

貯 法：室温保存
有効期間：3年

承認番号 15700AMY00074000

販売開始 1982年8月

長時間作用型硝酸イソソルビド製剤

処方箋医薬品^(注)

ニトロール[®]R カプセル 20mg
Nitorol[®]R capsules

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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 閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
- 2.3 頭部外傷又は脳出血のある患者〔頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。〕
- 2.4 高度な貧血のある患者〔血圧低下により貧血症状（めまい、立ちくらみ等）を悪化させるおそれがある。〕
- 2.5 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）を投与中の患者〔10.1参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ニトロールRカプセル20mg
有効成分	1カプセル中 硝酸イソソルビド20mg
添加剤	エチルセルロース、精製セラック、精製白糖、ゼラチン、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	ニトロールカプセル20mg
剤形	硬カプセル剤
識別コード	NR20E
外形	
全長 (mm)	14.0
質量 (mg)	209
号数	4
色	カプセル 上半分：白色 下半分：白色 内容物 白色～淡黄色の徐放性の粒

4. 効能又は効果

狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。

6. 用法及び用量

通常成人は、1回1カプセル（硝酸イソソルビドとして20mg）を1日2回、経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

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 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。
- 8.3 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。

- 8.4 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に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、さら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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者

高い血中濃度が持続するおそれがあるため、減量するなどして使用すること。

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。

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。

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。

10. 相互作用

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） 〔2.6参照〕	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） 〔2.6参照〕		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。

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
アルコール	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。
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。	血管拡張作用が増強される。
血管拡張剤	頭痛、血圧低下等の副作用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。
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。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。

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。

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	めまい・ふらつき、熱感、潮紅、動悸	浮腫、血圧低下	
精神神経系	頭痛、頭重	全身倦怠感、耳鳴	脱力感、不快感
消化器	悪心・嘔吐、胃部不快感・上腹部痛	食欲不振	
肝臓		AST、ALTの上昇等	
過敏症		発疹	

発現頻度は製造販売後調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤服用時の注意

本剤をかみくだいて服用すると、一過性の血中濃度の上昇に伴って頭痛が発生しやすくなるので、本剤はかまらずに服用すること。

15. その他の注意

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。

15.1.2 硝酸イソソルビド製剤の投与によって、メトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。

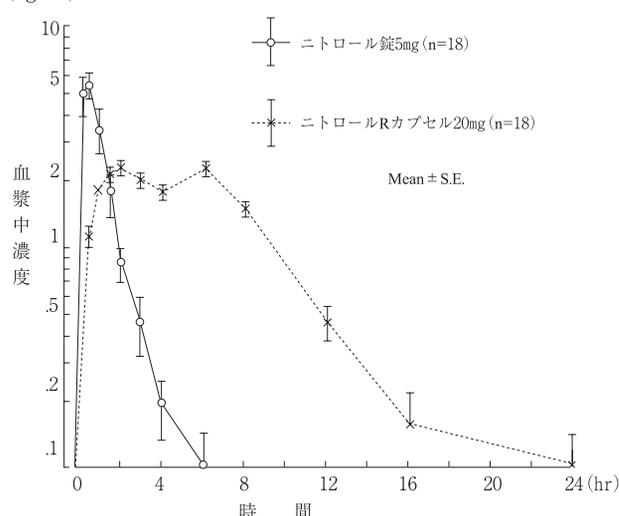
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子18名に本剤1カプセル(硝酸イソソルビドとして20mg)を単回経口投与した際、投与1時間~6時間にわたって安定した血漿中濃度(約2.0ng/mL)を示し、投与12時間後も0.4ng/mLと血漿中濃度の持続が認められた。一方、硝酸イソソルビド錠1錠(硝酸イソソルビドとして5mg)を単回経口投与した際、25.6分で最高血漿中濃度(5.8ng/mL)を示し、6時間後には0.07ng/mLに減少した。本剤は、従来の硝酸イソソルビド錠に比較して0.4ng/mL以上の血漿中濃度が約4倍長く持続した。

(ng/mL)



ニトローLカプセル20mg及び硝酸イソソルビド錠5mg
単回経口投与後の血漿中硝酸イソソルビド濃度

ニトローLカプセル20mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_0^{24} (ng·hr/mL)
2.7 ± 0.14	3.5 ± 0.50	21.0 ± 1.63

(Mean ± S.E., n=18)

16.1.2 血中濃度と臨床効果の関係

狭心症、心筋梗塞患者5名に本剤1カプセル(20mg)を単回経口投与した際、投与1時間後の血漿中濃度は1.9ng/mLであり、冠動脈造影では平均19%の冠動脈径の拡大が認められた。投与後1~8時間の平均血漿中濃度は2.36ng/mLに維持され、投与8時間後でも2.0ng/mLと高値を示した。また投与6時間後及び8時間後の肺動脈拡張期圧は有意な低下($P < 0.05$)を示した¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床成績

本剤は、二重盲検試験及び一般臨床試験において、虚血性心疾患(労作性狭心症、労作兼安静時狭心症、安静時狭心症、心筋梗塞など)に1回1カプセルを1日2回経口投与したところ63.1%(321/509例)の有効率を示した^{2)~7)}。

狭心症患者を対象にした二重盲検試験及び一般臨床試験で本剤の効果を検討したところ、投与後2週間で発作回数が約1/2と有意な減少を認めた。また、頓用硝酸剤の消費量においても、1/2から1/3と有意な減少を認めた^{2), 3), 6), 7)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤は、生成したNOがグアニル酸シクラーゼ(GC)を刺激することにより、cGMPの上昇を介し、血管平滑筋を弛緩させると考えられる^{8), 9)}。

18.2 前負荷、後負荷の軽減作用

麻酔イヌによる実験で、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。これらの作用により、心筋の酸素需要を軽減させる^{10), 11)}。

18.3 冠血管拡張作用

麻酔イヌによる実験で、本薬は比較的太い冠動脈(conductive vessel)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、冠血流量の増加は軽微であるが、虚血部心筋、特に内膜下層心筋への血流供給の再配分をうながして、心筋の酸素供給を増加することが認められている¹²⁾。

18.4 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の産生が増加する¹³⁾。

*19. 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 (Isosorbide Dinitrate)

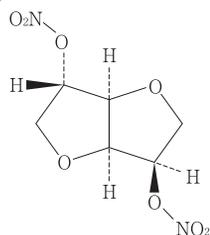
化学名：1,4:3,6-Dianhydro-D-glucitol dinitrate

分子式： $C_6H_{12}N_2O_8$

分子量：236.14

性状：硝酸イソソルビドは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。
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。
本品は急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 PTP包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開栓後湿気を避けて保存すること。

*22. 包装

100カプセル [10カプセル (PTP) ×10]、140カプセル [14カプセル (PTP) ×10]、500カプセル (バラ)

23. 主要文献

- 1) 井上 清ら：医学と薬学, 1983 ; 9 (1) : 247-253 NR-0372
- 2) 前田如矢ら：臨牀と研究, 1982 ; 59 (1) : 255-261 NR-0366
- 3) 阿部 裕ら：臨牀と研究, 1982 ; 59 (5) : 1622-1634 NR-0375
- 4) 柏木政伸ら：新薬と臨牀, 1980 ; 29 (10) : 1687-1691 NR-0115
- 5) 長村好章ら：診療と新薬, 1980 ; 17 (8) : 2119-2123 NR-0117
- 6) 中野 赴ら：新薬と臨牀, 1985 ; 34 (8) : 1441-1446 NR-0592
- 7) 古川一郎ら：臨牀と研究, 1986 ; 63 (6) : 2047-2053 NR-0727
- 8) Kukovetz W. R. : Cardiology, 1987 ; 74 (S.1) : 12-19 NR-0838
- 9) 高田 芳伸ら, : 薬局, 1991 ; 42 (7) : 937-944 NR-1411
- 10) 平川千里ら：最新医学, 1974 ; 29 (1) : 170-176 NR-0036
- 11) Wendt R. L.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 1972 ; 180 (3) : 732-742 NR-0020
- 12) 高山幸男ら：脈管学, 1981 ; 21 (5) : 351-357 NR-0347
- 13) Matlib M. A. et al.: Am. Heart J., 1985 ; 110 (1) : 204-212 NR-0728

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

