

狭心症治療用ISMN製剤

処方箋医薬品*

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「サワイ」

一硝酸イソソルビド錠 20mg「サワイ」

ISOSORBIDE MONONITRATE

日本標準商品分類番号

872171

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

	錠10mg	錠20mg
承認番号	22500AMX00946000	22500AMX00925000
薬価収載	2013年12月	2013年12月
販売開始	2010年5月	2002年7月

※注意-医師等の処方箋により使用すること

【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)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】

組成

一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」：1錠中に一硝酸イソソルビド10mgを含有する。

添加物として、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、乳糖、バレイシヨデンブンを含有する。

一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」：1錠中に一硝酸イソソルビド20mgを含有する。

添加物として、アルファー化デンブンを、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、乳糖を含有する。

製剤の性状

品名	剤形	外形			性状	
		直径(mm)	重量(mg)	厚さ(mm)		
一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」	素錠		7.0	約120	2.3	白色
		[識別コード: SW 520]				
一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」	割線入り素錠		7.0	約120	2.4	白色
		[識別コード: SW 551]				

【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。

【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す、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、減量又は投与を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。

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。

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 ^{注)}	発疹、掻痒感
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

- 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。〕
- 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)

9. その他の注意

- 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。
- 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。
- 狭心症患者を対象とした比較試験において、一硝酸イソソルビド錠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】

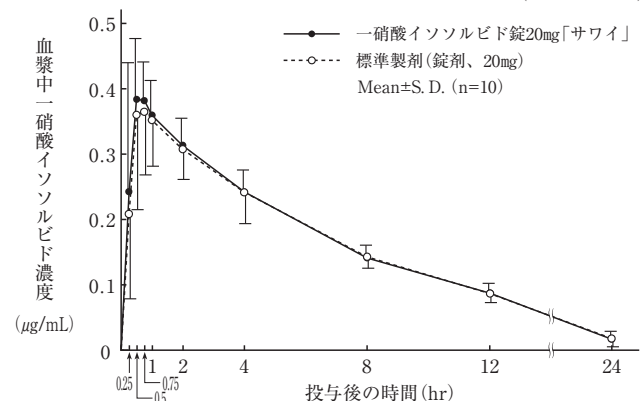
1. 生物学的同等性試験

一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(一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、血漿中一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、 C_{max})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。¹⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」	0.44 ± 0.11	0.8 ± 0.5	5.7 ± 0.6	3.04 ± 0.40
標準製剤(錠剤、20mg)	0.41 ± 0.08	0.8 ± 0.5	6.0 ± 0.6	3.02 ± 0.48

(Mean \pm S.D.)



血漿中濃度ならびに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。

2. 溶出挙動

本剤は、日本薬局方に定められた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】

1. グアニル酸シクラーゼの活性化によるcGMPの増加を介して血管弛緩作用を示す。
2. 静脈還流量の減少による前負荷の減少及び冠血流量増加作用に基づく心筋酸素供給量の増加により抗狭心症作用を示す。
3. 経口投与で肝臓における初回通過効果を受ける割合が低いことから、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に比べて生物学的利用率が高く、血漿中濃度推移の個人間のバラツキも少ない。

【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)

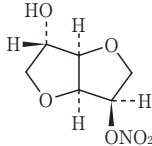
化学名：1,4:3,6-Dianhydro-D-glucitol 5-nitrate

分子式：C₆H₉NO₆

分子量：191.14

融点：88～93℃

構造式：



性状：一硝酸イソソルビドは白色～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。水、メタノール、エタノール(95)、アセトン、酢酸(100)又は酢酸エチルに溶けやすく、トルエンに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

** 1. 取扱い上の注意

- 1) 本剤は、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。
 - 2) 自動分包機内での保存により結晶が認められた事例があるため、自動分包機内での保存は避けること。
- ### 2. 安定性試験

錠10mg：PTP包装したものをを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。²⁾

錠20mg：PTP包装及びバラ包装したものをを用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。³⁾

【包装】

一硝酸イソソルビド錠10mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)

一硝酸イソソルビド錠20mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

バラ：500錠

【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

- 1) 沢井製薬(株)社内資料 [生物学的同等性試験]
- 2)、3) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K14 A181015

