Дахин хянасан: 2025 оны 3-р сар (2 дахь хувилбар)
Дахин хянасан: 2023 оны 10-р сар (1 дэх хувилбар)

Япон Улсын Барааны стандарт ангилал №
87219

Тархины цусны эргэлт, бодисын солилцоог сайжруулах бэлдмэл
Зөвхөн жороор олгоно[Тэмдэглэл)]
Япон Фармакопей
Ницерголин шахмал
НИЦЕРГОЛИН ШАХМАЛ 5мг "ТОВА"

Improving Agent for Cerebral Circulation and Metabolism
Prescription-only drug [Note)]
Japanese Pharmacopoeia
Nicergoline Tablets
NICERGOLINE TABLETS 5mg "TOWA"

Хадгалах нөхцөл: Тасалгааны хэмд хадгална.
Хадгалах хугацаа: 3 жил
Тэмдэглэл) **Анхааруулга:** - Зөвхөн эмчийн жор, зааврын дагуу хэрэглэнэ.

Зөвшөөрлийн дугаар No.	21800AMX10498
Япон Улсад анх нийлүүлж эхэлсэн огноо	2000 оны 7-р сар

2. ХОРИГЛОХ ЗААЛТ (Дараах эмчлүүлэгчдэд хэрэглэхийг хориглоно.)
Гавлын доторх цус алдалтын дараах цус тогтолт бүрэн тогтворжоогүй эмчлүүлэгч [Цус алдалтыг хүндрүүлж болзошгүй.]

3. ЭМИЙН НАЙРЛАГА БА ЕРӨНХИЙ ШИНЖ
3.1 Найрлага

1 шахмал дахь идэвхтэй бодис	Ницерголин (Япон Фармакопей) …… 5мг
Туслах бодис	Лактоз гидрат, Д-маннитол, хэсэгчлэн урьдчилан желатинжуулсан цардуул, гидроксипропилцеллюлоз, этилцеллюлоз, магнийн стеарат, гипромеллоз, макрогол 6000, тальк, титаны исэл

3.2 Ерөнхий шинж

Ерөнхий шинж/хэлбэр	Цагаан өнгийн хальсан бүрхүүлтэй шахмал		
Тодорхойлох тэмдэг	TwCE		
Харагдах байдал	Дээд гадаргуу 	Доод гадаргуу 	Хажуу тал 
Диаметр (мм)	6.2		
Зузаан (мм)	3.0		
Жин (мг)	85		

4. ХЭРЭГЛЭХ ЗААЛТ
Тархины шигдээсийн хожуу үр дагаврааас шалтгаалсан тархины цусны эргэлтийн архаг хямралын үеийн гипобулиа(шийдвэр гаргах болон үйлдэл хийх чадвар багасах)-г сайжруулахад хэрэглэнэ.

6. ТУН БА ХЭРЭГЛЭХ АРГА
Насанд хүрэгчид ницерголиныг хоногт 1 шахмалаар 3(15мг) удаа ууна. Эмчлүүлэгчийн нас болон шинж тэмдгүүдээс шалтгаалан тунг өөрчилж болно.

7. ТУН БА ХЭРЭГЛЭХ АРГАТАЙ ХОЛБООТОЙ БОЛГООМЖЛОЛ
Энэ эмийн эмчилгээний үргэлжлэх хугацааг эмнэлзүйн хариу урвал болон гаж нөлөөний хүндийн зэргийг сайтар нягталсны үндсэн дээр тогтооно. Эмчилгээний 12 дахь долоо хоногт ямар нэгэн үр дүн үзүүлээгүй эмчлүүлэгчдэд энэ эмийн хэрэглээг зогсооно.

9. ДОР ДУРДСАН ӨГҮҮЛЭМЖТЭЙ ЭМЧЛҮҮЛЭГЧДИЙН БОЛГООМЖЛОЛ
9.5 Жирэмсэн эмэгтэйчүүд
Энэ эмийг жирэмсэн эсвэл жирэмсэн байж болзошгүй эмэгтэйд зөвхөн эмчилгээний үр нөлөө нь эмийн хэрэглээнээс гарч болзошгүй сөрөг үр дагаврааас давуутай тохиолдолд хэрэглэнэ.

Амьтан(харх)-д хийсэн судалгаагаар, ураг болон нярайд хөгжлийн хоцрогдол ажиглагдсан гэж мэдээлэгдсэн.

9.6 Хөхүүл эмэгтэйчүүд

Эмчилгээний үр ашиг болон хөхөөр хооллолтын ач холбогдлыг харгалзан хөхөөр хооллолтыг үргэлжлүүлэх эсэхийг шийдвэрлэнэ. Амьтан(харх)-д хийсэн туршилтаар энэ эм нь хөхний сүүгээр ялгардаг болох нь тогтоогдсон.

9.7 Хүүхдийн хэрэглээ

Хүүхдэд эмнэлзүйн судалгаа хийгдээгүй.

9.8 Өндөр настны хэрэглээ

Эмчлүүлэгчийг сайтар хянаж, тунг бууруулах зэрэг зохих арга хэмжээг авна. Өндөр настнуудад физиологийн үйл ажиллагаа ерөнхийдөө буурсан байдаг.

11. ГАЖ НӨЛӨӨ

Дараах гаж нөлөө илэрч болзошгүй. Эмчлүүлэгчдийг анхааралтай хянаж, ямар нэгэн хэвийн бус өөрчлөлт илэрвэл энэ эмийн хэрэглээг зогсоох зэрэг тохирох арга хэмжээг авна.

11.2 Бусад гаж нөлөө

	0.1% - <1%	Тохиолдол тодорхойгүй
Ходоод гэдэсний талаас	Хоолны дуршил буурах, суулгалт, өтгөн хаталт, дотор муухайрах, хэвлийгээр өвдөх, ам цангах	
Элэгний талаас		Элэгний үйл ажиллагааны алдагдал
Зүрх судасны талаас	Толгой эргэх, байрлал хамааралт толгой эргэх	Зүрх дэлсэх, халуун оргих
Сэтгэц мэдрэлийн талаас	Нойрмоглох, бие сульдах, толгой өвдөх, чих шуугих	Нойргүйдэл
Хэт мэдрэгшил	Тууралт, загатнаа	Чонон хөрвөс

14. ХЭРЭГЛЭЭТЭЙ ХОЛБООТОЙ АНХААРУУЛГА

14.1 Эмийг олгохтой холбоотой анхааруулга

PTP(press-through package) савлагаатай эмийг хэрэглэхийн өмнө савлагаанаас бүрэн салгаж хэрэглэх талаар эмчлүүлэгчдэд зааварчилна. PTP савлагааг санамсаргүй залгисан тохиолдолд түүний хурц ирмэг нь улаан хоолойн салстыг гэмтээж, цоорол үүсгэж болзошгүй бөгөөд улмаар голтын үрэвсэл зэрэг ноцтой хүндрэл үүсэх эрсдэлтэй.

16. ФАРМАКОКИНЕТИК

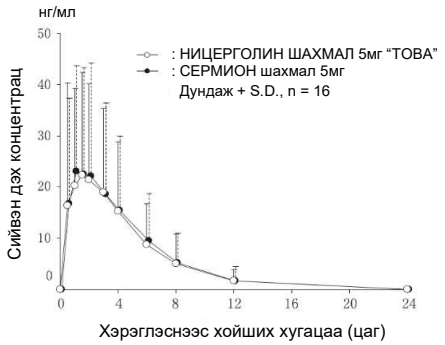
16.1 Цусан дахь түвшин

16.1.1 Ницерголиныг эрүүл, насанд хүрэгчдэд 15мг тунгаар уулгахад хурдан шимэгдсэн ба цусны сийвэн дэх концентрац нь уулгаснаас хойш 2-4 цагийн дараа хамгийн дээд хэмжээнд хүрсэн.[1)]

16.1.2 Биотэнцэхүйн сорил

Солбицон турших судалгааны аргаар эрүүл, насанд хүрсэн эрэгтэйчүүдэд өлөн үед нь НИЦЕРГОЛИН ШАХМАЛ 5мг “ТОВА” ба Хяналтын эм болох СЕРМИОН шахмал 5мг-аас тус бүр 8 шахмалыг(нийт 40мг ницерголинтой тэнцэх) нэг удаагийн тунгаар уулгасан. Дараа нь үндсэн идэвхтэй метаболит болох “10-метокси-1,6-диметилэрголин-8β-метанол”-ийн цусны сийвэн дэх концентрацийг хэмжиж, фармакокинетикийн үзүүлэлтүүдийн(AUC, Cmax) өгөгдөлд статистик боловсруулалт хийхэд эдгээр эмүүд нь биотэнцэхүйц болох нь батлагдсан.[2)]

(Тэмдэглэл) Энэ эмийн батлагдсан тун болон хэрэглэх арга нь: “Насанд хүрэгчид ницерголиныг хоногт 1 шахмалаар 3(15мг) удаа ууна. Эмчлүүлэгчийн нас болон шинж тэмдгүүдээс шалтгаалан тунг өөрчилж болно.”



	Эмийн тун (ницерголин)	Тогтоогдсон үзүүлэлт		Лавлагаа үзүүлэлт	
		AUC_{0-24} (нг•цаг/мл)	Cmax (нг/мл)	Tmax (цаг)	$T_{1/2}$ (цаг)
НИЦЕРГОЛИН ШАХМАЛ 5мг "ТОВА"	8 шахмал (40мг)	133.0±123.1	28.48±23.77	1.25±0.98	2.57±0.69
СЕРМИОН шахмал 5мг	8 шахмал (40мг)	137.9±135.4	28.25±24.87	1.47±0.94	2.88±0.83

(Дундаж үзүүлэлт ±стандарт хазайлт.,n=16)

Сийвэнгийн концентрац болон AUC, Cmax зэрэг үзүүлэлтүүд нь оролцогчдыг сонгосон байдал, биеийн шингэний дээж авах давтамж ба хугацаа зэрэг судалгааны нөхцөлөөс хамааран ялгаатай байж болно.

16.3 Тархалт

16.3.1 Эдийн тархалт

Эр харханд ^{3}H-ницерголиныг (5мг/кг) тунгаар уулгахад бүх бие дэх цацраг идэвхт чанар нь 30-60 минутын дараа дээд хэмжээндээ хүрсэн. Цацраг идэвхт чанар элэг, шүлсний булчирхай, бөөр, уушги, зүрхний булчинд өндөр түвшинд, цус болон булчинд дунд зэрэг, харин тархинд бага хэмжээгээр тодорхойлогдсон.[3)]

16.3.2 Уурагтай холбогдох хувь

^{3}H-ницерголины хүний сийвэнгийн уурагтай холбогдох хувь нь 10-100нг/мл концентрацийн хязгаарт 93%-95% байсан (*in vitro*, хэт шүүлтүүрийн арга).[3)]

16.5 Ялгаралт

Эрүүл, насанд хүрэгчдэд ницерголин шахмал 5мг-аас 8 шахмалыг уулгахад, хэрэглэсэн тун ихэвчлэн метаболит хэлбэрээр шээсээр ялгарсан бөгөөд 24 цаг хүртэлх хугацаанд шээсээр ялгарах хувь нь 51% байсан.[4)]

(Тэмдэглэл) Энэ эмийн батлагдсан тун болон хэрэглэх арга нь: "Насанд хүрэгчид ницерголиныг хоногт 1 шахмалаар 3(15мг) удаа ууна."

17. ЭМНЭЛЗҮЙН СУДАЛГАА

17.1 Аюулгүй байдал ба үр нөлөөний талаарх эмнэлзүйн судалгаа

17.1.1 Япон Улсад хийгдсэн дахин үнэлгээний судалгаа

Ницерголин эмийг давхар нуувар, плацебо бүлэгтэй харьцуулсан судалгаагаар, тархины шигдээсийн хожуу үр дагаврааc үүдэлтэй гипобулиа болон сэтгэцийн шинж тэмдгүүдийн ерөнхий сайжралд статистикийн хувьд ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн ажиглагдсан.[5)]

Үнэлгээний үзүүлэлт	Эмийн бүлэг	"Сайжирсан" буюу түүнээс дээш үнэлгээ	Үр дүн
Сэтгэцийн шинж тэмдгүүдийн ерөнхий сайжрал	Ницерголин Плацебо	34.5% 13.5%	Статистикийн хувьд ач холбогдол бүхий ялгаатай
Гипобулиагийн ерөнхий сайжрал	Ницерголин Плацебо	29.9% 9.4%	Статистикийн хувьд ач холбогдол бүхий ялгаатай

18. ЭМ СУДЛАЛ

18.1 Үйлдлийн механизм

Ницерголин нь тархины судсыг сонгомлоор өргөсгөж, цусан хангамжийг нь нэмэгдүүлдэг. Ялтас эсийн бөөгнөрлийг дарангуйлж, улаан эсийн уян хатан чанарыг сайжруулан, ялтас идэвхжүүлэгч хүчин зүйл(PAF)-ийн үүсэлтийг саатуулснаар цусны урсамтгай чанарыг нэмэгдүүлэн тархины цусны эргэлтийг сайжруулдаг. Ницерголин нь тархинд ацетилхолин болон допамины мэдрэлийн сэрэл дамжуулах үйл ажиллагааг дэмжин тархины ишеми болох үед глюкоз, аденозинтрифосфат(ATP), пируватын хүчил зэрэг энергийн солилцоог эрчимжүүлж, тархины бодисын солилцоог сайжруулдаг.[6)-13)]

18.2 Тархины цусан хангамжийг сайжруулах нөлөө

18.2.1 Тархины судасны эмгэгтэй эмчлүүлэгчдэд ницерголин нь гүрээний дотор артер ба нурууны нугалмын артерийн цусны урсгалыг нэмэгдүүлж, ишемийн голомт дахь цусан хангамжийг сайжруулдаг болох нь батлагдсан.[13),14),15)]

18.2.2 Туршилтын аьтан(муур)-д хийсэн судалгаагаар, ницерголин нь хэрэглэх тунгаас хамааралтайгаар эрүүний дотор артерийн цусны урсгалыг нэмэгдүүлсэн нь батлагдсан.[16)]

18.3 Цусны урсамтгай чанарыг сайжруулах нөлөө

Ницерголин нь эрүүл, насанд хүрэгчид болон тархины судасны эмгэгтэй эмчлүүлэгчдэд аденозин дифосфат(ADP) эсвэл коллагенаар өдөөгдсөн ялтас эсийн бөөгнөрлийг саатуулж, улаан эсийн уян хатан чанарыг сайжруулдаг болохыг баталсан.[6),17)]

18.4 Мэдрэлийн сэрэл дамжуулалтын тогтолцоонд үзүүлэх нөлөө

18.4.1 Ницерголин нь туршилтын амьтан болох хархны тархинд холтослог болон гиппокамп дахь насжилттай холбоотой буурсан холинацетилтрансфераза(CAT) ферментийн идэвх, мускарин ацетилхолины рецепторын холбогдох чадварыг сэргээсэн.[18)]

18.4.2 Ницерголин нь туршилтын амьтан болох харханд насжилттай холбоотойгоор буурсан гиппокамп дахь ацетилхолины ялгаралтыг сэргээсэн.[19)]

18.4.3 Ницерголин нь туршилтын амьтан болох хулганад ацетилхолинэстераза(AChE) ферментийг сонгомлоор дарангуйлж, гиппокамп дахь ацетилхолины агууламжийг нэмэгдүүлсэн.[7)]

18.4.4 Туршилтын амьтан болох харханд ницерголиныг удаан хугацаагаар хэрэглэхэд допамины эргэлтийг дэмждэг болохыг харуулсан.[8)]

18.5 Тархины энергийн солилцоог сайжруулах нөлөө

18.5.1 Ницерголин нь туршилтаар үүсгэсэн тархины ишеми, хүчилтөрөгчийн дутагдалтай хулганы загварт тархины энергийн солилцооны алдагдлыг сайжруулсан.[9), 20)]

18.5.2 Ницерголин нь туршилтаар үүсгэсэн тархины шигдээстэй хөгшин хархны загварт глюкозын шимэгдэлт, зарцуулалтыг сайжруулсан.[21)]

18.6 Гавал тархины 12 хос мэдрэлийн үйл ажиллагааг сайжруулах нөлөө

18.6.1 Ницерголин нь тархины ишеми, хүчилтөрөгчийн дутагдал үүсгэсэн туршилтын амьтан(хулгана)-д тархины гэмтлээс хамгаалах нөлөө үзүүлсэн.[9),20)]

18.6.2 Ницерголин нь туршилтын амьтан болох хархны гиппокампын CA1 бүсийн мэдрэлийн эсүүд дэх нам хүчдэлээр идэвхждэг кальцийн сувгийг(T хэв шинжийн) хориглосон.[22)]

18.6.3 Ницерголин нь тархины түр зуурын ишеми(TIA) үүсгэсэн туршилтын амьтан болох Монгол шишүүхэй загварт гиппокампын CA1 бүсийн мэдрэлийн эсүүдийн үхжилийн удаашралыг дарангуйлсан.[23)]

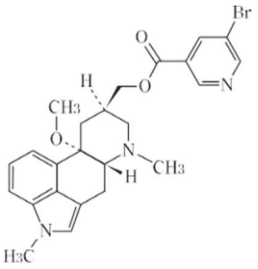
18.6.4 Ницерголин нь тархины шигдээстэй, скополаминаар сэдээгдсэн ой санамжгүйдэл үүсгэсэн туршилтын амьтад(харх, хулгана)-ын суралцах чадвар ба ой тогтоолтыг нь сэргээсэн.[21),24)]

18.7 Тархины цахилгаан бичлэгийг сайжруулах нөлөө

Тархины судасны эмгэгтэй эмчлүүлэгчдэд тархины цахилгаан бичлэгийн(электроэнцефалограф) хэвийн бус өөрчлөлтийг бууруулдаг болох нь тогтоогдсон.[17)]

19. ФИЗИК, ХИМИЙН ШИНЖ ЧАНАР

Бүтцийн томьёо:



Худалдааны бус нэршил: Ницерголин

Химийн нэршил:	[(8*R*,10*S*)-10-Метокси-1,6-диметилэрголин-8-ил]метил 5-бромопиридин-3-карбоксилат
Молекулын томьёо:	$C_{24}H_{26}BrN_3O_3$
Молекул жин:	484.39
Ерөнхий шинж:	Ницерголин нь цагаанаас цайвар шаргал өнгөтэй, талст эсвэл талст нунтаг. Энэ нь ацетонитрил, этанол(99.5), цууны ангидридад сайн уусах ба усанд уусахгүй. Гэрлийн нөлөөгөөр аажим цайвар хүрэн өнгөтэй болдог.
Хайлах хэм:	Ойролцоогоор 136°C (бүрэн задарна)

22. САВЛАГАА

100 шахмал[10 шахмал x 10:PTP]
1000 шахмал [10 шахмал x 100:PTP]
1000 шахмал [Чийг шингээгч бүхий савлагаа]

23. ЭШЛЭЛҮҮД

1) The 18th revision Japanese Pharmacopoeia explanatory. 2021; C-3891-3895
2) Internal data: Bioequivalence study
3) Mitsuo Fujiwara, et al.: Pharmacometrics. 1986; 32 (1): 31-48

4) Yoshitaka Kawai, et al.: The Clinical Report. 1986; 20 (2): 1054-1064
5) Re-evaluation of Nicergoline, an Improving Agent for Cerebral Circulation and Metabolism (June 16, 1998; Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare)
6) Fumio Kuzuya, et al.: Japanese Pharmacology & Therapeutics. 1983; 11 (9): 3627-3635
7) Matsuoka Y,et al.:Basic,Clinical,and Therapeutic Aspects of Alzheimer's and Parkinson's Diseases.1990;Vol.2:415-419
8) Moretti A,et al.:Proof of Therapeutical Effectiveness of Nootropic and Vasoactive Drugs.1985;103-110
9) Keiichi Shintomi, et al.: Folia Pharmacologica Japonica. 1986; 87 (4): 427-434
10) Moretti A.:Arzneimittelforschung.1979;29(8a):1213-1223
11) Nagakawa Y,et al.:Arzneimittelforschung.1990;40(8):862-864
12) Tsunetaka Nakamura, et al.: Journal of Clinical and Experimental Medicine. 1990; 154 (7): 447-448
13) Manabu Miyazaki: Japanese Pharmacology & Therapeutics. 1984; 12 (1): 401-407
14) Manabu Miyazaki: Japanese Pharmacology & Therapeutics. 1985; 13 (11): 6817-6821
15) Michinori Tanimoto, et al.: Japanese Pharmacology & Therapeutics. 1985; 13 (4): 2075-2084
16) Keiichi Shintomi, et al.: Folia Pharmacologica Japonica. 1986; 87 (5): 537-549
17) Giichiro Ukita, et al.: Japanese Pharmacology & Therapeutics. 1985; 13 (4): 2085-2096
18) Norio Ogawa, et al.: Geriatric Medicine. 1989; 27 (8): 1198-1204
19) Carfagna N,et al.:Neurosci Lett.1995;197(3):195-198
20) Keiichi Shintomi, et al.: Folia Pharmacologica Japonica. 1986; 87 (4): 445-456
21) Le Poncin-Lafitte M,et al.:Gerontology.1984;30(2):109-119
22) Takahashi K,et al.:Br J Pharmacol.1990;100(4):705-710
23) Hitoshi Iwasaki, et al.: Japanese Pharmacology & Therapeutics. 1990; 18 (5): 1995-2004
24) Koji Kudo, et al.: Japanese Pharmacology & Therapeutics. 1985; 13 (11): 6489-6493

26. МАРКЕТИНГИЙН ЗӨВШӨӨРӨЛ ЭЗЭМШИГЧ, г.м.

26.1 Маркетингийн зөвшөөрөл эзэмшигч

ТОВА ФАРМАЦЕВТИКАЛ Ко., Лтд.
2-11, Шинбаши хороолол, Кадома хот, Осака 571-8580
ЯПОН УЛС