

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	硬カプセル剤
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カプセル中硝酸イソソルビド 20mg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：1982年4月23日 薬価基準収載年月日：1982年8月12日 販売開始年月日：1982年8月18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11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…………… 5
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…………… 8
 - (4) 検証的試験…………… 8
 - 1) 有効性検証試験…………… 8
 - 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……………11
 - (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……………12
 - (6) その他……………12
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………12
 - (1) 解析方法……………12
 - (2) パラメータ変動要因……………12
- 4. 吸収……………12
- 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……………13
 - (4) 髄液への移行性……………13
 - (5) その他の組織への移行性……………13
 - (6) 血漿蛋白結合率……………13
- 6. 代謝……………14
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………14
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………14
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………14
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………14
- 7. 排泄……………14
- 8. トランスポーターに関する情報……………15
- 9. 透析等による除去率……………15
- 10. 特定の背景を有する患者……………15
- 11. その他……………15

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……………16
- 2. 禁忌内容とその理由……………16
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………17
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………17
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………17

- 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……………18
 - (3) 肝機能障害患者……………18
 - (4) 生殖能を有する者……………18
 - (5) 妊婦……………18
 - (6) 授乳婦……………18
 - (7) 小児等……………19
 - (8) 高齢者……………19
- 7. 相互作用……………19
 - (1) 併用禁忌とその理由……………19
 - (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……………20
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………23
- 10. 過量投与……………23
- 11. 適用上の注意……………23
- 12. その他の注意……………24
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………24
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………24

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………25
 - (1) 薬効薬理試験……………25
 - (2) 安全性薬理試験……………25
 - (3) その他の薬理試験……………25
- 2. 毒性試験……………25
 - (1) 単回投与毒性試験……………25
 - (2) 反復投与毒性試験……………25
 - (3) 遺伝毒性試験……………25
 - (4) がん原性試験……………25
 - (5) 生殖発生毒性試験……………26
 - (6) 局所刺激性試験……………26
 - (7) その他の特殊毒性……………26

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………27
- 2. 有効期間……………27
- 3. 包装状態での貯法……………27
- 4. 取扱い上の注意……………27
- 5. 患者向け資材……………27
- 6. 同一成分・同効薬……………27
- 7. 国際誕生年月日……………28
- 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……………28

-
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……………28
 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容……………28
 11. 再審査期間……………28
 12. 投薬期間制限に関する情報……………28
 13. 各種コード……………28
 14. 保険給付上の注意……………28

XI. 文献

1. 引用文献……………29
2. その他の参考文献……………29

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………30
2. 海外における臨床支援情報……………31

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……………33
 - (1) 粉碎……………33
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ
の通過性……………33
2. その他の関連資料……………33

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

1937年に合成された硝酸イソソルビドは、ニトログリセリンに匹敵する速効性が認められ、効果持続時間も経口投与時で2～4時間と優れており、1963年ニトロール錠5mgとして承認を取得した。

しかし、夜間・早朝時に起こる狭心発作等に対して使用上の不便さがあり、長時間作用型の硝酸イソソルビド製剤ニトロールRカプセル20mgを開発した。

本剤は、1986年12月24日に再審査結果が通知され、有効性及び安全性が確認された。

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。

2. 製品の治療学的特性

本剤は1日2回の投与で虚血性心疾患に対する治療、特に狭心発作の寛解維持効果が二重盲検試験でも証明されている。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は有効成分硝酸イソソルビドが、長時間にわたり安定した血漿中濃度を維持できるように徐放性の小顆粒を多数個硬カプセル中に充填した「マルチプルユニット」製剤である。

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[®]Rカプセル 20mg

(2) 洋名

Nitorol[®]R Capsules 20mg

(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。Rは、Retard (持続性)の意味である。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

硝酸イソソルビド (JAN、INN)

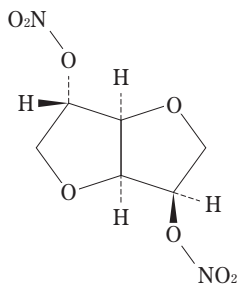
(2) 洋名 (命名法)

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

治験番号：E-0693

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに硝酸ようのにおいがある。
本品は急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

(2) 溶解性

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

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 70℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：解離しない

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度

$[\alpha]_D^{20}$ ：+134～+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。

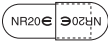
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ニトロールRカプセル 20mg
外形	
全長 (mm)	14.0
質量 (mg)	209
号数	4
色	カプセル 上半分：白色 下半分：白色 内容物 白色～淡黄色の徐放性の粒

(3) 識別コード

NR20 

(4) 製剤の物性

該当しない

(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Rカプセル 20mg
有効成分	1カプセル中 硝酸イソソルビド 20mg
添加剤	エチルセルロース、精製セラック、精製白糖、ゼラチン、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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Rカプセル 20mg

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+アルミ袋+ 紙箱	36 カ月	性状 溶出性 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+ 紙箱	36 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの測定項目においても 規格内であった。	
開封後	25℃/75%RH	PTP	6 カ月	性状 溶出性 含量	6 カ月後カプセル内容物微黄 変、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℃/75%RH	ポリエチレン容器 (密栓)	3 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの測定項目においても 規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ(開放)	3 カ月		いずれの測定項目においても 規格内であった。
	光	2 万lx	シャーレ(蓋)	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

試験方法：日本薬局方一般試験法 パドル法（ただし、シンカーを用いる）

条 件：回転数 75rpm

試験液 水 900mL

測定法 液体クロマトグラフ法

結 果：本品の 2 時間、4 時間、8 時間の溶出率がそれぞれ 10～40%、40～70%、70%以上の時適合とする。

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 カプセル [10 カプセル (PTP) × 10]、140 カプセル [14 カプセル (PTP) × 10]、500 カプセル (バラ)、
700 カプセル [14 カプセル (PTP) × 50]、1,000 カプセル [10 カプセル (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

袋：アルミ

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

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（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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)

本剤は狭心症の発作寛解維持を目的として設計された長時間作用型の製剤（徐放カプセル剤）であることから、本項を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常成人は、1回1カプセル（硝酸イソソルビドとして20mg）を1日2回、経口投与する。
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

徐放カプセル剤で長時間安定した血中濃度が持続するため、1日2回投与とした。
〔Ⅶ.-1.-（2）臨床試験で確認された血中濃度〕の項参照

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

健康成人5名に1週間の間隔をおいてクロスオーバー法により本剤1カプセル(硝酸イソソルビド20mg)、あるいは硝酸イソソルビド5mg錠1錠を朝、空腹時に経口投与した。血圧は投薬後下る傾向にあったが、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。

(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本剤は、二重盲検試験及び一般臨床試験において、虚血性心疾患（労作性狭心症、労作兼安静時狭心症、安静時狭心症、心筋梗塞など）に1回1カプセルを1日2回経口投与したところ63.1%（321／509例）の有効率を示した^{1)~6)}。

V. 治療に関する項目

- ②狭心症患者を対象にした二重盲検試験及び一般臨床試験で本剤の効果を検討したところ、投与後2週間で発作回数が約1/2と有意な減少を認めた。また、頓用硝酸剤の消費量においても、1/2から1/3と有意な減少を認めた^{1), 2), 5), 6)}。
- ③本剤（1回20mg、1日2回）の狭心症に対する臨床効果を検討するため、モルシドミン^{注)}（1回2mg、1日3回）を対象薬としてダブルダミー法による多施設二重盲検交叉比較試験を行った。その結果、本剤とモルシドミンは、狭心症発作寛解維持に同程度の効果を示すことが確認された²⁾。

注) 本邦販売中止

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

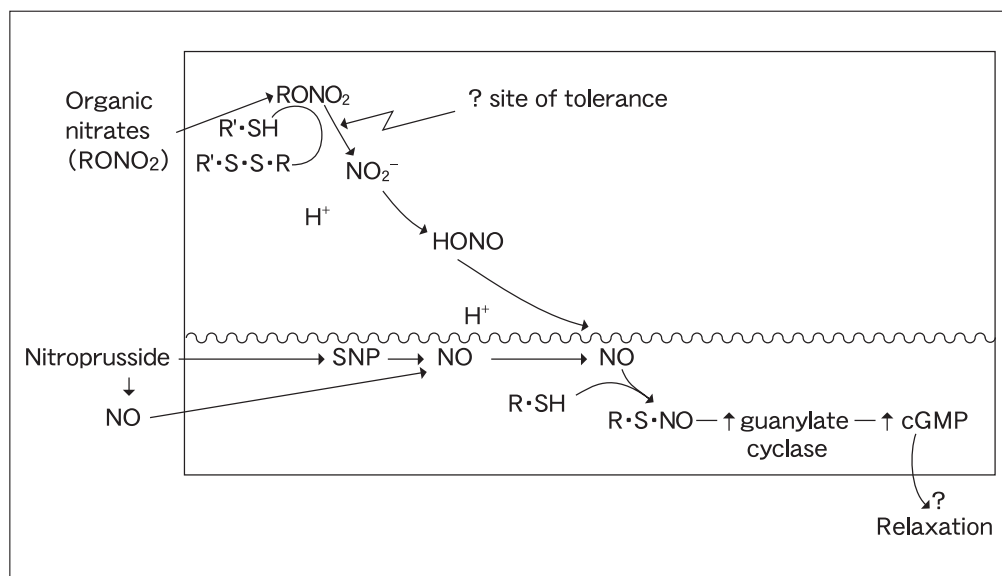
ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、ニコランジル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：静脈、冠血管及び末梢動脈

作用機序：硝酸・亜硝酸エステル系薬剤は、生成したNOがグアニル酸シクラーゼ（GC）を刺激することにより、cGMPの上昇を介し、血管平滑筋を弛緩させると考えられる^{7),8)}。



(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^{9),10)}。

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¹¹⁾。

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¹²⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII.-1.-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

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

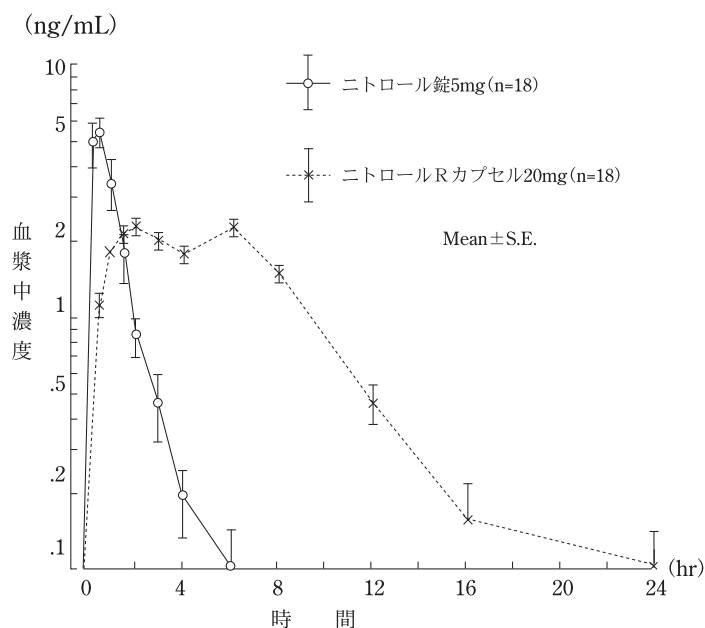
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男子 18 名に本剤 1 カプセル（硝酸イソソルビドとして 20mg）を単回経口投与した際、投与 1 時間～6 時間にわたって安定した血漿中濃度（約 2.0ng/mL）を示し、投与 12 時間後も 0.4ng/mL と血漿中濃度の持続が認められた。

一方、硝酸イソソルビド錠 1 錠（硝酸イソソルビドとして 5mg）を単回経口投与した際、25.6 分で最高血漿中濃度（5.8ng/mL）を示し、6 時間後には 0.07ng/mL に減少した。

本剤は、従来の硝酸イソソルビド錠に比較して 0.4ng/mL 以上の血漿中濃度が約 4 倍長く持続した。



ニトロールRカプセル 20mg 及び硝酸イソソルビド錠 5mg
単回経口投与後の血漿中硝酸イソソルビドの濃度

ニトロールRカプセル 20mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_0^{24} (ng·hr/mL)
2.7 ± 0.14	3.5 ± 0.50	21.0 ± 1.63

(Mean ± S.E., n = 18)

2) 血中濃度と臨床効果の関係

狭心症、心筋梗塞患者 5 名に本剤 1 カプセル（硝酸イソソルビドとして 20mg）を単回経口投与した場合、投与 1 時間後の血漿中濃度は 1.9ng/mL であり、この時点での冠動脈造影で平均 19% の冠動脈径の拡大が認められた。投与 1～8 時間の平均血漿中濃度は 2.36ng/mL に維持され、投与 8 時間後でも 2.0ng/mL と高値を示した。また投与 6 時間後及び 8 時間後の肺動脈拡張期圧は有意な低下を示した ($P < 0.05$)¹³⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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

該当資料なし

(3) 消失速度定数

本剤 1 カプセル単回経口投与時

$0.548 \pm 0.403 \text{hr}^{-1}$ (Mean \pm S.D., n = 5) [計算により算出]

(4) クリアランス

本剤 1 カプセル単回経口投与時

$0.841 \times 10^3 \text{L/hr}$ [計算により算出]

(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

(2) バイオアベイラビリティ

1) バイオアベイラビリティ (経口投与/静注比)：約 3.2%

AUC：21.0ng·hr/mL (本剤経口投与)

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

2) 本剤経口投与時の、ニトロール錠 5mg に対する相対的バイオアベイラビリティ
 $88.84 \pm 29.33\%$ (Mean \pm S.D., n = 5)¹⁴⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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によると、ISDN の脳組織への移行が認められている。

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉

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

(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¹⁵⁾。

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	経 口 投 与 (2.0~2.2mg/kg)							
	15 分		45 分		120 分		240 分	
時 間	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。

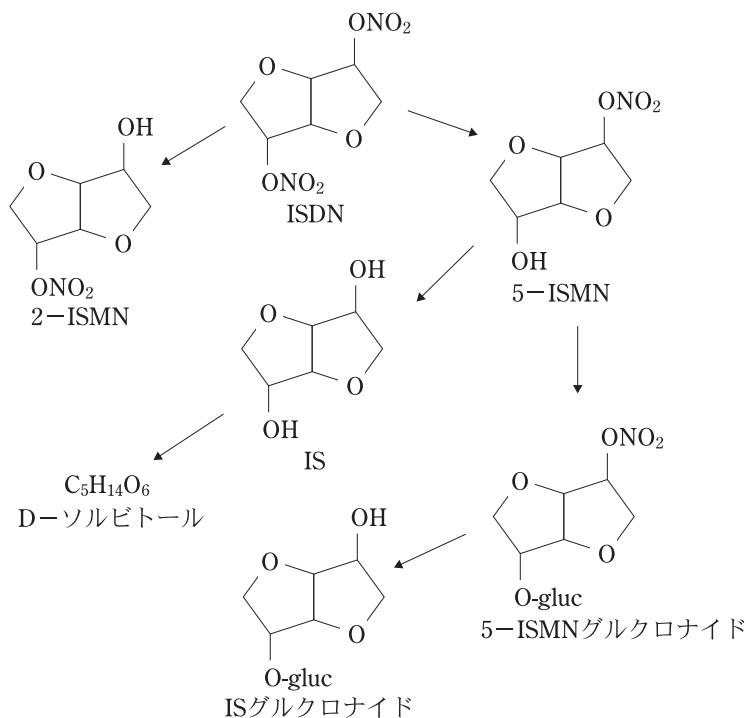
VII. 薬物動態に関する項目

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 -ISDN5mg 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¹⁶⁾。



(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。

健康成人に ISDN20mg を経口投与¹⁷⁾

	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)

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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

本剤 1 カプセル（硝酸イソソルビドとして 20mg）を健康成人 5 名に投与した場合、投与後 48 時間までの尿中排泄率は遊離型 5-一硝酸イソソルビド、及び遊離型 2-一硝酸イソソルビドとしてそれぞれ 0.11%、1.87%、抱合体として 0.56%、9.08%でありトータルで約 12%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）¹⁸⁾

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（硝子体を取り巻く膜）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も高いため、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、再出血の可能性がある。また、頭部外傷、脳出血の急性期には、脳循環異常があり、本剤の脳血管拡張作用により脳循環不全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

「V.-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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、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。
- 8.4 起立性低血圧を起こすことがあるので注意すること。
- 8.5 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に注意すること。

(解説)

- 8.1 効果が認められない場合には漫然と投与しない。
- 8.2 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。
- 8.3 硝酸薬にはリバウンド現象、投与中止による症状の悪化が認められるとの報告もあることから、投与を中止するときは、徐々に減量することがよいと考えられる。
- 8.4 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。
- 8.5 本剤の副作用のうち最も頻度の高いのは頭痛である。一般的に硝酸薬等の頭痛は血管拡張作用による血管性頭痛であり、頭蓋内外の主幹動脈が拡張するためであると考えられている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 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。

9.1.3 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 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。

9.1.3 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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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ため、減量するなどして使用すること。

(解説)

9.3.1 本剤は、主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがあるため、減量するなどして使用すること。

(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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

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дена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 (アデムパス) [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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	めまい・ふらつき、熱感、潮紅、動悸	浮腫、血圧低下	
精神神経系	頭痛、頭重	全身倦怠感、耳鳴	脱力感、不快感
消化器	悪心・嘔吐、胃部不快感・上腹部痛	食欲不振	
肝臓		AST、ALTの上昇等	
過敏症		発疹	

発現頻度は製造販売後調査を含む。

(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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧〉

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧は硝酸イソソルビド経口徐放製剤であるニトロールRカプセル 20mg とフランドル錠（トアエイヨーアステラス）の承認前の臨床試験及び承認後の使用成績調査を合計して算出した。

副作用発現状況

	承認前	承認後	計
調査症例数（例）	596	9,502	10,098
副作用発現症例数（例）	98	365	463
副作用発現件数（件）	113	428	541
副作用発現症例率（%）	16.44	3.84	4.59

副作用の種類	副作用発現件数（%）		
	承認前	承認後	計
〔皮膚付属器官障害〕			
痒	—	1 (0.01)	1 (0.01)
発疹	1 (0.17)	5 (0.05)	6 (0.06)
〔中枢・末梢神経系障害〕			
頭痛	78 (13.09)	306 (3.22)	384 (3.80)
めまい	17 (2.85)	20 (0.21)	37 (0.37)
緊張亢進	—	1 (0.01)	1 (0.01)
知覚減退	—	1 (0.01)	1 (0.01)
〔視覚障害〕			
複視	1 (0.17)	—	1 (0.01)
〔聴覚前庭障害〕			
耳鳴	1 (0.17)	1 (0.01)	2 (0.02)
〔精神障害〕			
傾眠	1 (0.17)	—	1 (0.01)
〔胃腸系障害〕			
嘔気	1 (0.17)	12 (0.13)	13 (0.13)
嘔吐	—	9 (0.09)	9 (0.09)
下痢	1 (0.17)	1 (0.01)	2 (0.02)
口内乾燥	—	1 (0.01)	1 (0.01)
消化不良	—	1 (0.01)	1 (0.01)
食欲不振	—	5 (0.05)	5 (0.05)
腹痛	4 (0.67)	8 (0.08)	12 (0.12)
便秘	1 (0.17)	2 (0.02)	3 (0.03)
鼓腸放屁	1 (0.17)	1 (0.01)	2 (0.02)
〔肝臓胆管系障害〕			
血清AST (GOT) 上昇	—	2 (0.02)	2 (0.02)
血清ALT (GPT) 上昇	—	3 (0.03)	3 (0.03)
〔心・血管障害〕			
低血圧	—	3 (0.03)	3 (0.03)
浮腫	1 (0.17)	4 (0.04)	5 (0.05)
〔心拍数・心リズム障害〕			
期外収縮	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心悸亢進	3 (0.50)	13 (0.14)	16 (0.16)
〔赤血球障害〕			
高ヘモグロビン血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認前	承認後	計
[白血球・網内系障害] 好酸球増多	—	1 (0.01)	1 (0.01)
[一般的全身障害] 顔面浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胸痛	1 (0.17)	—	1 (0.01)
倦怠感	1 (0.17)	5 (0.05)	6 (0.06)
疼り	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ほてり	—	18 (0.19)	18 (0.18)

(1987年2月集計)

〈基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度〉

ニトロールRカプセル 20mgの使用成績調査では、3,986例中180例（4.52%）、195件に副作用が発現した。患者背景別副作用発現頻度は、性別、年齢別、使用理由別、一日投与量別、投与期間別、併用薬の有無別及び合併症の有無別には以下に示す結果であった。

1) 性別

性別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
男性	2,274	87	3.83%
女性	1,705	93	5.45%
記載なし	7	0	0.00%

2) 年齢別

年齢別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
49歳以下	458	23	5.02%
50～59歳	879	62	7.05%
60～69歳	1,198	51	4.26%
70歳以上	1,427	43	3.01%
記載なし	24	1	4.17%

3) 使用理由別

使用理由別 ^{注)}	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
狭心症	2,737	147	5.37%
心筋梗塞（急性期を除く）	760	15	1.97%
その他の虚血性心疾患	623	22	3.53%
その他	170	3	1.76%

注) 使用理由は重複あり。

4) 一日投与量別

一日投与量別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
20mg ^{注)} /日	162	11	6.79%
40mg/日	2,324	113	4.86%
60mg ^{注)} /日	1,101	50	4.54%
80mg ^{注)} /日以上	293	5	1.71%
記載なし	25	1	4.00%

注) 承認用量は1日40mgである。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5) 投与期間別

投与期間別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
14 日以下	217	73	33.64%
15～30 日	595	30	5.04%
31～90 日	1,379	33	2.39%
91～180 日	718	19	2.65%
181～365 日	684	15	2.19%
366 日以上	267	1	0.37%
記載なし	126	9	7.14%

6) 併用薬剤の有無別

併用薬剤の有無別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
併用薬剤あり	266	10	3.76%
併用薬剤なし	3,693	168	4.55%
記載なし	27	2	7.41%

7) 合併症の有無別

合併症の有無別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
合併症なし	1,455	74	5.09%
合併症あり	2,508	104	4.15%
記載なし	23	2	8.70%

(1985 年 4 月集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

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。

14.2 薬剤服用時の注意

本剤をかみくだいて服用すると、一過性の血中濃度の上昇に伴って頭痛が発生しやすくなるので、本剤はかまわずに服用すること。

(解説)

14.1 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。

14.2 本剤は、有効成分である硝酸イソソルビドが、長時間にわたり安定した血漿中濃度を維持できるように徐放性の小顆粒を多数個硬カプセル中に充填した「マルチプルユニット」製剤であることから設定した。本剤をかみくだいて服用すると、一過性の血中濃度の上昇に伴って頭痛が発生しやすくなる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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¹⁹⁾。

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²⁰⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

区. 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²¹⁾。

(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²²⁾。

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^{23)、24)}。

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²⁵⁾。

(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Rカプセル 20mg 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 PTP包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開栓後湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商 品 名
ニトロール錠 5mg
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 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」

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Rカプセル 20mg	1982年4月23日	15700AMY00074000	1982年8月12日	1982年8月18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

再審査結果通知年月日：1986年12月24日

再審査結果の内容：効能又は効果、用法及び用量の変更なし

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

1982年4月23日～1985年5月1日（終了）

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Rカプセル 20mg	2171 011N 1050	2171 011N 1050	1031584 01	612170264

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) 前田如矢ら：臨牀と研究, 1982 ; 59 (1) : 255-261 | NR-0366 |
| 2) 阿部 裕ら：臨牀と研究, 1982 ; 59 (5) : 1622-1634 | NR-0375 |
| 3) 柏木政伸ら：新薬と臨牀, 1980 ; 29 (10) : 1687-1691 | NR-0115 |
| 4) 長村好章ら：診療と新薬, 1980 ; 17 (8) : 2119-2123 | NR-0117 |
| 5) 中野 赳ら：新薬と臨牀, 1985 ; 34 (8) : 1441-1446 | NR-0592 |
| 6) 古川一郎ら：臨牀と研究, 1986 ; 63 (6) : 2047-2053 | NR-0727 |
| 7) Kukovetz W. R. : Cardiology, 1987 ; 74 (S.1) : 12-19 | NR-0838 |
| 8) 高田芳伸ら：薬局, 1991 ; 42 (7) : 937-944 | NR-1411 |
| 9) 平川千里ら：最新医学, 1974 ; 29 (1) : 170-176 | NR-0036 |
| 10) Wendt R. L. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1972 ; 180 (3) : 732-742 | NR-0020 |
| 11) 高山幸男ら：脈管学, 1981 ; 21 (5) : 351-357 | NR-0347 |
| 12) Matlib M. A. et al. : Am. Heart J., 1985 ; 110 (1) : 204-212 | NR-0728 |
| 13) 井上 清ら：医学と薬学, 1983 ; 9 (1) : 247-253 | NR-0372 |
| 14) 森下亘通ら：臨床薬理, 1980 ; 11 (4) : 343-344 | NR-1055 |
| 15) Reed D. E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1977 ; 202 (1) : 32-37 | NR-0152 |
| 16) Down W. H. et al. : J. Pharm. Sci., 1974 ; 63 (7) : 1147-1149 | NR-0145 |
| 17) Laufen H. et al. : Arzneim.-Forsch., 1983 ; 33- II (7) : 980-984 | NR-0498 |
| 18) Imamura T. et al. : Am. J. Cardiol., 1988 ; 61 : 954-955 | NR-0887 |
| 19) Thadani U. et al. : Circulation, 1980 ; 61 (3) : 526-535 | NR-0264 |
| 20) 上田恭典ら：日本血液学会雑誌, 1982 ; 45 (6) : 157 | NR-0439 |
| 21) 永田良一ら：基礎と臨床, 1990 ; 24 (6) : 3121-3148 | NR-1076 |
| 22) 後藤公孝ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 5037-5046 | NR-0588 |
| 23) 見上 孝ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 5047-5064 | NR-0675 |
| 24) 餅田久利ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 5065-5074 | NR-0518 |
| 25) 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

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

硝酸イソソルビド徐放剤はイギリス、アメリカ、ドイツ、フランス等各国で発売されている。

国名	イギリス
会社名	UCB Pharma Limited
販売名	Isoket Retard 20 Tablets Isoket Retard 40 Tablets
剤形・規格	硝酸イソソルビド 20mg 徐放錠 硝酸イソソルビド 40mg 徐放錠
発売年月日	不明
効能・効果	4.1 Therapeutic indications For the prophylaxis and treatment of angina pectoris.
用法・用量	Isoket Retard 20 Tablets 4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> Adults: One tablet to be taken twice daily without chewing and with a sufficient amount of fluid. The second dose should be given 6 to 8 hours after the first dose. For patients with higher nitrate requirements the dose may be increased to one tablet three times daily, but ensuring a 12 hours treatment free interval every 24 hours. Elderly population: Clinical experience has not necessitated alternative advice for use in elderly patients. Paediatric population: The safety and efficacy of Isoket Retard has yet to be established. <u>Method of administration</u> For oral administration Isoket Retard 40 Tablets 4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> Adults: One tablet to be taken once daily without chewing and with a sufficient amount of fluid. For patients with high nitrate requirements the dose may be increased to one tablet twice daily; but ensuring a 12 hours treatment free interval every 24 hours. Elderly population: Clinical experience has not necessitated alternative advice for use in elderly patients. Paediatric population: The safety and efficacy of Isoket Retard has yet to be established. <u>Method of administration</u> For oral administration

(2022年8月現在)

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（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患

6. 用法及び用量

通常成人は、1回1カプセル（硝酸イソソルビドとして20mg）を1日2回、経口投与する。
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

(1) 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。

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg、錠 40mg（販売名：Isoket Retard 20 Tablets、Isoket Retard 40 Tablets）の、欧州SmPCにおける記載を下表に示した。

出典	記載内容
欧州SmPC ^{注)}	Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy and lactation</u> This product should not be used during pregnancy or lactation unless considered essential by the physician. <u>Fertility</u> There is no data available on the effect of ISDN on fertility in humans.

注) Isoket Retard 20 Tablets：2020年11月改訂

Isoket Retard 40 Tablets：2020年11月改訂

	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.

XII. 参考資料

(2) 小児等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg、錠 40mg（販売名：Isoket Retard 20 Tablets、Isoket Retard 40 Tablets）の、欧州SmPCにおける記載を下表に示した。

出典	記載内容
欧州SmPC ^(注)	4.2 Posology and method of administration Paediatric population: The safety and efficacy of Isoket Retard has yet to be established.

注) Isoket Retard 20 Tablets：2020年11月改訂

Isoket Retard 40 Tablets：2020年11月改訂

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

