

使用上の注意改訂のお知らせ

2010年8月
丸石製薬株式会社

血压降下剤（ニトロプロシドナトリウム注射液）

毒薬・処方せん医薬品^(注)

ニトプロ[®]持続静注液6mg ニトプロ[®]持続静注液30mg

NITOPRO[®]CONTINUOUS INTRAVENOUS SOLUTION

注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、標記の弊社製品につきまして、「使用上の注意」を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

謹白

一記一

1. 改訂内容（改訂箇所抜粋（自主改訂：_____部））

改 訂 後			改 訂 前（_____部は削除部分）														
【使用上の注意】 3. 相互作用 (1)併用禁忌（併用しないこと）			【使用上の注意】 3. 相互作用 (1)併用禁忌（併用しないこと）														
<table border="1"><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルデナフィルクエン酸塩（バイアグラ、レバチオ）、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、アドシリカ）</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阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制するから、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></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 シルデナフィルクエン酸塩（バイアグラ、レバチオ）、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、アドシリカ）	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"><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><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）</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阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制するから、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></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 シルデナフィルクエン酸塩（バイアグラ、レバチオ）、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、アドシリカ）	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。															

9. 適用上の注意

- (2) 投与時：本剤の投与には必ずシリンジポンプを使用すること。
一時的な大量注入により過剰な低血圧が生ずる危険を防ぐため、投与ラインは屈曲しないように適度な長さのものを使用し、また、三方活栓を介して本剤を投与する時は、注射部位からできるだけ近位に三方活栓を設置すること。投与終了後は投与ラインの残存液にも注意すること。

9. 適用上の注意

- (2) 投与時：本剤の投与には必ず注入ポンプ（インフュージョンポンプ）を使用すること。一時的な大量注入により過剰な低血圧が生ずる危険を防ぐため、インフュージョンチューブは屈曲しないように適度な長さのものを使用し、また、三方活栓を介して本剤を投与する時は、注射部位からできるだけ近位に三方活栓を設置すること。投与終了後はインフュージョンチューブの残存液にも注意すること。

2. 改訂の概要

○ 自主改訂：

「併用禁忌」に「レバチオ（シルデナフィルクエン酸塩）」及び「アドシリカ（タダラフィル）」を追記。

肺動脈性肺高血圧症治療薬であるレバチオ（シルデナフィルクエン酸塩）及びアドシリカ（タダラフィル）を「併用禁忌」に追記致しました。これらの薬剤は、併用禁忌に記載のあるホスホジエステラーゼ5阻害剤「シルデナフィルクエン酸塩」及び「タダラフィル」を有効成分とする医薬品であるためです。

「シリンジポンプ」等への表記変更

従来の「インフュージョンポンプ」の表記では、注入用ポンプ全般を意味し、使用する医療機器が明確ではないことから、平成22年5月14日付 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審第二部、一般薬等審査部、安全第二部 事務連絡「医薬品の用法及び用量等における「シリンジポンプ」の表記の取扱いについて」による指導に基づき、「適用上の注意」の「注入ポンプ（インフュージョンポンプ）」を「シリンジポンプ」に、また「インフュージョンチューブ」を「投与ライン」に変更致しました。

以上

今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（D S U）No. 192に掲載される予定です。

また、改訂後の添付文書情報など弊社製品に関する安全管理情報は、弊社ホームページ（<http://www.maruishi-pharm.co.jp>）ならびに医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp>）でもご覧になれます。

2頁以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、ご参照下さい。

【使用上の注意】全文（改訂後）（改訂箇所→自主改訂：_____部）

【警 告】

- (1) 本剤の投与により過度の低血圧が急激にあらわれることがあり、場合によっては死に至る可能性があるので、必ず血圧を連続的にモニター（観血的動脈圧測定等）しながら、慎重に投与すること。
（「用法・用量に関連する使用上の注意(1)(2)」「8. 過量投与」の項参照）
- (2) 本剤の過量投与によりシアン中毒があらわれることがあり、場合によっては死に至ることがあるので、血圧、心拍数、心電図の他に血液ガス及び酸塩基平衡が常時測定できる十分な設備が整った施設において、慎重に投与すること。
（「禁忌(3)」「用法・用量に関連する使用上の注意(4)」「8. 過量投与」の項参照）

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 脳に高度な循環障害のある患者【脳循環が抑制されるおそれがある。】
- (2) 甲状腺機能不全の患者【代謝物のチオシアンにより甲状腺機能が低下する場合がある。】
- (3) レーベル病（遺伝性視神経萎縮症）、たばこ弱視あるいはビタミンB₁₂欠乏症の患者【シアンの解毒処理能力が低下している場合がある。】
（「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意(4)」「8. 過量投与」の項参照）
- (4) 重篤な肝機能障害のある患者【肝循環が抑制されるおそれがある。】
- (5) 重篤な腎機能障害のある患者【腎循環が抑制されるおそれがある。】
- (6) 高度な貧血の患者【血圧低下により貧血症状（めまい等）を悪化させるおそれがある。】
- (7) 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【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。】（「2. 重要な基本的注意(4)」「3. 相互作用(1)」の項参照）

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤の血圧降下作用は強く、また、個人差も見られるので、必ず血圧と心拍数を連続的に監視しながら投与速度に注意し、慎重に投与すること。なお、外国では血圧のモニターを怠った患者において過度の低血圧が強くあらわれることにより非可逆性の虚血性障害や、場合によっては死亡に至る可能性があると報告されている。
（「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意(2)」「8. 過量投与」の項参照）
- (2) 本剤の投与により血圧が低下し過ぎた場合には減量又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。
（「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意(1)」「8. 過量投与」の項参照）
- (3) 高齢者では本剤の血圧低下作用が強くあらわれることがあるので、低用量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (4) 本剤の過量投与によりシアン中毒を生じるおそれがあるので、血圧や心拍数の他に、心電図、血液ガス及び酸塩基平衡をモニターし、シアン中毒を疑わせる異常（耐塗性の出現、代謝性アシドーシスの進行、静脈血酸素含量の上昇及び心電図ST-T波変化など）が観察された場合には直ちに本剤の投与を中止し、シアン中毒に対する治療を行うこと。シアン中毒の治療には日局チオ硫酸ナトリウム水和物の静脈内投与、日局亜硝酸アミルの吸入又は亜硝酸ナトリウム^注の静脈内投与等が有効であり、特に亜硝酸剤投与後にチオ硫酸ナトリウム水和物を投与する併用療法の効果が高いので、本剤の使用に際してはこれらの薬剤をあらかじめ用意し、救急処置の準備をしておくことが望ましい。また、硬膜外麻酔等施行時の局所

麻酔薬の副作用や全身麻酔覚醒時の症状の中には、頭痛、めまい、嘔気、嘔吐等のように、シアン中毒時の自覚症状と類似するものがあるので、これらの症状が現れた場合も血液ガス及び酸塩基平衡等を観察し、シアン中毒を疑わせる場合は同様の処置を行うこと。血中シアン濃度の上昇には個人差があり、特に肥満においては高値を示すことがあるので、肥満患者においては投与速度に注意し、慎重に投与すること。なお、外国ではニトロプロレンドナトリウムの過量投与によるシアン中毒の死亡例も報告されており、また、500 μg/kg以上 のニトロプロレンドナトリウムを2 μg/kg/分より速く投与すれば、体内における解毒処理能力を越えてシアンが生成されることが知られているため、投与速度とともに投与量にも注意すること。

（「警告」「禁忌(3)」「1. 慎重投与(10)」「8. 過量投与」の項参照）

〔注〕亜硝酸ナトリウムについては医薬品として市販されていない。」

【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) 頭部外傷又は脳出血による血腫などの頭蓋内圧亢進症の患者【頭蓋内圧を上昇させる。】
- (2) 甲状腺機能の低下した患者【代謝物のチオシアンにより甲状腺機能が低下する場合がある。】
- (3) 心機能障害のある患者【冠循環が抑制されるおそれがある。】
- (4) 肝機能障害のある患者【肝循環が抑制されるおそれがある。】
- (5) 腎機能障害のある患者【腎循環が抑制されるおそれがある。】
- (6) 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。】
- (7) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (8) 小児（「7. 小児等への投与」の項参照）
- (9) 本剤の添加剤カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物に対し過敏症の既往歴のある患者
- (10) 極度な肥満の患者【血中シアン濃度が上昇するおそれがある。】
（「用法・用量に関連する使用上の注意(4)」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 低血圧を必要とする手術ではECG、導尿等により、心機能や腎機能を監視すること。
- (2) 呼吸抑制があらわれることがあるので、呼吸管理に注意すること。また、本剤の投与により動脈血酸素分压(Pao₂)が低下することがあるので、本剤の投与中はPao₂又は動脈血酸素飽和度(Sao₂)の監視を行い、必要に応じて吸入酸素濃度(FiO₂)の調節を行うこと。なお、Pao₂低下時に酸素吸入が行われていない場合は投与を中止し、速やかに酸素吸入を行うこと。
- (3) 投与終了後は、患者の血圧が完全に回復するまで管理を行うこと。
- (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adalafil）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。（「禁忌(7)」「3. 相互作用(1)」の項参照）

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、レバチオ）、バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ）、タadalafil（シアリス、アドシルカ）	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
吸入麻酔剤 (セボフルラン等)	血圧低下が増強されることがあるので、本剤の用量を調節するなど注意すること。	吸入麻酔剤の降圧作用及び圧反射機能の抑制作用によると考えられる。
筋弛緩剤 (パンクロニウム 臭化物)	筋弛緩剤の作用時間を延長があるので、筋弛緩モニターを充分に行うこと。	機序は不明であるが、動物実験でパンクロニウム臭化物の作用時間の延長が認められている。
降圧作用を有する 薬剤(ニカルジピン 塩酸塩、プラゾシン 塩酸塩、エスマローネ ル塩酸塩等)	血圧低下が増強されることがあるので、本剤の用量を調節するなど注意すること。	他の降圧作用を有する薬剤との相乗・相加作用によるものと考えられる。

4. 副作用

総症例 547 例中 78 例(14.3%)に副作用が認められている。(承認時)

市販後調査(使用成績調査・特別調査)では、1648 症例中 136 例(8.3%)に副作用が認められた。主な副作用は低血圧 80 件(4.9%)、肝機能異常 10 件(0.6%)、頻脈 6 件(0.4%)等であった。また、臨床検査値の異常変動としては肝機能検査異常 15 件(0.9%)、血圧低下 8 件(0.5%)、C-反応性蛋白增加 7 件(0.4%)、PO₂ 低下 6 件(0.4%)、白血球增加 6 件(0.4%)等であった。(再審査申請時)

(1) 重大な副作用

- 1) 過度の低血圧(0.1~5%未満)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、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。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。
- 2) 本剤の投与を中止した場合に、急激な血圧上昇等のリバウンド現象(0.1~5%未満)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、必要に応じて降圧剤を投与するなど適切な処置を行うこと。特に、手術時の異常高血圧の救急処置に用いる場合に起こりやすいので注意すること。

(2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満
循環器		頻脈、不整脈、心電図異常
呼吸器	Pao ₂ 低下 (「2. 重要な基本的注意(2)」の項参照)	
肝臓		肝機能検査値異常(ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等)
その他		代謝性アシドーシス

5. 高齢者への投与

75歳以上の高齢手術患者に対する安全性は確立していない。75歳未満の手術患者を対象にして行われた臨床試験において、手術時の低血圧維持における主投与速度の平均は高齢者(65歳以上)で1.14 μg/kg/分、非高齢者で1.45 μg/kg/分と高齢者で遅かった。また、手術時の異常高血圧の救急処置においても、主投与速度の平均は高齢者で0.65 μg/kg/分、非高齢者で1.36 μg/kg/分と高齢者で遅かった。このように、高齢者では降圧維持に必要な投与速度が非高齢者に比べて遅く、本剤の血圧低下作用が強くあらわれやすいと考えられるので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

また、手術時の低血圧維持の臨床試験において、高齢者にPao₂低下等の副作用発現率が高い傾向が認められているので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠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。
- (2) 動物実験(ラット)で、乳汁中に移行することが報告されているので、授乳中の婦人には授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児には使用経験がない。乳児、幼児又は小児には使用経験が少ない)。

8. 過量投与

徴候、症状: 外国において、過度の低血圧が強くあらわれたりシアン中毒が発現することが報告されている。シアン中毒はその徴候として、耐葉性の出現、代謝性アシドーシスの進行、静脈血酸素含量の上昇及び心電図ST-T波変化などがあらわれる。

(「警告」「禁忌(3)」「用法・用量に関連する使用上の注意(1)(2)(4)」「1. 慎重投与(10)」の項参照)

処置: 直ちに本剤の投与を中止し、必要に応じて過度の低血圧の場合には昇圧剤の投与、シアン中毒の場合はシアン中毒に対する治療を行うこと。シアン中毒の治療には日局チオ硫酸ナトリウム水和物の静脈内投与、日局亜硝酸アミルの吸入又は亜硝酸ナトリウムの静脈内投与等が有效であり、特に亜硝酸剤投与後にチオ硫酸ナトリウム水和物を投与する併用療法の効果が高いので、本剤の使用に際してはこれらの薬剤をあらかじめ用意し、救急処置の準備をしておくことが望ましい。

〔注〕亜硝酸ナトリウムについては医薬品として市販されていない。

シアン毒性の回避: ニトロプロレシドナトリウムの代謝物として生成されたシアンはさらにチオシアノに代謝されて解毒されるが、ニトロプロレシドナトリウムを2 μg/kg/分より速い投与速度で投与する場合は、総投与量が500 μg/kg以上になると体内における解毒処理能力を越えてシアンが生成されることが知られている。シアン毒性を回避するため、投与速度が2 μg/kg/分を越える場合には総投与量が500 μg/kg以上とならないように注意すること。

(「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意(4)」の項参照)

9. 適用上の注意

- (1) 調製方法: 本剤は強力な降圧作用を有するので、必ず希釈して用いること。また、調製後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。
なお、本剤との配合試験の結果、下記に示す輸液は配合が可能であった。
5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、20%マンニットール注射液、マルトース-10、ポタコールR、低分子デキストランL注、ソリターT 1号、ソリターT 3号、ソリターT 4号、ヘスパンダー
- (2) 投与時: 本剤の投与には必ずシリングポンプを使用すること。
一時的な大量注入により過剰な低血圧が生ずる危険を防ぐため、投与ラインは屈曲しないように適度な長さのものを使用し、また、三方活栓を介して本剤を投与する時は、注射部位からできるだけ近位に三方活栓を設置すること。投与終了後は投与ラインの残存液にも注意すること。
- (3) アンプルカット時: 本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

製造販売元

◎ 丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2-4-2