

持効性虚血性心疾患治療剤

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)	
貯 法	気密容器
使用期限	外箱、容器に表示

※※

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「ツルハラ」

Isosorbide Dinitrate Sustained-release
Tablets 20mg「TSURUHARA」

※※

承認番号	22700AMX00029000
薬価収載	2015年6月
販売開始	1990年7月
再評価結果	1998年3月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。〕
- 閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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
- ※ 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〕〕




【組成・性状】

組 成

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「ツルハラ」は1錠中硝酸イソソルビド20mg および添加物として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、軽質無水ケイ酸を含有する徐放錠である。

製剤の性状

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「ツルハラ」は白色に淡灰色ないし淡黄色の不定形のはん点を有する錠剤で、わずかに特異なお味を有する。錠剤本体の識別記号はTSU118である。

			直径: 約 7.5mm 厚さ: 約 3.5mm 質量: 約 165mg
---	---	---	---

【効能・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。

【用法・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。

【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)

- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

(2) 重要な基本的注意

- 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。

- 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。
- 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。
- 起立性低血圧を起こすことがあるので注意すること。
- 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)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)	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(アデムバス)	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(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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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。

(5) 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。

(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。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 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

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) 適用上の注意

- 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、本剤はかまわずに服用すること。
- 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。)

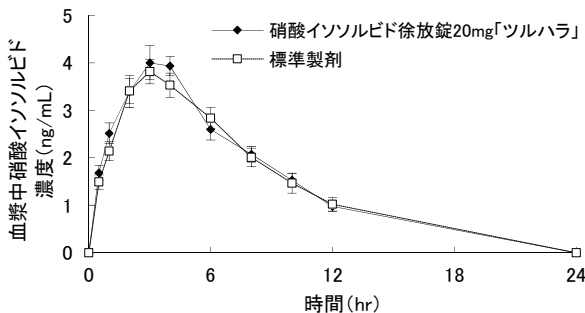
(9) その他の注意

- 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。
- 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。

【薬物動態】

(1) 生物学的同等性試験¹⁾

硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「ツルハラ」と標準製剤を、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 20mg)を健康成人男子に絶食時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、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。



	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)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・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²⁾

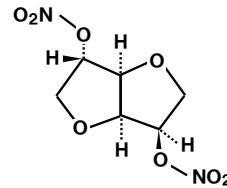
硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「ツルハラ」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた硝酸イソソルビド徐放錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

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³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：硝酸イソソルビド (Isosorbide Dinitrate)

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

分子式：C₆H₈N₂O₈

分子量：236.14

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、おおいはいか、又はわずかに硝酸ようのおいがある。

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。

本品は急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

【取扱い上の注意】

安定性試験⁴⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年)の結果、硝酸イソソルビド徐放錠 20mg「ツルハラ」は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。

【包装】

(PTP) 100 錠、1000 錠

【主要文献】

- 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 鶴原製薬株式会社 社内資料
- Wendt, R. L. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 180, 732(1972)
- 鶴原製薬株式会社 社内資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

鶴原製薬株式会社 医薬情報部

〒563-0036 大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

TEL : 072-761-1456 (代表) FAX : 072-760-5252



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

(019-53 28-1507)
A507-S