

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

0.05%硝酸イソソルビド点滴専用製剤

ニトロール[®]点滴静注**50mg**バッグ

ニトロール[®]点滴静注**100mg**バッグ

0.05%硝酸イソソルビドシリンジ製剤

ニトロール[®]持続静注**25mg**シリンジ

Nitorol[®]

剤形	注射剤（ソフトバッグ、シリンジ）
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	点滴静注 50mg バッグ 1 バッグ 100mL 中硝酸イソソルビド 50mg 含有 点滴静注 100mg バッグ 1 バッグ 200mL 中硝酸イソソルビド 100mg 含有 持続静注 25mg シリンジ 1 シリンジ 50mL 中硝酸イソソルビド 25mg 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	点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ 製造販売承認年月日：2008年2月14日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：2005年8月1日 持続静注 25mg シリンジ 製造販売承認年月日：2007年3月15日 薬価基準収載年月日：2007年6月15日 発売年月日：2007年7月12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。
- ②IF 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〕

- ①IF 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。
- ②IF 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…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 4
 - (7) その他の主な示性値…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
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
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 6
 - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等…………… 6
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 6
 - (3) 電解質の濃度…………… 6
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
 - (5) その他…………… 6
3. 注射剤の調製法…………… 7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 7

5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
6. 溶解後の安定性…………… 8
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 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…………… 9
14. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 用法及び用量…………… 10
3. 臨床成績…………… 10
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 10
 - (2) 臨床効果…………… 10
 - (3) 臨床薬理試験…………… 10
 - (4) 探索的試験…………… 11
 - (5) 検証的試験…………… 11
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 11
 - 2) 比較試験…………… 11
 - 3) 安全性試験…………… 11
 - 4) 患者・病態別試験…………… 11
 - (6) 治療的使用…………… 11
 - 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)…………… 11
 - 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…………… 11

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…………… 12
2. 薬理作用…………… 12
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 12
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 12
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 14
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 14
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 14
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 14
 - (4) 中毒域…………… 14
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 14

(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	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
(1) 解析方法	15
(2) 吸収速度定数	15
(3) バイオアベイラビリティ	15
(4) 消失速度定数	15
(5) クリアランス	15
(6) 分布容積	15
(7) 血漿蛋白結合率	15
3. 吸収	15
4. 分布	15
(1) 血液-脳関門通過性	15
(2) 血液-胎盤関門通過性	15
(3) 乳汁への移行性	16
(4) 髄液への移行性	16
(5) その他の組織への移行性	16
5. 代謝	16
(1) 代謝部位及び代謝経路	16
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
6. 排泄	17
(1) 排泄部位及び経路	17
(2) 排泄率	17
(3) 排泄速度	17
7. トランスポーターに関する情報	17
8. 透析等による除去率	17

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	18
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	21
(1) 併用禁忌とその理由	21
(2) 併用注意とその理由	21
8. 副作用	21

(1) 副作用の概要	21
(2) 重大な副作用と初期症状	21
(3) その他の副作用	22
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	22
(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	24
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	25
9. 高齢者への投与	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
11. 小児等への投与	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
13. 過量投与	26
14. 適用上の注意	26
15. その他の注意	27
16. その他	27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	28
(1) 薬効薬理試験	28
(2) 副次的薬理試験	28
(3) 安全性薬理試験	28
(4) その他の薬理試験	28
2. 毒性試験	28
(1) 単回投与毒性試験	28
(2) 反復投与毒性試験	28
(3) 生殖発生毒性試験	29
(4) その他の特殊毒性	29

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	30
(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)	31
(3) 調剤時の留意点について	31
5. 承認条件等	31
6. 包装	32
7. 容器の材質	32
8. 同一成分・同効薬	32
9. 国際誕生年月日	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
11. 薬価基準収載年月日	33

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	33
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	33
14. 再審査期間	33
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
16. 各種コード	34
17. 保険給付上の注意	34

XI. 文献

1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	37

XIII. 備考

その他の関連資料	39
〈別表〉	40

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

硝酸イソソルビドは、1940年に米国のJ. C. Krantzらにより見い出された化合物であり、ニトログリセリンに比べ安定性に優れ、作用時間が長いという特徴から狭心症治療薬として広く使用されてきた。1970年代後半から、硝酸イソソルビドの急性心不全に対する血管拡張療法が注目されるようになり、速効性の経静脈注射剤ニトロール注 5mg（アンプル製剤、0.05%溶液）が、1986年4月に急性心不全の効能・効果で承認を取得した。また、ニトロール注 5mg は投与量の調節が容易で、速効性を有するため、不安定狭心症及び冠動脈造影時の冠攣縮寛解に対し臨床的有用性が立証され、1989年1月に効能・効果に追加となった。

さらに、ニトロール注 5mg の点滴静注用と同濃度規格で、簡便に使用できる0.05%硝酸イソソルビド点滴静注用製剤ニトロール注バッグ 50mg 及びニトロール注バッグ 100mg を開発し、2005年2月に急性心不全、不安定狭心症の効能・効果で承認を取得した。

また、急性心不全及び不安定狭心症の治療時の血行動態が不安定な時期には、シリンジポンプを使用したニトロール注の精密持続静注を行うことが多いことから、アンプル製剤薬液のディスプレイシリンジへの移し換えの手間や、ガラスアンプルカットの際の手指のケガやガラス片の混入等の医療事故防止を考慮し、あらかじめ薬液を充填したプレフィルドシリンジ製剤（キット製剤）ニトロール持続静注 25mg シリンジを開発し、2007年3月に急性心不全、不安定狭心症の効能・効果で承認を取得した。

なお、「ニトロール注バッグ 50mg、注バッグ 100mg」は医療事故防止対策に伴い販売名が変更され、「ニトロール点滴静注 50mg バッグ、点滴静注 100mg バッグ」として2008年2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

硝酸イソソルビドは、以下の特徴を有する。

- (1) グアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリック GMP (cGMP) の産生を高め血管を拡張する。
- (2) 動脈系と静脈系をバランスよく拡張し、血圧を下げすぎない。
- (3) 急性心不全の血行動態を速やかに改善し、肺うっ血や呼吸困難等の自覚症状を改善する。
- (4) 不安定狭心症の狭心発作回数を減少させる。

また、製剤として以下の特徴を有する。

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ、点滴静注 100mg バッグ〉

- (1) ニトロール点滴静注 50mg バッグ、ニトロール点滴静注 100mg バッグは、点滴静注用の硝酸イソソルビドの0.05%注射剤であり、従来のニトロール注 5mg アンプル製剤（0.05%溶液）の濃度をそのままに、簡便に使用できるソフトバッグ製剤である。
- (2) 本剤は、ソフトバッグ製剤であるため、通気針が不要であり、ガラスの破損によるケガや異物混入がない。

〈ニトロール持続静注 25mg シリンジ〉

- (1) 硝酸薬ではじめての精密持続静注用シリンジポンプ対応シリンジ製剤である。
- (2) 従来のニトロール注 5mg アンプル製剤と同一濃度（0.05%）のニトロール注が 50mL 充填され、アンプルから薬液の移し換えの必要がなく簡便である。
- (3) 準備作業の負担を軽減し、速やかに投与を開始できる。
- (4) 肺うっ血・呼吸困難などの急性心不全症状を速やかに改善する。また、不安定狭心症の発作回数を軽減、もしくは消失させる。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ニトロール®点滴静注 50mg バッグ
ニトロール®点滴静注 100mg バッグ
ニトロール®持続静注 25mg シリンジ

(2) 洋名

Nitorol® for Intravenous Drip Infusion 50mg Bag
Nitorol® for Intravenous Drip Infusion 100mg Bag
Nitorol® Injection for Continuous Infusion 25mg Syringe

(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)

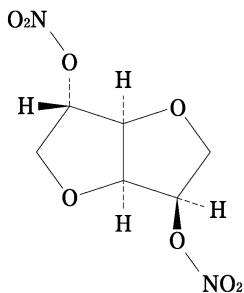
(2) 洋名 (命名法)

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)

II. 名称に関する項目

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

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°C

(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

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

(脱水物に換算したもの 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) 剤形の区別、外観及び性状

点滴静注 50mg バッグ : 1 バッグ 100mL 中に硝酸イソソルビド 50mg を含有する無色澄明な注射剤で透明なソフトバッグに充填されている。(0.05%溶液)

点滴静注 100mg バッグ : 1 バッグ 200mL 中に硝酸イソソルビド 100mg を含有する無色澄明な注射剤で透明なソフトバッグに充填されている。(0.05%溶液)

持続静注 25mg シリンジ: 1 シリンジ 50mL 中に硝酸イソソルビド 25mg を含有する無色澄明な注射剤で、シリンジに充填されている。(0.05%溶液)

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 4.0~6.0

浸透圧比 : 約 1 (生理食塩液に対する比)

比重 d_{20}^{20} : 約 1.02

安定な pH 域 : 弱酸性~中性

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

点滴静注 50mg バッグ : 本剤は、1 バッグ (100mL) 中硝酸イソソルビド 50mg を含有する。(0.05% 溶液)

点滴静注 100mg バッグ : 本剤は、1 バッグ (200mL) 中硝酸イソソルビド 100mg を含有する。(0.05% 溶液)

持続静注 25mg シリンジ: 本剤は、1 シリンジ 50mL 中硝酸イソソルビド 25mg を含有する。(0.05% 溶液)

(2) 添加物

添加物	1 バッグ中の分量		1 シリンジ中の分量
	点滴静注 50mg バッグ	点滴静注 100mg バッグ	持続静注 25mg シリンジ
内容量	100mL	200mL	50mL
クエン酸水和物	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
D-ソルビトール	5g	10g	2.5g

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 注射剤の調製法

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

5. 製剤の各種条件下における安定性

ニトロール点滴静注 50mg バッグ

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°C/75%RH	内袋+外袋 +紙箱	36 カ月	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの試験項目にも変化なし。	
加速	40°C/75%RH	内袋+外袋 +紙箱	6 カ月	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの試験項目にも変化なし。	
開封後	光	2 万 lx	内袋+外袋	60 時間 ^{※2}	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの試験項目にも変化なし。
		室温 室内散光下	内袋	1 カ月		いずれの試験項目にも変化なし。

※1：純度試験は硝酸塩を確認

※2：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²）照射

ニトロール点滴静注 100mg バッグ

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°C/75%RH	内袋+外袋 +紙箱	36 カ月	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの試験項目にも変化なし。	
加速	40°C/75%RH	内袋+外袋 +紙箱	6 カ月	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの試験項目にも変化なし。	
開封後	光	2 万 lx	内袋+外袋	60 時間 ^{※2}	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの試験項目にも変化なし。
		室温 室内散光下	内袋	1 カ月		いずれの試験項目にも変化なし。

※1：純度試験は硝酸塩を確認

※2：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²）照射

IV. 製剤に関する項目

ニトロール持続静注 25mg シリンジ

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
加速	40°C/75%RH	シリンジ+外袋 +紙箱	6 カ月	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの試験項目にも変化なし。	
開封後	光	2 万 lx	シリンジ	60 時間 ^{※2}	性状 pH 純度試験 含量	いずれの試験項目にも変化なし。

※1：純度試験は硝酸塩を確認

※2：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr+総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上）照射

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）

ニトロール点滴静注 50mg バッグと他剤との配合試験成績を、「XIII. 備考」の〈別表〉に示した。
なお、ニトロール持続静注 25mg シリンジは、他剤との配合変化試験は実施していない。

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

硝酸の呈色反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC 法（高速液体クロマトグラフィー）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

参考：「III.-2. 有効成分の各種条件下における安定性」

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

輸液セットへの吸着

硝酸イソソルビドは、一般に使用されているポリ塩化ビニル製の輸液容器及び輸液セットに吸着するが、ガラス製、ポリエチレン製の容器、器具には吸着しない。硝酸イソソルビドのポリ塩化ビニル製輸液セットに対する吸着率は点滴速度に影響され、ポリ塩化ビニル管 100cm では点滴速度 60mL/時間 (1mL/分) 以上であれば、投与量の 80%以上が静脈内に注入される。また、硝酸イソソルビドの吸着率は配合濃度に影響されないが、輸液セットが長い程高くなるので注意すること（「VIII.-14. 適用上の注意」の項参照）。

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

- 1) 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）
- 2) 不安定狭心症

2. 用法及び用量

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ〉

1) 急性心不全

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり 1.5～8mg を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、増量は1時間あたり 10mg までとする。

2) 不安定狭心症

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり 2～5mg を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減する。

〈ニトロール持続静注 25mg シリンジ〉

1) 急性心不全

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり 1.5～8mg を持続静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、増量は1時間あたり 10mg までとする。

2) 不安定狭心症

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり 2～5mg を持続静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減する。

3. 臨床成績

ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ、ニトロール持続静注 25mg シリンジの成績はないので、同一濃度(0.05%)製剤のニトロール注 5mg(点滴静注)の成績を以下に示す。

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

ニトロール注 5mg では、急性心不全に対し二重盲検試験を含む臨床試験での有効率は、57.5% (157/273) であり、不安定狭心症の臨床試験の有効率は、83.0% (39/47) であった。 (①～⑧)

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子を対象にニトロール注 5mg を 2.5mg/hr で 1.5 時間 (2 名)、5mg/hr で 1.5 時間 (2 名)、5mg/hr で 2 時間 (4 名) 投与したところ、自覚症状として鼻閉 (3 名)、頭痛 (3 名) が認められたが、いずれも軽度であり、注入停止とともに消失した。1 例は頭痛が 4 時間持続したが、試験を中止あるいは処置を必要とするほど重篤なものではなかった。収縮期血圧は、いずれの用量においても注入開始後低下傾向を示したが、拡張期血圧、心拍数、臨床生化学検査及び心電図には、薬剤に起因すると思われる変化は認められなかった。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

肺動脈拡張期圧が 15mmHg 以上の左心不全患者 44 例を対象にニトロール注 5mg を硝酸イソソルビドとして 1.5、2、3、4、5mg/時のいずれかで投与を開始し、20 分後までに肺動脈楔入圧が 18mmHg 以下にならない場合は増量した。上限は 10mg/時とし、有効な場合は更に 100 分間継続投与した。肺動脈楔入圧からみた硝酸イソソルビドの至適投与量は、3mg~10mg/時であると考えられた。

(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

肺動脈楔入圧 15mmHg 以上の急性左心不全 133 例に対して、プラセボ (70 例) との二重盲検比較試験によりニトロール注 5mg (63 例) の有効性を検討した。その結果、ニトロール注 5mg はプラセボと比較して「中等度改善以上」で有意 ($p < 0.001$) な差が認められた。 (4)

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)

該当資料なし

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

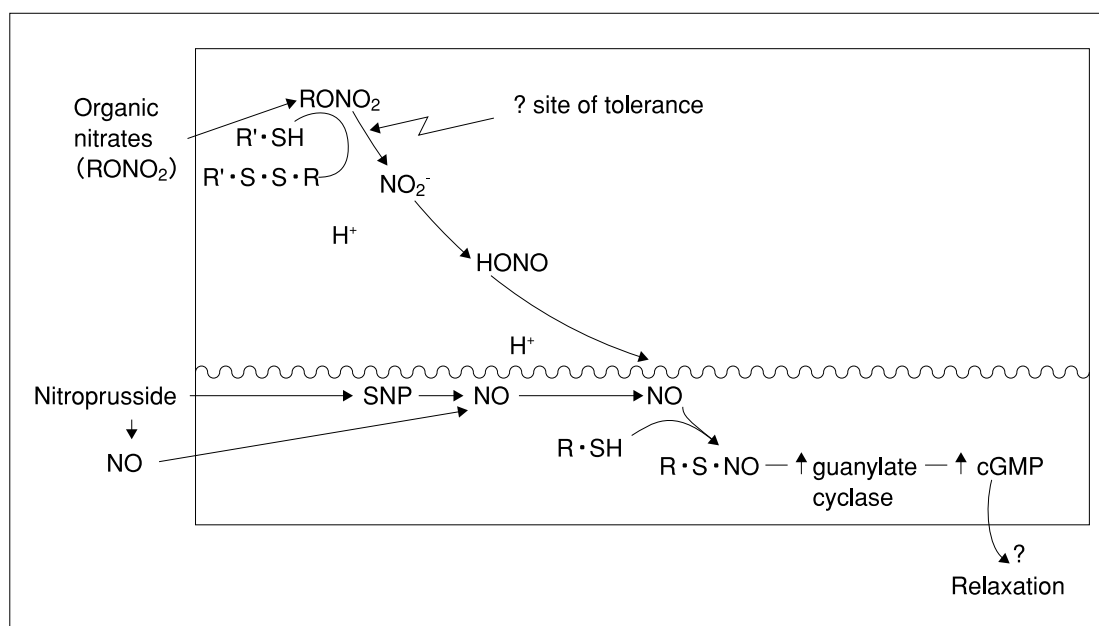
ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、ニコランジル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：静脈、冠血管及び末梢動脈

作用機序：NO がグアニル酸シクラーゼを活性化し、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) 病態モデル動物における作用

① 心臓の前負荷、後負荷を軽減

急性うっ血性心不全イヌによる実験で、本薬は静脈系容量血管を拡張することにより、静脈還流を減少させ、左室拡張終期圧の低下（前負荷の軽減）をもたらし、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）させた。これらの作用により、うっ血性心不全の血行動態を改善した。(9)

② 心筋の局所血流量を増加

デキストラン容量負荷イヌによる実験で本薬は、虚血域の心内膜側の心筋局所血流量を増加させた。また、臨床的にも運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィにより虚血心の心筋灌流を増大、改善させることが認められた。(10)(11)

③ 虚血部心筋組織内ノルアドレナリンの増加

梗塞イヌによる実験で、虚血部心筋からのノルアドレナリンの放出が抑制され、虚血部心筋組織内ノルアドレナリンを増加させ、血行動態的には心係数、左室収縮力の改善を認めた。(12)

2) 血管拡張作用

① 静脈系容量血管の拡張

摘出したウサギ腸間膜動脈と静脈の 10⁻⁵mol/L ノルアドレナリン収縮に対し、硝酸イソソルビド 10⁻⁷mol/L 以上の濃度で静脈は弛緩し、動脈は 10⁻⁵mol/L 以上の濃度で弛緩することが認められた。(13)

VI. 薬効薬理に関する項目

② cGMP 産生作用

KCl 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 の産生が増加した。(14)

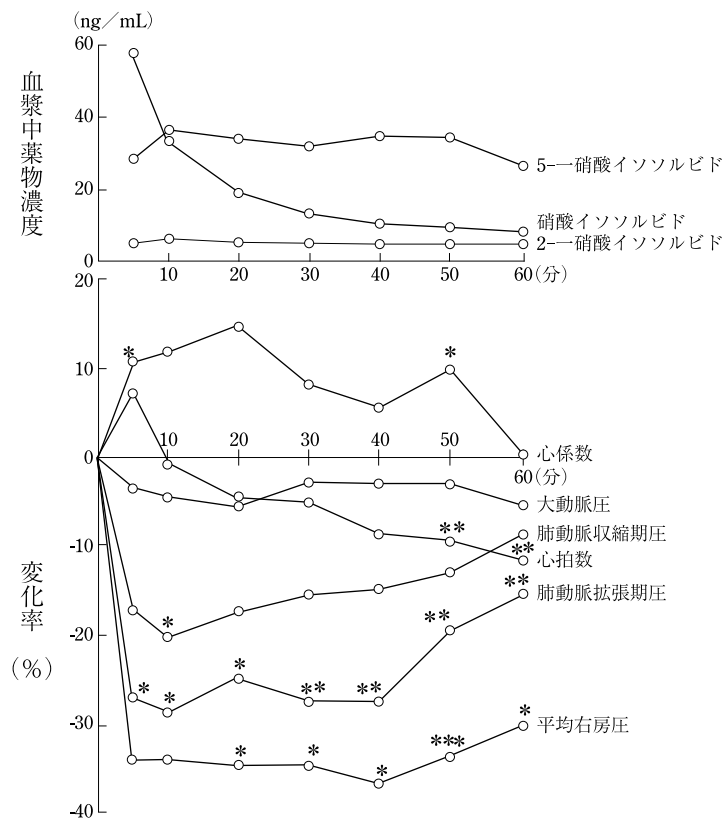
(3) 作用発現時間・持続時間

効果持続時間

重症慢性心不全患者 4 例にニトロール注 5mg を 60 秒で静脈内に投与^{注)}した時の血行動態を検討した結果、肺動脈拡張期圧と平均右房圧の低下は著明であり、肺動脈拡張期圧は $27.8 \pm 5.5 \text{mmHg}$ から 5 分後には $19.8 \pm 3.1 \text{mmHg}$ と 27% の有意 ($P < 0.05$) な低下を認め、60 分後においてもこの低下は有意であった (下図)。

心係数は 5 分～50 分まで増加する傾向が認められたが、60 分後では投与前値に戻った。しかし、大動脈圧や心拍数は低下傾向を示したが、心拍数の 50、60 分を除いて有意な低下ではなかった。(15)

注) 静脈内単回投与は承認外用法である。



硝酸イソソルビド静注による血行動態変化率

投与前値に対する paired t test

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

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

健康成人男子に硝酸イソソルビドを 5mg/hr で静脈内持続注入した際、硝酸イソソルビドの血漿中濃度は緩やかに上昇し、注入開始後 1.5 時間でほぼ定常濃度に達した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

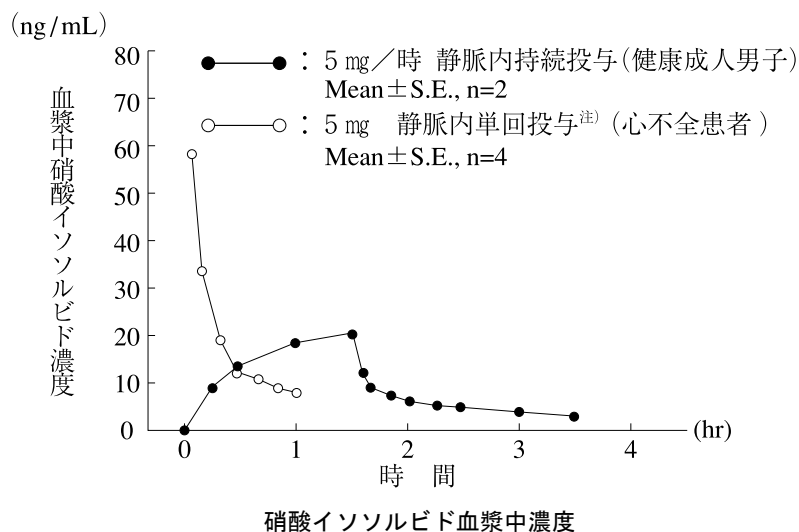
- 1) 健康成人男子に硝酸イソソルビドを 5mg/hr で静脈内持続注入した際、硝酸イソソルビドの血漿中濃度は緩やかに上昇し、注入開始後 1.5 時間でほぼ定常濃度に達した。その後、注入停止とともに半減期 6.3 分（分布相）及び 109.1 分（排泄相）の 2 相性を示し、速やかに低下した。

硝酸イソソルビド注（静脈内持続注入）による薬物動態パラメータ

$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	AUC (ng·min/mL)	CL (L/hr)
6.3±1.0	109.1±35.7	2,694±54.0	144±28.2

(Mean±S.E., n = 2、健康成人男子)

- 2) 心不全患者に硝酸イソソルビド 5mg を静脈内単回投与^{注)}したとき、血漿中硝酸イソソルビド濃度は 2 相性を示し、半減期 3.9 分（分布相）及び 78.0 分（排泄相）であった。また、AUC 及びクリアランスはそれぞれ 2,328ng·min/mL 及び 134.0 L/hr であった。 (15)



硝酸イソソルビド注（静脈内単回投与）による薬物動態パラメータ

$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	V _{ss} (L)	AUC (ng·min/mL)	CL (L/hr)
3.9±1.2	78.0±24.0	124.0±51.2	2,328±478	134.0±22.2

(Mean±S.E., n = 4、心不全患者)

注) 静脈内単回投与は承認外用法である。

(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
該当しない

- (3) バイオアベイラビリティ
100%

- (4) 消失速度定数
該当資料なし

- (5) クリアランス
134.0L/hr（心不全患者に 5mg 静脈内単回投与^{注)} (15)
注) 静脈内単回投与は承認外用法である。

- (6) 分布容積
124.0±51.2L (Mean±S.E., n=4、心不全患者に 5mg 静脈内単回投与^{注)})
注) 静脈内単回投与は承認外用法である。

- (7) 血漿蛋白結合率
健康成人男子 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。
注) 静脈内単回投与は承認外用法である。

- ### 3. 吸収
- 該当しない

4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
(参考)
ラットを用いた ¹⁴C-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た。

- (2) 血液－胎盤関門通過性
(参考)
妊娠 13 日目のラットに ¹⁴C-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〉

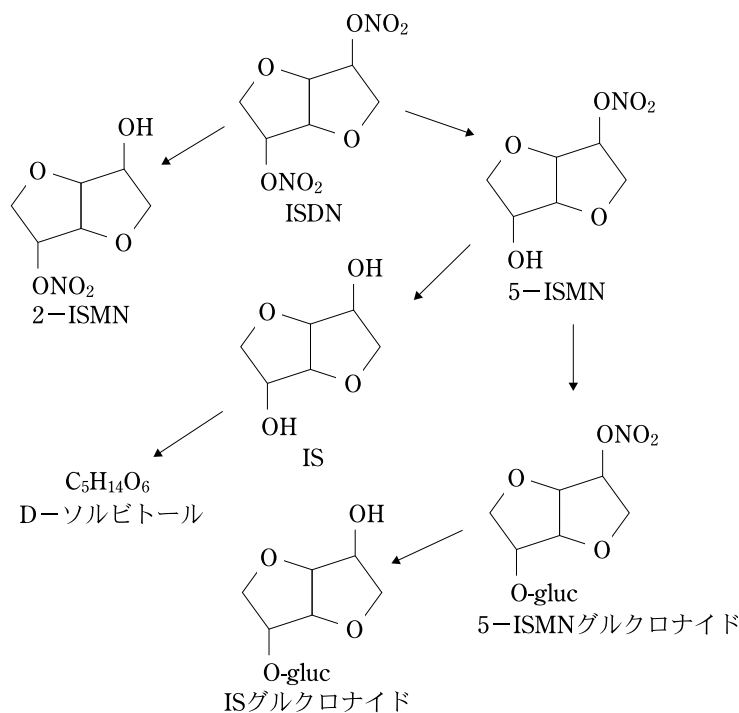
ラットに ^{14}C -ISDN (0.08mg/kg) を静脈内投与すると、投与 2 分後の放射能濃度は、腎臓>副腎>肝臓>肺臓>動脈の順に高く、血漿中濃度に対する比率はそれぞれ 6.0、1.5、1.5、1.4、1.2 倍であった。血漿中放射能濃度は投与後急速に低下し、2 相性の消失曲線を示し、投与後 8 時間までの分布半減期は 1.7 時間、それ以降の消失半減期は 42.3 時間であった。モルモットに静脈内投与すると、2 分後の放射能濃度は、肺臓>副腎>腎臓>肝臓の順に高く、血漿中濃度に対する比率はそれぞれ 2.0、1.8、1.7、1.6 倍であり他の組織は血中とほぼ同じレベルであった。

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、放射能活性のみを見た場合、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。



(16)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

2-一硝酸イソソルビド及び5-一硝酸イソソルビドに活性がある。

(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

硝酸イソソルビド 2.5mg/hr 点滴静注

	$t_{1/2}$
2-一硝酸イソソルビド	2.95±0.41 hr
5-一硝酸イソソルビド	5.98±2.22 hr
(ISDN)	(2.33±0.61 hr)

(Mean±S.D., n=6)

(17)

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

代謝物として尿中に排泄される。

(2) 排泄率

ヒトに ISDN を静脈内投与した場合、尿中には ISDN は検出されず 2-一硝酸イソソルビド、5-一硝酸イソソルビド及びそれらのグルクロナイドとしてそれぞれの投与量の 0.16%、6.44%、0.72%、5.52%が投与開始後 24 時間までに排泄された。

(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

経口投与でのデータ

血液透析による除去率：44～60% (11μ セルロースアセテート膜)

(18)

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）

硝酸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. Eisenmenger 症候群又は原発性肺高血圧症の患者

（解説）

Eisenmenger 症候群は、肺動脈楔入圧が正常域にもかかわらず、原発性肺高血圧症、肺毛細血管の破壊などによる肺血管床の器質的減少が主因となっている疾患で肺血管抵抗が増大し、肺動脈圧が上昇している。これらの肺うっ血を伴わない患者に本剤を投与すると静脈還流の減少による心拍出量の低下や血圧低下のために病状を悪化させる可能性がある。したがってこれらの患者には投与しないこと。

3. 右室梗塞の患者

（解説）

右室梗塞は左房圧、肺動脈楔入圧の上昇はあまり認められず、肺うっ血像を示さないため、本剤を投与すると心拍出量が低下し、心原性ショックを引き起こす可能性があることから投与しないこと。

4. 脱水症状のある患者

（解説）

本剤投与により、動脈圧を低下させ、高度の低血圧や心拍出量の低下を引き起こす可能性があることから投与しないこと。

5. 神経循環無力症の患者

（解説）

神経循環無力症は、心臓そのものに原因を持つ疾患でないため、本剤を使用した場合、薬効がないことと副作用としての血圧低下が惹起されるため投与しないこと。

6. 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。

7. 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 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、再出血の可能性がある。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。

9. 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) 左室充満圧の低い患者

（解説）

本剤は更に前負荷を低下させ、血圧低下や心拍出量の低下を起こす可能性がある。

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) 本剤投与中は、頻回の血圧測定と血行動態のモニターを行うこと。また、投与量の調節は患者の血行動態、症状をみて徐々に行うこと。

(解説)

血圧低下は本剤の薬理作用である血管拡張作用の結果として現われる。どの症例でも使用開始時、増量時など頻回の血圧測定を必要とする。

(2) 投与中に血圧低下などの異常が観察された場合には、減量又は投与を中止すること。また、必要に応じて昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。

(解説)

ショック、血圧低下を生じた症例はカテコールアミン系昇圧剤の使用などで回復している。

(3) 血圧低下の可能性のある患者や心拍出量が低下している患者に投与する場合には、カテコールアミン系薬剤などと併用することが望ましい。

(解説)

心筋収縮力低下が著明で、低心拍出量状態（ $2.2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 未満）を伴う場合は、血管拡張療法のみでは改善はみられず、カテコールアミン系薬剤との併用療法が目的にかなっていると考えられる。

(4) 投与中に左心不全状態が改善した場合は、患者の様子をみて投与を中止すること。

(解説)

患者への過量投与を避けるため記載している。

(5) 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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） バルデナフィルクエン酸塩水和物（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 リオングアト（アデムパス）	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。

(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
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	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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

ニトロール注 5mg では、総症例 1,806 例中、71 例(3.93%)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

- 1) ショック ショック（0.1～5%未満）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し、昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) 心室細動、心室頻拍 冠動脈造影時の冠攣縮寛解に際し、reperfusion injury によると考えられる心室細動などの危険な不整脈（0.1%未満）があらわれることが報告されている。このような場合には、電氣的除細動などの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	血圧低下、めまい、動悸、四肢浮腫、心拍出量低下	徐脈、期外収縮、心房細動	
精神神経系	頭痛	全身倦怠感、興奮、陽気	
消化器	嘔気、嘔吐	食欲低下	
血液	動脈血酸素分圧の低下		メトヘモグロビン血症
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇		
過敏症			発疹

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ、ニトロール持続静注 25mg シリンジでは使用成績調査を実施していないので、同一濃度(0.05%)製剤のニトロール注 5mg (点滴静注) の承認前の臨床試験及び承認後の使用成績調査を合計して算出した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

ニトロール注 5mg 副作用発現状況一覧表 (点滴静注)
(調査期間: 1986年4月30日~1992年4月29日)

	承認時	承認時以降の累計	合計
調査施設数	57	205	235
調査症例数	441	1,365	1,806
副作用発現症例数	30	41	71
副作用発現件数	36	48	84
副作用発現症例率	6.80%	3.00%	3.93%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
[皮膚・皮膚付属器障害]	—	1 (0.07)	1 (0.06)
発汗	—	1 (0.07)	1 (0.06)
[中枢・末梢神経系障害]	17 (3.85)	2 (0.15)	19 (1.05)
頭痛	15 (3.40)	2 (0.15)	17 (0.94)
めまい	2 (0.45)	—	2 (0.11)
[精神障害]	1 (0.23)	1 (0.07)	2 (0.11)
ぼんやり	—	1 (0.07)	1 (0.06)
興奮・陽気	1 (0.23)	—	1 (0.06)
[消化管障害]	5 (1.13)	2 (0.15)	7 (0.39)
嘔気	3 (0.68)	1 (0.07)	4 (0.22)
嘔吐	1 (0.23)	1 (0.07)	2 (0.11)
食欲不振	1 (0.23)	—	1 (0.06)
腹部膨満	—	1 (0.07)	1 (0.06)
[肝臓・胆管系障害]	—	4 (0.29)	4 (0.22)
肝機能検査値異常	—	1 (0.07)	1 (0.06)
AST (GOT) 上昇	—	1 (0.07)	1 (0.06)
ALT (GPT) 上昇	—	3 (0.22)	3 (0.17)
[代謝・栄養障害]	—	5 (0.37)	5 (0.28)
Al-p 上昇	—	2 (0.15)	2 (0.11)
血中クレアチニン	—	1 (0.07)	1 (0.06)
LDH 上昇	—	2 (0.15)	2 (0.11)
[心・血管障害 (一般)]	8 (1.81)	26 (1.90)	34 (1.88)
心拍出量低下	—	5 (0.37)	5 (0.28)
血圧上昇	—	1 (0.07)	1 (0.06)
ショック症状	2 (0.45)	—	2 (0.11)
血圧低下	6 (1.36)	15 (1.10)	21 (1.16)
四肢浮腫	—	4 (0.29)	4 (0.22)
下腿浮腫	—	1 (0.07)	1 (0.06)
[心拍数・心リズム障害]	3 (0.68)	—	3 (0.17)
徐脈	1 (0.23)	—	1 (0.06)
動悸	2 (0.45)	—	2 (0.11)
[呼吸器系障害]	1 (0.23)	2 (0.15)	3 (0.17)
咳	—	1 (0.07)	1 (0.06)
低酸素血症	1 (0.23)	1 (0.07)	2 (0.11)
[赤血球障害]	—	1 (0.07)	1 (0.06)
貧血	—	1 (0.07)	1 (0.06)
[白血球・網内系障害]	—	2 (0.15)	2 (0.11)
白血球減少	—	1 (0.07)	1 (0.06)
白血球増多	—	1 (0.07)	1 (0.06)
[一般的全身障害]	1 (0.23)	—	1 (0.06)
全身倦怠感	1 (0.23)	—	1 (0.06)

(1992年7月集計)

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

ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ、ニトロール持続静注 25mg シリンジでは使用成績調査を実施していない。ニトロール注 5mg の点滴静注での使用成績調査では、1,365 例中 41 例 (3.00%)、48 件に副作用が発現した。患者背景別副作用発現頻度は、性別、年齢別、使用理由別、一日投与量別、投与期間別、併用薬剤の有無別、併用療法の有無別及び合併症の有無別には以下に示す結果であった。

1) 性別

性別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
男性	916	33	3.06%
女性	446	13	2.91%
記載なし	3	0	0.00%

2) 年齢別

年齢別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
49 歳以下	122	2	1.64%
50～59 歳	315	10	3.17%
60～69 歳	436	16	3.67%
70 歳以上	485	13	2.68%
記載なし	7	0	0.00%

3) 使用理由別

使用理由別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
急性心不全	1,139	34	2.99%
不安定狭心症	215	7	3.26%

4) 1 日投与量別

1 日投与量別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
1.5mg/日以下	217	7	3.23%
5.0mg/日以下	859	23	2.68%
10.0mg/日以下	183	8	4.37%
10.0mg/日超	25	0	0.00%
詳細不明	81	3	3.70%

5) 投与期間別

投与期間別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
1 日	381	14	3.67%
2 日～ 4 日	518	7	1.35%
5 日～ 7 日	222	2	0.90%
8 日～14 日	109	2	1.83%
15 日以上	30	1	3.33%
詳細不明	104	14	13.46%

6) 併用薬剤の有無別

併用薬剤の有無別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
併用薬剤なし	235	3	1.28%
併用薬剤あり	1,129	38	3.37%
記載なし	1	0	0.00%

7) 併用療法の有無別

併用療法の有無別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
併用療法なし	889	23	2.59%
併用療法あり	415	16	3.86%
記載なし	61	2	3.28%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8) 合併症の有無別

合併症の有無別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
合併症なし	618	12	1.94%
合併症あり	720	27	3.75%
記載なし	27	2	7.41%

(1992年7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

重大な副作用

ショック ショック（0.1～5%未満）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し、昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。

その他の副作用

過敏症 発疹（頻度不明）

・ 確立した試験法はない。

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。（「Ⅶ.-4. 分布」の項参照）

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

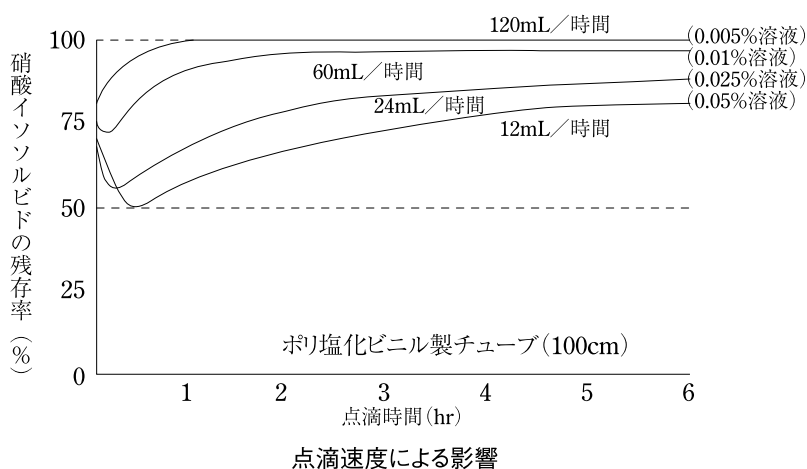
13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1) 輸液セットへの吸着 (ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ、ニトロール持続静注 25mg シリンジ共通)

硝酸イソソルビドは、一般に使用されているポリ塩化ビニル製の輸液容器及び輸液セットに吸着するが、ガラス製、ポリエチレン製の容器、器具には吸着しない。硝酸イソソルビドのポリ塩化ビニル製輸液セットに対する吸着率は、図に示す通りで点滴速度に影響され、ポリ塩化ビニル管 100cm では点滴速度 60mL/時間 (1mL/分) 以上であれば、投与量の 80%以上が静脈内に注入される。また、硝酸イソソルビドの吸着率は配合濃度に影響されないが、輸液セットが長い程高くなるので注意すること。



(2) 投与方法 (ニトロール持続静注 25mg シリンジのみ)

- 1) 本剤はシリンジポンプを用いて投与すること (針をつけて直接投与しないこと)。
- 2) 本剤をシリンジポンプにセットするには、本シリンジが使用可能な設定であることを必ず確認すること。

〈参考〉ニトロール点滴静注 50mg バッグの輸液セットへの吸着 (輸液セット材質の比較)

1. 試験条件

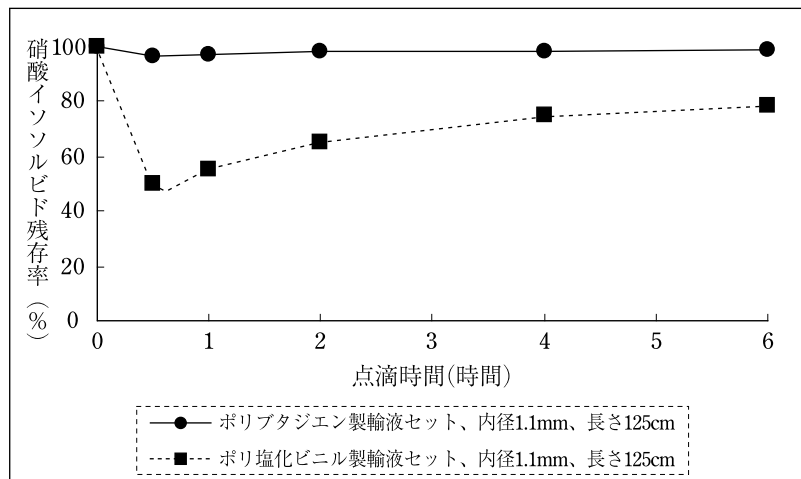
ニトロール点滴静注 50mg バッグにつき、ポリブタジエン製及びポリ塩化ビニル製輸液セットを用い送液し、硝酸イソソルビド残存率を測定した。

2. 結果

ポリブタジエン製輸液セットへの吸着は、ほとんど認められなかった。ポリ塩化ビニル製輸液セットでは吸着が認められた。

輸液セット材質	チューブ長 (内径)	点滴速度	残存率 (%) (1~6 時間)
ポリブタジエン	125cm (1.1mm)	10mL/時間	97~99%
ポリ塩化ビニル			50~79%

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目



15. その他の注意

該当しない

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

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唾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	—	—	—	—

(19)

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットに本薬 0.2、1.0、5.0mg/kg/日を 5 週間静脈内投与したところ、0.2mg/kg 以上で一過性のよろめき歩行、立毛、振頭等が認められたが、血液学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査では異常は認められなかった。(20)

ウサギに本薬 1、3、10mg/kg/日を 5 週間静脈内投与したところ、3mg/kg 以上で投与中に体動を多く認め、10mg/kg 以上では腰のふらつきも認められたが、血液学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査では異常は認められなかった。(21)

ウサギに本薬 1、3、10mg/kg/日を 13 週間静脈内投与したところ、3mg/kg 以上で振頭が認められ、10mg/kg では腰のふらつきも認められたが、血液学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査では異常は認められなかった。(22)

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・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。(23)

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。(24)(25)

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。(26)

(4) その他の特殊毒性

1) 溶血性試験

ヒトヘパリン処理血液(全血)及び洗浄赤血球に対する溶血性を *in vitro* で検討したが全血に対しては全く溶血性を示さず、洗浄赤血球に対する平均溶血率も 0.89%であり、溶血性はないものと判断された。

2) 抗原性試験

マウス、モルモット、ウサギにそれぞれ感作したが、いずれの動物種においても血中抗体は検出されず、モルモットの全身性アナフィラキシー反応及び遅延型皮膚反応も陰性であった。したがって、抗原性はないものと判断された。

3) 変異原性試験

細菌を用いた修復能試験及び復帰変異性試験を行ったが、試験菌に対して抗菌性及び致死感受性を示さず、復帰変異数の増加も認められなかった。また、マウスの小核試験においても小核を有する赤血球数の有意な増加は認められなかった。したがって、遺伝子突然変異誘起作用及び染色体異常誘起作用はないものと結論された。

4) 局所刺激性

ウサギに本薬を筋肉内投与したところ、硝酸イソソルビドの局所刺激性は、生理食塩水より強く、0.75%酢酸より弱かった。(27)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ、持続静注 25mg シリンジ
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 年間

3. 貯法・保存条件

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ、持続静注 25mg シリンジ〉

室温保存

外箱開封後は光を遮り保存すること。

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

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ〉

取扱い上の注意

1. ソフトバッグを包んでいる外袋は使用直前まで開封しないこと。
2. 注射針はゴム栓の○印にまっすぐ刺すこと。
斜めに刺すと注射針が容器頸部を貫通し、液漏れの原因となることがある。
3. 原則として連結管（U 字管）を用いたタンデム方式による投与はできない。
4. 包装内に、水滴が認められた場合や、内容液が着色又は混濁等の異常が認められた場合には使用しないこと。
5. 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

〈ニトロール持続静注 25mg シリンジ〉

取扱い上の注意

〈使用前の注意〉

1. 本シリンジの使用にあたっては、適合するシリンジポンプを使用すること。
2. バレル内壁に気泡が付着することがあるため、また、シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
3. ピロー包装は使用直前まで開封しないこと。
4. 薬液が漏れている場合や、薬液に着色や混濁等の異常が認められた場合には使用しないこと。
5. シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
6. シリンジ先端のトップキャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。

〈投与時の注意〉

1. バレルを強く握らないこと。[液漏れする可能性がある。]
2. プランジャーは、しっかりと接続すること。[使用中にプランジャーが外れた場合、サイフォニング（自然落下による急速注入）や逆流が起こるおそれがある。]
3. シリンジポンプにセットする前に、十分注意してバレル内のエアを抜き取った後、シリンジ先端に、注入ラインの接合部をしっかりと装着・ロックすること。[不十分な場合、接合部位のはずれ、接合部位からの液漏れや注入ライン内へのエア混入が起こることがある。]
4. シリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックに確実にセットすること。[正しくセットさ

X. 管理的事項に関する項目

れていない場合、サイフォニング（自然落下による急速注入）や逆流が起こるおそれがある。]

5. シリンジポンプにセットした後、患者に静脈針を穿刺する前には、使用するシリンジポンプの指定する方法に従い、必ずプライミング（注入経路のエア抜き等）を行うこと。
6. シリンジポンプと注入ライン先端（投与部位）の落差はできるだけ小さくすること。[高低差によるサイフォニング現象により、薬液の急速注入が起こることがある。また、落差と接合部の装着・ロックが不十分であることが重なると注入ライン内へのエア混入が助長される可能性がある。]
7. 投与中は注入ラインの破損、接合部の緩み及び薬液漏れ等について定期的に確認すること。
8. 開封後の使用は一回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
9. シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

(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）

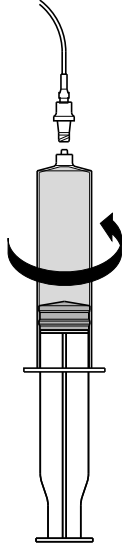
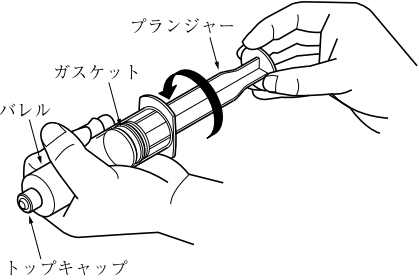
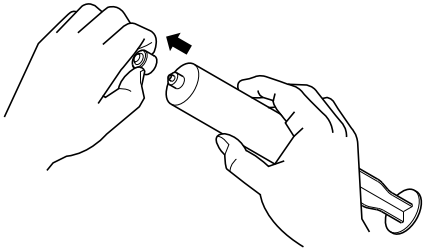
該当しない

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

〈ニトロール持続静注 25mg シリンジ〉

操作方法

<p>1. 外袋を開封し、バレル及びプランジャーを取り出す。</p>	<p>4. シリンジポンプにセットする前に、十分注意してバレル内のエアを抜き取った後、シリンジ先端に、注入ラインの接合部をしっかりと装着・ロックする。</p> 
<p>2. バレルにプランジャーを装着する。</p> <p>注意</p> <ul style="list-style-type: none">・プランジャーを回転させてガスケットにしっかりと装着する。 	
<p>3. シリンジ先端のトップキャップを外す。</p> <p>注意</p> <ul style="list-style-type: none">・薬液が飛び散る可能性があるので、注意する。・トップキャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。 	
<p>5. シリンジポンプの取扱い説明書に従って投与する。</p>	

5. 承認条件等

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

6. 包装

ニトロール点滴静注 50mg バッグ (100mL) …10 袋

ニトロール点滴静注 100mg バッグ (200mL) …10 袋

ニトロール持続静注 25mg シリンジ (50mL) … 5 筒

7. 容器の材質

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ〉

内袋：ポリエチレン・環状ポリオレフィン多層フィルム（内外層：ポリエチレン）

外袋：ポリエチレンフィルム

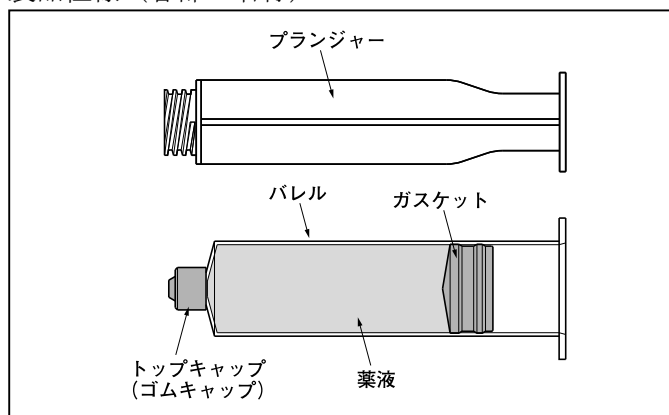
ポート（内袋頸部）：ポリエチレン

ゴム栓：イソブレンゴム

口部シール：ポリプロピレン・ポリエチレンテレフタレート多層フィルム

〈ニトロール持続静注 25mg シリンジ〉

製品仕様（各部の名称）



包装（袋）

バルレル：ポリプロピレン

プランジャー：ポリプロピレン

トップキャップ：塩素化ブチルゴム

ガスケット：塩素化ブチルゴム

袋：ポリプロピレン／ポリエチレンテレフタレート／ポリエチレン複合袋

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商品名	会社名
ニトロール注 5mg、注 5mg シリンジ	エーザイ
ニトロール錠 5mg	エーザイ
ニトロールスプレー 1.25mg	エーザイ
ニトロールR カプセル 20mg（徐放）	エーザイ
サークレス注 0.05%・注 0.1%	高田一塩野義
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 等

X. 管理的事項に関する項目

同 効 薬

一 般 名	商 品 名	会 社 名
ニトログリセリン	ミリスロール注	日本化薬
ニコランジル	シグマート注	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

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ〉

製造販売承認年月日：2008年2月14日

承認番号：ニトロール点滴静注 50mg バッグ 22000AMX00039000
：ニトロール点滴静注 100mg バッグ 22000AMX00040000

(旧販売名)

ニトロール注バッグ 50mg・ニトロール注バッグ 100mg

製造・輸入承認年月日：2005年2月24日

〈ニトロール持続静注 25mg シリンジ〉

製造販売承認年月日：2007年3月15日

承認番号：ニトロール持続静注 25mg シリンジ 21900AMX00513000

11. 薬価基準収載年月日

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ〉

2008年6月20日

(旧販売名)

ニトロール注バッグ 50mg・ニトロール注バッグ 100mg

2005年7月8日

〈ニトロール持続静注 25mg シリンジ〉

2007年6月15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

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

包装	基準番号 (HOT 番号 13 桁)	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
ニトロール点滴静注 50mg バッグ			
10 袋 (100mL)	1170047 01 0102	2171 404A 8039	620007401
ニトロール点滴静注 100mg バッグ			
10 袋 (200mL)	1170054 01 0102	2171 404A 9035	620007402

包装	基準番号 (HOT 番号 13 桁)	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
ニトロール持続静注 25mg シリンジ			
5 筒	1178784 01 0101	2171 404G 2025	620005194

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 広沢弘七郎ら：呼吸と循環,	33, 903 (1985)	NR-0623
② 牧野克俊ら：臨牀と研究,	61, 2744 (1984)	NR-0548
③ Kodama, K. et al. : Jpn. Circ. J.,	48, 380 (1984)	NR-0532
④ 広沢弘七郎ら：医学のあゆみ,	134, 310 (1985)	NR-0624
⑤ Saito, T. et al. : Jpn. Circ. J.,	50, 30 (1986)	NR-0717
⑥ 伊藤正明ら：呼吸と循環,	33, 679 (1985)	NR-0609
⑦ Hirota, Y. et al. : Jpn. Circ. J.,	51, 617 (1987)	NR-0854
⑧ 滝島 任ら：循環器科,	21, 276 (1987)	NR-0804
⑨ 大原秀人ら：日本薬理学雑誌,	82, 343 (1983)	NR-0422
⑩ 高山幸男ら：脈管学,	21, 351 (1981)	NR-0347
⑪ Tonooka, I. et al. : Am. Heart J.,	111, 525 (1986)	NR-0729
⑫ 李 詔：日大医学雑誌,	41, 637 (1982)	NR-0440
⑬ Ishikawa, S. et al. : Br. J. Pharmacol.,	79, 737 (1983)	NR-0494
⑭ Matlib, M. A. et al. : Am. Heart J.,	110, 204 (1985)	NR-0728
⑮ 長村好章ら：臨牀と研究,	62, 2672 (1985)	NR-0621
⑯ Down, W. H. et al. : J. Pharm. Sci.,	63, 1147 (1974)	NR-0145
⑰ Santoni, Y. et al. : J. Pharmacokinet. Biopharm.,	14, 1 (1986)	NR-0796
⑱ Imamura, T. et al. : Am. J. Cardiol.,	61, 954 (1988)	NR-0887
⑲ 富松幹夫ら：基礎と臨床,	19, 4947 (1985)	NR-0358
⑳ 炭竈秀二ら：基礎と臨床,	19, 4958 (1985)	NR-0430
㉑ 渡辺武仁ら：基礎と臨床,	19, 4975 (1985)	NR-0673
㉒ 渡辺武仁ら：基礎と臨床,	19, 5000 (1985)	NR-0674
㉓ 後藤公孝ら：基礎と臨床,	19, 5037 (1985)	NR-0588
㉔ 見上 孝ら：基礎と臨床,	19, 5047 (1985)	NR-0675
㉕ 餅田久利ら：基礎と臨床,	19, 5065 (1985)	NR-0518
㉖ 岡田雅昭ら：基礎と臨床,	19, 5021 (1985)	NR-0676
㉗ 岩田達男ら：基礎と臨床,	19, 5075 (1985)	NR-0431

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

硝酸イソソルビド注射剤は、イギリス、ドイツ、フランス等で発売されている。

国名	イギリス
会社名	Schwarz Pharma
販売名	Isoket
剤形・規格	0.05%硝酸イソソルビド 10mL プレフィルドシリンジ(5mg) 50mL バイアル(25mg)
発売年月日	不明
効能・効果	Therapeutic indications 1. <u>Intravenous</u> Isoket is indicated in the treatment of unresponsive left ventricular failure secondary to acute myocardial infarction, unresponsive left ventricular failure of various aetiology and severe to unstable angina pectoris. 2. <u>Intra-coronary</u> Isoket is indicated during percutaneous transluminal coronary angioplasty to facilitate prolongation of balloon inflation and to prevent or relieve coronary spasm.
用法・用量	Posology and method of administration <u>Adults, including the elderly</u> Intravenous route Isoket 0.5 mg/ml (undiluted) is intended for intravenous administration by slow infusion via a syringe pump. Alternatively it can be administered as an admixture with a suitable vehicle such as Sodium Chloride Injection B.P. or Dextrose Injection B.P. A dose of between 2mg and 12mg per hour is usually satisfactory. However, dosages up to 20mg per hour may be required. In all cases the dose administered should be adjusted to the patient response. Intra-coronary Route Isoket 0.5 mg/ml 10ml prefilled syringes may be used for direct administration (through a catheter by means of an adaptor, if necessary) during percutaneous transluminal coronary angioplasty. The usual dose is 1mg given as a bolus injection prior to balloon inflation. Further doses may be given not exceeding 5mg within a 30 minute period. Children The safety and efficacy of Isoket has not yet been established in children.

(2014年7月現在)

なお、国内の効能・効果、用法・用量は以下の通りである。

【効能・効果】

1. 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）
2. 不安定狭心症

【用法・用量】

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ、100mg バッグ〉

1. 急性心不全

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり 1.5～8mg を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、増量は1時間あたり 10mg までとする。

2. 不安定狭心症

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり 2～5mg を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減する。

XII. 参考資料

〈ニトロール持続静注 25mg シリンジ〉

1. 急性心不全

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり 1.5～8mg を持続静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、増量は1時間あたり 10mg までとする。

2. 不安定狭心症

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり 2～5mg を持続静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

国内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。

[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。

[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。]

硝酸イソソルビド 0.05%注射剤（販売名：Isoket 0.5 mg/ml Solution for Infusion or Injection）の、欧州 SmPC における記載を下表に示した。

出展	記載内容
欧州 SmPC (2013年11月)	Pregnancy and lactation No data have been reported which would indicate the possibility of adverse effects resulting from the use of isosorbide dinitrate in pregnancy. Safety in pregnancy, however, has not been established. Isosorbide dinitrate should only be used in pregnancy and during lactation if, in the opinion of the physician, the possible benefits of treatment outweigh the possible hazards.

	分類
FDA : Pregnancy Category	C
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2

2014年7月時点

XII. 参考資料

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

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.

オーストラリアの分類

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.

(2) 小児等に関する海外情報

国内における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児への投与」

小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

硝酸イソソルビド 0.05%注射剤（販売名：Isoket 0.5 mg/ml Solution for Infusion or Injection）の、欧州 SmPC における記載を下表に示した。

出展	記載内容
欧州 SmPC (2013 年 11 月)	Posology and method of administration Children The safety and efficacy of Isoket has not yet been established in children.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

XIII. 備考

〈別表〉

ニトロール点滴静注 50mg バッグ配合変化試験成績一覧

1. pH 変動試験 (ニトロール点滴静注 50mg バッグ)

規格 pH	試料 pH	1/10mol/L 塩酸 mL (A) 1/10mol/L 水酸化ナトリウム mL (B)	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化所見
4.0~6.0	4.7	(A) 10.0	2.2	2.5	認められない
		(B) 10.0	11.2	6.5	認められない

2. ニトロール点滴静注 50mg バッグ配合試験成績一覧

配合割合：ニトロール点滴静注 50mg バッグ 1 バッグ、配合薬 1 剤

保存条件：室温室内散光下にて 48 時間保存

測定項目：外観、pH (変動 1.0 未満は変化なし)、含量 (残存率 95% 以上は変化なし)

「容量」欄：配合薬 1 剤中の含量および容量

「pH 域」欄：配合薬剤の規格値

配合薬			配合変化	
配合薬品名	容量	pH 域	直後 pH	配合所見
121：キシロカイン注ポリアンプ 2% (リドカイン塩酸塩) アストラゼネカ	200mg/ 10mL	5.0~7.0	4.8	外観・pH・含量とも変化なし
131：グリセオール注 (㊟濃グリセリン・㊟果糖) 中外 ※「他に分類されない代謝性医薬品：319」 としての分類も有り	200mL	3.0~6.0	4.4	外観・pH・含量とも変化なし
211：㊟ドパミン塩酸塩注射液 イノバン注 100mg (㊟ドパミン塩酸塩) 協和発酵キリン	100mg/ 5mL	3.0~5.0	4.7	外観・pH・含量とも変化なし
211：コアテック注 5mg (オルプリノン塩酸塩水和物) エーザイ	5mg/ 5mL	3.0~5.0	4.7	外観・pH・含量とも変化なし
211：㊟ジゴキシン注射液 ジゴシン注 0.25mg (㊟ジゴキシン) 中外	0.25mg/ 1mL	6.5±1.0	4.8	外観・pH・含量とも変化なし
211：ドブトレックス注射液 100mg (ドブタミン塩酸塩) 塩野義	100mg/ 5mL	2.7~3.3	4.7	外観・pH・含量とも変化なし
211：ミルリーラ注射液 10mg (ミルリノン) アステラス	10mg/ 10mL	3.2~4.0	4.4	外観・pH・含量とも変化なし

XIII. 備考

配合薬			配合変化	
配合薬品名	容量	pH 域	直後 pH	配合所見
212：インデラル注射液 2mg (プロプラノロール塩酸塩) アストラゼネカ	2mg/ 2mL	2.8～3.5	4.7	外観・pH・含量とも変化なし
212：注射用オノアクト 50 (ランジオロール塩酸塩) 小野	50mg/ 1V	5.5～6.5	4.8	外観・pH・含量とも変化なし (注射用水 5mL で溶解)
213：㊟フロセミド注射液 ラシックス注 20mg (㊟フロセミド) サノフィ＝日医工	20mg/ 2mL	8.6～9.6	4.9	外観・pH・含量とも変化なし
213：㊟フロセミド注射液 ラシックス注 20mg (㊟フロセミド) サノフィ＝日医工	20mg/ 2mL	8.6～9.6	4.9	外観・pH・含量とも変化なし (ニトロール注 50mL 1 バッグにラシックス 注 20mg 2 剤を配合)
213：㊟フロセミド注射液 ラシックス注 100mg (㊟フロセミド) サノフィ＝日医工	100mg/ 10mL	8.6～9.6	4.8	外観 配合直後微白濁 含量 配合直後測定不能 pH 変化なし
214：㊟レセルピン注射液 アポブロン注 1mg (㊟レセルピン) 第一三共	1mg/ 1mL	2.5～4.0	4.7	外観・pH・含量とも変化なし
214：㊟注射用ヒドララジン塩酸塩 アプレゾリン注射用 20mg (㊟ヒドララジン塩酸塩) ノバルティスファーマ	20mg/ 1A	3.5～5.0	4.7	外観・pH・含量とも変化なし (注射用水 1mL で溶解)
217：シグマート注 12mg (㊟ニコランジル) 中外	12mg/ 1V	—	4.8	外観・pH・含量とも変化なし (生食 10mL で溶解)
217：ハンブ注射用 1000 (カルペリチド (遺伝子組換え)) 第一三共	1000µg/ 1V	4.5～5.1	4.8	外観・pH・含量とも変化なし (注射用水 10mL で溶解)
214：㊟インスリンヒト (遺伝子組換え) 注 注射液 ヒューマリン R 注 100 単位/mL (㊟インスリンヒト (遺伝子組換え)) 日本イーライリリー	1000 単位/ IV	7.0～7.8	4.9	外観 配合直後微白濁 24 時間後白濁 含量 配合直後測定不能 pH 変化なし
333：㊟ヘパリンナトリウム注射液 ヘパリンナトリウム注 N1 万単位/10mL「AY」 (ヘパリンナトリウム) エイワイファーマ＝陽進堂	10000 単位 /10mL	5.5～8.0	4.8	外観・pH・含量とも変化なし

XIII. 備考

配合薬			配合変化	
配合薬品名	容量	pH 域	直後 pH	配合所見
399 : 注射用エフオーワイ 100 (ガベキサートメシル酸塩) 小野	100mg/ 1V	4.0~5.5	5.1	外観・pH・含量とも変化なし

(2014年6月作成)



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10