

使用上の注意改訂のお知らせ

狭心症治療用ISMN製剤

アイトロール[®]錠 10mg
アイトロール[®]錠 20mg

虚血性心疾患治療剤〈持効錠〉

ブランドル[®]錠 20mg

経皮吸収型・虚血性心疾患治療剤

ブランドル[®]テープ[®] 40mg

定量噴霧式・ニトログリセリン舌下スプレー剤

ミオコール[®]スプレー 0.3mg

ニトログリセリン注射液

ミオコール[®]注 5mg
ミオコール[®]注 50mg

2007年11月

トアエイヨー株式会社
 アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、添付文書の「**使用上の注意**」の一部を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい「**使用上の注意**」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂の概要】（自主改訂）

「**禁忌**」、「**重要な基本的注意**」及び「**相互作用（併用禁忌）**」の項のホスホジエステラーゼ5阻害剤に関する記載内容を変更致しました。

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 （各品目の「禁忌」の最後に記載）</p> <p>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。[3.相互作用]の項参照。]</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 （各品目の「禁忌」の最後に記載）</p> <p>ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する勃起不全治療剤（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル水和物）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。[3.相互作用]の項参照。]</p>

次頁に改訂内容の続きがあります。

3～11頁に改訂後の使用上の注意全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）												
【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 （各品目の「重要な基本的注意」の最後に記載） 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、本剤投与中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。	【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 （各品目の「重要な基本的注意」の最後に記載） 本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する勃起不全治療剤（クエン酸シルденаフィル、塩酸バルデナフィル水和物）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、本剤投与中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）	3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと）												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> 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 （バイアグラ錠） バルデナフィル塩酸塩水和物 （レビトラ錠） タダラフィル （シアリス錠） </td> <td style="vertical-align: top;"> 併用により、降圧作用を増強することがある。 </td> <td style="vertical-align: top;"> 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。 </td> </tr> </tbody> </table>	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 （バイアグラ錠） バルデナフィル塩酸塩水和物 （レビトラ錠） タダラフィル （シアリス錠）	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。	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する勃起不全治療剤 クエン酸シルденаフィル （バイアグラ錠） 塩酸バルデナフィル水和物 （レビトラ錠） </td> <td style="vertical-align: top;"> 併用により、降圧作用を増強することがある。 </td> <td style="vertical-align: top;"> 本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する勃起不全治療剤は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。 </td> </tr> </tbody> </table>	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阻害作用を有する勃起不全治療剤 クエン酸シルденаフィル （バイアグラ錠） 塩酸バルデナフィル水和物 （レビトラ錠）	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阻害作用を有する勃起不全治療剤は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。
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 （バイアグラ錠） バルデナフィル塩酸塩水和物 （レビトラ錠） タダラフィル （シアリス錠）	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。											
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阻害作用を有する勃起不全治療剤 クエン酸シルденаフィル （バイアグラ錠） 塩酸バルデナフィル水和物 （レビトラ錠）	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阻害作用を有する勃起不全治療剤は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。											

【改訂理由】

従来より、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する勃起不全治療剤（シルденаフィルクエン酸塩（バイアグラ錠）、バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ錠））について、「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「相互作用（併用禁忌）」の項に記載し注意喚起を行っておりました。

この度、新たにタダラフィル（シアリス錠）が承認、発売されたことに伴い、「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「相互作用（併用禁忌）」の項の記載内容を改訂致しました。

以上のことから、硝酸薬の投与前には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）を服用していないことを十分確認して下さい。また、硝酸薬の投与中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指導して頂きますようお願い致します。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.165」（2007年12月発行予定）に掲載されます。

今回の使用上の注意改訂に併せ、日局及び平成19年8月6日付薬食審査発第0806001号による医薬品の一般的名称（JAN）の変更への対応及びミオコール注5mg、50mgの「取扱い上の注意」の項に安定性試験結果の概要を追加記載致しました。

【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更に血圧を低下させ、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。[3.相互作用]の項参照]

<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。

【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更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。]
- (4) 肝障害のある患者
[副作用が発現しやすくなる。([4.副作用]の項参照)]
- (5) 高齢者 [[5.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) **過度の血圧低下**が起こった場合には、本剤の投与を中止し、**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、本剤投与中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 (バイアグラ錠) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ錠) タダラフィル (シアリス錠)	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。

(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、減量又は投与を中止し、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

承認時までの調査症例562例中、報告された副作用は103例(18.3%)129件であった。主な副作用は、頭痛72件(12.8%)、頭重感4件(0.7%)、めまい4件(0.7%)、動悸4件(0.7%)等であった。また、主な臨床検査値の異常変動は、CK(CPK)上昇1.6%(3/185)、ALT(GPT)上昇1.3%(6/459)、AST(GOT)上昇0.9%(4/458)であった。
市販後の使用成績調査及び特別調査(長期使用成績調査)の症例3,687例中、報告された副作用(臨床検査値の異常変動含む)は280例(7.6%)368件であった。主な副作用は、頭痛140件(3.8%)、ALT(GPT)上昇23件(0.6%)、AST(GOT)上昇16件(0.4%)等であった。
なお、使用成績調査及び特別調査(長期使用成績調査)において、肝機能障害を有する患者の副作用発現率が肝機能正常者と比べて高かった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(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・ふらつき、動悸	血圧低下、浮腫、熱感	
精神神経系	頭痛、頭重感、全身倦怠感	不眠、しびれ	
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒感		
消化器	腹痛、嘔気	下痢、胃もたれ、腹部膨満感、鼓腸、口内乾燥、嘔吐	食欲不振
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH の上昇等		
その他	CK (CPK)、BUN、クレアチニンの上昇	筋肉痛	

注) 投与を中止すること。
発現頻度は承認時及び市販後調査(使用成績調査及び特別調査)の合計から算出した。

5. 高齢者への投与

本剤は他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に比べて肝臓での初回通過効果を受けにくい、一般に高齢者では肝・腎機能が低下していることが多いので、頭痛等の副作用の発現がないことを確認しながら必要に応じて低用量(例えば1回10mg)より投与を開始し、増量するなど慎重に投与すること。

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。
[動物実験(ラット)で大量投与により、胎児及び出生児の体重増加抑制、出生児生存率の低下、発育・分化の遅延が報告されている。]
- (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(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9. 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、休業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) 類似化合物(硝酸イソソルビド)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。
- (3) 狭心症患者を対象とした比較試験において、本剤はカルシウム拮抗剤(ニフェジピン)に比べ、必ずしも優る薬剤ではなく、硝酸イソソルビド持効錠と同等であると判断された。

【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更に血圧を低下させ、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。[3.相互作用]の項参照]

<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。

【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更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。]
- (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 [[5.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) **過度の血圧低下**が起こった場合には、本剤の投与を中止し、**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、本剤投与中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денаフィルクエン酸塩 (バイアグラ錠) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ錠) タダラフィル (シアリス錠)	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。

(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、減量又は投与を中止し、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

総症例 10,098 例中報告された副作用は 463 例(4.59%) 延べ 541 件であった。主な副作用は、頭痛 384 件(3.80%)、めまい 37 件(0.37%)、悪心・嘔吐 22 件(0.22%) 等であった(再審査終了時)。

フランドル錠 20mg

改訂後の「使用上の注意」(〰〰〰部追加改訂箇所)

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	めまい・ふらつき、 熱感、潮紅、動悸	血圧低下、 浮腫	
精神神経系	頭痛、頭重	耳鳴、 全身倦怠感	脱力感、 不快感
過敏症 ^{注)}		発疹	
消化器	悪心・嘔吐、 胃部不快感、 上腹部痛	食欲不振	
肝臓		AST (GOT)、 ALT (GPT) の上昇等	

注) 投与を中止すること。

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

- (1) 服用時：本剤をかみくだいて服用すると、一過性の血中濃度の上昇に伴って頭痛が発生しやすくなるので、本剤はかみくだかずに服用すること。
- (2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9. 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、休業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) 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。

【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更に血圧を低下させ、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。[3.相互作用]の項参照]

<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。

【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更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。]
- (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 [[5.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に注意すること。
- (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)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、本剤投与中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денаフィルクエン酸塩 (バイアグラ錠) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ錠) タダラフィル (シアリス錠)	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。

(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

総症例5,285例中報告された副作用は339例(6.41%)延べ360件であった。主な副作用は接触皮膚炎272件(5.15%)、頭痛52件(0.98%)、血圧低下10件(0.19%)等であった(再審査終了時)。

	5%以上	0.1～5% 未満	0.1%未満	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		頭痛		脱力感、不快感
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、掻痒等) ^{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			悪心	胃部不快感、食欲不振、嘔吐

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: (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は清潔なタオル等に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。
(3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。
(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。

9. 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、休業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) 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。

【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更に血圧を低下させ、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。]「3.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更に血圧を低下させるおそれがある。]
- (2) 心筋梗塞の急性期の患者
[血圧を低下させるおそれがある。]
- (3) 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。]
- (4) 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。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 過度に使用した場合、**急激な血圧低下による意識喪失**を起こすことがあるので、用法・用量に十分注意すること。
過度の血圧低下、意識喪失が起こった場合には、**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。**
- (2) **起立性低血圧**を起こすことがあるので注意すること。
- (3) 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が起こりやすく、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。
- (4) 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、本剤投与中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 (バイアグラ錠) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ錠) タダラフィル (シアリス錠)	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。

(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、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
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 三環系抗うつ剤 メジャートランキライザー等	血圧低下が増強されることがある。	血圧低下作用が相加的に増強される。
アルコール摂取	血圧低下が増強されることがある。	血圧低下作用が相加的に増強される。
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。	血管拡張作用が増強される。

4. 副作用

総症例2,148例中報告された副作用は96例(4.47%)延べ121件であった。主な副作用は、舌のしびれ24件(1.12%)、頭痛19件(0.88%)、舌の刺激感8件(0.37%)、舌痛8件(0.37%)等であった(再審査終了時)。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧低下、ほてり、動悸	めまい	脳貧血、熱感、潮紅
精神神経系	頭痛、頭重感		失神
過敏症 ^{注)}		発疹	
消化器		アフタ性口内炎	悪心・嘔吐
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等	Al-P、LDHの上昇等	
適用部位	舌の刺激感、舌痛、本剤自体による舌のしびれ		
その他		気分不良	発汗、尿失禁、便失禁

注) 投与を中止すること。

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ため、注意すること。

ミオコールスプレー 0.3mg

改訂後の「使用上の注意」(〰〰部追加改訂箇所)

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) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。

[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. 過量投与

徴候、症状：急激な血圧低下による意識喪失等を起こすことがある。

処置：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。

8. 適用上の注意

次の事項について患者への指導を行うこと。

(1) 火気に近づけて使用しないこと。

(2) 目など口以外に向けて使用しないこと。

(3) 高用量を直接肺に吸入した場合には、過度の血行動態の変化につながるおそれがあるので、用法・用量を厳守すること。

(4) 高温では漏洩することがある。夏期の車中、日の当たる場所等では60℃を超えることがあるので、このような場所には放置しないこと。

9. 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、作用が減弱することがある。

なお、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。

(2) 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与によって、ショック又はメトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。

(3) 本剤はエタノールを含有するのでエタノールに過敏な患者には注意して使用すること。

ミオコール注 5mg、50mg

改訂後の「使用上の注意」(〰〰部追加改訂箇所)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

(1) 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) 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) 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。]

(4) 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)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。「3. 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) 新生児及び乳幼児

[「7. 小児等への投与」の項参照]

(2) 高齢者

[「5. 高齢者への投与」の項参照]

(3) メトヘモグロビン血症の患者

[メトヘモグロビン血症をさらに悪化させるおそれがある。]

(4) 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。]

(5) 著しく血圧の低い患者

[血圧低下をさらに悪化させるおそれがあるため、必要ならばドパミン塩酸塩等の昇圧剤を併用すること。]

(6) 肝障害のある患者

[副作用が強くなるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は塩化ビニル製の輸液容器及び輸液セットに吸着されるので、本剤点滴時にはガラス製、ポリエチレン製又はポリプロピレン製の輸液容器を使用すること。また、輸液セットへの吸着は点滴速度が遅い程及び輸液セットの長さが長くなる程吸着率が大きくなるので注意すること。

(2) 用法及び用量のうち急性心不全及び不安定狭心症については吸着のない輸液セットを使用した場合の用法及び用量であり、従って塩化ビニル製の輸液セットを用いる場合には多量を要することがあるので注意すること。

(3) 本剤の作用には個人差がみられるので、本剤投与中は必ず並行して**血圧のモニター**を行うこと。急性心不全に対して本剤を用いる場合にはSwan-Ganzカテーテル等を使用し、**肺動脈拡張期圧、肺動脈楔入圧等の血行動態をモニター**しながら投与すること。また、循環機能検査、動脈血検査、尿量の検査をあわせて行うなど、患者の全身状態を十分に管理しながら投与すること。

(4) 本剤の過剰投与により**血圧が低下し過ぎた場合には投与を中止**すること。また、速やかに血圧を回復させたい場合には**昇圧剤を投与**すること。

(5) 手術後は、患者の血圧が完全に回復するまで管理を行うこと。

(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、本剤投与中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денаフィル クエン酸塩 (バイアグラ錠) バルデナフィル 塩酸塩水和物 (レビトラ錠) タダラフィル (シアリス錠)	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。

(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
パンクロニウム	パンクロニウムの神経筋遮断効果を延長することがある。	機序不明
利尿剤 他の血管拡張剤	血圧低下が増強される。	ともに血圧低下作用を有する。
ヘパリン	ヘパリンの作用を減弱するとの報告がある。	機序不明

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。

(1) 重大な副作用

急激な血圧低下、心拍出量低下等 (頻度不明) : 急激な血圧低下、心拍出量低下、心拍数増加、投与終了後の遷延性血圧低下、リバウンド現象等があらわれることがある。このような副作用があらわれた場合には投与を中止すること。また、速やかに血圧を回復させたい場合には、ドパミン塩酸塩等の昇圧剤を投与すること。

(2) その他の副作用

	頻度不明
循環器	頻脈 ^{注)} 、不整脈
血液	メトヘモグロビン血症
呼吸器	PaO ₂ (動脈血酸素分圧) 低下
精神神経系	頭痛・頭重感
消化器	悪心・嘔吐
その他	乏尿、代謝性アシドーシス、脳浮腫、胸部不快感、倦怠感、口内乾燥感、あくび

注) 頻脈は若年者で発現しやすい。

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し、血圧低下等が発現するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。
[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。]

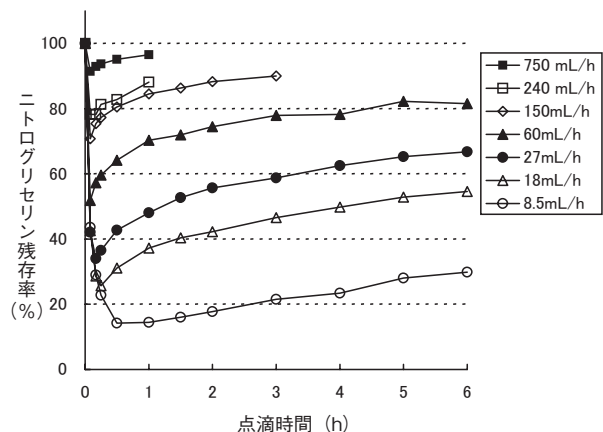
7. 小児等への投与

新生児及び乳幼児には慎重に投与すること。
[メトヘモグロビン還元酵素活性が低いので、メトヘモグロビン血症を起こしやすい。]

8. 適用上の注意

(1) 輸液容器・輸液セット等への吸着 :

ニトログリセリンは、一般的に使用されている塩化ビニル製の輸液容器及び輸液セット等に吸着し、投与量が正確に静脈内に投与されない。吸着率は点滴速度が遅く、投与セットが長い程高くなる。ニトログリセリン濃度は、吸着率の変化に影響を与えない。点滴速度による影響は図のとおりで塩化ビニル管120cmでは点滴速度150mL/h (2.5mL/min) 以上であれば投与量の80%以上が静脈内に注入される。また、塩化ビニル管の長さが長くなる程吸着率は高くなるので、本剤の使用にあたっては点滴速度、塩化ビニル管の長さに十分注意すること。



点滴速度によるニトログリセリン残存率への影響
測定条件：室温 塩化ビニル管の長さ：120cm

(2) 本剤希釈時 :

本剤を pH10 以上のアルカリ性溶液あるいは還元物質 (アスコルビン酸など) を含む溶液で希釈すると、速やかにニトログリセリン含量が低下するので、このような溶液で希釈しないよう注意すること。

(3) アンフルカット時 :

ミオコール注 5mg はアンフルカット時にガラス微小片混入の少ないワンポイントカットアンフルを使用しているので、ヤスリを用いずアンフル頭部のマークの反対方向に折り取ること。
なお、アンフルカット時にはカット部分をエタノール綿等で清拭し、カットすることが望ましい。

