

経皮吸収型・虚血性心疾患治療剤

※硝酸イソソルビドテープ40mg「EMEC」

Isosorbide Dinitrate tape 40mg「EMEC」 <硝酸イソソルビド貼付剤>

承認番号	22000AMX00767000
薬価収載	薬価基準収載
販売開始	1997年9月

- 〔貯法〕 室温保存
遮光した気密容器に保存すること。
- 〔使用期限〕 外箱に表示の使用期限内に使用すること。
- 〔注意〕 アルミ袋の開封後は速やかに使用すること。
- 注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

※【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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)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。〔相互作用〕の項参照〕

※【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 肝障害のある患者
〔高い血中濃度が持続するおそれがあるため、減量するなどして使用すること。〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

※2. 重要な基本的注意

- (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) 本剤の貼付により**過度の血圧低下**が起こった場合には、本剤を剥離し、**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) 本剤の投与開始時には、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。

- ※(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)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。

※3. 相互作用

(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 シルデナフィルクエン酸塩(バイアグラ [®])、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 [®])	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。

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1枚中に硝酸イソソルビド40mgを含有する。

なお、添加物として軽質流動パラフィン、脂肪族系炭化水素樹脂、スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、テルペン樹脂、ポリブテン、ミリスチルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、 α -モノイソステアリルグリセリルエーテルを含有する。

2. 製剤の性状

剤形・性状	無色半透明～微黄色半透明の膏体を支持体に展延したテープ剤で、わずかに特異なにおいがある。
識別コード	EE301
大きさ	5.5cm×5.5cm(30cm ²)

【効能・効果】

狭心症、心筋梗塞(急性期を除く)、その他の虚血性心疾患

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は狭心症の発作寛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。

【用法・用量】

通常、成人に対し、1回1枚(硝酸イソソルビドとして40mg)を胸部、上腹部又は背部のいずれかに貼付する。貼付後24時間又は48時間ごとに貼りかえる。
なお、症状により適宜増減する。

2)併用注意 (併用に注意すること)

下記の薬剤等との相互作用により、過度の血圧低下が起こった場合には、本剤を剥離し、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール摂取	血圧低下等が増強されるおそれがある。	血管拡張作用が増強される。
利尿剤	血圧低下等が増強されるおそれがある。	血圧低下作用を増強させる。
血管拡張剤 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おそれがある。	血管拡張作用が増強される。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
循環器	血圧低下、めまい・ふらつき、熱感、潮紅、動悸
精神神経系	脱力感、不快感、頭痛
過敏症 ^{注1)}	皮膚の刺激感、発疹
皮膚	一次刺激性の接触皮膚炎(刺激症状、発赤、痒痒等) ^{注2)} 、アレルギー性接触皮膚炎 ^{注1)} 、接触皮膚炎の後の色素沈着(軽度)
消化器	胃部不快感、食欲不振、嘔吐、悪心

注1) 投与を中止すること。

注2) 貼付部位を変えたり、副腎皮質ステロイド軟膏を塗布するなどの適切な処置を行うこと。

5. 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するおそれがあるので、注意すること。

6. 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)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 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(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

貼付部位

- 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。
- 貼付部位に、発汗、湿潤、汚染等がみられるとき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。
特に夏期は、一般的に密封療法では皮膚症状が誘発されることが知られているので、十分に注意して投与すること。
- 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。
- 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。

9. その他の注意

- 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、類似化合物(ニトログリセリン)の経皮吸収型製剤での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。(①)
- 硝酸イソソルビド製剤の投与によって、メトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

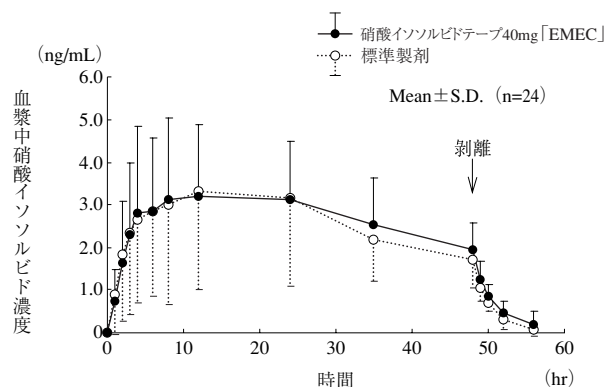
硝酸イソソルビドテープ40mg「EMEC」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1枚(硝酸イソソルビドとして40mg)健康成人男性に絶食下、胸部に48時間単回貼付して血漿中の硝酸イソソルビド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。(②)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

1枚貼付時の薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ
	AUC _{0-56hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)
硝酸イソソルビドテープ40mg「EMEC」	134.84±58.73	3.81±1.97	18.42±11.39
標準製剤	128.76±71.70	3.73±2.45	16.08±9.24

(Mean±S.D., n=24)



1枚貼付時の平均血漿中薬物濃度推移

<参考>貼付中及び剥離後の薬物動態パラメータ

	貼付中(48時間)		剥離後
	AUC _{0-48hr} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	T _{1/2} (hr)
硝酸イソソルビドテープ40mg「EMEC」	129.68±57.35	37.7±13.2 (n=20)	3.0±1.7
標準製剤	124.74±71.18	36.9±19.2 (n=21)	2.4±1.2

(Mean±S.D., n=24)

【臨床成績】

皮膚刺激性

健康成人男性24名を対象として、硝酸イソソルビドテープ40mg「EMEC」1枚(硝酸イソソルビドとして40mg)を胸部に48時間貼付した後の皮膚所見を観察した。その結果、剥離後の貼付部位の皮膚所見に、異常は認められなかった。(②)

【薬効薬理】

硝酸イソソルビドはニトログリセリン同様、構造中より一酸化窒素(NO)を放出し、細胞内cGMP量を増加させることで血管平滑筋を弛緩させる。その結果、心臓に対する前後負荷が軽減され、うっ血性心不全の血行動態が改善される。また、比較的太い冠動脈と共に側副血行路も拡張するため、冠血流量は増大する。静脈血管に選択性が高いが、血圧は下降する。効果発現はニトログリセリンより遅く、持続は長い。(③)

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：硝酸イソソルビド (Isosorbide Dinitrate)

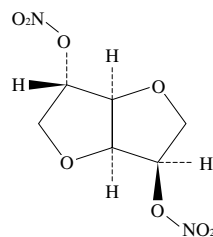
化学名：1,4:3,6-Dianhydro-D-glucitol dinitrate

分子式：C₈H₈N₂O₈

分子量：236.14

融点：約70℃

構造式：



物理化学的性状：

硝酸イソソルビドは、白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに硝酸ようのにおいがある。

本品はN,N-ジメチルホルムアミド又はアセトンに極めて溶けやすく、クロロホルム又はトルエンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

硝酸イソソルビドは急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

【取扱い上の注意】

加速試験

加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、硝酸イソソルビドテープ40mg「EMEC」(最終包装)は、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。(4)

【包装】

硝酸イソソルビドテープ40mg「EMEC」…100枚((1枚×10)×10)
140枚((1枚×7)×20)

※【主要文献】

- ① Demots, H. et al. : J. Am. Coll. Cardiol., 13, 786 (1989)
- ② 生物学的同等性に関する資料(救急薬品工業株式会社 社内資料)
- ③ 第十五改正日本薬局方解説書(廣川書店) C-1813 (2006)
- ④ 安定性に関する資料(救急薬品工業株式会社 社内資料)

※※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

エルメッド エーザイ株式会社 FAX 03(3980)6634
〒170-0013 東京都豊島区東池袋3-23-5

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

※※【商品情報お問い合わせ先】

エルメッド エーザイ株式会社 商品情報センター ☎0120-223-698

エーザイ株式会社 お客様ホットライン室 ☎0120-419-497

製造販売元



救急薬品工業株式会社
富山県射水市戸破32-7

販売元



エルメッド エーザイ株式会社
東京都豊島区東池袋3-23-5

※※販売提携



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

