

## 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 2013 に準拠して作成

狭心症治療用 ISMN 製剤

日本薬局方 一硝酸イソソルビド錠

**アイトロール<sup>®</sup>錠 10mg**

**アイトロール<sup>®</sup>錠 20mg**

*Itorol<sup>®</sup> tab. 10mg・20mg*

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	アイトロール <sup>®</sup> 錠 10mg：1錠中に一硝酸イソソルビド 10mg 含有 アイトロール <sup>®</sup> 錠 20mg：1錠中に一硝酸イソソルビド 20mg 含有
一般名	和名：一硝酸イソソルビド（JAN） 洋名：Isosorbide Mononitrate（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1994年4月1日 薬価基準収載年月日：1994年5月27日 発売年月日：1994年7月5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：トーアエイヨー株式会社 販 売：アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 TEL：0120-387-999 048-648-1070 医療関係者向けホームページ <a href="http://med.toaeiyo.co.jp/">http://med.toaeiyo.co.jp/</a>

本 IF は 2014 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境が大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。  
ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

## 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名……………2
2. 一般名……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式及び分子量……………2
5. 化学名（命名法）……………2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………2
7. CAS登録番号……………2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………3
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法……………5
4. 有効成分の定量法……………5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………6
2. 製剤の組成……………6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………6
4. 製剤の各種条件下における安定性……………6
5. 調製法及び溶解後の安定性……………8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………8
7. 溶出性……………8
8. 生物学的試験法……………8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………8
10. 製剤中の有効成分の定量法……………8
11. 力価……………8
12. 混入する可能性のある夾雑物……………8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………8
14. その他……………8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………9
2. 用法及び用量……………9
3. 臨床成績……………9

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………13
2. 薬理作用……………13

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………25
2. 薬物速度論的パラメータ……………28
3. 吸収……………29
4. 分布……………30
5. 代謝……………32
6. 排泄……………34
7. トランスポーターに関する情報……………35
8. 透析等による除去率……………35

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………36
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………36
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………37
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………37
5. 慎重投与内容とその理由……………37
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………38
7. 相互作用……………39
8. 副作用……………40
9. 高齢者への投与……………47
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………47
11. 小児等への投与……………47
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………48
13. 過量投与……………48
14. 適用上の注意……………48
15. その他の注意……………49
16. その他……………49

## IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………50
- 2. 毒性試験……………51

## X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………54
- 2. 有効期間又は使用期限……………54
- 3. 貯法・保存条件……………54
- 4. 薬剤取扱い上の注意点……………54
- 5. 承認条件等……………54
- 6. 包装……………54
- 7. 容器の材質……………54
- 8. 同一成分・同効薬……………54
- 9. 国際誕生年月日……………55
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………55
- 11. 薬価基準収載年月日……………55
- 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の  
年月日及びその内容……………55
- 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び  
その内容……………55
- 14. 再審査期間……………55
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………55
- 16. 各種コード……………55
- 17. 保険給付上の注意……………55

## XI. 文献

- 1. 引用文献……………56
- 2. その他の参考文献……………57

## XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況……………58
- 2. 海外における臨床支援情報……………59

## XIII. 備考

- その他の関連資料……………60

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

開発国：日本

開発社名：トーアエイヨー株式会社

開発経緯：

一硝酸イソソルビド（5-ISMN）は、1970年代に西独を中心に硝酸イソソルビド（ISDN）の活性代謝物の1つとして、薬物動態と薬理作用の観点から広く研究された。1972年に米国のWendt, R. L. 及びBogaert, M. G. らは、イヌを用いた動物実験の結果、5-ISMNはISDNと同様、薬理学的活性を有することを発表した。<sup>1, 2)</sup> 臨床的には、1975年に西独のStauch, M. らにより狭心症の治療に用いられ<sup>3)</sup>、その後、5-ISMNの有用性を示す多数の臨床成績が報告されている。

5-ISMNは他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に比べて、脱ニトロ化を受けにくいことから肝臓での初回通過効果を受けにくく、消失半減期が長いことが確認されている。このため、初回通過効果を受けやすい他の経口硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に比較して、肝機能の状態等生体側の要因による治療効果のばらつきが少なく、しかも製剤学的工夫をせずに持続的効果が期待できる。

トーアエイヨー株式会社は、このような5-ISMNの薬物動態や薬理作用に注目し1979年から開発に着手した。近年高齢者や肝機能障害患者等、個々の患者背景に応じた薬物治療の必要性が求められ始めたこともあり、これらの患者において当社のフランドル錠（ISDN徐放錠）の治療的側面をよりの確にカバーするとともに、有効性・安全性の観点からも安定した抗狭心症効果が期待できる経口剤として開発を進め、1994年4月に承認を取得、同年7月に発売した。

本剤は、フランドル錠との二重盲検比較試験を含めた臨床試験より、その有用性が認められているわが国で初めての狭心症治療用5-ISMN製剤である。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) 肝での初回通過効果を受けにくいため、高い生体内利用率を示す（ラット）。

（29～30ページ参照）

2) 個人間の血漿中濃度にバラツキが少ない。投与量に応じた血漿中濃度とその推移が得られる。（25～28ページ参照）

3) 患者の病態に合わせた投与（1日20mg～80mg）が可能である。10mg, 20mg（割線入り）製剤があり、症状に応じて投与量の調節ができる。（6, 9ページ参照）

4) 副作用発現率は承認時18.3%（103/562例）、再審査終了時7.6%（280/3,687例）である。主な副作用は頭痛、頭重感、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇等であり、重大な副作用として肝機能障害、黄疸が認められている。（40～43ページ参照）

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アイトロール®錠 10mg  
アイトロール®錠 20mg

#### (2) 洋名

Itorol®tab. 10mg  
Itorol®tab. 20mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

一硝酸イソソルビド (JAN)

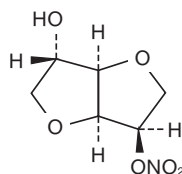
#### (2) 洋名(命名法)

Isosorbide Mononitrate (JAN, INN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>6</sub>  
分子量：191.14

### 5. 化学名(命名法)

1,4 : 3,6-Dianhydro-D-glucitol 5-nitrate

### 6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

略号：5-ISMN  
治験番号：TY-10368

### 7. CAS 登録番号

16051-77-7

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～黄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。

##### (2) 溶解性

本品は水、酢酸 (100)、メタノール、エタノール (95)、アセトン又は酢酸エチルに溶けやすく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにやや溶けやすく、トルエンに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

##### <参考>

表Ⅲ-1. 一硝酸イソソルビド (5-ISMN) の各種溶媒に対する溶解性

(測定温度 20 ± 5°C)

溶 媒	1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶 媒	1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)
ジメチルホルムアミド	0.5	エーテル	15.3
ジメチルスルホキシド	0.9	イソブタノール	15.4
アセトン	1.3	クロロホルム	19.3
氷酢酸	1.8	ベンゼン	70
メタノール	2.0	トルエン	104
メチルエチルケトン	2.5	四塩化炭素	927
酢酸エチル	3.7	石油エーテル	10000 以上
エタノール	3.9	n-ヘキサン	10000 以上
水	8.6		

##### (3) 吸湿性

本品には、吸湿性はない。  
37°C、96.0% RH の条件下で 30 日間保存した後でも、吸湿率は 0.15% であり、吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：88～93°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：該当しない(解離しないため)

##### (6) 分配係数

pH 1.0～12.0 の緩衝液溶液中において等量のクロロホルムを加えて振り混ぜたとき、いずれの pH においても分配係数は約 0.3 であった。

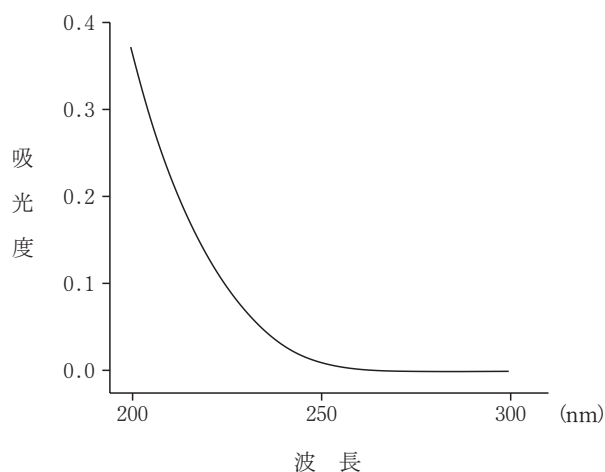
##### (7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+170～+177°(乾燥後、1g、エタノール (95)、100mL、100mm)



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

吸光度：本品は 200 ～ 300nm の領域で吸収極大は認められないが紫外外部吸収を有し、その吸収は 290nm で始まり、低波長に移行するに従って増加した（図Ⅲ - 1）。



図Ⅲ - 1. 5 - ISMN 水溶液 (40 μg/mL) の紫外外部吸収スペクトル

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### 1) 粉末状態での安定性

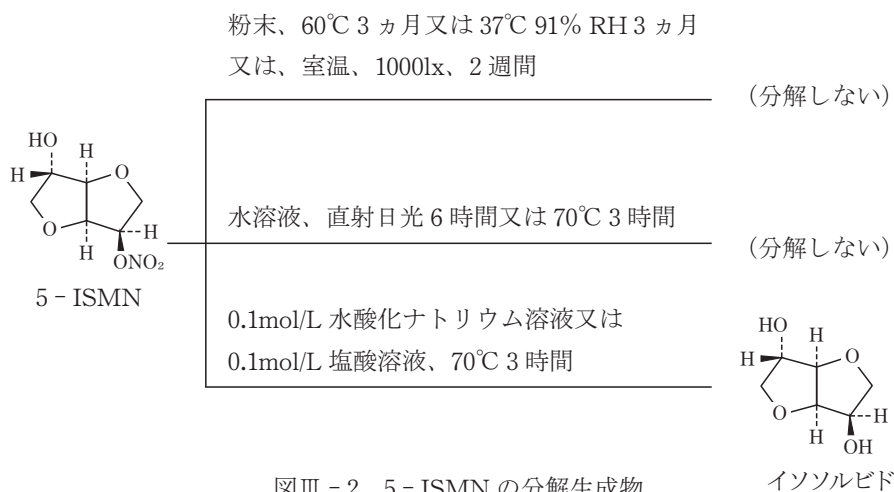
	保存条件	保存形態	保存期間	結果		
				外観	残存率 (%)	
	—	—	開始時	白色～黄白色の結晶又は結晶性粉末	100.0	
長期保存試験	室温	缶 (曝気)	42 ヶ月	変化なし	99.8	
苛酷試験	温度	30℃	無色ガラス瓶 (曝気)	6 ヶ月	変化なし	100.0
		40℃	無色ガラス瓶 (曝気)	6 ヶ月	変化なし	99.5
	湿度	25℃ 81% RH	シャーレ (曝気)	3 ヶ月	変化なし	99.7
		30℃ 92% RH	シャーレ (曝気)	3 ヶ月	変化なし	100.2
		40℃ 75% RH	シャーレ (曝気)	6 ヶ月	変化なし	100.0
	光	蛍光灯照射下 1000lx	シャーレ (曝気)	4 週間	変化なし	99.6
		南側窓際 300 ～ 2000lx、 8hr/day	無色ガラス瓶 (気密)	4 週間	変化なし	99.5

(3 ロット、各 3 回測定 of 平均値)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2) 強制分解生成物

5-ISMN は、粉末状態で熱、湿度及び光に対して安定であり、分解物は生成しなかった。一方、水溶液状態では、直射日光又は70℃で安定であり、分解物は生成しなかったが、酸性及びアルカリ性溶液中で加熱することによって、加水分解を受けイソソルビドを生成した。



図Ⅲ-2. 5-ISMN の分解生成物

#### 3. 有効成分の確認試験法

- 1) 硫酸鉄(Ⅱ) 試液による硝酸塩の呈色反応
- 2) 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試液による沈殿反応
- 3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

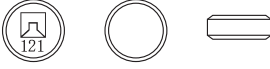

#### 4. 有効成分の定量法

本品を分解して発生するアンモニアを 0.05mol/L 硫酸に吸収させ、過量の硫酸を 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形


#### (1) 剤形の区別、外観及び性状


販売名	アイトロール錠 10mg	アイトロール錠 20mg
剤形・色調	白色の素錠	割線を有する白色の素錠
外形		
大きさ	直径 7.0mm 厚さ 2.4mm 重量 120mg	

#### (2) 製剤の物性

硬度：5～7kg

#### (3) 識別コード

アイトロール錠 10mg：  
121

アイトロール錠 20mg：  
122

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中に一硝酸イソソルビド (5-ISMN) 10mg 又は 20mg を含有する。

#### (2) 添加物

乳糖水和物、無水乳糖、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に 対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における 安定性

#### 1) 長期保存試験

本剤を最終包装形態で、25℃ 60% RH の条件にて 36 ヶ月間保存した場合、開始時と比べて変化は認められなかった。(試験項目：性状、含量、確認試験、純度試験、溶出試験、含量均一性試験、錠剤硬度)

表IV-1. 25℃ 60% RH 36 ヶ月間保存における 5-ISMN 残存率 (%)

		開始時	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
10mg	PTP 包装	100	99	100	100
	瓶包装	100	100	100	100
20mg	PTP 包装	100	99	99	100
	瓶包装	100	98	100	99

(3 ロット、各 3 回測定の平均値)

## IV. 製剤に関する項目

### 2) 加速試験

本剤を最終包装形態で、40℃ 75% RH の条件にて6ヵ月間保存した場合、開始時と比べて変化は認められなかった。(試験項目：性状、含量、確認試験、純度試験、溶出試験、錠剤硬度)

表IV-2. 40℃ 75% RH 6ヵ月間保存における5-ISMN 残存率 (%)

		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
10mg	PTP 包装	100.0	100.0	99.3	100.3
	瓶包装	100.0	99.3	99.7	100.0
20mg	PTP 包装	100.0	98.2	99.5	99.7
	瓶包装	100.0	98.3	100.0	99.5

(3 ロット、各 3 回測定の平均値)

### 3) 無包装状態での安定性

#### ①温度及び湿度に対する安定性

本剤を無包装状態（曝気）で、40℃ 75% RH の条件にて6ヵ月間保存した場合、開始時と比べて変化は認められなかった。(試験項目：性状、含量、純度試験、溶出試験、錠剤硬度)

表IV-3. 40℃ 75% RH 6ヵ月間保存における5-ISMN 残存率 (%)

	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
10mg	100.0	99.0	99.4	99.7	98.4
20mg	100.0	98.7	98.8	100.2	98.8

(3 ロット、各 3 回測定の平均値)

#### ②光に対する安定性

本剤を無包装状態（曝気）で、光安定性試験器中で総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外線放射エネルギー 200W・hr/m<sup>2</sup> 以上の光に曝光した場合、開始時と比べて変化は認められなかった。(試験項目：性状、含量、純度試験、溶出試験、錠剤硬度)

表IV-4. 総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外線放射エネルギー 200W・hr/m<sup>2</sup> 以上の光に曝光したときの5-ISMN 残存率 (%)

	開始時	曝光後
10mg	100.0	98.0
20mg	100.0	98.0

(3 ロット、各 3 回測定の平均値)

本剤を無包装状態（曝気）で、南側窓際（約 500lx）に4週間保存した場合、開始時と比べて変化は認められなかった。(試験項目：性状、含量)

表IV-5. 南側窓際（約 500lx）4週間保存における5-ISMN 残存率 (%)

	開始時	1 週	2週	4週
10mg	100.0	100.5	100.5	100.6
20mg	100.0	99.9	100.2	100.2

(3 ロット、各 3 回測定の平均値)

## IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
7. 溶出性	方法：日本薬局方一般試験法の溶出試験法・パドル法により試験を行う。 回転数 50rpm 試験液 水 900mL 測定法 液体クロマトグラフィー 規格：10mg、20mg とともに 15 分間の溶出率は 85%以上。
8. 生物学的試験法	該当しない
9. 製剤中の有効成分の確認 試験法	日本薬局方「一硝酸イソソルビド錠」の確認試験による。
10. 製剤中の有効成分の定量法	日本薬局方「一硝酸イソソルビド錠」の定量法による。
11. 力価	化学物質全体による。
12. 混入する可能性のある 夾雑物	製造過程上混入する可能性のある類縁物質は、次のとおりである。 Isosorbide dinitrate (ISDN) Isosorbide 2 - mononitrate (2 - ISMN) Isosorbide (IS)
13. 注意が必要な容器・外観が 特殊な容器に関する情報	該当資料なし
14. その他	該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

狭心症

#### <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。

(解説)

本剤の血漿中一硝酸イソソルビド (5-ISMN) 濃度は、服用後徐々に上昇する (最高血漿中濃度到達時間は1.5～2時間) ため、現に起こっている発作の寛解を目的に用いるものではない。この目的のためには速やかに効果をあらわすニトログリセリン (ミオコールスプレー 0.3mg 等) の舌下投与等を行うべきである。

### 2. 用法及び用量

通常、成人には一硝酸イソソルビドとして1回 20mg 1日 2回を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分な場合には1回 40mg 1日 2回まで増量できる。

ただし、労作狭心症又は労作兼安静狭心症で発作回数及び運動耐容能の面で重症と判断された場合には1回 40mg 1日 2回を経口投与できる。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)臨床効果

国内延べ 371 施設で実施された臨床試験の結果、狭心症に対する改善率 (中等度改善以上) は、60.0% (259 / 432) であった。<sup>4～12)</sup> (社内資料を含む集計結果)

表 V - 1. 狭心症患者における臨床効果

改善率 診断名	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変 ・ 悪 化	中等度改善以上	
					改善例数 / 症例数	改善率 (%)
労作狭心症	34	127	73	27	161 / 261	61.7
労作兼安静狭心症	26	48	40	20	74 / 134	55.2
安静狭心症	9	15	6	7	24 / 37	64.9
計	69	190	119	54	259 / 432	60.0

## V. 治療に関する項目

### (3) 臨床薬理試験

健康成人男子 6 名に本剤 10、20 及び 40mg を単回投与した試験、及び健康成人男子 6 名に本剤 20mg を 12 時間間隔で 7 回反復投与した試験における一般症状の観察結果において、全例に軽度～中等度の頭痛又は頭重感が認められたが、その他には特記すべき症状はみられなかった。従って、本剤の忍容性は従来の硝酸エステル系薬剤と同程度であると判断された。<sup>13)</sup>

[田原一二, 他: 臨床薬理, 15 (2), p. 317-328 (1984)]

### (4) 探索的試験

狭心症患者 120 例を対象に本剤 1 回 10mg 1 日 2 回 (20mg) から投与を開始し、効果不十分な場合には 2 週間毎に、1 回 20mg 1 日 2 回 (40mg)、1 回 30mg 1 日 2 回 (60mg) と増量した<sup>注)</sup>。投与量別の全般改善度 (改善以上) は 20mg で 33.3%、40mg までの累積改善度は 45.6%、60mg までの累積改善度は 50.0% であり、至適投与量は 1 日 40mg と判断された。<sup>5)</sup>

[山田和生, 他: 基礎と臨床, 19 (4), p. 2125-2137 (1985)]

狭心症患者 84 例を対象に本剤 1 回 20mg 1 日 2 回 (40mg; L 群) 及び 1 回 40mg 1 日 2 回 (80mg; H 群) を 2 週間投与し (第 I 治療期)、効果不十分な場合にはそれぞれ 1 日 3 回投与に増量しさらに 2 週間投与した (第 II 治療期)<sup>注)</sup>。その結果、第 I 治療期中等度改善以上は L 群 41.2%、H 群 50.0%、第 II 治療期では L 群 33.3%、H 群 57.1% であり、H 群の方が高かったがいずれも有意差は認められなかった。しかし 1 日 80mg では副作用の発現率が高く (投与初期にみられる頭痛)、初期用量としては多すぎるため、通常 1 日 40mg から投与を開始し、効果不十分な場合は増量することが望ましいと考えられた。<sup>6)</sup>

[新谷博一, 他: Prog. Med., 5 (10), p. 2789-2799 (1985)]

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人には一硝酸イソソルビドとして 1 回 20mg 1 日 2 回を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 回 40mg 1 日 2 回まで増量できる。ただし、労作狭心症又は労作兼安静狭心症で発作回数及び運動耐容能の面で重症と判断された場合には 1 回 40mg 1 日 2 回を経口投与できる。」である。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

運動負荷時に有意な虚血性 ST 変化を示した狭心症患者 77 例を対象に本剤 1 回 20mg 1 日 2 回 (40mg) と 1 回 40mg 1 日 2 回 (80mg) との二重盲検群間比較試験を行った。その結果、中等度改善以上は 40mg で 44.4%、80mg で 56.0% であり有意差は認められなかったものの 80mg が上回った。概括安全度については両群間に有意差はなく、発作回数及び運動耐容能の面で重症と判断される狭心症に対し 1 日 80mg 投与の有用性が確認された。<sup>9)</sup>

[新谷博一, 他: Ther. Res., 13 (3), p. 1337-1362 (1992)]

## V. 治療に関する項目

### 2)比較試験

狭心症患者を対象に本剤 20mg 1日 2回投与の効果を検討するため、フランドル(硝酸イソソルビド徐放錠) 20mg 1日 2回投与を対照とする二重盲検群間比較試験を行った結果、本剤はフランドルと同等であるという成績が得られた。<sup>7)</sup>

[山田和生, 他: Geriat. Med., 23 (8), p. 1421-1435 (1985)]

表 V-2. フランドル(硝酸イソソルビド徐放錠)との二重盲検群間比較試験結果

試験薬	症例数	全般改善度					中等度改善以上の改善率(%)	検定法及び検定結果
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化		
本剤 1日 40mg	62	8	26	18	8	2	34 / 62 (54.8)	Wilcoxon の 2 標本 検定 p=0.053 $\chi^2$ 検定 <sup>注)</sup> p=0.067
フランドル 1日 40mg	48	6	11	15	16	0	17 / 48 (35.4)	

注)「中等度改善」以上の改善率に対する検定

### 3)安全性試験

安定狭心症患者 18 例を対象とし、本剤 1日 10～90mg (2～4 回分服) を 3～25 ヶ月投与した<sup>注)</sup>。その結果、中等度改善以上は 83.3%で、副作用は頭痛が 1 例に認められたのみで、臨床検査値異常の所見はみられなかった。<sup>11)</sup>

[半田俊之介: 医学と薬学, 14 (4), p. 1109-1115 (1985)]

注)本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人には一硝酸イソソルビドとして 1回 20mg 1日 2回を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分な場合には 1回 40mg 1日 2回まで増量できる。ただし、労作狭心症又は労作兼安静狭心症で発作回数及び運動耐容能の面で重症と判断された場合には 1回 40mg 1日 2回を経口投与できる。」である。

### 4)患者・病態別試験

該当資料なし

### (6)治療的使用

#### 1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

##### ①使用成績調査

本剤の使用成績調査では、狭心症患者(有効性評価対象症例) 2,952 例における改善率(改善以上)は 54.8% (1,618 / 2,952 例)であった。なお、本剤のみの有効性をよりの確に評価するため、本剤使用前に他の抗狭心症薬を使用し本剤に変更した症例 743 例を除く 2,209 例(有効性解析対象症例)における改善率を集計したところ、70.5% (1,557 / 2,209 例)であった。<sup>14)</sup>

安全性評価対象症例 3,329 例中、報告された副作用は 241 例 (7.24%) 310 件であった。

→「Ⅷ-8-(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

[鈴木寛幸, 他: Prog. Med., 24 (10), p. 2567-2578 (2004)]



## V. 治療に関する項目

表 V - 3. 使用成績調査の全般改善度（主治医判定）

症例数（症例率％）	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計
有効性評価対象症例	370 (12.5)	1,248 (42.3)	599 (20.3)	716 (24.3)	19 (0.6)	2,952 (100)
他の抗狭心症薬からの変更症例	13 (1.7)	48 (6.5)	41 (5.5)	638 (85.9)	3 (0.4)	743 (100)
有効性解析対象症例	357 (16.2)	1,200 (54.3)	558 (25.3)	78 (3.5)	16 (0.7)	2,209 (100)

### ②特別調査

長期使用時の安全性、有効性について調査する目的で、観察期間を12ヵ月以上とした長期使用成績調査を実施した。

狭心症患者（有効性評価対象症例）325例における改善率（改善以上）は52.3%（170/325例）であった。なお、本剤のみの有効性をよりの確に評価するため、本剤使用前に他の抗狭心症薬を使用し本剤に変更した症例102例を除く223例（有効性解析対象症例）における改善率を集計したところ、75.8%（169/223例）であった。<sup>15)</sup>

安全性評価対象症例358例中、報告された副作用は39例(10.89%)58件であった。

→「Ⅷ-8-(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

[鈴木寛幸, 他: 新薬と臨牀, 53 (11), p. 1327-1339 (2004)]

表 V - 4. 長期使用成績調査の全般改善度（主治医判定）

症例数（症例率％）	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計
有効性評価対象症例	57 (17.5)	113 (34.8)	51 (15.7)	102 (31.4)	2 (0.6)	325 (100)
他の抗狭心症薬からの変更症例	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	97 (95.1)	1 (1.0)	102 (100)
有効性解析対象症例	57 (25.6)	112 (50.2)	48 (21.5)	5 (2.2)	1 (0.5)	223 (100)

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物  
又は化合物群

硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、亜硝酸アミル、ニコランジル

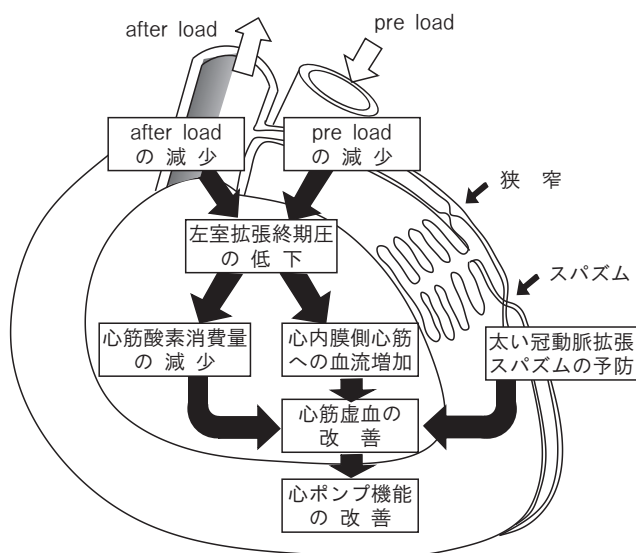
2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位：血管平滑筋

心血管系作用機序（図VI-1）：

- 1) 主として細胞外への  $\text{Ca}^{++}$  流出促進により末梢静脈系を拡張し、前負荷（pre load）を減少させるとともに、末梢動脈系をも拡張し、後負荷（after load）を減少させ、左室壁張力を低下して心筋酸素消費量を減少させる。この末梢血管の拡張は、動脈系に比べ静脈系に対する作用がより強い。<sup>16, 17)</sup>
- 2) 左室拡張終期圧（肺毛細管圧）を低下させ、心内膜側心筋への冠血流を増加する。
- 3) 冠状動脈の太い部分を拡張して<sup>18)</sup> スパズム（攣縮）を防ぐとともに側副血行路を増強する。



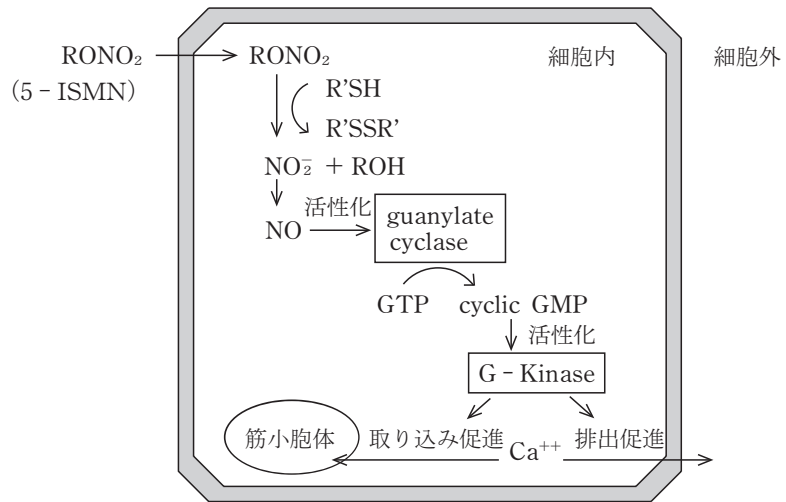
図VI-1. 本剤の作用機序の模式図

なお、一硝酸イソソルビド（5-ISMN）の抗狭心症作用は、主に cyclic GMP によって媒介される静脈血管の弛緩作用が重要であると考えられている。

## VI. 薬効薬理に関する項目

血管平滑筋弛緩の作用機序：

5-ISMN の細胞レベルにおける血管平滑筋弛緩の作用機序は必ずしも明確ではないが、仮説として生体内の SH 基により亜硝酸イオン ( $\text{NO}_2^-$ ) に還元された後、酸化窒素 (NO) に変化し、guanylate cyclase を活性化すると考えられている。さらに、活性化された guanylate cyclase は cyclic GMP の生成を促進し、その結果、cyclic GMP 依存性の蛋白リン酸化酵素 (G-Kinase) の活性化が起こり、細胞外への  $\text{Ca}^{++}$  排出や筋小胞体への  $\text{Ca}^{++}$  の取り込み促進による細胞内の遊離  $\text{Ca}^{++}$  濃度の低下等を介して、血管平滑筋が弛緩すると考えられている (図VI-2)。



図VI-2. 5-ISMN の血管平滑筋弛緩の作用機序

また、血管トーン（緊張度）は種々のシグナル伝達のバランスにより制御されており、近年、特に RhoA / Rho キナーゼシグナルが  $\text{Ca}^{++}$  感受性を亢進するシグナルとして注目されている。

硝酸エステル系薬剤の血管平滑筋弛緩作用の一部には、RhoA / Rho キナーゼ系の抑制が関与していると考えられている。<sup>19)</sup>

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

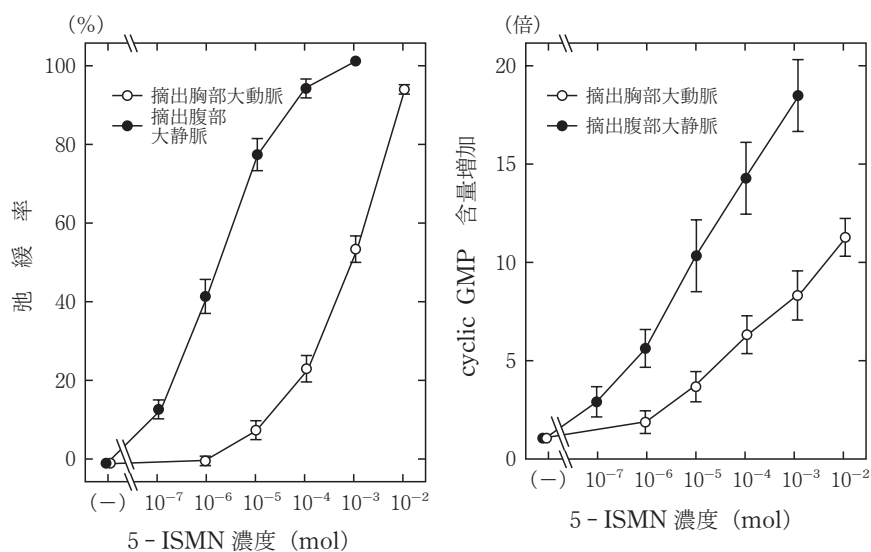
#### [薬効薬理]

##### 1) 血管拡張作用

###### ① 動脈及び静脈血管に対する弛緩作用（ウサギ）

ウサギの摘出胸部大動脈及び腹部大静脈を用いた in vitro 試験において、5-ISMN はノルエピネフリンで収縮させた大動脈、大静脈片を用量依存的に弛緩させるとともに、血管組織内 cyclic GMP 含量を増加させた。これらの作用は動脈血管より静脈血管において著明であり、5-ISMN の大静脈における弛緩作用は、大動脈における作用に比べ 100 倍以上強力であった (図VI-3)。<sup>16)</sup>

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-3. 5-ISMN のウサギ摘出胸部大動脈及び腹部大静脈に対する血管弛緩作用と血管組織内 cyclic GMP 含量増加作用 (平均値±S.E. n=6~9)

### ②冠血管拡張作用 (イヌ)

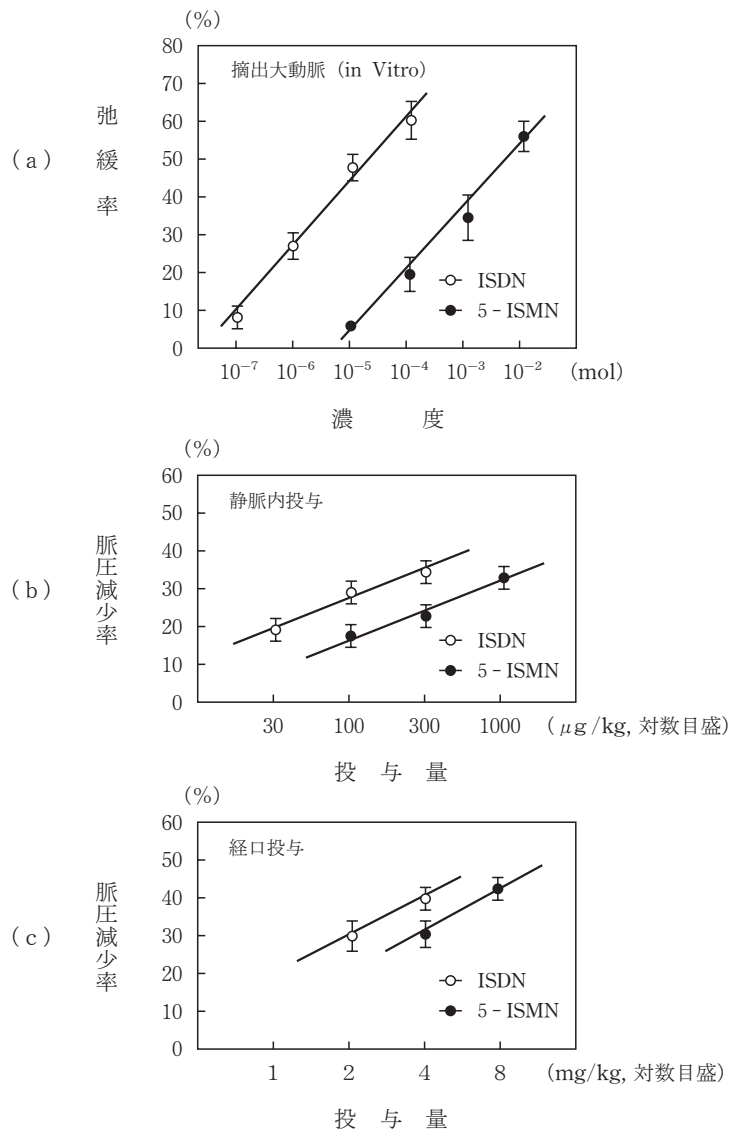
麻酔開胸イヌを用いた *in vitro* 試験において、5-ISMN は冠動脈内への近接動注 (5-ISMN 0.1 ~ 1mg/kg を冠動脈内投与) により心筋収縮力に影響することなく冠血流量を用量依存的に増加した。(社内資料)

### ③5-ISMN と硝酸イソソルビド (ISDN) の効力比較 (ウサギ、イヌ)

5-ISMN の *in vitro* 試験における効力は ISDN より弱いものの、*in vivo* による経口投与ではほぼ同等の活性を示すことが示唆された (表VI-1、図VI-4)。このことから、5-ISMN は肝臓での初回通過効果を受けにくく、生物学的利用率が良好であることが推察された。<sup>20)</sup>

表VI-1. 5-ISMN 及び ISDN の薬理活性の比

動物種	投与経路	薬理活性の指標	薬理活性の比	
			ISDN	5-ISMN
ウサギの摘出大動脈	<i>in vitro</i>	ノルエピネフリンの収縮に対する弛緩作用 (図VI-4のa)	1	1/150
麻酔開胸イヌ	静脈内	脈圧減少作用 (図VI-4のb)	1	1/4
無麻酔イヌ	経口	脈圧減少作用 (図VI-4のc)	1	1/1.6



図VI-4. 5-ISMN 及び ISDN の効力比較 (平均値 ± S.E. n=6)

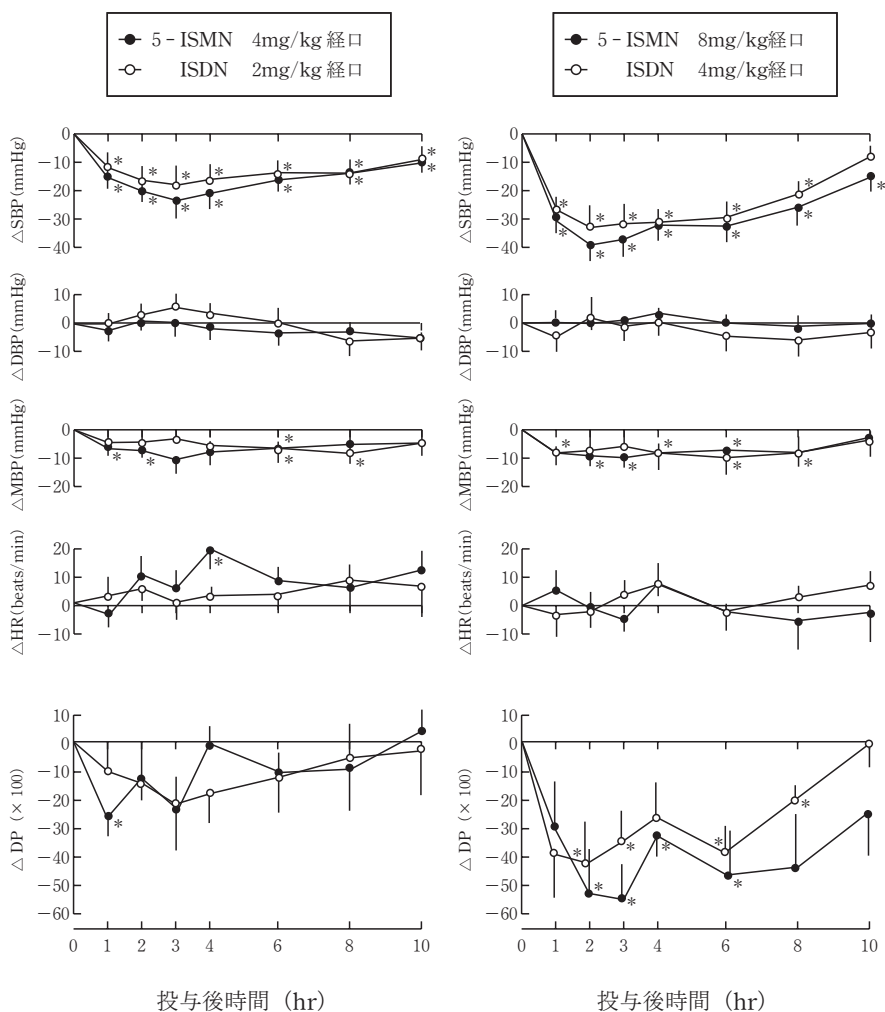
- (a) ウサギの摘出胸部大動脈：ノルエピネフリン収縮に対する弛緩作用
- (b) 麻酔イヌ静脈内投与：脈圧減少作用
- (c) 無麻酔イヌ経口投与：脈圧減少作用

2) 血行動態等に及ぼす作用 (無麻酔イヌ)

① 血行動態に及ぼす作用

無麻酔イヌに 5-ISMN 4mg/kg と ISDN 2mg/kg、並びに 5-ISMN 8mg/kg と ISDN 4mg/kg をクロスオーバー法で経口投与した試験において、収縮期血圧は投与後 8～10 時間まで有意な低下がみられた。一方、拡張期血圧及び心拍数には有意な変化はみられなかった。またダブルプロダクトは 5-ISMN 8mg/kg と ISDN 4mg/kg の投与でいずれも著明に減少した (図VI-5)。<sup>21)</sup>

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-5. 無麻酔イヌの心機能並びに血行動態に及ぼす5-ISMN及びISDNの作用 (平均値±S.E. n=6)

SBP: 収縮期血圧、DBP: 拡張期血圧、MBP: 平均血圧

HR: 心拍数、DP: ダブルプロダクト

\*: 投与前の値に対する有意差 (p<0.05)

### ②脈圧減少作用と血漿中濃度

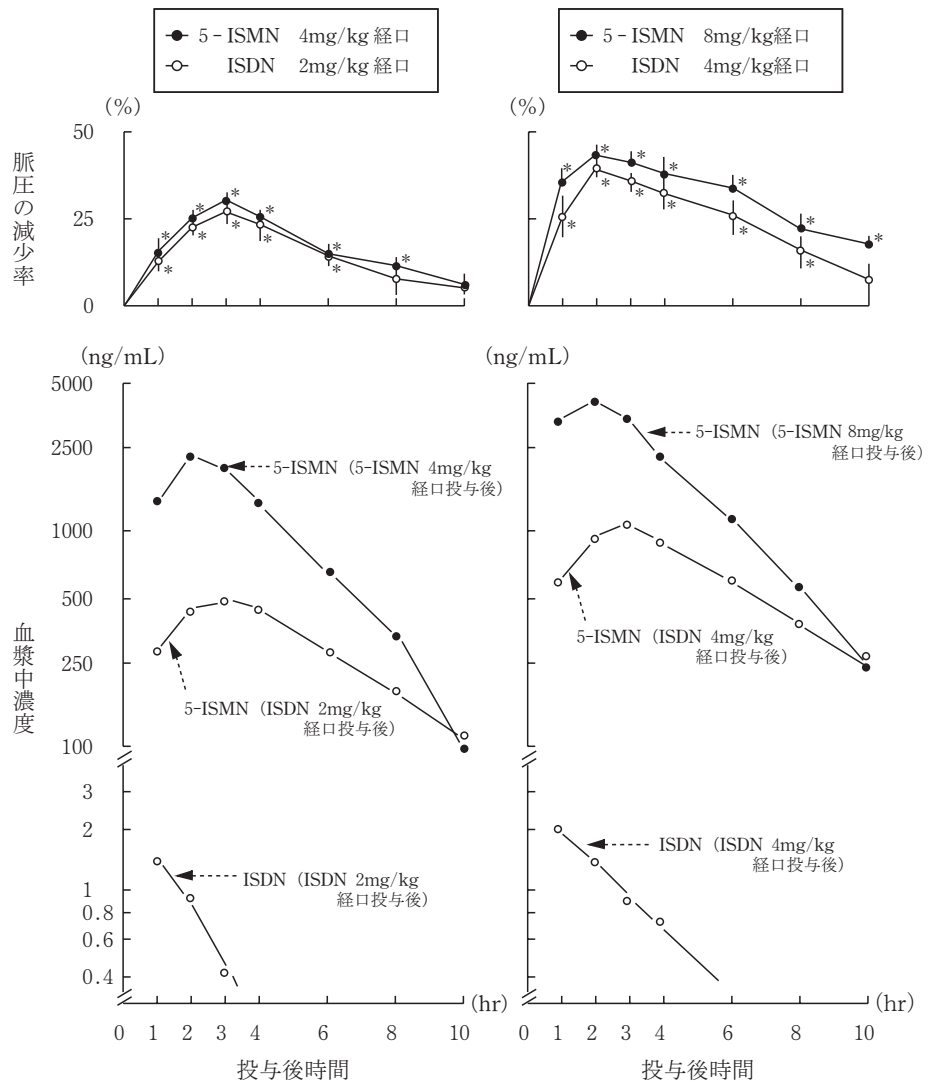
無麻酔イヌに5-ISMN 4mg/kgとISDN 2mg/kg、並びに5-ISMN 8mg/kgとISDN 4mg/kgをクロスオーバー法で経口投与し、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の薬理作用と考えられている前負荷 (pre load) 及び後負荷 (after load) の減少に起因する脈圧減少作用と薬物動態との関係を比較検討した (図VI-6)。

その結果、5-ISMNは用量依存的な脈圧減少作用を示した。また血漿中の5-ISMN濃度の経時的推移と脈圧減少作用の経時的推移の間には正の相関が認められた (図VI-7)。<sup>21)</sup>

## VI. 薬効薬理に関する項目

一方、ISDN 2 及び 4mg/kg 経口投与後の血漿中 ISDN 濃度は投与後 4 及び 6 時間で消失したが、この時点においても脈圧は有意な減少を示した。ISDN 投与後に ISDN が血漿中から消失する時間帯以降における脈圧減少率は、主要活性代謝物である 5-ISMN の血漿中濃度とよく相関した (図VI-7)。

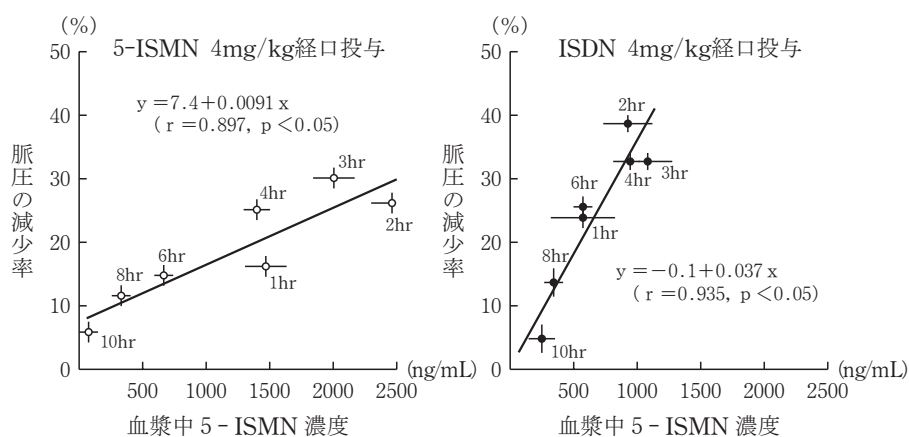
従って、ISDN 投与初期における脈圧減少作用は、ISDN とその主要活性代謝物である 5-ISMN の複合された作用として示されるものと推察された。<sup>21)</sup>



図VI-6. 無麻酔イヌにおける 5-ISMN 及び ISDN の脈圧減少作用と血漿中濃度の経時的推移 (平均値 ± S.E. n=6)

\* : 投与前の値に対する有意差 (p<0.05)

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-7. 無麻酔イヌに5-ISMN 4mg/kg又はISDN 4mg/kgを経口投与したときの脈圧減少率と血漿中5-ISMN濃度との関係  
(平均値±S.E. n=6)

### ③血漿中5-ISMNの薬物動態値

無麻酔イヌに5-ISMN 4mg/kgとISDN 2mg/kg、並びに5-ISMN 8mg/kgとISDN 4mg/kgをクロスオーバー法で経口投与した試験において、血漿中5-ISMNの薬物動態値及びその変動係数を比較検討した(表VI-2)。

その結果、5-ISMN 4mg/kgを経口投与したときの生物学的利用率を100%とした場合、ISDN 2及び4mg/kg経口投与による5-ISMNの相対的生物学的利用率は、それぞれ59.6%(モル比換算:73.6%)及び62.1%(モル比換算:76.6%)であった。このことはISDNを経口投与した場合、その約75%が5-ISMNに変換されたことを示すものである。

また、5-ISMNを経口投与したときの血漿中5-ISMNの薬物動態値の変動係数は、ISDNを経口投与したときの血漿中5-ISMNの薬物動態値の変動係数よりも小さかった。<sup>21)</sup>

表VI-2. 無麻酔イヌに5-ISMN及びISDNを経口投与したときの5-ISMNの薬物動態パラメータ

薬物及び投与量(経口、mg/kg)	5-ISMNの薬物動態パラメータ					
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0→10</sub> (ng·hr/mL)	C. B. A. (%)	
5-ISMN	4	2,462 ± 224 (22.3)	2.17 ± 0.17 (18.8)	2.08 ± 0.22 (25.7)	10,202 ± 881 (21.1)	100
	8	4,492 ± 462 (25.2)	2.00 ± 0.26 (31.6)	1.96 ± 0.15 (18.1)	18,042 ± 1,779 (24.2)	88.4
ISDN	2	631 ± 130 (50.8)	3.17 ± 0.48 (36.9)	3.12 ± 0.44 (34.3)	3,042 ± 327 (26.3)	59.6 [73.6]
	4	1,185 ± 171 (35.4)	3.33 ± 0.67 (49.0)	4.08 ± 1.01 (60.8)	6,331 ± 834 (32.3)	62.1 [76.6]

(平均値±S.E. n=6) ( )内は変動係数:CV値(%)

C. B. A.:相対的生物学的利用率 [ ]:モル比換算



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3)心機能及び血行動態に及ぼす作用（麻酔開胸イヌ）

ペントバルビタール麻酔開胸イヌを用いて、5-ISMN 3mg/kg 静脈内投与による心機能並びに血行動態に及ぼす影響を検討するとともに、これを塩酸ベラパミル (0.3mg/kg) 及び塩酸プロプラノロール (0.5mg/kg) 静脈内投与と比較検討した。

その結果、5-ISMN 投与により平均肺動脈圧及び平均肺動脈楔入圧が著明に減少し、右心房圧及び右心室圧も持続的な減少を示し、更に左心室拡張終期圧も用量に依存して減少した。このことから、5-ISMN は左心及び右心の前負荷を減少させる作用を有するものと思われた。一方、拡張期血圧の低下は収縮期血圧の低下ほどではなく緩和であり、更に全末梢血管抵抗は減少する傾向に止まり有意でなかったことから、後負荷に対する減少作用は前負荷に対する減少作用より弱いことが推察された。

以上のことから、5-ISMN は前負荷減少に加えて、後負荷の減少も心筋酸素消費量の軽減に有利に働くものと思われた。

なお、塩酸ベラパミルの場合は心筋収縮力と心拍数の減少に加えて後負荷の減少が、また塩酸プロプラノロールの場合は心拍数と心筋収縮力の減少が、それぞれ心筋酸素消費量の軽減に関与しているものと推察された。<sup>17)</sup>

### 4)実験的誘発 ST 偏位に及ぼす作用（ウサギ）

労作狭心症の病態モデルの1つと考えられているコレステロール餌負荷ウサギの high-pacing により誘発した心電図上の ST 下降に対する 5-ISMN 静脈内投与による作用を検討した。

2%コレステロール含有餌で20週間飼育したウサギをペントバルビタール麻酔下に開胸し、右心耳を双極電極を用いて high-pacing を行った。pacing 速度は心拍数より 100～200beats/min 高くなるよう設定した。high-pacing 開始45秒後の ST の高さを、5-ISMN 3mg/kg 静脈内投与前後で比較した結果、5-ISMN は high-pacing による ST 下降を有意に抑制した。(社内資料)

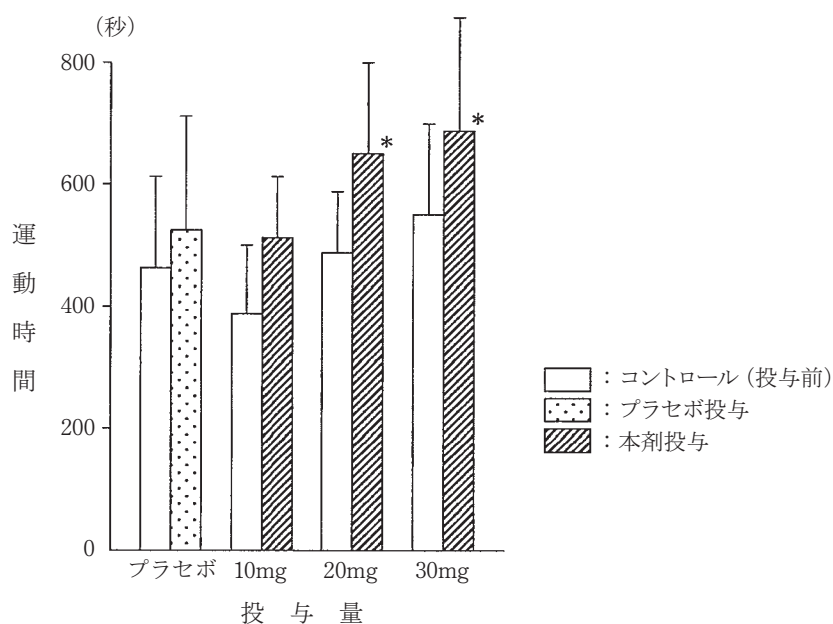
## VI. 薬効薬理に関する項目

### [臨床薬理]

#### 1) 用量別運動負荷試験成績

主要冠動脈の2枝以上に75%以上の器質的狭窄を認めた安定労作狭心症患者5例に、試験第1日に本剤10mg、第2、3日に本剤20mg及びプラセボ（順序は無作為に選択）、第4日に本剤30mgをそれぞれ単回投与し、投与前1時間及び投与後1時間の時点で、多段階トレッドミル運動負荷試験を実施した。また、併せて5-ISMNの血漿中濃度を測定した。

その結果、血漿中5-ISMN濃度は用量に比例して増加した。また、本剤20mg及び30mg投与では、投与後の運動時間（運動耐容能）は投与前の運動時間（コントロール）に比べ有意に増加した（図VI-8）。<sup>22)</sup>



図VI-8. プラセボ及び本剤10、20、30mg投与による運動時間  
(平均値±S.D. n=5)

\* :  $p < 0.05$  (コントロールとの比較)

2)狭心症患者の運動耐容量に及ぼす作用

労作狭心症患者 11 例にプラセボ及び本剤 20mg を単回経口投与し、投与前、投与後 2、4 及び 7 時間に多段階トレッドミル運動負荷試験を実施した。また、併せて本剤投与後の血漿中 5-ISMN 濃度を測定した。

その結果、本剤投与後の運動時間はどの時刻においてもプラセボ投与後の運動時間に比べ有意に延長した ( $p < 0.01$ )。本剤投与後の ST 偏位はプラセボ投与後に比べ、運動終点においては有意な変化を示さなかったが、同一運動時点においては有意な減少 ( $p < 0.05$ ) 又は減少傾向を示した。

また、本剤投与後の血漿中 5-ISMN 濃度は運動延長時間 (本剤投与後の運動時間 - 本剤投与前の運動時間) とほぼ同様な推移を示し (図 VI-9)、両者には有意の粗な正相関が認められた ( $p < 0.05$ )。

以上の成績から、本剤は経口投与後 7 時間以上にわたって労作狭心症患者の運動耐容量を有意に増加させることが示された。<sup>23)</sup>

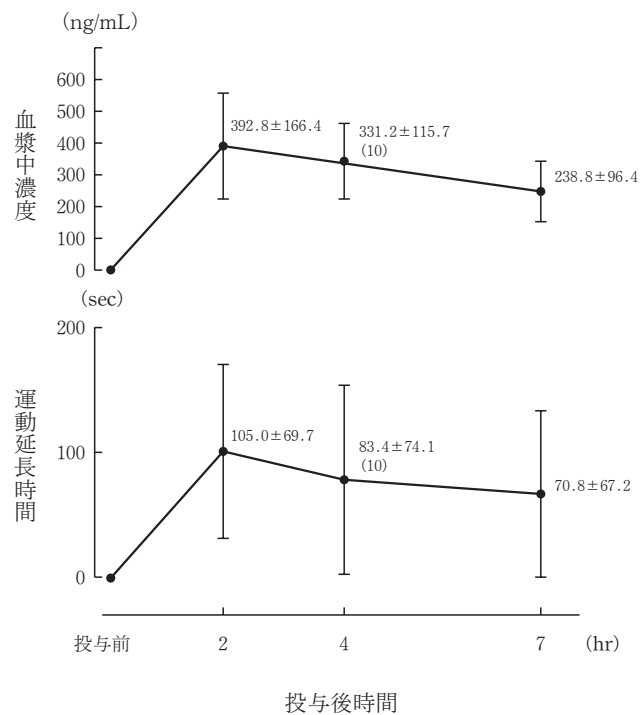


図 VI-9. 本剤 20mg 投与後の血漿中 5-ISMN 濃度と運動延長時間 (本剤投与後の運動時間 - 本剤投与前の運動時間) の関係 (平均値 ± S.D. n=11)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3)狭心症患者の心行動態に及ぼす作用

労作狭心症患者 11 例を対象として、本剤投与前に中程度の胸痛を運動終点とする仰臥位自転車エルゴメーター運動負荷試験を実施した。その後、本剤 20mg 単回経口投与後、投与前と同一運動時間を終点とする運動負荷試験を実施し、運動誘発狭心発作時の心行動態に及ぼす作用を検討した。

その結果、以下の成績が得られた。

- ①全例（11 例）に運動時心電図上に虚血性 ST 低下を認めたが、本剤投与後 10 例で ST 低下の改善がみられた。
- ②安静時の収縮期血圧、拡張期血圧、肺動脈楔入圧は本剤投与後有意に低下し（それぞれ  $p < 0.001$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ ）、左房容積、左室拡張末期容積の有意な減少（ $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$ ）も認められた。
- ③運動中、肺動脈楔入圧の増加抑制がみられた（図 VI - 10）。また、左房容積及び左室拡張末期容積の増加抑制がみられた。
- ④心拍数、心係数、Pressure-Rate-Product、全末梢血管抵抗、冠静脈血流量及び冠血管抵抗は本剤投与前後で安静時、運動終点時ともに有意差を示さなかった。

本試験結果から、本剤の抗狭心症作用は、前負荷軽減による心筋酸素需要の減少が主要因と考えられた。<sup>24)</sup>

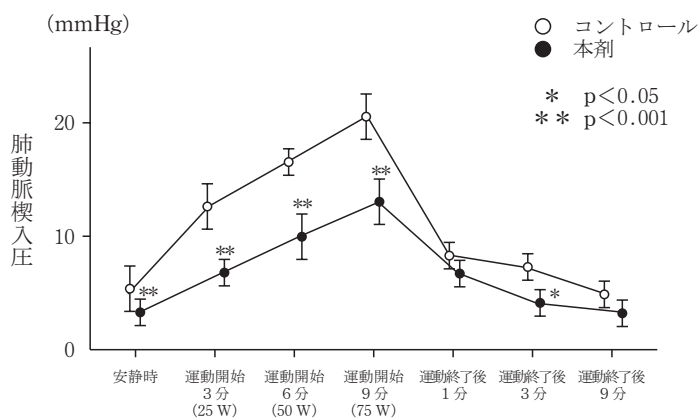


図 VI - 10. 自転車エルゴメーター負荷試験における肺動脈楔入圧の推移  
(平均値 ± S.D. n=11)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4)冠動脈拡張作用

胸痛等の精査のために入院した患者9例に、本剤20mgを舌下投与した際の冠動脈拡張作用を冠動脈造影により検討した。冠動脈径の測定は、米国心臓病協会(AHA)の冠動脈区分法による各segmentの中点を計測し、その平均値をそれぞれ右冠動脈(RCA)、左主冠動脈(LMT)、前下行枝(LAD)及び回旋枝(LCX)の内径(一次オーダー血管径)と規定した。一次オーダーの血管の分枝すなわち右冠動脈右室枝(RV)、左冠動脈の主要中隔穿通枝(S)、対角枝(D)、鈍縁枝(OM)の一定部位を計測して二次オーダー血管径とした。また、二次オーダー血管分枝の一定部位を計測して三次オーダー血管径とした。なお、同時に血漿中5-ISMN濃度を測定した。

その結果、本剤20mg舌下投与5分後には、左右冠動脈の一次、二次、三次オーダー血管全てにおいて、本剤投与前に比べ有意な拡張がみられた(表VI-3)。一方、血漿中5-ISMN濃度は舌下投与5分後(61.4ng/mL)から上昇し、1時間後に最高値(281.7ng/mL)を示した。<sup>18)</sup>

表VI-3. 本剤20mg舌下投与前後の平均冠動脈径の変化

		投 与 前	投 与 後	拡張率 (%)
一次オーダー血管	RCA	2.78 ± 0.48	3.14 ± 0.56***	12.85 ± 2.14
	LMT	3.97 ± 1.23	4.53 ± 1.45**	14.48 ± 4.20
	LAD	2.28 ± 0.43	2.55 ± 0.34**	13.37 ± 3.30
	LCX	2.77 ± 0.66	3.02 ± 0.64**	9.68 ± 2.72
	平均	2.97 ± 0.98	3.33 ± 1.11***	12.57 ± 1.55
二次オーダー血管		1.70 ± 0.25	1.93 ± 0.28***	13.96 ± 2.50
三次オーダー血管		1.01 ± 0.15	1.24 ± 0.17***	23.71 ± 4.34

(平均値±S.D. (mm)) \*\* : p<0.01 \*\*\* : p<0.001

### (3)作用発現時間・持続時間

#### 1)作用発現時間

うっ血性心不全患者7例を対象として、本剤40～80mgを単回経口投与後、30分後から8時間後まで循環動態及び血中濃度を測定した。その結果、肺毛細血管圧は投与後30分で最も低下し、6時間後も有意の低値を保ったが8時間後は投与前値に比べ有意差を認めなかった。<sup>25)</sup>

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人には一硝酸イソソルビドとして1回20mg1日2回を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分な場合には1回40mg1日2回まで増量できる。ただし、労作狭心症又は労作兼安静狭心症で発作回数及び運動耐容能の面で重症と判断された場合には1回40mg1日2回を経口投与できる。」である。

#### 2)作用持続時間

労作狭心症患者11例を対象として、本剤20mgを単回経口投与後、2、4及び7時間に運動負荷試験を実施した結果、本剤の経口投与後7時間以上にわたり運動耐容量を有意に増加させることが示された。<sup>23)</sup>

→「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」の図VI-9参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

確立された有効血中濃度は明らかでない。

<参考>

有効血中濃度は個々の患者の病態によって異なると思われるが、100～200ng/mL と考えられる。<sup>23, 26)</sup>

#### (2) 最高血中濃度到達時間

10mg：投与後 1.8 ± 0.7 時間

20mg：投与後 1.7 ± 0.4 時間

40mg：投与後 1.5 ± 0.4 時間

(健康成人男子単回経口投与、平均値 ± S.D. n=6)<sup>13)</sup>

#### (3) 臨床試験で確認された 血中濃度

##### 1) 単回投与

健康成人男子 6 名に本剤 10、20 及び 40mg を食後経口投与し、血漿中一硝酸イソソルビド (5-ISMN) 濃度を測定した。その結果、血漿中 5-ISMN 濃度は、投与後 2 時間ではほぼ  $C_{max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は 5～6 時間であった。なお、 $C_{max}$  及び AUC は投与量に比例して増加した (図 VII-1)。<sup>13)</sup>

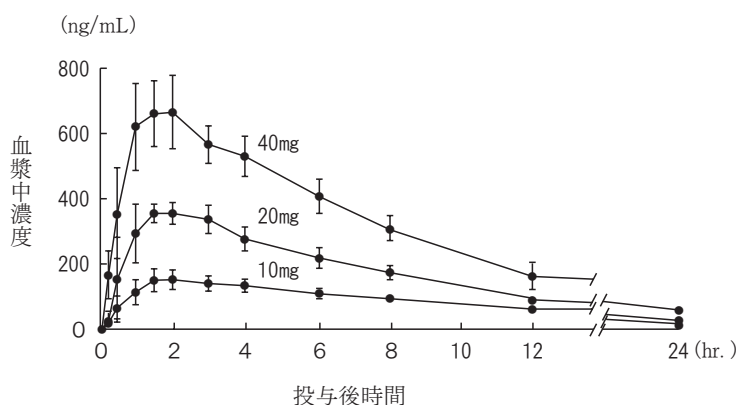


図 VII-1. 健康成人男子に本剤 10、20 及び 40mg を単回経口投与したときの血漿中 5-ISMN 濃度推移 (平均値 ± S.D. n=6)

表 VII-1. 健康成人男子に本剤 10、20 及び 40mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (各被験者の薬物動態値から算出した値)

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)
10mg	157.2 ± 29.7 (18.9)	1.8 ± 0.7 (37.3)	5.5 ± 0.5 (8.4)	1,701 ± 263 (15.5)
20mg	373.3 ± 29.3 (7.9)	1.7 ± 0.4 (24.5)	5.0 ± 0.3 (6.0)	3,306 ± 391 (11.8)
40mg	709.7 ± 107.3 (15.7)	1.5 ± 0.4 (29.8)	6.0 ± 0.2 (4.1)	6,525 ± 951 (14.6)

(平均値 ± S.D. n=6) ( ) は変動係数 : CV 値 (%)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 反復投与

健康成人男子 6 名に本剤 20mg を 12 時間間隔で 7 回反復経口投与し、血漿中 5-ISMN 濃度を測定した。その結果、2 回目以後の各投与 12 時間後の血漿中 5-ISMN 濃度は、初回投与 12 時間後の血漿中 5-ISMN 濃度より有意に高かったが、2 回目以後の 12 時間後の血漿中濃度の間では有意差はなく、最低血漿中濃度は 130 ~ 150ng/mL の一定範囲内にあり、漸増する傾向は認められなかった (図 VII-2)。また、最終投与時の  $T_{max}$  及び  $T_{1/2}$  は初回投与時に比べて有意差はみられなかった (表 VII-2)。

従って、ヒトに 5-ISMN を 12 時間間隔で反復経口投与しても蓄積する傾向はなく、吸収率の低下や代謝上の変化は少ないと考えられる。<sup>13)</sup>

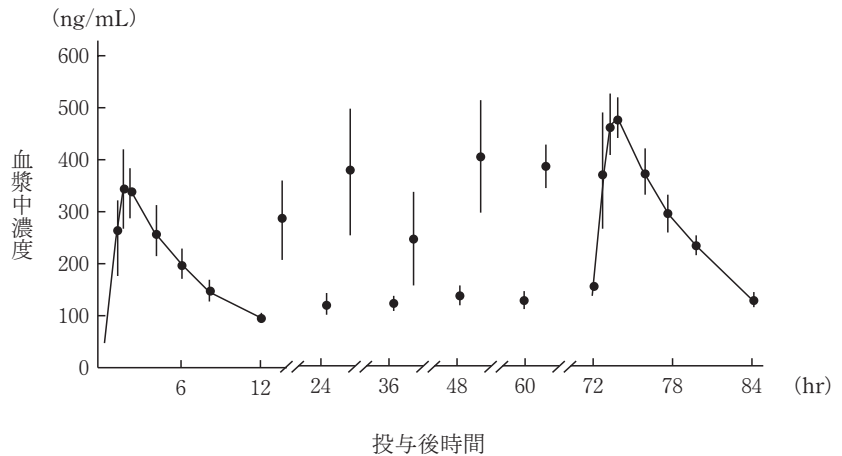


図 VII-2. 健康成人男子に本剤 20mg を 12 時間間隔で 7 回反復経口投与したときの血漿中 5-ISMN 濃度の推移 (平均値 ± S.D. n=6)

表 VII-2. 健康成人男子に本剤 20mg を 12 時間間隔で 7 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ (各被験者の薬物動態値から算出した値)

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)
初回投与	367.6 ± 65.2 (17.7)	2.1 ± 1.0 (46.6)	5.0 ± 0.3 (5.9)	3,058 ± 285 (9.3)
最終投与	515.5 ± 39.6* (7.7)	1.9 ± 1.1 (58.1)	5.4 ± 0.5 (9.4)	4,648 ± 332* (7.1)

(平均値 ± S.D. n=6) ( ) は変動係数: CV 値 (%)

\*: 初回投与の値に対する有意差 ( $p < 0.05$ )

## VII. 薬物動態に関する項目

### 3)本剤とフランドル（硝酸イソソルビド徐放錠）との薬物動態の比較

本剤 20mg 経口投与時の薬物動態を健康成人で測定した成績とフランドル 1錠（硝酸イソソルビドとして 20mg）経口投与時の薬物動態を健康成人で測定した成績を相対比較した。その結果、本剤の薬物動態値の変動係数は、フランドルの変動係数よりいずれも小さかった（表 VII-3）。このことから、本剤はフランドルと比較して、血漿中濃度の個人差が小さいと考えられる。<sup>13, 27)</sup>

表 VII-3. 健康成人男子に本剤及びフランドルを経口投与したときの薬物動態値及びそれぞれの変動係数の比較

	投与薬剤 (測定対象)	本剤 20mg <sup>13)</sup> (5-ISMN)	フランドル <sup>27)</sup> (ISDN)
薬物動態値	C <sub>max</sub> (ng/mL)	373.3 ± 29.3 (7.9)	4.4 ± 3.0 (68.6)
	T <sub>max</sub> (hr)	1.7 ± 0.4 (24.5)	3.3 ± 1.8 (52.5)
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	3,306 ± 391 (11.8)	32.6 ± 9.5 (29.2)

(平均値 ± S.D. n=6) ( ) は変動係数 : CV 値 (%)

#### (4)中毒域

該当資料なし

#### (5)食事・併用薬の影響

##### 1)空腹時及び食後単回投与

健康成人男子 3 名に 12 時間絶食後及び摂食 1.5 時間後に本剤 10mg を単回経口投与した結果、摂食により 5-ISMN の C<sub>max</sub> は低下し、T<sub>max</sub> は延長する傾向を示したが、T<sub>1/2</sub> 及び AUC には差が認められなかったことから、摂食による 5-ISMN の薬物動態に及ぼす影響は少ないものと考えられる。<sup>13)</sup>

表 VII-4. 健康成人男子に本剤 10mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (各被験者の薬物動態値から算出した値)

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)
12 時間 絶食後 投与	232.0 ± 34.8 (15.0)	0.7 ± 0.3 (43.3)	5.6 ± 0.7 (11.8)	1,508 ± 410 (27.2)
摂食 1.5 時間後 投与	173.1 ± 17.6 (10.2)	1.3 ± 0.6 (43.3)	6.1 ± 0.5 (8.5)	1,697 ± 167 (9.9)

(平均値 ± S.D. n=3) ( ) は変動係数 : CV 値 (%)



## VII. 薬物動態に関する項目

	<p><b>2)薬物動態に及ぼす食事内容の影響</b></p> <p>健康成人男子8名に本剤20mg及びフランドル（硝酸イソソルビド徐放錠）20mgを経口投与し、薬物動態に及ぼす食事内容の影響を検討した。食事は、高脂肪食（約3,100kcal）と低脂肪食（約2,100kcal）をクロスオーバー法によって摂取させた。その結果、本剤投与時のAUCは高脂肪食と低脂肪食の摂取により差は認められなかった。一方、フランドル投与時のAUCは高脂肪食摂取時が低脂肪食摂取時に比べて大きい傾向を示した。また、いずれの食事内容の場合でも、本剤投与時の薬物動態パラメータはフランドル投与時のそれより個体間変動が小さかった。このことから、本剤はフランドルよりも食事内容の影響を受けにくいと考えられる。<sup>28)</sup></p>
(6)母集団(ポピュレーション) 解析により判明した薬物 体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1)解析方法	1-コンパートメントオープンモデル <sup>13)</sup>
(2)吸収速度定数	10mg : 3.96 ± 1.22 (hr <sup>-1</sup> ) 20mg : 5.74 ± 2.51 (hr <sup>-1</sup> ) (単回投与、平均値 ± S.E. n=3 ー社内資料)
(3)バイオアベイラビリティ	ほぼ100%と考えられる。→「VII-3. 吸収」の項参照
(4)消失速度定数	10mg : 0.13 ± 0.00 (hr <sup>-1</sup> ) 20mg : 0.12 ± 0.01 (hr <sup>-1</sup> ) (単回投与、平均値 ± S.E. n=3 ー社内資料)
(5)クリアランス	10mg : 6.0 ± 0.8 (L/hr) 20mg : 6.1 ± 0.8 (L/hr) 40mg : 6.2 ± 1.0 (L/hr) (単回投与、平均値 ± S.D. n=6) <sup>13)</sup>
(6)分布容積	10mg : 40.7 ± 4.5 (L) 20mg : 42.1 ± 8.3 (L) (単回投与、平均値 ± S.E. n=3 ー社内資料)
(7)血漿蛋白結合率	本剤を虚血性心疾患患者に投与したときの血漿蛋白結合率（投与3時間後、限外濾過法） <sup>29)</sup> 壮年者（14例の平均；58 ± 6歳）：3.9% 高齢者（14例の平均；84 ± 6歳）：2.5%

## VII. 薬物動態に関する項目

### 3. 吸収

#### 1) 吸収部位、吸収経路

消化管で吸収され、かつ腸肝循環を受ける。吸収経路は以下のとおりである。



#### <参考>

ラットに5-ISMNを経口投与したとき、腸管から再吸収されることが認められている。<sup>30)</sup>

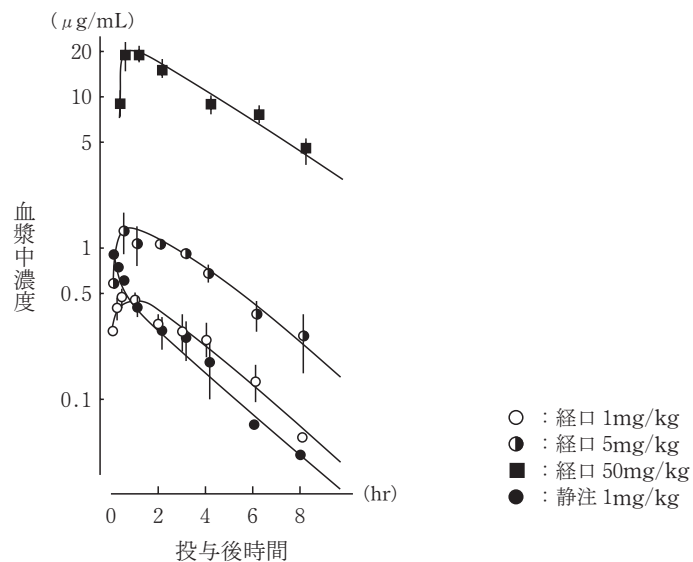
#### 2) 吸収率

ほぼ100%と考えられる。

#### <参考>

ラットに5-ISMN 1、5及び50mg/kgを単回経口投与したとき、いずれの投与量においても投与後30分以内に $C_{max}$ に達し、 $T_{1/2}$ は2.5～3.0時間の範囲で緩慢に消失した(表VII-5)。

また、1mg/kgを経口投与した場合のAUCは同用量を静脈内投与した場合のAUCとほぼ等しく、良好な生体内利用率が確認された(図VII-3、表VII-5)。<sup>30)</sup>



図VII-3. ラットに5-ISMNを単回経口投与及び単回静脈内投与したときの血漿中5-ISMN濃度の推移(平均値±S.E. n=3)

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-5. ラットに5-ISMNを単回経口投与及び単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与 経路	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0→∞</sub> (μg·hr/mL)	AUC比率 (経口/ 静脈内)
1	静脈内			1.8 ± 0.5	1.92 ± 0.54	1.00
1	経口	0.83 ± 0.17	0.49 ± 0.06	2.5 ± 0.6	2.22 ± 0.38	1.16
5	経口	0.36 ± 0.14	1.62 ± 0.34	3.0 ± 0.5	8.03 ± 1.70	4.18
50	経口	0.83 ± 0.17	20.36 ± 2.34	2.9 ± 0.5	124.68 ± 15.15	64.94

(平均値± S.E. n=3)

### 4. 分布

#### (1) 血液 - 脳関門通過性

血液 - 脳関門を通過すると考えられる。

##### <参考>

ラットに5-ISMN 50mg/kgを単回経口投与したとき、脳内の5-ISMN濃度は比較的高い値を示した。<sup>30)</sup>

→「VII-4-(5) その他の組織への移行性」の項参照

#### (2) 血液 - 胎盤関門通過性

血液 - 胎盤関門を通過すると考えられる。

##### <参考>

妊娠18日目のラットに<sup>14</sup>C-5-ISMN 1mg/kgを単回経口投与したとき、母体及び胎児の組織中放射能濃度は投与後1時間とともに最高値を示し、胎児組織中放射能濃度は、母体組織中放射能濃度の80～86%を示したが、投与後24時間では母体及び胎児の組織とも最高値の3%以下に減少した。<sup>31)</sup>

#### (3) 乳汁への移行性

乳汁中へ移行すると考えられる。

##### <参考>

分娩後14日前後の哺育中ラットに<sup>14</sup>C-5-ISMN 1mg/kgを経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は母体血液中放射能濃度の推移とほぼ同等であった。<sup>31)</sup>

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

表VII-6. ラットに5-ISMN 50mg/kgを単回経口投与したときの組織中5-ISMN及びイソソルビド(代謝物)濃度<sup>30)</sup>

	投与時間					
	投与後 10 分		投与後 30 分		投与後 240 分	
	5-ISMN	イソソルビド	5-ISMN	イソソルビド	5-ISMN	イソソルビド
肝臓	7.70 ± 4.14	11.40 ± 2.93	8.01 ± 0.44	7.44 ± 1.71	2.57 ± 0.04	4.11 ± 1.39
腎臓	10.45 ± 3.09	2.23 ± 0.06	17.10 ± 1.02	5.77 ± 1.02	4.91 ± 0.56	6.07 ± 1.20
心臓	10.73 ± 3.14	2.59 ± 0.14	19.04 ± 0.65	3.08 ± 0.42	5.63 ± 0.54	3.90 ± 0.40
脾臓	11.13 ± 2.88	—	19.63 ± 0.88	—	6.06 ± 0.49	—
肺	9.15 ± 2.73	2.49 ± 0.83	15.52 ± 1.73	3.41 ± 0.24	4.73 ± 0.28	2.88 ± 0.67
脳	10.66 ± 2.71	0.99 ± 0.31	17.39 ± 1.08	2.32 ± 0.16	6.17 ± 0.21	2.07 ± 1.04
筋肉	9.80 ± 2.64	—	18.81 ± 0.54	—	5.24 ± 0.21	—
胸腺	9.81 ± 2.76	—	17.90 ± 0.90	—	5.05 ± 0.48	—
精巣	9.00 ± 3.36	—	14.49 ± 1.94	—	6.06 ± 0.26	—
脂肪	2.16 ± 0.55	—	3.41 ± 0.50	—	1.18 ± 0.05	—
胃	337.48 ± 44.58	—	127.66 ± 51.63	—	11.88 ± 4.13	—
大腸	4.20 ± 1.47	—	6.21 ± 0.66	—	3.25 ± 1.49	—
副腎	6.72 ± 2.31	—	9.80 ± 1.18	—	2.44 ± 0.29	—
膵臓	10.30 ± 2.70	—	19.29 ± 1.35	—	5.24 ± 0.75	—
皮膚	4.68 ± 2.02	—	9.87 ± 0.60	—	2.67 ± 0.16	—
血漿	11.54 ± 3.18	1.74 ± 0.15	19.61 ± 0.10	3.92 ± 0.39	5.23 ± 0.50	2.43 ± 1.28
全血	10.90 ± 2.92	—	18.56 ± 0.93	—	5.80 ± 0.60	—

(平均値 ± S.E. n=3) — : 測定せず 単位:  $\mu\text{g/g}$  ただし、血漿及び全血は  $\mu\text{g/mL}$

## VII. 薬物動態に関する項目

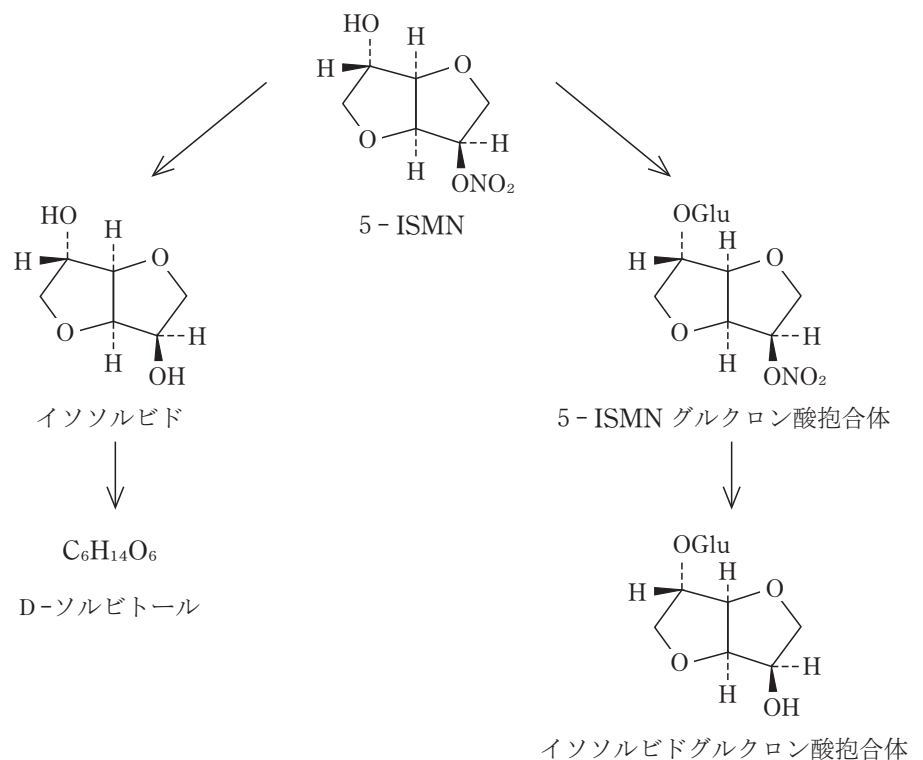
### 5. 代謝

#### (1)代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：5-ISMN をヒト及びラットに経口投与し代謝経路を検討した結果、図VII-4のような代謝経路が推定された。

健康成人男子3名に5-ISMN を経口投与したとき、投与48時間までの尿中に投与量の29.0%が5-ISMN のグルクロン酸抱合体として、42.0%がイソソルビドとして、2.0%が未変化体としてそれぞれ排泄された。残りはD-ソルビトール等に代謝されたものと考えられた。<sup>32)</sup>



図VII-4. 5-ISMN の代謝経路

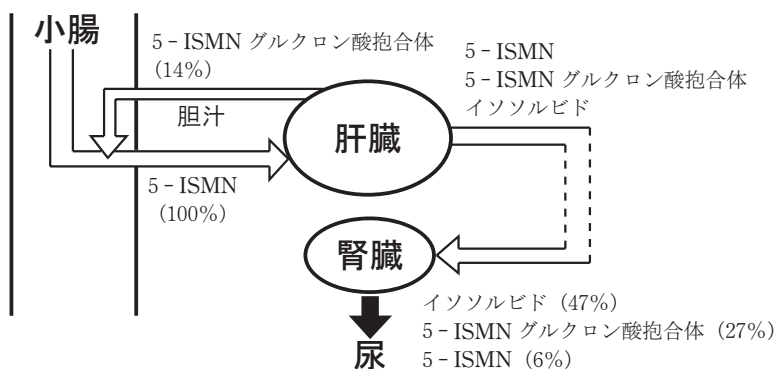
Glu：グルクロン酸

#### <参考>

##### ・尿及び胆汁中の代謝物（ラット）

ラットに5-ISMN を単回経口投与したとき、投与後48時間までに投与量の14%が5-ISMN グルクロン酸抱合体として胆汁中に排泄され、未変化体はわずかであった。排泄された5-ISMN グルクロン酸抱合体のほとんどが再吸収された。また、投与後24時間までの尿中に27%が5-ISMN グルクロン酸抱合体、47%がイソソルビドとして排泄され、未変化体は6%にすぎなかった。糞中にはほとんど排泄されなかったため、残りの尿中代謝物はD-ソルビトールや、イソソルビドのグルクロン酸抱合体等と考えられた（図VII-5）。<sup>30)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目



図VII-5. ラットにおける代謝物排泄経路

### (2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種

グルタチオンS-トランスフェラーゼ

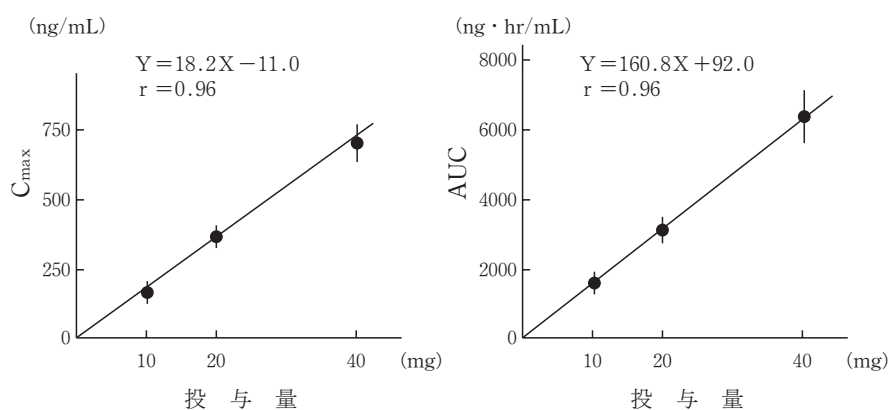
<参考>

・肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系に及ぼす影響 (ラット)

ラットに5-ISMN 20、100及び400mg/kgをそれぞれ1日1回7日間反復経口投与した結果、肝重量、肝ミクロゾーム蛋白量、チトクロームP-450量、NADPH-チトクロームc(P-450)還元酵素活性、チトクロームb<sub>5</sub>量、7-エトキシマリンO-脱エチル化酵素活性及びアミノピリンN-脱メチル化酵素活性は対照群と比較して有意差がなく、5-ISMNには薬物代謝酵素誘導作用は認められなかった。(社内資料)

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

健康成人男子6名に本剤10、20及び40mgを経口投与したとき、各投与量における5-ISMNのC<sub>max</sub>及びAUCはほぼ原点を通る直線的な用量依存性を示すことから、初回通過効果の影響は極めて少ないと考えられる。<sup>13)</sup>



図VII-6. 健康成人男子に本剤10、20及び40mgを経口投与したときの投与量とAUC、C<sub>max</sub>の相関 (平均値±S.D. n=6)

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

#### <参考>

・イソソルビドの薬理作用（ウサギ、イヌ、マウス）

5-ISMNの主代謝物であるイソソルビドの薬理作用を5-ISMNと比較検討した結果、イソソルビドはウサギ摘出胸部大動脈のノルエピネフリン収縮に対して5-ISMNのIC<sub>50</sub>値（50%阻止濃度）の10倍用量においても何ら影響がなく、また麻酔イヌ（静脈内）及び無麻酔イヌ（経口）に100mg/kg投与した結果、血圧及び心拍数には何ら作用を示さなかった。

また、マウスを用いたイソソルビドの一般薬理試験において、一般症状、中枢神経系、循環器系、摘出平滑筋及び水・電解質代謝について、大量の1,000mg/kgまでの経口投与について検討した結果、何ら影響は認められなかった。（社内資料）

### (5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1)排泄部位及び経路

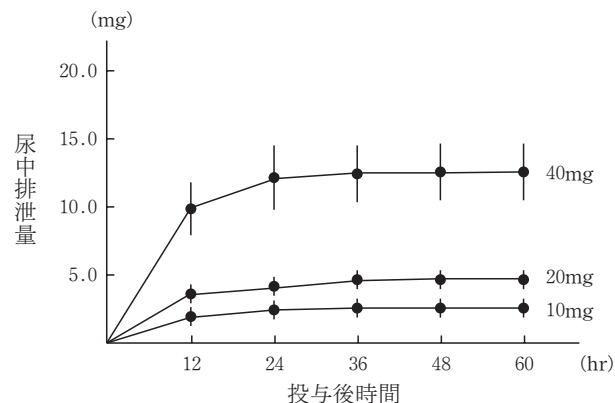
ほぼ完全に代謝された後、主として尿中に排泄される。

### (2)排泄率

### (3)排泄速度

#### 1)単回投与

健康成人男子3名に本剤10、20及び40mgを経口投与し、本剤投与後60時間までの尿中への排泄を検討した結果、5-ISMN及び5-ISMNのグルクロン酸抱合体の累積排泄量はそれぞれ2.75、4.73及び12.48mgと用量依存性を示し（図VII-7）、その投与量に対する排泄率はそれぞれ22.6～31.5、22.0～26.3及び24.6～35.6%であった。累積総排泄量のうち、約95%が投与後24時間までに排泄された。<sup>13)</sup>



図VII-7. 健康成人男子3名に本剤10、20及び40mgを単回経口投与したときの5-ISMNの尿中累積排泄量（平均値±S.D. n=3）

## VII. 薬物動態に関する項目

	<p>&lt;参考&gt;</p> <p>ラットに <math>^{14}\text{C}</math>-5-ISMN 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに放射能の 90.5%が尿中に、5.6%が糞中に、0.6%が呼気中に排泄された。経口投与後の放射能の排泄は速やかであり、始めの 24 時間以内に総排泄量の 99%が排泄された。また、排泄率に性差は認められなかった。<sup>33)</sup></p> <p><b>2)反復投与</b></p> <p>健康成人男子 3 名に本剤 20mg を 12 時間間隔で 7 回反復投与した結果、毎回投与後 12 時間の総 5-ISMN 排泄率はほぼ一定であったが、初回投与時に比較してやや増加する傾向があった。しかし、最終投与後には 5-ISMN は尿中に速やかに排泄され、48 時間で排泄はほぼ終了した。<sup>13)</sup></p>
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	<p>狭心症を有する慢性血液透析患者 6 例に本剤 20mg を 1 日 2 回経口投与し、透析、非透析日に血漿中濃度を測定した。その結果、非透析日の血漿中濃度は高値であり、これは分布容積の減少が主因と考えられた。また、血液透析による薬物除去率は約 80%であったが、透析終了後も血漿中濃度は治療域に保たれていた。</p> <p>本剤を慢性血液透析患者に投与する場合、用量の補正等は必要ないと思われるが、非透析日の血漿中濃度が高いこと、透析の影響を受けること等を考慮する必要があると考えられる。<sup>34)</sup></p>



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）

#### 【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。]

（解説）

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤投与後の全身的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ため、禁忌である。

#### 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。]

（解説）

類似化合物である亜硝酸アミルの投与（吸入投与）によって、眼内血管拡張による眼圧の上昇が報告されており<sup>35, 36)</sup>、特に房水流出路が閉塞している閉塞隅角緑内障は高齢者に最も多く発症し、コントロール不良の場合が多い<sup>37)</sup>ため、禁忌である。

#### 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。]

（解説）

類似化合物であるニトログリセリンの血管拡張作用により、頭蓋内圧を上昇させるおそれがあるとの報告がある<sup>38, 39)</sup>ため、禁忌である。

#### 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。]

（解説）

高度な貧血のある患者では、組織細胞は酸素欠乏状態にあるため、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤による循環動態の変化により、組織細胞への十分な血液の運搬が低下する可能性がある。そのため貧血症状を悪化させるおそれがあり、禁忌である。

#### 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

（解説）

一硝酸イソソルビド（5-ISMN）以外の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を含めて、過去に過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由</p> <p>4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由</p> <p>5. 慎重投与内容とその理由</p>	<p>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）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。「相互作用」の項参照]</p> <p>(解説) 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤はグアニル酸シクラーゼを活性化し、cyclic GMP (cGMP) の産生を促進して細胞内のCa<sup>++</sup>濃度を低下させ、血管拡張作用を示す。一方、シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物及びタダラフィルは、cGMPを分解するホスホジエステラーゼ5を阻害することにより、cGMPの分解を抑制する。また、リオシグアトはグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有し、cGMPの産生を促進する。 このため、本剤とこれらの薬剤との併用によりcGMPの増大を介する降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させるおそれがあり、禁忌である。</p> <p>「V. 治療に関する項目」を参照すること。</p> <p>該当しない</p> <p><b>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(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。]</p> <p>(解説) 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤投与後の全身的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ため、慎重な注意が必要である。</p> <p>(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。]</p> <p>(解説) 原発性肺高血圧症の患者に類似化合物である硝酸イソソルビド (ISDN) 製剤を舌下投与したところ、心拍出量が減少し、ショックを起こしたとの報告がある<sup>40)</sup> ため、慎重な注意が必要である。</p> <p>(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。]</p> <p>(解説) 肥大型閉塞性心筋症の患者に対する硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与は、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との報告がある<sup>41)</sup> ため、慎重な注意が必要である。</p>
---	---

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### (4) 肝障害のある患者

〔副作用が発現しやすくなる。（「副作用」の項参照）〕

（解説）

市販後の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に比べて高かった。発現した副作用には肝機能異常群に特有なものはないが、慎重な注意が必要である。

→「VIII-8-(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度」の項参照

#### (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

→「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照

#### (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。

（解説）

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与を急に中止（休薬）した場合に狭心症の不安定化や心筋梗塞を生じたという報告がある<sup>42, 43)</sup>ため、使用中に際しては他剤との併用下で注意しながら漸減し、使用を中止する。

なお、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の耐薬性を予防する投与方法として、休薬時間を置く間欠投与の報告がみられるが、投与中止による狭心症の不安定化、心筋梗塞への移行等に注意すべきである。<sup>44)</sup>

#### (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。

（解説）

5-ISMNの血管拡張作用により血圧低下を生じることがある。特に過量投与の場合や他の血管拡張剤（硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を含む）併用時には注意が必要である。（処置については「VIII-13. 過量投与」の項参照。）

#### (4) **起立性低血圧**を起こすことがあるので注意すること。

（解説）

本剤を服用後に急に立ち上がると、血圧低下による一過性の脳虚血を起こしやすいので、十分注意する。起立性低血圧を起こしたときは、必要に応じて下肢の挙上等の姿勢をとる。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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）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。

→「VIII-7-(1) 併用禁忌とその理由」の項参照

### 7. 相互作用

#### (1)併用禁忌とその理由

##### 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、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。

##### (解説)

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤はグアニル酸シクラーゼを活性化し、cyclic GMP (cGMP) の産生を促進して細胞内のCa<sup>++</sup>濃度を低下させ、血管拡張作用を示す。一方、シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物及びタダラフィルは、cGMPを分解するホスホジエステラーゼ5を阻害することにより、cGMPの分解を抑制する。また、リオシグアトはグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有し、cGMPの産生を促進する。

このため、本剤とこれらの薬剤との併用によりcGMPの増大を介する降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させるおそれがあり、併用禁忌である。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 併用注意とその理由

#### 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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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）

### (2) 重大な副作用と初期症状

**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (3) 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 <sup>注)</sup>	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。

(解説)

#### ・頭痛について

発生原因：脳血管拡張作用に基づく血管性の拍動痛といわれている。

処置方法：通常、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の継続投与により数日から2週間で消失するとの報告があるが、処置方法としては中止又は減量及び鎮痛薬を投与するなど適切な処置を行う。<sup>45)</sup>

#### ・血圧低下について

発生原因：硝酸・亜硝酸エステル系薬剤投与後の全身的血管拡張作用によって、血圧の低下があらわれることが知られている。また、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の血圧低下作用に対して著明な感受性を示す患者では、本剤の投与により重度の血圧低下が起こる可能性があるため、注意が必要である。

処置方法：血圧が低下した場合には、下肢の挙上等により静脈還流量を増し血圧の回復をはかるなど適切な処置を行う。

→「VIII - 13. 過量投与」の項参照

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-1. 本剤の副作用等の発現頻度一覧

	承認時	使用成績調査 (1994年7月～ 1999年4月)	長期使用成績調査 (1994年7月～ 1998年6月)	合計
調査症例数	562	3,329	358	4,249
副作用等の発現症例数	103	241	39	383
副作用等の発現件数	129	310	58	497
副作用等の発現症例率	18.33%	7.24%	10.89%	9.01%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)			
	承認時	使用成績調査	長期使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	3 (0.53)	9 (0.27)	3 (0.84)	15 (0.35)
痒痒感	3 (0.53)	5 (0.15)	0	8 (0.19)
発疹	1 (0.18)	5 (0.15)	2 (0.56)	8 (0.19)
脱毛 (症)	0	0	1 (0.28)	1 (0.02)
筋・骨格系障害	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)
筋 (肉) 痛	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)
中枢・末梢神経系障害	78 (13.88)	141 (4.24)	20 (5.59)	239 (5.62)
頭痛	72 (12.81)	122 (3.66)	18 (5.03)	212 (4.99)
頭重 (感)	4 (0.71)	9 (0.27)	2 (0.56)	15 (0.35)
めまい (ふらつき)	4 (0.71)	12 (0.36)	0	16 (0.38)
歩行障害	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
もうろう状態	0	0	1 (0.28)	1 (0.02)
視覚障害	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)
眼窩部不快感	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
霧視 (感)	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
精神障害	3 (0.53)	3 (0.09)	1 (0.28)	7 (0.16)
しびれ (感)	1 (0.18)	2 (0.06)	1 (0.28)	4 (0.09)
不眠 (症)	2 (0.36)	1 (0.03)	0	3 (0.07)
消化管障害	7 (1.25)	9 (0.27)	2 (0.56)	18 (0.42)
腹痛	3 (0.53)	1 (0.03)	1 (0.28)	5 (0.12)
下痢	2 (0.36)	0	0	2 (0.05)
胃もたれ	1 (0.18)	0	0	1 (0.02)
腹部膨満感	1 (0.18)	1 (0.03)	0	2 (0.05)
鼓腸	1 (0.18)	0	0	1 (0.02)
口内乾燥感	1 (0.18)	0	0	1 (0.02)
嘔吐	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
嘔気	1 (0.18)	4 (0.12)	1 (0.28)	6 (0.14)
胃不快感	0	2 (0.06)	1 (0.28)	3 (0.07)
便秘	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	7 (1.25)	28 (0.84)	3 (0.84)	38 (0.89)
肝機能障害	1 (0.18)	1 (0.03)	0	2 (0.05)
AST (GOT) 上昇	4 (0.71)	15 (0.45)	1 (0.28)	20 (0.47)
ALT (GPT) 上昇	6 (1.07)	22 (0.66)	1 (0.28)	29 (0.68)
γ-GTP 上昇	0	5 (0.15)	0	5 (0.12)
LAP 上昇	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
ビリルビン値上昇	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)
血中クレアチニン低下	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
肝機能異常	0	0	2 (0.56)	2 (0.05)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)			
	承認時	使用成績調査	長期使用成績調査	合計
代謝・栄養障害	9 (1.60)	39 (1.17)	9 (2.51)	57 (1.34)
LDH 上昇	2 (0.36)	12 (0.36)	2 (0.56)	16 (0.38)
CK (CPK) 上昇	3 (0.53)	3 (0.09)	1 (0.28)	7 (0.16)
低蛋白血症	1 (0.18)	3 (0.09)	1 (0.28)	5 (0.12)
血中尿酸上昇	1 (0.18)	5 (0.15)	0	6 (0.14)
血中尿酸低下	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
血中クレアチニン上昇	1 (0.18)	6 (0.18)	1 (0.28)	8 (0.19)
BUN 上昇	1 (0.18)	5 (0.15)	1 (0.28)	7 (0.16)
血清コレステロール上昇	0	1 (0.03)	2 (0.56)	3 (0.07)
血中コレステロール低下	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
Al-P 上昇	0	6 (0.18)	0	6 (0.14)
低カリウム血症	0	2 (0.06)	1 (0.28)	3 (0.07)
高カリウム血症	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)
血清脂質増加	0	0	1 (0.28)	1 (0.02)
血糖値上昇	0	0	1 (0.28)	1 (0.02)
心・血管障害 (一般)	0	5 (0.15)	1 (0.28)	6 (0.14)
血圧低下	0	3 (0.09)	1 (0.28)	4 (0.09)
四肢浮腫	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
失神	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	4 (0.71)	4 (0.12)	1 (0.28)	9 (0.21)
動悸	4 (0.71)	4 (0.12)	0	8 (0.19)
不整脈	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
頻脈	0	0	1 (0.28)	1 (0.02)
血管 (心臓外) 障害	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
一過性 (脳) 虚血発作	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
赤血球障害	1 (0.18)	7 (0.21)	4 (1.12)	12 (0.28)
赤血球減少	1 (0.18)	1 (0.03)	3 (0.84)	5 (0.12)
ヘモグロビン減少	1 (0.18)	2 (0.06)	2 (0.56)	5 (0.12)
ヘマトクリット値減少	1 (0.18)	2 (0.06)	2 (0.56)	5 (0.12)
貧血	0	4 (0.12)	1 (0.28)	5 (0.12)
白血球・網内系障害	1 (0.18)	11 (0.33)	3 (0.84)	15 (0.35)
白血球増多 (症)	1 (0.18)	2 (0.06)	1 (0.28)	4 (0.09)
好酸球増多 (症)	0	3 (0.09)	1 (0.28)	4 (0.09)
白血球減少 (症)	0	4 (0.12)	0	4 (0.09)
好中球減少	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
リンパ球増多 (症)	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
好塩基球増多 (症)	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
単球増多 (症)	0	0	1 (0.28)	1 (0.02)
泌尿器系障害	0	3 (0.09)	1 (0.28)	4 (0.09)
腎機能異常	0	1 (0.03)	1 (0.28)	2 (0.05)
蛋白尿	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
腎不全悪化	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
一般的全身障害	4 (0.71)	10 (0.30)	1 (0.28)	15 (0.35)
倦怠 (感)	2 (0.36)	3 (0.09)	1 (0.28)	6 (0.14)
熱感 (ほてり)	2 (0.36)	2 (0.06)	0	4 (0.09)
さむけ	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
眼瞼浮腫	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
胸痛	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
胸部不快感	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) 使用成績調査

安全性評価対象症例 3,329 例における背景別の副作用発現の集計結果を以下に示す。

肝機能状態について、不明又は未記載を除いた 3,187 例において異常例（軽度異常＋中等度異常＋重度異常）と正常例に層別し解析したところ、異常例の副作用発現率が 9.65%（41/425 例）であり、正常例の発現率 6.66%（184/2,762 例）に比べて高かった（ $p < 0.05$ ）。しかし、発現した副作用及び重篤度について、異常例に特有な事項はみられなかった。<sup>14)</sup>

表Ⅷ-2. 使用成績調査における背景別副作用発現頻度

項目名		症例数	副作用発現		$\chi^2$ 検定
			症例数	症例率 (%)	
性	男	1,994	119	5.97	$p < 0.001$
	女	1,335	122	9.14	
年齢	54 歳以下	383	39	10.18	$p = 0.029$
	55 ～ 64 歳	817	70	8.57	
	65 ～ 74 歳	1,242	80	6.44	
	75 ～ 84 歳	727	43	5.91	
	85 歳以上	160	9	5.63	
診断名	労作狭心症	1,778	119	6.69	$p = 0.018$
	安静狭心症	593	57	9.61	
	労作兼安静狭心症	589	42	7.13	
	その他の狭心症	140	3	2.14	
	その他	229	20	8.73	
投与前重症度	軽症	1,674	124	7.41	$p = 0.696$
	中等症	1,350	99	7.33	
	重症	298	18	6.04	
	不明・未記載	7	0	0.00	
肝機能状態	正常	2,762	184	6.66	$p = 0.043$
	軽度異常	373	33	8.85	
	中等度異常	47	7	14.89	
	重度異常	5	1	20.00	
	不明・未記載	142	16	11.27	
腎機能状態	正常	2,897	205	7.08	$p = 0.993$
	軽度異常	227	16	7.05	
	中等度異常	50	3	6.00	
	重度異常	15	1	6.67	
	不明・未記載	140	16	11.43	
1 日投与量	～ 20mg	160	16	10.00	$p = 0.115$
	21 ～ 40mg	2,751	203	7.38	
	41 ～ 80mg	418	22	5.26	

（表つづく）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目名		症例数	副作用発現		$\chi^2$ 検定	
			症例数	症例率 (%)		
投与期間 (累積)	28 日以下	3,323	183	5.51	p<0.001	
	29～56 日	2,746	29	1.06		
	57 日以上	1,043	24	2.30		
	不明	6	5	83.33		
併用薬	無	117	23	19.66	p<0.001	
	有	3,212	218	6.79		
合併症	主な合併症	無	693	56	8.08	p=0.338
		有	2,635	185	7.02	
		未記載	1	0	0.00	
	高血圧	無	1,860	135	7.26	p=0.963
		有	1,469	106	7.22	
	高脂血症	無	2,588	181	6.99	p=0.307
		有	741	60	8.10	
	糖尿病	無	2,767	209	7.55	p=0.121
		有	562	32	5.69	
	心不全	無	3,034	221	7.28	p=0.750
有		295	20	6.78		

### 2) 特別調査（長期使用成績調査）

12 ヶ月以上を観察期間とした長期使用成績調査において、安全性評価対象症例 358 例における背景別の副作用発現の集計結果を以下に示す。

肝機能状態について軽度異常及び中等度異常例の副作用発現率が、正常例に比べて高かった（いずれも  $p<0.05$ ）。しかし、肝機能異常例で発現した副作用は頭痛 6 例等であり、肝機能の異常により特異的に発現したと思われる副作用はみられなかった。<sup>15)</sup>

表 VIII - 3. 長期使用成績調査における背景別副作用発現頻度

項目名		症例数	副作用発現		$\chi^2$ 検定
			症例数	症例率 (%)	
性	男	232	26	11.21	p=0.796
	女	126	13	10.32	
年齢	54 歳以下	55	11	20.00	p=0.034
	55～64 歳	85	13	15.29	
	65～74 歳	136	8	5.88	
	75～84 歳	69	6	8.70	
	85 歳以上	13	1	7.69	
診断名	労作狭心症	211	19	9.00	p=0.156
	安静狭心症	60	12	20.00	
	労作兼安静狭心症	64	5	7.81	
	その他の狭心症	8	1	12.50	
	その他	15	2	13.33	

(表つづく)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目名		症例数	副作用発現		$\chi^2$ 検定	
			症例数	症例率 (%)		
投与前 重症度	軽症	169	22	13.02	p=0.375	
	中等症	154	15	9.74		
	重症	35	2	5.71		
肝機能 状態	正常	296	26	8.78	p=0.014	
	軽度異常	45	9	20.00		
	中等度異常	2	1	50.00		
	重度異常	0	0	—		
	不明	15	3	20.00		
腎機能 状態	正常	319	33	10.34	p=0.233	
	軽度異常	20	1	5.00		
	中等度異常	2	1	50.00		
	重度異常	2	0	0.00		
	不明	15	4	26.67		
1日 投与量	～20mg	7	1	14.29	p=0.270	
	21～40mg	291	35	12.03		
	41～80mg	60	3	5.00		
投与期間 (累積)	365日未満	356	32	8.99	p<0.001	
	365～546日	324	4	1.23		
	547日以上	128	1	0.78		
	不明	2	2	100.00		
併用薬	無	5	1	20.00	p=0.510	
	有	353	38	10.76		
合併症	主な合併症	無	62	9	14.52	p=0.314
		有	296	30	10.14	
	高血圧	無	199	22	11.06	p=0.913
		有	159	17	10.69	
	高脂血症	無	244	30	12.30	p=0.213
		有	114	9	7.89	
	糖尿病	無	285	35	12.28	p=0.096
		有	73	4	5.48	
心不全	無	324	38	11.73	p=0.118	
	有	34	1	2.94		

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (6) 薬物アレルギーに対する 注意及び試験法

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投与しないこと。  
発疹、痒感があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

### 9. 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。

（解説）

本剤の使用成績調査において、65歳以上と65歳未満に層別した場合の副作用発現率は以下のとおりであった。本剤の副作用には頭痛が多く、硝酸・亜硝酸エステル系製剤の頭痛は脳血管の拡張により発現し若年者ほど血管反応性が高いという報告<sup>46)</sup>があることから、65歳未満の副作用発現率が高くなったと考えられる。<sup>14)</sup>

しかし、一般には高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く副作用が発現しやすいため、慎重に投与する必要がある。<sup>47)</sup>

表Ⅷ-4. 使用成績調査における年齢別副作用発現頻度

項目名	症例数	副作用発現		$\chi^2$ 検定
		症例数	症例率 (%)	
使用成績調査症例	3,329	241	7.24	—
65歳未満	1,200	109	9.08	p=0.002
65歳以上	2,129	132	6.20	

### 10. 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。<sup>48)</sup>〕

→ 「IX-2-(3) 生殖発生毒性試験」の項参照

(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。<sup>31)</sup>〕

→ 「VII-4-(3) 乳汁への移行性」の項参照

### 11. 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（使用経験がない）。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

<参考>

#### ・過量投与時の症状

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の過量投与時の症状として、血圧低下、徐脈、メトヘモグロビン血症等が知られている。

#### ・過量投与時の処置

原則的にはただちに胃洗浄を行う。患者を適温に暖め、ショック等の姿勢（トレンデレンブルグ体位<sup>注)</sup>）で仰臥させる。四肢を動かして静脈還流を擁護し、必要に応じて人工呼吸や酸素吸入を施し、また、輸液により循環血液量を増加させる（輸液に際しては、輸液量が多すぎたり、注入速度が速すぎると心不全の危険があるので細心の注意を必要とする）。

メトヘモグロビン血症が発現したときは、1%メチレンブルー液1～2mg/kgをゆっくりと静脈内投与するか<sup>49)</sup>、又はアスコルビン酸500mgを静脈内投与する。<sup>50)</sup>

注) トレンデレンブルグ体位：45°の角度に傾斜した手術台又はベッドでの仰臥位、骨盤は頭より高くなる。ショック時又は骨盤の手術及び手術後に用いる体位。

### 14. 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、更には穿孔を起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。)

<参考>

- 1) 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。
- 2) 飲酒等により血管拡張作用が増強され血圧低下を起こすことがある。
- 3) 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、医師の指示なしに使用を中止しないよう注意すること。
- 4) 本剤を服用後、急に立ち上がると、血圧低下による一過性のめまい、ふらつきを起こすことがあるので注意すること。
- 5) 決められた時間に服用するのを忘れては、気付いたときに飲み忘れた分をすぐに服用する。2回分を1度に服用することは絶対に避けること。  
次の服用時間まで約6時間以上ある場合は、次回より通常どおり服用する。また、次の服用時間まで約6時間未満の場合は、飲み忘れた分を服用した後、約6時間の間隔をおいて次回の分を服用し、次々回より通常どおり服用する。(飲み忘れ時の対応は、狭心症の病態及び併用薬剤等により様々であり、個々のケースに応じた対応が望ましいと考えられるが、参考として目安を示した。)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 15. 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。<sup>51)</sup>

(解説)

本剤の耐薬性の発現する可能性については否定できないと思われるが、本剤と耐薬性の関係について明確なデータはない。

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の耐薬性は部分耐性であり、薬剤との接触を8～12時間中止すること（間欠投与）により、耐薬性を回避又は回復することが報告されている。<sup>51), 52)</sup> 外国では5-ISMNの経口剤を安定狭心症患者に8時及び15時に投与した場合、プラセボと比較して運動時間が有意に延長したとの報告がある。<sup>53)</sup>

一方、類似化合物であるニトログリセリン貼付剤の間欠投与試験において、休薬時間の最後（次回の投与直前）における運動耐容能が、プラセボを投与した場合と比較して低いという報告がある。<sup>51)</sup> このことは間欠投与をすることにより、その休薬時間中に病態が増悪する可能性が示唆され、注意を要する。また、FDA心臓腎臓諮問委員会では、不安定狭心症及び梗塞後狭心症では休薬時間を置くことは適切でないと報告している。<sup>52)</sup>

耐薬性発現時の対処方法としては間欠投与の他、増量、他剤併用等が考えられるが確立された方法は報告されていない。

(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。

(解説)

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤は、生体内において還元型ヘモグロビン ( $\text{Fe}^{2+}$ ) を酸化し、メトヘモグロビン ( $\text{Fe}^{3+}$ ) を形成することが知られている。

本剤による臨床報告はないが、類似化合物である硝酸イソソルビド (ISDN) ではメトヘモグロビン血症の発現が報告されている。<sup>54)</sup>

動物実験（イヌ）では、高用量の5-ISMN（15、37.5、75、191mg/kg）経口投与によるメトヘモグロビンの増加は、ISDNの同量投与の場合の1/10であったとの報告がある。<sup>55)</sup>

以上のことより、通常量の投与によるメトヘモグロビン血症の発現の可能性は低いと考えられるが、先天性異常等生体側の要因によっては発症することも考えられるため、本剤に関しても注意が必要であると考えられる。

(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。

### 16. その他

該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### 1) 中枢神経系に対する作用

マウスに一硝酸イソソルビド（5-ISMN）100mg/kg を経口投与したとき、一般症状、自発運動量、ペントバルビタール誘発睡眠、ストリキニーネ及びペンテトラゾール誘発痙攣、フェニル-p-ベンゾキノン誘発痛に対して特記すべき所見は認められなかった。また、ラットに5-ISMN 100mg/kg を経口投与したとき、正常体温及び自発脳波に対して特記すべき所見は認められなかったが、50mg/kg 以上の高用量で協調運動のわずかな抑制がみられた。他の中枢神経系に対して何ら作用を示さなかったことから、血行動態の変化による二次的な作用と考えられた。なお、本用量は推定臨床用量を考慮しても極めて大量であり、5-ISMN には中枢作用はないものと考えられた。<sup>56)</sup>

#### 2) 呼吸器・循環器系に対する作用

麻酔イヌに5-ISMN 1～10mg/kg を静脈内投与した結果、呼吸器・循環器系において用量に依存した血圧降下作用と血圧変化に伴う代償性変化と思われる心拍数の増加が認められた。しかし、心筋収縮力、呼吸及び心電図に対して何ら影響は認められず、麻酔イヌでの自律神経作動薬による循環器系の変化に対しても何ら影響を与えなかった。また、麻酔イヌの腎動脈内投与により腎血流量がわずかに増加した。（社内資料）

#### 3) 平滑筋に対する作用

モルモット、ラット及びマウスを用いて5-ISMN の平滑筋に対する作用を検討した結果、モルモット摘出回腸標本の各種作動薬による収縮や摘出輸精管標本のノルエピネフリン収縮を高濃度でわずかに抑制したが、モルモットの摘出気管及びラット子宮運動に対しては影響が無く、また、マウス消化管輸送能に対しても明らかな作用を示さなかった。<sup>56)</sup>

#### 4) メトヘモグロビン生成に及ぼす影響

イヌに5-ISMN 100mg/kg を経口投与した結果、血中メトヘモグロビン生成を促進したが、その程度は弱く、総ヘモグロビン量の2%にすぎなかった。硝酸・亜硝酸エステル系薬剤のメトヘモグロビン生成は、遊離したNO<sub>2</sub><sup>-</sup>によるとされているが、5-ISMN は5位の脱ニトロ化が起りにくいいためメトヘモグロビン生成作用が弱いものと考えられた。<sup>56)</sup>

#### 5) その他

5-ISMN は運動神経・骨格筋及び薬物代謝酵素系に対して何ら影響はなく、また、血液凝固作用及び胃障害作用を示さなかった。<sup>56)</sup>

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットの雌雄に5-ISMNを経口、静脈内又は腹腔内投与した結果、一般状態の変化として、自発運動の減少、失調性歩行、腹臥姿勢、正向反射の消失、死亡等がみられた。死亡は大多数例が投与後24時間以内に認められたが、腹腔内投与ではマウスのみ投与9日目まで散発してみられた。<sup>57)</sup>

イヌの雌雄に5-ISMNを経口投与した結果、活動性の低下、運動失調、昏睡等がみられたが、死亡例は認められなかった。(社内資料)

これらの変化は、血行動態の著しい変化が影響したものと考えられたが、腹腔内投与では腹膜炎の影響も考えられた。なお、マウス、ラット及びイヌへの経口投与で、一般状態及び致死量に性差及び種差は認められなかった。

表IX-1. 5-ISMNのLD<sub>50</sub>(mg/kg)

動物種	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)		
		経口	静脈内	腹腔内
マウス	♂	3,210	1,820	1,810
	♀	2,910	2,250	2,070
ラット	♂	2,010	1,880	1,920
	♀	2,360	1,750	1,760
イヌ	♂	> 1,000	—	—
	♀	> 1,000	—	—

### (2) 反復投与毒性試験

1) ラットに5-ISMN 125、250、500、1,000及び2,000mg/kg/dayを3ヵ月間経口投与した試験において、250mg/kg以上の用量で総コレステロール値の増加、500mg/kg以上の用量でメトヘモグロビン値、網状赤血球数及び総ビリルビン値の増加、1,000mg/kg以上の用量でGOT活性の上昇等がみられ、2,000mg/kgの用量で死亡例がみられた。また、250mg/kg以上の用量で腎臓重量の増加、1,000mg/kg以上の用量で脾臓重量の増加等が認められた。これらの変化は1ヵ月間の回復試験で消失ないし回復傾向を示した。無影響量は125mg/kgの用量で自発運動の減少がみられたため、125mg/kg以下と判断された。<sup>58)</sup>

2) ラットに5-ISMN 30、90、270及び810mg/kg/dayを6ヵ月間経口投与した試験において、90mg/kg以上の用量でLDH活性及びCPK活性の上昇、血糖値の減少、810mg/kgの用量でメトヘモグロビン値、網状赤血球数の増加等がみられ、また90mg/kg以上の用量で腎臓重量の増加が認められた。無影響量は30mg/kgと判断された。<sup>59)</sup>

3) イヌに5-ISMN 50、150及び500mg/kgを6ヵ月間経口投与した試験において、150mg/kg以上の用量で血糖値の減少、500mg/kgの用量でメトヘモグロビン値、総コレステロール値及びリン脂質値の増加、並びにGOT活性及びGPT活性の上昇及び肝細胞壊死等がみられ、死亡例が認められた。無影響量は50mg/kgと判断された。<sup>60)</sup>



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

雌雄ラットに5-ISMN 20, 100 及び 500mg/kg/day を妊娠前及び妊娠初期(雄: 交配前9週間及び交配期間、雌: 交配前2週間、交配期間及び妊娠0～7日)に経口投与した結果、親動物の一般毒性学的影響に関しては、500mg/kgの用量で雌雄に一過性の自発運動の抑制、及び同群の雄に体重の増加抑制がみられたため無影響量は100mg/kgと判断された。親動物雌雄の生殖能、並びに胎児に関しては影響は認められず、無影響量は500mg/kg以上と推定された。<sup>61)</sup>

#### 2) 器官形成期投与試験

妊娠ラットに5-ISMN 10, 100 及び 1,000mg/kg/day を器官形成期(妊娠7～17日)に経口投与した結果、1,000mg/kgの用量で母動物に一般状態の変化として動作緩慢、腹臥姿勢及び外的刺激に対する反応性の低下がみられ、体重の増加抑制等が認められたため、無影響量は100mg/kgと判断された。また、胎児及び出生児の成長・発育に関しては、1,000mg/kgの用量で胎児及び出生児の体重増加抑制等がみられたため、無影響量は100mg/kgと判断された。出生児の機能行動及び生殖機能に関する無影響量は1,000mg/kg以上と推定された。(社内資料)

妊娠ウサギに5-ISMN 20, 100 及び 500mg/kg/day を器官形成期(妊娠6～18日)に経口投与した結果、100 及び 500mg/kgの用量で母動物によるめき歩行、自発運動抑制、鎮静状態等がみられた。このため母動物の一般毒性学的影響に関する無影響量は20mg/kgと判断された。また、胎児に関して致死、発育抑制、催奇形性等の毒性は認められず、無影響量は500mg/kg以上と推定された。<sup>62)</sup>

#### 3) 周産期及び授乳期投与試験

妊娠ラットに5-ISMN 100, 300 及び 1,000mg/kg/day を周産期及び授乳期(妊娠17日～分娩後21日)に経口投与した結果、1,000mg/kgの用量で母動物に鎮静状態、外的刺激に対する反応性の低下等の発現、哺育能の低下、摂餌量の減少等が認められた。このため、母動物の一般毒性及び生殖に及ぼす影響に関する無影響量は300mg/kgと判断された。また、次世代に関しては、1,000mg/kgの用量で出生児の周産期死亡率の増加、体重の増加抑制と発育・分化の遅延がみられたため、無影響量は300mg/kgと判断された。<sup>48)</sup>

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性

モルモットの全身性アナフィラキシー試験、能動的皮膚アナフィラキシー試験、受動的皮膚アナフィラキシー試験において、5-ISMNの抗原性を検討した結果、いずれの試験においても抗原性を示唆する変化は認められなかった。<sup>63)</sup>

#### 2) 遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳動物の培養細胞を用いる染色体異常試験及びげっ歯類を用いる小核試験において、5-ISMNの遺伝毒性を検討した結果、染色体異常試験において用量依存的に染色体異常の出現率が増加したが、他の試験ではいずれも陰性であったことから、5-ISMNの遺伝毒性は弱いものと判断された。(社内資料)

#### 3) 局所刺激性

ウサギの皮膚及び眼粘膜に対する一次刺激性試験において、5-ISMNの局所刺激性を検討した結果、それぞれ軽度の紅斑及び軽度の眼瞼結膜等の血管拡張が認められたが、貼付72時間後及び点眼24時間後には消失又は軽減したことから、局所刺激性は軽度なものと判断された。<sup>63)</sup>

#### 4) がん原性

遺伝毒性試験の成績において遺伝毒性は弱いものと判断され、また長期の反復投与毒性試験においてがん原性を疑わせる成績は認められず、5-ISMNの文献調査においても遺伝毒性及びがん原性に関する報告は認められていない。

#### 5) 体内代謝物の毒性

5-ISMNの主代謝物であるイソソルビドの急性毒性について文献調査した結果、イソソルビドは5-ISMNに比べ、より低毒性であると考えられた。<sup>64)</sup>

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アイトロール錠 10mg、20mg  
 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  
 有効成分：一硝酸イソソルビド 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示（製造後3年；安定性試験結果に基づく）  
 （使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

→「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照  
 くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アイトロール錠 10mg	PTP		100錠（10錠×10）
			1,000錠（10錠×100）
		バラ	1,000錠
アイトロール錠 20mg	PTP		100錠（10錠×10）
			1,000錠（10錠×100）
			1,400錠（14錠×100）
		バラ	1,000錠

7. 容器の材質

PTP包装	PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム
バラ包装	瓶：ガラス（無色透明） キャップ：ブリキ 詰め物：ポリエチレン、ポリウレタン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：  
 同効薬：硝酸イソソルビド フランドル錠 20mg（トーアエイヨー）  
 フランドルテープ 40mg（トーアエイヨー）  
 ニトロールRカプセル（エーザイ）  
 ニトロール錠（エーザイ）  
 ニトロールスプレー（エーザイ）  
 ニトロール注（エーザイ）、他  
 ニトログリセリン ミオコールスプレー 0.3mg（トーアエイヨー）  
 ミオコール静注 1mg・5mg、  
 ミオコール点滴静注 25mg・50mg  
 （トーアエイヨー）  
 ミリステープ（日本化薬）  
 ミリスロール注（日本化薬）  
 ニトロペン舌下錠（日本化薬）  
 ニトロダーム TTS（ノバルティス）、他

## X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日

1981年11月17日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
アイトロール錠 10mg	1994年4月1日	20600AMZ00923
アイトロール錠 20mg		20600AMZ00924

11. 薬価基準収載年月日

1994年5月27日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2003年11月25日  
効能・効果、用法・用量の変更はない。

14. 再審査期間

1994年4月1日～2000年3月31日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
アイトロール錠 10mg	103301401	2171023F1023	612170716
アイトロール錠 20mg	103302101	2171023F2020	612170717

17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Wendt, R. L. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **180** (3), p. 732-742 (1972)
- 2) Bogaert, M. G. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., **275** (3), p. 339-342 (1972)
- 3) Stauch, M. et al. : Z. Kardiol., **64** (12), p. 1165-1166 (1975)
- 4) 新谷博一, 他 : 薬理と治療, **13** (11), p. 6739-6751 (1985)
- 5) 山田和生, 他 : 基礎と臨床, **19** (4), p. 2125-2137 (1985)
- 6) 新谷博一, 他 : Prog. Med., **5** (10), p. 2789-2799 (1985)
- 7) 山田和生, 他 : Geriat. Med., **23** (8), p. 1421-1435 (1985)
- 8) 荒川規矩男, 他 : 医学と薬学, **14** (3), p. 695-704 (1985)
- 9) 新谷博一, 他 : Ther. Res., **13** (3), p. 1337-1362 (1992)
- 10) 新谷博一, 他 : 臨床医薬, **9** (3), p. 643-668 (1993)
- 11) 半田俊之介 : 医学と薬学, **14** (4), p. 1109-1115 (1985)
- 12) 吉峯 徳, 他 : 基礎と臨床, **19** (4), p. 2139-2144 (1985)
- 13) 田原一二, 他 : 臨床薬理, **15** (2), p. 317-328 (1984)
- 14) 鈴木寛幸, 他 : Prog. Med., **24** (10), p. 2567-2578 (2004)
- 15) 鈴木寛幸, 他 : 新薬と臨床, **53** (11), p. 1327-1339 (2004)
- 16) 松岡 功, 他 : Eur. J. Pharmacol., **118** (1-2), p. 155-162 (1985)
- 17) 古城健太郎, 他 : 日薬理誌, **86** (4), p. 315-321 (1985)
- 18) 江尻成昭, 他 : 心臓, **18** (10), p. 1175-1179 (1986)
- 19) 伊藤正明, 他 : 血管医学, **5** (2), p. 111-119 (2004)
- 20) 古城健太郎, 他 : 日薬理誌, **85** (5), p. 335-342 (1985)
- 21) 古城健太郎, 他 : Japan. J. Pharmacol., **44** (3), p. 249-257 (1987)
- 22) 田中直秀, 他 : 医学と薬学, **14** (4), p. 1103-1108 (1985)
- 23) 外畑 巖, 他 : 臨床薬理, **16** (3), p. 631-646 (1985)
- 24) 恒川 純, 他 : 臨床薬理, **16** (2), p. 427-435 (1985)
- 25) 田中啓治, 他 : 心臓, **18** (10), p. 1180-1187 (1986)
- 26) Abshagen, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **19** (6), p. 423-429 (1981)
- 27) 加藤隆一, 他 : 臨床薬理, **10** (4), p. 509-523 (1979)
- 28) Sata, H. et al. : Biol. Pharm. Bull., **20** (10), p. 1111-1115 (1997)
- 29) 坂井 誠, 他 : TDM 研究, **14** (3), p. 253-259 (1997)
- 30) 千田 敏, 他 : 応用薬理, **29** (3), p. 445-453 (1985)
- 31) 江角凱夫, 他 : 応用薬理, **35** (1), p. 71-81 (1988)
- 32) 千田 敏, 他 : 応用薬理, **29** (4), p. 517-521 (1985)
- 33) 江角凱夫, 他 : 応用薬理, **35** (1), p. 59-69 (1988)
- 34) 工藤靖夫, 他 : 透析会誌, **31** (3), p. 219-221 (1998)
- 35) Köllner, H. : Arch. Augenheilk., **83**, p. 135-167 (1918)
- 36) Bailliart, P. et al. : Ann. Oculist., **158**, p. 641-654 (1921)
- 37) 田原昭彦, 他 : 老化と疾患, **4** (10), p. 1572-1578 (1991)
- 38) Gagnon, R. L. et al. : Anesthesiology, **51** (1), p. 86-87 (1979)
- 39) Ahmad, S. : Am. Heart J., **121** (6), p. 1850-1851 (1991)
- 40) 福西康夫, 他 : Jpn. Circ. J., **48** (Suppl. I), p. 35 (1984)
- 41) 北浦 泰, 他 : 治療, **59** (2), p. 330-338 (1977)
- 42) 細田瑛一 : 日内会誌, **79** (3), p. 359-362 (1990)

## XI. 文献

- 43) 中村政彦：診療と新薬，**37** (4)，p. 583-585 (2000)
- 44) 勝木孝明，他：JJSHP，**28** (7, 8)，p. 793-797 (1992)
- 45) 山田 明，他：臨牀と研究，**67** (9)，p. 2710-2715 (1990)
- 46) 浅川哲也，他：脈管学，**29** (6)，p. 447-452 (1989)
- 47) Kelly, J. G. et al. : *Drugs & Aging*, **2** (1)，p. 14-19 (1992)
- 48) 桶谷米四郎，他：基礎と臨床，**20** (14)，p. 6911-6928 (1986)
- 49) 森 博美，他：急性中毒情報ファイル，第4版，廣川書店，2008，p. 459
- 50) 山本保博，他：今日の治療指針，医学書院，2006，p. 1198-1199
- 51) Demots, H. et al. : *J. Am. Coll. Cardiol.*, **13** (4)，p. 786-793 (1989)
- 52) Mangione, N. J. et al. : *Am. Heart J.*, **128** (1)，p. 137-146 (1994)
- 53) Thadani, U. et al. : *Circulation*, **84** (4)，p. II-730 (1991)
- 54) 上田恭典，他：日本血液学会雑誌，**45** (6)，p. 1165 (1982)
- 55) Strein, K. et al. : *Med. Welt.*, **32** (14a)，p. 499-502 (1981)
- 56) 奥谷和義，他：応用薬理，**30** (2)，p. 169-183 (1985)
- 57) 小西光二，他：応用薬理，**29** (3)，p. 327-333 (1985)
- 58) 小西光二，他：応用薬理，**30** (6)，p. 1079-1111 (1985)
- 59) 小西光二，他：応用薬理，**33** (1)，p. 171-190 (1987)
- 60) 小西光二，他：応用薬理，**33** (1)，p. 191-223 (1987)
- 61) 桶谷米四郎，他：基礎と臨床，**20** (14)，p. 6891-6900 (1986)
- 62) 桶谷米四郎，他：基礎と臨床，**20** (14)，p. 6901-6909 (1986)
- 63) 斎藤輝男，他：薬理と治療，**13** (1)，p. 67-75 (1985)
- 64) 世古主義夫：応用薬理，**3** (1)，p. 15-18 (1969)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は外国では発売されていない。(2014年7月現在)

<参考>

外国で発売されている主な一硝酸イソソルビド製剤

国名	販売名 (会社名)	剤形	含量 (mg)	効能・効果	用法・用量
米	Monoket (Kremers Urban Pharmaceuticals)	錠剤	10 20	狭心症の予防と治療	1回20mg 1日2回(7時間間隔をあける)
独	Ismo (RIEMSER)	錠剤	20	狭心症の予防と長期治療	1回1錠 1日2回、症状に応じて 1回1錠 1日3回。
仏	Monicor LP (Laboratoires Pierre Fabre)	カプセル 剤	20 40 60	狭心症発作の予防的治療、左心不全又は心不全の治療における他の治療との併用	維持量は1日20～60mg 1～3回。 毎日最低12時間の間隔をあける。

注) Drugs@FDA <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>> (2014年7月現在)、  
ROTE LISTE (2014)、ViDAL (2014) より主な製剤を抜粋した。

本剤の効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の製剤の承認内容とは異なる。

#### 【効能・効果】

狭心症

#### 【用法・用量】

通常、成人には一硝酸イソソルビドとして1回20mg 1日2回を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分な場合には1回40mg 1日2回まで増量できる。

ただし、労作狭心症又は労作兼安静狭心症で発作回数及び運動耐容能の面で重症と判断された場合には1回40mg 1日2回を経口投与できる。

## XII. 参考資料

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。<sup>48)</sup>

(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。<sup>31)</sup>

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2008 年) <sup>注1)</sup>
オーストラリア分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (1999 年) <sup>注2)</sup>

<参考：分類の概要>

FDA : Pregnancy Category <sup>注1)</sup>

C : Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

オーストラリア分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) <sup>注2)</sup>

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

注1) Briggs, G. G. et al. : Drugs in Pregnancy and Lactation, 8th ed., LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2008, p. xxiii, 986

注2) Australian Drug Evaluation Committee : Prescribing medicines in pregnancy, 4th ed., TGA, 1999, p. xiii, 7



## XIII. 備考

その他の関連資料



販売  
**アステラス製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

---

トアエイヨー株式会社 本社 / 〒104-0032 東京都中央区八丁堀3-10-6