

## 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

虚血性心疾患治療剤〈持効錠〉

硝酸イソソルビド徐放錠

フランドル<sup>®</sup>錠 20mgFrاندol<sup>®</sup> Tablets 20mg

剤形	徐放錠
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錠中に硝酸イソソルビド 20mg 含有
一般名	和名：硝酸イソソルビド（JAN） 洋名：Isosorbide Dinitrate（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2004年2月9日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2004年7月9日（販売名変更による） 販売開始年月日：1981年9月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：トーアエイヨー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 TEL：0120-387-999 受付時間：9時00分～17時30分（土日、祝日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.toaiyo.co.jp/">https://med.toaiyo.co.jp/</a>

本 IF は 2023 年 3 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。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 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、「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「X II. 参考資料」、「X III. 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。

# 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
6. RMP の概要…………… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
2. 一般名…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名（命名法）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
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
2. 製剤の組成…………… 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（物理化学的变化）…………… 6
9. 溶出性…………… 6
10. 容器・包装…………… 6
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
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 8
5. 臨床成績…………… 8

## 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…………… 11
2. 薬理作用…………… 11

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 16
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 17
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 17
4. 吸収…………… 17
5. 分布…………… 18
6. 代謝…………… 19
7. 排泄…………… 20
8. トランスポーターに関する情報…………… 21
9. 透析等による除去率…………… 21
10. 特定の背景を有する患者…………… 21
11. その他…………… 21

## 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…………… 22
2. 禁忌内容とその理由…………… 22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 22
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 23
7. 相互作用…………… 25
8. 副作用…………… 26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 29
10. 過量投与…………… 29
11. 適用上の注意…………… 30
12. その他の注意…………… 30

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 31
2. 毒性試験…………… 31

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 33
2. 有効期間…………… 33
3. 包装状態での貯法…………… 33
4. 取扱い上の注意…………… 33
5. 患者向け資材…………… 33

## 目 次

---

6. 同一成分・同効薬	33
7. 国際誕生年月日	33
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	33
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	33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
11. 再審査期間	34
12. 投薬期間制限に関する情報	34
13. 各種コード	34
14. 保険給付上の注意	34
<b>X I. 文献</b>	
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	36
<b>X II. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37
<b>X III. 備考</b>	
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	38
2. その他の関連資料	38

## 略語表

略語	略語内容
ALT	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度時間曲線下面積
cGMP	cyclic GMP／サイクリック GMP
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
CYP	cytochrome P450／チトクローム P450
ISDN	isosorbide dinitrate／硝酸イソソルビド
ISMN	isosorbide mononitrate／一硝酸イソソルビド
LD <sub>50</sub>	50%致死量
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drug／非ステロイド系抗炎症薬
T <sub>max</sub>	最高血中濃度に達するまでの時間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ISDN は 1939 年に従来の硝酸・亜硝酸エステル系化合物より効果の持続時間が長く優れていることが報告されて以来、狭心症治療薬として広く使用されるようになり、わが国では 1976 年に日本薬局方に収載された。ISDN は持効性であるが、その作用持続時間は 3～4 時間で、より持効性の薬剤の開発がのぞまれていた。

トーアエイヨー株式会社は臨床薬理学的見地から検討を加え、ISDN の効果の持続化をはかるとともに副作用の発現を少なくする目的でわが国初めての ISDN 持効錠であるフランドルを開発し、1981 年 5 月に承認を取得、同年 9 月に発売した。

本剤は 1986 年 12 月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 月には再評価結果が通知され、効能又は効果の「冠硬化症」が「その他の虚血性心疾患」に改められた。

その後、医療事故防止のため剤形と含有量を追加表示した販売名「フランドル錠 20mg」に変更し、2004 年 2 月に承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

(1)本剤投与症例 278 例について実施された臨床試験結果において、労作狭心症、安静狭心症、異型狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患に対する改善効果が認められた。（「V. 5. (4)検証的試験」の項参照）

(2)本剤投与 7 時間後においても投与前に比べて狭心症患者の運動耐容能を有意に増加する。（「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(3)主な副作用は、頭痛、めまい、悪心・嘔吐等である。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

本剤は溶出時間の異なる顆粒をバランスよく組み合わせて錠剤化した long acting の ISDN 徐放錠で、血漿中濃度を長時間維持する。（「IV. 1. 剤形」「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 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

フランドル<sup>®</sup>錠 20mg

#### (2) 洋名

Frاندol<sup>®</sup> Tablets 20mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

硝酸イソソルビド（JAN）

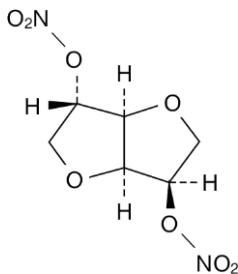
#### (2) 洋名（命名法）

Isosorbide Dinitrate（JAN、INN）

#### (3) ステム（stem）

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

分子量：236.14

### 5. 化学名（命名法）又は本質

1, 4:3, 6-Dianhydro-D-glucitol dinitrate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：ISDN

治験番号：TY-0031



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

##### (2) 溶解性

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

溶解度（37℃）

pH1.2：1.2mg/mL

pH4.0：1.2mg/mL

pH6.8：1.2mg/mL

水：1.2mg/mL

##### (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：該当しない（解離しないため）

##### (6) 分配係数

	分配係数（20～24℃） <sup>1)</sup>
オクタノール層/水層	20.6
クロロホルム層/水層	50

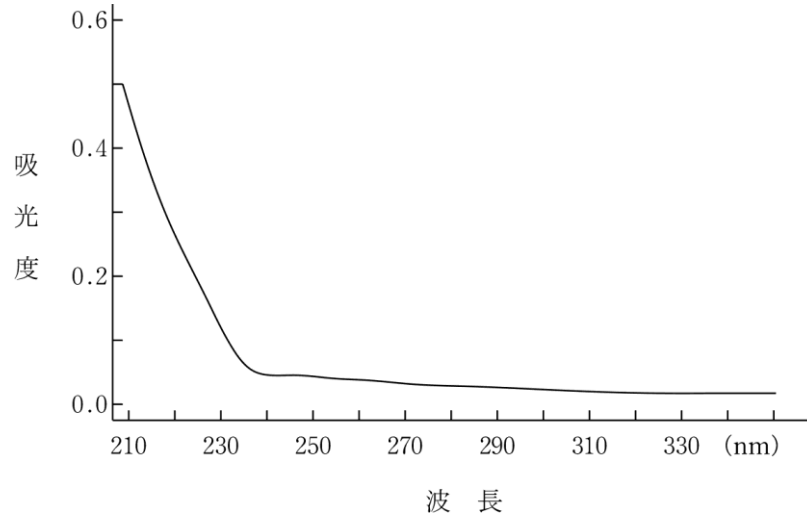
### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### (7) その他の主な示性値

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

吸光度：紫外部吸収スペクトルは図Ⅲ-1 のとおりで、230~360nm の光はほとんど吸収されない<sup>2)、3)</sup>。



図Ⅲ-1. 無水エタノール溶液 (10<sup>-4</sup>M) の紫外部吸収スペクトル

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### (1) 温度に対する安定性

ISDN は結晶状態において、45℃の条件では 12 ヶ月間安定であり、室温では 60 ヶ月間安定である<sup>4)</sup>。

##### (2) 酸性溶液中での安定性

ISDN は酸性溶液中において、5-ISMN 又は 2-ISMN を経て、最終的にはイソソルビドと無機の硝酸まで段階的に分解する。ISDN の 1mol/L 塩酸溶液を 100℃で 1 時間加熱した場合は 25%分解する<sup>4)</sup>。

##### (3) 塩基性溶液中での安定性

ISDN の 1mol/L 水酸化ナトリウム溶液を 100℃で 1 時間加熱した場合は 45%分解する<sup>4)</sup>。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

- 1) 硫酸鉄 (Ⅱ) 試液による硝酸塩の呈色反応
- 2) 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試液による沈殿反応

##### 定量法

液体クロマトグラフィー




## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形


#### (1) 剤形の区別

徐放錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形		
		表面	裏面	側面
フランドル錠 20mg	白色にうすい灰色ないし淡黄色の不定形のはん点がある徐放錠である (はん点は効果を持続性にするための特殊加工によるものである)。			
		直径	厚さ	質量
		8.0mm	3.5mm	190mg

#### (3) 識別コード

識別コード：

表示部位：錠剤、PTP シート、瓶ラベル、個装箱

#### (4) 製剤の物性

硬度：約 4kg

#### (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	有効成分（1錠中）	添加剤
フランドル錠 20mg	硝酸イソソルビド 20mg	乳糖水和物、バレイショデンプン、結晶セルロース、タルク、カルナウパロウ、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油、エチルセルロース

#### (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

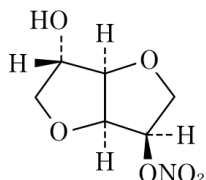
## IV. 製剤に関する項目

### 4. 力価

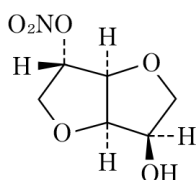
該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

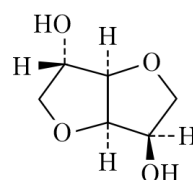
Isosorbide 5-mononitrate (5-ISMN)



Isosorbide 2-mononitrate (2-ISMN)



Isosorbide (IS)



### 6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C 60%RH	36 ヶ月	PTP/紙箱及び ガラス瓶/紙箱	規格内
加速試験	40°C 75%RH	6 ヶ月	PTP 及びガラス瓶	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、含量均一性（加速試験のみ）、溶出性、含量

### 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）

該当資料なし

### 9. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められた硝酸イソソルビド徐放錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

方法：日本薬局方一般試験法の溶出試験法・パドル法により試験を行う。

回転数 75rpm

試験液 pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 900mL

測定法 液体クロマトグラフィー

規格：

規定時間	溶出率
4 時間	20～50%
8 時間	40～70%
24 時間	70%以上

### 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

## IV. 製剤に関する項目

---

### (2) 包装

100錠 [PTP (10錠×10)]

1,000錠 [PTP (10錠×100)]

1,000錠 [バラ、乾燥剤入り]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP包装

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バンディング：ポリプロピレン

バラ包装

容器：ガラス（褐色）

蓋：ブリキ

詰め物：ポリエチレン、ポリウレタン

乾燥剤：シリカゲル

### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

### 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

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）

本剤は徐放錠であり、血漿中 ISDN 濃度は、服用後徐々に上昇する（ $T_{max}$  は約 3 時間）ため、現に起こっている発作の寛解を目的に用いるものではない。この目的のためには速やかに効果をあらわすニトログリセリンの舌下投与等を行うべきである。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人に対し、1 回 1 錠（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。

本剤はかまわずに服用すること。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

予備臨床試験として本剤（ISDN として 20mg）1 回 1 錠、1 日 2 回経口投与の狭心症に対する臨床効果を検討した。狭心発作回数、ニトログリセリン消費量ともに対照観察期に比べて有意に減少し、全般改善度は 20 例中 14 例（有効率 70%）に改善が認められた<sup>5)</sup>。また、モルシドミンとの二重盲検試験において、本剤 1 日 2 回投与（40mg）はモルシドミン 1 日 3 回投与と同等の成績が得られており、本剤 1 日 2 回投与（40mg）の臨床的有用性が確認された<sup>6)</sup>。更に一般臨床試験においても本剤 1 日 2 回投与（40mg）で改善が認められた。

これらの試験結果より、本剤の用法及び用量を「通常、成人に対し、1 回 1 錠（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。」と設定した。

また、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ので、「本剤はかまわずに服用すること。」とした。（「VIII. 11. 適用上の注意」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

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (3) 用量反応探索試験

狭心症患者 20 例を対象に、本剤 1 錠 (ISDN として 20mg) を 1 日 2 回、4 週間経口投与し、前半の 2 週間で効果不十分の場合は 1 回 2 錠に増量し後半 2 週間投与した。増量した症例は 20 例中 5 例であった。その結果、狭心発作回数は有意に減少し、自覚症状及び全般改善度に改善がみられた。副作用は 20 例中 4 例 (延べ 6 例) にみられ、その内訳は頭痛 2 例、めまい 2 例、ふらつき及び耳鳴各 1 例であった。本剤は 1 日 2 回の投与で狭心症発作予防効果のあることが認められた<sup>5)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 1 錠 1 日 2 回経口投与である。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

本剤投与症例 278 例について実施された臨床試験結果において、狭心症、心筋梗塞 (急性期を除く)、その他の虚血性心疾患に対する改善率 (中等度改善以上) は、それぞれ 67.4%、72.2%、63.6%であった<sup>5)~12)</sup> (社内集計)。

診断名	改善率	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変・悪化	中等度改善以上	
						改善例数 / 症例数	改善率 (%)
狭心症		47	133	51	36	180 / 267	67.4
労作狭心症		22	80	31	26	102 / 159	64.2
安静狭心症		5	9	3	2	14 / 19	73.7
労作+安静狭心症		15	35	13	6	50 / 69	72.5
異型狭心症		5	9	4	2	14 / 20	70.0
心筋梗塞 (急性期を除く) 注)		16	36	14	6	52 / 72	72.2
その他の虚血性心疾患		1	6	1	3	7 / 11	63.6

注) 心筋梗塞 (急性期を除く) は狭心症に合併する症例である。

狭心症患者を対象にした二重盲検試験によって本剤の有用性が認められている<sup>6)、13)</sup>。

#### 2) 安全性試験

労作狭心症患者 7 例を対象とし、ISDN を 1 日 55~95mg (平均 71.4mg) 投与した。経過観察期間は最短例 5 ヶ月、最長例 15 ヶ月 (平均 9.0 ヶ月) であった。その結果、自覚症状の改善と運動耐容能の増大が認められ、副作用は認められなかったことから、ISDN の長期大量投与は比較的 safetyかつ有用な狭心症治療の一つと考えられた<sup>11)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 1 錠 1 日 2 回経口投与である。

## V. 治療に関する項目

---

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### <参考>

夜間（就寝後より起床時まで）の狭心症発作が週 3 回以上確認された患者 10 例を対象とし、本剤 1 錠（ISDN として 20mg）を就寝前に服用させた。投与期間は 10 日～8 週間（平均 5 週）であった。その結果、狭心症発作回数は減少し、自覚症状の改善がみられ、本剤の有用性が認められた。副作用は 1 例で軽度の頭痛が認められたが、鎮痛剤の使用で症状が消失し、その後は継続して本剤を服用することができた<sup>9)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 1 錠 1 日 2 回経口投与である。

### (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

該当しない

#### 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

該当資料なし



## 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

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤

一般名：一硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、亜硝酸アミル、ニコランジル

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

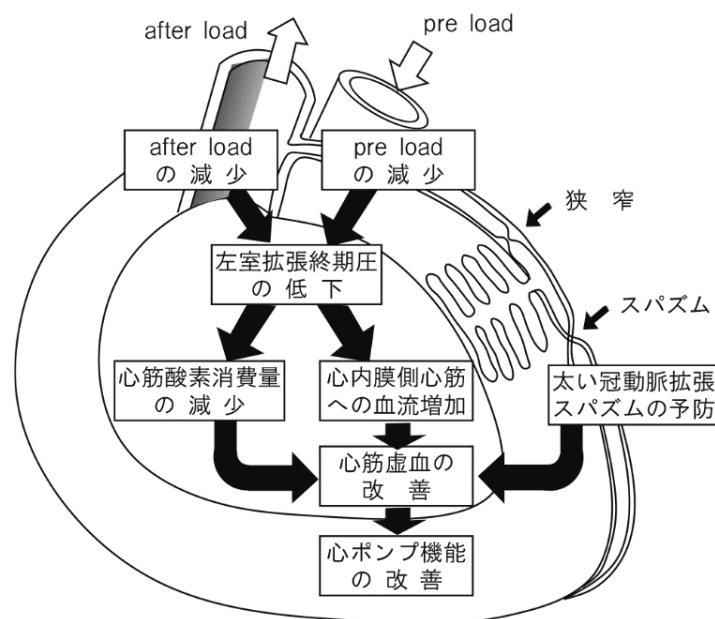
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：血管平滑筋

心血管系作用機序（図VI-1）：

- 1) 主として細胞外への  $\text{Ca}^{2+}$  流出促進により末梢静脈系を拡張し、前負荷（pre load）を減少させるとともに、末梢動脈系をも拡張し、後負荷（after load）を減少させ、左室壁張力を低下して心筋酸素消費量を減少させる。この末梢血管の拡張は、動脈系に比べ静脈系に対する作用がより強い<sup>14)</sup>、<sup>15)</sup>。
- 2) 左室拡張終期圧（肺毛細管圧）を低下させ、心内膜側心筋への冠血流を増加する。
- 3) 冠状動脈の太い部分を拡張して<sup>16)</sup>スバズム（攣縮）を防ぐとともに側副血行路を増強する。



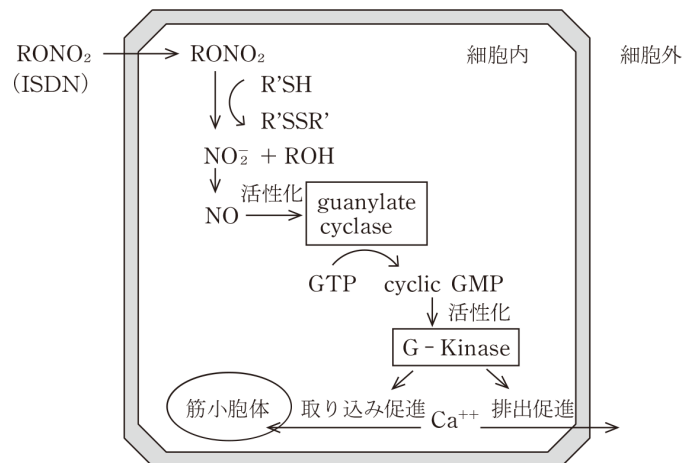
図VI-1. 本剤の作用機序の模式図

なお、ISDNの抗狭心症作用は、主にcGMPによって媒介される静脈血管の弛緩作用が重要であると考えられている。

## VI. 薬効薬理に関する項目

血管平滑筋弛緩の作用機序：

ISDN の細胞レベルにおける血管平滑筋弛緩の作用機序は必ずしも明確ではないが、仮説として生体内の SH 基により亜硝酸イオン ( $\text{NO}_2^-$ ) に還元された後、酸化窒素 (NO) に変化し、guanylate cyclase を活性化すると考えられている。更に、活性化された guanylate cyclase は cGMP の生成を促進し、その結果、cGMP 依存性の蛋白リン酸化酵素 (G-Kinase) の活性化が起こり、細胞外への  $\text{Ca}^{2+}$  排出や筋小胞体への  $\text{Ca}^{2+}$  の取り込み促進による細胞内の遊離  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の低下等を介して、血管平滑筋が弛緩すると考えられている (図VI-2)。



図VI-2. ISDN の血管平滑筋弛緩の作用機序

また、血管トーン（緊張度）は種々のシグナル伝達のバランスにより制御されており、特に RhoA/Rho キナーゼシグナルが  $\text{Ca}^{2+}$  感受性を亢進するシグナルとして注目されている。

硝酸エステル系薬剤の血管平滑筋弛緩作用の一部には、RhoA/Rho キナーゼ系の抑制が関与していると考えられている<sup>17)</sup>。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 血行動態に対する作用（無麻酔イヌ）

無麻酔イヌに本剤 4 錠（80mg：本剤投与群）又は日本薬局方・硝酸イソソルビド錠（日局 ISDN 錠）4 錠（20mg：日局 ISDN 錠投与群）を経口投与したときの血行動態における作用の持続性と血漿中 ISDN 濃度との関係を比較検討した。各パラメータの変化は投与前の値に対する投与後の低下率で示した<sup>18)</sup> (図VI-3)。

##### ①収縮期血圧低下作用

本剤投与群と日局 ISDN 錠投与群との比較では、投与 3～8 時間後において本剤投与群の低下率が有意に大きかった。

##### ②拡張期血圧低下作用

本剤投与群と日局 ISDN 錠投与群とも有意な変動は認められなかった。

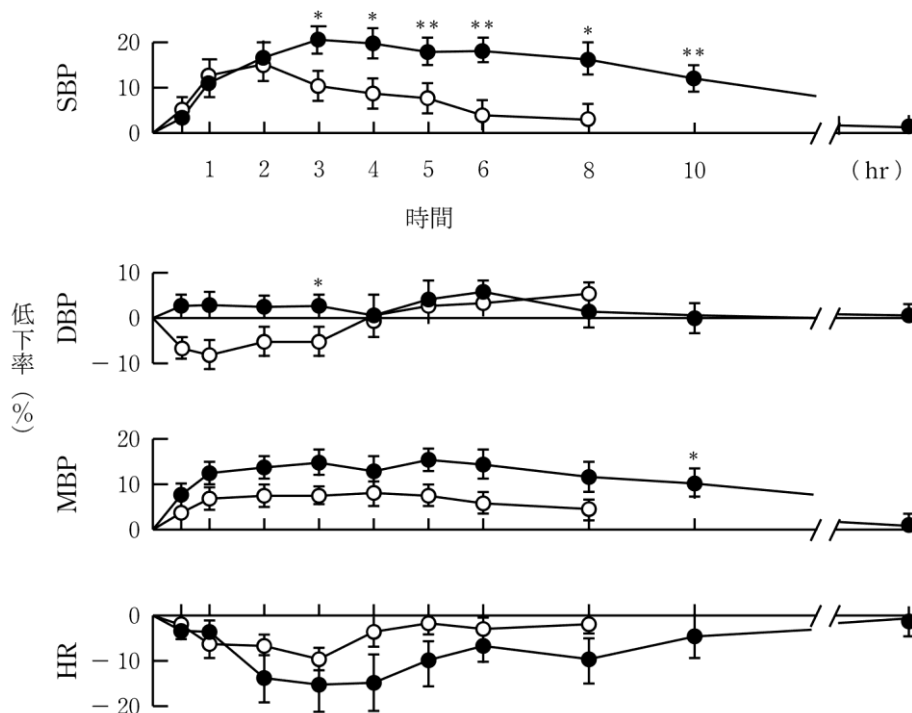
##### ③平均血圧低下作用

本剤投与群と日局 ISDN 錠投与群との比較では、本剤投与群の低下率が大きい傾向がみられた。

##### ④心拍数に対する作用

本剤投与群と日局 ISDN 錠投与群とも心拍数はわずかに上昇する傾向がみられた。

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-3. 無麻酔イヌに本剤4錠又は日局ISDN錠4錠を投与したときの血行動態に対する作用 (平均値±標準誤差 n=6)

SBP : 収縮期血圧、DBP : 拡張期血圧、MBP : 平均血圧、HR : 心拍数

\* : 日局 ISDN 錠投与時の値に対する有意差 ( $p < 0.05$ ) \*\* : 日局 ISDN 錠投与時の値に対する有意差 ( $p < 0.01$ )

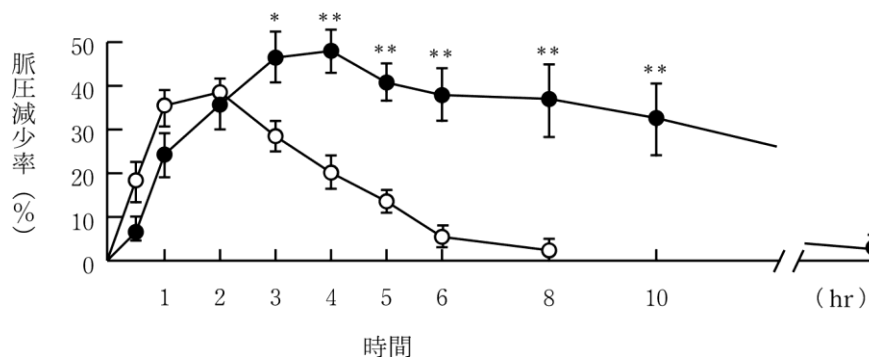
—●—本剤4錠 (ISDN 80mg) /dog —○—日局 ISDN 錠4錠 (ISDN 20mg) /dog

### 2) 脈圧減少作用 (無麻酔イヌ)

無麻酔イヌに本剤4錠 (80mg : 本剤投与群) 又は日局 ISDN 錠4錠 (20mg : 日局 ISDN 錠投与群) を経口投与したときの脈圧 (収縮期血圧と拡張期血圧の差) 減少作用を比較検討した<sup>18)</sup>。

その結果、本剤投与群では、経口投与後 3~4 時間で最大に減少し、以後投与後 10 時間まで有意な減少が認められた。一方、日局 ISDN 錠投与群では、経口投与後 2 時間で最大に減少し、以後回復に向かい、投与後 6 時間でほぼ元のレベルに復帰した (図VI-4)。

また、本剤投与後の脈圧減少率と血漿中 ISDN 濃度との間には、正の相関 ( $p < 0.05$ ) が認められた (図VI-5)。

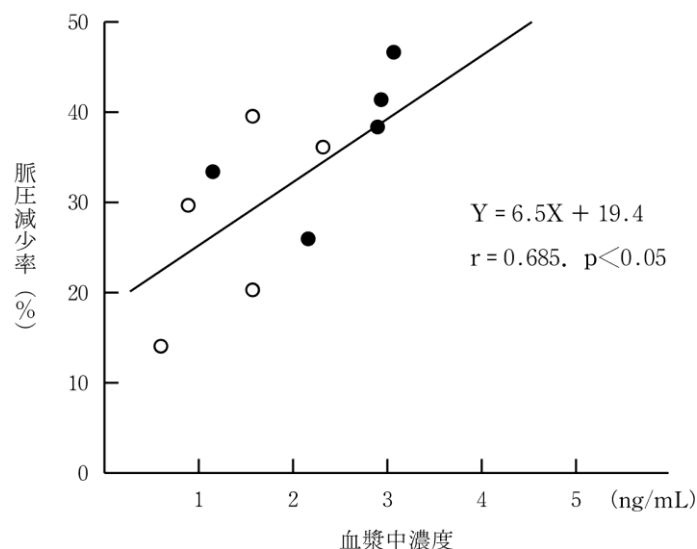


図VI-4. 無麻酔イヌに本剤4錠又は日局 ISDN 錠4錠を投与した後の脈圧減少率 (平均値±標準誤差 n=6)

\* : 日局 ISDN 錠投与時の値に対する有意差 ( $p < 0.05$ ) \*\* : 日局 ISDN 錠投与時の値に対する有意差 ( $p < 0.01$ )

—●—本剤4錠 (ISDN 80mg) /dog —○—日局 ISDN 錠4錠 (ISDN 20mg) /dog

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-5. 無麻酔イヌに本剤 4 錠又は日局 ISDN 錠 4 錠を投与した後の脈圧減少率と血漿中 ISDN 濃度との関係 (n=6)

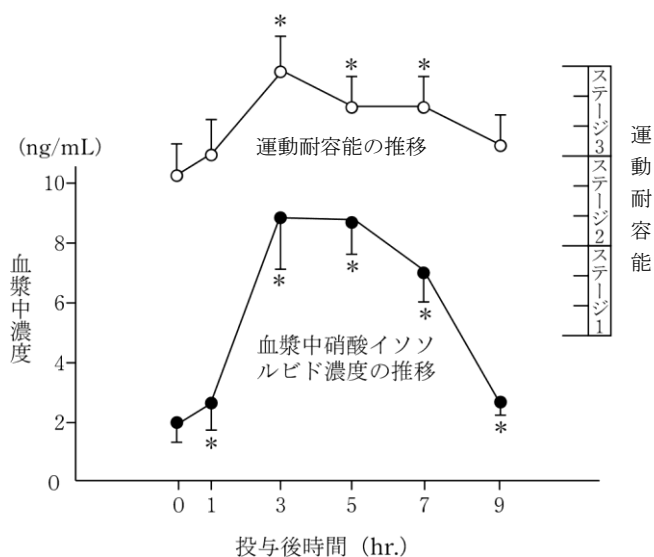
● 本剤 4 錠 (ISDN 80mg) /dog ○ 日局 ISDN 錠 4 錠 (ISDN 20mg) /dog

### 3) 冠動脈拡張作用 (ヒト)

広範心筋梗塞あるいは重症狭心症患者に本剤 1 錠 (20mg) を投与し冠動脈造影を施行したところ、本剤投与 6 時間後においても冠動脈の拡張がみられた。また、左室拡張終期圧は非投与群に比較して有意に低下した。

### 4) 運動耐容能の増加作用 (ヒト)

①安定労作狭心症患者 7 例に本剤 2 錠 (40mg) を経口投与し<sup>注)</sup>、トレッドミルによる運動負荷試験を行ったところ、投与後 3~7 時間において投与前に比べ有意な運動耐容能の増加を認め、これは血漿中 ISDN 濃度の推移とよく対応した<sup>19)</sup> (図VI-6)。



図VI-6. 安定労作狭心症患者に本剤 2 錠を経口投与したときの運動耐容能と血漿中 ISDN 濃度の推移 (平均値±標準誤差 n=7)

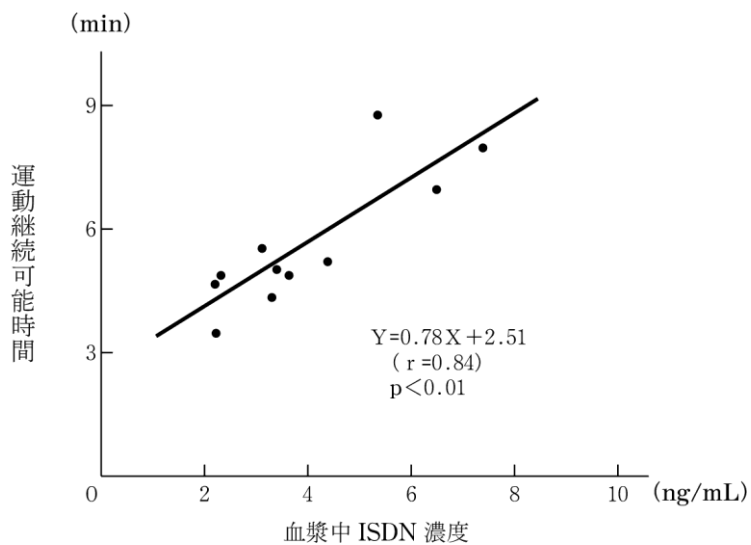
\* : 投与前の値に対する有意差 (p<0.05)

上段の運動耐容能はステージ (各 3 分) の変化で示されている。

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 1 錠 1 日 2 回経口投与である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

②労作狭心症患者 3 例を対象に本剤 1 錠 (20mg) を経口投与し、エルゴメーターによる運動負荷試験を行ったところ、血漿中 ISDN 濃度と運動耐容能の間に正の相関関係がみられた<sup>20)</sup> (図VI-7)。



図VI-7. 労作狭心症患者に本剤 1 錠を投与したときの運動耐容能と血漿中 ISDN 濃度との関係 (n=3)

### (3)作用発現時間・持続時間

作用発現時間：経口投与後 1 時間前後<sup>21)</sup>

作用持続時間：経口投与後 8~12 時間<sup>22)</sup>

## 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

有効血中濃度は明らかではない。

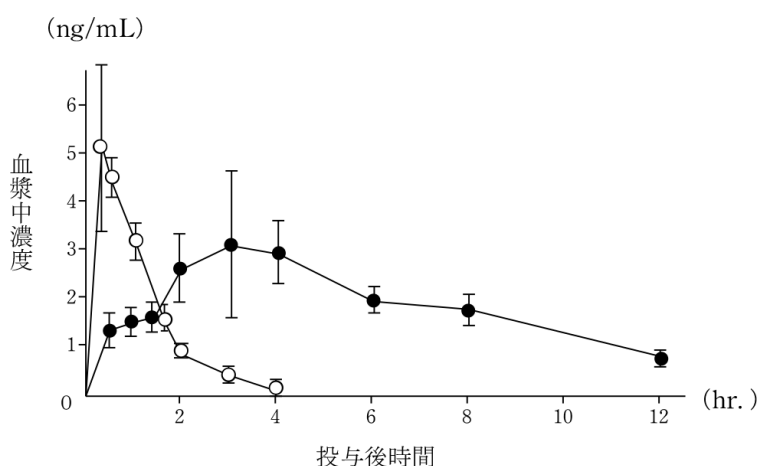
労作狭心症患者を対象として、本剤投与後にエルゴメーターによる運動負荷試験を行い、同時に血漿中 ISDN 濃度を測定した結果、2ng/mL 以上では血漿中 ISDN 濃度と運動耐容能の間に相関がみられている<sup>20)</sup>。「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の図VI-7 参照)

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子 6 例に本剤 1 錠 (ISDN として 20mg) 又は日本薬局方・硝酸イソソルビド錠 (日局 ISDN 錠) 1 錠 (ISDN として 5mg) を経口投与し、ISDN と主代謝物で活性のある 5-ISMN 及び 2-ISMN の血漿中濃度を測定した。

その結果、本剤投与後の血漿中 ISDN 濃度 (平均値±標準誤差) は、投与後 3 時間でピーク (3.2±1.5ng/mL) に達し、以後漸次減少するが、投与 12 時間後においても日局 ISDN 錠経口投与 2 時間後の血漿中濃度に相当する値 (0.9±0.1ng/mL) を示した (図VII-1)。なお、本剤の日局 ISDN 錠に対する相対的バイオアベイラビリティは 99.2%であった。

5-ISMN 及び 2-ISMN は、ともに本剤投与後 30 分以内に血漿中に出現し、投与後 4 時間で最高血漿中濃度 (80.5±20.1ng/mL 及び 12.0±3.4ng/mL) に達し、以後漸次減少し投与後 24 時間でそれぞれ 23.1±1.5ng/mL 及び 1.2±0.2ng/mL であった<sup>22)</sup>。



図VII-1. 健康成人男子に本剤又は日局 ISDN 錠を投与したときの血漿中 ISDN 濃度推移 (平均値±標準誤差 n=6)

—●—本剤    —○—日局 ISDN 錠

表VII-1. 健康成人男子に本剤 1 錠を投与したときの主な薬物動態パラメータ

(各被験者の薬物動態値から算出した値)

$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (min)	AUC (ng · hr/mL)
2.26±1.04	175.2±114.6	28.8±13.0

(平均値±標準偏差 n=6)

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

2-コンパートメントオープンモデル<sup>22)</sup>

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

<参考>

日局 ISDN 錠投与時の吸収速度定数 (ka)<sup>22)</sup> : 6.058hr<sup>-1</sup>

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

日局 ISDN 錠投与時の排泄速度定数 (kel)<sup>22)</sup> : 1.098hr<sup>-1</sup>

#### (4) クリアランス

本剤を虚血性心疾患患者に投与したときのみかけの全身クリアランス<sup>23)</sup>

壮年者 (58±6 歳) : 843.7±382.8L/hr (平均値±標準偏差 n=12)

高齢者 (84±6 歳) : 544.5±281.7L/hr (平均値±標準偏差 n=12)

#### (5) 分布容積

本剤を虚血性心疾患患者に投与したときのみかけの分布容積<sup>23)</sup>

壮年者 (58±6 歳) : 2495.0±1241.7L (平均値±標準偏差 n=12)

高齢者 (84±6 歳) : 1585.1±588.9L (平均値±標準偏差 n=12)

#### (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

吸収部位 : 消化管→門脈→肝臓→体循環

<参考>

日局 ISDN 錠投与時のバイオアベイラビリティ<sup>22)</sup> : 約 7%

## VII. 薬物動態に関する項目

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

ラットに ISDN を経口投与したとき脳内濃度は比較的高濃度を示すことから、血液-脳関門を通過すると考えられる<sup>24)</sup>。(「VII. 5. (5)その他の組織への移行性」の項参照)

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

#### (3) 乳汁への移行性

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. 6. (6)授乳婦」の項参照)

#### (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

表VII-2. ラットに ISDN 50mg/kg を経口投与したときの ISDN の組織中濃度<sup>24)</sup>

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

平均値±標準誤差 n=5 (単位:  $\mu$  g/g ただし、血漿及び全血は  $\mu$  g/mL)

( ) 内の数字は血漿中濃度に対する比



## VII. 薬物動態に関する項目

### (6) 血漿蛋白結合率

本剤を虚血性心疾患患者に投与したときの血漿蛋白結合率（投与3時間後、限外濾過法）<sup>23)</sup>

壮年者（58±6歳）：42.4%（平均値 n=14）

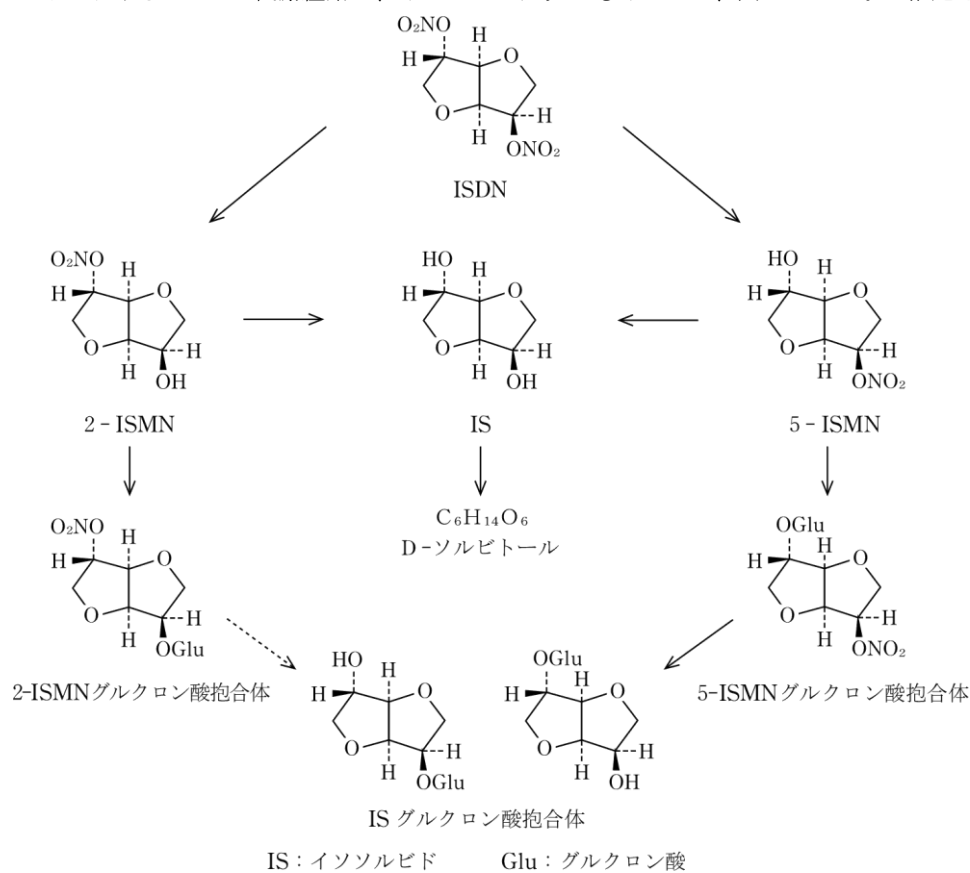
高齢者（84±6歳）：33.2%（平均値 n=14）

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：ISDNをヒトに経口投与した場合の尿中排泄物としては5-ISMN及び2-ISMN又はそれらのグルクロン酸抱合体、及びイソソルビドのグルクロン酸抱合体、D-ソルビトール等が報告されている<sup>25)</sup>。したがって、ヒトにおけるISDNの代謝経路は、イヌ<sup>26)</sup>での知見ともあわせて、図VII-2のように推定されている。



図VII-2. ISDNの代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

グルタチオン S-トランスフェラーゼ

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

ISDNは肝での初回通過効果を受けやすい薬物である。（「VII.4. 吸収」の項参照）

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-3. ISDN、5-ISMN 及び 2-ISMN の薬理活性<sup>27)</sup>

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

表VII-4. ISDN 及び 5-ISMN の薬理活性<sup>28)</sup>

動物種	投与経路	薬理活性の指標	薬理活性の比	
			ISDN	5-ISMN
ウサギの摘出大動脈	<i>in vitro</i>	ノルエピネフリンの収縮 に対する弛緩作用	1	1 / 150
麻酔閉胸イヌ	静脈内	脈圧減少作用	1	1 / 4
無麻酔イヌ	経口	脈圧減少作用	1	1 / 1.6

### 7. 排泄

ほぼ完全に代謝された後、主として尿中に排泄される。

健康成人男子 4 例に本剤 1 錠 (ISDN として 20mg) を経口投与したとき、未変化体である ISDN は投与後 24 時間までの尿中にわずかに認められたにすぎなかった。投与後 72 時間までに排泄された代謝物 (5-ISMN、2-ISMN) の量は約 10% であり、その大部分は投与後 24 時間までの尿中にグルクロン酸抱合体として排泄された<sup>22)</sup> (表VII-5)。

表VII-5. ISDN 及び代謝物の排泄率

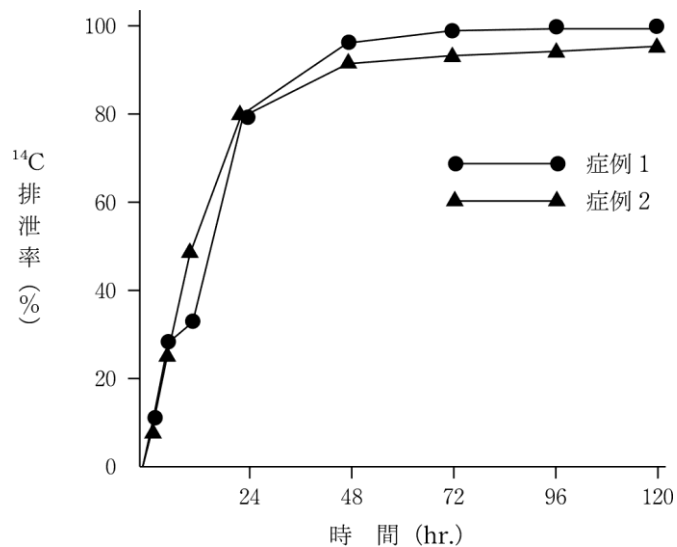
尿中排泄物	排泄率 (%)			総排泄率 (%)
	0-24 時間	24-48 時間	48-72 時間	
ISDN 未変化体	0.004			0.004
代謝物 計	8.65	2.04	—	10.69
遊離型 2-ISMN	0.06 ± 0.01	N.D.	N.D.	0.06
遊離型 5-ISMN	1.17 ± 0.18	0.37 ± 0.05	N.D.	1.54
抱合型 2-ISMN	0.24 ± 0.01	N.D.	N.D.	0.24
抱合型 5-ISMN	7.18 ± 0.22	1.67 ± 0.30	N.D.	8.85

(平均値 ± 標準誤差 n=4)

N.D. : not detected

## VII. 薬物動態に関する項目

健康成人男子 2 例に  $^{14}\text{C}$ -ISDN 5mg を経口投与したとき、投与後 24 時間までに投与放射能の 78% が、120 時間までには 99% が尿中に排泄され (図VII-3)、その主な排泄形態はイソソルビド、D-ソルビトール、5-ISMN であった<sup>25)</sup> (表VII-6) (外国人データ)。



図VII-3.  $^{14}\text{C}$ -ISDN 経口投与後の累積尿中排泄率

表VII-6. 尿中排泄物と総排泄量

尿中排泄物	排泄量 (%)				総排泄量 (%)
	0-12 時間	12-24 時間	24-48 時間	48-120 時間	
D-ソルビトールとイソソルビド等	22.3	40.7	15.9	2.2	81.2
5-ISMN	10.0	1.3	1.4	0.1	12.8
2-ISMN	0.8	0.1	0.1	—	0.9
ISDN	0.4	—	—	—	0.4
計	33.5	42.1	17.4	2.3	95.3

### 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

該当資料なし

### 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更に血圧を低下させ、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・亜硝酸エステル系薬剤投与後の全身的血管拡張作用により、更に血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。心不全患者において ISDN 製剤の舌下及び静脈内投与によってショック及び著明な血圧低下があらわれたとの報告がある<sup>29)・30)</sup>。

2.2 類似化合物である亜硝酸アミルの投与（吸入投与）によって、眼内血管拡張による眼圧の上昇が報告されている<sup>31)・32)</sup>。

2.3 類似化合物であるニトログリセリンの血管拡張作用により、頭蓋内圧を上昇させるおそれがあるとの報告がある<sup>33)・34)</sup>。

2.4 高度な貧血のある患者では、組織細胞は酸素欠乏状態にあるため、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤による循環動態の変化により、組織細胞への十分な血液の運搬が低下する可能性がある。そのため貧血症状を悪化させるおそれがある。

2.5 ISDN 以外の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を含めて、過去に過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

2.6 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤はグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP の産生を促進して細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を低下させ、血管拡張作用を示す。一方、シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物及びタダラフィルは、cGMP を分解するホスホジエステラーゼ 5 を阻害することにより、cGMP の分解を抑制する。また、リオシグアトはグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有し、cGMP の産生を促進する。

このため、本剤とこれらの薬剤との併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させるおそれがある。

### 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

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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、減量又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。  
また、これらの副作用のために注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こることがあるので、このような場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

（解説）

- 8.2 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与を急に中止した場合に狭心症の不安定化を生じたという報告がある<sup>35)</sup>ため、使用中（休薬）に際しては他剤との併用下で注意しながら漸減し、使用を中止する。
- 8.3 ISDN の血管拡張作用により血圧低下を生じることがある。特に過量投与の場合や他の血管拡張剤（硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を含む）併用時には注意が必要である。
- 8.4 本剤を服用後に急に立ち上がると、血圧低下による一過性の脳虚血を起こしやすいので、十分注意する。起立性低血圧を起こしたときは、必要に応じて下肢の挙上等の姿勢をとる。

### 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更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 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤投与後の全身的血管拡張作用により、更に血圧を低下させるおそれがある。

#### (2) 腎機能障害患者

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

---

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

減量するなどして使用すること。高い血中濃度が持続するおそれがある。

(解説)

ISDN は主に肝臓で代謝されることから、特に肝障害のある患者では高い血中濃度が持続する可能性がある<sup>36)</sup>。

### (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)

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

### (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。

### (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。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

高い血中濃度が持続するおそれがある。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。

## 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） [2.6 参照]	併用により、降圧作用を増強することがある。 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。

#### (解説)

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤はグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP の産生を促進して細胞内の  $Ca^{2+}$  濃度を低下させ、血管拡張作用を示す。一方、シルденаフィルクエン酸塩、バルденаフィル塩酸塩水和物及びタダラフィルは、cGMP を分解するホスホジエステラーゼ 5 を阻害することにより、cGMP の分解を抑制する。また、リオシグアトはグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有し、cGMP の産生を促進する。

このため、本剤とこれらの薬剤との併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させるおそれがあり、併用禁忌である。

#### (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
下記の薬剤等との相互作用により、過度の血圧低下が起こった場合には、減量又は投与を中止し、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。		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール摂取	血圧低下等が増強されるおそれがある。	血管拡張作用が増強される。
利尿剤	血圧低下等が増強されるおそれがある。	血圧低下作用を増強させる。
血管拡張剤 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤	頭痛、血圧低下等の副作用が増強されるおそれがある。	血管拡張作用が増強される。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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 <sup>注)</sup>	0.1%未満 <sup>注)</sup>	頻度不明
循環器	めまい・ふらつき、熱感、潮紅、動悸	血圧低下、浮腫	
精神神経系	頭痛、頭重	耳鳴、全身倦怠感	脱力感、不快感
過敏症		発疹	
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	

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

(解説)

#### ・頭痛について

発生原因：脳血管拡張作用に基づく血管性の拍動痛といわれている。

処置方法：硝酸・亜硝酸エステル系薬剤使用による頭痛は投与初期に多く発現するが、使用を続けることで頭痛発現が減少するといわれている。また、頭痛発作時には頓服としてアスピリンなどの NSAIDs の投与で症状をコントロールすることも可能である。

#### ・血圧低下について

発生原因：硝酸・亜硝酸エステル系薬剤投与後の全身的血管拡張作用によって、血圧の低下があらわれることが知られている。

処置方法：血圧が低下した場合には、下肢の挙上等により静脈還流量を増し血圧の回復をはかるなど適切な処置を行う。

#### ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

再審査終了時に報告された ISDN 徐放性製剤の副作用一覧は以下のとおりである。本データは本剤とニトロール R カプセル（エーザイ）の承認時まで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ている。

(再審査終了時集計)

	承認時	使用成績調査	合計
調査症例数	596	9,502	10,098
副作用発現症例数	98	365	463
副作用発現件数	113	428	541
副作用発現症例率	16.44%	3.84%	4.59%



## 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 (%)		
	承認時	使用成績調査	合計
皮膚付属器障害			
そう痒	—	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 上昇	—	2 (0.02)	2 (0.02)
血清 ALT 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)
動悸	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)
白血球・網内系障害			
好酸球増多	—	1 (0.01)	1 (0.01)

(表つづく)

## 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 (%)		
	承認時	使用成績調査	合計
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)
疼痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ほてり	—	18 (0.19)	18 (0.18)

### ◆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

本剤に関する4年間（1981年5月1日～1985年4月30日）の使用成績調査5,516例中、副作用発現症例は185例（3.35%）であった。患者背景別の副作用発現頻度を以下に示した。

患者背景		対象症例数	副作用発現	
			症例数	症例率 (%)
性別	男性	3,445	103	2.99
	女性	2,051	82	4.00
	不明	20	0	0.00
年齢別	～30歳	17	2	11.76
	31～40歳	134	12	8.96
	41～50歳	608	33	5.43
	51～60歳	1,503	49	3.26
	61～70歳	1,767	59	3.34
	71～80歳	1,239	28	2.26
	81歳～	207	2	0.97
	不明	41	0	0.00
診断名別	狭心症①	3,146	103	3.27
	心筋梗塞（急性期を除く）②	859	19	2.21
	その他の虚血性心疾患③	765	34	4.44
	①+②	398	8	2.01
	①+③	54	5	9.26
	②+③	13	2	15.38
	①+②+③	3	0	0.00
	その他の疾患	278	14	5.04
肝機能別	正常	5,094	157	3.08
	軽度異常	280	20	7.14
	中等度異常	110	8	7.27
	重度異常	15	0	0.00
	不明	17	0	0.00

（表つづく）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景		対象症例数	副作用発現	
			症例数	症例率 (%)
腎機能別	正常	4,973	170	3.42
	軽度異常	362	14	3.87
	中等度異常	117	1	0.85
	重度異常	43	0	0.00
	不明	21	0	0.00
血圧状態別	正常	3,713	123	3.31
	低	163	7	4.29
	高	1,621	55	3.39
	不明	19	0	0.00
投与期間別	～4 週以下	791	118	14.92
	4～8 週以下	955	24	2.51
	8～16 週以下	290	13	1.01
	16～24 週以下	731	8	1.09
	24～32 週以下	496	1	0.20
	32～40 週以下	315	5	1.59
	40 週～	748	12	1.60
	不明	190	4	2.11
併用薬別	無	305	12	3.93
	有	5,211	173	3.32
	不明	0	0	—
合併症有無別	無	1,986	58	2.92
	有	3,530	127	3.60
	不明	0	0	—

### 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

<参考>

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の過量投与時の症状として、血圧低下、徐脈、メトヘモグロビン血症等が知られている。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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。

#### <参考>

飲み忘れた場合は、気がついた時にできるだけ早く1回分を服用する。ただし、次の服用時間が近い場合は1回飛ばして、次の通常の服用時間に1回分服用する。絶対に2回分を1度に服用することは避けること。

(飲み忘れ時の対応は、病態及び併用薬剤等により様々であり、個々のケースに応じた対応が望ましいと考えられるが、参考として目安を示した。)

### 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<sup>37)</sup>。

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 本剤と耐薬性の関係について明確なデータはない。硝酸・亜硝酸エステル系薬剤との接触を8～12時間中止すること（間欠投与）により、耐薬性を回避又は回復することが報告されている<sup>37)、38)</sup>。外国では類似化合物である5-ISMNの経口剤を安定狭心症患者に8時及び15時に投与した場合、プラセボに比較して運動時間が有意に延長したとの報告がある<sup>39)</sup>。

耐薬性発現時の対処方法としては間欠投与の他、増量、他剤併用等が考えられるが確立された方法は報告されていない。（「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

15.1.2 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤は、生体内において還元型ヘモグロビン（Fe<sup>2+</sup>）を酸化し、メトヘモグロビン（Fe<sup>3+</sup>）を形成することが知られている。

動物実験（イヌ）では、高用量のISDN（15、37.5、75、236mg/kg）を経口投与し、血中メトヘモグロビンの最大増加率がそれぞれ1.5、3、10.6、22.7%となったとの報告がある<sup>40)</sup>。

通常量のISDN投与によるメトヘモグロビン血症発現の可能性は低いと考えられるが、先天性異常等生体側の要因によっては発症することも考えられるため、本剤に関しても注意が必要である。

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

ISDN を含む硝酸・亜硝酸エステル系化合物は、血管平滑筋を含むほとんどすべての平滑筋に対して弛緩作用を示す。血管平滑筋の他、気管支、胆管系（胆のう、胆管、Oddi 括約筋）の平滑筋を弛緩させ、胃腸管、尿管、子宮の平滑筋にも弱いながら弛緩作用が認められている<sup>4)</sup>。

#### (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

急性毒性：ラット及びマウスに ISDN を投与した場合の LD<sub>50</sub> は表IX-1 のとおりであった。

表IX-1. ISDN の単回投与毒性試験結果

動物	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
		経口	皮下 <sup>4)</sup>
ラット	♂	747	1,237
	♀	778	1,417
マウス	♂	1,136	
	♀	1,156	

中毒症状：致死量を投与したときには、まず、自発運動が抑制され間代性痙攣、発作性跳躍等の神経症状、苦悶症状が起り、そのほとんどは腹臥位を示し死に至った。

#### (2) 反復投与毒性試験

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

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

#### (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

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

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

#### 2) 器官形成期投与試験

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

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

#### 3) 周産期及び授乳期投与試験

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

### (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：フランドル錠 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：硝酸イソソルビド 該当しない

### 2. 有効期間

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

設定されていない

### 5. 患者向け資料

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：フランドルテープ 40mg、ニトロールRカプセル、ニトロール錠、ニトロールスプレー、ニトロール注

同効薬：一硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、ニコランジル

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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
旧販売名 フランドル <sup>注)</sup>	1981年5月1日	15600AMZ00590	1981年9月1日	1981年9月1日
フランドル錠 20mg	2004年2月9日 (代替新規承認)	21600AMZ00111000	2004年7月9日	2004年8月

注) 経過措置期間満了日：2005年3月31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（旧販売名フランドル）

効能又は効果、用法及び用量の変更はない。

再評価結果通知年月日：1998年3月12日（旧販売名フランドル）

効能又は効果の冠硬化症がその他の虚血性心疾患に改められた。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 11. 再審査期間

1981年5月1日～1985年4月30日（4年、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

販売名	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
フランドル錠 20mg	2171011G1123	2171011G1123	103150802	620002110

### 14. 保険給付上の注意

該当しない



## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Roberts M S, et al.: Int J Pharm. 1983; 17(2-3): 145-159
- 2) Moffat A C, et al.: Clarke's Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press. 1986: 691-692
- 3) Hayward L D, et al.: Can J Chem. 1962; 40(3): 434-440
- 4) Silvieri L A, et al.: Anal profiles drug subst. 1975; 4: 225-244
- 5) 水野康ほか: 現代の診療. 1979; 21(11): 1719-1725
- 6) 水野康ほか: Geriat Med. 1980; 18(2): 248-264
- 7) 池田正男ほか: Geriat Med. 1980; 18(12): 1726-1738
- 8) 荒川規矩男ほか: 臨牀と研究. 1981; 58(2): 533-539
- 9) 加茂保治ほか: 薬理と治療. 1981; 9(2): 687-696
- 10) 広田滋ほか: 現代の診療. 1979; 21(11): 1707-1718
- 11) 西條敬: 薬理と治療. 1980; 8(6): 2051-2056
- 12) 堀井昌子ほか: 現代の診療. 1979; 21(11): 1727-1733
- 13) 池田正男ほか: 心臓. 1982; 14(5): 615-624
- 14) Gagnon G, et al.: Br J Pharmac. 1980; 70(2): 219-227 (PMID: 6159029)
- 15) Matsuoka I, et al.: Fukushima J Med Sci. 1986; 32(1): 29-37 (PMID: 3030910)
- 16) Itoh T, et al.: Br J Pharmac. 1985; 84(2): 393-406 (PMID: 2983811)
- 17) 伊藤正明ほか: 血管医学. 2004; 5(2): 111-119
- 18) 古城健太郎ほか: 日本薬理学会雑誌. 1980; 76(2): 99-107
- 19) 斎藤宗靖ほか: 心臓. 1980; 12(7): 717-724
- 20) 小野和男ほか: 臨牀成人病. 1980; 10(5): 877-882
- 21) 森清男ほか: ICU と CCU. 1983; 7(5): 487-491
- 22) 加藤隆一ほか: 臨牀薬理. 1979; 10(4): 509-523
- 23) 坂井誠ほか: TDM 研究. 1997; 14(3): 253-259
- 24) 斎藤輝男ほか: 応用薬理. 1980; 19(3): 419-424
- 25) Down W H, et al.: J Pharm Sci. 1974; 63(7): 1147-1149 (PMID: 4850789)
- 26) Sisenwine S F, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1971; 176(2): 296-301 (PMID: 5568780)
- 27) Dietmann K, et al.: Med Welt. 1981; 32(14a): 481-491 (PMID: 7242306)
- 28) 古城健太郎ほか: 日本薬理学会雑誌. 1985; 85(5): 335-342
- 29) 小笠原文雄ほか: 日本内科学会雑誌. 1978; 67(1): 24-34
- 30) 広沢弘七郎ほか: 呼吸と循環. 1985; 33(7): 903-912
- 31) Köllner H: Arch Augenheilk. 1918; 83: 135-167
- 32) Bailliant P, et al.: Ann Oculist. 1921; 158: 641-654
- 33) Gagnon R L, et al.: Anesthesiology. 1979; 51(1): 86-87 (PMID: 110177)
- 34) Ahmad S: Am Heart J. 1991; 121(6): 1850-1851 (PMID: 1903583)
- 35) 細田瑛一ほか: 脈管学. 1988; 28(8): 549-554
- 36) Bogaert M G, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1984; 22(9): 491-492
- 37) Demots H, et al.: J Am Coll Cardiol. 1989; 13(4): 786-793 (PMID: 2494240)
- 38) de Milliano P A, et al.: Am J Cardiol. 1991; 68(9): 857-862 (PMID: 1927943)
- 39) Thadani U, et al.: Am J Cardiol. 1992; 70(17): 67G-71G (PMID: 1449103)
- 40) Strein K, et al.: Med Welt. 1981; 32(14a): 499-502 (PMID: 7242308)

## X I . 文献

---

- 41) 高折修二ほか監訳: グッドマン・ギルマン薬理学[上]薬物治療の基礎と臨床 第12版. 廣川書店. 2013: 947-958
- 42) 斎藤輝男ほか: 薬理と治療. 1982; 10(4): 2109-2118

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

海外での承認状況は以下のとおりである。(2023年3月現在)

国名	販売名	剤形	含量
独	Isoket retard	徐放錠	20mg, 40mg
		徐放性カプセル	60mg, 80mg, 120mg
英	Isoket Retard	徐放錠	20mg, 40mg

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

#### 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。

オーストラリア分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) <sup>注)</sup>

B1

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

注) Therapeutic Goods Administration : Prescribing medicines in pregnancy database

<<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2023/03/01 アクセス)

## 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

該当資料なし

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

### 2. その他の関連資料

トーアエイヨー株式会社 医療関係者向けホームページ

<https://med.toaeiyo.co.jp/>



製造販売

**トアエイ**株式会社

福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地