

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

経皮吸収型・虚血性心疾患治療剤

フランドルテープ® 40mg

Frاندol tape 40mg

剤形	経皮吸収型製剤
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	1枚（63.5mm × 63.5mm）中に硝酸イソソルビド 40mg 含有
一般名	和名：硝酸イソソルビド（JAN） 洋名：Isosorbide Dinitrate（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：2006年8月4日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月8日（販売名変更による） 発売年月日：2007年1月（販売名変更による） 〔旧販売名 フランドルテープ 1984年3月17日〕 〔 フランドルテープS 1987年12月15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 http://med.toaeiyo.co.jp/

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……………4
4. 有効成分の定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………7
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法……………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（物理化学的変化）……………8
8. 溶出性……………9
9. 生物学的試験法……………9
10. 製剤中の有効成分の確認試験法……………9
11. 製剤中の有効成分の定量法……………9
12. 力価……………9
13. 混入する可能性のある夾雑物……………9
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………9
15. 刺激性……………9
16. その他……………10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………11
2. 用法及び用量……………11
3. 臨床成績……………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……………14
2. 薬理作用……………14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………22
2. 薬物速度論的パラメータ……………24
3. 吸収……………25
4. 分布……………27
5. 代謝……………28
6. 排泄……………31
7. トランスポーターに関する情報……………31
8. 透析等による除去率……………32

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……………33
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………34
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………34
5. 慎重投与と内容とその理由……………34
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………35
7. 相互作用……………36
8. 副作用……………37
9. 高齢者への投与……………43
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………43
11. 小児等への投与……………43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………43
13. 過量投与……………43
14. 適用上の注意……………44
15. その他の注意……………45
16. その他……………45

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………46
- 2. 毒性試験……………46

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………49
- 2. 有効期間又は使用期限……………49
- 3. 貯法・保存条件……………49
- 4. 薬剤取扱い上の注意点……………49
- 5. 承認条件等……………49
- 6. 包装……………49
- 7. 容器の材質……………49
- 8. 同一成分・同効薬……………49
- 9. 国際誕生年月日……………49
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………50
- 11. 薬価基準収載年月日……………50
- 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……………50

- 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………50
- 14. 再審査期間……………50
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………50
- 16. 各種コード……………50
- 17. 保険給付上の注意……………50

XI. 文献

- 1. 引用文献……………51
- 2. その他の参考文献……………52

XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況……………53
- 2. 海外における臨床支援情報……………53

XIII. 備考

- その他の関連資料……………54

フランドルテープ 40mg のインタビューフォームのご利用にあたって

1984年のフランドルテープ発売以来、1987年には小型化したフランドルテープS（7.1cm×7.1cm；以下、旧フランドルテープS）を、1993年には更に小型化し皮膚刺激の軽減を図ったフランドルテープS（63.5mm×63.5mm）を発売しました。更に2006年には医療事故防止のため、販売名をフランドルテープ40mgとしました。本インタビューフォームでは、フランドルテープS及びフランドルテープ40mgを本剤と表記しています。

本剤はフランドルテープ又は旧フランドルテープSと生物学的同等性が認められています。従って、以下の項目については、フランドルテープ又は旧フランドルテープSのデータを適宜引用しています。

- IV. 製剤に関する項目
- V. 治療に関する項目
- VI. 薬効薬理に関する項目
- VII. 薬物動態に関する項目
- VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
- IX. 非臨床試験に関する項目

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、日東電工株式会社

開発経緯：

硝酸イソソルビド (ISDN) は 1939 年に従来の硝酸・亜硝酸エステル系化合物より効果の持続時間が長く優れていることが報告されて以来、狭心症治療薬として広く使用されるようになり、わが国では 1976 年に日本薬局方に収載された。

トーアエイヨー株式会社は、肝での初回通過効果を受けず、安定した効果が 24～48 時間持続する経皮吸収型テープ剤としてフランドルテープ (10cm×10cm) を日東電工株式会社と共同開発し、1983 年 9 月に承認を取得、1984 年 3 月に発売した。

その後、皮膚刺激の軽減を目的として小型化したフランドルテープ S (7.1cm×7.1cm) を開発し、1987 年 3 月に承認を取得、同年 12 月に発売した。

更に改良を重ね、テープを小型化 (63.5mm×63.5mm) するとともに角質保護システム (Skin Protection System)[®]を採用することにより、皮膚へのフィット感を向上させ、皮膚刺激の要因とされる角質剝離量を極力抑え、皮膚刺激の軽減を図り、1992 年 12 月に承認事項の一部変更承認を取得した。

1998 年 3 月 12 日に再審査結果が通知され効能・効果の冠硬化症がその他の虚血性心疾患に改められた。

また、1998 年にはアルミ袋の小型化及び使用期限等の表示事項の変更を行い、2003 年には服薬指導上の混乱回避、使用の安全確保を目的として、テープ本体に薬効 (領域) マーク及び製品名を表示した。¹⁾

その後、医療事故防止のため有効成分の含有量を表示した販売名「フランドルテープ 40mg」に変更し、2006 年 8 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は下記のとおり特徴ある 2 種の製剤システムを一体化した経皮吸収型テープ剤であり、肝臓での初回通過効果を受けずに安定した効果が 24～48 時間持続する。

- 1) 本剤の薬物放出システムとして、結晶レジボアシステムを採用している。このシステムは、ISDN 分子を粘着剤層に溶解させるとともにその結晶を貯留層として分散・共存させ、皮膚に吸収された ISDN 分子を順次結晶から補給することによって、粘着剤と皮膚接触表面の ISDN 濃度を長時間一定に保つように設計されたものである。(5 ページ参照)
- 2) 本剤は皮膚刺激の軽減を目的とし、角質保護システム (Skin Protection System)[®]を採用している。このシステムは粘着剤の柔軟性を高めて皮膚に対するフィット感を向上させ、皮膚刺激の要因とされる角質剝離の抑制を可能にしたものである。また、使用時の貼り直しが可能である。(5～6 ページ参照)
- 3) 薬効 (領域) マークと製品名の表示により貼付中でも一目で認識できる。(7 ページ参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名 フランドル[®] テープ 40mg

(2)洋名 Frandol[®] tape 40mg

(3)名称の由来 特になし

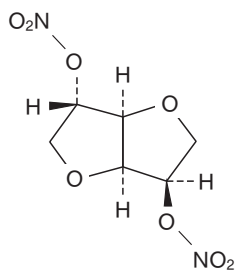
2. 一般名

(1)和名(命名法) 硝酸イソソルビド (JAN)

(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)

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

略 号：ISDN

治験番号：TY-0161

<参考>

フランドルテープの治験番号 : TY-0081

旧フランドルテープ S の治験番号：TY-0127

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。

溶解度 (37°C)

pH1.2 : 1.2mg/mL

pH4.0 : 1.2mg/mL

pH6.8 : 1.2mg/mL

水 : 1.2mg/mL

<参考>

Silvieri らの報告による各種溶媒に対する溶解性 (室温)²⁾

溶媒	溶解度 (mg/mL)
アセトン	> 1000
クロロホルム	330
エーテル	43
アルコール	24
ヘキサン	< 1
水	< 0.5

(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 : 該当しない (解離しないため)

(6) 分配係数³⁾

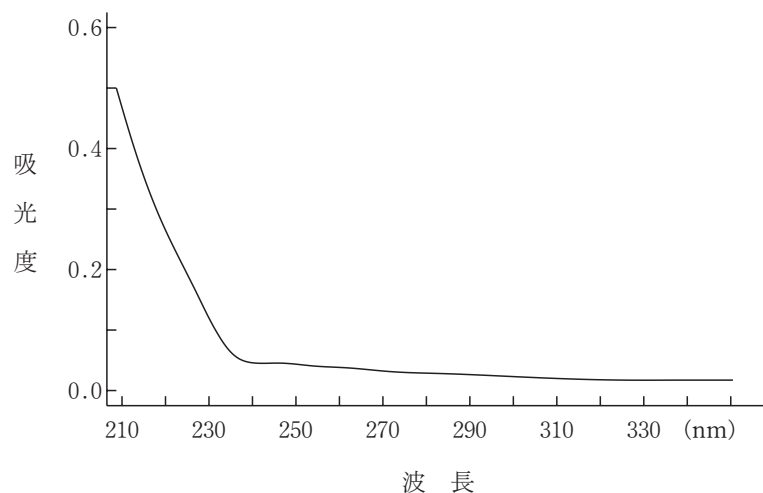
	分配係数 (20 ~ 24°C)
オクタノール層 / 水層	20.6
クロロホルム層 / 水層	50

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +134 ~ +139° (乾燥後、1g、エタノール (95)、100mL、100mm)

吸光度: 紫外外部吸収スペクトルは図Ⅲ-1のとおりで、230 ~ 360nm の光はほとんど吸収されない。^{4, 5)}



図Ⅲ-1. 無水エタノール溶液 (10^{-4} M 濃度) 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) 温度に対する安定性²⁾

硝酸イソソルビド (ISDN) は結晶状態において、45°Cの条件では12ヵ月間安定であり、室温では60ヵ月間安定である。

2) 酸性溶液中での分解物²⁾

ISDN は酸性溶液中において、5-ISMN (isosorbide 5-mononitrate) 又は 2-ISMN (isosorbide 2-mononitrate) を経て、最終的にはイソソルビドと無機の硝酸まで段階的に分解する。

3) 溶液中での安定性²⁾

ISDN の 1mol/L 塩酸溶液を 100°C で 1 時間加熱した場合は 25% 分解し、また ISDN の 1mol/L 水酸化ナトリウム溶液を 100°C で 1 時間加熱した場合は 45% 分解する。

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

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

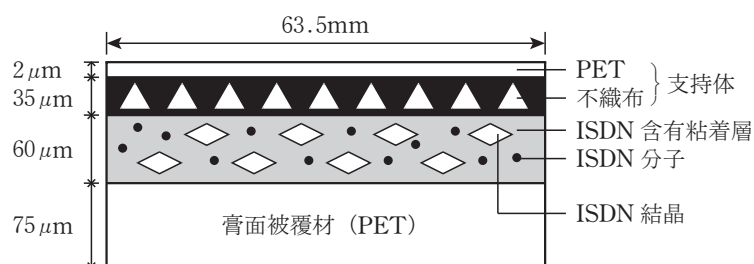
経皮（胸部、上腹部又は背部のいずれかに貼付する。）

(2) 剤形の区別、外観及び性状

区別：経皮吸収型製剤

規格：1枚（63.5mm × 63.5mm）中に硝酸イソソルビド（ISDN）40mg を含有する。

性状：白色半透明の粘着テープ剤（膏面被覆材は透明）で、粘着剤に基づくわずかな特異臭がある。



（PET：ポリエチレンテレフタレート）

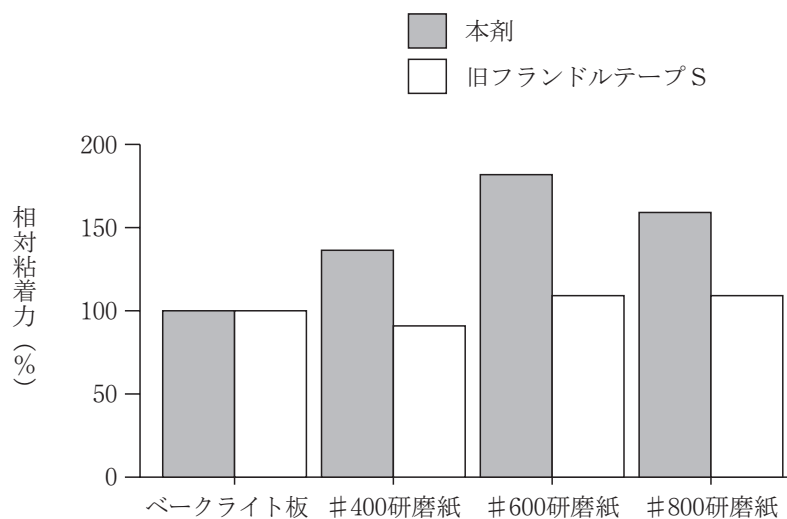
図IV-1. 本剤の構造

(3) 製剤の物性

1) 粘着性

第12改正日本薬局方「絆創膏」の粘着力試験を準用し1ロットにつき3検体、各々3回測定した結果、3ロットの平均値±S.E.は92.3±8.1gであった。

本剤及び旧フランドルテープSをバークライト板及び種々の粗さの耐水研磨紙（#400、#600、#800）に貼付して、180°角、速度300mm/minで定速剥離し粘着特性の比較を行った。その結果、旧フランドルテープSが対バークライト板粘着力とほぼ同等の粘着力であったのに対し、本剤では粘着力が上昇した。⁶⁾



図IV-2. 本剤及び旧フランドルテープSの粘着特性の比較
（対バークライト板粘着力に対する対研磨紙粘着力の相対比較、n=9）

IV. 製剤に関する項目

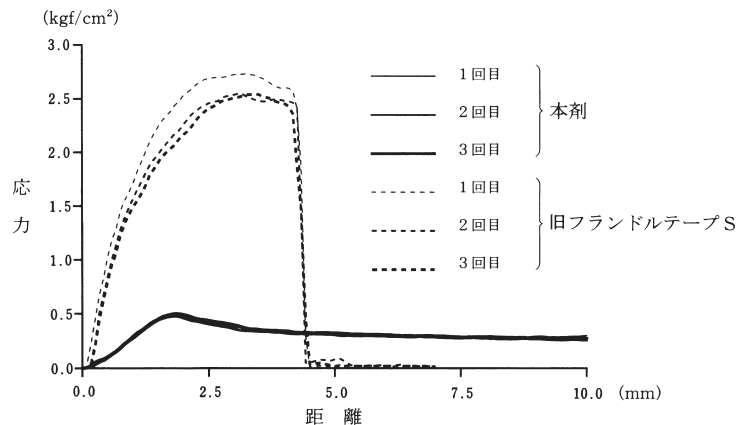
2) 密着性

本剤及び旧フランドルテープSを染色液を塗布した研磨紙（# 600）に密着させ、接触面積（剝離後の染色部分）を画像解析により測定した。その結果、接触面積は旧フランドルテープSでは70.8%であったのに対し、本剤では99.0%となり有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

このことから、本剤の粘着剤はヒトの皮膚表面のように微少の凸凹面を有する場合でも、変形して密着するため広い接触面積を確保できることが示された。⁶⁾

3) 追従性

本剤及び旧フランドルテープSを垂直に固定したベークライト板に貼付し、下端を鉛直下方向に速度20mm/minで引っ張って剝がれ落ちるまでの抵抗力を測定した。その結果、旧フランドルテープSは剪弾力に対して強い抵抗力（約2.5kgf/cm²）を示した後、瞬時に剝離脱落したが、本剤はベークライト板上を横ずれし、剝離脱落することはなかった。⁶⁾



図IV - 3. 本剤及び旧フランドルテープSの保持力（抵抗力）比較（n=3）

4) 再粘着性

健康成人男子6名に本剤を同一部位及び異なる部位に30分間4回又は24時間2回繰り返し貼付した結果、再貼付時における粘着性（剝離力）は初回貼付時に比べ有意差は認められず、再貼付時においても十分な粘着性を示した。⁷⁾

表IV - 1. 繰り返し貼付した場合の剝離力

		初回貼付後	4回貼付後
30分間4回貼付	同一部位	14.9 ± 1.0g	14.4 ± 0.6g
	異なる部位	14.3 ± 1.0g	12.8 ± 0.6g
		初回貼付後	2回貼付後
24時間2回貼付	同一部位	16.3 ± 1.2g	15.8 ± 0.7g
	異なる部位	16.0 ± 1.3g	15.7 ± 0.7g


（貼付部位：前腕部内側、試料幅：12mm、剝離速度：100mm/min、剝離角度：180°、平均値 ± S.E.）

IV. 製剤に関する項目

(4) 識別コード

 613 (アルミ袋に表示)

<参考>

 (テープ本体に表示)
フランドルテープ

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 枚 (63.5mm × 63.5mm) 中に硝酸イソソルビド 40mg を含有する。

(2) 添加物

アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体
 ミリスチン酸イソプロピル
 ポリイソシアネート液

(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

5. 製剤の各種条件下における安定性

1) 室温における長期保存試験

本剤を最終包装形態で、室温にて 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：外観、含量、粘着力試験、放出試験)

表IV-2. 室温 36 ヶ月間保存における ISDN 残存率 (%)

開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
100.0	98.0	98.2	98.0	99.2	98.3

(3 ロット、各 3 回測定 of 平均値)

2) 温度及び湿度に対する安定性

本剤を最終包装形態で、40℃ 75% RH の条件にて 6 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：外観、含量、確認試験、純度試験、粘着力試験、放出試験、形状試験)

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

開始時	3 ヶ月	6 ヶ月
100.0	100.8	100.3

(3 ロット、各 3 回測定 of 平均値)

IV. 製剤に関する項目

3) 冷所での安定性

本剤を最終包装形態で、5℃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：外観、含量、粘着力試験、放出試験、形状試験)

表IV-4. 5℃ 6ヵ月間保存における ISDN 残存率 (%)

開始時	3ヵ月	6ヵ月
100.0	100.0	99.3

(1ロット、3回測定の平均値)

4) アルミ袋を開封した場合の安定性

アルミ袋を開封し袋の1辺を切り取った状態で、25℃ 75% RHの条件にて3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：外観、含量、粘着力試験、放出試験、形状試験)

表IV-5. 25℃ 75% RH 3ヵ月間保存における ISDN 残存率 (%)

開始時	1ヵ月	3ヵ月
100.0	101.0	100.3

(1ロット、3回測定の平均値)

<参考>

本剤は使用する直前にアルミ袋を開封することが望ましいが、参考までにアルミ袋から取り出した際の安定性試験を実施した。

・アルミ袋から取り出した状態での安定性

本剤をアルミ袋から取り出し、無包装状態で23℃ 65% RH 蛍光灯照射下にて7日間保存した場合、開始時と比べて変化は認められなかった。(試験項目：外観、含量、粘着力試験、放出試験)

表IV-6. 23℃ 65% RH 蛍光灯照射下7日間保存における ISDN 残存率 (%)

開始時	1日	3日	7日
100.0	99.8	100.1	99.4

(1ロット、5回測定の平均値)

6. 溶解後の安定性

該当しない

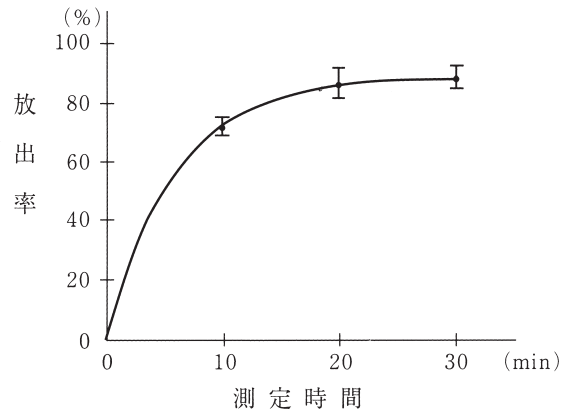
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 溶出性

日本薬局方一般試験法の溶出試験法・パドル法を準用し、試験液に水 800mL を用いて試験を行った。その結果、30 分後の放出率（平均値 ± S.D. n=3）は $87.9 \pm 3.3\%$ であった。



図IV-4. 本剤中の ISDN の水への放出性（平均値 ± S.D. n=3）

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

- 1) 硫酸鉄（Ⅱ）試液による硝酸塩の呈色反応
- 2) 薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

化学物質全体による。

13. 混入する可能性のある夾雑物

本剤の加速試験（40℃ 75% RH 6 ヶ月間保存）において、分解物の生成は認められていない。

14. 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

15. 刺激性

労作狭心症 12 例、労作兼安静狭心症 3 例、安静狭心症 8 例の計 23 例を対象とし、観察期間中に 1 度本剤を 1 時間貼付した後、治療期に本剤と市販ニトログリセリン貼付剤（ニトログリセリン 25mg 含有；以下市販 GTN 貼付剤）を各々 2 週間ずつ毎日貼付し、皮膚刺激性及び角質細胞剥離量を比較した。⁸⁾

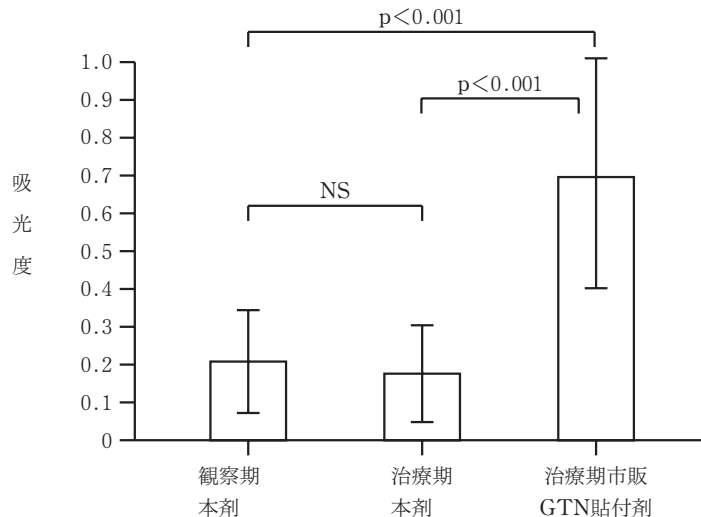
①皮膚刺激性

治療期終了後の皮膚刺激性について、紅斑等何らかの皮膚刺激が認められた症例は市販 GTN 貼付剤の剥離 1 時間後で 76.2%、12 時間後で 55.0% であったのに対し、本剤の剥離後 1 時間後には 42.9%、12 時間後には 0% と有意に低かった（ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ ）。

②角質細胞剥離量

各貼付剤に付着した単位面積（4cm²）当たりの角質細胞を別の粘着テープに転写した後、転写された角質細胞を染色し、染色された細胞の染剤を溶出後その吸光度を測定し、角質細胞剥離量を求めた。

本剤治療期最終日の角質細胞剥離量（24時間貼付）は、観察期に比べ有意差を認めなかったが、市販GTN貼付剤治療期最終日の角質細胞剥離量（24時間貼付）は有意に多く、また本剤治療期の角質細胞剥離量に比べても有意に多かった。



図IV - 5. 角質細胞剥離量の比較（平均値± S.E. n=21）

<参考>

狭心症等の慢性疾患に対する薬物療法は長期に及ぶことが多く、硝酸エステル系貼付剤を繰り返し用いる場合、剥離時の角質細胞剥離が累積することによって、角質層のバリアー機能が低下することが考えられる。このため、角質細胞剥離は皮膚への一次刺激の増加だけでなく、角質層のバリアー機能の低下によるその後の皮膚炎等、皮膚刺激誘発の可能性を増すことが考えられる。

角質層は外部からの物質侵入の防御層としての機能（バリアー機能）を有し、表皮最深部の基底細胞が450時間（18.75日）に1回細胞分裂し、角質層になって脱落するまでに28日間を要している。

このため、長期投与される貼付剤は、貼付時の皮膚刺激及び剥離時の角質細胞剥離量を抑え、累積皮膚刺激を軽減することが要求される。

16. その他

・人体擬似回路を用いた除細動器使用時の実験的検討

本剤の貼付が除細動器使用時に及ぼす影響について、人体擬似回路を用いた実験的検討を行った。⁹⁾

自動体外式除細動器（AED）使用では、電気抵抗と銅板を使用した回路において心電図読み取り機能・除細動出力に影響はなく、本剤の温度変化・形状に影響はなかった。寒天板を使用した回路においても心電図読み取り機能に影響はなかった。

手動式除細動器使用では、両回路とも除細動出力に影響はなく、本剤の温度変化・形状に影響はなかった。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患

<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)

本剤の血漿中硝酸イソソルビド (ISDN) 濃度は、貼付後徐々に上昇する（最高血漿中濃度到達時間は約 13 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、成人に対し、1 回 1 枚（硝酸イソソルビドとして 40mg）を胸部、上腹部又は背部のいずれかに貼付する。貼付後 24 時間又は 48 時間ごとに貼りかえる。

なお、症状により適宜増減する。

<参考>

・貼付部位について

フランドルテープを胸部、上腹部、背部を中心に貼付した場合、血漿中 ISDN 濃度推移には差がみられなかった。^{10, 11)} → 「VII-3. 吸収」の項参照

また、フランドルテープの有用性が認められた二重盲検試験¹²⁾における貼付部位の割合は、胸部貼付例が 71%、上腹部貼付例が 46%、背部貼付例が 18% であった（重複例あり）。

・貼付時入浴中の血漿中 ISDN 濃度について

→ 「VII-3. 吸収」の項参照

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

本剤 (53 例)、旧フランドルテープ S (51 例) 及びフランドルテープ (238 例)、計 342 例について実施された狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患の患者に対する臨床試験結果において、それぞれ 59.9%、59.3%、50.0%の改善率（中等度改善以上）を示した。^{12~23)}

V. 治療に関する項目

1) 狭心症における臨床効果

診断名	改善率	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		29	84	49	33	113 / 195	57.9
安静狭心症		7	7	6	2	14 / 22	63.6
労作+安静狭心症		18	38	22	14	56 / 92	60.9
異型狭心症		2	9	3	3	11 / 17	64.7
不安定狭心症		0	5	0	1	5 / 6	83.3
計		56	143	80	53	199 / 332	59.9

2) 心筋梗塞（急性期を除く）における臨床効果

診断名	改善率	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 (%)
心筋梗塞（急性期を除く） ^{注)}		12	36	18	15	48 / 81	59.3

注)心筋梗塞（急性期を除く）は狭心症に合併する症例である。

3) その他の虚血性心疾患における臨床効果

診断名	改善率	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 (%)
無症候性虚血性心疾患		1	4	2	3	5 / 10	50.0

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

<参考>

健康成人男子 16 名を対象に本剤と旧ブランドテープ S をクロスオーバー法により 48 時間貼付したとき、自覚症状は全例で頭痛・頭重がみられたが、両薬剤間にほとんど差は認められず、血圧、脈拍数に対する影響も両薬剤で同じであった。(社内資料)

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

該当資料なし

<参考>

狭心症患者 20 例及び急性心筋梗塞患者 3 例にフランドルテープ 1 回 1/2 ～ 2 枚を 1 ～ 3 日に 1 回貼付した結果、中等度改善以上は 52.2% であり有用性が示された。¹⁸⁾

[外山淳治, 他: 医学と薬学, 8 (1), p. 259-270 (1982)]

注) 本剤の承認されている効能・効果は「狭心症、心筋梗塞 (急性期を除く)、その他の虚血性心疾患」であり、用法・用量は「通常、成人に対し 1 回 1 枚、貼付後 24 時間又は 48 時間ごとに貼りかえる」である。

(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

<参考>

狭心症患者 83 例を対象にフランドルテープ 1 回 1 枚を 2 日に 1 回貼付した結果 (治療期 4 週)、改善以上は 55.7% であり、48 時間貼付の有用性が確認された。¹⁷⁾

[滝島 任, 他: Prog. Med., 2 (9), p. 1453-1471 (1982)]

2) 比較試験

狭心症患者 66 例を対象にフランドルテープ 1 日 1 枚貼付の効果をフランドル (ISDN 徐放錠) 1 日 2 錠を対照とする二重盲検交差比較試験にて検討した (治療期 4 週)。その結果、狭心発作回数及びニトログリセリン舌下錠使用量は、両剤いずれも投与 2 週間後から有意な減少を認め、フランドルテープ 1 日 1 枚貼付の狭心症に対する効果は、フランドル 1 日 2 錠と同程度であった。¹²⁾

[山田和生, 他: Geriat. Med., 20 (10), p. 1713-1732 (1982)]

3) 安全性試験

労作狭心症患者 6 例を対象にフランドルテープ 1 回 1 枚 1 日 1 回 (4 例)、1 回 1 枚 1 日 2 回 (1 例)、1 回 2 枚 1 日 1 回 (1 例) 貼付し、有効性及び安全性を検討した。投与期間は 8 ～ 44 週で平均 26.7 週であった。その結果、副作用は認められず、中等度改善以上は 83.3% であった。²¹⁾

[加藤和三, 他: 薬理と治療, 10 (7), p. 4001-4007 (1982)]

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)

フランドルテープ 3,726 例及び旧フランドルテープ S 1,091 例の使用成績調査における副作用発現率は、フランドルテープ 6.28%、旧フランドルテープ S 4.77% 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

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

一硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、亜硝酸アミル、ニコランジル

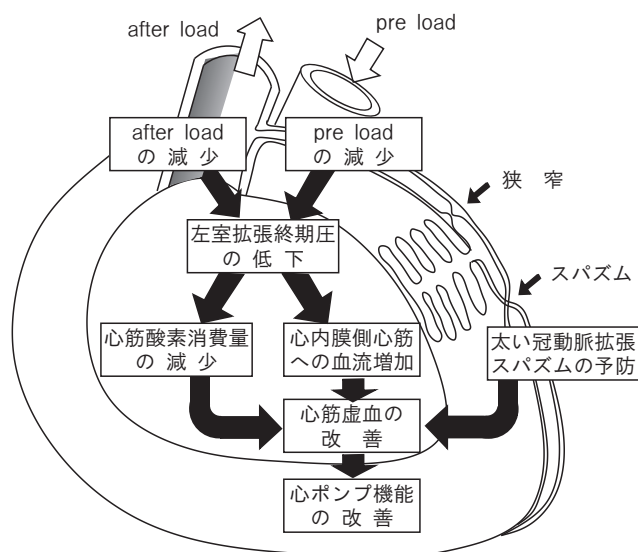
2. 薬理作用

(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Ca⁺⁺流出促進²⁴⁾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。²⁵⁾
- 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²⁶⁾ スパズム（攣縮）を防ぐとともに側副血行路を増強する。



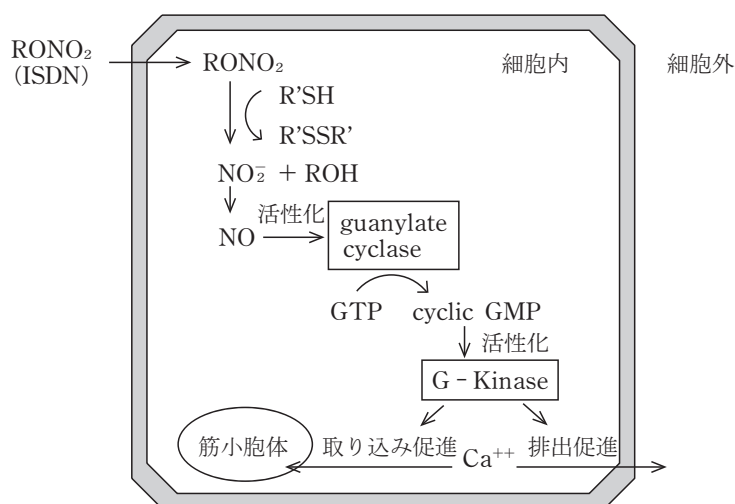
図VI-1. 本剤の作用機序の模式図

なお、硝酸イソソルビド（ISDN）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：

ISDN 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(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 Ca^{++} 排出や筋小胞体への Ca^{++} の取り込み促進による細胞内の遊離 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. ISDN 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 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。²⁷⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血行動態に対する作用 (無麻酔イヌ)

フランドルテープ 1 枚 (40mg) を予め除毛した無麻酔イヌの下腹部に貼付し、血行動態に対する作用をフランドル (ISDN 徐放錠 2 錠、40mg) 経口投与と比較検討した (図 VI-3)。²⁸⁾

① 収縮期血圧

フランドルテープ貼付群では収縮期血圧は貼付後 3 時間から 48 時間まで有意な低下を示し、フランドル投与群以上に持続性のあることが示された。

② 拡張期血圧

フランドルテープ貼付群及びフランドル投与群とも有意な変動は認められなかった。

③ 平均血圧

フランドルテープ貼付群及びフランドル投与群とも平均血圧はわずかに低下する傾向がみられた。

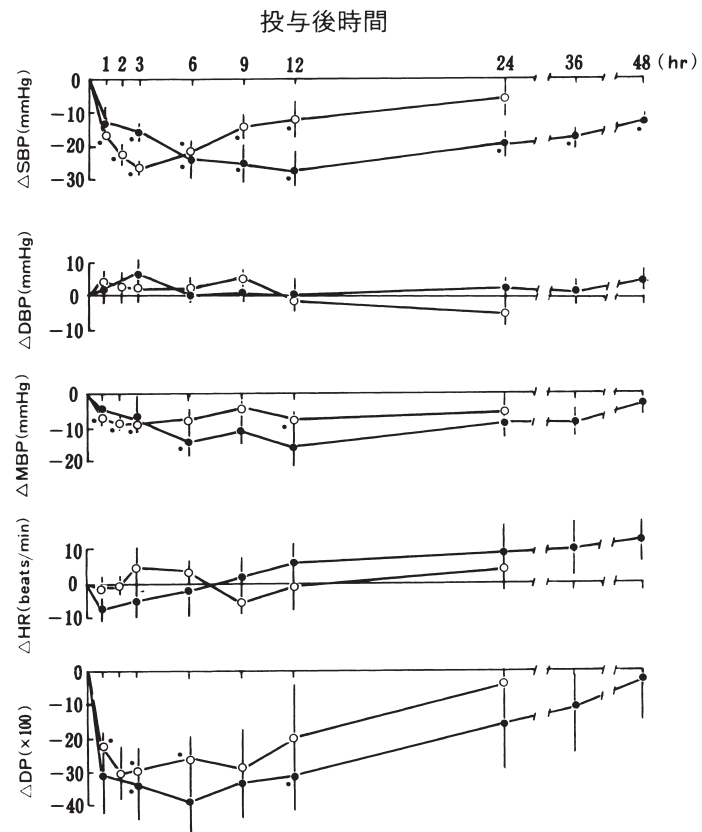
VI. 薬効薬理に関する項目

④心拍数

フランドルテープ貼付群及びフランドル投与群の心拍数の変化はわずかであり、いずれも一定の傾向を示さなかった。

⑤ダブルプロダクト

フランドルテープ貼付群及びフランドル投与群のダブルプロダクトは、いずれも収縮期血圧の低下と並行して減少した。



図VI-3. 無麻酔イヌにフランドルテープ1枚又はフランドル2錠を投与し

たときの血行動態に対する作用 (平均値 \pm 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 ($p < 0.05$)

—●—フランドルテープ1枚 (ISDN 40mg)/dog

—○—フランドル2錠 (ISDN 40mg)/dog

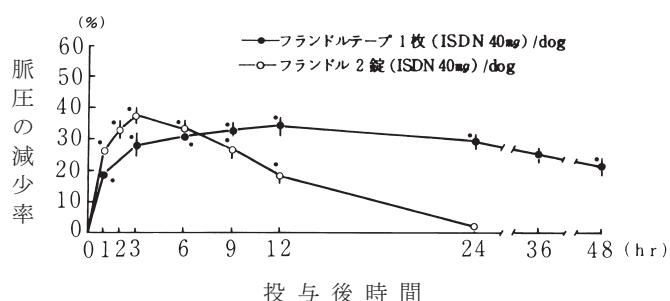
VI. 薬効薬理に関する項目

2) 脈圧減少作用（無麻酔イヌ）

フランドルテープ1枚（40mg）を予め除毛した無麻酔イヌの下腹部に貼付し、脈圧減少作用についてフランドル（ISDN 徐放錠2錠、40mg）経口投与と比較検討した。²⁸⁾

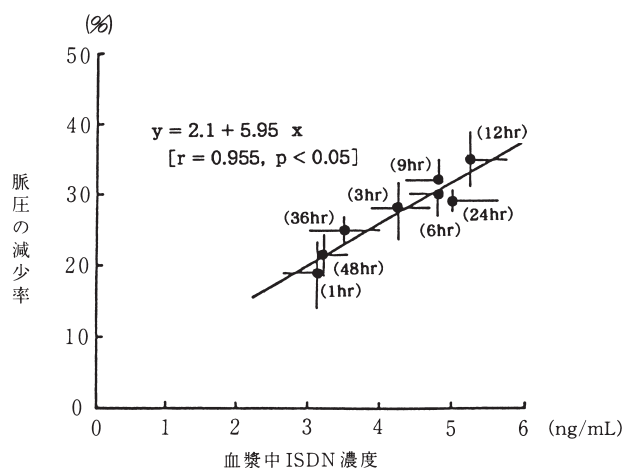
フランドルテープ貼付群ではフランドル投与群と比較して、効果発現は緩やかであるが、貼付後12時間で脈圧は最大34.8%減少し、48時間まで安定した脈圧の減少がみられた。一方、フランドル投与群では、経口投与後脈圧は徐々に減少し投与後3時間で最大36.9%減少した。その後の作用は徐々に減弱したが12時間まで有意な減少が認められた（図VI-4）。

また、フランドルテープ貼付後の各時間毎に測定した脈圧の減少率（6例の平均）と血漿中ISDN濃度との間には、正の相関（ $p < 0.05$ ）が認められた（図VI-5）。



図VI-4. 無麻酔イヌにフランドルテープ1枚又はフランドル2錠を投与したときの脈圧に対する作用（平均値±S.E. n=6）

*：投与前の値に対する有意差（ $p < 0.05$ ）



図VI-5. 無麻酔イヌにフランドルテープ1枚を貼付したときの各時間毎に測定した脈圧減少率と血漿中ISDN濃度との関係（平均値±S.E. n=6）

3) 血行動態に及ぼす作用 (ヒト)

① 狭心症患者 10 例及び無痛性虚血性心疾患患者 5 例を対象として、旧フランドルテープ S を 1 日 1 枚、胸部、上腹部、背部のいずれかに貼付し心機能を検討した。観察期間は治療開始前 2 週間とし、これに続く 2 週目にその効果を心エコー図法により得られた血行動態により比較した。

その結果、左室拡張末期容量は観察期に比べ平均 8.5% の有意な減少 ($p < 0.01$) を示し、静脈環流量の減少を示唆した。また左室収縮末期容量についても同様に平均 9.3% の有意な減少 ($p < 0.01$) を示した (図 VI - 6)。¹⁶⁾

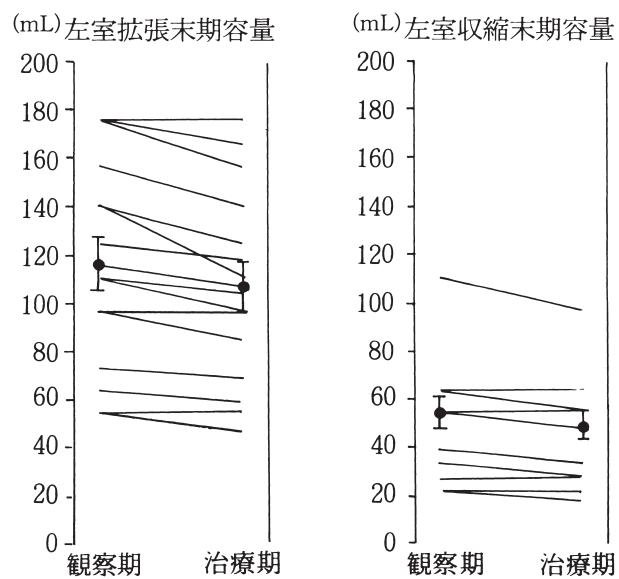
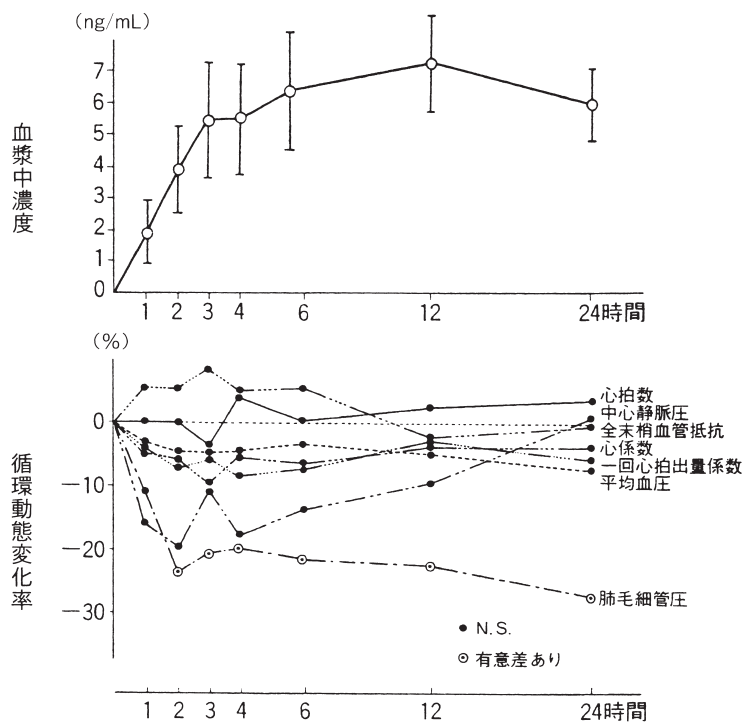


図 VI - 6. 狭心症患者、無痛性虚血性心疾患患者に旧フランドルテープ S を貼付したときの左室拡張末期容量及び左室収縮末期容量の変化 (平均値 ± S.E. n=15)

VI. 薬効薬理に関する項目

②虚血性心疾患患者9例を対象として、フランドルテープ1～2枚を貼付し、循環動態及び血漿中ISDN濃度を測定した。その結果、血漿中ISDN濃度の推移に伴い、貼付後2～24時間にわたり肺毛細管圧を有意に低下 ($p < 0.05$) した (図VI-7)。²⁹⁾



図VI-7. 虚血性心疾患患者にフランドルテープ1～2枚を貼付したときの循環動態変化率と血漿中ISDN濃度との関係 (n=9)

4) 運動耐容量の増加作用 (ヒト)

① 労作狭心症患者 6 例にフランドルテープ 1 枚を貼付し、エルゴメーター運動負荷試験を行ったところ、24 時間後、48 時間後の運動耐容量は貼付前と比較して有意な増加を示した (図 VI-8)。また、一度も自転車をこいだことのない 1 例を除く 5 例では、血漿中 ISDN 濃度と運動耐容量との間に正の相関が得られた (図 VI-9)。²⁰⁾

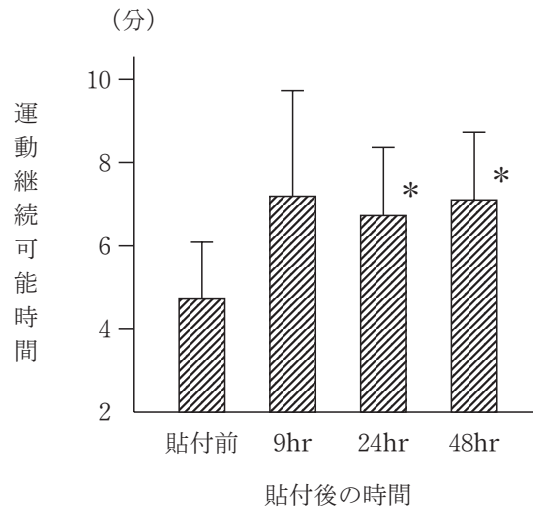


図 VI-8. 労作狭心症患者にフランドルテープ 1 枚を貼付したときの運動継続時間 (n=6) * : p<0.05

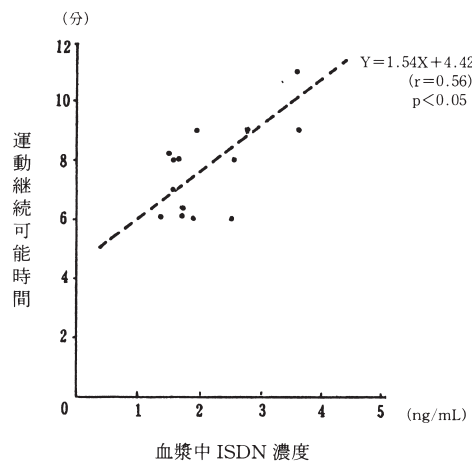


図 VI-9. 労作狭心症患者にフランドルテープ 1 枚を貼付したときの運動耐容量と血漿中 ISDN 濃度の関係 (n=5)

VI. 薬効薬理に関する項目

②労作狭心症患者 11 例にフランドルテープ 1～3 枚を貼付し、トレッドミル運動負荷試験を行ったところ、血漿中 ISDN 濃度と運動耐容量の間には、貼付枚数に応じた用量反応関係が示された (図 VI - 10)。³⁰⁾

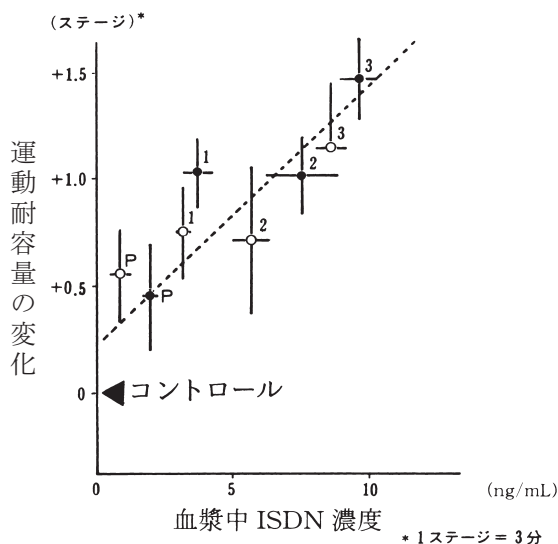


図 VI - 10. 労作狭心症患者にフランドルテープ 1～3 枚を貼付したときの運動耐容量と血漿中 ISDN 濃度との関係 (平均値 \pm S.E. n=11)
 各テープ貼付後の時間 ● : 6hr ○ : 24hr
 P : プラセボテープ
 1 : フランドルテープ 1 枚 (40mg)
 2 : フランドルテープ 2 枚 (80mg)
 3 : フランドルテープ 3 枚 (120mg)

(3) 作用発現時間・持続時間

虚血性心疾患患者 9 例を対象として、フランドルテープ 1～2 枚を貼付後 24 時間まで循環動態を測定した。その結果、肺毛細管圧は貼付後 2 時間で有意に低下した。この有意な低下は 24 時間後まで持続し、24 時間後の値が最も低かった。²⁹⁾ → 「VI - 2 - (2) 薬効を裏付ける試験項目」の図 VI -7 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

現時点では十分に評価しうるデータは得られていない。

なお、労作狭心症患者を対象として、フランドルテープ貼付後にエルゴメーター運動負荷試験を行い、同時に血漿中硝酸イソソルビド (ISDN) 濃度を測定した結果、2ng/mL 以上では血漿中 ISDN 濃度と運動耐容量の間に相関がみられている。²⁰⁾

→ 「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

(2) 最高血中濃度到達時間

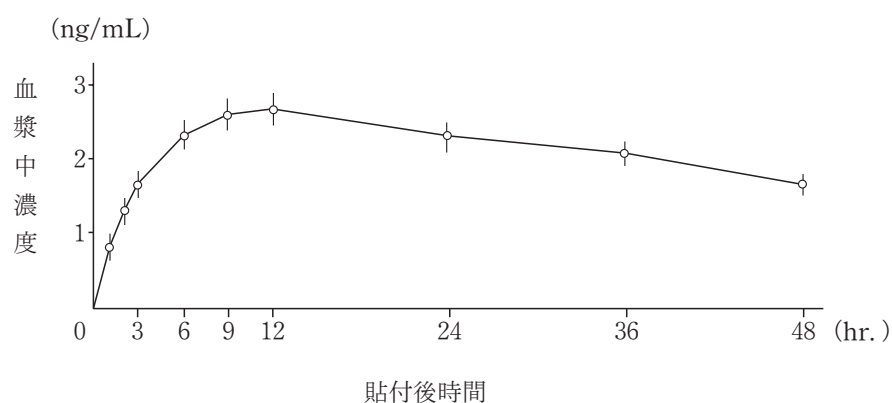
本剤 1 枚貼付後 13.1 ± 8.0 時間

(健康成人男子単回投与 平均値 ± S.D. n=16)

(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 16 名の胸部に本剤 1 枚 (ISDN として 40mg) を貼付したとき、血漿中 ISDN 濃度は、貼付 6 時間後に 2.29 ± 0.23ng/mL に達し、12 時間後に 2.60 ± 0.20ng/mL に達した後、24 時間後でも 2.28 ± 0.19ng/mL、48 時間後でも 1.65 ± 0.12ng/mL と安定した濃度を維持した。



図VII-1. 健康成人男子の胸部に本剤 1 枚を 48 時間貼付したときの血漿中 ISDN 濃度推移 (平均値 ± S.E. n=16)

表VII-1. 健康成人男子の胸部に本剤 1 枚を 48 時間貼付したときの主な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)	$AUC_{0 \rightarrow 24}$ (ng · hr/mL)	$AUC_{0 \rightarrow 48}$ (ng · hr/mL)
2.72 ± 0.77	13.1 ± 8.0	53.15 ± 17.03	101.91 ± 31.64

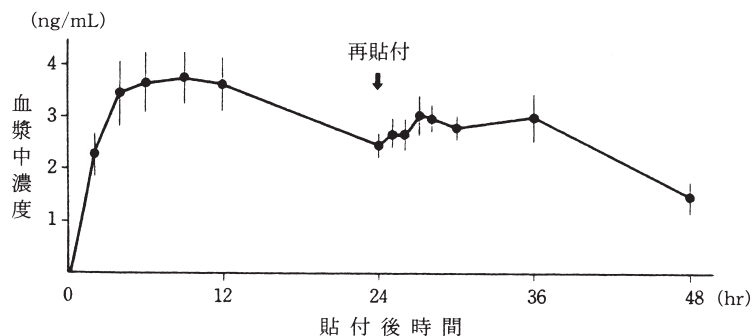
(平均値 ± S.D. n=16)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 貼り直した時の血漿中濃度

健康成人男子6名の胸部に本剤1枚を24時間貼付後、本剤を剥がし、部位を変えて反対側の胸部に更に24時間貼付し、血漿中 ISDN 濃度を測定した。

その結果、再貼付後も安定した血漿中 ISDN 濃度の推移を示した。⁷⁾

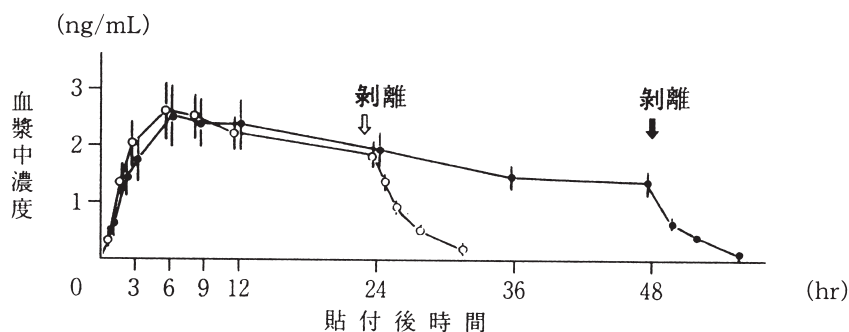


図VII-2. 健康成人男子の胸部に本剤1枚を24時間貼付し、更に部位を変えて24時間貼付したときの血漿中 ISDN 濃度 (平均値 ± S.E. n=6)

3) 剥離後の血漿中濃度推移

フランドルテープを健康成人男子6名の胸部に貼付した場合のテープ剥離後の血漿中 ISDN 濃度は、24及び48時間貼付のいずれの場合においても比較的速やかに低下した。

平均血漿中濃度から求めた消失半減期は、24時間貼付の場合2.3時間、48時間貼付の場合2.4時間であった。剥離後8時間の血漿中 ISDN 濃度はほとんどの被験者で検出限界以下であった。¹⁰⁾



図VII-3. 健康成人男子の胸部にフランドルテープ1枚を24時間及び48時間貼付したときの血漿中 ISDN 濃度推移 (平均値 ± S.E. n=6)
—○— : 24時間 —●— : 48時間

(4) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響	→ 「VIII - 7. 相互作用」 の項参照
(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- コンパートメントモデル ^{7, 10)}
(2) 吸収速度定数	フランドルテープ 1 枚貼付時の吸収速度定数 ¹⁰⁾ : 0.5826hr^{-1} (健康成人男子単回投与 n=6)
(3) バイオアベイラビリティ	→ 「VII - 1 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度」 の項参照
(4) 消失速度定数	フランドルテープ 1 枚貼付時の消失速度定数 ¹⁰⁾ : 0.0203hr^{-1} (健康成人男子単回投与 n=6)
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし <参考> ISDN 徐放錠（フランドル）を虚血性心疾患患者に投与したときのみかけの分布容積 ³¹⁾ 壮年者（12 例の平均± S.D. ; 58 ± 6 歳） : $2495.0 \pm 1241.7\text{L}$ 高齢者（12 例の平均± S.D. ; 84 ± 5 歳） : $1585.1 \pm 588.9\text{L}$
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし <参考> ISDN 徐放錠（フランドル）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） ³¹⁾ 壮年者（14 例の平均 ; 58 ± 6 歳） : $42.4 \pm 14.7\%$ 高齢者（14 例の平均 ; 84 ± 6 歳） : $33.2 \pm 10.1\%$

VII. 薬物動態に関する項目

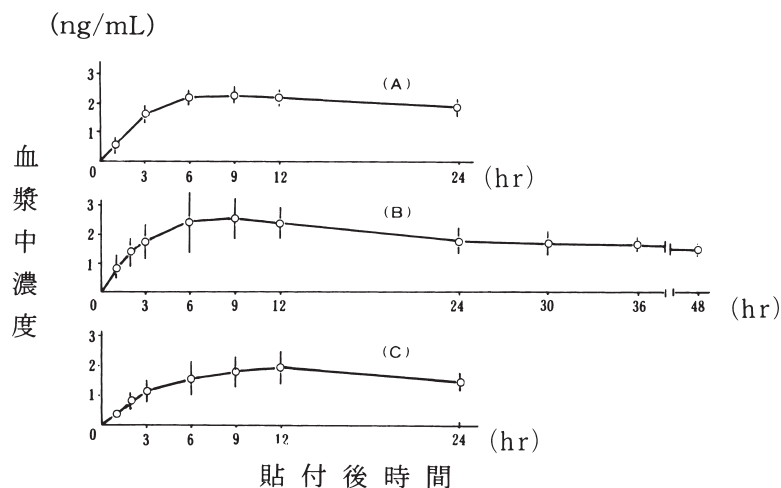
3. 吸収

1) 吸収部位

皮膚及び皮膚付属器官

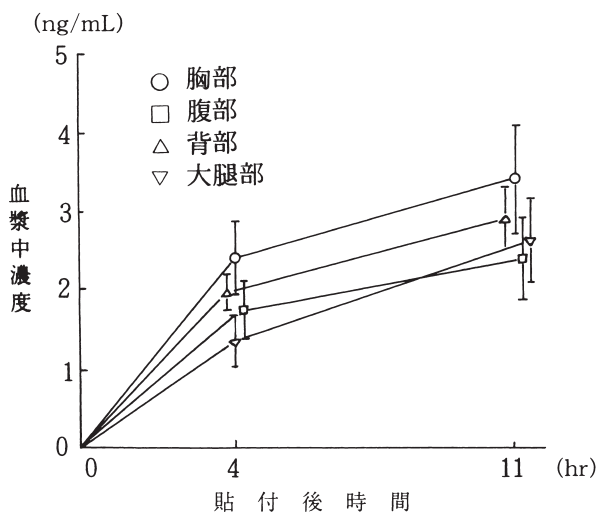
① 貼付部位と血漿中濃度の関係

健康成人男子 4 名の胸部、背部、大腿部にフランドルテープ 1 枚貼付後の血漿中 ISDN 濃度は、貼付部位が異なっても大きな差異はみられなかった。¹⁰⁾



図VII-4. 健康成人男子の胸部 (A)、背部 (B)、大腿部 (C) にフランドルテープ 1 枚を貼付したときの血漿中 ISDN 濃度推移 (A、C は 4 例、B は 3 例の平均値 ± S.E.)

虚血性心疾患等の入院患者 13 例の胸部、腹部、背部、大腿部にフランドルテープ 1 枚を貼付し、貼付 4 時間後、11 時間後の血漿中 ISDN 濃度を測定した。その結果、いずれの貼付部位でも有意な差は認められなかった。¹¹⁾



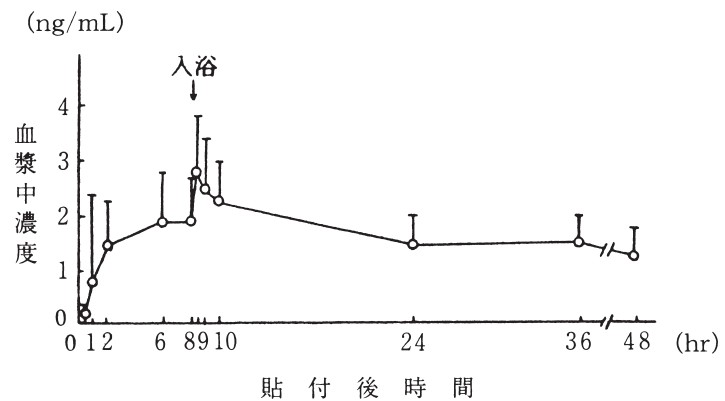
図VII-5. 虚血性心疾患等の患者にフランドルテープ 1 枚を貼付したときの血漿中 ISDN 濃度推移 (平均値 ± S.E. n=13)

VII. 薬物動態に関する項目

②貼付時入浴中の血漿中濃度

健康成人男子4名にフランドルテープ1枚を貼付し、貼付後8時間目に5分間入浴（湯温42°C）した場合、血漿中ISDN濃度は入浴により一過性に上昇を認めたが、入浴後2時間目には入浴前値に戻った。以後貼付24時間目、36時間目においても一定の血漿中ISDN濃度（約1.5ng/mL）を維持した。

なお、血圧及び心拍数に対する影響は貼付しない場合の入浴中の変化と同様で、最高血圧の低下と心拍数増加が認められた。³²⁾



図VII-6. 健康成人男子にフランドルテープ1枚を貼付し入浴したときの血漿中ISDN濃度（平均値±S.E. n=4）

2) 吸収経路

皮膚及び皮膚付属器官→末梢血管→全身循環

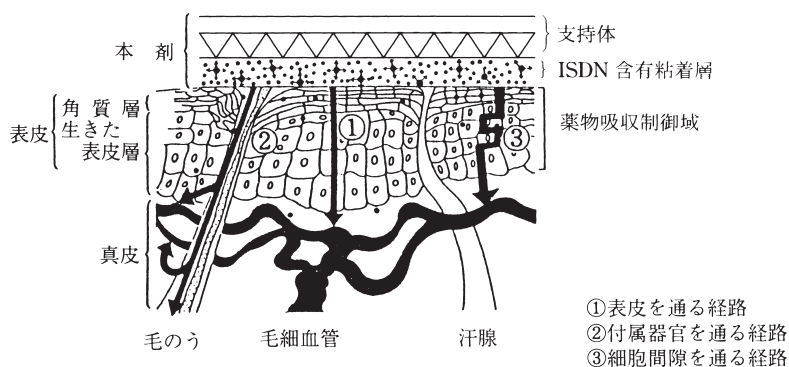
特に皮膚から末梢血管に吸収される経路を示す（図VII-7）。

皮膚は物理移動のバリエーションとしては有能で、多くの物質の拡散速度は他の生物学的膜よりも皮膚からの方が遅い。経皮吸収のルートとして3ルートが考えられている。

- ①角質層実質を透過する経路：角質層、表皮を経由するルートで一般に角質層実質の透過が律速となる。
- ②付属器官経路：毛嚢、汗腺、皮脂腺を経由するルート。
- ③細胞間隙経路：ナトリウムイオンやクロロイオン等の電解質が表皮の角質層を通過するときこの経路による。

これらの経路のうち、経皮吸収全体からみれば、角質層からの物質透過が最も重要であるといわれている。³³⁾

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-7. 本剤の吸収経路

3) 吸収率

健康成人男子6名の胸部にフランドルテープ1枚 (ISDNとして40mg) を24時間又は48時間貼付した後剥離し、テープ中のISDN残存量を測定した。これらの測定値から算出したみかけ上の吸収率 (平均値) は24時間及び48時間貼付の場合、それぞれ26.8%及び38.0%であった。¹⁰⁾

4. 分布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットにISDNを経口投与したとき脳内濃度は比較的高濃度を示すことから、血液 - 脳関門を通過すると考えられる。³⁴⁾

→ 「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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

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。

(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-2. ラットに ISDN50mg/kg を経口投与したときの ISDN の組織中濃度³⁴⁾

	投与後時間		
	10分	30分	240分
肝臓	0.584 ± 0.256 (0.249)	1.050 ± 0.448 (0.488)	0.038 ± 0.014 (0.155)
腎臓	0.487 ± 0.199 (0.242)	1.097 ± 0.306 (0.567)	0.090 ± 0.025 (0.398)
心臓	2.402 ± 0.680 (1.456)	3.809 ± 0.967 (1.812)	0.353 ± 0.064 (1.479)
脾臓	2.023 ± 0.476 (1.522)	3.835 ± 0.771 (2.064)	0.304 ± 0.049 (1.300)
肺	0.693 ± 0.166 (0.445)	1.331 ± 0.148 (0.868)	0.354 ± 0.059 (1.535)
脳	2.451 ± 0.681 (1.501)	3.925 ± 1.116 (1.786)	0.361 ± 0.065 (1.510)
筋肉	1.867 ± 0.576 (1.068)	3.023 ± 0.645 (1.511)	0.418 ± 0.078 (1.739)
胸腺	1.770 ± 0.673 (1.023)	2.747 ± 0.653 (1.539)	0.301 ± 0.054 (1.535)
精巣	0.443 ± 0.123 (0.276)	1.079 ± 0.239 (0.522)	0.150 ± 0.045 (0.714)
脂肪組織	8.002 ± 2.025 (5.783)	15.763 ± 3.239 (9.674)	6.912 ± 0.804 (31.203)
血漿	1.870 ± 0.588	2.119 ± 0.537	0.239 ± 0.040
全血	1.995 ± 0.620 (1.051)	2.698 ± 0.746 (1.236)	0.300 ± 0.039 (1.293)

平均値 ± S.E. n=5 (単位: $\mu\text{g/g}$ ただし、血漿及び全血は $\mu\text{g/mL}$)

() 内の数字は血漿中濃度に対する比

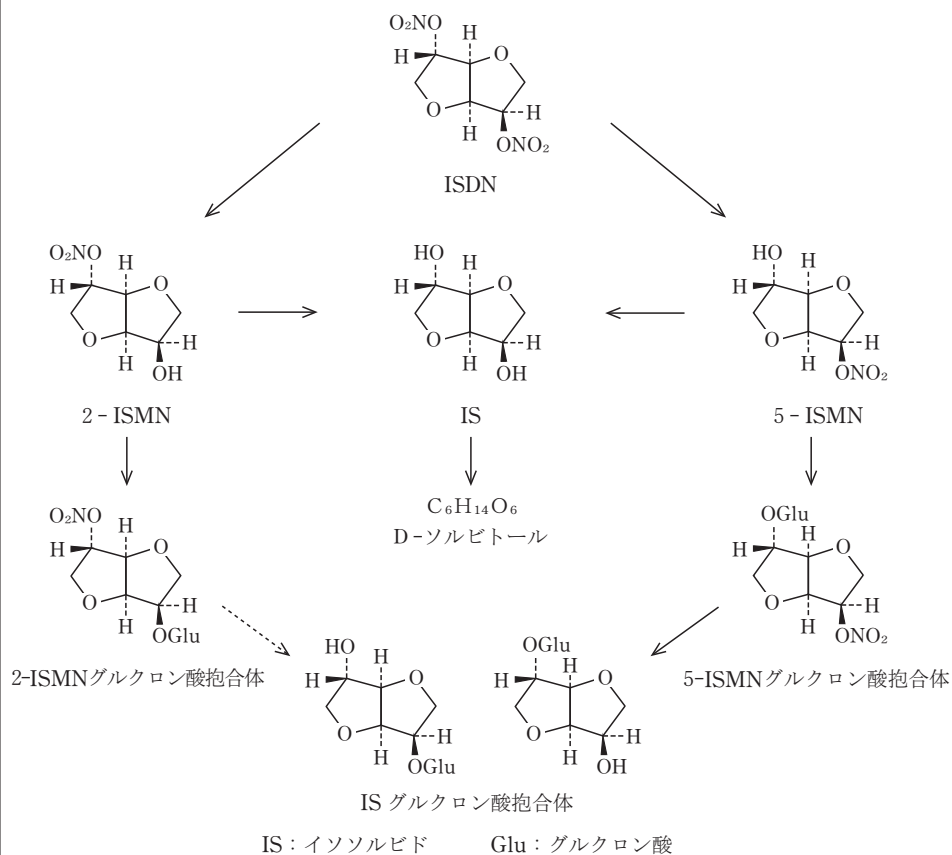
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位: 主に肝臓

代謝経路: ISDN をヒト³⁵⁾ 及びイヌ³⁶⁾ に経口投与し代謝経路を検討した報告、またフランドルテープを健康成人男子の胸部に貼付後の薬物動態を検討し得られた知見¹⁰⁾ を合わせると、図VII-8 のような代謝経路が推定される。

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-8. ISDN の代謝経路

フランドルテープ1枚を健康成人男子に24時間貼付し、貼付後72時間（剥離後48時間）までに尿中に排出された未変化体のISDN及び代謝物の排泄率（みかけ上の吸収量^{注）}から算出した排泄率）は表VII-3のとおりであった。その他は、D-ソルビトール等に代謝されていると考えられる。¹⁰⁾

表VII-3. ISDN 及び代謝物の排泄率

ISDN 及び代謝物	排泄率 (%)
ISDN 未変化体	0.016
抱合型 5-ISMN	11.0
遊離型 5-ISMN	2.19
抱合型 2-ISMN	0.48
遊離型 2-ISMN	0.12
抱合型及び遊離型イソソルビド	44.5
計	58.4

注) 未使用テープ及び被験者からの剥離したテープ中のISDN含量を定量し、両者の差をみかけ上のISDN吸収量とした。

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

グルタチオンS-トランスフェラーゼ

(3) 初回通過効果の有無及び
その割合

経皮より吸収されるため肝臓での初回通過効果は受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び
比率

代謝物の 5-ISMN 及び 2-ISMN については、ISDN に比べて弱いながらもその活性が認められるとの報告がある。

<参考>

表 VII - 4. Dietmann らの ISDN、5-ISMN 及び 2-ISMN の薬理活性に関する報告³⁷⁾

動物種	投与経路	薬理活性の指標	薬理活性の比		
			ISDN	5-ISMN	2-ISMN
無麻酔イヌ	静脈内	収縮期血圧低下作用	1	1 / 2.5	1 / 2

表 VII - 5. 古城らの ISDN 及び 5-ISMN の薬理活性に関する報告³⁸⁾

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	in vitro	ノルエピネフリンの収縮に対する弛緩作用	1	1 / 150
麻酔閉胸イヌ	静脈内	脈圧減少作用	1	1 / 4
無麻酔イヌ	経口	脈圧減少作用	1	1 / 1.6

(5) 活性代謝物の速度論的
パラメータ

健康成人男子 6 名の胸部にフランドルテープ 1 枚を 24 時間又は 48 時間貼付した場合の ISDN 及び代謝物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）は以下のとおりであった。

表 VII - 6. ISDN 及び代謝物の薬物動態パラメータ¹⁰⁾

	貼付時間	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng · hr/mL)
ISDN	24 時間	2.82 ± 1.26	12.5 ± 9.0	56.6 ± 20.6
	48 時間	2.96 ± 1.49	10.5 ± 7.0	93.7 ± 36.4
5-ISMN	24 時間	39.5 ± 8.9	24.3 ± 0.5	960 ± 268
	48 時間	36.5 ± 13.9	24.0 ± 0.0	1,550 ± 604
2-ISMN	24 時間	4.78 ± 1.37	17.5 ± 7.2	100.2 ± 33.7
	48 時間	4.11 ± 1.60	17.0 ± 7.7	152.0 ± 57.1

(平均値 ± S.D. n=6)

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

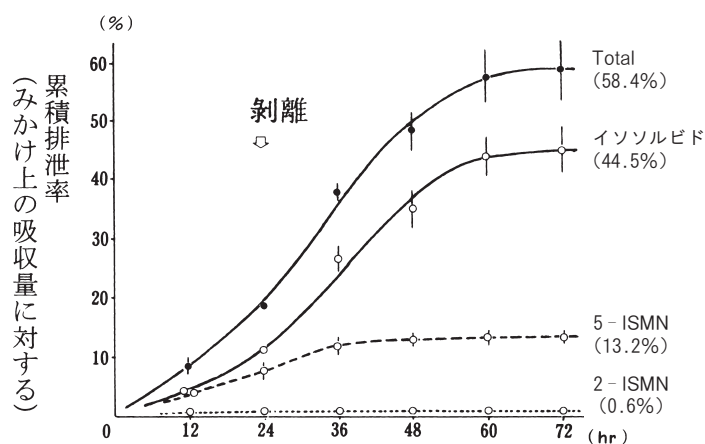
(1) 排泄部位及び経路

ほぼ完全に代謝されたのち主として尿中に排泄される。

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

健康成人男子3名の胸部に、フランドルテープ1枚を24時間貼付したときの剥離後48時間（貼付後72時間）までに排泄された代謝物（5-ISMN、2-ISMN、イソソルビド）の量は、ISDNのみかけ上の吸収量^注の約60%であり、大部分は剥離後24時間までの尿中に排泄された。残り約40%は、D-ソルビトール等に代謝され排泄されたものと考えられる。¹⁰⁾



図VII-9. 健康成人男子の胸部にフランドルテープ1枚を24時間貼付したときの5-ISMN、2-ISMN及びイソソルビドのみかけ上の吸収量^注に対する累積尿中排泄率（平均値±S.E. n=3）

注) 未使用テープ及び被験者から剥離したテープ中のISDN含量を定量し、両者の差をみかけ上のISDN吸収量とした。

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

旧フランドルテープ S を透析患者 6 例に貼付した場合の血液透析開始 2 時間目における透析による除去率は平均 53% (20 ~ 70%) であった。³⁹⁾

ISDN は透析性であるが、テープ剤では持続的に吸収されるため、透析経過中も安定した血漿中濃度を維持すると考えられる。

<参考>

血液透析患者に貼付した場合の血漿中濃度

1) 虚血性心疾患を有し維持血液透析を受けている患者 8 例に旧フランドルテープ S 1 枚を貼付し、血漿中 ISDN 濃度を測定した。その結果、透析開始時 (貼付 2 時間後) $1.3 \pm 1.0\text{ng/mL}$ (平均値 \pm S.D.)、透析開始 1 時間後 $1.2 \pm 0.8\text{ng/mL}$ 、透析開始 4 時間後 (透析終了時) $1.2 \pm 0.9\text{ng/mL}$ であり、透析経過中安定した濃度を示した。透析開始 4 時間後のダイアライザー動脈側及び静脈側の血漿中 ISDN 濃度は 1.2 ± 0.9 及び $0.6 \pm 0.3\text{ng/mL}$ (平均値 \pm S.D.) であり、ダイアライザー静脈側では動脈側と比較して有意に低く ($p < 0.05$)、ISDN が透析性であることを示した。⁴⁰⁾

2) 狭心症を有し血液透析 (透析方法: 重曹透析) を受けている患者 1 例に、フランドルテープ 1/2 枚/day を連続投与したときの血漿中 ISDN 濃度は、透析前 1.96ng/mL 、透析後 2.32ng/mL (いずれも 2 回の平均値) と透析前後で一定に維持され、腎不全による体内蓄積は認められなかった。⁴¹⁾

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。

なお、硝酸イソソルビド（ISDN）製剤の投与（舌下及び静脈内投与）によってショック及び著明な血圧低下があらわれたとの報告がある。^{42, 43)}

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^{44, 45)}、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ため⁴⁶⁾、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^{47, 48)}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)

ISDN 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

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]

(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、cyclicGMP (cGMP) の産生を促進して細胞内の Ca^{++} 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。

3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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。]

(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。

(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。]

(解説)

原発性肺高血圧症の患者に 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⁴⁹⁾ ため、慎重な注意が必要である。

(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。]

(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す症状を悪化させるおそれがあるとの報告がある⁵⁰⁾ ため、慎重な注意が必要である。

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

(4) 肝障害のある患者

[高い血中濃度が持続するおそれがあるので、減量するなどして使用すること。]

(解説)

ISDNは主に肝臓で代謝されることから、特に肝障害のある患者では高い血中濃度が持続する可能性がある⁵¹⁾ため、慎重な注意が必要である。

(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^{52, 53)}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。⁵⁴⁾

(3) 本剤の貼付により**過度の血圧低下**が起こった場合には、本剤を剥離し、**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)

ISDN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)

本剤を使用中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注意すること。

(6)本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがある。このような場合には、貼付部位を変更しステロイド軟膏等を投与するか、投与中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

主に本剤貼付に伴う物理的刺激による貼付部位に局限した皮膚症状であり、多くは痒疹を伴う。特に同一部位に連続貼付するとアレルギー性接触皮膚炎や、まれに炎症後の色素沈着等を引き起こす可能性が増すため、毎回貼付部位を変える。

一次刺激性接触皮膚炎が発現した場合は同一部位に連続貼付しないよう患者に注意するとともに、副腎皮質ステロイド軟膏を塗布するなど適切な処置を行う。

また、アレルギー性接触皮膚炎が発現した場合は、投与を中止し適切な処置を行う。

(7)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。

→「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。

(次ページへつづく)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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)	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。

(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、cyclicGMP (cGMP) の産生を促進して細胞内の Ca^{++} 濃度を低下させ、血管拡張作用を示す。一方、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。

(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、本剤を剝離し、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

総症例 5,285 例中報告された副作用は 339 例 (6.41%) 延べ 360 件であった。主な副作用は接触皮膚炎 272 件 (5.15%)、頭痛 52 件 (0.98%)、血圧低下 10 件 (0.19%) 等であった (再審査終了時)。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

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

	5%以上	0.1～5% 未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		血圧低下	めまい・ふらつき、熱感、潮紅、動悸	
精神神経系		頭痛		脱力感、不快感
過敏症 ^{注1)}	皮膚の刺激感		発疹	
皮膚	一次刺激性の接触皮膚炎(刺激症状、発赤、癢痒等) ^{注2)} 、アレルギー性接触皮膚炎 ^{注1)}		接触皮膚炎の後の色素沈着(軽度)	
消化器			悪心	胃部不快感、食欲不振、嘔吐

注1) 投与を中止すること。
注2) 貼付部位を変えたり、副腎皮質ステロイド軟膏を塗布するなどの適切な処置を行うこと。

(解説)

・接触皮膚炎について

発生原因：一次刺激性の接触皮膚炎は、本剤の同一部位への過剰な貼付等により、表皮細胞が障害され炎症反応が起こると考えられる。また、アレルギー性接触皮膚炎は、接触アレルギー機序（Coombs & Gell 分類第Ⅳ型反応）を介して炎症反応が起こると考えられる。⁵⁵⁾

処置方法：一次刺激性の接触皮膚炎については、貼付部位を変えたり、副腎皮質ステロイド軟膏の塗布、経口剤への剤形変更等の適切な処置を行う。また、アレルギー性接触皮膚炎については本剤の投与を中止し、副腎皮質ステロイド剤の投与等の適切な処置を行う。

・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連続投与により1～2週間程度で消失するとの報告がある⁵⁶⁾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⁵⁷⁾など適切な処置を行う。

・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、少量のISDN投与でも重度の血圧低下が起こる場合があるため⁵⁸⁾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

	フランドルテープ (10cm × 10cm)			旧フランドルテープS (7.1cm × 7.1cm)			本剤 (63.5mm × 63.5mm)	合計
	承認時迄 の調査	使用成績 調査 ^{※1)}	合計	承認時迄 の調査	使用成績 調査 ^{※2)}	合計	承認時迄 の調査	
調査施設数	73	458	505	17	220	232	29	—
調査症例数①	326	3,726	4,052	82	1,091	1,173	60	5,285
副作用発現症例数②	30	234	264	17	52	69	6	339
副作用発現件数	30	250	280	18	56	74	6	360
副作用発現症例率 (②/①×100)	9.20%	6.28%	6.52%	20.73%	4.77%	5.88%	10.00%	6.41%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)							
皮膚・皮膚付属器障害								
痒疹		1 (0.03)	1 (0.02)		1 (0.09)	1 (0.09)		2 (0.04)
発疹		4 (0.11)	4 (0.10)		1 (0.09)	1 (0.09)		5 (0.09)
中枢・末梢神経系障害								
音声障害		1 (0.03)	1 (0.02)					1 (0.02)
知覚減退		1 (0.03)	1 (0.02)					1 (0.02)
めまい	1 (0.31)	2 (0.05)	3 (0.07)					3 (0.06)
精神障害								
思考異常		1 (0.03)	1 (0.02)					1 (0.02)
感情鈍麻					1 (0.09)	1 (0.09)		1 (0.02)
消化器障害								
嘔気					1 (0.09)	1 (0.09)		1 (0.02)
肝臓・胆管系障害								
ウロビリן尿		1 (0.03)	1 (0.02)					1 (0.02)
黄疸		1 (0.03)	1 (0.02)					1 (0.02)
血清AST(GOT)上昇		1 (0.03)	1 (0.02)					1 (0.02)
血清ALT(GPT)上昇		1 (0.03)	1 (0.02)				1 (1.67)	2 (0.04)
ビリルビン血症		1 (0.03)	1 (0.02)					1 (0.02)
代謝・栄養障害								
Al-P 上昇		1 (0.03)	1 (0.02)					1 (0.02)
心・血管障害 (一般)								
低血圧		7 (0.19)	7 (0.17)		3 (0.27)	3 (0.26)		10 (0.19)
心拍数・心リズム障害								
動悸		1 (0.03)	1 (0.02)		1 (0.09)	1 (0.09)		2 (0.04)
呼吸器障害								
咳		1 (0.03)	1 (0.02)					1 (0.02)
一般的全身障害								
頭痛	20 (6.13)	16 (0.43)	36 (0.89)	1 (1.22)	12 (1.10)	13 (1.11)	3 (5.00)	52 (0.98)
ほてり		1 (0.03)	1 (0.02)					1 (0.02)
適用部位障害								
接触皮膚炎 (色素沈着を含む)	9 (2.76)	208 (5.58) (4) (0.11)	217 (5.36) (4) (0.10)	17 (20.73)	36 (3.30)	53 (4.52)	2 (3.33)	272 (5.15) (4) (0.08)

※1) フランドルテープの使用成績調査期間 1983年9月21日～1989年9月20日

※2) 旧フランドルテープSの使用成績調査期間 1987年3月31日～1989年9月20日

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考>

角質保護システム（Skin Protection System）[®]を採用し改良した本剤について、承認時までの調査で収集され得なかった情報を補充する目的で、市販後臨床成績調査を実施した。⁵⁹⁾

本調査における項目別副作用発現率は以下のとおりである。

なお、本調査では臨床検査値異常はみられなかった。

市販後臨床成績調査における項目別副作用発現率

調査施設数	176
調査症例数①	854
副作用発現症例数②	27
副作用発現件数	29
副作用発現症例率 (② / ① × 100)	3.16%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害 皮膚炎	1 (0.12)
消化器障害 悪心	1 (0.12)
心・血管障害 (一般) 潮紅	1 (0.12)
心拍数・心リズム障害 動悸	1 (0.12)
一般的全身障害 頭痛	2 (0.23)
適用部位障害 接触皮膚炎	23 (2.69)

調査期間：1993年6月1日～1994年5月31日

(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

フランドルテープ及び旧フランドルテープSの使用成績調査計4,817例における背景別の副作用発現症例数及び発現症例率（カッコ内）を以下に示す。

1) 性別

	フランドル テープ	旧フランドル テープS	計
男性	144 / 2,227 (6.47)	32 / 635 (5.04)	176 / 2,862 (6.15)
女性	90 / 1,499 (6.00)	20 / 456 (4.39)	110 / 1,955 (5.63)

2) 年齢別

	フランドル テープ	旧フランドル テープS	計
～ 49 歳	31 / 319 (9.72)	5 / 71 (7.04)	36 / 390 (9.23)
50 ～ 59 歳	47 / 728 (6.46)	18 / 203 (8.87)	65 / 931 (6.98)
60 ～ 69 歳	77 / 1,129 (6.82)	14 / 311 (4.50)	91 / 1,440 (6.32)
70 ～ 79 歳	68 / 1,174 (5.79)	10 / 380 (2.63)	78 / 1,554 (5.02)
80 歳～	10 / 373 (2.68)	5 / 126 (3.97)	15 / 499 (3.01)
不明	1 / 3 (33.33)	0 (-)	1 / 3 (33.33)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 診断名別

	フランドル テープ	旧フランドル テープS	計
狭心症①	112 / 1,687 (6.64)	37 / 590 (6.27)	149 / 2,277 (6.54)
心筋梗塞(急性期を除く)②	40 / 714 (5.60)	3 / 117 (2.56)	43 / 831 (5.17)
その他の虚血性 心疾患③	17 / 382 (4.45)	0 / 101 (0.00)	17 / 483 (3.52)
①+②	27 / 458 (5.90)	8 / 175 (4.57)	35 / 633 (5.53)
①+③	2 / 25 (8.00)	1 / 20 (5.00)	3 / 45 (6.67)
②+③	0 / 11 (0.00)	0 / 5 (0.00)	0 / 16 (0.00)
①+②+③	0 / 3 (0.00)	0 / 4 (0.00)	0 / 7 (0.00)

4) 血圧状態別

	フランドル テープ	旧フランドル テープS	計
正常	145 / 2,514 (5.77)	29 / 705 (4.11)	174 / 3,219 (5.41)
低い	11 / 155 (7.10)	1 / 21 (4.76)	12 / 176 (6.82)
高い	78 / 1,057 (7.38)	22 / 363 (6.06)	100 / 1,420 (7.04)
不明	0 / 0 (0.00)	0 / 2 (0.00)	0 / 2 (0.00)

5) 1日投与量別

	フランドル テープ	旧フランドル テープS	計
～ 20mg	3 / 82 (3.66)	0 / 11 (0.00)	3 / 93 (3.23)
21 ～ 40mg	171 / 2,600 (6.58)	26 / 753 (3.45)	197 / 3,353 (5.88)
41 ～ 80mg	48 / 847 (5.67)	25 / 298 (8.39)	73 / 1,145 (6.38)
81 ～ 120mg	3 / 51 (5.88)	1 / 9 (11.11)	4 / 60 (6.67)
121mg ～	9 / 132 (6.82)	0 / 19 (0.00)	9 / 151 (5.96)
不明	0 / 14 (0.00)	0 / 1 (0.00)	0 / 15 (0.00)

6) 投与期間別

	フランドル テープ	旧フランドル テープS	計
～ 1週	105 / 3,586 (2.93)	51 / 1,090 (4.68)	156 / 4,676 (3.34)
～ 2週	50 / 3,327 (1.50)	21 / 1,056 (1.99)	71 / 4,383 (1.62)
～ 4週	37 / 3,076 (1.20)	15 / 1,018 (1.47)	52 / 4,094 (1.27)
～ 8週	22 / 2,610 (0.84)	7 / 893 (0.78)	29 / 3,503 (0.83)
～ 16週	11 / 1,949 (0.56)	3 / 628 (0.48)	14 / 2,577 (0.54)
～ 32週	3 / 1,280 (0.23)	2 / 280 (0.71)	5 / 1,560 (0.32)
～ 64週	1 / 667 (0.15)	0 / 33 (0.00)	1 / 700 (0.14)
64週～	0 / 249 (0.00)	0 / 2 (0.00)	0 / 251 (0.00)
不明	129 / 140 (92.14)	1 / 1 (100.00)	130 / 141 (92.20)

注)累積症例数で計算し、副作用発現例については初発副作用発現日までの期間で計算した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7) 併用薬有無別

	フランドル テープ	旧フランドル テープ S	計
無	6 / 198 (3.03)	2 / 39 (5.13)	8 / 237 (3.38)
有	228 / 3,528 (6.46)	50 / 1,052 (4.75)	278 / 4,580 (6.07)

8) 併用薬種類有無別

		フランドル テープ	旧フランドル テープ S	計
硝酸・亜硝酸 エステル系薬剤	無	103 / 1,713 (6.01)	24 / 426 (5.63)	127 / 2,139 (5.94)
	有	131 / 2,013 (6.51)	28 / 665 (4.21)	159 / 2,678 (5.94)
β - 遮断薬	無	199 / 3,196 (6.23)	39 / 877 (4.45)	238 / 4,073 (5.84)
	有	35 / 530 (6.60)	13 / 214 (6.07)	48 / 744 (6.45)
Ca 拮抗薬	無	76 / 1,536 (4.95)	15 / 351 (4.27)	91 / 1,887 (4.82)
	有	158 / 2,190 (7.21)	37 / 740 (5.00)	195 / 2,930 (6.66)

9) 合併症有無別

	フランドル テープ	旧フランドル テープ S	計
無	87 / 1,456 (5.98)	13 / 284 (4.58)	100 / 1,740 (5.75)
有	147 / 2,270 (6.48)	39 / 807 (4.83)	186 / 3,077 (6.04)

10) 合併症種類有無別

		フランドル テープ	旧フランドル テープ S	計
高血圧	無	168 / 2,894 (5.81)	29 / 709 (4.09)	197 / 3,603 (5.47)
	有	66 / 832 (7.93)	23 / 382 (6.02)	89 / 1,214 (7.33)
心不全	無	219 / 3,518 (6.23)	49 / 989 (4.95)	268 / 4,507 (5.95)
	有	15 / 208 (7.21)	3 / 102 (2.94)	18 / 310 (5.81)
腎障害	無	224 / 3,571 (6.27)	50 / 1,037 (4.82)	274 / 4,608 (5.95)
	有	10 / 155 (6.45)	2 / 54 (3.70)	12 / 209 (5.74)
肝障害	無	228 / 3,633 (6.28)	48 / 1,048 (4.58)	276 / 4,681 (5.90)
	有	6 / 93 (6.45)	4 / 43 (9.30)	10 / 136 (7.35)

(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。

皮膚の刺激感、発疹又はアレルギー性接触皮膚炎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。

(解説)

発疹（貼付部位に限局しないもの）等の過敏症状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。

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。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

→「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。]

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（使用経験が少ない）。

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

本剤を剥離し、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^{注)}）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⁶⁰⁾、又はアスコルビン酸500mgを静脈内投与する。⁶¹⁾

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

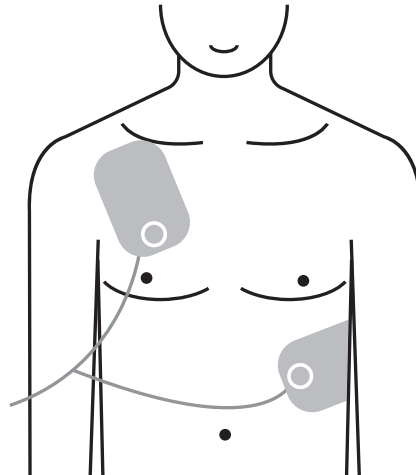
14. 適用上の注意

貼付部位：

- (1) 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位には貼付しないこと。
- (2) 貼付部位に、発汗、湿潤、汚染等がみられるときは清潔なタオル等によくふき取ってから本剤を貼付すること。特に夏期は、一般的に密封療法では皮膚症状が誘発されることが知られているので、十分に注意して投与すること。
- (3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。
- (4) 自動体外式除細動器（AED）の妨げにならないように貼付部位を考慮するなど、患者、その家族等に指導することが望ましい。

（解説）

自動体外式除細動器（AED）の電極パッドの貼付部位は、下図のように「右鎖骨すぐ下」と「左脇下の肋骨最下部」の2箇所である。



＜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に注意すること。
- 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) 本剤を使用中に急に立ち上がると、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) 決められた時間に貼るのを忘れてたら、気がついたときに貼る（貼りかえる）。その後の貼りかえは、24時間ないし48時間の間で主治医の指示どおりに行う。

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。⁶²⁾

(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は現在のところ明らかではない。

実際の臨床の場において耐薬性の発現と病態の悪化を客観的に判断することは困難であると思われるが、ニトログリセリン貼付剤の耐薬性発現は休薬時間を置く（間欠投与）ことにより、軽減できたとの報告がある。⁶²⁾

一方、ニトログリセリン貼付剤の間欠投与で貼付中より休薬中に虚血発作が多い傾向があったとの報告があり^{63, 64)}、休薬時間中に病態が増悪する可能性が示唆され、注意を要すると思われる。

耐薬性発現時の対処方法としては間欠投与、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)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。

(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 (Fe^{2+}) を酸化し、メトヘモグロビン (Fe^{3+}) を形成することが知られている。

本剤使用によるメトヘモグロビン血症の臨床報告はないが、国内においてISDNの経口投与（5mg錠2回投与）により、メトヘモグロビン血症が発現したとの報告があり⁶⁵⁾、原因としてヘモグロビン酸化を促す生体側の要因によっては発症する可能性を示唆している。

一方、動物（ビーグル犬）を用いた実験では、高用量のISDN（15、37.5、75、236mg/kg）を経口投与し、血中メトヘモグロビンの最大増加率がそれぞれ1.5、3、10.6、22.7%となったとの報告がある。⁶⁶⁾

以上のことより、通常量のISDN投与によるメトヘモグロビン血症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。

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) 安全性試験

硝酸イソソルビド（ISDN）を含む硝酸・亜硝酸エステル系化合物は、血管平滑筋を含むほとんどすべての平滑筋に対して弛緩作用を示す。血管平滑筋の他、気管支、胆管系（胆のう、胆管、Oddi 括約筋）の平滑筋を弛緩させ、胃腸管、尿管、子宮の平滑筋にも弱いながら弛緩作用が認められている。⁶⁷⁾

(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

急性毒性：ラット及びマウスに ISDN を投与した場合の LD₅₀ は、経口投与と比較して経皮及び皮下投与の方が高く、毒性が低い成績であった。経皮投与による単回投与毒性試験では、5%アラビアゴム溶液に懸濁できる最大濃度とラットの背部に塗布できる最大面積から最高用量を 3,000mg/kg として試験を行ったが、死亡例はみられず LD₅₀ は 3,000mg/kg 以上と考えられる。⁶⁸⁾

表Ⅸ-1. ISDN の単回投与毒性試験結果

動物	性	LD ₅₀ (mg/kg)		
		経口	皮下	経皮
ラット	♂	747	1,237	> 3,000
	♀	778	1,417	> 3,000
マウス	♂	1,136		
	♀	1,156		

中毒症状：死亡例では、まず自発運動が抑制され間代性痙攣、発作性跳躍等の神経症状、苦悶症状が起こり、そのほとんどは腹臥位を示し死に至った。

(2) 反復投与毒性試験

ラットに ISDN 15.5、48.5、155 及び 485mg/kg/day を 30 日間反復経口投与した結果、雌雄とも最高投与群で軽度の体重増加抑制がみられた。その他の測定項目では薬物投与と直接関係があると思われる変化はみられなかった。最大無作用量は 48.5mg/kg であった。（社内資料）

ラットに ISDN 60、120、240 及び 480mg/kg/day を 90 日間反復経口投与した毒性試験、並びにその後の 30 日間の回復試験でも、生化学的検査、病理組織検査等の検査において薬物投与と直接関係があると思われる変化は認められなかった。（社内資料）

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

ラットに ISDN 32、80、200mg/kg/day を経口投与した結果、80mg/kg/day 以上の投与量の雄及び 200mg/kg/day の投与量の雌で一般状態等に変化が認められたが、雌雄の生殖機能への影響及び胎児に対する影響は認められなかった。(社内資料)

2) 器官形成期投与試験

ラットに ISDN 62.5、125、250、500mg/kg/day を経口投与した結果、500mg/kg/day の投与量で母動物に体重増加抑制が認められ、また胎児及び出生児への発育抑制が認められたほかは、いずれの投与量でも催奇形作用は認められなかった。(社内資料)

ウサギに ISDN 20、100、500mg/kg/day を経口投与した結果、500mg/kg/day の投与量で母動物に一般状態の変化、体重増加抑制、摂餌・摂水量の減少、死亡が認められ、また胎児（胚）の早期死亡の増加、生存胎児数の減少、生存胎児体重の減少等が認められたが、100mg/kg/day 以下の投与量では影響は認められなかった。(社内資料)

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに ISDN 32、80、200mg/kg/day を経口投与した結果、80mg/kg/day 以上の投与量で母動物に一般状態の変化、200mg/kg/day の投与量で出生児に 4 日生存率の低下が認められたほかは、影響は認められなかった。(社内資料)

(4) その他の特殊毒性

1) 皮膚感作性試験

5 種のテープ剤（旧フランドルテープ S 及びそのプラセボ、旧フランドルテープ S の劣化品及びプラセボの劣化品、フランドルテープ）について雄性モルモットを用いて皮膚感作性を検討した。各テープ剤適用の感作群、非感作群いずれにも誘発 24 時間目の皮膚反応では紅斑が認められたが、両群間に差はみられなかった。更に誘発後 48 時間目についても、軽度の紅斑が認められたが、24 時間目に比べて反応の軽減あるいは回復が認められ皮膚感作性は陰性と判断された。(社内資料)

2) 皮膚累積刺激性試験

6 種のテープ剤（旧フランドルテープ S 及びそのプラセボ、旧フランドルテープ S の劣化品及びそのプラセボの劣化品、フランドルテープ、サージカルテープ）について雄性ウサギの背部皮膚に 14 日間にわたる連続貼付及び 24 時間ごとの交互貼付を実施し、皮膚累積刺激性を検討した。連続貼付した結果、貼付期間を通して 6 種のテープ剤とも紅斑及び浮腫が認められた。また、交互貼付した結果、連続貼付した結果に比べて皮膚刺激性が弱く、いずれのテープ剤とも明らかな累積刺激性は認められなかった。(社内資料)

以上のことより、本剤は同一部位に連続貼付するよりも、貼付部位を変えることによって皮膚への刺激性が軽減するものと推察された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

3) 本剤のプラセボによる皮膚刺激性試験

本剤の皮膚に対する物理的な影響を評価する目的で、本剤のプラセボと旧フランドルテープ S のプラセボを雄性ウサギの皮膚に 24 時間単回貼付又は繰り返し貼付 (30 分ごと 8 回) し比較検討した。その結果、本剤のプラセボは旧フランドルテープ S のプラセボより剥離時の角質層の損傷が少なく、また皮膚刺激性も弱かった。

このことから、本剤の皮膚に対する物理的な影響は旧フランドルテープ S より少ないことが示唆された。⁶⁹⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：フランドルテープ 40mg 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：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：外箱及びアルミ袋に表示（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	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	該当しない
(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 患者用説明書 →「XⅢ. 備考」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	フランドルテープ 40mg 50枚（(1枚×10)×5） 100枚（(1枚×10)×10） 350枚（(1枚×7)×50）
7. 容器の材質	アルミ袋：ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウム
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：フランドル錠 20mg（トーアエイヨー） ニトロール R カプセル（エーザイ） ニトロール注（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）、他 同効薬：一硝酸イソソルビド アイトロール錠 10mg・20mg（トーアエイヨー） 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） ミリスロール注（日本化薬） ミリステープ（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
9. 国際誕生年月日	不明

X. 管理的事項に関する項目

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：2006年8月4日

承認番号：21800AMX10694

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2006年12月8日

<参考>

旧販売名	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
フランドルテープ	1983年9月21日	1984年3月17日	1984年3月17日
フランドルテープS	1987年3月31日	1987年10月1日	1987年12月15日
	1992年12月25日 (承認事項一部変更)		

フランドルテープS経過措置期間満了日：2007年8月31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：1998年3月12日

効能・効果の冠硬化症がその他の虚血性心疾患に改められた。

14. 再審査期間

フランドルテープ 1983年9月21日～1989年9月20日（終了）

フランドルテープS 1987年3月31日～1989年9月20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
フランドルテープ 40mg	103341001	2171700S1095	620004821

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 塚本 均, 他 : 診療と新薬, **40** (4), p. 285-291 (2003)
- 2) Silvieri, L. A. et al. : Analytical profiles of drug substances, **4**, p. 225-244 (1975)
- 3) Roberts, M. S. et al. : International Journal of Pharmaceutics, **17** (2-3), p. 145-159 (1983)
- 4) Moffat, A. C. et al. : Clarke's Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, London, 1986, p. 691-692
- 5) Hayward, L. D. et al. : Canadian Journal of Chemistry, **40** (3), p. 434-440 (1962)
- 6) 木村邦彦, 他 : 診療と新薬, **35** (7), p. 644-649 (1998)
- 7) 村島正博, 他 : 薬理と治療, **21** (4), p. 1059-1066 (1993)
- 8) 上田 修, 他 : Geriat. Med., **32** (7), p. 869-875 (1994)
- 9) 浦野輝信, 他 : 診療と新薬, **43** (3), p. 297-304 (2006)
- 10) 田中 修, 他 : 臨床薬理, **13** (3), p. 463-475 (1982)
- 11) 石永隆成, 他 : 総合臨床, **36** (3), p. 543-547 (1987)
- 12) 山田和生, 他 : Geriat. Med., **20** (10), p. 1713-1732 (1982)
- 13) 町井 潔, 他 : 臨床医薬, **8** (1), p. 199-212 (1992)
- 14) 外畑 巖, 他 : Prog. Med., **12** (1), p. 205-213 (1992)
- 15) 山田和生, 他 : 薬理と治療, **14** (8), p. 5395-5406 (1986)
- 16) 名越秀樹, 他 : 薬理と治療, **14** (8), p. 5407-5415 (1986)
- 17) 滝島 任, 他 : Prog. Med., **2** (9), p. 1453-1471 (1982)
- 18) 外山淳治, 他 : 医学と薬学, **8** (1), p. 259-270 (1982)
- 19) 平沢邦彦, 他 : 薬理と治療, **10** (8), p. 4723-4730 (1982)
- 20) 待井一男, 他 : 臨床成人病, **12** (11), p. 2267-2277 (1982)
- 21) 加藤和三, 他 : 薬理と治療, **10** (7), p. 4001-4007 (1982)
- 22) 甲谷哲郎, 他 : 呼吸と循環, **31** (2), p. 181-187 (1983)
- 23) 島田冬樹 : 現代の診療, **24** (7), p. 431-434 (1982)
- 24) Gagnon, G. et al. : Br. J. Pharmac., **70** (2), p. 219-227 (1980)
- 25) Matsuoka, I. et al. : Fukushima J. Med. Sci., **32** (1), p. 29-37 (1986)
- 26) Itoh, T. et al. : Br. J. Pharmac., **84** (2), p. 393-406 (1985)
- 27) 伊藤正明, 他 : 血管医学, **5** (2), p. 111-119 (2004)
- 28) 古城健太郎, 他 : 日薬理誌, **80** (4), p. 279-288 (1982)
- 29) 田中啓治, 他 : ICUとCCU, **6** (10), p. 845-852 (1982)
- 30) 齋藤宗靖, 他 : 心臓, **15** (3), p. 335-341 (1983)
- 31) 坂井 誠, 他 : TDM研究, **14** (3), p. 253-259 (1997)
- 32) 中島光好, 他 : 臨床薬理, **18** (4), p. 627-633 (1987)
- 33) 奈良武志 : 化学工業, **37** (4), p. 318-324 (1986)
- 34) 斎藤輝男, 他 : 応用薬理, **19** (3), p. 419-424 (1980)
- 35) Down, W. H. et al. : J. Pharm. Sci., **63** (7), p. 1147-1149 (1974)
- 36) Sisenwine, S. F. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **176** (2), p. 296-301 (1971)
- 37) Dietmann, K. et al. : Med. Welt., **32** (14a), p. 481-491 (1981)
- 38) 古城健太郎, 他 : 日薬理誌, **85** (5), p. 335-342 (1985)
- 39) 松尾典夫, 他 : 日本透析療法学会雑誌, **23** (6), p. 670 (1990)

- 40) 村田敏晃, 他: 透析会誌, **23** (12), p. 1357-1361 (1990)
- 41) 吉田篤博, 他: 腎と透析, **19** (7), p. 1341-1345 (1985)
- 42) 小笠原文雄, 他: 日内会誌, **67** (1), p. 24-34 (1978)
- 43) 広沢弘七郎, 他: 呼吸と循環, **33** (7), p. 903-911 (1985)
- 44) Köllner, H.: Arch. Augenheilk., **83**, p. 135-167 (1918)
- 45) Bailliant, P. et al.: Ann. Oculist., **158**, p. 641-654 (1921)
- 46) 田原昭彦, 他: 老化と疾患, **4** (10), p. 1572-1578 (1991)
- 47) Gagnon, R. L. et al.: Anesthesiology, **51** (1), p. 86-87 (1979)
- 48) Ahmad, S.: Am. Heart. J., **121** (6), p. 1850-1851 (1991)
- 49) 福西康夫, 他: Jpn. Circ. J., **48** (suppl. 1), p. 35 (1984)
- 50) 北浦 泰, 他: 治療, **59** (2), p. 330-338 (1977)
- 51) Bogaert, M. G. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., **22** (9), p. 491-492 (1984)
- 52) 細田瑛一: 日内会誌, **79** (3), p. 105-108 (1990)
- 53) 山田 明, 他: 臨牀と研究, **67** (9), p. 2710-2715 (1990)
- 54) 勝木孝明, 他: JJSHP, **28** (7, 8), p. 793-797 (1992)
- 55) 簗野 倫 監修: 標準皮膚科学 第2版, 医学書院, 1987, p. 74, 76
- 56) 荒川規矩男, 他: 臨牀と研究, **58** (2), p. 533-539 (1981)
- 57) 友池仁暢, 他: 内科, **57** (4), p. 639-642 (1986)
- 58) Physicians' Desk Reference, **46** Edition, 1992, p. 1827-1828
- 59) 齋藤宗靖: 診療と新薬, **35** (6), p. 588-598 (1998)
- 60) 森 博美, 他: 急性中毒情報ファイル, 第4版, 廣川書店, 2008, p. 459
- 61) 山本保博, 他: 今日の治療指針, 医学書院, 2006, p. 1198-1199
- 62) Demots, H. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., **13** (4), p. 786-793 (1989)
- 63) Freedman, S. B. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., **25** (2), p. 349-355 (1995)
- 64) 赤石 誠: 新薬と治療, **45** (6), p. 44-45 (1995)
- 65) 上田恭典, 他: 日本血液学会誌, **45** (6), p. 1165 (1982)
- 66) Strein, K. et al.: Med. Welt., **32** (14a), p. 499-502 (1981)
- 67) 高折修二, 他監訳: グッドマン・ギルマン薬理書 [上] 薬物治療の基礎と臨床, 第12版, 廣川書店, 2013, p. 947-958
- 68) 斎藤輝男, 他: 薬理と治療, **10** (4), p. 2109-2118 (1982)
- 69) 小林一郎, 他: 基礎と臨床, **26** (14), p. 5277-5289 (1992)

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)

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。

[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。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2008年) ^{注1)}
オーストラリア分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1 (1999年) ^{注2)}

<参考：分類の概要>

FDA : Pregnancy Category^{注1)}

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)^{注2)}

B1 : 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 have not shown 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, 985-986

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

XIII. 備考

その他の関連資料

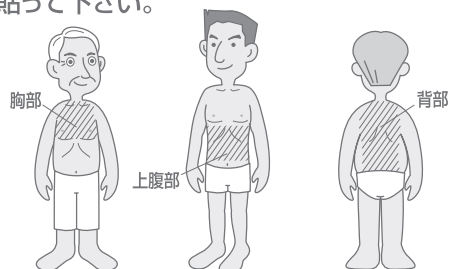
患者用説明書

フランドルテープ[®]40mgを ご使用の方へ

フランドルテープ40mgは、皮膚に貼ることで効果を示す心臓病の薬です。主治医の指示に従って、正しく使用して下さい。

フランドルテープ40mgを貼る場所

胸部、上腹部、背部(斜線部)のどちらかに貼って下さい。



貼るときの注意

- 新しいテープに貼りかえる時は、場所を変えて貼って下さい。
- 同じ場所に貼り続けると、かゆみ、発赤、かぶれなどが生じることがあります。また、貼る場所の汗などを拭きとってから、貼って下さい。
- テープにシワができたときは、シワを伸ばし貼り直して下さい。
- 貼り忘れに気づいたときは、すぐに貼って下さい。

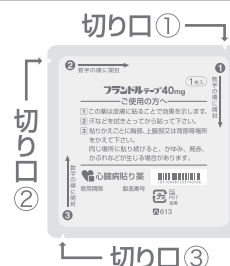
注意事項

- 頭痛や血圧低下が起こることがあります。
- バイアグラ錠などの勃起不全治療薬は絶対に服用しないで下さい。
- このテープは、家族や他の人にあげないで下さい。

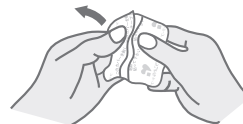
わからないことや、いつもと違うと感じた時は
主治医にご相談下さい。

フランドルテープ40mgの貼り方

アルミ袋の3つの切り口を数字の順に開けて、フランドルテープ40mgを取り出して下さい。



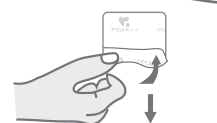
- 1 赤文字の透明なプラスチック面を上にして山折りにし、その片方を剥します。



- 2 あらわれた粘着テープを皮膚に貼ります。



- 3 残った片方の透明なプラスチックをひっくり返し、ずらしてプラスチックを剥します。



- 4 上からおさえて、まんべんなく貼って下さい。



NNA9



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