

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 2018（2019 年更新版）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「NIG」

一硝酸イソソルビド錠 20mg「NIG」

Isosorbide Mononitrate Tablets

剤 形	素錠		
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規 格 ・ 含 量	10mg：1 錠中一硝酸イソソルビド 10mg 含有 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・販売開始 年月日		10mg	20mg
	製造販売承認	2010 年 7 月 15 日	2010 年 8 月 3 日
	薬価基準収載	2023 年 6 月 16 日	2023 年 6 月 16 日
	販 売 開 始	2011 年 11 月 28 日	2002 年 7 月 5 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発 売 元：日医工株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問 い 合 わ せ 窓 口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/		

本 IF は 2024 年 1 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ...	14
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	14
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	16
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	17
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	17
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	17
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	17
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	18
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	18
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	18
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	18
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	19
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	19
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	19
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	20
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	20
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	21
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	22
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	23
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	10. 過量投与.....	23
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	11. 適用上の注意.....	23
9. 溶出性.....	9	12. その他の注意.....	23
10. 容器・包装.....	10	IX. 非臨床試験に関する項目	25
11. 別途提供される資材類.....	10	1. 薬理試験.....	25
12. その他.....	11	2. 毒性試験.....	25
V. 治療に関する項目	12	X. 管理的事項に関する項目	26
1. 効能又は効果.....	12	1. 規制区分.....	26
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12	2. 有効期間.....	26
3. 用法及び用量.....	12	3. 包装状態での貯法.....	26
4. 用法及び用量に関連する注意.....	12	4. 取扱い上の注意点.....	26
5. 臨床成績.....	12	5. 患者向け資材.....	26

略 語 表

6. 同一成分・同効薬.....	26
7. 国際誕生年月日	26
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	26
9. 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
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	27
11. 再審査期間	27
12. 投薬期間制限に関する情報	27
13. 各種コード	27
14. 保険給付上の注意	27
X I. 文献.....	28
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献.....	28
X II. 参考資料.....	29
1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	30
X III. 備考.....	31
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たったの参考情報.....	31
2. その他の関連資料.....	32

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
5-ISMN	一硝酸イソソルビド
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
C _{max}	最高血中濃度
t _{max}	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、一硝酸イソソルビドを有効成分とする狭心症治療用 ISMN 製剤である。

「アيسラール錠 20mg」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、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、2002 年 3 月 14 日に承認を取得、2002 年 7 月 5 日に販売を開始した。（医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づき承認申請）

2005 年 5 月 31 日、再評価（品質再評価）の結果、薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

規格追加製剤として「一硝酸イソソルビド錠 10mg「タイヨー」」の開発を武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験を実施し、2010 年 7 月 15 日に承認を取得、2011 年 11 月 28 日に販売を開始した。（薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき承認申請）

2010 年 8 月 3 日、販売名を「アيسラール錠 20mg」から「一硝酸イソソルビド錠 20mg「タイヨー」」に変更の承認を取得し、2011 年 11 月 28 日に薬価基準収載された。（医薬発第 935 号（平成 12 年 9 月 19 日））

2023 年 6 月 1 日、「一硝酸イソソルビド錠 10mg「NIG」」及び「一硝酸イソソルビド錠 20mg「NIG」」は、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「タイヨー」から「NIG」に変更した。

2023 年 6 月 16 日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- （1）本剤は、一硝酸イソソルビドを有効成分とする狭心症治療用 ISMN 製剤である。
- （2）重大な副作用として、肝機能障害、黄疸が報告されている。（「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- （1）PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに含量を表示した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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 「NIG」

一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」

(2) 洋名

Isosorbide Mononitrate Tablets

(3) 名称の由来

一般名より

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）

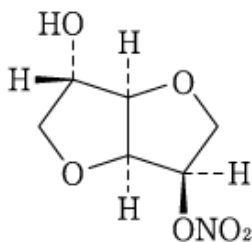
Isosorbide Mononitrate（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



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）又は本質

1,4:3,6-Dianhydro-D-glucitol 5-nitrate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：5-ISMN

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、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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融 点：88～93℃

(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

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+116～+124°（乾燥後、1g、水、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、定量法

(1) 確認試験法

1) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと一硝酸イソソルビドの参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法

1) の残留物を臭化カリウム錠剤法により試験を行い、残留物のスペクトルと乳糖水和物の参照スペクトル又は乳糖標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：薄めたリン酸、メタノール混液

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」	一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」
色・剤形	白色の素錠	
外形		
直径	5.5mm	7.0mm
厚さ	1.9mm	2.4mm
質量	60mg	120mg
識別コード (PTP)	—	t IN20 20mg

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」	一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」
有効成分	1錠中：一硝酸イソソルビド 10mg	1錠中：一硝酸イソソルビド 20mg
添加剤	結晶セルロース、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、部分アルファ化デンプン	カルメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

◇一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (アルミ包装)]

試験項目 ＜規格＞	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜白色の素錠＞	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (呈色反応、薄層クロマトグラフィー)	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験 n=3 ＜15.0%以下＞	適合	—	—	適合
溶出性 (%) n=3 ＜15 分、85%以上＞	95～102	97～104	98～104	98～105
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	101.0±1.1	101.6±1.4	101.0±1.3	101.1±1.1

※1：硝酸塩 (%)：0.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (アルミ包装)]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 ＜白色の素錠＞	適合	適合
確認試験 n=3 (呈色反応、薄層クロマトグラフィー)	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	適合	適合
含量均一性試験 n=3 ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性 (%) n=3 ＜15 分、85%以上＞	86～100	85～101
含量 (%) ※2 n=3 ＜93.0～107.0%＞	99.9±0.5	100.0±0.3

※1：硝酸塩 (%)：0.9%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

(2) 無包装状態の安定性

◇一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」 無包装 60℃ [遮光・気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜白色の素錠＞	619081	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) ＜硝酸塩：0.5%以下＞	619081	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) ＜15 分, 85%以上＞	619081	95～102	100～104	98～102	98～103
含量 (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	619081	102.2	102.3	100.5	100.9
(参考値) 硬度 (N)	619081	35	28	30	31

※：表示量に対する含有率 (%)

◇一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」 無包装 30℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜白色の素錠＞	619081	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) ＜硝酸塩：0.5%以下＞	619081	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) ＜15 分, 85%以上＞	619081	95～102	98～101	102～104	100～103
含量 (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	619081	102.2	101.9	101.6	102.3
(参考値) 硬度 (N)	619081	35	27	27	28

※：表示量に対する含有率 (%)

◇一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」 無包装 曝光量 120 万 Lx・hr [1000Lx・開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 ＜白色の素錠＞	619081	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 (HPLC) ＜硝酸塩：0.5%以下＞	619081	適合	適合	適合
溶出性 (%) ＜15 分, 85%以上＞	619081	95～102	99～103	101～104
含量 (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	619081	102.2	102.5	101.8
(参考値) 硬度 (N)	619081	35	36	35

※：表示量に対する含有率 (%)

◇一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光・気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 ＜白色の素錠＞	584701	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜15 分, 85%以上＞	584701	100.8～103.3	98.3～100.8
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	584701	98.6～99.7	99.5～100.1
(参考値) 硬度 (kg) n=3	584701	4.4～4.8	4.8

※：表示量に対する含有率 (%)

◇一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 ＜白色の素錠＞	584701	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜15 分, 85%以上＞	584701	100.8～103.3	98.5～100.8
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	584701	98.6～99.7	99.5～100.1
(参考値) 硬度 (kg) n=3	584701	4.4～4.8	4.4～4.9

※：表示量に対する含有率 (%)

◇一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」 無包装 曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜白色の素錠＞	584701	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜15 分, 85%以上＞	584701	100.8～103.3	100.7～103.5
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	584701	98.6～99.7	99.3～99.6
(参考値) 硬度 (kg) n=3	584701	4.4～4.8	4.4～4.9

※：表示量に対する含有率 (%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

(1) 溶出規格

一硝酸イソソルビド錠 10mg「NIG」及び一硝酸イソソルビド錠 20mg「NIG」の溶出性は、日本薬局方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。

(試験液に水 900mL を用い、パドル法により 50rpm で試験を行う。)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
10mg	15 分	85%以上
20mg	15 分	85%以上

(2) 溶出試験²⁾

<一硝酸イソソルビド錠 20mg「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

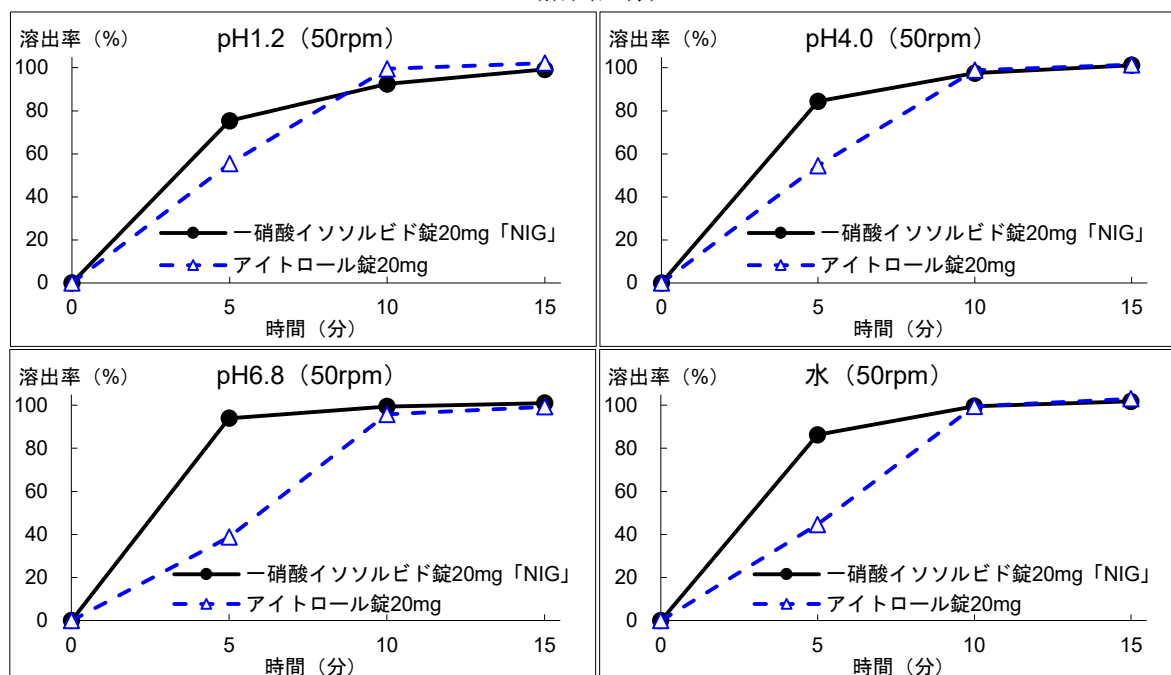
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤(アイトロール錠 20mg)と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=6)

(3) 含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験³⁾

＜一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」＞

一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 12 年 2 月 14 日、医薬審第 64 号）」に基づき、一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」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。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

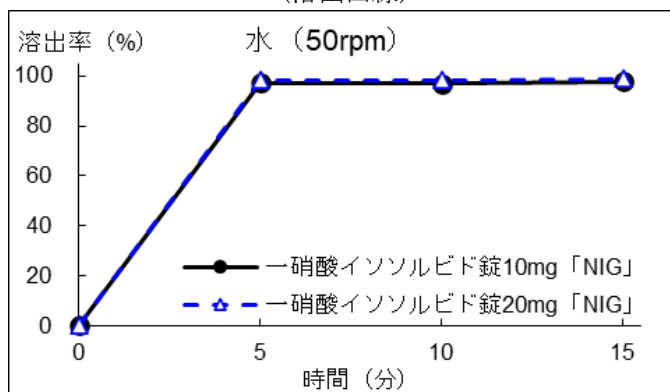
回転数及び試験液：50rpm（水）

[判定]

- ・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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、本品の溶出挙動を標準製剤（一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」）と比較した結果、上記の条件において「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



(n=12)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

＜一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」＞

100 錠 [アルミ袋、バラ]

＜一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」＞

100 錠 [PTP (10 錠×10)]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

＜一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」＞

袋：ポリエチレンラミネートアルミニウム

＜一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」＞

PTP：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

狭心症

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

血漿中 5-ISMN 濃度は、本剤服用後徐々に上昇する (Tmax は 1.5～2 時間) ため、現に起こっている発作の寛解を目的に用いるものではない。この目的のためには速やかに効果をあらわすニトログリセリンの舌下投与等を行うべきである。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には一硝酸イソソルビドとして 1 回 20mg1 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 40mg1 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 40mg1 日 2 回を経口投与できる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

狭心症患者 (206 例) を対象に、一硝酸イソソルビド錠 20mg 又は硝酸イソソルビド徐放錠 20mg を 1 日 2 回、2 週間投与した二重盲検比較試験を行った。その結果、硝酸イソソルビド徐放錠と同等であると判断された。

一硝酸イソソルビド錠投与群の副作用発現頻度は 10.9% (12/110 例) であり、主な副作用は頭痛 9.1% (10/110 例) であった。両群間の副作用発現率に有意差は認められなかった⁴⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

一硝酸イソソルビドは、冠血流の増加作用に加えて静脈還流量の減少による前負荷減少作用と全末梢血管抵抗の減少による後負荷減少作用が心筋酸素需給のアンバランスを改善して抗狭心症作用を発現すると考えられ、主に cGMP によって媒介される静脈血管の弛緩作用が重要であると考えられる⁵⁾⁻⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 血管拡張作用

一硝酸イソソルビドは、ウサギの摘出胸部大動脈及び腹部大静脈において用量依存的な血管弛緩作用を示し、血管組織内の cGMP 含量を増加した。このような血管弛緩作用は静脈血管に対して高い選択性を有し、cGMP 含量の増加も動脈より静脈において著明であった⁵⁾。

18.3 血行動態に対する作用

18.3.1 一硝酸イソソルビドは、麻酔イヌにおいて静脈血管の拡張作用に起因する静脈還流量の減少により心臓の前負荷を減少し、また、全末梢血管抵抗の減少により後負荷を減少し^{6)、7)}。

18.3.2 無麻酔イヌに一硝酸イソソルビドを経口投与した場合、用量依存的な脈圧減少作用を示し、生物学的利用率も高かった。血漿中一硝酸イソソルビド濃度と脈圧減少作用の間には正の相関がみられた⁸⁾。

18.3.3 一硝酸イソソルビドは狭心症患者の安静時の肺動脈楔入圧及び左室拡張末期容積を有意に減少させ、運動負荷試験中の肺動脈楔入圧及び左室拡張末期容積の増加を有意に抑制した⁹⁾。

18.4 虚血時の心電図及び運動耐容能に対する作用

一硝酸イソソルビドは労作狭心症患者のトレッドミル運動負荷試験において、運動耐容能を有意に延長 ($p<0.01$) し、その作用は 7 時間以上持続した。また、血漿中一硝酸イソソルビド濃度と運動持続時間の増加との間には正の相関が示された¹⁰⁾。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子（6例）に一硝酸イソソルビドとして10^{注1)}、20及び40mgを経口投与したとき、血漿中濃度は投与後2時間ではばC_{max}に達し、T_{1/2}は5～6時間であった。なお、C_{max}及びAUCは投与量に比例して増加した¹¹⁾。

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0→∞} (ng・hr/mL)
10mg	157.2±29.7	1.8±0.7	5.5±0.5	1701±263
20mg	373.3±29.3	1.7±0.4	5.0±0.3	3306±391
40mg	709.7±107.3	1.5±0.4	6.0±0.2	6525±951

(平均値±標準偏差、n=6)

注1) 本剤の承認された用法及び用量は1回20mg1日2回経口投与である（効果不十分な場合は1回40mg1日2回まで増量）。

16.1.2 反復投与

健康成人男子（6例）に一硝酸イソソルビド20mgを12時間間隔で7回反復経口投与したときの最低血漿中濃度は、130～150ng/mLの一定範囲内にあり、漸増する傾向は認められなかった¹¹⁾。

16.1.3 生物学的同等性試験

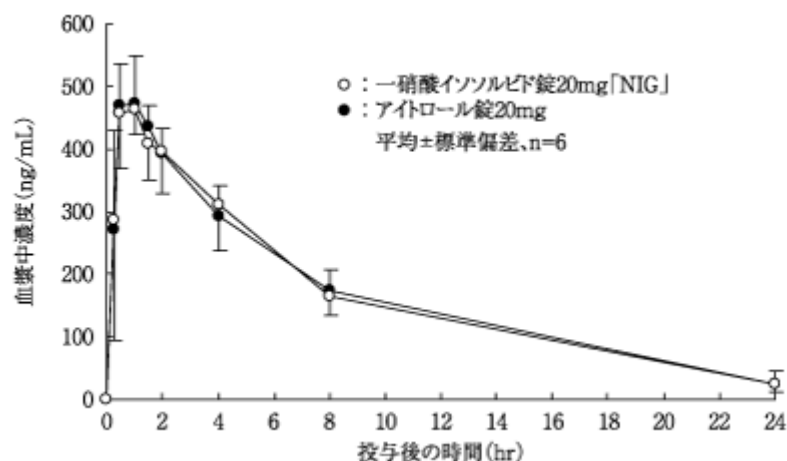
<一硝酸イソソルビド錠10mg「NIG」>

一硝酸イソソルビド錠10mg「NIG」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12年2月14日、医薬審第64号）」に基づき、一硝酸イソソルビド錠20mg「NIG」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³⁾。

<一硝酸イソソルビド錠20mg「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成9年12月22日 医薬審第487号）

一硝酸イソソルビド錠20mg「NIG」とアイトロール錠20mg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、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹²⁾。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」	20	3944.4±432.5	501.6±44.1	0.8±0.3	5.7±0.6
アイトロール錠 20mg	20	3998.2±705.3	517.6±64.9	0.8±0.6	6.0±1.0

(平均±標準偏差、n=6)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2.1 食事の影響

健康成人男子 (3 例) に 12 時間絶食後及び摂食 1.5 時間後に一硝酸イソソルビド 10mg^{注1)} を単回経口投与した結果、摂食により一硝酸イソソルビドの C_{max} は低下し、T_{max} は延長する傾向を示したが、T_{1/2} 及び AUC には差が認められなかったことから、摂食による一硝酸イソソルビドの薬物動態に及ぼす影響は少ないものと考えられた¹¹⁾。

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は 1 回 20mg1 日 2 回経口投与である (効果不十分な場合は 1 回 40mg1 日 2 回まで増量)。

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹³⁾

1.80mL/min/kg

(5) 分布容積¹³⁾

0.73L/kg

(6) その他¹³⁾

バイオアベイラビリティ：93%

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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

（「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

(3) 乳汁への移行性

（「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

(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

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 血漿蛋白結合率

虚血性心疾患患者^{注2)} (28 例) に投与したときの血漿蛋白結合率は約 2～4%であった（投与 3 時間後、限外濾過法）¹⁴⁾。

注 2) 本剤の承認された効能又は効果は狭心症である。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子（3 例）に一硝酸イソソルビド 40mg を単回経口投与したとき、投与 48 時間までの尿中に投与量の 29.0%が一硝酸イソソルビドのグルクロン酸抱合体として、42.0%がイソソルビドとして、2.0%が未変化体としてそれぞれ排泄された¹⁵⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。〕〔9.1.1 参照〕

2.2 閉塞隅角緑内障の患者

〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕

2.3 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。〕

2.4 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。〕

2.5 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

2.6 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〔10.1 参照〕

（解説）

2.1 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤投与後の全身的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。

2.2 類似化合物である亜硝酸アミルの投与（吸入投与）によって、眼内血管拡張による眼圧の上昇が報告されている^{16)・17)}。

2.3 類似化合物であるニトログリセリンの血管拡張作用により、頭蓋内圧を上昇させるおそれがあるとの報告がある^{18)・19)}。

2.4 高度な貧血のある患者では、組織細胞は酸素欠乏状態にあるため、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤による循環動態の変化により、組織細胞への十分な血液の運搬が低下する可能性がある。そのため貧血症状を悪化させるおそれがある。

2.5 5-ISMN 以外の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を含めて、過去に過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

2.6 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤はグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP の産生を促進して細胞内の Ca^{2+} 濃度を低下させ、血管拡張作用を示す。一方、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及びタダラフィルは、cGMP を分解するホスホジエステラーゼ 5 を阻害することにより、cGMP の分解を抑制する。また、リオシグアトはグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有し、cGMP の産生を促進する。このため、本剤とこれらの薬剤との併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1** 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。
- 8.2** 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。
- 8.3** 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。
- 8.4** 起立性低血圧を起こすことがあるので注意すること。
- 8.5** 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。

(解説)

- 8.2** 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与を急に中止した場合に狭心症の不安定化を生じたという報告がある²⁰⁾ため、使用中止（休薬）に際しては他剤との併用下で注意しながら漸減し、使用を中止する。
- 8.3** 5-ISMN の血管拡張作用により血圧低下を生じることがある。特に過量投与の場合や他の血管拡張剤（硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を含む）併用時には注意が必要である。
- 8.4** 本剤を服用後に急に立ち上がると、血圧低下による一過性の脳虚血を起こしやすいので、十分注意する。起立性低血圧を起こしたときは、必要に応じて下肢の挙上等の姿勢をとる。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者（重篤な低血圧のある患者を除く）

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。[2.1 参照]

9.1.2 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。

9.1.3 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。

(解説)

- 9.1.1** 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤投与後の全身的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) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

副作用が発現しやすくなる。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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²¹⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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²²⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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、一般に肝・腎機能が低下していることが多い。

（解説）

本剤の副作用には頭痛が多く、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の頭痛は脳血管の拡張により発現し若年者ほど血管反応性が高いという報告²³⁾があることから、65歳未満の副作用発現率が高くなったと考えられる²⁴⁾。

しかし、一般に高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く副作用が発現しやすいため、慎重に投与する必要がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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） [2.6 参照]	併用により、降圧作用を増強することがある。 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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 (アダムパス) [2.6 参照]	併用により、降圧作用を増強することがある。 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。	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。

(解説)

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤はグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP の産生を促進して細胞内の Ca^{2+} 濃度を低下させ、血管拡張作用を示す。一方、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及びタダラフィルは、cGMP を分解するホスホジエステラーゼ 5 を阻害することにより、cGMP の分解を抑制する。また、リオシグアトはグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有し、cGMP の産生を促進する。

このため、本剤とこれらの薬剤との併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させるおそれがあり、併用禁忌である。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	2%以上	2%未満	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（13.4%）	不眠、全身倦怠感	頭重感、しびれ
過敏症		発疹、そう痒感	
消化器		胃もたれ、腹部膨満感、鼓腸、口内乾燥、嘔気	食欲不振、腹痛、下痢、嘔吐
肝臓		ALT 上昇、AST 上昇、LDH 上昇	
その他		BUN 上昇	CK 上昇、クレアチニン上昇、筋肉痛

（解説）

・頭痛について

発生原因：脳血管拡張作用に基づく血管性の拍動痛といわれている。

処置方法：硝酸・亜硝酸エステル系薬剤使用による頭痛は投与初期に多く発現するが、使用を続けることで頭痛発現が減少するといわれている。また、頭痛発作時には頓服としてアスピリンなどの NSAIDs の投与で症状をコントロールすることも可能である。

・血圧低下について

発生原因：硝酸・亜硝酸エステル系薬剤投与後の全身的血管拡張作用によって、血圧の低下があらわれることが知られている。

処置方法：血圧が低下した場合には、下肢の挙上等により静脈還流量を増し血圧の回復をはかるなど適切な処置を行う。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の過量投与時の症状として、血圧低下、徐脈、メトヘモグロビン血症等が知られている。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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²⁵⁾。

15.1.2 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。

15.1.3 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、硝酸イソソルビド徐放錠と同等であると判断された。

（解説）

15.1.1 本剤と耐薬性の関係について明確なデータはない。硝酸・亜硝酸エステル系薬剤との接触を 8 ～12 時間中止すること（間欠投与）により、耐薬性を回避又は回復することが報告されている²⁵⁾、²⁶⁾。外国では 5-ISMN の経口剤を安定狭心症患者に 8 時及び 15 時に投与した場合、プラセボに比較して運動時間が有意に延長したとの報告がある²⁷⁾。

耐薬性発現時の対処方法としては間欠投与の他、増量、他剤併用等が考えられるが確立された方法は報告されていない。

15.1.2 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤は、生体内において還元型ヘモグロビン（ Fe^{2+} ）を酸化し、メトヘモグロビン（ Fe^{3+} ）を形成することが知られている。

動物実験（イヌ）では、高用量の 5-ISMN（15、37.5、75、191mg/kg）経口投与によるメトヘモグロビンの増加は、ISDN の同量投与の場合の 1/10 であったとの報告がある²⁸⁾。

通常量の 5-ISMN 投与によるメトヘモグロビン血症発現の可能性は低いと考えられるが、先天性異常等生体側の要因によっては発症することもあるため、本剤に関しても注意が必要である。

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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	一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」 一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	一硝酸イソソルビド	なし

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

20.1 製剤上の特性により、錠剤表面に結晶が析出することがある。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分：アイトロール錠 10mg、アイトロール錠 20mg

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

<一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」>

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	一硝酸イソソルビド 錠 10mg 「タイヨー」	2010 年 7 月 15 日	22200AMX00489000	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 28 日
承継	一硝酸イソソルビド 錠 20mg 「NIG」	〃	〃	2023 年 6 月 16 日	2023 年 6 月 16 日

<一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」>

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	アイトロール錠 20mg	2002 年 3 月 14 日	21400AMZ00324000	2002 年 7 月 5 日	2002 年 7 月 5 日
販売名 変更	一硝酸イソソルビド 錠 20mg 「タイヨー」	2010 年 8 月 3 日	22200AMX00883000	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 28 日
承継	一硝酸イソソルビド 錠 20mg 「NIG」	〃	〃	2023 年 6 月 16 日	2023 年 6 月 16 日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜再評価（品質再評価）＞

結果公表日：2005 年 5 月 31 日

販売名：アイスラール錠 20mg

結 果：薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
一硝酸イソソルビド 錠 10mg「NIG」	2171023F1015	2171023F1112	121024803	622102403
一硝酸イソソルビド 錠 20mg「NIG」	2171023F2011	2171023F2151	114713104	621471304

14. 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。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験（10mg）
- 4) 山田和生ほか：Geriat Med.1985；23(8)：1421-1435
- 5) 松岡功ほか：Eur J Pharmacol.1985；118(1-2)：155-161（PMID：3002809）
- 6) 古城健太郎ほか：日本薬理学雑誌.1985；85(5)：335-342
- 7) 古城健太郎ほか：日本薬理学雑誌.1985；86(4)：315-321
- 8) 古城健太郎ほか：Jpn J Pharmacol.1987；44(3)：249-257（PMID：3656782）
- 9) 恒川純ほか：臨床薬理.1985；16(2)：427-435
- 10) 外畑巖ほか：臨床薬理.1985；16(3)：631-646
- 11) 田原一二ほか：臨床薬理.1984；15(2)：317-328
- 12) 社内資料：生物学的同等性試験
- 13) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店；2021：C - 2416
- 14) 坂井誠ほか：TDM 研究.1997；14(3)：253-259
- 15) 千田敏ほか：応用薬理.1985；29(4)：517-521
- 16) Köllner H：Arch Augenheilk. 1918；83：135-167
- 17) Bailliant P, et al.：Ann Oculist. 1921；158：641-654
- 18) Gagnon R L, et al.：Anesthesiol. 1979；51(1)：86-87（PMID：110177）
- 19) Ahmad S：Am Heart J. 1991；121(6)：1850-1851（PMID：1903583）
- 20) 細田瑳一ほか：脈管学. 1988; 28(8): 549-554
- 21) 桶谷米四郎ほか：基礎と臨床.1986；20(14)：6911-6928
- 22) 江角凱夫ほか：応用薬理.1988；35(1)：71-81
- 23) 浅川哲也ほか：脈管学. 1989；29(6)：447-452
- 24) 鈴木寛幸ほか：Prog Med. 2004；24(10)：2567-2578
- 25) Demots H, et al.：J Am Coll Cardiol.1989；13(4)：786-793（PMID：2494240）
- 26) de Milliano P A, et al.：Am J Cardiol. 1991；68(9)：857-862（PMID：1927943）
- 27) Thadani U, et al.：Am J Cardiol. 1992；70(17)：67G-71G（PMID：1449103）
- 28) Strein K, et al.：Med Welt. 1981；32(14a)：499-502（PMID：7242308）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
狭心症	通常、成人には一硝酸イソソルビドとして1回20mg1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40mg1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40mg1日2回を経口投与できる。

<DailyMed (USA)、2024 年 4 月検索>

国 名	米国
会社名	Reddy Pharmaceuticals, LLC
販売名	ismo (isosorbide mononitrate) tablet, film coated
剤形・規格	20mg
INDICATIONS AND USAGE Ismo tablets are indicated for the prevention of angina pectoris due to coronary artery disease. The onset of action of oral isosorbide mononitrate is not sufficiently rapid for this product to be useful in aborting an acute anginal episode.	
DOSAGE AND ADMINISTRATION The recommended regimen of Ismo tablets is 20 mg (one tablet) twice daily, with the two doses given 7 hours apart. For most patients, this can be accomplished by taking the first dose on awakening and the second dose 7 hours later. Dosage adjustments are not necessary for elderly patients or patients with altered renal or hepatic function. As noted above (CLINICAL PHARMACOLOGY), multiple studies of organic nitrates have shown that maintenance of continuous 24-hour plasma levels results in refractory tolerance. The dosing regimen for Ismo tablets provides a daily nitrate-free interval to avoid the development of this tolerance. As also noted under CLINICAL PHARMACOLOGY, well-controlled studies have shown that tolerance to Ismo tablets is avoided when using the twice-daily regimen in which the two doses are given 7 hours apart. This regimen has been shown to have antianginal efficacy beginning 1 hour after the first dose and lasting at least 5 hours after the second dose. The duration (if any) of antianginal activity beyond 12 hours has not been studied; large controlled studies with other nitrates suggest that no dosing regimen should be expected to provide more than about 12 hours of continuous antianginal efficacy per day. In clinical trials, Ismo tablets have been administered in a variety of regimens. Single doses less than 20 mg have not been adequately studied, while single doses greater than 20 mg have demonstrated no greater efficacy than doses of 20 mg.	

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	isosorbide mononitrate	B2

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category B2：

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age、 without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking、 but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕物の安定性試験

一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」

粉砕物の安定性を 30℃・75%RH 及び曝光下の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であった。

● 粉砕物 30℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	0.5 ヵ月	1 ヵ月
性状	619081	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	619081	102.0	101.0	101.1

※：表示量に対する含有率 (%)

● 粉砕物 曝光量 72 万 Lx・hr [1000Lx・開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	36 万 Lx・hr	72 万 Lx・hr
性状	619081	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	619081	102.0	101.1	101.6

※：表示量に対する含有率 (%)

一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であった。

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目	保存期間	
	開始時	1 ヵ月
性状 n=3	白色の粉末	白色の粉末
残存率 (%) n=3	100.0	99.0

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
一硝酸イソソルビド錠 10mg 「NIG」	10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
一硝酸イソソルビド錠 20mg 「NIG」	10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

該当資料なし