

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2018(2019年更新版)に準拠して作成



剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中硝酸イソソルビド5mg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 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2007年1月19日 薬価基準収載年月日:1978年2月1日 販売開始年月日:1963年1月25日
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 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2022年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
 - (1) 承認条件…………… 1
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMPの概要…………… 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)又は本質…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 3
 - (1) 外観・性状…………… 3
 - (2) 溶解性…………… 3
 - (3) 吸湿性…………… 3
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 3
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 3
 - (6) 分配係数…………… 3
 - (7) その他の主な示性値…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
 - (1) 剤形の区別…………… 5
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 5
 - (3) 識別コード…………… 5
 - (4) 製剤の物性…………… 5
 - (5) その他…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 5

- (2) 電解質等の濃度…………… 5
- (3) 熱量…………… 5
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
4. 力価…………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 6
9. 溶出性…………… 6
10. 容器・包装…………… 7
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 7
 - (2) 包装…………… 7
 - (3) 予備容量…………… 7
 - (4) 容器の材質…………… 7
11. 別途提供される資材類…………… 7
12. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 8
3. 用法及び用量…………… 8
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 8
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 8
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 8
5. 臨床成績…………… 8
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 8
 - (2) 臨床薬理試験…………… 8
 - (3) 用量反応探索試験…………… 9
 - (4) 検証的試験…………… 9
 - 1) 有効性検証試験…………… 9
 - 2) 安全性試験…………… 9
 - (5) 患者・病態別試験…………… 9
 - (6) 治療的使用…………… 9
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 9
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 9
 - (7) その他…………… 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 10
2. 薬理作用…………… 10
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 10

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………10
- (3) 作用発現時間・持続時間……………10

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移……………11
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………11
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………11
 - (3) 中毒域……………12
 - (4) 食事・併用薬の影響……………12
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………12
 - (1) 解析方法……………12
 - (2) 吸収速度定数……………12
 - (3) 消失速度定数……………12
 - (4) クリアランス……………12
 - (5) 分布容積……………13
 - (6) その他……………13
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………13
 - (1) 解析方法……………13
 - (2) パラメータ変動要因……………13
- 4. 吸収……………13
- 5. 分布……………13
 - (1) 血液－脳関門通過性……………13
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………13
 - (3) 乳汁への移行性……………14
 - (4) 髄液への移行性……………14
 - (5) その他の組織への移行性……………14
 - (6) 血漿蛋白結合率……………14
- 6. 代謝……………15
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………15
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………15
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………15
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………15
- 7. 排泄……………16
- 8. トランスポーターに関する情報……………16
- 9. 透析等による除去率……………16
- 10. 特定の背景を有する患者……………16
- 11. その他……………16

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……………17
- 2. 禁忌内容とその理由……………17
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………18
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………18
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………18

- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………18
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………18
 - (2) 腎機能障害患者……………19
 - (3) 肝機能障害患者……………19
 - (4) 生殖能を有する者……………19
 - (5) 妊婦……………19
 - (6) 授乳婦……………19
 - (7) 小児等……………19
 - (8) 高齢者……………19
- 7. 相互作用……………20
 - (1) 併用禁忌とその理由……………20
 - (2) 併用注意とその理由……………20
- 8. 副作用……………20
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………20
 - (2) その他の副作用……………21
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………21
- 10. 過量投与……………22
- 11. 適用上の注意……………22
- 12. その他の注意……………22
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………22
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………22

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………23
 - (1) 薬効薬理試験……………23
 - (2) 安全性薬理試験……………23
 - (3) その他の薬理試験……………23
- 2. 毒性試験……………23
 - (1) 単回投与毒性試験……………23
 - (2) 反復投与毒性試験……………23
 - (3) 遺伝毒性試験……………23
 - (4) がん原性試験……………23
 - (5) 生殖発生毒性試験……………24
 - (6) 局所刺激性試験……………24
 - (7) その他の特殊毒性……………24

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………25
- 2. 有効期間……………25
- 3. 包装状態での貯法……………25
- 4. 取扱い上の注意……………25
- 5. 患者向け資材……………25
- 6. 同一成分・同効薬……………25
- 7. 国際誕生年月日……………26
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………26

-
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更
追加等の年月日及びその内容……………26
 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容……………26
 11. 再審査期間……………26
 12. 投薬期間制限に関する情報……………26
 13. 各種コード……………26
 14. 保険給付上の注意……………26

XI. 文献

1. 引用文献……………27
2. その他の参考文献……………27

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………28
2. 海外における臨床支援情報……………29

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う
にあたっての参考情報……………30
 - (1) 粉碎……………30
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ
の通過性……………30
2. その他の関連資料……………30

略 語 表

略語	略語内容
NO	Nitric oxide 一酸化窒素
GC	guanylate cyclase グアニル酸シクラーゼ
cGMP	cyclic GMP サイクリック GMP
C_{max}	Maximum observed concentration 最高濃度
t_{max}	Time at which the highest drug concentration occurs 最高濃度到達時間
AUC	Area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度-時間曲線下面積
$t_{1/2}$	Terminal elimination phase half-life 最終消失半減期
ISMN	Isosorbide mononitrate 一硝酸イソソルビド
ISDN	Isosorbide dinitrate 硝酸イソソルビド

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、1939年Kranzらによりイヌで冠循環に著明な効果を示すことが認められた。

1948年Goldbergは臨床的に硝酸イソソルビドを初めて使用し、作用発現時間、持続効果の点で経口硝酸剤中最もすぐれたものであると指摘した。作用・効果は、ニトログリセリンと同程度で持続性がある。1998年3月12日に再評価結果が通知され、効能又は効果の一部である冠硬化症（慢性虚血性心疾患、無症候性虚血性心疾患、動脈硬化性心疾患）をその他の虚血性心疾患に変更した。

なお、医療事故防止対策に伴い販売名が変更され、「ニトロール錠」は「ニトロール錠5mg」として2007年1月に製造販売承認され現在に至っている。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 発作時には舌下投与で、狭心発作のコントロールには舌下はもとより経口投与でも用いることが可能である。
- (2) 効果発現は舌下投与後2分前後、経口投与後30分前後と即効性である。

3. 製品の製剤学的特性

硝酸イソソルビド錠は舌下・経口両用の製剤で、室温に長期間保存しても力価の安定した硝酸剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ニトロール[®]錠 5mg

(2) 洋名

Nitorol[®] Tablets 5mg

(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)

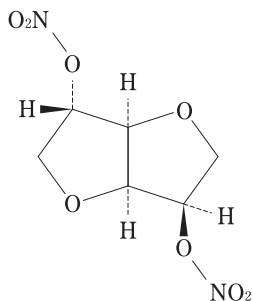
(2) 洋名 (命名法)

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) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名：イソソルビド硝酸エステル

略 号：ISDN

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

$[\alpha]_D^{20}$ ：+134～+139°

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 安定性

本品は急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

〔参考〕 融解熱 28.6cal/g

分解熱 667.2cal/g

発火点 208～209℃

(2) 苛酷試験による主な反応生成物

分解生成物として下記が推定される。

5-一硝酸イソソルビド (5-ISMN)

2-一硝酸イソソルビド (2-ISMN)

NO₃⁻ (硝酸イオン)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方「硝酸イソソルビド」の確認試験法による。

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

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ニトロール錠 5mg	
識別コード	ⓔ NR 5	
外形	表	
	裏	
	側面	
直径 (mm)	6.1	
質量 (mg)	100	
厚さ (mm)	2.6	
色	白色	

(3) 識別コード

ⓔ NR5

(4) 製剤の物性

1) 硬度

15N 以上

2) 崩壊性

日本薬局方一般試験法即放性製剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	ニトロール錠 5mg
有効成分	1錠中 硝酸イソソルビド 5mg
添加剤	カルメロースカルシウム、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.-2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

ニトロール錠 5mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	PTP+紙箱	36 カ月	性状 硝酸塩 崩壊試験 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。	
		ポリエチレン容器+乾燥剤+紙箱			いずれの測定項目においても規格内であった。	
加速	40℃/75%RH	PTP+紙箱	6 カ月	性状 硝酸塩 崩壊試験 含量	錠剤表面わずかに光る、その他の測定項目においては規格内であった。	
		ポリエチレン容器+乾燥剤+紙箱			錠剤表面わずかに光り錠剤付着、その他の測定項目においては規格内であった。	
無包装	温度	40℃	3 カ月	性状 崩壊試験 硬度 含量	含量低下（1カ月後規格外）、その他の測定項目においては規格内であった。	
	湿度	25℃/75%RH			シャーレ（開放）	含量低下（1カ月後規格外）、その他の測定項目においては規格内であった。
					グラシン分包	錠剤表面光る、その他の測定項目においては規格内であった。
光	2 万 lx	シャーレ（開放）	60 時間*	いずれの測定項目においても規格内であった。		

※：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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法、溶出試験法（パドル法）

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

100錠 [10錠 (PTP)×10]、1,000錠 [10錠 (PTP)×100]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

狭心症、心筋梗塞、その他の虚血性心疾患

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈経口〉

通常成人は、1回1～2錠（硝酸イソソルビドとして1回5～10mg）を1日3～4回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈舌下〉

狭心発作時には、通常成人1回1～2錠（硝酸イソソルビドとして1回5～10mg）を舌下投与する。

狭心発作時以外には、通常成人1回1～2錠（硝酸イソソルビドとして5～10mg）を1日3～4回舌下投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

（経口）

健康成人男子5名に、1週間の間隔をおいたクロスオーバー法により、硝酸イソソルビド5mg錠1錠あるいは徐放カプセル1カプセル（硝酸イソソルビド20mg）を朝、空腹時に経口投与した。血圧は投薬後下る傾向があったが、心拍数も含め両剤間に有意な変化は見られなかった。自覚症状は頭痛～頭重を除いてその他の症状は訴えなかった。臨床検査値についても薬剤の影響によると思われる変化は認められなかった。

（舌下）

健康成人男子12名に、1週間の間隔をおいたクロスオーバー法により、硝酸イソソルビド錠（同5mg）1錠の舌下投与と、硝酸イソソルビドスプレーの2回噴霧（硝酸イソソルビドとして2.5mg）を朝、空腹時に投与した。その結果、硝酸イソソルビド錠投与12名中2名に頭痛又は頭重が認められたが、標準12誘導心電図及び臨床検査には本剤に起因すると思われる異常は認められなかった¹⁾。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内臨床成績

狭心症患者の狭心発作の抑制作用の発現、運動耐容量の増加、心電図所見の改善に対して、一般臨床試験により本剤の有用性が認められている^{2).3).4)}。

②硝酸イソソルビドスプレーにおける硝酸イソソルビド錠との二重盲検比較試験

〈参考〉

狭心症発作寛解に対する臨床効果を検討するため、狭心症患者 44 例を対象に硝酸イソソルビド錠 5mg と硝酸イソソルビドスプレー (1.25mg、1 回噴霧) による多施設二重盲検交叉比較試験を行った。その結果、舌下錠とスプレーの担当医の総合判定に基づく優劣比較において、「スプレーが舌下錠に優れる以上」が 12 例 (31%)、「舌下錠がスプレーにやや優れる以上」が 9 例 (23%) で、スプレーの方が優れる例が多かったが、推計学的には有意差はなかった⁵⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

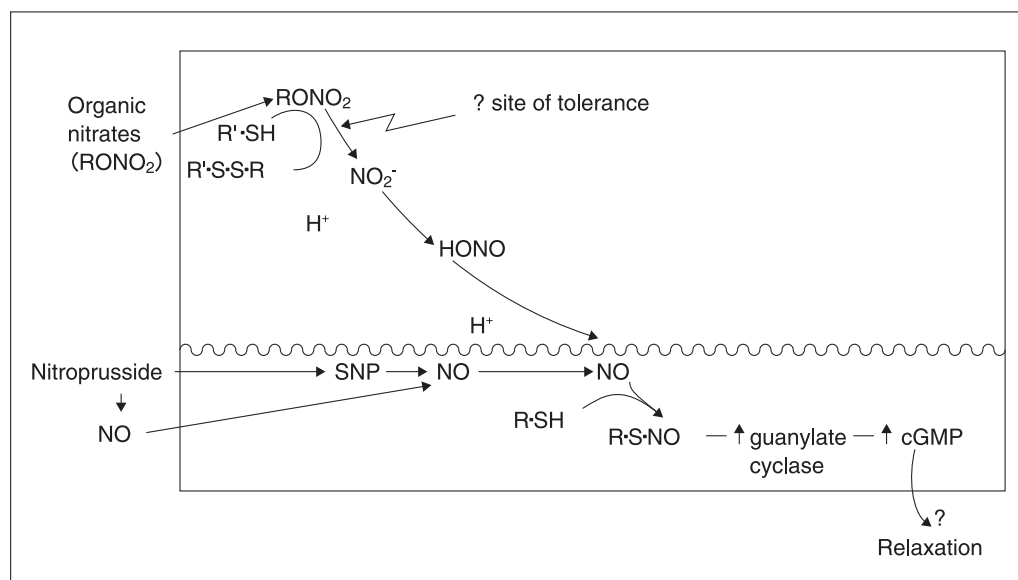
ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、ニコランジル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：静脈血管、冠血管及び末梢動脈

作用機序：NOがグアニル酸シクラーゼ（GC）を刺激することにより、サイクリックGMP（cGMP）の上昇を介し、血管平滑筋を弛緩させると考えられる^{6),7)}。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 前負荷、後負荷の軽減作用

麻酔イヌによる実験で、本薬は静脈系容量血管を拡張することにより、静脈還流（venous return）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）をもたらす。同時に末梢動脈を拡張して、総末梢血管抵抗を減少（後負荷の軽減）させる。これらの作用により、心筋の酸素需要を軽減させる^{8),9)}。

2) 冠血管拡張作用

麻酔イヌによる実験で、本薬は比較的太い冠動脈（conductive vessel）を拡張し、冠血管抵抗を減少させるとともに側副血行路も拡張し、冠血流量の増加は軽微であるが、虚血部心筋、特に内膜下層心筋への血流供給の再配分をうながして、心筋の酸素供給を増加することが認められている¹⁰⁾。

3) 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 の産生が増加する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

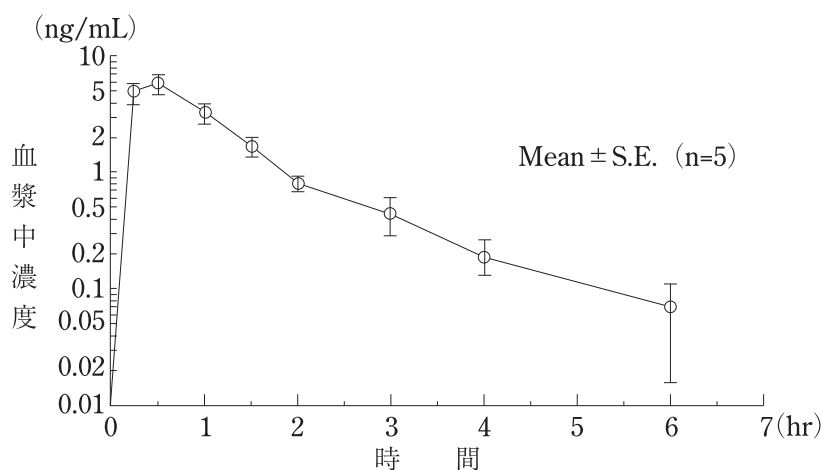
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（経口投与時）

健康成人男子 5 名に本剤 1 錠（硝酸イソソルビドとして 5mg）を経口投与した際、投与後 25.6 分に最高血漿中濃度（ $C_{max} = 5.8 \text{ ng/mL}$ ）を示した。その後血漿中硝酸イソソルビド濃度は 2 相性を示し、消失半減期は 18.2 分（ α 相）、93.5 分（ β 相）であった。投与 6 時間後の血漿中濃度は 0.07 ng/mL であった。なお、 $AUC(0 \rightarrow \infty)$ は $7.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。



ニトロール錠 5mg 経口投与後の血漿中硝酸イソソルビド濃度

ニトロール錠 5mg 経口投与時の薬物動態パラメータ

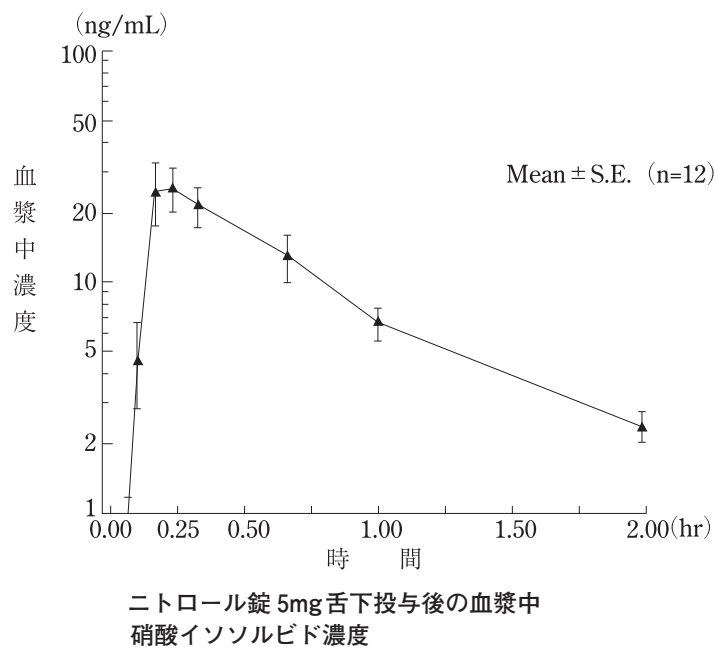
C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2 \alpha}$ (min)	$t_{1/2 \beta}$ (min)
5.8 ± 0.7	25.6 ± 4.9	7.5 ± 1.3	18.2 ± 1.4	93.5 ± 20.0

(Mean ± S.E., n = 5)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 単回投与（舌下投与時）

健康成人男子 12 名に本剤 1 錠（硝酸イソソルビドとして 5mg）を舌下投与した際、投与後 18.2 分に最高血漿中濃度（ $C_{\max} = 35.7 \text{ ng/mL}$ ）に達した。その後血漿中濃度は 2 相性を示し、消失半減期は 7.5 分（ α 相）、55.2 分（ β 相）であった。なお、 $AUC(0 \rightarrow \infty)$ は $21.0 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった¹⁾。



ニトロール錠 5mg 舌下投与時の薬物動態パラメータ

C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (min)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)
35.7 ± 6.4	18.2 ± 3.2	21.0 ± 2.7	7.5	55.2

(Mean ± S.E., n = 12)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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

$4.60 \pm 2.11 \text{ hr}^{-1}$ (Mean ± S.D., n = 5) [計算により算出]¹²⁾

(3) 消失速度定数

$0.304 \pm 0.053 \text{ hr}^{-1}$ (Mean ± S.D., n = 5) [計算により算出]¹²⁾

(4) クリアランス

$0.668 \times 10^3 \text{ L/hr}$ (5 例平均) [計算により算出]¹²⁾

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) 吸収部位：上部消化管（経口）

口腔粘膜（舌下）

(2) バイオアベイラビリティ

1) 経口投与時

バイオアベイラビリティ (経口投与/静注比): 約 4.6%

AUC: 7.487ng・hr/mL (ニトロール錠 5mg 経口投与)

AUC: 2.694ng・min/mL (ニトロール注 5mg/hr 静脈内持続注入)

2) 舌下投与時

バイオアベイラビリティ (舌下投与/静注比): 約 13.0%

AUC: 21.01ng・hr/mL (ニトロール錠 5mg 舌下投与)

AUC: 2.694ng・min/mL (ニトロール注 5mg/hr 静脈内持続注入)

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈参考〉

ラットを用いた ^{14}C -ISDN 静注による体組織への分布実験では、ISDN の脳組織への移行が認められている。

(2) 血液-胎盤関門通過性

〈参考〉

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

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

^{14}C -ISDN 2.0~2.2mg/kg をラットに経口投与した場合、腸管から吸収され門脈系を経て、表に示すように、腹部大動脈、胸部大静脈及び心臓に高く分布した。経口投与された ISDN の組織分布は、血液より高濃度であり、特に血管系において顕著であることがわかる¹³⁾。

雄性ラットに ^{14}C -ISDN 経口投与後の平均組織内濃度* (n=3)

組 織	時 間	経 口 投 与 (2.0~2.2mg/kg)							
		15 分		45 分		120 分		240 分	
		ng/g	比率	ng/g	比率	ng/g	比率	ng/g	比率
血 液		11.9	1.0	7.0	1.0	2.2	1.0	1.0	1.0
胸 部 大 動 脈		87.3	9.9	57.3	11.1	93.8	33.5	22.4	14.5
腹 部 大 動 脈 と 腹 部 大 静 脈		1054.8	196.5	152.6	26.8	78.8	41.4	55.5	64.9
胸 部 大 静 脈		226.6	22.0	129.1	22.8	293.6	156.9	33.8	44.7
心 臓		49.2	5.3	29.9	4.6	10.8	4.9	3.8	4.4
肺 臓		57.4	5.6	15.9	2.4	4.0	2.1	4.3	4.7
腎 臓		77.9	16.5	10.2	1.7	4.4	2.5	9.3	9.1
肝 臓		41.3	9.0	0.8	0.1	3.4	1.8	0.5	0.5

*組織内濃度は未変化 ISDN の濃度 (ng/g) であり、比率は各時間における血液濃度に対する比率を表わす。

(6) 血漿蛋白結合率

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

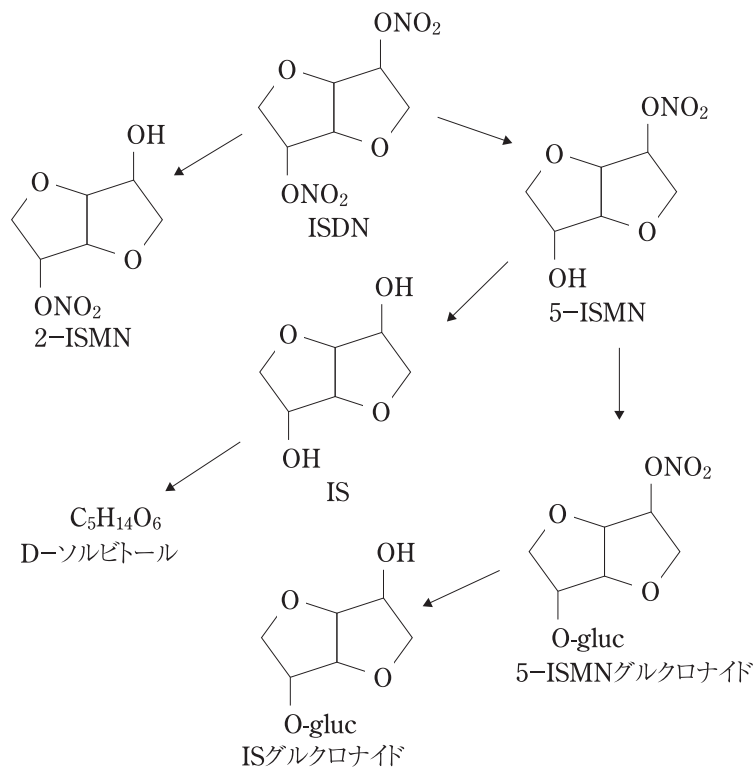
VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉外国人のデータ

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



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

〈参考〉外国人のデータ

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。

〈参考〉外国人のデータ

健康成人に ISDN20mg^{注)} を経口投与¹⁵⁾

	t_{\max}	C_{\max}	$t_{1/2}$
2-一硝酸イソソルビド	40min	40.5ng/mL	2.6hr
5-一硝酸イソソルビド	60min	144.4ng/mL	5.7hr
(ISDN)	(15min)	(51.6ng/mL)	(36.5min)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1回 1~2錠 (硝酸イソソルビドとして 1回 5~10mg) を 1日 3~4回経口投与である。

VII. 薬物動態に関する項目

〈参考〉外国人のデータ

健康成人にISDN5mgを舌下投与¹⁶⁾

	t_{\max}	C_{\max}	$t_{1/2}$
2-一硝酸イソソルビド	52.1 ± 9.8min	9.0 ± 0.8ng/mL	1.76 ± 0.15hr
5-一硝酸イソソルビド	87.6 ± 14.6min	38.4 ± 3.4ng/mL	7.56 ± 1.63hr
(ISDN)	10.0 ± 1.8min	17.9 ± 3.1ng/mL	0.48 ± 0.13hr

(Mean ± S.E.)

7. 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

本剤1錠（硝酸イソソルビドとして5mg）を5名の健康成人に経口投与した場合、投与後48時間までの尿中排泄量は遊離型2-一硝酸イソソルビド及び遊離型5-一硝酸イソソルビドとしてそれぞれ0.23%、4.02%、それらのグルクロン酸抱合体として0.47%、10.03%であり、トータルで約15%であった。

一方、本剤5mg舌下投与での未変化体の排泄はほとんど認められず（0.01%）、2-一硝酸イソソルビド及び5-一硝酸イソソルビドの総排泄率はそれぞれ0.6%、9.87%であった。

最も多量に排泄されるのはイソソルビド（IS）などの極性代謝物（約80%）である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析による除去率：44～60%（11 μ セルロースアセテート膜）¹⁷⁾

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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さらに血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。〕〔9.1.1 参照〕
- 2.2 閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
- 2.3 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。〕
- 2.4 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。〕
- 2.5 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
- 2.6 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〔10.1 参照〕

（解説）

- 2.1 硝酸イソソルビドをうっ血性心不全に投与し、前負荷の低下によりショックを生じたとの報告がある。本剤投与による前負荷の減少により、血圧低下が起こる。
（「VIII.-6.-（1）合併症・既往歴等のある患者」の項参照）
- 2.2 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るといわれている。閉塞隅角緑内障は緑内障の中でも重篤で失明の危険性が高いため、特に禁忌とした。
亜硝酸アミルの投与により一過性に眼圧が上昇したとの報告があり、以来硝酸・亜硝酸製剤は緑内障に禁忌とされている。しかし、現在のところ、硝酸イソソルビドの投与で明らかな眼圧上昇や緑内障の悪化が認められたとの報告はない。
- 2.3 本剤の投与により、脳血管が拡張し、頭蓋内圧を上昇させるおそれがあり、再出血の可能性もある。また、頭部外傷、脳出血の急性期には、脳循環異常があり、本剤の脳血管拡張作用により脳循環不全を起こすおそれがある。
- 2.4 高度な貧血のある場合には、組織細胞は極度の酸素欠乏状態にある。この状態に本剤を投与すると末梢血管拡張作用により血圧は低下し、諸臓器への血流は減少し貧血症状（めまい、立ちくらみ等）を更に悪化させる可能性がある。
- 2.5 過去に過敏症（薬物アレルギー）を起こして感作された患者に再投与すると、以前よりも重篤な症状があらわれるおそれがある。
- 2.6 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、シルデナ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）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 過度の血圧低下が起こった場合には、本剤の投与を中止し下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。
- 8.2 起立性低血圧を起こすことがあるので注意すること。
- 8.3 本剤の投与開始時には、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤と同様に血管拡張作用による頭痛等の副作用が起こりやすく、これらの副作用のために注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、このような場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

(解説)

- 8.1 本剤の血管拡張作用により、過度の血圧低下を起こすことがある。
- 8.2 本剤の血管拡張作用により起立性低血圧を起こすことがある。坐位にて服用し、急に立ち上がらないこと。
- 8.3 硝酸薬の副作用のうち最も頻度の高いのは頭痛である。その副作用のために、注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こる可能性がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者(重篤な低血圧のある患者を除く)

血管拡張作用により、さらに血圧を低下させるおそれがある。[2.1 参照]

9.1.2 心筋梗塞の急性期の患者

血圧を低下させるおそれがある。

9.1.3 原発性肺高血圧症の患者

心拍出量が低下し、ショックを起こすことがある。

9.1.4 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す、症状を悪化させるおそれがある。

(解説)

- 9.1.1 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。
(「VIII.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)
- 9.1.2 血圧を低下させるおそれがある。
- 9.1.3 原発性肺高血圧症は肺動脈圧の著しい上昇を認めるにもかかわらず、肺動脈楔入圧は正常である。本剤投与による前負荷軽減により心拍出量が低下し、ショックを起こす可能性がある。
- 9.1.4 肥大型閉塞性心筋症は、左室流出路が閉塞しており、本剤を投与すると前負荷、後負荷軽減作用により、左室流出路圧較差が増強され、左心不全症状を更に悪化させる可能性がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 腎機能障害患者
設定されていない
- (3) 肝機能障害患者
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、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。

(解説)

高齢者では、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。

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

10.1 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） [2.6 参照]	併用により、降圧作用を増強することがあるので、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。	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（アテムパス） [2.6 参照]		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

10.2 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
アルコール	血圧低下等が増強されるおそれがある。過度の血圧低下が起こった場合には、減量又は投与を中止し、必要に応じて昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。	血管拡張作用が増強される。
利尿剤	血圧低下等が増強されるおそれがある。過度の血圧低下が起こった場合には、減量又は投与を中止し、必要に応じて昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。	血圧低下作用を増強させる。
血管拡張剤 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤	頭痛、血圧低下等の副作用が増強されるおそれがある。過度の血圧低下が起こった場合には、減量又は投与を中止し、必要に応じて昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。	血管拡張作用が増強される。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 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		めまい、血圧低下、潮紅、動悸		熱感、失神
精神神経系	頭痛	脱力感		不快感
過敏症			発疹	
消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、食欲不振		
肝臓				AST、ALTの上昇等

(解説)

本剤の臨床試験及び製造販売後に得られた副作用報告に基づき設定した。

〈項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧〉

副作用発現状況

	経口投与	舌下投与
調査症例数	2,083	958
発現症例数	353	43
発現症例率(%)	16.95	4.49
[皮膚・皮膚付属器障害] 発疹	1 (0.05)	-
[中枢・末梢神経系障害] 頭痛・頭重 めまい ふらつき	256 (12.31) 17 (0.82) 9 (0.43)	25 (2.61) 5 (0.52) -
[消化管障害] 悪心・嘔吐 食欲不振 胃部不快感	7 (0.34) 4 (0.19) -	1 (0.10) - 1 (0.10)
[心・血管障害(一般)] 血圧低下 起立性低血圧 ショック	13 (0.63) 8 (0.38) -	4 (0.42) - 2 (0.21)
[心拍数・心リズム障害] 心悸亢進	3 (0.14)	1 (0.10)
[一般的全身障害] 顔面潮紅 脱力感	4 (0.19) 3 (0.14)	- 1 (0.10)
[その他]	28 (1.35)	3 (0.31)

(1984年3月集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、無包装開放状態で含量の低下が認められているので、自動分包機内での保存は避けること。また、長期の分包処方避けること。

14.1.2 分包後は、なるべく涼しいところで保管するよう注意すること。

14.2 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

14.1 無包装開放状態で含量の低下が認められている。

14.2 日薬連発第 240 号「PTPの誤飲対応について」（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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)

15.1.1 徐放性製剤ではない錠剤を 15mg/回、30mg/回、60mg/回、120mg/回を 1 日 4 回投与した場合、耐薬性があらわれたとの報告がある¹⁸⁾。

15.1.2 硝酸イソソルビド製剤の投与により、メトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある¹⁹⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 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」の項参照

(2) 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、オジ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に増加が認められた。

(3) 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	経口	皮下	腹腔内	筋肉内
マウス	雄	1,550	2,100	960	1,680
	雌	1,050	3,240	960	1,750
ラット	雄	945	3,340	620	>2,000
	雌	1,150	2,900	725	>2,000

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットに本薬 25、150、900mg/kg/日を 5 週間経口投与したところ、150mg/kg 及び 900mg/kg の一部で肺のうっ血、肝と腎の軽度の変化がみられたが、900mg/kg ではやや顕著であった。

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

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

〈参考〉硝酸イソソルビド注射剤静脈内投与によるデータ

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

ラットに本薬 1、5、10mg/kg/日を静脈内投与したところ、5mg/kg以上の雄で体重の増加抑制がみられた以外は異常は認められなかった²¹⁾。

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^{22)、23)}。

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²⁴⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ニトロール錠 5mg 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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 温度、湿度の高いところに長期間保存すると錠剤表面に結晶が析出することがある。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商 品 名
ニトロールRカプセル 20mg (徐放)
ニトロールスプレー1.25mg
ニトロール注 5mg、注 5mg シリンジ
ニトロール点滴静注 50mg バッグ・100mg バッグ、 持続静注 25mg シリンジ
フランドル錠 20mg (徐放)
フランドルテープ 40mg
硝酸イソソルビド注

等

同 効 薬

一 般 名	商 品 名
一硝酸イソソルビド	アイトロール錠
ニトログリセリン	ニトロペン舌下錠
〃	ニトロダーム TTS
〃	バソレーター注、テープ
〃	ミオコールスプレー
〃	ミリスロール注
〃	ミリステープ
ニコランジル	シグマート錠、注

等

X. 管理的事項に関する項目

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ニトロール錠 5mg	2007年1月19日	21900AMX00011000	1978年2月1日	1963年1月25日

(旧販売名) ニトロール錠 (製造販売承認年月日: 1982年8月17日)

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日: 1998年3月12日

再評価結果の内容: 効能又は効果の一部変更

冠硬化症 (慢性虚血性心疾患、無症候性虚血性心疾患、動脈硬化性心疾患) をその他の虚血性心疾患に変更

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ニトロール錠 5mg	2171 016F 1015	2171 016F 1082	1032475 01	620005794

14. 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) 深見健一ら：臨床薬理, 1987 ; 18 (3) : 515-522 | NR-0811 |
| 2) 塩田憲三ら：総合臨床, 1964 ; 13 (12) : 2365-2373 | NR-0048 |
| 3) 森博愛ら：臨牀と研究, 1964 ; 41 (10) : 1847-1851 | NR-0049 |
| 4) 原岡昭一ら：診療, 1965 ; 18 (4) : 521-525 | NR-0050 |
| 5) 平盛勝彦ら：臨牀と研究, 1987 ; 64 (11) : 3635-3644 | NR-0927 |
| 6) Kukovetz W. R. : <i>Cardiology</i> , 1987 ; 74 (S.1) : 12-19 | NR-0838 |
| 7) 高田芳伸ら：薬局, 1991 ; 42 (7) : 937-944 | NR-1411 |
| 8) 平川千里ら：最新医学, 1974 ; 29 (1) : 170-176 | NR-0036 |
| 9) Wendt R. L. : <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> , 1972 ; 180 (3) : 732-742 | NR-0020 |
| 10) 高山幸男ら：脈管学, 1981 ; 21 (5) : 351-357 | NR-0347 |
| 11) Matlib M. A. et al. : <i>Am. Heart J.</i> , 1985 ; 110 (1) : 204-212 | NR-0728 |
| 12) 森下亘通ら：臨床薬理, 1980 ; 11 (4) : 343-344 | NR-1055 |
| 13) Reed D. E. et al. : <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> , 1977 ; 202 (1) : 32-37 | NR-0152 |
| 14) Down W. H. et al. : <i>J. Pharm. Sci.</i> , 1974 ; 63 (7) : 1147-1149 | NR-0145 |
| 15) Laufen H. et al. : <i>Arzneim.-Forsch.</i> , 1983 ; 33-II (7) : 980-984 | NR-0498 |
| 16) Spörl-Radun S. et al. : <i>Eur. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1980 ; 18 (3) : 237-244 | NR-0290 |
| 17) Imamura T. et al. : <i>Am. J. Cardiol.</i> , 1988 ; 61 : 954-955 | NR-0887 |
| 18) Thadani U. et al. : <i>Circulation</i> , 1980 ; 61 (3) : 526-535 | NR-0264 |
| 19) 上田恭典ら：日本血液学会雑誌, 1982 ; 45 (6) : 157 | NR-0439 |
| 20) 永田良一ら：基礎と臨床, 1990 ; 24 (6) : 3121-3148 | NR-1076 |
| 21) 後藤公孝ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 5037-5046 | NR-0588 |
| 22) 見上 孝ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 5047-5064 | NR-0675 |
| 23) 餅田久利ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 5065-5074 | NR-0518 |
| 24) 岡田雅昭ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 5021-5036 | NR-0676 |

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

硝酸イソソルビド錠は、イギリス等で発売されている。

国名	イギリス	
会社名	Actavis UK Ltd	
販売名	Isosorbide Dinitrate Tablets BP 10mg	Isosorbide Dinitrate Tablets BP 20mg
剤形・規格	1錠中ヨーロッパ薬局方硝酸イソソルビド10mg含有	1錠中ヨーロッパ薬局方硝酸イソソルビド20mg含有
効能・効果	Therapeutic indications 1) Prophylaxis and treatment of angina pectoris. 2) As an adjunctive treatment in the management of severe acute or chronic congestive cardiac failure.	
用法・用量	4.2 Posology and method of administration <i>Posology</i> Adults ・ Angina: 30–120mg daily in divided doses according to individual requirements. Dosage should be gradually increased to minimise the possibility of nitrate headache and/or tolerance. ・ Congestive cardiac failure: In severe congestive cardiac failure doses of 40–160mg, daily in divided doses may be employed depending on individual requirements. The optimum dosage is best determined by continuous haemodynamic monitoring. The use of isosorbide dinitrate tablets in severe congestive cardiac failure should be regarded as an adjunctive therapy to more conventional treatment (eg cardiac glycosides, diuretics). The maximum daily dose should not exceed 240mg in divided doses. Elderly ・ Dosage may be reduced in the elderly especially where there is impairment of renal or hepatic function. Paediatric population ・ The safety and efficacy of isosorbide dinitrate has yet to be established in children. <i>Method of Administration</i> For oral administration	

(2022年5月現在)

なお、本邦における「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

狭心症、心筋梗塞、その他の虚血性心疾患

6. 用法及び用量

〈経口〉

通常成人は、1回1～2錠（硝酸イソソルビドとして1回5～10mg）を1日3～4回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈舌下〉

狭心発作時には、通常成人1回1～2錠（硝酸イソソルビドとして1回5～10mg）を舌下投与する。
狭心発作時以外には、通常成人1回1～2錠（硝酸イソソルビドとして5～10mg）を1日3～4回舌下投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

妊婦等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

硝酸イソソルビド錠の、欧州 SmPC における記載を下表に示す。

出典	記載内容
欧州 SmPC (2022 年 5 月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy and breast-feeding This product should not be used during pregnancy or lactation unless considered essential by the physician. Fertility There is no data available on the effect of ISDN on fertility in humans.

	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

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.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

