

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

虚血性心疾患治療剤〈持効錠〉

硝酸イソソルビド[®]徐放錠 20mg「サワイ」

ISOSORBIDE DINITRATE

硝酸イソソルビド徐放錠

剤形	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	1錠中日局硝酸イソソルビド20mg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 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2012年 1月31日(販売名変更) 薬価基準収載年月日：2012年12月14日(販売名変更) 発売年月日：1990年 7月13日
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： http://med.sawai.co.jp

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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

硝酸イソソルビド徐放錠20mg「サワイ」は、日局硝酸イソソルビドを含有する虚血性心疾患治療剤(持効錠)である。

硝酸イソソルビドは、1937年に合成され薬理実験が行われ、従来の有機ニトロ化合物よりすぐれた作用を持つと報告された。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、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。

	サワドールL錠(旧販売名)
承認申請に際し準拠した通知名	昭和55年5月30日 薬発第698号
承認	1989年12月
上市	1990年7月

1998年3月に再評価結果が公表され、効能・効果が一部変更された。(X. -13. 参照)

2008年6月に「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年9月19日付 医薬発第935号)に基づき「サワドールL錠20mg」へ、また、2012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、『硝酸イソソルビド徐放錠20mg「サワイ」』に販売名を変更した。

同一成分を含有するテープ剤として、硝酸イソソルビドテープ40mg「サワイ」を2001年に上市している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 錠剤の他、テープ剤があり、個々の状況に応じた剤形選択が可能である(ただし、用法・用量が異なる)。
- 2) 1日2回投与の持効錠である。
- 3) 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。¹⁾
- 4) 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。¹⁾
- 5) 静脈血管に選択性が高いが、血圧は下降する。¹⁾
- 6) 既存の硝酸イソソルビド徐放製剤(同剤形)と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。
- 7) 副作用として、めまい・ふらつき、熱感、頭痛、頭重、悪心・嘔吐、胃部不快感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

硝酸イソソルビド徐放錠20mg「サワイ」

2) 洋名

ISOSORBIDE DINITRATE

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)

硝酸イソソルビド(JAN)

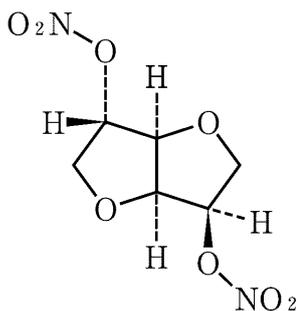
2) 洋名(命名法)

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 : C₆H₈N₂O₈

分子量 : 236.14

5. 化学名(命名法)

1, 4 : 3, 6-Dianhydro-D-glucitol dinitrate(IUPAC)

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

7. CAS登録番号

87-33-2

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

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。

溶解度(37°C)²⁾ : pH1.2 : 1.2mg/mL、pH4.0 : 1.2mg/mL、pH6.8 : 1.2mg/mL、水 : 1.2mg/mL

3) 吸湿性

水分 : 1.5%以下(0.3g、容量滴定法、直接滴定)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約70°Cで、分解点ではない。¹⁾

5) 酸塩基解離定数

解離基を持たない。²⁾

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)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

液性(pH) : pH1.2、pH4.0、pH6.8及び水において、室温で30時間は安定である。²⁾

保存条件 : 遮光して、冷所に保存する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「硝酸イソソルビド」の確認試験に準ずる。

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

4. 有効成分の定量法

日局「硝酸イソソルビド」の定量法に準ずる。(滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
素錠	 8.0	 約190	 3.5	白色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日本薬局方外医薬品規格第3部 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。
(pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液、4時間：20～50%、8時間：40～70%、24時間：70%以上)

3) 識別コード

SW-920(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

1錠中に日局硝酸イソソルビド20mgを含有

2) 添加物

添加物として、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、硬化油、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

硝酸イソソルビド徐放錠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。³⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の徐放性素錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.2	97.8

※：表示量に対する含有率(%)

2) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

硝酸イソソルビド徐放錠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。⁴⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	白色の徐放性素錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.7	100.1

※：表示量に対する含有率(%)

3) バラ包装品の安定性(長期保存試験)

硝酸イソソルビド徐放錠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。⁴⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	白色の徐放性素錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	98.4	97.9

※：表示量に対する含有率(%)

4) 無包装下の安定性

硝酸イソソルビド徐放錠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、安定な製剤であることが確認された。⁵⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 120万lx・hr)
性状	白色の徐放錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	5.1	5.2	4.8	4.7
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	100.5	101.0	100.1

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(%)

5) 粉砕後の安定性

硝酸イソソルビド徐放錠20mg「サワイ」は、粉砕すると放出制御の特性が失われるため、粉砕不可である。

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(物理化学的变化)……………
該当資料なし

7. 溶出性……………

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた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>⁶⁾

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14年11月29日 医薬審発第1129008号	
試験条件	パドル法	75rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	6ベッセル	

【結果及び考察】

<75rpm：pH1.2>

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間(120分)付近の時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<75rpm：pH4.0>

標準製剤の平均溶出率が30%(4時間)、50%(8時間)及び80%(24時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<75rpm：pH6.8>

標準製剤の平均溶出率が30%(4時間)、50%(10時間)及び規定された試験時間(24時間)付近の時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

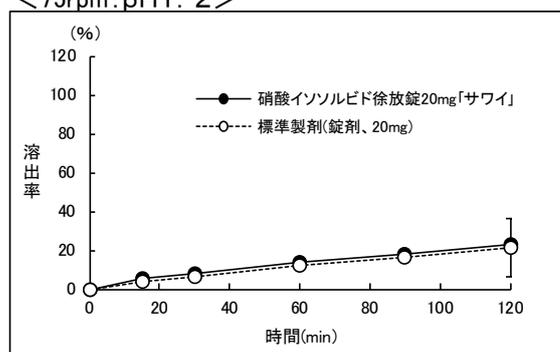
<75rpm：水>

標準製剤の平均溶出率が30%(6時間)、50%(12時間)及び規定された試験時間(24時間)付近の時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

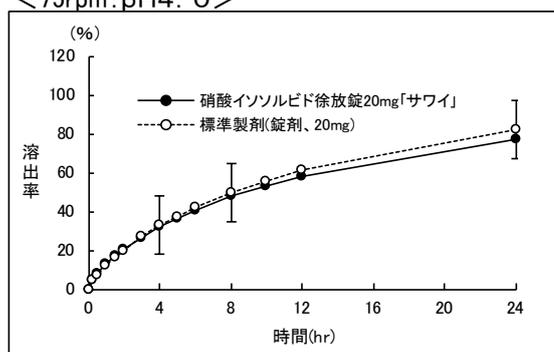
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

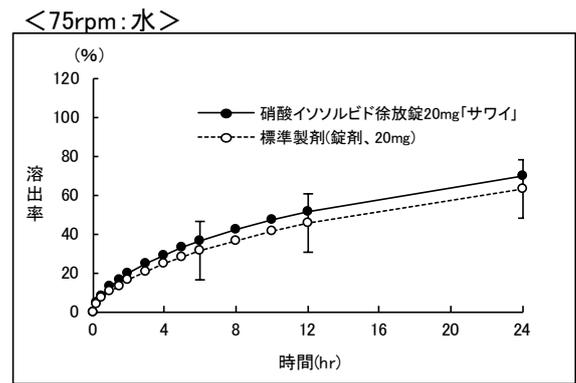
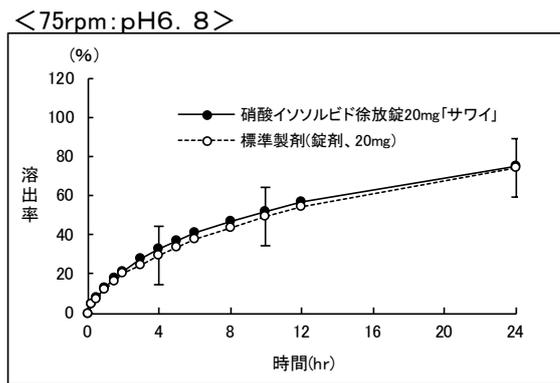
<75rpm:pH1.2>



<75rpm:pH4.0>



IV. 製剤に関する項目



(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
 1) 硫酸鉄(II)試液による呈色反応
 2) 薄層クロマトグラフィーによる確認
10. 製剤中の有効成分の定量法
 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、心筋梗塞(急性期を除く)、その他の虚血性心疾患

<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、成人に対し、1回1錠(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。

本剤はかまずに服用すること。

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

該当資料なし

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

V. 治療に関する項目

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……………
ニトログリセリン、亜硝酸アミル等

2. 薬理作用……………
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

ニトログリセリン同様、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。静脈血管に選択性が高いが、血圧は下降する。¹⁾

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

作用発現時間：抗狭心症作用は1時間、血行動態に対する作用は2時間以内⁷⁾

作用持続時間：抗狭心症作用は8時間、血行動態に対する作用は12時間まで⁷⁾

VII. 薬物動態に関する項目

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>⁸⁾

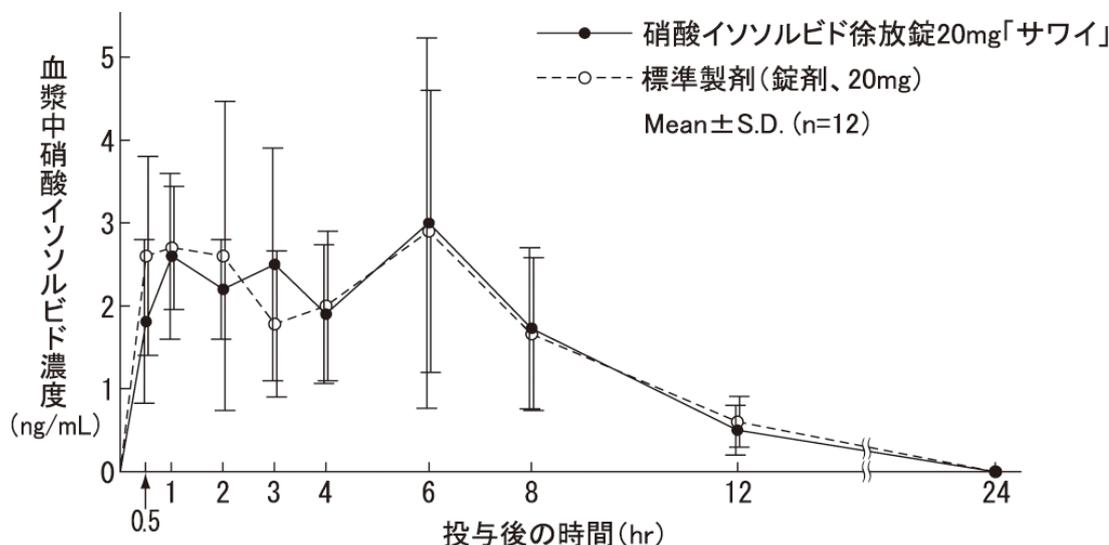
通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」：昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24hr
休薬期間	14日間
測定方法	ガスクロマトグラフィー

硝酸イソソルビド徐放錠20mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(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 (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「サワイ」	4.4±1.7	3.9±2.8	3.5±1.4	25.6±3.9
標準製剤(錠剤、20mg)	4.6±1.3	3.3±2.8	4.4±2.7	26.6±5.4

(Mean±S.D.)



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

該当資料なし

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

VII. - 1. -3) 参照

4) 消失速度定数

硝酸イソソルビド徐放錠20mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(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⁸⁾

$0.222 \pm 0.079 \text{hr}^{-1}$

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

約28%⁷⁾

3. 吸収.....

VII. - 1. -3) 参照

4. 分布.....

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

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

主として肝臓で代謝される。

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

肝初回通過効果を大きく受ける。⁷⁾

4) 代謝物の活性の有無及び比率

5-ISMN及び2-ISMNは薬理活性をもつ。⁷⁾

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

2) 排泄率

80～100%が24時間以内に尿中に排泄される。⁷⁾

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.....
 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……………
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〔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。〕
- 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。

- 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。

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 併用注意とその理由

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。

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

該当しない

3) その他の副作用

	頻度不明
循環器	めまい・ふらつき、熱感、潮紅、動悸、血圧低下、浮腫
精神神経系	頭痛、頭重、耳鳴、全身倦怠感、脱力感、不快感
過敏症 ^{注)}	発疹
消化器	悪心・嘔吐、胃部不快感、上腹部痛、食欲不振
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等

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

硝酸イソソルビド製剤の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は4.59%(463/10,098)であり、主な副作用は頭痛3.80%、めまい0.37%、ほてり0.18%、心悸亢進0.16%、嘔気0.13%等であった。⁹⁾

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

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	
	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	発疹

注) 投与を中止すること。

9. 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。

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。[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。]

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(使用経験が少ない)。

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

- 1) 服用時：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。
- 2) 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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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) 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. その他.....

IX. 非臨床試験に関する項目

硝酸イソソルビドの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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

ニトロ血管拡張薬はほとんどすべての平滑筋に作用する。気管平滑筋は、緊張している場合でも、していない場合でも弛緩する。胆嚢、胆管、Oddi括約筋などの胆道平滑筋はよく弛緩する。食道や胃腸の平滑筋も弛緩する。¹⁰⁾

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

LD₅₀(mg/kg)¹¹⁾

動物種	性	経口
マウス	♀	1,050
ラット	♂	945

2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

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 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意—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

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

バラ：1,000錠

7. 容器の材質

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：硝酸イソソルビドテープ40mg「サワイ」
 フランドル錠20mg/フランドルテープ40mg
 同効薬：ニトログリセリン、亜硝酸アミル、一硝酸イソソルビド等
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……………
- 硝酸イソソルビド徐放錠20mg「サワイ」
 製造販売承認年月日：2012年1月31日(販売名変更)、承認番号：22400AMX00104000
 サワドールL錠20mg(旧販売名)
 製造販売承認年月日：2008年3月13日(販売名変更)、承認番号：22000AMX00748000
 サワドールL錠(旧販売名)
 製造販売承認年月日：1989年12月6日、承認番号：(01AM)0759
11. 薬価基準収載年月日 ……………
- 硝酸イソソルビド徐放錠20mg「サワイ」：2012年12月14日(販売名変更)
 サワドールL錠20mg(旧販売名)：2008年6月20日(販売名変更)
 経過措置期間終了：2013年9月30日
 サワドールL錠(旧販売名)：1990年7月13日 経過措置期間終了：2009年3月31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……………
- サワドールL錠(旧販売名)
 再評価結果公表年月日：1998年3月12日
 再評価結果の内容：効能・効果が以下のように変更された。
 <変更前>狭心症、心筋梗塞(急性期を除く)、冠硬化症(慢性虚血性心疾患、無症候性虚血性心疾患、動脈硬化性心疾患)
 <変更後>狭心症、心筋梗塞(急性期を除く)、その他の虚血性心疾患
14. 再審査期間……………
- 該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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

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
103148501	2171011G1182	620314801

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) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十六改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, C-2057 - C-2061.
 - 2) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 17, 薬事日報社, 2003, p. 180.
 - 3) ~ 5) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
 - 6) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
 - 7) American Society of Health-System Pharmacists, AHFS Drug Information, 2011, p. 1822-1825.
 - 8) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
 - 9) 医薬品副作用情報, 第12分冊, 薬務公報社, 1988, p. 54-57.
 - 10) 高折修二他監訳, グッドマン・ギルマン 薬理書—薬物治療の基礎と臨床—, 第10版, 上巻, 廣川書店, 2003, p. 1074-1086.
 - 11) 薬事研究会編, 規制医薬品事典, 第5版, じほう, 1992, p. 219.
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

