

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 2008 に準拠して作成

脂質代謝・末梢循環改善剤

ペリシット錠 125mg

ペリシット錠 250mg

PERYCIT[®] Tab. 125mg・250mg
(ニセリトロール錠)

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	ペリシット錠 125mg : 1錠中「日局」ニセリトロール 125mg を含有 ペリシット錠 250mg : 1錠中「日局」ニセリトロール 250mg を含有
一般名	和名 : ニセリトロール (JAN) 洋名 : Niceritrol (JAN, INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	ペリシット錠 125mg 製造販売承認年月日 : 1982年1月14日 薬価基準収載年月日 : 1984年6月2日 発売年月日 : 1984年8月1日 ペリシット錠 250mg 製造販売承認年月日 : 1982年1月14日 薬価基準収載年月日 : 1984年6月2日 発売年月日 : 1984年6月2日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305 医療関係者向けホームページ http://med.skk-net.com/

本 IF は 2013 年 2 月改訂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。

I F 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

- ①規格は A 4 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 I F 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「I F 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。

[I F の作成]

- ① I F 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 I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するもの I F 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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

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）	2
6. 慣用名，別名，略名，記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
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	5
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	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
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	13
2. 薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 薬物速度論的パラメータ	16

3.	吸収	17
4.	分布	17
5.	代謝	18
6.	排泄	20
7.	透析等による除去率	21
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	22
2.	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	22
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
5.	慎重投与内容とその理由	22
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
7.	相互作用	23
8.	副作用	23
9.	高齢者への投与	25
10.	妊婦，産婦，授乳婦等への投与	25
11.	小児等への投与	25
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	26
13.	過量投与	26
14.	適用上の注意	26
15.	その他の注意	26
16.	その他	26
IX. 非臨床試験に関する項目		
1.	薬理試験	27
2.	毒性試験	27
X. 管理的事項に関する項目		
1.	規制区分	30
2.	有効期間又は使用期限	30
3.	貯法・保存条件	30
4.	薬剤取扱い上の注意点	30
5.	承認条件等	30
6.	包装	30
7.	容器の材質	30
8.	同一成分・同効薬	31
9.	国際誕生年月日	31
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	31
11.	薬価基準収載年月日	31
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	31
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	31
14.	再審査期間	31
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	32
16.	各種コード	32

17. 保険給付上の注意	32
X I. 文献	
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	34
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	35
X III. 備考	
その他の関連資料	36

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1955年、Altschuleらによりニコチン酸の抗高脂血症作用が報告されて以来、多くの研究者により、その作用が確認されてきた。1968年、スウェーデンのボフォーズ (Bofors) 社は、ニコチン酸エステル類の一連の研究の中から、ニセリトロールが経口投与でニコチン酸と同等の効果を持ち、ニコチン酸より、副作用の少ないことを発見した。ニセリトロールは体内で徐々に加水分解されてニコチン酸を遊離することから、作用の持続化と副作用の軽減を目的としたニコチン酸のプロドラッグである。ペリシット[®]錠は、このニセリトロールを成分とする製剤である。

株式会社三和化学研究所は1970年12月にボフォーズ社よりニセリトロールの技術導入を行い、1982年1月14日に「高脂質血症」の改善薬としてペリシット[®]錠 125mg、ペリシット[®]錠 250mgの製造販売承認を取得した。また、1985年4月5日に「ビュルガー病、閉塞性動脈硬化症、レイノー病、レイノー症候群に伴う末梢循環障害の改善」を効能追加した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 抗高脂血症作用を有する経口の製剤で、体内で徐々に加水分解され、血中遊離ニコチン酸濃度を穏やかに増加させるとともに薬理的に有効な血中遊離ニコチン酸濃度を持続させる¹⁾。
(「VII. 5. (4) 代謝物の活性の有無及び比率」の項参照)
- (2) クロフィブラートを対照とした二重盲検比較試験により、動脈硬化の危険因子と考えられている脂質代謝異常を改善するとともに、自覚症状のうち「肩や首のこり」、「手足のしびれ」、「めまい」に対しても改善効果を持ち高脂質血症に有用であると確認された²⁾。
- (3) プラセボを対照とした二重盲検比較試験により、総コレステロール、トリグリセリドに加え、血清リポ蛋白のVLDL、LDLの低下、HDLの上昇も認められ、リポ蛋白異常改善剤として有用であると確認された³⁾。(「V. 3. (2) 臨床効果」の項参照)
- (4) ニコモール、プラセボを対照とした3群による二重盲検比較試験により、阻血性潰瘍を有する四肢慢性動脈閉塞症に対して有用であることが確認された⁴⁾。(「V. 3. (5) 2) ②末梢循環障害」の項参照)
- (5) 重大な副作用として血小板減少があらわれることがある。(「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名：ペリシット[®]錠 125mg

ペリシット[®]錠 250mg

(2)洋名：Percit[®] Tab. 125mg

Percit[®] Tab. 250mg

(3)名称の由来：化学名 (Pentaerythritol Tetranicotinate) より由来

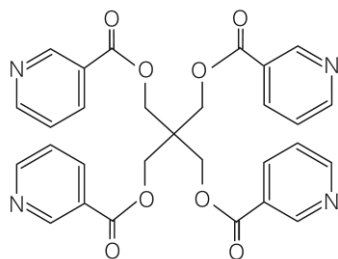
2. 一般名

(1)和名 (命名法)：ニセリトロール (JAN)

(2)洋名 (命名法)：Niceritrol (JAN, INN)

(3)ステム：nic- ニコチン酸またはニコチルアルコール誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₉H₂₄N₄O₈

分子量：556.52

5. 化学名 (命名法)

Pentaerythritol tetranicotinate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略名, 記号番号

治験番号：SK-1

7. CAS 登録番号

5868-05-3

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～微黄白色の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

(2) 溶解性

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
クロロホルム	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	10mL 以上 30mL 未満	やや溶けやすい
エタノール (95)	1000mL 以上 10000mL 未満	極めて溶けにくい
水	10000mL 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000mL 以上	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: 162~165°C

(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

(1) 粉末の安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加熱試験	105℃ 乾燥器中	10 時間	シャーレ	変化なし
加温試験	40℃ フラン器中	180 日	ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	50℃ フラン器中	180 日	ガラス瓶 (密栓)	変化なし
加湿試験	25℃、80%RH デシケーター中	180 日	シャーレ	変化なし
	40℃、80%RH デシケーター中	180 日	シャーレ	変化なし
光照射試験	40℃、10,000lx 変敗器中	336 時間	シャーレ	変化なし
室温試験	室温	3 年	ガラス瓶 (密栓)	変化なし

測定項目：外観、溶状、含湿度、呈色反応、紫外可視吸光度測定法、遊離ニコチン酸、薄層クロマトグラフィー、定量

(2) 水溶液中の安定性

ニセリトロールを下記の緩衝液に溶解もしくは懸濁し保存した。

緩衝液	保存条件	保存期間	結果
pH1.0	40℃	144 時間 (6 日)	遊離ニコチン酸量が 144 時間で 88.2%へと増加した。外観については変化なし。
pH3.0			遊離ニコチン酸量が 144 時間で 0.41%へと増加した。外観については変化なし。
pH5.0			遊離ニコチン酸量が 144 時間で 0.15%へと増加した。外観については変化なし。
pH7.0			遊離ニコチン酸量が 144 時間で 0.18%へと増加した。外観については変化なし。
pH9.2			遊離ニコチン酸量が 144 時間で 9.1%へと増加した。外観については変化なし。
pH11.0			遊離ニコチン酸量が 144 時間で 28.2%へと増加した。外観については変化なし。

測定項目：外観、遊離ニコチン酸

3. 有効成分の確認試験法

「日局」ニセリトロールの確認試験法に準拠する。

4. 有効成分の定量法

「日局」ニセリトロールの定量法に準拠する。




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形




(1) 剤形の区別, 規格及び性状

1) 区別: フィルムコーティング錠

2) 規格: ペリシット錠 125mg

	表	裏	側面	
外形				
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc206	11.7	5.3	3.6	191

ペリシット錠 250mg

	表	裏	側面	
外形				
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc207	15.6	6.4	4.6	381

3) 性状: ペリシット錠 125mg は 1 錠中「日局」ニセリトロール 125mg を含有

ペリシット錠 250mg は 1 錠中「日局」ニセリトロール 250mg を含有

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ペリシット錠 125mg : Sc206

ペリシット錠 250mg : Sc207

(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

ペリシット錠 125mg は 1 錠中「日局」ニセリトロール 125mg を含有

ペリシット錠 250mg は 1 錠中「日局」ニセリトロール 250mg を含有

(2) 添加物

ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、カルメロースカルシウム、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒプロメロース、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース、カルナウバロウ、酸化チタンを含有する。

(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

(1) 加速試験

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
				125mg	250mg
加速試験	40℃、80%RH	90 日	PTP 包装 ^{※1}	変化なし	変化なし
			褐色ガラス瓶 ^{※2}		変化なし

測定項目：性状、確認試験、崩壊性、含量

※1：PTP+ピロー包装+紙箱に入れたもの

※2：ブリキ製のふた付き褐色ガラス瓶に入れたもの

(2) 無包装安定性試験⁵⁾

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
					125mg	250mg
無包装 安定性試験	温度	40℃	3 ヶ月	遮光・ 気密容器	変化なし	変化なし
	湿度	25℃、75%RH	3 ヶ月	遮光・ 開放容器	変化なし	変化なし
	光	1000lx/h 総照射量 120 万 lx・h		気密容器	変化なし	変化なし

測定項目：性状、含量、硬度、崩壊性

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）

該当しない

7. 溶出性

試験方法：日本薬局方外医薬品規格第三部溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

回転数：50rpm

試験液：崩壊試験法の第1液

判定基準：以下の基準を満たすとき適合とする。

表示量	規定時間	溶出率
ペリシット 125mg	90 分	75%以上
ペリシット 250mg	90 分	70%以上

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) 呈色反応
- (2) 吸光度測定法

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

ペンタエリスリトールのニコチン酸エステル、ジニコチン酸エステル、モノニコチン酸エステル

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

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

高脂質血症の改善

下記疾患に伴う末梢循環障害の改善

ビュルガー病、閉塞性動脈硬化症、レイノー病及びレイノー症候群

2. 用法及び用量

通常、ニセリトロールとして、1日量 750mg を毎食直後 3 回に分割経口投与する。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 (2009 年 4 月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

1) 高脂質血症

① 血清リポ蛋白異常に対する二重盲検試験³⁾

ニセリトロール750mg/日を毎食後3回に分けて12週間投与の血清リポ蛋白異常に対する効果をプラセボとの二重盲検比較試験で検討した。対象集団の構成は投薬例が179例、内訳として除外例11例(6.1%)、脱落例13例(7.3%)、有用判定の適格例168例(ニセリトロール群82例、プラセボ群86例)であった。

血清脂質異常例における12週の低下率は、総コレステロール10.6%、トリグリセリド22.5%、遊離脂肪酸27.8%、VLDL-コレステロール11%、LDL-コレステロール9%であった。HDL-コレステロールは、21.7%の上昇を示し、遊離脂肪酸、VLDL以外の検査項目において、プラセボ群に比し有意であった($P \leq 0.001$, t検定)。また、総コレステロールとHDL-コレステロールの比並びにLDL-コレステロールとHDL-コレステロールの比について、両方ともプラセボ群に比し有意な改善を示した($P \leq 0.001$, t検定)。

3) 秦 葭哉 他：老年医学 19(6):855, 1981

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、ニセリトロールとして、1日量 750mg を毎食直後 3 回に分割経口投与である。

② 長期投与における血清脂質低下効果^{6,7)}

高脂血症患者 22 例に対してニセリトロール 750mg/日を毎食直後 3 回に分けて 4 ヶ月から 12 ヶ月投与した。またそのうち 13 例に対しては投与を継続し、通算 14 ヶ月から 24 ヶ月間投与した。途中中断 1 例を除いた総コレステロールの変動は、投与開始時の平均 278.1 ± 11.7 mg/dL (平均値±標準誤差) に比し、12 ヶ月後 240.2 ± 6.4 mg/dL (11.9%)、24 ヶ月後 221.5 ± 8.6 mg/dL (15.8%) と安定した有意な減少を示した ($P < 0.05$, t 検定)。副作用として flush を 3 例 (同時に 1 例において食欲不振を訴えた) に認めたが、いずれも軽度で投与継続中に消失した。また肝機能異常 (AST (GOT) の上昇、ALT (GPT) の上昇) が 3 例に認められたが、1 例は継続投与で開始前の値に復し、1 例は 2 ヶ月の休薬後再投与を試みたが、休薬及び再投与の期間中の値の変化は開始前の値と大差はなかった。残り

1例は中止後正常に復しその後異常を認めなかった。

6) 池田健次郎 他：臨牀と研究 54(7):2340, 1977

7) 池田健次郎 他：臨牀と研究 57(3): 920, 1980

2) 末梢循環障害の改善

末梢循環障害に対する効果⁸⁾

末梢動脈閉塞患者 20 例（閉塞性動脈硬化症 12 例、ビュルガー病 7 例、レイノー病 1 例）に、ニセリトロール 750mg/日を毎食直後 3 回に分けて 6 週間投与した。その結果、間歇性跛行を有していた 11 例において 228m から 273m と平均歩行距離の有意な延長が認められ ($P < 0.05$)、潰瘍の改善度を評価した 5 例において潰瘍の大きさが $9.2\sqrt{\text{mm}^2}$ から $7.1\sqrt{\text{mm}^2}$ へと有意な改善が認められた ($P < 0.05$)。また、安静時疼痛、冷感、知覚異常等の自覚症状に対しても 81.3%と高い改善率を示した。

8) 数井暉久 他：外科診療 24(10):1326, 1982

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験⁹⁾

健康成人男子 20 例（1 群 5 例）に、ニセリトロール 375mg/日、750mg/日、1500mg/日及びプラセボを盲検法により毎食後 3 回に分けて 2 週間投与した。その結果、1500mg/日投与群で 1 例に軽度の軟便、375mg/日投与群、750mg/日投与群で各 1 例にほてり・そう痒感を認めたが、服薬を中止することなく数日で消失した。また臨床検査値にも異常は認められなかった。

9) 山田武敏：(株)三和化学社内資料 (SK-1 連続投与による安全性の検討)

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、ニセリトロールとして、1 日量 750mg を毎食直後 3 回に分割経口投与である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 高脂質血症¹⁰⁾

高脂血症患者 82 例を 3 群に分け、ニセリトロール 450mg/日、750mg/日、1050mg/日を毎食後 3 回に分けて 8 週間投与した。投与 8 週後において総コレステロール値の低下率はそれぞれ 3.8%、9.1%、12.1%、トリグリセリド値の低下率は 11.2%、10.9%、26.1%であった。このうち投与開始時との比較で有意差が認められたのは 750mg/日投与群と 1050mg/日群の総コレステロール値（それぞれ $P < 0.05$ 、 $P < 0.001$ 、t 検定）と 750mg/日投与群のトリグリセリド値 ($P < 0.05$ 、t 検定) であった。副作用発生率はそれぞれ 16.0%、20.0%、54.5%であった。また、主治医による有用度判定では全期間を通じて 750mg/日投与群が他群に比べて優れていた。これらから総合的に判断して、750mg/日を至適用量と考えた。

10) 水野 康 他：基礎と臨床 11(4):1203, 1977

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、ニセリトロールとして、1 日量 750mg を毎食直後 3 回に分割経口投与である。

2) 末梢循環障害の改善^{11, 12)}

四肢慢性動脈閉塞症患者 10 例（ビュルガー病：5 例、閉塞動脈硬化症：5 例、レイノー症候群：2 例）に対して、ニセリトロール 375mg/日を 3 回に分けて投与し、750mg/日、1125mg/日へと 4 週間毎に順次増量した試験を行った。なお、増量前には 2 週間の休薬期間をおいた。その結果、375mg/日投与群に比較して 750mg/日投与群は改善率が高かった。また、750mg/

日投与群と 1125mg/日投与群との改善率はほぼ同等であった。さらに末梢循環障害患者 42 例（ビュルガー病：15 例、閉塞性動脈硬化症：9 例、レイノー症候群：15 例、血栓性静脈炎・冠不全・脈なし病：各 1 例）に対して、ニセリトロール 750mg/日～1500mg/日を 3 回に分け 2～6 週間投与期間とする試験を行った。その結果、有効率は 750mg/日投与群が 70%、1500mg/日投与群が 81%と 1500mg/日投与群が有効率は高かったが、1500mg/日投与群では顔面潮紅をはじめとする副作用の発現率が 750mg/日投与群に比べ高率であった。したがって、本剤の末梢循環障害に対する臨床上の至適用量を、750mg/日に設定した。

1 1) 矢野 孝：診療と新薬 19(9):2629, 1982

1 2) 田代豊一 他：診療と新薬 17(10):2713, 1980

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、ニセリトロールとして、1 日量 750mg を毎食直後 3 回に分割経口投与である。

(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

① 高脂質血症

高脂質血症を対象にクロフィブラート、デキストラン硫酸、ニコモールを対照薬として、比較試験を実施し、結果は下記のとおりであった。

(a) クロフィブラートとの比較試験²⁾

高脂血症患者 205 例を対象に、ニセリトロール 750mg/日投与群とクロフィブラート 1500mg/日投与群の二重盲検群間比較試験を前期観察期間 4 週間、実薬投与期間 16 週間、後期観察期間 4 週間とし、この順に薬剤の投与を行った。投与は毎食直後 1 日 3 回に分けて行った。その結果、全般改善度はニセリトロール投与群とクロフィブラート投与群で有意な差はなかった。血清脂質に対する効果は、血清総コレステロール (TC) 値と血清トリグリセリド (TG) 値について検討し、TC 値はニセリトロール投与群がクロフィブラート投与群に比較して有意に低下した ($P < 0.05$ 、U 検定)。

2) 内藤周幸 他：医学のあゆみ 102(9):638, 1977

(b) デキストラン硫酸との比較試験¹³⁾

高脂血症患者 85 例を対象に、ニセリトロール 750mg/日投与群とデキストラン硫酸 900mg/日投与群の二重盲検クロスオーバー法によりそれぞれ 4 週間投与する比較試験を行った。投与は 1 日 3 回に分けて行った。その結果、患者による優劣比較ではニセリトロール投与群とデキストラン硫酸投与群の間に差は認められなかった。血清脂質に対する効果は、TC 値、TG 値ともに投与前に比較してニセリトロール投与群では有意に低下した ($P < 0.05$ 、対応のない t 検定)。

1 3) 伊藤栄一 他：診療と新薬 12(12):2617, 1975

(c) ニコモールとの比較試験¹⁴⁾

高脂血症患者 32 例を対象に、ニセリトロール 750mg/日投与群とニコモール 1200mg/日投与群の二重盲検クロスオーバー法によりそれぞれ 8 週間投与する比較試験を行

った。投与は毎食後 1 日 3 回に分けて行った。その結果、全般改善度に両群間で有意差は認められなかった。血清脂質値に対してニセリトロール投与群は TG 値の有意な低下を示し ($P < 0.05$ 、二項検定)、TG 値の異常値症例についても有意な低下を示した ($P < 0.05$ 、t 検定)。

1 4) 小沢正人 他：薬物療法 10(4):541, 1977

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、ニセリトロールとして、1 日量 750mg を毎食直後 3 回に分割経口投与である。

②末梢循環障害⁴⁾

ビュルガー病、閉塞性動脈硬化症により四肢に阻血性潰瘍を有する患者 234 例を対象とし、標準薬 (ニコモール) およびプラセボとの二重盲検 3 群比較試験を実施した (ニセリトロール投与群: 78 例、ニコモール投与群: 76 例、プラセボ投与群: 80 例)。ニセリトロール投与群には 750mg/日、ニコモール投与群は 1200mg/日を 1 日 3 回に分け毎食直後 6 週間投与した。その結果、阻血性潰瘍の縮小状態を指標とした有用性評価で、有用性が確認された。また、重篤な副作用は認められなかった。

4) 田辺達三 他：医学のあゆみ 123(11):1026, 1980

3) 安全性試験

①高脂血症^{6,7)}

高脂血症患者 22 例に対してニセリトロール 750mg/日を毎食直後 3 回に分けて 4 ヶ月から 12 ヶ月間投与した。またそのうち 13 例に対しては投与を継続し、通算 14 ヶ月から 24 ヶ月間投与した。総コレステロールは 2 年の投与期間中いずれの検査時点においても有意な減少が認められ ($P < 0.05$ 、t 検定)、重大な副作用も認められず、長期投与に対する安全性が確認された。

6) 池田健次郎 他：臨牀と研究 54(7):2340, 1977

7) 池田健次郎 他：臨牀と研究 57(3):920, 1980

②末梢循環障害¹⁵⁾

慢性動脈閉塞症 21 例 (閉塞性動脈硬化症 3 例、ビュルガー病 18 例) に対してニセリトロール 750mg/日を毎食直後 3 回に分けて投与した。4 例は 1 年未満、17 例は 1 年以上投与し、有効性ととも安全性、とくに肝機能に及ぼす影響について検討した結果、総合改善度において中等度改善以上で 66.7%という改善率が認められるとともに、長期投与における安全性が確認された。

1 5) 木谷泰治 他：(株) 三和化学研究所 社内資料

4) 患者・病態別試験

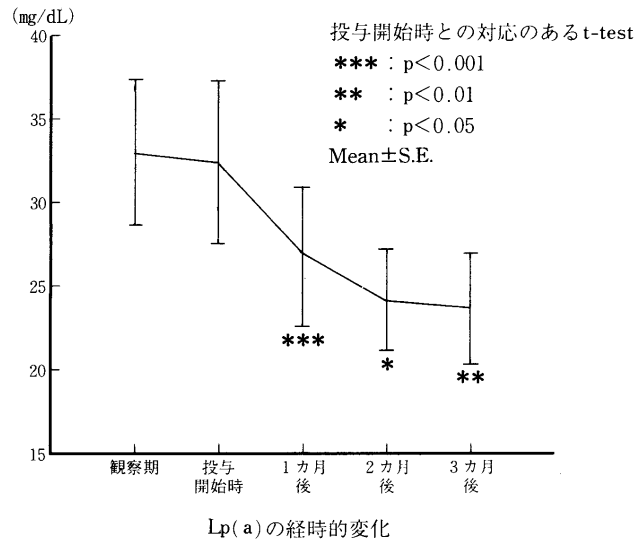
①糖尿病¹⁶⁾

加療中の糖尿病患者で、平均年齢 73.5 歳の高齢者男女 20 例にニセリトロール 750mg/日を毎食直後 3 回に分けて、12 週間から 24 週間投与した結果、血清トリグリセリド、プロスタグランジン系代謝の改善に有用であった。

1 6) 板垣晃之 他：老年医学 24(1):121, 1986

②高 Lp(a)血症¹⁷⁾

動脈硬化の独立したリスクファクターとして注目されるようになったリポ蛋白 Lp(a)に対する効果を、食事療法のみで血清脂質が安定したコントロール状態にあり、ニセリトロール投与開始3カ月前の観察期に、血清 Lp(a)値が 15mg/dL 以上の患者 21 例を対象とし、ニセリトロールを 1 カ月間 750 mg/日または 1500mg/日、それ以降 2 カ月間 1500mg/日を投与し検討した結果、Lp(a)値は投与開始時に比べ、1 カ月後、2 カ月後、3 カ月後に有意に低下した (各々-17.3%、-20.8%、-25.2%)。



17) 佐野隆一 他：基礎と臨床 25(7):2319, 1991

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、ニセリトロールとして、1 日量 750mg を毎食直後 3 回に分割経口投与である。

(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)

該当しない

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

ニコチン酸、ニコチン酸エステル類、ニコチン酸アミド、
ニコチンアミド アデニン ジヌクレオチド(NAD)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 脂質低下作用

- ・腸管からのコレステロール吸収の抑制作用 (ラット、*in vivo*)^{18,19)}
- ・胆汁中へのコレステロール排泄の増加作用 (ラット、*in vivo*)^{18,19)}
- ・カテコールアミンによる脂肪動員抑制作用 (ラット、*in vivo*)¹⁸⁾
- ・血漿リポ蛋白リパーゼ(LPL)活性の上昇作用 (ラット、*in vivo*)²⁰⁾
- ・血清リポ蛋白代謝改善作用 (ラット、*in vivo*)²¹⁾

2) 末梢循環改善作用

- ・血管平滑筋への直接作用による末梢血管拡張作用 (ウサギ、*in vivo*)²²⁾
- ・プロスタグランジンの生成促進に基づく血管拡張作用 (イヌ、モルモット、*in vivo*)²³⁾
- ・トロンボキサン合成阻害作用に基づく血小板凝集抑制作用 (ウサギ、*in vivo*)²⁴⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗高脂質血症作用

① 脂質低下作用

(a) コレステロール^{18,19)}

ニセリトロールは外因性コレステロールの腸管からリンパ管への吸収阻害作用、胆汁中への排泄促進作用もしくは胆汁酸への異化排泄促進作用等による優れた血清コレステロール低下作用を示した。(ラット)

(b) トリグリセリド²⁰⁾

ニセリトロールは血漿リポ蛋白リパーゼ活性上昇作用等による血清トリグリセリド低下作用を示した。(ラット)

(c) 脂肪酸¹⁸⁾

ニセリトロールは脂肪組織からの脂肪酸の動員に対して強い抑制作用を示した。(ラット)

(d) β -リポ蛋白^{20,25)}

ニセリトロールはコレステロールの主な担体である β -リポ蛋白を低下させる作用を示した。(ラット、ウサギ)

(e) 血漿リポ蛋白²¹⁾

ニセリトロールは血清中のVLDL及びLDL分画中のコレステロール及びトリグリセリドの増加を著しく抑制し、HDL分画中のコレステロールを増加させた。(ラット)

② 動脈脂質沈着抑制作用²⁵⁾

ニセリトロールは実験的動脈硬化症に対する脂質沈着の予防及び治療効果を示した。(ウサギ)

③補酵素 NAD 産生増強作用¹⁸⁾

ニセリトロールは脂肪酸の酸化分解過程に関与する補酵素 NAD の産生を増強した。(マウス)

2)末梢循環改善作用

①血管拡張作用

(a)ラットの血圧に対する作用²²⁾

正常血圧ラット、自然発症高血圧ラットにニセリトロールを投与することにより持続的な降圧作用が認められた。

(b)ウサギの脳血流に対する作用²²⁾

ニセリトロール投与により視床下部血流の持続的増加作用が認められた。

(c)ウサギの血圧、血流、呼吸、心拍数及び心電図に対する作用²²⁾

ニセリトロール投与により総頸動脈圧の降下及び血流増加を認めたが、呼吸、心拍数及び心電図にはほとんど影響は認められなかった。

(d)イヌの大腿動脈及び総頸動脈血流量に対する作用²³⁾

ニセリトロールは大腿動脈及び総頸動脈血流量を増加させた。またその作用はインドメタシンにより 1/2 に抑制された。

(e)イヌの血中プロスタグランジン E (PG-E) 量に対する作用²³⁾

ニセリトロールは、大腿静脈及び総頸静脈血中 PG-E 量を約 2 倍に増加させた。

②抗血栓作用

(a)血小板凝集能に対する作用^{26,27)}

ニセリトロール及びその代謝産物は、コラーゲン凝集、アラキドン酸凝集に対し強い抑制効果を示した。(ラット、ウサギ、ヒト)

(b)赤血球変形能に対する作用²⁸⁾

ニセリトロールは赤血球中の ATP 含量を増加させ、赤血球変形能を高めた。(ラット)

(c)血漿トロンボキサン-B₂(TX-B₂) 量への作用^{24,29)}

ニセリトロール投与により血小板中の未代謝のアラキドン酸の比率が増加し、TX-B₂ への代謝が抑制された。(ウサギ、ヒト)

③実験的末梢循環障害モデルに対する作用

(a)急性動脈閉塞モデル³⁰⁾

ウサギの大腿動脈にパラフィンを注入したところ、対照群では数日後に潰瘍及び壊死を生じたが、ニセリトロール投与群においては、その程度は小さかった。

(b)実験的凍傷モデル³⁰⁾

ウサギの耳介にドライアイスを接触させたところ、対照群では炎症、腫脹、組織の硬化と症状の進展がみられたが、ニセリトロール投与群においては、その症状が軽度であった。

(c)実験的壊死モデル²²⁾

ラット尾部にエピレナミンを、背部にエルゴタミンを皮下投与したところ、ニセリトロール投与群では壊死部位の長さが、対照群に比し短く、脱疽まで進展したものはなかった。

(d) 実験的脳梗塞モデル²⁷⁾

ラット脳内にアラキドン酸を注入した脳梗塞モデルにニセリトロールを投与すると、行動変化、脳内への色素漏出及び梗塞巣の大きさのいずれも抑制効果が認められた。

(e) 実験的肺血栓モデル³⁰⁾

ラットに乳酸を注入し肺血栓数を計測したところ、ニセリトロール投与群では肺血栓数が対照群に比し有意に少なく、血栓形成に対する抑制効果が認められた。

(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³¹⁾

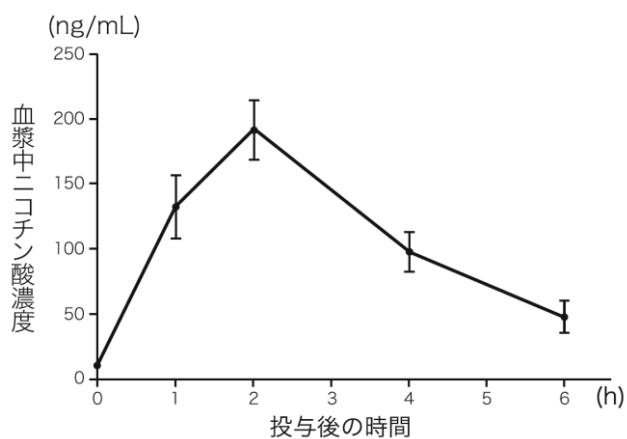
1.8±0.3(h) (Mean±S. E., n=4)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度³¹⁾

健康成人4名に対し、朝食（軽食）摂取1時間後にペリシット錠 250mg1錠を単回経口投与した場合、血漿中濃度は下図のとおりである。

C_{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
197.0±19.9	845±103	1.8±0.3	2.4±0.4

(Mean±S. E., n=4)



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(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) コンパートメントモデル

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

<参考: *in vitro*>³²⁾

ウシ血清アルブミン(BSA)を用いた *in vitro* 試験の結果、ニセリトロール及びその代謝物の蛋白結合率は 26.4~82.5%であった。

	結合率 (%)			
	1 μ g/mL	5 μ g/mL	10 μ g/mL	50 μ g/mL
ニセリトロール	61.80 \pm 4.84	30.12 \pm 1.53	26.41 \pm 1.76	—
ペンタエリスリトール トリニコチネート	41.75 \pm 5.02	30.04 \pm 2.03	36.78 \pm 3.13	—
ペンタエリスリトール ジニコチネート	54.22 \pm 5.77	46.95 \pm 2.46	34.72 \pm 4.35	—
ペンタエリスリトール モノニコチネート	31.63 \pm 6.91	35.38 \pm 5.46	27.28 \pm 4.59	—
ニコチン酸	—	—	82.50 \pm 0.60	63.90 \pm 1.10

各値は 4 から 8 例の平均値 \pm 標準誤差である。

3. 吸収

該当資料なし

<参考: 動物試験データ ラット>

¹⁴C-ニセリトロールを用いたラットの実験により、胃では吸収されず、十二指腸~小腸上部において吸収されることが認められた^{1,33)}。また、ラットに ¹⁴C-ニセリトロールを 15mg/kg/日、21 日間経口投与した時の吸収率は 86.3%以上であった³⁴⁾。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考: 動物試験データ ラット、モルモット>¹⁾

雄性ラット、雄性モルモットにおいて ¹⁴C-ニセリトロールを 15mg/kg で単回経口投与後、脳内に放射活性が確認され、血液-脳関門を通過すると考えられた。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>¹⁾

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-ニセリトロールを 15mg/kg の用量で単回経口投与した場合、投与後 30 分に投与量の約 6%の胎仔移行を示したが、24 時間後には最高濃度の約 50%まで減少し、比較的すみやかに排泄されることを示唆した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>³⁵⁾

授乳中のラットにニセリトロールを 70mg/kg の用量で単回経口投与した場合、投与後 30 分にはニコチン酸が乳汁中に確認された。

(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

<参考：動物試験データ ラット>

¹⁴C-ニセリトロールを 15mg/kg の用量で、ラットに単回経口投与し、各臓器への分布を調べた結果、2 時間後ではとくに肝臓及び腎臓での分布濃度が高かった。また、脳、胸腺、脾臓、副腎、睾丸では 12 時間まで増加の傾向を示した¹⁾。連続経口投与ではいずれの組織においても単回投与と比較して高濃度であったが、7 日間の連続投与によって最終投与後 2 時間値では組織内濃度は一定値に達し、以後、14 日間、21 日間と投与回数を増加させても濃度増加はほとんど認められなかった³⁴⁾。

5. 代謝

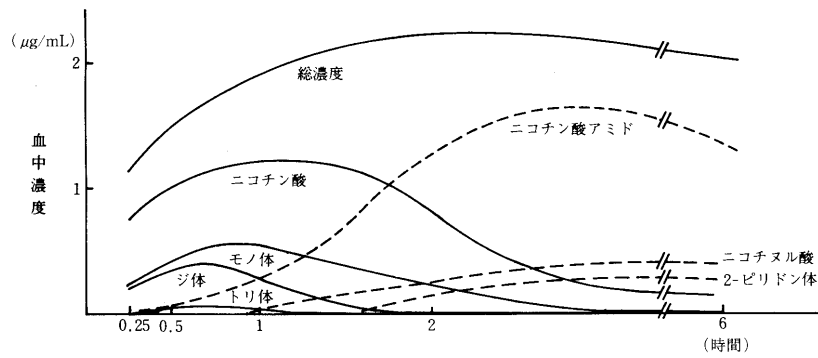
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>¹⁾

ラットに ¹⁴C-ニセリトロールを 15mg/kg の用量で単回経口投与したとき、尿中代謝産物は以下のような割合で確認された。

代謝産物	0-24 時間 (%)
ニコチヌル酸	45.1
ニコチン酸	8.7
N-メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド	18.0
N-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド	6.1
ニコチン酸アミド	trace
ペンタエリスリトール モノニコチネート	18.1
合 計	96.0



¹⁴C-ニセリトロール経口投与後のラット血中代謝産物濃度変化

(投与量：ニセリトロール15mg/kg 1群2匹)

(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

<参考：外国人試験データ>³⁷⁾

尿中、糞中

(2) 排泄率

<参考：外国人試験データ>³⁷⁾

10例の健康成人女性にニセリトロール 500mg を経口投与した結果、尿中に代謝産物としてニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチン酸、N-メチルニコチン酸アミド、2-ピリドン体が排泄された。尿中排泄率は、24時間以内に約32%であった。

また、胃腸障害のない入院患者に500mgを1日3回、食前または食間に2日間投与しクロスオーバー法で試験した場合、この二系列を組み合わせで計算して、糞中排泄率は約13%であった。

<参考：動物試験データ ラット>¹⁾

1) 尿中及び糞中排泄率

3匹のラットに¹⁴C-ニセリトロールを15mg/kgの用量で単回経口投与したとき、尿中及び糞中排泄率は以下の通りであった。

	投与後 24 時間累積排泄率	投与後 7 日間累積排泄率
尿中排泄率 (%)	38.82 ± 4.95	56.09 ± 2.85
糞中排泄率 (%)	4.89 ± 1.11	7.89 ± 1.41

(Mean ± S. E.)

2) 胆汁中への移行¹⁾

¹⁴C-ニセリトロールを15mg/kgの用量でラットに経口投与後24時間の胆汁排泄率は、投与放射能の3.76%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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）

(1) 重症低血圧又は動脈出血のある患者〔末梢血管拡張作用により、低血圧症の悪化や出血を助長させるおそれがある。〕

(2) 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

(1) 末梢血管拡張作用が認められており、動物実験で血圧降下作用が確認されていることから、重症低血圧又は動脈出血のある患者に投与することはその症状を重篤に悪化させる可能性がある。

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) 肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕

(2) 透析療法を受けている患者〔血小板減少、貧血があらわれることがある。〕

(3) 消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍が悪化するおそれがある。〕

(4) 耐糖能異常のある患者〔耐糖能が低下するおそれがある。〕

(5) 痛風のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

(1) 本剤の投与により、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等、肝機能への影響がみられたこと。また肝疾患を伴った患者に投与され、肝機能の悪化をもたらしたという報告がある。

(2) 透析療法を受けている患者において、本剤投与後に血小板数の減少、貧血をおこしたとの報告がある。

(3) 同種同効薬の使用上の注意を準用した。

(4) 本剤は動物実験で血糖値への悪影響はみられていないが、臨床試験において糖尿病患者に投与され、耐糖能の悪化をもたらしたという報告がある。またニコチン酸単独治療で耐糖能への影響が報告されている。

(5) 本剤投与後に痛風発作が発現したとの報告がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤の使用にあたっては、高脂質血症であること、あるいはビュルガー病、閉塞性動脈硬化症、レイノー病及びレイノー症候群に伴う末梢循環障害であることを確認すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチンナトリウム等	類薬（ニコチン酸）で併用により横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。但し、本剤では相互作用に関する報告症例はない。	機序不明

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 6,367 例中、副作用が報告されたのは 521 例（8.18%）であった。主な症状は潮紅 273 件（4.29%）、発疹 105 件（1.65%）、そう痒感 61 件（0.96%）、熱感 36 件（0.57%）、食欲不振 20 件（0.31%）であった。〔承認時及び副作用頻度調査〕
なお、本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。

(2) 重大な副作用と初期症状

血小板減少：透析療法を受けている患者において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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、蕁麻疹		
精神神経系	めまい	頭痛、手足のしびれ	
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、 下痢	胸やけ、腹痛、心窩部痛、 便秘、口渇、胃部不快感、 胸部不快感	口内炎
血液 ^{注1)}			貧血
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、肝機能障害	Al-P 上昇	
腎臓			BUN 上昇、クレアチニン 上昇
代謝	血糖値上昇		高尿酸血症、CK (CPK) 上昇 ^{注1)}
その他	潮紅 ^{注2)} 、顔面潮紅 ^{注2)} 、 熱感 ^{注2)} 、そう痒感 ^{注2)}	ピリピリ感 ^{注2)} 、動悸、 脱力感、浮腫	

注1) 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。

注2)これらの症状は減量又は投与継続により消失することが多いが、症状がひどくなっ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

	承認申請時 迄の調査	副作用頻度調査 S54.4.19～ S57.4.18	合 計
調査施設数	69	640	—
調査症例数	573	5794	6367
副作用発現症例数	125	396	521
副作用発現件数	165	513	678
副作用発現症例率	21.82%	6.83%	8.18%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	20 (3.49)	101 (1.74)	121 (1.90)
発疹	20 (3.49)	85 (1.47)	105 (1.65)
蕁麻疹	— (-)	14 (0.24)	14 (0.22)
紅斑	— (-)	3 (0.05)	3 (0.05)
中枢・末梢神経系障害	3 (0.52)	10 (0.17)	13 (0.20)
めまい	2 (0.35)	6 (0.10)	8 (0.13)
頭痛 (頭重)	1 (0.17)	4 (0.07)	5 (0.08)
手足のしびれ	— (-)	1 (0.02)	1 (0.02)
視覚障害	1 (0.17)	— (-)	1 (0.02)
視力障害	1 (0.17)	— (-)	1 (0.02)
消化管障害	31 (5.41)	62 (1.07)	93 (1.46)
嘔気 (悪心)	1 (0.17)	13 (0.22)	14 (0.22)
嘔吐	1 (0.17)	5 (0.09)	6 (0.09)
嘔気・嘔吐	— (-)	5 (0.09)	5 (0.08)
食欲不振	5 (0.87)	15 (0.26)	20 (0.31)
胸やけ	— (-)	4 (0.07)	4 (0.06)
腹痛	— (-)	3 (0.05)	3 (0.05)
胃 (腹) 部不快感	2 (0.35)	4 (0.07)	6 (0.09)
胃重	3 (0.52)	— (-)	3 (0.05)
胃痛	2 (0.35)	1 (0.02)	3 (0.05)
心窩部痛	— (-)	1 (0.02)	1 (0.02)
下痢 (軟便)	7 (1.22)	10 (0.17)	17 (0.27)
便秘	3 (0.52)	1 (0.02)	4 (0.06)
口渇	2 (0.35)	3 (0.05)	5 (0.08)
胃部膨満感	— (-)	1 (0.02)	1 (0.02)
胸部不快感	2 (0.35)	1 (0.02)	3 (0.05)
胃腸障害 (症状)	5 (0.87)	10 (0.17)	15 (0.24)

	承認申請時 迄の調査	副作用頻度調査 S54.4.19～ S57.4.18	合 計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
肝臓・胆管系障害	19 (3.32)	7 (0.12)	26 (0.41)
AST(GOT)上昇	7 (1.22)	2 (0.03)	9 (0.14)
ALT(GPT)上昇	7 (1.22)	2 (0.03)	9 (0.14)
肝機能異常	12 (2.09)	5 (0.09)	17 (0.27)
代謝・栄養障害	5 (0.87)	4 (0.07)	9 (0.14)
AI-P 上昇	2 (0.35)	－ (－)	2 (0.03)
FBS の上昇	3 (0.52)	4 (0.07)	7 (0.11)
心拍数・心リズム障害	－ (－)	3 (0.05)	3 (0.05)
動悸	－ (－)	3 (0.05)	3 (0.05)
泌尿器系障害	－ (－)	2 (0.03)	2 (0.03)
乏尿	－ (－)	1 (0.02)	1 (0.02)
頻尿	－ (－)	1 (0.02)	1 (0.02)
一般的全身障害	71 (12.39)	257 (4.44)	328 (5.15)
潮紅 (発赤)	64 (11.17)	209 (3.61)	273 (4.29)
熱感	－ (－)	36 (0.62)	36 (0.57)
そう痒感	13 (2.27)	48 (0.83)	61 (0.96)
ピリピリ感	－ (－)	6 (0.10)	6 (0.09)
脱力感	－ (－)	5 (0.09)	5 (0.08)
浮腫	－ (－)	1 (0.02)	1 (0.02)

(副作用頻度調査終了時)

(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

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 (2)」、「VIII. 8. (3) その他の副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 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投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

該当しない

1 2. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

1 3. 過量投与

<参考：外国人データ>³⁸⁾

ニコチン酸の大量投与で尿酸値が上昇するとの報告がある。

1 4. 適用上の注意

- (1)服用時：空腹時に服用すると潮紅、熱感等の発現が多くなるので、食後すぐに服用することが望ましい。
- (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)

1 5. その他の注意

該当しない

1 6. 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）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響³⁹⁾

dd系マウス、Wistar系ラット、Hartley系モルモット、日本白色種ウサギを用いて一般症状、自発運動、各種誘発けいれん、電氣的又は化学的的刺激による痛み、体温、自発脳波等について検討したが、ニセリトロールはこれらに対してほとんど影響を及ぼさなかった。

2) 平滑筋に及ぼす影響³⁹⁾

ニセリトロールはHartley系モルモット摘出腸管、非妊娠時子宮及びWistar系ラットの妊娠時子宮に対し、軽度弛緩作用を示した。しかしこれらの作用濃度は既知平滑筋作用薬の作用濃度に比し、かなりの高濃度であり、*in vivo*の実験ではdd系雄性マウスの消化管輸送能に対しては作用を示さなかった。

3) 末梢神経系に及ぼす影響³⁹⁾

ニセリトロールはWistar系ラット横隔膜筋収縮に対し影響を及ぼさず、局所麻酔作用も全く示さなかった。

4) 呼吸及び循環系に及ぼす影響²²⁾

ニセリトロールは日本白色種ウサギに対して一過性の血圧下降及び血流増加作用を示したが、呼吸、心拍及び心電図には影響を及ぼさなかった。また、日本白色種ウサギ摘出耳介血管に対しニコチン酸より持続性のある拡張作用を示し、Hartley系モルモット摘出心房標本に対しては収縮力、拍動数いずれにも影響を及ぼさなかった。さらに、血圧、摘出耳介血管及び摘出心房標本のいずれにおいても抗エピレナミン作用を示さなかった。

(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) ニセリトロール単回投与毒性試験⁴⁰⁾

dd系マウス、Wistar系ラット、日本白色種ウサギ及びイヌを用いて投与可能最大量を経口、皮下及び腹腔内に投与し、1週間後の生死を観察したが、いずれも生存し、LD₅₀値の算出は不可能であった。またLD₅₀値の性差・種差は認められなかった。

投与経路と LD₅₀ 値 (g/kg)

		経口	皮下	腹腔内
マウス	オス	> 20	> 5	> 5
	メス	> 20	> 5	> 5
ラット	オス	> 20	> 5	> 5
	メス	> 20	> 5	> 5
ウサギ	オス	> 10	—	> 5
	メス	> 10	—	> 5
イヌ	オス	> 5	—	—

2) 代謝産物の毒性試験⁴¹⁾

ニセリトロールの代謝産物については、エステル分解産物とニコチン酸の代謝産物が同定されている。また、代謝産物の毒性試験、一般薬理試験においては特記すべき毒性及び副作用につながると考えられる所見は認められなかった。

ニセリトロール及び代謝産物のマウスにおける LD₅₀ 値 (g/kg)

マウス (オス)	経口
ニセリトロール	>20 (0/10) *
ニコチン酸	5.1
ペンタエリスリトールモノニコチネート (モノ体)	7.5
ペンタエリスリトールジニコチネート (ジ体)	10.0
ペンタエリスリトール	>10 (0/10) *
ニコチン酸アミド	3.5
N-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド (2-ピリドン体)	3.8
N-メチル-4-ピリドン-5-カルボキサミド (4-ピリドン体)	3.8
ニコチヌル酸	>10 (0/10) *

* : 投与可能最大量における死亡数/投与数

(2) 反復投与毒性試験

Wistar 系ラット及び日本白色種ウサギを用いて試験を行った。

1) ラット 5 週間連続経口投与試験^{42, 43)}

用量を 300、1200、2400、3600、4800mg/kg/day と設定し、1 日 1 回 5 週間連続経口投与したところ、一般症状に著明な変化は認められなかったが、2400mg/kg/day 以上の投与群で体重増加の抑制及び AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇が認められた。その他、尿所見、血液学的所見、病理組織学的所見には著変は認められなかった。最大無作用量は 1200mg/kg/day と推定された。

2) ウサギ 4 週間連続経口投与試験⁴⁴⁾

用量を 300、1500mg/kg/day と設定し、1 日 1 回、4 週間連続経口投与したところ、1500mg/kg/day 投与群で食欲及び体重増加の抑制が認められたほかは特記すべき変化は認められなかった。連投によるウサギの最大無作用量は 300mg/kg/day と推定された。

3) ラット 12 ヶ月連続経口投与試験⁴⁵⁾

用量を 200、500、1250mg/kg/day と設定し、1 日 1 回、12 ヶ月間連続経口投与したところ、一般症状、体重曲線、尿所見、血液生化学的所見及び病理組織学的所見には異常は認められなかった。最大無作用量は 1250mg/kg/day と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験^{46, 47)}

Wistar 系ラット及び日本白色種ウサギを用いて妊娠前及び妊娠初期投与試験、胎仔の器官形成期投与試験、周産期及び授乳期試験を行った。ラットでは、300、700、1500mg/kg/day の 3 用量を各時期に経口投与し、ウサギでは 150、400、1000mg/kg/day の 3 用量を胎仔の器官形成期に経口投与し、母体、胎仔、新生仔への影響を観察したところ、催奇形性は認められず、新生仔の発育及び生殖に影響はないと思われた。

(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：ペリシット錠 125mg・250mg 該当しない

有効成分：ニセリトロール 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（外装に表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

服用時：空腹時に服用すると潮紅、熱感等の発現が多くなるので、食後すぐに服用することが望ましい。

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）

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ペリシット錠 125mg：100錠（PTP10錠×10）、1,000錠（PTP10錠×100）

ペリシット錠 250mg：100錠（PTP10錠×10）、1,000錠（PTP10錠×100、バラ）

7. 容器の材質

PTP包装

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

ピロー：ポリエチレン、アルミ箔

個装箱：紙

バラ包装

ボトル：褐色ガラス瓶

キャップ：ブリキ

中栓・詰め物：ポリエチレン

個装箱・ラベル：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：クロフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ニコモール、ソイステロール、ポリエンホスファチジルコリン、プロブコール、コレステラミン、コレステミド、トコフェロールニコチン酸エステル 等

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

製造販売承認年月日

ペリシット錠 125mg：1982年1月14日

ペリシット錠 250mg：1982年1月14日

承認番号

ペリシット錠 125mg：15700AMZ00042000

ペリシット錠 250mg：15700AMZ00043000

11. 薬価基準収載年月日

ペリシット錠 125mg：1984年6月2日

ペリシット錠 250mg：1984年6月2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

1985年4月5日

	新	旧
効能・効果	高脂質血症の改善 <u>下記疾患に伴う末梢循環障害の改善</u> <u>ビュルガー病、閉塞性動脈硬化症、</u> <u>レイノー病及びレイノー症候群</u>	高脂質血症の改善

※下線部の追加

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：1992年6月3日

再評価結果内容：「効能・効果」「用法・用量」の変更なし。

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

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	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
ペリシット錠 125mg	103446201	2189005F1020	612180140
ペリシット錠 250mg	103447901	2189005F2026	612180141

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1 . 引 用 文 献

- 1) 浅井 優 他：応用薬理 14(6):913, 1977 J501083
- 2) 内藤周幸 他：医学のあゆみ 102(9):638, 1977 J100034
- 3) 秦 葭哉 他：老年医学 19(6):855, 1981 J100268
- 4) 田辺達三 他：医学のあゆみ 123(11):1026, 1982 J100498
- 5) (株) 三和化学研究所 社内資料 (無包装安定性試験)
- 6) 池田健次郎 他：臨牀と研究 54(7):2340, 1977 J503449
- 7) 池田健次郎 他：臨牀と研究 57(3):920, 1980 J100256
- 8) 数井暉久 他：外科診療 24(10):1326, 1982 J100501
- 9) (株) 三和化学研究所 社内資料 (SK-1 連続投与による安全性の検討) J522201
- 1 0) 水野 康 他：基礎と臨牀 11(4):1203, 1977 J503448
- 1 1) 矢野 孝：診療と新薬 19(9):2629, 1982 J511508
- 1 2) 田代豊一 他：診療と新薬 17(10):2713, 1980 J501093
- 1 3) 伊藤栄一 他：診療と新薬 12(12):2617, 1975 J100023
- 1 4) 小沢正人 他：薬物療法 10(4):541, 1977 J100025
- 1 5) (株) 三和化学研究所 社内資料 (慢性四肢動脈閉塞症に対する Niceritrol の長期投与例について (安全性に対する検討)) J501073
- 1 6) 板垣晃之 他：老年医学 24(1):121, 1986 J100478
- 1 7) 佐野隆一 他：基礎と臨牀 25(7):2319, 1991 J100493
- 1 8) 林 元英 他：応用薬理 14(5):689, 1977 J501080
- 1 9) 浅井 優 他：薬理と治療 6(4):980, 1978 J501081
- 2 0) 林 元英 他：応用薬理 14(5):679, 1977 J500920
- 2 1) 林 元英 他：薬理と治療 8(10):3629, 1980 J100464
- 2 2) 林 元英 他：応用薬理 14(5):705, 1977 J501077
- 2 3) 林 元英 他：応用薬理 24(6):835, 1982 J501078
- 2 4) (株) 三和化学研究所 社内資料 (Niceritrol の血小板凝集抑制効果について) J511422
- 2 5) 林 元英 他：応用薬理 14(4):599, 1977 J503422
- 2 6) 林 元英 他：応用薬理 24(6):843, 1982 J501079
- 2 7) 林 元英 他：応用薬理 24(6):851, 1982 J511410
- 2 8) (株) 三和化学研究所 社内資料 (赤血球変形能に対する作用) J502132
- 2 9) 浜崎智仁 他：動脈硬化 10(5):857, 1982 J100287
- 3 0) 林 元英 他：応用薬理 24(6):859, 1982 J511420
- 3 1) 雑賀保至 他：日腎会誌 41(4):430, 1999 J513710
- 3 2) (株) 三和化学研究所 社内資料 (ニセリトロールおよびその代謝産物の蛋白結合率の測定) J501086
- 3 3) (株) 三和化学研究所 社内資料 (腸管からの吸収試験) J517223
- 3 4) 浅井 優 他：応用薬理 14(6):931, 1977 J503423
- 3 5) (株) 三和化学研究所 社内資料 (ニセリトロールおよびその代謝物の乳汁中排泄試験) J501087
- 3 6) (株) 三和化学研究所 社内資料 (ヒト肝ミクロソームを用いた代謝阻害試験) J517224

- 37) Harthon L, et al : Arzneimittel Forsch 24(10):1688, 1974 J501088
- 38) Gaut ZN, et al: Metabolism 20(11):1031, 1971 J500435
- 39) 林 元英 他 : 応用薬理 14(5):719, 1977 J501405
- 40) 菅原 勉 他 : 応用薬理 14(5):741, 1977 J100248
- 41) (株) 三和化学研究所 社内資料 (代謝物の急性毒性試験および一般薬理試験) J511530
- 42) 菅原 勉 他 : 応用薬理 14(5):755, 1977 J100249
- 43) 菅原 勉 他 : 応用薬理 14(6):829, 1977 J100250
- 44) 菅原 勉 他 : 応用薬理 14(6):845, 1977 J100251
- 45) 菅原 勉 他 : 応用薬理 14(6):853, 1977 J100252
- 46) 菅原 勉 他 : 応用薬理 14(6):889, 1977 J100253
- 47) 菅原 勉 他 : 応用薬理 14(6):903, 1977 J100254

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

- (1) 本剤と同一製剤は外国で発売されていない。
- (2) ニセリトロール製剤としては、各国で販売されている。

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