

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「EMEC」

(一般名：硝酸イソソルビド製剤)

謹啓

平素より弊社製品につきましては格別のご愛顧を賜り、厚くお礼申し上げます。

この度、弊社で販売しております硝酸イソソルビドテープ「EMEC」の「使用上の注意」の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項につきまして自主改訂をいたしました。

この改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報（DSU：Drug Safety Update）No. 131に掲載予定でございます。

今後のご使用に際しましては、下記に記載の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

なお、今回作成の添付文書は次回生産分から使用いたします。つきましては、改訂後の新添付文書を納めた製品がお手元に届くまでには期間を要しますので、予めご了承おき下さいますよう、よろしくようお願い申し上げます。

敬具

2004年7月

本件に関するお問い合わせは、エルメッド エーザイ(株)の医薬情報担当者、若しくは下記にお願い致します。

問い合わせ先：エルメッド エーザイ(株) 商品情報センター ☎0120 223 698

## 1.【使用上の注意】改訂

## 改訂部分抜粋

下線部を改訂致しました。

改 訂 後	改 訂 前												
<p><b>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</b> 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дена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。(「相互作用」の項参照)〕</p>	<p><b>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</b> クエン酸シルденаフィルを投与中の患者 〔本剤とクエン酸シルденаフィル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〕</p>												
<p><b>重要な基本的注意</b> 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дена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、<u>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</u>。また、<u>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</u>。</p>	<p><b>重要な基本的注意</b> 本剤とクエン酸シルдена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、<u>本剤投与前にクエン酸シルденаフィルを服用していないことを十分確認すること</u>。また、<u>本剤投与中及び投与後においてクエン酸シルденаフィルを服用しないよう十分注意すること</u>。</p>												
<p><b>相互作用</b> <b>併用禁忌(併用しないこと)</b></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>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денаフィル水和物 (レビトラ錠)</td> <td>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дена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。	<p><b>相互作用</b> <b>併用禁忌(併用しないこと)</b></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>クエン酸シルденаフィル (バイアグラ錠)</td> <td>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、クエン酸シルдена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	クエン酸シルденаフィル (バイアグラ錠)	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、クエン酸シルдена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дена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											
クエン酸シルденаフィル (バイアグラ錠)	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、クエン酸シルдена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の増大を介する本剤の降圧作用が増強する。											

使用上の注意全文につきましては改訂添付文書をご参照ください。

## 改訂理由

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であるクエン酸シルденаフィル（販売名：バイアグラ錠25mg・錠50mg、製造販売元：ファイザー(株)）と、硝酸薬の相互作用については、1999年2月より「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参りました（参考資料：医薬品等安全性情報 No.149 厚生省医薬安全局、1998年8月）。このたび新たに、ホスホジエステラーゼ5阻害剤として、塩酸バルデナフィル水和物（販売名：レビトラ錠5mg・錠10mg、製造販売元：バイエル薬品(株)）が発売されました。これに伴い、本剤の「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「相互作用（併用禁忌）」の項を改訂致しました。

なお、今回の使用上の注意改訂は「一硝酸イソソルビド」、「硝酸イソソルビド」、「ニコランジル」、「ニトログリセリン」、「亜硝酸アミル」、「ニトロプルシドナトリウム」、「ニブラジロール」製剤に共通したもので、硝酸薬とホスホジエステラーゼ5阻害剤併用による重篤な副作用の発現を防止するために行っております。

### 1. 機序・危険因子

硝酸薬はグアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリックGMP（cGMP）の生成を促進して細胞内のCa<sup>2+</sup>濃度を低下させ、血管拡張作用を示します。一方、ホスホジエステラーゼ5阻害剤は、cGMPを分解するホスホジエステラーゼタイプ5を阻害することにより、cGMPの分解を抑制します。このため、両剤を併用するとcGMPの増大を介する硝酸薬の降圧作用が増強され、過度に血圧が低下するおそれがあります。

### 2. 症例詳細（バイエル薬品(株)提供資料より）

男性健常人(40～70歳)を対象とした、塩酸バルデナフィル水和物(20mg)とニトログリセリン(NTG)舌下投与との相互作用による血圧の変化を検討する目的で実施された海外の臨床薬理試験では、重篤な低血圧が2例報告されています。症例の詳細は、以下のとおりです。

#### 【低血圧、めまい、発汗】（外国症例）

患者		副作用	
性・年齢	合併症	経過及び措置	転帰
男性 66歳	なし	<b>低血圧、めまい</b> 塩酸バルデナフィル水和物（20mg）を午前4:06に服用。その4時間後にNTGを舌下投与。NTG舌下投与前の坐位血圧値は126/78mmHg（脈拍81/分）であった。NTG舌下投与6分後の坐位血圧値は89/40mmHg（脈拍92/分）であり、その1分後（午前8:13）にめまいを訴えたため、午前8:14仰臥位をとったところ、1分後には改善した。仰臥位をとっていた間、血圧値は73/38mmHg（脈拍70/分）まで低下した。午前8:31まで仰臥位を続け、再び坐位とし、血圧値は108/69mmHg（脈拍79/分）であった。症状は認められなかった。心電図では異常は認められなかった。 翌日、塩酸バルデナフィル水和物（20mg）を午前7:06に服用。その1時間後にNTGを舌下投与。NTG舌下投与前の坐位血圧値は100/65mmHg（脈拍86/分）であった。NTG舌下投与6分後、症候性低血圧とともにめまいを訴えた。仰臥位をとったが、血圧値は88/50mmHg（脈拍76/分）であった。そのまま20分間、仰臥位を続け、仰臥位血圧値（最低値）は97/57mmHg（脈拍75/分）であった。坐位に戻すと、坐位血圧値は113/60mmHg（脈拍82/分）となった。心電図では虚血性変化は認められなかった。	回復
併用薬：Nitrostat（ニトログリセリン）			

患者		副作用	
性・年齢	合併症	経過及び措置	転帰
男性 67歳	なし	<b>低血圧、めまい、発汗</b> 塩酸バルデナフィル水和物（20mg）を午前12:01に服用。その8時間後（午前8:00）にNTGを舌下投与。NTG舌下投与前の坐位血圧値は116/67mmHg（脈拍74/分）であった。NTG舌下投与4分後、症候性低血圧が発現。坐位血圧値は77/38mmHg（脈拍90/分）であり、頭部ふらふら感（めまい）と発汗がそれぞれ1分間及び4分間発現した。仰臥位を22分間とり、その間の仰臥位血圧値（最低値）は79/46mmHg（脈拍65/分）であった。NTG舌下投与30分後、坐位血圧値は103/65mmHg（脈拍75/分）であった。心電図では異常は認められなかった。 翌日、塩酸バルデナフィル水和物（20mg）を服用。その4時間後、NTGを舌下投与。NTG舌下投与前の坐位血圧値は118/69mmHg（脈拍80/分）であった。NTG舌下投与6分後、低血圧（坐位血圧値90/55mmHg、脈拍88/分）が発現。症状は認められなかった。 仰臥位を18分間とり、その間の仰臥位血圧値（最低値）は75/43mmHg（脈拍68/分）であった。坐位に戻すと、血圧値は89/51mmHg（脈拍80/分）となり、徐々に正常に戻った。1時間後、坐位血圧値は100/60mmHg（脈拍72/分）であった。心電図では異常は認められなかった。	回復
併用薬：Nitrostat（ニトログリセリン）			