

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・心疾患治療剤

劇薬、処方箋医薬品

メディトランス[®]テープ[°]27mg

Meditranstape 27mg

剤 形	テープ剤(経皮吸収型)
規 格・含 量	1枚中ニトログリセリン 27mg 含有
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	製 造 承 認 年 月 日:2006年 6月16日 (メディトランステープとして2001年 1月11日)
薬 価 基 準 収 載・	薬 価 基 準 収 載 年 月 日:2006年12月 8日 (メディトランステープとして2001年 7月 6日)
販 売 年 月 日	販 売 年 月 日:2001年10月 4日(メディトランステープとして)
開 発・製 造 輸 入・販 売 提 携・販 売 会 社 名	販 売 元:協和キリン株式会社 製 造 販 売 元:トーヨーケム株式会社
担 当 者 の 連 絡 先 電 話 番 号 F A X 番 号	

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用ください

本IFは2019年7月改訂の添付文書(第13版)の記載に基づき改訂した。

IF利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

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、IF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IF記載要領が策定された。

2. IFとは

IF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IFの記載事項とはならない。

3. IF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る。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。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF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「IF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IFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF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IFの内容を充実させ、IF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、製剤の特徴、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IF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

1. 概要に関する項目	1
2. 名称に関する項目	2
3. 有効成分に関する項目	3
4. 製剤に関する項目	4
5. 治療に関する項目	7
6. 薬効薬理に関する項目	9
7. 薬物動態に関する項目	10
8. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	13
9. 非臨床試験に関する項目	18
10. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目	20
11. 文献	21
12. 参考資料	22

1. 概要に関する項目

<p>開発の経緯</p>	<p>ニトログリセリンが医薬品として利用されるようになったのは1879年Murrellが狭心症に対し舌下投与を試みて、その効果を報告したことに端を発している。</p> <p>ニトログリセリンの速効製剤は狭心症発作の緩解には適しているが、作用持続時間が極めて短いため、狭心症発作の予防に適応できる持続性のニトログリセリン製剤が望まれていた。そこで、1984年より株式会社三和化学研究所、日本油脂株式会社及び積水化学工業株式会社は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開発を進めた。協和発酵工業株式会社*は積水化学工業株式会社からこの製剤の供与を受け、1999年にメディトランスニトロとして販売した。メディトランスニトロは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、1日1回の貼付で優れた臨床効果が期待できるコンパクトサイズのニトログリセリン外用テープ剤である。その後、更なる皮膚刺激性の低下と特に高齢者の使用を考慮し、取扱い性の向上及び小型化を目指した新たな製剤の検討を進めてきた。本剤は、メディトランスニトロを改良し、2001年1月に積水化学工業株式会社が代替新規申請により製造承認を取得した製剤である。尚、本剤は2008年4月に積水メディカル株式会社に承継され、2016年7月に積水メディカル株式会社よりトーヨーケム株式会社へ承継された。</p> <p>*現：協和キリン株式会社</p>
<p>製品の特徴及び有用性</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 2. MTS(Multi-network Transport System)による経皮吸収型ニトログリセリンテープ製剤である。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 速やかに血中ニトログリセリン濃度が定常状態に達し、24時間持続する。 2) コンパクトサイズ(32mm×45mm)のため、利便性に優れている。 3. 白色のシート(不織布)の表面には、薄い桃色の識別マークが表示されている。 4. 製剤改良により皮膚刺激性が軽減した。(メディトランスニトロとの比較) [皮膚刺激指数：メディトランステープ27mg=35.7、メディトランスニトロ=42.9] <p>副作用</p> <p>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。剤形サイズ変更前製剤(メディトランスニトロ)承認時における副作用の概要は以下のとおりである。総症例363例中、副作用が報告されたものは、95例(26.17%)であった。主な症状は貼付部位の発赤49件(13.50%)、貼付部位の癢痒感31件(8.54%)、貼付部位の発疹10件(2.75%)、頭痛39件(10.74%)等であった。</p>

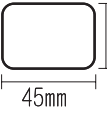

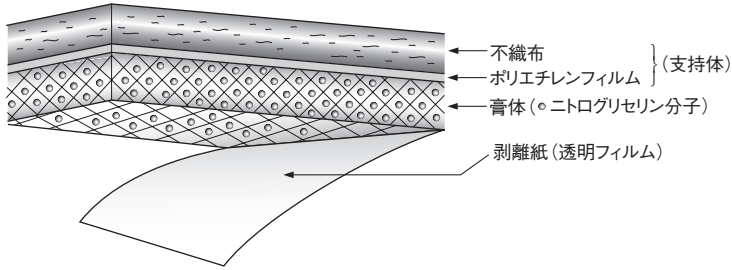
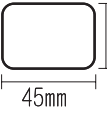

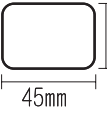

2. 名称に関する項目

販 売 名	和名：メディトランステープ27mg 洋名：Meditranstape27mg 名称の由来：medi..... medicine 薬 trans..... trans-dermal* 経皮的(吸収) } 経皮吸収型の tape 貼付薬 } 貼付製剤 * dermal = skinの意味
一 般 名 (命 名 法)	和名：ニトログリセリン(JAN) 洋名：Nitroglycerin(JAN)
構 造 式 又 は 示 性 式	化学構造式： $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-ONO}_2 \\ \\ \text{CH -ONO}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{-ONO}_2 \end{array}$
分 子 式 及 び 分 子 量	分子式：C ₃ H ₅ N ₃ O ₉ 分子量：227.09
化 学 名	Glyceryl trinitrate 又は 1, 2, 3-Propanetriol trinitrate
慣用名、別名、略号、 記号番号	略号：GTN 開発時治験番号：SN2
C A S 登 録 番 号	55-63-0

3. 有効成分に関する項目

物理化学的性質	外 観・性 状	ニトログリセリンは常温では無色透明の粘稠性の液体で、味は甘く灼熱感がある。		
	溶 解 性	溶 媒	本品1gを溶かすに要する溶媒量	
		水	560g	
		エタノール (absolute)	1.9g	
		エタノール (96%)	2.5g	
	吸 湿 性	該当資料なし		
	融点(分解点)、沸点、凝固点	融点：13.5℃ (安定型)、2.8℃ (不安定型) 沸点：125℃		
酸塩基解離定数	該当資料なし			
分 配 係 数	該当資料なし			
その他の主な示性値	屈折率： n_D^{20} 1.4732 比 重： d_{15}^{20} 1.596			
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ヵ月	遮光ガラス瓶	変化なし
	40℃、RH75%	6ヵ月	遮光ガラス瓶	変化なし
	(原料：10%ニトログリセリン・粘着剤・酢酸エチル溶液)			
有効成分の確認試験法	1. シュウ酸N-(1-ナフチル)-N'-ジエチルエチレンジアミン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おいを確認する。 (原料：10%ニトログリセリン・粘着剤・酢酸エチル溶液)			
有効成分の定量法	液体クロマトグラフ法により定量する。 (充てん剤：液体クロマトグラフ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・粘着剤・酢酸エチル溶液)			

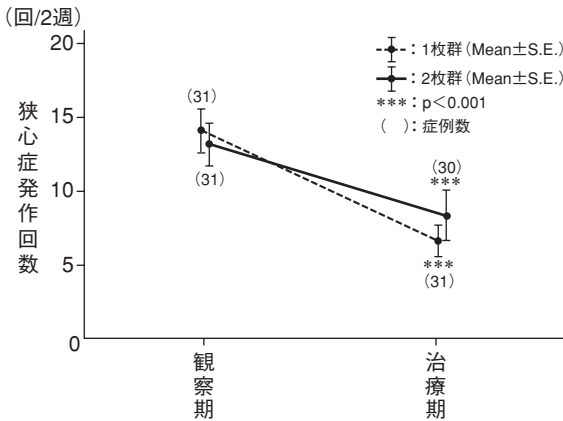
4. 製剤に関する項目

剤 形	投 与 経 路	経皮吸収								
	剤形の区別、規格及び性状	<p>区別：テープ剤 規格：1枚(14cm²)中 ニトログリセリン27mgを含有する</p> <p>性状：本剤は、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。なお、白色のシート(不織布)の表面には、薄い桃色の識別マークが表示されている。 本品はアルミ袋包装品である。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">外形(製剤サイズ)</th> <th colspan="2">識別コード等</th> </tr> <tr> <th>包装材料</th> <th>テープ本体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">  </td> <td style="text-align: center;">KH212 (識別コード)</td> <td style="text-align: center;">  (識別マーク) </td> </tr> </tbody> </table> <p>製剤の構造¹⁾：メディトランステープ27mgは、薬効成分(ニトログリセリン)を経皮吸収させるためにMTS(Multi-network Transport System)を採用している。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)させることで、良好な徐放性を示す。</p> <div style="text-align: center;">  </div>	外形(製剤サイズ)	識別コード等		包装材料	テープ本体		KH212 (識別コード)	 (識別マーク)
	外形(製剤サイズ)	識別コード等								
		包装材料	テープ本体							
		KH212 (識別コード)	 (識別マーク)							
	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。								
識別コード	KH212(アルミ袋に表示)									
酸価、ヨウ素価等	該当しない。									
有効成分(活性成分)の含量	本剤1枚(14cm ² ：32mm×45mm)中ニトログリセリン27mgを含有する。									
製剤の組成	<p>添加物</p> <p>日局セタノール、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</p> <p>添付溶解液の組成及び容量</p> <p>該当しない。</p>									
用時溶解して使用する製剤の調整法	該当しない。									
懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない。									

<p>製剤の各種条件下における安定性</p>	<p>メディトランステープ27mgの保存安定性を評価するために、3ロットの検体について加速試験〔40℃, 75%RH, 6ヵ月間、アルミラミネート袋(気密)包装〕を実施した。</p> <p>その結果、性状、確認試験、純度試験(遊離硝酸イオン及び遊離亜硝酸イオン並びに類緑物質)、形状試験、放出試験及び粘着力試験の各項目については、ほとんど変化が認められなかった。また、ニトログリセリン含量(定量法)については、メディトランスニトロの加速試験結果と同様、やや低下傾向が認められた。</p> <p>これは、ニトログリセリンの分解物(遊離硝酸イオン及び遊離亜硝酸イオン並びに類緑物質)に変化が認められなかったことから、ニトログリセリンの揮散に基づくものと考えられた。</p> <p>この結果より、メディトランステープ27mgはメディトランスニトロと同様、遮光した気密容器(アルミラミネート袋)で保存する時、室温で3年間安定であると推定された。</p> <p>加速試験結果 〔保存条件：40℃, 75%RH、気密(アルミラミネート袋)〕</p> <p>●ニトログリセリン含有量(%)の推移 (各ロット、3回測定の平均)</p> <table border="1" data-bbox="438 593 1449 743"> <thead> <tr> <th>ロット</th> <th>開始時</th> <th>1ヵ月</th> <th>2ヵ月</th> <th>4ヵ月</th> <th>6ヵ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>103.7</td> <td>101.1</td> <td>100.0</td> <td>99.7</td> <td>98.8</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>102.3</td> <td>100.7</td> <td>100.7</td> <td>99.8</td> <td>98.9</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>101.4</td> <td>100.8</td> <td>100.1</td> <td>99.4</td> <td>100.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>参考：メディトランスニトロの安定性試験結果</p> <table border="1" data-bbox="438 810 1449 1131"> <thead> <tr> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結 果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50℃</td> <td>12週間</td> <td>包装品*</td> <td>含量に若干の低下が認められた。</td> </tr> <tr> <td>-20℃</td> <td>2週間</td> <td>包装品*</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>40℃ 10,000Lux</td> <td>4週間</td> <td>未包装品</td> <td>含量に若干の低下並びに1, 2-GDN及び1, 3-GDNに若干の増加が認められた。</td> </tr> <tr> <td>40℃, RH75%</td> <td>4週間</td> <td>未包装品</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>40℃, RH75%</td> <td>6ヵ月</td> <td>包装品*</td> <td>含量に若干の低下が認められた。*</td> </tr> <tr> <td>室 温</td> <td>3.5年</td> <td>包装品*</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>*包装品：アルミラミネート袋〔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)〕</p> <p>※メディトランスニトロの加速試験におけるニトログリセリン含有量(%)の推移 〔保存条件：40℃, 75%RH、気密(アルミラミネート袋)〕</p> <table border="1" data-bbox="459 1265 1449 1424"> <thead> <tr> <th>ロット</th> <th>開始時</th> <th>1ヵ月</th> <th>2ヵ月</th> <th>4ヵ月</th> <th>6ヵ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A'</td> <td>98.4</td> <td>97.1</td> <td>93.8</td> <td>98.3</td> <td>92.7</td> </tr> <tr> <td>B'</td> <td>101.1</td> <td>99.4</td> <td>99.9</td> <td>100.4</td> <td>97.7</td> </tr> <tr> <td>C'</td> <td>104.3</td> <td>103.4</td> <td>100.7</td> <td>101.7</td> <td>98.9</td> </tr> </tbody> </table>	ロット	開始時	1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	A	103.7	101.1	100.0	99.7	98.8	B	102.3	100.7	100.7	99.8	98.9	C	101.4	100.8	100.1	99.4	100.3	保存条件	保存期間	保存形態	結 果	50℃	12週間	包装品*	含量に若干の低下が認められた。	-20℃	2週間	包装品*	変化なし	40℃ 10,000Lux	4週間	未包装品	含量に若干の低下並びに1, 2-GDN及び1, 3-GDNに若干の増加が認められた。	40℃, RH75%	4週間	未包装品	変化なし	40℃, RH75%	6ヵ月	包装品*	含量に若干の低下が認められた。*	室 温	3.5年	包装品*	変化なし	ロット	開始時	1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	A'	98.4	97.1	93.8	98.3	92.7	B'	101.1	99.4	99.9	100.4	97.7	C'	104.3	103.4	100.7	101.7	98.9
ロット	開始時	1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月																																																																								
A	103.7	101.1	100.0	99.7	98.8																																																																								
B	102.3	100.7	100.7	99.8	98.9																																																																								
C	101.4	100.8	100.1	99.4	100.3																																																																								
保存条件	保存期間	保存形態	結 果																																																																										
50℃	12週間	包装品*	含量に若干の低下が認められた。																																																																										
-20℃	2週間	包装品*	変化なし																																																																										
40℃ 10,000Lux	4週間	未包装品	含量に若干の低下並びに1, 2-GDN及び1, 3-GDNに若干の増加が認められた。																																																																										
40℃, RH75%	4週間	未包装品	変化なし																																																																										
40℃, RH75%	6ヵ月	包装品*	含量に若干の低下が認められた。*																																																																										
室 温	3.5年	包装品*	変化なし																																																																										
ロット	開始時	1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月																																																																								
A'	98.4	97.1	93.8	98.3	92.7																																																																								
B'	101.1	99.4	99.9	100.4	97.7																																																																								
C'	104.3	103.4	100.7	101.7	98.9																																																																								
<p>溶解後の安定性</p>	<p>該当しない。</p>																																																																												
<p>他剤との配合変化(物理化学的変化)</p>	<p>該当しない。</p>																																																																												
<p>混入する可能性のある夾雑物</p>	<p>分解物：1, 2-GDN, 1, 3-GDN 1-GMN, 2-GMN 〔GDN：glyceryl dinitrate〕 〔GMN：glyceryl mononitrate〕</p>																																																																												
<p>溶 出 試 験</p>	<p>「日局」溶出試験第2法(パドル法、「精製水」900mL, 50r.p.m)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。</p>																																																																												
<p>生物学的試験法</p>	<p>該当しない。</p>																																																																												
<p>製剤中の有効成分の確認試験法</p>	<p>1. シュウ酸N-(1-ナフチル)-N'-ジエチルエチレンジアミン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おいを確認する。</p>																																																																												

製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフ法により定量する。 (充てん剤：液体クロマトグラフ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))																																																																									
力 価	本剤は力価表示に該当しない。																																																																									
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																																																																									
刺 激 性 ²⁾	<p>健常成人28例を被験者として本剤及びメディトランスニトロを24時間貼付し、非盲検クロスオーバー法(2×2ラテン方格法)により両剤の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時間後の評点ではメディトランステープ27mg[*]の方が有意に低く、皮膚刺激指数についてもメディトランスニトロ：42.9、メディトランステープ27mg：35.7であり、メディトランステープ27mgの方が低い結果であった。</p> <p>また、皮膚刺激性の頻度について、剥離24時間後の皮膚判定では、メディトランステープ27mgの皮膚刺激性はメディトランスニトロと比較して有意に低かった(p<0.05, Wilcoxon)。</p> <p>● 皮膚刺激指数の比較</p> <table border="1" data-bbox="440 763 1474 976"> <thead> <tr> <th rowspan="3">試 料</th> <th colspan="6">評 点</th> <th rowspan="3">評点^{**}総和</th> <th rowspan="3">皮膚刺激指数</th> </tr> <tr> <th colspan="3">剥離後30分(例)</th> <th colspan="3">剥離後24時間*(例)</th> </tr> <tr> <th>-</th> <th>±</th> <th>+以上</th> <th>-</th> <th>±</th> <th>+以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>メディトランステープ27mg(n=28)</td> <td>11</td> <td>16</td> <td>1</td> <td>27</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>10.0</td> <td>35.7</td> </tr> <tr> <td>メディトランスニトロ(n=28)</td> <td>8</td> <td>18</td> <td>2</td> <td>21</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>12.0</td> <td>42.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 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</p> <p>皮膚の刺激指数 = $\frac{(\text{30分後判定と24時間判定で強い方の反応の評点})\text{の総和}}{\text{総症例数}} \times 100$</p> <table border="1" data-bbox="619 1193 1169 1480"> <thead> <tr> <th>判定基準</th> <th>評 点</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-：無反応</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>±：わずかな紅斑</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>+：明らかな紅斑</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>≡：紅斑＋丘疹又は浮腫</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>≡≡：紅斑＋丘疹，浮腫＋小水疱</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>≡≡≡：大水疱</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>● 皮膚刺激性の頻度</p> <table border="1" data-bbox="440 1547 1474 1787"> <thead> <tr> <th rowspan="2">判定時期</th> <th rowspan="2">治験薬</th> <th colspan="2">皮膚刺激性の頻度</th> </tr> <tr> <th>紅斑(+)以上</th> <th>反応なし(-)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">剥離30分後</td> <td>メディトランステープ27mg</td> <td>1/28</td> <td>11/28</td> </tr> <tr> <td>メディトランスニトロ</td> <td>2/28</td> <td>8/28</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">剥離24時間後*</td> <td>メディトランステープ27mg</td> <td>0/28</td> <td>27/28</td> </tr> <tr> <td>メディトランスニトロ</td> <td>3/28</td> <td>21/28</td> </tr> </tbody> </table> <p>* p<0.05 (Wilcoxon) 該当症例数/全症例数 ※試験時、製品名：メディトランステープ</p>	試 料	評 点						評点 ^{**} 総和	皮膚刺激指数	剥離後30分(例)			剥離後24時間*(例)			-	±	+以上	-	±	+以上	メディトランステープ27mg(n=28)	11	16	1	27	1	0	10.0	35.7	メディトランスニトロ(n=28)	8	18	2	21	4	3	12.0	42.9	判定基準	評 点	-：無反応	0	±：わずかな紅斑	0.5	+：明らかな紅斑	1	≡：紅斑＋丘疹又は浮腫	2	≡≡：紅斑＋丘疹，浮腫＋小水疱	3	≡≡≡：大水疱	4	判定時期	治験薬	皮膚刺激性の頻度		紅斑(+)以上	反応なし(-)	剥離30分後	メディトランステープ27mg	1/28	11/28	メディトランスニトロ	2/28	8/28	剥離24時間後*	メディトランステープ27mg	0/28	27/28	メディトランスニトロ	3/28	21/28
試 料	評 点						評点 ^{**} 総和	皮膚刺激指数																																																																		
	剥離後30分(例)			剥離後24時間*(例)																																																																						
	-	±	+以上	-	±	+以上																																																																				
メディトランステープ27mg(n=28)	11	16	1	27	1	0	10.0	35.7																																																																		
メディトランスニトロ(n=28)	8	18	2	21	4	3	12.0	42.9																																																																		
判定基準	評 点																																																																									
-：無反応	0																																																																									
±：わずかな紅斑	0.5																																																																									
+：明らかな紅斑	1																																																																									
≡：紅斑＋丘疹又は浮腫	2																																																																									
≡≡：紅斑＋丘疹，浮腫＋小水疱	3																																																																									
≡≡≡：大水疱	4																																																																									
判定時期	治験薬	皮膚刺激性の頻度																																																																								
		紅斑(+)以上	反応なし(-)																																																																							
剥離30分後	メディトランステープ27mg	1/28	11/28																																																																							
	メディトランスニトロ	2/28	8/28																																																																							
剥離24時間後*	メディトランステープ27mg	0/28	27/28																																																																							
	メディトランスニトロ	3/28	21/28																																																																							
そ の 他																																																																										

5. 治療に関する項目

<p>効能又は効果</p>	<p>狭心症</p> <p style="text-align: center;">〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p style="text-align: center;">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。</p>																																											
<p>用法及び用量</p>	<p>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。</p> <p>なお、効果不十分の場合は2枚に増量する。</p>																																											
<p>臨床成績</p> <p>メディトランスニトロ承認時の試験成績</p> <p>メディトランステープは、メディトランスニトロとの代替新規申請により製造承認を取得した薬剤であり、メディトランステープによる臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。</p>	<p>●臨床効果^{3)~9)}</p> <p>メディトランスニトロの狭心症患者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。</p> <p>また、運動耐容能を指標とした試験において、本剤による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。</p> <p>更に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。</p> <p>〈全般改善度〉</p> <table border="1" data-bbox="424 884 1460 1162"> <thead> <tr> <th rowspan="2">診断名</th> <th colspan="2">中等度改善以上</th> <th colspan="2">軽度改善以上</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>率(%)</th> <th>例数</th> <th>率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>労作狭心症</td> <td>58/100</td> <td>58.0</td> <td>83/100</td> <td>83.0</td> </tr> <tr> <td>労作兼安静狭心症</td> <td>28/45</td> <td>62.2</td> <td>39/45</td> <td>86.7</td> </tr> <tr> <td>安静狭心症</td> <td>6/6</td> <td>100.0</td> <td>6/6</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>異型狭心症*</td> <td>9/9</td> <td>100.0</td> <td>9/9</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>101/160</td> <td>63.1</td> <td>137/160</td> <td>85.6</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*本剤は異型狭心症の適応は取得していない。</p> <p>●多施設二重盲検群間比較試験による用量の検討(狭心症発作回数の推移)⁴⁾</p> <p>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。</p> <p>狭心症改善度は、中等度改善以上で1枚群は61.3%，2枚群は58.1%であった。</p>  <table border="1" data-bbox="635 1361 1200 1780"> <caption>狭心症発作回数の推移 (回/2週)</caption> <thead> <tr> <th>時期</th> <th>1枚群 (Mean±S.E.)</th> <th>2枚群 (Mean±S.E.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>観察期</td> <td>14.5 (31)</td> <td>13.5 (31)</td> </tr> <tr> <td>治療期</td> <td>8.5 (30)</td> <td>5.5 (31)</td> </tr> </tbody> </table> <p>***: p<0.001 (): 症例数</p>	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	時期	1枚群 (Mean±S.E.)	2枚群 (Mean±S.E.)	観察期	14.5 (31)	13.5 (31)	治療期	8.5 (30)	5.5 (31)
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																																								
時期	1枚群 (Mean±S.E.)	2枚群 (Mean±S.E.)																																										
観察期	14.5 (31)	13.5 (31)																																										
治療期	8.5 (30)	5.5 (31)																																										

臨床成績

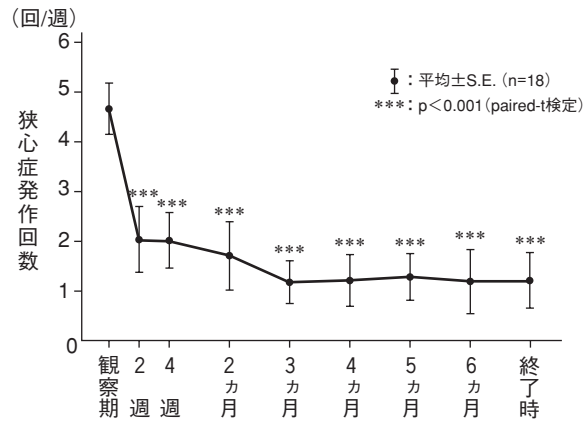
メイトランスニトロ承認時の試験成績

メイトランステープは、メイトランスニトロとの代替新規申請により製造承認を取得した薬剤であり、メイトランステープによる臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

● 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)⁹⁾

8施設における長期投与試験において、狭心症発作回数は、観察期は 4.6 ± 0.6 回/週から治療2週後は 2.0 ± 0.7 回/週、治療終了時は 1.2 ± 0.6 回/週と有意な減少を示し、全般改善度は中等度改善以上で55.6%であった。

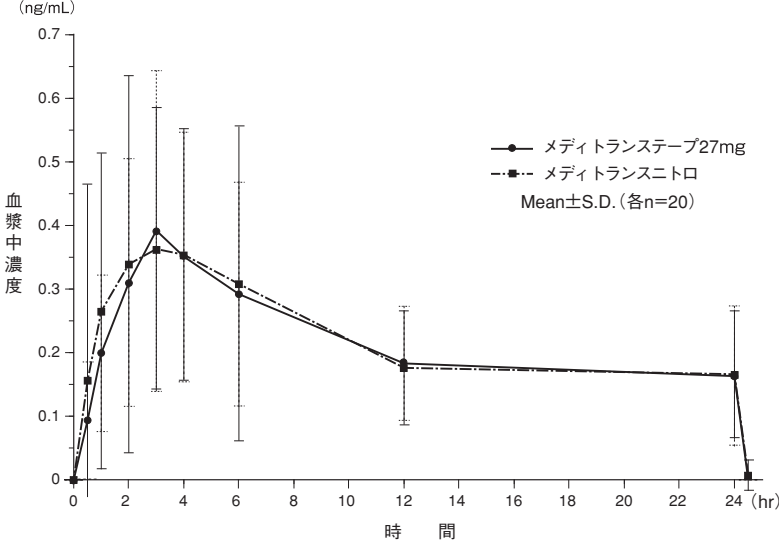
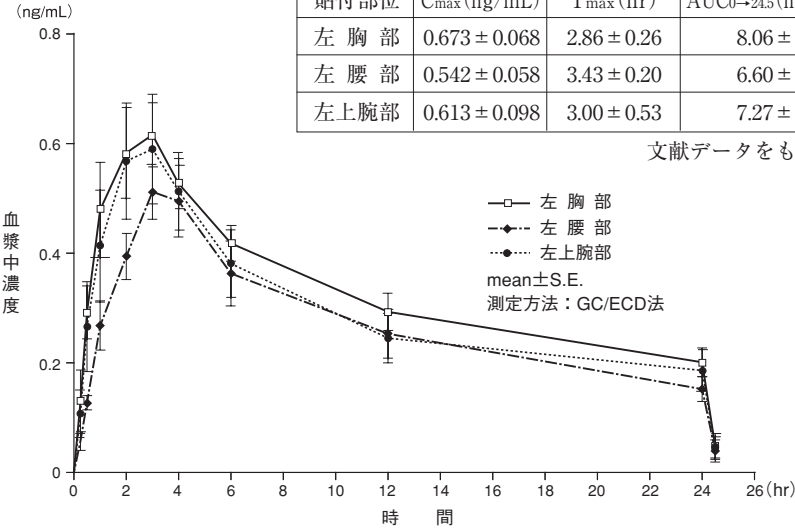
また、本試験期間においてメイトランスニトロの投与により耐性を示唆するような抗狭心症効果の減弱はみられなかった。



6. 薬効薬理に関する項目

<p>薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>硝酸イソソルビド、亜硝酸アミル等</p>
<p>作用部位・作用機序^{10)~12)}</p>	<p>作用部位：血管平滑筋 作用機序：ニトログリセリンは血管平滑筋レセプターにおいて、還元型SH基と反応して、Caポンプによって細胞外へのCa²⁺の排出を促進し、細胞内Ca²⁺濃度を低下させるとともに、Ca²⁺-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、GTN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。</p>
<p>薬効を裏付ける試験成績</p>	<p>1. GTN(ニトログリセリン)の心臓、血管系に対する作用¹³⁾ 健常成人男子で、GTN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配分が示され、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縮小し、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GTN濃度とよく相関した。</p> <p>2. 脈圧低下作用¹⁴⁾ メディトランスニトロ2, 4及び8枚/イヌ経皮投与(GTNとして54, 108及び216mg/イヌ経皮投与)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。同時に測定した血漿中GTN濃度も24時間持続した。投与24時間後にメディトランスニトロを剥離すると血中からGTN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。</p> <p>3. 心循環機能に対する作用¹⁵⁾ 麻酔開胸犬にGTNとして5, 10及び20mg/kgを経皮投与することにより、肺動脈楔入圧、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も軽減し、心機能の改善作用が認められた。</p> <p>4. 虚血心における心筋内血流分布に対する作用¹⁶⁾ 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、GTN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。</p> <p>5. 実験的に誘発したST・T偏位に対する作用^{17),18)} 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、GTN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は変化はみられなかった。</p>

7. 薬物動態に関する項目

治療上有効な血中濃度	該当資料なし																																		
最高血中濃度到達時間 ²⁾	健常成人男子20名の胸部にメディトランステープ27mg1枚を24時間貼付した場合、最高血漿中GTN濃度到達時間(T _{max})は、3.6±0.8hrであった。																																		
通常用量での血中濃度	<p>生物学的同等性試験²⁾</p> <p>健常成人男子20名の胸部にメディトランステープ27mg又はメディトランスニトロ1枚を24時間貼付した場合、血漿中未変化体(GTN)濃度の推移及び薬物速度論的パラメータは下記のとおりであり、両剤は生物学的に同等であることが判定された。</p>  <p>薬物速度論的パラメータ</p> <table border="1" data-bbox="454 1120 1420 1254"> <thead> <tr> <th>製剤</th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>T_{max} (hr)</th> <th>AUC_{0→24} (ng·hr/mL)</th> <th>AUC_{0→24.5} (ng·hr/mL)</th> <th>MRT_{0→24.5} (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>メディトランステープ27mg</td> <td>0.441 ± 0.253</td> <td>3.6 ± 0.8</td> <td>5.220 ± 2.524</td> <td>5.261 ± 2.543</td> <td>10.069 ± 2.074</td> </tr> <tr> <td>メディトランスニトロ</td> <td>0.438 ± 0.280</td> <td>3.4 ± 0.7</td> <td>5.316 ± 3.068</td> <td>5.360 ± 3.084</td> <td>10.232 ± 1.940</td> </tr> </tbody> </table> <p>参考：メディトランスニトロによる血漿中濃度推移¹⁹⁾</p> <p>健常成人男子7名の左胸部、左腰部、左上腕部にメディトランスニトロ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。貼付後15分よりGTNの血中への移行が認められた。24時間後の血漿中未変化体濃度は約0.2ng/mLであり、剥離30分後(24.5時間後)には速やかに低下した。</p> <table border="1" data-bbox="829 1467 1420 1624"> <thead> <tr> <th>貼付部位</th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>T_{max} (hr)</th> <th>AUC_{0→24.5} (ng·hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>左胸部</td> <td>0.673 ± 0.068</td> <td>2.86 ± 0.26</td> <td>8.06 ± 0.80</td> </tr> <tr> <td>左腰部</td> <td>0.542 ± 0.058</td> <td>3.43 ± 0.20</td> <td>6.60 ± 0.95</td> </tr> <tr> <td>左上腕部</td> <td>0.613 ± 0.098</td> <td>3.00 ± 0.53</td> <td>7.27 ± 1.19</td> </tr> </tbody> </table> <p>文献データをもとに算出</p> 	製剤	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0→24} (ng·hr/mL)	AUC _{0→24.5} (ng·hr/mL)	MRT _{0→24.5} (hr)	メディトランステープ27mg	0.441 ± 0.253	3.6 ± 0.8	5.220 ± 2.524	5.261 ± 2.543	10.069 ± 2.074	メディトランスニトロ	0.438 ± 0.280	3.4 ± 0.7	5.316 ± 3.068	5.360 ± 3.084	10.232 ± 1.940	貼付部位	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0→24.5} (ng·hr/mL)	左胸部	0.673 ± 0.068	2.86 ± 0.26	8.06 ± 0.80	左腰部	0.542 ± 0.058	3.43 ± 0.20	6.60 ± 0.95	左上腕部	0.613 ± 0.098	3.00 ± 0.53	7.27 ± 1.19
製剤	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0→24} (ng·hr/mL)	AUC _{0→24.5} (ng·hr/mL)	MRT _{0→24.5} (hr)																														
メディトランステープ27mg	0.441 ± 0.253	3.6 ± 0.8	5.220 ± 2.524	5.261 ± 2.543	10.069 ± 2.074																														
メディトランスニトロ	0.438 ± 0.280	3.4 ± 0.7	5.316 ± 3.068	5.360 ± 3.084	10.232 ± 1.940																														
貼付部位	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0→24.5} (ng·hr/mL)																																
左胸部	0.673 ± 0.068	2.86 ± 0.26	8.06 ± 0.80																																
左腰部	0.542 ± 0.058	3.43 ± 0.20	6.60 ± 0.95																																
左上腕部	0.613 ± 0.098	3.00 ± 0.53	7.27 ± 1.19																																
中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし																																		

薬物速度論的パラメータ	吸収速度定数	該当資料なし
	バイオアベイラビリティ ²⁾	健常成人男子20名の胸部にメディトランステープ27mg1枚を24時間貼付した場合 C _{max} : 0.441 ± 0.253ng/mL T _{max} : 3.6 ± 0.8hr AUC _{0-24h} : 5.220 ± 2.524ng・hr/mL
	消失速度定数	該当資料なし
	クリアランス	該当資料なし
	分布容積	該当資料なし
	血漿蛋白結合率	該当資料なし
吸	収 ²⁾	吸収部位 : 経皮吸収 本剤は1枚 [14cm ² (32mm × 45mm)、粘着剤の厚さ100μm] 中にGTN27mgを含有し、24時間の貼付でGTNを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GTNの血中への移行が認められ、30～60分程で定常状態 (0.2ng/mL) に達した。また、24時間貼付後剥離することにより血中から速やかに消失し、剥離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。
分布 ^{20), 21)}	血液-脳関門通過性	該当資料なし <参考>ラット 血液-脳関門の通過が認められている。
	胎児への移行性	該当資料なし <参考>ラット 血液-胎盤関門の通過が認められている。
	乳汁中への移行性	該当資料なし <参考>ラット 乳汁中への移行が認められている。
	髄液への移行性	該当資料なし
	その他の組織への移行性	該当資料なし <参考>ラット ¹⁴ C-GTN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。

代 謝	代謝部位及び代謝経路 ²²⁾	<p>該当資料なし <参考>ラット</p> <p>GTNは経皮投与により速やかに吸収され、血中へ移行し、肝臓を中心に腎臓、血液中で代謝される。GTN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。(ラット)</p> <p style="text-align: center;">ニトログリセリンの代謝経路</p> <p style="text-align: right;">GTN : glyceryl trinitrate GDN : glyceryl dinitrate GMN : glyceryl mononitrate</p>														
	代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種とその比率	該当資料なし														
	初回通過効果の有無及びその割合	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。														
	代謝物の活性の有無及び比率 ²³⁾	<p>該当資料なし <参考>イヌ</p> <p>GDNs (1, 2-GDN+1, 3-GDN), GMNs (1-GMN+2-GMN) には、GTN対比で、それぞれ約1/10、約1/100の活性があった。</p>														
	活性代謝物の速度論的パラメータ ¹⁹⁾ (メイトランスニトロによる試験成績)	<p>健常成人男子にメイトランスニトロ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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>代謝物</th> <th>例数</th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>T_{max} (hr)</th> <th>AUC₀₋₂₆ (ng·hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GDN</td> <td>7</td> <td>3.16 ± 0.450</td> <td>3.71 ± 0.184</td> <td>46.9 ± 6.78</td> </tr> <tr> <td>GMN</td> <td>7</td> <td>19.3 ± 2.39</td> <td>20.7 ± 2.25</td> <td>324 ± 45.2</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right; font-size: small;">Mean ± S.E.</p>	代謝物	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₆ (ng·hr/mL)	GDN	7	3.16 ± 0.450	3.71 ± 0.184	46.9 ± 6.78	GMN	7	19.3 ± 2.39	20.7 ± 2.25
代謝物	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₆ (ng·hr/mL)												
GDN	7	3.16 ± 0.450	3.71 ± 0.184	46.9 ± 6.78												
GMN	7	19.3 ± 2.39	20.7 ± 2.25	324 ± 45.2												
排 泄	排泄部位、排泄率、排泄速度 ²⁴⁾	<p>該当資料なし <参考>ラット</p> <p>¹⁴C-GTN (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。</p>														
透 析 等 に よ る 除 去 率	腹膜透析	該当資料なし														
	血液透析	該当資料なし														
	直接血液灌流	該当資料なし														

8. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

警告内容とその理由	該当しない。
禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<p>[禁忌(次の患者には投与しないこと)]</p> <ol style="list-style-type: none"> 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)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。]「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照] <p><解説></p> <ol style="list-style-type: none"> 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険があるので、このような患者には使用しないこととした。 2) GTNの使用により眼内圧を上昇させるとの報告があるので、閉塞隅角緑内障のある患者には使用しないこととした。 3) GTNの使用により頭蓋内圧を上昇させるとの報告があるので、頭部外傷又は脳出血のある患者には使用しないこととした。 4) 高度な貧血のある患者では、血圧の低下により症状を悪化させることがあるので使用しないこととした。 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こととした。 6) GTN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GTN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ので、併用しないこととした。 <p><追記：2014年8月改訂時> 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤「一般名：リオシグアト」が新たに発売され、「禁忌」および「相互作用(併用禁忌)」の項に「硝酸剤」が記載されたことから、本項に「リオシグアト」に関して追記し、同様に注意喚起することとした。</p>
効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	<p style="text-align: center;"><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p style="text-align: center;">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。</p> <p><解説></p> <p>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。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	設定されていない。
慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。]

<p>慎重投与内容とその理由</p>	<p><解説></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤の血管拡張作用により血圧が低下し、低血圧患者に投与した場合には、更に重篤な血圧低下を起こすことが考えられるので慎重に投与することとした。 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、ショックが発現したとの報告があるので慎重に投与することとした。 3) 肥大型閉塞性心筋症では心室内圧較差の増強をもたらし、病態を更に悪化させるおそれがあるので慎重に投与することとした。
<p>重要な基本的注意とその理由及び処置方法</p>	<p>重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 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替えること。 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に注意すること。 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)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。 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、本剤を投与中止するなどの適切な処置を行うこと。 <p><解説></p> <ol style="list-style-type: none"> 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ので設定した。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) 硝酸・亜硝酸塩に絶えず曝露している人(ダイナマイト工場の労働者等)が突然曝露しなくなると、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、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とした。 3) 本剤の使用により過度の血圧低下が起こった場合、本剤を皮膚より剥離することにより、GTNは血中より速やかに消失し作用は減弱する。 ヒトにおいて、本剤を皮膚より剥離することにより、血中より速やかにGTNが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投与も考慮する。 4) GTN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ので設定した。 5) GTN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ので設定した。 6) GTNはcGMPの産生を促進し、一方、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、投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないこととした。 <追記：2014年8月改訂時> 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤「一般名：リオシグアト」が新たに発売され、「禁忌」および「相互作用(併用禁忌)」の項に「硝酸剤」が記載されたことから、本項に「リオシグアト」に関して追記し、同様に注意喚起することとした。 7) 本剤の使用により貼付部位に発赤、発疹、痒痒感等があらわれるので設定した。 皮膚刺激を避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。

<p>相 互</p> <p>併用禁忌とその理由</p>	<p>併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> 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) </td> <td rowspan="2">併用により、降圧作用を増強することがある。</td> <td>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> <tr> <td> 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) </td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	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。												
薬剤名	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。																			
<p>作 用</p> <p>併用注意とその理由</p>	<p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> 降圧作用及び血管拡張作用を有する薬剤 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 メジャーランキライザー </td> <td> 血圧低下を増強するおそれがある。 </td> <td> 血圧低下作用を相加的に増強する。 </td> </tr> <tr> <td> 他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤 </td> <td> 頭痛、血圧低下等の副作用を増強するおそれがある。 </td> <td> 血管拡張作用を増強する。 </td> </tr> <tr> <td> 非ステロイド性抗炎症剤 アスピリン等 </td> <td> 本剤の作用を減弱するおそれがある。 </td> <td> プロスタグランジン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。 </td> </tr> <tr> <td> アルコール性飲料 </td> <td> 血圧低下作用を増強するおそれがある。 </td> <td> 血圧低下作用を相加的に増強する。 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	降圧作用及び血管拡張作用を有する薬剤 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 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。	アルコール性飲料	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。					
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 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 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。																			
アルコール性飲料	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。																			
<p>副 作 用</p> <p>副作用の概要 (メディトランスニトロによる試験結果)</p>	<p>副作用</p> <p>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。剤形サイズ変更前製剤(メディトランスニトロ)承認時における副作用の概要は以下のとおりである。</p> <p>総症例363例中、副作用が報告されたものは、95例(26.17%)であった。主な症状は貼付部位の発赤49件(13.50%)、貼付部位の痒痒感31件(8.54%)、貼付部位の発疹10件(2.75%)、頭痛39件(10.74%)等であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>血圧低下、めまい</td> <td>心拍量低下、顔面潮紅、熱感、動悸</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td>頭重</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>嘔気</td> <td>嘔吐</td> </tr> <tr> <td>皮膚(貼付部位)</td> <td>発赤、痒痒感</td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	頻度不明	循環器		血圧低下、めまい	心拍量低下、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、痒痒感	発疹	
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明																		
循環器		血圧低下、めまい	心拍量低下、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、痒痒感	発疹																			

副 作 用	<p>項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧^{3)~9), 25)}</p> <p>（メディトランスニトロ承認時の試験成績）</p> <p>メディトランステープは、メディトランスニトロとの代替新規申請により製造承認を取得した薬剤であり、メディトランステープによる副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。</p>	<table border="1"> <tr><td>調査症例数</td><td>363例</td></tr> <tr><td>副作用の発現症例数</td><td>95例</td></tr> <tr><td>副作用の発現件数</td><td>152件</td></tr> <tr><td>副作用の発現症例率</td><td>26.17%</td></tr> </table>	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	26.17%																																					
	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	26.17%																																														
<p>薬物アレルギーに対する注意及び試験法</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>発現症例(件数)率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢・末梢神経系障害</td> <td>41 (11.29)</td> </tr> <tr> <td> ふらつき(感)</td> <td>1 (0.28)</td> </tr> <tr> <td> 頭痛</td> <td>39 (10.74)</td> </tr> <tr> <td> 頭重(感)</td> <td>9 (2.48)</td> </tr> <tr> <td>消化管障害</td> <td>2 (0.55)</td> </tr> <tr> <td> 悪心</td> <td>1 (0.28)</td> </tr> <tr> <td> 吐き気</td> <td>1 (0.28)</td> </tr> <tr> <td>心・血管障害(一般)</td> <td>2 (0.55)</td> </tr> <tr> <td> *チアノーゼ</td> <td>1 (0.28)</td> </tr> <tr> <td> *低血圧</td> <td>1 (0.28)</td> </tr> <tr> <td>心拍数・心リズム障害</td> <td>1 (0.28)</td> </tr> <tr> <td> *脈拍数増加</td> <td>1 (0.28)</td> </tr> <tr> <td>一般全身障害</td> <td>3 (0.83)</td> </tr> <tr> <td> *顔面腫脹感</td> <td>1 (0.28)</td> </tr> <tr> <td> *四肢疼痛</td> <td>1 (0.28)</td> </tr> <tr> <td> *脱力感</td> <td>1 (0.28)</td> </tr> <tr> <td>適用部位障害</td> <td>59 (16.25)</td> </tr> <tr> <td> 接触(性)皮膚炎</td> <td>4 (1.10)</td> </tr> <tr> <td> 投与部位発赤</td> <td>49 (13.50)</td> </tr> <tr> <td> 投与部位痒感(感)</td> <td>31 (8.54)</td> </tr> <tr> <td> 投与部位発疹</td> <td>10 (2.75)</td> </tr> <tr> <td> *投与部位疼痛</td> <td>1 (0.28)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 現行の使用上の注意事項に記載のない副作用</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 頭痛について：大半が中等症で、中止症例は39例中7例(全て狭心症での使用例)であった。 ● 発赤及び痒感について：大半が一過性の軽症のもので特に処置することなく1~2日で消失した例が多い。 ● 本剤に起因すると思われる臨床検査値の変動は認められていない。 	副作用の種類	発現症例(件数)率(%)	中枢・末梢神経系障害	41 (11.29)	ふらつき(感)	1 (0.28)	頭痛	39 (10.74)	頭重(感)	9 (2.48)	消化管障害	2 (0.55)	悪心	1 (0.28)	吐き気	1 (0.28)	心・血管障害(一般)	2 (0.55)	*チアノーゼ	1 (0.28)	*低血圧	1 (0.28)	心拍数・心リズム障害	1 (0.28)	*脈拍数増加	1 (0.28)	一般全身障害	3 (0.83)	*顔面腫脹感	1 (0.28)	*四肢疼痛	1 (0.28)	*脱力感	1 (0.28)	適用部位障害	59 (16.25)	接触(性)皮膚炎	4 (1.10)	投与部位発赤	49 (13.50)	投与部位痒感(感)	31 (8.54)	投与部位発疹	10 (2.75)	*投与部位疼痛	1 (0.28)
副作用の種類	発現症例(件数)率(%)																																														
中枢・末梢神経系障害	41 (11.29)																																														
ふらつき(感)	1 (0.28)																																														
頭痛	39 (10.74)																																														
頭重(感)	9 (2.48)																																														
消化管障害	2 (0.55)																																														
悪心	1 (0.28)																																														
吐き気	1 (0.28)																																														
心・血管障害(一般)	2 (0.55)																																														
*チアノーゼ	1 (0.28)																																														
*低血圧	1 (0.28)																																														
心拍数・心リズム障害	1 (0.28)																																														
*脈拍数増加	1 (0.28)																																														
一般全身障害	3 (0.83)																																														
*顔面腫脹感	1 (0.28)																																														
*四肢疼痛	1 (0.28)																																														
*脱力感	1 (0.28)																																														
適用部位障害	59 (16.25)																																														
接触(性)皮膚炎	4 (1.10)																																														
投与部位発赤	49 (13.50)																																														
投与部位痒感(感)	31 (8.54)																																														
投与部位発疹	10 (2.75)																																														
*投与部位疼痛	1 (0.28)																																														
	<p>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には使用しないこと。</p> <p>2) 接触性皮膚炎(発赤、発疹、痒感等)があらわれることがある。</p> <p>〈解説〉</p> <p>1) 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こととした。</p> <p>2) 本剤の使用により貼付部位に発赤、発疹、痒感等があらわれるので設定した。皮膚刺激を避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。</p>																																														

高 齢 者 へ の 投 与	<p>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。</p>
妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>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。]²⁰⁾</p>
小 児 等 へ の 投 与	<p>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)。</p>
臨 床 検 査 結 果 に 及 ぼ す 影 響	<p>なし。</p>
過 量 投 与	<p>本剤による過量投与症例の報告はないが、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。</p>
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> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>〈解説〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 動物実験において、創傷面に貼付した場合GTNの吸収が促進されるとの報告があるため、創傷面に直接貼付しないこととした。 2) 本剤は皮膚に貼付する薬剤であるため、汗あるいは汚れ等により貼付性が低下し、また皮膚からのGTNの吸収が阻害されることが考えられる。 <p>●その他</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤は既に起こっている狭心症発作の緩解には不適であり、そ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旨患者に十分説明し、理解させておく必要がある。(P.13「効能・効果に関連する使用上の注意とその理由」を参照) 2) 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。(P.14「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」2)を参照) 3) 本剤投与中及び投与後においてシルデナフィルクエン酸塩(バイアグラ)、バルデナフィルクエン酸塩水和物(レビトラ)、タダラフィル(シアリス)を服用しないよう患者に十分注意すること。(P.14「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」6)及びP.15「相互作用、併用禁忌とその理由」を参照)
そ の 他 の 注 意	<ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>〈解説〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) GTNを長期使用することにより、GTN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) GTN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。

9. 非臨床試験に関する項目

<p>一般薬理²⁶⁾</p>	<p>〈メデイトランステープ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、オッジ氏括約筋等)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。</p>																																																
<p>単回投与毒性試験 (急性毒性)</p>	<p>GTNの急性毒性：LD₅₀値(mg/kg)^{27)~29)}</p> <table border="1" data-bbox="414 436 1476 638"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th></th> <th>経口</th> <th>皮下</th> <th>腹腔内</th> <th>静脈内</th> <th>経皮</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>♂</td> <td>993</td> <td>>400</td> <td>152</td> <td>>40</td> <td>>280</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>730</td> <td>>400</td> <td>139</td> <td>>40</td> <td>>280</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ウサギ</td> <td>♂</td> <td>1607</td> <td>1860</td> <td>197.2</td> <td>88.8</td> <td>>280</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>1729</td> <td>1860</td> <td>189.1</td> <td>91.2</td> <td>>280</td> </tr> </tbody> </table> <p>GTN代謝物の急性毒性(マウス静脈内投与によるLD₅₀値)³⁰⁾</p> <table border="1" data-bbox="414 694 1476 896"> <thead> <tr> <th>代謝物</th> <th>♂</th> <th>♀</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1, 2-GDN</td> <td>1161mg/kg</td> <td>1054mg/kg</td> </tr> <tr> <td>1, 3-GDN</td> <td>1179mg/kg</td> <td>1115mg/kg</td> </tr> <tr> <td>1-GMN</td> <td>>3000mg/kg</td> <td>>3000mg/kg</td> </tr> <tr> <td>2-GMN</td> <td>>3000mg/kg</td> <td>>3000mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>	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	代謝物	♂	♀	1, 2-GDN	1161mg/kg	1054mg/kg	1, 3-GDN	1179mg/kg	1115mg/kg	1-GMN	>3000mg/kg	>3000mg/kg	2-GMN	>3000mg/kg	>3000mg/kg
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																																											
代謝物	♂	♀																																															
1, 2-GDN	1161mg/kg	1054mg/kg																																															
1, 3-GDN	1179mg/kg	1115mg/kg																																															
1-GMN	>3000mg/kg	>3000mg/kg																																															
2-GMN	>3000mg/kg	>3000mg/kg																																															
<p>毒</p> <p>反復投与毒性試験 (亜急性毒性)^{31),32)}</p>	<p>ラットにGTNとして5.6, 28及び140mg/kgを5週間連続経皮投与した結果、GTN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GTNとして5.6, 28及び140mg/kgを5週間連続経皮投与した結果、GTN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GTNとして28mg/kgと推定された。</p>																																																
<p>反復投与毒性試験 (慢性毒性)³³⁾</p>	<p>ラットにGTNとして5.6, 28及び140mg/kgを26週間連続経皮投与した結果、GTNの毒性による死亡例はなく、140mg/kg投与で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はほぼ同様で質的な差はなかった。 無影響量はGTNとして28mg/kgと推定された。</p>																																																
<p>性</p> <p>生殖発生毒性試験 (生殖試験)^{34)~37)}</p>	<p>妊娠前及び妊娠初期(ラット)、胎児の器官形成期(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、胎児の発育・次世代への影響はなく、催奇形性を認めなかった。</p>																																																
<p>その他の特殊毒性</p>	<ol style="list-style-type: none"> 依存性試験³²⁾ GTN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。 抗原性試験³⁸⁾ 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、GTNに起因する紅斑及び浮腫は認めなかった。GTNは低分子であり、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。 変異原性試験³⁹⁾ GTN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、GTN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。 癌原性試験^{40),41)} GTNのラット及びマウスでの癌原性試験において、癌原性を疑わせる所見は認められていない。また、国内外での長年の臨床使用経験から癌原性を疑わせる報告はなく、文献的に癌原性はないと推定される。 																																																

毒 性	<p>その他の特殊毒性</p> <p>5. 局所刺激性試験⁴²⁾ メディトランステープ27mgとプラセボテープ(ニトログリセリン非含有薬)の皮膚一次刺激性を日本白色種SPFウサギ12匹を用いて検討した結果、P. I. I. は全例2以下であった(表)。 皮膚一次刺激性試験(ウサギ、24時間貼付)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">検 体</th> <th style="text-align: center;">P. I. I.⁸⁾</th> <th style="text-align: center;">刺激性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>メディトランステープ27mg</td> <td style="text-align: center;">1.22</td> <td style="text-align: center;">軽度</td> </tr> <tr> <td>プラセボ(メディトランステープ27mg仕様)</td> <td style="text-align: center;">0.31</td> <td style="text-align: center;">軽度</td> </tr> <tr> <td>メディトランスニトロ</td> <td style="text-align: center;">1.56</td> <td style="text-align: center;">軽度</td> </tr> <tr> <td>日本薬局方絆創膏</td> <td style="text-align: center;">1.78</td> <td style="text-align: center;">軽度</td> </tr> </tbody> </table> <p>P.I.I.: 皮膚一次刺激性インデックス(2以下は弱いとされている)</p>	検 体	P. I. I. ⁸⁾	刺激性	メディトランステープ27mg	1.22	軽度	プラセボ(メディトランステープ27mg仕様)	0.31	軽度	メディトランスニトロ	1.56	軽度	日本薬局方絆創膏	1.78	軽度
	検 体	P. I. I. ⁸⁾	刺激性													
メディトランステープ27mg	1.22	軽度														
プラセボ(メディトランステープ27mg仕様)	0.31	軽度														
メディトランスニトロ	1.56	軽度														
日本薬局方絆創膏	1.78	軽度														

10. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

有効期間又は使用期限	使用期限：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。)
貯法・保存条件	貯法：室温保存
薬剤取扱い上の注意点	<p>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に内袋から取り出すように指示すること。</p> <p>本剤は劇薬、処方箋医薬品*である。 *注意—医師等の処方箋により使用すること</p>
承認条件	設定されていない。
包装	70枚(1枚×70)、140枚(1枚×140)、350枚(1枚×350)
同一成分・同効薬	<p>1. 同一成分薬 テープ剤：バソレーターテープ27mg、ミニトロテープ27mg、ミリステープ5mg、ジドレンテープ27mg 貼付剤：ニトロダームTTS25mg 注射剤：冠動注用ミリスロール0.5mg/10mL、ミリスロール注1mg/2mL、バソレーター注1mg等 噴霧剤：ミオコールスプレー0.3mg 舌下錠：ニトログリセリン舌下錠0.3mg「NK」等</p> <p>2. 同効薬 硝酸イソソルビド</p>
国際誕生年月日	不明
製造・輸入承認年月日及び承認番号	製造承認年月日：2006年6月16日(メデイトランステープとして2001年1月11日) 承認番号：21800AMX10433
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2006年12月8日
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	該当しない。
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。
再審査期間	設定されていない。
厚生省薬価基準収載医薬品コード	2171701S7063
保険給付上の注意	特になし。

11. 文献

	〈文献請求No.〉
1) 真野 光仁：診療と新薬, 38 , (8), 705 (2001)	014-386
2) 藤田 雅巳, 他：薬理と治療, 29 , (5), 331 (2001)	014-385
3) 株式会社三和化学研究所 社内資料：ニトログリセリンテープ (SK-866) の狭心症に対する有効性および安全性の検討 (前期第II相試験)	
4) 廣澤弘七郎, 他：基礎と臨床, 25 , (13), 4105 (1991)	013-168
5) 廣澤弘七郎, 他：基礎と臨床, 25 , (14), 4417 (1991)	013-169
6) 山田 和生, 他：基礎と臨床, 25 , (13), 4121 (1991)	013-170
7) 渡辺 賢一, 他：臨床成人病, 21 , (4), 785 (1991)	013-171
8) 花鳥 寛治, 他：薬理と臨床, 19 , (2), 633 (1991)	013-172
9) 関口 守衛, 他：基礎と臨床, 25 , (15), 4833 (1991)	013-173
10) 今井 昭一, 他：医学のあゆみ, 148 , (2), 71 (1989)	013-175
11) 今井 昭一, 他：治療学, 18 , (3), 394 (1987)	013-176
12) 井上 通敏, 他：治療学, 18 , (3), 349 (1987)	013-177
13) 岡島 智志, 他：基礎と臨床, 18 , (6), 2489 (1984)	013-178
14) 株式会社三和化学研究所 社内資料：SK-866作用持続性の検討	
15) 株式会社三和化学研究所 社内資料：Nitroglycerin軟膏 (SK-106N) 薬理的検討 (第4報) 心循環機能に対する作用	
16) 林 元英, 他：基礎と臨床, 15 , (4), 1935 (1981)	013-179
17) 林 元英, 他：基礎と臨床, 15 , (4), 1921 (1981)	013-180
18) 林 元英, 他：基礎と臨床, 15 , (4), 1947 (1981)	013-181
19) 江渕 知命：診療と新薬, 36 , (3), 187 (1999)	013-198
20) 井上 恒昭, 他：応用薬理, 28 , (3), 485 (1984)	013-174
21) 井上 恒昭, 他：応用薬理, 28 , (3), 473 (1984)	013-195
22) 井上 恒昭, 他：応用薬理, 28 , (3), 493 (1984)	013-196
23) 株式会社三和化学研究所 社内資料：Nitroglycerin軟膏 (SK-106N) の薬理学的研究 (第8報) - Nitroglycerin代謝産物の心循環機能に対する影響 -	
24) 井上 恒昭, 他：応用薬理, 28 , (1), 75 (1984)	013-197
25) 積水化学工業㈱* 社内資料：症例要約表	
26) Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition, Macmillan Publishing C., 764 (1990)	013-183
27) 株式会社三和化学研究所 社内資料：Nitroglycerinのラットにおける急性毒性試験	
28) 株式会社三和化学研究所 社内資料：Nitroglycerinのウサギにおける急性毒性試験	
29) 中村 優, 他：基礎と臨床, 18 , (7), 2761 (1984)	013-184
30) 株式会社三和化学研究所 社内資料：Nitroglycerin代謝産物のマウスにおける静脈内投与による急性毒性試験	
31) 中村 優, 他：基礎と臨床, 18 , (7), 2773 (1984)	013-185
32) 中村 優, 他：基礎と臨床, 18 , (7), 2794 (1984)	013-186
33) 中村 優, 他：基礎と臨床, 18 , (7), 2817 (1984)	013-187
34) 佐藤喜代隆, 他：基礎と臨床, 18 , (8), 3511 (1984)	013-188
35) 佐藤喜代隆, 他：基礎と臨床, 18 , (8), 3525 (1984)	013-189
36) 佐藤喜代隆, 他：基礎と臨床, 18 , (8), 3553 (1984)	013-190
37) 佐藤喜代隆, 他：基礎と臨床, 18 , (8), 3564 (1984)	013-191
38) 林 元英, 他：基礎と臨床, 15 , (4), 1955 (1981)	013-192
39) 株式会社三和化学研究所 社内資料：ニトログリセリンの変異原性試験	
40) 高山 昭三：応用薬理, 9 , (2), 217 (1975)	013-193
41) 鈴木 潔, 他：応用薬理, 9 , (2), 229 (1975)	013-194
42) 積水化学工業㈱* 社内資料：-最終報告書, SN2のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験-	
※現：トーヨーケム株式会社	
<p>文献請求先・製品情報お問い合わせ先 協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/</p>	

12. 参考資料

主な外国での販売状況	<p>(1) 本剤と同一製剤は外国で販売されていない。</p> <p>(2) 経皮吸収型のニトログリセリン製剤としては、外国において以下のものが販売されている。</p> <ul style="list-style-type: none">・ Transderm-Nitro (アメリカ)・ Nitroderm TTS (ドイツ)・ Nitrodisc (アメリカ)・ DEPONIT (アメリカ)・ Nitro-Dur (アメリカ、イギリス)・ DISCOTRINE (フランス)
------------	---

協和キリン株式会社

製造販売元

トーヨーケム株式会社

兵庫県尼崎市潮江5丁目8番11号

MET0001IGA19G