

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

冠血管拡張剤

硝酸イソソルビド注5mg/10mL「タカタ」

硝酸イソソルビド注50mg/100mL「タカタ」

硝酸イソソルビド注5mg/5mL「タカタ」

硝酸イソソルビド注50mg/50mL「タカタ」

硝酸イソソルビド注100mg/100mL「タカタ」

硝酸イソソルビド注射液

ISOSORUBIDE DINITRATE

剤形	注射剤	
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	硝酸イソソルビド注5mg/10mL「タカタ」	1管(10mL)中 硝酸イソソルビド 5mg
	硝酸イソソルビド注50mg/100mL「タカタ」	1バイアル(100mL)中 硝酸イソソルビド 50mg
	硝酸イソソルビド注5mg/5mL「タカタ」	1管(5mL)中 硝酸イソソルビド 5mg
	硝酸イソソルビド注50mg/50mL「タカタ」	1バイアル(50mL)中 硝酸イソソルビド 50mg
	硝酸イソソルビド注100mg/100mL「タカタ」	1バイアル(100mL)中 硝酸イソソルビド 100mg
一般名	和名：硝酸イソソルビド 洋名：Isosorbide Dinitrate	
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造販売承認年月日：2014年7月4日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2014年12月12日（販売名変更による） 発売年月日 ：1994年9月9日（硝酸イソソルビド注5mg/10mL、50mg/100mL「タカタ」） ：1994年7月11日（硝酸イソソルビド注5mg/5mL、50mg/50mL、100mg/100mL「タカタ」）	
開発・製造販売（輸入） ・提携販売会社名	製造販売元：高田製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp	

本IFは2016年11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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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 A 4 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 21 年 4 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、今後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	1. 警告内容とその理由	21
1. 開発の経緯	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	21
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 23	
II. 名称に関する項目	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 23	
1. 販売名	3	5. 慎重投与内容とその理由	24
2. 一般名	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
3. 構造式又は示性式	3	7. 相互作用	25
4. 分子式及び分子量	4	8. 副作用	26
5. 化学名（命名法）	4	9. 高齢者への投与	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
7. CAS 登録番号	4	11. 小児等への投与	28
III. 有効成分に関する項目	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
1. 物理化学的性質	5	13. 過量投与	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	14. 適用上の注意	28
3. 有効成分の確認試験法	5	15. その他の注意	29
4. 有効成分の定量法	6	16. その他	29
IV. 製剤に関する項目	7	IX. 非臨床試験に関する項目	30
1. 剤形	7	1. 薬理試験	30
2. 製剤の組成	8	2. 毒性試験	30
3. 注射剤の調製法	8	3. 動物での体内動態	30
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	X. 管理的事項に関する項目	32
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	1. 規制区分	32
6. 溶解後の安定性	12	2. 有効期間又は使用期限	32
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	3. 貯法・保存条件	32
8. 生物学的試験法	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	5. 承認条件等	32
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	6. 包装	32
11. 力価	13	7. 容器の材質	33
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	8. 同一成分・同効薬	33
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	9. 国際誕生年月日	33
14. その他	13	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
V. 治療に関する項目	14	11. 薬価基準収載年月日	33
1. 効能又は効果	14	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	34
2. 用法及び用量	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
3. 臨床成績	14	14. 再審査期間	34
VI. 薬効薬理に関する項目	16	15. 投与期間制限医薬品に関する情報	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16	16. 各種コード	34
2. 薬理作用	16	17. 保険給付上の注意	34
VII. 薬物動態に関する項目	17	XI. 文献	35
1. 血中濃度の推移・測定法	17	1. 引用文献	35
2. 薬物速度論的パラメータ	18	2. その他の参考文献	35
3. 吸収	18	XII. 参考資料	36
4. 分布	18	1. 主な外国での発売状況	36
5. 代謝	19	XIII 備考	36
6. 排泄	20	1. その他の関連資料	36
7. トランスポーターに関する情報	19		
8. 透析等による除去率	20		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

硝酸イソソルビドは 1937 年に合成されたニトロ化合物で、冠動脈拡張作用、静脈系容量血管拡張作用を有することから、急性心不全、不安定狭心症の治療及び冠動脈造影時の冠攣縮寛解に用いられる。

本剤は高田製薬株式会社が後発医薬品として開発・企画した硝酸イソソルビドを主成分とする注射剤で、従来の 0.05% 製剤は液量が 10mL であるが、急性心不全患者は体液量を制限されることが多いことから、点滴静注時の注入水分量を削減できる、より高濃度の 0.1% 製剤を開発した。また、緊急投与時の簡便性を考慮し、アンプル製剤(5mg/10mL、5mg/5mL)のほかに、アンプルカットの必要がなく、そのまま点滴静注が可能なバイアル製剤(50mg/100mL 及び 50mg/50mL、100mg/100mL)の開発を行った。1994 年に高田製薬株式会社が製造承認を受け、塩野義製薬株式会社が発売した。

また、精製ゼラチンによるショック、アナフィラキシー様症状を回避するために、0.1% 製剤の添加物から「精製ゼラチン」を削除し、2002 年 4 月 8 日に製造承認事項一部変更承認を取得した。なお、2009 年に塩野義製薬株式会社から高田製薬株式会社に販売移管された。

2014 年 12 月に販売名を硝酸イソソルビド注 5mg/10mL「タカタ」、硝酸イソソルビド注 50mg/100mL「タカタ」、硝酸イソソルビド注 5 mg/5 mL「タカタ」、硝酸イソソルビド注 50mg/50mL「タカタ」及び硝酸イソソルビド注 100mg/100mL「タカタ」に変更し、同年 12 月より発売している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 硝酸イソソルビド注 50mg/100mL「タカタ」、50mg/50mL「タカタ」及び 100mg/100mL「タカタ」のバイアル製剤では、いずれもアンプルカットに時間を要することなく、緊急時に直接点滴静注が可能であり、簡便性にすぐれている。

一般臨床試験において、既存の 0.05% アンプル製剤と簡便性を比較した評価対象例は 116 例であった³⁻⁶⁾。この簡便性の内容を表IV-2 に示した。これら 3 つの内容について、それぞれを 5 段階で評価し、結果を表IV-3 に示した³⁻⁶⁾。

簡便性の内容(バイアル製剤について)

簡便性	評価の内容
作業効率	緊急時の対応、あるいは薬液調製に要する時間等
安全性	アンプルカット時の怪我、汚染・異物混入等
廃棄処理	使い終わった容器の廃棄・処理

バイアル製剤の簡便性

簡便性	評価対象例	使いやすい	やや使いやすい	変わらない	やや使いにくい	使いにくい
作業効率	116 例	79 例(68.1%)	37 例(31.9%)	0	0	0
安全性	116 例	79 例(68.1%)	35 例(30.2%)	2 例(1.7%)	0	0
廃棄処理	116 例	62 例(53.4%)	19 例(16.4%)	1 例(0.9%)	0	34 例(29.3%)

- (2) 硝酸イソソルビド注 5 mg/5 mg「タカタ」、50 mg/50mL「タカタ」及び 100 mg/100mL「タカタ」は、高濃度の製剤であり、体液量が制限されている急性心不全患者において注入水分量を削減できる。
- (3) 心臓に対しては前負荷、後負荷共軽減し、うっ血性心不全の血行動態を改善する。また、血管平滑筋に直接作用して血管を拡張する。その効果はニトログリセリンより弱い、持続性がある。
- (4) 承認時における急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)を対象とした有効性評価対象例は、硝酸イソソルビド 0.05%製剤において 47 例、硝酸イソソルビド 0.1%製剤において 41 例であり、有効数例はそれぞれ 26 例/47 例(55.3%)、23 例/41 例(56.1%)であった。また、不安定狭心症を対象とした有効性評価対象例は、硝酸イソソルビド 0.05%製剤において 7 例、硝酸イソソルビド 0.1%製剤において 14 例であり、有効数例はそれぞれ 6 例/7 例、12 例/14 例(85.7%)であった。
- (5) 承認時における一般臨床試験において、急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)患者及び不安定狭心症患者を対象とした安全性評価対象例 113 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 13 例(11.5%)に認められた。その内訳は、血圧低下が 11 例(9.7%)、頭痛が 2 例(1.8%)であった。また、本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないが、副作用として、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、頭痛等があらわれることがある。
- (6) 重大な副作用:ショック、心室細動、心室頻拍があらわれることがある。
- (「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

硝酸イソソルビド注5mg/10mL「タカタ」

硝酸イソソルビド注50mg/100mL「タカタ」

硝酸イソソルビド注5mg/5mL「タカタ」

硝酸イソソルビド注50mg/50mL「タカタ」

硝酸イソソルビド注100mg/100mL「タカタ」

(2) 洋名

Isosorbide Dinitrate 5mg/10mL “TAKATA”

Isosorbide Dinitrate 50mg/100mL “TAKATA”

Isosorbide Dinitrate 5mg/5mL “TAKATA”

Isosorbide Dinitrate 50mg/50mL “TAKATA”

Isosorbide Dinitrate 100mg/100mL “TAKATA”

(3) 名称の由来

一般名による

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

硝酸イソソルビド(JAN)[日局]

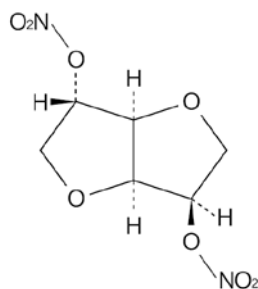
(2) 洋名（命名法）

Isosorbide Dinitrate (JAN, INN)

(3) ステム

該当資料なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_6H_8N_2O_8$

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

治験成分記号: ST-64

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¹⁾

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のにおいがある。
急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

(2) 溶解性¹⁾

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量 *		日本薬局方による溶解性の用語
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1 mL 未満		極めて溶けやすい
アセトン	1 mL 未満		極めて溶けやすい
クロロホルム	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
トルエン	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
メタノール	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
エタノール(95)	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
水	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

*: 日局 15 通則 29 による

(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℃¹⁾

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

21.9[1-オクタノール/水]²⁾

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +134~+139°¹⁾

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「硝酸イソソルビド」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日局「硝酸イソソルビド」の純度試験及び定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

組成・性状

販売名	硝酸イソソルビド注 5mg/10mL「タカタ」	硝酸イソソルビド注50mg/100mL「タカタ」
成分・含量	1管(10 mL)中 硝酸イソソルビド 5 mg	1バイアル(100 mL)中 硝酸イソソルビド 50 mg
添加物	D-マンニトール(0.5 g)、 クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、注射用水	D-マンニトール(5g) クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物
性状・剤形	無色澄明の液で、においはない。 (注射剤)	無色澄明の液で、においはない。 (注射剤)
pH	4.0 ~ 6.0	4.0 ~ 6.0
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約 1	約 1
容器中の特殊な 気体の有無及び種類	なし	なし

販売名	硝酸イソソルビド注 5mg /5mL「タカタ」	硝酸イソソルビド注50mg /50mL「タカタ」	硝酸イソソルビド注100mg/ 100mL「タカタ」
成分・含量	1管(5 mL)中 硝酸イソソルビド 5 mg	1バイアル(50 mL)中 硝酸イソソルビド 50 mg	1バイアル(100 mL)中 硝酸イソソルビド 100 mg
添加物	D-マンニトール(0.25g)、 クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物	D-マンニトール(2.5g)、 クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物	D-マンニトール(5g)、 クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物
性状・剤形	無色澄明の液で、においはない。(注射剤)	無色澄明の液で、においはない。(注射剤)	無色澄明の液で、においはない。(注射剤)
pH	4.0 ~ 6.0	4.0 ~ 6.0	4.0 ~ 6.0
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約 1	約 1	約 1
容器中の特殊な 気体の有無及び種類	なし	なし	なし

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等
上記「組成・性状」参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類
上記「組成・性状」参照

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量
組成・性状参照

(2) 添加物
組成・性状参照

(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

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

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、36ヵ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、硝酸イソソルビド 0.05%製剤及び硝酸イソソルビド 0.1%製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

(1) 硝酸イソソルビド注 5mg/10mL「タカタ」、硝酸イソソルビド注 50mg/100mL「タカタ」

1) 長期保存試験

製剤の安定性(長期保存試験)

(1ロットの測定値)

保存条件	製剤	保存期間	性状	pH	浸透圧比	含量* (%)
室温	硝酸イソソルビド注 5mg/10mL「タカタ」	試験開始時	無色澄明	4.25	1.06	102.25
		6ヵ月	無色澄明	4.23	1.06	102.33
		12ヵ月	無色澄明	4.31	1.06	102.94
		18ヵ月	無色澄明	4.32	1.05	102.22
		24ヵ月	無色澄明	4.15	1.03	101.60
		30ヵ月	無色澄明	4.36	1.10	100.98
		36ヵ月	無色澄明	4.34	1.02	101.82
	硝酸イソソルビド注 50mg/100mL「タカタ」	試験開始時	無色澄明	4.18	1.00	99.99
		6ヵ月	無色澄明	4.03	1.03	102.23
		12ヵ月	無色澄明	4.21	1.04	99.66
		18ヵ月	無色澄明	4.06	1.03	98.88
		24ヵ月	無色澄明	4.35	1.04	101.79
		30ヵ月	無色澄明	4.18	1.04	96.94
		36ヵ月	無色澄明	4.13	1.01	98.14

* : 表示量に対する百分率 (%) で表示、測定法; HPLC (High Performance Liquid Chromatography ; 液体クロマトグラフィー)
高田製薬社内資料(1997)

2) 加速試験

製剤の安定性(加速試験)

(3ロットの平均値)

保存条件	製剤	保存期間	性状	pH	浸透圧比	含量* (%)
40℃、 75%RH	硝酸イソソルビド注 5mg/10mL「タカタ」	試験開始時	無色澄明	4.61	1.01	100.8
		2ヵ月	無色澄明	4.62	1.02	100.5
		4ヵ月	無色澄明	4.62	1.03	100.5
		6ヵ月	無色澄明	4.65	1.00	100.6
	硝酸イソソルビド注 50mg/100mL「タカタ」	試験開始時	無色澄明	4.55	1.01	100.2
		2ヵ月	無色澄明	4.58	1.02	101.0
		4ヵ月	無色澄明	4.58	1.04	100.0
		6ヵ月	無色澄明	4.59	1.01	100.2

* : 表示量に対する百分率 (%) で表示、測定法; HPLC

高田製薬社内資料(1991)

3) 希釈後の安定性

本品 5 mL に生理食塩液及び 5%ブドウ糖注射液を加えて各々 250 mL に希釈した液を気密容器に入れ、25℃及び 5℃で保存した。

製剤の安定性(希釈後の安定性)

(3 ロットの平均値)

希釈に用いた輸液	保存条件	保存期間	性状	pH	含量* (%)
生理食塩液	25℃	試験開始時	無色澄明	5.50	100
		6 hr	無色澄明	5.53	99.8
		24 hr	無色澄明	5.43	99.7
		48 hr	無色澄明	5.45	100.8
	5℃	試験開始時	無色澄明	5.50	100
		6 hr	無色澄明	5.50	100.5
		24 hr	無色澄明	5.43	100.6
		48 hr	無色澄明	5.39	100.5
5%ブドウ糖注射液	25℃	試験開始時	無色澄明	4.76	100
		6 hr	無色澄明	4.69	99.9
		24 hr	無色澄明	4.69	100.7
		48 hr	無色澄明	4.65	99.9
	5℃	試験開始時	無色澄明	4.76	100
		6 hr	無色澄明	4.61	100.0
		24 hr	無色澄明	4.62	100.7
		48 hr	無色澄明	4.58	99.2

*: 初期値に対する百分率(%)で表示、測定法;HPLC

高田製薬社内資料(1991)

4) 苛酷試験(参考)

アンプルでの光安定性試験結果

光(1000 lx)、室温(15~30℃) (1 ロットの測定値)

試験薬剤	測定項目	開始時	1箇月後	2箇月後	3箇月後
硝酸イソソルビド注 5mg/10mL「タカタ」	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.4	4.4	4.4	4.4
	純度試験	適	適	適	適
	含量 (%)	99.5	98.7	98.4	98.7

高田製薬社内資料(2017)

(2) 硝酸イソソルビド注 5mg/5mL「タカタ」、硝酸イソソルビド注 50mg/50mL「タカタ」

硝酸イソソルビド注 100mg/100mL「タカタ」

1) 長期保存試験

製剤の安定性(長期保存試験)

(1 ロットの測定値)

保存条件	製剤	保存期間	性状	pH	浸透圧比	含量* (%)
室温	硝酸イソソルビド注 5mg/5mL「タカタ」	試験開始時	無色澄明の液でない	4.35	1.06	100.52
		12ヵ月	無色澄明の液でない	4.45	1.06	101.40
		24ヵ月	無色澄明の液でない	4.50	1.04	100.55
	硝酸イソソルビド注 50mg/50mL「タカタ」	試験開始時	無色澄明の液でない	4.25	1.07	101.13
		12ヵ月	無色澄明の液でない	4.24	1.07	101.08
		24ヵ月	無色澄明の液でない	4.25	1.04	101.10
	硝酸イソソルビド注 100mg/100mL「タカタ」	試験開始時	無色澄明の液でない	4.22	1.05	99.87
		12ヵ月	無色澄明の液でない	4.21	1.04	99.49
		24ヵ月	無色澄明の液でない	4.23	1.01	99.75

*: 表示量に対する百分率(%)で表示、測定法;HPLC

高田製薬社内資料(2004)

2) 加速試験

製剤の安定性(加速試験)

(3 ロットの平均値)

保存条件	製剤	保存期間	性状	pH	浸透圧比	含量* (%)
40℃ ^{注)}	硝酸イソソルビド注 50mg/50mL「タカタ」	試験開始時	無色澄明の液でない	4.25	1.05	99.2
		1ヵ月	無色澄明の液でない	4.26	1.03	99.1
		3ヵ月	無色澄明の液でない	4.29	1.02	98.6
		6ヵ月	無色澄明の液でない	4.23	1.04	98.6

注): 密封容器のため、加速条件に湿度設定をしていない。

*: 表示量に対する百分率(%)で表示、測定法;HPLC

高田製薬社内資料(2004)

3) 苛酷試験 (参考)

製剤の安定性(相対比較試験)

新処方品 *と旧処方品 **の相対比較試験

保存条件:60°C (1ロットの測定値)

製剤		外観		pH		含量 *** (%)	
		試験開始時	3週間	試験開始時	3週間	試験開始時	3週間
硝酸イソソルビド注 50mg/50mL「タカタ」	新処方品 *	無色透明の液で においはない	変化なし	4.29	4.28	100	100
	旧処方品 **	無色透明の液で においはない	変化なし	4.31	4.27	100	98.9

*:新処方品;精製ゼラチンを含有しない製剤

** :旧処方品;精製ゼラチンを含有する製剤

***:初期値に対する残存率 (%)で表示、測定法;HPLC

高田製薬社内資料(2001)

アンプルでの光安定性試験結果

光(1000 lx)、室温(15~30°C) (1ロットの測定値)

試験薬剤	測定項目	開始時	1箇月後	2箇月後	3箇月後
硝酸イソソルビド注 5mg/5mL「タカタ」	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.4	4.4	4.5	4.4
	純度試験	適	適	適	適
	含量 (%)	99.1	98.6	97.9	97.4

高田製薬社内資料(2017)

4) 希釈後の安定性

本品 5 mg/5mL に生理食塩液及び 5%ブドウ糖液を加えて各々 250 mL に希釈した液を、室温 (15~30°C)、1000 lxで保存した。

生理食塩液またはブドウ糖液に配合後の光安定性試験結果

光(1000 lx)、室温(15~30°C) (1ロットの測定値)

配合薬剤	測定項目	配合直後	8時間後	24時間後	48時間後
生理食塩液 (大塚生食注)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.3	5.3	5.4	5.5
	含量 (残存率) (%)	100.0	100.2	100.4	100.1
ブドウ糖液 (大塚糖液 5%)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.1	5.0	5.2	5.2
	含量 (残存率) (%)	100.0	100.0	100.4	100.5

高田製薬社内資料(2017)

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）

該当資料なし

[参考資料] pH 変動試験

製品名	pH (製品企画)	イニシャル pH	0.1mol/L HCl	滴加後のpH	移動指数	変化所見
			0.1mol/L NaOH			
硝酸イソソルビ ド 0.05%製剤	4.0～6.0	4.46	10.0mL	1.30(最終pH)	3.16	変化なし
			10.0mL	12.36(最終 pH)	7.90	変化なし
硝酸イソソルビ ド 0.1%製剤	4.0～6.0	4.11	10.0mL	1.34(最終 pH)	2.77	変化なし
			10.0mL	12.39(最終 pH)	8.28	変化なし

高田製薬社内資料(2009)

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

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

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

輸液セットへの吸着

ポリ塩化ビニル製の輸液セットを用いる場合、硝酸イソソルビドはポリ塩化ビニル製の輸液セットに吸着し、その吸着量は輸液の流速が遅いほど、また、管が長いほど増加するので、できるかぎり希釈し、短い管を用いて流速を上げることが望ましい。

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
3. 冠動脈造影時の冠攣縮寛解

2. 用法及び用量

1. 急性心不全

通常、成人には、本剤を注射液そのまま、又は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液等で希釈して 0.1 ~ 0.001% (ただし、0.05%注の場合は 0.05 ~ 0.001%) 溶液とし、硝酸イソソルビドとして 1 時間あたり 1.5 ~ 8 mg 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 10 mg までとする。

2. 不安定狭心症

通常、成人には、本剤を注射液そのまま、又は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液等で希釈して 0.1 ~ 0.001% (ただし、0.05%注の場合は 0.05 ~ 0.001%) 溶液とし、硝酸イソソルビドとして 1 時間あたり 2 ~ 5 mg 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。

3. 冠動脈造影時の冠攣縮寛解

通常、成人には、冠動脈造影時に本剤を注射液そのまま、硝酸イソソルビドとして 5 mg をカテーテルを通し、バルサルバ洞内に 1 分以内に注入する。なお、投与量は患者の症状に応じて適宜増減する、投与量の上限は 10 mg までとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

冠動脈造影時に冠攣縮を誘発した場合は、迅速に攣縮寛解のための処置を行うこと。また、まれに完全閉塞寛解時に reperfusion injury によると考えられる心室細動などの危険な不整脈や血圧低下を起こすことがあるので、電氣的除細動などの適切な処置を行うこと。

(解説)

エルゴノビン負荷で誘発した冠攣縮による完全閉塞を寛解した際、1 例に reperfusion injury によると考えられる心室細動、血圧低下がみられ、カウンターショックにより洞調律に復帰したとの報告がある⁷⁾。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

承認時における急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)及び不安定狭心症を対象とした一般臨床試験での有効率は下表のとおりであった。

一般臨床試験における有効率

疾患名	硝酸イソソルビド 0.05%製剤		硝酸イソソルビド 0.1%製剤	
	有効例数/有効性 評価対象例数	有効率 (%)	有効例数/有効性 評価対象例数	有効率 (%)
急性心不全 (慢性心不全の急性 増悪期を含む)	26 例/47 例 ⁴⁾	55.3	23 例/41 例 ⁵⁾	56.1
不安定狭心症	6 例/7 例 ⁶⁾	—	12 例/14 例 ⁷⁾	85.7

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- 1) 作用部位:血管平滑筋
- 2) 作用機序:血管平滑筋に直接作用して血管を拡張する。また特異的に冠動脈を拡張し冠血管抵抗を減少させるとともに側副血行路も拡張し、虚血部心筋への酸素供給を増加させる。その効果はニトログリセリンより弱い^{1、11)}。cGMP 産生作用が認められている¹²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) 静脈(容量血管)を拡張することにより、静脈還流の減少、肺動脈楔入圧及び左室拡張終期圧の低下(前負荷の軽減)をもたらし、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)させることにより、心筋の酸素需要を軽減させる^{1、13)}。
- 2) 急性心筋梗塞等に伴う急性心不全に対して速やかに血行動態を改善し、肺うっ血や呼吸困難等を軽減、消失させることが認められている¹⁴⁾。
- 3) 冠動脈を拡張し冠血管抵抗を減少させるとともに側副血行路も拡張し、虚血部心筋への酸素供給を増加させる。その効果はニトログリセリンより弱い^{1、11)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

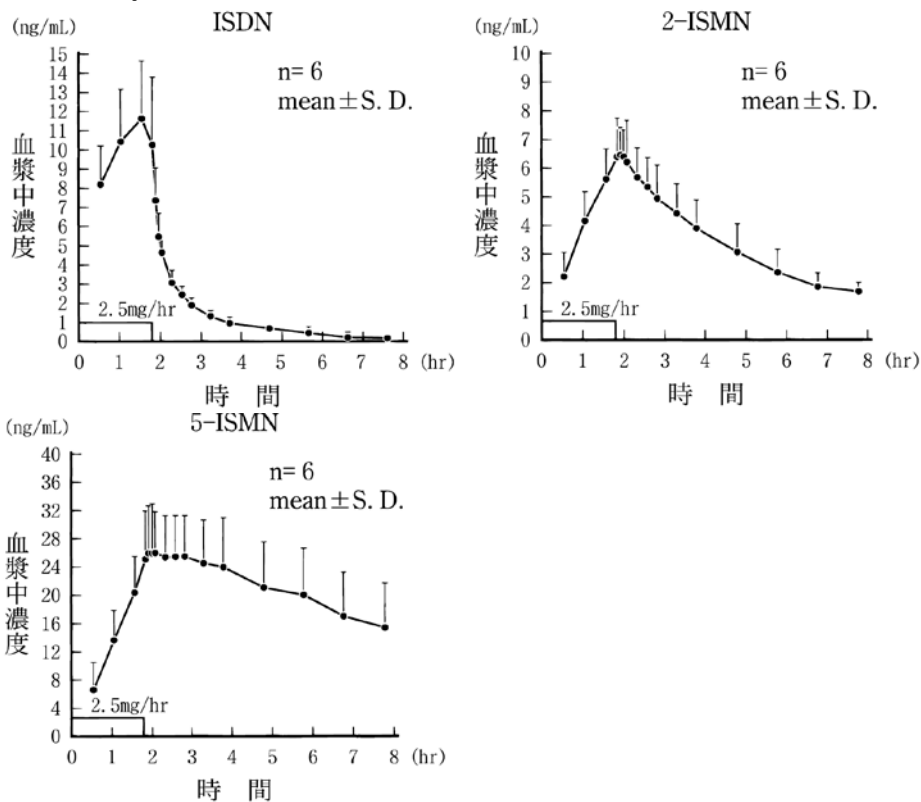
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 通常用量での血中濃度 (参考：海外データ)

心不全患者 6 例に硝酸イソソルビド (ISDN) 2.5 mg/hr を 1.75 時間静脈内投与し、投与終了後 6 時間までの ISDN 及び活性代謝物の 2-モノ硝酸イソソルビド (2-ISMN)、5-モノ硝酸イソソルビド (5-ISMN) の血漿中濃度を測定した。点滴終了時、ISDN の血漿中濃度は 9 ~ 16 ng/mL で、その後急速に減少し、点滴終了後約 5 時間で 0.5 ng/mL となった。また、薬物速度論的パラメータは表 VIII-1 のとおりであった¹⁵⁾。



硝酸イソソルビド 2.5mg/hr を 1.75 時間持続点滴時の血漿中濃度

薬物速度論的パラメータ (心不全患者、硝酸イソソルビド持続点滴時)

投与量	n	測定物質	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-1.75} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
ISDN* 2.5 mg/hr、 1.75 時間点滴	6	ISDN*	—	25.1 ± 5.5	2.33 ± 0.61
	6	2-ISMN**	6.91 ± 1.00	36.2 ± 8.8	2.95 ± 0.41
	6	5-ISMN***	28.0 ± 6.2	300.3 ± 120.1	5.98 ± 2.22

:ISDN;硝酸イソソルビド、:2-ISMN;2-モノ硝酸イソソルビド (活性代謝物)

***:5-ISMN;5-モノ硝酸イソソルビド (活性代謝物)

測定法:GC (Gas Chromatography; ガスクロマトグラフィー) (mean ± S.D.)

(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

(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

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

当社に該当資料なし

(参考:「IX. 3. (2) 分布」の項)

(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

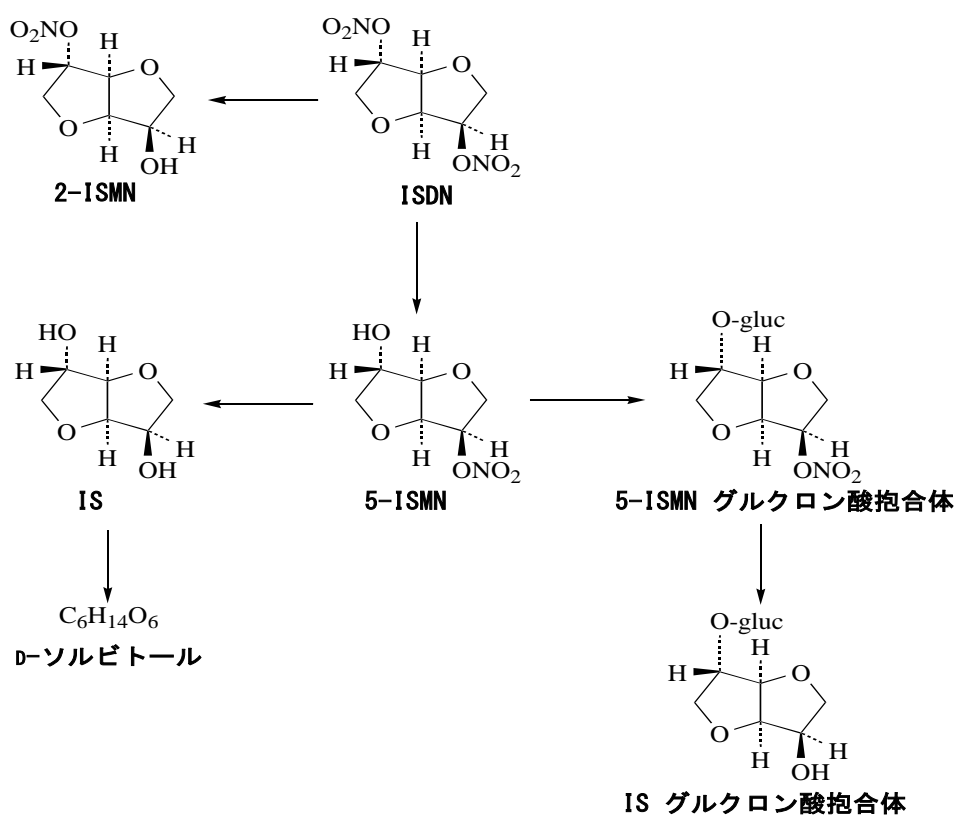
該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（参考：海外データ）

経口投与された硝酸イソソルビド (ISDN) は主に肝臓でニトロ化され、2 種の活性代謝物[2-モノ硝酸イソソルビド(2-ISMN)、5-モノ硝酸イソソルビド(5-ISMN)]及びイソソルビド(IS)に代謝される。

次のような代謝経路が推定されている¹⁷⁾。



硝酸イソソルビド (ISDN) の代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

2-モノ硝酸イソソルビド(2-ISMN)、5-モノ硝酸イソソルビド(5-ISMN)には硝酸イソソルビドに比べて弱いながらも活性がある¹⁸⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「薬物速度論的パラメータ(心不全患者、硝酸イソソルビド持続点滴時)」参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎臓¹⁹⁾

(2) 排泄率

(3) 排泄速度 (参考: 海外データ)

健康成人男子2例に、¹⁴C-標識硝酸イソソルビド (ISDN) 5 mg を経口投与したとき、投与後24時間で約78%、120時間で約99%の放射能が尿中に回収された¹⁷⁾。(測定法: 薄層クロマトグラフィー)

7. トランスポーターに関する情報

該当しない

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析 (参考: 海外データ)

慢性透析患者1例に硝酸イソソルビド (ISDN) 40 mg を経口投与したときの透析率は44 ~ 60%であった²⁰⁾。

硝酸イソソルビド経口投与時の透析率

血液透析開始後 経過時間 (min)	ISDN 投与後 経過時間 (min)	透析率 (%)
30	210	44
120	300	44
240	60	60

測定法: TLC (Thin Layer Chromatography; 薄層クロマトグラフィー)

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

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

添付文書に記載なし

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)

本剤の血管拡張作用による血圧低下で更に症状を悪化させる。

[参考]

中野眞汎:医薬品の使用禁忌とその理由、pp. 120-121, 医薬ジャーナル社、大阪 (1995)

2. Eisenmenger 症候群又は原発性肺高血圧症の患者 [血圧低下によりショックを起こすことがある。]

(解説)

これらは肺小血管閉鎖があり、右房圧は高いが、肺うっ血症状のない場合に投与すると前負荷、後負荷の減少により血圧低下や心拍出量低下が強くあらわれることがある。

<Eisenmenger 症候群>

左右短絡のある奇形[心房中隔欠損症(ASD: atrial septal defect)、心室中隔欠損症(VSD: ventricular septal defect)]では肺血流量の増加があり、肺高血圧症が悪化して右室から左室へ静脈血が混入しチアノーゼを呈する疾患

<原発性肺高血圧症>

先天的に肺小血管閉鎖がある疾患

[参考]

中野眞汎:医薬品の使用禁忌とその理由、pp. 120-121, 医薬ジャーナル社、大阪 (1995)

3. 右室梗塞の患者 [血圧低下によりショックを起こすことがある。]

(解説)

右室梗塞の患者は、右室ポンプ機能低下から静脈系への血液の滞留が考えられるが、本剤投与により前負荷が減少し、更に静脈還流量が減少し、ショックを起こすおそれがある。

[参考]

中野眞汎:医薬品の使用禁忌とその理由、pp. 120-121, 医薬ジャーナル社、大阪 (1995)

4. 脱水症状のある患者 [血圧低下によりショックを起こすことがある。]

(解説)

脱水が起こると前負荷が減少し、左室充満圧の低下から心拍出量は低下する。本剤投与で更に前負荷を低下させると心拍出量はなお低下し、ショックを起こすおそれがある。

[参考]

中野眞汎:医薬品の使用禁忌とその理由、pp. 120-121, 医薬ジャーナル社、大阪 (1995)

5. 神経循環無力症の患者 [本剤の効果がなく、本剤投与により血圧低下等があらわれることがある。]

(解説)

神経循環無力症の患者に対し、本剤をバルサルバ洞内に投与したところ、収縮期圧が 120 mmHg から 56 mmHg に低下しプレショック状態となった 1 例が報告されている。

< 神経循環無力症 (NCA: neurocirculatory asthenia) >

心理的ストレスによって身体機能が病的状態に陥り、胸痛、動悸、呼吸困難、めまい、不安感等が発症する心臓疾患で、 β 受容体の機能亢進が原因の一つと考えられているが不明の点が多い。一般に内科医は心臓神経症、循環器科医は神経循環無力症、神経科医は心身症の診断名を用いている。

[参考]

中野眞汎:医薬品の使用禁忌とその理由、pp. 120-121, 医薬ジャーナル社、大阪 (1995)

6. 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)

本剤により脈絡膜の血管が拡張し、それによる容積増大が眼圧を上昇させると考えられるが、この眼圧上昇は房水の流出増大で代償される。したがって、隅角が開いていれば、この代償機転が機能して眼圧は正常を保てるが、閉じていれば代償機転は働かないので眼圧は上昇するおそれがある。

[参考]

中野眞汎:医薬品の使用禁忌とその理由、pp. 120-121, 医薬ジャーナル社、大阪 (1995)

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)

本剤やニトログリセリンによる薬疹や呼吸困難等のアレルギーの既往歴のある患者には、本剤の投与により重篤な副作用があらわれるおそれがある。

8. 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)

内出血のおそれのある頭部外傷や脳出血のある患者に投与すると、脳血管拡張により再出血のおそれがある。

[参考]

9. 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）を投与中の患者〔併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。〕（「5. 相互作用」の項参照）

（解説）

本剤はグアニル酸シクラーゼを活性化し、GTPからサイクリックGMP(cGMP)の産生を促進して細胞内のCa²⁺濃度を低下させることにより、血管拡張作用を示す。一方、タダラフィルは、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と同じホスホジエステラーゼ 5 阻害剤であり cGMP の分解を抑制する。このため、両剤を併用すると cGMP の増大を介する本剤の降圧作用が増強され、過度に血圧が低下するおそれがある。

〔参考〕

厚生省医薬安全局:医薬品等安全性情報 No. 149, pp. 7-13 (1998)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

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〔更に血圧を低下させるおそれがある。〕

（解説）

本剤は細動脈血管を拡張して更に血圧を下げることもあるので、慎重に少量から投与を開始し徐々に増量する。使用中や増量時には頻回の血圧測定が必要である。

(2) 左室充満圧の低い患者〔血圧低下及び心拍出量低下のおそれがある。〕

（解説）

左室充満圧の低い心原性ショック、右室梗塞、脱水症状等の患者に、更に前負荷を低下させる本剤の投与は、血圧及び心拍出量がより低下するおそれがあるため禁忌である。肺動脈楔入圧が高い患者には心拍出量減少に注意しながら使用すれば有用である。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

重要な基本的注意

(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。

(2) 投与中に血圧低下等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）

血圧低下は本剤の薬理作用である血管拡張の結果として認められることがある。使用中、増量時等頻回の血圧測定を必要とする。血圧低下症例はカテコールアミン剤の使用等で回復する場合が多い。

(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等と併用することが望ましい。

(解 説)

心筋収縮力低下による低心拍出量症状(LOS:low output syndrome)を伴う場合は、血管拡張療法のみでは改善がみられない場合が多いので、カテコールアミン剤との併用が望ましい。

(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)

患者への過剰投与を回避するために記載している。

(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денаフィルクエン酸塩、バルデナフィルクエン酸塩水和物、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)

「2. 禁忌とその理由 禁忌 9.」参照

5. 慎重投与内容とその理由

「4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

「3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由」参照

7. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩（バイアグラ、レバチオ） バルденаフィル塩酸塩水和物（レビトラ） タダラフィル（シアリス、アドシルカ、ザルティア）	併用により、降圧作用を増強することがある。	本剤は cGMP の産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する本剤の降圧作用が増強する。
グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 リオシグアト（アデムパス）		本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともに cGMP の産生を促進することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤	血圧低下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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **ショック（頻度不明）**：ショック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（頻度不明）**：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等の危険な不整脈があらわれることがある。このような場合には、電氣的除細動等の適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

種 類	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)上昇、ALT(GPT)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

1) 急性心不全

安全性評価対象例 89 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 10 例 (11%) に認められた。その内訳は、血圧低下が 10 例であった^{3, 4)}。

2) 不安定狭心症

安全性評価対象例 24 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 3 例 (13%) に認められた。その内訳は、頭痛が 2 例と血圧低下が 1 例であった^{5, 6)}。

3) 日本でみられていない外国での副作用報告及びその出典

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 2. 7 禁忌内容とその理由」に以下の記載あり。

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」に以下の記載あり。

- 1) ショック: ショック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。

「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」に以下の記載あり。

過敏症: 発疹

(7) 副作用発生原因及び処置方法

冠動脈造影時の心室細動、心室頻拍(再灌流不整脈)

発生原因: 冠動脈造影時に冠攣縮による完全閉塞を寛解した際、まれに reperfusion injury(再灌流障害)によると考えられる心室細動等の危険な不整脈や血圧低下を起こすことがある。これは高度虚血ないし一部壊死に陥った心筋に冠血流を再開(再灌流)させることによって生じるフリーラジカルによる心筋障害、細胞内の Ca^{2+} イオンの過負荷、細胞外 K^+ イオン、カテコールアミン等が関わりとされている^{8,9)}。

処置方法: 心室細動を停止させるのは直流通電による電氣的除細動が唯一の治療法で、心室細動を認めたら直ちに 200 J(ジュール)の体外式除細動を行う。1 回目の通電が無効な場合は、直ちに 2 回目の通電を 300 ~ 400 J(ジュール)で行う。これは心室細動は持続時間が長くなると除細動が困難になるためであるが、カテーテル検査中に偶発的に生じた心室細動等は、患者の意識が清明なうちに通電すると苦痛が大きい。2 回目の通電で心室細動が停止しない場合は心臓マッサージ、人工呼吸、カテコールアミン投与を行って通電を繰り返す。心室細動が停止したら発症の誘引となる因子(心筋虚血、低酸素、電解質異常、薬物中毒、心不全状態、徐脈、感染等)を治療し、できる限りの再発予防に努める¹⁰⁾。

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。]
(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。[動物試験(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。[使用経験がない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

13. 過量投与

添付文書に記載なし

14. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 使用に際して、硝酸イソソルビドが吸着しないポリエチレン製の輸液セットを用いること。
- 2) ポリ塩化ビニル製の輸液セットを用いる場合には、硝酸イソソルビドはポリ塩化ビニル製の輸液セットに吸着し、その吸着量は輸液の流速が遅いほど、また、管が長いほど増加するので、できるかぎり希釈し、短い管を用いて流速を上げることが望ましい。

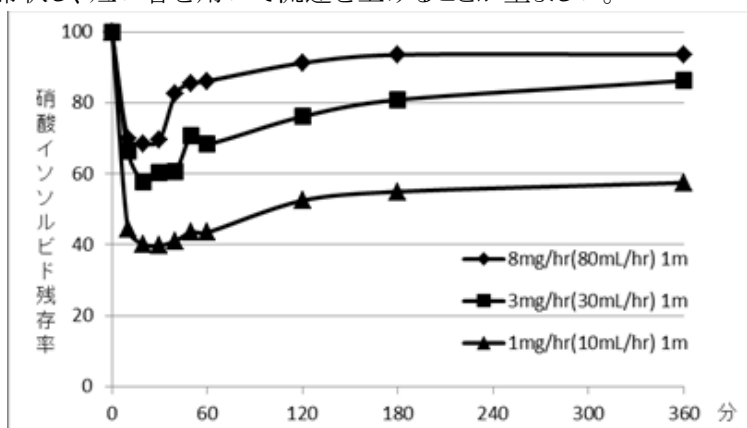


図 点滴速度の影響

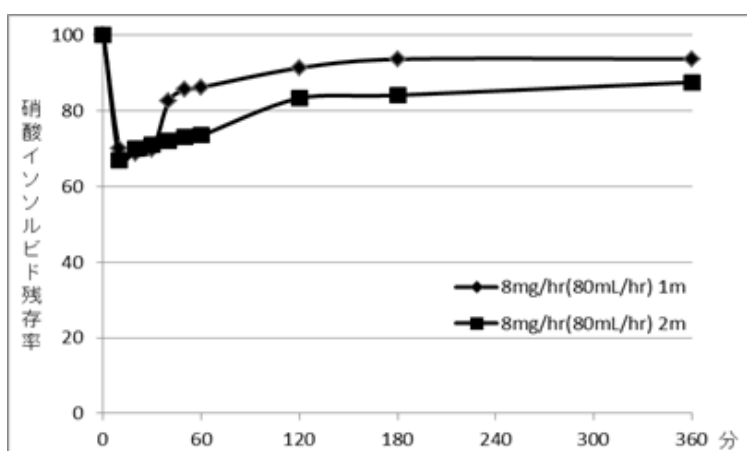


図 ポリ塩化ビニル管の長さの影響

- (2) **アンプルカット時:**アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

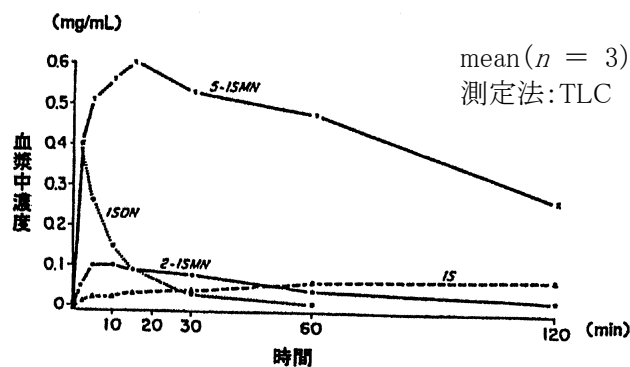
(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

3. 動物での体内動態

(1) 吸収 (イヌ)

イヌ(雌)に ^{14}C -標識硝酸イソソルビド (ISDN) 1.0 mg/kg を静脈内投与したときの血漿中濃度の推移は下記のとおりであった²¹⁾。



図IX-1 硝酸イソソルビド静脈内投与時の血漿中濃度 (イヌ)

(2) 分布

乳汁中への移行性(ラット)

分娩後 14 日のラット 3 匹に ^{14}C -標識硝酸イソソルビド (ISDN) 0.08 mg/kg を大腿静脈から投与したとき、乳汁中には血中放射能濃度よりも低い放射能濃度を示し、放射能の消失速度は血中からの消失速度と同程度であった²²⁾。

(3) 代謝

該当資料なし

(4) 排泄 (イヌ)

^{14}C -標識硝酸イソソルビド (ISDN) をイヌ 2 頭に経口投与したとき、投与後 24 時間までに 75 ~ 80% が尿中に排泄された。その内訳はイソソルビド (IS) が 14 ~ 18%、5-モノ硝酸イソソルビド (5-ISMN) が 2 ~ 9% 及び両者のグルクロン酸抱合体が 53 ~ 69% であった²¹⁾。

(ISDN の代謝経路については「VII. 5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:	硝酸イソソルビド注 5mg/10mL「タカタ」	: 処方箋医薬品 ^{注)}
	硝酸イソソルビド注 50mg/100mL「タカタ」	: 処方箋医薬品 ^{注)}
	硝酸イソソルビド注 5 mg/ 5 mL「タカタ」	: 処方箋医薬品 ^{注)}
	硝酸イソソルビド注 50mg/50mL「タカタ」	: 処方箋医薬品 ^{注)}
	硝酸イソソルビド注 100mg/100mL「タカタ」	: 処方箋医薬品 ^{注)}
	注):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:外箱等に表示(使用期間 3 年)

3. 貯法・保存条件

遮光・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

「VIII. 14.適用上の注意」の項を参照

(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)

注意－医師等の処方箋により使用すること

(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

硝酸イソソルビド注 5 mg/10mL「タカタ」	: 10 管(ガラスアンプル)
硝酸イソソルビド注 50mg/100mL「タカタ」	: 10 バイアル(ガラスバイアル)
硝酸イソソルビド注 5 mg/ 5 mL「タカタ」	: 10 管(ガラスアンプル)
硝酸イソソルビド注 50mg/50mL「タカタ」	: 10 バイアル(ガラスバイアル)
硝酸イソソルビド注 100mg/100mL「タカタ」	: 10 バイアル(ガラスバイアル)

7. 容器の材質

(1) 管包装

硝酸イソソルビド注 5mg/10mL「タカタ」、 硝酸イソソルビド注 5mg/ 5 mL「タカタ」	アンプル:ホウ珪酸ガラス 外箱:紙
--	----------------------

(2) バイアル包装

硝酸イソソルビド注 50mg/ 100mL「タカタ」	バイアル:ソーダ石灰ガラス ゴム栓:ブチルゴム(フッ素樹脂ラミネート) キャップ:アルミニウム・緑色ポリプロピレン 外箱:紙
硝酸イソソルビド注 50mg/ 50 mL「タカタ」、 硝酸イソソルビド注 100mg/100 mL「タカタ」	バイアル:ソーダ石灰ガラス ゴム栓:ブチルゴム(フッ素樹脂ラミネート) キャップ:アルミニウム・赤色/桃色ポリプロピレン 外箱:紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: ニトロール注(エーザイ)

同効薬: ニトログリセリン

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
硝酸イソソルビド注 5 mg/10mL「タカタ」	2014年7月4日	22600AMX00800
硝酸イソソルビド注 50mg/100mL 「タカタ」	2014年7月4日	22600AMX00801
硝酸イソソルビド注 5 mg/ 5 mL「タカタ」	2014年7月4日	22600AMX00802
硝酸イソソルビド注 50mg/50mL「タカタ」	2014年7月4日	22600AMX00803
硝酸イソソルビド注 100mg/100mL「タカタ」	2014年7月4日	22600AMX00804

[注]旧販売名:サークルス注 0.05%:1994年3月15日

サークルス注 0.1%:1994年3月15日

11. 薬価基準収載年月日

2014年12月12日(販売名変更による)

[注]旧販売名:1994年7月8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

<効能・効果、用法・用量追加>

- 硝酸イソソルビド注 5 mg/10mL「タカタ」、硝酸イソソルビド注 50mg/100mL「タカタ」
冠動脈造影時の冠攣縮寛解(1995年2月13日付承認)
- 硝酸イソソルビド注 5 mg/ 5 mL「タカタ」、硝酸イソソルビド注 50mg/50mL「タカタ」
硝酸イソソルビド注 100mg/100mL「タカタ」
冠動脈造影時の冠攣縮寛解(1995年2月6日付承認)

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

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOTコード(9桁)	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
硝酸イソソルビド注 5 mg/10mL「タカタ」	103317502	2171404A1042	620331702
硝酸イソソルビド注 50mg/100mL「タカタ」	103320502	2171404A4033	620332002
硝酸イソソルビド注 5 mg/ 5 mL「タカタ」	103318202	2171404A2030	620331802
硝酸イソソルビド注 50mg/50mL「タカタ」	103321202	2171404A5056	620332102
硝酸イソソルビド注 100mg/100mL「タカタ」	103324302	2171404A6052	620332402

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書、C-1810-1814, 廣川書店、東京 (2006)
- 2) Hatanaka, T. et al.:Chem. Pharm. Bull., **38** (12), 3452 (1990)
- 3) 早崎和也ほか:新薬と臨床, **43** (8), 1561 (1994)
- 4) 早崎和也ほか:臨牀と研究, **71** (4), 1119 (1994)
- 5) 早崎和也ほか:新薬と臨床, **43** (10), 2051 (1994)
- 6) 早崎和也ほか:臨牀と研究, **71** (8), 2208 (1994)
- 7) 延吉正清ほか:臨牀と研究, **64** (7), 2295 (1987)
- 8) 御厨美昭:図説心臓カテーテル法, p.112, 医薬ジャーナル社、大阪(1996)
- 9) 安孫子昭彦ほか:治療学, **34** (10)、34 (2000)
- 10) 池主雅臣ほか:Medical Practice., **18** (2)、283 (2001)
- 11) 高山幸男ほか:脈管学, **21** (5), 351 (1981)
- 12) Matlib, M. A. et al.:Am. Heart J., **110** (1), 204 (1985)
- 13) 平川千里ほか:最新医学, **29** (1), 170 (1974)
- 14) 広沢弘七郎ほか:呼吸と循環, **33** (7), 903 (1985)
- 15) Santoni, Y. et al.:J. Pharmacokinet. Biopharm.,**14** (6), 1 (1986)
- 16) 長村好章ほか:臨牀と研究, **62** (8), 2672 (1985)
- 17) Down, W. H. et al.:J. Pharm. Sci., **63** (7), 1147 (1974)
- 18) Bogaert, M. G. et al.:Arch. Pharmacol., **275**, 339 (1972)
- 19) USP DI;Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 25th ed., pp. 2158-2166, ThomsonMICROMEDEX., Greenwood Village (2005)
- 20) Imamura, T. et al.:Am. J. Cardiol., **61** (11), 954 (1988)
- 21) Sisenwine, S. F. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther.,**176** (2), 296 (1971)
- 22) 菅原和信ほか:薬剤の母乳への移行, p. 181, 南山堂, 東京(1997)

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

製品名	会社名	国名
ISOKET	SCHWARZ PHARMA	イギリス
RISORDAN	SANOFI AVENTIS	フランス
ISOKET	SCHWARZ PHARMA	ドイツ

XIII 備考

1. その他の関連資料

MEMO

MEMO

MEMO

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1