

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 2013 に準拠して作成

経皮吸収型・心疾患治療剤

●劇薬、処方箋医薬品

バソレーター[®]テープ27mg

VASOLATOR[®] Tape 27mg
(ニトログリセリンテープ)

剤形	テープ剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1枚中ニトログリセリン 27mg を含有
一般名	和名：ニトログリセリン(JAN) 洋名：Nitroglycerin(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2006年7月21日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月8日（販売名変更による） 発売年月日：2006年12月8日（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305 医療関係者向けホームページ http://med.skk-net.com/

本 IF は 2014 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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。

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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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・製薬企業の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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

①規格は A 4 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。

② I F 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「I F 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。

[I F の作成]

① I F 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。

② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの I F 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 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

①「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 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、「I F 記載要領 2013」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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、P D F 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ある。

電子媒体の I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 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、I F 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、I F 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、I F 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があり、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

I F 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。I F 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、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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。

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
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	2
5. 化学名（命令法）	2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	6
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
8. 溶出性	6
9. 生物学的試験法	6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
11. 製剤中の有効成分の定量法	6
12. 力価	6
13. 混入する可能性のある夾雑物	6
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
15. 刺激性	7
16. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12

VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 吸収	16
4. 分布	16
5. 代謝	17
6. 排泄	18
7. トランスポーターに関する情報	18
8. 透析等による除去率	18
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	19
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	21
8. 副作用	22
9. 高齢者への投与	24
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	24
14. 適用上の注意	24
15. その他の注意	25
16. その他	25
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	26
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	31
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	31

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	31
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31
X I. 文献	
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
X III. 備考	
その他の関連資料	35

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ニトログリセリンは、狭心症に対して有効性と安全性に優れた心疾患治療薬（舌下錠）として100年余に渡り広く臨床使用されている。

しかし、ニトログリセリン舌下錠では作用持続時間が短く、必ずしも満足できる臨床効果が得られない場合もあり、薬効の持続安定化を目指して軟膏剤等の剤形的工夫がなされてきた。

1984年より株式会社三和化学研究所、日本油脂株式会社（現：日油株式会社）及び積水化学工業株式会社（現：積水メディカル株式会社）が、共同でニトログリセリン外用テープ剤の開発に着手し、1987年からは日清製粉株式会社も加わり研究開発を進めた。その結果、作用発現が速く、かつ持続性に優れた外用テープ剤を開発し、1993年11月に承認を得て1994年6月より販売を開始した。

その後、さらに取り扱い性・安全性の向上を目指して開発を進めた。その結果、テープの小型化・支持体の材質変更により取り扱い性を向上させるとともに、粘着層の改良により皮膚刺激性がさらに少ない製剤を開発した。

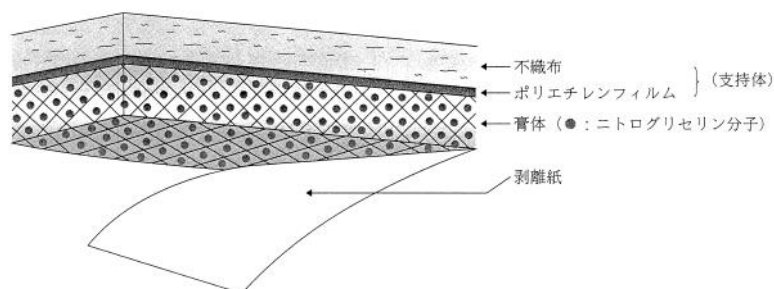
2006年12月に、医療事故防止対策に伴い、販売名を従来のバソレーター[®]テープからバソレーター[®]テープ27mgに変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 徐放性を有する経皮吸収システムである MTS^{*}（Multi-network Transport System）を採用しており、狭心症に対して1日1回の貼付で良好な臨床効果が期待できる¹⁾。
- (2) 狭心症発作回数、速効性硝酸薬の使用量が減少する^{3~9)}。
- (3) 自覚症状を改善し、日常生活での運動量が増加する^{3~9)}。
- (4) 冠血管攣縮を緩解し、心電図 ST 偏位が改善する（イヌ、ウサギ）^{18, 19)}。
- (5) 長期間の反復投与においても狭心症の改善効果を維持する⁹⁾。
- (6) 副作用が発現した場合、取り去ることにより速やかに副作用の軽減を図ることができる²⁾。
- (7) 皮膚より吸収され、直接体循環に移行するため、肝臓での初回通過効果を受けない^{2~8, 19, 20)}。
- (8) 主な副作用は、貼付部位の発赤・そう痒感・発疹、頭痛である。

総症例363例中、副作用が報告されたのは、95例（26.2%）であった。主な症状は貼付部位の発赤49件（13.5%）、貼付部位のそう痒感31件（8.5%）、貼付部位の発疹10件（2.8%）、頭痛39件（10.7%）であった。[剤形サイズ等変更前製剤の承認時]

※：貼付面において、粘着性高分子のアクリル系ポリマーが網目状構造を形成しており、そのポリマーに一定量のニトログリセリンを溶解（1日あたりの吸収量5mg に対して製剤1枚あたり27mg 含有）させることにより、良好な徐放性を示す¹⁾。



II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：バソレーター[®]テープ 27mg

(2) 洋名：VASOLATOR[®]TAPE 27mg

(3) 名称の由来：vaso …………… 脈管、血管
lator …………… dilator：拡張器
vasodilator …… 血管拡張剤

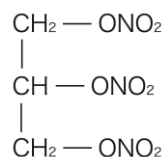
2. 一般名

(1) 和名（命名法）：ニトログリセリン（JAN）

(2) 洋名（命名法）：Nitroglycerin（JAN）

(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：C₃H₅N₃O₉

分子量：227.09

5. 化学名（命名法）

1,2,3-Propanetriol trinitrate (IUPAC)

Glyceryl trinitrate

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

略号：GTN

治験番号：SN2（剤形サイズ等変更前製剤：SK-866）

7. CAS 登録番号

55-63-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ニトログリセリンは、常温では無色澄明の粘稠性の液体で、味は甘く灼熱感がある。

(2) 溶解性

溶媒	本品 1g を溶かすのに必要な溶媒量
エタノール (absolute)	1.9g
エタノール (96%)	2.5g
水	560g

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 安定型 13.5°C、不安定型 2.8°C

沸点: 125°C

(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

比重: d_{15}^{20} 1.596]

屈折率: n_D^{20} 1.4732

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存状態	結果
室温	6 カ月	遮光ガラス瓶	変化なし
40°C、75%RH	6 カ月	遮光ガラス瓶	変化なし

原料 (10%ニトログリセリン調製液)

3. 有効成分の確認試験法

(1) *N,N*-ジエチル-*N'*-1-ナフチルエチレンジアミンシュウ酸塩及びスルファニル酸の混合物により呈色反応を行う。

(2) アクロレインの生成によりにおいを確認する。

原料 (10%ニトログリセリン調製液)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

充 填 剤：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

展開溶媒：(水：メタノール混液) (3：2)

検 出：紫外吸光光度計 (測定波長：220nm)

原料 (10%ニトログリセリン調製液)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

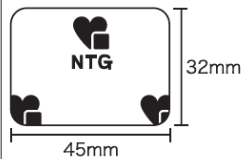
(1) 投与経路

経皮

(2) 剤型の区別, 外観及び性状

1) 区別: テープ剤

2) 外観:

外 形	識別コード等
	Sc251 (アルミ袋に表示) NTG (テープ本体に表示)

3) 性状: パソレーターテープ[®] 27mg は、白色のテープ剤 (14cm²) で、においはない。支持体には、不織布とポリエチレンフィルムを積層した白色のシートを使用し、粘着面は透明なフィルムで保護している。本品はアルミ袋包装品である。

(3) 製剤の物性

粘着力: JIS Z 0237 粘着テープ・粘着シート試験方法により平均 413g の粘着力を示した。

(4) 識別コード

Sc251 (アルミ袋に表示)

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

有効成分の含量: 1 枚 (14cm²: 32mm×45mm) 中ニトログリセリン 27mg を含有

(2) 添加物

アクリル酸 2-エチルヘキシル・メタクリル酸 2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、酢酸エチル、セタノールを含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

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

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	室温	3年	最終包装品*	変化なし

*包装品：アルミ箔／ポリエチレンラミネートフィルム（遮光した気密容器）

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）

該当しない

8. 溶出性

「日局」溶出試験法（パドル法、「精製水」900mL、50rpm）を行うとき、40分、100分及び420分後の溶出率（Mean±S.D.）はそれぞれ29.7±1.0%、48.3±1.3%及び82.5±2.3%であった。

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) *N,N*-ジエチル-*N'*-1-ナフチルエチレンジアミンシュウ酸塩及びスルファニル酸の混合物により呈色反応を行う。

(2) アクロレインの生成によりにおいを確認する。

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

充填剤：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

展開溶媒：水／メタノール混液（3：2）

検出：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

分解物：1,2-GDN、1,3-GDN、1-GMN、2-GMN

(GDN：Glyceryl dinitrate, GMN：Glyceryl mononitrate)

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性²⁾

健康成人男性28例に対し、剤形サイズ等変更前・後の製剤を24時間貼付し皮膚刺激性を比較検討した。剥離除去後の皮膚刺激指数はいずれの群においても低かったが、剥離24時間後の皮膚判定では、剤形サイズ等変更後製剤の方が有意に低い皮膚刺激性を示した。

試料	評 点						皮膚刺激 指 数	
	剥離後 30 分 (例)			剥離後 24 時間* (例)				評点 総和 ^{**}
	－	±	+以上	－	±	+以上		
剤形サイズ等変更後 製剤 (n=28)	11	16	1	27	1	0	10.0	35.7
剤形サイズ等変更前 製剤 (n=28)	8	18	2	21	4	3	12.0	42.9

* p<0.05 (Wilcoxon)

** 剥離後 30 分判定と 24 時間判定のうち刺激の強い方を採用

$$\text{皮膚刺激指数} = \frac{\sum_1^{28} (\text{30 分判定と 24 時間判定の強い方の反応の評点})}{\text{総症例数 (n=28)}} \times 100$$

判定基準	評点
－ : 反応なし	0
± : 軽い紅斑	0.5
＋ : 明らかな紅斑	1
++ : 紅斑と浮腫または丘疹	2
+++ : 紅斑と浮腫と丘疹または小水疱	3
++++ : 大水疱	4

16. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

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。

(解説)

本剤は速効性の薬剤ではないので、既に起こっている狭心症発作の緩解には無効である。したがって、狭心症発作の緩解を目的とする場合には、速効性の薬剤（例えばニトログリセリン舌下錠等）の投与を考慮する必要がある。患者には、本剤は狭心症発作時の緩解には無効であることを十分説明し、理解させておく必要がある。

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27mg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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果^{3~9)}

狭心症患者160例を対象とした臨床試験における有効率は63.1%（101例/160例）であり、発作回数、速効性硝酸薬消費量、自覚的運動能力、心電図所見等に改善が認められた。また、運動耐容能を指標とした試験において、運動耐容時間の延長及び心電図ST偏位の改善が認められた。なお、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められた。

全般改善度

診断名	中等度改善以上		軽度改善以上	
	例数	率 (%)	例数	率 (%)
労作狭心症	58/100	58.0	83/100	83.0
労作兼安静狭心症	28/45	62.2	39/45	86.7
安静狭心症	6/6	100.0	6/6	100.0
異型狭心症*	9/9	100.0	9/9	100.0
合計	101/160	63.1	137/160	85.6

[剤形サイズ等変更前製剤によるデータ]

※本剤は異型狭心症の適応は取得していない。

3) (株)三和化学研究所 社内資料（狭心症に対する有効性及び安全性の検討）

4) 廣澤弘七郎 他：基礎と臨床 25(13):4105, 1991

5) 廣澤弘七郎 他：基礎と臨床 25(14):4417, 1991

6) 山田和生 他：基礎と臨床 25(13):4121, 1991

- 7) 渡辺賢一 他：臨床成人病 21(4):785, 1991
- 8) 花島寛治 他：薬理と治療 19(2):633, 1991
- 9) 関口守衛 他：基礎と臨床 25(15):4833, 1991

(3) 臨床薬理試験

ニトログリセリンの心臓、血管系に対する作用¹⁰⁾

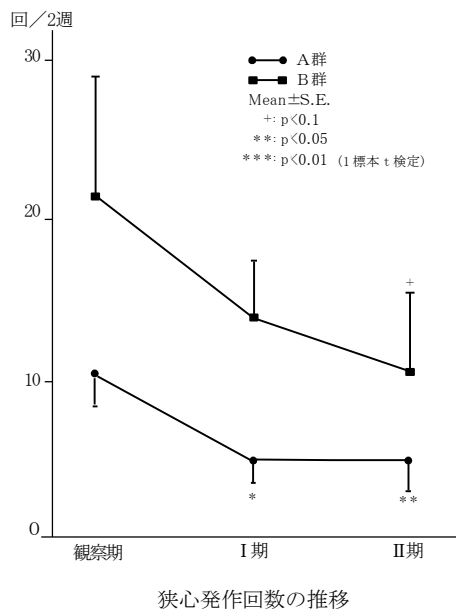
健康成人男子で、ニトログリセリンの心臓、血管系に対する作用をMモード心エコー図及び下大静脈内腔の変化を超音波断層法により検討した。静脈還流量を示す下大静脈 Index は、静脈のコンプライアンスの増大による血液の末梢への再分配が示され、下大静脈内腔は縮小を示した。また、左房径、左室拡張終期径等が減少し、前負荷軽減作用が認められた。これら血行動態諸指標は血漿中ニトログリセリン濃度とよく相関した。

- 10) 岡島智志 他：基礎と臨床 18(6):2489, 1984

(4) 探索的試験³⁾

労作狭心症又は労作兼安静狭心症患者 16 例を対象とした 8 施設における成績は次のとおりである。剤形サイズ等変更前製剤 1/2 枚/日 (治療 I 期) から 1 枚/日投与に増量する (治療 II 期) A 群と 1 枚/日 (治療 I 期) から、2 枚/日投与に増量する (治療 II 期) B 群で、全般改善度 (中等度改善以上)、発作回数を比較したところ以下のものであった。

	治療 I 期	治療 II 期	最終時
A 群	70%	67%	80%
B 群	33%	60%	67%



[剤形サイズ等変更前製剤によるデータ]

- 3) (株)三和化学研究所 社内資料 (狭心症に対する有効性及び安全性の検討)

注) 本剤の承認された用法・用量は「1 日 1 回 1 枚、なお効果不十分な場合は 2 枚に増量する」である。

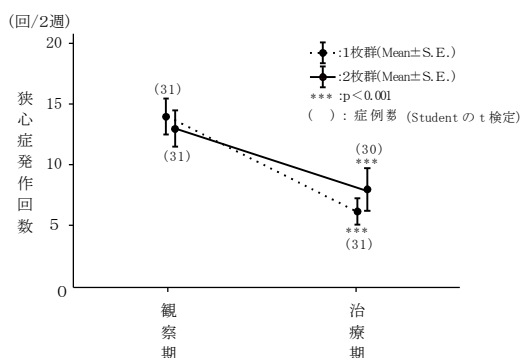
(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験⁴⁾

労作狭心症又は労作兼安静狭心症患者 62 例を対象とした 53 施設における二重盲検群間比較試験（用量検討）の成績は次のとおりである。

剤形サイズ等変更前製剤 1 枚/日投与群（1 枚群）と 2 枚/日投与群（2 枚群）を二重盲検群間比較したところ、全般改善度は、中等度改善以上で 1 枚群は 61.3%、2 枚群は 58.1%であった。また、発作回数の比較は下図のようである。

本試験より、用法・用量は、1 日 1 回 1 枚、効果不十分の場合は 2 枚に増量するのが妥当であると判断された。



[剤形サイズ等変更前製剤によるデータ]

4) 廣澤弘七郎 他：基礎と臨床 25(13):4105, 1991

2) 比較試験⁵⁾

労作狭心症又は労作兼安静狭心症患者 108 例に対し、硝酸イソソルビド徐放錠（1 錠中硝酸イソソルビド 20mg 含有）を対照薬とし、二重盲検試験を行ったところ、剤形サイズ等変更前製剤 1 枚/日貼付での治療効果及び安全性は、硝酸イソソルビド徐放錠の 1 回 1 錠 1 日 2 回投与（40mg/日）と同等であり、本剤の有効性が認められた。

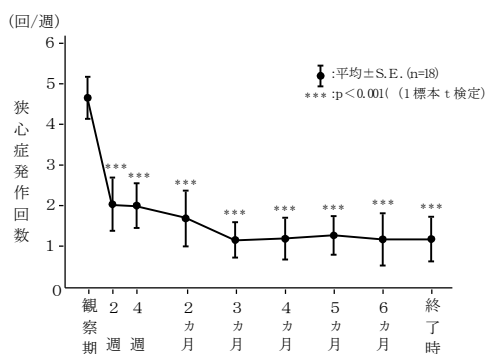
[剤形サイズ等変更前製剤によるデータ]

5) 廣澤弘七郎 他：基礎と臨床 25(14):4417, 1991

3) 安全性試験⁹⁾

狭心症に対する長期投与試験成績（狭心症発作回数の推移）

労作狭心症又は労作兼安静狭心症患者 18 例に剤形サイズ等変更前製剤を 1 日 1~2 枚貼付し 6 ヶ月間長期投与試験を行ったところ、安定した臨床効果を示した。



[剤形サイズ等変更前製剤によるデータ]

9) 関口守衛 他：基礎と臨床 25(15):4833, 1991

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

硝酸イソソルビド、亜硝酸アミル等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位¹¹⁾

血管平滑筋

2) 作用機序^{12~14)}

ニトログリセリンは血管平滑筋において、還元型 SH 基と反応して、Ca ポンプによって細胞外への Ca^{2+} の排出を促進し、細胞内 Ca^{2+} 濃度を低下させるとともに、 Ca^{2+} -calmodulin 複合体を介する myosin light chain kinase のリン酸化を抑制することにより血管平滑筋を弛緩させると考えられている。

また、ニトログリセリン等の有機硝酸薬と同一の作用機序により血管拡張作用を発現する物質として、血管内皮由来弛緩因子 (EDRF : endothelium derived relaxing factor) が報告されており、EDRF の主構成要素が NO であることから、EDRF が「内因性硝酸薬」として生理的に機能している可能性が示唆されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 脈圧低下作用 (イヌ)¹⁵⁾

イヌを用い剤形サイズ等変更前製剤2、4及び8枚/イヌ経皮投与 (ニトログリセリンとして 54、108及び216mg) により、用量依存的な脈圧低下作用が認められた。脈圧低下作用は投与後 1~24時間持続し、プラセボ投与群に比較し有意な低下であった ($p < 0.05$: Student の t 検定)。同時に測定した血漿中ニトログリセリン濃度も24時間持続した。投与24時間後に本剤を剥離すると血中からニトログリセリンは速やかに消失し、また、脈圧低下作用はプラセボ投与群とほぼ同程度まで回復した。

[剤形サイズ等変更前製剤によるデータ]

2) 心循環機能に対する作用 (イヌ)¹⁶⁾

麻酔開胸犬にニトログリセリンとして5、10及び20mg/kg 経皮投与することにより、左心内圧及び大動脈圧を低下させ、心臓に対する後負荷を軽減するとともに、肺動脈楔入圧を低下させ前負荷をも軽減し、心機能の改善作用が認められた。

3) 虚血心における心筋内血流分布に対する作用 (イヌ)¹⁷⁾

麻酔開胸犬の左冠状動脈前下行枝起始部に狭窄を加えることにより作成した実験的虚血心に対し、ニトログリセリンの5mg/kg の経皮投与では、虚血の著しい心筋内層側の血流に対し増加作用を示し、心筋内血流分布を改善した。

4) 実験的に誘発した ST・T 偏位に対する作用 (イヌ、ウサギ、ラット) ^{18,19)}

イヌにおける冠動脈結紮、高コレステロール食飼育ウサギにおける心臓ペーシング負荷、ラットにおけるバソプレシン若しくはアドレナリン投与等により惹起された心電図上の ST・T 偏位に対し、ニトログリセリンは著明な抑制を示し、心筋における酸素需要バランスの改善作用を示した。また、2週間の連用によっても効果に変化はみられなかった。

(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

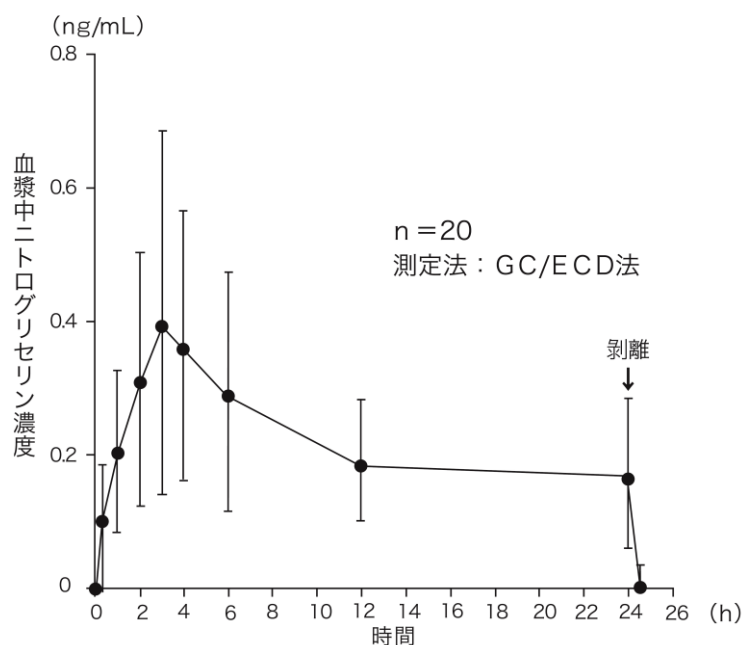
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度²⁾

健康成人男子 20 名の胸部に本剤 1 枚を 24 時間貼付した場合、最高血漿中ニトログリセリン濃度 (C_{max}) は 0.441ng/mL、最高血漿中ニトログリセリン濃度到達時間 (T_{max}) は 3.6 時間であった。24 時間後の血漿中ニトログリセリン濃度は約 0.163ng/mL であり、剥離 30 分後 (24.5 時間後) には測定限界 (0.05ng/mL) 以下であった。



薬物速度論的パラメータ

C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0 \rightarrow 24}$ (ng·h/mL)
0.441 ± 0.253	3.6 ± 0.8	5.220 ± 2.524

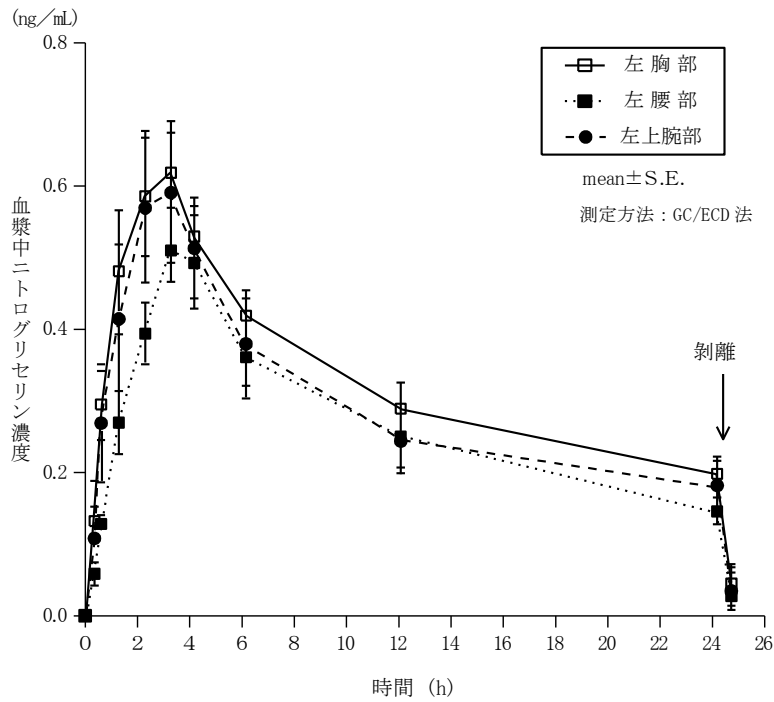
Mean ± S. D.

<参考>

貼付部位別血中濃度²⁰⁾

健康成人男子7名の左胸部、左腰部、左上腕部に剤形サイズ等変更前製剤1枚を24時間貼付した場合、血漿中未変化体濃度の推移、薬物速度論的パラメータは下記のとおりであった。

貼付部位	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0 \rightarrow 24.5}$ (ng·h/mL)
左胸部	0.673	2.86	8.06
左腰部	0.542	3.43	6.60
左上腕部	0.613	3.00	7.26

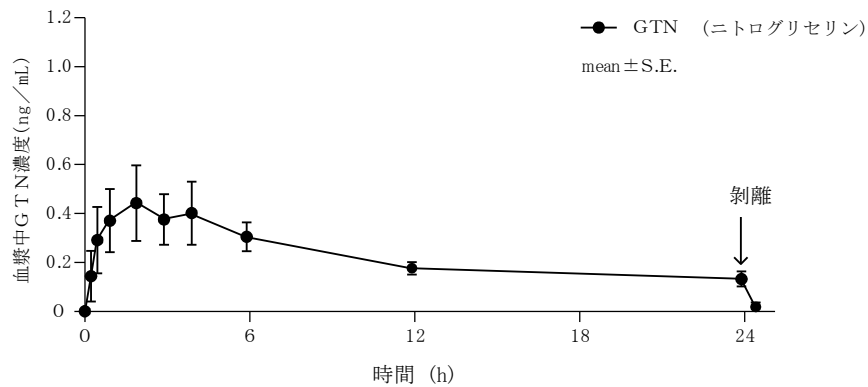


[剤形サイズ等変更前製剤によるデータ]

・高齢者²¹⁾

高齢男子 7 名 (65.9 ± 2.7 歳) に剤形サイズ等変更前製剤 1 枚を 24 時間貼付した場合、血漿中未変化体濃度の推移、薬物速度論的パラメータは下記のとおりであった。

C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0 \rightarrow 24.5}$ (ng·h/mL)
0.47	3.0	5.24



[剤形サイズ等変更前製剤によるデータ]

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(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) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(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

<参考:動物試験データ ラット>²²⁾

ラットに¹⁴C-ニトログリセリンを5mg/kg 経皮投与したところ、蛋白結合率は、貼布後2時間で19.3%、6時間で39.3%、24時間で78.7%であった。

3. 吸収²⁾

吸収部位：経皮吸収

本剤は1枚〔14cm²(32mm×45mm)、粘着剤の厚さ100μm〕中に、ニトログリセリン27mgを含有し、24時間貼付でニトログリセリン5mg放出する製剤である。

胸部に貼付することにより、貼付後30分からニトログリセリンの移行が認められ、30～60分程で定常状態(0.2ng/mL)に達した。また、24時間貼付後剝離することにより血中から速やかに消失し、剝離30分後には測定限界(0.05ng/mL)以下となることが確認されている。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考:動物試験データ ラット>²³⁾

ラットにおいて血液—脳関門の通過が認められている。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>²⁴⁾

ラットにおいて血液—胎盤関門の通過が認められている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>²⁴⁾

ラットにおいて乳汁中への移行が認められている。

(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

<参考：動物試験データ ラット>^{23, 24)}

¹⁴C-ニトログリセリンの経皮投与により放射能は速やかに広く体内に分布し、肝臓、腎臓及び腸管の放射能濃度は高く、時間の経過とともに脂肪、皮膚、副腎、甲状腺、肺、骨髄に増加が認められた。

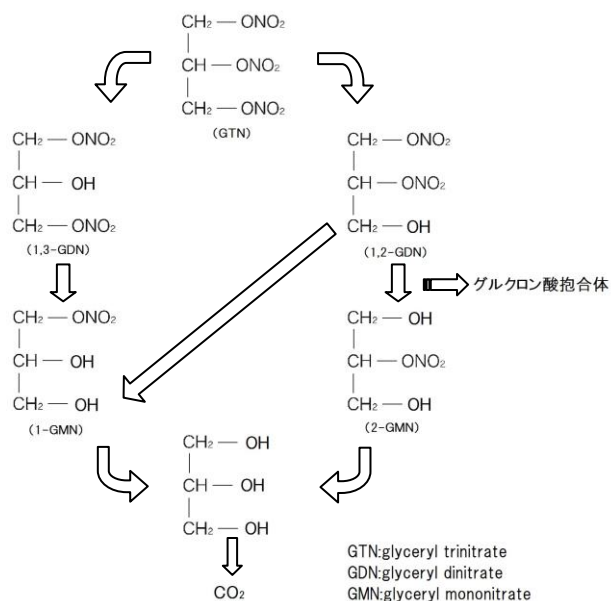
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>²⁵⁾

ニトログリセリンは経皮投与により速やかに吸収され、血中に移行し、肝臓を中心に腎臓、血液中で代謝される。ニトログリセリンは脱ニトロ化され GDN、GMN を経てグリセロールとして尿中へ排泄され、更に一部はグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。また、グリセロールの一部は TCA サイクルを経て炭酸ガスとして呼気中に排泄された。



(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^{2~9, 20)}

ニトログリセリンが皮膚より吸収され、直接体循環に移行するため、肝臓での初回通過効果を受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考：動物試験データ イヌ>²⁶⁾

GDNs (1, 2-GDN+1, 3-GDN)、GMNs (1-GMN+2-GMN) には、ニトログリセリンに比べそれぞれ約 1/10、約 1/100 の活性があった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ²⁰⁾

健康成人男子に剤形サイズ等変更前製剤1枚を胸部に24時間貼付した場合の代謝物の薬物速度論的パラメータを下表に示した。

代謝物	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0→24.5} (ng・h/mL)
GDNs	7	3.16	3.71	46.9
GMNs	7	19.3	20.7	324.0

[剤形サイズ等変更前製剤によるデータ]

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>²²⁾

¹⁴C-ニトログリセリン(5mg/kg)をラットに経皮投与したとき、投与後120時間に放射能は尿中へ投与量の31.8%、糞中へ4.6%、呼気中へ15.9%が排泄された。胆汁中へは投与後24時間で投与量の8.2%が排泄された。

(2) 排泄率

「VII. 6. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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）

- (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。]
- (2) 閉塞隅角緑内障の患者 [眼圧を上昇させるおそれがある。]
- (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。]
- (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。]
- (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
- (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）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. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照]

（解説）

- (1) 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者の循環動態は、ショックを起こした原因及び病期によって異なり、血管拡張剤の投与により病態を更に悪化させる危惧がある。
- (2) ニトログリセリンの使用により眼圧を上昇させるとの報告がある。
- (3) ニトログリセリンの使用により頭蓋内圧を上昇させるとの報告がある。
- (4) 高度な貧血のある患者では、血圧の低下により貧血症状を悪化させることがある。
- (5) 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し、まれに過敏な患者がみられることがあるので、過去にこのような既往歴のある患者には使用しない。
- (6) ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤は cGMP の分解を抑制し、また、グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は cGMP の産生を促進する。一方、ニトログリセリンは cGMP の産生を促進することから、これらの薬剤の併用により cGMP の増大を介するニトログリセリンの降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがある。

3. 効能又は効果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」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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。]
- (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。]
- (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。]

(解説)

- (1) 本剤の血管拡張作用により血圧を低下させる可能性がある。
- (2) 原発性肺高血圧症の患者に硝酸・亜硝酸エステル系薬剤（舌下錠）を投与したところ、心拍出量が減少して、ショックが発現したとの報告がある。
- (3) 肥大型閉塞性心筋症の患者では心室内圧較差の増強をもたらす、病態を更に悪化させるおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与に際しては、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かえること。
- (2) 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用中の患者で、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徐々に投与量を減じる**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。
- (3) **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。
- (4) **起立性低血圧**を起こすことがあるので注意すること。
- (5) 本剤投与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、減量又は投与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。
- (6) 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、本剤投与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、本剤投与前及び投与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。
- (7) 本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがあるので、このような場合には貼付部位を変更し、非ステロイド性抗炎症剤軟膏又はステロイド軟膏等を投与するか、投与中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

- (1) 本剤の使用が長期にわたった場合、耐薬性を生じ、作用が減弱することがある。
- (2) 硝酸・亜硝酸塩に絶えず接触している人（ダイナマイト工場の労働者等）が突然接触しなくなると、冠不全を引き起こしたとの報告がある。このため長期間にわたり本剤を使用した後、中止する場合には冠不全を悪化させるおそれがあるため、他剤との併用下で徐々に投与量を減じること。

- (3) ヒトにおいて、本剤を皮膚より剝離することにより、血中よりニトログリセリンが速やかに消失することが確認されている。下肢を挙上することにより血圧低下が改善され、また必要ならば昇圧剤の投与も考慮する。
- (4) ニトログリセリン製剤の使用により起立性低血圧を起こすことがあるとの報告がある。
- (5) ニトログリセリン製剤の主な副作用として、血管拡張作用に伴う頭痛がみられる。
- (6) ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤は cGMP の分解を抑制し、また、グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は cGMP の産生を促進する。一方、ニトログリセリンは cGMP の産生を促進することから、これらの薬剤の併用により cGMP の増大を介するニトログリセリンの降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがある。
- (7) 本剤投与により貼付部位に発赤、発疹、そう痒感等があらわれることがある。皮膚刺激をさけるため患者には毎回貼付部位を変えるよう指導すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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、ザルティア	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		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

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物 Ca拮抗剤 ACE阻害剤 β遮断剤 利尿剤 降圧剤 三環系抗うつ剤 メジャートランキライザー	血圧低下を増強するおそれがある。	血圧低下作用を相加的に増強する。
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を増強するおそれがある。	血管拡張作用を増強する。
非ステロイド性抗炎症剤 アスピリン等	本剤の作用を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、血管拡張作用を減弱する可能性がある。
アルコール摂取	血圧低下作用を増強するおそれがある。	血圧低下作用を相加的に増強する。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 363 例中、副作用が報告されたのは 95 例 (26.2%) であった。主な症状は貼付部位の発赤 49 件 (13.5%)、貼付部位のそう痒感 31 件 (8.5%)、貼付部位の発疹 10 件 (2.8%)、頭痛 39 件 (10.7%) であった。[剤形サイズ等変更前製剤の承認時]
なお、本項には頻度が算出できない副作用を含む。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当資料なし

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
循環器		血圧低下、めまい	心拍出量低下、顔面潮紅、熱感、動悸
精神神経系	頭痛	頭重	
消化器		嘔気	嘔吐
皮膚 (貼付部位)	発赤、そう痒感	発疹	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

調査症例数	363 例
副作用の発現症例数	95 例
副作用の発現件数	152 件
副作用の発現症例率	26.2%

副作用の種類	副作用発現症例数 (発現率(%))
中枢・末梢神経系障害	41 (11.3)
ふらつき (感)	1 (0.3)
頭痛	39 (10.7)
頭重 (感)	9 (2.5)
消化管障害	2 (0.6)
悪心	1 (0.3)
吐き気	1 (0.3)
心・血管障害 (一般)	2 (0.6)
チアノーゼ	1 (0.3)
血圧低下	1 (0.3)
心拍数・心リズム障害	1 (0.3)
脈拍数増加	1 (0.3)
一般全身障害	3 (0.8)
顔面腫脹感	1 (0.3)
四肢疼痛	1 (0.3)
脱力感	1 (0.3)
適用部位障害	59 (16.3)
接触 (性) 皮膚炎	4 (1.1)
投与部位発赤	49 (13.5)
投与部位そう痒 (感)	31 (8.5)
投与部位発疹	10 (2.8)
投与部位疼痛	1 (0.3)

[剤形サイズ等変更前製剤承認時]

(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

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

(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

重要な基本的注意

(7)本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがあるので、このような場合には貼付部位を変更し、非ステロイド性抗炎症剤軟膏又はステロイド軟膏等を投与するか、投与中止するなど適切な処置を行うこと。

その他の副作用

皮膚（貼付部位）：発赤、そう痒感（5%以上）、発疹（0.1～5%未満）

9. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では一般的に肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続し、頭痛、頭重、血圧低下等が発現するおそれがあるので、注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)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)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている²⁴⁾。]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

現在までのところ本剤による過量投与の報告はないが、過量投与により血管拡張作用に基づく副作用（頭痛、低血圧等）が好発することが考えられる。

14. 適用上の注意

貼付部位

- (1)皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位には貼付しないこと。
- (2)貼付部位に、発汗、湿潤、汚染等がみられるときには清潔なタオル等でよくふき取ってから本剤を貼付すること。
- (3)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。
- (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。

(解説)

- (1)動物実験において、創傷面に貼付した場合、ニトログリセリンの吸収が促進されるとの報告がある。
- (2)本剤は皮膚に貼付するテープ剤であるため、汗あるいは汚れ等により貼付性が低下し、ニトログリセリンの吸収が阻害されることが考えられる。

- (3)本剤投与により貼付部位に発赤、発疹、そう痒感等があらわれることがある。皮膚刺激をさけるため患者には毎回貼付部位を変えるよう指導すること。
- (4)患者用使用説明書の内容を説明すること。

15. その他の注意

- (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、作用が減弱するおそれがある。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。
- (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、本剤の投与により低酸素状態が悪化するおそれがある。
- (3)硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与によって、メトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。

(解説)

- (1)ニトログリセリンを長期使用することにより、ニトログリセリン又は他の硝酸・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との報告がある。
- (2)ニトログリセリンの大量投与により低酸素血症を引き起こしたとの報告があるため、低酸素血症がある患者に投与する場合には十分注意する必要がある。

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

（バソレーターテープ 27mg に限定されるものではないが、硝酸剤でのデータとして次の情報がある。）硝酸剤はほとんどすべての平滑筋に対して弛緩作用を示す。血管平滑筋の他、気管支、胆道平滑筋（胆嚢、胆管、オッディ括約筋等）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²⁸⁾。

(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

ニトログリセリンの急性毒性：LD₅₀ 値 (mg/kg)^{29~31)}

動物種		経口	皮下	腹腔内	静脈内	経皮
ラット	♂	993	>400	152	>40	>280
	♀	730	>400	139	>40	>280
ウサギ	♂	1607	1860	197.2	88.8	>280
	♀	1729	1860	189.1	91.2	>280

ニトログリセリン代謝物の急性毒性：マウス静脈内投与による LD₅₀ 値 (mg/kg)³²⁾

代謝物	♂	♀
1,2-GDN	1161	1054
1,3-GDN	1179	1115
1-GMN	>3000	>3000
2-GMN	>3000	>3000

[GDN : Glyceryl dinitrate GMN : Glyceryl mononitrate]

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性^{33,34)}

ラットにニトログリセリンとして5.6, 28及び140mg/kg を5週間連続経皮投与した結果、ニトログリセリンの毒性による死亡例はなく、140mg/kg 投与における軽度の貧血傾向を除いては、特記すべき異常は認められなかった。ウサギにニトログリセリンとして5.6, 28及び140mg/kg を5週間連続経皮投与した結果、ニトログリセリンの毒性による死亡例はなく、特記すべき異常は認められなかった。ラット、ウサギとも無影響量はニトログリセリンとして28mg/kg と推定された。

2) 慢性毒性³⁵⁾

ラットにニトログリセリンとして 5.6、28 及び 140mg/kg を 26 週間連続経皮投与した結果、ニトログリセリンの毒性による死亡例はなく、140mg/kg 投与における軽度の肝細胞肥大がみられたが、その他の毒性所見は亜急性毒性試験で認められたものとほぼ同様で質的な差はなかった。無影響量はニトログリセリンとして 28mg/kg と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖試験^{36~39)}

妊娠前及び妊娠初期（ラット）、胎仔の器官形成期（ラット、ウサギ）、周産期及び授乳期（ラット）の各期における影響を検討した。その結果、雌雄の生殖能力、胎仔の発育・次世代への影響はなく、催奇形性を認めなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性試験³³⁾

ニトログリセリンは中枢系に作用するという報告はなく、また、ラットの亜急性毒性試験の回復試験においても依存性を示唆する所見は認められなかった。

2) 抗原性試験⁴⁰⁾

局所刺激性試験でのモルモットを用いたマキシミゼーション試験においては、ニトログリセリンに起因する紅斑及び浮腫は認めなかった。ニトログリセリンは低分子物質であり、短時間で代謝され、また蛋白結合率が低いことから、生体内で抗原性を発現する可能性はほとんどない。また国内外での長年の臨床使用経験からも、抗原性を疑わせる報告はない。

3) 変異原性試験⁴¹⁾

ニトログリセリンの変異原性試験としては、細菌を用いた復帰変異試験（サルモネラ菌及び大腸菌に対する試験）が実施されており、ニトログリセリンは復帰変異コロニーの増加あるいはその傾向も認められず、変異原性は陰性であった。

4) がん原性試験^{42, 43)}

ニトログリセリンのラット及びマウスでのがん原性試験において、がん原性を疑わせる所見は認められていない。また、また国内外での長年の臨床使用経験からがん原性を疑わせる報告はなく、文献的にがん原性はないと推定される。

5) 局所刺激性試験⁴⁴⁾

バスレーターテープ 27mg、バスレーターテープ 27mg 劣化品、プラセボテープ (ニトログリセリン非含有薬)、バスレーターテープ 27mg (剤形サイズ等変更前製剤) と「日局」絆創膏の皮膚一次刺激性をウサギにおいて検討した結果、P. I. I. は全例 2 以下であり低かった。

皮膚一次刺激性試験 (ウサギ、24 時間貼付)

検 体	Draize 法	
	P. I. I.	刺激性
バスレーターテープ 27mg	1. 22	軽度
バスレーターテープ 27mg 劣化品	1. 25	軽度
プラセボテープ	0. 31	軽度
バスレーターテープ 27mg 剤形サイズ等変更前製剤	1. 56	軽度
「日局」絆創膏	1. 78	軽度

P. I. I. : 皮膚一次刺激性インデックス
(2 未満の場合は軽度)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：バソレーターテープ 27mg

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）

有効成分：ニトログリセリン 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（アルミ袋包装及び外箱に表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

取扱い上の注意：患者には本剤を内袋（アルミ袋包装）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。

貼付部位：

- 1) 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位には貼付しないこと。
- 2) 貼付部位に、発汗、湿潤、汚染等がみられるときには清潔なタオル等でよくふき取ってから本剤を貼付すること。
- 3) 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。
- 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。

くすりのしおり：有り

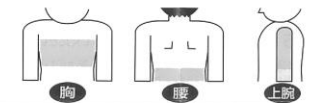
患者用使用説明書：患者指導箋を用意している。

バソレーターテープ27mgのご使用にあたって ●●●●

バソレーターテープ27mgは、皮膚に貼ることで効果を示す心臓病の薬です。先生の指示に従って、正しく使用してください。

注意：この薬を貼る人はバイアグラ錠等のED治療剤を服用しないでください。

貼る場所
白い布状のテープを胸、腰、上腕のいずれかに貼ってください



使う時の注意

- この薬を貼る場所は事前にタオル等で水分や汗をよく拭き取ってから貼ってください。
- 傷口、発赤、発疹、かぶれ等のある場所には貼らないでください。
- 同じ場所に続けて貼ると、かぶれ等を生じることがありますので、場所を変えて貼ってください。また、強いかぶれが生じた場合は先生にご相談ください。

保管について

- 開封後はただちにご使用ください。
- 日のあたる場所や、高温（40℃以上）の場所には置かないでください。特に夏の車内等では60℃を超えることがありますので、絶対に放置しないでください。
- 小児の手の届かないところに保管してください。


バソレーターテープ27mgの使用方法 ●●●●●●●●

注意：必ず白い布状テープを貼ってください。
透明フィルムは薬ではありません。



薬の貼り方（下記の手順で皮膚にしっかりと貼ってください。）

- ① 2箇所の切り込みより開封し、テープを取り出してください。
- ② 透明フィルムを上にして2つに折り、透明フィルムの片側をはがします。
- ③ 白い布状テープをシワにならないように皮膚に貼ってください。
- ④ 残りの透明フィルムもはがし、白い布状テープ全体を貼ってください。



GC-5

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

35 枚 (1 枚×35)

140 枚 (1 枚×140)

350 枚 (1 枚×350)

7. 容器の材質

アルミ袋：アルミ箔／ポリエチレンラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

貼付剤：ミニトロテープ 27mg、メディトランステープ 27mg、ミリステープ 5mg、
ニトロダーム TTS25mg

注射剤：バソレーター注 1mg、バソレーター注 5mg、バソレーター注 25mg、バソレーター注 50mg
ミリスロール注 1mg/2mL、ミリスロール注 10mg/20mL、ミリスロール注 25mg/50mL、
ミリスロール注 50mg/100mL

噴霧剤：ミオコールスプレー0.3mg

錠 剤：ニトログリセリン舌下錠 0.3mg 「NK」、ニトロペン舌下錠 0.3mg

同 効 薬：硝酸イソソルビド

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

バソレーターテープ 27mg

製造販売承認年月日：2006 年 7 月 21 日

承認番号：21800AMX10522000

バソレーターテープ (旧販売名、剤形サイズ等変更後製剤)

製造販売承認年月日：2001 年 3 月 14 日

承認番号：21300AMZ00230000

バソレーターテープ (旧販売名、剤形サイズ等変更前製剤)

製造販売承認年月日：1993 年 11 月 30 日

承認番号：(05AM)第 0650 号

1 1. 薬価基準収載年月日

バソレーターテープ 27mg : 2006 年 12 月 8 日

バソレーターテープ (旧販売名、剤形サイズ等変更後製剤) : 2001 年 7 月 6 日

経過措置期間終了 : 2007 年 8 月 31 日

バソレーターテープ (旧販売名、剤形サイズ等変更前製剤) : 1994 年 6 月 3 日

経過措置期間終了 : 2002 年 8 月 31 日

1 2. 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

1 3. 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

1 4. 再審査期間

該当しない

1 5. 投薬期間制限医薬品に関する情報

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等 (平成18年厚生労働省告示第107号) の一部を改正した平成20 年厚生労働省告示第97号 (平成20年3月19日付) の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

1 6. 各種コード

販売名	HOT(9桁)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
バソレーターテープ 27mg	103357101	2171701S7055	620004815

1 7. 保険給付上の注意

特になし

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 真野光仁 : 診療と新薬 38(8) : 705, 2001 J515898
- 2) 藤田雅巳 他 : 薬理と治療 29(5) : 331, 2001 J515802
- 3) (株) 三和化学研究所 社内資料 (狭心症に対する有効性及び安全性の検討) J501532
- 4) 廣澤弘七郎 他 : 基礎と臨床 25(13) : 4105, 1991 J501219
- 5) 廣澤弘七郎 他 : 基礎と臨床 25(14) : 4417, 1991 J501220
- 6) 山田和生 他 : 基礎と臨床 25(13) : 4121, 1991 J500649
- 7) 渡辺賢一 他 : 臨床成人病 21(4) : 785, 1991 J501534
- 8) 花島寛治 他 : 薬理と治療 19(2) : 633, 1991 J501535
- 9) 関口守衛 他 : 基礎と臨床 25(15) : 4833, 1991 J501536
- 1 0) 岡島智志 他 : 基礎と臨床 18(6) : 2489, 1984 J100017
- 1 1) 第十六改正日本薬局方解説書 (廣川書店) : C-3351, 2011
- 1 2) 今井昭一 : 医学のあゆみ 148(2) : 71, 1989 J501580
- 1 3) 今井昭一 : 治療学 18(3) : 394, 1987 J501581
- 1 4) 井上通敏 他 : 治療学 18(3) : 349, 1987 J501582
- 1 5) (株) 三和化学研究所 社内資料 (作用持続性の検討) J502321
- 1 6) (株) 三和化学研究所 社内資料 (心循環機能に対する作用) J501587
- 1 7) 林 元英 他 : 基礎と臨床 15(4) : 1935, 1981 J100304
- 1 8) 林 元英 他 : 基礎と臨床 15(4) : 1921, 1981 J100315
- 1 9) 林 元英 他 : 基礎と臨床 15(4) : 1947, 1981 J100318
- 2 0) 江渕知命 : 診療と新薬 36(3) : 187, 1999 J513362
- 2 1) 藤田雅巳 他 : 診療と新薬 36(3) : 197, 1999 J513363
- 2 2) 井上恒昭 他 : 応用薬理 28(1) : 75, 1984 J100305
- 2 3) 井上恒昭 他 : 応用薬理 28(3) : 473, 1984 J100306
- 2 4) 井上恒昭 他 : 応用薬理 28(3) : 485, 1984 J100316
- 2 5) 井上恒昭 他 : 応用薬理 28(3) : 493, 1984 J100317
- 2 6) (株) 三和化学研究所 社内資料 (イヌにおける代謝物の心循環機能に対する影響) J501588
- 2 7) (株) 三和化学研究所 社内資料 (項目別副作用発現頻度) J516594
- 2 8) Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics 8th Edition Macmillan Publishing 764, 1990 J501687
- 2 9) (株) 三和化学研究所 社内資料 (ラットにおける急性毒性試験) J501682
- 3 0) (株) 三和化学研究所 社内資料 (ウサギにおける急性毒性試験) J501683
- 3 1) 中村 優 他 : 基礎と臨床 18(7) : 2761, 1984 J100314
- 3 2) (株) 三和化学研究所 社内資料 (マウスにおける代謝物の急性毒性試験) J501977
- 3 3) 中村 優 他 : 基礎と臨床 18(7) : 2773, 1984 J100307
- 3 4) 中村 優 他 : 基礎と臨床 18(7) : 2794, 1984 J100308
- 3 5) 中村 優 他 : 基礎と臨床 18(7) : 2817, 1984 J100309
- 3 6) 佐藤喜代隆 他 : 基礎と臨床 18(8) : 3511, 1984 J100310
- 3 7) 佐藤喜代隆 他 : 基礎と臨床 18(8) : 3525, 1984 J501966

- 3 8) 佐藤喜代隆 他：基礎と臨床 18(8) : 3553, 1984 J501967
3 9) 佐藤喜代隆 他：基礎と臨床 18(8) : 3564, 1984 J501968
4 0) 林 元英 他：基礎と臨床 15(4) : 1955, 1981 J100311
4 1) (株) 三和化学研究所 社内資料 (変異原性試験) J501686
4 2) 高山昭三 他：応用薬理 9(2) : 217, 1975 J501678
4 3) 鈴木 潔 他：応用薬理 9(2) : 229, 1975 J501590
4 4) (株) 三和化学研究所 社内資料 (皮膚一次刺激性試験) J515861
4 5) Gerald GB , et al: Drugs in Pregnancy and Lactation 8th ed. 1312, Lippincott Williams & Wilkins, 2008

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

- (1) 本剤と同一製剤は外国で発売されていない。
- (2) 経皮吸収型のニトログリセリン製剤としては、各国で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA 分類) ⁴⁵⁾

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA 分類とは異なる。

<使用上の注意> 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 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) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。
[動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている ²⁴⁾。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2008 年)

参考：分類の概要

<FDA : Pregnancy category>

B : Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women or animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the 1st trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters).

[動物を用いた研究では胎児への危険性は否定されている。しかしながら、ヒト妊婦に関する対照比較研究は実施されていないもの。あるいは、動物を用いた研究で有害作用が証明されているが、ヒト妊婦の対照比較研究では実証されなかったもの。動物の知見にもかかわらず、妊娠期間中に使用した場合の胎児への障害の可能性はうすいであろうもの。]

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし