

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

経皮吸収型・虚血性心疾患治療剤

硝酸イソソルビド・テープ剤

フランドル[®]テープ[®]40mgFrاندol[®]Tapes 40mg

| | |
|-----------------------------|---|
| 剤形 | テープ剤 |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | 1枚中に硝酸イソソルビド 40mg 含有 |
| 一般名 | 和名：硝酸イソソルビド（JAN） 洋名：Isosorbide Dinitrate（JAN、INN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2006年8月4日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月8日（販売名変更による） 販売開始年月日：1984年3月17日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：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 くすり相談窓口 TEL：0120-387-999 受付時間：9時00分～17時00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 https://med.toaeiyo.co.jp/ |

本 IF は 2024 年 9 月 改訂 の 電子 添文 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…………… 2
6. RMP の概要…………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 13
2. 薬理作用…………… 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 20
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 22
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 23
4. 吸収…………… 23
5. 分布…………… 25
6. 代謝…………… 27
7. 排泄…………… 28
8. トランスポーターに関する情報…………… 29
9. 透析等による除去率…………… 29
10. 特定の背景を有する患者…………… 29
11. その他…………… 29

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…………… 30
2. 禁忌内容とその理由…………… 30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 30
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 31
7. 相互作用…………… 33
8. 副作用…………… 34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 38
10. 過量投与…………… 38
11. 適用上の注意…………… 38
12. その他の注意…………… 39

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 40
2. 毒性試験…………… 40

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 43
2. 有効期間…………… 43
3. 包装状態での貯法…………… 43
4. 取扱い上の注意…………… 43
5. 患者向け資材…………… 43

目 次

| | | | |
|--------------------------------------|----|---------------------------------|----|
| 6. 同一成分・同効薬 | 43 | X I. 文献 | |
| 7. 国際誕生年月日 | 43 | 1. 引用文献 | 45 |
| 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 | 43 | 2. その他の参考文献 | 46 |
| 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 | 43 | X II. 参考資料 | |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 44 | 1. 主な外国での発売状況 | 47 |
| 11. 再審査期間 | 44 | 2. 海外における臨床支援情報 | 47 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 44 | X III. 備考 | |
| 13. 各種コード | 44 | 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 | 48 |
| 14. 保険給付上の注意 | 44 | 2. その他の関連資料 | 48 |

フランドルテープ 40mg のインタビューフォームのご利用にあたって

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

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

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

略語表

| 略語 | 略語内容 |
|------------------|--|
| Al-P | alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ |
| 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 _{max} | 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 ₅₀ | 50%致死量 |
| NSAID | nonsteroidal antiinflammatory drug／非ステロイド系抗炎症薬 |
| T _{max} | 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。

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

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

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

1998 年 3 月 12 日に再審査結果が通知され効能又は効果の「冠硬化症」が「その他の虚血性心疾患」に改められた。

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

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

2. 製品の治療学的特性

(1)経皮吸収型テープ剤であるため、肝臓での初回通過効果を受けない。（「VII. 6. 代謝」の項参照）

(2)狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）及びその他の虚血性心疾患に対し、24 又は 48 時間ごとの貼付でその有用性が確認されている。（「V. 5. (4)検証的試験」の項参照）

(3)主な副作用は接触皮膚炎、頭痛、血圧低下等である。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1)本剤は以下の 2 種の製剤システムを一体化した経皮吸収型テープ剤である。

- 薬物放出システムとして、結晶レジポアシステムを採用している。このシステムは、ISDN 分子を粘着剤層に溶解させるとともにその結晶を貯留層として分散・共存させ、皮膚に吸収された ISDN 分子を順次結晶から補給することによって、粘着剤と皮膚接触表面の ISDN 濃度を長時間一定に保つように設計されたものである。（「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照）

- 皮膚刺激の軽減を目的とし、角質保護システム（Skin Protection System）[®]を採用している。このシステムは粘着剤の柔軟性を高めて皮膚に対するフィット感を向上させ、皮膚刺激の要因とされる角質剥離の抑制を可能にしたものである。また、使用時の貼り直しが可能である。（「IV. 1. (4)製剤の物性」「IX. 2. (6)局所刺激性試験」の項参照）

(2)薬効（領域）マークと製品名の表示により貼付中でも一目で認識できる。（「IV. 1. (3)識別コード」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 |

I. 概要に関する項目

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[®]テープ 40mg

(2) 洋名

Frاندol[®] Tapes 40mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

硝酸イソソルビド (JAN)

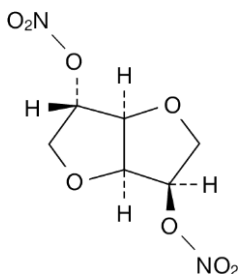
(2) 洋名 (命名法)

Isosorbide Dinitrate (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_6H_8N_2O_8$

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-0161

<参考>

フランドルテープの治験番号 : TY-0081

旧フランドルテープ S の治験番号 : TY-0127

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

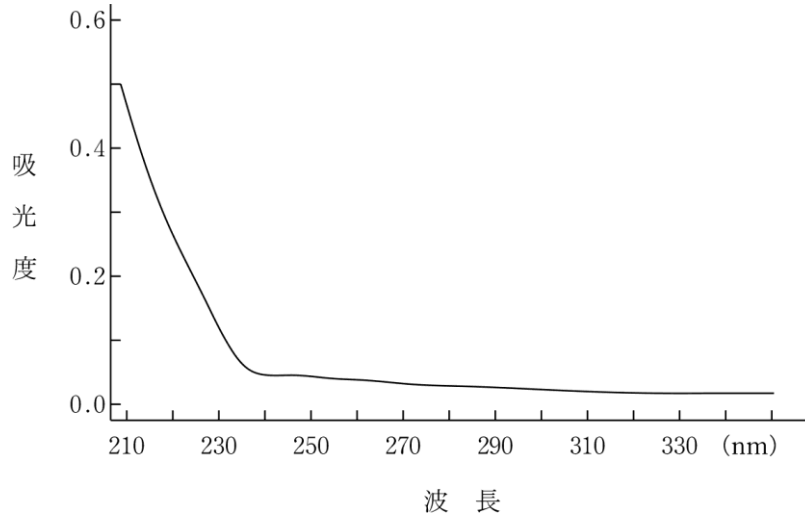
| | 分配係数（20～24℃） ²⁾ |
|------------|----------------------------|
| オクタノール層/水層 | 20.6 |
| クロロホルム層/水層 | 50 |

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^{3)、4)}。



図Ⅲ-1. 無水エタノール溶液 (10⁻⁴M) 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⁵⁾。

(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⁵⁾。

(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⁵⁾。

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

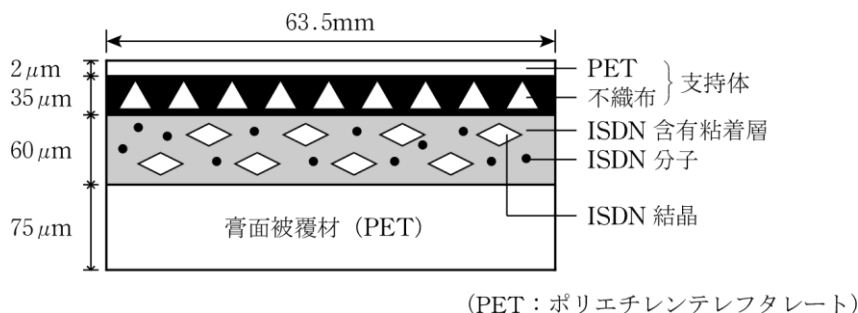
(1) 剤形の区別

テープ剤

(2) 製剤の外観及び性状


性状：白色半透明の粘着テープ剤で、膏面被覆材は透明である。

大きさ：63.5mm×63.5mm



図IV-1. 本剤の構造

(3) 識別コード

識別コード：  613

表示部位：アルミ袋、個装箱

<参考>


フランドルテープ® (テープ本体に表示)

(4) 製剤の物性

1) 粘着性

第12改正日本薬局方「絆創膏」の粘着力試験を準用し1ロットにつき3検体、各々3回測定した結果、3ロットの粘着力は $92.3 \pm 8.1\text{g}$ (平均値±標準誤差)であった。

2) 密着性

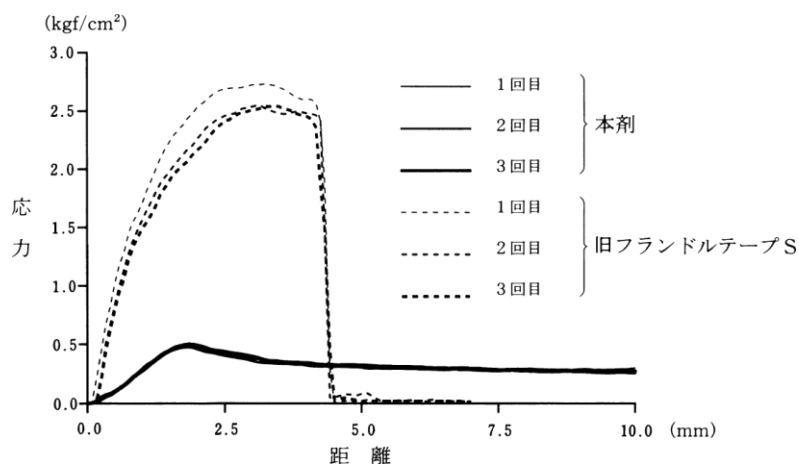
本剤を染色液を塗布した研磨紙(#600)に密着させ、接触面積(剥離後の染色部分)を画像解析により測定したところ、接触面積は99.0%であった。

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

3) 追従性

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

IV. 製剤に関する項目



図IV-2. 本剤及び旧フランドルテープ S の保持力（抵抗力）比較（n=3）

4)再粘着性

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

表IV-1. 繰り返し貼付した場合の剥離力

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

（貼付部位：前腕部内側、試料幅：12mm、剥離速度：100mm/min、剥離角度：180°、平均値±標準誤差）

(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 枚中） | 添加剤 |
|---------------|---------------|---|
| フランドルテープ 40mg | 硝酸イソソルビド 40mg | アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体、 ミリスチン酸イソプロピル、ポリイソシアネート液 |

(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

本剤の加速試験（40℃ 75%RH6 ヶ月間保存）において、分解物の生成は認められていない。

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℃ | 36 ヶ月 | アルミ袋 | 規格内*1 |
| 加速試験 | 40℃ 75%RH | 6 ヶ月 | アルミ袋 | 規格内*1 |
| アルミ袋を開封した状態 での安定性 | 25℃ 75%RH | 1 ヶ月 | アルミ袋の1辺を 開封した状態 | 規格内*2 |
| アルミ袋から取り出した 状態での安定性* | 23℃ 65%RH 蛍光灯照射下 | 7日 | 無包装状態 | 規格内*3 |

*1 試験項目：性状、確認試験、純度試験、形状試験、粘着力試験、放出試験、含量

*2 試験項目：性状、形状試験、粘着力試験、放出試験、含量

*3 試験項目：性状、粘着力試験、放出試験、含量

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

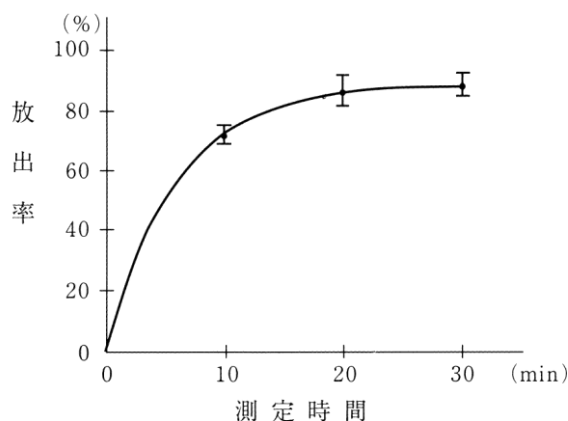
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方一般試験法の溶出試験法・パドル法を準用し、試験液に水 800mL を用いて試験を行った。その結果、30 分後の放出率は 87.9±3.3%（平均値±標準偏差）であった。

IV. 製剤に関する項目



図IV-3. 本剤中の ISDN の水への放出性 (平均値±標準偏差 n=3)

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

50 枚 [(1 枚×10) ×5]

70 枚 [(1 枚×7) ×10]

100 枚 [(1 枚×10) ×10]

350 枚 [(1 枚×7) ×50] (販売中止)

患者用説明書を封入 (「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミ袋：ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウム

バンディング：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

人体擬似回路を用いた除細動器使用時の実験的検討

本剤の貼付が除細動器使用時に及ぼす影響について、人体擬似回路を用いた実験的検討を行った⁸⁾。

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

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患

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）

本剤の血漿中 ISDN 濃度は、貼付後徐々に上昇する（ T_{max} は約 13 時間）ため、現に起こっている発作の寛解を目的に用いるものではない。この目的のためには速やかに効果をあらわすニトログリセリン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 枚（硝酸イソソルビドとして 40mg）を胸部、上腹部又は背部のいずれかに貼付する。貼付後 24 時間又は 48 時間ごとに貼りかえる。

なお、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

フランドルテープを 1 枚、2 枚及び 3 枚と 3 用量で貼付した場合の貼付 6 時間後と 24 時間後の血中濃度と運動耐容能について検討した結果、10 例中 7 例で血中濃度と運動耐容時間間に有意の相関が示され、投薬量に相応して運動耐容時間の延長が認められ、24 時間後も効果の持続が認められた⁹⁾。ISDN 徐放錠を対照薬とした狭心症に対する二重盲検交差比較対照試験において、フランドルテープ 1 日 1 枚と ISDN 徐放錠 1 日 2 錠の効果は同等との試験結果が得られ、1 日量ではフランドルテープ 1 枚が ISDN 徐放錠 2 錠に相当することが示された¹⁰⁾。また、フランドルテープを 48 時間貼付した場合、貼付 24 時間までの効果と 24～48 時間までの効果が同等であり¹¹⁾、48 時間後も血中 ISDN 濃度が持続するとともに運動耐容能が増加した¹²⁾ことから、貼付後 24 時間又は 48 時間ごとに貼りかえることとした。貼付部位については、比較的面積の大きい胸部、動きの少ない上腹部、背部、大腿部が考慮された。胸部、背部、大腿部についてフランドルテープを貼付して血中 ISDN 濃度を測定した結果、大腿部についてはフランドルテープの貼付部位として一般的でないと考えられ、また、他の部位と比べて血中 ISDN 濃度がやや低かったことから、貼付部位として胸部、上腹部、背部とした。なお、二重盲検比較試験¹⁰⁾における貼付部位は胸部貼付例が 71%、上腹部貼付例が 46%、背部貼付例は 18%であった（重例あり）。更に、各種臨床試験でフランドルテープは 1/2～2 枚投与され、また、1～3 枚貼付時に貼付枚数が増加するに従って血中 ISDN 濃度と運動耐容能が増加した⁹⁾ことから、症状により適宜増減することとした。

以上のことから用法及び用量を「通常、成人に対し、1 回 1 枚（硝酸イソソルビドとして 40mg）を胸部、上腹部又は背部のいずれかに貼付する。貼付後 24 時間又は 48 時間ごとに貼りかえる。なお、症状により適宜増減する。」に設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

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

<参考>

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

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

<参考>

狭心症患者 20 例及び急性心筋梗塞患者 3 例にフランドルテープ 1 回 1/2～2 枚を 1～3 日に 1 回貼付した結果、中等度改善以上は 52.2%であり有用性が示された¹³⁾。

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

本剤（53 例）、旧フランドルテープ S（51 例）及びフランドルテープ（238 例）を用いた、狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患の患者（計 342 例）に対する臨床試験において、24 又は 48 時間ごとの貼付でそれぞれ 59.9%、59.3%、50.0%の改善率（中等度改善以上）を示した^{10)~21)}（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 | | 56 | 143 | 80 | 53 | 199 / 332 | 59.9 |
| 労作狭心症 | | 29 | 84 | 49 | 33 | 113 / 195 | 57.9 |
| 安静狭心症 | | 7 | 7 | 6 | 2 | 14 / 22 | 63.6 |
| 労作+安静狭心症 | | 18 | 38 | 22 | 14 | 56 / 92 | 60.9 |
| 異型狭心症 | | 2 | 9 | 3 | 3 | 11 / 17 | 64.7 |
| 不安定狭心症 | | 0 | 5 | 0 | 1 | 5 / 6 | 83.3 |
| 心筋梗塞（急性期を除く） ^{注)} | | 12 | 36 | 18 | 15 | 48 / 81 | 59.3 |
| その他の虚血性心疾患 | | 1 | 4 | 2 | 3 | 5 / 10 | 50.0 |

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。

V. 治療に関する項目

比較試験

狭心症患者 66 例を対象にフランドルテープ 1 日 1 枚貼付の効果を ISDN 徐放錠 (ISDN として 20mg) 1 日 2 錠を対照とする二重盲検交差比較試験にて検討した (治療期 4 週)。その結果、狭心発作回数及びニトログリセリン舌下錠使用量は、両剤いずれも投与 2 週間後から有意な減少を認め、フランドルテープ 1 日 1 枚貼付の狭心症に対する効果は、ISDN 徐放錠 1 日 2 錠と同程度であった。副作用として頭痛がみられたが、両薬剤間の差はみられず、他にも重篤な副作用はみられなかった¹⁰⁾。

2) 安全性試験

長期投与試験

労作狭心症患者 6 例を対象にフランドルテープ 1 回 1 枚 1 日 1 回 (4 例)、1 回 1 枚 1 日 2 回 (1 例)、1 回 2 枚 1 日 1 回 (1 例) 貼付し、有効性及び安全性を検討した。投与期間は 8~44 週で平均 26.7 週であった。その結果、副作用は認められず、中等度改善以上は 83.3%であった¹⁹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人に対し 1 回 1 枚、貼付後 24 時間又は 48 時間ごとに貼りかえる」である。

(5) 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、最新の電子添文を参照すること。

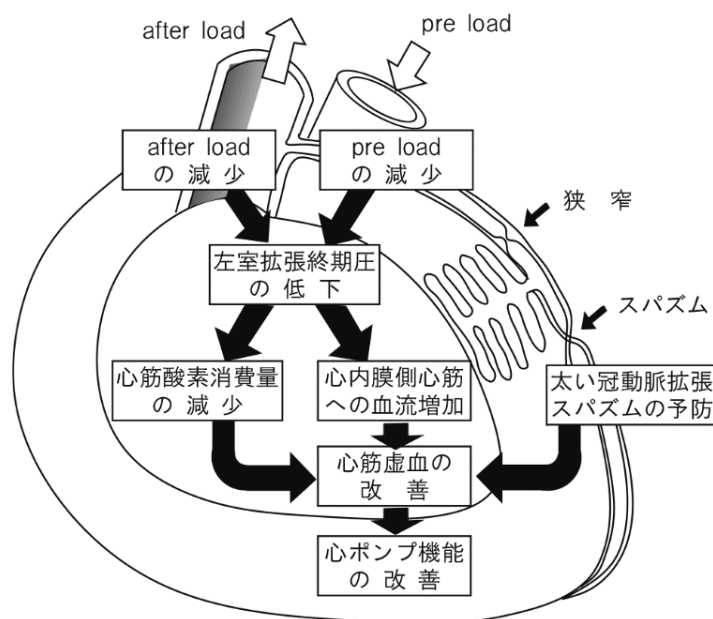
2. 薬理作用

(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 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²²⁾、²³⁾。
- 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²⁴⁾スバズム（攣縮）を防ぐとともに側副血行路を増強する。



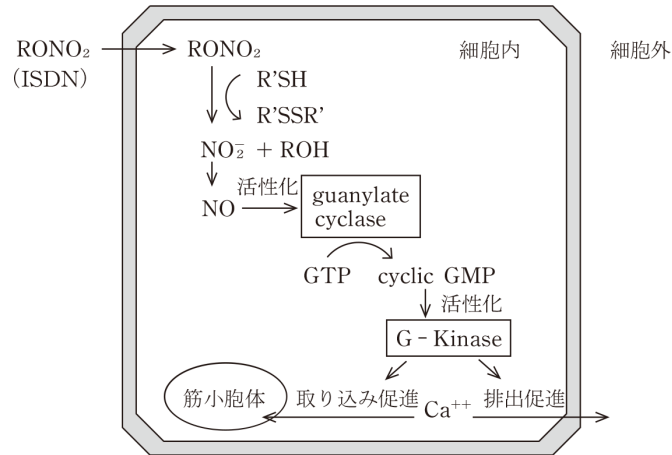
図VI-1. 本剤の作用機序の模式図

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 (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 Ca^{2+} 排出や筋小胞体への Ca^{2+} の取り込み促進による細胞内の遊離 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 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²⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血行動態に対する作用 (無麻酔イヌ)

フランドルテープ 1 枚 (40mg) を予め除毛した無麻酔イヌの下腹部に貼付し、血行動態に対する作用を ISDN 徐放錠 2 錠 (40mg) 経口投与と比較検討した²⁶⁾ (図VI-3)。

① 収縮期血圧

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

② 拡張期血圧

フランドルテープ貼付群及び ISDN 徐放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

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

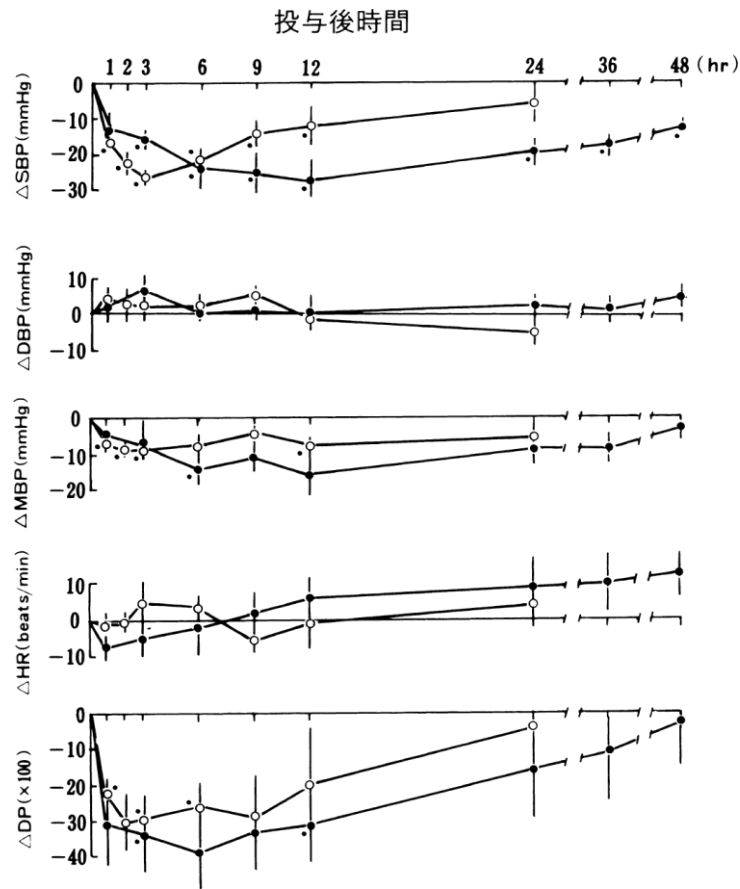
④ 心拍数

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

⑤ ダブルプロダクト

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

VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-3. 無麻酔イヌにフランドルテープ 1 枚又は ISDN 徐放錠 2 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、DP : ダブルプロダクト

* : 投与前の値に対する有意差 ($p < 0.05$)

—●—フランドルテープ 1 枚 (ISDN40mg) /dog —○—ISDN 徐放錠 2 錠 (ISDN40mg) /dog

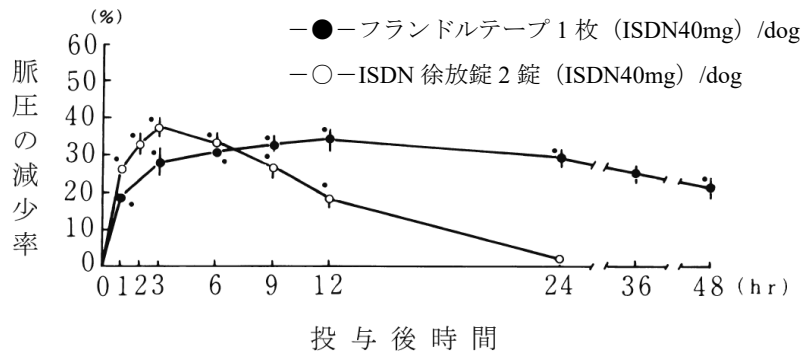
2) 脈圧減少作用 (無麻酔イヌ)

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

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

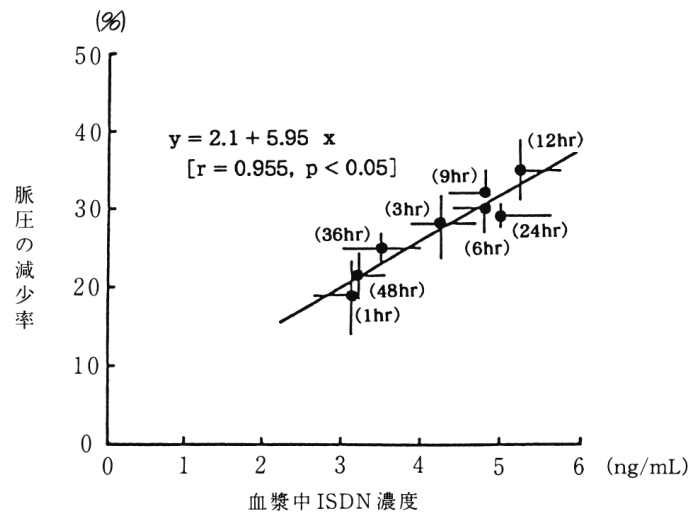
また、フランドルテープ貼付後の時間毎に測定した脈圧の減少率 (6 例の平均) と血漿中 ISDN 濃度との間には、正の相関 ($p < 0.05$) が認められた (図VI-5) ²⁶⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目



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

* : 投与前の値に対する有意差 ($p < 0.05$)



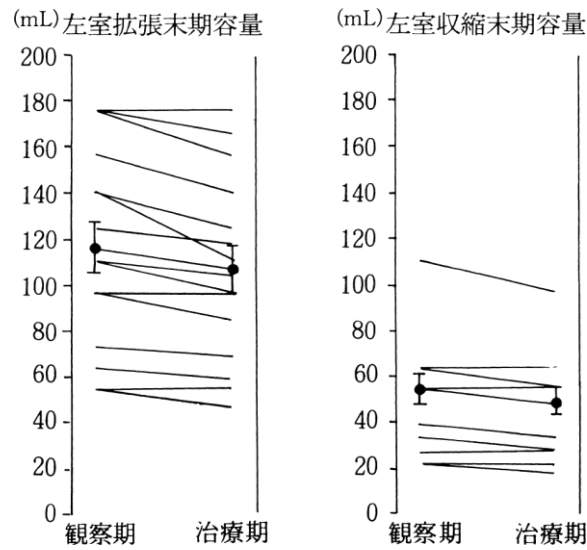
図VI-5. 無麻酔イヌにフランドルテープ 1 枚を貼付したときの時間毎に測定した脈圧減少率と血漿中 ISDN 濃度
(平均値±標準誤差 n=6)

3) 血行動態に及ぼす作用 (ヒト)

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

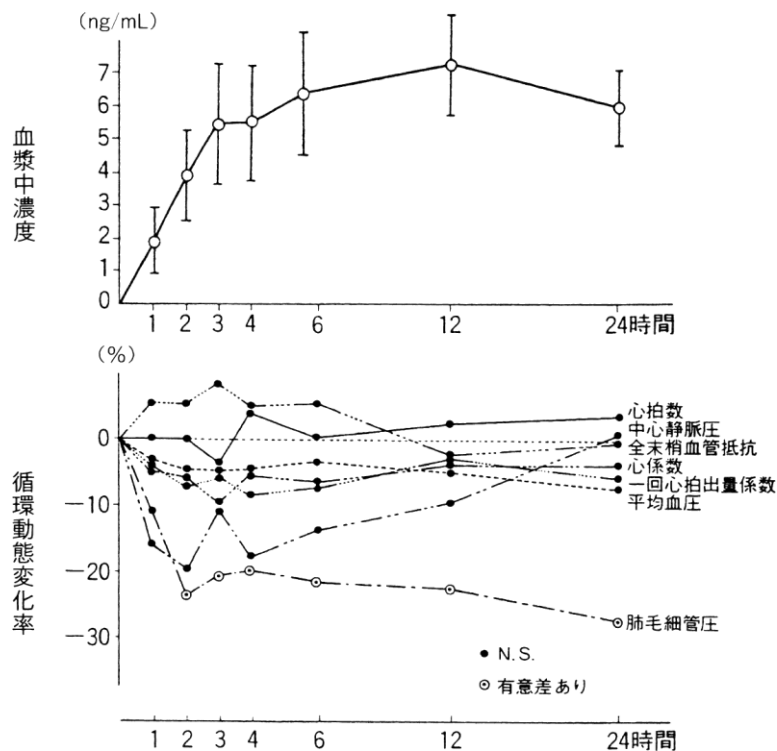
その結果、左室拡張末期容量は観察期に比べ平均 8.5%の有意な減少 ($p < 0.01$) を示し、静脈還流量の減少を示唆した。また左室収縮末期容量についても同様に平均 9.3%の有意な減少 ($p < 0.01$) を示した¹⁷⁾ (図VI-6)。

VI. 薬効薬理に関する項目



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

②心不全を伴う急性心筋梗塞患者 9 例を対象として、フランドルテープ 1~2 枚を貼付し、循環動態及び血漿中 ISDN 濃度を測定した。その結果、血漿中 ISDN 濃度の推移に伴い、貼付後 2~24 時間にわたり肺毛細管圧は有意に低下 ($p < 0.05$) した²⁷⁾ (図VI-7)。



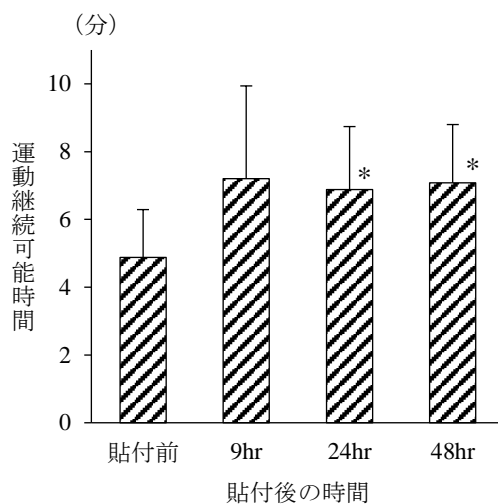
図VI-7. 心不全を伴う急性心筋梗塞患者にフランドルテープ 1~2 枚を貼付したときの循環動態変化率と血漿中 ISDN 濃度との関係 (n=9)

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

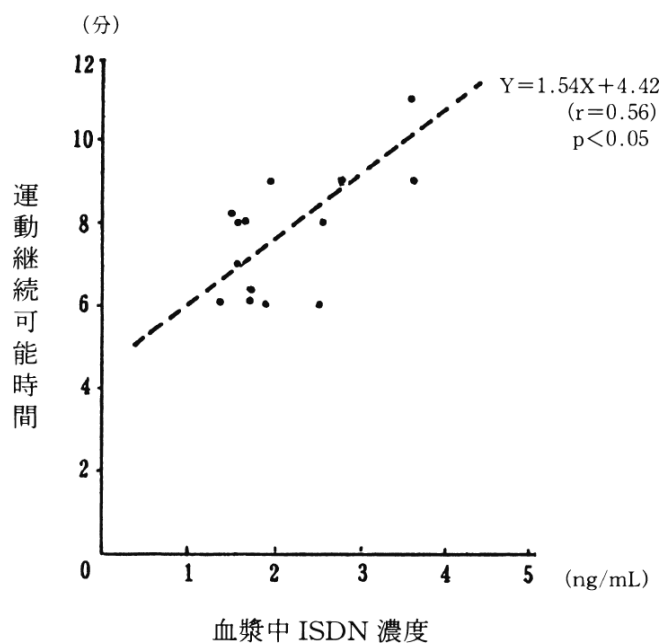
VI. 薬効薬理に関する項目

4) 運動耐容能の増加作用 (ヒト)

① 労作狭心症患者 6 例にフランドルテープ 1 枚を貼付し、エルゴメーター運動負荷試験を行ったところ、24 時間後、48 時間後の運動耐容能は貼付前と比較して有意な増加を示した (図VI-8)。また、一度も自転車をこいだことのない 1 例を除く 5 例では、血漿中 ISDN 濃度と運動耐容能との間に正の相関が得られた¹²⁾ (図VI-9)。



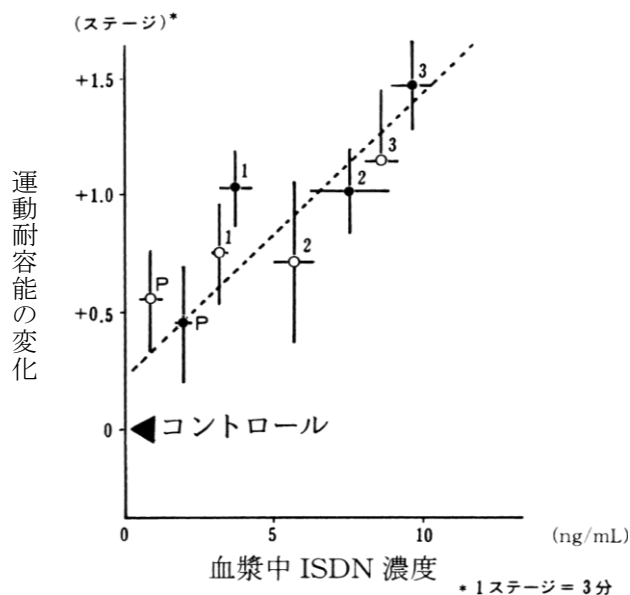
図VI-8. 労作狭心症患者にフランドルテープ 1 枚を貼付したときの運動継続時間 (n=6) * : p<0.05



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

VI. 薬効薬理に関する項目

②労作狭心症患者 11 例にフランドルテープ 1～3 枚を貼付し、トレッドミル運動負荷試験を行ったところ、血漿中 ISDN 濃度と運動耐容能の間には、貼付枚数に応じた用量反応関係が示された⁹⁾ (図VI-10)。



図VI-10. 労作狭心症患者にフランドルテープ 1～3 枚を貼付したときの運動耐容能と血漿中 ISDN 濃度との関係
(平均値±標準誤差 n=11)

各テープ貼付後の時間 ● : 6hr ○ : 24hr

P : プラセボテープ 1 : フランドルテープ 1 枚 (40mg) 2 : フランドルテープ 2 枚 (80mg)

3 : フランドルテープ 3 枚 (120mg)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人に対し 1 回 1 枚、貼付後 24 時間又は 48 時間ごとに貼りかえる」である。

(3) 作用発現時間・持続時間

心不全を伴う急性心筋梗塞 9 例を対象として、フランドルテープ 1～2 枚を貼付後 24 時間まで循環動態を測定した。その結果、肺毛細管圧は貼付後 2 時間で有意に低下した。この有意な低下は 24 時間後まで持続し、24 時間後の値が最も低かった²⁷⁾。(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の図VI-7 参照)

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

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

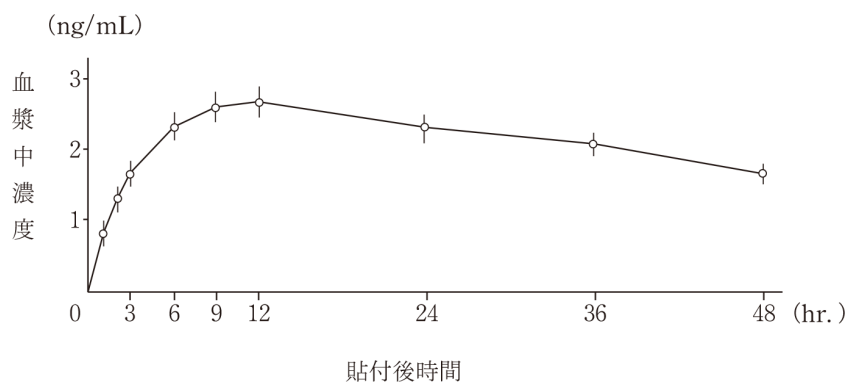
有効血中濃度は明らかではない。

労作狭心症患者を対象として、フランドルテープ貼付後にエルゴメーター運動負荷試験を行い、同時に血漿中 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¹²⁾。「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の図VI-9 参照)

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



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

表VII-1. 健康成人男子の胸部に本剤 1 枚を 48 時間貼付したときの主な薬物動態パラメータ

(各被験者の薬物動態値から算出した値)

| C_{\max} (ng/mL) | T_{\max} (hr) | AUC_{0-24} (ng · hr/mL) | AUC_{0-48} (ng · hr/mL) |
|--------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| 2.72 ± 0.77 | 13.1 ± 8.0 | 53.15 ± 17.03 | 101.91 ± 31.64 |

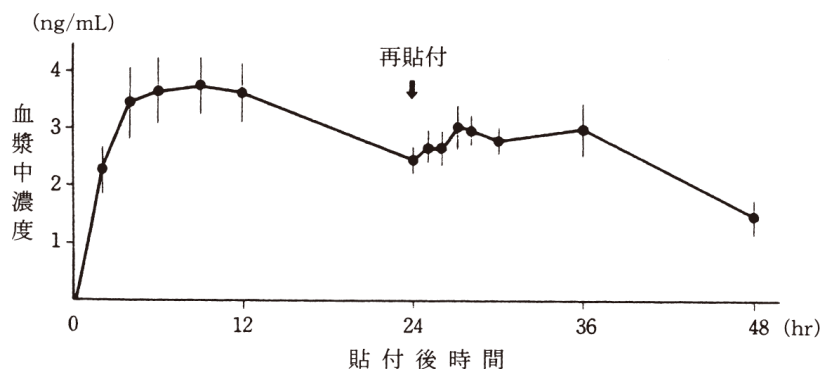
(平均値±標準偏差 n=16)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 貼り直したときの血漿中濃度

健康成人男子 6 例の胸部に本剤 1 枚 (ISDN として 40mg) を 24 時間貼付後、本剤を剥がし、部位を変えて反対側の胸部に更に 24 時間貼付し、血漿中 ISDN 濃度を測定した。

その結果、再貼付後も安定した血漿中 ISDN 濃度の推移を示した⁷⁾。

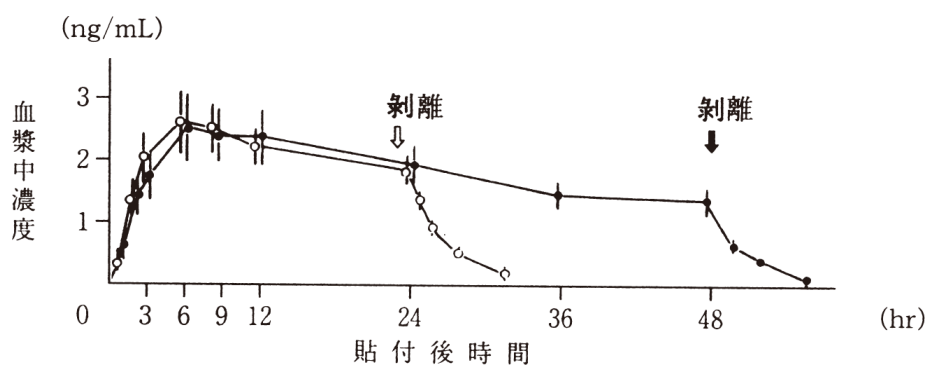


図VII-2. 健康成人男子の胸部に本剤 1 枚を 24 時間貼付し、更に部位を変えて 24 時間貼付したときの血漿中 ISDN 濃度 (平均値±標準誤差 n=6)

3) 24 時間又は 48 時間貼付時の ISDN 及び代謝物の薬物動態

健康成人男子 6 例の胸部にフランドルテープ 1 枚 (ISDN として 40mg) を 24 時間又は 48 時間貼付した場合の ISDN 及び代謝物の血漿中濃度を測定した。テープ剥離後の血漿中 ISDN 濃度は、24 時間又は 48 時間貼付のいずれの場合においても比較的速やかに低下し、平均血漿中濃度から求めた消失半減期は、24 時間貼付の場合 2.3 時間、48 時間貼付の場合 2.4 時間であった。剥離後 8 時間の血漿中 ISDN 濃度はほとんどの被験者で検出限界以下であった。

ISDN 及び代謝物の薬物動態パラメータは表VII-2 のとおりであった²⁸⁾。



図VII-3. 健康成人男子の胸部にフランドルテープ 1 枚を 24 時間又は 48 時間貼付したときの血漿中 ISDN 濃度推移 (平均値±標準誤差 n=6)

—○— : 24 時間 —●— : 48 時間

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-2. ISDN 及び代謝物の薬物動態パラメータ (各被験者の薬物動態値から算出した値)

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

(平均値±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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデル^{7), 28)}

(2) 吸収速度定数

0.5826hr⁻¹ (フランドルテープ 1 枚単回投与、健康成人男子 6 例)²⁸⁾

(3) 消失速度定数

0.0203hr⁻¹ (フランドルテープ 1 枚単回投与、健康成人男子 6 例)²⁸⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考>

ISDN 徐放錠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²⁹⁾

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

VII. 薬物動態に関する項目

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

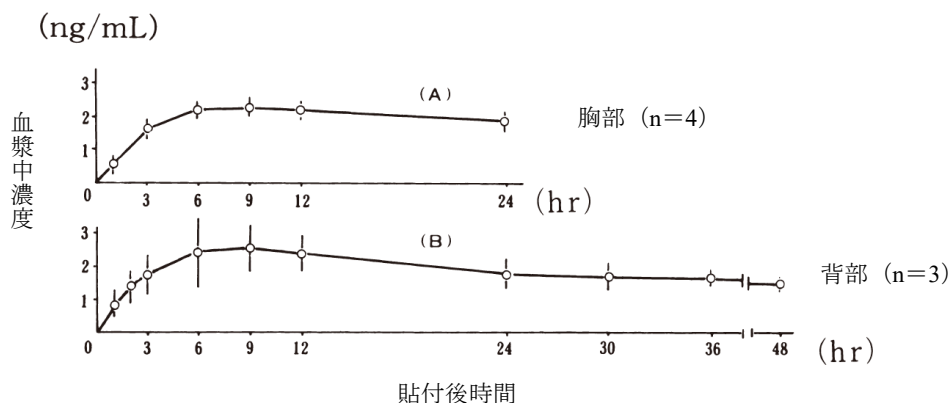
4. 吸収

1) 吸収部位

皮膚及び皮膚付属器官

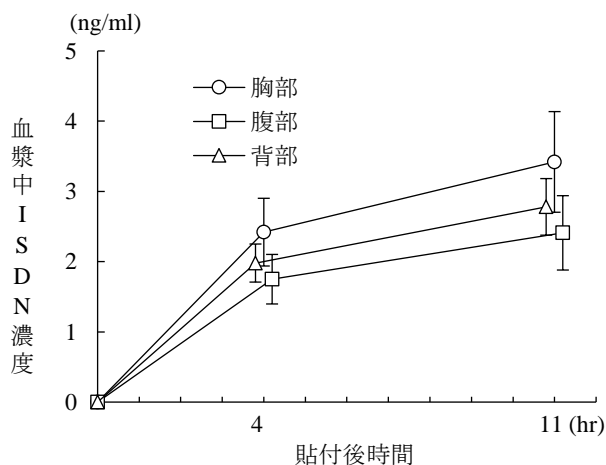
① 貼付部位と血漿中濃度の関係

健康成人男子の胸部（4例）、又は背部（3例）にフランドルテープ1枚を貼付した際、ほぼ同様なISDNの血漿中濃度の推移がみられた²⁸⁾。



図VII-4. 健康成人男子の胸部又は背部にフランドルテープ1枚を貼付したときの血漿中ISDN濃度推移
(平均値±標準誤差)

虚血性心疾患等の入院患者13例の胸部、腹部、背部にフランドルテープ1枚を貼付し、貼付4時間後、11時間後の血漿中ISDN濃度を測定した。その結果、いずれの貼付部位でも有意な差は認められなかった³⁰⁾。



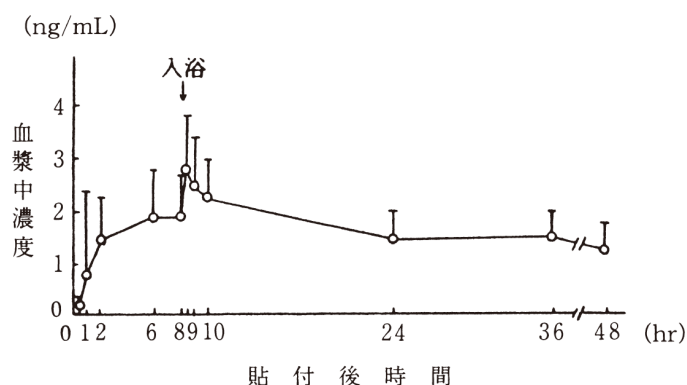
図VII-5. 虚血性心疾患等の患者にフランドルテープ1枚を貼付したときの血漿中ISDN濃度推移
(平均値±標準誤差 n=13)

VII. 薬物動態に関する項目

②貼付時入浴中の血漿中濃度

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

なお、血圧及び心拍数に対する影響は貼付しない場合の入浴中の変化とほぼ同様で、最高血圧の低下と心拍数増加が認められた³¹⁾。



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

2) 吸収経路

皮膚及び皮膚付属器官→末梢血管→全身循環

皮膚から末梢血管に吸収される経路を示す（図VII-7）。

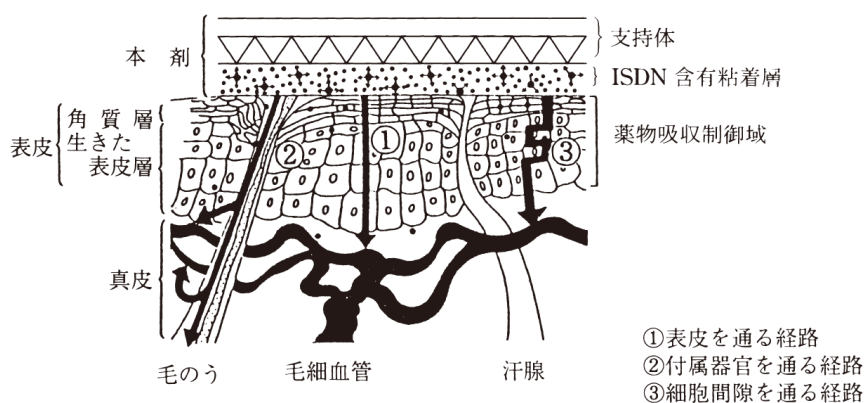
皮膚は物理移動のバリエーションとして有能で、多くの物質の拡散速度は他の生物学的膜よりも皮膚からの方が遅い。経皮吸収のルートとして 3 ルートが考えられている。

①角質層実質を透過する経路：角質層、表皮を経由するルートで一般に角質層実質の透過が律速となる。

②付属器官経路：毛のう、汗腺、皮脂腺を経由するルート。

③細胞間隙経路：ナトリウムイオンやクロロイオン等の電解質が表皮の角質層を通過するときこの経路による。

これらの経路のうち、経皮吸収全体からみれば、角質層からの物質透過が最も重要であるといわれている³²⁾。



図VII-7. 本剤の吸収経路

VII. 薬物動態に関する項目

3) 吸収率

健康成人男子 6 例の胸部にフランドルテープ 1 枚 (ISDN として 40mg) を 24 時間又は 48 時間貼付した後剥離し、テープ中の ISDN 残存量を測定した。これらの測定値から算出したみかけの吸収率 (平均値) は 24 時間及び 48 時間貼付の場合、それぞれ 26.8%及び 38.0%であった²⁸⁾。

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³³⁾。(「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

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

表VII-3. ラットに ISDN 50mg/kg を経口投与したときの ISDN の組織中濃度³³⁾

| | 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: μ g/g ただし、血漿及び全血は μ g/mL)

() 内の数字は血漿中濃度に対する比

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

ISDN 徐放錠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)²⁹⁾

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)

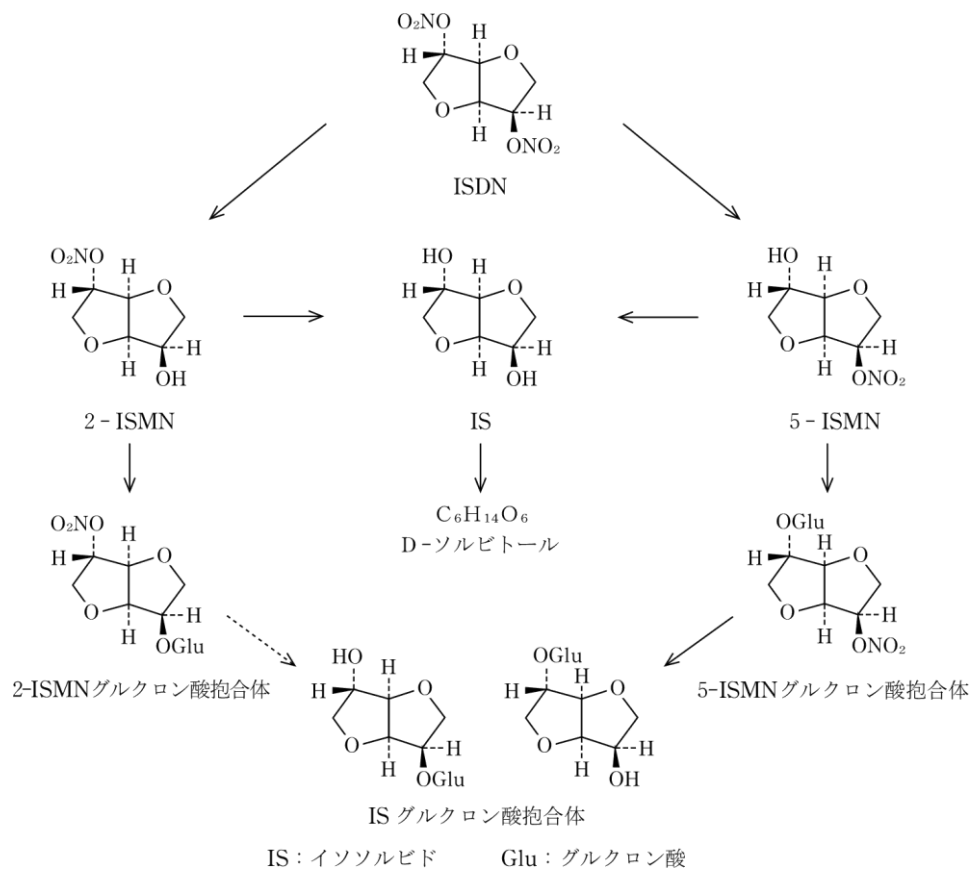
VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：ISDN をヒト³⁴⁾及びイヌ³⁵⁾に経口投与し代謝経路を検討した報告、またフランドルテープを健康成人男子の胸部に貼付後の薬物動態を検討し得られた知見²⁸⁾を合わせると、図VII-8 のような代謝経路が推定される。



図VII-8. 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

経皮より吸収されるため肝臓での初回通過効果は受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、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。

表VII-4. ISDN、5-ISMN 及び 2-ISMN の薬理活性³⁶⁾

| 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 |

VII. 薬物動態に関する項目

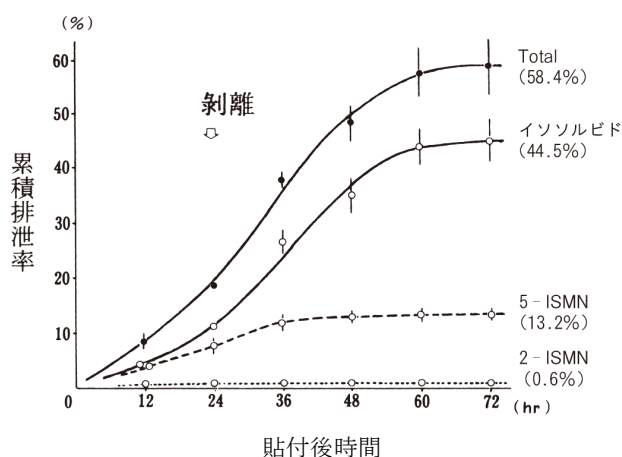
表VII-5. ISDN 及び 5-ISMN の薬理活性³⁷⁾

| 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 3 例の胸部に、フランドルテープ 1 枚を 24 時間貼付したときの剥離後 48 時間（貼付後 72 時間）までの ISDN 及び代謝物（5-ISMN、2-ISMN、イソソルビド）の尿中排泄率（みかけの吸収量^{注)} から算出した排泄率）は 58.4% であり、その大部分は剥離後 24 時間までに排泄された。その他は、ソルビトール等に代謝されていると考えられる²⁸⁾（図VII-9、表VII-6）。



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

表VII-6. ISDN 及び代謝物の剥離後 48 時間までの尿中排泄率

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

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

VII. 薬物動態に関する項目

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

ISDNは透析性であるが、テープ剤では持続的に吸収されるため、透析経過中も安定した血漿中濃度を維持すると考えられる。(「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

血液透析患者に貼付した場合の血漿中濃度

虚血性心疾患を有し維持血液透析を受けている患者8例に旧フランドルテープS1枚を貼付し、血漿中ISDN濃度を測定した。その結果、透析開始時(貼付2時間後) $1.3 \pm 1.0 \text{ ng/mL}$ (平均値±標準偏差)、透析開始1時間後 $1.2 \pm 0.8 \text{ ng/mL}$ 、透析開始4時間後(透析終了時) $1.2 \pm 0.9 \text{ ng/mL}$ であり、透析経過中安定した濃度を示した。透析開始4時間後のダイアライザー動脈側及び静脈側の血漿中ISDN濃度は 1.2 ± 0.9 及び $0.6 \pm 0.3 \text{ ng/mL}$ (平均値±標準偏差) であり、ダイアライザー静脈側では動脈側と比較して有意に低く ($p < 0.05$)、ISDNが透析性であることを示した³⁸⁾。

狭心症を有し血液透析(透析方法: 重曹透析)を受けている患者1例に、フランドルテープ1/2枚/dayを連続投与したときの血漿中ISDN濃度は、透析前 1.96 ng/mL 、透析後 2.32 ng/mL (いずれも2回の平均値) と透析前後で一定に維持され、腎不全による体内蓄積は認められなかった³⁹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人に対し1回1枚、貼付後24時間又は48時間ごとに貼りかえる」である。

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денаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）を投与中の患者 [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^{40)、41)}。

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^{42)、43)}。

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^{44)、45)}。

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 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 本剤の貼付により過度の血圧低下が起こった場合には、本剤を剥離し、下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。
- 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。
- 8.6 本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがある。このような場合には、貼付部位を変更しステロイド軟膏等を投与するか、投与中止するなど適切な処置を行うこと。[14.2.3 参照]

(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⁴⁶⁾ため、使用中止（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 本剤を使用中に急に立ち上がると、血圧低下による一過性の脳虚血を起こしやすいので、十分注意する。起立性低血圧を起こしたときは、必要に応じて下肢の挙上等の姿勢をとる。
- 8.6 主に本剤貼付に伴う物理的刺激による貼付部位に局限した皮膚症状であり、多くはそう痒を伴う。特に同一部位に連続貼付するとアレルギー性接触皮膚炎や、まれに炎症後の色素沈着等を引き起こす可能性が増すため、毎回貼付部位を変える。
一次刺激性接触皮膚炎が発現した場合は同一部位に連続貼付しないよう患者に注意するとともに、副腎皮質ステロイド軟膏を塗布するなど適切な処置を行う。また、アレルギー性接触皮膚炎が発現した場合は、投与を中止し適切な処置を行う。

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。

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

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⁴⁷⁾。

(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、本剤を剥離し、下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。 | | |
| 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

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

注1) 発現頻度は使用成績調査を含む。

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

(解説)

・接触皮膚炎について

発生原因：一次刺激性の接触皮膚炎は、本剤の同一部位への繰り返し貼付等により、表皮細胞が障害され炎症反応が起こると考えられる。アレルギー性接触皮膚炎の発症には、感作相と惹起相の2つがあるとされている。

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

・頭痛について

発生原因：脳血管拡張作用に基づく血管性の拍動痛といわれている。

処置方法：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。

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

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

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

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考>

角質保護システム（Skin Protection System）[®]を採用し改良した本剤について、承認時までの調査で収集され得なかった情報を補充する目的で、市販後臨床成績調査を実施した⁴⁸⁾。本調査における項目別副作用発現率は以下のとおりである。なお、本調査では臨床検査値異常はみられなかった。

市販後臨床成績調査における項目別副作用発現率

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

調査期間：1993年6月1日～1994年5月31日

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

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

| | | フランドルテープ | 旧フランドルテープ S | 計 |
|-----|---------|-------------------|----------------|-------------------|
| 性別 | 男性 | 144 / 2,227（6.47） | 32 / 635（5.04） | 176 / 2,862（6.15） |
| | 女性 | 90 / 1,499（6.00） | 20 / 456（4.39） | 110 / 1,955（5.63） |
| 年齢別 | ～49 歳 | 31 / 319（9.72） | 5 / 71（7.04） | 36 / 390（9.23） |
| | 50～59 歳 | 47 / 728（6.46） | 18 / 203（8.87） | 65 / 931（6.98） |
| | 60～69 歳 | 77 / 1,129（6.82） | 14 / 311（4.50） | 91 / 1,440（6.32） |
| | 70～79 歳 | 68 / 1,174（5.79） | 10 / 380（2.63） | 78 / 1,554（5.02） |
| | 80 歳～ | 10 / 373（2.68） | 5 / 126（3.97） | 15 / 499（3.01） |
| | 不明 | 1 / 3（33.33） | 0（—） | 1 / 3（33.33） |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | | フランドルテープ | 旧フランドルテープ S | 計 | |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 診断名別 | 狭心症① | 112 / 1,687 (6.64) | 37 / 590 (6.27) | 149 / 2,277 (6.54) | |
| | 心筋梗塞 (急性期を除く) ② | 40 / 714 (5.60) | 3 / 117 (2.56) | 43 / 831 (5.17) | |
| | その他の 虚血性心疾患③ | 17 / 382 (4.45) | 0 / 101 (0.00) | 17 / 483 (3.52) | |
| | ①+② | 27 / 458 (5.90) | 8 / 175 (4.57) | 35 / 633 (5.53) | |
| | ①+③ | 2 / 25 (8.00) | 1 / 20 (5.00) | 3 / 45 (6.67) | |
| | ②+③ | 0 / 11 (0.00) | 0 / 5 (0.00) | 0 / 16 (0.00) | |
| | ①+②+③ | 0 / 3 (0.00) | 0 / 4 (0.00) | 0 / 7 (0.00) | |
| 血圧 状態別 | 正常 | 145 / 2,514 (5.77) | 29 / 705 (4.11) | 174 / 3,219 (5.41) | |
| | 低い | 11 / 155 (7.10) | 1 / 21 (4.76) | 12 / 176 (6.82) | |
| | 高い | 78 / 1,057 (7.38) | 22 / 363 (6.06) | 100 / 1,420 (7.04) | |
| | 不明 | 0 / 0 (0.00) | 0 / 2 (0.00) | 0 / 2 (0.00) | |
| 1日投与 量別 | ～20mg | 3 / 82 (3.66) | 0 / 11 (0.00) | 3 / 93 (3.23) | |
| | 21～40mg | 171 / 2,600 (6.58) | 26 / 753 (3.45) | 197 / 3,353 (5.88) | |
| | 41～80mg | 48 / 847 (5.67) | 25 / 298 (8.39) | 73 / 1,145 (6.38) | |
| | 81～120mg | 3 / 51 (5.88) | 1 / 9 (11.11) | 4 / 60 (6.67) | |
| | 121mg～ | 9 / 132 (6.82) | 0 / 19 (0.00) | 9 / 151 (5.96) | |
| | 不明 | 0 / 14 (0.00) | 0 / 1 (0.00) | 0 / 15 (0.00) | |
| 投与期間 別 ^{注)} | ～1週 | 105 / 3,586 (2.93) | 51 / 1,090 (4.68) | 156 / 4,676 (3.34) | |
| | ～2週 | 50 / 3,327 (1.50) | 21 / 1,056 (1.99) | 71 / 4,383 (1.62) | |
| | ～4週 | 37 / 3,076 (1.20) | 15 / 1,018 (1.47) | 52 / 4,094 (1.27) | |
| | ～8週 | 22 / 2,610 (0.84) | 7 / 893 (0.78) | 29 / 3,503 (0.83) | |
| | ～16週 | 11 / 1,949 (0.56) | 3 / 628 (0.48) | 14 / 2,577 (0.54) | |
| | ～32週 | 3 / 1,280 (0.23) | 2 / 280 (0.71) | 5 / 1,560 (0.32) | |
| | ～64週 | 1 / 667 (0.15) | 0 / 33 (0.00) | 1 / 700 (0.14) | |
| | 64週～ | 0 / 249 (0.00) | 0 / 2 (0.00) | 0 / 251 (0.00) | |
| | 不明 | 129 / 140 (92.14) | 1 / 1 (100.00) | 130 / 141 (92.20) | |
| 併用薬 有無別 | 無 | 6 / 198 (3.03) | 2 / 39 (5.13) | 8 / 237 (3.38) | |
| | 有 | 228 / 3,528 (6.46) | 50 / 1,052 (4.75) | 278 / 4,580 (6.07) | |
| 併用薬種 類有無別 | 硝酸・亜硝酸 エステル系薬剤 | 無 | 103 / 1,713 (6.01) | 24 / 426 (5.63) | 127 / 2,139 (5.94) |
| | | 有 | 131 / 2,013 (6.51) | 28 / 665 (4.21) | 159 / 2,678 (5.94) |
| | β-遮断薬 | 無 | 199 / 3,196 (6.23) | 39 / 877 (4.45) | 238 / 4,073 (5.84) |
| | | 有 | 35 / 530 (6.60) | 13 / 214 (6.07) | 48 / 744 (6.45) |
| | Ca拮抗薬 | 無 | 76 / 1,536 (4.95) | 15 / 351 (4.27) | 91 / 1,887 (4.82) |
| | | 有 | 158 / 2,190 (7.21) | 37 / 740 (5.00) | 195 / 2,930 (6.66) |

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | | | フランドルテープ | 旧フランドルテープ S | 計 |
|--------------|-----|---|--------------------|-------------------|--------------------|
| 合併症 有無別 | 無 | | 87 / 1,456 (5.98) | 13 / 284 (4.58) | 100 / 1,740 (5.75) |
| | 有 | | 147 / 2,270 (6.48) | 39 / 807 (4.83) | 186 / 3,077 (6.04) |
| 合併症種 類有無別 | 高血圧 | 無 | 168 / 2,894 (5.81) | 29 / 709 (4.09) | 197 / 3,603 (5.47) |
| | | 有 | 66 / 832 (7.93) | 23 / 382 (6.02) | 89 / 1,214 (7.33) |
| | 心不全 | 無 | 219 / 3,518 (6.23) | 49 / 989 (4.95) | 268 / 4,507 (5.95) |
| | | 有 | 15 / 208 (7.21) | 3 / 102 (2.94) | 18 / 310 (5.81) |
| | 腎障害 | 無 | 224 / 3,571 (6.27) | 50 / 1,037 (4.82) | 274 / 4,608 (5.95) |
| | | 有 | 10 / 155 (6.45) | 2 / 54 (3.70) | 12 / 209 (5.74) |
| | 肝障害 | 無 | 228 / 3,633 (6.28) | 48 / 1,048 (4.58) | 276 / 4,681 (5.90) |
| | | 有 | 6 / 93 (6.45) | 4 / 43 (9.30) | 10 / 136 (7.35) |

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

自動体外式除細動器（AED）の妨げにならないように貼付部位を考慮するなど、患者、その家族等に指導することが望ましい。

14.2 薬剤貼付時の注意

14.2.1 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位には貼付しないこと。

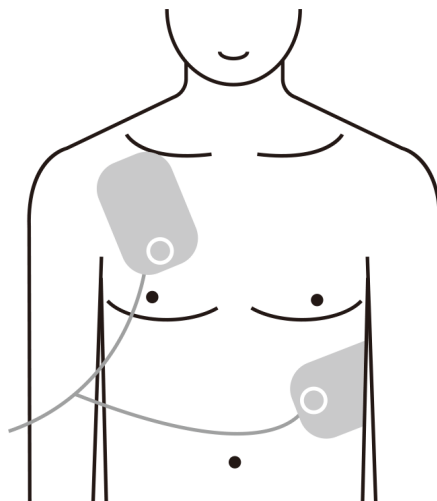
14.2.2 貼付部位に、発汗、湿潤、汚染等がみられるときは清潔なタオル等でよくふき取ってから本剤を貼付すること。特に夏期は、一般的に密封療法では皮膚症状が誘発されることが知られているので、十分に注意して投与すること。

14.2.3 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。[8.6 参照]

（解説）

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目



<参考>

貼り忘れた場合は、気がついた時にできるだけ早く 1 回分を貼る（貼りかえる）。その後の貼りかえは、24 時間ないし 48 時間の間で主治医の指示どおりに行う。絶対に 2 回分を 1 度に貼ることは避けること。

（貼り忘れ時の対応は、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⁴⁹⁾。

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。ニトログリセリン貼付剤の耐薬性発現は休薬時間を置く（間欠投与）ことにより、軽減できたとの報告がある⁴⁹⁾。

一方、ニトログリセリン貼付剤の間欠投与で貼付中より休薬中に虚血発作が多い傾向があったとの報告がある⁵⁰⁾。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^{2+}) を酸化し、メトヘモグロビン (Fe^{3+}) を形成することが知られている。

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⁵¹⁾。

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⁵²⁾。

(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 LD₅₀ は、経口投与と比較して経皮及び皮下投与の方が高く、毒性が低い成績であった。経皮投与による単回投与毒性試験では、5%アラビアゴム溶液に懸濁できる最大濃度とラットの背部に塗布できる最大面積から最高用量を 3,000mg/kg として試験を行ったが、死亡例はみられず LD₅₀ は 3,000mg/kg 以上と考えられる⁵³⁾。

表IX-1. ISDN の単回投与毒性試験結果

| 動物 | 性 | LD ₅₀ (mg/kg) | | |
|-----|---|--------------------------|-------------------|-------------------|
| | | 経口 | 皮下 ⁵³⁾ | 経皮 ⁵³⁾ |
| ラット | ♂ | 747 | 1,237 | > 3,000 |
| | ♀ | 778 | 1,417 | > 3,000 |
| マウス | ♂ | 1,136 | | |
| | ♀ | 1,156 | | |

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

(2) 反復投与毒性試験

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

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

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

該当資料なし

(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

1) 皮膚感作性試験

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

2) 皮膚累積刺激性試験

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

3) 本剤のプラセボによる皮膚刺激性試験

本剤の皮膚に対する物理的な影響を評価する目的で、本剤のプラセボと旧フランドルテープ S のプラセボを雄性ウサギの皮膚に 24 時間単回貼付又は繰り返し貼付（30 分ごと 8 回）し比較検討した。その結果、本剤のプラセボは旧フランドルテープ S のプラセボより剥離時の角質層の損傷が少なく、また皮膚刺激性も弱かった⁵⁴⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

4) ヒトにおける皮膚刺激性試験

労作狭心症 12 例、労作兼安静狭心症 3 例、安静狭心症 8 例の計 23 例を対象とし、観察期間中に 1 度本剤を 1 時間貼付した後、治療期に本剤を 2 週間毎日貼付し、皮膚刺激性及び角質細胞剥離量を観察した⁵⁵⁾。

①皮膚刺激性

治療期終了後の皮膚刺激性について、紅斑等何らかの皮膚刺激が認められた症例は、本剤の剥離後 1 時間後には 42.9%、12 時間後には 0%であった。

②角質細胞剥離量

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

本剤治療期最終日の角質細胞剥離量 (24 時間貼付) は、観察期に比べ有意差を認めなかった。

(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：フランドルテープ 40mg 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：硝酸イソソルビド 該当しない

2. 有効期間

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. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：フランドルテープ 40mg をご使用の方へ（「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フランドル錠 20mg、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

| 販売名 | 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 |
|----------------------------------|---------------------------|------------------|------------|-------------|
| 旧販売名 フランドルテープ | 1983年9月21日 | (58AM)643 | 1984年3月17日 | 1984年3月17日 |
| 旧販売名 フランドルテープ S ^{注)} | 1987年3月31日 | (62AM)437 | 1987年10月1日 | 1987年12月15日 |
| | 1992年12月25日 (承認事項一部変更) | | | |
| フランドルテープ 40mg | 2006年8月4日 (代替新規承認) | 21800AMX10694000 | 2006年12月8日 | 2007年1月 |

注) 経過措置期間満了日：2007年8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

X. 管理的事項に関する項目

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：1998年3月12日

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。

11. 再審査期間

フランドルテープ 1983年9月21日～1989年9月20日（6年、終了）

フランドルテープS 1987年3月31日～1989年9月20日（残余期間、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 |
|---------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| フランドルテープ 40mg | 2171700S1095 | 2171700S1095 | 103341002 | 620004821 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 塚本均ほか: 診療と新薬. 2003; 40(4): 285-291
- 2) Roberts M S, et al.: Int J Pharm. 1983; 17(2-3): 145-159
- 3) Moffat A C, et al.: Clarke's Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press. 1986: 691-692
- 4) Hayward L D, et al.: Can J Chem. 1962; 40(3): 434-440
- 5) Silvieri L A, et al.: Anal profiles drug subst. 1975; 4: 225-244
- 6) 木村邦彦ほか: 診療と新薬. 1998; 35(7): 644-649
- 7) 村島正博ほか: 薬理と治療. 1993; 21(4): 1059-1066
- 8) 浦野輝信ほか: 診療と新薬. 2006; 43(3): 297-304
- 9) 齋藤宗靖ほか: 心臓. 1983; 15(3): 335-341
- 10) 山田和生ほか: Geriat Med. 1982; 20(10): 1713-1732
- 11) 滝島任ほか: Prog Med. 1982; 2(9): 1453-1471
- 12) 待井一男ほか: 臨床成人病. 1982; 12(11): 2267-2277
- 13) 外山淳治ほか: 医学と薬学. 1982; 8(1): 259-270
- 14) 町井潔ほか: 臨床医薬. 1992; 8(1): 199-212
- 15) 外畑巖ほか: Prog Med. 1992; 12(1): 205-213
- 16) 山田和生ほか: 薬理と治療. 1986; 14(8): 5395-5406
- 17) 名越秀樹ほか: 薬理と治療. 1986; 14(8): 5407-5415
- 18) 平沢邦彦ほか: 薬理と治療. 1982; 10(8): 4723-4730
- 19) 加藤和三ほか: 薬理と治療. 1982; 10(7): 4001-4007
- 20) 甲谷哲郎ほか: 呼吸と循環. 1983; 31(2): 181-187 (PMID: 6867483)
- 21) 島田冬樹: 現代の診療. 1982; 24(7): 431-434
- 22) Gagnon G, et al.: Br J Pharmac. 1980; 70(2): 219-227 (PMID: 6159029)
- 23) Matsuoka I, et al.: Fukushima J Med Sci. 1986; 32(1): 29-37 (PMID: 3030910)
- 24) Itoh T, et al.: Br J Pharmac. 1985; 84(2): 393-406 (PMID: 2983811)
- 25) 伊藤正明ほか: 血管医学. 2004; 5(2): 111-119
- 26) 古城健太郎ほか: 日本薬理学会雑誌. 1982; 80(4): 279-288
- 27) 田中啓治ほか: ICU と CCU. 1982; 6(10): 845-852
- 28) 田中修ほか: 臨床薬理. 1982; 13(3): 463-475
- 29) 坂井誠ほか: TDM 研究. 1997; 14(3): 253-259
- 30) 石永隆成ほか: 総合臨床. 1987; 36(3): 543-547
- 31) 中島光好ほか: 臨床薬理. 1987; 18(4): 627-633
- 32) 奈良武志: 化学工業. 1986; 37(4): 318-324
- 33) 齋藤輝男ほか: 応用薬理. 1980; 19(3): 419-424
- 34) Down W H, et al.: J Pharm Sci. 1974; 63(7): 1147-1149 (PMID: 4850789)
- 35) Sisenwine S F, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1971; 176(2): 296-301 (PMID: 5568780)
- 36) Dietmann K, et al.: Med Welt. 1981; 32(14a): 481-491 (PMID: 7242306)
- 37) 古城健太郎ほか: 日本薬理学会雑誌. 1985; 85(5): 335-342
- 38) 村田敏晃ほか: 日本透析療法学会雑誌. 1990; 23(12): 1357-1361
- 39) 吉田篤博ほか: 腎と透析. 1985; 19(7): 1341-1345
- 40) 小笠原文雄ほか: 日本内科学会雑誌. 1978; 67(1): 24-34

X I . 文献

- 41) 広沢弘七郎ほか: 呼吸と循環. 1985; 33(7): 903-911
- 42) Köllner H: Arch Augenheilk. 1918; 83: 135-167
- 43) Bailliart P, et al.: Ann Oculist. 1921; 158: 641-654
- 44) Gagnon R L, et al.: Anesthesiology. 1979; 51(1): 86-87 (PMID: 110177)
- 45) Ahmad S : Am Heart J. 1991; 121(6): 1850-1851 (PMID: 1903583)
- 46) 細田瑛一ほか: 脈管学. 1988; 28(8): 549-554
- 47) Bogaert M G, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1984; 22(9): 491-492
- 48) 齋藤宗靖: 診療と新薬. 1998; 35(6): 588-598
- 49) Demots H, et al.: J Am Coll Cardiol. 1989; 13(4): 786-793 (PMID: 2494240)
- 50) Freedman S B, et al.: J Am Coll Cardiol. 1995; 25(2): 349-355 (PMID: 7829787)
- 51) Strein K, et al.: Med Welt. 1981; 32(14a): 499-502 (PMID: 7242308)
- 52) 高折修二ほか監訳: グッドマン・ギルマン薬理書[上]薬物治療の基礎と臨床 第12版. 廣川書店. 2013: 947-958
- 53) 齋藤輝男ほか: 薬理と治療. 1982; 10(4): 2109-2118
- 54) 小林一郎ほか: 基礎と臨床. 1992; 26(14): 5277-5289
- 55) 上田修ほか: Geriat Med. 1994; 32(7): 869-875

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

本剤は外国では発売されていない。(2024年9月現在)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

日本の電子添文の「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）^{注）}

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/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

(2024/09/04 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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

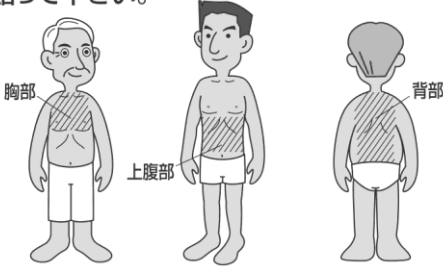
患者用説明書（170mm×80mm、製品に封入）

フランドルテープ40mgを ご使用の方へ

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

フランドルテープ40mgを貼る場所

胸部、上腹部、背部(斜線部)のどちらかに貼って下さい。



胸部 上腹部 背部

貼るときの注意

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

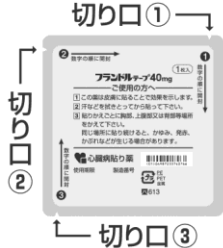
注意事項

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

わからないことや、いつもと違うと感じた時は主治医にご相談下さい。

*狭心症、心筋梗塞(急性期を除く)、その他の虚血性心疾患

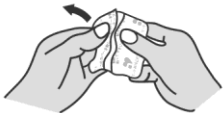
フランドルテープ40mgの貼り方




切り口①
切り口②
切り口③

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

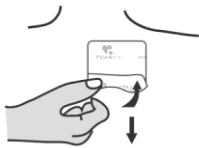
- 1 赤字の透明なプラスチック面を上にして山折りにし、その片方を剥します。




- 2 あらわれた粘着テープを皮膚に貼ります。



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



- 4 上からおさえて、まんべんなく貼って下さい。



FAA01
2022年4月改訂
FTP03002-202204-N

トアイト