

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 2008 に準拠して作成

経口浸透圧利尿・メニエール病改善剤

イソバイド®

ISOBIDE

（イソソルビド内用液剤）

剤 形	内用液剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方せん医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方せんにより使用すること
規 格 ・ 含 量	100mL 中イソソルビド 70g
一 般 名	和 名：イソソルビド（JAN） 洋 名：Isosorbide（JAN）
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：1968 年 4 月 18 日 薬価基準収載年月日：1968 年 6 月 1 日 発 売 年 月 日：1968 年 6 月 1 日
開発・製造販売（輸入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：興 和 株 式 會 社 販 売 元：興和創薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先 電 話 番 号 ・ F A X 番 号	TEL. : FAX. :
問 い 合 わ せ 窓 口	興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター 電話 0120-508-514 03-3279-7587 受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.kowa-souyaku.co.jp/medical/index.htm

本 IF は 2011 年 2 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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/> にてご確認ください。

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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	化合物群	9
1. 開発の経緯	1	2. 薬理作用	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	11
II. 名称に関する項目	2	1. 血中濃度の推移・測定法	11
1. 販売名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	12
2. 一般名	2	3. 吸収	12
3. 構造式又は示性式	2	4. 分布	12
4. 分子式及び分子量	2	5. 代謝	12
5. 化学名（命名法）	2	6. 排泄	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	7. 透析等による除去率	13
7. CAS 登録番号	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14
III. 有効成分に関する項目	3	1. 警告内容とその理由	14
1. 物理化学的性質	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	14
3. 有効成分の確認試験法	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	14
4. 有効成分の定量法	3	5. 慎重投与内容とその理由	14
IV. 製剤に関する項目	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14
1. 剤形	4	7. 相互作用	14
2. 製剤の組成	4	8. 副作用	14
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	9. 高齢者への投与	16
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	11. 小児等への投与	16
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
7. 溶出性	5	13. 過量投与	16
8. 生物学的試験法	5	14. 適用上の注意	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	15. その他の注意	16
10. 製剤中の有効成分の定量法	5	16. その他	16
11. 力価	5	IX. 非臨床試験に関する項目	17
12. 混入する可能性のある夾雑物	5	1. 薬理試験	17
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	5	2. 毒性試験	18
14. その他	5	X. 管理的事項に関する項目	19
V. 治療に関する項目	6	1. 規制区分	19
1. 効能又は効果	6	2. 有効期間又は使用期限	19
2. 用法及び用量	6	3. 貯法・保存条件	19
3. 臨床成績	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	19
VI. 薬効薬理に関する項目	9		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は			

5. 承認条件等	19
6. 包装	19
7. 容器の材質	19
8. 同一成分・同効薬	19
9. 国際誕生年月日	19
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	20
11. 薬価基準収載年月日	20
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	20
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	20
14. 再審査期間	20
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	20
16. 各種コード	20
17. 保険給付上の注意	20
XI. 文献	21
1. 引用文献	21
2. その他の参考文献	21
XII. 参考資料	22
1. 主な外国での発売状況	22
2. 海外における臨床支援情報	22
XIII. 備考	23
その他の関連資料	23

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イソソルビドは6価の糖アルコールであるD-ソルビトールから2分子の水が脱水された物質で、1927年 Müller&Hoffman によって初めて合成された。

イソソルビドは経口投与によって速やかに吸収され、体内において代謝されないため、血漿浸透圧を高め、その結果、利尿作用、脳圧降下作用、眼圧降下作用、内リンパ圧降下作用を示す^{1) 2) 3) 4)}。

米国においてイソソルビドは1965年に医薬品として承認された^{注)}。本邦においては、弊社にて浸透圧利尿薬「イソバイド」が開発され、利尿作用、脳圧降下作用及び眼圧降下作用を適応として、1968年に承認され、販売が開始された。

イソバイドは、その後、1988年にメニエール病治療薬としての適応が認められ、現在、主にメニエール病の治療薬として用いられている。

注) 現在米国では販売されていない

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 浸透圧利尿作用をもつイソソルビド経口製剤である。
- (2) メニエール病の病態である内リンパ水腫の軽減が示された。(水腫モルモット) (9頁参照)
- (3) めまい・耳鳴・難聴を主な症状とするメニエール病に対し改善効果を示す。(10頁参照)
- (4) イソバイドは、投与量の細かい調整が可能な500mL瓶と、携帯に便利な20mL、23mL、30mL分包品(スティック包装)がある。
- (5) 承認時の臨床試験、市販後の副作用頻度調査及びメニエール病に関する効能追加時の臨床試験により報告された症例1,126例中、83例(7.4%)に88件の副作用が認められている。その主なものは嘔気16件(1.4%)、悪心13件(1.2%)、下痢13件(1.2%)、嘔吐11件(1.0%)等の消化器症状であった。(15頁参照)

※禁忌を含む使用上の注意の詳細は「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イソバイド

(2) 洋名

ISOBIDE

(3) 名称の由来

一般名イソソルビドに由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

イソソルビド

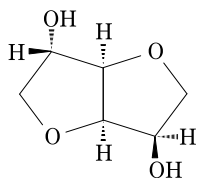
(2) 洋名（命名法）

Isosorbide (JAN)

(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: $C_6H_{10}O_4$

分子量: 146.14

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS登録番号

652-67-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は塊で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味は苦い。

(2) 溶解性

水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール（95）に溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

$[\alpha]_D^{20} = +45.0 \sim +46.0^\circ$ （脱水物に換算したもの 5g、水、50mL、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

日本薬局方「イソソルビド」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「イソソルビド」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形	内用液剤
色	無色～淡黄褐色
味	初め甘みと酸味があり、後やや苦い
におい	芳香あり

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

⬆001

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

pH：約 2.3（実測値の平均）

粘度（20℃）：約 12.3mPa・s（実測値の平均）

密度（20℃）：約 1.2g/cm³（実測値の平均）

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

100mL 中イソソルビドを 70g 含有

(2) 添加物

パラベン、サッカリン Na、香料、乳酸、D-ソルビトール

(3) その他

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

・ 瓶（500mL）の安定性

試験方法	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、 60%RH	36 ヶ月	ポリエチレン容器	全ての項目において規格範囲内であり、変化は認められなかった。

試験項目：含量、性状、確認試験、微生物限度試験（開始時及び 36 ヶ月目のみ実施）

・ 分包品（20mL 及び 30mL）の安定性

試験方法	保存条件	保存期間	保存形態	結果
相対比較試験	40℃、 75%RH	3 ヶ月	アルミ・ポリエチレンフィルム*	20mL 及び 30mL 分包品ともに規格範囲内であり、瓶/ポリエチレン容器（使用期限：3 年）との差は認められなかった。

試験項目：含量、性状、確認試験、微生物限度試験（開始時及び3ヵ月目のみ実施）

※接液層：ポリエチレン

・ 分包品（23mL）の安定性

試験方法	保存条件	保存期間	保存形態	結果
相対比較試験	40℃、 75%RH	3ヵ月	アルミ・ポリエチレンフィルム*	全ての項目において規格範囲内であり、ポリエチレン容器（使用期限：3年）との差は認められなかった。

試験項目：含量、性状、確認試験、質量偏差試験、微生物限度試験（開始時及び3ヵ月目のみ実施）

*接液層：ポリエチレン

※「使用期限」、「貯法・保存条件」については「X. 管理的事項に関する項目」を参照すること。

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）

該当しない

7. 溶出性

該当しない

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

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

旋光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

硫酸塩、類縁物質（ソルビタン、ソルビトール）

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

脳腫瘍時の脳圧降下、頭部外傷に起因する脳圧亢進時の脳圧降下、腎・尿管結石時の利尿、緑内障の眼圧降下、メニエール病

2. 用法及び用量

脳圧降下、眼圧降下、及び利尿を目的とする場合には、通常成人 1 日量 70～140mL を 2～3 回に分けて経口投与する。症状により適宜増量する。

メニエール病の場合には、1 日体重当り 1.5～2.0mL/kg を標準用量とし、通常成人 1 日量 90～120mL を毎食後 3 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減する。

必要によって冷水で 2 倍程度に希釈して経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果^{5) 6) 7) 8) 9) 10) 11)}

国内の 18 施設で臨床試験を実施した。

- (1) 脳腫瘍時の脳圧亢進に対して有効性が認められた⁵⁾。
- (2) 頭部外傷に伴う脳圧亢進に対して有効性が認められた⁶⁾。
- (3) 緑内障の眼圧亢進に対する有効率は、有効以上 55.2% (80 眼/145 眼)、やや有効以上 82.1% (119 眼/145 眼) であった⁷⁾。
- (4) 腎・尿管結石時の利尿による症状の改善（結石の移動）に対する有効率は、有効以上 51.2% (65/127)、やや有効以上 63.8% (81/127) であった⁸⁾。

国内の 17 施設で臨床試験（二重盲検及び一般臨床を含む）を実施した。

メニエール病に対する有用率は有用以上 40.2% (86/214)、やや有用以上 66.8% (143/214) であった^{10) 11)}。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

・脳圧降下、眼圧降下、及び利尿

該当資料なし

・メニエール病

目的：メニエール病に対するイソソルビドの至適用量を臨床的に確認する

試験デザイン	用量反応探索試験/多施設共同
対象	メニエール病の確実例および疑い例の患者 87 症例/12 施設
主な登録基準	「厚生省メニエール病調査研究班」のメニエール病診断基準にかなう 16 歳以上～65 歳以下の患者
主な除外基準	・血液、尿などの一般臨床検査値に著しい異常のみられる症例 ・妊娠中（妊娠している可能性のある症例を含む）および授乳中の症例
試験方法	イソパイドの 1 日投与量を 30、60、90、120mL の 4 群に分け、1 日 3 回毎食後 4 週間経口投与

主要評価項目	各投与群の全般改善度、安全度、有用度		
結果	主要評価 30 および 60mL 投与群では、高用量群に比べて改善度が下回ることから用量不足がうかがわれ、薬効発現の上での用量としては1日 90mL 以上の投与が必要と考えられた。 また、120mL 投与群では副作用発現率が他の群を上回るとともに安全度が劣ったが、全般改善度と安全度とを加味した有用度から判断すると、90mL 群と 120mL 群に有意差は認められなかった。		
	副作用		
	投与量	副作用発現例数	副作用名
	30mL	2 例/23 例	頭痛、胃もたれ感
	60mL	1 例/22 例	嘔気
	90mL	2 例/19 例	頭痛、不眠
	120mL	6 例/23 例	嘔吐、頭痛、口渇感、咽頭乾燥感、尿量増加、動悸、胃もたれ感、胃部不快感

注) 本剤のメニエール病に対して承認されている用法・用量は、「通常成人 1 日量 90～120mL を毎食後 3 回に分けて経口投与する」(抜粋)である。

11) 北原正章他：薬理と治療, 15. 2975 (1987)

(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

・脳圧降下

目的：脳脊髄圧亢進に対するイソソルビドの有効性をマンニトール、グリセリンと比較する

試験デザイン	オープン試験
対象	脳神経外科の入院、外来患者 (イソソルビド投与 36 例、マンニトール投与 3 例、グリセリン投与 2 例)
主な登録基準	浸透圧療法の適用となる患者(脳手術や空気脳室写のあと、あるいは頭部外傷などで脳室ドレナージを行った患者)
主な除外基準	異所性松果体腫で尿崩症を生じていた 1 例(各測定値が他症例と極端に異なるため除外した)
試験方法	イソソルビド 70%溶液(イソソルビドとして 0.5～2.0g/kg)を経口投与 対照として、20%マンニトール 500mL を静脈内投与またはグリセリン 1.5g/kg を経口投与
主要評価項目	脳脊髄液圧
副次評価項目	血清電解質、血清浸透圧、ヘマトクリット値、尿量など
結果	主要評価 イソソルビド経口投与により脳脊髄液圧は下降した。降圧作用の閾値は 0.5g/kg であり、その効果は投与量に比例して増加した(全減圧時間および降圧率を指標として効果を判定)。イソソルビドはグリセリンより効果が著しく、イソソルビド 1.5g/kg 経口投与の効果はマンニトール 2.0g/kg 静脈内投与に匹敵した。
	副次評価 まず血清浸透圧が上昇し、次いで著明な利尿と同時に血清浸透圧の下降がみられた。血清電解質に変化はみられなかった。

5) 長谷川弘他：新潟医学会雑誌, 82. 11 (1968)

- ・ 眼圧降下及び利尿

該当資料なし

- ・ メニエール病

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)

該当しない

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

マンニトール
グリセリン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位

細胞外液

作用機序

体内でほとんど代謝を受けないため、濃厚液を大量に投与すると組織中の水分を血液中に移動させる。腎糸球体で容易にろ過され、糸球体ろ過量（GFR）を増加させる。尿細管で再吸収されないため、尿細管腔内の浸透圧が上昇し、水の再吸収が抑制される。その結果、電解質及び水の排泄が増加し、組織中の水分量が減少するため、頭蓋内圧や眼圧が低下する¹²⁾。

内耳の血管条、内リンパ管に作用して内リンパ圧を降下させる。血管条の辺縁細胞内にイソソルビドが移行し、細胞内浸透圧を高める結果、内リンパとの間に浸透圧勾配が生じ内リンパを吸収する¹³⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 利尿作用¹⁾

イヌを用いた実験で、経口投与（1～2g/kg）後 30 分で尿量が増大した。イソソルビドは明らかな利尿作用を示す。

2) 脳圧降下作用²⁾

イヌを用いた実験で、経口投与（3g/kg）したところ脳脊髄圧は平均 36%低下し、1～1.5 時間後に最低値に達した。イソソルビドは頭蓋内圧降下作用を示す。

3) 眼圧降下作用³⁾

家兎を用いた実験で、経口投与（2g/kg）したところ眼圧は 45 分後に最低値に達した。イソソルビドは眼圧降下作用を示す。

4) 内リンパ圧降下作用⁴⁾

水腫モルモットを用いた実験で、頸静脈投与（1.6mL/kg（85w/v%））したところ内リンパ圧は 5～10 分でほぼ 0 に近い低下を示した。イソソルビドは内リンパ圧降下作用を示す。

5) 脳腫瘍時および頭部外傷に起因する脳圧亢進時の脳圧降下⁵⁾

脳幹腫瘍、小脳腫瘍、髄膜腫及び頭部外傷等の患者に対してイソソルビドとして 0.5g/kg または 1.0g/kg（イソバイドとして 0.71mL/kg または 1.43mL/kg）を単回経口投与した結果、脳圧降下作用が認められた。

なお、副作用は認められなかった。

6) 腎・尿管結石時の利尿

腎・尿管結石患者 21 例にイソバイド 70mL を冷却するか冷水で 2～3 倍に希釈して 1 日 2 回、14～75 日間投与した結果、15 例に結石の自然排出が認められた。

なお、副作用は認められなかった。(承認申請資料)

7) 緑内障の眼圧降下⁷⁾

緑内障の患者 15 例 (17 眼) に対してイソバイド 1.43mL/kg (イソソルビドとして 1.0g/kg) を 35% 溶液または 50% 溶液に希釈して単回経口投与した結果、10 眼で 20% 以上の眼圧降下が認められた。

なお、副作用は、悪心 1 件、嘔吐 1 件が認められた (同時に実施されたイソソルビドとして 1.5g/kg 投与群を含む)。

8) メニエール病に対する臨床試験成績¹⁰⁾

対象	厚生省メニエール調査研究班のメニエール病診断基準にてメニエール病確実例もしくは疑い例と診断された患者 57 症例/13 施設
方法	イソバイド 50～140mL を 1 日 2～3 回に分けて 4～449 日間投与し、主治医が自覚および他覚所見を検討して総合改善度を判定し、さらに総合改善度と副作用を勘案して有用度を判定した。
結果	総合改善度 イソバイド投与前後での観察・検査項目の重篤度の推移より判定した自覚および他覚所見に対する全般改善度を総合的に勘案して総合改善度を 5 段階法で判定した結果、「中等度改善」以上が 47.4%、「軽度改善」以上が 75.4%であった。
	副作用 57 例中 4 例 (7.0%) に 6 件の副作用が認められた。その内訳は不眠 2 件、胃重感、味覚低下、嘔気、頭痛が各 1 件であった。
	有用度 総合改善度と副作用を勘案して 5 段階で有用度を判定した結果、「有用」以上が 52.6%、「やや有用」以上が 77.2%であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間¹⁴⁾

絶食時：1.04±0.60 (hr)

摂食時：1.42±0.85 (hr)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与¹⁵⁾

健康成人男子 3 名にイソバイド 30mL (イソソルビドとして 21g) を単回経口投与し、イソソルビドの薬物動態を検討した。半減期 ($T_{1/2}$) は 6.84 ± 0.17 時間、体内平均滞留時間 (MRT) は 10.68 ± 0.80 時間、分布容積 (V_d) は 0.66 ± 0.03 L/kg であった。

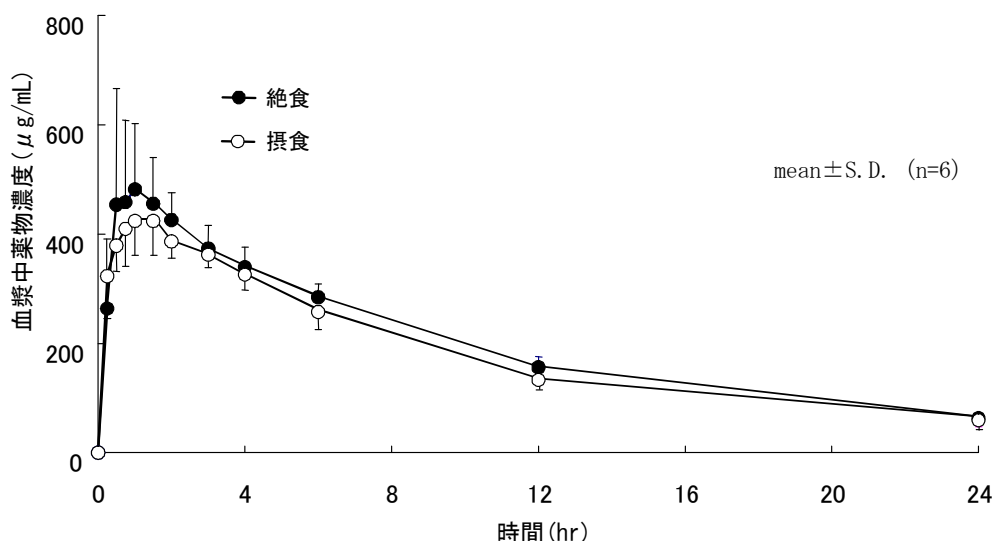
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

単回投与 (食事の影響)¹⁴⁾

健康成人男子 6 名に、イソバイド 30mL (イソソルビドとして 21g) を絶食および摂食条件下としてクロスオーバー法による単回経口投与にて血漿中薬物濃度を測定したところ、 T_{max} (最高血漿中薬物濃度到達時間) の延長、 C_{max} (最高血漿中薬物濃度) の低下が認められたものの、吸収量の指標となる AUC (血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積) には影響が認められなかった。



	C_{max} (μg/mL)	AUC_{24hr} (hr·μg/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
絶食時投与	596.8 ± 71.2	4823.0 ± 300.5	1.04 ± 0.60	8.21 ± 0.35
摂食時投与	439.3 ± 60.6	4372.1 ± 285.4	1.42 ± 0.85	8.16 ± 0.97

(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) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数¹⁵⁾

$2.25 \pm 1.31 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$

(イソバイド 30mL を健康成人男子 3 名に朝食後 30 分単回経口投与)

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数¹⁴⁾

$K_{el} \text{ (hr}^{-1}\text{)} : 0.085 \pm 0.004 \text{ (絶食)}, 0.086 \pm 0.011 \text{ (摂食)}$

(イソバイド 30mL を健康成人男子 6 名に単回経口投与)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

$V_d \text{ (L)} : 44.77 \pm 3.29 \text{ (絶食)}, 48.91 \pm 7.02 \text{ (摂食)}$

(イソバイド 30mL を健康成人男子 6 名に単回経口投与)

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

胃および小腸

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

ほとんど代謝を受けない。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に尿中

(2) 排泄率¹⁵⁾

健康成人男子 3 名にイソバイド 30mL (イソソルビドとして 21g) を単回経口投与し、イソソルビドの薬物動態を検討した。投与 24 時間後には投与量の約 80%が未変化体で尿中に排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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) 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 急性頭蓋内血腫のある患者〔急性頭蓋内血腫を疑われる患者に、頭蓋内血腫の存在を確認することなく本剤を投与した場合、脳圧により、一時止血していたものが、頭蓋内圧の減少とともに再び出血し始めることもあるので、出血源を処理し、再出血のおそれのないことを確認しない限り本剤を投与しないこと。〕

（解説）

- (1) 2011 年 2 月 15 日付厚労省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発 0125 第 1 号に基づく。
- (2) 1977 年 10 月 28 日付厚生省薬務局長通知 薬発第 1179 号に基づく。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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) 脱水状態の患者〔本剤の利尿作用により症状を悪化させることがある。〕
- (2) 尿閉又は腎機能障害のある患者〔本剤の利尿作用により症状を悪化させることがある。〕
- (3) うっ血性心不全のある患者〔浸透圧利尿作用のため循環血液量が増大し、心臓に負担をかけることがある。〕

（解説）

1977 年 10 月 28 日付厚生省薬務局長通知 薬発第 1179 号に基づく。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時の臨床試験、市販後の副作用頻度調査及びメニエール病に関する効能追加時の臨床試験により報告された症例 1,126 例中、83 例（7.4%）に 88 件の副作用が認められている。その主なものは嘔気 16 件（1.4%）、悪心 13 件（1.2%）、下痢 13 件（1.2%）、嘔吐 11 件（1.0%）等の

消化器症状であった。（効能追加時）

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下、動悸等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

2011 年 2 月 15 日付厚労省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発 0215 第 1 号に基づく。

(3) その他の副作用

その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
消 化 器	嘔気、悪心、下痢、嘔吐、食欲不振	
精神神経系	不眠、頭痛	
過 敏 症		発疹、紅斑

長期連用：電解質異常（頻度不明）を起こすことがある。

このような副作用があらわれた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。発疹、紅斑の副作用については投与を中止すること。

（解説）

消化器、長期連用：1977 年 10 月 28 日付厚生省薬務局長通知 薬発第 1179 号に基づく。

精神神経系：自主改訂（1988 年 2 月）に基づく。

過敏症：自主改訂（1997 年 2 月）に基づく（イソバイドの発売時から 1997 年 1 月までに発疹・紅斑等が 13 例集積されたため）。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覽

対 象 \ 時 期		1980 年までの調査	1981 年以降の調査	合計
調査症例数 A		912	214	1,126
副作用発現症例数 B		63	20	83
副作用発現件数		63	25	88
副作用発現症例率 (B/A×100) (%)		6.9	9.3	7.4
副作用の種類		1980 年までの調査	1981 年以降の調査	合計
		副作用発現件数 (%)		
消化器	嘔気	13 (1.4)	3 (1.4)	16 (1.4)
	悪心	13 (1.4)	—	13 (1.2)
	下痢	13 (1.4)	—	13 (1.2)
	嘔吐	10 (1.1)	1 (0.5)	11 (1.0)
	口渇	4 (0.4)	1 (0.5)	5 (0.4)
	上腹部熱感	4 (0.4)	—	4 (0.4)
	胃のもたれ	—	3 (1.4)	3 (0.3)
	胃重感	—	2 (0.9)	2 (0.2)
	食欲不振	2 (0.2)	—	2 (0.2)
	胃腸障害	1 (0.1)	—	1 (0.1)
	胃部不快感	—	1 (0.5)	1 (0.1)
	咽頭乾燥感	—	1 (0.5)	1 (0.1)
	腹鳴	—	1 (0.5)	1 (0.1)
	便秘	—	1 (0.5)	1 (0.1)
	味覚低下	—	1 (0.5)	1 (0.1)
	胸やけ	—	1 (0.5)	1 (0.1)

副作用の種類		1980年までの調査	1981年以降の調査	合計
		副作用発現件数（%）		
泌尿器	頻尿	3（0.3）	—	3（0.3）
	尿量増加	—	1（0.5）	1（0.1）
精神神経系	頭痛	—	4（1.9）	4（0.4）
	不眠	—	3（1.4）	3（0.3）
循環器	動悸	—	1（0.5）	1（0.1）

(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）

(1) 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下、動悸等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

副作用 過敏症：発疹、紅斑（頻度不明）

発疹、紅斑の副作用については投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。〕

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

副作用

長期連用：電解質異常（頻度不明）を起こすことがある。

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

該当しない

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

1) 循環器系

Urethan 麻酔下の成熟雄性ウサギ 5 匹および Phenobarbital 麻酔下のネコ 5 匹を用いて、イソソルビド 1g/kg、2g/kg、4g/kg の量をウサギは耳静脈、ネコにおいては股静脈より投与し、呼吸、血圧、心拍数、心電図について検討した。

a) 呼吸に対する作用

a-1：ウサギ 1g/kg、2g/kg 投与群においては著明な変化は認められなかったが、4g/kg 投与群において、呼吸数の増加および呼吸振幅の亢進が見られ、注射終了後 5 分にかけて最大に達した。そして 20 分後においても軽度の亢進が持続した。

a-2：ネコ 1g/kg、2g/kg 投与群においては著明な変化は認められなかったが、4g/kg 投与群において、注入時軽度の呼吸促迫、著明な呼吸振幅の亢進が認められた。注射終了後、徐々に回復に向かい、20 分後には投与前レベルに回復した。

b) 血圧に対する作用

b-1：ウサギ 4g/kg 投与群において、注入時軽度の上昇を示し、注射終了 5 分後には投与前レベルに回復した。

b-2：ネコ 4g/kg 投与群において、注入時軽度の上昇を示し、注射終了 10 分後には回復に向かうが、20 分後においても投与前レベルに回復しなかった。

c) 心拍数に対する作用

c-1：ウサギ 4g/kg 投与群において、注入時著明な減少を示し、一旦投与前レベルに回復し、再び徐々に減少を示した。

c-2：ネコ 4g/kg 投与群において、注入時軽度の減少を示したが、注射終了 5 分後には投与前レベルに回復した。

d) 心電図に与える影響

ウサギ、ネコにおける各投与群において特に著明な変化は認められなかった。

2) 摘出心臓に対する作用

食用ガエル（1 群 5 匹以上）を用いて、八木法により、イソソルビド濃度 1%、2%、4%、8%、16%に溶解した灌流液について検討した。

1%および 2%濃度群においては何等の変化も認められなかったが、4%群では振幅、拍動数に軽度の抑制が認められ、8%群では一過性に著明な緊張上昇を示した。16%群においては 8%群と同様に一過性の緊張上昇を示した後、拡張性の抑制に移行し、停止した。

尚、この実験においては対照薬として Mannitol を用いて同様の方法で行った。

Mannitol 1%、2%群では何等の変化も認められなかったが、4%群においては振幅の軽度の抑制と緊張上昇および拍動数の減少が認められ、8%および 16%群では収縮性停止をおこした。

3) 摘出腸管に対する作用

モルモットの摘出回腸を用いて、イソソルビド濃度（1 群 10 匹）1%、2%、4%、8%、16%について Magnus 法により検討した。

1%および 2%群においては作用はなく、4%群において軽度の自動律動の抑制を示し、8%群で自

動律動の停止を示した。16%では自動律動の停止の他に軽度の緊張低下を示した。尚対照として用いた Mannitol の各濃度群においては、1%群で作用なく、2%群で軽度の自動律動の抑制を示し、4%群で自動律動の停止を示した。

8%および 16%群では自動律動の停止とともに軽度の緊張低下を示した。

4) 摘出腓腸筋に対する作用

トノサマガエルの腓腸筋を用いて、腓腸筋および坐骨神経断端への電気刺激による攣縮に対する影響をイソソルビド濃度 1%、2%、4%、8%、16%について検討した。

腓腸筋の直接刺激による攣縮に対しては、4%、8%および 16%群で軽度の抑制を示し、坐骨神経刺激による攣縮に対しては、4%群で軽度の抑制、8%および 16%群でやや著明な抑制を示したが、2%以下ではいずれの場合も変化は認められなかった。

(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 (g/kg)

動物	性	経路		
		経口	腹腔内	静脈
マウス (JCL-ICR 系)	雄	27.0	13.6	10.07
	雌	27.9	16.4	9.75
ラット (JCL-SD 系)	雄	35.1	—	11.3
	雌	35.1	—	11.3

(2) 反復投与毒性試験

雄雌の JCL-SD 系ラットに 5、10、15g/kg のイソソルビドを 6 ヶ月連続経口投与した結果、異常は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

胎仔におよぼす影響

(マウス)

JCL-ICR 系初妊娠マウスに妊娠 7 日目より、12 日目に至る 6 日間毎日 1 回イソソルビド 5g/kg を経口投与し、妊娠 10 日齢の母胎及び胎仔の観察の結果、総着床数、生仔数、性比、生仔平均体重、外表奇形、骨格異常ならびに変異の出現等、薬剤投与による影響は認められていない。

(ラット)

JCL-SD 系初妊娠ラットに妊娠 9 日目より、14 日目に至る 6 日間毎日 1 回イソソルビド 3g/kg を経口投与し、妊娠 21 日齢の母体及び胎仔の観察の結果、薬剤投与による影響は認められていない。

(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

製剤：イソバイド 処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること
有効成分：イソソルビド 処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：瓶ラベル・外箱に表示（3年）

3. 貯法・保存条件

室温保存

「4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照

4. 薬剤取扱い上の注意点

取扱い上の注意

1. 本剤は保存条件により、多少色調の変化が見られることがあるが、品質、薬効には影響はない。
2. 500mL 瓶を開封後は密栓し冷所に保存すること。
3. 分包品は服用直前まで開封しないこと。服用後の残液は廃棄し、保存しないこと。

(1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

500mL 瓶、500mL×6 瓶、20mL×21 包、23mL×30 包、30mL×21 包

7. 容器の材質

500mL 瓶

瓶：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

分包品

ポリエステル／アルミ箔／ポリエステル／ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メニレット 70%ゼリー20g、30g

同効薬：D-マンニトール、グリセリン、アセタゾラミド

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1968 年 4 月 18 日

承認番号：(43AM) 579

11. 薬価基準収載年月日

1968 年 6 月 1 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

1988 年 2 月 22 日（メニエール病）

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）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
イソバイド	102690002	2139001S1028	612130050

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Shinaberger, J. H. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther., **158**. 460 (1967)
- 2) Wise, B. L. et al.:J. Neurosurg., **25**. 183 (1966)
- 3) Becker, B. et al.:Arch. Ophthalmol., **78**. 147 (1967)
- 4) 松原秀春：薬理と治療, **13**. 5087 (1985)
- 5) 長谷川弘他：新潟医学会雑誌, **82**. 11 (1968)
- 6) 明石勝興他：新薬と臨床, **17**. 887 (1968)
- 7) 行徳勝明他：眼科臨床医報, **62**. 25 (1968)
- 8) 大北健逸他：診療と新薬, **11**. 213 (1974)
- 9) 山崎勤他：耳鼻と臨床, **27**. 559 (1981)
- 10) 北原正章他：薬理と治療, **14**. 1055 (1986)
- 11) 北原正章他：薬理と治療, **15**. 2975 (1987)
- 12) 第十五改正日本薬局方解説書（廣川書店）C-423 (2006)
- 13) 矢沢代四郎：耳鼻臨床, **74**. 2450 (1981)
- 14) 保田国伸他：診療と新薬, **42**. 713 (2005)
- 15) 脇屋義文他：病院薬学, **22**. 145 (1996)

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

外国における発売状況

国名	台湾（中華民国）
販売名	ISOBIDE SOLUTION
会社名	宜泰貿易有限公司
発売年	1994 年
剤形	内用液剤
成分・含量	100mL 中イソソルビドを 70g 含有
効能・効果	脳腫瘍時の脳圧降下、頭部外傷に起因する脳圧亢進時の脳圧降下、腎・尿管結石時の利尿、緑内障の眼圧降下、メニエール病
用法・用量	脳圧降下、眼圧降下、及び利尿を目的とする場合には、通常成人 1 日量 70～140mL を 2～3 回に分けて経口投与する。症状により適宜増量する。メニエール病の場合には、1 日体重当り 1.5～2.0mL/kg を標準用量とし、通常成人 1 日量 90～120mL を毎食後 3 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減する。 必要によって冷水で 2 倍程度に希釈して経口投与する。

国名	韓国
販売名	ISOBIDE Solution
会社名	槿華製薬株式会社（KUNWHA Pharmaceutical Co., Ltd.）
発売年	2010 年
剤形	内用液剤
成分・含量	100mL 中イソソルビドを 70g 含有
効能・効果	脳腫瘍時の脳圧降下、頭部外傷に起因する脳圧亢進時の脳圧降下、メニエール病
用法・用量	脳圧降下を目的とする場合には、通常成人 1 日量 70～140mL を 2～3 回に分けて経口投与する。症状により適宜増量する。 メニエール病の場合には、1 日体重当り 1.5～2.0mL/kg を標準用量とし、通常成人 1 日量 90～120mL を毎食後 3 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減する。 必要によって冷水で 2 倍程度に希釈して経口投与する。

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

該当資料なし

