

貯 法：10℃以下

有効期間：3年

不安定狭心症・急性心不全治療剤

ニコランジル注

処方箋医薬品^{注1)}シグマート[®]注2mgシグマート[®]注12mgシグマート[®]注48mgSIGMART[®] for Injection

	注2mg	注12mg
承認番号	20500AMZ00348	20500AMZ00349
販売開始	1993年9月	1993年9月

	注48mg
承認番号	20800AMZ10235
販売開始	1997年6月



Roche ロシュ グループ

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な肝・腎機能障害のある患者[9.2.1、9.3.1参照]
- 2.2 重篤な脳機能障害のある患者[本剤により過度の血圧低下が生じた場合、脳機能障害に悪影響を及ぼす可能性がある。]
- 2.3 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者[本剤により血圧低下が生じ、これらの症状を悪化させる可能性がある。][9.1.1参照]
- 2.4 Eisenmenger症候群又は原発性肺高血圧症のある患者[本剤により静脈還流量が減少し、血圧低下、心拍出量減少が強くあらわれる可能性がある。]
- 2.5 右室梗塞のある患者[本剤により静脈還流量が減少し、心原性ショックを招来する可能性がある。]
- 2.6 脱水症状のある患者[本剤により静脈還流量が減少し、心拍出量もさらに減少するため、心原性ショックを起こす可能性がある。]
- 2.7 神経循環無力症のある患者[神経的要因により生じる病態であるため、効果は不定である。]
- 2.8 閉塞隅角緑内障のある患者[眼圧を上昇させるおそれがある。]
- 2.9 本剤又は硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.10 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[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	シグマート注2mg	シグマート注12mg	シグマート注48mg
有効成分	1バイアル中 日局ニコランジル 2mg	1バイアル中 日局ニコランジル 12mg	1バイアル中 日局ニコランジル 48mg
添加剤	1バイアル中 D-マンニトール 3mg	1バイアル中 D-マンニトール 18mg	1バイアル中 D-マンニトール 72mg

3.2 製剤の性状

販売名	シグマート注2mg	シグマート注12mg	シグマート注48mg
剤形	凍結乾燥注射剤(無色透明バイアル)		
性状	白色の塊又は粉末		
pH	6.6±1.0(0.01% ^{注1)})		
	6.8±1.0(0.02% ^{注1)})		
	6.9±1.0(0.03% ^{注1)})		
浸透圧比 (生理食塩液 にて溶解)	約1(生理食塩液に対する比)		

販売名	シグマート注2mg	シグマート注12mg	シグマート注48mg
pH	6.7±1.0(0.01% ^{注2)})		
	7.0±1.0(0.02% ^{注2)})		
	7.1±1.0(0.03% ^{注2)})		
浸透圧比(5% ブドウ糖注射 液にて溶解)	約1(生理食塩液に対する比)		

注1)生理食塩液中の濃度

注2)5%ブドウ糖注射液中の濃度

4. 効能又は効果

- 不安定狭心症
- 急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)

6. 用法及び用量

〈不安定狭心症〉

本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で溶解して、0.01～0.03%溶液とする。通常、成人には、ニコランジルとして1時間あたり2mgの点滴静注から投与を開始する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、最高用量は1時間あたり6mgまでとする。

〈急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)〉

本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で溶解して、0.04～0.25%溶液とする。通常、成人には、ニコランジルとして0.2mg/kgを5分間程度かけて静脈内投与し、引き続き1時間あたり0.2mg/kgで持続静脈内投与を開始する。投与量は血圧の推移や患者の病態に応じて、1時間あたり0.05～0.2mg/kgの範囲で調整する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤投与中は、血圧測定と血行動態のモニターを頻回に行うこと。また、投与量の調節は患者の血行動態、症状をみて徐々に行うこと。[9.8参照]
- 8.2 投与中に血圧低下等の異常が観察された場合や血圧低下の可能性のある患者には、減量又は投与を中止すること。また、必要に応じて下肢挙上、昇圧剤(カテコラミン製剤)投与等の適切な処置を行うこと。
- 〈急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)〉
- 8.3 血圧、心拍数、尿量、体液及び電解質、また可能な場合には肺動脈楔入圧、心拍出量及び血液ガス等の患者の全身状態を十分管理しながら投与すること。
- 8.4 重篤な血圧低下が起こる可能性がある。本剤投与中は血圧測定を頻回に行い、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。
- 8.5 本剤の投与によっても期待された改善が認められない場合には投与を中止し、他の治療法に切り替えるなどの適切な処置を行うこと。
- 8.6 本剤の投与により血行動態及び臨床症状が改善し、患者の状態が安定した場合(急性期の状態を脱した場合)には、他の治療法に変更すること。なお、急性心不全に対する48時間を超える使用経験が少ないので、これを越えて投与する必要が生じた場合には、血行動態及び全身状態等を十分に管理しながら慎重に投与すること。

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

〈効能共通〉

9.1.1 低血圧のある患者(重篤な低血圧のある患者を除く)

本剤により血圧低下が生じ、症状を悪化させる可能性がある。[2.3参照]

〈急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)〉

9.1.2 左室流出路狭窄、肥大型閉塞性心筋症又は大動脈弁狭窄症のある患者

本剤により圧較差を増強し、症状を悪化させる可能性がある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。[2.1参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者(重篤な腎機能障害のある患者を除く)

排泄機能が障害されるため、ニコランジルは高い血中濃度で推移する可能性がある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。[2.1参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者(重篤な肝機能障害のある患者を除く)

代謝機能が障害されるため、ニコランジルは高い血中濃度で推移する可能性がある。

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

一般に生理機能が低下し、副作用の発現しやすいことが推定される。特に血圧低下は、高齢の急性心不全患者に発現しやすいので注意すること。[8.1参照]

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) [2.10参照]	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 リオシグアト(アデムパス) [2.10参照]		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)

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
循環器	血圧低下(2.2%)	心拍数増加、心室性頻脈
精神神経系	頭痛(1.9%)	めまい、四肢のしびれ感
消化器		悪心、嘔吐、腹部不快感
肝臓		AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、LDHの上昇、血中ビリルビン増加
血液		貧血、血小板減少、白血球数増加
過敏症		発疹
腎臓		血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性
その他		総蛋白減少、CK増加、血中カリウム増加、HDLコレステロール減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

投与に際しては、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に溶解し、溶解後24時間以内に使用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人5例にニコランジルとして2mgを2分間で単回静脈内投与^{注1)}した時のパラメータを以下に示す¹⁾。

	C ₀ (ng/mL)	k _{el} (1/hr)	t _{1/2} (hr)	CL _{total} (L/hr)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	V _d (L)
平均	103.8	6.50	0.109	126.0	16.23	19.6

C₀: 投与直後の血漿中ニコランジル濃度

注)本剤の承認された用法及び用量は、不安定狭心症では、ニコランジルとして1時間あたり2~6mgの点滴静注である。急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)では、ニコランジルとして0.2mg/kgを5分間程度かけて静脈内投与し、引き続き1時間あたり0.05~0.2mg/kgの範囲で調整する。

16.1.2 持続投与

健康成人5例にシグマート注を6時間持続静脈内投与した時のパラメータを以下に示す^{2), 3)}。

投与速度 (ニコランジルとして) (mg/hr)	C _{0h} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)		CL _{total} (L/hr)	AUC _{0-9hr} (ng·hr/mL)	CL _{renal} (L/hr)
		α 相	β 相			
2	31	0.14	1.56	62	194	0.113
4	84	0.17	1.98	44	559	0.131
6	152	0.14	1.32	39	958	0.111

C_{0h}: 静脈内持続投与終了直後の血漿中ニコランジル濃度

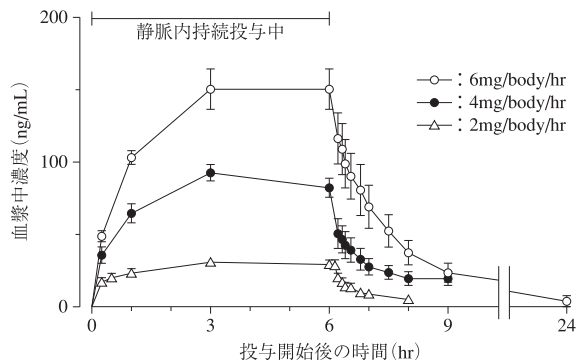


図 ニコランジル血漿中濃度推移 (各点は平均±SE)

16.1.3 長時間投与

急性心不全患者14例にニコランジルとして0.2mg/kgを5分間で静脈内投与後、0.2mg/kg/hrの速度で48時間持続静脈内投与時の血漿中濃度推移を以下に示す⁴⁾。

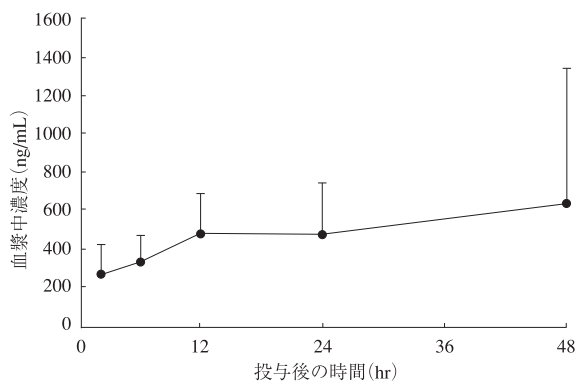


図 急性心不全患者における血漿中ニコランジル濃度推移 (各点は、平均+SD)

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1～100μg/mL)であった⁵⁾。

16.4 代謝

健康成人5例にニコランジルとして2、4あるいは6mg/hrの速度で静脈内持続投与してヒトでの代謝を調べたところ、ほとんどはN-(2-ヒドロキシエチル)ニコチンアミドへ脱ニトロ化された。この代謝物N-(2-ヒドロキシエチル)ニコチンアミドは、持続静脈内投与開始後0.25～0.5時間から血漿中に認められ、3～9時間後にかけてほぼ一定のレベルで推移した³⁾。

16.5 排泄

健康成人4例に重水素標識ニコランジルを6mg/hrの速度で各々6時間静脈内持続投与してヒトでの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0.2～0.4%、代謝物N-(2-ヒドロキシエチル)ニコチンアミド2～5%であった⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(不安定狭心症)

17.1.1 国内臨床試験

不安定狭心症を対象とした二重盲検群間比較試験においてシグマート注の有用性が認められた⁷⁾。

不安定狭心症に対する二重盲検を含む臨床試験において、評価対象総数134例の全般改善度は68.4～75.0%であった^{7),8)}。

(急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む))

17.1.2 国内臨床試験

急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)を対象(肺動脈楔入圧18mmHg以上)としたプラセボ対照二重盲検比較試験を含む臨床試験において、シグマート注を0.2mg/kg/5min静脈内投与後、0.2mg/kg/hr持続静脈内投与した54例の肺動脈楔入圧低下率は21.2%であった⁹⁾⁻¹¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニコランジルの摘出血管弛緩作用がATP感受性Kチャネル阻害剤あるいはグアニル酸シクラーゼ阻害剤で抑制されること¹²⁾、イヌ急性心不全モデルにおけるニコランジルの大動脈血流量増加作用などの心行動態改善作用がATP感受性Kチャネル阻害剤で抑制されること¹³⁾、及びニコランジルが摘出血管のcGMP含量を増加させること¹⁴⁾から、本薬の血管拡張作用にはATP感受性Kチャネル開口作用とcGMP産生増加作用が関与する。

18.2 薬理作用

18.2.1 冠血管拡張作用

(1) 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、太い冠動脈を用量依存的に拡張させた^{15),16)}。

(2) 冠動脈疾患・狭心症患者にシグマート注をニコランジルとして2～6mgあるいは0.05～0.1mg/kg静脈内単回投与¹⁸⁾し冠動脈造影を施行した時、有意な冠血管拡張作用が用量依存的に認められ、拡張率(非狭窄部内径比)は108～127%であった¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。

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^{16),20)-23)}。

(2) 左冠動脈に有意狭窄無または器質的狭窄75%以上の狭心症患者にシグマート注をニコランジルとして0.1mg/kg静脈内単回投与²⁴⁾し、投与後3～5分の時点で大心静脈血流量を測定(持続的熱希釈法)したところ、非狭窄群(n=5)で平均115から187mL/minへ、狭窄群(n=4)で平均38から69mL/minへ各々増加し、有意な冠血流量の増加作用が認められた¹⁹⁾。

18.2.3 冠血管攣縮緩解作用

(1) 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^{24),25)}。

(2) 冠攣縮性狭心症の患者10例において、エルゴノピン負荷試験により誘発された冠攣縮及び自然発生した冠攣縮に対しニコランジル0.1mg/kgを静脈内投与²⁶⁾したところ、冠攣縮緩解作用を認めた²⁶⁾。

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^{20),21),27)}。

(2) 安静時において、冠動脈疾患・狭心症患者にシグマート注をニコランジルとして2～6mgあるいは0.05～0.1mg/kg静脈内単回投与²⁸⁾した時、心拍数の増加傾向、また収縮期大動脈圧など血圧動態指標、全身血管抵抗値、Pressure Rate Productの減少傾向を用量依存的に認めたが、これらの変動幅は軽度であった¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。右房内ペースング負荷時においては、冠動脈狭窄率75%以上の狭心症患者8例にシグマート注をニコランジルとして0.05mg/kg静脈内単回投与²⁸⁾した時、左室機能において左室拡張末期圧の上昇を軽度にし、心係数の増加を認めた²⁸⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量は、不安定狭心症では、ニコランジルとして1時間あたり2～6mgの点滴静注である。

18.2.5 心不全に対する作用

(1) イヌ急性心不全モデルにおいて、ニコランジルは右房圧と左室拡張末期圧の低下(前負荷の軽減)をもたらし、同時に総末梢血管抵抗を減少(後負荷の軽減)させ、その結果左室収縮能を改善し心拍出量を増加することにより、心不全の血行動態を改善した²⁹⁾。

(2) 急性心不全患者(慢性心不全の急性増悪期を含む)にシグマート注を0.2mg/kg/5min静脈内投与後、0.2mg/kg/hrで2時間持続静脈内投与した時、本剤投与群ではプラセボ群に比較して肺動脈楔入圧、拡張期血圧、収縮期肺動脈圧、拡張期肺動脈圧、全末梢血管抵抗は有意に低下し、心係数、心拍出量、1回拍出量、1回拍出係数は有意に増加した。心拍数、収縮期血圧、平均右房圧、Pressure

Rate Productでは有意な変化が認められなかった¹¹⁾。

- (3) うっ血性心不全患者にシグマート注を長時間持続静脈内投与した時、肺動脈楔入圧の低下が維持され、薬剤耐性の生じにくいことが示された³⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ニコランジル(Nicorandil) (JAN)

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

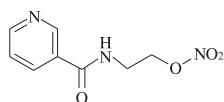
分子式： $C_8H_9N_3O_4$

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。

構造式：



融点：約92°C (分解)

22. 包装

〈シグマート注2mg〉

10バイアル

〈シグマート注12mg〉

10バイアル

〈シグマート注48mg〉

10バイアル

23. 主要文献

- 1) 東純一, 他. 薬理と治療. 1987;15(11):4779-88.
- 2) 東純一, 他. 薬理と治療. 1990;18(9):3479-89.
- 3) 社内資料：東純一, 他：健康成人にニコランジル静脈内持続投与後の薬物動態(1990)
- 4) 急性心不全患者における長時間投与時の薬物動態(2007年10月19日承認、申請資料概要へ. 3-(2)-④)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 加藤和三, 他. 臨床医薬. 1991;7(9):2031-54.
- 8) 加藤和三, 他. 臨床と研究. 1991;68(11):3480-96.
- 9) 加藤和三, 他. 薬理と治療. 2008;36(Suppl.1):S35-48.
- 10) 加藤和三, 他. 薬理と治療. 2008;36(Suppl.1):S49-63.
- 11) 加藤和三, 他. 薬理と治療. 2008;36(Suppl.1):S65-78.
- 12) ラット摘出血管を用いた薬効薬理試験(2007年10月19日承認、申請資料概要ホ. 1-(2)-1))
- 13) Kamiijo T, et al. Asia Pac. J. Pharmacol. 1996;11(3):141-8.
- 14) ラット大動脈のcAMP, cGMPへの影響(2007年10月19日承認、申請資料概要ホ. 1-(2)-2))
- 15) Yamada A, et al. Arzneimittel-Forsch.(Drug Res.). 1987;37(11):1252-5.
- 16) Nakagawa Y, et al. Jpn. Heart J. 1979;20(6):881-95.
- 17) 畑典武, 他. 脈管学. 1991;31(4):333-7.
- 18) 五明幸彦, 他. Ther. Res. 1989;10(4):1615-20.
- 19) 本原征一郎, 他. Ther. Res. 1989;10(4):1307-12.
- 20) Uchida Y, et al. Jpn. Heart J. 1978;19(1):112-24.
- 21) 佐藤慶祐, 他. 心臓. 1980;12(4):371-80.
- 22) Mizukami M, et al. Arzneimittel-Forsch.(Drug Res.). 1981;31(8):1244-7.
- 23) 坂梨又郎, 他. 応用薬理. 1978;15(3):385-9.
- 24) Uchida Y, et al. Jpn. Heart J. 1978;19(6):904-12.
- 25) Sakai K, et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1983;227(1):220-8.
- 26) 松村泰志, 他. Ther. Res. 1990;11(5):1448-52.
- 27) Sakai K, et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1981;3(1):139-50.
- 28) Kambara H, et al. Am. J. Cardiol. 1989;63(21):56J-60J.
- 29) Kamiijo T, et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1999;33(1):93-101.
- 30) Larsen AI, et al. Am. Heart J. 1997;134(3):435-41.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



roche ロシュグループ

中外製薬株式会社

東京都中央区日本橋室町2-1-1

®登録商標