

## 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

狭心症治療用 ISMN 製剤  
日本薬局方 一硝酸イソソルビド錠  
**アイトロール<sup>®</sup>錠 10mg**  
**アイトロール<sup>®</sup>錠 20mg**  
*Itorol<sup>®</sup> Tablets 10mg・20mg*

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	アイトロール <sup>®</sup> 錠 10mg：1錠中に一硝酸イソソルビド 10mg 含有 アイトロール <sup>®</sup> 錠 20mg：1錠中に一硝酸イソソルビド 20mg 含有
一般名	和名：一硝酸イソソルビド（JAN） 洋名：Isosorbide Mononitrate（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：1994年4月1日 薬価基準収載年月日：1994年5月27日 販売開始年月日：1994年7月5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 <a href="https://med.toaeiyo.co.jp/">https://med.toaeiyo.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…………… 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…………… 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
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…………… 9
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…………… 10

## 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…………… 14
2. 薬理作用…………… 14

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 25
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 27
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 28
4. 吸収…………… 28
5. 分布…………… 29
6. 代謝…………… 30
7. 排泄…………… 32
8. トランスポーターに関する情報…………… 33
9. 透析等による除去率…………… 33
10. 特定の背景を有する患者…………… 33
11. その他…………… 33

## 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…………… 34
2. 禁忌内容とその理由…………… 34
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 34
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 35
7. 相互作用…………… 37
8. 副作用…………… 38
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 45
10. 過量投与…………… 45
11. 適用上の注意…………… 45
12. その他の注意…………… 45

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 47
2. 毒性試験…………… 48

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 50
2. 有効期間…………… 50
3. 包装状態での貯法…………… 50
4. 取扱い上の注意…………… 50
5. 患者向け資材…………… 50

# 目 次

---

6. 同一成分・同効薬	50
7. 国際誕生年月日	50
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	50
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	50
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
11. 再審査期間	50
12. 投薬期間制限に関する情報	50
13. 各種コード	51
14. 保険給付上の注意	51
<b>X I. 文献</b>	
1. 引用文献	52
2. その他の参考文献	53
<b>X II. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	54
2. 海外における臨床支援情報	54
<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	55
2. その他の関連資料	55

## 略語表

略語	略語内容
AHA	American Heart Association／アメリカ心臓協会
Al-P	alkaline phosphatase／アルカリフォスファターゼ
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
BUN	blood urea nitrogen／尿素窒素
cGMP	cyclic GMP／サイクリック GMP
CK	creatine kinase／クレアチンキナーゼ
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
CYP	cytochrome P450／チトクローム P450
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase／グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamate pyruvate transaminase／グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase／γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
IC <sub>50</sub>	50%阻止濃度
ISDN	isosorbide dinitrate／硝酸イソソルビド
ISMN	isosorbide mononitrate／一硝酸イソソルビド
LAP	leucine aminopeptidase／ロイシンアミノペプチダーゼ
LD <sub>50</sub>	50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
NADPH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate／還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリル酸
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drug／非ステロイド系抗炎症薬
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
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

5-ISMN は、1970 年代に西独を中心に ISDN の活性代謝物の 1 つとして、薬物動態と薬理作用の観点から広く研究された。1972 年に米国の Wendt R L 及び Bogaert M G らは、イヌを用いた動物実験の結果、5-ISMN は ISDN と同様、薬理学的活性を有することを発表した<sup>1) 2)</sup>。臨床的には、1975 年に西独の Stauch M らにより狭心症の治療に用いられ<sup>3)</sup>、その後、5-ISMN の有用性を示す多数の臨床成績が報告されている。

5-ISMN は他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に比べて、脱ニトロ化を受けにくいことから肝臓での初回通過効果を受けにくく、消失半減期が長いことが確認されている。このため、初回通過効果を受けやすい他の経口硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に比較して、肝機能の状態等生体側の要因による治療効果のばらつきが少なく、しかも製剤学的工夫をせずに持続的効果が期待できる。

トーアエイヨー株式会社は、このような 5-ISMN の薬物動態や薬理作用に注目し 1979 年から開発に着手した。高齢者や肝機能障害患者等、個々の患者背景に応じた薬物治療の必要性が求められ始めたこともあり、これらの患者において当社のフランドル錠（ISDN 徐放錠）の治療的側面をよりの確にカバーするとともに、有効性・安全性の観点からも安定した抗狭心症効果が期待できる経口剤として開発を進め、1994 年 4 月に承認を取得、同年 7 月に発売した。

本剤は、フランドル錠との二重盲検比較試験を含めた臨床試験より、その有用性が認められているわが国で初めての狭心症治療用 5-ISMN 製剤である。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1)肝臓での初回通過効果を受けにくいいため、高い生体内利用率を示す（ラット）。(「VII. 4. 吸収」「VII. 6. 代謝」の項参照)
- (2)個人間の血漿中濃度にばらつきが少ない。投与量に応じた血漿中濃度とその推移が得られる。(「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照)
- (3)主な副作用は頭痛、頭重感、ALT 上昇、AST 上昇等であり、重大な副作用として肝機能障害、黄疸が認められている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

10mg、20mg（割線入り）製剤があり、症状に応じて投与量の調節ができる。(「IV. 1. 剤形」「V. 2. 用法及び用量」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

## I. 概要に関する項目

---

### (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

アイトロール<sup>®</sup>錠 10mg

アイトロール<sup>®</sup>錠 20mg

#### (2) 洋名

Itorol<sup>®</sup> Tablets 10mg

Itorol<sup>®</sup> Tablets 20mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

一硝酸イソソルビド（JAN）

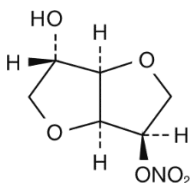
#### (2) 洋名（命名法）

Isosorbide Mononitrate（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>9</sub>NO<sub>6</sub>

分子量：191.14

### 5. 化学名（命名法）又は本質

1, 4:3, 6-Dianhydro-D-glucitol 5-nitrate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：5-ISMN

治験番号：TY-10368

### 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～黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに硝酸ようのにおいがある。

##### (2) 溶解性

水、酢酸（100）、メタノール、エタノール（95）、アセトン又は酢酸エチルに溶けやすく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにやや溶けやすく、トルエンに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

表Ⅲ-1. 各種溶媒に対する溶解性（測定温度 20±5℃）

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)
ジメチルホルムアミド	0.5	エーテル	15.3
ジメチルスルホキシド	0.9	イソブタノール	15.4
アセトン	1.3	クロロホルム	19.3
氷酢酸	1.8	ベンゼン	70
メタノール	2.0	トルエン	104
メチルエチルケトン	2.5	四塩化炭素	927
酢酸エチル	3.7	石油エーテル	10000 以上
エタノール	3.9	n-ヘキサン	10000 以上
水	8.6		

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない。

37℃、96.0%RH の条件下で 30 日間保存した後でも、吸湿率は 0.15% であり、吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：88～93℃

##### (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

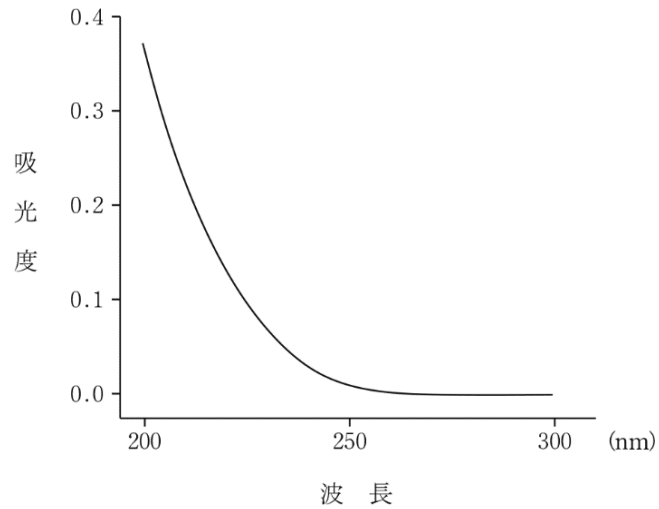
pH1.0～12.0 の緩衝液溶液中において等量のクロロホルムを加えて振り混ぜたとき、いずれの pH においても分配係数は約 0.3 であった。

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ ：+116～+124°（70%一硝酸イソソルビド乳糖末、乾燥後、1g、水、100mL、100mm）

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

吸光度：200～300nm の領域で吸収極大は認められないが紫外外部吸収を有し、その吸収は 290nm で始まり、低波長に移行するに従って増加した（図Ⅲ-1）。



図Ⅲ-1. 5-ISMN 水溶液 (40 μg/mL) の紫外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) 粉末状態での安定性

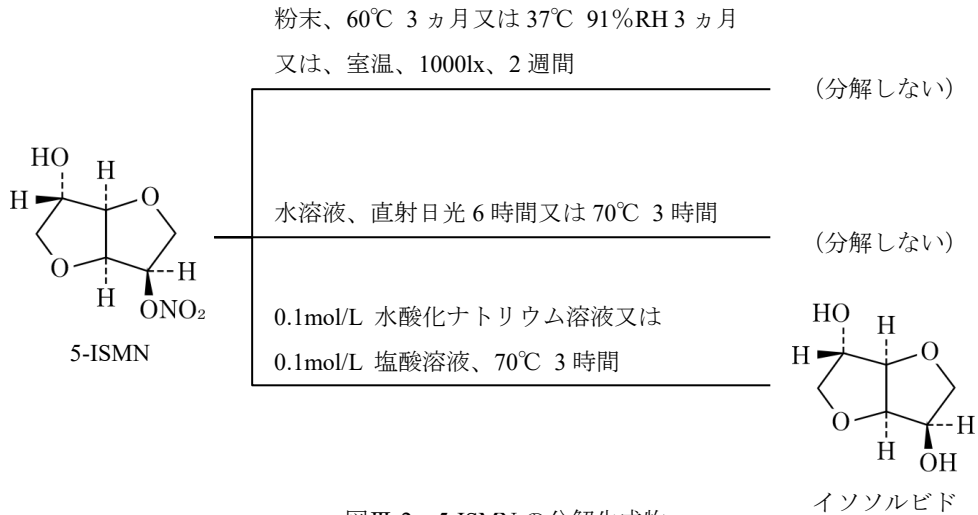
		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		室温	缶 (開放)	42 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	30°C	無色ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	変化なし
		40°C	無色ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	変化なし
	湿度	25°C 81%RH	シャーレ (開放)	3 ヶ月	変化なし
		30°C 92%RH	シャーレ (開放)	3 ヶ月	変化なし
		40°C 75%RH	シャーレ (開放)	6 ヶ月	変化なし
	光	蛍光灯照射下 1000lx	シャーレ (開放)	4 週	変化なし
南側窓際 300～2000lx、8hr/day		無色ガラス瓶 (密栓)	4 週	変化なし	

試験項目：性状、旋光度、赤外吸収スペクトル、融点、純度試験、乾燥減量、含量

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (2)強制分解生成物

5-ISMN は、粉末状態で熱、湿度及び光に対して安定であり、分解物は生成しなかった。水溶液状態では、直射日光又は 70℃で安定であり、分解物は生成しなかったが、酸性及びアルカリ性溶液中で加熱することによって、加水分解を受けイソソルビドを生成した。



図Ⅲ-2. 5-ISMN の分解生成物

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

日本薬局方「70%一硝酸イソソルビド乳糖末」の確認試験による。

##### 定量法

日本薬局方「70%一硝酸イソソルビド乳糖末」の定量法による。







## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形



#### (1) 剤形の区別

素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形		
		表面	裏面	側面
アイトロール錠 10mg	白色の素錠			
		直径	厚さ	質量
		7.0mm	2.4mm	120mg
アイトロール錠 20mg	白色の素錠（割線入り）			
		直径	厚さ	質量
		7.0mm	2.4mm	120mg

#### (3) 識別コード

販売名	識別コード	表示部位
アイトロール錠 10mg	 121	錠剤、PTPシート、瓶ラベル、個装箱
アイトロール錠 20mg	 122	錠剤、PTPシート、瓶ラベル、個装箱

#### (4) 製剤の物性

硬度：5～7kg

#### (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
アイトロール錠 10mg	一硝酸イソソルビド 10mg	乳糖水和物、無水乳糖、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム
アイトロール錠 20mg	一硝酸イソソルビド 20mg	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### (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

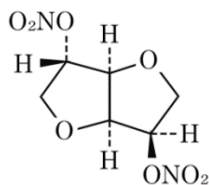
### 4. 力価

該当しない

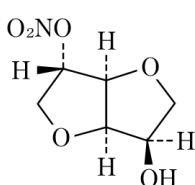
### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製造過程上混入する可能性のある類縁物質は、次のとおりである。

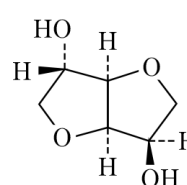
Isosorbide dinitrate (ISDN)



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℃ 60%RH	36 ヶ月	PTP 及びガラス瓶	規格内*1
加速試験		40℃ 75%RH	6 ヶ月	PTP/紙箱及びガラス瓶	規格内*2
無包装状態で の安定性	温度	40℃ 遮光	3 ヶ月	気密容器 (瓶)	規格内*3
	湿度	40℃75%RH 遮光	3 ヶ月	開放	規格内*3
	光	120 万 lx・hr		開放	規格内*3

\*1 試験項目：性状、確認試験、溶出性、含量均一性試験、含量

\*2 試験項目：性状、確認試験、溶出性、含量

\*3 試験項目：性状、溶出性、含量、硬度 (参考値)

### 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

## IV. 製剤に関する項目

---

### 9. 溶出性

本剤は、日本薬局方医薬品各条に定められた一硝酸イソソルビド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

回転数 50rpm

試験液 水 900mL

測定法 液体クロマトグラフィー

規格：10mg、20mg とともに 15 分間の溶出率は 85%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

#### (2) 包装

〈アイトロール錠 10mg〉

100 錠 [PTP (10 錠×10)]

1,000 錠 [PTP (10 錠×100)]

1,000 錠 [バラ]

〈アイトロール錠 20mg〉

100 錠 [PTP (10 錠×10)]

1,000 錠 [PTP (10 錠×100)]

1,400 錠 [PTP (14 錠×100)]

1,000 錠 [バラ]

#### (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（無色透明）

蓋：ブリキ

詰め物：ポリエチレン、ポリウレタン

### 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

### 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)

血漿中 5-ISMN 濃度は、本剤服用後徐々に上昇する ( $T_{max}$  は 1.5~2 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、成人には一硝酸イソソルビドとして 1 回 20mg 1 日 2 回を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 回 40mg 1 日 2 回まで増量できる。

ただし、労作狭心症又は労作兼安静狭心症で発作回数及び運動耐容能の面で重症と判断された場合には 1 回 40mg 1 日 2 回を経口投与できる。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内後期第Ⅱ相試験<sup>4), 5)</sup>では、硝酸エステル系薬剤に特有の投与初期に発現しやすい頭痛を防ぐために、初期用量として 1 日 40mg 分 2 から投与を開始し、効果不十分な場合は漸増することが望ましいと判定された。

国内第Ⅲ相試験<sup>6)</sup>では、ISDN 徐放錠 40mg 分 2 を対照薬とした二重盲検比較試験を実施し、本剤の 40mg 分 2 投与は ISDN 徐放錠に比べて改善度及び有用度の面で優る結果が示された。

更に、欧米諸国で 5-ISMN 製剤の通常用量が 1 日 40mg 分 2 (効果不十分な場合は 1 日 60~120mg の範囲で増量できる) と設定されていることを踏まえ、本剤の通常用量については 1 日 40mg 分 2 投与が妥当であると判断し、「通常、成人には一硝酸イソソルビドとして 1 回 20mg 1 日 2 回を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 回 40mg 1 日 2 回投与まで増量できる。」と設定した。

また、狭心症患者の中で診断が確立した安定狭心症患者であって、発作回数や運動耐容能の面で比較的重症な症例に対しては、本剤の 1 日 80mg 分 2 投与は投与初期の頭痛の発現が比較的低いことから、用法及び用量には「ただし、労作狭心症又は労作兼安静狭心症で発作回数及び運動耐容能の面で重症と判断された場合には 1 回 40mg 1 日 2 回を経口投与できる。」と設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

## V. 治療に関する項目

---

### (2) 臨床薬理試験

#### 国内第Ⅰ相試験

健康成人男子 6 例に本剤 10、20 及び 40mg を単回投与した試験<sup>3)</sup>、及び健康成人男子 6 例に本剤 20mg を 12 時間間隔で 7 回反復投与した試験における一般症状の観察結果において、全例に軽度～中等度の頭痛又は頭重感が認められたが、その他には特記すべき症状はみられなかった。従って、本剤の忍容性は従来の硝酸エステル系薬剤と同程度であると判断された<sup>7)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 20mg 1 日 2 回経口投与である (効果不十分な場合は 1 回 40mg 1 日 2 回まで増量)。

### (3) 用量反応探索試験

#### 国内後期第Ⅱ相試験(1)

狭心症患者 120 例を対象に本剤 1 回 10mg 1 日 2 回 (20mg) から投与を開始し、効果不十分な場合には 2 週間毎に、1 回 20mg 1 日 2 回 (40mg)、1 回 30mg 1 日 2 回 (60mg) と増量した<sup>3)</sup>。投与量別の累積全般改善度 (改善以上) は 20mg で 33.3%、40mg までで 45.6%、60mg までで 50.0%であり、至適投与量は 1 日 40mg と判断された。副作用は 120 例中 17 例 (14.2%) にみられ、このうち頭痛、腹痛・下痢、全身倦怠感、そう痒感の 6 例が投与中止された<sup>4)</sup>。

#### 国内後期第Ⅱ相試験(2)

狭心症患者 84 例を対象に本剤 1 回 20mg 1 日 2 回 (40mg ; L 群) 及び 1 回 40mg 1 日 2 回 (80mg ; H 群) を 2 週間投与し (第Ⅰ治療期)、効果不十分な場合にはそれぞれ 1 日 3 回投与に増量し更に 2 週間投与した (第Ⅱ治療期)<sup>3)</sup>。その結果、第Ⅰ治療期で中等度改善以上は L 群 41.2%、H 群 50.0%、第Ⅱ治療期では L 群 33.3%、H 群 57.1%であり、H 群の方が高かったがいずれも有意差は認められなかった。しかし 1 日 80mg では副作用の発現率が高く (投与初期にみられる頭痛)、初期用量としては多すぎるため、通常 1 日 40mg から投与を開始し、効果不十分な場合は増量することが望ましいと考えられた<sup>5)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 20mg 1 日 2 回経口投与である (効果不十分な場合は 1 回 40mg 1 日 2 回まで増量)。

#### 国内後期第Ⅱ相試験 (追加)

運動負荷時に有意な虚血性 ST 変化を示した狭心症患者 77 例を対象に本剤 1 回 20mg 1 日 2 回 (40mg) と 1 回 40mg 1 日 2 回 (80mg) との二重盲検群間比較試験を行った。その結果、中等度改善以上は 40mg で 44.4%、80mg で 56.0%であり有意差は認められなかったものの 80mg が上回った。概括安全度については両群間に有意差はなく、発作回数及び運動耐容能の面で重症と判断される狭心症に対し 1 日 80mg 投与の有用性が確認された<sup>8)</sup>。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

#### 国内第Ⅲ相試験

狭心症患者 206 例を対象に、本剤 20mg 又は ISDN 徐放錠 20mg を 1 日 2 回、2 週間投与した二重盲検群間比較試験を行った。その結果、本剤は ISDN 徐放錠と同等であると判断された。本剤投与群の副作用発現頻度は 11.8% (13/110 例) であり、主な副作用は頭痛 9.1% (10/110 例) であった。両群間の副作用発現率に有意差は認められなかった<sup>9)</sup>。

## V. 治療に関する項目

表V-1. ISDN 徐放錠との二重盲検群間比較試験結果

試験薬	症例数	全般改善度					中等度改善以上の改善 (%)	検定法及び検定結果
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化		
本剤 1日 40mg	62	8	26	18	8	2	34 / 62 (54.8)	Wilcoxon の 2 標本検定 p=0.053 $\chi^2$ 検定 <sup>注)</sup> p=0.067
ISDN 徐放錠 1日 40mg	48	6	11	15	16	0	17 / 48 (35.4)	

注) 「中等度改善」以上の改善率に対する検定

### 2) 安全性試験

#### 長期投与試験

安定狭心症患者 18 例を対象とし、本剤 1 日 10~90mg (2~4 回分服) を 3~25 ヶ月投与した<sup>注)</sup>。その結果、中等度改善以上は 83.3% で、副作用は頭痛が 1 例に認められたのみで、臨床検査値異常の所見はみられなかった<sup>9)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 20mg 1 日 2 回経口投与である (効果不十分な場合は 1 回 40mg 1 日 2 回まで増量)。

### (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

##### ① 使用成績調査

本剤の使用成績調査では、狭心症患者 (有効性評価対象症例) 2,952 例における改善率 (改善以上) は 54.8% (1,618/2,952 例) であった。なお、本剤のみの有効性をよりの確に評価するため、本剤使用前に他の抗狭心症薬を使用し本剤に変更した症例 743 例を除く 2,209 例 (有効性解析対象症例) における改善率を集計したところ、70.5% (1,557/2,209 例) であった。

安全性評価対象症例 3,329 例中、報告された副作用は 241 例 (7.24%) 310 件であった<sup>10)</sup>。(「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

表V-2. 使用成績調査の全般改善度 (主治医判定)

症例数 (症例率%)	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計
有効性評価対象症例	370 (12.5)	1,248 (42.3)	599 (20.3)	716 (24.3)	19 (0.6)	2,952 (100)
他の抗狭心症薬からの変更症例	13 (1.7)	48 (6.5)	41 (5.5)	638 (85.9)	3 (0.4)	743 (100)
有効性解析対象症例	357 (16.2)	1,200 (54.3)	558 (25.3)	78 (3.5)	16 (0.7)	2,209 (100)

## V. 治療に関する項目

### ②特別調査

長期使用時の安全性、有効性について調査する目的で、観察期間を12ヵ月以上とした長期使用成績調査を実施した。

狭心症患者（有効性評価対象症例）325例における改善率（改善以上）は52.3%（170/325例）であった。なお、本剤のみの有効性をよりの確に評価するため、本剤使用前に他の抗狭心症薬を使用し本剤に変更した症例102例を除く223例（有効性解析対象症例）における改善率を集計したところ、75.8%（169/223例）であった。

安全性評価対象症例358例中、報告された副作用は39例（10.89%）58件であった<sup>11)</sup>。（「VIII. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

表V-3. 長期使用成績調査の全般改善度（主治医判定）

症例数（症例率%）	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計
有効性評価対象症例	57 (17.5)	113 (34.8)	51 (15.7)	102 (31.4)	2 (0.6)	325 (100)
他の抗狭心症薬からの変更症例	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	97 (95.1)	1 (1.0)	102 (100)
有効性解析対象症例	57 (25.6)	112 (50.2)	48 (21.5)	5 (2.2)	1 (0.5)	223 (100)

### 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：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。

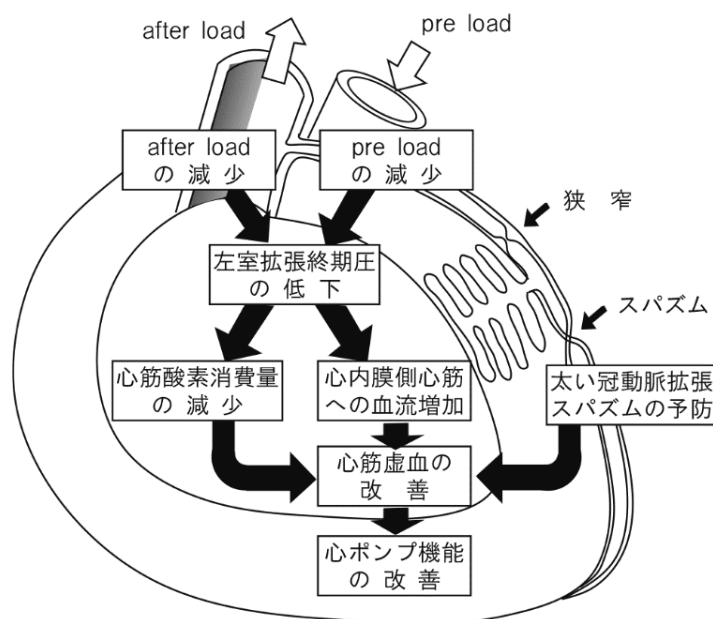
### 2. 薬理作用

#### (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>12)</sup>、<sup>13)</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>14)</sup>スバズム（攣縮）を防ぐとともに側副血行路を増強する。



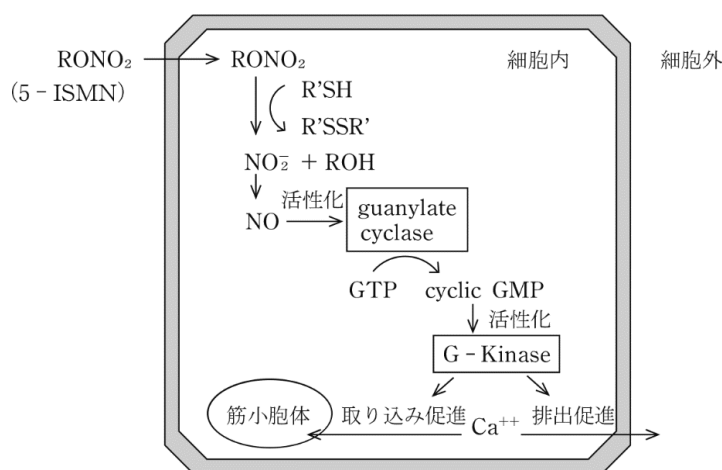
図VI-1. 本剤の作用機序の模式図

なお、5-ISMN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：

5-ISMN 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. 5-ISMN 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>15)</sup>。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

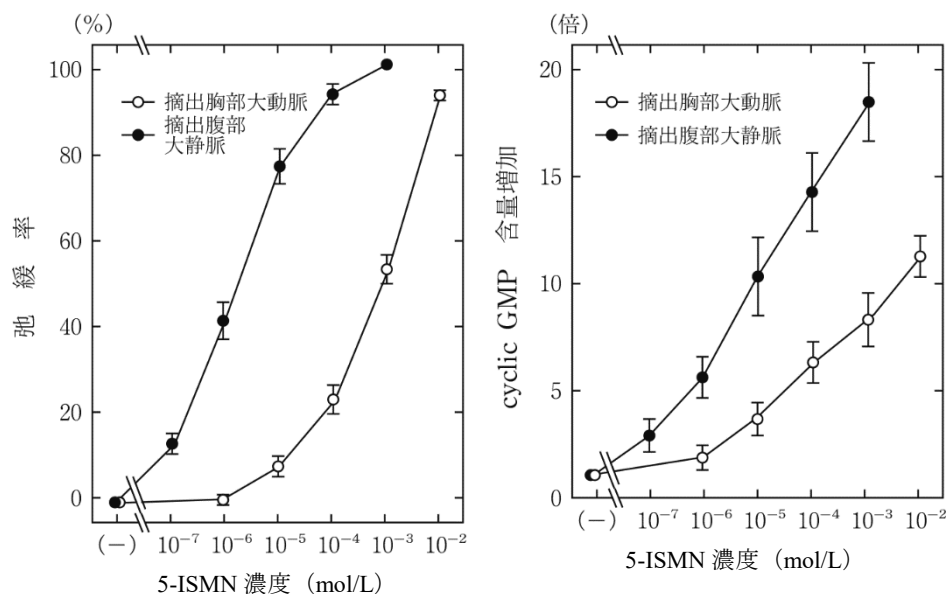
#### [薬効薬理]

##### 1) 血管拡張作用

###### ① 動脈及び静脈血管に対する弛緩作用 (ウサギ)

ウサギの摘出胸部大動脈及び腹部大静脈を用いた *in vitro* 試験において、5-ISMN はノルエピネフリンで収縮させた大動脈、大静脈片を用量依存的に弛緩させるとともに、血管組織内 cGMP 含量を増加させた。これらの作用は動脈血管より静脈血管において著明であり、5-ISMN の大静脈における弛緩作用は、大動脈における作用に比べ 100 倍以上強力であった<sup>12)</sup> (図VI-3)。

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-3. 5-ISMN のウサギ摘出胸部大動脈及び腹部大静脈に対する血管弛緩作用と血管組織内 cGMP 含量増加作用  
(平均値±標準誤差 n=6~9)

### ②冠血管拡張作用 (イヌ)

麻酔開胸イヌを用いた *in vitro* 試験において、5-ISMN は冠動脈内への近接動注 (5-ISMN 0.1~1mg/kg を冠動脈内投与) により心筋収縮性に影響することなく冠血流量を用量依存的に増加した。

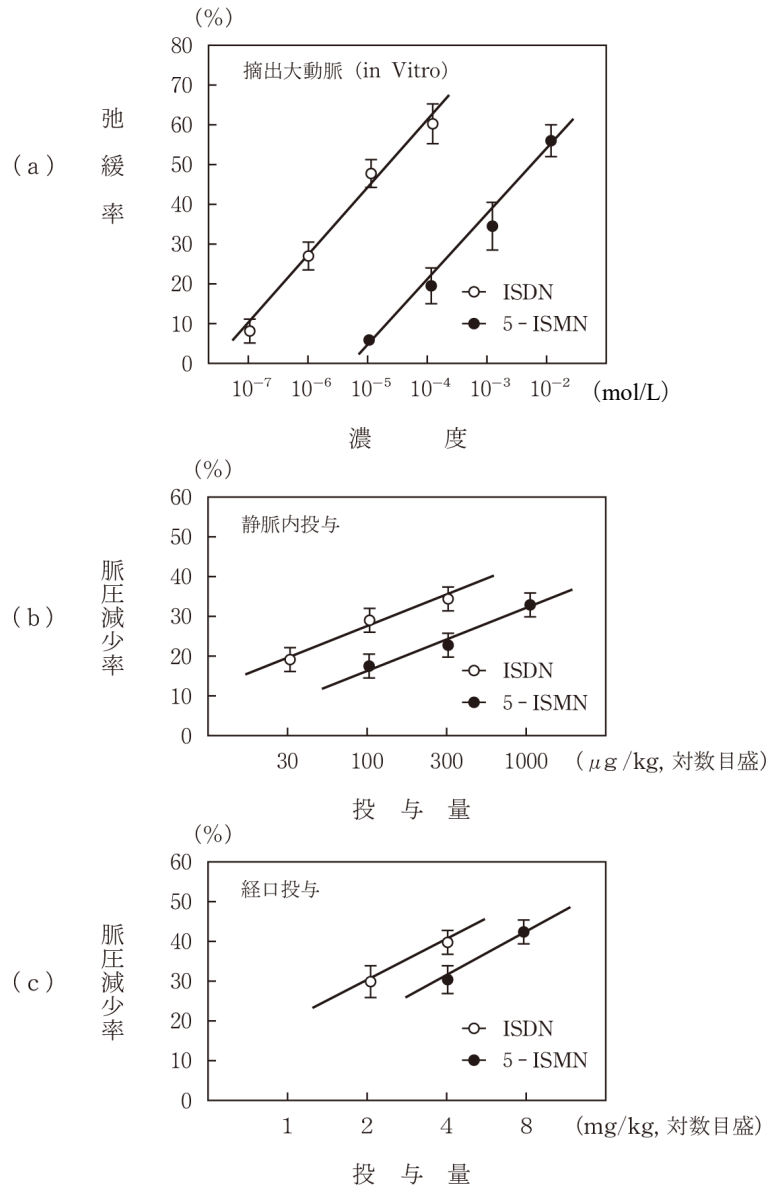
### ③5-ISMN と ISDN の効力比較 (ウサギ、イヌ)

5-ISMN の *in vitro* 試験における効力は ISDN より弱いものの、*in vivo* による経口投与ではほぼ同等の活性を示すことが示唆された (表VI-1、図VI-4)。このことから、5-ISMN は肝臓での初回通過効果を受けにくく、生物学的利用率が良好であることが推察された<sup>16)</sup>。

表VI-1. 5-ISMN 及び ISDN の薬理活性の比

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 (図VI-4 の a)	1	1 / 150
麻酔閉胸イヌ	静脈内	脈圧減少作用 (図VI-4 の b)	1	1 / 4
無麻酔イヌ	経口	脈圧減少作用 (図VI-4 の c)	1	1 / 1.6

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-4. 5-ISMN 及び ISDN の効力比較 (平均値±標準誤差 n=6)

(a) ウサギの摘出胸部大動脈：ノルエピネフリン収縮に対する弛緩作用

(b) 麻酔イヌ静脈内投与：脈圧減少作用

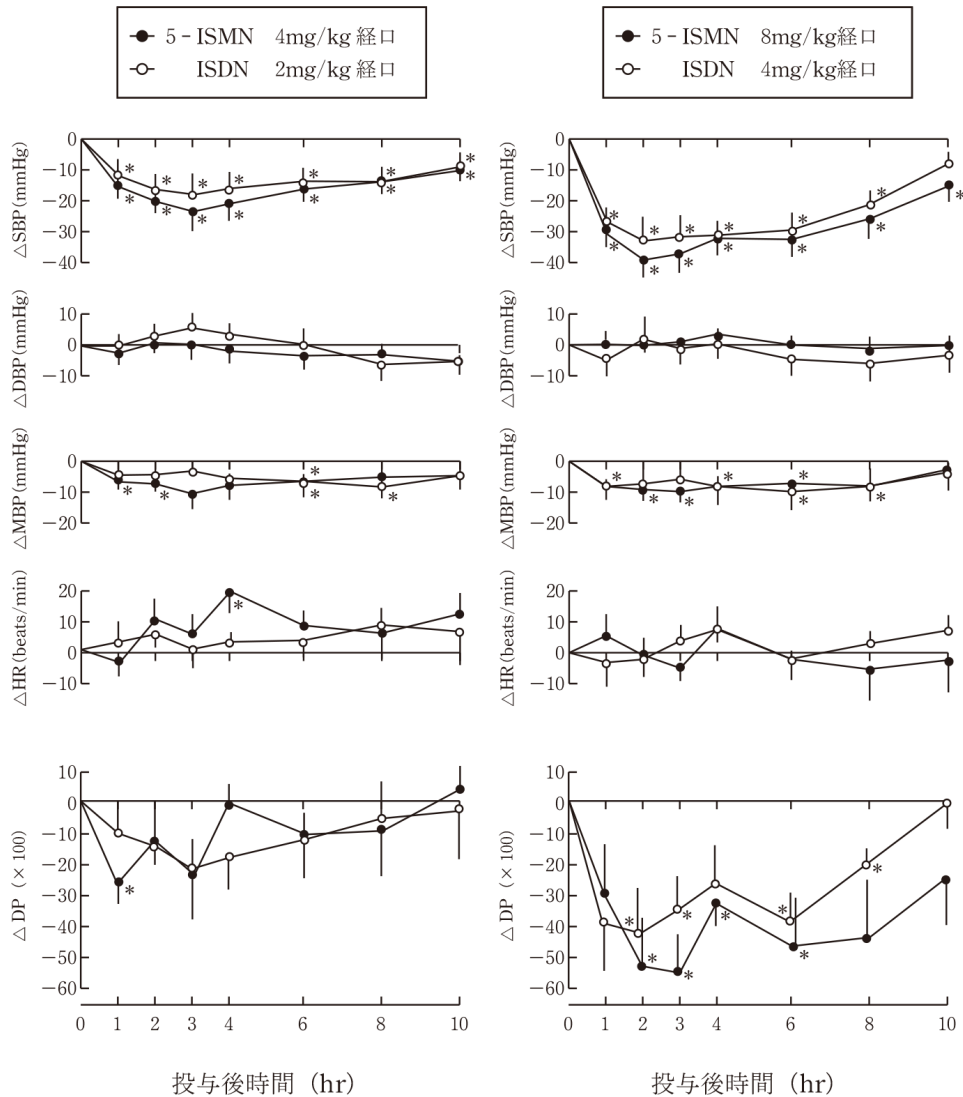
(c) 無麻酔イヌ経口投与：脈圧減少作用

### 2) 血行動態等に及ぼす作用 (無麻酔イヌ)

#### ① 血行動態に及ぼす作用

無麻酔イヌに 5-ISMN 4mg/kg と ISDN 2mg/kg、並びに 5-ISMN 8mg/kg と ISDN 4mg/kg をクロスオーバー法で経口投与した試験において、収縮期血圧は投与後 8~10 時間まで有意な低下がみられた。一方、拡張期血圧及び心拍数には有意な変化はみられなかった。またダブルプロダクトは 5-ISMN 8mg/kg と ISDN 4mg/kg の投与でいずれも著明に減少した<sup>17)</sup> (図VI-5)。

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-5. 無麻酔イヌの心機能並びに血行動態に及ぼす 5-ISMN 及び ISDN の作用 (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)

### ②脈圧減少作用と血漿中濃度

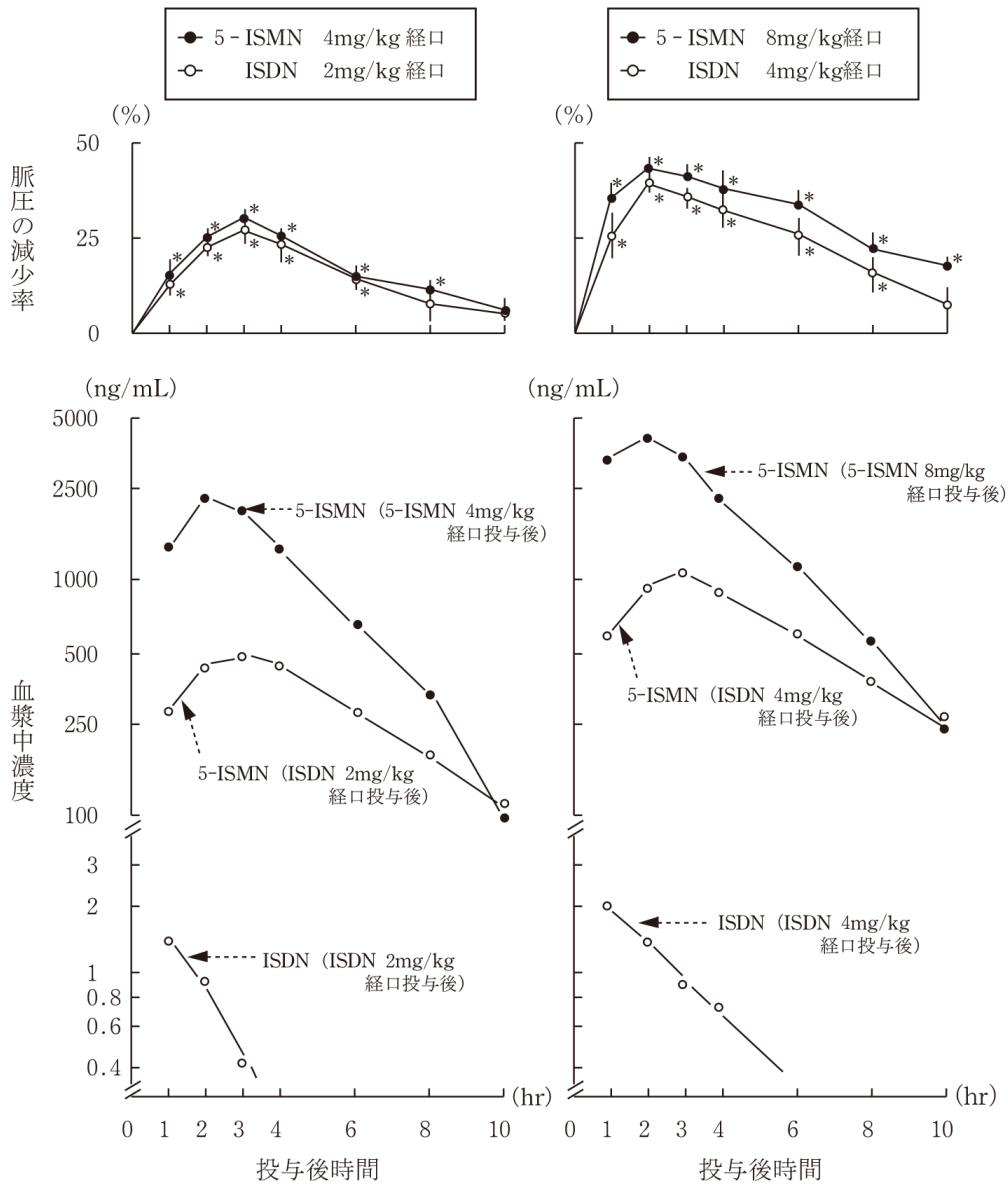
無麻酔イヌに 5-ISMN 4mg/kg と ISDN 2mg/kg、並びに 5-ISMN 8mg/kg と ISDN 4mg/kg をクロスオーバー法で経口投与し、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の薬理作用と考えられている前負荷 (pre load) 及び後負荷 (after load) の減少に起因する脈圧減少作用と薬物動態との関係を比較検討した (図VI-6)。

その結果、5-ISMN は用量依存的な脈圧減少作用を示した。また血漿中の 5-ISMN 濃度の経時的推移と脈圧減少作用の経時的推移の間には正の相関が認められた<sup>17)</sup> (図VI-7)。

一方、ISDN 2 及び 4mg/kg 経口投与後の血漿中 ISDN 濃度は投与後 4 及び 6 時間で消失したが、この時点においても脈圧は有意な減少を示した。ISDN 投与後に ISDN が血漿中から消失する時間帯以降における脈圧減少率は、主要活性代謝物である 5-ISMN の血漿中濃度とよく相関した (図VI-7)。

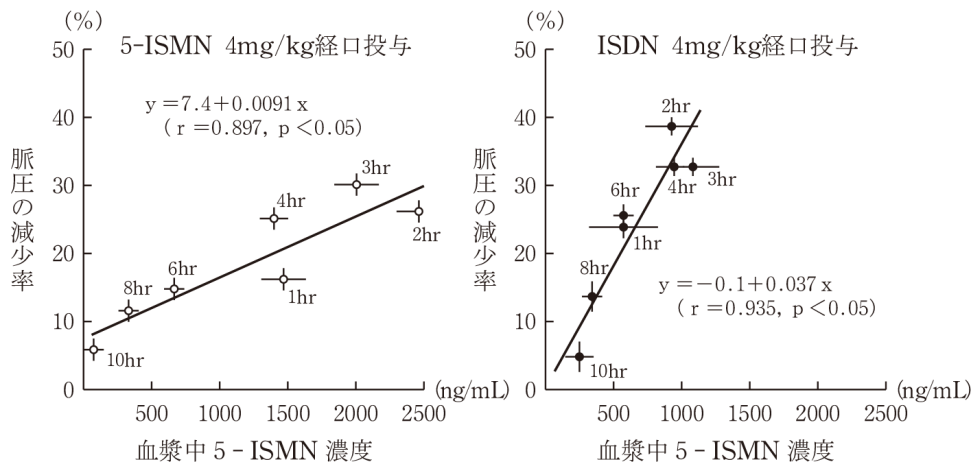
従って、ISDN 投与初期における脈圧減少作用は、ISDN とその主要活性代謝物である 5-ISMN の複合された作用として示されるものと推察された<sup>17)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-6. 無麻酔イヌにおける 5-ISMN 及び ISDN の脈圧減少作用と血漿中濃度の経時的推移 (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-7. 無麻酔イヌに 5-ISMN 4mg/kg 又は ISDN 4mg/kg を経口投与したときの脈圧減少率と血漿中 5-ISMN 濃度との関係 (平均値±標準誤差 n=6)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ③血漿中 5-ISMN の薬物動態値

無麻酔イヌに 5-ISMN 4mg/kg と ISDN 2mg/kg、並びに 5-ISMN 8mg/kg と ISDN 4mg/kg をクロスオーバー法で経口投与した試験において、血漿中 5-ISMN の薬物動態値及びその変動係数を比較検討した（表VI-2）。

その結果、5-ISMN 4mg/kg を経口投与したときの生物学的利用率を 100%とした場合、ISDN 2 及び 4mg/kg 経口投与による 5-ISMN の相対的生物学的利用率は、それぞれ 59.6%（モル比換算：73.6%）及び 62.1%（モル比換算：76.6%）であった。このことは ISDN を経口投与した場合、その約 75%が 5-ISMN に変換されたことを示すものである。

また、5-ISMN を経口投与したときの血漿中 5-ISMN の薬物動態値の変動係数は、ISDN を経口投与したときの血漿中 5-ISMN の薬物動態値の変動係数よりも小さかった<sup>17)</sup>。

表VI-2. 無麻酔イヌに 5-ISMN 及び ISDN を経口投与したときの 5-ISMN の薬物動態パラメータ

薬物及び投与量 (経口)		5-ISMN の薬物動態パラメータ				
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-10</sub> (ng・hr/mL)	C.B.A. (%)
5-ISMN	4mg/kg	2,462±224 (22.3)	2.17±0.17 (18.8)	2.08±0.22 (25.7)	10,202±881 (21.1)	100
	8mg/kg	4,492±462 (25.2)	2.00±0.26 (31.6)	1.96±0.15 (18.1)	18,042±1,779 (24.2)	88.4
ISDN	2mg/kg	631±130 (50.8)	3.17±0.48 (36.9)	3.12±0.44 (34.3)	3,042±327 (26.3)	59.6 [73.6]
	4mg/kg	1,185±171 (35.4)	3.33±0.67 (49.0)	4.08±1.01 (60.8)	6,331±834 (32.3)	62.1 [76.6]

(平均値±標準誤差 n=6) ( ) 内は変動係数：CV 値 (%)

C. B. A. : 相対的生物学的利用率 [ ] : モル比換算

### 3)心機能及び血行動態に及ぼす作用（麻酔開胸イヌ）

ペントバルビタール麻酔開胸イヌを用いて、5-ISMN 3mg/kg 静脈内投与による心機能並びに血行動態に及ぼす影響を検討した。

その結果、5-ISMN 投与により平均肺動脈圧及び平均肺動脈楔入圧が著明に減少し、右心房圧及び右心室圧も持続的な減少を示し、更に左心室拡張終期圧も用量に依存して減少した。このことから、5-ISMN は左心及び右心の前負荷を減少させる作用を有するものと思われた。一方、拡張期血圧の低下は収縮期血圧の低下ほどではなく緩和であり、更に全末梢血管抵抗は減少する傾向に止まり有意でなかったことから、後負荷に対する減少作用は前負荷に対する減少作用より弱いことが推察された。

以上のことから、5-ISMN は前負荷減少に加えて、後負荷の減少も心筋酸素消費量の軽減に有利に働くものと思われた<sup>13)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4) 実験的誘発 ST 偏位に及ぼす作用 (ウサギ)

労作狭心症の病態モデルの 1 つと考えられているコレステロール餌負荷ウサギの high-pacing により誘発した心電図上の ST 下降に対する 5-ISMN 静脈内投与による作用を検討した。

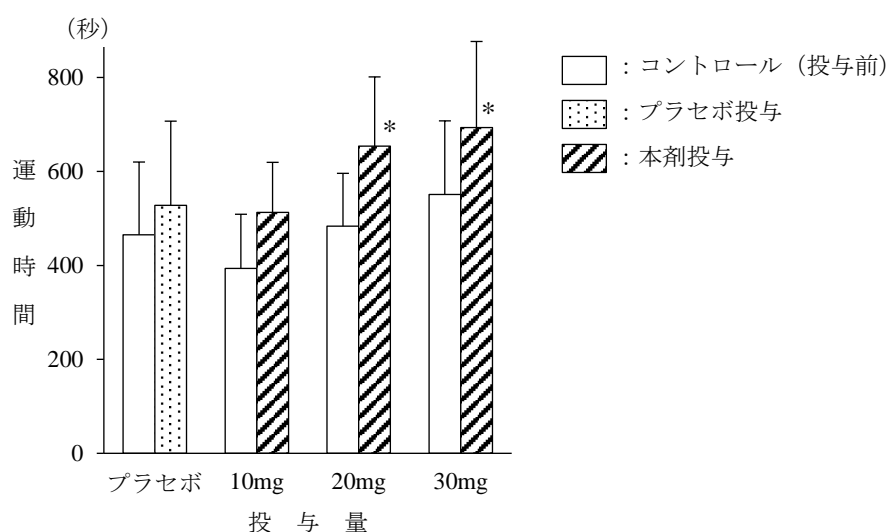
2%コレステロール含有餌で 20 週間飼育したウサギをペントバルビタール麻酔下に開胸し、右心耳を双極電極を用いて high-pacing を行った。pacing 速度は心拍数より 100~200 beats/min 高くなるよう設定した。high-pacing 開始 45 秒後の ST の高さを、5-ISMN 3mg/kg 静脈内投与前後で比較した結果、5-ISMN は high-pacing による ST 下降を有意に抑制した。

#### [臨床薬理]

### 1) 用量別運動負荷試験成績

主要冠動脈の 2 枝以上に 75%以上の器質的狭窄を認めた安定労作狭心症患者 5 例に、試験第 1 日に本剤 10mg、第 2、3 日に本剤 20mg 及びプラセボ (順序は無作為に選択)、第 4 日に本剤 30mg をそれぞれ単回投与し<sup>注)</sup>、投与前 1 時間及び投与後 1 時間の時点で、多段階トレッドミル運動負荷試験を実施した。また、併せて 5-ISMN の血漿中濃度を測定した。

その結果、血漿中 5-ISMN 濃度は用量に比例して増加した。また、本剤 20mg 及び 30mg 投与では、投与後の運動時間 (運動耐容能) は投与前の運動時間 (コントロール) に比べ有意に増加した<sup>18)</sup> (図VI-8)。



図VI-8. プラセボ及び本剤 10、20、30mg 投与による運動時間 (平均値±標準偏差 n=5)

\* :  $p < 0.05$  (コントロールとの比較)

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 20mg 1 日 2 回経口投与である (効果不十分な場合は 1 回 40mg 1 日 2 回まで増量)。

## VI. 薬効薬理に関する項目

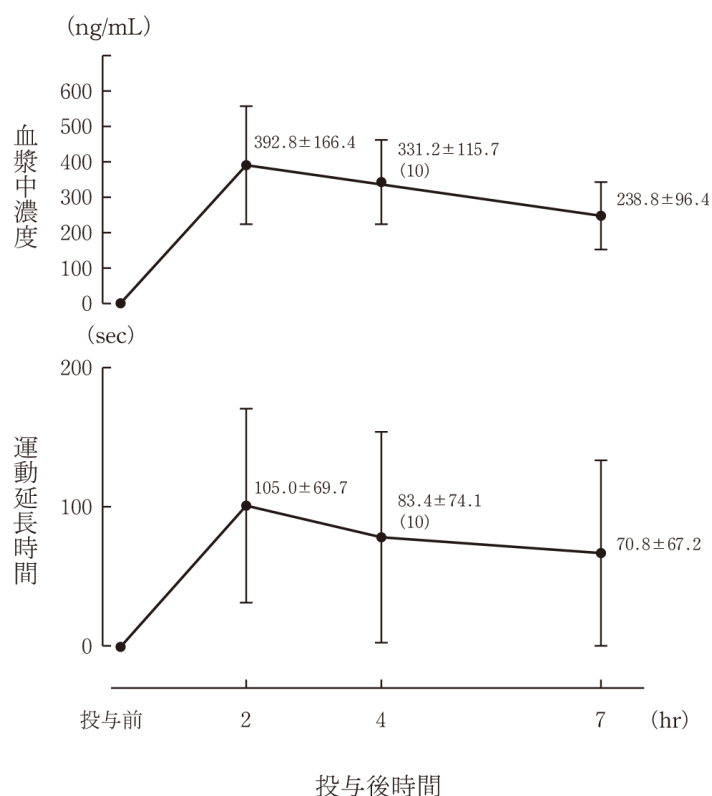
### 2) 狭心症患者の運動耐容能に及ぼす作用

労作狭心症患者 11 例にプラセボ及び本剤 20mg を単回経口投与し、投与前、投与後 2、4 及び 7 時間に多段階トレッドミル運動負荷試験を実施した。また、併せて本剤投与後の血漿中 5-ISMN 濃度を測定した。

その結果、本剤投与後の運動時間はどの時刻においてもプラセボ投与後の運動時間に比べ有意に延長した ( $p < 0.01$ )。本剤投与後の ST 偏位はプラセボ投与後に比べ、運動終点においては有意な変化を示さなかったが、同一運動時点においては有意な減少 ( $p < 0.05$ ) 又は減少傾向を示した。

また、本剤投与後の血漿中 5-ISMN 濃度は運動延長時間 (本剤投与後の運動時間 - 本剤投与前の運動時間) とほぼ同様な推移を示し (図VI-9)、両者には有意の粗な正相関が認められた ( $p < 0.05$ )。

以上の成績から、本剤は経口投与後 7 時間以上にわたって労作狭心症患者の運動耐容能を有意に増加させることが示された<sup>19)</sup>。



図VI-9. 本剤 20mg 投与後の血漿中 5-ISMN 濃度と運動延長時間 (本剤投与後の運動時間 - 本剤投与前の運動時間) の関係 (平均値 ± 標準偏差 n=11)

### 3) 狭心症患者の心行動態に及ぼす作用

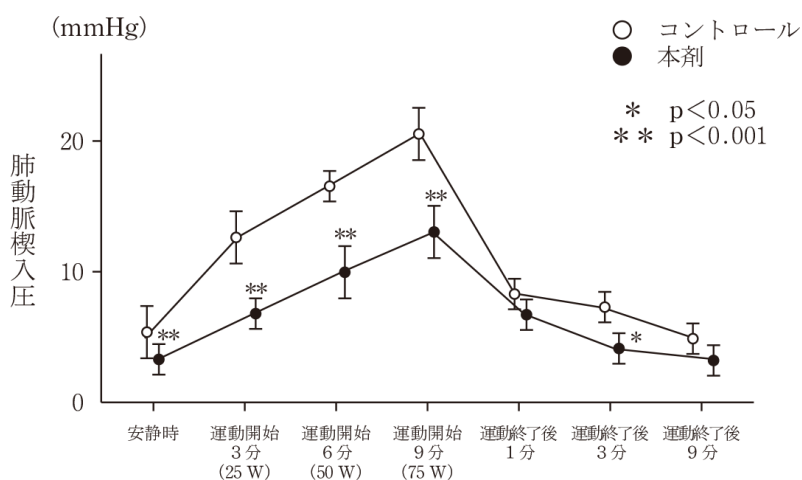
労作狭心症患者 11 例を対象として、本剤投与前に中程度の胸痛を運動終点とする仰臥位自転車エルゴメーター運動負荷試験を実施した。その後、本剤 20mg 単回経口投与後、投与前と同一運動時間を終点とする運動負荷試験を実施し、運動誘発狭心発作時の心行動態に及ぼす作用を検討した。

その結果、以下の成績が得られた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

- ①全例（11例）に運動時心電図上に虚血性 ST 低下を認めたが、本剤投与後 10 例で ST 低下の改善がみられた。
- ②安静時の収縮期血圧、拡張期血圧、肺動脈楔入圧は本剤投与後有意に低下し（それぞれ  $p < 0.001$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ ）、左房容積、左室拡張末期容積の有意な減少（ $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$ ）も認められた。
- ③運動中、肺動脈楔入圧の増加抑制がみられた（図VI-10）。また、左房容積及び左室拡張末期容積の増加抑制がみられた。
- ④心拍数、心係数、Pressure-Rate-Product、全末梢血管抵抗、冠静脈血流量及び冠血管抵抗は本剤投与前後で安静時、運動終点時ともに有意差を示さなかった。

本試験結果から、本剤の抗狭心症作用は、前負荷軽減による心筋酸素需要の減少が主要因と考えられた<sup>20)</sup>。



図VI-10. 自転車エルゴメーター負荷試験における肺動脈楔入圧の推移（平均値±標準偏差 n=11）

### 4) 冠動脈拡張作用

胸痛等の精査のために入院した患者 9 例に、本剤 20mg を舌下投与した際の冠動脈拡張作用を冠動脈造影により検討した<sup>注)</sup>。冠動脈径の測定は、AHA の冠動脈区分法による各 segment の中点を計測し、その平均値をそれぞれ右冠動脈 (RCA)、左主冠動脈 (LMT)、前下行枝 (LAD) 及び回旋枝 (LCX) の内径（一次オーダー血管径）と規定した。一次オーダーの血管の分枝すなわち右冠動脈右室枝 (RV)、左冠動脈の主要中隔穿通枝 (S)、対角枝 (D)、鈍縁枝 (OM) の一定部位を計測して二次オーダー血管径とした。また、二次オーダー血管分枝の一定部位を計測して三次オーダー血管径とした。なお、同時に血漿中 5-ISMN 濃度を測定した。

その結果、本剤 20mg 舌下投与 5 分後には、左右冠動脈の一次、二次、三次オーダー血管全てにおいて、本剤投与前に比べ有意な拡張がみられた（表VI-3）。一方、血漿中 5-ISMN 濃度は舌下投与 5 分後（61.4ng/mL）から上昇し、1 時間後に最高値（281.7ng/mL）を示した<sup>14)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

表VI-3. 本剤 20mg 舌下投与前後の平均冠動脈径の変化

		投与前 (mm)	投与後 (mm)	拡張率 (%)
一次オーダー血管	RCA	2.78±0.48	3.14±0.56***	12.85±2.14
	LMT	3.97±1.23	4.53±1.45**	14.48±4.20
	LAD	2.28±0.43	2.55±0.34**	13.37±3.30
	LCX	2.77±0.66	3.02±0.64**	9.68±2.72
	平均	2.97±0.98	3.33±1.11***	12.57±1.55
二次オーダー血管		1.70±0.25	1.93±0.28***	13.96±2.50
三次オーダー血管		1.01±0.15	1.24±0.17***	23.71±4.34

(平均値±標準偏差、n=9) \*\* : p<0.01 \*\*\* : p<0.001

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 20mg 1 日 2 回経口投与である (効果不十分な場合は 1 回 40mg 1 日 2 回まで増量)。

### (3)作用発現時間・持続時間

#### 1)作用発現時間

うっ血性心不全患者 7 例を対象として、本剤 40~80mg を単回経口投与後<sup>18)</sup>、30 分後から 8 時間後まで循環動態及び血中濃度を測定した。その結果、肺毛細血管圧は投与後 30 分で最も低下し、6 時間後も有意の低値を保ったが 8 時間後は投与前値に比べ有意差を認めなかった<sup>21)</sup>。

注) 本剤の承認された効能又は効果は狭心症であり、用法及び用量は 1 回 20mg 1 日 2 回経口投与である (効果不十分な場合は 1 回 40mg 1 日 2 回まで増量)。

#### 2)作用持続時間

労作狭心症患者 11 例を対象として、本剤 20mg を単回経口投与後、2、4 及び 7 時間に運動負荷試験を実施した結果、本剤の経口投与後 7 時間以上にわたり運動耐容能を有意に増加させることが示された<sup>19)</sup>。(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の図VI-9 参照)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

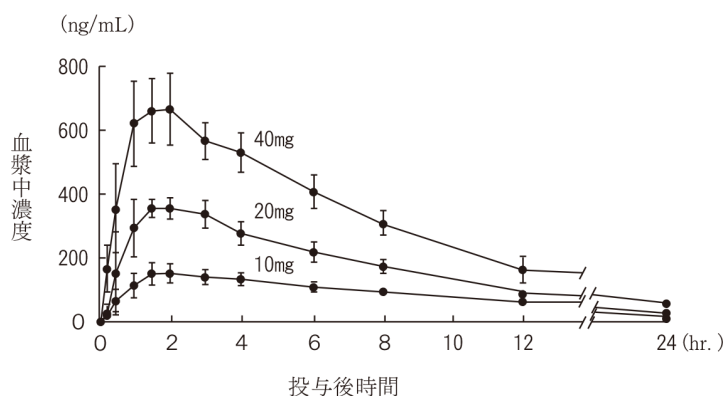
有効血中濃度は明らかではない。

有効血中濃度は個々の患者の病態によって異なると思われるが、100~200ng/mL と考えられる<sup>19)、22)</sup>。

#### (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 6 例に本剤 10、20 及び 40mg を食後経口投与し<sup>注)</sup>、血漿中 5-ISMN 濃度を測定した。その結果、血漿中 5-ISMN 濃度は、投与後 2 時間でほぼ  $C_{max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は 5~6 時間であった。なお、 $C_{max}$  及び AUC は投与量に比例して増加した<sup>7)</sup> (図 VII-1)。



図VII-1. 健康成人男子に本剤 10、20 及び 40mg を単回経口投与したときの血漿中 5-ISMN 濃度推移  
(平均値±標準偏差 n=6)

表VII-1. 健康成人男子に本剤 10、20 及び 40mg を単回経口投与したとき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)

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng · hr/mL)
10mg	157.2±29.7 (18.9)	1.8±0.7 (37.3)	5.5±0.5 (8.4)	1,701±263 (15.5)
20mg	373.3±29.3 (7.9)	1.7±0.4 (24.5)	5.0±0.3 (6.0)	3,306±391 (11.8)
40mg	709.7±107.3 (15.7)	1.5±0.4 (29.8)	6.0±0.2 (4.1)	6,525±951 (14.6)

(平均値±標準偏差 n=6) ( ) は変動係数：CV 値 (%)

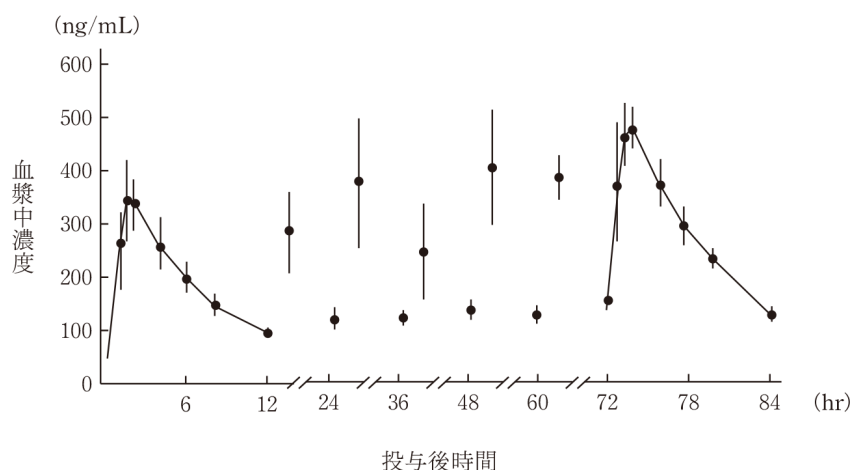
注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 20mg 1 日 2 回経口投与である (効果不十分な場合は 1 回 40mg 1 日 2 回まで増量)。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 反復投与

健康成人男子 6 例に本剤 20mg を 12 時間間隔で 7 回反復経口投与し、血漿中 5-ISMN 濃度を測定した。その結果、2 回目以後の各投与 12 時間後の血漿中 5-ISMN 濃度は、初回投与 12 時間後の血漿中 5-ISMN 濃度より有意に高かったが、2 回目以後の 12 時間後の血漿中濃度の間では有意差はなく、最低血漿中濃度は 130~150ng/mL の一定範囲内にあり、漸増する傾向は認められなかった (図VII-2)。また、最終投与時の  $T_{max}$  及び  $T_{1/2}$  は初回投与時に比べて有意差はみられなかった (表VII-2)。

従って、ヒトに 5-ISMN を 12 時間間隔で反復経口投与しても蓄積する傾向はなく、吸収率の低下や代謝上の変化は少ないと考えられる<sup>7)</sup>。



図VII-2. 健康成人男子に本剤 20mg を 12 時間間隔で 7 回反復経口投与したときの血漿中 5-ISMN 濃度の推移  
(平均値±標準偏差 n=6)

表VII-2. 健康成人男子に本剤 20mg を 12 時間間隔で 7 回反復経口投与したとき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)

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng · hr/mL)
初回投与	367.6±65.2 (17.7)	2.1±1.0 (46.6)	5.0±0.3 (5.9)	3,058±285 (9.3)
最終投与	515.5±39.6* (7.7)	1.9±1.1 (58.1)	5.4±0.5 (9.4)	4,648±332* (7.1)

(平均値±標準偏差 n=6) ( ) は変動係数: CV 値 (%)

\*: 初回投与の値に対する有意差 ( $p < 0.05$ )

### (3) 中毒域

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 空腹時及び食後単回投与

健康成人男子 3 例に 12 時間絶食後及び摂食 1.5 時間後に本剤 10mg を単回経口投与した結果<sup>22)</sup>、摂食により 5-ISMN の  $C_{max}$  は低下し、 $T_{max}$  は延長する傾向を示したが、 $T_{1/2}$  及び AUC には差が認められなかったことから、摂食による 5-ISMN の薬物動態に及ぼす影響は少ないものと考えられる。

表VII-3. 健康成人男子に本剤 10mg を単回経口投与したとき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)

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC <sub>0→∞</sub> (ng・hr/mL)
12 時間絶食後投与	232.0±34.8 (15.0)	0.7±0.3 (43.3)	5.6±0.7 (11.8)	1,508±410 (27.2)
摂食 1.5 時間後投与	173.1±17.6 (10.2)	1.3±0.6 (43.3)	6.1±0.5 (8.5)	1,697±167 (9.9)

(平均値±標準偏差 n=3) ( ) は変動係数：CV 値 (%)

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 20mg 1 日 2 回経口投与である (効果不十分な場合は 1 回 40mg 1 日 2 回まで増量)。

#### 2) 薬物動態に及ぼす食事内容の影響

健康成人男子 8 例に本剤 20mg を経口投与し、薬物動態に及ぼす食事内容の影響を検討した。食事は、高脂肪食 (約 3,100kcal) と低脂肪食 (約 2,100kcal) をクロスオーバー法によって摂取させた。その結果、本剤投与時の AUC は高脂肪食と低脂肪食の摂取により差は認められなかった<sup>23)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

1-コンパートメントオープンモデル<sup>7)</sup>

### (2) 吸収速度定数

### (3) 消失速度定数

### (4) クリアランス

### (5) 分布容積

表VII-4. 単回投与時の薬物速度論的パラメータ

投与量	吸収速度定数 (hr <sup>-1</sup> )	消失速度定数 (hr <sup>-1</sup> )	クリアランス <sup>7)</sup> (L/hr)	分布容積 (L)
10mg <sup>22)</sup>	3.96±1.22	0.13±0.00	6.0±0.8	40.7±4.5
20mg	5.74±2.51	0.12±0.01	6.1±0.8	42.1±8.3
40mg	—	—	6.2±1.0	—

(平均値±標準誤差 n=3、クリアランスのみ平均値±標準誤差 n=6)

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 20mg 1 日 2 回経口投与である (効果不十分な場合は 1 回 40mg 1 日 2 回まで増量)。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

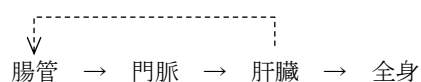
#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

#### 1) 吸収部位、吸収経路

消化管で吸収され、かつ腸肝循環を受ける。吸収経路は以下のとおりである。



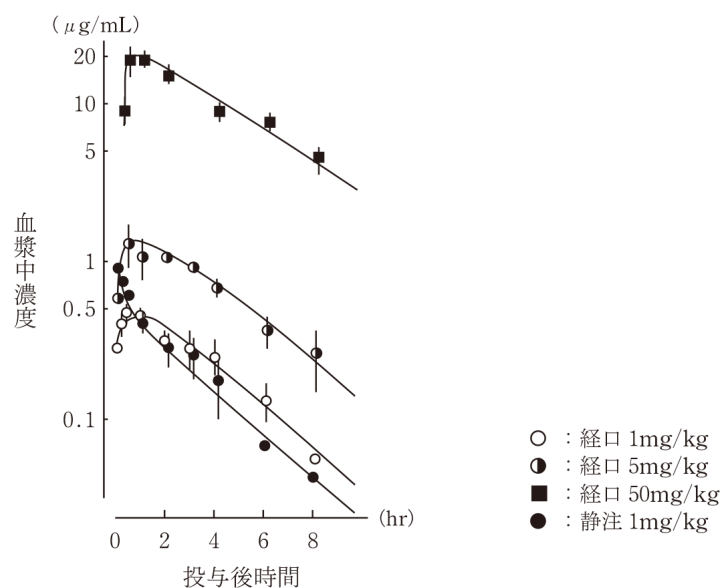
ラットに 5-ISMN を経口投与したとき、腸管から再吸収されることが認められている<sup>24)</sup>。

#### 2) 吸収率

ほぼ 100% と考えられる。

ラットに 5-ISMN 1、5 及び 50mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの投与量においても投与後 30 分以内に  $C_{max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は 2.5~3.0 時間の範囲で緩慢に消失した（表VII-5）。

また、1mg/kg を経口投与した場合の AUC は同用量を静脈内投与した場合の AUC とほぼ等しく、良好な生体内利用率が確認された<sup>24)</sup>（図VII-3、表VII-5）。



図VII-3. ラットに 5-ISMN を単回経口投与及び単回静脈内投与したときの血漿中 5-ISMN 濃度の推移  
(平均値±標準誤差 n=3)

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-5. ラットに 5-ISMN を単回経口投与及び単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与経路	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0→∞</sub> (µg・hr/mL)	AUC 比率 (経口/静脈内)
1	静脈内	—	—	1.8±0.5	1.92±0.54	1.00
1	経口	0.83±0.17	0.49±0.06	2.5±0.6	2.22±0.38	1.16
5	経口	0.36±0.14	1.62±0.34	3.0±0.5	8.03±1.70	4.18
50	経口	0.83±0.17	20.36±2.34	2.9±0.5	124.68±15.15	64.94

(平均値±標準誤差 n=3)

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

ラットに 5-ISMN 50mg/kg を単回経口投与したとき、脳内の 5-ISMN 濃度は比較的高い値を示した<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

妊娠 18 日目のラットに <sup>14</sup>C-5-ISMN 1mg/kg を単回経口投与したとき、母体及び胎児の組織中放射能濃度は投与後 1 時間でもとも最高値を示し、胎児組織中放射能濃度は、母体組織中放射能濃度の 80~86%を示したが、投与後 24 時間では母体及び胎児の組織とも最高値の 3%以下に減少した<sup>25)</sup>。

#### (3) 乳汁への移行性

分娩後 14 日前後の哺育中ラットに <sup>14</sup>C-5-ISMN 1mg/kg を経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は母体血液中放射能濃度の推移とほぼ同等であった<sup>25)</sup>。

#### (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

表VII-6. ラットに 5-ISMN 50mg/kg を単回経口投与したときの組織中 5-ISMN 及びイソソルビド（代謝物）濃度<sup>24)</sup>

	投与時間					
	投与後 10 分		投与後 30 分		投与後 240 分	
	5-ISMN	イソソルビド	5-ISMN	イソソルビド	5-ISMN	イソソルビド
肝臓	7.70±4.14	11.40±2.93	8.01±0.44	7.44±1.71	2.57±0.04	4.11±1.39
腎臓	10.45±3.09	2.23±0.06	17.10±1.02	5.77±1.02	4.91±0.56	6.07±1.20
心臓	10.73±3.14	2.59±0.14	19.04±0.65	3.08±0.42	5.63±0.54	3.90±0.40
脾臓	11.13±2.88	—	19.63±0.88	—	6.06±0.49	—
肺	9.15±2.73	2.49±0.83	15.52±1.73	3.41±0.24	4.73±0.28	2.88±0.67
脳	10.66±2.71	0.99±0.31	17.39±1.08	2.32±0.16	6.17±0.21	2.07±1.04
筋肉	9.80±2.64	—	18.81±0.54	—	5.24±0.21	—
胸腺	9.81±2.76	—	17.90±0.90	—	5.05±0.48	—
精巣	9.00±3.36	—	14.49±1.94	—	6.06±0.26	—
脂肪	2.16±0.55	—	3.41±0.50	—	1.18±0.05	—
胃	337.48±44.58	—	127.66±51.63	—	11.88±4.13	—
大腸	4.20±1.47	—	6.21±0.66	—	3.25±1.49	—
副腎	6.72±2.31	—	9.80±1.18	—	2.44±0.29	—
膵臓	10.30±2.70	—	19.29±1.35	—	5.24±0.75	—
皮膚	4.68±2.02	—	9.87±0.60	—	2.67±0.16	—
血漿	11.54±3.18	1.74±0.15	19.61±0.10	3.92±0.39	5.23±0.50	2.43±1.28
全血	10.90±2.92	—	18.56±0.93	—	5.80±0.60	—

(平均値±標準誤差 n=3) — : 測定せず 単位 :  $\mu\text{g/g}$  ただし、血漿及び全血は  $\mu\text{g/mL}$

### (6) 血漿蛋白結合率

本剤を虚血性心疾患患者<sup>注)</sup>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>26)</sup>

壮年者（58±6 歳）：3.9%（平均値 n=14）

高齢者（84±6 歳）：2.5%（平均値 n=14）

注) 本剤の承認された効能又は効果は狭心症である。

## 6. 代謝

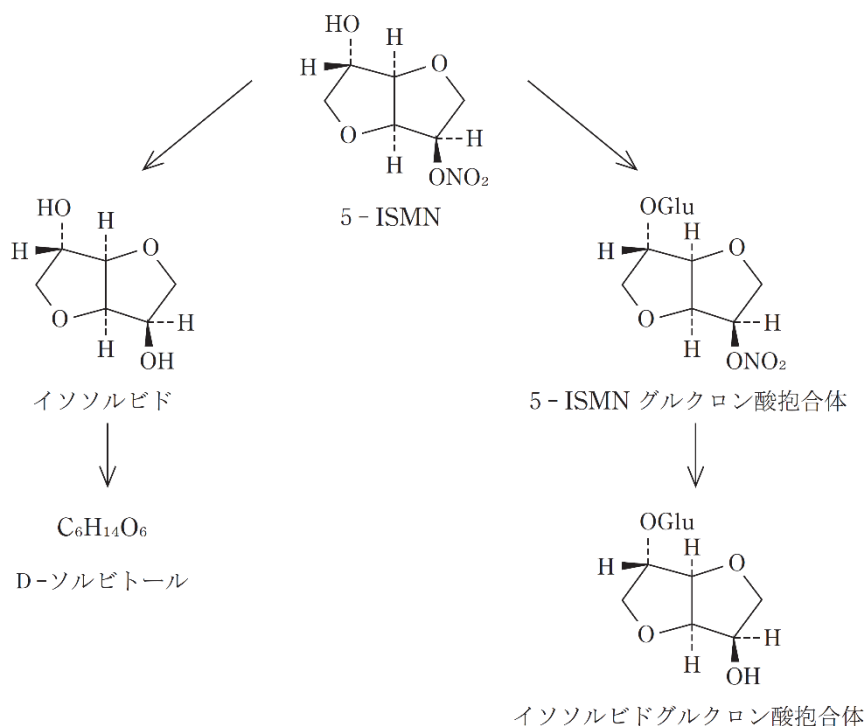
### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：5-ISMN をヒト及びラットに経口投与し代謝経路を検討した結果、図VII-4 のような代謝経路が推定された。

健康成人男子 3 例に 5-ISMN 40mg を単回経口投与したとき、投与 48 時間までの尿中に投与量の 29.0% が 5-ISMN のグルクロン酸抱合体として、42.0%がイソソルビドとして、2.0%が未変化体としてそれぞれ排泄された<sup>27)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

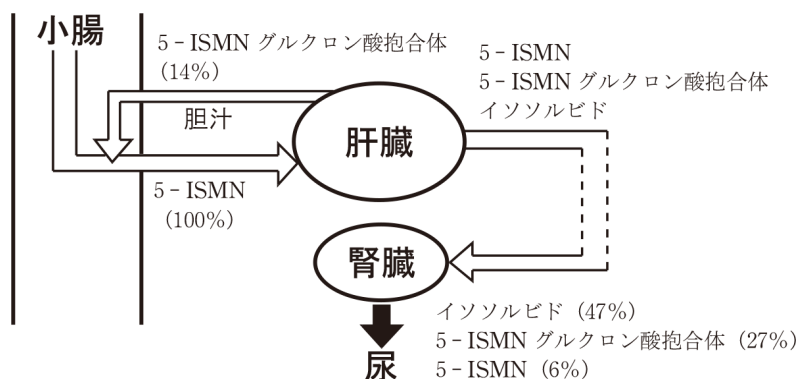


図VII-4. 5-ISMN の代謝経路

Glu : グルクロン酸

尿及び胆汁中の代謝物 (ラット)

ラットに 5-ISMN を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに投与量の 14% が 5-ISMN グルクロン酸抱合体として胆汁中に排泄され、未変化体はわずかであった。排泄された 5-ISMN グルクロン酸抱合体のほとんどが再吸収された。また、投与後 24 時間までの尿中に 27% が 5-ISMN グルクロン酸抱合体、47% がイソソルビドとして排泄され、未変化体は 6% にすぎなかった。糞中にはほとんど排泄されなかったため、残りの尿中代謝物は D-ソルビトールや、イソソルビドのグルクロン酸抱合体等と考えられた<sup>24)</sup> (図VII-5)。



図VII-5. ラットにおける代謝物排泄経路

### (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

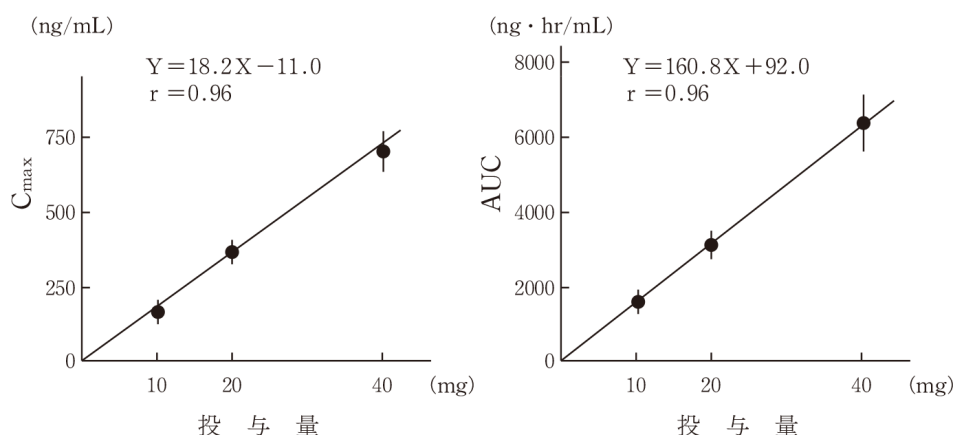
## VII. 薬物動態に関する項目

肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系に及ぼす影響（ラット）

ラットに 5-ISMN 20、100 及び 400mg/kg をそれぞれ 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、肝重量、肝ミクロゾーム蛋白量、チトクローム P-450 量、NADPH-チトクローム c (P-450) 還元酵素活性、チトクローム b<sub>5</sub> 量、7-エトキシクマリン *O*-脱エチル化酵素活性及びアミノピリン *N*-脱メチル化酵素活性は対照群と比較して有意差がなく、5-ISMN には薬物代謝酵素誘導作用は認められなかった。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

健康成人男子 6 例に本剤 10、20 及び 40mg を経口投与したとき<sup>注)</sup>、各投与量における 5-ISMN の C<sub>max</sub> 及び AUC はほぼ原点を通る直線的な用量依存性を示すことから、初回通過効果の影響は極めて少ないと考えられる<sup>7)</sup>。



図VII-6. 健康成人男子に本剤 10、20 及び 40mg を経口投与したときの投与量と AUC、C<sub>max</sub> の相関  
(平均値±標準偏差 n=6)

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 20mg 1 日 2 回経口投与である (効果不十分な場合は 1 回 40mg 1 日 2 回まで増量)。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

5-ISMN の主代謝物であるイソソルビドの薬理作用を 5-ISMN と比較検討した結果、イソソルビドはウサギ摘出胸部大動脈のノルエピネフリン収縮に対して 5-ISMN の IC<sub>50</sub> 値の 10 倍用量においても何ら影響を及ぼさなかった。麻酔イヌに 100mg/kg 静脈内投与した結果、血圧、心拍数及び脈圧には何ら作用を示さず、無麻酔イヌへの 100mg/kg 経口投与においても、脈圧減少作用を示さなかった。

また、イソソルビドの一般薬理試験において、一般症状・中枢神経系 (マウス 1,000mg/kg 経口)、摘出平滑筋 (モルモット) 及び水・電解質代謝 (ラット 1,000mg/kg 経口) についても、何ら影響は認められなかった。

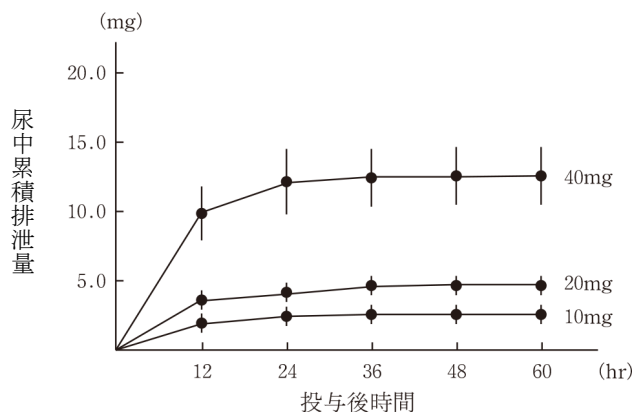
## 7. 排泄

ほぼ完全に代謝された後、主として尿中に排泄される。

### 1) 単回投与

健康成人男子 3 例に本剤 10、20 及び 40mg を経口投与し<sup>注)</sup>、本剤投与後 60 時間までの尿中への排泄を検討した結果、5-ISMN 及び 5-ISMN のグルクロン酸抱合体の累積排泄量はそれぞれ 2.75、4.73 及び 12.48mg と用量依存性を示し (図VII-7)、その投与量に対する排泄率はそれぞれ 22.6~31.5、22.0~26.3 及び 24.6~35.6%であった。累積総排泄量のうち、約 95%が投与後 24 時間までに排泄された<sup>7)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目



図VII-7. 健康成人男子 3 例に本剤 10、20 及び 40mg を単回経口投与したときの 5-ISMN の尿中累積排泄量 (平均値±標準偏差 n=3)

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 20mg 1 日 2 回経口投与である (効果不十分な場合は 1 回 40mg 1 日 2 回まで増量)。

ラットに  $^{14}\text{C}$ -5-ISMN 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに放射能の 90.5%が尿中に、5.6%が糞中に、0.6%が呼気中に排泄された。経口投与後の放射能の排泄は速やかであり、始めの 24 時間以内に総排泄量の 99%が排泄された。また、排泄率に性差は認められなかった<sup>28)</sup>。

### 2) 反復投与

健康成人男子 3 例に本剤 20mg を 12 時間間隔で 7 回反復投与した結果、毎回投与後 12 時間の総 5-ISMN 排泄率はほぼ一定であったが、初回投与時に比較してやや増加する傾向があった。しかし、最終投与後には 5-ISMN は尿中に速やかに排泄され、48 時間で排泄はほぼ終了した<sup>7)</sup>。

### 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

狭心症を有する慢性血液透析患者 6 例に本剤 20mg を 1 日 2 回経口投与し、透析、非透析日に血漿中濃度を測定した。その結果、非透析日の血漿中濃度は高値であり、これは分布容積の減少が主因と考えられた。また、血液透析による薬物除去率は約 80%であったが、透析終了後も血漿中濃度は治療域に保たれていた。

本剤を慢性血液透析患者に投与する場合、用量の補正等は必要ないと思われるが、非透析日の血漿中濃度が高いこと、透析の影響を受けること等を考慮する必要があると考えられる<sup>29)</sup>。

### 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。

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>30), 31)</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>32), 33)</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 5-ISMN 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 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>34)</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 5-ISMN 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

副作用が発現しやすくなる。

(解説)

市販後の使用成績調査及び特別調査（長期使用成績調査）において、肝機能障害を有する患者の副作用発現率が肝機能正常者に比べて高かった。発現した副作用には肝機能異常例に特有なものはないが、慎重な注意が必要である。

（「VIII. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

### (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。動物実験（ラット）で大量投与により、胎児及び出生児の体重増加抑制、出生児生存率の低下、発育・分化の遅延が報告されている<sup>35)</sup>。

(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<sup>25)</sup>。

(解説)

「VII. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照

### (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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

頭痛等の副作用の発現がないことを確認しながら必要に応じて低用量（例えば 1 回 10mg）より投与を開始し、増量するなど慎重に投与すること。本剤は他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に比べて肝臓での初回通過効果を受けにくい、一般に肝・腎機能が低下していることが多い。

#### (解説)

本剤の使用成績調査において、65 歳以上と 65 歳未満に層別した場合の副作用発現率は表VIII-1 のとおりであった。本剤の副作用には頭痛が多く、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の頭痛は脳血管の拡張により発現し若年者ほど血管反応性が高いという報告<sup>39)</sup>があることから、65 歳未満の副作用発現率が高くなったと考えられる<sup>10)</sup>。

しかし、一般に高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く副作用が発現しやすいため、慎重に投与する必要がある。

表VIII-1. 使用成績調査における年齢別副作用発現頻度

項目名	症例数	副作用発現		χ <sup>2</sup> 検定
		症例数	症例率 (%)	
使用成績調査症例	3,329	241	7.24	—
65 歳未満	1,200	109	9.08	p=0.002
65 歳以上	2,129	132	6.20	

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩 （バイアグラ、レバチオ） バルデナフィル塩酸塩水和物 （レビトラ） タダラフィル （シアリス、アドシルカ、ザルティア） [2.6 参照]	併用により、降圧作用を増強することがある。 本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。	本剤は cGMP の産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する本剤の降圧作用が増強する。
グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 リオシグアト （アデムパス） [2.6 参照]		本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともに cGMP の産生を促進することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（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。

### 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

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明
循環器		めまい・ふらつき、動悸	血圧低下、浮腫、熱感
精神神経系	頭痛（13.4%）	不眠、全身倦怠感	頭重感、しびれ
過敏症		発疹、そう痒感	
消化器		胃もたれ、腹部膨満感、鼓腸、口内乾燥、嘔気	食欲不振、腹痛、下痢、嘔吐
肝臓		ALT 上昇、AST 上昇、LDH 上昇	
その他		BUN 上昇	CK 上昇、クレアチニン上昇、筋肉痛

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

副作用発現頻度は国内第Ⅲ相試験における副作用症例数に基づいて算出した。

### ・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

表VIII-2. 本剤の副作用等の発現頻度一覧

	承認時	使用成績調査 (1994年7月～ 1999年4月)	長期使用成績調査 (1994年7月～ 1998年6月)	合計
調査症例数	562	3,329	358	4,249
副作用等発現症例数	103	241	39	383
副作用等発現件数	129	310	58	497
副作用発現症例率	18.33%	7.24%	10.89%	9.01%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)			
	承認時	使用成績調査	長期使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害				
痒痒感	3 (0.53)	9 (0.27)	3 (0.84)	15 (0.35)
発疹	3 (0.53)	5 (0.15)	0	8 (0.19)
脱毛 (症)	1 (0.18)	5 (0.15)	2 (0.56)	8 (0.19)
脱毛 (症)	0	0	1 (0.28)	1 (0.02)
筋・骨格系障害				
筋 (肉) 痛	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)
筋 (肉) 痛	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)
中枢・末梢神経系障害				
頭痛	78 (13.88)	141 (4.24)	20 (5.59)	239 (5.62)
頭痛	72 (12.81)	122 (3.66)	18 (5.03)	212 (4.99)
頭重 (感)	4 (0.71)	9 (0.27)	2 (0.56)	15 (0.35)
めまい (ふらつき)	4 (0.71)	12 (0.36)	0	16 (0.38)
歩行障害	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
もうろう状態	0	0	1 (0.28)	1 (0.02)

(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	長期使用成績調査	合計
視覚障害	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)
眼窩部不快感	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
霧視 (感)	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
精神障害	3 (0.53)	3 (0.09)	1 (0.28)	7 (0.16)
しびれ (感)	1 (0.18)	2 (0.06)	1 (0.28)	4 (0.09)
不眠 (症)	2 (0.36)	1 (0.03)	0	3 (0.07)
消化管障害	7 (1.25)	9 (0.27)	2 (0.56)	18 (0.42)
腹痛	3 (0.53)	1 (0.03)	1 (0.28)	5 (0.12)
下痢	2 (0.36)	0	0	2 (0.05)
胃もたれ	1 (0.18)	0	0	1 (0.02)
腹部膨満感	1 (0.18)	1 (0.03)	0	2 (0.05)
鼓腸	1 (0.18)	0	0	1 (0.02)
口内乾燥感	1 (0.18)	0	0	1 (0.02)
嘔吐	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
嘔気	1 (0.18)	4 (0.12)	1 (0.28)	6 (0.14)
胃不快感	0	2 (0.06)	1 (0.28)	3 (0.07)
便秘	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	7 (1.25)	28 (0.84)	3 (0.84)	38 (0.89)
肝機能障害	1 (0.18)	1 (0.03)	0	2 (0.05)
AST 上昇	4 (0.71)	15 (0.45)	1 (0.28)	20 (0.47)
ALT 上昇	6 (1.07)	22 (0.66)	1 (0.28)	29 (0.68)
γ-GTP 上昇	0	5 (0.15)	0	5 (0.12)
LAP 上昇	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
ビリルビン値上昇	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)
血中クレアチニン低下	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
肝機能異常	0	0	2 (0.56)	2 (0.05)
代謝・栄養障害	9 (1.60)	39 (1.17)	9 (2.51)	57 (1.34)
LDH 上昇	2 (0.36)	12 (0.36)	2 (0.56)	16 (0.38)
CK 上昇	3 (0.53)	3 (0.09)	1 (0.28)	7 (0.16)
低蛋白血症	1 (0.18)	3 (0.09)	1 (0.28)	5 (0.12)
血中尿酸上昇	1 (0.18)	5 (0.15)	0	6 (0.14)
血中尿酸低下	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
血中クレアチニン上昇	1 (0.18)	6 (0.18)	1 (0.28)	8 (0.19)
BUN 上昇	1 (0.18)	5 (0.15)	1 (0.28)	7 (0.16)
血清コレステロール上昇	0	1 (0.03)	2 (0.56)	3 (0.07)
血中コレステロール低下	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
Al-P 上昇	0	6 (0.18)	0	6 (0.14)

(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	長期使用成績調査	合計
低カリウム血症	0	2 (0.06)	1 (0.28)	3 (0.07)
高カリウム血症	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)
血清脂質増加	0	0	1 (0.28)	1 (0.02)
血糖値上昇	0	0	1 (0.28)	1 (0.02)
心・血管障害（一般）	0	5 (0.15)	1 (0.28)	6 (0.14)
血压低下	0	3 (0.09)	1 (0.28)	4 (0.09)
四肢浮腫	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
失神	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	4 (0.71)	4 (0.12)	1 (0.28)	9 (0.21)
動悸	4 (0.71)	4 (0.12)	0	8 (0.19)
不整脈	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
頻脈	0	0	1 (0.28)	1 (0.02)
血管（心臓外）障害	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
一過性（脳）虚血発作	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
赤血球障害	1 (0.18)	7 (0.21)	4 (1.12)	12 (0.28)
赤血球減少	1 (0.18)	1 (0.03)	3 (0.84)	5 (0.12)
ヘモグロビン減少	1 (0.18)	2 (0.06)	2 (0.56)	5 (0.12)
ヘマトクリット値減少	1 (0.18)	2 (0.06)	2 (0.56)	5 (0.12)
貧血	0	4 (0.12)	1 (0.28)	5 (0.12)
白血球・網内系障害	1 (0.18)	11 (0.33)	3 (0.84)	15 (0.35)
白血球増多（症）	1 (0.18)	2 (0.06)	1 (0.28)	4 (0.09)
好酸球増多（症）	0	3 (0.09)	1 (0.28)	4 (0.09)
白血球減少（症）	0	4 (0.12)	0	4 (0.09)
好中球減少	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
リンパ球増多（症）	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
好塩基球増多（症）	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
単球増多（症）	0	0	1 (0.28)	1 (0.02)
泌尿器系障害	0	3 (0.09)	1 (0.28)	4 (0.09)
腎機能異常	0	1 (0.03)	1 (0.28)	2 (0.05)
蛋白尿	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
腎不全悪化	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
一般的全身障害	4 (0.71)	10 (0.30)	1 (0.28)	15 (0.35)
倦怠（感）	2 (0.36)	3 (0.09)	1 (0.28)	6 (0.14)
熱感（ほてり）	2 (0.36)	2 (0.06)	0	4 (0.09)
さむけ	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
眼瞼浮腫	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
胸痛	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
胸部不快感	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆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

#### 1) 使用成績調査

安全性評価対象症例 3,329 例における背景別の副作用発現の集計結果を以下に示す。

肝機能状態について、不明又は未記載を除いた 3,187 例において異常例（軽度異常＋中等度異常＋重度異常）と正常例に層別し解析したところ、異常例の副作用発現率が 9.65%（41/425 例）であり、正常例の発現率 6.66%（184/2,762 例）に比べて高かった（ $p < 0.05$ ）。しかし、発現した副作用及び重篤度について、異常例に特有な事項はみられなかった<sup>10)</sup>。

表Ⅷ-3. 使用成績調査における背景別副作用発現頻度

項目名		症例数	副作用発現		$\chi^2$ 検定
			症例数	症例率 (%)	
性	男	1,994	119	5.97	$p < 0.001$
	女	1,335	122	9.14	
年齢	54 歳以下	383	39	10.18	$p = 0.029$
	55～64 歳	817	70	8.57	
	65～74 歳	1,242	80	6.44	
	75～84 歳	727	43	5.91	
	85 歳以上	160	9	5.63	
診断名	労作狭心症	1,778	119	6.69	$p = 0.018$
	安静狭心症	593	57	9.61	
	労作兼安静狭心症	589	42	7.13	
	その他の狭心症	140	3	2.14	
	その他	229	20	8.73	
投与前重症度	軽症	1,674	124	7.41	$p = 0.696$
	中等症	1,350	99	7.33	
	重症	298	18	6.04	
	不明・未記載	7	0	0.00	
肝機能状態	正常	2,762	184	6.66	$p = 0.043$
	軽度異常	373	33	8.85	
	中等度異常	47	7	14.89	
	重度異常	5	1	20.00	
	不明・未記載	142	16	11.27	
腎機能状態	正常	2,897	205	7.08	$p = 0.993$
	軽度異常	227	16	7.05	
	中等度異常	50	3	6.00	
	重度異常	15	1	6.67	
	不明・未記載	140	16	11.43	

(表つづく)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目名		症例数	副作用発現		$\chi^2$ 検定	
			症例数	症例率 (%)		
1日投与量	～20mg	160	16	10.00	p=0.115	
	21～40mg	2,751	203	7.38		
	41～80mg	418	22	5.26		
投与期間 (累積)	28日以下	3,323	183	5.51	p<0.001	
	29～56日	2,746	29	1.06		
	57日以上	1,043	24	2.30		
	不明	6	5	83.33		
併用薬	無	117	23	19.66	p<0.001	
	有	3,212	218	6.79		
合併症	無		693	56	8.08	p=0.338
	有		2,635	185	7.02	
	未記載		1	0	0.00	
	高血圧	無	1,860	135	7.26	p=0.963
		有	1,469	106	7.22	
	高脂血症	無	2,588	181	6.99	p=0.307
		有	741	60	8.10	
	糖尿病	無	2,767	209	7.55	p=0.121
		有	562	32	5.69	
	心不全	無	3,034	221	7.28	p=0.750
有		295	20	6.78		

### 2) 特別調査（長期使用成績調査）

12ヵ月以上を観察期間とした長期使用成績調査において、安全性評価対象症例 358 例における背景別の副作用発現の集計結果を以下に示す。

肝機能状態について軽度異常及び中等度異常例の副作用発現率が、正常例に比べて高かった（いずれも  $p<0.05$ ）。しかし、肝機能異常例で発現した副作用は頭痛 6 例等であり、肝機能の異常により特異的に発現したと思われる副作用はみられなかった<sup>1)</sup>。

表VIII-4. 長期使用成績調査における背景別副作用発現頻度

項目名		症例数	副作用発現		$\chi^2$ 検定
			症例数	症例率 (%)	
性	男	232	26	11.21	p=0.796
	女	126	13	10.32	
年齢	54歳以下	55	11	20.00	p=0.034
	55～64歳	85	13	15.29	
	65～74歳	136	8	5.88	
	75～84歳	69	6	8.70	
	85歳以上	13	1	7.69	

(表つづく)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目名		症例数	副作用発現		$\chi^2$ 検定	
			症例数	症例率 (%)		
診断名	労作狭心症	211	19	9.00	p=0.156	
	安静狭心症	60	12	20.00		
	労作兼安静狭心症	64	5	7.81		
	その他の狭心症	8	1	12.50		
	その他	15	2	13.33		
投与前 重症度	軽症	169	22	13.02	p=0.375	
	中等症	154	15	9.74		
	重症	35	2	5.71		
肝機能状態	正常	296	26	8.78	p=0.014	
	軽度異常	45	9	20.00		
	中等度異常	2	1	50.00		
	重度異常	0	0	—		
	不明	15	3	20.00		
腎機能状態	正常	319	33	10.34	p=0.233	
	軽度異常	20	1	5.00		
	中等度異常	2	1	50.00		
	重度異常	2	0	0.00		
	不明	15	4	26.67		
1日投与量	～20mg	7	1	14.29	p=0.270	
	21～40mg	291	35	12.03		
	41～80mg	60	3	5.00		
投与期間 (累積)	365日未満	356	32	8.99	p<0.001	
	365～546日	324	4	1.23		
	547日以上	128	1	0.78		
	不明	2	2	100.00		
併用薬	無	5	1	20.00	p=0.510	
	有	353	38	10.76		
合併症	無	62	9	14.52	p=0.314	
	有	296	30	10.14		
	高血圧	無	199	22	11.06	p=0.913
		有	159	17	10.69	
	高脂血症	無	244	30	12.30	p=0.213
		有	114	9	7.89	
	糖尿病	無	285	35	12.28	p=0.096
		有	73	4	5.48	
	心不全	無	324	38	11.73	p=0.118
		有	34	1	2.94	

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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

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。

<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 類似化合物（硝酸イソソルビド）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。

15.1.3 狭心症患者を対象とした比較試験において、本剤はカルシウム拮抗剤（ニフェジピン）に比べ、必ずしも優る薬剤ではなく、硝酸イソソルビド徐放錠と同等であると判断された。

(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（ $\text{Fe}^{2+}$ ）を酸化し、メトヘモグロビン（ $\text{Fe}^{3+}$ ）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5-ISMN（15、37.5、75、191mg/kg）経口投与によるメトヘモグロビンの増加は、ISDNの同量投与の場合の1/10であったとの報告がある<sup>40)</sup>。

通常量の5-ISMN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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### (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

##### 1) 中枢神経系に対する作用

マウスに 5-ISMN 100mg/kg を経口投与したとき、一般症状、自発運動量、ペントバルビタール誘発睡眠、ストリキニーネ及びペンテトラゾール誘発痙攣、フェニル-*p*-ベンゾキノン誘発痛に対して特記すべき所見は認められなかった。また、ラットに 5-ISMN 100mg/kg を経口投与したとき、正常体温及び自発脳波に対して特記すべき所見は認められなかったが、50mg/kg 以上の高用量で協調運動のわずかな抑制がみられた。他の中枢神経系に対して何ら作用を示さなかったことから、血行動態の変化による二次的な作用と考えられた。なお、本用量は推定臨床用量を考慮しても極めて大量であり、5-ISMN には中枢作用はないものと考えられた<sup>4)</sup>。

##### 2) 呼吸器・循環器系に対する作用

麻酔イヌに 5-ISMN 1~10mg/kg を静脈内投与した結果、呼吸器・循環器系において用量に依存した血圧降下作用と血圧変化に伴う代償性変化と思われる心拍数の増加が認められた。しかし、心筋収縮力、呼吸及び心電図に対して何ら影響は認められず、麻酔イヌでの自律神経作動薬による循環器系の変化に対しても何ら影響を与えなかった。また、麻酔イヌの腎動脈内投与により腎血流量がわずかに増加した。

##### 3) 平滑筋に対する作用

モルモット、ラット及びマウスを用いて 5-ISMN の平滑筋に対する作用を検討した結果、モルモット摘出回腸標本の各種作動薬による収縮や摘出輸精管標本のノルエピネフリン収縮を高濃度でわずかに抑制したが、モルモットの摘出気管及びラット子宮運動に対しては影響が無く、また、マウス消化管輸送能に対しても明らかな作用を示さなかった<sup>4)</sup>。

##### 4) メトヘモグロビン生成に及ぼす影響

イヌに 5-ISMN 100mg/kg を経口投与した結果、血中メトヘモグロビン生成を促進したが、その程度は弱く、総ヘモグロビン量の 2% にすぎなかった。硝酸・亜硝酸エステル系薬剤のメトヘモグロビン生成は、遊離した NO<sub>2</sub><sup>-</sup> によるとされているが、5-ISMN は 5 位の脱ニトロ化が起こりにくいためメトヘモグロビン生成作用が弱いものと考えられた<sup>4)</sup>。

##### 5) その他

5-ISMN は運動神経・骨格筋及び薬物代謝酵素系に対して何ら影響はなく、また、血液凝固作用及び胃障害作用を示さなかった<sup>4)</sup>。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットの雌雄に 5-ISMN を経口、静脈内又は腹腔内投与した結果、一般状態の変化として、自発運動の減少、失調性歩行、腹臥姿勢、正向反射の消失、死亡等がみられた。死亡は大多数例が投与後 24 時間以内に認められたが、腹腔内投与ではマウスのみ投与 9 日目まで散発してみられた<sup>42)</sup>。

イヌの雌雄に 5-ISMN を経口投与した結果、活動性の低下、運動失調、昏睡等がみられたが、死亡例は認められなかった。

これらの変化は、血行動態の著しい変化が影響したものと考えられたが、腹腔内投与では腹膜炎の影響も考えられた。なお、マウス、ラット及びイヌへの経口投与で、一般状態及び致死量に性差及び種差は認められなかった。

表IX-1. 5-ISMN の LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物種	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)		
		経口	静脈内	腹腔内
マウス	♂	3,210	1,820	1,810
	♀	2,910	2,250	2,070
ラット	♂	2,010	1,880	1,920
	♀	2,360	1,750	1,760
イヌ	♂	>1,000	—	—
	♀	>1,000	—	—

#### (2) 反復投与毒性試験

1)ラットに 5-ISMN 125、250、500、1,000 及び 2,000mg/kg/day を 3 ヶ月間経口投与した試験において、250mg/kg 以上の用量で総コレステロール値の増加、500mg/kg 以上の用量でメトヘモグロビン値、網状赤血球数及び総ビリルビン値の増加、1,000mg/kg 以上の用量で GOT 活性の上昇等がみられ、2,000mg/kg の用量で死亡例がみられた。また、250mg/kg 以上の用量で腎臓重量の増加、1,000mg/kg 以上の用量で脾臓重量の増加等が認められた。これらの変化は 1 ヶ月間の回復試験で消失ないし回復傾向を示した。無影響量は 125mg/kg の用量で自発運動の減少がみられたため、125mg/kg 以下と判断された<sup>43)</sup>。

2)ラットに 5-ISMN 30、90、270 及び 810mg/kg/day を 6 ヶ月間経口投与した試験において、90mg/kg 以上の用量で LDH 活性及び CPK 活性の上昇、血糖値の減少、810mg/kg の用量でメトヘモグロビン値、網状赤血球数の増加等がみられ、また 90mg/kg 以上の用量で腎臓重量の増加が認められた。無影響量は 30mg/kg と判断された<sup>44)</sup>。

3)イヌに 5-ISMN 50、150 及び 500mg/kg を 6 ヶ月間経口投与した試験において、150mg/kg 以上の用量で血糖値の減少、500mg/kg の用量でメトヘモグロビン値、総コレステロール値及びリン脂質値の増加、並びに GOT 活性及び GPT 活性の上昇及び肝細胞壊死等がみられ、死亡例が認められた。無影響量は 50mg/kg と判断された<sup>45)</sup>。

#### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳動物の培養細胞を用いる染色体異常試験及びげっ歯類を用いる小核試験において、5-ISMN の遺伝毒性を検討した結果、染色体異常試験において用量依存的に染色体異常の出現率が増加したが、他の試験ではいずれも陰性であったことから、5-ISMN の遺伝毒性は弱いものと判断された。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### (4) がん原性試験

遺伝毒性試験の成績において遺伝毒性は弱いものと判断され、また長期の反復投与毒性試験においてがん原性を疑わせる成績は認められず、5-ISMN の文献調査においても遺伝毒性及びがん原性に関する報告は認められていない。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

雌雄ラットに 5-ISMN 20、100 及び 500mg/kg/day を妊娠前及び妊娠初期（雄：交配前 9 週間及び交配期間、雌：交配前 2 週間、交配期間及び妊娠 0～7 日）に経口投与した結果、親動物の一般毒性学的影響に関しては、500mg/kg の用量で雌雄に一過性の自発運動の抑制、及び同群の雄に体重の増加抑制がみられたため無影響量は 100mg/kg と判断された。親動物雌雄の生殖能、並びに胎児に関しては影響は認められず、無影響量は 500mg/kg 以上と推定された<sup>46)</sup>。

#### 2) 器官形成期投与試験

妊娠ラットに 5-ISMN 10、100 及び 1,000mg/kg/day を器官形成期（妊娠 7～17 日）に経口投与した結果、1,000mg/kg の用量で母動物に一般状態の変化として動作緩慢、腹臥姿勢及び外的刺激に対する反応性の低下がみられ、体重の増加抑制等が認められたため、無影響量は 100mg/kg と判断された。また、胎児及び出生児の成長・発育に関しては、1,000mg/kg の用量で胎児及び出生児の体重増加抑制等がみられたため、無影響量は 100mg/kg と判断された。出生児の機能行動及び生殖機能に関する無影響量は 1,000mg/kg 以上と推定された。

妊娠ウサギに 5-ISMN 20、100 及び 500mg/kg/day を器官形成期（妊娠 6～18 日）に経口投与した結果、100 及び 500mg/kg の用量で母動物によるめき歩行、自発運動抑制、鎮静状態等がみられた。このため母動物の一般毒性学的影響に関する無影響量は 20mg/kg と判断された。また、胎児に関して致死、発育抑制、催奇形性等の毒性は認められず、無影響量は 500mg/kg 以上と推定された<sup>47)</sup>。

#### 3) 周産期及び授乳期投与試験

妊娠ラットに 5-ISMN 100、300 及び 1,000mg/kg/day を周産期及び授乳期（妊娠 17 日～分娩後 21 日）に経口投与した結果、1,000mg/kg の用量で母動物に鎮静状態、外的刺激に対する反応性の低下等の発現、哺育能の低下、摂餌量の減少等が認められた。このため、母動物の一般毒性及び生殖に及ぼす影響に関する無影響量は 300mg/kg と判断された。また、次世代に関しては、1,000mg/kg の用量で出生児の周産期死亡率の増加、体重の増加抑制と発育・分化の遅延がみられたため、無影響量は 300mg/kg と判断された<sup>35)</sup>。

### (6) 局所刺激性試験

ウサギの皮膚及び眼粘膜に対する一次刺激性試験において、5-ISMN の局所刺激性を検討した結果、それぞれ軽度の紅斑及び軽度の眼瞼結膜等の血管拡張が認められたが、貼付 72 時間後及び点眼 24 時間後には消失又は軽減したことから、局所刺激性は軽度なものと判断された<sup>48)</sup>。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性

モルモットの全身性アナフィラキシー試験、能動的皮膚アナフィラキシー試験、受動的皮膚アナフィラキシー試験において、5-ISMN の抗原性を検討した結果、いずれの試験においても抗原性を示唆する変化は認められなかった<sup>48)</sup>。

#### 2) 代謝物の毒性

5-ISMN の主代謝物であるイソソルビドの急性毒性について文献調査した結果、イソソルビドは 5-ISMN に比べ、より低毒性であると考えられた<sup>49)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：アイトロール錠 10mg、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：一硝酸イソソルビド 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：

同 効 薬：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

1981年11月17日

### 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
アイトロール錠 10mg	1994年4月1日	20600AMZ00923000	1994年5月27日	1994年7月5日
アイトロール錠 20mg		20600AMZ00924000		

### 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：2003年11月25日

効能又は効果、用法及び用量の変更はない。

### 11. 再審査期間

1994年4月1日～2000年3月31日（6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。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 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
アイトロール錠 10mg	2171023F1023	2171023F1023	103301402	612170716
アイトロール錠 20mg	2171023F2020	2171023F2020	103302102	612170717

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Wendt R L: J Pharmacol Exp Ther. 1972; 180(3): 732-742 (PMID: 4622308)
- 2) Bogaert M G, et al.: Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1972; 275(3): 339-342 (PMID: 4265890)
- 3) Stauch M, et al.: Z Kardiol. 1975; 64(12): 1165-1166
- 4) 山田和生ほか: 基礎と臨床. 1985; 19(4): 2125-2137
- 5) 新谷博一ほか: Prog Med. 1985; 5(10): 2789-2799
- 6) 山田和生ほか: Geriat Med. 1985; 23(8): 1421-1435
- 7) 田原一二ほか: 臨床薬理. 1984; 15(2): 317-328
- 8) 新谷博一ほか: Ther Res. 1992; 13(3): 1337-1362
- 9) 半田俊之介: 医学と薬学. 1985; 14(4): 1109-1115
- 10) 鈴木寛幸ほか: Prog Med. 2004; 24(10): 2567-2578
- 11) 鈴木寛幸ほか: 新薬と臨床. 2004; 53(11): 1327-1339
- 12) Matsuoka I, et al.: Eur J Pharmacol. 1985; 118(1-2): 155-161 (PMID: 3002809)
- 13) 古城健太郎ほか: 日本薬理学会雑誌. 1985; 86(4): 315-321
- 14) 江尻成昭ほか: 心臓. 1986; 18(10): 1175-1179
- 15) 伊藤正明ほか: 血管医学. 2004; 5(2): 111-119
- 16) 古城健太郎ほか: 日本薬理学会雑誌. 1985; 85(5): 335-342
- 17) Kogi K, et al.: Jpn J Pharmacol. 1987; 44(3): 249-257 (PMID: 3656782)
- 18) 田中直秀ほか: 医学と薬学. 1985; 14(4): 1103-1108
- 19) 外畑 巖ほか: 臨床薬理. 1985; 16(3): 631-646
- 20) 恒川 純ほか: 臨床薬理. 1985; 16(2): 427-435
- 21) 田中啓治ほか: 心臓. 1986; 18(10): 1180-1187
- 22) Abshagen U, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1981; 19(6): 423-429 (PMID: 7250175)
- 23) Sata H, et al.: Biol Pharm Bull. 1997; 20(10): 1111-1115 (PMID: 9353575)
- 24) 千田 敏ほか: 応用薬理. 1985; 29(3): 445-453
- 25) 江角凱夫ほか: 応用薬理. 1988; 35(1): 71-81
- 26) 坂井 誠ほか: TDM 研究. 1997; 14(3): 253-259
- 27) 千田 敏ほか: 応用薬理. 1985; 29(4): 517-521
- 28) 江角凱夫ほか: 応用薬理. 1988; 35(1): 59-69
- 29) 工藤靖夫ほか: 透析医学会雑誌. 1998; 31(3): 219-221
- 30) Köllner H: Arch Augenheilk. 1918; 83, 135-167
- 31) Bailliart P, et al.: Ann Oculist. 1921; 158, 641-654
- 32) Gagnon R L, et al.: Anesthesiol. 1979; 51(1): 86-87 (PMID: 110177)
- 33) Ahmad S: Am Heart J. 1991; 121(6): 1850-1851 (PMID: 1903583)
- 34) 細田瑛一ほか: 脈管学. 1988; 28(8): 549-554
- 35) 桶谷米四郎ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(14): 6911-6928
- 36) 浅川哲也ほか: 脈管学. 1989; 29(6): 447-452
- 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) 奥谷和義ほか: 応用薬理. 1985; 30(2): 169-183
- 42) 小西光二ほか: 応用薬理. 1985; 29(3): 327-333
- 43) 小西光二ほか: 応用薬理. 1985; 30(6): 1079-1111
- 44) 小西光二ほか: 応用薬理. 1987; 33(1): 171-190
- 45) 小西光二ほか: 応用薬理. 1987; 33(1): 191-223
- 46) 桶谷米四郎ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(14): 6891-6900
- 47) 桶谷米四郎ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(14): 6901-6909
- 48) 斎藤輝男ほか: 薬理と治療. 1985; 13(1): 67-75
- 49) 世古主義夫: 応用薬理. 1969; 3(1): 15-18

### 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
米	Monoket	錠剤	10mg, 20mg
独	Ismo	錠剤	20mg

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。動物実験(ラット)で大量投与により、胎児及び出生児の体重増加抑制、出生児生存率の低下、発育・分化の遅延が報告されている<sup>35)</sup>。

#### 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<sup>25)</sup>。

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

B2

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

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

注) Therapeutic Goods Administration : Prescribing medicines in pregnancy database

<<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2022/03/01 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

表XIII-1. アイトロール錠 10mg、20mg 粉砕後の安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結果
南側窓際（約 500lx）	開放	4 週	変化なし

試験項目：性状、含量

#### (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

### 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/>