

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領(1998年9月)に準拠して作成

虚血性心疾患治療剤 < 持効錠 >
処方せん医薬品

硝酸イソソルビド[®]徐放錠
20mg「タイヨー」

ISOSORBIDE DINITRATE
硝酸イソソルビド徐放錠

剤 形	錠剤
規 格 ・ 含 量	1錠中：硝酸イソソルビド……………20mg
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：2007年8月16日 薬価基準収載年月日：2009年3月24日 発売年月日：1990年7月13日
開発・製造・輸入・発 売・提携・販売会社名	製造販売元：大洋薬品工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本I Fは2009年3月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床成績等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

1 . 概要に関する項目	1	8 . 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
1 - 1 . 開発の経緯	1	8 - 1 . 警告内容とその理由	18
1 - 2 . 製品の特徴及び有用性	1	8 - 2 . 禁忌内容とその理由	18
2 . 名称に関する項目	2	8 - 3 . 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	18
2 - 1 . 販売名	2	8 - 4 . 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	18
2 - 2 . 一般名	2	8 - 5 . 慎重投与内容とその理由	18
2 - 3 . 構造式又は示性式	2	8 - 6 . 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
2 - 4 . 分子式及び分子量	2	8 - 7 . 相互作用	19
2 - 5 . 化学名（命名法）	2	8 - 8 . 副作用	20
2 - 6 . 慣用名、別名、略号、記号番号	2	8 - 9 . 高齢者への投与	20
2 - 7 . CAS 登録番号	2	8 - 10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
3 . 有効成分に関する項目	3	8 - 11 . 小児等への投与	20
3 - 1 . 有効成分の規制区分	3	8 - 12 . 臨床検査結果に及ぼす影響	20
3 - 2 . 物理化学的性質	3	8 - 13 . 過量投与	21
3 - 3 . 有効成分の各種条件下における安定性	3	8 - 14 . 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	21
3 - 4 . 有効成分の確認試験法	4	8 - 15 . その他の注意	21
3 - 5 . 有効成分の定量法	4	8 - 16 . その他	21
4 . 製剤に関する項目	5	9 . 非臨床試験に関する項目	22
4 - 1 . 剤形	5	9 - 1 . 一般薬理	22
4 - 2 . 製剤の組成	5	9 - 2 . 毒性	22
4 - 3 . 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	10 . 取扱い上の注意等に関する項目	23
4 - 4 . 製剤の各種条件下における安定性	6	10 - 1 . 有効期間又は使用期限	23
4 - 5 . 調製法及び溶解後の安定性	6	10 - 2 . 貯法・保存条件	23
4 - 6 . 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	10 - 3 . 薬剤取扱い上の注意点	23
4 - 7 . 混入する可能性のある夾雑物	6	10 - 4 . 承認条件	23
4 - 8 . 溶出試験	7	10 - 5 . 包装	23
4 - 9 . 生物学的試験法	11	10 - 6 . 同一成分・同効薬	23
4 - 10 . 製剤中の有効成分の確認試験法	11	10 - 7 . 国際誕生年月日	23
4 - 11 . 製剤中の有効成分の定量法	11	10 - 8 . 製造販売承認年月日及び承認番号	23
4 - 12 . 力価	11	10 - 9 . 薬価基準収載年月日	23
4 - 13 . 容器の材質	11	10 - 10 . 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	23
4 - 14 . その他	11	10 - 11 . 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
5 . 治療に関する項目	12	10 - 12 . 再審査期間	23
5 - 1 . 効能又は効果	12	10 - 13 . 長期投与の可否	24
5 - 2 . 用法及び用量	12	10 - 14 . 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	24
5 - 3 . 臨床成績	12	10 - 15 . 保険給付上の注意	24
6 . 薬効薬理に関する項目	13	11 . 文献	25
6 - 1 . 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	11 - 1 . 引用文献	25
6 - 2 . 薬理作用	13	11 - 2 . その他の参考文献	25
7 . 薬物動態に関する項目	14	12 . 参考資料	26
7 - 1 . 血中濃度の推移・測定法	14	12 - 1 . 主な外国での発売状況	26
7 - 2 . 薬物速度論的パラメータ	16	13 . 備考	27
7 - 3 . 吸収	16	13 - 1 . その他の関連資料	27
7 - 4 . 分布	16		
7 - 5 . 代謝	16		
7 - 6 . 排泄	17		
7 - 7 . 透析等による除去率	17		

1 . 概要に関する項目

1 - 1 . 開発の経緯

硝酸イソソルビド (ISDN) は 1937 年に合成され、効果の持続時間が長く優れていることが報告され、狭心症治療薬として広く使用されるようになった。わが国では 1976 年に日本薬局方に収載され徐放錠は 1981 年に発売された。

弊社は、後発医薬品として「コンスピット錠」を開発企画し、薬発第 698 号 (昭和 55 年 5 月 30 日) に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、1990 年 2 月に承認を取得、同年 7 月に上市した。

2000 年 9 月 19 日付 医薬発第 935 号「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」に基づき、販売名を「コンスピット錠」から有効成分・含有量を表示した「硝酸イソソルビド徐放錠 20mg 「タイヨー」」に変更し、2007 年 8 月に承認された。

1 - 2 . 製品の特徴及び有用性

硝酸イソソルビドは心臓に対する前負荷及び後負荷を軽減するとともに冠血管及び末梢血管の血管平滑筋を直接的に拡張して心筋酸素需要を調整することにより心機能の改善を示す。硝酸イソソルビド徐放錠 20mg 「タイヨー」は、この硝酸イソソルビドの効果持続性を目的として製剤設計された硝酸イソソルビド持効錠である。

2 . 名称に関する項目

2 - 1 . 販売名

和名

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg 「タイヨー」

洋名

ISOSORBIDE DINITRATE

名称の由来

主成分「硝酸イソソルビド」より命名

2 - 2 . 一般名

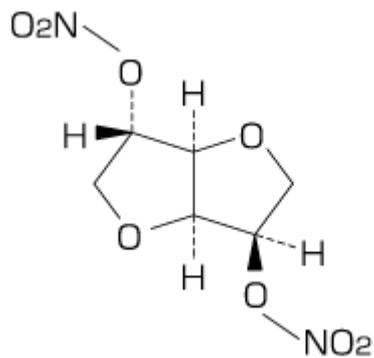
和名（命名法）

硝酸イソソルビド

洋名（命名法）

Isosorbide dinitrate

2 - 3 . 構造式又は示性式



2 - 4 . 分子式及び分子量

分子式：C₆H₈N₂O₈

分子量：236.14

2 - 5 . 化学名（命名法）

1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol dinitrate

2 - 6 . 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

2 - 7 . CAS 登録番号

87-33-2

3 . 有効成分に関する項目

3 - 1 . 有効成分の規制区分

-

3 - 2 . 物理化学的性質

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り、急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

溶解性

溶 媒	溶解性(1gを溶かすに要する溶媒量)
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1mL未満
アセトン	1mL未満
クロロホルム	1mL以上 10mL未満
トルエン	1mL以上 10mL未満
メタノール	10mL以上 30mL未満
エタノール(95)	10mL以上 30mL未満
ジエチルエーテル	10mL以上 30mL未満
水	10000mL以上

溶解度(37)¹⁾: pH1.2 : 1.2mg/mL
pH4.0 : 1.2mg/mL
pH6.8 : 1.2mg/mL
水 : 1.2mg/mL

吸湿性

該当資料なし

融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

酸塩基解離定数

解離基を持たない

分配係数

該当資料なし

その他の主な示性値

旋光度 []_D²⁰: +134 ~ +139° [脱水物に換算したもの 1g、エタノール(95)、100mL、100 mm]

3 - 3 . 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

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。

3 - 4 . 有効成分の確認試験法

- (1)本品の硫酸溶液に硫酸鉄()試液を層積したときの境界面は褐色の輪帯を生じる。
- (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 - 5 . 有効成分の定量法

窒素定量法

4 . 製剤に関する項目

4 - 1 . 剤形

剤形の区別及び性状

剤形の区別：徐放錠

販 売 名	性 状	外 形		
		直径 (mm)	重量 (mg)	厚さ (mm)
硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「タイヨー」	白色にうすい灰色又は淡黄色の不定形のはん点がある徐放錠で、においはないが、又はわずかに特異なにおいがある。	8	190	3.6

製剤の物性

該当資料なし

識別コード

販 売 名	PTP識別コード	薬剤本体識別コード
硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「タイヨー」	 PO 	PO

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

酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

4 - 2 . 製剤の組成

有効成分（活性成分）の含量

1 錠中 硝酸イソソルビドを 20 mg 含有

添加物

エチルセルロース、カルナウバロウ、結晶セルロース、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース

4 - 3 . 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4 - 4 . 製剤の各種条件下における安定性 ²⁾³⁾

加速試験

保存条件：PTP 包装、40 ± 1 、75 ± 5%RH

試験項目	規格		試験開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状	白色にうすい灰色 又は淡黄色の不定 形のはん点がある 徐放錠		白色に淡黄色 の不定形のは ん点がある徐 放錠であった。	白色に淡黄色 の不定形のは ん点がある徐 放錠であった。	白色に淡黄色 の不定形のは ん点がある徐 放錠であった。	白色に淡黄色 の不定形のは ん点がある徐 放錠であった。
放出試験 (%)	1 時間	20 ~ 40	30.3 ~ 39.4	29.5 ~ 43.2	30.3 ~ 42.6	31.5 ~ 43.4
	4 時間	30 ~ 60	68.7 ~ 74.9	69.8 ~ 75.2	69.8 ~ 77.7	71.4 ~ 78.4
	8 時間	70 以上	81.6 ~ 92.3	81.4 ~ 91.7	81.5 ~ 91.3	82.9 ~ 92.4
定量(%) 平均 ± S.D.	95 ~ 105%		100.0 ± 0.6	100.6 ± 0.5	100.0 ± 0.8	99.8 ± 0.4

無包装時の安定性

保存条件	性状	色差 (dE)	硬度 (kg)	溶出試験(%) (規格：4時間20 ~ 50%，8時間40 ~ 70%， 24時間70%以上)			定量 ^{注4)} (%)
				4 時間	8 時間	24 時間	
試験開始時	白色に淡黄色の不定 形のはん点がある徐 放錠でわずかに特異 なにおいがあった。	-	7.4	33.4 ~ 37.3	48.9 ~ 53.2	80.2 ~ 84.7	100
40 3ヵ月 ^{注1)}	白色に淡黄色の不定 形のはん点がある徐 放錠でわずかに特異 なにおいがあった。	1.11	7.3	32.4 ~ 35.6	48.4 ~ 51.9	77.5 ~ 82.6	99.3
25・75%RH 3ヵ月 ^{注2)}	白色に淡黄色の不定 形のはん点がある徐 放錠でわずかに特異 なにおいがあった。	0.75	7.4	29.2 ~ 34.6	44.6 ~ 49.3	73.4 ~ 80.4	99.3
60万lx・hr ^{注3)}	白色に淡黄色の不定 形のはん点がある徐 放錠でわずかに特異 なにおいがあった。	1.28	7.2	31.6 ~ 37.1	46.6 ~ 52.4	77.1 ~ 82.3	100.2

注 1) 遮光気密瓶で保管した。

注 2) 遮光開放瓶で保管した。

注 3) 透明気密容器で保管した。

注 4) 試験開始時を 100 とした残存率で示した。

4 - 5 . 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

4 - 6 . 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

4 - 7 . 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

4 - 8 . 溶出試験⁴⁾

(1) 溶出挙動における類似性

(「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」)

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「タイヨー」につき、標準製剤を対照として、品質再評価で指定された4種類の試験液を用いて溶出試験を実施した。

1. 試験条件

試験方法： 日本薬局方 (JP15) 一般試験法溶出試験法パドル法

試験条件：

試験液温： 37 ± 0.5

試験液量： 900mL

試験液：

< 回転数： 毎分 75 回転 >

・ 日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH1.2)

・ 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.0)

・ 薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 : 2) (pH6.8)

・ 水 (日局精製水)

ベッセル数: 各 6 ベッセル

試験時間： 通常、pH 1.2 では 2 時間、その他の試験液では 24 時間とする。

但し、標準製剤の平均溶出率が 85% を越えた時点で試験を終了することができる。

測定方法： 液体クロマトグラフィー

2. 試験結果

試験製剤：硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「タイヨー」

標準製剤：錠剤、20mg

判定基準：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成13年5月31日
医薬審第786号）」に基づく

1) pH1.2, 75rpm

標準製剤の最終時間（120分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲にあった。

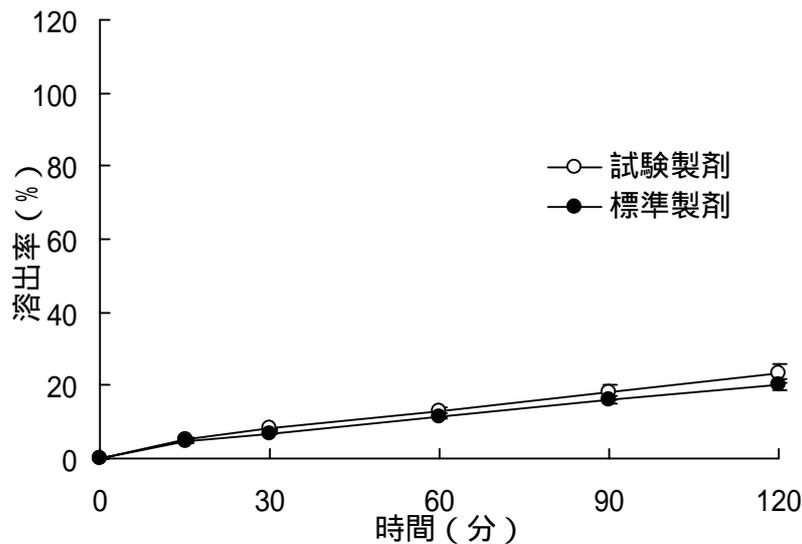


図1 溶出曲線 (pH1.2, 75rpm)

2) pH4.0, 75rpm

標準製剤の平均溶出率が30% (240分)、50% (480分)及び80% (1440分)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の $\pm 15\%$ の範囲にあった。

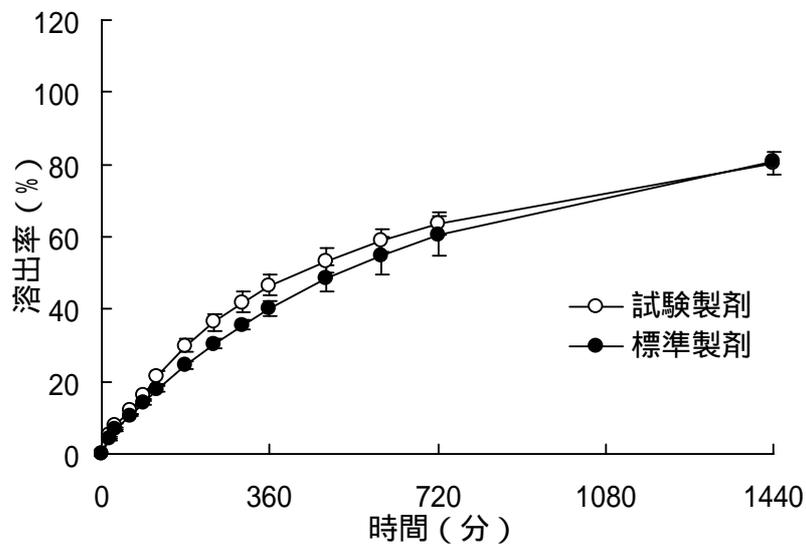


図2 溶出曲線 (pH4.0, 75rpm)

3) pH6.8 , 75rpm

標準製剤の平均溶出率が 30% (300 分)、50% (720 分) 及び最終時間 (1440 分) 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の $\pm 15\%$ の範囲にあった。

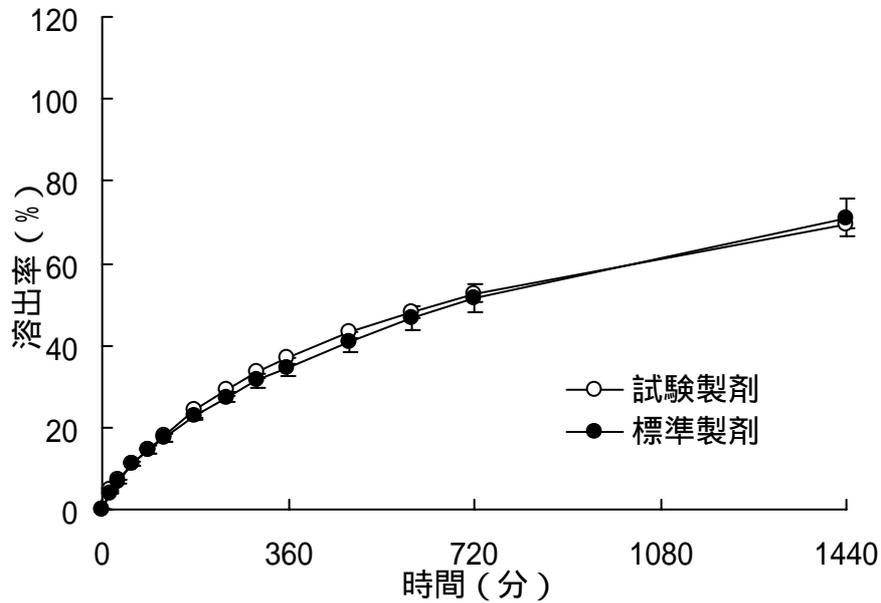


図 3 溶出曲線 (pH6.8 , 75rpm)

4) 水 , 75rpm

標準製剤の平均溶出率が 30% (360 分)、50% (720 分) 及び最終時間 (1440 分) 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の $\pm 15\%$ の範囲にあった。

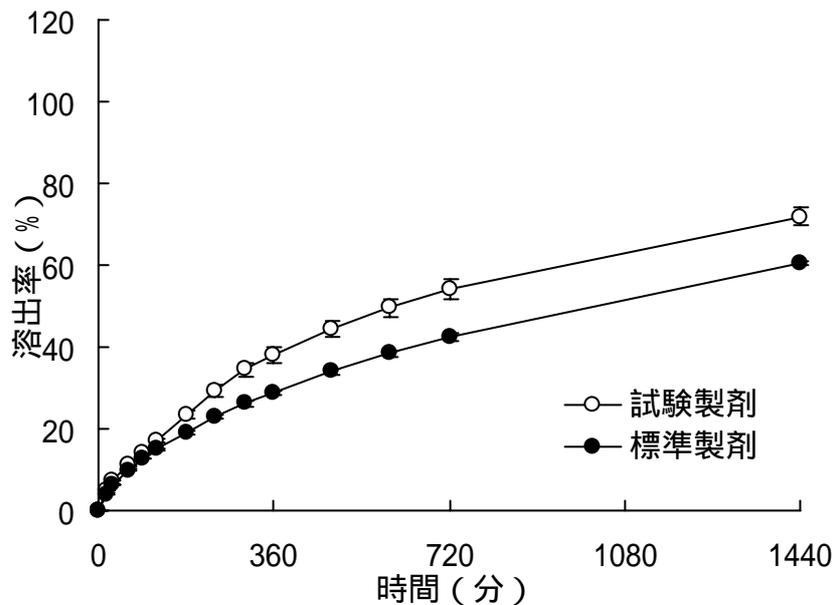


図 4 溶出曲線 (水 , 75rpm)

3. 硝酸イソソルビド徐放錠20mg「タイヨー」の溶出挙動の類似性

試験条件				標準製剤 (%)	硝酸イソソルビド 徐放錠20mg「タイヨー」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率	平均溶出率	
パドル法	75回転	pH1.2	120	20.2	23.3	範囲内
			240	30.5	36.3	範囲内
		pH4.0	480	48.6	53.3	範囲内
			1440	80.8	80.3	範囲内
		pH6.8	300	31.4	33.5	範囲内
			720	51.5	52.3	範囲内
			1440	71.1	69.4	範囲内
		水	360	28.9	38.0	範囲内
			720	42.4	54.3	範囲内
			1440	60.5	71.9	範囲内

(2) 公的溶出規格への適合

日本薬局方外医薬品規格第三部 に定められた硝酸イソソルビド徐放錠20mgの溶出規格に適合していることが確認されている。

4 - 9 . 生物学的試験法

該当しない

4 - 10 . 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)本品の硫酸溶液に硫酸鉄()試液を層積したときの境界面は褐色の輪帯を生じる。

(2)赤外吸収スペクトル測定法

(3)液体クロマトグラフィー

4 - 11 . 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

4 - 12 . 力価

該当しない

4 - 13 . 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

4 - 14 . その他

特になし

5 . 治療に関する項目

5 - 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・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。

5 - 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。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤はかまらずに服用すること。

5 - 3 . 臨床成績

臨床効果

該当資料なし

臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

検証的試験

1)無作為化平行用量反応試験

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

治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

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

6 . 薬効薬理に関する項目

6 - 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、一硝酸イソソルビド、ニコランジル 等

6 - 2 . 薬理作用⁵⁾

作用部位・作用機序

硝酸イソソルビドは心臓に対する前負荷及び後負荷を軽減するとともに冠血管及び末梢血管の血管平滑筋を直接的に拡張して心筋酸素需要を調整することにより心機能の改善を示す。

薬効を裏付ける試験成績

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「タイヨー」は、硝酸イソソルビドの効果持続性を目的として製剤設計された硝酸イソソルビド持効錠である。

(1)作用持続性

硝酸イソソルビド錠（非持効錠 20mg/body, p.o.）は、イヌにおいて投与後 1 時間より脈圧減少を示したが、5 時間後には脈圧の回復が認められた。

一方、硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「タイヨー」(80mg/body, p.o.) は、投与後 2 ~ 8 時間にわたって脈圧減少作用を示し、本剤の持続的効果が認められた。

また、この持続的脈圧減少作用には血清中未変化体イソソルビド濃度との相関性が認められた。

(2)循環器系に対する作用

硝酸イソソルビド (0.05 ~ 0.15mg/kg, i.v.) は、イヌにおいて冠血流量の増加、最大脈圧及び左心室内圧の減少作用を示した。本剤の冠血流量増加作用はジルチアゼムより強力であった。

(3)抗狭心症作用

硝酸イソソルビド (30, 100mg/kg, p.o.) は、ラットのバソプレッシン誘発狭心症において心電図 ST 下降を有意に抑制し、抗狭心症作用が認められた。

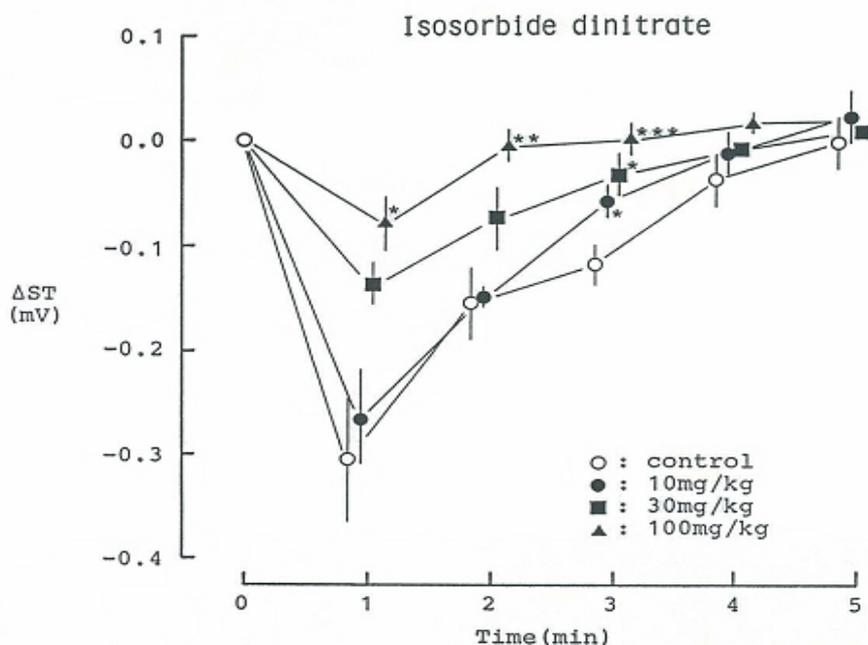


Fig. 1 ラットのバソプレッシン誘導 ST 下降に対する硝酸イソソルビドの作用
硝酸イソソルビドは、バソプレッシン静注の 30 分前に経口投与した
(n=5、平均 ± 標準誤差 * : p < 0.05、** : p < 0.01、*** : p < 0.001)

7. 薬物動態に関する項目

7-1. 血中濃度の推移・測定法

治療上有効な血中濃度

該当資料なし

最高血中濃度到達時間⁶⁾

絶食投与：約 3.4 時間

食後投与：約 3.9 時間

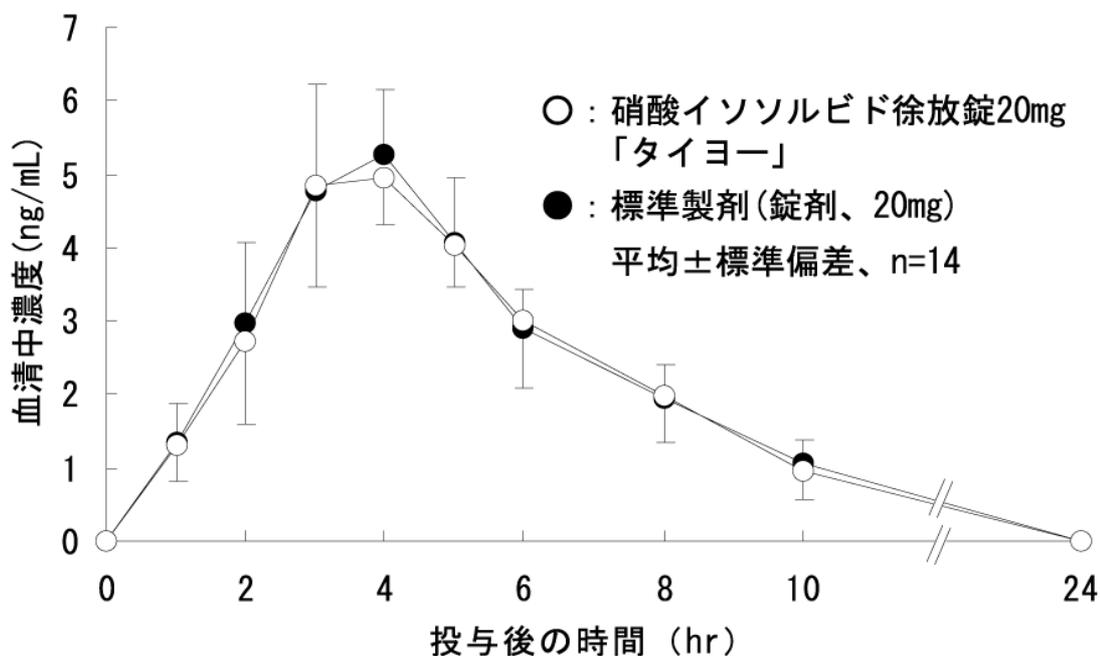
通常用量での血中濃度⁶⁾

生物学的同等性試験

[「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)に規定する「生物学的同等性に関する試験基準」による]

絶食投与

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「タイヨー」と標準製剤を、2 剤 2 期のクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(硝酸イソソルビドとして 20mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して、GC/MS 法にて血清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。



薬物動態パラメータ

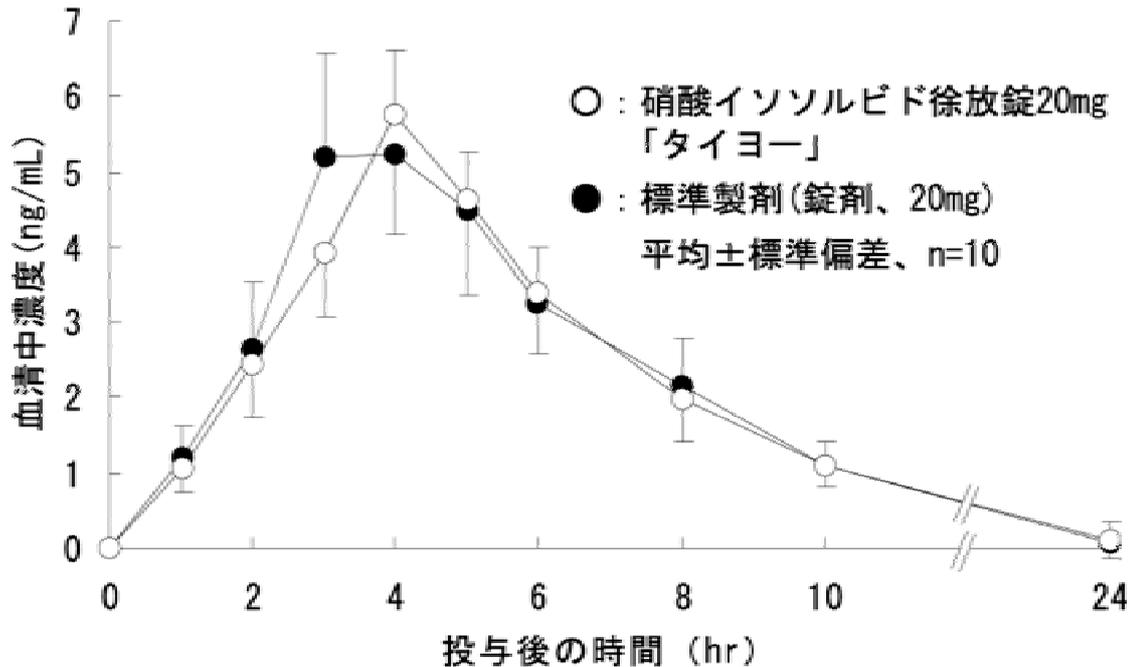
(平均 ± 標準偏差、n=14)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「タイヨー」	20	33.9 ± 5.4	5.4 ± 1.1	3.4 ± 0.5	2.5 ± 0.8
標準製剤 (錠剤、20 mg)	20	35.1 ± 6.9	5.7 ± 0.9	3.6 ± 0.5	2.7 ± 0.5

血清中濃度並びに 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。

食後投与

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「タイヨー」と標準製剤を、2剤2期のクロスオーバー法によりそれぞれ1錠（硝酸イソソルビドとして20mg）健康成人男子に食後単回経口投与して、GC/MS法にて血清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。



薬物動態パラメータ

(平均 ± 標準偏差、n=10)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「タイヨー」	20	36.3 ± 4.0	5.9 ± 0.8	3.9 ± 0.3	3.1 ± 2.1
標準製剤 (錠剤、20 mg)	20	37.3 ± 5.8	6.0 ± 0.9	3.5 ± 0.7	3.1 ± 1.6

血清中濃度並びに 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。

中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

7 - 2 . 薬物速度論的パラメータ

吸収速度定数

該当資料なし

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

消失速度定数

該当資料なし

クリアランス

該当資料なし

分布容積

該当資料なし

血漿蛋白結合率

該当資料なし

7 - 3 . 吸収

該当資料なし

7 - 4 . 分布

血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

胎児への移行性

該当資料なし

乳汁中への移行性

該当資料なし

髄液への移行性

該当資料なし

その他の組織への移行性

該当資料なし

7 - 5 . 代謝

代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

代謝に参与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

7 - 6 . 排泄

排泄部位

該当資料なし

排泄率

該当資料なし

排泄速度

該当資料なし

7 - 7 . 透析等による除去率

腹膜透析

該当資料なし

血液透析

該当資料なし

直接血液灌流

該当資料なし

8 . 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8 - 1 . 警告内容とその理由

該当記載事項なし

8 - 2 . 禁忌内容とその理由

【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）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）

8 - 3 . 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「5 . 治療に関する項目」を参照すること

8 - 4 . 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「5 . 治療に関する項目」を参照すること

8 - 5 . 慎重投与内容とその理由

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）

8 - 6 . 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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に注意すること。

(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）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。

8 - 7 . 相互作用

併用禁忌とその理由（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（バイアグラ錠） バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ錠） タダラフィル（シアリス錠）	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。

併用注意とその理由（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 - 8 . 副作用

副作用の概要

1) 重大な副作用と初期症状

該当記載事項なし

2) その他の副作用

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。

	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。

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

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

薬物アレルギーに対する注意及び試験法

8 - 2(5)、8 - 8 2) 「過敏症」の項参照

8 - 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。

8 - 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]

8 - 11 . 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない) 。

8 - 12 . 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

8 - 13. 過量投与

該当記載事項なし

8 - 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- (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）

8 - 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。

8 - 16. その他

該当記載事項なし

9 . 非臨床試験に関する項目

9 - 1 . 一般薬理

該当資料なし

9 - 2 . 毒性

単回投与毒性試験

該当資料なし

反復投与毒性試験

該当資料なし

生殖発生毒性試験

該当資料なし

その他の特殊毒性

該当資料なし

10. 取扱い上の注意等に関する項目

10 - 1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

10 - 2. 貯法・保存条件

-

10 - 3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分：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)

取扱い上の注意：

安定性試験結果の概要²⁾

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、硝酸イソソルビド徐放錠20mg「タイヨー」は通常の市場流通下において安定であることが推測された。

10 - 4. 承認条件

該当しない

10 - 5. 包装

PTP包装：100錠(10錠×10)、1,200錠(10錠×120)

10 - 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フランドル錠20mg(トーアエイヨー＝アステラス)

同効薬：一硝酸イソソルビド製剤、ニトログリセリン製剤等

10 - 7. 国際誕生年月日

該当しない

10 - 8. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007年8月16日

承認番号：21900AMX01167000

10 - 9. 薬価基準収載年月日

2009年3月24日

10 - 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10 - 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

薬効再評価結果公示日：1998年3月12日

「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)」から
「その他の虚血性心疾患」へ変更

品質再評価結果公示日：2003年9月25日

10 - 12. 再審査期間

該当しない

10 - 13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)による薬剤投与期間の制限を受けない。

10 - 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2171011G1166

10 - 15. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

11 . 文献

11 - 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.17 ” ,2003
- 2)大洋薬品工業株式会社内資料（安定性試験）
- 3)大洋薬品工業株式会社内資料（安定性試験）
- 4)大洋薬品工業株式会社内資料（溶出試験）
- 5)大洋薬品工業株式会社内資料（薬効薬理試験）
- 6)大洋薬品工業株式会社内資料（生物学的同等性試験）

11 - 2 . その他の参考文献

特になし

12. 参考資料

- 12 - 1. 主な外国での発売状況
該当しない

13. 備考

- 13 - 1. その他の関連資料
特になし

<文献請求先>

大洋薬品工業株式会社 タイヨーDIセンター
〒453 0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL 0120 080 601 FAX (052) 459 2853