

貯 法：遮光し、室温保存  
使用期限：外箱等に表示(3年)

	5 mg/10mL	50mg/100mL	5 mg/ 5 mL	50mg/50mL	100mg/100mL
承認番号	22600AMX00800	22600AMX00801	22600AMX00802	22600AMX00803	22600AMX00804
薬価収載	2014年12月	2014年12月	2014年12月	2014年12月	2014年12月
販売開始	1994年9月	1994年9月	1994年7月	1994年7月	1994年7月
効能追加	1995年2月	1995年2月	1995年2月	1995年2月	1995年2月

冠 血 管 拡 張 剤

処方箋医薬品  
(注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

- \* **硝酸イソソルビド注5mg/10mL「タカタ」**
- \* **硝酸イソソルビド注50mg/100mL「タカタ」**
- \* **硝酸イソソルビド注5mg/5mL「タカタ」**
- \* **硝酸イソソルビド注50mg/50mL「タカタ」**
- \* **硝酸イソソルビド注100mg/100mL「タカタ」**

硝酸イソソルビド注射液  
ISOSORBIDE DINITRATE



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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。]
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。]
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。]
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。]
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。]
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。]
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
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。]
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[併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。](「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

品 名	硝酸イソソルビド注5 mg/10mL「タカタ」	硝酸イソソルビド注50mg/100mL「タカタ」
成分・分量	1管(10mL)中 硝酸イソソルビド 5mg	1バイアル(100mL)中 硝酸イソソルビド 50mg
添 加 物	D-マンニトール(0.5g)、クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物	D-マンニトール(5g)、クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物

品 名	硝酸イソソルビド注5 mg/ 5 mL「タカタ」	硝酸イソソルビド注50mg/50mL「タカタ」	硝酸イソソルビド注100mg/100mL「タカタ」
成分・分量	1管(5mL)中 硝酸イソソルビド 5mg	1バイアル(50mL)中 硝酸イソソルビド 50mg	1バイアル(100mL)中 硝酸イソソルビド 100mg
添 加 物	D-マンニトール(0.25g)、クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物	D-マンニトール(2.5g)、クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物	D-マンニトール(5g)、クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物

2. 製剤の性状

品 名	硝酸イソソルビド注5 mg/10mL「タカタ」	硝酸イソソルビド注50mg/100mL「タカタ」
性 状	無色澄明の液で、においはない。	無色澄明の液で、においはない。
pH	4.0~6.0	4.0~6.0
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約1	約1

品名	硝酸イソソルビド注5mg/5mL「タカタ」	硝酸イソソルビド注50mg/50mL「タカタ」	硝酸イソソルビド注100mg/100mL「タカタ」
性状	無色澄明の液で、においはない。	無色澄明の液で、においはない。	無色澄明の液で、においはない。
pH	4.0～6.0	4.0～6.0	4.0～6.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1	約1	約1

### 【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)	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0.1～0.001%(ただし、0.05%注の場合は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。
不安定狭心症	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0.1～0.001%(ただし、0.05%注の場合は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。
冠動脈造影時の冠攣縮寛解	通常、成人には、冠動脈造影時に本剤を注射液そのまま、硝酸イソソルビドとして5mgをカテーテルを通し、バルサルバ洞内に1分以内に注入する。なお、投与量は患者の症状に応じて適宜増減するが、投与量の上限は10mgまでとする。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

冠動脈造影時に冠攣縮を誘発した場合は、迅速に攣縮寛解のための処置を行うこと。また、まれに完全閉塞寛解時にreperfusion injuryによると考えられる心室細動などの危険な不整脈や血圧低下を起こすことがあるので、電気的除細動などの適切な処置を行うこと。

### 【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 低血圧の患者[更に血圧を低下させるおそれがある。]
  - 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。]
- 重要な基本的注意
  - 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。

- 投与中に血圧低下など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。
- 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などと併用することが望ましい。
- 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。
- 本剤と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)との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、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。

### 3. 相互作用

#### (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)	併用により、降圧作用を増強することがある。	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)		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(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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血管拡張剤、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤	<p>血圧低下等が増強されるおそれがある。</p> <p>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。</p>	血管拡張作用が増強される。

#### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### (1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) ショック ショックがあらわれることがあるので、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。
- 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があらわれることがある。このような場合には、電気的除細動などの適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

	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(GOT)、ALT(GPT)等の上昇
過敏症	発疹

#### 5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では、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ので、注意すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

#### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

#### 8. 適用上の注意

##### (1) 調製時

- 1) 使用に際して、硝酸イソソルビドが吸着しないポリエチレン製の輸液セットを用いること。

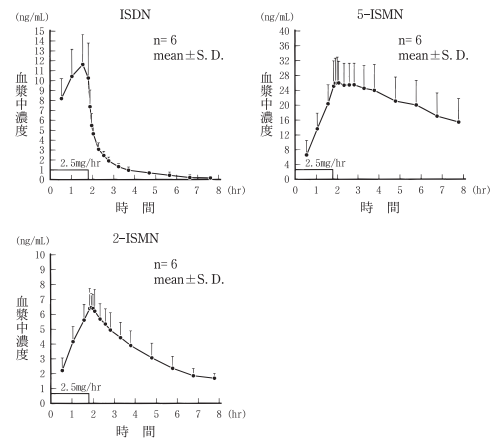
2) ポリ塩化ビニル製の輸液セットを用いる場合には、硝酸イソソルビドはポリ塩化ビニル製の輸液セットに吸着し、その吸着量は輸液の流速が遅いほど、また、管が長いほど増加するので、できるかぎり希釈し、短い管を用いて流速を上げることが望ましい。

- (2) アンフルカット時：アンフルカット時に異物の混入を避けるため、アンフルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。

### 【薬物動態】

#### 1. 血漿中濃度

心不全患者6例に硝酸イソソルビド2.5mg/hrを1.75時間静脈内投与し、投与終了後6時間までの硝酸イソソルビド(ISDN)、2-モノ硝酸イソソルビド(2-ISMN)及び5-モノ硝酸イソソルビド(5-ISMN)の血漿中濃度を測定した。点滴終了時、ISDNの血漿中濃度は9~16ng/mLで、その後急速に減少し、点滴終了後約5時間で0.5ng/mLとなった。2-ISMN及び5-ISMNの血漿中濃度は点滴終了後数分で最高値に達し、それぞれ7及び28ng/mLであった。ISDN、2-ISMN及び5-ISMNの消失半減期はそれぞれ2.33、2.95及び5.98時間であった。<sup>1)</sup>(外国人によるデータ)



硝酸イソソルビド2.5mg/hrを1.75時間持続点滴時の血漿中濃度

#### 2. 代謝

硝酸イソソルビドは主に肝臓で脱ニトロ化され、2種の活性代謝物(2-ISMN、5-ISMN)及びイソソルビドに代謝される。<sup>2)</sup>(外国人によるデータ)

### 【臨床成績】

承認時における急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)及び不安定狭心症を対象とした一般臨床試験での有効率は下表のとおりであった。<sup>3-6)</sup>

疾患名	硝酸イソソルビド0.05%製剤		硝酸イソソルビド0.1%製剤	
	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)	26/47	55.3	23/41	56.1
不安定狭心症	6/7	-	12/14	85.7

## 【薬効薬理】

### 1. 薬理作用

- (1) 静脈(容量血管)を拡張することにより、静脈還流の減少、肺動脈楔入圧及び左室拡張終期圧の低下(前負荷の軽減)をもたらす、同時に末梢動脈を拡張して、総末梢血管抵抗を減少(後負荷の軽減)させることにより、心筋の酸素需要を軽減させる。<sup>7)</sup>
- (2) 急性心筋梗塞等に伴う急性心不全に対して速やかに血行動態を改善し、肺うっ血や呼吸困難等を軽減、消失させることが認められている。<sup>8)</sup>
- (3) 冠動脈を拡張し冠血管抵抗を減少させるとともに側副血行路も拡張し、虚血部心筋への酸素供給を増加させる。その効果はニトログリセリンより弱い、持続時間は長い。<sup>9)</sup>

### 2. 作用機序

- (1) 血管平滑筋に直接作用して血管を拡張する。<sup>9)</sup>
- (2) cGMP産生作用が認められている。<sup>10)</sup>

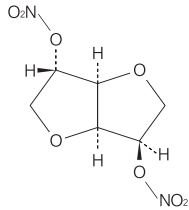
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：硝酸イソソルビド〔日局〕

Isosorbide Dinitrate

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

構造式：



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

分子量：236.14

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに硝酸ようのにおいがある。

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。

急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

旋光度：[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>：+134～+139°(脱水物に換算したもの1g、エタノール(95)、100mL、100mm)

## 【取扱い上の注意】

### 安定性試験<sup>11)</sup>

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、36ヵ月)の結果、3年間安定であることが確認された。

## 【包装】

硝酸イソソルビド注 5 mg/10mL〔タカタ〕

10管(ガラスアンプル)

硝酸イソソルビド注50mg/100mL〔タカタ〕

10バイアル(ガラスバイアル)

硝酸イソソルビド注 5 mg/ 5 mL〔タカタ〕

10管(ガラスアンプル)

硝酸イソソルビド注50mg/50mL〔タカタ〕

10バイアル(ガラスバイアル)

硝酸イソソルビド注100mg/100mL〔タカタ〕

10バイアル(ガラスバイアル)

## 【主要文献】

- 1) Santoni, Y., et al. : J. Pharmacokinet. Biopharm., 14 (6) : 1, 1986.
- 2) Shane, S. J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 6 : 37, 1978.
- 3) 早崎和也他：新薬と臨牀, 43(8) : 1561, 1994.
- 4) 早崎和也他：臨牀と研究, 71(4) : 1119, 1994.
- 5) 早崎和也他：新薬と臨牀, 43(10) : 2051, 1994.
- 6) 早崎和也他：臨牀と研究, 71(8) : 2208, 1994.
- 7) 平川千里他：最新医学, 29(1) : 170, 1974.
- 8) 広沢弘七郎他：呼吸と循環, 33(7) : 903, 1985.
- 9) 高山幸男他：脈管学, 21(5) : 351, 1981.
- 10) Matlib, M. A., et al. : Am. Heart J., 110(1) : 204, 1985.
- 11) 高田製薬(株)社内資料(安定性)

## 【文献請求先】\*\*

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

高田製薬株式会社 学術部

〒336-8666 さいたま市南区沼影1丁目11番1号

電話 0120-989-813

FAX 048-816-4183

今回  
改訂  
→

製造販売

**高田製薬株式会社**

さいたま市西区宮前町203番地1