

## 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 2018 (2019 年更新版) に準拠して作成

シチコリン注射液

**ニコリン<sup>®</sup>注射液 100mg**  
**ニコリン<sup>®</sup>注射液 250mg**  
**ニコリン<sup>®</sup>注射液 500mg**  
**ニコリン<sup>®</sup>H 注射液 0.5g**  
**ニコリン<sup>®</sup>H 注射液 1g**

**NICHOLIN<sup>®</sup> INJECTION 100mg, 250mg, 500mg & NICHOLIN<sup>®</sup>-H INJECTION 0.5g, 1g.**

剤形	水性注射液
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	ニコリン注射液 100mg、250mg、500mg : 1 アンプル中 シチコリン 100mg、250mg、500mg 含有 ニコリンH注射液 0.5g、1g : 1 アンプル中 シチコリン 500mg、1000mg 含有
一般名	和名：シチコリン (JAN) 洋名：Citicoline (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日 ニコリン注射液 100mg、250mg、500mg : 2001 年 8 月 24 日* ニコリンH注射液 0.5g、1g : 2001 年 8 月 22 日* 薬価基準収載年月日 : 2001 年 9 月 7 日* 販売開始年月日 ニコリン注射液 100mg : 1967 年 2 月 13 日 ニコリン注射液 250mg : 1970 年 7 月 10 日 ニコリン注射液 500mg : 1971 年 10 月 18 日 ニコリンH注射液 0.5g、1g : 1981 年 9 月 1 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：T's 製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	T's製薬株式会社 ティーズDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.med.ts-pharma.com">https://www.med.ts-pharma.com</a>

\*販売名変更に伴い、新販売名の製造販売承認年月日、薬価基準収載年月日を記載した。

本 IF は 2025 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# IF 利用の手引きの概要

## ー 日本病院薬剤師会 ー

(2020 年 4 月改訂)

### 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、IF 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 IF の位置付け、IF 記載様式、IF 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 IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF 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 IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF 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（<http://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 IF 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 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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 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. IF とは

IF 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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 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 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、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。

IF 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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、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、IF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「XII. 参考資料」、「XIII. 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

IF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。IF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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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IF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、IFを利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

1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	1
3. 製品の製剤学的特性 .....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2
(1) 承認条件 .....	2
(2) 流通・使用上の制限事項 .....	2
6. RMP の概要 .....	2

## II：名称に関する項目

1. 販売名 .....	3
(1) 和名 .....	3
(2) 洋名 .....	3
(3) 名称の由来 .....	3
2. 一般名 .....	3
(1) 和名（命名法） .....	3
(2) 洋名（命名法） .....	3
(3) ステム（stem） .....	3
3. 構造式又は示性式 .....	3
4. 分子式及び分子量 .....	4
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4

## III：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 .....	5
(1) 外観・性状 .....	5
(2) 溶解性 .....	5
(3) 吸湿性 .....	5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 .....	5
(5) 酸塩基解離定数 .....	5
(6) 分配係数 .....	5
(7) その他の主な示性値 .....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	6

## IV：製剤に関する項目

1. 剤形 .....	7
(1) 剤形の区別 .....	7
(2) 製剤の外観及び性状 .....	7
(3) 識別コード .....	7
(4) 製剤の物性 .....	7
(5) その他 .....	7
2. 製剤の組成 .....	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 .....	8
(2) 電解質等の濃度 .....	8

(3) 熱量 .....	8
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	8
4. 力価 .....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	10
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) .....	10
9. 溶出性 .....	13
10. 容器・包装 .....	13
(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 .....	13
(2) 包装 .....	13
(3) 予備容量 .....	13
(4) 容器の材質 .....	13
11. 別途提供される資材類 .....	13
12. その他 .....	13

## V：治療に関する項目

1. 効能又は効果 .....	14
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	14
3. 用法及び用量 .....	14
(1) 用法及び用量の解説 .....	14
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 .....	14
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	15
5. 臨床成績 .....	15
(1) 臨床データパッケージ .....	15
(2) 臨床薬理試験 .....	15
(3) 用量反応探索試験 .....	15
(4) 検証的試験 .....	15
(5) 患者・病態別試験 .....	17
(6) 治療的使用 .....	17
(7) その他 .....	18

## 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 .....	19
2. 薬理作用 .....	19
(1) 作用部位・作用機序 .....	19
(2) 薬効を裏付ける試験成績 .....	20
(3) 作用発現時間・持続時間 .....	27

## VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 .....	28
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	28
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 .....	28
(3) 中毒域 .....	29
(4) 食事・併用薬の影響 .....	29
2. 薬物速度論的パラメータ .....	29
(1) 解析方法 .....	29
(2) 吸収速度定数 .....	29
(3) 消失速度定数 .....	29

(4) クリアランス .....	30
(5) 分布容積 .....	30
(6) その他 .....	30
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	30
(1) 解析方法 .....	30
(2) パラメータ変動要因 .....	30
4. 吸収 .....	30
5. 分布 .....	31
(1) 血液－脳関門通過性 .....	31
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	31
(3) 乳汁への移行性 .....	32
(4) 髄液への移行性 .....	32
(5) その他の組織への移行性 .....	32
(6) 血漿蛋白結合率 .....	32
6. 代謝 .....	32
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	32
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 .....	33
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	33
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	33
7. 排泄 .....	33
8. トランスポーターに関する情報 .....	33
9. 透析等による除去率 .....	33
10. 特定の背景を有する患者 .....	33
11. その他 .....	33

## 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 .....	34
2. 禁忌内容とその理由 .....	34
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	34
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	34
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	34
(2) 腎機能障害患者 .....	34
(3) 肝機能障害患者 .....	34
(4) 生殖能を有する者 .....	34
(5) 妊婦 .....	34
(6) 授乳婦 .....	34
(7) 小児等 .....	35
(8) 高齢者 .....	35
7. 相互作用 .....	35
(1) 併用禁忌とその理由 .....	35
(2) 併用注意とその理由 .....	35
8. 副作用 .....	35
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	35
(2) その他の副作用 .....	35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	38
10. 過量投与 .....	38
11. 適用上の注意 .....	38

12. その他の注意 .....	38
(1) 臨床使用に基づく情報 .....	38
(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	38

## IX：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 .....	39
(1) 薬効薬理試験 .....	39
(2) 安全性薬理試験 .....	39
(3) その他の薬理試験 .....	39
2. 毒性試験 .....	39
(1) 単回投与毒性試験 .....	39
(2) 反復投与毒性試験 .....	39
(3) 遺伝毒性試験 .....	39
(4) がん原性試験 .....	39
(5) 生殖発生毒性試験 .....	40
(6) 局所刺激性試験 .....	40
(7) その他の特殊毒性 .....	40

## X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分 .....	41
2. 有効期間 .....	41
3. 包装状態での貯法 .....	41
4. 取扱い上の注意 .....	41
5. 患者向け資材 .....	41
6. 同一成分・同効薬 .....	41
7. 国際誕生年月日 .....	41
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 .....	41
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 .....	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	42
11. 再審査期間 .....	42
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	42
13. 各種コード .....	42
14. 保険給付上の注意 .....	42

## XI：文 献

1. 引用文献 .....	43
2. その他の参考文献 .....	44

## XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況 .....	45
2. 海外における臨床支援情報 .....	45

## 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 .....	46
(1) 粉碎 .....	46
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 .....	46
2. その他の関連資料 .....	46

# I：概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ニコリン注射液は脳外傷時のリン脂質代謝異常と意識及び脳の機能ならびに病態変化に関する生化学的、薬理学的研究から開発された薬剤で、臨床的に頭部外傷ならびに脳手術に伴う意識障害(1966年12月承認)、パーキンソン病に対する抗コリン剤との併用療法(1976年2月承認)、脳卒中片麻痺患者の上肢機能回復促進(1977年8月承認)、脳梗塞急性期意識障害(1987年3月承認)に対して有用性が認められた。また、膵炎の発症・進展に関与する膵酵素フォスホリパーゼA<sub>2</sub>の活性を阻害することから、臨床的に蛋白分解酵素阻害剤との併用で膵炎に有用性が認められた(1983年11月承認)。

その後、二度の再評価を受け、頭部外傷、脳手術に伴う意識障害(1980年8月14日通知)及び脳卒中片麻痺患者の上肢機能回復促進に対して有用性が認められたが、パーキンソン病に対する抗コリン剤との併用に関しては有用性が認められず、効能・効果から削除された(1996年3月7日通知)。

また、医療事故防止等の観点から、販売名をニコリン注射液からニコリン注射液100mg、250mg、500mgに、ニコリンH注射液からニコリンH注射液0.5g、1gに変更した(2001年8月承認)。2016年10月に弊社が武田薬品工業株式会社より製造販売承認を承継した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 頭部外傷、脳手術に伴う意識障害に有用性が認められている。
- (2) 脳梗塞急性期意識障害に有用性が認められている。
- (3) リハビリテーション及び通常の内服薬物療法を行っている発症後1年以内の脳卒中片麻痺患者(下肢の麻痺が比較的軽度)の上肢機能回復促進に有用性が認められている。
- (4) 急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性増悪期、術後の急性膵炎に対して蛋白分解酵素阻害剤との併用により有用性が認められている。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

- (5) 重大な副作用として、ショックが報告されている。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

ニコリンH注射液はニコリン注射液より濃度を高め、液量を少なくした製剤である。

(「IV. 2. (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照)

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（医薬品リスク管理計画）	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

(2025年9月時点)

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

ニコリン<sup>®</sup>注射液 100mg

ニコリン<sup>®</sup>注射液 250mg

ニコリン<sup>®</sup>注射液 500mg

ニコリン<sup>®</sup>H注射液 0.5g

ニコリン<sup>®</sup>H注射液 1g

#### (2) 洋名

NICHOLIN<sup>®</sup> INJECTION 100mg.

NICHOLIN<sup>®</sup> INJECTION 250mg.

NICHOLIN<sup>®</sup> INJECTION 500mg.

NICHOLIN<sup>®</sup>-H INJECTION 0.5g.

NICHOLIN<sup>®</sup>-H INJECTION 1g.

#### (3) 名称の由来

該当資料なし

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

シチコリン (JAN)

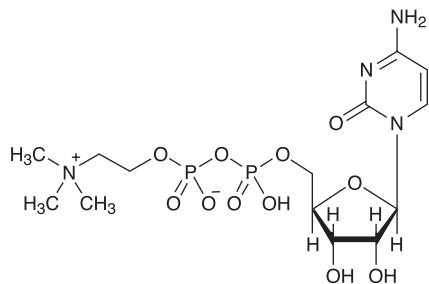
#### (2) 洋名 (命名法)

Citicoline (JAN)

#### (3) ステム (stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量 \_\_\_\_\_

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>P<sub>2</sub>

分子量：488.32

5. 化学名（命名法）又は本質 \_\_\_\_\_

*P*'-[2-(Trimethylammonio)ethyl] cytidine 5'-(monohydrogen diphosphate)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号 \_\_\_\_\_

別名：CDP-choline

### Ⅲ：有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(日本薬局方)

##### (2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。0.01mol/L塩酸試液に溶ける。

(日本薬局方)

##### (3) 吸湿性

40℃・40% RHで1ヵ月保存すると湿潤し、40℃・50% RHで1ヵ月保存すると潮解した<sup>1)</sup>。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

分解点：198℃<sup>1)</sup>

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：4.4<sup>1)</sup>

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

pH：本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは2.5～3.5である。

(日本薬局方)

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+17.2°<sup>1)</sup>

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結果
室温		30ヵ月	白色ガラス瓶(密栓)	変化なし
温度	40℃	2ヵ月	無色ガラス容器(密栓)	変化なし
	50℃	1ヵ月	無色ガラス容器(密栓)	変化なし
	60℃	10日	無色ガラス容器(密栓)	変化なし
	100℃	100時間	無色ガラス容器(密栓)	変化なし
湿度	40℃・20% RH	30日	ガラス容器(開栓)	変化なし
	40℃・32% RH	30日	ガラス容器(開栓)	外観変化なし、含有水分2.1%増加
	40℃・40% RH	30日	ガラス容器(開栓)	湿潤し、含有水分5.1%増加
	40℃・50% RH	30日	ガラス容器(開栓)	潮解し、含有水分9.0%増加
	40℃・75% RH	30日	ガラス容器(開栓)	潮解し、含有水分25.6%増加
光	直射日光	1ヵ月	無色アンプル	変化なし

(武田薬品・研究所)

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

---

#### 確認試験法

日局「シチコリン」確認試験による。

#### 定量法

日局「シチコリン」定量法による。

## IV：製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

水性注射液

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ニコリン注射液100mg	ニコリン注射液250mg	ニコリン注射液500mg
色・剤形	無色澄明の液		
pH	6.5～8.0		
浸透圧比	約0.7(生理食塩液に対する比)	約2(生理食塩液に対する比)	約0.7(生理食塩液に対する比)

販売名	ニコリンH注射液0.5g	ニコリンH注射液1g
色・剤形	無色～微黄色澄明の液	
pH	6.5～8.0	
浸透圧比	約4 <sup>*</sup> (生理食塩液に対する比)	

※本剤4mLを正確に量り、水を加えて正確に5mLとした液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

◇溶液の pH、浸透圧比

「IV.1.(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

◇安定な pH 域

シチコリンを各種 pH の緩衝液に溶かし（2% 溶液）、アンプルに封入後 100℃で 5 あるいは 10 時間加熱したときの安定性は下記のとおりであった。

条 件	5 時間加熱		10 時間加熱	
	残存率 (%)	5' -CMP 含量 (%)	残存率 (%)	5' -CMP 含量 (%)
イニシャル	100	—	100	—
pH 3	91.8	3.2	83.8	5.0
pH 5	99.6	0.5	96.3	0.7
pH 7	100.1	0.2	98.8	—
pH 9	97.4	0.5	92.4	1.0

—：検出せず、5' -CMP：Cytidine monophosphate

(武田薬品・研究所)

#### (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	ニコリン注射液100mg	ニコリン注射液250mg	ニコリン注射液500mg
有効成分	1アンプル(2mL)中： シチコリン100mg	1アンプル(2mL)中： シチコリン250mg	1アンプル(10mL)中： シチコリン500mg
添加剤	1アンプル(2mL)中：pH調節剤		1アンプル(10mL)中： pH調節剤

販売名	ニコリンH注射液0.5g	ニコリンH注射液1g
有効成分	1アンプル(2mL)中：シチコリン500mg	1アンプル(4mL)中：シチコリン1000mg
添加剤	1アンプル(2mL)中：pH調節剤	1アンプル(4mL)中：pH調節剤

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (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

cytidine monophosphate (5'-CMP) <sup>1)</sup>

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験(保存条件：室温、保存形態：アンプル＋外箱)

### ◇ニコリン注射液100mg

測定項目	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	42ヵ月
外 観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.0	7.2	7.2	7.5	7.6
残存率(%)	100	101.5	101.9	101.4	101.7

### ◇ニコリン注射液250mg

測定項目	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	54ヵ月
外 観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	6.9	7.1	7.0	7.2	7.3	7.3
残存率(%)	100	100.4	101.6	100.5	99.3	98.3

◇ニコリン注射液 500mg

測定項目	イニシャル	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月
外 観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	6.9	7.1	7.1	7.3	7.6
残存率(%)	100	99.5	101.4	99.7	100.4

◇ニコリンH注射液 0.5g

測定項目	イニシャル	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月
外 観	ほとんど無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.0	6.9	7.2	7.1	7.2
残存率(%)	100	99.6	99.1	99.1	98.1

◇ニコリンH注射液 1g

測定項目	イニシャル	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月
外 観	ほとんど無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.1	7.0	7.1	7.2	7.1
残存率(%)	100	99.2	98.9	98.9	99.3

(武田薬品・研究所)

(2) 温度安定性 (保存条件：40℃、保存形態：アンプル)

◇ニコリン注射液 250mg

測定項目	イニシャル	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
外 観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	99.8	98.9	99.0

◇ニコリン注射液 500mg

測定項目	イニシャル	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
外 観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.2	100.1	98.2

◇ニコリンH注射液 0.5g

測定項目	イニシャル	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
外 観	ほとんど無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.22	7.21	7.32	7.35
残存率(%)	100	99.6	98.2	98.4

◇ニコリンH注射液 1g

測定項目	イニシャル	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
外 観	ほとんど無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.07	7.10	7.15	7.21
残存率(%)	100	99.5	98.9	98.4

(武田薬品・研究所)

(3) 光安定性 (保存条件：室内散乱光、約500lx、保存形態：無色アンプル)

◇ニコリンH注射液0.5g

測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外 観	ほとんど無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	6.89	6.95	6.84	6.86	6.90
残存率(%)	100	99.0	99.8	98.5	98.7

◇ニコリンH注射液1g

測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外 観	ほとんど無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.07	7.09	7.01	7.04
残存率(%)	100	99.7	99.6	98.5

(武田薬品・研究所)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

(1) pH 変動試験成績

製品名	一般名 単位/用量	投与 経路	規格 pH域	試料 pH	1/10mol/L HCl (A) 1/10mol/L NaCl (B)	最終pH または 変化点pH	移動 指数	変化所見
ニコリン 注射液100mg	シチコリン 100mg/2mL	静・ 筋	6.5～8.0	7.03	(A) 10.0mL	1.27	5.76	—
					(B) 10.0mL	12.45	5.42	
ニコリン 注射液250mg	シチコリン 250mg/2mL	静・ 筋	6.5～8.0	6.90	(A) 10.0mL	1.52	5.38	—
					(B) 10.0mL	10.37	3.47	
ニコリン 注射液500mg	シチコリン 500mg/10mL	静・ 筋	6.5～8.0	7.03	(A) 10.0mL	2.98	4.05	—
					(B) 10.0mL	12.17	5.14	
ニコリンH 注射液0.5g	シチコリン 0.5g/2mL	静・ 筋	6.5～8.0	7.03	(A) 10.0mL	2.70	4.33	—
					(B) 10.0mL	12.58	5.55	
ニコリンH 注射液1g	シチコリン 1g/4mL	静・ 筋	6.5～8.0	7.00	(A) 10.0mL	4.45	2.55	—
					(B) 10.0mL	12.43	5.43	

(武田薬品・研究所)

(2) ニコリンH注射液の配合変化

◇試験方法

ニコリンH注射液0.5g、1gと配合薬剤(粉末製剤は添付文書指定の溶解液で溶解)を混合し、室温で溶解直後、6時間後の外観、pH、シチコリンの含量を測定した。

◇ニコリンH注射液0.5gの試験結果

配合薬剤	配合直後		配合6時間後		
	外観	pH	外観	pH	残存率(%)
アドナ注25mg	橙色澄明	6.4	変化なし	6.4	100.0
アプレゾリン注射用	帯黄色澄明	6.6	変化なし	6.6	99.5
アリナミンF50注	無色澄明	5.4	変化なし	5.5	98.9
アリナミンF100注	無色澄明	5.2	変化なし	5.2	99.2
ソリタ-T3号	無色澄明	5.2	変化なし	5.2	98.9
ダイアモックス注	無色澄明	9.6	変化なし	9.5	96.6
ヒルトニン0.5mg注射液	無色澄明	7.0	変化なし	7.0	99.2
フレスミンS注射液1000 $\mu$ g	赤色澄明	6.9	変化なし	6.9	98.7
水溶性プレドニン20mg	若干にごり	6.9	にごり	7.0	99.5
ペルサンチン注射液	黄色沈殿	5.9	黄色沈殿	5.9	—
マンニゲン注射液	無色澄明	6.2	沈殿	6.0	98.9
ラシックス注20mg	無色澄明	7.1	変化なし	7.1	98.7

◇ニコリンH注射液1gの試験結果

配合薬剤	配合直後		配合6時間後		
	外観	pH	外観	pH	残存率(%)
アドナ注25mg	橙色澄明	6.6	変化なし	6.6	99.5
アプレゾリン注射用	帯黄色澄明	6.8	変化なし	6.8	98.9
アリナミンF50注	無色澄明	5.8	変化なし	5.8	100.1
アリナミンF100注	無色澄明	5.5	変化なし	5.5	99.8
ソリタ-T3号	無色澄明	5.4	変化なし	5.3	99.7
ダイアモックス注	無色澄明	9.5	変化なし	9.5	102.0
ヒルトニン0.5mg注射液	無色澄明	7.1	変化なし	7.1	99.7
フレスミンS注射液1000 $\mu$ g	赤色澄明	7.0	変化なし	7.0	99.5
水溶性プレドニン20mg	若干にごり	7.0	にごり	7.0	99.2
ペルサンチン注射液	黄色沈殿	6.3	黄色沈殿	6.3	—
マンニゲン注射液	無色澄明	6.1	沈殿	6.3	98.9
ラシックス注20mg	無色澄明	7.1	変化なし	7.1	99.8

※配合薬剤は、試験実施時の製品名  
(武田薬品・研究所)

(3) 注射用エフオーワイとの配合変化

◇試験方法

ニコリン注射液 500mg 2管またはニコリンH注射液 1g 1管と、注射用エフオーワイを単独あるいは5%ブドウ糖注射液、乳糖リンゲル液と共に配合し、室温で溶解直後、1、3、6、24時間後の外観、pH及び含量を測定した。

◇ニコリン注射液 500mgの試験結果

配合薬剤	測定項目	保存時間(時間)					
		溶解直後	1	3	6	24	
注射用エフオーワイ 2管 (100mg/管)	外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.76	6.73	6.70	6.67	6.44	
	残存率(%)	シチコリン	100	98.2	98.4	97.8	96.0
		ガベキサートメシル酸塩	100	100.0	100.7	97.9	88.5
注射用エフオーワイ 2管 (100mg/管) 5%ブドウ糖注射液 1000mL	外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	7.02	6.95	6.87	6.78	6.69	
	残存率(%)	シチコリン	100	99.5	99.8	100.8	99.2
		ガベキサートメシル酸塩	100	99.5	97.4	96.9	85.9
注射用エフオーワイ 2管 (100mg/管) 乳酸リンゲル液 1000mL	外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.38	6.47	5.51	6.51	6.48	
	残存率(%)	シチコリン	100	100.1	101.1	99.1	99.1
		ガベキサートメシル酸塩	100	99.5	97.9	97.9	95.9

注) 含量はInitial 100%に対する残存率

◇ニコリンH注射液 1gの試験結果

配合薬剤	測定項目	保存時間(時間)					
		溶解直後	1	3	6	24	
注射用エフオーワイ 2管 (100mg/管)	外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし	微黄褐色透明 (白色不溶物析出)	
	pH	6.77	6.77	6.75	6.71	6.40	
	残存率(%)	シチコリン	100	99.1	97.5	97.1	95.7
		ガベキサートメシル酸塩	100	99.3	94.2	91.1	69.6
注射用エフオーワイ 2管 (100mg/管) 5%ブドウ糖注射液 1000mL	外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.87	6.86	6.79	6.73	6.66	
	残存率(%)	シチコリン	100	99.7	99.8	100.5	100.4
		ガベキサートメシル酸塩	100	98.0	96.5	95.0	89.5
注射用エフオーワイ 2管 (100mg/管) 乳酸リンゲル液 1000mL	外観	無色透明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.44	6.54	6.59	6.60	6.49	
	残存率(%)	シチコリン	100	98.9	100.5	100.1	99.1
		ガベキサートメシル酸塩	100	99.0	102.0	101.5	100.0

注) 含量はInitial 100%に対する残存率

※配合薬剤は、試験実施時の製品名  
(武田薬品：研究所)

9. 溶出性 \_\_\_\_\_

該当しない

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 \_\_\_\_\_

〈ニコリン注射液 100mg〉

2mL × 50 アンプル

〈ニコリン注射液 250mg〉

2mL × 10 アンプル

〈ニコリン注射液 500mg〉

10mL × 10 アンプル

〈ニコリン H 注射液 0.5g〉

2mL × 50 アンプル

〈ニコリン H 注射液 1g〉

4mL × 10 アンプル

(3) 予備容量 \_\_\_\_\_

該当しない

(4) 容器の材質 \_\_\_\_\_

無色硬質ガラス、紙箱

11. 別途提供される資材類 \_\_\_\_\_

該当しない

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

---

- 頭部外傷に伴う意識障害、脳手術に伴う意識障害
- 脳卒中片麻痺患者の上肢機能回復促進  
ただし、発作後1年以内で、リハビリテーション及び通常の内服薬物療法（脳代謝賦活剤、脳循環改善剤などの投与）を行っている症例のうち、下肢の麻痺が比較的軽度なもの。
- 下記疾患に対する蛋白分解酵素阻害剤との併用療法
  - 1) 急性膵炎
  - 2) 慢性再発性膵炎の急性増悪期
  - 3) 術後の急性膵炎
- 脳梗塞急性期意識障害

### 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

---

〈頭部外傷に伴う意識障害、脳手術に伴う意識障害〉

シチコリンとして、通常成人1回100～500mgを1日1～2回点滴静脈内注射、静脈内注射又は筋肉内注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈脳卒中後の片麻痺〉

通常、シチコリンとして1日1回1,000mgを4週間連日静注する。又は、シチコリンとして1日1回250mgを4週間連日静注し、改善傾向が認められる場合には更に4週間継続投与する。

〈膵炎〉

通常、蛋白分解酵素阻害剤と併用して、1日1回シチコリンとして1,000mgを2週間連日静脈内投与する。

〈脳梗塞急性期意識障害〉

通常、1日1回シチコリンとして1,000mgを2週間連日静脈内投与する。

#### (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」の項参照

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

〈急性重症かつ進行性の頭部外傷並びに脳手術に伴う意識障害〉

7.1 止血剤、脳圧下降剤や低体温等の処置とともに用いること。

〈脳梗塞急性期意識障害〉

7.2 卒中発作後2週間以内に投与を開始することが望ましい。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

##### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

##### (3) 用量反応探索試験

###### ◇急性膵炎

急性膵炎、又は慢性再発性膵炎の急性増悪期と判断された患者45例を対象に、ニコリン及びニコリンHを1日1回、250mg(12例)、500mg(12例)、750mg(9例)又は1,000mg(12例)、原則として1～2週間静脈内投与した。なお、主治医が治療上必要と判断した場合には蛋白分解酵素阻害剤を併用した。その結果、投与7日後と14日後の全般改善度の改善以上の累積改善率は250～500mg投与群が21%、46%、750～1,000mg投与群が57%、86%であり、いずれも750～1,000mg投与群が有意に高かった( $p < 0.05$ 、 $\chi^2$ 検定)。また、1,000mg投与群はそれ未満の投与群に比べ効果発現がはやかった。

さらに、蛋白分解酵素阻害剤併用の有無で層別になると、併用した750～1,000mg投与群で著名改善例が多く、両剤の併用効果がうかがわれた。なお、副作用は、1,000mgと蛋白分解酵素阻害剤併用例の1例に白血球数の減少がみられた<sup>2)</sup>。

(平山 亮夫：薬理と治療 1982, 10 : 5295)

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

〈膵炎〉通常、蛋白分解酵素阻害剤と併用して、1日1回シチコリンとして1,000mgを2週間連日静脈内投与する。

##### (4) 検証的試験

###### 1) 有効性検証試験

###### (1) 脳梗塞急性期意識障害

脳卒中急性意識障害(主として発作後2週間以内で、かつ意識レベルⅢ-1以下)患者のうち、脳梗塞272例(ニコリン群133例、プラセボ群139例)と脳出血115例(ニコリン群64例、プラセボ群51例)を対象に、ニコリン1,000mg又はプラセボ(生理食塩水)を1日1回、14日間連日点滴静脈内投与する二重盲検比較試験を実施した。

脳梗塞では意識レベル改善度、意識障害全般改善度、全般改善度、有用度のいずれの総合評価もニコリン群がプラセボに比べ高かった。全般改善度の「かなり改善」以上の改善率はニコリン群52%、プラセボ群26%であり、有用度の「かなり有用」以上の有用率はそれぞれ47%、24%であった。効果の差は投与7日目以降で顕著であった(7日目： $p < 0.05$ 、14日目・最終： $p < 0.01$ 、 $\chi^2$ 検定)。

脳出血では意識レベル改善度、意識障害全般改善度、全般改善度、有用度のいずれの総合評価においても、両群に差はなかった。

この相違は、コンピューター断層撮影の所見から脳の器質的病変の程度が脳出血においては脳梗塞に比し大であることに起因すると考えられ、脳出血急性期意識障害に対する効能・効果を取得していない。

副作用・随伴症状は全体でニコリン群10.1%、プラセボ群14.1%であった。脳梗塞では、ニコリン群12.0%、プラセボ群14.4%であった。その主なものは、肝機能障害(ニコリン群15例、プラセボ群20例)、腎障害(ニコリン群3例、プラセボ群3例)、発疹・湿疹(プラセボ群3例)、消化器出血(ニコリン群2例)であった<sup>3)</sup>。

(田崎 義昭, 他: 医学のあゆみ 1986, 136: 791)

注) 本剤の承認された効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

〈脳梗塞急性期意識障害〉通常、1日1回シチコリンとして1,000mgを2週間連日静脈内投与する。

## (2) 脳卒中片麻痺患者の上肢機能回復促進

1) リハビリテーション及び通常の内服薬物療法を行っている発症後1年以内の脳卒中片麻痺患者を対象に、ニコリン1,000mg(H群、54例)、250mg(L群、55例)及び生理食塩液(P群、53例)を1日1回、8週間連日静脈内投与する二重盲検比較試験を実施した。

12グレード評価法により、上肢グレードの動きでは、投与4週時点においてH群がL群及びP群より高い改善率を示し、8週時点ではH群、L群ともP群に比し有意に高い改善率を示した( $p < 0.10$ 、 $\chi^2$ 検定)。

副作用は、H群では1例にしびれ感、言語障害、吐き気の増強、他の1例に一過性の発疹、そう痒感、注射時熱感が、L群では1例にめまい、頭重感、全身倦怠感、不眠、発汗が認められた<sup>4)</sup>。

(岡 得之, 他: 臨牀と研究 1976, 53: 3781)

2) 脳卒中発症後4週間以上1年以内で、一定のリハビリテーション及び内服薬物療法(脳循環・代謝改善薬1～2剤の併用)施行中の脳卒中片麻痺患者258例(ニコリン群127例、プラセボ群131例)を対象に、ニコリン1,000mg又はプラセボ(20%キシリトール注射液)を1日1回、8週間連日静脈内投与する二重盲検比較試験を実施した。

12グレード評価法による上肢グレードの1段階以上の改善率は、最終評価でニコリン群67.8%、プラセボ群55.4%でありニコリン群が有意に高かった( $p < 0.05$ 、 $\chi^2$ 検定)。下肢グレードの改善率は、ニコリン群51.3%、プラセボ群51.4%であり、両群間に改善率の差はみられなかった。

副作用はニコリン群14.4%、プラセボ群12.3%であり、その主なものはALT上昇(ニコリン群3例、プラセボ群3例)、BUN上昇(ニコリン群4例、プラセボ群1例)、麻痺肢のしびれ感(プラセボ群3例)、総コレステロール上昇(プラセボ群3例)等であった<sup>5)</sup>。

(上田 敏, 他: 医学のあゆみ 1994, 170: 297)

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

〈脳卒中後の片麻痺〉通常、シチコリンとして1日1回1,000mgを4週間連日静注する。又は、シチコリンとして1日1回250mgを4週間連日静注し、改善傾向が認められる場合には更に4週間継続投与する。

### (3) 急性膵炎

急性膵炎患者、慢性再発性膵炎の急性増悪期患者、術後又は内視鏡検査後の急性膵炎患者、計215例(ニコリン群100例、プラセボ群115例)を対象に、基礎治療薬として蛋白分解酵素阻害剤ガベキサートメシル酸塩を1日200mg投与(症状により投与量を増減)した上で、ニコリン1,000mg又はプラセボ(生理食塩液)を1日1回、1～2週間連日静脈内投与する二重盲検比較試験を実施した。

全般的評価では、主治医判定の「全般改善度」の7日後\*、14日後\*、最終評価時\*、「検査所見改善度」の7日後†、14日後\*、最終評価時\*、「有用性」でニコリン群が有意に優れた(\* :  $p < 0.05$ , † :  $p < 0.1$ ,  $\chi^2$ 検定)。ちなみに「全般改善度(最終)」の改善率(改善以上)はニコリン群79%、プラセボ群63%であり、有用率(かなり有用以上)ではそれぞれ67%、42%であった。症状別では特に上腹部痛、腹部膨満、腹膜炎症状、AST、ALT、総ビリルビン等の改善効果が高く、併用療法の有用性が認められた。

副作用はニコリン群ではAST・ALT上昇、白血球数及び血小板数減少の1例、頭痛、めまい各1例の計3例(3.0%)、プラセボ群では頭痛、注射部位のかゆみと発疹の2例(0.9%)が認められた<sup>6)</sup>。

(石井 兼央, 他:医学のあゆみ 1982, 122:1094)

注)本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

〈膵炎〉通常、蛋白分解酵素阻害剤と併用して、1日1回シチコリンとして1,000mgを2週間連日静脈内投与する。

### 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

ガイドラインに基づいた使用成績調査は実施していない

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

---

### 〈頭部外傷並びに脳手術に伴う意識障害〉

頭部外傷や脳手術に伴う意識障害患者の意識水準、脳波等を改善する。なかでも著明な脳幹症状を伴わない患者に対する改善効果が高いことが認められている<sup>7),8)</sup>。

### 〈脳卒中片麻痺患者の上肢機能回復促進〉

ニコリン注射液では235例についての一般臨床試験及び製造販売後の335例についての使用成績調査<sup>9)</sup>、ニコリンH注射液では製造販売後の204例についての使用成績調査<sup>10)</sup>でも有用性が認められている。

### 〈急性膵炎〉

蛋白分解酵素阻害剤アプロチニンに併用して本剤1,000mg/日を1～2週間連日静注した非盲検比較試験においてもアプロチニン単独群と比べ、上記と同様にニコリン併用群がより優れた成績が得られている。副作用発現頻度は、ニコリン併用群で6.5% (4/62例)であった。主な副作用は、軽度頭痛、中等度の発熱、軽度のかゆみ及び手指に軽度の発疹を伴うかゆみであった<sup>11)</sup>。

## 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

シチジンスクレオタイド類

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の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

〈意識障害、脳卒中後の片麻痺に対する作用〉

- 1) 意識障害患者<sup>7)</sup>、脳を低酸素状態にしたラット<sup>12)</sup>及び視床梗塞犬<sup>13)</sup>の脳波を改善する。
- 2) 大脳皮質刺激による皮質脳波覚醒反応及び誘発筋放電の閾値の上昇を抑制し、上行性網様賦活系及び錐体路系の働きを促進して意識水準及び運動機能を高める(ウサギ)<sup>14)</sup>。
- 3) 実験的脳虚血下の脳卒中易発症ラット<sup>15)</sup>、脳虚血一再灌流ラット<sup>16)</sup>、低酸素下の虚血ラット<sup>17)</sup>及び実験的脳梗塞サル<sup>18)</sup>などの病態モデルにおいて、急性卒中発作、神経症状(意識障害、運動障害)の発現を抑制し、死亡率を低下させる。
- 4) 脳循環障害患者において脳血流の増加作用、脳血管抵抗の低下作用を示し、脳循環を改善する<sup>19)</sup>。特に脳幹部血流量を増加させる(イヌ)<sup>20)</sup>。
- 5) 脳血管障害患者において、筋電図上、不全麻痺筋の低下した最大筋仕事量の増加<sup>21)</sup>及び荷重負荷時の疲労現象発現時間の延長をもたらし、中枢性運動機能障害を改善する。
- 6) グルコースの脳内取り込み促進(脳虚血一再灌流ラット<sup>22)</sup>、ネコ脳灌流法<sup>23)</sup>)、乳酸の脳内蓄積の抑制(ネコ脳灌流法)<sup>23)</sup>、実験的脳梗塞家兎<sup>24)</sup>における脳ミトコンドリアの呼吸機能低下の改善、虚血により低下したグルコースからアセチルコリンの生合成促進(ラット)<sup>25)</sup>及びドーパミン代謝回転の改善(ラット)<sup>26)</sup>、脳虚血時の脳内脂肪酸遊離の抑制(ラット)<sup>27)</sup>、<sup>28)</sup>等、脳機能・代謝改善作用を示す。
- 7) 脳虚血ラットにおいて神経細胞膜分画に取り込まれ、リン脂質生合成を促進し、リン脂質代謝を改善する<sup>25)</sup>。

〈膵炎に対する作用〉

- 1) 実験的急性膵炎イヌ<sup>29)</sup>及びラット<sup>30)</sup>において膵・肝組織の壊死を主とする変性を軽減し、生存時間を延長させる。本剤の単独投与に比較して、本剤を蛋白分解酵素阻害剤(ガベキサートメシル酸塩又はアプロチニン)と併用した場合にその作用は増強される。
- 2) 実験的急性膵炎ラットの回復期に膵の膜脂質画分によく取り込まれることから、レシチン生合成促進作用を介して膵の生体膜修復に関与するものと推定される<sup>31)</sup>。
- 3) ヒト膵液及び急性膵炎患者血清中のフォスホオリパーゼA<sub>2</sub>活性を阻害し、レシチンの分解を抑制する(*in vitro*)<sup>32~34)</sup>。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①脳ミトコンドリア呼吸機能改善作用(ウサギ)

脳血管障害ウサギに対し、シチコリン投与により、脳ミトコンドリア呼吸機能(呼吸調節率、酸素消費量、コハク酸脱水素酵素活性)を脳血管障害対照群に比べて有意に改善した<sup>24)</sup>。

■脳ミトコンドリア呼吸機能

	正常		脳血管障害			
	左側 (n = 5)	右側 (n = 5)	対照 (n = 5)		シチコリン群 (n = 4)	
			病側	対側	病側	対側
呼吸調節率 (RCR)	2.52 ± 0.17	2.26 ± 0.19	1.91 ± 0.30 *	1.91 ± 0.17 *	2.46 ± 0.13 **	2.59 ± 0.05 **
酸素消費量 (O <sub>2</sub> uptake) (μatom/min/g)	36.74 ± 1.37	43.47 ± 7.10	26.92 ± 3.27 *	28.80 ± 3.41 *	41.38 ± 5.14 **	43.99 ± 6.17 **
コハク酸脱水素 酵素(SDH)活性 (μatom/min/g)	15.56 ± 1.66	15.82 ± 0.82	10.54 ± 2.59 *	11.07 ± 2.27 *	16.87 ± 0.74 **	15.78 ± 2.27 **
酸化的リン酸化能 (ADP/O)	1.66 ± 0.21	1.76 ± 0.18	2.03 ± 0.21 †	2.00 ± 0.19 †	1.89 ± 0.32 ††	1.60 ± 0.27 ††

mean ± SD、\* : p < 0.01 (正常群に対して)、\*\* : p < 0.01 (脳血管障害・対照群に対して)、  
† : p < 0.05 (正常群に対して)、†† : N.S. (脳血管障害・対照群に対して)

[試験方法]

ウサギ(雄、3kg)を用い、正常群5例、自家凝血細片注入法により脳梗塞を作成しシチコリン10mg/kg/日を連日静脈内投与した群4例及び非投与対照群5例を3~4日目に屠殺し、脳ミトコンドリア呼吸機能における呼吸調節率(RCR)、酸素消費量、コハク酸脱水素酵素(SDH)活性、酸化的リン酸化能(ADP/O)を測定した。

## ②脳グルコース代謝改善作用(ネコ)

ネコの脳を人工灌流液で灌流させると脳機能及び脳代謝が低下するが、シチコリン添加灌流 B 群（徐波成分を主体として速波の少ないもの）は標準灌流 B 群と比較し、グルコース代謝関連物質のグルコース炭素取り込み割合 (RSA) が乳酸を除きグルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、GABA 及び呼吸炭酸ガスのいずれも高い値を示した。また、C 群（脳派がほとんど平坦化したもの）においても標準灌流 C 群より相対的に高い値を示した<sup>23)</sup>。

### ■ [U-<sup>14</sup>C] グルコースの脳グルコース代謝関連物質への取り込み割合 (RSA<sup>※</sup>)

脳の機能水準	標準灌流群			シチコリン群	
	A (n=3)	B (n=3)	C (n=6)	B (n=4)	C (n=3)
グルコース	79.3 ± 1.84	82.0 ± 2.9	71.5 ± 7.2	71.2 ± 2.6	61.3 ± 5.1
乳酸	60.5 ± 2.9	67.9 ± 6.3	69.2 ± 11.6	62.2 ± 10.1	76.5 ± 7.5
グルタミン酸	50.6 ± 7.2	33.5 ± 5.9	25.3 ± 5.4	41.5 ± 2.1	36.7 ± 0.1
アスパラギン酸	52.5 ± 6.4	29.8 ± 2.4	25.0 ± 5.4	47.0 ± 3.2	38.1 ± 2.1
グルタミン	39.5 ± 5.8	16.7 ± 1.7	17.7 ± 3.4	30.6 ± 9.5	22.3 ± 2.8
GABA	34.9 ± 6.4	22.8 ± 1.5	18.6 ± 13.0	29.7 ± 0.7	31.0 ± 5.6
呼吸炭酸ガス	27.0 ± 4.7	21.3 ± 9.9	20.9 ± 5.8	42.0 ± 10.4	29.4 ± 11.3

脳の機能水準 A：脳波が早波成分を主体とするもの

B：徐波成分を主体として波速の少ないもの

C：脳波がほとんど平坦化したもの

#### [試験方法]

ネコの脳を [U-<sup>14</sup>C] グルコースを含む人工灌流血液にて約 30 ~ 40 分間灌流したのち、脳を摘出し、脳内のグルコース代謝関連物質へのグルコース炭素取り込みの割合 (RSR) を脳の機能水準に分けて測定した (標準灌流群)。シチコリン投与群はシチコリン 0.5mg/mL の濃度に調整した人工灌流液で灌流した。

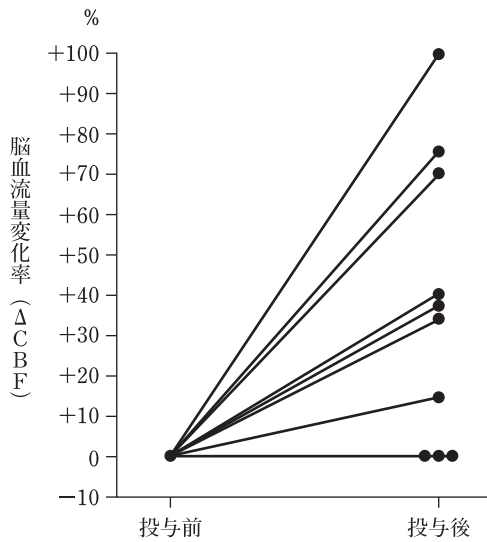
$$\text{※ RSA} = \frac{\text{Specific Activity (SA) (dpm/} \mu \text{ mol Carbon Atoms) of metabolite in Brain}}{\text{SA (pm/} \mu \text{ mol Carbon Atoms) of Blood Glucose}}$$

### ③脳循環改善作用

シチコリン 500mg の静脈内投与による、内頸動脈の脳血流量 (CBF) の変化は、高度上昇<sup>\*</sup> 3 例 (30%)、中等度上昇<sup>\*</sup> 4 例 (40%)、不変<sup>\*</sup> 3 例 (30%) であり、脳循環動態の改善を示した<sup>19)</sup>。

※高度上昇： $\Delta \text{CBF} \geq +50\%$ 、中等度上昇： $\Delta \text{CBF} < +50\%$ 、不変： $\Delta \text{CBF} = 0\%$

#### ■シチコリン 500mg の脳循環作用 (内頸動脈)



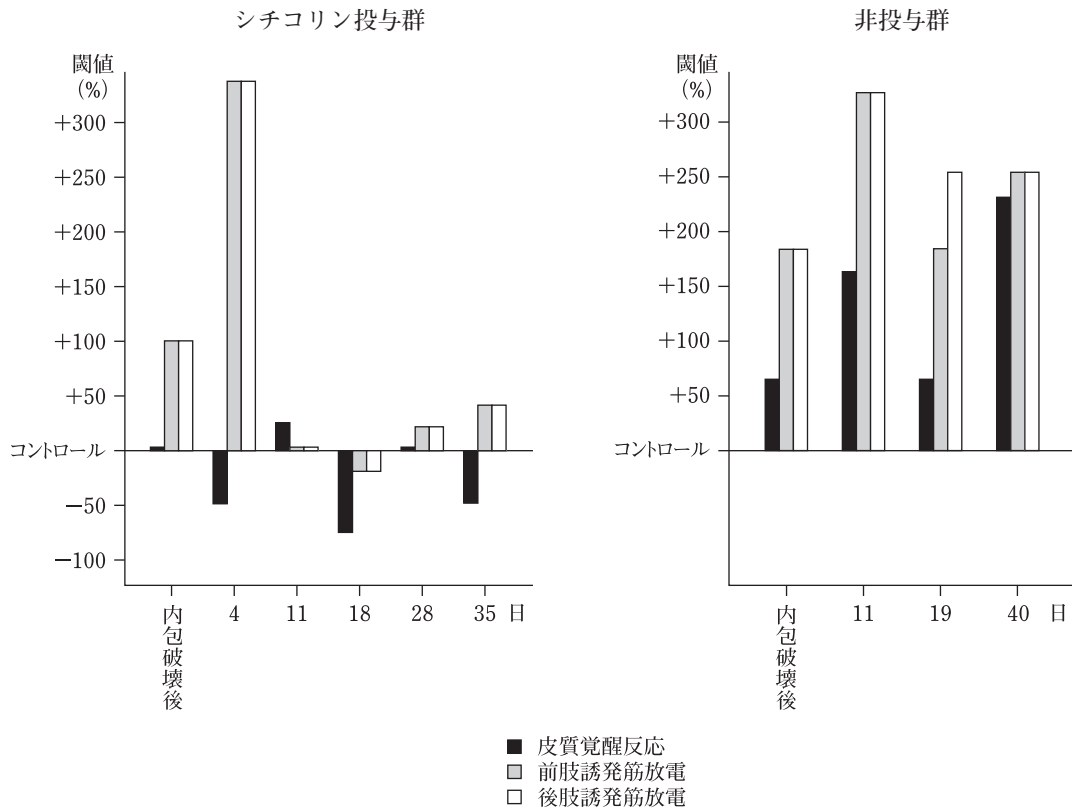
#### [試験方法]

60 歳以上の脳循環障害患者 8 例、心筋梗塞及び気管支喘息各 1 例に、シチコリン 500mg を静脈内投与し、投与前後における脳血流量を超音波ドップラー法により測定した。

④皮質脳波覚醒反応及び誘発筋放電の閾値に対する改善作用(ウサギ)

ウサギの脳皮質刺激による覚醒反応と誘発筋放電の閾値は、シチコリン非投与では内包破壊後より上昇しその後も高い値を示すのに対し、シチコリン投与では破壊後2～3日は上昇するがその後急速に下降した<sup>14)</sup>。

■内包破壊による皮質覚醒反応と誘発筋放電閾値に対する作用



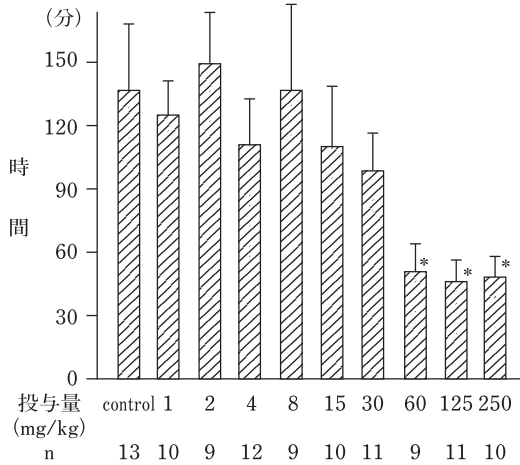
[試験方法]

ウサギの脳皮質と海馬に電極を植え込み、1週間後、内包を電気凝固により破壊し、破壊後の脳皮質刺激(100Hz)による誘発筋放電の閾値の変化を測定した。シチコリンは10mg/kgを連日静脈内投与した。

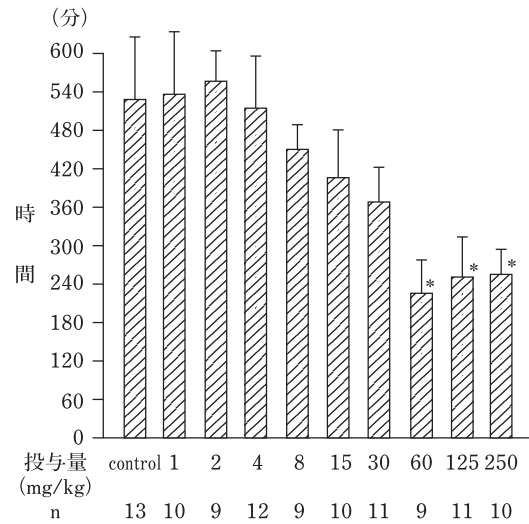
⑤意識障害モデルに対する改善作用(マウス)

頭部外傷によるマウスの意識障害様症状に対して、シチコリン 60mg/kg 以上の投与により、対照群に比べ有意な改善効果が認められた<sup>35)</sup>。

■ 立ち直り反射発現までの時間



■ 自発運動発現までの時間



mean±SE、\* : p<0.05

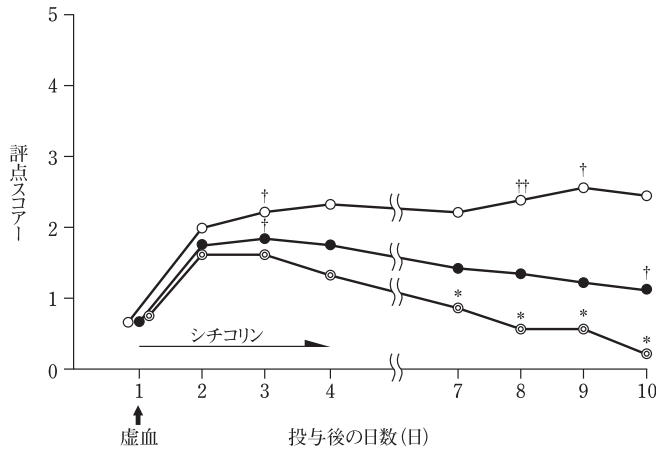
[試験方法]

マウス (生後5週雄性) に対して、シチコリン 1～250mg/kg 又は生理食塩液 0.1mL の投与 10 分後に、頭上 30cm の高さから直径 10mm、重さ 20g のペークライト製円柱棒を落下させて意識障害を起こさせた後、立ち直り反射及び自発運動が発現するまでの時間を測定した。

⑥脳虚血後の意識障害・運動障害に対する改善作用(ラット)

シチコリンは用量依存的に、ラットの脳虚血後の意識障害、運動障害の進展を抑制し、その回復を促進した<sup>16)</sup>。

■神経症状評点スコアの推移



○ 生理食塩液 ● シチコリン 50mg/kg ◎ シチコリン 250mg/kg  
 mean, n=10, \*: p<0.05 (生理食塩液投与対照群に対して $\chi^2$ 検定)、†: 死亡 (1匹)

評点スコア	症 状
5	死亡
4	重篤な痙攣、昏睡
3	正向反射消失、軽度の痙攣
2	中等度～重度の運動失調
1	自発運動減少、立毛、縮瞳、被刺激性亢進、軽度の運動失調
0	正常

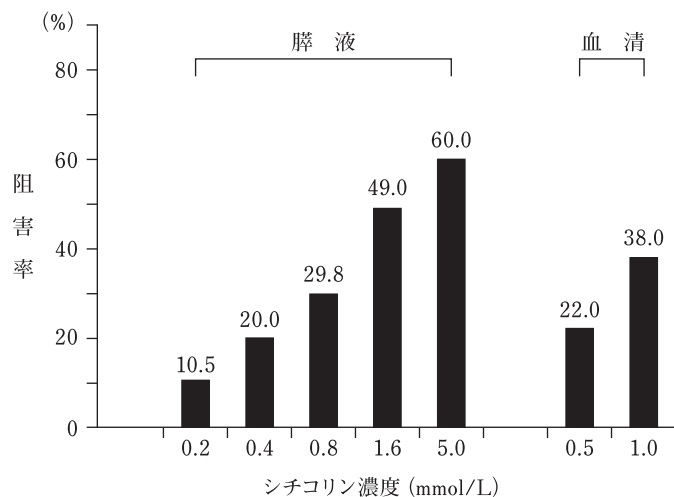
[試験方法]

正常ラット (各群 10 匹) の両側椎骨動脈を焼灼し、翌日無麻酔下で総頸動脈を 20 分間閉塞し脳虚血を誘発した後再灌流し、その直後にシチコリン 50、250mg/kg 又は生理食塩液を 1 日 2 回、4 日間腹腔内投与し、神経症状の経過を観察した。

⑦フォスホリパーゼA<sub>2</sub>活性に対する阻害作用 (*in vitro*)

膵頭十二指腸切除後患者の膵液中及び急性膵炎患者の血清中フォスホリパーゼ A<sub>2</sub> 活性に対し、シチコリンは用量依存的に阻害した<sup>33)</sup>。

■フォスホリパーゼ A<sub>2</sub> 活性阻害率



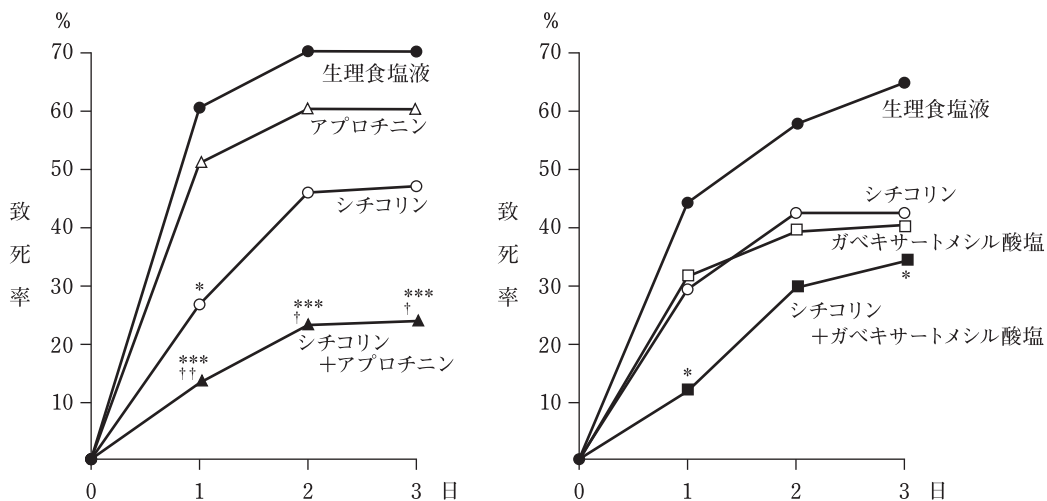
[試験方法]

膵頭十二指腸切除後患者の膵臓液瘻より採取した膵液及び急性膵炎患者から採取した血清に、シチコリン (膵液: 0.2、0.4、0.8、1.6、5.0mmol/L、血清: 0.5、1.0mmol/L) を添加し、レシチン (2位の脂肪酸を<sup>14</sup>C標識) を加えて反応させ、遊離する脂肪酸の放射線活性からフォスホリパーゼ A<sub>2</sub> 活性を測定し、シチコリン無添加時に対する阻害率を求めた。

⑧実験的急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害剤との併用効果(ラット)

実験的急性膵炎ラットにシチコリンとアプロチニンあるいはガベキサートメシル酸塩を併用すると、それぞれの薬剤の単独投与に比べ、致死率を低下させた<sup>30)</sup>。

■実験的急性膵炎による致死率に対する併用効果



n=30

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001 (生理食塩液投与対照群に対して $\chi^2$ 検定)

†: p<0.05, ††: p<0.01 (アプロチニン単独投与群に対して $\chi^2$ 検定)

[試験方法]

ラットの総胆管内にタウロコール酸ナトリウムとトリプシンの混合液を逆行性に注入直前、注入後3、6、24及び48時間の計5回、シチコリン 100mg/kg、アプロチニン  $3 \times 10^4$ U/kg、ガベキサートメシル酸塩 20mg/kg 又は生理食塩液 10mg/kg (各群 30 匹) を尾静脈内に注射した。

(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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

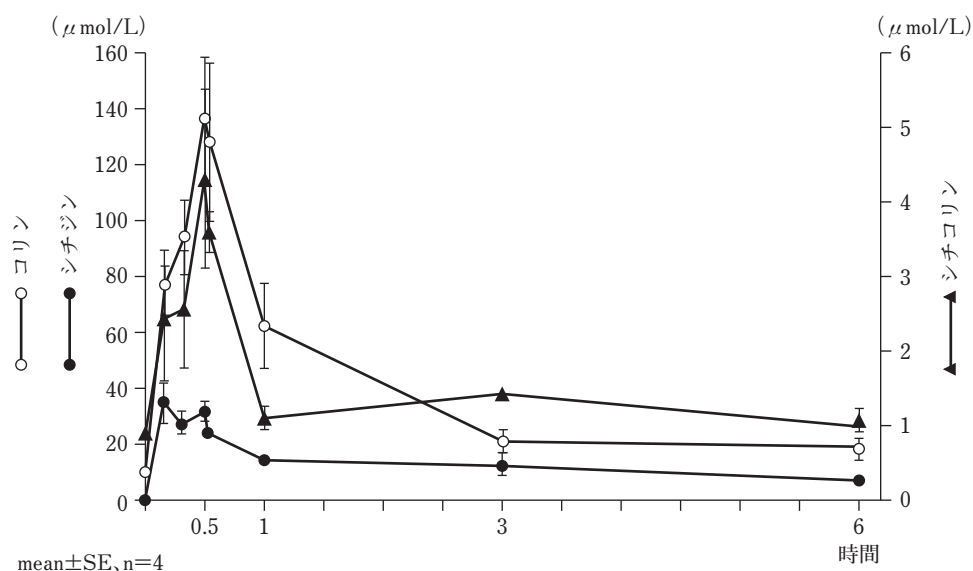
[外国人データ]

##### 1) シチコリン 3g 点滴静注時 (承認用量外)<sup>\*</sup> の血漿濃度

健康成人 (男、20～30歳、平均体重70kg) にシチコリン 3g を 30 分点滴静注したときの血中濃度は以下のとおりであった。

シチコリンは、投与後速やかにシチジン及びコリンに加水分解され、投与終了時  $4.3 \mu\text{mol/L}$  に上昇したが、その後 30 分でほぼ投与前の値に低下した<sup>36)</sup>。

##### ■ シチコリン 3g・30分点滴静注時の血漿中濃度

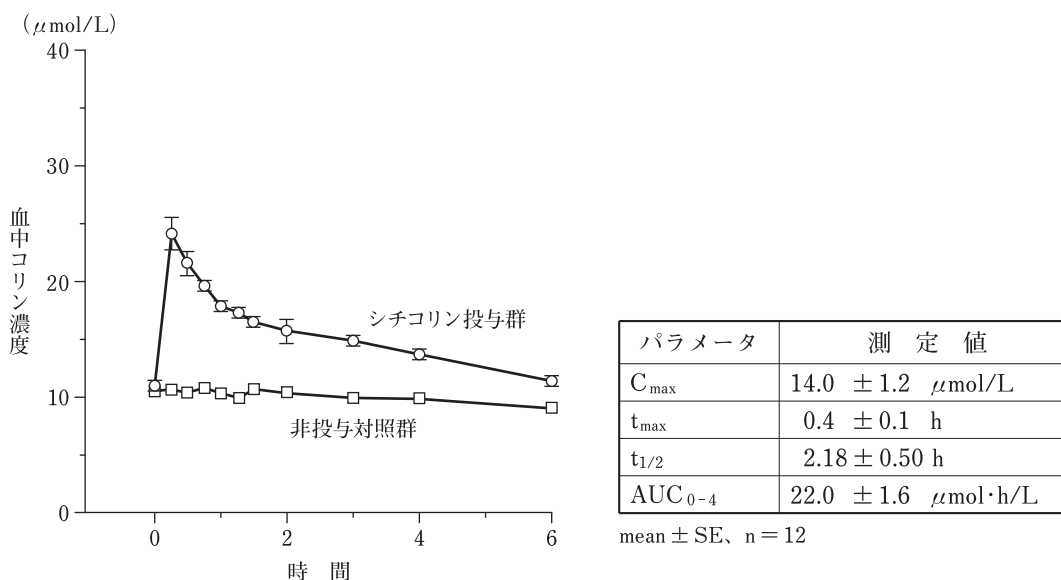


<sup>\*</sup>本剤の承認された用法・用量は、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

2) シチコリン 1,000mg筋注時(承認用量外)<sup>\*</sup>の血中コリン濃度

健康成人12例(平均26歳、平均体重76kg)にシチコリン1,000mgを筋肉内投与したとき、血中コリン濃度は投与15分後に、投与前 $11.2 \pm 0.6 \mu\text{mol/L}$ から $24.3 \pm 1.5 \mu\text{mol/L}$ に上昇した<sup>37)</sup>。

■シチコリン1,000mg筋注時の血中濃度



<sup>\*</sup>本剤の承認された用法・用量は、「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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

[外国人データ]

健康成人12例(平均26歳、平均体重76kg)にシチコリン1,000mgを筋肉内投与<sup>\*</sup>したときの消失速度定数は $0.517 \pm 0.100\text{h}^{-1}$ (mean  $\pm$  SE)であった<sup>37)</sup>。

<sup>\*</sup>本剤の承認された用法・用量は、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(4) クリアランス \_\_\_\_\_

(参考) [ラット]

雄ラット3例にシチコリン100mg/kgを静脈内投与したときのクリアランス( $CL_{total}$ )は $113.0 \pm 72.7$  mL/h · kg (mean ± SD)であった<sup>38)</sup>。

(5) 分布容積 \_\_\_\_\_

(参考) [ラット]

雄ラット3例にシチコリン100mg/kgを静脈内投与したときの分布容積( $V_{dss}$ )は $860.0 \pm 142.0$  mL/kg (mean ± SD)であった<sup>38)</sup>。

(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 \_\_\_\_\_

該当資料なし

## 5. 分 布

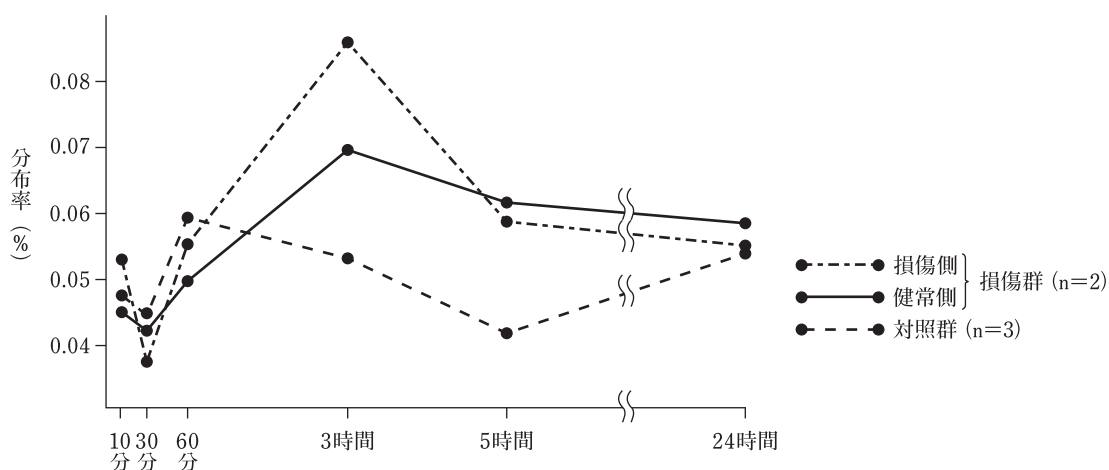
### (1) 血液—脳関門通過性

(参考) [ラット]

ラットの脳損傷群及び対象正常群に、各々<sup>3</sup>H-シチコリン10mg/kgを静脈注射し、投与10、30分、1、3、5、24時間後に臓器を取り出し、放射活性を測定した。

脳へのシチコリンの取り込みは、3時間後では対照群に比べて損傷群の方が増加しており、また損傷群でも損傷側の脳の方が健常側より増加していることが認められた<sup>39)</sup>。

#### ■脳でのシチコリン分布の経時的推移

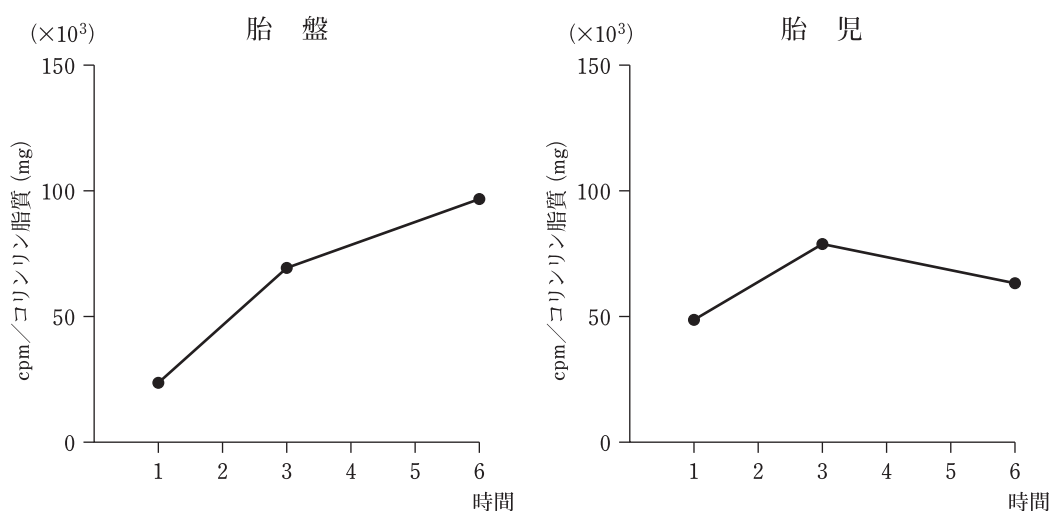


### (2) 血液—胎盤関門通過性

(参考) [ラット]

妊娠末期ラットにシチコリン-1,2-<sup>14</sup>Cを腹腔内に投与し、コリンリン脂質への取り込みを検討した結果、胎盤及び胎児への移行が認められた<sup>40)</sup>。

#### ■胎盤及び胎児におけるコリンリン脂質への取り込み



(3) 乳汁への移行性 \_\_\_\_\_

該当資料なし

(4) 髄液への移行性 \_\_\_\_\_

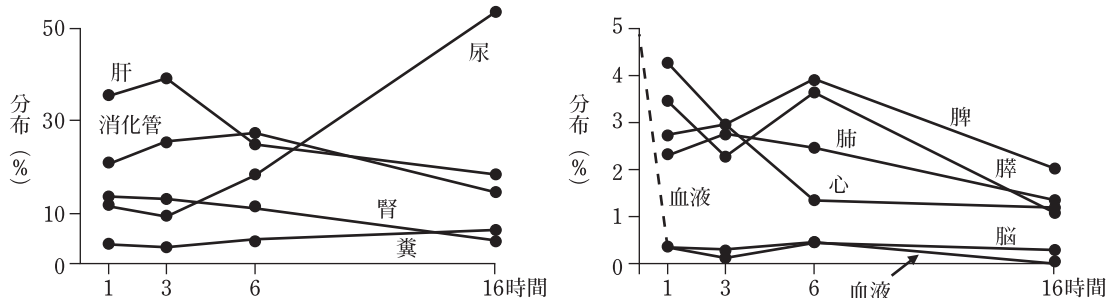
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 \_\_\_\_\_

(参考) [マウス]

マウスに<sup>3</sup>H-シチコリン 27.3 × 10<sup>4</sup>cpmを静脈内投与し、1、3、6及び16時間後の放射能を測定した結果、肝、消化器及び腎に特に高い分布が認められた<sup>41)</sup>。

■<sup>3</sup>H-シチコリン静注後の臓器分布



■<sup>3</sup>H-シチコリン静注後3時間の組織1g当りの放射能

組 織	放射能濃度 (× 10 <sup>3</sup> cpm/g)
脳	0.3
心 臓	11.3
肺	7.6
脾 臓	12.4
膵 臓	15.2
腎 臓	31.8
糞	2.4
消化管	5.7
肝 臓	23.0
血 液	0.2

(6) 血漿蛋白結合率 \_\_\_\_\_

該当資料なし

6. 代 謝 \_\_\_\_\_

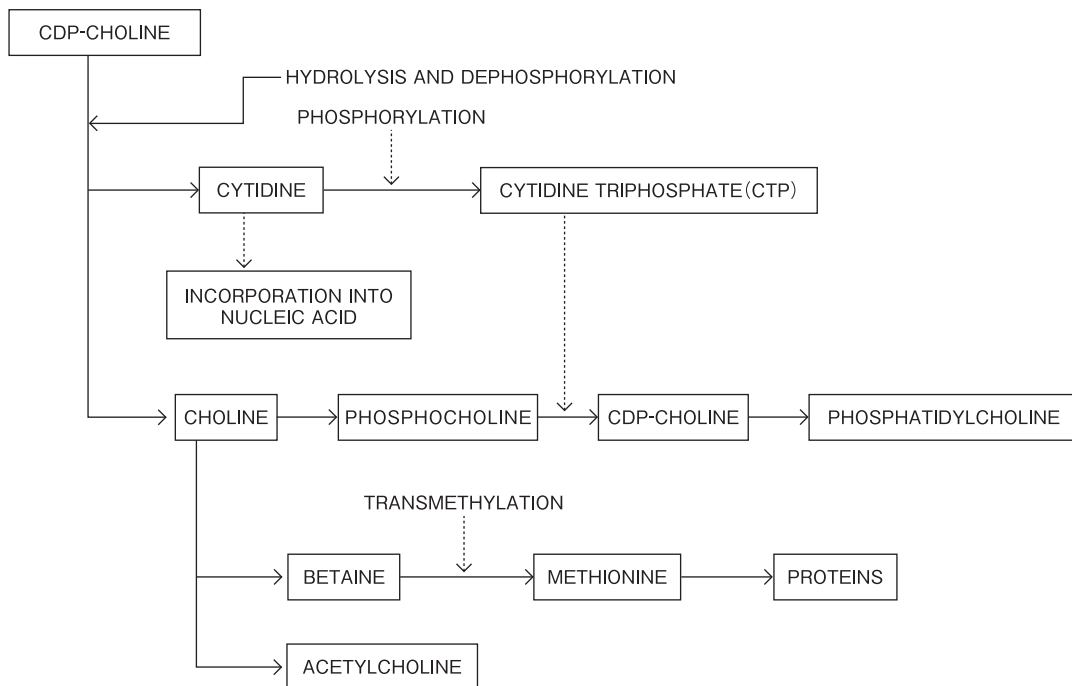
(1) 代謝部位及び代謝経路 \_\_\_\_\_

(参考) [マウス、ラット]

マウスの門脈より<sup>3</sup>H-シチコリン(シチジン部分をラベル)を投与したところ、投与後30分で投与量の約16%が肝に取り込まれた<sup>41)</sup>。

また、ラットの頸動脈より<sup>14</sup>C-シチコリン(コリン部分をラベル)を投与し、5分後の肝、腎、肺におけるコリン部分の代謝を比較すると、レシチンへの取り込みとともに、肝及び腎ではコリンからベタインへのより速い分解が認められた<sup>42)</sup>。

■CDP-Cholineの主要代謝経路の概要<sup>43)</sup>



(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 \_\_\_\_\_  
 (参考) [マウス]

マウスに<sup>3</sup>H-シチコリンを静脈内投与したとき、<sup>3</sup>H-シチコリンに由来する放射能の各臓器からの回収率は平均12%であった。そのうち尿中へは投与6時間後に約20%、16時間後に約55%と、主として腎より排泄された<sup>41)</sup>。

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 \_\_\_\_\_  
 該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者 \_\_\_\_\_  
 該当資料なし

11. その他 \_\_\_\_\_  
 該当しない

## 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)**  
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 \_\_\_\_\_  
「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由 \_\_\_\_\_  
設定されていない

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 薬物過敏症の既往歴のある患者**

(2) 腎機能障害患者 \_\_\_\_\_  
設定されていない

(3) 肝機能障害患者 \_\_\_\_\_  
設定されていない

(4) 生殖能を有する者 \_\_\_\_\_  
設定されていない

(5) 妊婦 \_\_\_\_\_  
**9.5 妊婦**  
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(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。

(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。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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 ショック (0.1% 未満)

血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等の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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹	
精神神経系	不眠、麻痺肢のしびれ感の発現又は増強 (脳卒中片麻痺に用いた場合)	頭痛、めまい、興奮、痙攣
消化器	悪心	食欲不振
肝臓	肝機能検査値の異常	
眼		一過性の複視
その他	熱感	一過性の血圧変動、倦怠感

注) 発現頻度は承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく。

◆副作用頻度一覧表等

(1) 頭部外傷並びに脳手術に伴う意識障害

ニコリン注射液が投与された頭部外傷・脳手術後の意識障害患者1,304例中15例(11.5%)に副作用が認められた。

調査症例数		1,304
副作用発現症例数 (%)		15 (1.15)
副作用の種類		例数 (%)
精神神経系	頭痛	1 (0.08)
	流涎	1 (0.08)
	不安感	1 (0.08)
消化器系	吃逆	1 (0.08)
循環器系	頭痛熱感	1 (0.08)
	顔面熱感	1 (0.08)
	血圧低下	6 (0.46)
その他	発熱	1 (0.08)
	気道分泌増加	1 (0.08)
	髄液中細胞数増加	1 (0.08)

(武田薬品集計：1973年)

(2) 脳梗塞急性期意識障害

ニコリン注射液、ニコリンH注射液が投与された脳梗塞急性期意識障害患者420例中5例(1.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。

調査症例数		420
副作用発現症例数 (%)		5 (1.2)
副作用の種類		例数 (%)
精神神経系	興奮	1 (0.2)
	痙攣	1 (0.2)
肝臓	ALT (GPT) 上昇	4 (1.0)
	AST (GOT) 上昇	3 (0.7)
	AL-P 上昇	2 (0.5)
その他	LDH 上昇	1 (0.2)

(武田薬品集計：1987年)

### (3) 脳卒中片麻痺

#### 1) ニコリン注射液

本剤が投与された脳卒中片麻痺患者2,218例中92例(4.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。

調査症例数		2,218	副作用の種類		例数 (%)	
副作用発現症例数 (%)		92 (4.1)	副作用の種類		例数 (%)	
副作用の種類		例数 (%)	副作用の種類		例数 (%)	
精神神経系	頭痛・頭重	10 (0.5)	血液	赤血球減少	1 (0.05)	
	めまい	9 (0.4)			ヘモグロビン減少	1 (0.05)
	不眠	7 (0.3)	過敏症	発疹	11 (0.5)	
	情動不安	2 (0.1)			痒痒	5 (0.2)
	ゆううつ感	1 (0.05)			発熱	1 (0.05)
	舌のしびれ感	1 (0.05)	その他	熱感	3 (0.1)	
	麻痺肢のしびれ疼痛	6 (0.3)			発汗	1 (0.05)
	クローヌス亢進	1 (0.05)			顔面紅潮	1 (0.05)
	眠気	5 (0.2)			全身倦怠感	5 (0.2)
	けいれん発作	1 (0.05)			血圧上昇	1 (0.05)
	言語障害悪化	1 (0.05)			胸部不快感	1 (0.05)
					顔面浮腫	1 (0.05)
消化器系	悪心・嘔吐	5 (0.2)		目がチカチカする	1 (0.05)	
	食欲不振	4 (0.2)				
	口渇	1 (0.05)				
	腹痛	1 (0.05)				
肝臓	AST (GOT) 上昇	28 (1.3)				
	ALT (GPT) 上昇	30 (1.4)				
	ALP 上昇	8 (0.4)				

(武田薬品集計：1984年)

#### 2) ニコリンH注射液

本剤が投与された脳卒中片麻痺患者999例中27例(2.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。

調査症例数		999	副作用の種類		例数 (%)	
副作用発現症例数 (%)		27 (2.7)	副作用の種類		例数 (%)	
副作用の種類		例数 (%)	副作用の種類		例数 (%)	
精神神経系	めまい	4 (0.4)	その他	血圧上昇	1 (0.1)	
	麻痺肢の疼痛	2 (0.2)			血圧低下	1 (0.1)
	頭痛	1 (0.1)			発疹	1 (0.1)
	興奮	1 (0.1)			発赤	1 (0.1)
	不眠	1 (0.1)			気分不良	1 (0.1)
消化器系	悪心	1 (0.1)			熱感	5 (0.5)
肝臓	AST (GOT) 上昇	7 (0.7)			複視	4 (0.4)
	ALT (GPT) 上昇	8 (0.8)			舌の味が	1 (0.1)

(武田薬品集計：1984年)

#### (4) 急性膵炎の場合

ニコリン注射液、ニコリンH注射液が投与された膵炎患者276例中6例(2.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。

調査症例数		276
副作用発現症例数 (%)		6 (2.2)
副作用の種類		例数 (%)
精神神経系	頭痛	2 (0.7)
	めまい	1 (0.4)
過敏症	発疹	1 (0.4)
血液	白血球減少	2 (0.7)
	血小板減少	1 (0.4)
肝臓	ALT (GPT) 上昇	1 (0.4)
	AST (GOT) 上昇	1 (0.4)

(武田薬品集計：1983年)

#### 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 薬剤投与時の注意

##### 14.1.1 筋肉内注射時

組織・神経等への影響を避けるため、以下の点に注意すること。

- ・筋肉内注射は、やむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、小児には特に注意すること。
- ・神経走行部位を避けるよう注意すること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

##### 14.1.2 静脈内注射時

できるだけゆっくり投与すること。

#### 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

## Ⅹ：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

シチコリンの一般薬理作用を各種動物を用いて検討した。

400mg/kg以上の腹腔内投与でマウスに自発運動の抑制、200mg/kg以上の腹腔内投与でマウスに麻酔時間の延長、200mg/kg以上の腹腔内投与でラットに条件回避反応の軽度抑制、50mg/kg以上の静脈内投与でウレタン麻酔ネコに降圧作用、逆にクロラロースまたはクロラロース・ウレタン麻酔ネコに昇圧作用を示した。

その他の用量では明確な薬理作用を示さなかった。

(武田薬品・研究所)

#### (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

LD<sub>50</sub>、mg/kg<sup>44)</sup>

投与経路	動物	マウス		ラット	
		♂	♀	♂	♀
静注		8,494	7,355	3,102	2,973
筋注		4,472	—	4,891	—

#### (2) 反復投与毒性試験

ラットに100、300、500、1,000mg/kgを12～17週間、腹腔内投与したところ、300mg/kg以上の投与群で投与第5週以後飼料摂取量が減少し、体重増加率の抑制が認められた<sup>45)</sup>。

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

---

動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)
マウス	妊娠7～12日目まで	腹腔内	40、500
ラット	妊娠8～14日目まで	皮下	40、1,000

いずれも母体、妊娠経過並びに胎児の発生、生後の発育、分化に対する影響は認められなかった。

(武田薬品・研究所)

(6) 局所刺激性試験

---

該当資料なし

(7) 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 \_\_\_\_\_  
製 剤：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：該当しない
2. 有効期間 \_\_\_\_\_  
ニコリン注射液 100mg・250mg・500mg：3年  
ニコリンH注射液 0.5g・1g：4年
3. 包装状態での貯法 \_\_\_\_\_  
室温保存
4. 取扱い上の注意 \_\_\_\_\_  
該当しない
5. 患者向け資料 \_\_\_\_\_  
該当資料なし
6. 同一成分・同効薬 \_\_\_\_\_  
同一成分：各種後発医薬品  
同 効 薬：－
7. 国際誕生年月日 \_\_\_\_\_  
1966年12月31日
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
ニコリン注射液100mg	2001年8月24日*	21300AMZ00653**	2001年9月7日*	1967年 2月13日
ニコリン注射液250mg		21300AMZ00654**		1970年 7月10日
ニコリン注射液500mg		21300AMZ00655**		1971年10月18日
ニコリンH注射液 0.5g	2001年8月22日*	21300AMZ00617**		1981年 9月 1日
ニコリンH注射液 1g		21300AMZ00618**		

※販売名変更に伴い、新販売名の承認年月日・承認番号を記載した。

旧販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
ニコリン注射液 (100mg・2mL) (250mg・2mL) (500mg・10mL)	1966年12月24日	(41A)6800	1967年7月1日 1970年8月1日 1976年9月1日
ニコリンH注射液	1979年 2月 8日	(54AM)131	1981年9月1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

1976年 2月10日 効能追加：パーキンソン病に対する抗コリン剤との併用療法

1977年 8月10日 効能追加：脳卒中片麻痺患者の上肢回復機能促進

1983年 11月15日 効能追加：膝炎

1987年 3月 4日 効能追加：脳梗塞急性期意識障害

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1980年8月14日

内容：以下の適応に対して有効であることが推定された。

改訂前	改訂後
頭部外傷並びに脳手術に伴う意識障害	・頭部外傷に伴う意識障害 ・脳手術に伴う意識障害

再評価結果公表年月日：1996年3月7日

内容：製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

パーキンソン病に関する効能・効果、用法・用量が削除された。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)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
ニコリン注射液 100mg	2190404A1307	2190404A1307	103632901	640454029
ニコリン注射液 250mg	2190404H1275	2190404H1275	103643501	640454030
ニコリン注射液 500mg	2190404A5191	2190404A5191	103637401	640454031
ニコリンH注射液 0.5g	2190404H4118	2190404H4118	103647301	640454027
ニコリンH注射液 1g	2190404H5084	2190404H5084	103649701	640454028

14. 保険給付上の注意

該当しない

## Ⅺ：文 献

### 1. 引用文献

---

- 1) 矢敷 孝司 他：武田薬品研究所年報 1967, 26 : 44
- 2) 平山 亮夫：薬理と治療 1982, 10 : 5295-5303
- 3) 田崎 義昭 他：医学のあゆみ 1986, 136 : 791-817
- 4) 間 得之 他：臨牀と研究 1976, 53 : 3781-3801
- 5) 上田 敏 他：医学のあゆみ 1994, 170 : 297-314
- 6) 石井 兼央 他：医学のあゆみ 1982, 122 : 1094-1114
- 7) 横山 育三 他：診療 1968, 21 : 1894-1900
- 8) 石井 昌三 他：脳と神経 1964, 16 : 281-282
- 9) 長谷川 恒雄 他：薬理と治療 1980, 8 : 1276-1293
- 10) 上田 敏 他：薬理と治療 1981, 9 : 2363-2381
- 11) 内藤 聖二 他：臨牀と研究 1983, 60 : 1296-1308
- 12) 桜田 修 他：災害医学 1975, 18 : 557-564
- 13) 坂本 哲也 他：薬理と治療 1977, 5 : 1493-1501
- 14) Yasuhara M., et al. : Curr. Ther. Res. 1974, 16 : 346-374 (PMID: 4208351)
- 15) 永岡 明伸：薬理と治療 1985, 13 : 5031-5036
- 16) 福田 尚久 他：薬理と治療 1985, 13 : 5021-5029
- 17) 佐治 美昭 他：基礎と臨床 1975, 9 : 262-272
- 18) 吉本 高志 他：薬理と治療 1976, 4 : 823-829
- 19) 宮崎 学：現代の臨床 1968, 2 : 61-64
- 20) 永井 肇 他：薬理と治療 1976, 4 : 1153-1161
- 21) 佐藤 元 他：臨牀と研究 1974, 51 : 2256-2260
- 22) 永井 康雄 他：薬理と治療 1985, 13 : 5037-5041
- 23) 渡辺 昌祐 他：脳と神経 1971, 23 : 721-725
- 24) 相沢 豊三 他：日本医事新報 1971, No.2450 : 43-47
- 25) 垣花 満 他：薬理と治療 1985, 13 : 5043-5054
- 26) 成実 重彦 他：薬理と治療 1985, 13 : 5629-5636
- 27) 寿野 正廣 他：薬理と治療 1985, 13 : 5623-5628
- 28) 北崎 直 他：薬理と治療 1985, 13 : 5617-5622
- 29) 小坂 篤 他：薬理と治療 1982, 10 : 1397-1406
- 30) 佐藤 宏 他：薬理と治療 1982, 10 : 3921-3936
- 31) 四方 睦之 他：薬理と治療 1983, 11 : 49-57
- 32) 橋平 成章 他：日本臨牀 1971, 29 : 1408-1419
- 33) 松田 泰樹 他：薬理と治療 1982, 10 : 6203-6211
- 34) 須田 雍夫 他：日本臨牀 1974, 32 : 1026-1030
- 35) 間中 信也 他：医学のあゆみ 1978, 104 : 253-255
- 36) Lopez G. -Coviella I., et al. : Neurochem. Int. 1987, 11 : 293-297 (PMID: 20501174)

- 37) Gatti G., et al. : Int. J. Clini. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1992, **30** : 331-335 (PMID: 1428296)
- 38) Ohkawa Y., et al. : Biol. Pharm. Bull. 2001, **24** : 1404-1410 (PMID: 11767111)
- 39) 橋爪 敬三 他 : 災害医学 1970, **13** : 1022-1027
- 40) 岡田 祐一 他 : 医学と界面活性 1972, **3** : 6-8
- 41) 伊地知 浜夫 他 : 薬物療法 1972, **5** : 67-74
- 42) 千田 信和 : 医学と界面活性 1971, **2** : 30-43
- 43) Weiss G. B. : Life Sciences 1995, **56** : 637-660 (PMID: 7869846)
- 44) 金林 輝彦 他 : 応用薬理 1980, **20** : 109-126
- 45) 松田 好弘 他 : 現代の臨床 1967, **1** : 99-107

## 2. その他の参考文献

---

該当しない

## XII：参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

---

外国では販売されていない。

### 2. 海外における臨床支援情報

---

該当資料なし

## 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 \_\_\_\_\_

(1) 粉碎 \_\_\_\_\_

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 \_\_\_\_\_

該当しない

2. その他の関連資料 \_\_\_\_\_

特になし

