

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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、I F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「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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

I Fを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。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	9
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 用法及び用量	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 臨床成績.....	9
6. RMP の概要	2		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 一般名	3	2. 薬理作用	11
3. 構造式又は示性式.....	3		
4. 分子式及び分子量.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	3	1. 血中濃度の推移.....	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2. 薬物速度論的パラメータ	12
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	13
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収	13
1. 物理化学的性質	4	5. 分布	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	6. 代謝.....	14
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	7. 排泄	15
		8. トランスポーターに関する情報.....	16
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	16
1. 剤形	6	10. 特定の背景を有する患者	16
2. 製剤の組成.....	6	11. その他	16
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力価	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	1. 警告内容とその理由.....	17
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	2. 禁忌内容とその理由.....	17
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17
9. 溶出性.....	7	5. 重要な基本的注意とその理由	17
10. 容器・包装	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	17
11. 別途提供される資材類	8	7. 相互作用.....	18
12. その他	8		

8. 副作用	19
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
10. 過量投与	22
11. 適用上の注意	23
12. その他の注意	23

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	27
2. 有効期間	27
3. 包装状態での貯法	27
4. 取扱い上の注意	27
5. 患者向け資材	27
6. 同一成分・同効薬	27
7. 国際誕生年月日	27
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	27
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	27
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	27
11. 再審査期間	28
12. 投薬期間制限に関する情報	28
13. 各種コード	28
14. 保険給付上の注意	28

XI. 文献

1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	29

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	30

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	32
2. その他の関連資料	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

狭心症を治療する薬物としては、古くからニトログリセリンを初めとする硝酸剤が頻用され、狭心症発作に対して劇的な効果を示してきたが、同時に循環系に対する作用が大きいこと、持続時間が短いこと等が欠点とされてきた。その後、冠血管拡張剤、β遮断剤、カルシウム拮抗剤等の各種抗狭心症剤が開発されたが、その薬効と副作用を勘案した場合、満足すべき薬剤は開発されていなかった。

一方、ニトログリセリンとα受容体刺激剤メトキサミンとの併用によりニトログリセリンによる過度の血圧降下を防ぎ、その治療効果を高めようという試みが動物実験で盛んに行われていた^{1,2)}。この情報をもとにシグマート錠は1975年、中外製薬株式会社研究所において、冠血管を選択的に拡張させ、かつ血行動態への影響が少ない薬剤として合成・開発され、1983年9月21日に承認を取得した。

1989年12月18日に再審査申請を行った結果、1991年3月6日に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、1994年11月30日に再評価申請を行った結果、1998年3月12日に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

1) 各種病型の狭心症に有効性を示す。（「V-5（7）その他」の項参照）

2) 運動耐容時間を延長する。

3) 冠血流量を増加させる。（「VI-2（2）-2）冠血流量に対する作用」の項参照）

4) 副作用の発現率は承認時18.59%（169例/909例、232件）、再審査終了時4.61%（661例/14,323例、817件）であった（臨床検査値異常を含む）。

主な副作用：頭痛515件（3.60%）、嘔気・嘔吐63件（0.44%）、めまい21件（0.15%）、ほてり20件（0.14%）、けん怠（感）17件（0.12%）（再審査終了時）

重大な副作用：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（「VIII-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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

シグマート®錠 2.5mg

シグマート®錠 5mg

(2) 洋名

SIGMART® Tablets 2.5mg

SIGMART® Tablets 5mg

(3) 名称の由来

シグマートはすべての抗狭心症剤を集約 (Sigma) するという期待をこめて命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ニコランジル (JAN)

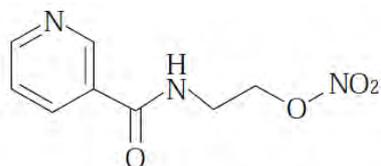
(2) 洋名 (命名法)

Nicorandil (JAN、INN、USAN)

(3) ステム

-dil : vasodilators (血管拡張薬)

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) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : SG-75

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。

(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。

(3) 吸湿性

臨界相対湿度 (CRH) 90%以上。RH90%以下ではほとんど吸湿を認めない。

(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

pKa : 3.24±0.01

(6) 分配係数³⁾

pH	クロロホルム/各種 pH 溶液
1	4/96
4	64/36
7	66/34
9	66/34
10.8	67/33

(7) その他の主な示性値³⁾

紫外吸収スペクトル：下表のとおり

各溶液の極大吸収波長及び分子吸光係数		
測定溶媒	極大吸収波長 λ max (nm)	分子吸光係数 ε (λ max)
pH 1	262	6000
pH 4	262	3900
pH 7	262	3500
pH 9	262	3500
pH10.8	262	3500
水	262	3500
メタノール	257、262	3400、3400
エタノール (95)	257、262	3500、3500
クロロホルム	258	2500
酢酸エチル	255	3000

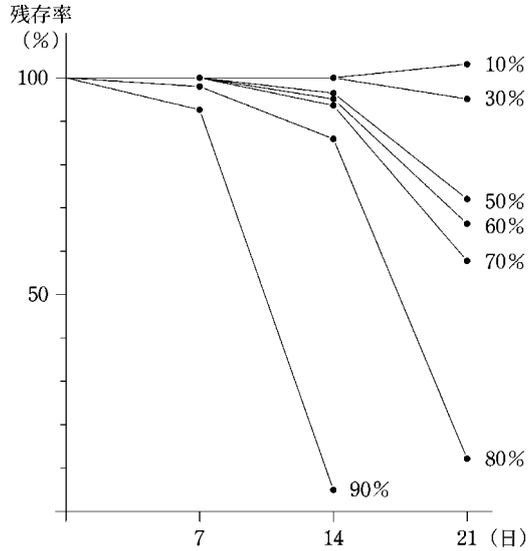
2. 有効成分の各種条件下における安定性

1) 各種条件下における安定性³⁾

保存条件	保存容器	保存期間	結果
室温	気密容器	36 箇月	含量が 96.3%になった。
30°C	同上	12 箇月	含量が 99.5%になった。
40°C	同上	6 箇月	含量が 98.4%になった。
50°C	同上	6 箇月	含量が 83.1%になった。

保存条件	保存容器	保存期間	結果
25℃、RH90% 同上	開放容器 同上	6箇月 12箇月	含量が94.9%になった。 含量が82.6%になった。
室内散乱光下 人工太陽光下	気密容器 同上	6箇月 60時間	含量が98.6%になった。 含量が99.5%になった。

2) 40℃、RH10-90%の湿度に対するニコランジルの含量変化

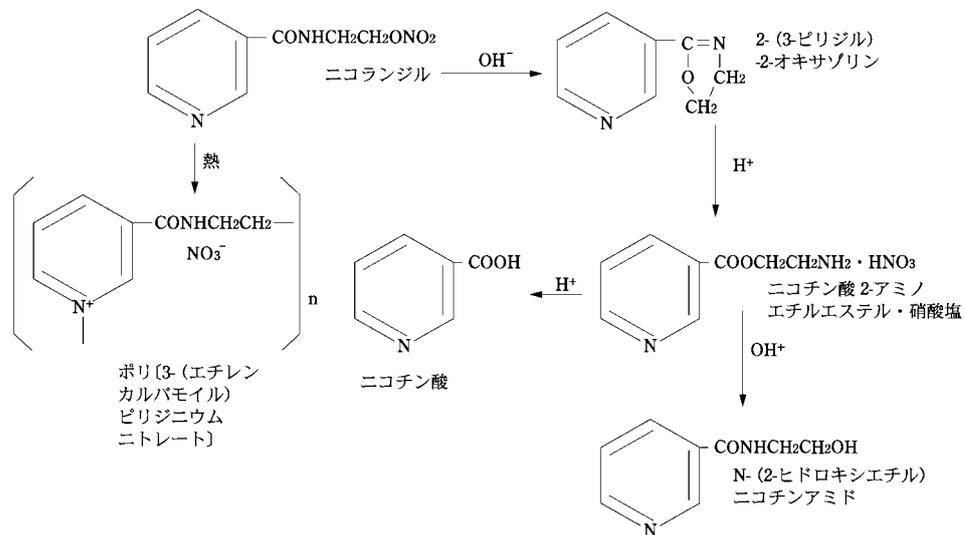


3) 強制分解による生成物

加速変化試験による主な反応生成物

条件：気密容器中 60℃で13日間保存したところ、約47%が分解された。

<ニコランジルの分解経路>³⁾



3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：「日局ニコランジル」確認試験

定量法：「日局ニコランジル」定量法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

シグマート錠 2.5mg : 素錠

シグマート錠 5mg : 素錠 (割線入り)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		シグマート錠 2.5mg	シグマート錠 5mg
剤形		素錠	素錠 (割線入り)
色調		白色	白色
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径		5mm	5mm
厚さ		2mm	2mm
質量		約 50mg	約 50mg

(3) 識別コード

販売名	シグマート錠 2.5mg	シグマート錠 5mg
識別コード	C-21F	C-21F・5

(4) 製剤の物性

製剤均一性 : 含量均一性試験により試験を行うとき、これに適合する。

(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	シグマート錠 2.5mg	シグマート錠 5mg
有効成分	1錠中 日局ニコランジル 2.5mg	1錠中 日局ニコランジル 5mg
添加剤	カルメロースカルシウム、トウモロコシデンプン、ステアリン酸カルシウム、ステアリルアルコール、D-マンニトール	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

5. 混入する可能性のある夾雑物

ポリ [3- (エチレンカルバモイル) ピリジニウムニトレート]

「Ⅲ- 2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照。

6. 製剤の各種条件下における安定性

＜最終包装形態での安定性＞

保存条件	包装形態	製剤含量	対表示量 (%)					
			試験開始時	12 箇月	24 箇月	36 箇月	48 箇月	60 箇月
室温	PTP 包装品	2.5mg	105	101	98	98	96	94
		5mg	104	102	99	100	99	97
	瓶入り包装品	2.5mg	102.9	103.8	101.7	98.9	99.4	95.8
		5mg	102.4	102.2	98.2	97.0	96.7	96.0

＜開封後の安定性＞

保存条件	包装形態	製剤含量	残存率 (%)		
			1 箇月	2 箇月	3 箇月
25℃-60%RH	無包装品*1)	2.5mg	98.1	96.8	97.6
		5mg	100.4	99.0	99.5
	PTP 品*2)	2.5mg	98.0	98.1	96.5
		5mg	99.5	98.2	97.6
30℃-75%RH	無包装品*1)	2.5mg	96.6	91.7	88.7
		5mg	98.4	95.7	89.7
	PTP 品*2)	2.5mg	97.7	98.1	90.6
		5mg	99.6	96.9	94.1

*1：PTP から取り出した錠剤

*2：ピロー包装を開封し、PTP の状態にしたもの

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）

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法：回転数-50rpm、試験液-水）により試験を行い、本品が下記の溶出規格を満たすとき適合とする。

表示量	規定時間	溶出率
2.5mg	15 分	85%以上
5mg	15 分	85%以上

局外規第三部「ニコランジル錠」より

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

〈シグマート錠 2.5mg〉

100 錠 (PTP10 錠×10、乾燥剤入り)

420 錠 (PTP21 錠×20、乾燥剤入り)

500 錠 (PTP10 錠×50、乾燥剤入り)

1000 錠 (バラ、乾燥剤入り)

〈シグマート錠 5mg〉

100 錠 (PTP10 錠×10、乾燥剤入り)

420 錠 (PTP21 錠×20、乾燥剤入り)

1000 錠 (PTP10 錠×100、乾燥剤入り)

1000 錠 (バラ、乾燥剤入り)

シグマート錠 2.5mg 及びシグマート錠 5mg : 1000 錠 (バラ、乾燥剤入り)
瓶入り包装紙についてのお知らせ (1 枚) を同封

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装	材質
PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミニウム 袋 : ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミニウム
バラ包装	キャップ : ブリキ 瓶 : ガラス (褐色透明) パッキン/詰め物 : ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

特になし

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

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

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

「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照。

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

2009 年 3 月以前の承認であるため該当しない。

(2) 臨床薬理試験⁴⁾

健康成人男子 5 名に本剤（初回：3 名に 2.5mg、2 名に placebo 錠 初回以降：5 名全員に 1 週間間隔で 5mg、10mg、20mg）を経口投与した結果、20mg 投与時に収縮期血圧の低下が認められたが、脈拍数、呼吸数、体温及び心電図において、本剤の影響はみられなかった。自覚症状として軽度の頭重感が 10mg 投与時の 1 例、20mg 投与時では 5 例すべてに認められたが、鎮痛剤を使用する程度のもものではなかった。臨床検査においては、特に問題となる所見はみられなかった。

注) 承認用法及び用量：

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。「V-3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 用量反応探索試験⁵⁾

狭心症患者 97 例を対象に本剤を 1 日 10~45mg、1~15 週間投与した結果、狭心症発作回数の推移からみると、1 日 15mg を 4 週間投与した群よりも、1 日 15mg を 2 週間投与した後 1 日 30mg に増量し 2 週間投与した群の方が優れており、1 日 15mg から投与を開始し、症状をみながら増量する方法が支持された。また投与時間と発作回数の推移からみて、本剤の効果持続は約 10 時間未満であり、1 日 3 回投与が望ましいとされた（臨床評価対象例数 79 例）。

注) 承認用法及び用量：

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。「V-3. 用法及び用量」の項参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験⁶⁾

狭心症患者 112 例を対象に、プロプラノロールを対照として多施設二重盲検群間比較試験を実施した。本剤を 1 日 15mg (分 3) にて 1 週間投与した後、1 日 30mg (分 3) にて 1 週間投与、患者の状態に合わせて増減しさらに 1 週間投与 (SG-75 群) もしくは、プロプラノロールを 1 日 30mg (分 3) にて 1 週間投与した後、1 日 60mg (分 3) にて 1 週間投与、患者の状態に合わせて変量しさらに 1 週間投与 (Pro 群) した結果、Pro 群に比し SG-75 群が全般改善度 (p=0.0132)、有用度 (p=0.0295) とともに有意 (U-test) に高かった (有用性評価対象例数 80 例)。

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

該当しない

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

該当しない

(7) その他

1. 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、本剤の有用性が認められた。^{6,7)}

2. 各種狭心症患者を対象とした一般臨床試験 (21 報) における本剤の有効率は次のとおりであった。

疾患名	有効率 (有効以上)
合計	72.2% (369/511)
労作狭心症	69.8% (185/265)
労作兼安静狭心症	69.1% (96/139)
安静狭心症	94.3% (50/ 53)
異型狭心症	73.0% (27/ 37)
梗塞後狭心症	64.7% (11/ 17)
うち、不安定狭心症	82.4% (14/ 17)

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

ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、Ca拮抗剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された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

作用部位：冠血管平滑筋

作用機序：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

1) 冠血管拡張作用

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。^{8,9)}

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。⁹⁻¹³⁾

②左冠動脈狭窄及び左室収縮異常がない狭心症患者 6 例にシグマート錠をニコランジルとして 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（118～120%）を示した（ $p < 0.05$; non-paired t 検定）。¹⁴⁾

3) 冠血管攣縮緩解作用

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、さら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。^{15,16)}

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。^{10,11,17)}

②左冠動脈狭窄及び左室収縮異常がない狭心症患者 6 例にシグマート錠をニコランジルとして 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（non-paired t 検定）。¹⁴⁾

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

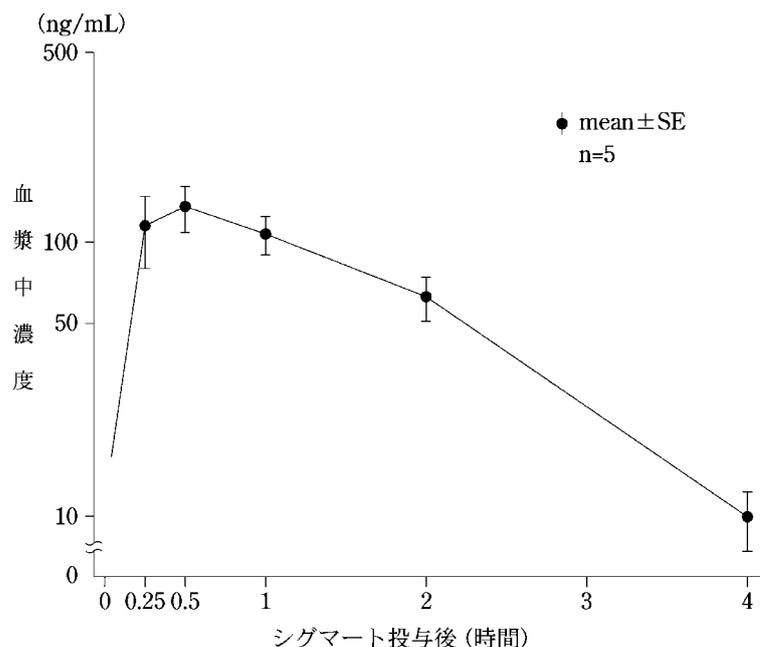
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度¹⁸⁾

労作性狭心症患者 10 名に本剤 20mg を経口投与した結果、本剤の抗狭心症効果持続時間と血漿濃度との間に相関はみられなかった。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁹⁾

健康成人 5 例にシグマート錠 5mg 2 錠（ニコランジルとして 10mg）を単回投与したとき、以下のような薬物動態パラメータが得られた。



	AUC _{0-4h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
平均	262.5 ± 43.1	152.3 ± 29.2	0.55 ± 0.12	0.75

(mean ± SE)

注) 承認用法及び用量：

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。「V-3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人 5 例を対象とし、シグマート錠 5mg 2 錠を単回投与した時の薬物動態パラメータをモデルに依存しない方法で算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数¹⁹⁾

$K_e=0.924\text{hr}^{-1}$ (「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の表より算出)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積¹⁹⁾

$V_d=48\text{L}$ (「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の表より算出)

(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

バイオアベイラビリティ²⁰⁾

$75.0\pm 23.6\%$ (外国人でのデータ)

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに ^{14}C -ニコランジル塩酸塩 1.0mg/kg を経口投与したとき、放射能の脳への分布が若干みられた。²¹⁾

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠ラットに ^{14}C -ニコランジル塩酸塩 15mg/kg を経口投与して全身オートグラフィーにより胎児への放射能の移行を検討した結果、若干の放射能が胎児に検出されたがその消失は速やかであった。²¹⁾

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

分娩ラットに ^{14}C -ニコランジル塩酸塩 3mg/kg を経口投与して新生児に吸乳させ乳汁中への放射能の移行を検討したところ、投与 24 時間までに放射能の約 1% が乳汁中に移行していた。²¹⁾

(4) 髄液への移行性

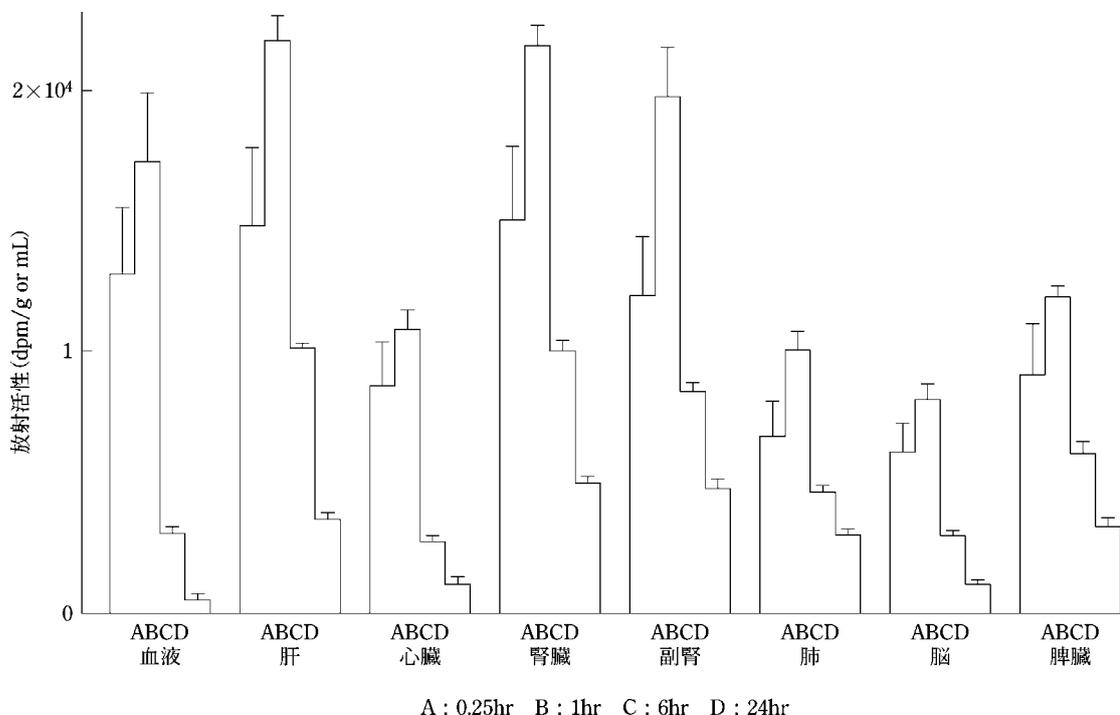
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに ^{14}C -ニコランジル塩酸塩 1.0mg/kg を経口投与後、主要臓器における放射能濃度は1時間後に最高となり以後減少した。放射能分布は肝臓、腎臓、副腎、脾臓、心筋等が高かったが、特定の臓器に蓄積される傾向は認められなかった。²¹⁾



ニコランジル経口投与による臓器内分布

(6) 血漿蛋白結合率²²⁾

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 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：該当資料なし

健康成人 4 例にニコランジルの重水素標識体 20mg^{注)} を単回投与して代謝を調べたところ、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。この代謝物はニコランジル投与後 0.5 時間ですでに血漿中に認められ、2 時間後に最高濃度へ到達し、8 時間後にはほとんどが消失した。²³⁾

注) 承認用法及び用量：

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。「V-3. 用法及び用量」の項参照。

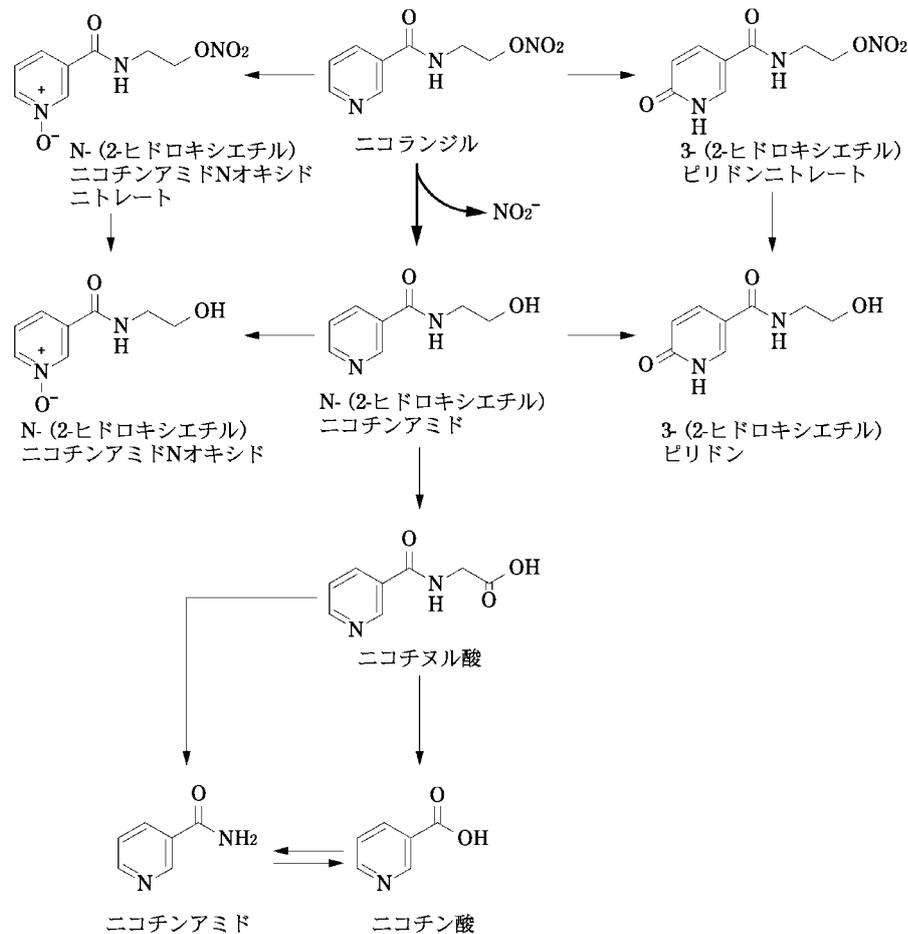
〈参考〉

ラット肝臓にニコランジルを灌流させ、ニコランジルの肝臓における代謝について検討した結果、ニコランジルの主要代謝部位は肝臓であることが示唆された。

また、モルモットに ^{14}C -ニコランジル 3mg/kg 単回静脈内投与したとき、肝臓中放射能はニコチンアミド等として存在し、さらに内因性物質である NAD、NADP へと変換され生体内へ取り

込まれていることが示唆された。

代謝経路（推定）²⁴⁾：



- (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
主に尿中に排泄される。
- (2) 排泄率²³⁾
健康成人4例にニコランジルの重水素標識体 20mg^{注)}を単回経口投与して排泄を調べたところ、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。

注) 承認用法及び用量：

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。「V-3. 用法及び用量」の項参照。

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²⁵⁾

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。各種透析膜素材による吸着特性は、CUP、PAN、EVAL、CTA 及び RC で 50~60%、PMMA 及び PS では約 70% の吸着が認められた。ニコランジルの透析膜からの透過については、膜の素材や孔径に関係なく透過されるといった。

この結果より、ニコランジルの透析膜への吸着による除去及び透過による体外への除去が示唆された。

〈検討した透析膜の種類〉

素材	ダイアライザー
CUP : cuprammonium rayon	AM-FP-150
PS : polysulfone	ASP-150
PAN : polyacrylonitrile	PAN-150SF
EVAL : ethylene vinylalcohol	KF-15-C
EVAL : ethylene vinylalcohol	EV-15-CH
CTA : cellulose triacetate	FB-150-U
PMMA : polymethylmethacrylate	BK-1.6U
RC : regenerated cellulose	TF-1500PH

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者における薬動学的パラメータ²⁶⁾

	HD (n=6)		保存期 (n=3)	Control (n=9)	
	非透析日	透析日			
Cr (mg/dL)	12.2±2.7		2.5±1.5	0.9±0.3	
BW (kg)	50.1±40.9		53.6±6.0	50.5±9.1	
最高血中濃度 (ng/mL)	116.2±44.9*	101.6±55.7*	163.8±73.3	289.2±156.5	* p<0.05
Peak time (min)	78.0±30.6*	92.5±72.5**	45.0±39.6	33.3±20.9	* p<0.01 **p<0.05
t _{1/2} (min)	102.4±35.4*	49.9±7.0**	59.9±26.6	54.5±18.7	* p<0.01 **p<0.01 (非HD日 vs HD日)

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、バルデナフィルクエン酸塩水和物、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。

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。

<解説>

8.1 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。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/又はその代謝物の乳汁移行が認められている。

<解説>

「Ⅶ－ 5（ 3） 乳汁への移行性」の項参照。

(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		本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬

リオシグアト (アデムパス) [2.参照]		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>

本剤は硝酸基を有し、硝酸薬様作用を有するので、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。

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。

(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、 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。

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)

<解説>

11.1.1 シグマート錠では「副作用」に 1984 年 4 月発売時より AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P の上昇等を、1991 年 3 月よりビリルビンの上昇について記載し、シグマート注では 1993 年 9 月発売時より AST (GOT)、ALT (GPT)、総ビリルビン等の上昇を記載していたが、その後集積された症例を含め再検討した結果 (2001 年 2 月末日現在)、シグマート錠で重篤な肝機能障害 17 例 (そのうち黄疸発現は 9 例)、シグマート注で重篤な肝機能障害 3 例 (黄疸発現なし) の報告が収集されていたことから、2001 年 3 月に重大な副作用の項を新設し「肝機能障害、黄疸」を記載した。

11.1.2 1998年10月に「その他の副作用」に記載したが、その後集積された症例を含め再検討した結果（2001年2月末日現在）、重篤な血小板減少がシグマート錠で1例、シグマート注で1例の報告が収集されていたことから、2001年3月に重大な副作用の項を新設し「血小板減少」を記載した。

11.1.3 国内において口内潰瘍、舌潰瘍が、また、海外において肛門潰瘍の症例が報告されており（2003年1月現在）、これらの報告においては本剤の投与中止により速やかに回復、軽快していたことから、本剤との因果関係は否定できないため、2003年1月に重大な副作用に記載した。

また、海外において、本剤との因果関係が否定できない重篤な消化管潰瘍（回腸潰瘍、直腸潰瘍等）の症例が集積されたため、2008年2月に重大な副作用に「消化管潰瘍」を追記した。なお、国内において、回腸潰瘍が1件報告されている（2008年2月現在）。

(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	全身けん怠感、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

<参考情報>

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用

	承認時までの調査	使用成績調査の累計 1983年9月21日～ 1989年9月20日	合 計
調査施設数	147	1,824	1,971
調査症例数	909	13,414	14,323
副作用発現症例数	169	492	661
副作用発現件数	232	585	817
副作用発現症例率(%)	18.59	3.67	4.61
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	1(0.11)	18(0.13)	19(0.13)
蕁麻疹		1(0.01)	1(0.01)
そう痒感		6(0.04)	6(0.04)
冷汗	1(0.11)		1(0.01)
発疹		13(0.10)	13(0.09)
筋・骨格系障害	1(0.11)		1(0.01)
筋(肉)痛	1(0.11)		1(0.01)
中枢・末梢神経系障害	136(14.96)	396(2.95)	532(3.71)
肩こり	1(0.11)	5(0.04)	6(0.04)
頭痛	133(14.63)	382(2.85)	515(3.60)
舌しびれ	1(0.11)	2(0.01)	3(0.02)
めまい	5(0.55)	16(0.12)	21(0.15)
視覚障害	1(0.11)	2(0.01)	3(0.02)
眼痛		1(0.01)	1(0.01)
視力異常	1(0.11)		1(0.01)
複視		1(0.01)	1(0.01)
流涙異常		1(0.01)	1(0.01)
聴覚・前庭障害	1(0.11)	1(0.01)	2(0.01)
耳鳴	1(0.11)	1(0.01)	2(0.01)
精神障害	4(0.44)	2(0.01)	6(0.04)
眠気	1(0.11)	2(0.01)	3(0.02)
精神機能低下	1(0.11)		1(0.01)
不眠(症)	2(0.22)		2(0.01)
消化器障害	42(4.62)	66(0.49)	108(0.75)
胃潰瘍		1(0.01)	1(0.01)
おくび	1(0.11)		1(0.01)
嘔気	22(2.42)	21(0.16)	43(0.30)
嘔吐	12(1.32)	8(0.06)	20(0.14)
口角炎	2(0.22)		2(0.01)
下痢	4(0.44)	9(0.07)	13(0.09)
口渇		3(0.02)	3(0.02)
消化不良	7(0.77)	8(0.06)	15(0.10)
胃腸障害		2(0.01)	2(0.01)
食欲不振	6(0.66)	8(0.06)	14(0.10)
腹痛	4(0.44)	11(0.08)	15(0.10)
胃痛		2(0.01)	2(0.01)
胃不快感		6(0.04)	6(0.04)
腹部膨満感	1(0.11)	2(0.01)	3(0.02)
便秘	3(0.33)	1(0.01)	4(0.03)
排便調節不良		1(0.01)	1(0.01)
肝臓・胆管系障害		10(0.07)	10(0.07)
黄疸		1(0.01)	1(0.01)
肝機能異常		2(0.01)	2(0.01)
γ-GTP上昇		1(0.01)	1(0.01)
AST(GOT)上昇		7(0.05)	7(0.05)

	承認時までの調査	使用成績調査の累計 1983年9月21日～ 1989年9月20日	合計
ALT (GPT) 上昇		5(0.04)	5(0.03)
代謝・栄養障害		3(0.02)	3(0.02)
Al-P 上昇		2(0.01)	2(0.01)
高尿酸血症		1(0.01)	1(0.01)
心・血管障害 (一般)		2(0.01)	2(0.01)
低血圧		2(0.01)	2(0.01)
心拍数・心リズム障害	7(0.77)	8(0.06)	15(0.10)
PQ 間隔延長		1(0.01)	1(0.01)
動悸	7(0.77)	7(0.05)	14(0.10)
血管 (心臓外) 障害		1(0.01)	1(0.01)
発赤		1(0.01)	1(0.01)
赤血球障害		1(0.01)	1(0.01)
貧血		1(0.01)	1(0.01)
血小板・出血凝血障害	1(0.11)		1(0.01)
紫斑 (病)	1(0.11)		1(0.01)
泌尿器系障害		1(0.01)	1(0.01)
排尿困難		1(0.01)	1(0.01)
一般全身障害	13(1.43)	39(0.29)	52(0.36)
顔面浮腫		1(0.01)	1(0.01)
胸痛	1(0.11)	5(0.04)	6(0.04)
けん怠 (感)	8(0.88)	9(0.07)	17(0.12)
疼痛		1(0.01)	1(0.01)
頸部痛	1(0.11)	3(0.02)	4(0.03)
ほてり	3(0.33)	17(0.13)	20(0.14)
下肢浮腫	1(0.11)	3(0.02)	4(0.03)

2) 臨床検査値異常

再審査期間に集計された症例のうち、投与前正常域であったものが、投与中正常域でなくなった症例数を示す。

検査項目	投与後異常例数/ 投与前正常例数 (%)	検査項目	投与後異常例数/ 投与前正常例数 (%)
赤血球数	74/5,846 例 (1.27)	Al-P	99/5,509 例 (1.80)
白血球数	111/5,924 例 (1.87)	総ビリルビン	14/2,127 例 (0.66)
ヘモグロビン	91/5,714 例 (1.59)	総コレステロール	138/5,871 例 (2.35)
ヘマトクリット	48/2,726 例 (1.76)	中性脂肪	196/4,626 例 (4.24)
総蛋白	28/2,478 例 (1.13)	HDL-コレステロール	84/3,799 例 (2.21)
AST (GOT)	70/6,436 例 (1.09)	BUN	140/5,775 例 (2.42)
ALT (GPT)	79/6,426 例 (1.23)	クレアチニン	35/4,211 例 (0.83)
γ-GTP	32/1,148 例 (2.79)	心胸郭比	49/2,899 例 (1.69)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

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]

<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。

14.2.1 開封後は特に湿度の影響を受けやすい製剤であるため、承認時より電子化された添付文書の「20. 取扱い上の注意」の項にて「アルミピロー包装開封後又はバラ包装開封後は、湿気を避けて保存すること」と注意喚起している。一方、2002年に投与期間制限の対象医薬品ではなくなったことにより処方長期化が進んだ実態を踏まえ、開封後の薬剤のより適切な保管のため、保管方法に関する患者指導を追記した。

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²⁷⁾

1) 一般症状

マウスにニコランジルを経口投与した場合、10mg/kg 以上で耳介などの紅潮が認められた。

2) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスにニコランジルを経口投与した場合、30mg/kg 以上で正常体温の軽度な下降ならびに100mg/kg で自発運動量の軽度の減少が認められた。慢性電極植込みウサギにおいて、ニコランジル 30mg/kg 以上の経口投与により、脳波覚醒成分の増加傾向ならびに脳波覚醒反応の増強傾向が観察された。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

麻酔イヌにニコランジルを静脈内投与すると 100µg/kg 以上で用量に依存した血圧下降及び呼吸数増加を生じ、心拍数は軽度増加した。無麻酔イヌにニコランジル 3mg/kg を経口投与あるいは 300µg/kg を静脈内投与した場合、心電図の T 波ならびに ST 波が軽度に平低下した。

4) 腎機能に及ぼす影響

ラットにニコランジル 100mg/kg/日を 7 日間連続経口投与すると尿量増加及び尿中電解質排泄量の変化が認められたが、血漿中 BUN 及びクレアチニン濃度には影響がみられなかった。

5) 自律神経系ならびに平滑筋に及ぼす影響

イヌにおけるノルエピネフリン及びアセチルコリン及び頸動脈閉塞による血圧、心拍数及び呼吸数等の反応に対してニコランジルは 300µg/kg 静脈内投与で影響を及ぼさなかった。また、ネコにおいてノルエピネフリン、エピネフリン、チラミン及び神経刺激による瞬膜収縮反応はニコランジルを 300µg/kg 静脈内投与しても著しい影響をうけなかった。

麻酔イヌの消化管運動はニコランジルを 300µg/kg 以上静脈内投与することにより抑制された。非妊娠及び妊娠ウサギの生体位子宮運動はおおの 300 及び 100µg/kg の静脈内投与により用量依存的に抑制された。

モルモット摘出気管平滑筋はニコランジル 1×10^{-6} mol/L 以上の濃度で弛緩した。またモルモット摘出腸管のアセチルコリン及びヒスタミンによる収縮反応はニコランジルの 3×10^{-4} mol/L 以上の濃度で拮抗された。

マウスの腸管内容輸送は 10mg/kg 以上の経口投与により抑制された。

以上のようにニコランジルは、呼吸、循環系ならびに平滑筋に対して主効果に起因する影響を示し、中枢神経系及び腎機能に対しては軽度な影響を示した。自律神経系、その他に対しては著しい影響が認められなかった。

(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

動物	投与経路	匹数/群	LD ₅₀ (mg/kg)	
			雄	雌
マウスddY系 ²⁸⁾	静脈内	10	>560	>560
	経口	10	1,150	1,100
	皮下	10	1,350	1,350
	腹腔内	10	990	1,025

動物	投与経路	匹数/群	LD ₅₀ (mg/kg)	
			雄	雌
ラット SD 系	静脈内 ²⁹⁾	5	527	502
	経口 ²⁸⁾	10	1,220	1,320
	皮下 ²⁸⁾	10	1,300	1,200
	腹腔内 ²⁸⁾	10	1,100	1,200

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラット (SD-JCL 系 7 週齢) にニコランジル 32~500mg/kg/日を 4 週間経口投与した時、死亡例はなく、高投与量群において投与後一過性の自発運動の抑制、沈うつ、腹臥姿勢を呈し、さらに体重増加の抑制、赤血球数及びヘモグロビンの軽度減少、血糖値の軽度低下、コレステロール、総蛋白の軽度の増加、BUN の軽度変動、尿 pH の低下傾向、精細胞の変性、消失がみられた。臓器に関しては、用量依存的な心肥大、精巣萎縮がみられ、500mg/kg/日群では軽度の心筋障害が認められた。

ビーグル犬に 5~80mg/kg/日を 4 週間経口投与すると 20mg/kg/日以上群では瞬膜の充血、流涎、嘔吐、体重減少、摂餌量減少、赤血球系パラメータの軽度低下、胸腺及び精巣の萎縮、心筋線維の変性、腎の近位尿細管上皮の変性が観察され、80mg/kg/日群では、血液凝固時間の延長、尿糖及び尿蛋白の排泄も認められた。

以上より、ラット、ビーグル犬に対する最大無作用量は、それぞれ 32mg/kg/日及び 5mg/kg/日と推定された。

2) 慢性毒性

ラット (SD-Slc 系、6 週齢) に、ニコランジル 6.25~200mg/kg/日を 25 週間経口投与すると、投与直後の皮膚の紅潮、呼吸促迫、摂水量の増加、摂餌量減少、体重増加抑制、心重量の増加、及び血液所見上、赤血球数、ヘモグロビン量の減少が認められ、尿所見では尿量及び電解質排泄の増加、また病理組織学的所見では精巣の萎縮が認められた。これらの所見は 9 週間の休薬により回復又は回復傾向にあることから可逆的な変化と判断された。

ビーグル犬への 2.5~10mg/kg/日の 25 週間経口投与では、頸静脈拍動、摂水量増加、軽度の体重増加抑制、心電図上 R-R 間隔の延長、心重量の増加が認められた。

これらラット、イヌで認められた所見の多くは、高投与量群におけるものが多かった。

以上から、ラット、ビーグル犬に対する最大無作用量は、それぞれ 12.5mg/kg/日及び 2.5mg/kg/日と推定された。

(3) 遺伝毒性試験³⁰⁾

微生物復帰変異試験、染色体異常試験、マウスにおける小核試験において変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験³⁰⁾

ラットにおいて癌原性試験を実施したが、癌原性はないと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験³¹⁾

妊娠前・妊娠初期 (ラット 25~100mg/kg/日)、器官形成期 (ラット 25~100mg/kg/日、ウサギ 6.25~25mg/kg/日)、及び周産期・授乳期 (ラット 12.5~50mg/kg/日) の経口投与試験では、ラット及びウサギの高投与量群の親動物で摂餌量減少、体重減少と、生胎児数及び着床痕数の減少、胎児及び新生児の一部死亡、新生児体重の減少等が認められた。また催奇形性は認められず次世代児に対しても影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験性³⁰⁾

雄モルモットにおける抗原性試験において抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：シグマート錠 2.5mg 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
シグマート錠 5mg 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：日局ニコランジル 該当しない

2. 有効期間

有効期間：5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又はバラ包装開封後は、湿気を避けて保存すること。[14.1.2 参照]

<解説>

「IV－6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：無し
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1983年9月21日（日本）

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
シグマート錠 2.5mg	1983年9月21日	15800AMZ00627	1984年3月17日	1984年4月3日
シグマート錠 5mg	1983年9月21日	15800AMZ00628	1984年3月17日	1984年4月3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

再審査結果通知年月日 1991年3月6日
薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

再評価結果通知年月日 1998年3月12日
薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

11. 再審査期間

1983年9月21日～1989年9月20日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
シグマート錠 2.5mg	2171017F1028	2171017F1028	103249901	612170455
シグマート錠 5mg	2171017F2024	2171017F2024	103252901	612170456

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Smith ER, et al. *Circulation*. 1973;47(1):51-7. (PMID : 4631342)
- 2) Capurro NL, et al. *Am J Cardiol*. 1977;39(5):679-83. (PMID : 404862)
- 3) 永井広史, 他. *医薬品研究*. 1983;14(6):968-79.
- 4) 筒井末春, 他. *薬物療法*. 1980;13(12):805-11.
- 5) 村尾覚, 他. *臨牀と研究*. 1981;58(6):1908-22.
- 6) 村尾覚, 他. *臨牀薬理*. 1982;13(2):311-26.
- 7) 山田和生, 他. *臨牀と研究*. 1982;59(6):2079-89.
- 8) Yamada A, et al. *Arzneim. -Forsch. (Drug Res.)*. 1987;37(11):1252-5. (PMID : 2964242)
- 9) Nakagawa Y, et al. *Jpn. Heart J*. 1979;20(6):881-95. (PMID : 160469)
- 10) Uchida Y, et al. *Jpn. Heart J*. 1978;19(1):112-24. (PMID : 148520)
- 11) 佐藤慶祐, 他. *心臓*. 1980;12(4):371-80.
- 12) Mizukami M, et al. *Arzneim. -Forsch. (Drug Res.)*. 1981;31(8):1244-7. (PMID : 6457606)
- 13) 坂梨又郎, 他. *応用薬理*. 1978;15(3):385-9.
- 14) 関口弘道, 他. *Ther. Res*. 1992;13(5):1823-30.
- 15) Uchida Y, et al. *Jpn. Heart J*. 1978;19(6):904-12. (PMID : 35631)
- 16) Sakai K, et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983;227(1):220-8. (PMID : 6225867)
- 17) Sakai K, et al. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1981;3(1):139-50. (PMID : 6160343)
- 18) 野田省二, 他. *臨牀薬理*. 1982;13(1):129-30.
- 19) 社内資料 : 東平靖雄, 他 : 健康成人におけるニコランジル経口投与後の血中濃度推移 (1981)
- 20) Frydman AM, et al. *Am J Cardiol*. 1989;63(21):25J-33J. (PMID : 2525322)
- 21) 日野原好和, 他. *応用薬理*. 1982;23(1):153-63.
- 22) 社内資料 : 飯田理文, 他 : ニコランジルの *in vitro* および *in vivo* における血清蛋白結合性 (1991)
- 23) 社内資料 : 神山博, 他 : 健康成人におけるニコランジル経口投与後の代謝・排泄 (1983)
- 24) 社内資料 : 石谷祥彦, 他 : 健康成人にニコランジル静脈内持続投与後の尿中代謝物検索 (1990)
- 25) 川野研, 他. *医学と薬学*. 1999;41(6):1137-41.
- 26) 大和田滋, 他. *カレントセラピー*. 1993;11(3):586-9.
- 27) 柿本守夫, 他. *薬理と治療*. 1982;10(3):1375-96.
- 28) 社内資料 : 大石隆夫, 他 : マウス及びラットにおける単回投与毒性試験 (1977, 1986)
- 29) 鈴木繁生, 他. *薬理と治療*. 1991;19(7):2561-8.
- 30) 社内資料 : 二木力夫, 他 : 特殊毒性試験 (1979, 1981)
- 31) 社内資料 : 高垣善男, 他 : 生殖におよぼす影響 (1978)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

<本邦における効能又は効果、用法及び用量>

【効能又は効果】狭心症

【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。

<英国における効能又は効果、用法及び用量>

効能又は効果	用法及び用量
<p>4.1 Therapeutic indications Ikorel is indicated in adults for the symptomatic treatment of patients with stable angina pectoris who are inadequately controlled or have a contraindication or intolerance to first-line antianginal therapies (such as beta-blockers and/or calcium antagonists).</p>	<p>4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> The usual therapeutic range is 10 to 20 mg twice daily. The usual starting dose is 10 mg twice daily (bid), in the morning and in the evening preferably. It is recommended that the dose be titrated upwards in accordance with the patient's needs, response and tolerance up to 40 mg twice daily, if necessary. A lower starting dose of 5 mg twice daily may be used in patients particularly prone to headache. <i>Elderly</i> There are no special dose requirements for elderly patients, but as with all medicines, use of the lowest effective dose is recommended. <i>Patients with liver and/or renal impairment</i> There are no special dosage requirements for patients with liver and/or renal impairment. <i>Paediatric population</i> Ikorel is not recommended in paediatric patients since its safety and efficacy have not been established in this patient group. <u>Method of administration</u> Ikorel is administered by oral route. The tablets are to be swallowed in the morning and in the evening as a whole with some liquid. Administration is independent of food intake.</p>

(2021 年 4 月現在)

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦への投与に関する情報>

	分類
オーストラリアの分類： Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy	B3 (2020 年 9 月のオーストラリア添付文書による)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3 : 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 shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

<小児等への投与に関する情報>

英国の SPC における記載は以下のとおりである。

	記載内容
英国の SPC (2021 年 4 月)	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Paediatric population</u> Ikorel is not recommended in paediatric patients since its safety and efficacy have not been established in this patient group.

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

以下は、製剤の懸濁性、チューブ通過性等を検討したデータであり、臨床での有効性・安全性・体内動態等の評価は行っていない。

<シグマート錠 2.5mg>

【簡易懸濁試験方法】

シグマート錠 2.5mg を 1 錠、ディスペンサーにとり、約 55°C に加温した水 20mL を加え、5 分間放置し 90 度 15 往復横転させ攪拌した。その後、8Fr、120cm の経管チューブに懸濁液を通過させ、通過状態を観察した。

① 崩壊・懸濁性及び経管チューブの通過性

放置時間 5 分にてシグマート錠 2.5mg は崩壊・懸濁していることを確認した。懸濁液を経管チューブ内に通過させる際、内部での液の詰まりは確認されなかった。また、その後、水 10mL を経管チューブ内に注入し、洗浄した際も経管チューブ内に薬の残存等は確認されなかった (n=3)。なお、1 回の水による洗浄で、通過後液と合わせて 90% 以上の回収率が得られたが、それ以上の複数回の洗浄では回収率に改善がみられなかった。

② 懸濁液の安定性

保存条件：25°C、1000lx 連続照射

		保存開始時	6時間後	24時間後
性状*	遮光	透明の液であった	透明の液であった	透明の液であった
	照射		透明の液であった	透明の液であった
pH*	遮光	5.7	5.9	5.8
	照射		5.7	5.9
残存率 (%) **	遮光	100	102.9	99.8
	照射		98.5	101.9

測定回数：*n=1、**n=3 (保管開始時以外は照射・遮光で各々)

<シグマート錠 5mg>

【簡易懸濁試験方法】

シグマート錠 5mg を 1 錠、ディスペンサーにとり、約 55°C に加温した水 20mL を加え、5 分間放置し 90 度 15 往復横転させ攪拌した。その後、8Fr、120cm の経管チューブに懸濁液を通過させ、通過状態を観察した。

① 崩壊・懸濁性及び経管チューブの通過性

放置時間 5 分にてシグマート錠 5mg は崩壊・懸濁していることを確認した。懸濁液を経管チューブ内に通過させる際、内部での液の詰まりは確認されなかった。また、その後、水 10mL を経管チューブ内に注入し、洗浄した際も経管チューブ内に薬の残存等は確認されなかった (n=3)。なお、1 回の水による洗浄で、通過後液と合わせて 90% 以上の回収率が得られたが、それ以上の複数回の洗浄では回収率に改善がみられなかった。

② 懸濁液の安定性

保存条件：25℃、1000lx 連続照射

		保存開始時	6時間後	24時間後
性状*	遮光	透明の液であった	透明の液であった	透明の液であった
	照射		透明の液であった	透明の液であった
pH*	遮光	5.5	5.7	5.8
	照射		5.7	5.6
残存率 (%) **	遮光	100	100.0	98.2
	照射		98.9	100.0

測定回数：*n=1、**n=3（保管開始時以外は照射・遮光で各々）

2. その他の関連資料

