

# 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2013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

# 一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」 一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」

ISOSORBIDE MONONITRATE

剤形	錠10mg：素錠 錠20mg：割線入り素錠
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	錠10mg：1錠中一硝酸イソソルビド10mg含有 錠20mg：1錠中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 洋名：Isosorbide Mononitrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2013年 6月18日(錠10mg、販売名変更) 2013年 6月17日(錠20mg、販売名変更) 薬価基準収載年月日：2013年12月13日(販売名変更) 発売年月日：2010年 5月28日(錠10mg) 2002年 7月 5日(錠20mg)
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向けホームページ： <a href="http://med.sawai.co.jp">http://med.sawai.co.jp</a>

本IFは2014年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

# 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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	19
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	20
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	22
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	22
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	22
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	22
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	23
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	23
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	24
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	1. 規制区分	25
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	2. 有効期間又は使用期限	25
7. 溶出性	7	3. 貯法・保存条件	25
8. 生物学的試験法	10	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	5. 承認条件等	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	6. 包装	25
11. 力価	10	7. 容器の材質	26
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	8. 同一成分・同効薬	26
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11	9. 国際誕生年月日	26
14. その他	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
V. 治療に関する項目	12	11. 薬価基準収載年月日	26
1. 効能又は効果	12	12. 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	26
2. 用法及び用量	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
3. 臨床成績	12	14. 再審査期間	27
VI. 薬効薬理に関する項目	14	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	16. 各種コード	27
2. 薬理作用	14	17. 保険給付上の注意	27
VII. 薬物動態に関する項目	15	XI. 文献	28
1. 血中濃度の推移・測定法	15	1. 引用文献	28
2. 薬物速度論的パラメータ	16	2. その他の参考文献	28
3. 吸収	16	XII. 参考資料	29
4. 分布	17	1. 主な外国での発売状況	29
5. 代謝	17	2. 海外における臨床支援情報	29
6. 排泄	17	XIII. 備考	29
7. トランスポーターに関する情報	18	その他の関連資料	29
8. 透析等による除去率	18		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

一硝酸イソソルビド錠10mg/錠20mg「サワイ」は、一硝酸イソソルビドを含有する狭心症治療用ISMN製剤である。

一硝酸イソソルビドは、経口投与で肝臓における初回通過効果を受ける割合が低いことから、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に比べて生物学的利用率が高い有機硝酸薬である。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法[錠10mg]並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	アイロクール錠10(旧販売名)	アイロクール錠20(旧販売名)
承認申請に際し準拠した通知名	平成17年3月31日 薬食発第0331015号	平成11年4月8日 医薬発第481号
承認	2010年1月	2002年3月
上市	2010年5月	2002年7月

アイロクール錠10(旧販売名)は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成18年3月10日付 医政発第0310001号)に基づき、上市に至った。

2012年4月にメディサ新薬株式会社から沢井製薬株式会社に製造販売承認が承継された。

2013年12月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、それぞれ『一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」』及び『一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」』に販売名を変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) グアニル酸シクラーゼの活性化によるcGMPの増加を介して血管弛緩作用を示す。
- 2) 静脈還流量の減少による前負荷の減少及び冠血流量増加作用に基づく心筋酸素供給量の増加により抗狭心症作用を示す。
- 3) 経口投与で肝臓における初回通過効果を受ける割合が低いことから、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に比べて生物学的利用率が高く、血漿中濃度推移の個人間のバラツキも少ない。
- 4) 既存の一硝酸イソソルビド製剤(同剤形)と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。
- 5) 重大な副作用として、肝機能障害、黄疸が報告されている(頻度不明)。

また、その他の副作用として、めまい・ふらつき、動悸、頭痛、頭重感、発疹、そう痒感、腹痛、嘔気、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇、CK(CPK)、BUNの上昇等が報告されている(頻度不明)。

## II. 名称に関する項目

---

### II. 名称に関する項目

---

#### 1. 販売名 .....

##### 1) 和名

一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」

一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」

##### 2) 洋名

ISOSORBIDE MONONITRATE

##### 3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

#### 2. 一般名 .....

##### 1) 和名(命名法)

一硝酸イソソルビド(JAN)

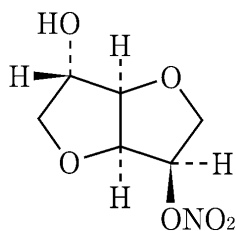
##### 2) 洋名(命名法)

Isosorbide Mononitrate(JAN、INN)

##### 3) ステム

不明

#### 3. 構造式又は示性式 .....



#### 4. 分子式及び分子量 .....

分子式 :  $C_6H_9NO_6$

分子量 : 191.14

#### 5. 化学名(命名法) .....

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

7. CAS登録番号 .....  
16051-77-7

---

### 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、メタノール、エタノール(95)、アセトン、酢酸(100)又は酢酸エチルに溶けやすく、トルエンに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

溶解度(37℃)<sup>1)</sup> : pH1.2 : 271mg/mL、pH4.0 : 263mg/mL、pH6.8 : 271mg/mL、水 : 286mg/mL

3) 吸湿性

乾燥減量 : 0.5%以下(1g、減圧、シリカゲル、4時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 88～93℃

5) 酸塩基解離定数

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 $[\alpha]_D^{20}$  : +170～+177° (乾燥後、1g、エタノール(99.5)、100mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

1) 硫酸鉄(Ⅱ)試液による呈色反応

2) 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試液による沈殿反応

3) 薄層クロマトグラフィーによる確認

4) 赤外吸収スペクトル測定法による確認

5) 赤外吸収スペクトル測定法による確認(乳糖の確認)

4. 有効成分の定量法







液体クロマトグラフィー



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### 1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」	素錠	 7.0	 約120	 2.3	白色
一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」	割線入り素錠	 7.0	 約120	 2.4	白色

#### 2) 製剤の物性

製剤均一性：日局一硝酸イソソルビド錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一硝酸イソソルビド錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。(水、15分：85%以上)

#### 3) 識別コード

- 一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」：SW-520(錠剤本体及びPTPシート上に記載)
- 一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」：SW-551(錠剤本体及びPTPシート上に記載)

#### 4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### 1) 有効成分(活性成分)の含量

- 一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」：1錠中に一硝酸イソソルビド10mgを含有
- 一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」：1錠中に一硝酸イソソルビド20mgを含有

#### 2) 添加物

- 一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」  
添加物として、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、乳糖、バレイショデンプンを含有する。
- 一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」  
添加物として、アルファー化デンプン、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、乳糖を含有する。

#### 3) その他

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....  
 該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性.....

●一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したのものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>2)</sup>

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.9	100.0

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で含量低下が観察された。<sup>3)</sup>

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度(25°C75%RH)		光 (総照射量 60万lx・hr)
			1ヵ月	3ヵ月	
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	6.8	7.2	6.1	6.7	6.5
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	97.1	98.4	95.4	99.1

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。  
 ※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(ポリエチレン袋)したのものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>4)</sup>

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	白色の割線入り素錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
定量試験※	102.8	101.2

※：表示量に対する含有率(%)

## 2) バラ包装品の安定性(長期保存試験)

一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>4)</sup>

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	白色の割線入り素錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
定量試験※	102.8	100.7

※：表示量に対する含有率(%)

## 3) 無包装下の安定性

一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で硬度低下が観察された。<sup>5)</sup>

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C 75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	3.9	3.6	2.5	3.5
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	97.7	99.9	98.9

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

## 7. 溶出性

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」<sup>6)</sup>

通知等	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、3.0、5.0、6.8、水)、100rpm (pH3.0)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」	
標準製剤	イソニトール錠20mg	

#### IV. 製剤に関する項目

##### 【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH3. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH5. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<100rpm : pH3. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

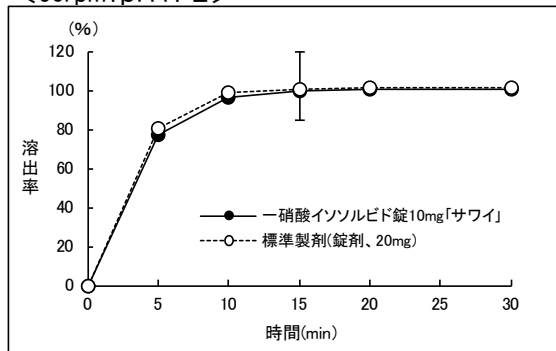
最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

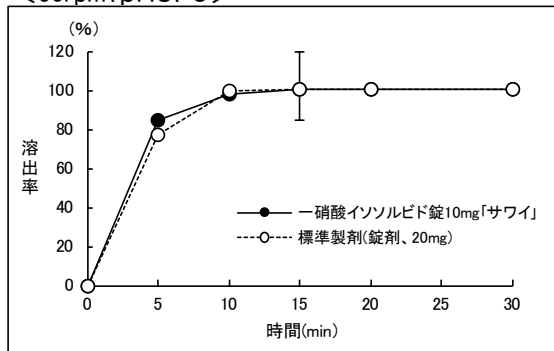
本剤の処方変更水準はD水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

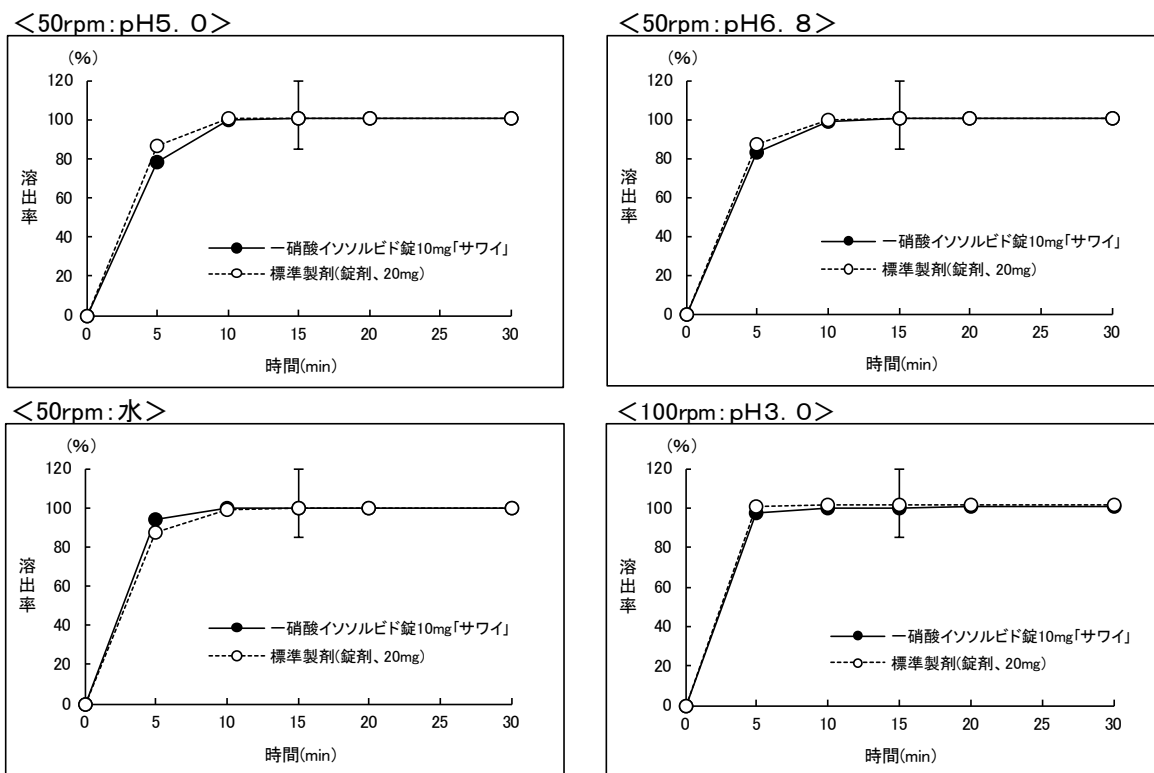
##### (溶出曲線)

<50rpm : pH1. 2>



<50rpm : pH3. 0>





( I : 判定基準の適合範囲)

●一硝酸イソソルピド錠20mg「サワイ」<sup>7)</sup>

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成16年8月16日 薬食審査発第0816001号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	6 ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH4.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : 水>

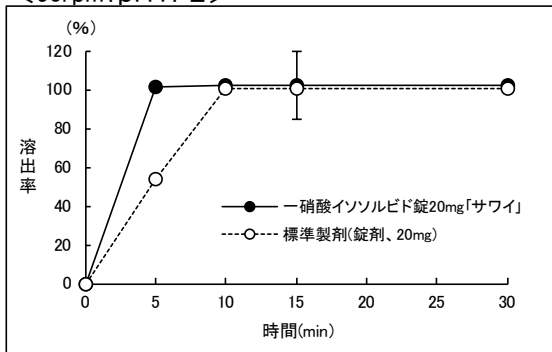
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

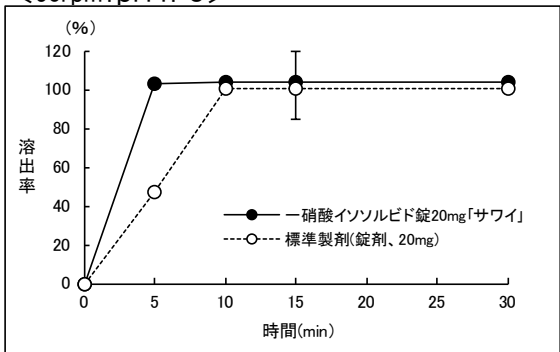
IV. 製剤に関する項目

(溶出曲線)

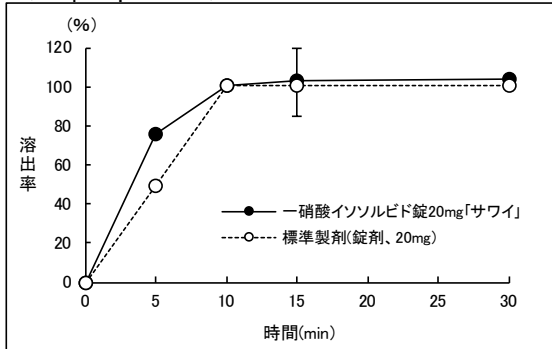
<50rpm:pH1. 2>



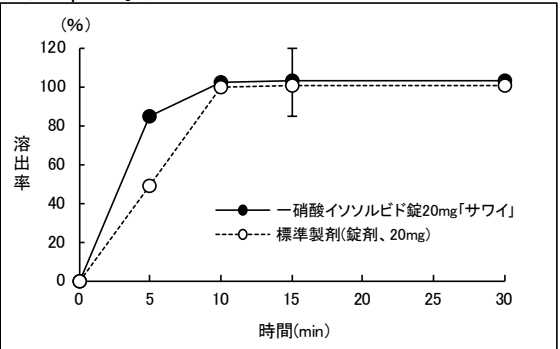
<50rpm:pH4. 0>



<50rpm:pH6. 8>



<50rpm:水>



( I : 判定基準の適合範囲)

8. 生物学的試験法 .....

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....

日局「一硝酸イソソルビド錠」の確認試験に準ずる。(薄層クロマトグラフィー)

10. 製剤中の有効成分の定量法 .....

日局「一硝酸イソソルビド錠」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

11. 力価 .....

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物 .....

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....  
    該当資料なし

14. その他 .....  
    該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

狭心症

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

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。

### 2. 用法及び用量

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。

### 3. 臨床成績

#### 1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### 2) 臨床効果

狭心症患者を対象とした比較試験において、一硝酸イソソルビド錠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、硝酸イソソルビド持効錠と同等であると判断された。

#### 3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### 4) 探索的試験

該当資料なし

#### 5) 検証的試験

##### (1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### (2) 比較試験

該当資料なし

##### (3) 安全性試験

該当資料なし



(4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

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……………  
硝酸イソソルビド、ニトログリセリン等

2. 薬理作用……………  
一硝酸イソソルビドの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

- 1) グアニル酸シクラーゼの活性化によるcGMPの増加を介して血管弛緩作用を示す。
- 2) 静脈還流量の減少による前負荷の減少及び冠血流量増加作用に基づく心筋酸素供給量の増加により抗狭心症作用を示す。

2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

3) 作用発現時間・持続時間

作用持続時間：約8～10時間<sup>8)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

一硝酸イソソルビド製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### 1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### 2) 最高血中濃度到達時間

VII. -1. -3) 参照

#### 3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

#### ●一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」<sup>9)</sup>

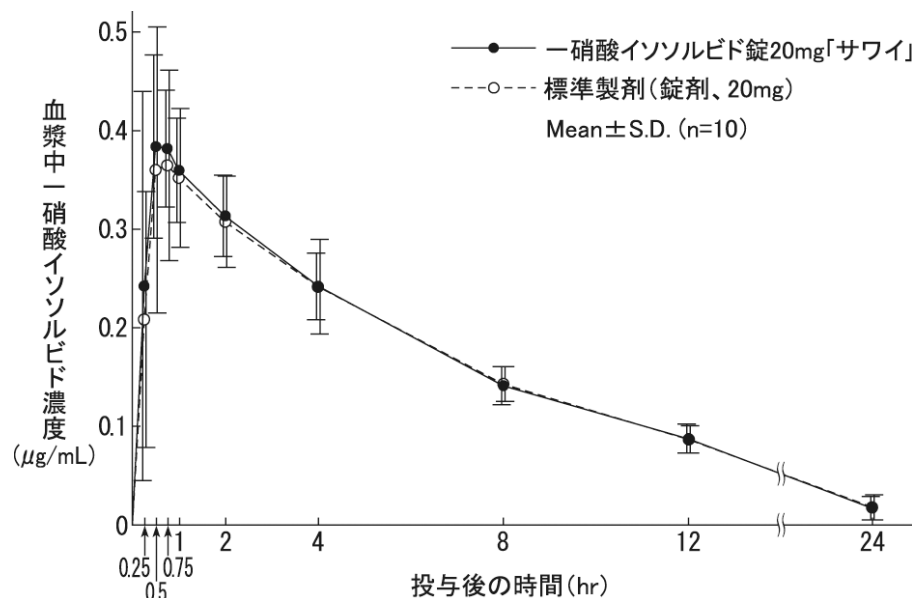
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号
採血時点	0、0.25、0.5、0.75、1、2、4、8、12、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	ガスクロマトグラフィー

一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(一硝酸イソソルビドとして20mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中一硝酸イソソルビド濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )
一硝酸イソソルビド錠 20mg「サワイ」	0.44±0.11	0.8±0.5	5.7±0.6	3.04±0.40
標準製剤(錠剤、20mg)	0.41±0.08	0.8±0.5	6.0±0.6	3.02±0.48

(Mean±S.D.)



## VII. 薬物動態に関する項目

血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### 4) 中毒域

該当資料なし

### 5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

### 6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 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

該当資料なし

### 3) バイオアベイラビリティ

ほぼ100%<sup>8)</sup>

### 4) 消失速度定数

一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(一硝酸イソソルビドとして20mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数<sup>9)</sup>

$0.123 \pm 0.014 \text{hr}^{-1}$

### 5) クリアランス

該当資料なし

### 6) 分布容積

該当資料なし

### 7) 血漿蛋白結合率

4 ~ 5 %<sup>10)</sup>

## 3. 吸収

消化管から速やかに吸収される。<sup>8)</sup>

4. 分布 .....

1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液－胎盤関門通過性

＜参考＞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。

3) 乳汁への移行性

＜参考＞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。

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

該当資料なし

5. 代謝 .....

1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝される。<sup>10)</sup>

イソソルビド、イソソルビドグルクロン酸抱合体等の活性のない代謝物に代謝される。<sup>8)</sup>

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

3) 初回通過効果の有無及びその割合

肝臓での初回通過効果を受けにくい。

4) 代謝物の活性の有無及び比率

VII. -5. -1) 参照

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄 .....

1) 排泄部位及び経路

主に尿中に排泄される。<sup>10)</sup>

VII. 薬物動態に関する項目

2) 排泄率

5日以内に投与量の約96%が尿中に、約1%が糞中に排泄される。ほとんど(約93%)の排泄は48時間以内に起こる。<sup>10)</sup>

未変化体として尿中に排泄されるのは約2%である。<sup>8)</sup>

3) 排泄速度

VII. -6. -2) 参照

7. トランスポーターに関する情報.....

該当資料なし

8. 透析等による除去率.....

血液透析：大部分が除去される<sup>10)</sup>

## 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……………  
該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………

**【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) 閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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
- 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〔本剤とこれらの薬剤との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(「相互作用」の項参照)。〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………  
V. -1. 参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………  
該当しない

5. 慎重投与内容とその理由……………

**慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- 1) 低血圧の患者〔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) 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。〕
- 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。〕
- 4) 肝障害のある患者〔副作用が発現しやすくなる。(「副作用」の項参照)〕
- 5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………

**重要な基本的注意**

- 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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。
- 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。**
- 4) **起立性低血圧**を起こすことがあるので注意すること。
- 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。
- 6) 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денаフィルクエン酸塩、バルдена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。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌(併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩 (バイアグラ) (レバチオ) バルденаフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) タダラフィル (シアリス) (アドシルカ) (ザルティア)	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) 併用注意とその理由

<b>併用注意(併用に注意すること)</b>		
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

1) 副作用の概要

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。

2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用(頻度不明)  
肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) その他の副作用

<b>2) その他の副作用</b>	
	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、頭重感、全身倦怠感、不眠、しびれ
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、そう痒感
消化器	腹痛、嘔気、下痢、胃もたれ、腹部膨満感、鼓腸、口内乾燥、嘔吐、食欲不振
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDHの上昇等
その他	CK(CPK)、BUN、クレアチニンの上昇、筋肉痛

注) 投与を中止すること。

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

5) 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

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

副作用

2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、そう痒感

注) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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、一般に高齢者では肝・腎機能が低下していることが多いので、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。

10. 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。〔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。〕
- 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。〕

11. 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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている)

15. その他の注意

- 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。
- 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。
- 3) 狭心症患者を対象とした比較試験において、一硝酸イソソルビド錠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、硝酸イソソルビド持効錠と同等であると判断された。

16. その他

---

## 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」参照)
  
  - 2) 副次的薬理試験  
該当資料なし
  
  - 3) 安全性薬理試験  
該当資料なし
  
  - 4) 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  
該当資料なし
  
  - 2) 反復投与毒性試験  
該当資料なし
  
  - 3) 生殖発生毒性試験  
VIII. -10. 参照
  
  - 4) その他の特殊毒性  
該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

## 1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
有効成分	該当しない

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

## 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

## 3. 貯法・保存条件

室温保存

## 4. 薬剤取扱い上の注意点

## 1) 薬局での取扱い上の留意点について

特になし

## 2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

## 3) 調剤時の留意点について

特になし

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

## ●一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)

## ●一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

バラ：500錠

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質
- 一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」  
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔  
[ピロー]ポリエチレンフィルム
  - 一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」  
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔  
[ピロー]ポリエチレンフィルム  
バラ：ポリエチレン袋
8. 同一成分・同効薬
- 同一成分：アイトロール錠10mg/錠20mg  
同効薬：硝酸イソソルビド、ニトログリセリン等
9. 国際誕生年月日
- 該当しない
10. 製造販売承認年月日及び承認番号
- 一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」  
製造販売承認年月日：2013年6月18日(販売名変更)、承認番号：22500AMX00946000  
アイロクール錠10(旧販売名)  
製造販売承認年月日：2010年1月15日、承認番号：22200AMX00057000
  - 一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」  
製造販売承認年月日：2013年6月17日(販売名変更)、承認番号：22500AMX00925000  
アイロクール錠20(旧販売名)  
製造販売承認年月日：2002年3月14日、承認番号：21400AMZ00348000
11. 薬価基準収載年月日
- 一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」：2013年12月13日(販売名変更)  
アイロクール錠10(旧販売名)：2010年5月28日 経過措置期限終了：2014年9月30日
  - 一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」：2013年12月13日(販売名変更)  
アイロクール錠20(旧販売名)：2002年7月5日 経過措置期限終了：2014年9月30日
12. 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
13. 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

14. 再審査期間 .....  
該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....  
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。

16. 各種コード .....

品名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
一硝酸イソソルビド 錠10mg「サワイ」	119913001	2171023F1082	621991302
アイロクール錠10 (旧販売名)	119913001	2171023F1031	621991301
一硝酸イソソルビド 錠20mg「サワイ」	114717901	2171023F2127	621471701
アイロクール錠20 (旧販売名)	114717901	2171023F2089	610463002

17. 保険給付上の注意 .....  
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

---

## XI . 文献

---

1. 引用文献 .....

- 1) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 23, 薬事日報社, 2005, p. 153.
- 2) ~ 5) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
- 6) ~ 7) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
- 8) Martindale : The Complete Drug Reference 35<sup>th</sup> edition, 2007, p. 1184.
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
- 10) American Society of Health-System Pharmacists, AHFS Drug Information, 2011, p. 1822-1825.

2. その他の参考文献 .....



---

## XII. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況 .....

2. 海外における臨床支援情報 .....

該当資料なし

---

## XIII. 備考

---

その他の関連資料 .....





