

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

狭心症発作寛解用口腔内スプレー剤

ニトロール[®]スプレー 1.25mg

〈硝酸イソソルビド製剤〉

***Nitorol*[®]**

剤形	口腔用スプレー剤
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	1g中硝酸イソソルビド 16.35mg含有
一般名	和名：硝酸イソソルビド 洋名：Isosorbide Dinitrate
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：2008年3月7日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：1989年8月21日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 http://www.eisai.co.jp

本IFは2014年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.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・医療環境は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、添付文書で赤枠・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
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名 (命名法)…………… 2
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 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
 - (1) 外観・性状…………… 3
 - (2) 溶解性…………… 3
 - (3) 吸湿性…………… 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 3
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 3
 - (6) 分配係数…………… 3
 - (7) その他の主な示性値…………… 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…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
 - (1) 投与経路…………… 5
 - (2) 剤形の区別、外観及び性状…………… 5
 - (3) 製剤の物性…………… 5
 - (4) 識別コード…………… 5
 - (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等…………… 5
 - (6) 無菌の有無…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 5
 - (2) 添加物…………… 5
 - (3) 添付溶解液の組成及び容量…………… 5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法…………… 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 5

5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
6. 溶解後の安定性…………… 6
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 6
8. 溶出性…………… 6
9. 生物学的試験法…………… 6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 6
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 6
12. 力価…………… 6
13. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 7
15. 刺激性…………… 7
16. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 8
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 8
 - (2) 臨床効果…………… 8
 - (3) 臨床薬理試験…………… 9
 - (4) 探索的試験…………… 9
 - (5) 検証的試験…………… 9
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 9
 - 2) 比較試験…………… 9
 - 3) 安全性試験…………… 9
 - 4) 患者・病態別試験…………… 9
 - (6) 治療的使用…………… 9
 - 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)…………… 9
 - 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…………… 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…………… 10
2. 薬理作用…………… 10
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 10
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 10
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 11
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 11
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 11
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 11
 - (4) 中毒域…………… 11

(5) 食事・併用薬の影響	11
(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	12
2. 薬物速度論的パラメータ	12
(1) 解析方法	12
(2) 吸収速度定数	12
(3) バイオアベイラビリティ	12
(4) 消失速度定数	12
(5) クリアランス	12
(6) 分布容積	12
(7) 血漿蛋白結合率	12
3. 吸収	12
4. 分布	12
(1) 血液-脳関門通過性	12
(2) 血液-胎盤関門通過性	12
(3) 乳汁への移行性	13
(4) 髄液への移行性	13
(5) その他の組織への移行性	13
5. 代謝	13
(1) 代謝部位及び代謝経路	13
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	14
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	14
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14
6. 排泄	14
(1) 排泄部位及び経路	14
(2) 排泄率	14
(3) 排泄速度	14
7. トランスポーターに関する情報	14
8. 透析等による除去率	14

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	15
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	17
(1) 併用禁忌とその理由	17
(2) 併用注意とその理由	18

8. 副作用	18
(1) 副作用の概要	18
(2) 重大な副作用と初期症状	18
(3) その他の副作用	18
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	18
(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	19
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	19
9. 高齢者への投与	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	20
14. 適用上の注意	20
15. その他の注意	21
16. その他	21

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	22
(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	22
(2) 副次的薬理試験	22
(3) 安全性薬理試験	22
(4) その他の薬理試験	22
2. 毒性試験	22
(1) 単回投与毒性試験	22
(2) 反復投与毒性試験	22
(3) 生殖発生毒性試験	23
(4) その他の特殊毒性	23

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	24
2. 有効期間又は使用期限	24
3. 貯法・保存条件	24
4. 薬剤取扱い上の注意点	24
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	24
(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)	24
(3) 調剤時の留意点について	24
5. 承認条件等	24
6. 包装	24
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	25

10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	25
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	26
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	26
17. 保険給付上の注意	26

XI. 文献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28
3. 患者用説明書	29

XIII. 備考

その他の関連資料	31
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

硝酸イソソルビドは、1937年に合成された化合物で、冠動脈拡張作用や静脈系容量血管拡張作用を有することが認められている。作用・効果は、ニトログリセリンと同程度で持続性があり、内服剤、注射剤、経皮吸収剤等各種剤形で広く臨床に用いられている。

ニトロールスプレー1.25mgは、狭心症発作寛解薬として速効性と使い易さを目的として開発された。

なお、本剤は再審査を終了し、有効性・安全性が確認されている。

なお、「ニトロールスプレー」は医療事故防止対策に伴い販売名が変更され、「ニトロールスプレー1.25mg」として2008年3月に製造販売承認され現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ニトロール錠5mgに比較して吸収が良好であり、速効性である。
- (2) 口腔内が乾燥した状態でも吸収が良い。
- (3) 簡単に口腔内に噴霧できる。
- (4) 意識の消失した重症狭心症患者に対しても容易に噴霧できる。
- (5) フロンガスを使用していない空気ポンプ式のスプレー剤である。
- (6) 薬液の残量が確認できる半透明のプラスチック容器である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ニトロール[®]スプレー1.25mg

(2) 洋名

Nitorol[®] Spray 1.25mg

(3) 名称の由来

ニトロはニトログリセリンよりとり、語尾をのばして持続性の意味を表わした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

硝酸イソソルビド (JAN、INN)

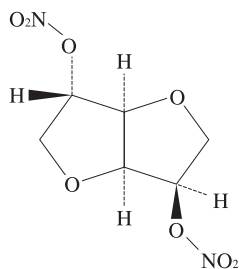
(2) 洋名 (命名法)

Isosorbide Dinitrate (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：C₆H₈N₂O₈

分子量：236.14

5. 化学名 (命名法)

1, 4 : 3, 6-Dianhydro-D-glucitol dinitrate (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名：イソソルビド硝酸エステル

略 号：ISDN

治験番号：E1000

7. CAS登録番号

87-33-2

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。
本品は、急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

(2) 溶解性

本品は *N, N*-ジメチルホルムアミド又はアセトンに極めて溶けやすく、クロロホルム又はトルエンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

溶 媒	本品 1g を溶解するのに必要な溶媒の mL 数
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	1 以下
アセトン	1
クロロホルム	5
トルエン	10
メタノール	15
ジエチルエーテル	25
エタノール (95)	30
水	10000 以上

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 70℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：解離しない

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度

$$[\alpha]_{D}^{20} : +134 \sim +139^{\circ}$$

(脱水物に換算したものの 1g、エタノール(95)、100mL、100mm)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 安定性

本品は急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

(参考) 融解熱 28.6cal/g

分解熱 667.2cal/g

発火点 208~209℃

(2) 苛酷試験による主な反応生成物

分解生成物として下記が推定される。

5-一硝酸イソソルビド (5-ISMN)

2-一硝酸イソソルビド (2-ISMN)

NO₃ (硝酸イオン)

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「硝酸イソソルビド」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「硝酸イソソルビド」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路
口腔内投与

(2) 剤形の区別、外観及び性状

区別、規格：1g中に硝酸イソソルビド 16.35mgを含有するスプレー剤。
性状：本品の内容物は無色澄明の液体でエタノール臭がある。

(3) 製剤の物性

比重 d_{20}^{20} ：0.81～0.89

(4) 識別コード

なし

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

粘度：2.37cst

比重 d_{20}^{20} ：0.81～0.89

(6) 無菌の有無

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、1g中に硝酸イソソルビド 16.35mg（1回噴霧量中硝酸イソソルビド 1.25mg）を含有する。
本剤は1瓶 10g（約 100回用）である。

(2) 添加物

添加物として濃グリセリン、無水エタノールを含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

ニトロールスプレー1.25mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
長期保存	25℃	プラスチックスプレー容器 + 紙箱	4 年	性状 比重 噴霧量 硝酸塩 含量	いずれの試験項目にも変 化なし。	
加速	40℃/75%RH	プラスチックスプレー容器 + 紙箱	3 カ月	性状 比重 含量	いずれの試験項目にも変 化なし。	
開封後	光	1,000 lx	プラスチックスプレー容器	3 カ月 (216 万 lx・hr)	性状 含量	いずれの試験項目にも変 化なし。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

呈色反応

本品 6g をとり、減圧下、加温しながら溶媒を留去する。残留物に水 1mL を加え、注意して硫酸 2mL を加えて溶かす。冷後、この液に硫酸鉄(Ⅱ)試液 3mL を静かに層積して約 15 分間放置するとき、接界面に褐色の輪帯を生じる。

11. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC 法

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したもの

移動相：メタノール・水混液 (1:1)

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：220nm)

12. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

13. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.-2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「V.-2. (使用法)」、「ⅩⅡ.-3. 患者用説明書」の項参照

15. 刺激性

刺激性は少ない。

16. その他

危険物第四類アルコール類、火気厳禁

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

狭心症発作の寛解

2. 用法及び用量

通常、成人には、1回1噴霧（硝酸イソソルビドとして1.25mg）を口腔内に投与する。

なお、効果不十分の場合には、1回1噴霧にかぎり追加する。

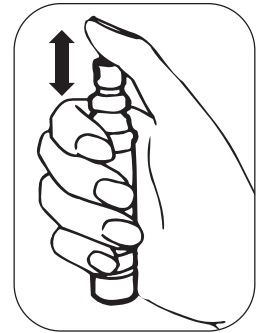
（使用法）

本剤の効果を十分に得るために、正しい使い方をすることが大切である。

- 1) 保護キャップを外し、右図のように容器を立てて持ち、噴霧栓を強く押し空吹きし（通常2～3回）、正常に薬剤が噴霧することを確認する。
- 2) 3日間以上間隔を空けて使用する場合は、1回空吹きしてから噴霧する。
- 3) 噴霧口を口から約2cm以内まで近づける。

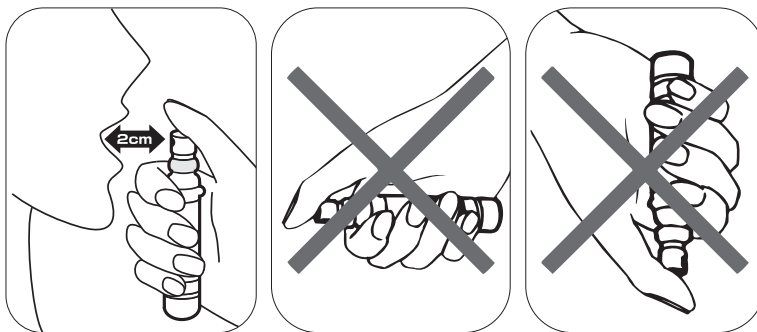
口を大きく開けたまま息を止めた状態で、噴霧栓を強く押し口の中に噴霧し、すぐに口を閉じる。

この時、深く吸い込まないこと。



（医師・薬剤師へのお願い）

患者に添付の患者用説明書（ニトロールスプレー1.25mgを使用される方へ）の内容をご説明の上、その文書を必ずお渡し下さい。



3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2) 臨床効果

本剤は、狭心症患者を対象とした二重盲検試験及び一般臨床試験において66.4%（91/137例）の有効率を示した。血行動態学的検討において、肺動脈圧の変化は本剤では1分で出現したのに対し、硝酸イソソルビド錠舌下投与では4分を要した。また二重盲検試験における硝酸イソソルビド錠舌下投与との優劣比較で、本剤が硝酸イソソルビド錠に優れていた。①②③

狭心症発作寛解までの時間

承認時の臨床試験と市販後の使用成績調査の結果、本剤投与後5分以内にほとんどの症例において発作の寛解が認められた。

	～1分	～2分	～3分	～5分	5分～	合計
承認時 (発作数)	257 24.6%	277 51.1%	191 69.3%	208 89.2%	113 100%	1046
市販後 (症例数)	457 24.7%	370 44.7%	406 66.7%	381 87.3%	235 100%	1849

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

ドイツ Heinrich Mack Nachfolger 薬物動態研究部において、健康成人 8 名を対象に 1 回噴霧（硝酸イソソルビドとして 1.25mg）、2 回噴霧（硝酸イソソルビドとして 2.5mg）について検討を行った。この結果をもとに、国内において、健康成人男性 12 名を対象に、2 回噴霧（硝酸イソソルビドとして 2.5mg）と硝酸イソソルビド錠（同 5mg）の舌下投与とクロスオーバー法により比較した。その結果、スプレー投与 12 名中 5 名に頭痛または頭重が認められたが、標準 12 誘導心電図及び臨床検査には本剤に起因すると思われる異常は認められなかった。 (4)

(4) 探索的試験

虚血性心疾患患者を対象に、至適投与量を検討するために肺動脈圧をはじめとする血行動態を指標として、硝酸イソソルビドの抗狭心症作用の機序の一つである「心臓に対する負荷、特に前負荷の軽減」効果の評価を行った。その結果、血行動態的には 1 回噴霧（硝酸イソソルビドとして 1.25mg）で効果があり、それ以上の効果を望む場合でも、2 回噴霧（硝酸イソソルビド 2.5mg）までで十分と考えられた。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

本剤（1 回噴霧、硝酸イソソルビドとして 1.25mg）の狭心症発作寛解に対する臨床効果を検討するため、狭心症患者 44 例を対象に硝酸イソソルビド錠 5mg を対照薬として多施設二重盲検交叉比較試験を行った。その結果、本剤と舌下錠との優劣比較において、本剤が舌下錠に優れるとした例が多かった。（全般改善度に関する患者内比較において、舌下錠に比べてスプレーが 3 段階優れるが 1 例、2 段階優れるが 3 例、1 段階優れるが 6 例、同等が 28 例であり、逆に、舌下錠が 1 段階優れるが 1 例のみであった。） (1)

3) 安全性試験

該当資料なし

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）

該当しない^{注)}

注)「新医薬品の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」（平成 5 年 6 月 28 日薬安第 54 号）、「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」（平成 9 年 3 月 27 日薬安第 34 号）又は「医療用医薬品の市販直後調査等の実施方法に関するガイドラインについて」（平成 12 年 12 月 27 日医薬安第 166 号、医薬審第 1810 号）に基づいて実施していないため、本項目には記載しない。ただし、使用成績調査による副作用発現頻度については「Ⅷ.-8. 副作用」を参照のこと。

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

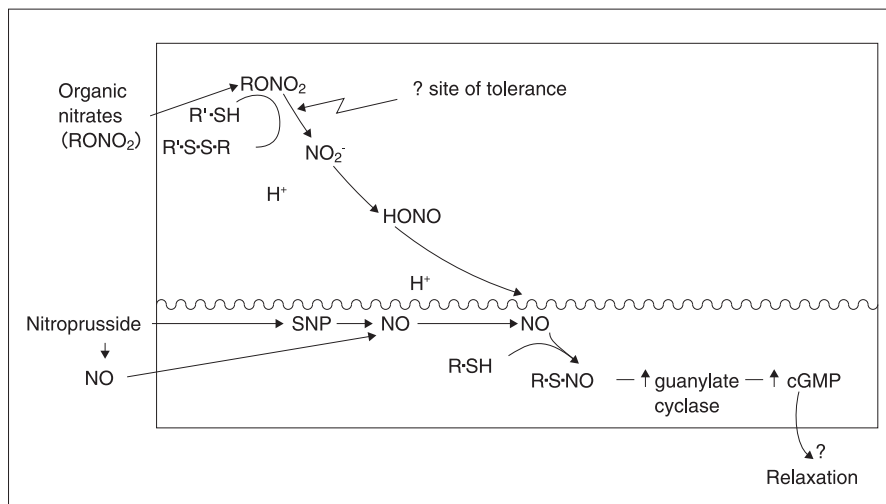
ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、ニコランジル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：静脈血管、冠血管及び末梢動脈

作用機序：NOが可溶性guanylate cyclaseを活性化し、サイクリックGMP（cGMP）を上昇させ、血管の弛緩を起こすとされている。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 前負荷、後負荷の軽減作用

麻酔イヌによる実験で、本薬は静脈系容量血管を拡張することにより、静脈還流（venous return）を減少させ、肺動脈楔入圧及び左室拡張終期圧の低下（前負荷の軽減）をもたらす。同時に末梢動脈を拡張して、総末梢血管抵抗を減少（後負荷の軽減）させる。これらの作用により、心筋の酸素需要を軽減させる。 (5)(6)

2) 冠血管拡張作用

麻酔イヌによる実験で、本薬は比較的太い冠動脈（conductive vessel）を拡張し、冠血管抵抗を減少させるとともに側副血行路も拡張する。冠血流量の増加は軽微であるが、虚血部心筋、特に心内膜下層心筋への血流供給の再配分をうながして、心筋の酸素供給を増加する。 (7)

3) cGMP産生作用

KC1 であらかじめ収縮させた子ウシの摘出冠動脈に本薬を添加すると、冠動脈の弛緩作用に比例してcGMPの産生が増加する。 (8)

(3) 作用発現時間・持続時間

「V.-3.-（2）臨床効果」の項参照

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

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

7.7 ± 0.9min (Mean ± S.E., n = 12)

(4)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

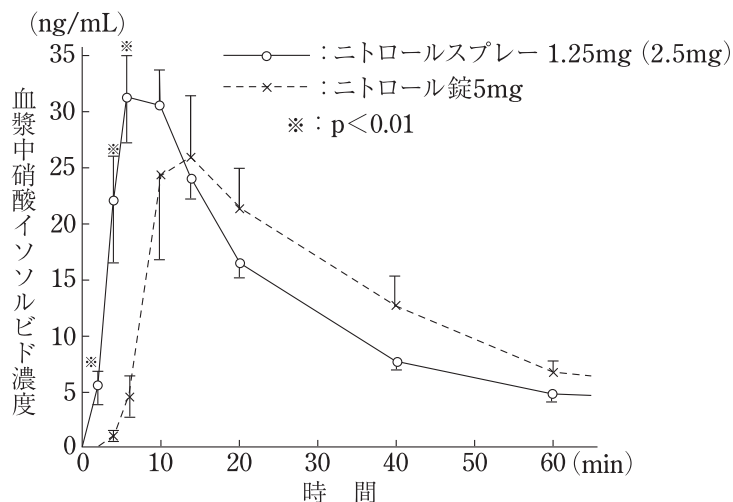
健康成人男子 12 名において、本剤（硝酸イソソルビド 2.5mg）の口腔内噴霧と硝酸イソソルビド錠 5mg の舌下投与とをクロスオーバー法で比較した。

ニトロールスプレー1.25mgを2回口腔内噴霧（硝酸イソソルビドとして2.5mg）した際、未変化体は投与後7.7分（ t_{max} ）に最高値に達し、最高血漿中濃度（ C_{max} ）は36.5ng/mLを示した。以後、 α 相7.5分、 β 相55.2分の消失半減期で速やかに消失した。投与1時間後の血漿中濃度は4.6ng/mLであった。本剤の活性代謝物である2-硝酸イソソルビド（2-ISMN）及び5-硝酸イソソルビド（5-ISMN）の t_{max} はそれぞれ35.3分、61.5分、 C_{max} はそれぞれ7.9ng/mL、32.3ng/mLであった。

硝酸イソソルビド錠5mgの舌下投与では、未変化体は投与後18.2分（ t_{max} ）に最高血漿中濃度（ C_{max} ）35.7ng/mLを示し、以後速やかに消失した。

以上の結果より、ニトロールスプレー1.25mgは硝酸イソソルビド錠5mg舌下投与に比し、口腔粘膜からの吸収が速やかで血漿中濃度の上昇がより速かった。

(4)



ニトロールスプレー1.25mg 2回口腔内噴霧（硝酸イソソルビドとして2.5mg）とニトロール錠5mg（硝酸イソソルビドとして5mg）舌下投与後の血漿中硝酸イソソルビド濃度 (Mean ± S.E., n=12)

硝酸イソソルビドに関する薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC (ng·min/mL)
ニトロールスプレー1.25mg	36.5 ± 4.2	7.7 ± 0.9	1300.8 ± 127.2
ニトロール錠5mg	35.7 ± 6.4	18.2 ± 3.2	1260.4 ± 159.4

(Mean ± S. E., n = 12)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

- (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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

0.31min^{-1}

(3) バイオアベイラビリティ

2回噴霧時のAUC： $1300.8 \pm 127.2\text{ng} \cdot \text{min}/\text{mL}$ (Mean \pm S.E.) (ニトロール錠 5mg 舌下時の約2倍) (④)

(4) 消失速度定数

0.753hr^{-1} (半減期 $t_{1/2} \beta = 55.2$ 分より算出)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

健康男子3名から得た血漿を用いた *in vitro* における硝酸イソソルビド (以下、ISDN) の蛋白結合率は38~41%であった。

3. 吸収

吸収部位：口腔粘膜より吸収される。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈参考〉

ラットを用いた ^{14}C -ISDN 静脈内投与による体組織への分布実験によると、ISDNの脳組織への移行が認められている。

(2) 血液-胎盤関門通過性

〈参考〉

妊娠13日目のラットに ^{14}C -ISDNを静脈内投与すると、投与2分後の放射能濃度は、母体血液 > 子宮 > 胎盤 > 胎児 > 羊水の順に高く、胎児中濃度は母体血中濃度の1/3であった。以後、各組織中の放射能は速やかに低下した。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

分娩後 14 日目のラットに ^{14}C -ISDN (0.08mg/kg) を静脈内投与すると、乳汁中の放射能濃度は 2 時間後で血中濃度の 0.8 倍を示し、以後血中濃度の推移と平行して消失していった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

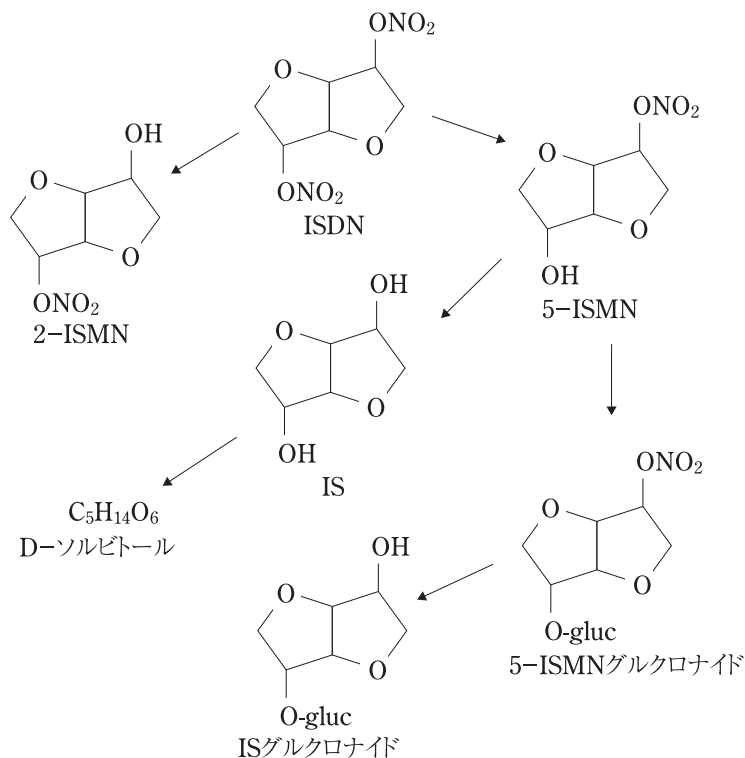
ラットに ^{14}C -ISDN (0.08mg/kg) を静脈内投与すると、投与 2 分後の放射能濃度は、腎臓、副腎、肝臓、肺臓、動脈の順に高く、血中濃度に対する比率はそれぞれ 6.0、1.5、1.5、1.4、1.2 倍であった。投与後 48 時間ではほとんどの組織から放射能は消失していた。モルモットに静脈内投与すると、2 分後の放射能濃度は、肺臓、副腎、腎臓、肝臓の順に高く、血中濃度に対する比率はそれぞれ 2.0、1.8、1.7、1.6 倍であり他の組織は血中とほぼ同じレベルであった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉 外国人のデータ

ヒトに ^{14}C -ISDN 5mg を経口投与した場合、放射能活性で見ると、投与後 24 時間で約 78%、120 時間で約 99% が尿中に回収された。尿中への主要排泄形態は D-ソルビトール、イソソルビド (IS)、5-一硝酸イソソルビド (5-ISMN) のグルクロナイドなどであった。従って、以下の代謝経路が推定された。



(9)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

〈参考〉外国人のデータ

2-硝酸イソソルビド及び5-硝酸イソソルビドに活性がある。

(10)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

〈参考〉外国人のデータ

健康成人にISDN5mgを舌下投与

	t_{\max}	C_{\max}	$t_{1/2}$
2-硝酸イソソルビド	$52.1 \pm 9.8\text{min}$	$9.0 \pm 0.8\text{ng/mL}$	$1.76 \pm 0.15\text{hr}$
5-硝酸イソソルビド	$87.6 \pm 14.6\text{min}$	$38.4 \pm 3.4\text{ng/mL}$	$7.56 \pm 1.63\text{hr}$
(ISDN)	$(10.0 \pm 1.8\text{min})$	$(17.9 \pm 3.1\text{ng/mL})$	$(0.48 \pm 0.13\text{hr})$

(Mean \pm S.E.)

(11)

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

代謝物として尿中へ排泄される

(2) 排泄率

本剤の2回口腔内噴霧 (硝酸イソソルビドとして2.5mg) を12名の健康成人に行った場合、投与後24時間までの投与量に対する尿中排泄では、未変化体はほとんど認められず (0.01%)、大部分が2-硝酸イソソルビドと5-硝酸イソソルビドのグルクロン酸抱合体であった。2-硝酸イソソルビド及び5-硝酸イソソルビドの総排泄率はそれぞれ0.86%、13.16%であった。

(4)

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

血液透析

経口投与でのデータ

除去率：44~60% (11 μ セルロースアセテート膜)

(12)

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）

1. 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者

（解説）

本剤は主として静脈系を拡張させるが動脈系に対しても作用し、動脈圧を低下させる。したがって、重篤な低血圧や心原性ショックのある患者に使用した場合、高度の低血圧や心拍出量の低下によるショックの症状を増悪させる可能性があるため投与しないこと。

2. 閉塞隅角緑内障の患者

（解説）

硝酸剤は脈絡膜（硝子体を取りまく膜）の血管を拡張し、その容積増大によって眼圧を上昇させ緑内障の病態を悪化させるとの説がある。眼圧上昇は房水（水晶体と角膜の間を満たしている水）の流出によってコントロールされるが、閉塞隅角緑内障においては流出路が閉塞しており、眼圧のコントロールが困難と考えられるため、投与しないこと。

3. 頭部外傷又は脳出血のある患者

（解説）

本剤の投与により、脳血管が拡張し、頭蓋内圧を上昇させるおそれがあり、再出血の可能性もある。また、頭部外傷、脳出血の急性期には、脳循環異常があり、本剤の脳血管拡張作用により脳循環不全が起こる可能性があるため投与しないこと。

4. 高度な貧血のある患者

（解説）

高度な貧血のある場合には、組織細胞は極度の酸素欠乏状態にある。この状態に本剤を投与すると末梢血管拡張作用により血圧は低下し、諸臓器への血流は減少し、貧血症状（めまい、立ちくらみ等）を更に悪化させる可能性がある。

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

（解説）

同様の過敏症をくり返したり、同様の過敏症でも前回より重い副作用を発生させるおそれがあるため投与しないこと。過敏症のうちでも薬疹に気をつける必要がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

（解説）

硝酸薬は、グアニル酸シクラーゼを活性化して、cGMP濃度を高め、細胞内のCa濃度を下げて血管拡張作用を発現する。

一方、シルденаフィルクエン酸塩やバルデナフィル塩酸塩水和物などの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5を阻害してcGMP濃度を高め、細胞内Ca濃度を下げて血管拡張作用を発現する。

硝酸薬とこれらのホスホジエステラーゼ5阻害剤を併用することにより、細胞内のcGMP濃度がより増大し、強い血管拡張作用を示し、血圧を強く低下させる可能性があるため投与しないこと。

また、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は、硝酸薬と同様にcGMPの産生を促進する作用を有することから、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ことがある。硝酸薬とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は併用投与しないこと。

「Ⅷ.-7. 相互作用」の項参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 低血圧の患者

（解説）

本剤投与による前負荷の低下により、更に血圧が低下する可能性がある。

- (2) 心筋梗塞の急性期の患者

（解説）

血圧を低下させるおそれがある。

- (3) 原発性肺高血圧症の患者

（解説）

原発性肺高血圧症は肺動脈圧の著しい上昇を認めるにもかかわらず、肺動脈楔入圧は正常である。本剤投与による前負荷軽減により心拍出量が低下し、ショックを起こす可能性がある。

- (4) 肥大型閉塞性心筋症の患者

（解説）

肥大型閉塞性心筋症は、左室流出路が閉塞しており、本剤を投与すると前負荷、後負荷軽減作用により、左室流出路圧較差が増強され、左心不全症状を更に悪化させる可能性がある。

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

(1) 過度に使用した場合、急激な血圧低下による意識喪失を起こすことがあるので、用法・用量に十分注意すること。**過度の血圧低下、意識喪失**が起こった場合には、**下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。**

(解説)

ニトロールスプレー1.25mgでは現在までこのような副作用の報告はないが、類似薬であるニトログリセリン噴霧剤の過度の使用で重篤な副作用が発現したとの報告があるため、注意が必要である。

(2) **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)

本剤の血管拡張作用により、起立性低血圧を起こすことがある。坐位にて使用し、急に立ち上がらないこと。

(3) 本剤の投与開始時には、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤と同様に血管拡張作用による頭痛等の副作用が起こりやすく、これらの副作用のために注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、このような場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

(解説)

本剤の副作用のうち最も頻度の高いのは頭痛である。一般的に硝酸薬等の頭痛は血管拡張作用による血管性頭痛であり、頭蓋内外の主幹動脈が拡張するためであると考えられている。

(4) 本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）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。

(解説)

硝酸薬と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、タダラフィル又はリオシグアトを併用することにより、細胞内のcGMP濃度がより増大し、強い血管拡張作用を示し、血圧を強く低下させる可能性がある。

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（アデムバス）	併用により、降圧作用を増強することがある。	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。

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）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	血圧低下等が増強されるおそれがある。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、必要に応じて昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。	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。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、必要に応じて昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。	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。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、必要に応じて昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。	血管拡張作用が増強される。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 2,230 例中、101 例（4.53%）の副作用が報告されている。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	熱感、潮紅、めまい	血圧低下	動悸、失神
精神神経系	頭痛		脱力感、不快感
過敏症 ^{注)}			発疹
消化器	嘔吐		胃部不快感、食欲不振
肝臓			AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等
その他	口内刺激、舌のしびれ、 口腔内糜爛		

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用の種類別発現状況

	承認時迄の調査	承認時以降の累計	計
調査症例数(例)	224	2006	2230
副作用発現症例数(例)	16	85	101
副作用発現件数(件)	17	93	110
副作用発現症例率(%)	7.14	4.24	4.53
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
〔中枢・末梢神経系障害〕	7 (3.13)	37 (1.84)	44 (1.97)
頭痛	6 (2.68)	25 (1.25)	31 (1.39)
舌しびれ	1 (0.45)	8 (0.40)	9 (0.40)
口内しびれ感	—	2 (0.10)	2 (0.09)
めまい	—	3 (0.15)	3 (0.13)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

[その他の特殊感覚障害]	2 (0.89)	6 (0.30)	8 (0.36)
味が悪い	2 (0.89)	6 (0.30)	8 (0.36)
[消化管障害]	4 (1.79)	40 (1.99)	44 (1.97)
悪心	2 (0.89)	3 (0.15)	5 (0.22)
嘔吐	1 (0.45)	1 (0.05)	2 (0.09)
口腔内糜爛	—	3 (0.15)	3 (0.13)
口内刺激	2 (0.89)	22 (1.10)	24 (1.08)
口渇	—	1 (0.05)	1 (0.04)
胸やけ	—	1 (0.05)	1 (0.04)
唾液増加	—	1 (0.05)	1 (0.04)
舌異常感	—	9 (0.45)	9 (0.40)
[心・血管障害（一般）]	1 (0.45)	—	1 (0.04)
血圧低下	1 (0.45)	—	1 (0.04)
[呼吸器障害]	—	1 (0.05)	1 (0.04)
咳	—	1 (0.05)	1 (0.04)
[赤血球障害]	—	1 (0.05)	1 (0.04)
貧血	—	1 (0.05)	1 (0.04)
[泌尿器系障害]	—	1 (0.05)	1 (0.04)
腎機能障害	—	1 (0.05)	1 (0.04)
[一般全身障害]	2 (0.89)	5 (0.25)	7 (0.31)
胸痛	1 (0.45)	—	1 (0.04)
胸部不快感	—	1 (0.05)	1 (0.04)
ほてり	1 (0.45)	4 (0.20)	5 (0.22)

(1995年4月集計)

(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

使用成績調査における噴霧回数別副作用発現頻度

	総症例数（例）	発現例数（例）	発現頻度（%）
1回噴霧	1423	48	3.37
2回噴霧	444	31	6.98
3回噴霧以上 ^{注)}	78	6	7.69

注) 3回噴霧以上は承認外用量である。

(1995年4月集計)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

副作用

その他の副作用

過敏症^{注)} 発疹（頻度不明）

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

その他の注意

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

・ 確立した試験法はない。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、注意すること。

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。

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

(解説)

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。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

(1) 徴候、症状
急激な血圧低下による意識喪失等を起こすことがある。

(2) 処置
下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

次の事項について患者への指導を行うこと。

(1) 火気に近づけて使用しないこと。

(2) 目に向けて使用しないこと。

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。
- (2) 硝酸イソソルビド製剤の投与によって、メトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。
- (3) 本剤はエタノールを含有するので、エタノールに過敏な患者には注意して使用すること。

16. その他

該当しない

Ⅹ. 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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

- (1) 血管のみならず、各種平滑筋に対しても作用し、気管支平滑筋、胆のうや胆管、オッジ括約筋は強く弛緩する。胃腸管の平滑筋も弛緩し、自発性の運動が低下する。輸尿管や子宮の平滑筋も弛緩するが、相対的に感受性が低い。平滑筋以外の組織・臓器に対する作用は少ない。
- (2) *in vitro*においてコラーゲンやアラキドン酸によって惹起されるヒト血小板凝集を用量依存的に抑制した。しかし、アデノシン二リン酸（ADP）による血小板凝集には影響しなかった。
- (3) 中枢神経系、*in vivo*での胃腸管運動、胃液分泌には影響しなかった。
- (4) イヌによる実験では用量依存的に膵液分泌の増加が認められた。

(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

LD₅₀ (mg/kg)

動物種	性	静脈内	皮下	腹腔内	筋肉内	経口
マウス	雄	>40	2,100	960	1,680	1,550
	雌	>40	3,240	960	1,750	1,050
ラット	雄	>40	3,340	620	>2,000	945
	雌	>40	2,900	725	>2,000	1,150
ウサギ	雄	>40	—	—	—	—
	雌	>40	—	—	—	—

(13)

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットに本薬 25、150、900mg/kg/日を5週間経口投与したところ、150mg/kgの一部で肺のうっ血、肝・腎・心などに変性がみられたが、900mg/kgに比して極めて軽度であった。

イヌに本薬 20、50、125mg/kg/日を13週間経口投与したところ、50mg/kg以上で軽度軟便と嘔吐が認められた。初回投与日に50mg/kg以上で一過性のメトヘモグロビンの増加が認められた以外、投与終了時の諸検査では本薬に起因すると思われる変化は認められなかった。

(14)

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

〈参考〉硝酸イソソルビド注射剤静脈内投与によるデータ

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

ラットに本薬 1、5、10mg/kg/日を静脈内投与したところ、5mg/kg 以上の雄で体重の増加抑制がみられた以外は異常は認められなかった。(15)

2) 器官形成期投与試験

本薬をラットに 1、5、10mg/kg/日、ウサギに 1、2.5、5、10mg/kg/日を静脈内投与したところ、催奇形性及び胎児毒性は認められなかった。(16)(17)

3) 周産期・授乳期投与試験

ラットに本薬 1、5、10mg/kg/日を静脈内投与したが、母動物の分娩、哺育、新生児の生後発達への異常は認められなかった。(18)

(4) その他の特殊毒性

口腔粘膜刺激試験

1) 単回投与試験

雄ウサギの口腔内に本剤を 1 回量として 10、20 及び 40 回噴霧（硝酸イソソルビドとして 12.5mg、25mg 及び 50mg）ならびにプラセボを 40 回噴霧した結果、刺激性が噴霧回数に依存して認められ、10 回あるいは 20 回噴霧は、40 回噴霧に比しその程度は明らかに軽度であった。これらの変化は潰瘍性口内炎で舌下面、口腔底等の粘膜において認められた。プラセボでもこれらの障害が同様に発現していることから、エタノールに起因した軽度のタンパク変性によるものと考えられた。投与 48 時間後には明らかな回復傾向が認められた。(19)

2) 30 日間連続投与試験

雄ウサギの口腔内に本剤を一回量として 3、6 及び 12 回噴霧（硝酸イソソルビドとして 3.75mg、7.5mg 及び 15mg）ならびにプラセボの 12 回噴霧を 30 日間連続して行った。本剤の 6 回噴霧以上及びプラセボ 12 回噴霧で、投与 1 日後に舌下面及び口腔底に白色変化が観察された。この変化は投与開始 7 日後に全例消失した。その後はプラセボ及び本剤 12 回噴霧で軽度の白色変化あるいは充血が 1~2 例みられたのみであった。本剤による刺激性は、エタノールによるものと考えられ、無影響量は 1 回量として 3 回噴霧と判断された。(20)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ニトロールスプレー1.25mg 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：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3.5年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

保管上の注意

- 1) 保護キャップをした状態で保管すること。
- 2) 温度 45℃以上の場所に置かないこと。

(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）

（医師・薬剤師へのお願い）

患者に添付の患者用説明書（ニトロールスプレー1.25mgを使用される方へ）の内容をご説明の上、その文書を必ずお渡しください。（「XII.-3. 患者用説明書」の項参照）

次の事項について患者への指導を行うこと。

- (1) 火気に近づけて使用しないこと。
 - (2) 目に向けて使用しないこと。
- （「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

ニトロールスプレー1.25mg（10g：約100回用）……5瓶

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

スプレー容器：ポリエチレン
ポンプ：ポリプロピレン、ステンレス
キャップ：ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商 品 名	会 社 名
ニトロール錠 5mg	エーザイ
ニトロールRカプセル (徐放)	エーザイ
ニトロール注 5mg、注 5mg シリンジ	エーザイ
ニトロール点滴静注 50mg バッグ・100mg バッグ、 持続静注 25mg シリンジ	エーザイ
フランドル錠 20mg (徐放)	トーアエイヨーアステラス
フランドルテープ 40mg	トーアエイヨーアステラス
サークレス注 0.05%・注 0.1%	高田-塩野義 等

同 効 薬

一 般 名	商 品 名	会 社 名
一硝酸イソソルビド	アイトロール錠	トーアエイヨーアステラス
ニトログリセリン	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
〃	バソレーター注、テープ	三和化学
〃	ミオコールスプレー、静注・点滴静注	トーアエイヨーアステラス
〃	ミリスロール注	日本化薬
〃	ミリステープ	日本化薬
ニコランジル	シグマート錠、注	中外 等

9. 国際誕生年月日

該当しない

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：2008年3月7日

承認番号：22000AMX00486000

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

X. 管理的事項に関する項目

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：1996年3月7日

再審査結果の内容：効能又は効果、用法及び用量に変更なし

14. 再審査期間

4年（1989年3月31日～1993年3月30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

包装	基準番号 (HOT番号13桁)	薬価基準記載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
5瓶(10g)	1033403 01 0103	2171 700R 1034	620007715

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

		文献請求番号
① 平盛勝彦ら：臨牀と研究,	64, 3635 (1987)	NR-0927
② 舘田邦彦ら：臨牀と研究,	64, 1999 (1987)	NR-0820
③ Saito, M. et al. : <i>Arzneim. Forsch.</i> ,	34, 707 (1984)	NR-0527
④ 深見健一ら：臨床薬理,	18, 515 (1987)	NR-0811
⑤ 平川千里ら：最新医学,	29, 170 (1974)	NR-0036
⑥ Wendt, R. L. : <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> ,	180, 732 (1972)	NR-0020
⑦ 高山幸男ら：脈管学,	21, 351 (1981)	NR-0347
⑧ Matrib, M. A. et al. : <i>Am. Heart J.</i> ,	110, 204 (1985)	NR-0728
⑨ Down, W. H. et al. : <i>J. Pharm. Sci.</i> ,	63, 1147 (1974)	NR-0145
⑩ Laufen, H. et al. : <i>Arzneim. Forsch.</i> ,	33, 980 (1983)	NR-0498
⑪ Spörl-Radun, S. et al. : <i>Eur. J. Clin. Pharmacol.</i> ,	18, 237 (1980)	NR-0290
⑫ Imamura, T. et al. : <i>Am. J. Cardiol.</i> ,	61, 954 (1988)	NR-0887
⑬ 富松幹夫ら：基礎と臨床,	19, 4947 (1985)	NR-0358
⑭ 永田良一ら：基礎と臨床,	24, 3121 (1990)	NR-1076
⑮ 後藤公孝ら：基礎と臨床,	19, 5037 (1985)	NR-0588
⑯ 見上 孝ら：基礎と臨床,	19, 5047 (1985)	NR-0675
⑰ 餅田久利ら：基礎と臨床,	19, 5065 (1985)	NR-0518
⑱ 岡田雅昭ら：基礎と臨床,	19, 5021 (1985)	NR-0676
⑲ 多賀谷修ら：基礎と臨床,	21, 2591 (1987)	NR-1025
⑳ 大角 勇ら：基礎と臨床,	21, 2605 (1987)	NR-1024

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

2011年11月現在、ドイツ、フランス等で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

3. 患者用説明書（ニトロールスプレー1.25mgを使用される方へ）

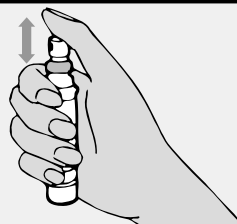
2014年7月改訂

ニトロール[®]スプレー1.25mgを使用される方へ

この薬は狭心症の発作の時に、発作を鎮めるために使う薬です。主治医の指示に従って、正しくご使用ください。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、アドシルカ、ザルティア）、リオシグアト（アデムパス）は使用しないで下さい。

薬を受け取ったら

薬を受け取ったら、容器を立てた状態で2～3回強く押して空吹きし、霧状の噴霧液が出ることを確認してください。
万一、霧状の噴霧液が出ない場合には医師・薬剤師等に申し出てください。



用法・用量

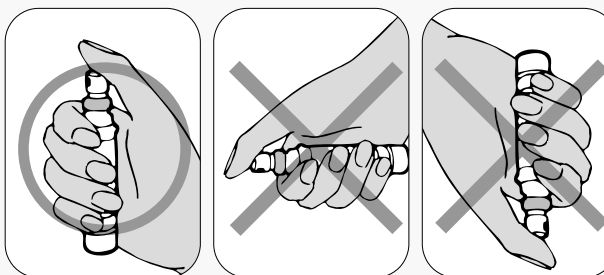
発作が起こったら口の中に1回1噴霧してください。
5分ほどたっても効き目が十分でないと感じたら、もう1回1噴霧に限り追加してください。それでも効き目が悪い場合は主治医に連絡してください。

注意：この薬は過剰に噴霧すると血圧が低下して意識喪失を起こすおそれがありますので、用法・用量を必ず守ってください。

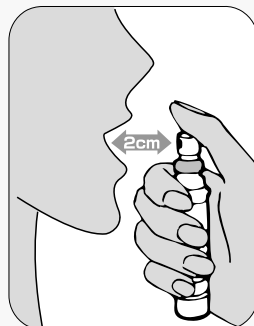
1 まず、
保護キャップを
はずしてください。



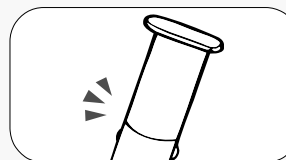
2 容器を立てた状態で持ってください。
寝て使用するときは、
体を少し起こしてから使用してください。



3 噴霧口を口から
約2cm以内まで
近づけてください。
口を大きく開けたまま
息を止めた状態で、
噴霧栓を強く押して
口の中に噴霧し、
すぐに口を閉じて
ください。
この時、息を深く吸い
込まないでください。



4 使用後は、必ず
保護キャップをして
ください。



※噴霧口に塵(ちり)などが付着すると、目詰まりを生じて正しく噴霧できなくなることがあります。

3日間以上間隔をおいて使用する場合は、1回空吹きしてから使用してください。

ニトロールスプレー1.25mgを使用する際は、立ったままでなく座って噴霧しましょう。また、噴霧後は、すぐに立ち上がったらず、首まわりやベルトをゆるめて、ゆったり座っていきましょう。

使用するときの注意

- 1 エタノールが入っていますので火気に近づけないでください。
- 2 目に向けて使用しないでください。目に入ったらすぐに水で洗ってください。
- 3 容器を横にしたり、逆さにして使用すると、正しく噴霧できません。
※この場合、容器を立てて霧状の噴霧液が出るまで強く連続して押してください。通常、約10回程度で正常な噴霧液が出るようになります。
- 4 噴霧口が傷つくと正常に噴霧できなくなりますので、決して針などでつつかないでください。



正常に噴霧しなかった場合

次の点を確認してください。

- 1 薬の量は十分にありますか。
薬が溝まで減ったら交換の目安です。
- 2 噴霧栓は強く押し込みましたか。
噴霧栓の押しが十分でない場合、うまく噴霧できないことがあります。
- 3 容器を横にしたり、さかさまにして使用していませんか。
薬を吸い上げるポンプに空気が入るとうまく噴霧できなくなります。容器を立てて霧状の噴霧液が出るまで強く連続して押し下さい。

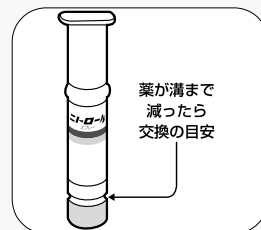
空吹きを繰り返しても噴霧できない場合は、噴霧口を針などでつついたりせず、医師・薬剤師等に申し出てください。

保管するときの注意

- 1 保護キャップをした状態で保管してください。
- 2 温度45℃以上の場所に保管すると、噴霧できなくなることがあるため、車中などに置かないようにしてください。
- 3 小児の手の届かないところに保管してください。

スプレー交換時期について

- 1 この薬は、使いはじめの空吹き（2～3回）を除き、約100回の噴霧ができます。
- 2 薬が溝まで減ったら交換の目安です。すみやかに主治医に申し出てください。
※薬が溝よりも少なくなると、効き目を得るための十分な量を噴霧できない場合があります。



●その他、わからないことや異常がございましたら、主治医にご相談ください。

病医院名 _____

電話番号 _____

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

A31933-6

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

CODE DI-T-NR311

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10