

# 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

狭心症治療剤

処方箋医薬品

ニコランジル錠

## ニコランジル錠5mg「サワイ」

NICORANDIL TABLETS「SAWAI」

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・販売開始 年 月 日	製造販売承認年月日：2011年12月14日 薬価基準収載年月日：2012年6月22日 発売年月日：1999年7月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：メディサ新薬株式会社 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： <a href="https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a>

本IFは2023年5月改訂（第1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

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 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 IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は紙媒体の冊子としての提供方式から PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。

最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html) にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

この度、2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF 記載要領 2018」として公表された。

### 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。

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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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 の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[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、一色刷りとした。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

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 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」と略す）により作成され 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 2018」は、平成 31 年 4 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 2018」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

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	6
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
2. 製品の治療学的特性	1	9. 溶出性	6
3. 製品の製剤学的特性	1	10. 容器・包装	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	11. 別途提供される資材類	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	12. その他	8
6. RMPの概要	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	2	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 洋名	2	3. 用法及び用量	9
(3) 名称の由来	2	4. 用法及び用量に関連する注意	9
2. 一般名	2	5. 臨床成績	9
(1) 和名（命名法）	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(2) 洋名（命名法）	2	(2) 臨床薬理試験	9
(3) ステム	2	(3) 用量反応探索試験	9
3. 構造式又は示性式	2	(4) 検証的試験	9
4. 分子式及び分子量	2	1) 有効性検証試験	9
5. 化学名（命名法）又は本質	2	2) 安全性試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(5) 患者・病態別試験	9
		(6) 治療の使用	9
		1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	9
		2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	9
		(7) その他	10
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 物理化学的性質	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	11
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	11
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	11
(5) 酸塩基解離定数	3		
(6) 分配係数	3	VII. 薬物動態に関する項目	12
(7) その他の主な示性値	3	1. 血中濃度の推移	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(1) 治療上有効な血中濃度	12
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	12
		(3) 中毒域	12
		(4) 食事・併用薬の影響	13
IV. 製剤に関する項目	5	2. 薬物速度論的パラメータ	13
1. 剤形	5	(1) 解析方法	13
(1) 剤形の区別	5	(2) 吸収速度定数	13
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 消失速度定数	13
(3) 識別コード	5	(4) クリアランス	13
(4) 製剤の物性	5	(5) 分布容積	13
(5) その他	5	(6) その他	13
2. 製剤の組成	5		
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5		
(2) 電解質等の濃度	5		
(3) 熱量	5		
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力価	5		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		



## 略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシン一リン酸
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
$\gamma$ -GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチターゼ
LD <sub>50</sub>	50% lethal dose	半数致死量
PTP	press through package	PTP 包装シート
RH	relative humidity	相対湿度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
rpm	revolutions per minute	1分の間での回転数
SE	Standard Error	標準誤差
S.D.	Standard Deviation	標準偏差
t <sub>1/2</sub>	half-life	半減期
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

—：該当する表記なし





## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ニコランジルは、ニコチン酸アミドの硝酸エステル誘導体であり、冠動脈平滑筋の弛緩作用による冠血管拡張作用を有し、狭心症の治療に用いられる。

メディサ新薬株式会社は、ニコランタ錠 5 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 5 月に承認を取得し、1999 年 7 月に販売を開始した。

また、「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 日付 薬食審査発第 0922001 号）に基づき、販売名をニコランタ錠 5 からニコランジル錠 5mg「サワイ」に変更し、2011 年 12 月に承認され、2012 年 6 月に薬価収載された。

### 2. 製品の治療学的特性

(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。（「VI.2.薬理作用」の項参照）

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、消化管潰瘍が報告されている。（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1)承認条件

該当しない

#### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

ニコランジル錠 5mg 「サワイ」

#### (2)洋名

NICORANDIL TABLETS 5mg 「SAWAI」

#### (3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

### 2. 一般名

#### (1)和名（命名法）

ニコランジル（JAN）

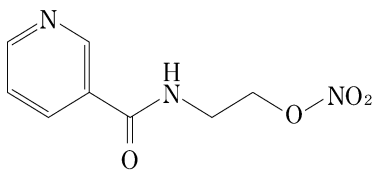
#### (2)洋名（命名法）

Nicorandil（JAN、INN）

#### (3)ステム

血管拡張剤：-dil

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

分子量：211.17

### 5. 化学名（命名法）又は本質

*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

## 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<sup>1)</sup>。

## (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℃）<sup>2)</sup>

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%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℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数<sup>2)</sup>

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<sup>2)</sup>

水	25℃、3日間で約 10%分解する。
液性 (pH)	pH4.0、pH7.0 及び pH10.8、25℃、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℃、6 ヶ月間で約 17% 分解する。 25℃、90%RH、12 ヶ月間で約 17% 分解する。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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）

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

ニコランジル錠 5mg 「サワイ」 は錠剤（割線入り素錠）である。

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ニコランジル錠 5mg 「サワイ」	錠剤 (割線入り素錠)	白色			
			5.0	2.0	約 50

## (3) 識別コード

販売名	識別コード	表示部位
ニコランジル錠 5mg 「サワイ」	SW 722	錠剤、PTP シート表面

## (4) 製剤の物性

該当資料なし

## (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ニコランジル錠 5mg 「サワイ」	1 錠中 ニコランジル（日局）5mg	カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、D・マンニトール

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

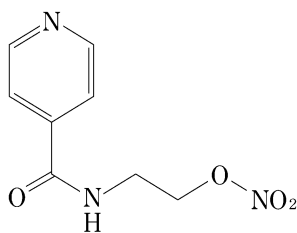
## 4. 力価

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物<sup>3)</sup>

イソニコチン酸型



##### 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>4)</sup>

###### (1) 長期保存試験

ニコランジル錠 5mg「サワイ」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。

###### PTP包装

試験項目〔規格値〕	室温、遮光	
	開始時	3年後
性状〔白色の割線入り素錠〕	適	適
溶出試験〔水、50rpm、15分、85%以上〕	適	適
定量（%）〔90～110%〕	105.0	95.5

###### (2) 無包装状態での安定性試験

ニコランジル錠 5mg「サワイ」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、溶出性、硬度〕を行った。

	試験条件	結果
温度	40℃、遮光、3ヵ月	溶出率低下（2ヵ月）、含量低下（1ヵ月）
湿度	25℃、75%RH、遮光、3ヵ月	含量やや低下
光	60万 Lux・hr	変化なし

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

##### 9. 溶出性<sup>5)</sup>

###### (1) 公的溶出試験

ニコランジル錠 5mg「サワイ」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ている。

###### 溶出規格

表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
5mg	水	50rpm	15分	85%以上

## (2) ニコランジル錠 5mg 「サワイ」 の溶出挙動における同等性

「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」(平成 13 年 6 月 18 日付医薬審第 891 号)に基づき試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法(パドル法)」による。

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 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

回転数：50rpm

判定基準：

ガイドラインの判定基準のうち、次の項目に従って同等性を判定した。

【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%以上溶出するか、又は 15 分における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。

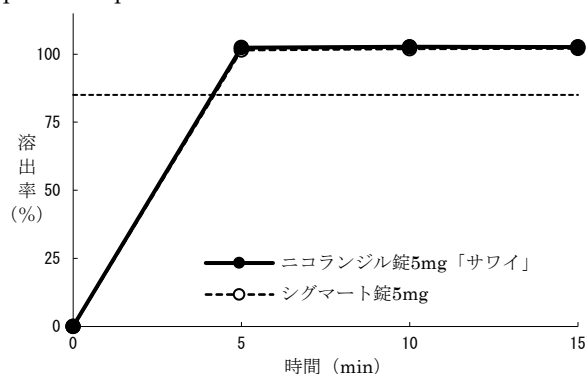
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

## 溶出挙動における類似性(ニコランジル錠 5mg 「サワイ」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

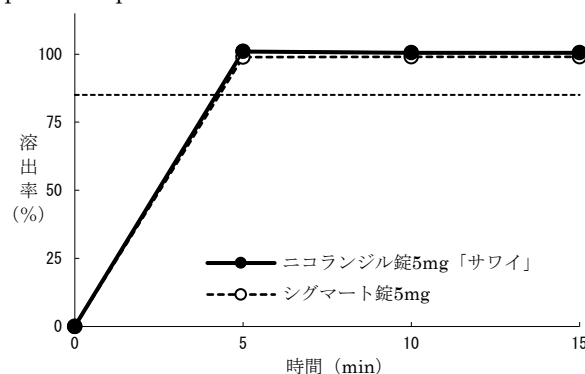
試験条件		溶出時間(分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (ニコランジル錠 5mg 「サワイ」の溶出条件)
			ニコランジル錠 5mg 「サワイ」	シグマート錠 5mg	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	102.6	102.1	0.5	適	≥85%又は±15%
	pH4.0	15	100.5	99.0	1.5	適	
	pH6.8	15	102.1	101.9	0.2	適	
	水	15	103.0	101.6	1.4	適	

(溶出曲線)

pH1.2/50rpm

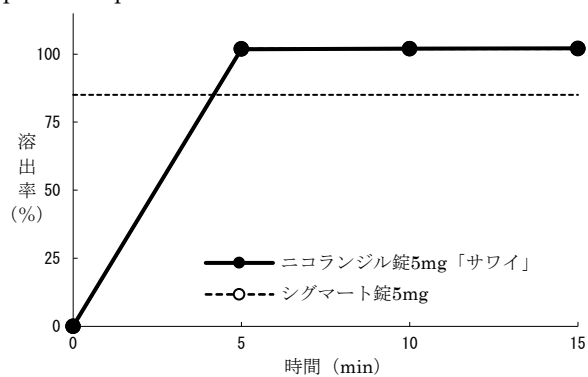


pH4.0/50rpm

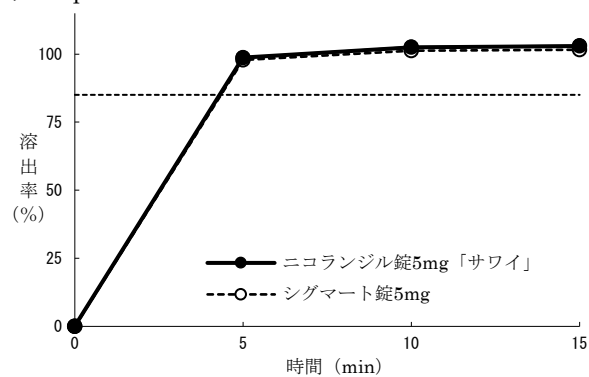


#### IV. 製剤に関する項目

pH6.8/50rpm



水/50rpm



#### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ニコランジル錠 5mg「サワイ」 : PTP [乾燥剤入り]      100錠 (10錠×10)  
1000錠 (10錠×100)

(3) 予備容量

該当しない

(3) 容器の材質

PTP 包装:

P T P : ポリ塩化ビニル、アルミ箔

ピロー : アルミニウム・ポリエチレン

乾燥剤 : 合成ゼオライト

個装箱 : 紙

#### 11. 別途提供される資材類

該当しない

#### 12. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

4. 効能又は効果  
狭心症

## 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

## 3. 用法及び用量

## (1)用法及び用量の解説

## 6. 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。

## (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

## 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## 5. 臨床成績

## (1)臨床データパッケージ

該当資料なし

## (2)臨床薬理試験

該当資料なし

## (3)用量反応探索試験

該当資料なし

## (4)検証的試験

## 1) 有効性検証試験

該当資料なし

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5)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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7)その他

17.1.1 国内臨床試験<sup>6,7)</sup>

各種狭心症患者を対象とした二種の二重盲検比較試験において、ニコランジルの有用性が認められた。

## 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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

##### 18.1 作用機序<sup>8)</sup>

冠血管拡張作用では、亜硝酸薬と同様に冠血管平滑筋のグアニル酸サイクラーゼ活性化による cyclic-GMP 産生量の増大が考えられている (*in vitro*)。これに加えて、冠血流増加作用及び冠血管攣縮抑制作用では膜部位の過分極などが検討されている。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2.1 冠血管拡張作用<sup>9,10)</sup>

イヌ・ランゲンドルフ標本において正常灌流圧時には比較的細い冠動脈を拡張するが、低灌流圧による虚血時にはむしろ太い冠動脈血管を拡張した。また、無麻酔犬に静注すると血流量に依存しないで、太い冠動脈を用量依存的に拡張させた。

##### 18.2.2 冠血流量に対する作用

(1) ニコランジルを、麻酔開胸犬に静注あるいは十二指腸内投与すると冠血流量の増加とその持続が用量依存的に認められた。同様の成績は覚醒犬、イヌ心肺標本、イヌ・ランゲンドルフ標本においても得られた<sup>10-14)</sup>。

(2) 左冠動脈狭窄及び左室収縮異常がない狭心症患者 6 例にニコランジルを 5mg 単回投与し、心拍数 120/分まで増加の右心房ペーシング実施及び非実施下において冠静脈洞血流量を測定（持続熱希釈法）したところ、冠血流量はいずれの心拍数下でも有意な増加を示した<sup>15)</sup>。

##### 18.2.3 冠血管攣縮緩解作用<sup>16,17)</sup>

ニコランジルは、イヌ冠動脈の部分狭窄による周期的な冠血流量の減少及び心電図の ST 上昇を抑制し、更にミニブタの冠動脈内にメサコリンあるいはノルアドレナリンを投与して生じる冠血管の攣縮を抑制した。

##### 18.2.4 心・血行動態に対する作用

(1) ニコランジルを麻酔開胸犬に静注すると、用量依存的に血圧を低下させるが、その程度は軽微であり、冠血管抵抗を有意に低下させる用量において、心拍数、心筋収縮力、心筋酸素消費量、房室伝導時間に影響を及ぼさなかった<sup>11,12,18)</sup>。

(2) 左冠動脈狭窄及び左室収縮異常がない狭心症患者 6 例にニコランジルを 5mg 単回投与したところ、大動脈圧、Pressure Rate Product は有意な変化を示さなかった<sup>15)</sup>。

#### (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

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2)臨床試験で確認された血中濃度

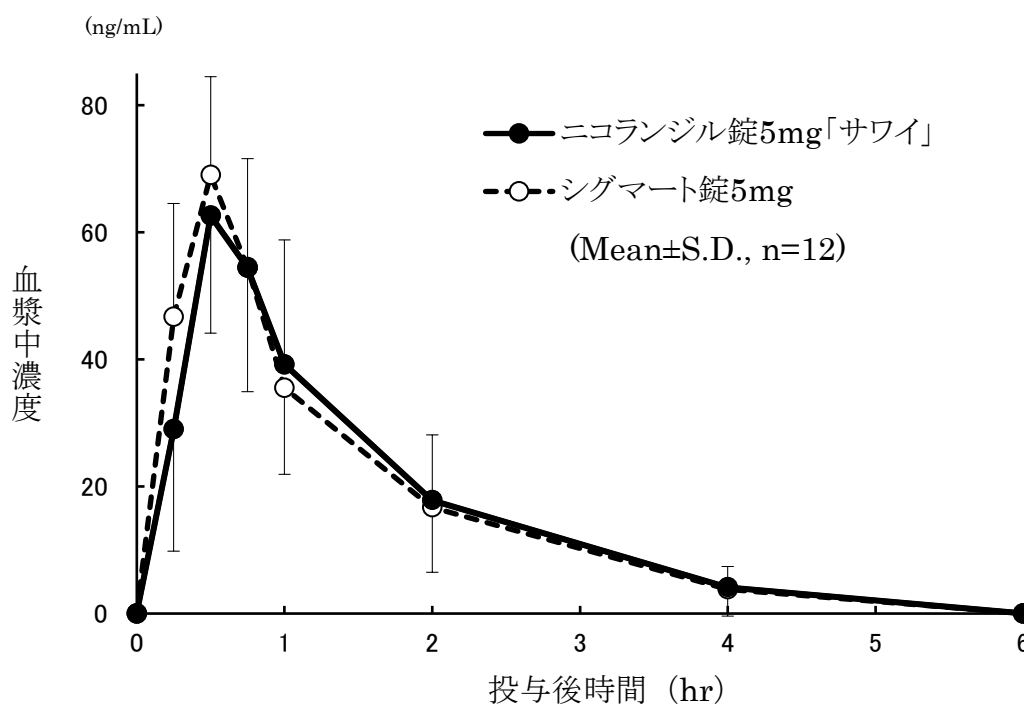
16.1.1 生物学的同等性試験<sup>19)</sup>

ニコランジル錠 5mg 「サワイ」とシグマート錠 5mg を健康成人男子にそれぞれ 1 錠（ニコランジルとして 5mg）空腹時単回経口投与（クロスオーバー法）し、血漿中ニコランジル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）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。

## 各製剤 1 錠投与時の薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-6hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ニコランジル錠 5mg 「サワイ」	95.8±34.1	64.2±19.1	0.5±0.1	1.1±0.4
シグマート錠 5mg	97.4±33.9	69.9±15.4	0.5±0.1	0.9±0.4

(Mean±S.D., n=12)



## 血漿中ニコランジル濃度推移

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。

## (3)中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

## 食事の影響

該当資料なし

## 併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項参照

## 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) 消失速度定数<sup>19)</sup>

健康成人男子単回投与（1錠）

0.767±0.339 (hr<sup>-1</sup>) (n=12)(4) クリアランス<sup>3)</sup>

126L/hr

(5) 分布容積<sup>3)</sup>

19.6L

## (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

## (1) 解析方法

該当資料なし

## (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸 収

## (1) 吸収部位

該当資料なし

## (2) 吸収率

該当資料なし

## 5. 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

(6) 血漿蛋白結合率<sup>20)</sup>

16.3.1 血清蛋白結合率：ヒト血清を用いた *in vitro* 試験によると、血清蛋白結合率は 34.2～41.5%（ニコランジル濃度 1～100  $\mu$ g/mL）であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>3)</sup>

16.4 代謝：ニコランジルのほとんどは脱ニトロ化されて *N*-（2-ヒドロキシエチル）ニコチンアミドへ代謝された。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率及び排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

## 2. 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）を投与中の患者 [10.1 参照]

## 解説：

本剤は硝酸基を有し、硝酸薬様作用を有するため、ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤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可能性があることから、重篤な副作用の発現を防止するため、禁忌として設定した。

## ① ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤

硝酸薬は、血管平滑筋細胞内の可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリック GMP (cGMP) の生成を促進し細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度を低下させることにより、血管拡張作用を示す。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。このため、両剤を併用することにより降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させる可能性がある。

ニコランジルの血管拡張作用の機序は、硝酸薬様作用と ATP 感受性 K チャネル開口薬としての作用とされており、その硝酸薬作用が、ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤との併用により降圧作用を増強し、重篤な副作用を起こす可能性があると考えられる。

## ② グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤

硝酸薬は、血管平滑筋細胞内の可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリック GMP (cGMP) の生成を促進し細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度を低下させることにより、血管拡張作用を示す。一方、グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、cGMP の産生を促進する。このため、両剤を併用することにより降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させる可能性がある。

ニコランジルの血管拡張作用の機序は、硝酸薬様作用と ATP 感受性 K チャネル開口薬としての作用とされており、その硝酸薬作用が、グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤との併用により降圧作用を増強し、重篤な副作用を起こす可能性があると考えられる。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

解説：

本剤の副作用としては発現頻度が高いことから、注意を喚起するため記載した。先発品の再審査終了時において頭痛が14,323例中515件（3.60%）に認められている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障の患者

眼圧を上昇させるおそれがある。

解説：

本剤の投与により、眼圧を上昇させるおそれがあることから設定した。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。

解説：

「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

解説：

妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましいことから設定した。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）でニコランジル及びV又はその代謝物の乳汁移行が認められている。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

小児等を対象とした試験は実施しておらず、使用経験がないことから設定した。



## (8)高齢者

## 9.8 高齢者

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。一般に生理機能が低下し、副作用が発現しやすいことが推定される。

## 解説：

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いことから、高齢者への投与にあたっての一般的な注意として設定した。

## 7. 相互作用

## (1)併用禁忌とその理由

10.1 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） [2. 参照]	併用により、降圧作用が増強することがある。 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	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） [2. 参照]	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。	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。

## 解説：

「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項を参照

## (2)併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

## 11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

## (1)重大な副作用と初期症状

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -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。

## 11.1.2 血小板減少（頻度不明）

## 11.1.3 口内潰瘍、舌潰瘍、肛門潰瘍、消化管潰瘍（いずれも頻度不明）

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	3%以上	0.1~3%未満	0.1%未満	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	めまい	耳鳴、不眠、眠気、舌のしびれ、肩こり等	第3脳神経麻痺、第6脳神経麻痺
過敏症		発疹等		
消化器		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	口内炎
肝臓			ビリルビンの上昇、ASTの上昇、ALTの上昇、Al-Pの上昇等	
血液				血小板減少
眼			複視	角膜潰瘍、眼筋麻痺
生殖器				性器潰瘍
皮膚				皮膚潰瘍
その他			頸部痛	血中カリウム増加

9. 臨床試験結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>14.1.1 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、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ある。</p> <p>14.1.2 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。 [20.参照]</p>
--

解説：

14.1.1 日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項、日薬連発第240号（平成8年3月27日付）「PTP誤飲対策について」に基づき設定した。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照）
- (2) 安全性薬理試験  
該当資料なし
- (3) 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<sup>1)</sup>

LD<sub>50</sub>(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) 遺伝毒性試験  
該当資料なし
- (4) がん原性試験  
該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験  
該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験  
該当資料なし
- (7) 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

有効期間：3年

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

## 20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。 [14.1.2 参照]

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

## 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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

7. 国際誕生年月日<sup>21)</sup>

1983年9月

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ニコランタ錠 5	1998年5月26日		1999年7月9日	1999年7月9日
販売名変更 ニコランジル錠 5mg 「サワイ」	2011年12月14日	22300AMX01268000	2012年6月22日	

## 9. 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

## 10. 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

## 11.再審査期間

該当しない

## 12.投薬期間制限に関する情報

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。

## 13.各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システム用コード
ニコランジル錠 5mg 「サワイ」	1032604020101 (PTP) 100錠 1032604020102 (PTP) 1,000錠	2171017F2016	620326001

## 14.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) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021 : C3872-3876
- 4) 社内資料 (安定性)
- 5) 社内資料 (溶出性)
- 6) 山田和生他 : 臨牀と研究, 1982 ; 59 (6) : 2079-2089
- 7) 村尾覚他 : 臨牀薬理, 1982 ; 13 (2) : 311-326
- 8) 作用機序 (シグマート注 : 2007年10月19日承認、申請資料概要ホ.1. (2) .1) , ホ.1. (2) .2)
- 9) Yamada, A. et al. : *Arzneim.-Forsch. ( Drug Res.)* , 1987 ; 37 (11) : 1252-1255
- 10) Nakagawa, Y. et al. : *Jpn. Heart J.*, 1979 ; 20 (6) : 881-895
- 11) Uchida, Y. et al. : *Jpn. Heart J.*, 1978 ; 19 (1) : 112-124
- 12) 佐藤慶祐他 : 心臓, 1980 ; 12 (4) : 371-380
- 13) Mizukami, M. et al. : *Arzneim.-Forsch. ( Drug Res.)* , 1981 ; 31 (8) : 1244-1247
- 14) 坂梨又郎他 : 応用薬理, 1978 ; 15 (3) : 385-389
- 15) 関口弘道他 : *Ther. Res.*, 1992 ; 13 (5) : 1823-1830
- 16) Uchida, Y. et al. : *Jpn. Heart J.*, 1978 ; 19 (6) : 904-912
- 17) Sakai, K. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1983 ; 227 (1) : 220-228
- 18) Sakai, K. et al. : *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1981 ; 3 (1) : 139-150
- 19) 社内資料 (生物学的同等性)
- 20) 血清蛋白結合率 (シグマート注 : 2007年10月19日承認、申請資料概要へ.2. (2) .4) )
- 21) 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

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

## (1) 粉碎後の安定性試験

## 1. 試験目的

ニコランジル錠 5mg 「サワイ」の粉碎した錠剤について、①室温、透明瓶（開栓）、②室温、透明瓶（密栓）、③室温、褐色瓶（密栓）の条件下で、30日間保存し、その安定性を検討した。

## 2. 試験項目

性状、定量

## 3. 試験結果

すべての条件下において、実施した試験項目については、規格内であることを確認した。

## (2) 経管通過性試験

## 1. 試験目的

ニコランジル錠 5mg 「サワイ」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

## 2. 試験方法

- (1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、ディスペンサーに55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の栓をして5分間自然放置する。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状態を観察する。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行う。
- (2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液を、サイズ8Fr.（フレンチ）の経管栄養チューブに約2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。

## 3. 試験材料

製 剤 名：ニコランジル錠 5mg 「サワイ」  
 使用器具：ディスペンサー（20mL シリンジ）、経管栄養チューブ（8Fr.）  
 使用した水：精製水

## 4. 試験結果

ニコランジル錠 5mg 「サワイ」は、崩壊懸濁試験においては、5分以内に崩壊・懸濁した。また、通過性試験においても8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

(1) 崩壊懸濁試験				(2) 通過性試験	
水（約55℃）		粉碎・破壊→水		通過サイズ	
5分	10分	5分	10分		
○				経管栄養チューブ（8Fr.）	



- ：完全崩壊
- ×：投与困難な崩壊状態
- △：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注)

懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

製品を加工する行為はPL法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

## 2. その他の関連資料

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔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