

狭心症治療剤

シグマート錠2.5mg
シグマート錠5mg
SIGMART®
ニコランジル錠

	錠2.5mg	錠5mg
承認番号	15800AMZ00627	15800AMZ00628
薬価収載	1984年3月	1984年3月
販売開始	1984年4月	1984年4月
再審査結果	1991年3月	1991年3月
再評価結果	1998年3月	1998年3月



- * 規制区分：処方箋医薬品^{注1)}
貯法：室温保存（開封後は湿気を避けて保存すること）
- ** 使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

- * **【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（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

販売名	シグマート錠2.5mg	シグマート錠5mg
成分・含有量	日局ニコランジル 2.5mg	日局ニコランジル 5mg
添加物	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	
色・剤形	白色素錠	白色素錠（割線入り）
外形		
直径	5mm	5mm
厚さ	2mm	2mm
識別コード	C-21F	C-21F 5
総重量	約50mg	約50mg

【効能・効果】

○狭心症

【用法・用量】

ニコランジルとして、通常、成人1日量15mgを3回に分経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 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。〕
 - 緑内障の患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
 - 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 重要な基本的注意
 - 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。
 - 本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用し

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

ないように十分注意すること。

3. 相互作用

***併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルデナフィルクエン酸塩 （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）	併用により、降圧作用が増強することがある。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。
グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 リオシグアト （アデムバス）	併用により、降圧作用が増強することがある。	本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともにcGMPの産生を促進することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

4. 副作用

総症例数14,323例中、661例(4.61%)817件に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、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%)、倦怠(感)17件(0.12%)であった。（再審査終了時）

(1)重大な副作用

- 肝機能障害、黄疸(頻度不明^{注2)})：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血小板減少(頻度不明^{注2)})：血小板減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 口内潰瘍、舌潰瘍、肛門潰瘍、消化管潰瘍(頻度不明^{注2)})：口内潰瘍、舌潰瘍、肛門潰瘍、消化管潰瘍があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**** (2)その他の副作用**

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。（頻度不明は※）

	3%以上又は頻度不明	0.1～3%未満	0.1%未満
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

	3%以上又は頻度不明	0.1~3%未満	0.1%未満
精神神経系	頭痛 ^{注3)}	めまい	耳鳴、不眠、眠気、舌のしびれ、肩こり等
過敏症 ^{注4)}		発疹等	
消化器	口内炎 [*]	悪心、嘔吐、食欲不振	下痢、便秘、胃もたれ、胃部不快感、胃痛、腹痛、腹部膨満感、口角炎、口渴等
肝臓			ビリルビンの上昇、AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、Al-Pの上昇等
血液	血小板減少 [*]		
眼	角膜潰瘍 ^{注5)}		複視
生殖器	性器潰瘍 ^{注5)}		
皮膚	皮膚潰瘍 ^{注5)}		
その他	血中カリウム増加 [*]		頸部痛

注2) 自発報告を含むため頻度不明

注3) 「重要な基本的注意」の項参照

注4) 副作用があらわれた場合には投与を中止すること。

注5) 海外のみで認められている副作用

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立されていない。

8. 適用上の注意

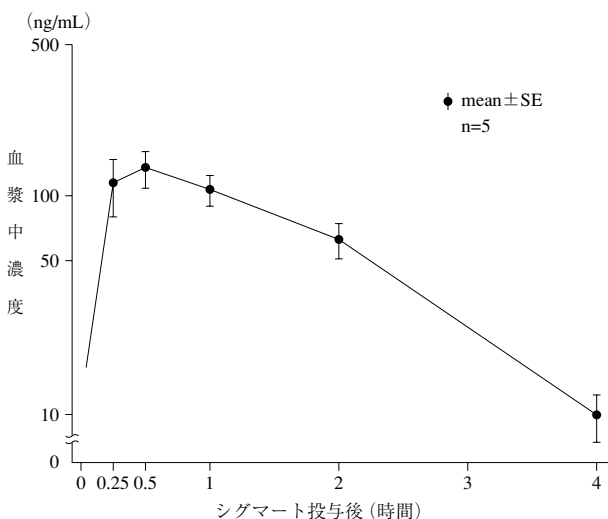
薬剤交付時：

- 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。]
- 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人5例にシグマート錠5mg2錠（ニコランジルとして10mg）を単回投与したとき、以下のようなパラメータが得られた。



	AUC ₀₋₄ (hr·ng/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

注6) 本剤の10mg単回投与は承認外用量である。

2. 代謝・排泄²⁾

健康成人4例にニコランジルの重水素標識体20mgを単回投与して代謝・排泄を調べたところ、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。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7) 本剤の20mg単回投与は承認外用量である。

3. 血清蛋白結合率³⁾

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1~100μg/mL）であった。

【臨床成績】

- 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^{4,5)}。
- 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)

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(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^{6,7)}。

(2)冠血流量に対する作用

- 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⁷⁻¹¹⁾。
- 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¹²⁾。

(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^{13,14)}。

(4)心・血行動態に対する作用

- 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^{8,9,15)}。

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¹²⁾。

2. 作用機序

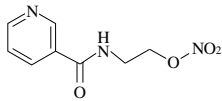
冠血管拡張作用では、亜硝酸薬と同様に冠血管平滑筋のグアニル酸サイクラーゼ活性化によるcyclic-GMP産生量の増大が考えられている(*in vitro*)。これに加えて、冠血流増加作用及び冠血管攣縮抑制作用では膜部位の過分極などが検討されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ニコランジル (Nicorandil) (JAN)

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

構造式：



分子式：C₈H₉N₃O₄

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)

**【包装】

2.5mg錠：100錠 (PTP10錠×10)、420錠 (PTP21錠×20)、500錠 (PTP10錠×50)、1,000錠 (バラ)

5mg錠：100錠 (PTP10錠×10)、420錠 (PTP21錠×20)、1,000錠 (PTP10錠×100)、1,000錠 (バラ)

【主要文献】

- 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)
- 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)
- 社内資料：飯田理文，他：ニコランジルの *in vitro* 及び *in vivo* における血清蛋白結合性(1991)
- 山田和生，他：臨牀と研究，59：2079(1982)
- 村尾 覚，他：臨牀薬理，13：311(1982)
- Yamada, A. et al.: *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, 37: 1252(1987)
- Nakagawa, Y. et al.: *Jpn. Heart J.*, 20: 881(1979)
- Uchida, Y. et al.: *Jpn. Heart J.*, 19: 112(1978)
- 佐藤慶祐，他：心臓，12: 371(1980)
- Mizukami, M. et al.: *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, 31: 1244(1981)
- 坂梨又郎，他：応用薬理，15: 385(1978)
- 関口弘道，他：*Ther. Res.*, 13(5): 1823(1992)
- Uchida, Y. et al.: *Jpn. Heart J.*, 19: 904(1978)
- Sakai, K. et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 227: 220(1983)
- Sakai, K. et al.: *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 3: 139(1981)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

® 登録商標
HIG533

