

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

0.05% 硝酸イソソルビド点滴専用製剤

ニトロール® 点滴静注 50mg バッグ

ニトロール® 点滴静注 100mg バッグ

0.05% 硝酸イソソルビドシリンジ製剤

ニトロール® 持続静注 25mg シリンジ

Nitorol® for Intravenous Drip Infusion

Nitorol® for Continuous Intravenous Syringe

剤 形	注射剤（ソフトバッグ、シリンジ）
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	点滴静注 50mg バッグ 1 バッグ 100mL 中硝酸イソソルビド 50mg 含有 点滴静注 100mg バッグ 1 バッグ 200mL 中硝酸イソソルビド 100mg 含有 持続静注 25mg シリンジ 1 シリンジ 50mL 中硝酸イソソルビド 25mg 含有
一 般 名	和名：硝酸イソソルビド 洋名：Isosorbide Dinitrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ 製造販売承認年月日：2008 年 2 月 14 日 薬価基準収載年月日：2008 年 6 月 20 日 販売開始年月日：2005 年 8 月 1 日 持続静注 25mg シリンジ 製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日 薬価基準収載年月日：2007 年 6 月 15 日 販売開始年月日：2007 年 7 月 12 日
製 造 販 売（輸 入） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	エーザイ株式会社 hhc ホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本 IF は 2023 年 7 月改訂（ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ）及び 2022 年 11 月改訂（ニトロール持続静注 25mg シリンジ）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、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て、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

(2020年4月改訂)

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…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 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
 - (1) 和名…………… 3
 - (2) 洋名…………… 3
 - (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名…………… 3
 - (1) 和名（命名法）…………… 3
 - (2) 洋名（命名法）…………… 3
 - (3) ステム…………… 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…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
 - (1) 外観・性状…………… 5
 - (2) 溶解性…………… 5
 - (3) 吸湿性…………… 5
 - (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点…………… 5
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 5
 - (6) 分配係数…………… 5
 - (7) その他の主な示性値…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
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
 - (1) 剤形の区別…………… 7
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) 製剤の物性…………… 7
 - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤…………… 7

- (2) 電解質等の濃度…………… 7
- (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
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…………… 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）…………… 9
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (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…………… 9
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 9
 - (4) 容器の材質…………… 10
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 11
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 11
5. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
 - (2) 臨床薬理試験…………… 12
 - (3) 用量反応探索試験…………… 12
 - (4) 検証的試験…………… 12
 - 1) 有効性検証試験…………… 12
 - 2) 安全性試験…………… 12
 - (5) 患者・病態別試験…………… 12
 - (6) 治療的使用…………… 12
 - 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…………… 12
 - 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…………… 12
 - (7) その他…………… 12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 13
2. 薬理作用…………… 13
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 13

(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
(3) 作用発現時間・持続時間	14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	15
(1) 治療上有効な血中濃度	15
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(3) 中毒域	15
(4) 食事・併用薬の影響	15
2. 薬物速度論的パラメータ	16
(1) 解析方法	16
(2) 吸収速度定数	16
(3) 消失速度定数	16
(4) クリアランス	16
(5) 分布容積	16
(6) その他	16
3. 母集団（ポピュレーション）解析	16
(1) 解析方法	16
(2) パラメータ変動要因	16
4. 吸収	16
5. 分布	16
(1) 血液－脳関門通過性	16
(2) 血液－胎盤関門通過性	16
(3) 乳汁への移行性	17
(4) 髄液への移行性	17
(5) その他の組織への移行性	17
(6) 血漿蛋白結合率	17
6. 代謝	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	17
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	18
7. 排泄	18
8. トランスポーターに関する情報	18
9. 透析等による除去率	18
10. 特定の背景を有する患者	18
11. その他	18

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	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
5. 重要な基本的注意とその理由	20

6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
(1) 合併症・既往歴等のある患者	21
(2) 腎機能障害患者	21
(3) 肝機能障害患者	21
(4) 生殖能を有する者	21
(5) 妊婦	21
(6) 授乳婦	21
(7) 小児等	22
(8) 高齢者	22
7. 相互作用	22
(1) 併用禁忌とその理由	22
(2) 併用注意とその理由	22
8. 副作用	23
(1) 重大な副作用と初期症状	23
(2) その他の副作用	23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 過量投与	26
11. 適用上の注意	26
12. その他の注意	29
(1) 臨床使用に基づく情報	29
(2) 非臨床試験に基づく情報	29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	30
(1) 薬効薬理試験	30
(2) 安全性薬理試験	30
(3) その他の薬理試験	30
2. 毒性試験	30
(1) 単回投与毒性試験	30
(2) 反復投与毒性試験	30
(3) 遺伝毒性試験	30
(4) がん原性試験	30
(5) 生殖発生毒性試験	31
(6) 局所刺激性試験	31
(7) その他の特殊毒性	31

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	32
2. 有効期間	32
3. 包装状態での貯法	32
4. 取扱い上の注意	32
5. 患者向け資材	32
6. 同一成分・同効薬	32
7. 国際誕生年月日	33
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	33

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	33
11. 再審査期間	33
12. 投薬期間制限に関する情報	33
13. 各種コード	33
14. 保険給付上の注意	34

XI. 文献

1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	37

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	40
(1) 粉碎	40
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	40
2. その他の関連資料	41

略 語 表

略語	略語内容
NO	Nitric oxide 一酸化窒素
cGMP	cyclic GMP サイクリック GMP
AUC	Area under the plasma concentrationtime curve 血漿中濃度時間曲線下面積
$t_{1/2}$	Terminal elimination phase halflife 最終消失半減期
ISMN	Isosorbide mononitrate 一硝酸イソソルビド
ISDN	Isosorbide dinitrate 硝酸イソソルビド
CL	Clearance クリアランス

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

硝酸イソソルビドは、1940年に米国のJ. C. Krantzらにより見いだされた化合物であり、ニトログリセリンに比べ安定性に優れ、作用時間が長いという特徴から狭心症治療薬として広く使用されてきた。

1970年代後半から、硝酸イソソルビドの急性心不全に対する血管拡張療法が注目されるようになり、速効性の経静脈注射剤ニトロール注 5mg（アンプル製剤、0.05%溶液）が、1986年4月に急性心不全の効能・効果で承認を取得した。また、ニトロール注 5mgは投与量の調節が容易で、速効性を有するため、不安定狭心症及び冠動脈造影時の冠攣縮寛解に対し臨床的有用性が立証され、1989年1月に効能・効果に追加となった。

さらに、ニトロール注 5mgの点滴静注用と同濃度規格で、簡便に使用できる0.05%硝酸イソソルビド点滴静注用製剤ニトロール注バッグ 50mg及びニトロール注バッグ 100mgを開発し、2005年2月に急性心不全、不安定狭心症の効能・効果で承認を取得した。

また、急性心不全及び不安定狭心症の治療時の血行動態が不安定な時期には、シリンジポンプを使用したニトロール注の精密持続静注を行うことが多いことから、アンプル製剤薬液のデイスポーザブルシリンジへの移し換えの手間や、ガラスアンプルカットの際の手指のケガやガラス片の混入等の医療事故防止を考慮し、あらかじめ薬液を充填したプレフィルドシリンジ製剤（キット製剤）ニトロール持続静注 25mgシリンジを開発し、2007年3月に急性心不全、不安定狭心症の効能・効果で承認を取得した。

なお、「ニトロール注バッグ 50mg、注バッグ 100mg」は医療事故防止対策に伴い販売名が変更され、「ニトロール点滴静注 50mgバッグ、点滴静注 100mgバッグ」として2008年2月に製造販売承認され現在に至っている。

2. 製品の治療学的特性

硝酸イソソルビドは、以下の特徴を有する。

- (1) グアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリック GMP (cGMP) の産生を高め血管を拡張する。
- (2) 動脈系と静脈系をバランスよく拡張し、血圧を下げすぎない。
- (3) 急性心不全の血行動態を速やかに改善し、肺うっ血や呼吸困難等の自覚症状を改善する。
- (4) 不安定狭心症の狭心発作回数を減少させる。

3. 製品の製剤学的特性

また、製剤として以下の特徴を有する。

〈ニトロール点滴静注 50mgバッグ、点滴静注 100mgバッグ〉

- (1) ニトロール点滴静注 50mgバッグ、ニトロール点滴静注 100mgバッグは、点滴静注用の硝酸イソソルビドの0.05%注射剤であり、従来のニトロール注 5mgアンプル製剤（0.05%溶液）の濃度をそのままに、簡便に使用できるソフトバッグ製剤である。
- (2) 本剤は、ソフトバッグ製剤であるため、通気針が不要であり、ガラスの破損によるケガや異物混入がない。

〈ニトロール持続静注 25mgシリンジ〉

- (1) 硝酸薬ではじめての精密持続静注用シリンジポンプ対応シリンジ製剤である。
- (2) 従来のニトロール注 5mgアンプル製剤と同一濃度（0.05%）のニトロール注が50mL充填され、アンプルから薬液の移し換える必要がなく簡便である。
- (3) 準備作業の負担を軽減し、速やかに投与を開始できる。
- (4) 肺うっ血・呼吸困難などの急性心不全症状を速やかに改善する。また、不安定狭心症の発作回数を軽減、もしくは消失させる。

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ニトロール[®]点滴静注 50mg バッグ
ニトロール[®]点滴静注 100mg バッグ
ニトロール[®]持続静注 25mg シリンジ

(2) 洋名

Nitorol[®] for Intravenous Drip Infusion 50mg Bag
Nitorol[®] for Intravenous Drip Infusion 100mg Bag
Nitorol[®] for Continuous Infusion 25mg Syringe

(3) 名称の由来

ニトロはニログリセリンよりとり、語尾をのばして持続性の意味を表わした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

硝酸イソソルビド (JAN、INN)

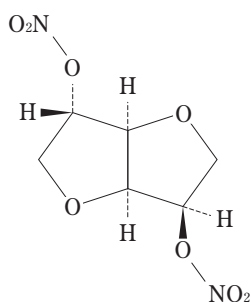
(2) 洋名 (命名法)

Isosorbide Dinitrate (JAN、INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_6H_8N_2O_8$

分子量：236.14

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

Ⅱ．名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名：イソソルビド硝酸エステル

略 号：ISDN

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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

(2) 溶解性

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

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 70℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：解離しない

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度

$[\alpha]_D^{20}$ ：+134～+139°

(脱水物に換算したもの 1g、エタノール(95)、100mL、100mm)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 安定性

本品は急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

〔参考〕融解熱 28.6cal/g

分解熱 667.2cal/g

発火点 208～209℃

(2) 苛酷試験による主な反応生成物

分解生成物として下記が推定される。

5-一硝酸イソソルビド (5-ISMN)

2-一硝酸イソソルビド (2-ISMN)

NO₃⁻ (硝酸イオン)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方「硝酸イソソルビド」の確認試験法による。

日本薬局方「硝酸イソソルビド」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（ソフトバッグ、シリンジ）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ニトロール点滴静注 50mg バッグ	ニトロール点滴静注 100mg バッグ	ニトロール持続静注 25mg シリンジ
性 状	無色澄明の液		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.0～6.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

比重 d_{20}^{20} ：約 1.02

安定な pH 域：弱酸性～中性

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ニトロール点滴静注 50mg バッグ	ニトロール点滴静注 100mg バッグ	ニトロール持続静注 25mg シリンジ
有効成分	硝酸イソソルビド 50mg (1 バッグ (100mL) 中の分量)	硝酸イソソルビド 100mg (1 バッグ (200mL) 中の分量)	硝酸イソソルビド 25mg (1 シリンジ (50mL) 中の分量)
添加剤	クエン酸水和物 適量 (1 バッグ (100mL) 中の分量)	クエン酸水和物 適量 (1 バッグ (200mL) 中の分量)	クエン酸水和物 適量 (1 シリンジ (50mL) 中の分量)
	水酸化ナトリウム 適量 (1 バッグ (100mL) 中の分量)	水酸化ナトリウム 適量 (1 バッグ (200mL) 中の分量)	水酸化ナトリウム 適量 (1 シリンジ (50mL) 中の分量)
	D-ソルビトール 5g (1 バッグ (100mL) 中の分量)	D-ソルビトール 10g (1 バッグ (200mL) 中の分量)	D-ソルビトール 2.5g (1 シリンジ (50mL) 中の分量)

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

参考：「Ⅲ.-2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

ニトロール点滴静注 50mg バッグ

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存		25℃/75%RH	内袋+外袋 +紙箱	36 カ月	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
加速		40℃/75%RH	内袋+外袋 +紙箱	6 カ月	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
開封後	光	2 万 lx	内袋+外袋	60 時間 ^{※2}	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
		室温 室内散光下	内袋	1 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。

※1：純度試験は硝酸塩を確認

※2：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射

ニトロール点滴静注 100mg バッグ

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存		25℃/75%RH	内袋+外袋 +紙箱	36 カ月	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
加速		40℃/75%RH	内袋+外袋 +紙箱	6 カ月	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
開封後	光	2 万 lx	内袋+外袋	60 時間 ^{※2}	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
		室温 室内散光下	内袋	1 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。

※1：純度試験は硝酸塩を確認

※2：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射

IV. 製剤に関する項目

ニトロール持続静注 25mg シリンジ

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
加速		40℃ /75%RH	シリンジ+外袋 +紙箱	6 カ月	性状 pH 純度試験 ^{※1} 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
開封後	光	2 万lx	シリンジ	60 時間 ^{※2}	性状 pH 純度試験 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。

※ 1：純度試験は硝酸塩を確認

※ 2：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr + 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上）照射

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ニトロール点滴静注 50mg バッグと他剤との配合試験成績を、「XIII.-2. その他の関連資料」に示した。

9. 溶出性

該当しない

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

輸液セットへの吸着

硝酸イソソルビドは、一般に使用されているポリ塩化ビニル製の輸液容器及び輸液セットに吸着するが、ガラス製、ポリエチレン製の容器、器具には吸着しない。硝酸イソソルビドのポリ塩化ビニル製輸液セットに対する吸着率は点滴速度に影響され、ポリ塩化ビニル管 100cm では点滴速度 60mL/時間（1mL/分）以上であれば、投与量の 80% 以上が静脈内に注入される。また、硝酸イソソルビドの吸着率は配合濃度に影響されないが、輸液セットが長い程高くなるので注意すること（「VIII.-11. 適用上の注意」の項参照）。

(2) 包装

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ〉

10 袋

〈ニトロール点滴静注 100mg バッグ〉

10 袋

〈ニトロール持続静注 25mg シリンジ〉

5 筒

(3) 予備容量

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ〉

内袋：ポリエチレン・環状ポリオレフィン多層フィルム（内外層：ポリエチレン）

外袋：ポリエチレンフィルム

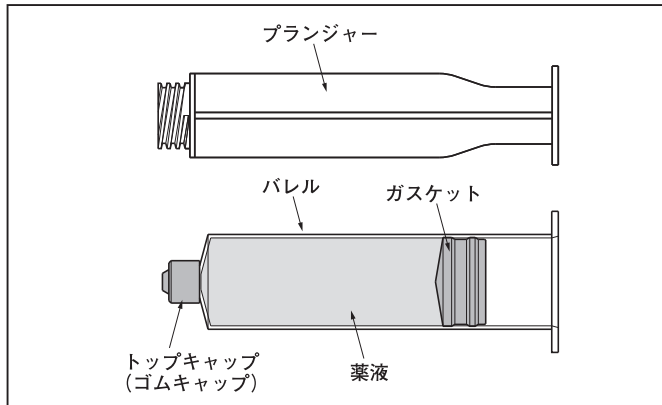
ポート（内袋頸部）：ポリエチレン

ゴム栓：イソプレンゴム

口部シール：ポリプロピレン・ポリエチレンテレフタレート多層フィルム

〈ニトロール持続静注 25mg シリンジ〉

製品仕様（各部の名称）



包装（袋）

バレル：ポリプロピレン

プランジャー：ポリプロピレン

トップキャップ：塩素化ブチルゴム

ガスケット：塩素化ブチルゴム

袋：ポリプロピレン／ポリエチレンテレフタレート／ポリエチレン複合袋

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）
- 不安定狭心症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ〉

〈急性心不全〉

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり1.5～8mgを点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、増量は1時間あたり10mgまでとする。

〈不安定狭心症〉

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり2～5mgを点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減する。

〈ニトロール持続静注 25mg シリンジ〉

〈急性心不全〉

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり1.5～8mgを持続静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、増量は1時間あたり10mgまでとする。

〈不安定狭心症〉

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり2～5mgを持続静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.-5.-(3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ、ニトロール持続静注 25mg シリンジの成績はないので、同一濃度（0.05%）製剤のニトロール注 5mg（点滴静注）の成績を以下に示す。

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子を対象にニトロール注 5mg を 2.5mg/hr で 1.5 時間 (2 名)、5mg/hr で 1.5 時間 (2 名)、5mg/hr で 2 時間 (4 名) 投与したところ、自覚症状として鼻閉 (3 名)、頭痛 (3 名) が認められたが、いずれも軽度であり、注入停止とともに消失した。1 例は頭痛が 4 時間持続したが、試験を中止あるいは処置を必要とするほど重篤なものではなかった。収縮期血圧は、いずれの用量においても注入開始後低下傾向を示したが、拡張期血圧、心拍数、臨床生化学検査及び心電図には、薬剤に起因すると思われる変化は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

肺動脈拡張期圧が 15mmHg 以上の左心不全患者 44 例を対象にニトロール注 5mg を硝酸イソソルビドとして 1.5、2、3、4、5mg/時のいずれかで投与を開始し、20 分後までに肺動脈楔入圧が 18mmHg 以下にならない場合は増量した。上限は 10mg/時とし、有効な場合は更に 100 分間継続投与した。肺動脈楔入圧からみた硝酸イソソルビドの至適投与量は、3mg~10mg/時であると考えられた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内臨床成績

ニトロール注 5mg では、急性心不全に対し二重盲検試験を含む臨床試験での有効率は、57.5% (157/273) であり、不安定狭心症の臨床試験の有効率は、83.0% (39/47) であった^{1)~8)}。

② 比較試験

肺動脈楔入圧 15mmHg 以上の急性左心不全 133 例に対して、プラセボ (70 例) との二重盲検比較試験によりニトロール注 5mg (63 例) の有効性を検討した。その結果、ニトロール注 5mg はプラセボと比較して「中等度改善以上」で有意 ($p < 0.001$) な差が認められた⁴⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

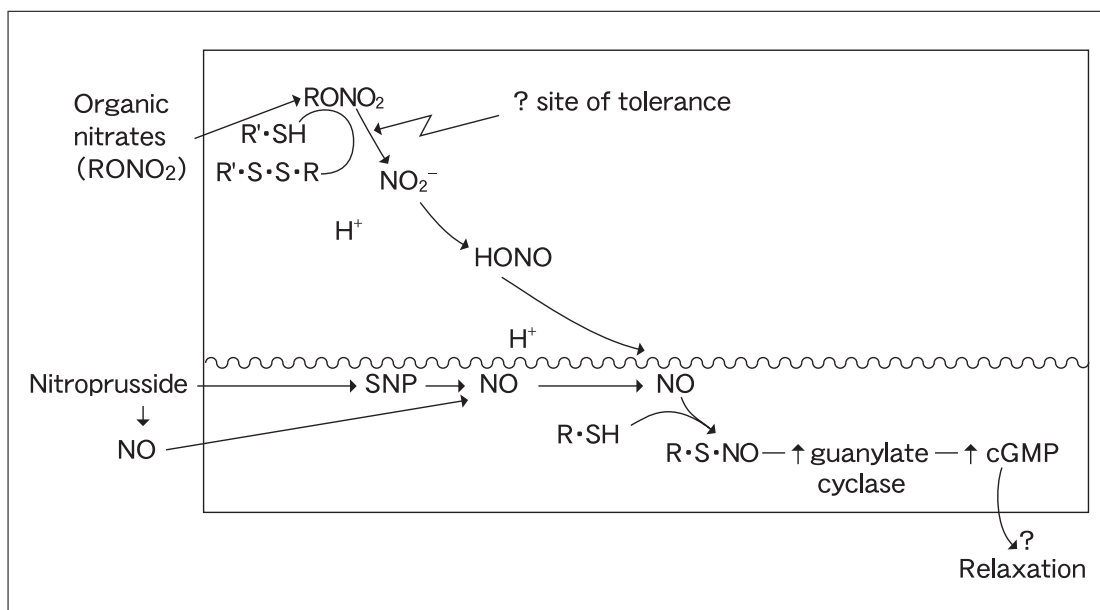
ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、ニコランジル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：静脈、冠血管及び末梢動脈

作用機序：NOがグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMPを上昇させ、血管の弛緩を起こすとされている。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 病態モデル動物における作用

① 心臓の前負荷、後負荷を軽減

急性うっ血性心不全イヌによる実験で、本薬は静脈系容量血管を拡張することにより、静脈還流を減少させ、左室拡張終期圧の低下（前負荷の軽減）をもたらし、同時に末梢動脈を拡張して、総末梢血管抵抗を減少（後負荷の軽減）させた。これらの作用により、うっ血性心不全の血行動態を改善した⁹⁾。

② 心筋の局所血流量を増加

デキストラン容量負荷イヌによる実験で本薬は、虚血域の心内膜側の心筋局所血流量を増加させた。また、臨床的にも運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィーにより虚血心の心筋灌流を増大、改善させることが認められた^{10), 11)}。

③ 虚血部心筋組織内ノルアドレナリンの増加

梗塞イヌによる実験で、虚血部心筋からのノルアドレナリンの放出が抑制され、虚血部心筋組織内ノルアドレナリンを増加させ、血行動態的には心係数、左室収縮力の改善を認めた¹²⁾。

2) 血管拡張作用

① 静脈系容量血管の拡張

摘出したウサギ腸間膜動脈と静脈の 10^{-5}mol/L ノルアドレナリン収縮に対し、硝酸イソソルビド 10^{-7}mol/L 以上の濃度で静脈は弛緩し、動脈は 10^{-5}mol/L 以上の濃度で弛緩することが認められた¹³⁾。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

② cGMP産生作用

KClであらかじめ収縮させた子ウシの摘出冠動脈に本薬を添加すると、冠動脈の弛緩作用に比例してcGMPの産生が増加した¹⁴⁾。

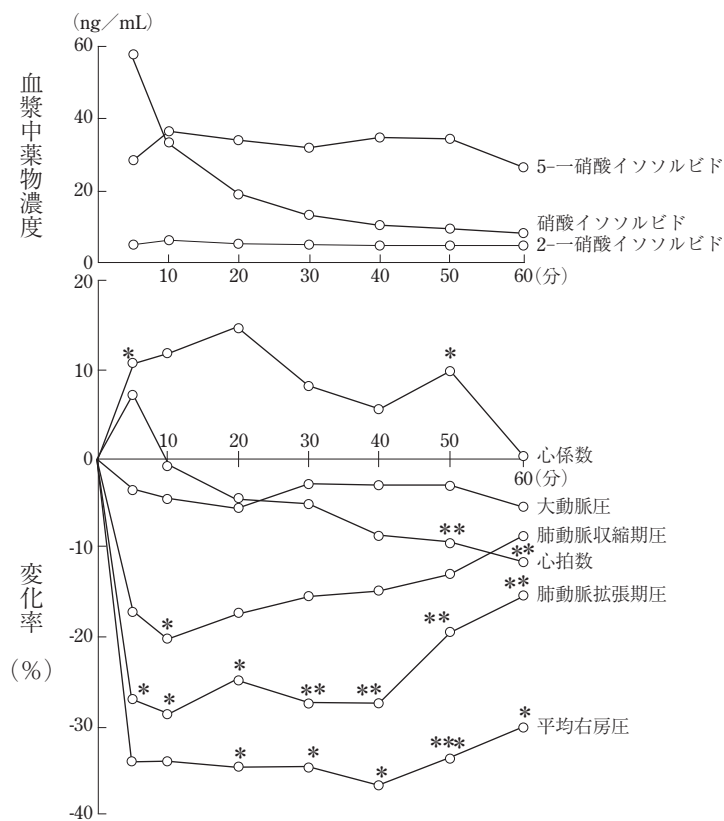
(3) 作用発現時間・持続時間

効果持続時間

重症慢性心不全患者4例にニトロール注5mgを60秒で静脈内に投与^{注)}した時の血行動態を検討した結果、肺動脈拡張期圧と平均右房圧の低下は著明であり、肺動脈拡張期圧は $27.8 \pm 5.5 \text{ mmHg}$ から5分後には $19.8 \pm 3.1 \text{ mmHg}$ と27%の有意($P < 0.05$)な低下を認め、60分後においてもこの低下は有意であった(下図)。

心係数は5分～50分まで増加する傾向が認められたが、60分後では投与前値に戻った。しかし、大動脈圧や心拍数は低下傾向を示したが、心拍数の50、60分を除いて有意な低下ではなかった¹⁵⁾。

注) 本剤の急性心不全の用法及び用量は「通常、成人には、本剤を注射液そのまま、又は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液等で希釈して0.05～0.001%溶液とし、硝酸イソソルビドとして1時間あたり1.5～8mgを点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、増量は1時間あたり10mgまでとする。」である。



硝酸イソソルビド静注による血行動態変化率

投与前値に対する paired t test

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

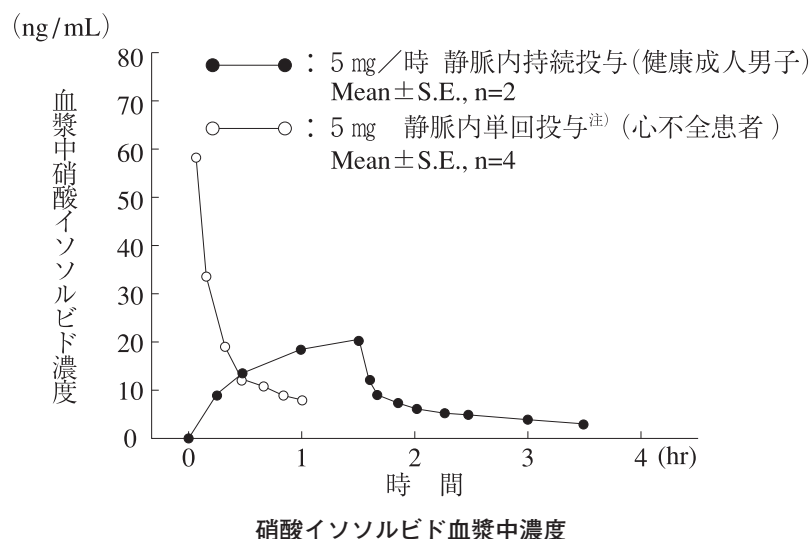
- 1) 健康成人男子に硝酸イソソルビドを 5mg/hr で静脈内持続注入した際、硝酸イソソルビドの血漿中濃度は緩やかに上昇し、注入開始後 1.5 時間ではほぼ定常濃度に達した。その後、注入停止とともに半減期 6.3 分（分布相）及び 109.1 分（排泄相）の 2 相性を示し、速やかに低下した。

硝酸イソソルビド注（静脈内持続注入）による薬物動態パラメータ

$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	AUC (ng·min/mL)	CL (L/hr)
6.3 ± 1.0	109.1 ± 35.7	2,694 ± 54.0	144 ± 28.2

(Mean ± S.E., n=2、健康成人男子)

- 2) 心不全患者に硝酸イソソルビド 5mg を静脈内単回投与^{注)}したとき、血漿中硝酸イソソルビド濃度は 2 相性を示し、半減期 3.9 分（分布相）及び 78.0 分（排泄相）であった。また、AUC 及びクリアランスはそれぞれ 2,328ng·min/mL 及び 134.0L/hr であった¹⁵⁾。



硝酸イソソルビド注（静脈内単回投与）による薬物動態パラメータ

$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	Vss (L)	AUC (ng·min/mL)	CL (L/hr)
3.9 ± 1.2	78.0 ± 24.0	124.0 ± 51.2	2,328 ± 478	134.0 ± 22.2

(Mean ± S.E., n=4、心不全患者)

注) 本剤の急性心不全の用法及び用量は「通常、成人には、本剤を注射液そのまま、又は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液等で希釈して 0.05～0.001% 溶液とし、硝酸イソソルビドとして 1 時間あたり 1.5～8mg を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、増量は 1 時間あたり 10mg までとする。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

134.0L/hr (心不全患者に 5mg 静脈内単回投与^{注)}¹⁵⁾)

注) 本剤の急性心不全の用法及び用量は「通常、成人には、本剤を注射液そのまま、又は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液等で希釈して 0.05～0.001%溶液とし、硝酸イソソルビドとして 1 時間あたり 1.5～8mg を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、増量は 1 時間あたり 10mg までとする。」である。

(5) 分布容積

124.0 ± 51.2L (Mean ± S.E., n=4、心不全患者に 5mg 静脈内単回投与^{注)})

注) 本剤の急性心不全の用法及び用量は「通常、成人には、本剤を注射液そのまま、又は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液等で希釈して 0.05～0.001%溶液とし、硝酸イソソルビドとして 1 時間あたり 1.5～8mg を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、増量は 1 時間あたり 10mg までとする。」である。

(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

バイオアベイラビリティ

100%

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

〈参考〉

ラットを用いた ¹⁴C-ISDN 静脈内投与による体組織への分布実験によると、ISDN の脳組織への移行が認められた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉

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

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

ラットに ^{14}C -ISDN (0.08mg/kg) を静脈内投与すると、投与 2 分後の放射能濃度は、腎臓>副腎>肝臓>肺臓>動脈の順に高く、血漿中濃度に対する比率はそれぞれ 6.0、1.5、1.5、1.4、1.2 倍であった。血漿中放射能濃度は投与後急速に低下し、2 相性の消失曲線を示し、投与後 8 時間までの分布半減期は 1.7 時間、それ以降の消失半減期は 42.3 時間であった。モルモットに静脈内投与すると、2 分後の放射能濃度は、肺臓>副腎>腎臓>肝臓の順に高く、血漿中濃度に対する比率はそれぞれ 2.0、1.8、1.7、1.6 倍であり他の組織は血中とほぼ同じレベルであった。

(6) 血漿蛋白結合率

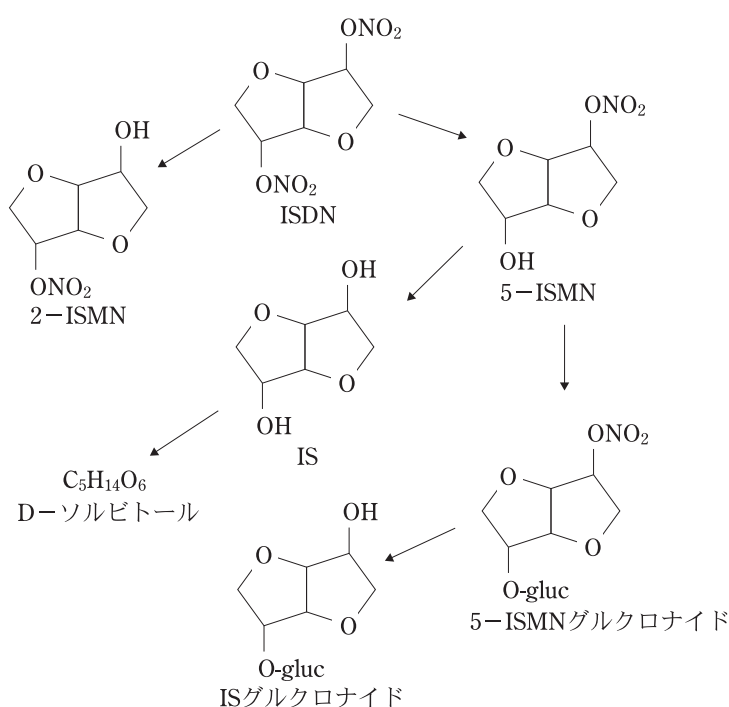
健康成人男子 3 名から得た血漿を用いた *in vitro* における硝酸イソソルビド (以下、ISDN) の蛋白結合率は 38~41%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉 外国人のデータ

ヒトに ^{14}C -ISDN 5mg を経口投与した場合、放射能活性でみた場合、投与後 24 時間で約 78%、120 時間で約 99% が尿中に回収された。尿中への主要排泄形態は D-ソルビトール、イソソルビド (IS)、5-一硝酸イソソルビド (5-ISMN) のグルクロナイドなどであった。従って、以下の代謝経路が推定された¹⁶⁾。



VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

2--硝酸イソソルビド及び5--硝酸イソソルビドに活性がある。

〈参考〉外国人のデータ

硝酸イソソルビド 2.5mg/hr 点滴静注¹⁷⁾

	$t_{1/2}$
2--硝酸イソソルビド	$2.95 \pm 0.41\text{hr}$
5--硝酸イソソルビド	$5.98 \pm 2.22\text{hr}$
(ISDN)	$(2.33 \pm 0.61\text{hr})$

(Mean $\pm$ S.D., n=6)

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

代謝物として尿中に排泄される。

(2) 排泄率

ヒトにISDNを静脈内投与した場合、尿中にはISDNは検出されず 2--硝酸イソソルビド、5--硝酸イソソルビド及びそれらのグルクロナイドとしてそれぞれの投与量の0.16%、6.44%、0.72%、5.52%が投与開始後24時間までに排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(経口投与でのデータ)

血液透析による除去率：44～60% (11 μ セルロースアセテート膜)¹⁸⁾

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者〔血管拡張作用によりさらに血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。〕〔9.1.1 参照〕
- 2.2 Eisenmenger 症候群又は原発性肺高血圧症の患者〔血圧低下によりショックを起こすことがある。〕
- 2.3 右室梗塞の患者〔血圧低下によりショックを起こすことがある。〕
- 2.4 脱水症状のある患者〔血圧低下によりショックを起こすことがある。〕
- 2.5 神経循環無力症の患者〔本剤の効果がなく、本剤投与により血圧低下等があらわれることがある。〕
- 2.6 閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
- 2.7 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
- 2.8 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。〕
- 2.9 ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）を投与中の患者〔10.1 参照〕

（解説）

- 2.1 硝酸剤は主として静脈系を拡張させるが動脈系に対しても作用し、動脈圧を低下させる。したがって、重篤な低血圧や心原性ショックのある患者に使用した場合、高度の低血圧や心拍出量の低下によるショックの症状を増悪させる可能性があるため投与しないこと。（「VIII.-6.-(1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）
- 2.2 Eisenmenger 症候群は、肺動脈楔入圧が正常域にもかかわらず、原発性肺高血圧症、肺毛細血管の破壊などによる肺血管床の器質的減少が主因となっている疾患で肺血管抵抗が増大し、肺動脈圧が上昇している。これらの肺うっ血を伴わない患者に本剤を投与すると静脈還流の減少による心拍出量の低下や血圧低下のために病状を悪化させる可能性がある。したがってこれらの患者には投与しないこと。
- 2.3 右室梗塞は左房圧、肺動脈楔入圧の上昇はあまり認められず、肺うっ血像を示さないため、本剤を投与すると心拍出量が低下し、心原性ショックを引き起こす可能性があることから投与しないこと。
- 2.4 本剤投与により、動脈圧を低下させ、高度の低血圧や心拍出量の低下を引き起こす可能性があることから投与しないこと。
- 2.5 神経循環無力症は、心臓そのものに原因を持つ疾患でないため、本剤を使用した場合、薬効がないことと副作用としての血圧低下が惹起されるため投与しないこと。
- 2.6 硝酸剤は脈絡膜（硝子体を取りまく膜）の血管を拡張し、その容積増大によって眼圧を上昇させ緑内障の病態を悪化させるとの説がある。眼圧上昇は房水（水晶体と角膜の間を満たしている水）の流出によってコントロールされるが、閉塞隅角緑内障においては流出路が閉塞しており、眼圧のコントロールが困難と考えられるため、投与しないこと。
- 2.7 同様の過敏症をくり返したり、同様の過敏症でも前回より重い副作用を発生させるおそれがあるため投与しないこと。
- 2.8 本剤の投与により、脳血管が拡張し、頭蓋内圧を上昇させるおそれがあり、再出血の可能性がある。また、頭部外傷、脳出血の急性期には、脳循環異常があり、本剤の脳血管拡張作用により脳循環不全が起こる可能性があるため投与しないこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2.9 硝酸薬は、グアニル酸シクラーゼを活性化して、cGMP濃度を高め、細胞内のCa濃度を下げて血管拡張作用を発現する。

一方、シルденаフィルクエン酸塩やバルデナフィル塩酸塩水和物などのホスホジエステラーゼ5阻害剤は、cGMPを分解するホスホジエステラーゼ5を阻害してcGMP濃度を高め、細胞内Ca濃度を下げて血管拡張作用を発現する。

硝酸薬とこれらのホスホジエステラーゼ5阻害剤を併用することにより、細胞内のcGMP濃度がより増大し、強い血管拡張作用を示し、血圧を強く低下させる可能性があるため投与しないこと。

また、グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤リオシグアトは、硝酸薬と同様にcGMPの産生を促進する作用を有することから、併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強することがある。硝酸薬とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は併用投与しないこと。（「VIII.-7.-(1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与中は、頻回の血圧測定と血行動態のモニターを行うこと。また、投与量の調節は患者の血行動態、症状をみて徐々に行うこと。[11.1.1 参照]

8.2 投与中に血圧低下等の異常が観察された場合には、減量又は投与を中止すること。また、必要に応じて昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

8.3 血圧低下の可能性のある患者や心拍出量が低下している患者に投与する場合には、カテコールアミン系薬剤等と併用することが望ましい。

8.4 投与中に左心不全状態が改善した場合は、患者の様子をみて投与を中止すること。

（解説）

8.1 血圧低下は本剤の薬理作用である血管拡張作用の結果として現われる。どの症例でも使用開始時、増量時など頻回の血圧測定を必要とする。（「VIII.-8.-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.2 ショック、血圧低下を生じた症例はカテコールアミン系昇圧剤の使用などで回復している。（「VIII.-8.-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.3 心筋収縮力低下が著明で、低心拍出量状態（ $2.2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 未満）を伴う場合は、血管拡張療法のみでは改善はみられず、カテコールアミン系薬剤との併用療法が目的にかなっていると考えられる。

8.4 患者への過量投与を避けるため記載している。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者（重篤な低血圧のある患者を除く）

さらに血圧を低下させるおそれがある。[2.1 参照]

9.1.2 左室充満圧の低い患者

血圧低下及び心拍出量低下のおそれがある。

9.1.3 遺伝性果糖不耐症の患者

本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

(解説)

9.1.1 本剤投与による前負荷の低下により、更に血圧が低下する可能性がある。（「VIII.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

9.1.2 本剤は更に前負荷を低下させ、血圧低下や心拍出量の低下を起こす可能性がある。

9.1.3 本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

(解説)

動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。（「VII.-5.-(3) 乳汁への移行性」の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

（解説）

高齢者では、肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルデナフィルクエン酸塩 （バイアグラ、レバチオ） バルデナフィル塩酸塩水和物 （レビトラ） タダラフィル （シアリス、アドシルカ、ザルティア） [2.9 参照]	併用により、降圧作用を増強することがあるので、本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。
グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 リオシグアト （アデムパス） [2.9 参照]		本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともにcGMPの産生を促進することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（0.1～5%未満）

このような場合には投与を中止し、昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。[8.1、8.2 参照]

11.1.2 心室細動、心室頻拍

冠動脈造影時の冠攣縮寛解に際し、reperfusion injuryによると考えられる心室細動などの危険な不整脈（0.1%未満）があらわれることが報告されている。このような場合には、電氣的除細動などの適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤の臨床試験及び製造販売後に得られた副作用報告に基づき設定した。（「VIII.-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧低下、めまい、動悸、四肢浮腫、心拍出量低下	徐脈、期外収縮、心房細動	
精神神経系	頭痛	全身倦怠感、興奮、陽気	
消化器	嘔気、嘔吐	食欲低下	
血液	動脈血酸素分圧の低下		メトヘモグロビン血症
肝臓	AST、ALT等の上昇		
過敏症			発疹

発現頻度は製造販売後調査を含む。

（解説）

本剤の臨床試験及び製造販売後に得られた副作用報告に基づき設定した。

〈項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧〉

ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ、ニトロール持続静注 25mg シリンジでは使用成績調査を実施していないので、同一濃度（0.05%）製剤のニトロール注 5mg（点滴静注）の承認前の臨床試験及び承認後の使用成績調査を合計して算出した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ニトロール注 5mg 副作用発現状況一覧表（点滴静注）
（調査期間：1986 年 4 月 30 日～1992 年 4 月 29 日）

	承認時	承認時以降の累計	合計
調査施設数	57	205	235
調査症例数	441	1,365	1,806
副作用発現症例数	30	41	71
副作用発現件数	36	48	84
副作用発現症例率	6.80%	3.00%	3.93%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
〔皮膚・皮膚付属器障害〕	—	1 (0.07)	1 (0.06)
発汗	—	1 (0.07)	1 (0.06)
〔中枢・末梢神経系障害〕	17 (3.85)	2 (0.15)	19 (1.05)
頭痛	15 (3.40)	2 (0.15)	17 (0.94)
めまい	2 (0.45)	—	2 (0.11)
〔精神障害〕	1 (0.23)	1 (0.07)	2 (0.11)
ぼんやり	—	1 (0.07)	1 (0.06)
興奮・陽気	1 (0.23)	—	1 (0.06)
〔消化管障害〕	5 (1.13)	2 (0.15)	7 (0.39)
嘔気	3 (0.68)	1 (0.07)	4 (0.22)
嘔吐	1 (0.23)	1 (0.07)	2 (0.11)
食欲不振	1 (0.23)	—	1 (0.06)
腹部膨満	—	1 (0.07)	1 (0.06)
〔肝臓・胆管系障害〕	—	4 (0.29)	4 (0.22)
肝機能検査値異常	—	1 (0.07)	1 (0.06)
AST (GOT) 上昇	—	1 (0.07)	1 (0.06)
ALT (GPT) 上昇	—	3 (0.22)	3 (0.17)
〔代謝・栄養障害〕	—	5 (0.37)	5 (0.28)
Al - p 上昇	—	2 (0.15)	2 (0.11)
血中クレアチニン	—	1 (0.07)	1 (0.06)
LDH 上昇	—	2 (0.15)	2 (0.11)
〔心・血管障害（一般）〕	8 (1.81)	26 (1.90)	34 (1.88)
心拍出量低下	—	5 (0.37)	5 (0.28)
血圧上昇	—	1 (0.07)	1 (0.06)
ショック症状	2 (0.45)	—	2 (0.11)
血圧低下	6 (1.36)	15 (1.10)	21 (1.16)
四肢浮腫	—	4 (0.29)	4 (0.22)
下腿浮腫	—	1 (0.07)	1 (0.06)
〔心拍数・心リズム障害〕	3 (0.68)	—	3 (0.17)
徐脈	1 (0.23)	—	1 (0.06)
動悸	2 (0.45)	—	2 (0.11)
〔呼吸器系障害〕	1 (0.23)	2 (0.15)	3 (0.17)
咳	—	1 (0.07)	1 (0.06)
低酸素血症	1 (0.23)	1 (0.07)	2 (0.11)
〔赤血球障害〕	—	1 (0.07)	1 (0.06)
貧血	—	1 (0.07)	1 (0.06)
〔白血球・網内系障害〕	—	2 (0.15)	2 (0.11)
白血球減少	—	1 (0.07)	1 (0.06)
白血球増多	—	1 (0.07)	1 (0.06)
〔一般的全身障害〕	1 (0.23)	—	1 (0.06)
全身倦怠感	1 (0.23)	—	1 (0.06)

(1992 年 7 月集計)

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〉

ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ、ニトロール持続静注 25mg シリンジでは使用成績調査を実施していない。ニトロール注 5mg の点滴静注での使用成績調査では、1,365 例中 41 例（3.00%）、48 件に副作用が発現した。患者背景別副作用発現頻度は、性別、年齢別、使用理由別、一日投与量別、投与期間別、併用薬剤の有無別、併用療法の有無別及び合併症の有無別には以下に示す結果であった。

1) 性別

性別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
男性	916	33	3.06%
女性	446	13	2.91%
記載なし	3	0	0.00%

2) 年齢別

年齢別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
49 歳以下	122	2	1.64%
50～59 歳	315	10	3.17%
60～69 歳	436	16	3.67%
70 歳以上	485	13	2.68%
記載なし	7	0	0.00%

3) 使用理由別

使用理由別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
急性心不全	1,139	34	2.99%
不安定狭心症	215	7	3.26%

4) 1 日投与量別

1 日投与量別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
1.5mg／日以下	217	7	3.23%
5.0mg／日以下	859	23	2.68%
10.0mg／日以下	183	8	4.37%
10.0mg／日超	25	0	0.00%
詳細不明	81	3	3.70%

5) 投与期間別

投与期間別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
1 日	381	14	3.67%
2 日～ 4 日	518	7	1.35%
5 日～ 7 日	222	2	0.90%
8 日～14 日	109	2	1.83%
15 日以上	30	1	3.33%
詳細不明	104	14	13.46%

6) 併用薬剤の有無別

併用薬剤の有無別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
併用薬剤なし	235	3	1.28%
併用薬剤あり	1,129	38	3.37%
記載なし	1	0	0.00%

7) 併用療法の有無別

併用療法の有無別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
併用療法なし	889	23	2.59%
併用療法あり	415	16	3.86%
記載なし	61	2	3.28%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8) 合併症の有無別

合併症の有無別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
合併症なし	618	12	1.94%
合併症あり	720	27	3.75%
記載なし	27	2	7.41%

(1992年7月集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ〉

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

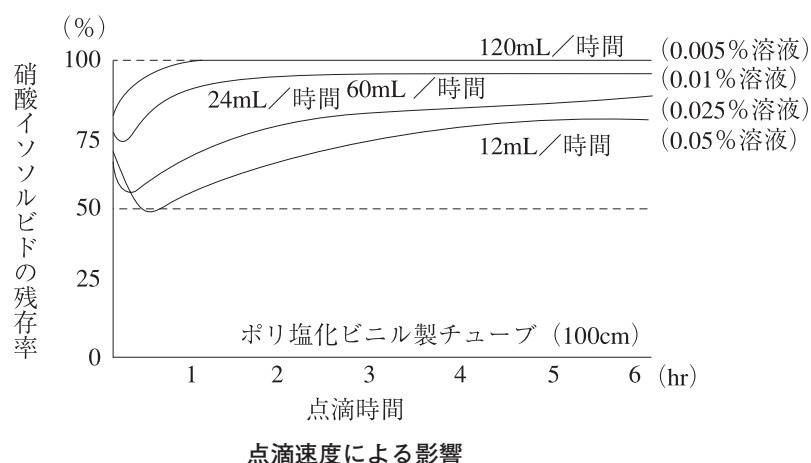
14.1.1 注射針はゴム栓の○印にまっすぐ刺すこと。斜めに刺すと注射針が容器頸部を貫通し、液漏れの原因となることがある。

14.1.2 原則として連結管（U字管）を用いたタンデム方式による投与はできない。

14.1.3 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

14.1.4 輸液セットへの吸着

硝酸イソソルビドは、一般に使用されているポリ塩化ビニル製の輸液容器及び輸液セットに吸着するが、ガラス製、ポリエチレン製の容器、器具には吸着しない。硝酸イソソルビドのポリ塩化ビニル製輸液セットに対する吸着率は、図に示す通りで点滴速度に影響され、ポリ塩化ビニル管 100cm では点滴速度 60mL/時間（1mL/分）以上であれば、投与量の 80% 以上が静脈内に注入される。また、硝酸イソソルビドの吸着率は配合濃度に影響されないが、輸液セットが長い程高くなるので注意すること。



(解説)

〈参考〉ニトロール点滴静注 50mg バッグの輸液セットへの吸着（輸液セット材質の比較）

1. 試験条件

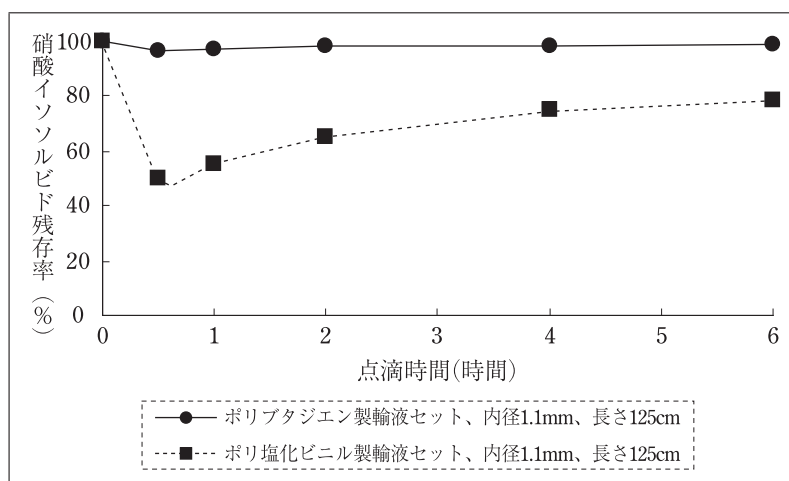
ニトロール点滴静注 50mg バッグにつき、ポリブタジエン製及びポリ塩化ビニル製輸液セットを用い送液し、硝酸イソソルビド残存率を測定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 結果

ポリブタジエン製輸液セットへの吸着は、ほとんど認められなかった。ポリ塩化ビニル製輸液セットでは吸着が認められた。

輸液セット材質	チューブ長 (内径)	点滴速度	残存率 (%) (1～6 時間)
ポリブタジエン	125cm (1.1mm)	10mL/時間	97～99%
ポリ塩化ビニル			50～79%



〈ニトロール持続静注 25mg シリンジ〉

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、適合するシリンジポンプを使用すること（針をつけて直接投与しないこと）。

14.1.2 本剤をシリンジポンプにセットする際には、本シリンジが使用可能な設定であることを必ず確認すること。

14.1.3 バレル内壁に気泡が付着することがあるため、また、シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。

14.1.4 シリンジ先端のトップキャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 バレルを強く握らないこと。液漏れする可能性がある。

14.2.2 プランジャーは、しっかりと接続すること。使用中にプランジャーが外れた場合、サイフォニング（自然落下による急速注入）や逆流が起こるおそれがある。

14.2.3 シリンジポンプにセットする前に、十分注意してバレル内のエアを抜き取った後、シリンジ先端に、注入ラインの接合部をしっかりと装着・ロックすること。不十分な場合、接合部位のはずれ、接合部位からの液漏れや注入ライン内へのエア混入が起こることがある。

14.2.4 シリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックに確実にセットすること。正しくセットされていない場合、サイフォニング（自然落下による急速注入）や逆流が起こるおそれがある。

14.2.5 シリンジポンプにセットした後、患者に静脈針を穿刺する前には、使用するシリンジポンプの指定する方法に従い、必ずプライミング（注入経路のエア抜き等）を行うこと。

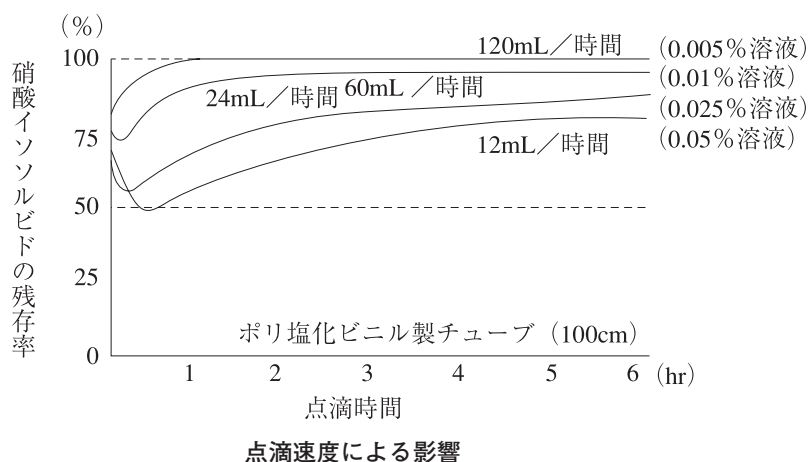
14.2.6 シリンジポンプと注入ライン先端（投与部位）の落差はできるだけ小さくすること。高低差によるサイフォニング現象により、薬液の急速注入が起こることがある。また、落差と接合部の装着・ロックが不十分であることが重なると注入ライン内へのエア混入が助長される可能性がある。

14.2.7 投与中は注入ラインの破損、接合部の緩み及び薬液漏れ等について定期的に確認すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14.2.8 輸液セットへの吸着

硝酸イソソルビドは、一般に使用されているポリ塩化ビニル製の輸液容器及び輸液セットに吸着するが、ガラス製、ポリエチレン製の容器、器具には吸着しない。硝酸イソソルビドのポリ塩化ビニル製輸液セットに対する吸着率は、図に示す通りで点滴速度に影響され、ポリ塩化ビニル管 100cm では点滴速度 60mL/時間（1mL/分）以上であれば、投与量の 80% 以上が静脈内に注入される。また、硝酸イソソルビドの吸着率は配合濃度に影響されないが、輸液セットが長い程高くなるので注意すること。



14.3 薬剤投与後の注意

14.3.1 開封後の使用は一回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。

14.3.2 シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

(解説)

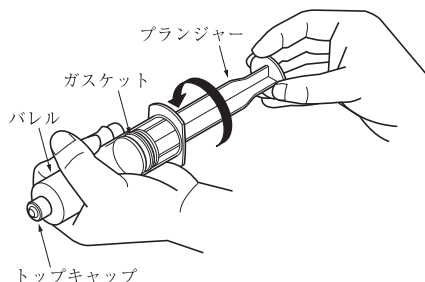
操作方法

1. 外袋を開封し、バレル及びプランジャーを取り出す。

2. バレルにプランジャーを装着する。

注意

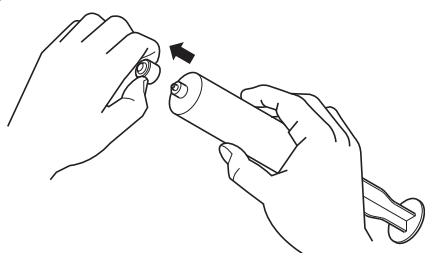
- ・プランジャーを回転させてガスケットにしっかり装着する。



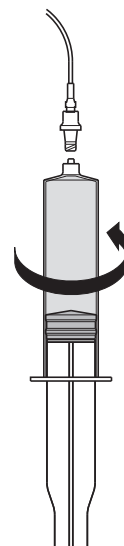
3. シリンジ先端のトップキャップを外す。

注意

- ・薬液が飛び散る可能性があるため、注意する。
- ・トップキャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。



4. シリンジポンプにセットする前に、十分注意してバレル内のエアを抜き取った後、シリンジ先端に、注入ラインの接合部をしっかりと装着・ロックする。



5. シリンジポンプの取扱い説明書に従って投与する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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) 血管のみならず、各種平滑筋に対しても作用し、気管支平滑筋、胆のうや胆管、オジ括約筋は強く弛緩する。胃腸管の平滑筋も弛緩し、自発性の運動が低下する。輸尿管や子宮の平滑筋も弛緩するが、相対的に感受性が低い。平滑筋以外の組織・臓器に対する作用は少ない。
- 2) *in vitro*においてコラーゲンやアラキドン酸によって惹起されるヒト血小板凝集を用量依存的に抑制した。しかし、アデノシン二リン酸（ADP）による血小板凝集には影響しなかった。
- 3) 中枢神経系、*in vivo*での胃腸管運動、胃液分泌には影響しなかった。
- 4) イヌによる実験では用量依存的に唾液分泌の増加が認められた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)¹⁹⁾

動物種	性	静脈内	皮下	腹腔内	筋肉内	経口
マウス	雄	> 40	2,100	960	1,680	1,550
	雌	> 40	3,240	960	1,750	1,050
ラット	雄	> 40	3,340	620	> 2,000	945
	雌	> 40	2,900	725	> 2,000	1,150
ウサギ	雄	> 40	—	—	—	—
	雌	> 40	—	—	—	—

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットに本薬 0.2、1.0、5.0mg/kg/日を 5 週間静脈内投与したところ、0.2mg/kg 以上で一過性のよろめき歩行、立毛、振頭等が認められたが、血液学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査では異常は認められなかった²⁰⁾。

ウサギに本薬 1、3、10mg/kg/日を 5 週間静脈内投与したところ、3mg/kg 以上で投与中に体動を多く認め、10mg/kg 以上では腰のふらつきも認められたが、血液学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査では異常は認められなかった²¹⁾。

ウサギに本薬 1、3、10mg/kg/日を 13 週間静脈内投与したところ、3mg/kg 以上で振頭が認められ、10mg/kg では腰のふらつきも認められたが、血液学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査では異常は認められなかった²²⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

ラットに本薬 1、5、10mg/kg/日を静脈内投与したところ、5mg/kg 以上の雄で体重の増加抑制がみられた以外は異常は認められなかった²³⁾。

2) 器官形成期投与試験

本薬をラットに 1、5、10mg/kg/日、ウサギに 1、2.5、5、10mg/kg/日を静脈内投与したところ、催奇形性及び胎児毒性は認められなかった^{24)、25)}。

3) 周産期・授乳期投与試験

ラットに本薬 1、5、10mg/kg/日を静脈内投与したが、母動物の分娩、哺育、新生児の生後発達への異常は認められなかった²⁶⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 溶血性試験

ヒトヘパリン処理血液（全血）及び洗浄赤血球に対する溶血性を *in vitro* で検討したが全血に対しては全く溶血性を示さず、洗浄赤血球に対する平均溶血率も 0.89% であり、溶血性はないものと判断された。

2) 抗原性試験

マウス、モルモット、ウサギにそれぞれ感作したが、いずれの動物種においても血中抗体は検出されず、モルモットの全身性アナフィラキシー反応及び遅延型皮膚反応も陰性であった。したがって、抗原性はないものと判断された。

3) 変異原性試験

細菌を用いた修復能試験及び復帰変異性試験を行ったが、試験菌に対して抗菌性及び致死感受性を示さず、復帰変異数の増加も認められなかった。また、マウスの小核試験においても小核を有する赤血球数の有意な増加は認められなかった。したがって、遺伝子突然変異誘起作用及び染色体異常誘起作用はないものと結論された。

4) 局所障害性試験

ウサギに本薬を筋肉内投与したところ、硝酸イソソルビドの局所障害性は、生理食塩水より強く、0.75% 酢酸より弱かった²⁷⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ、持続静注 25mg シリンジ
処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：該当しない

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ・点滴静注 100mg バッグ〉

20. 取扱い上の注意

20.1 ソフトバッグを包んでいる外袋は使用直前まで開封しないこと。

20.2 包装内に、水滴が認められた場合や、内容液が着色又は混濁等の異常が認められた場合には使用しないこと。

20.3 外箱開封後は光を遮り保存すること。

〈ニトロール持続静注 25mg シリンジ〉

20. 取扱い上の注意

20.1 ピロー包装は使用直前まで開封しないこと。

20.2 薬液が漏れている場合や、薬液に着色や混濁等の異常が認められた場合には使用しないこと。

20.3 シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

20.4 外箱開封後は光を遮り保存すること。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り

患者向医薬品ガイド：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商 品 名
ニトロール注 5mg、注 5mg シリンジ
ニトロール錠 5mg
ニトロールスプレー 1.25mg
ニトロール R カプセル 20mg（徐放）
フランドル錠 20mg（徐放）
フランドルテープ 40mg

等

X. 管理的事項に関する項目

同 効 薬

一 般 名	商 品 名
ニトログリセリン	バソレーター注
〃	ミリスロール注
ニコランジル	シグマート注

等

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

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
ニトロール点滴静注 50mg バッグ	2008 年 2 月 14 日	22000AMX00039000	2008 年 6 月 20 日	2005 年 8 月 1 日
ニトロール点滴静注 100mg バッグ		22000AMX00040000		
ニトロール持続静注 25mg シリンジ	2007 年 3 月 15 日	21900AMX00513000	2007 年 6 月 15 日	2007 年 7 月 12 日

(旧販売名) ニトロール注バッグ 50mg・ニトロール注バッグ 100mg (製造・輸入承認年月日：2005 年 2 月 24 日、
薬価基準収載年月日：2005 年 7 月 8 日)

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

包 装	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ニトロール点滴静注 50mg バッグ	2171 404A 8039	2171 404A 8039	1170047 01	620007401
ニトロール点滴静注 100mg バッグ	2171 404A 9035	2171 404A 9035	1170054 01	620007402

包 装	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ニトロール持続静注 25mg シリンジ	2171 404G 2025	2171 404G 2025	1178784 01	620005194

X. 管理的事項に関する項目

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

文献請求番号

- | | |
|---|---------|
| 1) 広沢弘七郎ら：呼吸と循環, 1985 ; 33 (7) : 903-912 | NR-0623 |
| 2) 牧野克俊ら：臨牀と研究, 1984 ; 61 (8) : 2744-2750 | NR-0548 |
| 3) Kodama K. et al. : Jpn. Circ. J., 1984 ; 48 (4) : 380-387 | NR-0532 |
| 4) 広沢弘七郎ら：医学のあゆみ, 1985 ; 134 (4) : 310-320 | NR-0624 |
| 5) Saito T. et al. : Jpn. Circ. J., 1986 ; 50 (1) : 30-36 | NR-0717 |
| 6) 伊藤正明ら：呼吸と循環, 1985 ; 33 (5) : 679-684 | NR-0609 |
| 7) Hirota Y. et al. : Jpn. Circ. J., 1987 ; 51 (6) : 617-623 | NR-0854 |
| 8) 滝島 任ら：循環器科, 1987 ; 21 (3) : 276-286 | NR-0804 |
| 9) 大原秀人ら：日本薬理学雑誌, 1983 ; 82 (5) : 343-350 | NR-0422 |
| 10) 高山幸男ら：脈管学, 1981 ; 21 (5) : 351-357 | NR-0347 |
| 11) Tonooka I. et al. : Am. Heart J., 1986 ; 111 (3) : 525-533 | NR-0729 |
| 12) 李 詔：日大医学雑誌, 1982 ; 41 (6) : 637-652 | NR-0440 |
| 13) Ishikawa S. et al. : Br. J. Pharmacol., 1983 ; 79 (3) : 737-750 | NR-0494 |
| 14) Matlib M. A. et al. : Am. Heart J., 1985 ; 110 (1) : 204-212 | NR-0728 |
| 15) 長村好章ら：臨牀と研究, 1985 ; 62 (8) : 2672-2676 | NR-0621 |
| 16) Down W. H. et al. : J. Pharm. Sci., 1974 ; 63 (7) : 1147-1149 | NR-0145 |
| 17) Santoni Y. et al. : J. Pharmacokinet. Biopharm., 1986 ; 14 (1) : 1-17 | NR-0796 |
| 18) Imamura T. et al. : Am. J. Cardiol., 1988 ; 61 : 954-955 | NR-0887 |
| 19) 富松幹夫ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 4947-4957 | NR-0358 |
| 20) 炭竈秀二ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 4958-4974 | NR-0430 |
| 21) 渡辺武仁ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 4975-4999 | NR-0673 |
| 22) 渡辺武仁ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 5000-5020 | NR-0674 |
| 23) 後藤公孝ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 5037-5046 | NR-0588 |
| 24) 見上 孝ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 5047-5064 | NR-0675 |
| 25) 餅田久利ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 5065-5074 | NR-0518 |
| 26) 岡田雅昭ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 5021-5036 | NR-0676 |
| 27) 岩田達男ら：基礎と臨床, 1985 ; 19 (10) : 5075-5079 | NR-0431 |

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

硝酸イソソルビド注射剤は、イギリス、ドイツ、フランス等で発売されている。

国 名	イギリス	
会 社 名	Merus Labs Luxco II S.à R.L.	
販 売 名	Isoket	
剤 形 ・ 規 格	0.05%硝酸イソソルビド 10mLプレフィルドシリンジ (5mg) 50mLバイアル (25mg)	0.1%硝酸イソソルビド 10mLアンプル (10mg) 50mLバイアル (50mg) 100mLバイアル (100mg)
効能・効果	Therapeutic indications 1. Intravenous Isoket is indicated in the treatment of unresponsive left ventricular failure secondary to acute myocardial infarction, unresponsive left ventricular failure of various aetiology and severe to unstable angina pectoris. 2. Intra-coronary Isoket is indicated during percutaneous transluminal coronary angioplasty to facilitate prolongation of balloon inflation and to prevent or relieve coronary spasm.	Therapeutic indications 1. Intravenous Isoket is indicated in the treatment of unresponsive left ventricular failure secondary to acute myocardial infarction, unresponsive left ventricular failure of various aetiology and severe or unstable angina pectoris. 2. Intra-coronary Isoket is indicated during percutaneous transluminal coronary angioplasty to facilitate prolongation of balloon inflation and to prevent or relieve coronary spasm.
用法・用量	Posology and method of administration Adults, including the elderly Intravenous route Isoket 0.5 mg/ml (undiluted) is intended for intravenous administration by slow infusion via a syringe pump. Alternatively it can be administered as an admixture with a suitable vehicle such as Sodium Chloride Injection B.P. or Dextrose Injection B.P. A dose of between 2mg and 12mg per hour is usually satisfactory. However, dosages up to 20mg per hour may be required. In all cases the dose administered should be adjusted to the patient response. Intra-coronary Route Isoket 0.5 mg/ml 10ml prefilled syringes may be used for direct administration (through a catheter by means of an adaptor, if necessary) during percutaneous transluminal coronary angioplasty. The usual dose is 1mg given as a bolus injection prior to balloon inflation. Further doses may be given not exceeding 5mg within a 30 minute period. Children The safety and efficacy of Isoket has not yet been established in children.	Posology and method of administration Posology Adults, including the elderly population Intravenous route A dose of between 2 mg and 12 mg per hour is usually satisfactory. However, dosages up to 20 mg per hour administered should be adjusted to the patient response. Intra-coronary Route The usual dose is 1 mg given as a bolus injection prior to balloon inflation. Further doses maybe given not exceeding 5 mg within a 30 minute period. Paediatric population The safety and efficacy of Isoket has not yet been established in children. Method of administration: Isoket is a concentrated solution and must be diluted prior use. The diluted solution should never be injected directly in the form of a bolus except via the intra-coronary route prior to balloon inflation. A dilution of 50% is advocated for intracoronary administration. Isoket can be administered as an intravenous admixture with a suitable vehicle, see Section 6.6. Prepared Isoket admixtures should be given by intravenous infusion or with the aid of a syringe pump incorporating a glass or rigid plastic syringe. During administration the patient's blood pressure and pulse should be closely monitored.

(2023 年 1 月現在)

XII. 参考資料

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

4. 効能又は効果

- 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）
- 不安定狭心症

6. 用法及び用量

〈急性心不全〉

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり1.5～8mgを点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、増量は1時間あたり10mgまでとする。

〈不安定狭心症〉

通常、成人には、硝酸イソソルビドとして1時間あたり2～5mgを点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

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

9.5 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。

XII. 参考資料

硝酸イソソルビド 0.05%注射剤（販売名：Isoket 0.5 mg/ml Solution for Infusion or Injection）及び0.1%注射剤（販売名：Isoket 1 mg/ml concentrate for solution for injection or infusion）の、欧州SmPCにおける記載を下表に示した。

出展	記載内容	
欧州SmPC	Isoket 0.5 mg/ml Solution for Infusion or Injection (2018 年 5 月)	Isoket 1 mg/ml concentrate for solution for injection or infusion (2022 年 11 月)
	Pregnancy and lactation No data have been reported which would indicate the possibility of adverse effects resulting from the use of isosorbide dinitrate in pregnancy. Safety in pregnancy, however, has not been established. Isosorbide dinitrate should only be used in pregnancy and during lactation if, in the opinion of the physician, the possible benefits of treatment outweigh the possible hazards.	Pregnancy and lactation No data have been reported which would indicate the possibility of adverse effect resulting from the use of isosorbide dinitrate in pregnancy. Safety in pregnancy, however, has not been established. Isosorbide dinitrate should only be used in pregnancy and during lactation if, in the opinion of the physician, the possible benefits of treatment outweigh the possible hazards. Available evidence is inconclusive or inadequate for determining infant risk when used during breastfeeding. There is data that nitrates are excreted in breast milk and may cause methemoglobinemia in infants. The extent of excretion of isosorbide dinitrate and its metabolites in human breast milk has not been determined. Therefore, caution is appropriate when administering this agent to lactating women. Fertility There is no data available on the effect of ISDN on fertility in humans.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2

(2023 年 1 月現在)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

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

XII. 参考資料

(2) 小児等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

硝酸イソソルビド 0.05%注射剤（販売名：Isoket 0.5 mg/ml Solution for Infusion or Injection）及び 0.1%注射剤（販売名：Isoket 1 mg/ml concentrate for solution for injection or infusion）の、欧州 SmPC における記載を下表に示した。

出展	記載内容	
欧州 SmPC	Isoket 0.5 mg/ml Solution for Infusion or Injection (2018 年 5 月)	Isoket 1 mg/ml concentrate for solution for injection or infusion (2022 年 11 月)
	Posology and method of administration Children The safety and efficacy of Isoket has not yet been established in children.	Posology and method of administration Paediatric population The safety and efficacy of Isoket has not yet been established in children.

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

XIII. 備考

2. その他の関連資料

〈ニトロール点滴静注 50mg バッグ配合変化試験成績一覧〉

(1) pH変動試験 (ニトロール点滴静注 50mg バッグ)

規格pH	試料pH	1/10mol/L 塩酸 mL (A) 1/10mol/L 水酸化ナトリウム mL (B)	最終pH又は 変化点pH	移動 指数	変化所見
4.0～6.0	4.7	(A) 10.0	2.2	2.5	認められない
		(B) 10.0	11.2	6.5	認められない

(2) ニトロール点滴静注 50mg バッグ配合試験成績一覧

配合割合：ニトロール点滴静注 50mg バッグ 1 バッグ、配合薬 1 剤

保存条件：室温室内散光下にて 48 時間保存

測定項目：外観、pH (変動 1.0 未満は変化なし)、含量 (残存率 95% 以上は変化なし)

「容量」欄：配合薬 1 剤中の含量および容量

「pH 域」欄：配合薬剤の規格値

配合薬			配合変化	
配合薬品名	容量	pH 域	直後 pH	配合所見
121：キシロカイン注ポリアンプ 2% (リドカイン塩酸塩) サンドファーマ＝サンド	200mg/ 10mL	5.0～7.0	4.8	外観・pH・含量とも変化なし
131：グリセオール注 (Ⓔ濃グリセリン・Ⓔ果糖) 太陽ファルマ ※「他に分類されない代謝性医薬品：319」 としての分類も有り	200mL	3.0～6.0	4.4	外観・pH・含量とも変化なし
211：Ⓔドパミン塩酸塩注射液 イノバン注 100mg (Ⓔドパミン塩酸塩) 協和キリン	100mg/ 5mL	3.0～5.0	4.7	外観・pH・含量とも変化なし
211：コアテック注 5mg (オルプリノン塩酸塩水和物) エーザイ	5mg/ 5mL	3.0～5.0	4.7	外観・pH・含量とも変化なし
211：Ⓔジゴキシン注射液 ジゴシン注 0.25mg (Ⓔジゴキシン) 太陽ファルマ	0.25mg/ 1mL	6.5±1.0	4.8	外観・pH・含量とも変化なし
211：ドブトレックス注射液 100mg (ドブタミン塩酸塩) 共和薬品	100mg/ 5mL	2.7～3.3	4.7	外観・pH・含量とも変化なし
211：ミルリーラ注射液 10mg (ミルリノン) 日医工＝サノフィ	10mg/ 10mL	3.2～4.0	4.4	外観・pH・含量とも変化なし
212：インデラル注射液 2mg (プロプラノロール塩酸塩) 太陽ファルマ	2mg/ 2mL	2.8～3.5	4.7	外観・pH・含量とも変化なし

XIII. 備考

配合薬			配合変化	
配合薬品名	容量	pH域	直後pH	配合所見
212：オノアクト点滴静注用 50mg (ランジオロール塩酸塩) 小野	50mg/ 1V	5.5～6.5	4.8	外観・pH・含量とも変化なし (注射用水 5mLで溶解)
213：㊦フロセミド注射液 ラシックス注 20mg (㊦フロセミド) サノフィ＝日医工	20mg/ 2mL	8.6～9.6	4.9	外観・pH・含量とも変化なし
213：㊦フロセミド注射液 ラシックス注 20mg (㊦フロセミド) サノフィ＝日医工	20mg/ 2mL	8.6～9.6	4.9	外観・pH・含量とも変化なし (ニトロール点滴静注 50mg バッグ 1 バッグ にラシックス注 20mg 2 剤を配合)
213：㊦フロセミド注射液 ラシックス注 100mg (㊦フロセミド) サノフィ＝日医工	100mg/ 10mL	8.6～9.6	4.8	外観 配合直後微白濁 含量 配合直後測定不能 pH 変化なし
214：㊦注射用ヒドララジン塩酸塩 アプレズリン注射用 20mg (㊦ヒドララジン塩酸塩) サンファーマ	20mg/ 1A	3.5～5.0	4.7	外観・pH・含量とも変化なし (注射用水 1mLで溶解)
217：シグマート注 12mg (㊦ニコランジル) 中外	12mg/ 1V	—	4.8	外観・pH・含量とも変化なし (生食 10mLで溶解)
217：ハンプ注射用 1000 (カルベリチド (遺伝子組換え)) 第一三共	1000 µg/ 1V	4.5～5.1	4.8	外観・pH・含量とも変化なし (注射用水 10mLで溶解)
214：㊦インスリンヒト (遺伝子組換え) 注 射液 ヒューマリンR注 100 単位/mL (㊦インスリンヒト (遺伝子組換え)) 日本イーライリリー	1000 単位/ IV	7.0～7.8	4.9	外観 配合直後微白濁 24 時間後白濁 含量 配合直後測定不能 pH 変化なし
333：㊦ヘパリンナトリウム注射液 ヘパリンナトリウム注 N1 万単位/10mL「AY」 (ヘパリンナトリウム) エイワイファーマ＝陽進堂	10000 単位/ 10mL	5.5～8.0	4.8	外観・pH・含量とも変化なし
399：注射用エフオーワイ 100 (ガベキサートメシル酸塩) 丸石	100mg/ 1V	4.0～5.5	5.1	外観・pH・含量とも変化なし

(2023 年 6 月作成)

