回及び連続貼付により抗狭心症効果が長時間（24時間以上）にわたり得られることが確認された。^{4~6)}

谷口興一ほか：臨床と研究 63(8), 2763-2770, 1986

野田省二ほか：臨床薬理 17(3), 601-618, 1986

古寺邦夫ほか：診断と治療 74(6), 1297-1304, 1986

労作狭心症に長時間連続記録心電図法を用いた試験では、本剤1~2枚の1日1回の貼付により、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た。⁷⁾

矢永尚士ほか：臨床と研究 63(7), 2323-2338, 1986

3) 貼付部位検討試験

(参考：外国人データ)

健康成人9名にニトロダームTTS 50mg/20cm²システム1枚を、クロスオーバー法にて、胸郭部外側、上腕外側および腸骨陵に貼付し、6時間後の血漿中濃度を比較した結果、3部位で有意差は認めなかった。⁸⁾

Gerardin, A. et al. : *Arzneim. -Forsch. /Drug Res.* 35(II), 2, 530-532, 1985

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

「(3)探索的試験：1)用量反応探索試験」の項参照

2) 比較試験

狭心症に、治療Ⅰ期（2週）は本剤1枚（25mg/10cm²）を1日1回貼付、さらに治療Ⅱ期（2週）は狭心発作が消失した場合は同量、消失しない場合は本剤2枚を1日1回貼付し、対照薬として硝酸イソソルビド持効錠（20mg錠）を同様に1日2錠ないし4錠投与した二重盲検群間比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。⁹⁾

新谷博一ほか：薬理と治療 14(4), 2507-2531, 1986

3) 安全性試験

長期投与試験：

狭心症で本剤 4～6 週間の短期治療で有効かつ忍容性が良好と認められた症例について、長期治療（4～13 ヶ月）に移行し、総合的に評価した全般改善度は下表のとおりであり、長期治療においても抗狭心症効果の持続が認められた。また長期投与後新たに発現した副作用は軽度の頭痛が 1 例あるが、継続投与されており、安全性について特に問題は認めなかった。^{10, 11)}

	調査症例数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変・悪化	中等度以上の改善率		軽度以上の改善率	
						改善例 —— 症例数	%	改善例 —— 症例数	%
短期治療	23	9	6	5	3	15/23	65.2	20/23	87.0
長期治療	23	12	5	3	3	17/23	73.9	20/23	87.0

(社内資料)

荒川 規矩男ほか：臨床と研究 63(4), 1310-1322, 1986

勝目 紘ほか：臨床と研究 63(3), 978-987, 1986

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査

使用成績調査での狭心症使用例における改善率（改善以上）は、最終全般改善度68.3%（2843/4162例）、主要項目（発作回数・程度・持続時間、舌下錠消費量、運動能力、患者自身の効果の印象）改善度66.7%（2709/4062例）、自覚症状全般改善度66.2%（2686/4057例）、安静時心電図改善度22.7%（642/2827例）、負荷心電図改善度33.7%（286/849例）であり有用度（有用以上）は70.8%（2951/4171例）であった。¹²⁾

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

硝酸剤、亜硝酸剤

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

血管平滑筋

冠動脈に対して、拡張作用、冠攣縮解除作用を有す。また、末梢血管を拡張し、前負荷及び後負荷を減少させる。前者による冠血流量の増加と、後者による心仕事量の軽減により、抗狭心症作用を示すといわれている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 実験的に誘発した心電図上の ST 偏位に対する作用

(1) ラットにおいて、ニトロダーム TTS 25mg (50 mg/20cm²) 貼付 1、24、48 時間後に、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。¹³⁾

(2) イヌにおけるニトロダーム TTS 25mg 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。¹⁴⁾

2. Angiotensin II 誘発冠血管収縮に対する作用

イヌにおいて、ニトロダーム TTS 25mg 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。¹⁴⁾

3. 血行動態に及ぼす影響

イヌにおいて、ニトロダーム TTS 25mg 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。¹⁴⁾

(3) その他

1. 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、ニトロダーム TTS 25mg 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。¹⁵⁾

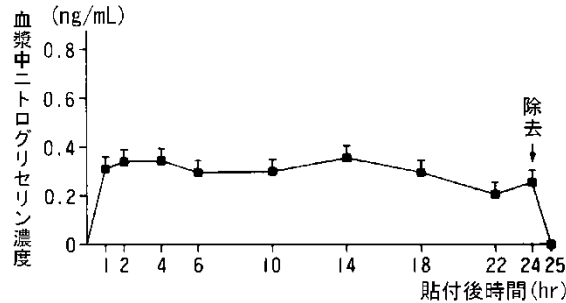
しかしながら、ニトロダーム TTS 25mg を 1 日 1 回 14 日間連続貼付した後、15 日目に本剤貼付 2 時間後に冠状動脈結紮を行った試験では、心虚血性変化 (ST 上昇) 抑制作用の減弱は認められておらず、耐性の傾向はうかがわれていない。¹⁶⁾

VII. 体内薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移、測定法

1. 単回貼付

健康成人にニトロダーム TTS 25mg 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。¹⁾



ニトロダームTTS貼付時の血漿中ニトログリセリン濃度
(平均±S.E., n=12)

(参考：外国人データ²⁾)

健康成人にニトロダーム 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。

健康成人にニトロダーム 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。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。

(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

前項「血中濃度の推移」の項参照

(3) 通常用量での血中濃度

前項「血中濃度の推移」の項参照

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

(参考：外国人データ¹⁷⁾)
生物学的利用率：76%

(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) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII-3. 吸収

経皮吸収

VII-4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性	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
VII-5. 代謝	ニトログリセリン TTS25mg でのデータはない。ニトログリセリンとして以下の情報がある。
(1) 代謝部位及び代謝経路	<p>肝臓、血管壁、血液など</p> <pre> graph TD GTN --> 13GDN[1,3-GDN] GTN --> 12GDN[1,2-GDN] 13GDN --> 1GMN[1-GMN] 12GDN --> 2GMN[2-GMN] 12GDN -.-> G1[グルクロナイド] 2GMN -.-> G2[グルクロナイド] 1GMN --> Glycerol[グリセリン] 2GMN --> Glycerol Glycerol --> CO2[CO2] </pre> <p>GTN : glyceryl trinitrate GDN : glyceryl dinitrate GMN : glyceryl mononitrate</p>
(2) 代謝に関する酵素 (CYP450等) の分子種	肝臓の glutathione-dependent organic nitrate reductase により急速に代謝される。
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	<p>実験動物に中程度の用量の有機硝酸化合物を門脈内に注射しても、血管拡張作用はほとんど、あるいは全く示さない。肝臓を初回循環する間に相当量が代謝される。</p> <p>※初回通過効果を避けるために、ニトログリセリン TTS などの経皮吸収製剤や、舌下錠などの剤形が工夫されている。</p>
(4) 代謝物の活性の有無及びその比率	glyceryl dinitrate の血管拡張作用は、ニトログリセリンの約 1/10 で半減期は約 40 分。
(5) 活性代謝物の速度論的パラメーター	該当資料なし
VII-6. 排泄	ニトログリセリン TTS 25mg でのデータはない。ニトログリセリンとして以下の情報がある。代謝されて、呼気、尿より排泄される。
VII-7. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	該当資料なし
(2) 血液透析	該当資料なし
(3) 直接血液灌流	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

なし

VIII-2. 禁忌内容とその理由

(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。〕

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に共通に記載されている。

低血圧のある患者では、ニトログリセリンの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。

本剤はニトログリセリンが徐々に吸収されるため、血圧に対する影響は比較的少ないものと考えられるが、血管拡張作用・降圧作用をもつ薬剤との併用時には、注意が必要とされる。〔VIII-7.「相互作用」の項参照〕

また、心原性ショックは心臓に一時的な原因（心筋梗塞等）があり、心臓のポンプ機能の障害（心拍出量の低下）によって生じる最も重篤な循環不全状態であり、このような患者ではニトログリセリンの血管拡張作用によりさらに血圧が低下し、また心拍出量が低下して症状を悪化させるおそれがある。

(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。〕

亜硝酸アミル投与による眼圧上昇の報告があり、硝酸、亜硝酸エステル系薬剤には共通に、緑内障に対する注意が記載されている。

しかし、臨床で緑内障を増悪させたとの報告はなく、禁忌ではないとの見解を示すものも多い。

(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。〕

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に共通に記載されている。ニトログリセリンの血管拡張作用により、頭蓋内圧が上昇する可能性がある。

(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。〕

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に共通に記載されている。著しい貧血のある場合には、組織細胞は極度の酸素欠乏状態にあるが、ニトログリセリンの末梢血管拡張作用による血圧の低下、諸臓器への血流の不足により、貧血症状をさらに悪化させる可能性がある。

(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

記載どおり。硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に共通に記載されている。

(6) ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルдена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〔本剤とこれらの薬剤との併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。（VIII-7.「相互作用」の項参照）〕

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に共通に記載されている。〔VIII-6.「重要な基本的注意（7）」の項参照〕

VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

V-1.「効能又は効果」の項参照

VIII-4. 用法・用量に関連する
使用上の注意とその理
由

該当しない。

VIII-5. 慎重投与内容とその理
由

(1) 低血圧の患者
〔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。〕

記載どおり。〔VIII-2.「禁忌(1)」の項参照〕

(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。〕

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に共通に記載されている。ニトログリセリン、硝酸イソソルビド舌下錠を原発性肺高血圧症の患者に投与したところショックを起こしたとの報告がある。

原発性肺高血圧症に対しては、肺動脈圧を下げ心拍出量を増加させる目的で血管拡張薬が用いられるが、症状毎に薬剤の反応性が異なるため、体血管拡張作用の方が強く心拍出量を増加させない場合には血圧が低下しショックを起こすおそれがある。

(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し、症状を悪化させるおそれがある。〕

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に共通に記載されている。ニトログリセリン舌下錠を肥大型閉塞性心筋症の患者に投与したところ心原性ショックを起こしたとの報告がある。

肥大型心筋症のうち、心室中隔の肥厚・突出により収縮期に左室流出路の狭窄を生じ、狭窄部を挟んで心尖部側と大動脈側に圧較差を生じている例を肥大型閉塞性心筋症と呼ぶ。この様な患者に硝酸剤を投与すると、硝酸剤の前負荷・後負荷軽減作用により心拍出量が低下し、また左室内圧較差の増強を引き起こし、かえってその病態を悪化させるおそれがある。

<重要な基本的注意>

(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。

記載どおり。

(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。

火薬工場で高濃度のニトログリセリンの暴露を長期間受けていた労働者で、週末、工場を離れた際に、狭心症発作(まれに心筋梗塞、突然死)が発現したとの報告がある。

臨床では、高用量(1.32g/日)のニトログリセリン注射を受けていた患者で、急な投与中止後、冠血管攣縮によると思われる心筋虚血発現の報告がある。このような治療目的の硝酸剤投与中止による症状悪化はまれであるといわれているが、高用量、長期間のニトログリセリン投与を受けている患者は、投与中止の際、注意が必要である。

(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。

記載どおり。〔VIII-8.副作用(1)-2) その他の副作用の項参照〕

(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。

ニトログリセリンの血管拡張作用により血圧低下を生じることがあり、特に用量が過量となった場合、重篤な低血圧、さらには失神を起こすことがある。しかし、本剤の場合には放出制御膜及び皮膚によりニトログリセリンの血中濃度が制御されているため、過量となることは少ないと考えられる。また、低血圧が起こった場合でも本剤除去と下肢挙上等により速やかに消失する。

(5)**起立性低血圧**を起こすことがあるので注意すること。

立位の場合、血圧低下による脳貧血を起こしやすいので、起立時には注意すべきである。

(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。

本剤開始時には頭痛、めまい等の血管拡張作用による副作用が起こりやすく、症状が高度の場合には自動車の運転等に支障をきたすことが考えられる。したがって、本剤投与開始後、患者の本剤に対する反応性が安定化するまでは、危険を伴うような機械の操作はさせないようにするのが望ましい。

(7)本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤(シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィルクエン酸塩水和物、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)との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤使用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。

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に共通に記載されている。

硝酸薬はグアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリック GMP (cGMP) の生成を促進して細胞内の Ca^{2+} 濃度を低下させ、血管拡張作用を示す。一方、シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィルクエン酸塩水和物、タダラフィルは、cGMP を分解するホスホジエステラーゼタイプ 5 を阻害することにより cGMP の分解を抑制する。このため、両剤を併用すると硝酸薬の降圧作用が増強され、過度に血圧が低下するおそれがある。シルденаフィルクエン酸塩は米国で硝酸薬との併用による複数の死亡例が報告されており、両剤の併用を避けるよう注意喚起されている。国内においても、ニトログリセリン貼付剤を使用中にシルденаフィルクエン酸塩を服用し死亡した症例が報告されている。バルデナフィルクエン酸塩水和物では、健康成人でニトログリセリン舌下錠との併用による血圧への影響を検討した臨床試験で、重篤な低血圧が報告されている。また、硝酸薬と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)は、ともに cGMP の産生を促進することから、両剤の併用により降圧作用が増強することがある。海外において、健康成人を対象にリオシグアト又はプラセボとニトログリセリン舌下錠を併用投与したときの薬力学的相互作用を検討した試験で、相加的な血管拡張作用がみられ、プラセボ投与よりも有意な収縮期血圧の低下が認められたとの報告がある。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

(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 シルденаフィルクエン酸塩（バイアグラ、レバチオ） バルдена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、ザルディア）	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。
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）	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。

(2) 併用注意とその理由

(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 メジャートランキライザー等	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 I ₂ 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。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用調査例数の累計 4,870 例中 340 例 (7.0%) に 411 件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛 98 例 (2.0%)、そう痒 82 例 (1.7%)、発赤 44 例 (0.9%)、かぶれ 40 例 (0.8%) 等であった。(再審査終了時までの調査)

1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
循環器	脳貧血、熱感、潮紅、頻脈、失神	めまい	血圧低下、動悸、浮腫
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	色素脱失斑	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
消化器	—	—	悪心・嘔吐、下痢
その他	尿失禁、便失禁	—	耳鳴、頸部硬直感、疲労感、けん怠感、発汗

注1) このような場合には使用を中止すること。

注2) このような場合には貼付部位を変えるなど適切な処置を行うこと。

臨床試験中に認められた副作用は全身性症状(頭痛等)と、局所性症状(発赤、そう痒等)に分けられる。

全身性症状：ほとんどは血管拡張作用によるもので、投与開始初期に起こりやすい。頭痛はその代表的なものであるが、無処置で継続中に1～2週間程度で消失するか、減量や鎮痛剤投与などで対処できる場合が多く、投与中止を要する例は少ない。アレルギー性の全身性発疹等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止する。

局所症状：本剤は貼付剤であるので、皮膚への直接刺激(一次刺激)による皮膚症状を起こすことがあり、またニトログリセリンの薬理作用(血管拡張作用)に基づく貼付部位の発赤がみられる。貼り換えるときに部位を変えることでほとんど対処できるが、症状が高度の場合には副腎皮質ステロイド外用剤等を塗布する。アレルギー性接触皮膚炎等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止する。

なお、副作用に記載されている症状のうち、本剤の国内での臨床試験では認められていないもの(失神、発汗、尿失禁、便失禁等)もあるが、それはニトログリセリン舌下錠の「使用上の注意」に記載すべき事項を定めた厚生省薬務局長通知(昭和53年3月24日付 薬発第314号)に基づき記載しているものである。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの調査および使用成績調査(調査期間：1989年1月17日～1993年1月16日)における副作用の発現頻度は以下のとおりである。³⁾

	副作用発現頻度		合計
	承認時までの調査	使用成績調査	
調査症例数	489	4381	4870
副作用発現例数(発現率%)	125(25.56)	215(4.91)	340(6.98)
副作用発現件数	164	247	411

副作用の種類	副作用発現頻度(%)		合計 (%)
	承認時までの調査	使用成績調査	
皮膚・皮膚付属器障害	2(0.41)	2(0.05)	4(0.08)
そう痒	1(0.20)		1(0.02)
発疹	2(0.41)	1(0.02)	3(0.06)
自家感作性皮膚炎		1(0.02)	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害	5(1.02)	5(0.11)	10(0.21)
肩こり		1(0.02)	1(0.02)
頸部硬直	1(0.20)		1(0.02)
しびれ(感)		1(0.02)	1(0.02)
めまい	4(0.82)	1(0.02)	5(0.10)
頭のふらつき		1(0.02)	1(0.02)
ふらつき(感)		1(0.02)	1(0.02)
聴覚・前庭障害	1(0.20)		1(0.02)
耳鳴	1(0.20)		1(0.02)
精神障害		1(0.02)	1(0.02)
眠気		1(0.02)	1(0.02)
消化管障害	5(1.02)		5(0.10)
嘔気	2(0.41)		2(0.04)
悪心	1(0.20)		1(0.02)
嘔吐	1(0.20)		1(0.02)
下痢	1(0.20)		1(0.02)
咽喉乾燥	1(0.20)		1(0.02)
肝臓・胆管系障害		4(0.09)	4(0.08)
肝機能異常		1(0.02)	1(0.02)
肝障害		1(0.02)	1(0.02)
GOT上昇		1(0.02)	1(0.02)
GPT上昇		2(0.05)	2(0.04)
代謝・栄養障害		2(0.05)	2(0.04)
血清カリウム上昇		1(0.02)	1(0.02)
血液濃縮		1(0.02)	1(0.02)
心・血管障害(一般)	2(0.41)	4(0.09)	6(0.12)
低血圧		2(0.05)	2(0.04)
血圧低下	1(0.20)	1(0.02)	2(0.04)
浮腫	1(0.20)		1(0.02)
下肢浮腫		1(0.02)	1(0.02)
心拍数・心リズム障害		4(0.09)	4(0.08)
動悸		4(0.09)	4(0.08)
呼吸器系障害		1(0.02)	1(0.02)
咳嗽		1(0.02)	1(0.02)
赤血球障害		2(0.05)	2(0.04)
貧血		1(0.02)	1(0.02)
メトヘモグロビン上昇		1(0.02)	1(0.02)
泌尿器系障害		4(0.09)	4(0.08)
血中クレアチニン上昇		1(0.02)	1(0.02)
腎機能異常		1(0.02)	1(0.02)
腎機能障害		1(0.02)	1(0.02)
BUN上昇		1(0.02)	1(0.02)
一般的全身障害	57(11.66)	62(1.42)	119(2.44)
胸部異常感		1(0.02)	1(0.02)
頭痛	49(10.02)	49(1.12)	98(2.01)
頭重(感)	8(1.64)	10(0.23)	18(0.37)
背(部)痛		1(0.02)	1(0.02)
疲労	2(0.41)	1(0.02)	3(0.06)
けん怠(感)	1(0.20)		1(0.02)
全身けん怠(感)		2(0.05)	2(0.04)

(表つづく)

副作用の種類	副作用発現頻度 (%)		合計 (%)
	承認時までの調査	使用成績調査	
適用部位障害	66(13.50)	134(3.06)	200(4.11)
接触(性)皮膚炎		8(0.18)	8(0.16)
かぶれ	5(1.02)	35(0.80)	40(0.82)
皮疹		5(0.11)	5(0.10)
発疹		4(0.09)	4(0.08)
ザラザラ感		1(0.02)	1(0.02)
腫脹		1(0.02)	1(0.02)
貼付部痛		3(0.07)	3(0.06)
びらん	1(0.20)	2(0.05)	3(0.06)
水疱		1(0.02)	1(0.02)
湿疹	1(0.20)	4(0.09)	5(0.10)
小水疱	1(0.20)		1(0.02)
ピリピリ感	1(0.20)	2(0.05)	3(0.06)
しびれ感	1(0.20)		1(0.02)
皮膚刺激	2(0.41)	2(0.05)	4(0.08)
発赤	22(4.50)	22(0.50)	44(0.90)
紅斑	18(3.68)		18(0.37)
皮膚炎	6(1.23)	10(0.23)	16(0.33)
そう痒	29(5.93)	53(1.21)	82(1.68)

(3) 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

使用成績調査における患者背景別副作用発現状況は以下のとおりである。¹²⁾

背景要因		副作用発現率					(発現症例/症例数)	検定 ¹⁾	
		10	20	30	40	50(%)			
全 症 例			4.9%				(215/4381)	-	
性 別	男		4.3				(107/2460)	Po=0.062	
	女		5.6				(108/1921)		
年 齢	15歳以下		0.0				(0/1)	P<0.01** (P<0.01)	
	16～39歳		6.9				(2/29)		
	40～49歳		8.6				(18/209)		
	50～59歳		6.4				(48/747)		
	60～64歳		7.2				(45/628)		
	65～69歳		5.0				(33/654)		
	70～79歳		3.5				(52/1489)		
	80歳以上		2.6				(16/619)		
	成人(16～64歳)		7.0				(113/1613)	P<0.01**	
高齢者(65歳以上)		3.7				(101/2762)			
	不 明		20.0				(1/5)		
使用理由	労作狭心症		4.5				(101/2239)	Po=0.654	
	安静狭心症		5.0				(43/867)		
	労作安静狭心症		5.8				(60/1040)		
	狭心症(詳細不明)		4.6				(8/174)		
	その他		4.9				(3/61)		
入院・外来	入 院		2.9				(32/1101)	P<0.01**	
	外 来		6.6				(157/2373)		
	入院⇔外来		2.8				(25/882)		
	不 明		4.0				(1/25)		
重症度	軽 症		4.8				(81/1697)	Po=0.646	
	中 等 症		5.2				(110/2131)		
	重 症		4.2				(23/542)		
	不 明		9.1				(1/11)		
罹 病 期 間	6カ月未満		4.6				(52/1127)	Po=0.396 (Po=0.206)	
	6カ月～1年未満		4.3				(20/468)		
	1年～3年未満		5.2				(58/1124)		
	3年～5年未満		6.7				(35/520)		
	5年以上		5.2				(37/717)		
	不 明		3.1				(13/425)		
アレルギー既往有無	な し		4.8				(196/4125)	Po=0.128	
	あ り		8.2				(7/85)		
	不 明		7.0				(12/171)		
合併症有無	な し		5.5%				(76/1391)	Po=0.298	
	あ り		4.7				(139/2971)		
	不 明		0.0				(0/19)		
	合併症内訳	心不全		2.6				(5/196)	-
		高血圧		5.2				(67/1278)	
		心筋梗塞		2.5				(3/118)	
		他の虚血性心疾患		4.3				(1/23)	
		不整脈		4.9				(13/267)	
		脳血管障害		3.0				(10/331)	
		他の循環器系疾患		4.4				(17/386)	
		糖尿病		4.1				(23/557)	
		肝疾患		3.7				(4/107)	
		腎疾患		1.9				(3/154)	
		高脂血症		5.8				(18/312)	
		代謝性疾患		3.2				(2/62)	
		その他(不明含)		5.0				(41/823)	


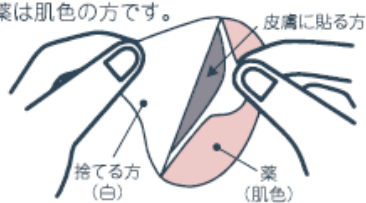


1): χ^2 検定, () ; 順位和検定 * : P<0.05, ** : P<0.01, - : 検定不可

(表つづく)

背景要因		副作用発現率					(発現症例/症例数)	検定 ¹⁾
		10	20	30	40	50(%)		
心筋梗塞既往	なし		5.2				(168/3204)	Po=0.188
	あり		4.2				(45/1078)	
	不明		2.0				(2/99)	
直前治療薬の有無	なし		3.7				(56/1524)	Po=0.005**
	あり		5.7				(155/2724)	
	不明		3.0				(4/133)	
1日投与量	全年齢	≦ 25mg		4.7			(197/4149)	-
		25mg < ≦ 50mg		3.6			(7/194)	
		50mg < ≦ 75mg		0.0			(0/2)	
		75mg < 不明		30.6			(0/0)	
	小児	≦ 25mg		0.0			(0/1)	-
		25mg < ≦ 50mg		0.0			(0/0)	
		50mg < ≦ 75mg		0.0			(0/0)	
		75mg < 不明		0.0			(0/0)	
	成人	≦ 25mg		6.5			(100/1533)	-
		25mg < ≦ 50mg		9.1			(6/66)	
		50mg < ≦ 75mg		0.0			(0/1)	
		75mg < 不明		53.8			(7/13)	
高齢者	≦ 25mg		3.7			(97/2611)	-	
	25mg < ≦ 50mg		0.8			(1/127)		
	50mg < ≦ 75mg		0.0			(0/1)		
	75mg < 不明		13.0			(0/0)		
使用期間	≦ 2週間		2.9			(125/4349)	-	
	≦ 1カ月		0.7			(31/4177)		
	≦ 3カ月		0.5			(19/3637)		
	≦ 6カ月		0.5			(8/1740)		
	≦ 12カ月		1.4			(10/710)		
	≦ 24カ月		2.4			(4/170)		
	24カ月 < 不明		56.3			(0/17)		
貼付部位	胸部		4.9%			(188/3831)	-	
	腰部		5.3			(1/19)		
	上腕部		10.3			(3/29)		
	その他		7.0			(11/158)		
	不明		4.7			(17/361)		
併用薬有無	なし	なし		4.3		(18/423)	Po=0.589	
		あり		5.0		(197/3953)		
		不明		0.0		(0/5)		
	併用薬内訳	カルシウム拮抗薬		4.9			(130/2656)	-
		β-遮断薬		6.9			(39/568)	
		冠血管拡張薬		5.7			(95/1654)	
		硝酸薬 (舌下錠を除く)		5.5			(104/1897)	
その他		4.7			(88/1863)			
貼付前狭心症発作回数	0 ≦ < 3回/2週		5.0			(105/2101)	Po=0.110 (Po=0.543)	
	3 ≦ < 6回/2週		4.4			(48/1079)		
	6 ≦ < 11回/2週		5.4			(34/634)		
	11 ≦ < 21回/2週		5.1			(18/354)		
	21 ≦ < 31回/2週		14.6			(6/41)		
	31回/2週 ≦		6.5			(2/31)		
	不明		1.4			(2/141)		

1) : χ^2 検定, () ; 順位和検定 * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, - : 検定不可

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	VIII-2. 「禁忌(5)」、VIII-8. 「副作用」の項参照
VIII-9. 高齢者への投与	特になし
VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>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使用すること。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>記載どおり。</p> <p>授乳中の婦人には使用することを避け、やむを得ず使用する場合には、授乳を中止させること。〔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。〕</p> <p>本剤での乳汁中への移行に関するデータはない。 他のニトログリセリン外用剤で、出産後15日目の雌ラット腹部に¹⁴Cでラベルしたニトログリセリン外用剤(2.7mg含有)を8時間貼付した実験で、乳汁中放射能が貼付後5時間で最高濃度16µg/mLに達し、剥離後4時間まで持続したのち漸減したとの報告がある。</p>
VIII-11. 小児等への投与	<p>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。〔使用経験がない。〕</p> <p>記載どおり。</p>
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	特に知られていない。
VIII-13. 過量投与	<p>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。</p> <p>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。</p>
VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	<p>貼付部位：</p> <p>(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。 (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。 (3) 創傷面に使用しないこと。 (4) 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。</p> <p>(1)～(4)：VIII-6. 「重要な基本的注意」(3)の項参照。また患者用説明書(次頁)の内容をよく説明する。 (4)：VIII-15. 「その他の注意」(1)1)の項参照。</p>

薬の使い方	注意
<p>① この薬は、胸、腰、上腕のいずれか一カ所に貼って使用します。貼る場所の水分や汗をよく拭き取ってください。</p> <p>② 包装の切り口は手で破ってください。はさみは使用しないでください。</p>  <p>③ 白いシールをゆっくりはがしてください。薬は肌色の方です。</p>  <p>皮膚に貼る方 捨てる方 (白) 薬 (肌色)</p> <p>④ 手のひら全体でしっかりと押さえてください。</p>  <p>裏面の注意をご覧ください。</p>	<p>● 医師の指示に従って使用してください。</p> <p>自動体外式除細動器 (AED) 使用時には、本剤を除去するように、普段、よく行動を共にされる周囲の方にお知らせ下さい。また、本剤を貼る際は、電極パッドの貼付部位 (右鎖骨すぐ下及び左脇下の肋骨最下部) を避けて、AEDの妨げにならないよう考慮して下さい。</p> <p>● 傷や皮膚病のある場所、胸毛の部分には貼らないでください。</p> <p>● 新しい薬に貼りかえる時は、前回と同じ場所を避けてください。</p>  <p>※：薬を貼る場所 * 胸、腰、上腕のいずれに貼っても、ききめに差はありません。</p> <p>ニトロダーム®TTS®で治療中の方はホスホジエステラーゼ5阻害剤 (バイアグラ®錠/レバチオ®錠、レビトラ®錠、シアリス®錠) を服用しないでください。生命に関わる重い副作用を起こすことがあります。</p> <p>● 使用するまでは、包装を開けず高温を避けて保管してください。</p> <p>● 小児の手の届かないところに保管してください。裏面の使い方をご覧ください。</p> <p style="text-align: right;">NIT06GM006</p>

- ・ 使用後のものもニトログリセリンが残存していますので、小児の手の届かないところに捨ててください。
- ・ 一度はがすとつきにくくなります。はがしたり、はがれた時は新しいものに貼りかえて下さい。
- ・ 薬をはがした後、肌に粘着剤が残る場合は、ベビーオイルで拭くととれやすくなります。

AED (自動体外式除細動器) の使用時の注意については、VIII-15. 「その他の注意」 (1) 1) の項参照。

(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) 電氣的除細動(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。]
- 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。]

1) 本剤使用中に手動の電氣的除細動を行った際、本剤の支持体であるアルミニウム箔と除細動器のパドルとの間に電気アークが発生したとの報告、また支持体が破裂したとの報告がある。本剤のプラセボでも同様に破裂が生じることから、システム中のニトログリセリンとの関連はなく、ニトログリセリンの爆発ではないことが確認されている。

したがって電氣的除細動時は、前もって本剤を除去する必要がある。

なお、本剤の破裂の報告は従来より使用されている手動の除細動器によるものであり、AED (自動体外式除細動器) による破裂や火傷は現在まで報告されていない。

しかし、AED 使用時の破裂の可能性は完全には否定できないため、電氣的除細動時 (AED も含む) には前もって本剤を除去する。

2) 本剤に高周波を当てると、本剤の金属層 (支持体のアルミニウム) で電磁氣的共鳴が生じ、高温になる場合があり貼付部位に火傷をきたす可能性がある。使用中の電子レンジのそばに座っていた患者の本剤の貼付部位が熱くなり、はがすと火傷が認められた。この電子レンジはマイクロウエーブ (高周波の一種) が漏れていたらしい。また、本剤に高周波を当て表面温度を検討した実験で、ある種の周波数では著明な温度の上昇が認められた報告がある。

したがってジアテルミー施行時は、前もって本剤を除去する必要がある。

3) 海外の他のニトログリセリン経皮吸収型製剤で MRI 検査時に火傷の報告がみられているが、本剤では国内外で MRI 検査時の火傷の報告はない。しかし MRI の本剤の温度に及ぼす影響を実験した結果では、ある条件下では 1℃程度の温度上昇であったが、他の条件下では 50~100℃の温度上昇と MRI 画像の低下が報告されており、本剤での火傷の可能性を否定することはできないため、MRI 検査時は本剤の貼付部位に関わらず、前もって本剤を除去する必要がある。

(2) 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。

静注製剤を除く全ての硝酸剤の添付文書に共通に記載されている。耐性とは、一般的に同一用量の持続投与によって生じる効果の減弱または消失であると定義されているが、硝酸剤における耐性 (Tolerance) とは、運動耐容時間の低下がみられても発作はコントロールされるなど、効果が完全に消失することは少ない部分耐性といわれており、全ての患者で発現するものではない。

種々の臨床試験で、持続性硝酸剤投与開始後24時間以内に、血管拡張作用等の減弱がみられるとされている。また、全ての持続性硝酸剤の臨床試験成績結果で、耐性の発現が示唆されているが、これらの多くは労作性狭心症患者を対象に、耐性の評価方法として運動耐容能を検討したもので、臨床上の治療目標とされる狭心症発作改善度とは必ずしも結果の一致をみていない。

耐性の予防方法については、国外で間欠投与法 (1日のうちのある一定時間、製剤を剥離して休薬時間を設ける方法) の有用性が報告されており、国内でも2時間の休薬時間をおいた間欠投与法で、耐性発現を予防できたとの報告がある。しかし、間欠投与法の有効性、安全性は現在のところ十分に確認されていない。また、その他の耐性予防法として ACE 阻害剤やシスチンとの併用等の報告もあるが、耐性発現のメカニズムを含めて、現時点では一定の見解には達していない。

(3) 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。

肺疾患、虚血性心疾患、脳虚血の患者では、肺の小気道に異常があることが多く、肺胞内が低酸素となっている部分がある。低酸素の肺胞を経由した血液は、十分なガス交換が行われず、血中の酸素分圧の低下が生じることとなる。この場合、低酸素の肺胞を流れる血流を減少させる機構（肺胞低酸素性血管収縮）が働くことが知られている。つまり、ガス交換を効率よく行うため、低酸素の肺胞へ血液を供給している肺血管が収縮し、正常な肺胞への血流を多くして、低酸素血症となることを防止している。血管拡張剤であるニトログリセリンが投与されると、気道異常のある部分の肺血管も拡張し、低酸素の肺胞内への血流が多くなることにより、血液中の酸素分圧が低下し、結果として低酸素状態を悪化させる可能性がある。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

ニトロダーム TTS 25mg でのデータはない。硝酸剤として以下の情報がある。硝酸剤は、ほとんどすべての平滑筋に対して弛緩作用を有す。血管平滑筋の他、気管支、胆道平滑筋（胆のう、胆管、Oddi 括約筋など）を弛緩させ、消化管（食道を含む）、尿管、子宮平滑筋に対する弛緩作用も認められている。

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

ウサギに貼付可能な最大量のニトロダーム TTS (50 mg/20cm²) 6 枚を、24 時間及び 48 時間貼付した試験において、貼付局所の紅斑、浮腫等の軽度の皮膚症状以外は異常は認められていない。^{18, 19)}

(2) 反復投与毒性試験

ウサギにニトロダーム TTS 25mg1 枚又は 3 枚を 24 時間ごとに貼り替えて、35 日間連続貼付した試験で、貼付局所の紅斑、浮腫等の軽度の皮膚症状がみられたが、一般状態に変化は認められていない。高用量群で、脾臓及び子宮重量の減少傾向がみられたが、病理組織学的変化は認められていない。²⁰⁾

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1. 抗原性試験

モルモットを用いた皮膚感作試験²¹⁾ 及び光接触感作試験²²⁾ において、ニトロダーム TTS25mg の皮膚アレルギー反応及び光アレルギー反応は認められていない。

2. 局所刺激性試験

(1) 一次皮膚刺激性試験^{23, 24)}

ウサギにニトロダーム TTS 25mg を 24 時間又は 48 時間貼付した局所刺激性試験では、軽度の皮膚刺激性が認められている。

(2) 反復皮膚刺激性試験

ウサギにニトロダーム TTS 25mg を 24 時間ごとに貼り替え、5 日間同一部位に反復貼付した試験では、一次刺激性に比べ、皮膚刺激性の中等度の増強が認められている。²⁵⁾

ウサギにニトロダーム TTS 25mg を 24 時間又は 48 時間ごとに場所を変えて貼り替え、36 日間反復貼付した試験では、皮膚刺激性の増強はみられていない。²⁶⁾

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年（長期保存試験の結果による。包装に表示の使用期限内に使用すること。使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。）
X-2.	貯法・保存条件	高温を避けて保存すること。
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	患者には本剤を内袋のまま渡し、本剤を使用するときに内袋から取り出すように指示すること。 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること。
X-4.	包装	ニトロダーム TTS 25mg（分包品） 140枚、350枚
X-5.	同一成分・同効薬	同一成分：ミリステープ 5mg、パソレーターテープ 27mg、ミニトロテープ 27mg など 同効薬：硝酸イソソルビド
X-6.	国際誕生年月日	1981年10月
X-7.	製造・輸入承認年月日 ・承認番号	承認年月日：2009年7月1日 承認番号：22100AMX01747000 <参考：旧販売名品> ニトロダーム TTS 輸入承認年月日：1989年1月17日 承認番号：20100AMY00011000
X-8.	薬価基準収載年月日	2009年9月25日 <参考：旧販売名品> ニトロダーム TTS：1989年4月14日
X-9.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	なし
X-10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日：1994年3月4日 内容：薬事法第14条第2項各号の承認拒否事由のいずれにも該当せず、承認事項の変更なし。
X-11.	再審査期間	1989年1月17日～1993年1月16日：4年（終了）
X-12.	長期投与の可否	厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日）に基づき投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。
X-13.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	2171701S2037 <参考：旧販売名品> ニトロダーム TTS：2171701S2029
X-14.	保険給付上の注意	なし

X I. 文献

X I-1. 引用文献

- | | 社内文献 No |
|---|-------------|
| 1) 社内資料：健康成人における生物学的同等性試験 | [NITU00024] |
| 2) Müller, P. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 22(6), 473-480, 1982 | [NITM00007] |
| 3) 新谷博一ほか：臨床と研究 63(5), 1705-1718, 1986 | [NITJ00017] |
| 4) 谷口興一ほか：臨床と研究 63(8), 2763-2770, 1986 | [NITJ00013] |
| 5) 野田省二ほか：臨床薬理 17(3), 601-618, 1986 | [NITJ00014] |
| 6) 古寺邦夫ほか：診断と治療 74(6), 1297-1304, 1986 | [NITJ00015] |
| 7) 矢永尚士ほか：臨床と研究 63(7), 2323-2338, 1986 | [NITJ00027] |
| 8) Gerardin, A. et al. : Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 35(II), 2, 530-532, 1985 | [NITM00150] |
| 9) 新谷博一ほか：薬理と治療 14(4), 2507-2531, 1986 | [NITJ00016] |
| 10) 荒川 規矩男ほか：臨床と研究 63(4), 1310-1322, 1986 | [NITJ00018] |
| 11) 勝目 紘ほか：臨床と研究 63(3), 978-987, 1986 | [NITJ00026] |
| 12) 樋口郁代ほか：新薬と臨床 43(5), 867-888, 1994 | [NITJ00090] |
| 13) 西村敬治ほか：基礎と臨床 19(10), 5200-5202, 1985 | [NITJ00007] |
| 14) Nakao, K. et al. : Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 39(II), 11, 1421-1425, 1989 | [NITM00829] |
| 15) 社内資料：反復貼付による耐性発現の検討 | [NITU00017] |
| 16) 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 | [NITU00018] |
| 17) Imhof, P. R. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 27(1), 7-12, 1984 | [NITM00064] |
| 18) 沢田隆博ほか：基礎と臨床 19(11), 5629-5632, 1985 | [NITJ00001] |
| 19) 社内資料：ウサギにおける 48 時間貼付による経皮急性毒性試験 | [NITU00004] |
| 20) 有賀光久ほか：基礎と臨床 19(11), 5633-5654, 1985 | [NITJ00002] |
| 21) 長谷川隆司ほか：基礎と臨床 19(11), 5655-5657, 1985 | [NITJ00003] |
| 22) 藤井清文ほか：基礎と臨床 19(11), 5659-5662, 1985 | [NITJ00004] |
| 23) 社内資料：ウサギにおける 24 時間貼付による皮膚一次刺激試験 | [NITU00006] |
| 24) 高橋昌三ほか：基礎と臨床 19(11), 5663-5673, 1985 | [NITJ00005] |
| 25) 社内資料：ウサギにおける反復皮膚刺激試験 | [NITU00008] |
| 26) 高橋昌三ほか：基礎と臨床 19(11), 5675-5686, 1985 | [NITJ00006] |

X I-2. その他の参考文献

- 1) The Merck Index 第 11 版, 1989 年
- 2) グッドマンギルマン薬理書 第 8 版, 1992 年
- 3) Martindale, The Extra Pharmacopoeia 第 30 版, 1993 年
- 4) AMA Drug Evaluations 第 6 版, 1986 年

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況	Nitroderm [®] TTS [®]	(Novartis Pharma 社：スイス、ドイツ、フランス、イタリアなど)
	Transderm-Nitro [®]	(Novartis Pharma 社：カナダ)
	Transiderm [®] -Nitro	(Novartis Pharma 社：イギリス、スウェーデンなど)

X III. 備考

X III-1. その他関連資料	なし
------------------	----

製造販売：**サンファーマ株式会社**
東京都港区芝公園 1-7-6

販売：**田辺三菱製薬株式会社**
大阪府大阪市中央区道修町 3-2-10