

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

狭心症治療剤

処方箋医薬品

シルビノール[®]錠5mgSILVINOL[®] TABLETS

ニコランジル錠

剤形	錠剤（割線入り素錠）
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錠中ニコランジル（日局）5mgを含有
一般名	和名：ニコランジル（JAN） 洋名：Nicorandil（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：1998年7月23日 薬価基準収載年月日：1999年7月9日 発売年月日：1999年7月9日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日新製薬株式会社 販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： http://www.daiichisankyo-ep.co.jp

本IFは2014年7月改訂（第14版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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。

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。
- 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料であり、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	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	8
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8
(1) 和 名	2	14. その他	8
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	9
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	9
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	9
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	9
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	9
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	9
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	9
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	9
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	9
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	9
(2) 溶解性	3	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)	9
(3) 吸湿性	3	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	9
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	10
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 作用発現時間・持続時間	10
4. 有効成分の定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	11
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移・測定法	11
1. 剤 形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	11
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(2) 最高血中濃度到達時間	11
(2) 製剤の物性	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	11
(3) 識別コード	5	(4) 中毒域	12
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	5	(5) 食事・併用薬の影響	12
2. 製剤の組成	5	(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	12
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	2. 薬物速度論的パラメータ	12
(2) 添加物	5	(1) 解析方法	12
(3) その他	5	(2) 吸収速度定数	12
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(3) バイオアベイラビリティ	12
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	(4) 消失速度定数	12
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	(5) クリアランス	12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6		
7. 溶出性	6		
8. 生物学的試験法	7		

(6) 分布容積.....	12	16. その他.....	17
(7) 血漿蛋白結合率.....	12		
3. 吸 収.....	12	IX. 非臨床試験に関する項目	18
4. 分 布.....	12	1. 薬理試験.....	18
(1) 血液－脳関門通過性.....	12	(1) 薬効薬理試験.....	18
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	12	(2) 副次的薬理試験.....	18
(3) 乳汁への移行性.....	12	(3) 安全性薬理試験.....	18
(4) 髄液への移行性.....	12	(4) その他の薬理試験.....	18
(5) その他の組織への移行性.....	12	2. 毒性試験.....	18
5. 代 謝.....	12	(1) 単回投与毒性試験.....	18
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	12	(2) 反復投与毒性試験.....	18
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	13	(3) 生殖発生毒性試験.....	18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	13	(4) その他の特殊毒性.....	18
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	13	X. 管理的事項に関する項目	19
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	13	1. 規制区分.....	19
6. 排 泄.....	13	2. 有効期間又は使用期限.....	19
(1) 排泄部位及び経路.....	13	3. 貯法・保存条件.....	19
(2) 排泄率.....	13	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	19
(3) 排泄速度.....	13	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	19
7. トランスポーターに関する情報.....	13	(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）.....	19
8. 透析等による除去率.....	13	(3) 調剤時の留意点について.....	19
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14	5. 承認条件等.....	19
1. 警告内容とその理由.....	14	6. 包 装.....	19
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	14	7. 容器の材質.....	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	14	8. 同一成分・同効薬.....	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	14	9. 国際誕生年月日.....	19
5. 慎重投与内容とその理由.....	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	14	11. 薬価基準収載年月日.....	20
7. 相互作用.....	15	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
(1) 併用禁忌とその理由.....	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	20
(2) 併用注意とその理由.....	15	14. 再審査期間.....	20
8. 副作用.....	15	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	20
(1) 副作用の概要.....	15	16. 各種コード.....	20
(2) 重大な副作用と初期症状.....	15	17. 保険給付上の注意.....	20
(3) その他の副作用.....	16	XI. 文 献	21
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	16	1. 引用文献.....	21
(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.....	16	2. その他の参考文献.....	21
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	16	XII. 参考資料	22
9. 高齢者への投与.....	16	1. 主な外国での発売状況.....	22
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	16	2. 海外における臨床支援情報.....	22
11. 小児等への投与.....	17	XIII. 備 考	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	17	その他の関連資料.....	23
13. 過量投与.....	17		
14. 適用上の注意.....	17		
15. その他の注意.....	17		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ニコランジルは、冠動脈平滑筋の弛緩作用による冠血管拡張薬で、狭心症に適用されている。ニコチン酸アミドの硝酸エステル誘導体である。

日新製薬株式会社は、シルビノール錠 5mg を後発医薬品として企画・開発し、薬発第 698 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、1998 年 7 月に承認を取得し、1999 年 7 月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) ニコランジルは、冠血管を拡張し、冠血流量を増加させ、冠血管攣縮を抑制することにより、狭心症に対して効果を示し、胸痛や胸の圧迫感などの症状を抑制する。

亜硝酸薬に比較して耐性があらわれにくく、血管拡張作用は冠血管で特に顕著である。循環改善作用とは独立した心臓保護作用が知られている。

(2) 重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、血小板減少、口内潰瘍、舌潰瘍、肛門潰瘍、消化管潰瘍があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

シルビノール[®]錠 5mg

(2)洋名

SILVINOL[®] TABLETS 5mg

(3)名称の由来

特になし

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ニコランジル (JAN)

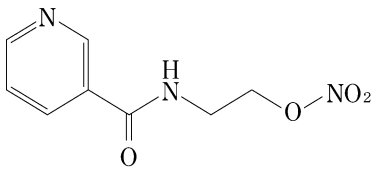
(2)洋名(命名法)

Nicorandil (JAN、INN)

(3)ステム

血管拡張薬：-dil

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₈H₉N₃O₄

分子量：211.17

5. 化学名(命名法)

N-[2-(Nitrooxy)ethyl]pyridine-3-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS登録番号

65141-46-0

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶である。

わずかに特異な臭いがある。¹⁾

(2) 溶解性

メタノール、エタノール (99.5)、酢酸 (100) に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

溶媒	本品 1g を溶解するための溶媒量
メタノール	約 1~2mL
エタノール (99.5)	約 1~2mL
酢酸 (100)	約 1~2mL
無水酢酸	約 15mL
水	約 80mL

溶解度 (37°C)²⁾

pH1.2	31.5 mg/mL
pH4.0	13.7 mg/mL
pH6.8	16.2 mg/mL
水	13.5 mg/mL

(3) 吸湿性

水分：0.1%以下 (2g、容量滴定法、直接滴定)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 92°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数²⁾

pKa：3.2 (室温、ピリジン環、滴定法)

(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²⁾

水	25°C、3日間で約 10%分解する。
液性 (pH)	pH4.0、pH7.0 及び pH10.8、25°C、3日間で、それぞれ約 10%、約 10%及び約 28%分解する。
光	人工太陽灯下、120 万 Lux・hr で安定である。
その他	50°C、6 ヶ月間で約 17%分解する。 25°C、90%RH、12 ヶ月間で約 17%分解する。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方ニコランジルの確認試験法による。

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

日本薬局方ニコランジルの定量法による。

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形			識別コード
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
シルビノール錠 5mg	1錠中 ニコランジル(日局) 5mg	錠剤 (割線入り素錠)	白色				NS 298
				6.0	2.9	80	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

NS298 (錠剤、PTPシート表面)

(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錠中に日本薬局方ニコランジル 5mg を含有

(2) 添加物

D-マンニトール、硬化油、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当しない

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³⁾

(1) 長期保存試験

シルビノール錠 5mg は、最終包装製品を用いた長期保存試験 (室温保存、3年) の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における3年間の安定性が確認された。

IV. 製剤に関する項目

試験項目〔規格値〕		室 温			
		開始時	1年後	2年後	3年後
性状〔白色の割線入り素錠〕		適	適	適	適
確認試験		適	適	適	適
製剤試験	平均質量 (mg)	80	79	80	79
	質量偏差試験 (%)	-1.9~1.1	-0.9~1.3	-1.0~1.8	-1.3~1.3
	硬度試験 (参考値) (kgf)	4~5	4~5	3~4	4~5
	含量均一性試験〔15.0%以内〕	適	適	適	適
	溶出試験〔水、15分、85%以上〕	適	適	適	適
定量〔90~110%〕		適	適	適	適

(2)無包装状態での安定性試験

シルビノール錠 5mg の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、定量、溶出試験〕を行った。

	試験条件	結 果
温度	40℃、気密容器、遮光、3 ヶ月	不適 (淡黄色に変色)
湿度	30℃、75%RH、遮光、3 ヶ月	不適 (淡黄色に変色)、溶出性やや低下
光	60 万 Lux・hr	不適 (わずかに淡黄色に変色)

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 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性⁴⁾

(1)公的溶出試験

シルビノール錠 5mg は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたニコランジル錠の溶出規格に適合していることが確認された。

溶出規格				試験結果 (%)
試験液	回転数	規定時間	溶出率	
水	50rpm	15 分	85%以上	91~100

(2)シルビノール錠 5mg の溶出挙動における類似性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」 (平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号) に基づき試験を実施した。

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方崩壊試験第 1 液

pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方崩壊試験第2液
水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm

判定基準：

ガイドラインの判定基準のうち、次の項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH4.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。

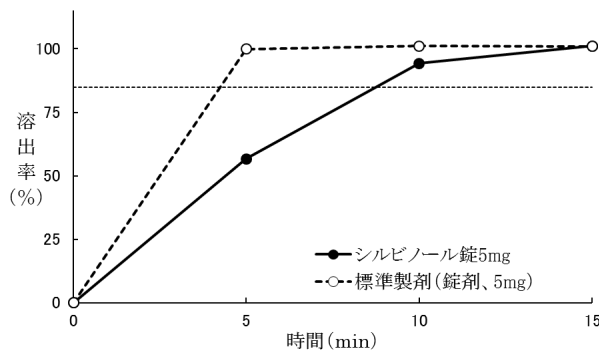
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（シルビノール錠5mg及び標準製剤の平均溶出率の比較）

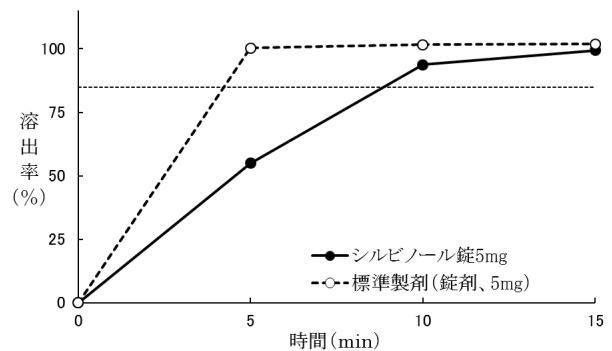
試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率(%)		判定	判定基準 (シルビノール錠5mg の溶出条件)
			シルビノール錠5mg	標準製剤(錠剤、5mg)		
50rpm	pH1.2	15	101.1	101.0	適	$\geq 85\%$ 又は $\pm 15\%$
	pH4.0	15	99.4	101.9	適	
	pH6.8	15	102.7	102.0	適	
	水	15	101.7	101.3	適	

(溶出曲線)

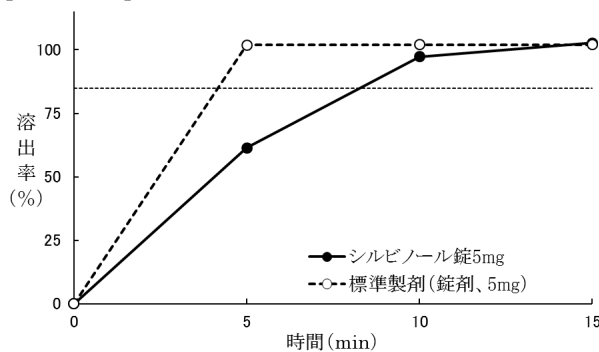
pH1.2/50rpm



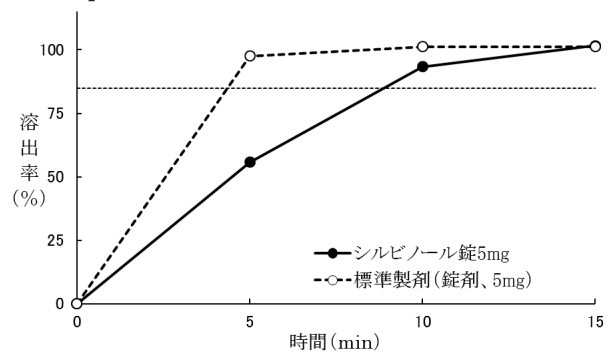
pH4.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水/50rpm



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)水酸化ナトリウム溶液による呈色反応
- (2)紫外可視吸光度測定法
- (3)赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

10. 製剤中の有効成分の定量法

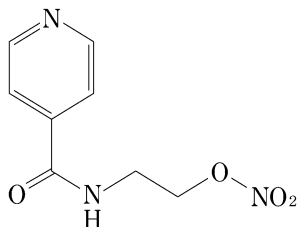
液体クロマトグラフィー（内標準法）

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物⁵⁾

イソニコチン酸型



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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

狭心症

2. 用法及び用量

ニコランジルとして、通常、成人 1 日量 15mg を 3 回に分割経口投与する。なお、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

(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

該当資料なし

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

硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、カルシウム拮抗剤

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

ニコランジルは構造中の硝酸基から遊離した一酸化窒素が、血管平滑筋の細胞質内にある可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化して cGMP 量を増加させる。その結果、cGMP 依存性プロテインキナーゼが活性化され、細胞外への Ca^{2+} の汲み出しの促進やミオシン軽鎖の脱リン酸化などが起こり、血管が拡張する。また、血管平滑筋の ATP 感受性 K^+ チャンネルを開口して細胞膜を過分極させる作用もある。その結果、収縮に必要な Ca^{2+} の流入が抑制されて血管が拡張する。血管拡張作用は冠血管で特に顕著である。心筋に対する作用は血管平滑筋に対する作用に比べて弱い。循環改善作用とは独立した心臓保護作用が知られている。

(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⁶⁾

健康成人男子 2錠投与時

0.59時間

(3)臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾

生物学的同等性試験

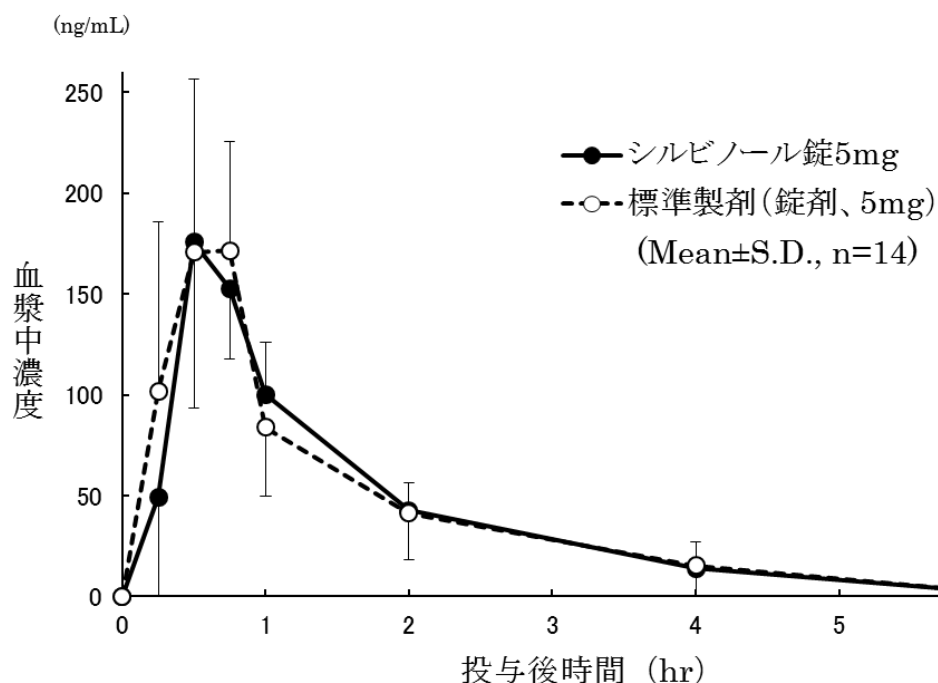
生物学的同等性に関する試験基準：昭和55年5月30日付薬審第718号

シルビノール錠5mgと標準製剤を、2剤2期のクロスオーバー法によりそれぞれ2錠（ニコランジルとして10mg）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、 C_{max} ）について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₆ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
シルビノール錠5mg	251.33±57.14	198.36±60.94	0.59±0.12	1.02±0.47
標準製剤（錠剤、5mg）	258.48±62.65	205.46±43.03	0.55±0.14	1.06±0.46

(Mean±S.D., n=14)



血漿中未変化体濃度推移

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。

(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

(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⁵⁾

126L/hr

(6)分布容積⁵⁾

19.6L

(7)血漿蛋白結合率⁵⁾

34～42%

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⁵⁾

ほとんどが脱ニトロ化されて *N*-(2-ヒドロキシエチル)ニコチンアミドに代謝される。

(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⁷⁾

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⁷⁾

(1)排泄部位及び経路

主に尿中に排泄される。

(2)排泄率

健康成人 4 例にニコランジルの重水素標識体 20mg を単回経口投与したところ、投与量に対する 24 時間後の累積尿中排泄率は、ニコランジル 0.7～1.2%、代謝物 *N*- (2-ヒドロキシエチル) ニコチンアミド 6.8～17.3% であった。

(3)排泄速度

「VII.6.(2)排泄率」の項を参照

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⁷⁾

再循環灌流法によりニコランジルの透析膜への吸着について調べたところ、灌流開始 15 分以内に検討したすべての透析膜へ吸着され、それ以降は定常状態になると示唆された。

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）

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（「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

該当しない

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

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 重篤な肝障害のある患者 [本剤投与中に肝機能検査値異常があらわれることがある。]
- (2) 緑内障の患者 [眼圧を上昇させるおそれがある。]
- (3) 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

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与開始時には、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拍動性の頭痛を起こすことがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 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

3. 相互作用		
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、降圧作用が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、降圧作用が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

該当しない

8. 副作用

(1)副作用の概要

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。

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用
(1)重大な副作用（頻度不明） <ol style="list-style-type: none"> 1) 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投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 血小板減少：血小板減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 口内潰瘍、舌潰瘍、肛門潰瘍、消化管潰瘍：口内潰瘍、舌潰瘍、肛門潰瘍、消化管潰瘍があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

4. 副作用	
(2)その他の副作用	
以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。	
	頻 度 不 明
循 環 器	動悸、顔面紅潮、全身倦怠感、気分不良、胸痛、下肢のむくみ、のぼせ感等
精 神 神 経 系	頭痛 ^{注1)} 、めまい、耳鳴、不眠、眠気、舌のしびれ、肩こり等
過 敏 症 ^{注2)}	発疹等
消 化 器	口内炎、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、便秘、胃もたれ、胃部不快感、胃痛、腹痛、腹部膨満感、口角炎、口渇等
肝 臓	ビリルビンの上昇、AST (GOT) の上昇、ALT (GPT) の上昇、ALP の上昇等
血 液	血小板減少
そ の 他	頸部痛、複視
注 1) 「重要な基本的注意」(1)の項参照	
注 2) 副作用があらわれた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

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

4. 副作用	
(2)その他の副作用	
以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。	
	頻 度 不 明
過 敏 症 ^{注2)}	発疹等
注 2) 副作用があらわれた場合には投与を中止すること。	

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下し、副作用が発現しやすいことが推定されるので、本剤投与の際には少量から投与するなど慎重に投与すること。

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与
妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

11.小児等への投与

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立されていない。

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

8. 適用上の注意

- (1) 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。〕
- (2) 湿気を避けて涼しいところに保管するよう指導すること。

15.その他の注意

該当しない

16.その他

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）

(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¹⁾LD₅₀(mg/kg)

動物種	性	経口	皮下	腹腔
マウス	♂	1150	1350	990
ラット	♂	1220	1300	1100

(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（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

開封後は、湿気を避けて保存すること

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

該当資料なし

(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）

患者向け医薬品ガイド：なし、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

(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

6. 包 装

シルピノール錠 5mg：（PTP） 100錠

1000錠

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー包装：ポリエチレンラミネートアルミニウム

化粧箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分：シグマート錠 2.5mg、シグマート錠 5mg、シグマート注 2mg、シグマート注 12mg、

シグマート注 48mg（中外製薬株式会社）

同 効 薬：硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、カルシウム拮抗剤

9. 国際誕生年月日⁶⁾

1983年9月

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1998年7月23日

承認番号：21000AMZ00694000

11. 薬価基準収載年月日

1999年7月9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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	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
シルビノール錠 5mg	113679117	2171017F2016	610433055

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 薬事研究会編、規制医薬品事典、第5版、じほう 1992:350
- 2) (財)日本公定書協会編、医療用医薬品 品質情報集 2002;No.11:170
- 3) 社内資料（安定性）
- 4) 社内資料（溶出性）
- 5) 第十六改正日本薬局方解説書 C-3312 2011, 廣川書店
- 6) 社内資料（生物学的同等性）
- 7) 日本薬局方医薬品情報 2011;1306, じほう

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601