

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

持効性虚血性心疾患治療剤

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「ツルハラ」

Isosorbide Dinitrate Sustained-release Tablets 20mg「TSURUHARA」

剤形	錠剤(徐放錠)
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:2015年1月14日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2015年6月19日(販売名変更による) 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:鶴原製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鶴原製薬株式会社 医薬情報部 TEL:072-761-1456(代表) FAX:072-760-5252 医療関係者向けホームページ http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/member/

本 IF は 2015 年 4 月改訂（第 10 版）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、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・医療環境が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、添付文書で赤字・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	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....	14
1. 開発の経緯.....	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	14
II. 名称に関する項目	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	14
1. 販売名.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	14
2. 一般名.....	2	7. 相互作用.....	15
3. 構造式又は示性式.....	2	8. 副作用.....	16
4. 分子式及び分子量.....	2	9. 高齢者への投与.....	16
5. 化学名(命名法).....	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	11. 小児等への投与.....	17
7. CAS登録番号.....	2	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	17
III. 有効成分に関する項目	3	13. 過量投与.....	17
1. 物理化学的性質.....	3	14. 適用上の注意.....	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	15. その他の注意.....	17
3. 有効成分の確認試験法.....	3	16. その他.....	17
4. 有効成分の定量法.....	3	IX. 非臨床試験に関する項目	18
IV. 製剤に関する項目	4	1. 薬理試験.....	18
1. 剤形.....	4	2. 毒性試験.....	18
2. 製剤の組成.....	4	X. 管理的事項に関する項目	19
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	4	1. 規制区分.....	19
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	4	2. 有効期間又は使用期限.....	19
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	5	3. 貯法・保存条件.....	19
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	5	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	19
7. 溶出性.....	5	5. 承認条件等.....	19
8. 生物学的試験法.....	6	6. 包装.....	19
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	6	7. 容器の材質.....	19
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	7	8. 同一成分・同効薬.....	19
11. 力価.....	7	9. 国際誕生年月日.....	19
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	19
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	7	11. 薬価基準収載年月日.....	20
14. その他.....	7	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
V. 治療に関する項目	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	20
1. 効能又は効果.....	8	14. 再審査期間.....	20
2. 用法及び用量.....	8	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	20
3. 臨床成績.....	8	16. 各種コード.....	20
VI. 薬効薬理に関する項目	9	17. 診療報酬上の注意.....	20
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	9	XI. 文献	21
2. 薬理作用.....	9	1. 引用文献.....	21
VII. 薬物動態に関する項目	10	2. その他の参考文献.....	21
1. 血中濃度の推移・測定法.....	10	XII. 参考資料	21
2. 薬物速度論的パラメータ.....	11	1. 主な外国での発売状況.....	21
3. 吸収.....	12	2. 海外における臨床支援情報.....	21
4. 分布.....	12	XIII. 備考	21
5. 代謝.....	12	その他の関連資料.....	21
6. 排泄.....	12		
7. トランスポーターに関する情報.....	13		
8. 透析等による除去率.....	13		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	14		
1. 警告内容とその理由.....	14		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レーオーネスゲン錠は、鶴原製薬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、1990年3月6日に承認を取得、1990年7月13日に上市した。その後、医療過誤防止のため、2009年6月26日に製品名を「レーオーネスゲン錠」から「レーオーネスゲン錠 20mg」に変更の承認を得て、2009年9月25日より販売の運びとなった。

その後、「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、2015年1月に硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「ツルハラ」に販売名変更の承認を得て、2015年6月より販売となった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 硝酸イソソルビドの有効血中濃度が長時間持続するように設計された製剤である。
- 冠血管を拡張させ心筋への酸素供給を増加させる。
- 静脈還流を減少させて心臓の負担を軽減する。

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 「ツルハラ」

(2)洋名

Isosorbide Dinitrate Sustained-release Tablets 20mg「TSURUHARA」

(3)名称の由来

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「ツルハラ」

〔「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)に基づく〕

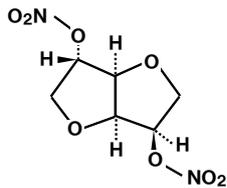
2. 一般名

(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

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 : I S D N

7. CAS登録番号

8 7 - 3 3 - 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

硝酸イソソルビドは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

本品は 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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

該当資料なし

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。

3. 有効成分の確認試験法

日局「硝酸イソソルビド」の確認試験による

4. 有効成分の定量法

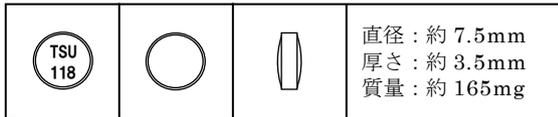
日局「硝酸イソソルビド」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

白色に淡灰色ないし淡黄色の不定形のはん点を有する素錠
わずかに特異なおい有
徐放錠



(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

錠剤本体の識別記号は TSU118 である。

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中硝酸イソソルビド 20mg

(2) 添加物

トウモロコシデンプン、乳糖水和物、結晶セルロース、硬化油、カルナウバロウ、メチルセルロース、エチルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸

(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

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験 P T P 包装 40°C75%RH

	性状	重量偏差 試験	溶出試験	定量 93~107%
製造時	白色に淡灰色ないし淡黄色の不定形のはん点を有する素錠、わずかに特異なおいを有する	適	適	99.8
6 箇月	同上	同上	同上	99.7

苛酷試験 P T P包装 光照射(2000ルクス)

	性状	重量偏差 試験	溶出試験	定量 93~107%
製造時	白色に淡灰色ないし淡黄色の不定形のはん点を有する素錠、わずかに特異なにおいを有する	適	適	99.8
6箇月	同上	同上	同上	100.5

長期保存試験 P T P包装 室温

	性状	重量偏差 試験	溶出試験	定量 93~107%
製造時	白色に淡灰色ないし淡黄色の不定形のはん点を有する素錠、わずかに特異なにおいを有する	適	適	99.8
6箇月	同上	同上	同上	99.1

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

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

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「ツルハラ」の溶出は、日本薬局方外医薬品規格第3部「硝酸イソソルビド徐放錠」に適合した。(オレンジブック No.17 掲載)

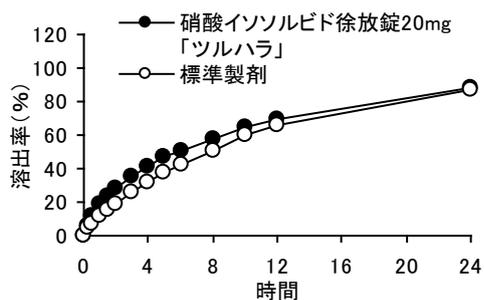
試験方法：溶出試験法第2法（パドル法）

回転数：毎分75回転

試験液：pH4.0の0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

溶出規格：

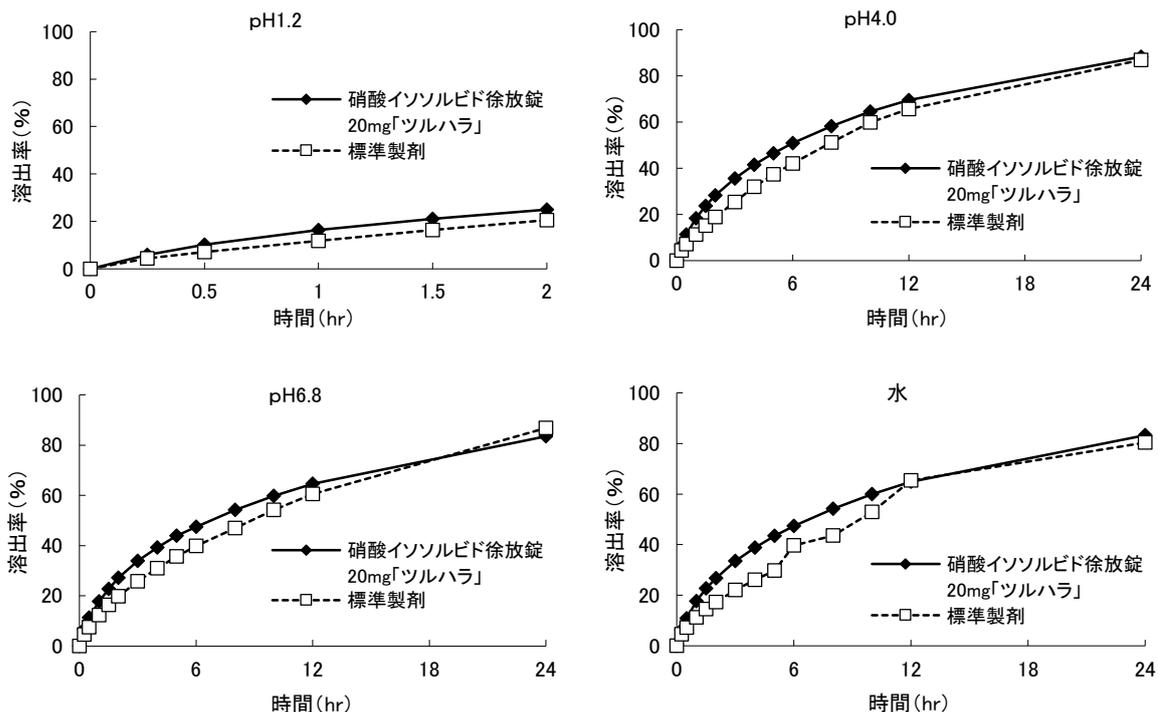
規定時間	溶出率
4時間	20~50%
8時間	40~70%
24時間	70%以上



硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「ツルハラ」につき、標準製剤を対照として、下記に示す4種試験液を用いて溶出試験を実施した。

試験結果

標準製剤を対照とした硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「ツルハラ」の溶出試験結果を示す。硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「ツルハラ」の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。



8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

本品を粉末としこれを試料とする

- (1) 試料 0.825g(硝酸イソソルビド 0.1g に対応する量) をとり、エーテル 50mL を加え、よく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 5mL をとり、エーテルを注意して蒸発し、残留物に水 1mL を加え、注意して硫酸 2mL を加えて溶かす。冷後、この液に硫酸第一鉄試液 3mL を層積して 5~10 分間放置するとき、接界面に褐色の輪帯を生じる。
- (2) 試料 0.083g(硝酸イソソルビド 0.010g に対応する量) をとり、アセトン 10mL を加えて振り混ぜた後、遠心分離(3000r. p. m. 10 分間) し、上澄液を試料溶液とする。別に硝酸イソソルビド標準品 0.010g をとり、アセトン 10mL に溶かし標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液、標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にベンゼン・酢酸エチル混液(9:1) を展開溶媒として約 10cm 展開した後薄層板を風乾する。これにジフェニルアミン・塩酸・酢酸試液を均等に噴霧し、105° で 30 分間加熱するとき試料溶液から得たスポットと標準溶液から得たスポットとの色調及び Rf 値は等しい。
- (3) 定量法で得られた試料溶液は黄色を呈し、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 410~414nm に吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

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・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。本剤はかまわずに服用すること。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(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

(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

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

イヌで末梢抵抗を減少させて後負荷を軽減し、収縮期・拡張期血圧を低下させて心臓の負担を減少させる。また、毛細血管以後の容量血管を拡張させることにより静脈還流を減少させて、心拍出量を減少させ、心仕事量を軽減する。冠血管も拡張させて冠血流量を軽度増加させる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

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

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg 「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血漿中硝酸イソソルビドの濃度推移を比較した。

実験方法

使用薬剤：

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg 「ツルハラ」

標準製剤

対象：

あらかじめ健康診断を実施し異常の認められなかった成人男子で、事前に文書による同意を得られた12名を対象とした。

投与量：

製剤試験により同等と認められた両製剤1錠ずつ(それぞれ硝酸イソソルビド20mg含有)を経口投与した。

投与方法：

健康成人男子志願者で12名を2群に分けクロスオーバー法を用いて行った。薬剤の投与間隔は1週間とし、それぞれ医師の問診の後1群には硝酸イソソルビド徐放錠 20mg 「ツルハラ」、他群には標準製剤を空腹時経口投与した。

採血時間：

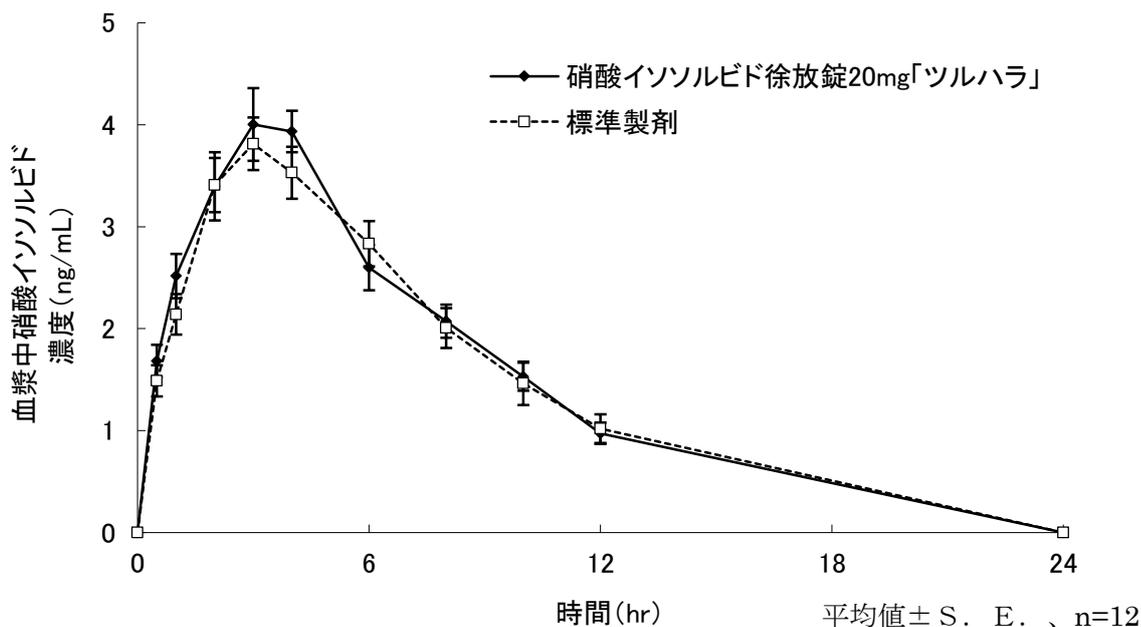
投与前、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間

結果

血漿中イソソルビド濃度は、投与後2~4時間目に最高血漿中濃度(2.98 ng/mL~6.16 ng/mL)に達した後、両製剤ともゆるやかに減少して12時間後も血漿中に検出されたが、24時間目には検出限界以下に減少した。

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

以上の結果より硝酸イソソルビド徐放錠 20mg 「ツルハラ」及び標準製剤は生物学的同等性を有する製剤であると推測される。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	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 「ツルハラ」	35.2 ± 1.7	4.3 ± 0.3	3.4 ± 0.2	4.0 ± 0.4
標準製剤 (徐放錠、20mg)	34.6 ± 2.2	4.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2	5.6 ± 1.7

(Mean ± S.E., n=12)

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと)

(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

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

(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

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

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

《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。

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

- 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）	併用により、降圧作用を増強することがある。	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)併用注意とその理由

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

該当資料なし

(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)の上昇、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

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

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）

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、更には穿孔を起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。）

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

該当資料なし

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)

該当資料なし

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

製剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験に基づく）

3. 貯法・保存条件

気密容器

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

（「規制区分」及び「貯法・保存条件」の項を参照のこと）

(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）

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14.適用上の注意」の項を参照のこと）

(3) 調剤時の留意点について

5. 承認条件等

なし

6. 包装

（PTP）100錠、1000錠

7. 容器の材質

P T P包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フランドル（トーアエイヨー株式会社）

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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
硝酸イソソルビド徐放錠 20mg 「ツルハラ」	2015年1月14日	22700AMX00029000

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
硝酸イソソルビド徐放錠 20mg 「ツルハラ」	2015年6月19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

1998年5月28日：再評価結果に適合させるための一部変更

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1998年3月12日：効能・効果の記載方法を整備

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、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	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
硝酸イソソルビド徐放 錠 20mg 「ツルハラ」	103146101	2171011G1018	620314602

17. 診療報酬上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

1) Wendt, R. L. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 180, 732(1972)

2. その他の参考文献

第 17 改正 日本薬局方

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

X III. 備考

その他の関連資料

なし



製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

文献請求先：鶴原製薬（株）医薬情報部