

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 2013 に準拠して作成

血行改善剤 ヘプロニカート錠100mg「CH」 (ヘプロニカート錠)

| | |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形 | 素錠 |
| 製剤の規制区分 | 該当しない |
| 規格・含量 | 1錠中 ヘプロニカート 100mg を含有 |
| 一般名 | 和名：ヘプロニカート 洋名：Hepronicate |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2009年6月26日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 (販売名変更による) 発売年月日：1972年2月21日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 販売元：日本ジェネリック株式会社 製造販売元：長生堂製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html |

本 IF は 2020 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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

更に 10 年が経過し、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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 IF 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 IF 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。

[IF の様式]

- ①規格は A4 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、添付文書で赤字・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。
- ②IF 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「IF 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。

[IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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 2013」(以下, 「IF 記載要領 2013」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 2013」は, 平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては, 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ある。

電子媒体の IF については, PMDA 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 PMDA 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, 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。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………6

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………7
2. 一般名……………7
3. 構造式又は示性式……………7
4. 分子式及び分子量……………7
5. 化学名(命名法) ……8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………8
7. CAS 登録番号……………8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………9
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………9
3. 有効成分の確認試験法……………10
4. 有効成分の定量法……………10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………11
2. 製剤の組成……………11
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意……………11
4. 製剤の各種条件下における安定性……………12
5. 調製法及び溶解後の安定性……………12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ……12
7. 溶出性……………13
8. 生物学的試験法……………13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………13
10. 製剤中の有効成分の定量法……………14
11. 力価……………14
12. 混入する可能性のある夾雑物……………14
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………14
14. その他……………14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………15
2. 用法及び用量……………15
3. 臨床成績……………15

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……………17
2. 薬理作用……………17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………18
2. 薬物速度論的パラメータ……………18
3. 吸収……………19
4. 分布……………19
5. 代謝……………19
6. 排泄……………20
7. トランスポーターに関する情報……………20
8. 透析等による除去率……………20

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……………21
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………21
5. 慎重投与内容とその理由……………21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………21
7. 相互作用……………21
8. 副作用……………22
9. 高齢者への投与……………22
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与……………23
11. 小児等への投与……………23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………23
13. 過量投与……………23
14. 適用上の注意……………23

| | |
|------------|----|
| 15. その他の注意 | 23 |
| 16. その他 | 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 | 25 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 25 |
| 3. 貯法・保存条件 | 25 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 25 |
| 5. 承認条件等 | 25 |
| 6. 包装 | 25 |
| 7. 容器の材質 | 25 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 25 |
| 9. 国際誕生年月日 | 26 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 26 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 26 |
| 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 | 26 |
| 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 | 26 |
| 14. 再審査期間 | 26 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 26 |
| 16. 各種コード | 26 |
| 17. 保険給付上の注意 | 26 |

X I. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 27 |
| 2. その他の参考文献 | 27 |

X II. 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 28 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 28 |

X III. 備考

| | |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 29 |
|----------|----|

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ヘプロニカートを有効成分とする血行改善剤である。

吉富製薬株式会社(現：田辺三菱製薬株式会社)が1971年6月に承認を得て、1972年2月にメグリ[®]錠として発売に至った。

その後、2002年10月に長生堂製薬株式会社が三菱ウェルファーマ株式会社(現：田辺三菱製薬株式会社)より承継を受け、製造販売を行っている。

なお、本剤は販売名変更に伴う再承認を得て、販売名を2009年6月にヘプロニカート錠100mg「CH」に変更し、2009年9月に変更銘柄名で薬価基準に記載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 本剤は、ニコチン酸系の血行改善剤で優れた血流改善作用を示すが、ニコチン酸に見られるような一過性の高い血中濃度を示さず持続的で、パパペリンに匹敵する末梢血管拡張作用を有する。

(2) 本剤の二重盲検比較試験を含む国内17施設、192例による臨床試験における有効率は、レイノー病・バージャー病・閉塞性動脈硬化症などの末梢循環障害に対しては、有効率64.0% (55例/86例)であり、凍瘡・凍傷に対しては、有効率76.4% (81例/106例)である。([V.3. (2)臨床効果]の項参照)

また、承認時～1976年3月までの調査及び文献調査等に基づき集計した結果、総症例数4,896例中348件(7.10%)の副作用が報告されており、主な副作用は発赤、熱感及び食欲不振、胃部不快感等の消化器症状等であった。([VIII.8. (1)副作用の概要]の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ヘプロニカート錠 100mg 「CH」

(2) 洋名：

HEPRONICATE Tablets 100mg “CH”

(3) 名称の由来：

一般名＋剤形＋含量＋「CH」

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

ヘプロニカート(JAN)

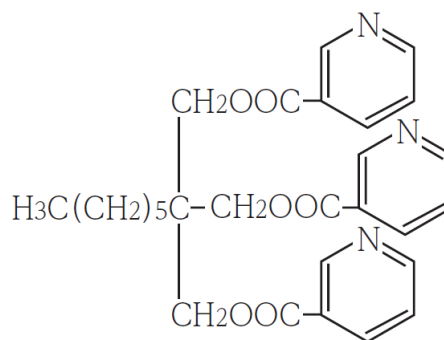
(2) 洋名(命名法)：

Hepronicate (JAN, INN)

(3) ステム：

血管拡張性ニコチン酸エステル類：-nicate

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₈H₃₁N₃O₆

分子量：505.56

5. 化学名(命名法)

2-Hydroxymethyl-2-hexyl-1, 3-propandiol trinicotinate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

7. CAS 登録番号

7237-81-2

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～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性：

クロロホルムに極めて溶けやすく、酢酸(100)又は無水酢酸に溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：96.0～100.0℃

(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：

pH：飽和溶液の pH 約 6

2. 有効成分の各種条件下における安定性

- ・熱：粉末のまま容器に入れず 60℃，57 日間保存したところ，融点，外観等変化は認められなかった。
- ・水分：粉末のまま容器に入れず 60℃，74%RH で 57 日間保存したところ，融点，外観，UV 等変化は認められなかった。
- ・光：粉末のままフェードテスターで 5 時間露光及び 0.1mol/L HCl に溶解しフェードテスターで 3 時間露光したものについて，外観，UV，IR に変化は認められなかった。
- ・酸，アルカリ：0.07mol/L HCl に溶解し 37℃，16 時間保存したもの及び 1.5%NaHCO₃ に懸濁し 37℃，20 時間保存したものについては外観に変化は認めなかったがニコチン酸を各々 0.5%，1.1%遊離した。

3. 有効成分の確認試験法

局外規「ヘプロニカート」の確認試験による。

- (1) 塩化第二鉄試液による呈色反応
液は赤紫色を呈する
- (2) 水酸化カリウム・エタノール試液による呈色反応
液は暗赤色を呈する
- (3) 紫外可視吸光度測定法
極大吸収波長：260.5 ～ 262.5nm

4. 有効成分の定量法

局外規「ヘプロニカート」の定量法による。

0.1mol/L 過塩素酸による滴定(指示薬：ブロムクレゾールグリーン・塩化メチルロザニリン試液)




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

剤形・性状 : 白色の素錠

外形 :

| 表 | 裏 | 側面 | 直径 | 7.0 mm |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|
|  |  |  | 厚さ | 3.3 mm |
| | | | 重量 | 125 mg |

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

CH40

(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 :

1 錠中 ヘプロニカート 100mg 含有

(2) 添加物 :

トウモロコシデンプン, メチルセルロース, ステアリン酸マグネシウム

(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) 苛酷試験

錠剤のまま容器に入れず、60℃、57日間保存したもの及び60℃、74%RHで57日間保存したものについて、外観に変化は認められず、遊離ニコチン酸量も0%であった。

(2) 無包装状態での安定性試験

保存条件

- ① 温度：40℃、3ヵ月〔遮光・気密容器〕
- ② 湿度：25℃/75%RH、3ヵ月〔遮光・開放〕
- ③ 光：60万lux・hr（1000lux/hr・25日）〔シャールレにラップをし保存〕

| | 外観 | 溶出性 | 含量 | 硬度 | 評価 |
|-----|------|------|------|------|----|
| ①温度 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし | ◎ |
| ②湿度 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし | ◎ |
| ③光 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし | ◎ |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会学術第5小委員会)の評価分類基準(下記)に準じる。

◎：すべての測定項目において変化を認めなかった。

(外観：変化をほとんど認めない。溶出性：規格値内。含量：3%未満の低下。硬度：30%未満の変化。)

○：いずれかの測定項目で「規格内」の変化を認めた。

(外観：わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。硬度：30%以上の変化で、硬度が2.0kgf以上。)

△：いずれかの測定項目で「規格外」の変化を認めた。

(外観：形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している。溶出性：規格値外。含量：規格値外。硬度：30%以上の変化で、硬度が2.0kgf未満。)

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(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

(1) 溶出規格

日本薬局方外医薬品規格第3部 ヘプロニカート 100mg 錠溶出規格に適合する。

試験法：日局溶出試験法(パドル法)

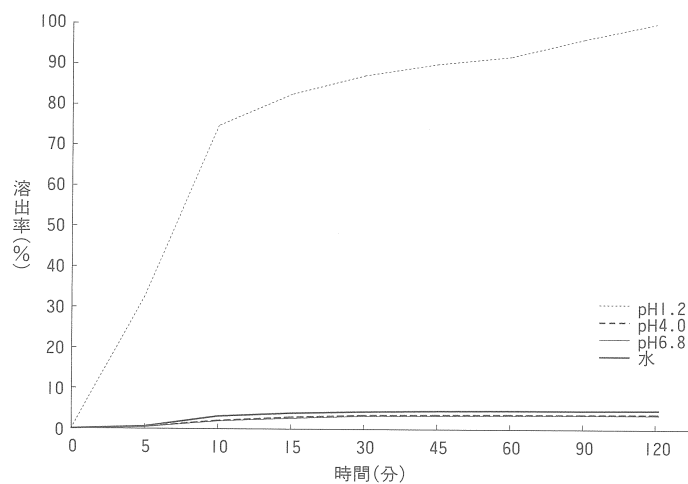
条件：回転数 50rpm

試験液 pH1.2

結果：45分間 70%以上

(2) 品質再評価における溶出試験結果

| 試験法 | パドル法 |
|---------|----------------------------------------------------------|
| 試験液/回転数 | ①pH1.2/50rpm ②pH4.0/50rpm ③pH6.8/50rpm ④水/50rpm |



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) 塩化第二鉄試液による呈色反応

液は赤紫色を呈する

(2) 水酸化カリウム・エタノール試液による呈色反応

液は暗赤色を呈する

(3) 紫外可視吸光度測定法

極大吸収波長：262 ～ 265nm

吸収の肩：257 ～ 261nm 及び 268 ～ 271nm

極小吸収波長：239 ～ 243nm

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

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

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

- レイノー病・バージェー病・閉塞性動脈硬化症などの末梢循環障害
- 凍瘡・凍傷

2. 用法及び用量

通常成人には1日量へプロニカートとして300～600mg（3～6錠）を毎食後3回に分け経口投与する。

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：

該当しない

(2) 臨床効果：

二重盲検比較試験を含む国内17施設、192例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

1) 末梢循環障害^{1,2)}

レイノー病・バージェー病・閉塞性動脈硬化症などの末梢循環障害に対しては、有効率64.0%（55例/86例）である。

1) 西村徳之 他：診療と新薬,5,511(1968)

2) 守永典彦：薬物療法,4,1389(1971)

2) 凍瘡・凍傷^{3～6)}

凍瘡・凍傷に対しては、有効率76.4%（81例/106例）である。

また二重盲検比較試験によって、本剤の有用性が認められている。

3) 井村春光 他：新薬と臨床,20,333(1971)

4) 道部 乗：長生堂製薬株式会社 社内資料

5) 針生敬三：新薬と臨床,20,491(1971)

6) 加藤裕二：長生堂製薬株式会社 社内資料

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 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・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)：

該当資料なし

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

ニコチン酸系

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

血管平滑筋

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) ヒトでの作用^{1, 7~9)}

レイノー病・バージャー病・閉塞性動脈硬化症などの末梢循環障害の患者に経口投与した場合、サーモグラフィ、脈波検査及び血管造影法により血行改善作用が認められている。

2) 動物での作用

① 血流改善作用

i. イヌを用いた実験で、後肢血流量の増加が、またウサギを用いた実験で、耳介血流量の増加が認められている^{7, 10, 11)}。

ii. モルモット摘出大動脈片及び摘出腸管に対して抗バリウム作用を示すことから、血管平滑筋に直接作用して末梢血管を拡張し、血流量を増加させるものと考えられる⁷⁾。

② 血小板・線溶系に対する作用⁷⁾

ウサギ血漿を用いた *in vitro* 試験で、血小板凝集抑制作用、線維素溶解作用が認められている。

(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：
該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度：
該当資料なし
- (4) 中毒域：
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響：
該当資料なし
- (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) 解析方法：
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

3. 吸収⁷⁾

<参考>

- (1) ラット及びウサギに経口投与した場合、小腸内で加水分解を受けてニコチン酸となり吸収される。
- (2) ラットに経口投与した場合、血中濃度は1時間後に最高となり、その後減少するが、ニコチン酸にみられるような一過性の高い血中濃度を示さず、持続的である。

4. 分布

ヒトにおける組織分布のデータは得られていない。

<参考>

ラットに経口投与した場合、肝、腎に比較的多く分布し、2時間後に最高濃度となる⁷⁾。

(1) 血液—脳関門通過性：

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性：

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

(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

5. 代謝

ヒトにおける代謝のデータは得られていない。

<参考>

ラット及びウサギに経口投与した場合、小腸内で加水分解を受けてニコチン酸となり吸収される⁷⁾。

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種：

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比率 :

該当資料なし

(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⁷⁾

<参考>

ウサギに経口投与した場合,ほとんどが尿中へ排泄され, 48 時間以内のニコチン酸排泄量は投与量の 40%である。

(1) 排泄部位及び経路 :

該当資料なし

(2) 排泄率 :

該当資料なし

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人([10.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与]の項参照)
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

該当しない(現段階では定められていない)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない(現段階では定められていない)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由 :

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由 :

該当しない(現段階では定められていない)

8. 副作用

(1) 副作用の概要 :

総症例数 4,896 例中 348 件 (7.10%) の副作用が報告されている。主な副作用は発赤 137 件 (2.80%), 熱感 16 件 (0.33%) 及び食欲不振 30 件 (0.61%), 胃部不快感 22 件 (0.45%) 等の消化器症状等であった。(承認時～1976年3月までの調査及び文献調査等に基づき集計)

(2) 重大な副作用と初期症状 :

該当しない(現段階では定められていない)

(3) その他の副作用 :

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------------------|------------------------------------|--------|------|
| 消化器 | 嘔吐, 口渇, 胃痛, 胃部膨満感, 胃部不快感, 食欲不振, 下痢 | 便秘 | |
| 精神神経系 | 頭痛 | | |
| 過敏症 ^{注)} | 掻痒感等 | | 発疹 |
| 皮膚 | 発赤, 熱感, 蟻走感 | | |
| その他 | | のぼせ | |

注) このような症状があらわれ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 :

該当資料なし

(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 :

[2.禁忌内容とその理由]

[8.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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]

11. 小児等への投与

該当しない(現段階では定められていない)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。)

15. その他の注意

類似化合物(ニコチン酸)の過量投与により肝機能の異常が, また糖尿病及び消化性潰瘍を悪化させたとの報告がある。

16. その他

該当しない

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]参照) :
- (2) 副次的薬理試験 :
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験 :
該当資料なし
- (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⁷⁾ :

LD₅₀ 値 (mg/kg)

| 動物 | 性別 | 経口 | 皮下 | 腹腔内 |
|-----|----|---------|---------|---------|
| マウス | ♂ | > 5,000 | > 5,000 | > 5,000 |
| | ♀ | > 5,000 | > 5,000 | > 5,000 |
| ラット | ♂ | > 5,000 | > 5,000 | > 5,000 |
| | ♀ | > 5,000 | > 5,000 | > 5,000 |

- (2) 反復投与毒性試験⁷⁾ :

慢性毒性：ラットに 200, 1,000, 2,500mg/kg 24 週間経口投与した実験においては、最大投与量群でわずかに体重抑制が認められたが、血液検査, 生化学検査, 剖検所見, 病理組織学的検査, 死亡率などに異常を認めなかった。

- (3) 生殖発生毒性試験⁷⁾ :

マウスに 1 日 200, 7,500mg/kg 又はラットに 1 日 200, 2,500mg/kg 経口投与した実験では、マウス, ラットとも大量投与群の母体の体重は抑制されたが胎児に対して、特に異常は認められなかった。

- (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

- (1) 製剤：該当しない
- (2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当資料なし

- (2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

[VIII.14.適用上の注意]の項参照

くすりのしおり：有り

- (3) 調剤時の留意点について：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP：100錠(10錠×10)，1000錠(10錠×100)

7. 容器の材質

PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔), 紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：イソクスプリン塩酸塩

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

| 販売名 | 承認年月日 | 承認番号 |
|-----------------------|--------------------------|------------------|
| ヘプロニカート錠 100mg「CH」 | 2009年6月26日 (販売名変更による) | 22100AMX01113000 |

11. 薬価基準収載年月日

| 販売名 | 薬価基準収載年月日 | 薬価基準経過措置期限 |
|-----------------------|--------------------------|------------|
| ヘプロニカート錠 100mg「CH」 | 2009年9月25日 (販売名変更による) | — |

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

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

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

本剤は, 投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT (9桁) 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 |
|-----------------------|-------------|-----------------------|---------------|
| ヘプロニカート錠 100mg「CH」 | 103368704 | 2172006F1035 | 620336801 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 西村徳之 他：診療と新薬,5,511(1968)
- 2) 守永典彦：薬物療法,4,1389(1971)
- 3) 井村春光 他：新薬と臨床,20,333(1971)
- 4) 道部 秉：長生堂製薬株式会社 社内資料
- 5) 針生敬三：新薬と臨床,20,491(1971)
- 6) 加藤裕二：長生堂製薬株式会社 社内資料
- 7) 栗山経渡 他：メグリン文献集基礎編
- 8) 永島 誠 他：長生堂製薬株式会社 社内資料
- 9) 神谷喜作：メグリン文献集 No.1
- 10) 今村 博 他：応用薬理,3,19(1969)
- 11) 中西 晃 他：長生堂製薬株式会社 社内資料

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

該当資料なし

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

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：

1.試験目的

ヘプロニカート錠100mg「CH」について、粉碎した検体を下記条件にて保存し、安定性を確認した。

2.保存条件

- ・温度に対する安定性試験：40±2°C/60±5%RH 30日〔遮光・気密容器〕
- ・湿度に対する安定性試験：25±2°C/75±5%RH 30日〔遮光・開放容器〕
- ・光に対する安定性試験：120万lux・hr〔密閉容器(シヤーレ+ラップ)〕*

※ 25±2°C/60±5%RH 1000 lux/hr 50日

3.試験項目

性状、定量試験

4.試験結果

<参考>製剤の規格(粉碎前の状態)

| | |
|----|-------------|
| 性状 | 白色の素錠 |
| 含量 | 95.0～105.0% |

| 保存条件 | 試験項目 | 試験開始時 | 15日 | 30日 | |
|------|------|-------|--------|--------|--------|
| 温度 | 性状 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし | |
| | 定量試験 | 実測値 | 101.6% | 101.7% | 101.7% |
| | | 残存率 | 100.0% | 100.1% | 100.1% |
| 湿度 | 性状 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし | |
| | 定量試験 | 実測値 | 101.6% | 101.7% | 101.0% |
| | | 残存率 | 100.0% | 100.1% | 99.4% |

| 保存条件 | 試験項目 | 試験開始時 | 30万lux・hr (12.5日) | 60万lux・hr (25日) | 120万lux・hr (50日) | |
|------|------|-------|----------------------|--------------------|---------------------|--------|
| 光 | 性状 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | |
| | 定量試験 | 実測値 | 101.6% | 101.6% | 101.2% | 100.9% |
| | | 残存率 | 100.0% | 100.0% | 99.6% | 99.3% |

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

1.試験目的

ヘブロニカート錠 100mg「CH」について、崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性を確認するため試験を実施した。

2.試験製剤

ヘブロニカート錠 100mg「CH」(素錠)

3.試験方法

・崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤を破壊して上記と同様の操作を行う。

・通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管投与チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入し、チューブ(8Fr.)の通過性を確認する。注入後、水を使い洗浄する。

4.試験結果

●崩壊懸濁試験結果

| 品目名 | 崩壊・懸濁状況 |
|--------------------|-----------------|
| ヘブロニカート錠 100mg「CH」 | 10 分以内に崩壊・懸濁した。 |

●通過性試験結果

| 品目名 | 通過性 |
|--------------------|-----------------|
| ヘブロニカート錠 100mg「CH」 | 8Fr.のチューブを通過した。 |