

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

徐放性虚血性心疾患治療剤

硝酸イソソルビド徐放カプセル 20mg「ZE」

ISOSORBIDE DINITRATE SR CAPSULES 20mg「ZE」

硝酸イソソルビド徐放カプセル

剤形	硬カプセル剤	
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カプセル中硝酸イソソルビド 20mg を含有する	
一般名	和名：硝酸イソソルビド(JAN) 洋名：Isosorbide Dinitrate (JAN)	
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	2018年12月21日
	薬価基準収載年月日	2019年6月14日
	発売年月日	2019年6月14日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	発売元：全星薬品株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	全星薬品工業株式会社 医薬情報部  0120-189-228 TEL 06-6630-8820 FAX 06-6630-8990 医療関係者向けホームページ http://www.zenseiyakuhin.co.jp	

本 I F は 2018 年 12 月 作成（第 1 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、独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 ホーム ページ <http://www.pmda.go.jp/> にて ご 確認 下さい。

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・医療環境は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。

平成 20 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、添付文書で赤枠・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。

- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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必ずと限界がある。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。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性・・・・・・・・1

II. 名称に関する項目

1. 販売名・・・・・・・・・・・・・・・・・・2
2. 一般名・・・・・・・・・・・・・・・・・・2
3. 構造式又は示性式・・・・・・・・・・2
4. 分子式及び分子量・・・・・・・・・・2
5. 化学名（命名法）・・・・・・・・・・3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号・・・・・・・・3
7. CAS 登録番号・・・・・・・・・・3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質・・・・・・・・・・4
2. 有効成分の各種条件下における安定性・・・・・・・・・・4
3. 有効成分の確認試験法・・・・・・・・・・4
4. 有効成分の定量法・・・・・・・・・・4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形・・・・・・・・・・・・・・・・・・5
2. 製剤の組成・・・・・・・・・・・・・・・・5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意・・・・・・・・・・6
4. 製剤の各種条件下における安定性・・・・・・・・・・6
5. 調製法及び溶解後の安定性・・・・・・・・6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）・・・・・・・・・・6
7. 溶出性・・・・・・・・・・・・・・・・・・7
8. 生物学的試験法・・・・・・・・・・9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法・・・・・・・・9
10. 製剤中の有効成分の定量法・・・・・・・・9
11. 力価・・・・・・・・・・・・・・・・・・9
12. 混入する可能性のある夾雑物・・・・・・・・9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報・・・・・・・・・・9
14. その他・・・・・・・・・・・・・・・・・・9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果・・・・・・・・・・10
2. 用法及び用量・・・・・・・・・・10
3. 臨床成績・・・・・・・・・・10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群・・・・・・・・・・12
2. 薬理作用・・・・・・・・・・12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法・・・・・・・・13
2. 薬物速度論的パラメータ・・・・・・・・14
3. 吸収・・・・・・・・・・15
4. 分布・・・・・・・・・・15
5. 代謝・・・・・・・・・・15
6. 排泄・・・・・・・・・・16
7. トランスポーターに関する情報・・・・・・・・16
8. 透析等による除去率・・・・・・・・16

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・・・・・・・・17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）・・・・・・・・17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由・・・・・・・・17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由・・・・・・・・17
5. 慎重投与内容とその理由・・・・・・・・17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法・・・・・・・・18
7. 相互作用・・・・・・・・・・19
8. 副作用・・・・・・・・・・20
9. 高齢者への投与・・・・・・・・21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与・・・・・・・・21
11. 小児等への投与・・・・・・・・21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響・・・・・・・・21
13. 過量投与・・・・・・・・・・21
14. 適用上の注意・・・・・・・・21
15. その他の注意・・・・・・・・22
16. その他・・・・・・・・・・22

IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23

X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	24
2. 有効期間又は使用期限	24
3. 貯法・保存条件	24
4. 薬剤取扱い上の注意点	24
5. 承認条件等	24
6. 包装	25
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	25
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	25
13. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	26
17. 保険給付上の注意	26

X I. 文 献	
1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28

X III. 備考	
その他の関連資料	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

硝酸イソソルビドは虚血性心疾患治療剤であり、本邦では 1963 年に錠剤、1982 年に徐放カプセル剤として上市されている。硝酸イソソルビド徐放カプセル 20mg「ZE」は、全星薬品工業が後発医薬品として開発を企画し、薬審第 718 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、1988 年 1 月に承認を得た徐放性カプセル剤である。

その後、2006 年 8 月及び 2018 年 12 月に医療事故防止のための販売名変更を経て現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 硝酸イソソルビドを有効成分とする徐放性虚血性心疾患治療剤である。
- (2) 徐放性顆粒を硬カプセルに充填した徐放性製剤である。
- (3) 血中濃度を長時間にわたり維持するため、1 日 2 回の服用で効果を発揮する。

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カプセル 20mg 「ZE」

(2) 洋名

ISOSORBIDE DINITRATE SR CAPSULES 20mg 「ZE」

(3) 名称の由来

医薬発第 935 号（平成 12 年 9 月 19 日）に従う「一般名＋剤形＋含量＋屋号」販売名である

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

硝酸イソソルビド（JAN）

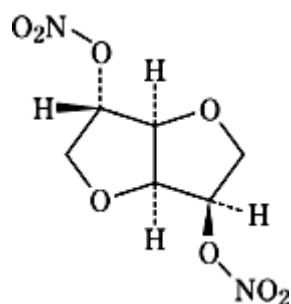
(2) 洋名（命名法）

Isosorbide Dinitrate（JAN）

(3) ステム（stem）

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

II. 名称に関する項目

5. 化学名（命名法）

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

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：ISDN

7. CAS登録番号

87-33-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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

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

融点：約 70℃

(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 $[\alpha]_D^{20}$: +134 ~ +139° (脱水物に換算したもの 1g、エタノール(95)、100mL、100mm)

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

- (1) 定性反応 (硝酸)
- (2) 定性反応 (イソソルビド)

4. 有効成分の定量法

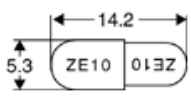
日局「硝酸イソソルビド」の定量法

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液による滴定 (ブロモクレゾールグリーン・メチルレッド試液)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

	剤形	色調	外形・サイズ (mm)	重量 (mg)
			識別コード	
カプセル	硬カプセル(4号)	青色透明/ 無色透明		190
内容物	徐放性顆粒	白色～淡黄色		

(2) 製剤の物性

製剤均一性

日局一般試験法・質量偏差試験の硬カプセル剤の試験に適合する。

平均質量：190mg

判定値：15%以内

(3) 識別コード

カプセル 本体	頭部	ZE10	
	胴部	ZE10	
包材 (PTP)	表	色調	無色透明／銀色
		耳	硝酸イソソルビド徐放カプセル 20mg 「ZE」
		シート	硝酸イソソルビド／20mg／ZE10
	裏	色調	白色
		耳	ISOSORBIDE DINITRATE SR CAPSULES 20mg 「ZE」
		シート	硝酸イソソルビド徐放カプセル「ZE」／20mg／ プラマーク／取り出しケアマーク／GS1 コード

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 カプセル中硝酸イソソルビド 20mg を含有する

(2) 添加物

精製白糖球状顆粒、トウモロコシデンプン、タルク、ポビドン、アンモニオアルキルメ
タクリレートコポリマーを含有する。

また、カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、青色1号を含有する。

(3) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験¹⁾

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25℃±1℃ 60%RH±5%RH	3年	PTP包装 ^{※1}	変化なし
			バラ包装 ^{※2}	

測定項目：性状、溶出性、定量法

試験条件：

※1 PTP包装（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）した後、アルミニウム箔製の袋に充てんし、紙箱に入れたもの

※2 褐色ポリスチレン容器に充てんし密栓した後、紙箱に入れたもの

(2) 無包装安定性試験²⁾

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
無包装 安定性試験	温度 40℃	3箇月	遮光・ 気密容器	外観の変化 ^{※3} 、定量値の低下（規格内）及び3箇月目で溶出性の遅延（規格外）がみられた。その他の項目に変化なし
	湿度 25℃、75%RH		遮光・開放	変化なし
	光 120万lx・hr		気密容器	変化なし

測定項目：性状、平均質量、水分、定量、溶出性

※3 カプセルのやや変色、内容物である顆粒同士の付着

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法の「溶出性」に対する適合性

〈公的溶出規格への適合性〉

●溶出試験法

日本薬局方一般試験法 パドル法（ただしシンカーを用いる）

試験条件：回 転 数：75rpm

試 験 液：水

試験液量：900mL

測 定 法：液体クロマトグラフィー（測定波長：220nm）

結果：本剤は以下の規格に適合した。³⁾

規定時間	溶出率
2 時間	10～40%
4 時間	40～70%
8 時間	70%以上

(2) 溶出挙動における類似性

医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について：平成 10 年 7 月 15 日付 医薬発第 634 号に従い、標準製剤との溶出挙動の比較を行った。³⁾

試験方法	装置	日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法	
	試験液量	900mL	
	温度	37±0.5℃	
	回転数	75rpm	
	試験液	pH1.2	日本薬局方崩壊試験液の第 1 液
		pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
		pH6.8	日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
水		日本薬局方精製水	
界面活性剤添加	なし		
標準製剤の平均溶出率 85%となる時期が、上記 4 試験液で全て 15 分以内である場合、平均溶出率が表示量の 85%以上に達した時点で終了して良い。			
判定基準	標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。ただし、標準製剤が規定された時間内に平均溶出率が 80%に達しない場合には、最終時間においても平均溶出率を比較する。		

IV. 製剤に関する項目

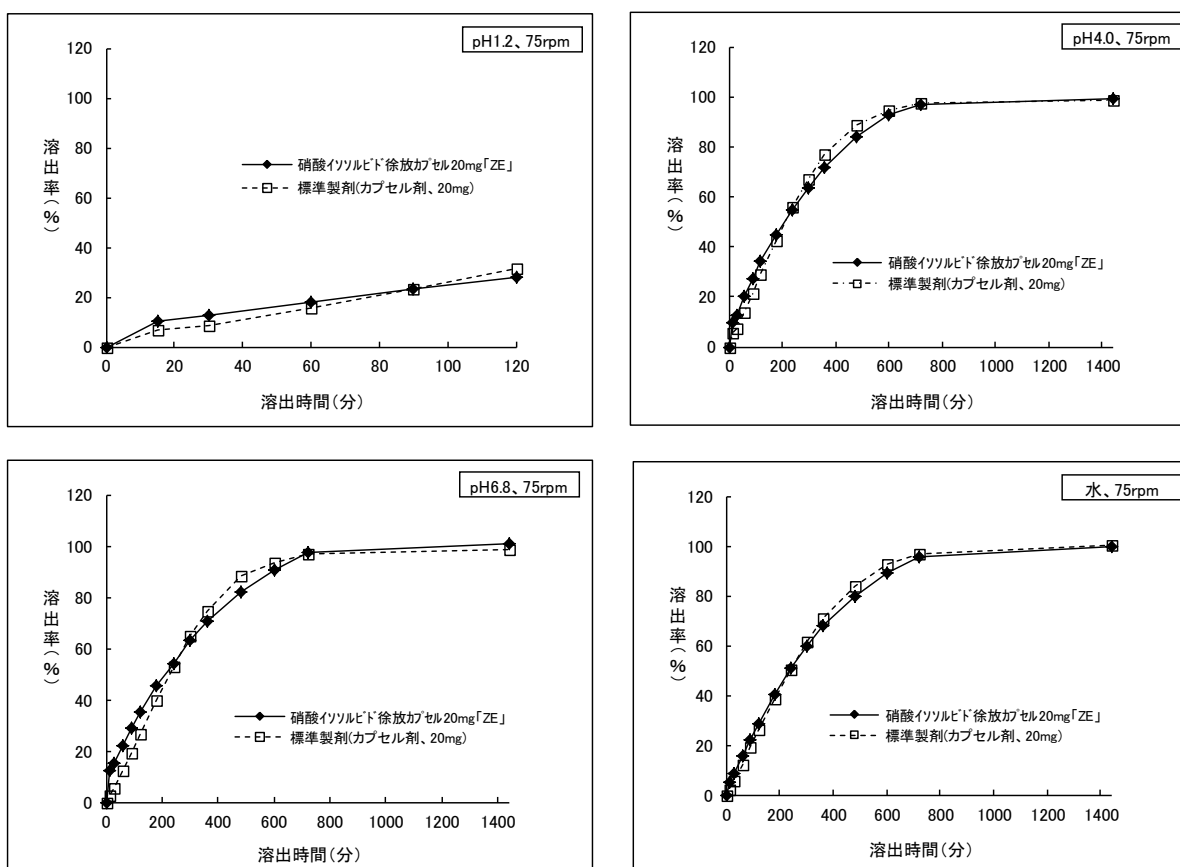


表 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (カプセル剤、20mg)	硝酸イソルビド徐放カプセル 20mg 「ZE」	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	75rpm	pH1.2	120分	31.2	28.2	適合
			240分	28.9	34.0	
		pH4.0	240分	55.9	54.9	適合
			360分	77.1	71.9	
		pH6.8	120分	26.6	35.0	適合
			240分	52.9	54.1	
			360分	74.8	70.8	
		水	120分	25.9	28.5	適合
			240分	50.5	50.6	
480分	84.1		80.0			

(n=6)

<結果>

試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、すべての液性で溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤は製剤学的に同等とみなされた。

IV. 製剤に関する項目

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 定性反応（硝酸）

(2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

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

該当しない

14. その他

該当しない

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

<効能又は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

通常成人は、1回1カプセル（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。

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

V. 治療に関する項目

(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. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、ニコランジル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：血管平滑筋

作用機序：構造中より一酸化窒素(NO)を放出し、細胞内 cGMP 量を増加させることで血管平滑筋を弛緩させる。その結果、心に対する前後負荷が軽減され、うっ血性心不全の血行動態が改善される。また、比較的太い冠動脈と共に側副血行路も拡張するため、冠血流量は増大する。静脈血管に選択性が高いが、血圧は降下する。⁴⁾

(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

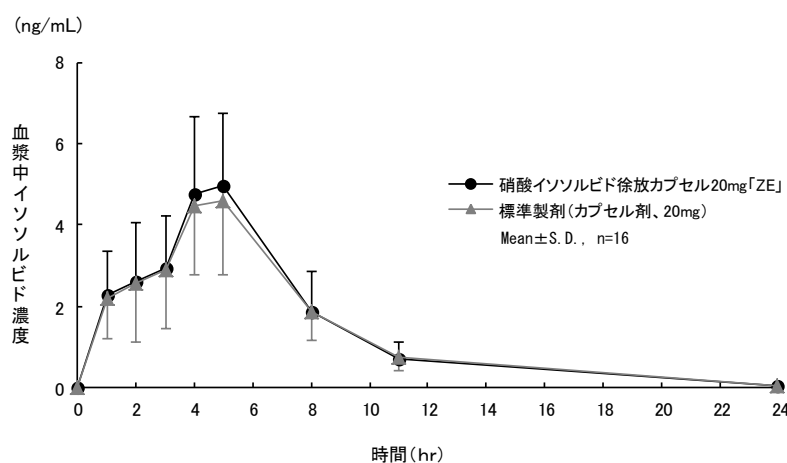
(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験⁵⁾

生物学的同等性に関する試験基準 (薬審第 718 号 昭和 55 年 5 月 30 日)

硝酸イソソルビド徐放カプセル 20mg「ZE」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 カプセル(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た時、以下の推移を示した。得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について標準製剤と本剤の平均値の差、かつ分散分析による有意差検定にて統計解析を行った結果、いずれも標準製剤平均値の 20% 以内であり、かつ分散分析による検定で薬剤間に有意差が認められないことから、両剤の生物学的同等性が確認された。



<薬物速度論的パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _(0→11) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	MRT (hr)
硝酸イソソルビド徐放カプセル 20mg「ZE」	29.24 ± 9.90	5.27 ± 1.79	4.3 ± 0.8	2.6 ± 1.6	5.8 ± 0.6
標準製剤 (カプセル剤、20mg)	28.05 ± 8.03	5.14 ± 1.81	4.5 ± 0.5	2.6 ± 1.3	5.9 ± 0.7

(Mean ± S.D., n=16)

血漿中濃度並びに 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。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

<参考>

『VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「7. 相互作用」』

(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

<参考>

93%⁴⁾

(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

<参考>

1.8mL/min/kg⁴⁾

(6) 分布容積

該当資料なし

<参考>

0.73L/kg⁴⁾

VII. 薬物動態に関する項目

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

28±12%⁶⁾

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

吸収部位、経路（リンパ）：消化管⁷⁾

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

<参考>

『VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（2）」』

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。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

<参考>

尿中未変化体排泄率 1%以下⁸⁾

(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（現段階では定められていない）

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さらに血圧を低下させ、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[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

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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（現段階では定められていない）

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、さら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おこすおそれがある。]
- (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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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) 過度の血圧低下がおこった場合には、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。
- (3) 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。
- (4) **起立性低血圧**をお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おこすことがある。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お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денаフィルクエン酸塩、バルдена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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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дена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

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	血圧低下等が増強されるおそれがある。過度の血圧低下がおこった場合には、減量又は投与を中止し、必要に応じて昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。	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。過度の血圧低下がおこった場合には、減量又は投与を中止し、必要に応じて昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。	血圧低下作用を増強させる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。過 度の血圧低下がおこった場 合には、減量又は投与を中止 し、必要に応じて昇圧剤投与 等の適切な処置を行うこと。	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

該当しない（現段階では定められていない）

(3) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明
循環器		めまい・ふらつき、熱感、潮紅、動悸、浮腫、血圧低下
精神神経系		頭痛、頭重、全身倦怠感、耳鳴、脱力感、不快感
消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感・上腹部痛、食欲不振
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等
過敏症 ^{注)}		発疹

注) このような場合には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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌**：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には投与しないこと。
- 2) **その他の副作用**：発疹が発現した場合には、投与を中止すること。

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

該当しない（現段階では定められていない）

13. 過量投与

該当しない（現段階では定められていない）

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、さら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。]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

Ⅹ. 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）

(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

<参考>

硝酸イソソルビドは、血管平滑筋を含むほとんどすべての平滑筋に対して弛緩作用を示す。血管平滑筋の他、気管支、胆管系(胆のう、胆管、オッジ氏括約筋)の平滑筋を弛緩させ、胃腸管、尿管、子宮の平滑筋にも弱いながら弛緩作用が認められた。⁹⁾

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

硝酸イソソルビドの LD₅₀ 値 (mg/kg)¹⁰⁾

	経口	皮下	腹腔内	静脈内	筋肉内
ラット♂	747	1,237	620	>40	>2,000

(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：－

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱、ラベルに記載；安定性試験による）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

- 1) 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、さら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。]
- 2) 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旨を説明すること。
- 3) 急に服用を中止すると、胸の痛みを生じることがあるので、急に中止しないよう説明すること。
- 4) 血管拡張作用による頭痛等があらわれることにより注意力・集中力・反射運動能力等の低下がおこることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 5) 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）又はリオシグアト（アダムパス）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、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させること。

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

6. 包装

PTP	バラ
100 カプセル (10 カプセル×10)	500 カプセル
500 カプセル (10 カプセル×50)	1,000 カプセル
1,000 カプセル (10 カプセル×100)	

7. 容器の材質

PTP=ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、アルミニウム・ポリエチレンラミネート、紙箱

バラ=ポリスチレン、ポリエチレンキャップ又はポリプロピレンキャップ、乾燥剤、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ニトロール R カプセル 20mg(エーザイ)等

同効薬：ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、ニコランジル

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

	承認年月日	承認番号
硝酸イソソルビド徐放カプセル 20mg「ZE」	2018年12月14日	23000AMX00855000
カリアント SR カプセル 20mg (旧販売名)	2006年8月4日	21800AMX10709000
カリアント TP カプセル (旧販売名)	1988年1月21日	16300AMX01190000

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日	旧販売名
2019年6月14日	カリアント TP カプセル ^{※1} 1988年7月15日 カリアント SR カプセル 20mg ^{※2} 2006年12月8日

※1 2007年8月31日経過措置期間満了

※2 2020年3月31日経過措置期間満了

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

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1998年3月12日

再評価結果の内容：効能又は効果の一部変更

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)をその他の虚血性心疾患に変更

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、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

包装	HOT 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
100カプセル(PTP)	1031577010207	2171011N1130	620315701
500カプセル(PTP)	1031577010208		
1,000カプセル(PTP)	1031577010209		
500カプセル(バラ)	1031577010104		
1,000カプセル(バラ)	1031577010302		

17. 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) 全星薬品工業株式会社：安定性試験に関する資料（社内資料）
- 2) 全星薬品工業株式会社：無包装状態の安定性試験に関する資料（社内資料）
- 3) 全星薬品工業株式会社：溶出試験に関する資料（社内資料）
- 4) 第 17 改正日本薬局方解説書，廣川書店，C-301（2016）
- 5) 全星薬品工業株式会社：生物学的同等性試験に関する資料（社内資料）
- 6) グッドマン・ギルマン 薬理書 薬物治療の基礎と臨床 [下] 第 12 版，高折 修二ら
監訳，p. 2511，廣川書店（2013）
- 7) Down, W. H. et al. : J. Pharm. Sci. , **63**, 1147 (1974)
- 8) 平田純生 他編著：改訂 3 版 透析患者への投薬ガイドブック，じほう，413（2017）
- 9) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th Edition,
p. 806, Macmillan Publishing. Co. (1985)
- 10) 医薬品要覧第 5 版，大阪府病院薬剤師会編，p. 673，薬業時報社（1992）

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

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

アメリカ、イギリス、ドイツ、フランス等各国で発売されている。

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「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類と異なる。

【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。]

	分類
オーストラリア分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B1 (2018年12月) ※

B1 : 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 have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

※ Prescribing medicines in pregnancy database (2019/6/12アクセス)

<<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし