

狭心症治療剤

処方箋医薬品^{注)}

ニコランジル錠

ニコランジル錠2.5mg「トーフ」

ニコランジル錠5mg「トーフ」

NICORANDIL TABLETS 2.5mg “TOWA”/ TABLETS 5mg “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠2.5mg	錠5mg
承認番号	22900AMX00110	22900AMX00111
販売開始	2012年6月	1996年7月

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ニコランジル錠2.5mg「トーフ」	ニコランジル錠5mg「トーフ」
1錠中の有効成分	日局 ニコランジル ……2.5mg	日局 ニコランジル ……5mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ステアリルアルコール、カルメロースカルシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム	D-マンニトール、ステアリルアルコール、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	ニコランジル錠2.5mg「トーフ」	ニコランジル錠5mg「トーフ」
性状・剤形	白色の素錠	白色の割線入りの素錠
識別コード	本体	Tw/117（表/裏）
	包装	Tw117
外形	表	
	裏	
	側面	
直径(mm)	5.0	5.0
厚さ(mm)	2.2	2.1
質量(mg)	50	50

4. 効能又は効果

狭心症

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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。

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。

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。

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。

10. 相互作用

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） バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ） タダラフィル（シアリス、アドシルカ、ザルティア） [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 （アデムバス） [2.参照]		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。

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。

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）

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、ALPの上昇等	

	3%以上	0.1~3%未満	0.1%未満	頻度不明
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

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]

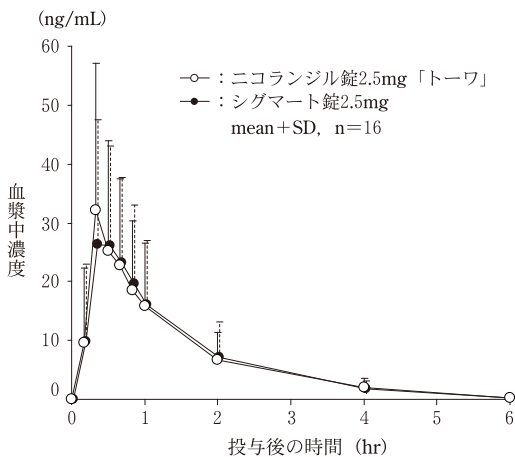
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

〈ニコランジル錠2.5mg「トーワ」〉

ニコランジル錠2.5mg「トーワ」とシグマート錠2.5mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ニコランジルとして2.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾



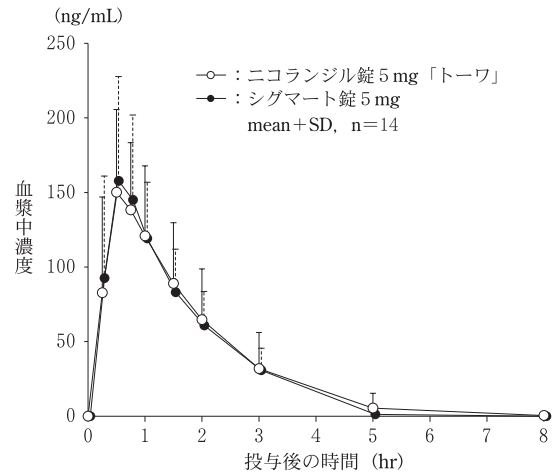
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-6h} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ニコランジル錠2.5mg「トーワ」	41.6 ± 23.1	38.3 ± 19.3	0.48 ± 0.25	1.09 ± 0.25
シグマート錠2.5mg	41.2 ± 21.0	38.4 ± 16.4	0.62 ± 0.45	0.99 ± 0.30

(mean ± SD, n=16)

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。

〈ニコランジル錠5mg「トーワ」〉

ニコランジル錠5mg「トーワ」とシグマート錠5mgを、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、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾



	製剤投与量 (ニコランジル として)	判定パラメータ			参考パラメータ	
		AUC _{0-8h} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	
ニコランジル錠5mg「トーワ」	2錠 (10mg)	293.0 ± 133.3	168.7 ± 40.2	0.55 ± 0.22	0.90 ± 0.36	
シグマート錠5mg	2錠 (10mg)	279.7 ± 98.3	173.5 ± 64.6	0.55 ± 0.22	1.45 ± 1.85	

(mean ± SD, n=14)

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。

16.3 分布

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 μg/mL）であった。³⁾

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。⁴⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

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。^{5), 6)}

18. 薬効薬理

18.1 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。⁷⁾

18.2 薬理作用

18.2.1 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)}

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。^{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ス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。¹⁴⁾

18.2.3 冠血管攣縮緩和作用

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、更にミニプ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)}

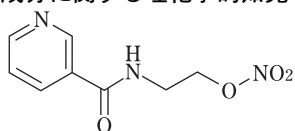
18.2.4 心・血行動態に対する作用

(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。^{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。¹⁴⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ニコランジル (Nicorandil)

化学名：*N*-[2-(Nitrooxy)ethyl]pyridine-3-carboxamide

分子式： $C_8H_9N_3O_4$

分子量：211.17

性状：白色の結晶である。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。

融点：約92°C (分解)

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]

22. 包装

〈ニコランジル錠2.5mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP、乾燥剤入り]

〈ニコランジル錠5mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP、乾燥剤入り]

1000錠 [10錠×100：PTP、乾燥剤入り]

1000錠 [バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 社内資料：生物学的同等性試験 (錠2.5mg)
- 社内資料：生物学的同等性試験 (錠5mg)
- in vitro* 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))
- 第十八改正日本薬局方解説書、2021；C-3872-3876.
- 山田和生, 他. 臨牀と研究. 1982；59(6)：2079-2089.
- 村尾覚, 他. 臨牀薬理. 1982；13(2)：311-326.
- 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))
- Yamada A, et al. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*. 1987；37(11)：1252-1255.
- Nakagawa Y, et al. *Jpn. Heart J.* 1979；20(6)：881-895.
- Uchida Y, et al. *Jpn. Heart J.* 1978；19(1)：112-124.
- 佐藤慶祐, 他. 心臓. 1980；12(4)：371-380.
- Mizukami M, et al. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*. 1981；31(8)：1244-1247.
- 坂梨又郎, 他. 応用薬理. 1978；15(3)：385-389.
- 関口弘道, 他. *Ther. Res.* 1992；13(5)：1823-1830.
- Uchida Y, et al. *Jpn. Heart J.* 1978；19(6)：904-912.
- Sakai K, et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983；227(1)：220-228.
- Sakai K, et al. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1981；3(1)：139-150.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

☎0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号