

* * 2019年4月改訂 (第11版)
* 2014年7月改訂

狭心症治療用ISMN製剤

日本標準商品分類番号
8 7 2 1 7 1

日本薬局方 一硝酸イソソルビド錠

J・P Isosorbide Mononitrate Tablets

処方箋医薬品 (注意 - 医師等の
処方箋により使用すること)

貯 法 : 気密容器、室温保存
使用期限 : 3年 (外箱に記載)

**** 一硝酸イソソルビド錠10mg「日新」**



**** 一硝酸イソソルビド錠20mg「日新」**

	10mg	20mg
** 承認番号	23000AMX00681	23000AMX00682
** 薬価収載	2019年6月	
** 販売開始	2019年6月	

【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)

**【組成・性状】

販売名	一硝酸イソソルビド錠 10mg「日新」	一硝酸イソソルビド錠 20mg「日新」
有効成分・含量 (1錠中)	一硝酸イソソルビド 10mg	一硝酸イソソルビド 20mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク	
性状	白色の素錠	白色の片面割線入りの素錠
外形		
大きさ	錠径 : 5.5mm 錠厚 : 1.9mm 重量 : 60mg	錠径 : 7.0mm 錠厚 : 2.3mm 重量 : 120mg
識別コード	N 6	NS 264

【効能・効果】

狭心症

<効能・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。

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 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し、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)

2. 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。
- (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)

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。

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)

肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -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。

(2) その他の副作用

	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 ³⁾	発疹、痒痒感
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。

5. 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。

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。[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。]

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

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、更には穿孔を起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)。

9. 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、休業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、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、硝酸イソソルビド持効錠と同等であると判断された。

【薬物動態】

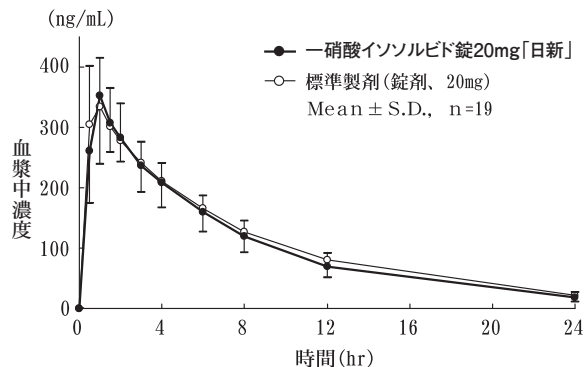
**1. 生物学的同等性試験¹⁾

(1) 一硝酸イソソルビド錠10mg「日新」は、「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)」に基づき、一硝酸イソソルビド錠20mg「日新」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

(2) 一硝酸イソソルビド錠20mg「日新」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(一硝酸イソソルビドとして20mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
一硝酸イソソルビド錠 20mg「日新」	2730.02±641.22	371.97±59.52	0.9±0.2	5.63±0.87
標準製剤 (錠剤、20mg)	2742.04±277.81	351.60±51.51	1.0±0.4	5.79±0.50

(Mean±S.D., n=19)



血漿中濃度並びに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。

**2. 溶出挙動¹⁾

一硝酸イソソルビド錠10mg「日新」及び一硝酸イソソルビド錠20mg「日新」は、それぞれ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。

**【薬効薬理】²⁾

構造中より一酸化窒素(NO)を放出し、細胞内cGMP量を増加させることで血管平滑筋を弛緩させる。その結果、心に対する前後負荷が軽減され、うっ血性心不全の血行動態が改善される。また、比較的太い冠動脈と共に側副血行路も拡張するため、冠血流量は増大する。

【有効成分に関する理化学的知見】

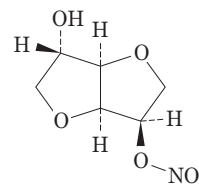
一般名：一硝酸イソソルビド (Isosorbide Mononitrate)

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

分子式：C₈H₉NO₆

分子量：191.14

構造式：



性状：本品は白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、おいはないか、又はわずかに硝酸ようのにおいがある。水、酢酸(100)、エタノール(95)、メタノール、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。

融点：88～93℃

【取扱い上の注意】

**安定性試験³⁾

一硝酸イソソルビド錠10mg「日新」及び一硝酸イソソルビド錠20mg「日新」は、最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、室温保存において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験（室温保存、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における3年間の安定性が確認された。

**【包装】

一硝酸イソソルビド錠10mg「日新」

（バラ包装）100錠

一硝酸イソソルビド錠20mg「日新」

（PTP包装）100錠 1000錠

【主要文献】

- 1) 日新製薬株式会社 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- ** 2) 第十七改正日本薬局方解説書，C-593，廣川書店（2016）
- 3) 日新製薬株式会社 社内資料：安定性に関する資料

【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。

日新製薬株式会社 安全管理部

〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号

TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419

E-mail：d-info@yg-nissin.co.jp

製造販売元



日新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号