

長期投与試験(105例、52週間投与、0.25~1mg/回)において、主要評価項目であるHbA1c値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.10±0.59%に対し最終評価時では6.27±0.63%(変化量-0.84±0.55%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された²⁹⁾。更に、HbA1c値6.5%未満の割合は投与開始前9.5%(10/105例)に対し、最終評価時で65.7%(69/105例)に増加した。

2. 食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤で効果不十分な2型糖尿病

1日0.25mg、0.5mg又は1mgを1日3回毎食直前12週間投与したとき、主要評価項目である最終評価時におけるHbA1c値の変化量は以下のとおりであった³⁰⁾。

投与群	HbA1c値(%)		
	投与開始前	最終評価時	最終評価時における変化量
プラセボ (n=32)	7.34±0.77	7.51±1.05	0.17±0.59 (-0.04, 0.38)
0.25mg/回 (n=32)	7.25±0.72	6.25±0.73	-1.00±0.49 (-1.18, -0.82)
0.5mg/回 (n=32)	7.35±0.82	6.12±0.66	-1.23±0.61 (-1.45, -1.00)
1mg/回 (n=32)	7.51±0.80	6.21±1.12	-1.30±0.69 (-1.54, -1.05)

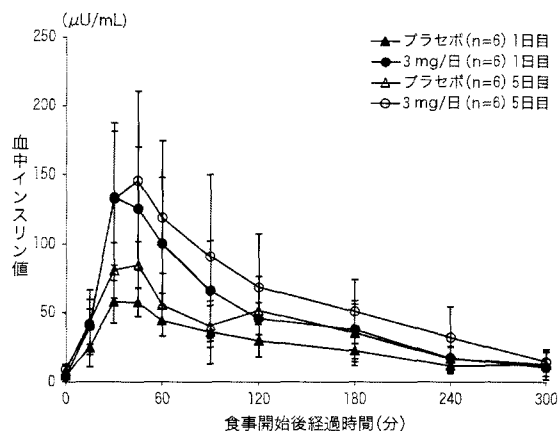
平均値±標準偏差(95%信頼区間)

長期投与試験(109例、52又は64週間投与、0.25~1mg/回)において、主要評価項目であるHbA1c値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.38±0.80%に対し、最終評価時では6.29±0.70%(変化量-1.09±0.76%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された³¹⁾。更に、HbA1c値6.5%未満の割合は投与開始前6.4%(7/109例)に対し、最終評価時で63.3%(69/109例)であった。

■薬効薬理

1. 血糖上昇抑制作用

(1)健康成人男性6例に本剤1mgを1日3回食直前に5日間反復経口投与したとき、食後早期のインスリン追加分泌が促進され、血糖値上昇が抑制された³²⁾。



(2)正常ラット及び非肥満糖尿病モデル動物であるGoto-Kakizakiラットに経口投与すると、インスリン分泌を促進し、グルコース負荷後の血糖上昇を抑制する^{33),34)}。

2. 作用機序

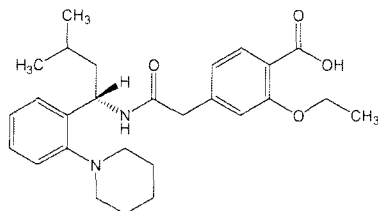
スルホニルウレア受容体を介し、ATP感受性カリウムチャンネルを閉鎖することにより、膵β細胞からのインスリン分泌を促進する^{35),36),37)}。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：レバグリニド Repaglinide

化学名：(+)-(S)-2-Ethoxy-4-[2-[13-methyl-1-(2-piperidinophenyl)butylamino]-2-oxoethyl]benzoic acid

構造式：



分子式：C₂₇H₃₆N₂O₄

分子量：452.59

性状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。メタノール、ジクロロメタン及びN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

■取扱い上の注意

本剤は吸湿により硬度が低下するため防湿性のPTPを使用している。使用直前にPTPから取り出すよう注意すること。

■包装(案)

シュアポスト錠0.25mg：[PTP] 100錠(10錠×10)、
210錠(21錠×10)、
500錠(10錠×50)

シュアポスト錠0.5mg：[PTP] 100錠(10錠×10)、
210錠(21錠×10)、
500錠(10錠×50)

■主要文献

- 1) 大日本住友製薬資料：健康成人男性における薬物動態(単回投与)
- 2) 大日本住友製薬資料：食事による薬物動態への影響
- 3) 大日本住友製薬資料：バイオアベイラビリティ試験
- 4) 大日本住友製薬資料：2型糖尿病患者における薬物動態
- 5) 大日本住友製薬資料：高齢者における薬物動態
- 6) 大日本住友製薬資料：肝機能障害患者における薬物動態
- 7) 大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 8) 大日本住友製薬資料：α-グルコシダーゼ阻害剤併用時の薬物動態
- 9) 大日本住友製薬資料：血漿タンパク結合率
- 10) 大日本住友製薬資料：健康成人男性におけるレバグリニドの代謝及び排泄
- 11) 大日本住友製薬資料：ヒト肝ミクロソームを用いたCYP阻害作用の検討
- 12) Niemi, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 77 : 468, 2005
- 13) Kajosaari, J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 78 : 388, 2005
- 14) Niemi, M. et al. : Diabetologia, 46 : 347, 2003
- 15) 大日本住友製薬資料：シメチジンとの薬物相互作用
- 16) 大日本住友製薬資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用
- 17) 大日本住友製薬資料：リファンピシンとの薬物相互作用
- 18) Bidstrup, T.B. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 60 : 109, 2004
- 19) 大日本住友製薬資料：シンバスタチンとの薬物相互作用
- 20) 大日本住友製薬資料：経口避妊薬との薬物相互作用
- 21) 大日本住友製薬資料：ニフェジピンとの薬物相互作用
- 22) Niemi, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 70 : 58, 2001
- 23) Niemi, M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 57 : 441, 2004
- 24) 大日本住友製薬資料：ジゴキシンとの薬物相互作用
- 25) 大日本住友製薬資料：ワルファリンとの薬物相互作用
- 26) 大日本住友製薬資料：テオフィリンとの薬物相互作用
- 27) 大日本住友製薬資料：単剤後期第2相試験
- 28) 大日本住友製薬資料：単剤実薬対比較試験(投稿準備中)
- 29) 大日本住友製薬資料：単剤長期投与試験
- 30) 大日本住友製薬資料：α-GI併用後期第2相試験
- 31) 大日本住友製薬資料：α-GI併用長期投与試験
- 32) 大日本住友製薬資料：健康成人男性における薬物動態及び薬力学的特性(反復投与)
- 33) 大日本住友製薬資料：レバグリニドの血糖上昇抑制作用(正常ラット)
- 34) 大日本住友製薬資料：レバグリニドの血糖上昇抑制作用(Goto-Kakizakiラット)
- 35) Gromada, J. et al. : Diabetologia, 38 : 1025, 1995
- 36) Fuhlendorff, J. et al. : Diabetes, 47 : 345, 1998
- 37) Hansen, A.M. et al. : Diabetes, 51 : 2789, 2002

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。
大日本住友製薬株式会社
〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

提携

ノボ ノルディスクA/S デンマーク novo nordisk®



(新聞発表用)

1	販売名	フェブリク錠 10 mg、フェブリク錠 20 mg、フェブリク錠 40 mg
2	一般名	フェブキソスタット (Febuxostat)
3	申請者名	帝人ファーマ株式会社
4	成分・含量	フェブリク錠 10 mg (1 錠中フェブキソスタット 10 mg 含有) フェブリク錠 20 mg (1 錠中フェブキソスタット 20 mg 含有) フェブリク錠 40 mg (1 錠中フェブキソスタット 40 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはフェブキソスタットとして1日 10 mg より開始し、1日 1 回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回 40 mg で、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回 60 mg とする。
6	効能・効果	痛風、高尿酸血症
7	備考	・「添付文書(案)」は、別紙として添付 ・本剤は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤である。

フェブリク錠 10 mg

フェブリク錠 20 mg

フェブリク錠 40 mg

添付文書（案）

帝人ファーマ株式会社

1.8 添付文書（案）
 1.8.1 添付文書（案）
 2011年 月作成（第1版）

日本標準商品分類番号	873949
------------	--------

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤

高尿酸血症治療剤

フェブリク®錠 10 mg

フェブリク®錠 20 mg

フェブリク®錠 40 mg

承認番号	10mg	
	20mg	
	40mg	
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2008年4月	

フェブキソスタット製剤

Feburic[®] Tablets 10 mg, 20 mg, 40 mg

【貯 法】 室温保存
 【使用期限】 外箱に表示

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

販売名		フェブリク錠 10mg	フェブリク錠 20mg	フェブリク錠 40mg
剤形		錠剤		
有効成分	名称	フェブキソスタット		
	含量（1錠中）	10 mg	20 mg	40 mg
添加物		乳糖、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール		
色調・性状		白色～微黄色、円形のフィルムコーティング錠	白色～微黄色、円形の割線入りフィルムコーティング錠	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径	約 7mm	約 7mm	約 9mm
	厚さ	約 3mm	約 3mm	約 4mm
質量		約 132mg	約 132mg	約 261mg
識別コード		TJN FET: 10	TJN FET: 20	TJN FET: 40

【効能・効果】

痛風、高尿酸血症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。
- (2) 女性患者における安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

【用法・用量】

通常、成人にはフェブキソスタットとして1日10mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回40mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回60mgとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので、本剤の投与は10mg 1日1回から開始し、投与開始から2週間以降に20mg 1日1回、投与開始から6週間以降に40mg 1日1回投与とするなど、徐々に増量すること（「臨床成績」の項参照）。なお、増量後は経過を十分に観察すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 重度の腎機能障害のある患者〔使用経験が少なく安全性が確立していない〕
 - (2) 肝機能障害のある患者〔使用経験が少なく安全性が確立していない〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがあるため、本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。
 - (2) 本剤投与中は甲状腺関連の所見の有無を確認し、異常が認められた場合には甲状腺機能関連の検査を実施すること。

3. 相互作用

(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
メルカプトプリン水和物 (ロイケリン) アザチオプリン (イムラン、アザニン)	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	アザチオプリンの代謝物メルカプトプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール (類薬) で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン	幻覚、振戦、神経障害等のビダラビンの副作用を増強する可能性がある。	ビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、ビダラビンの代謝を抑制し、作用を増強させることがアロプリノール (類薬) で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
ジダノシン	ジダノシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ジダノシンの投与量に注意すること。	ジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、健康成人及び HIV 患者においてジダノシンの Cmax 及び AUC が上昇することがアロプリノール (類薬) で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 2) 過敏症 (頻度不明) : 全身性皮疹、発疹などの過敏症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適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて減量、投与中止などの適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明	1~5%未満	1%未満
内分泌系				TSH 増加
神経系	頭痛 ^{注1)}			手足のしびれ感、浮動性めまい、傾眠
心臓				心電図異常
胃腸				下痢、腹部不快感、悪心、腹痛
肝・胆道系			肝機能検査値異常 [ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加等]	
皮膚				発疹
筋骨格系			関節痛	四肢痛、四肢不快感、CK (CPK) 増加
腎及び尿路				β-N アセチル D グルコサミナーゼ増加、尿中 β2 ミクログロブリン増加
その他				倦怠感、口渇、血中トリグリセリド増加、CRP 増加

注1) 国内の臨床試験では認められず、外国において認められている。

5. 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ことが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

4. 副作用

承認時までの安全性評価対象 1,027 例中 228 例 (22.2%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。内訳は、自他覚的副作用が 80 例 (7.8%)、臨床検査値異常が 81 例 (7.9%)、痛風関節炎は 105 例 (10.2%) であった。主な自他覚的副作用は関節痛 12 例 (1.2%)、四肢不快感 9 例 (0.9%)、四肢痛 9 例 (0.9%)、下痢 8 例 (0.8%)、倦怠感 5 例 (0.5%) 等であった。副作用とされた臨床検査値の異常は、肝機能検査値異常 36 例 (3.5%)、TSH 増加 9 例 (0.9%)、尿中 β2 ミクログロブリン増加 8 例 (0.8%)、CK (CPK) 増加 5 例 (0.5%) 等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 肝機能障害 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど、患者の

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験 (ラット) で本剤が乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験 (ラット) における出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の 12 mg/kg/日 (60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の 11.1 倍) 以上で出生児の腎臓にキサンチンと推定される結晶沈着あるいは結石、48 mg/kg/日 (60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の 39.3 倍) で離乳率の低下、体重低値などの発育抑制、甲状腺の大型化及び甲状腺重量増加の傾向が認められている。¹⁾]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]

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に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を誘発することが報告されている]。

9. その他の注意

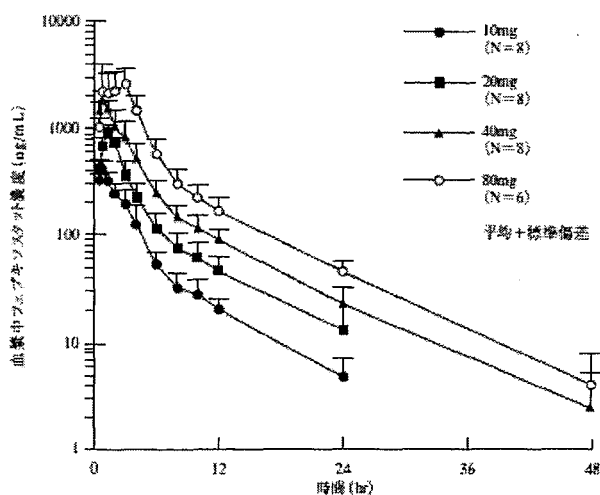
げっ歯類を用いた104週間投与によるがん原性試験において、最高用量群（ラット 24 mg/kg/日〔60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 25（雄）及び 26（雌）倍〕、マウス 18.75 mg/kg/日〔60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 4（雄）及び 12（雌）倍〕の膀胱にキサンチンと推定される結晶沈着・結石が認められ、マウスの 18.75 mg/kg/日（雌）及びラットの 24 mg/kg/日（雄）に膀胱腫瘍（移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌）の発生頻度の増加が認められた。マウスでは膀胱にキサンチン結晶・結石が生成しない条件下で、膀胱移行上皮の過形成は認められなかった。げっ歯類では、結晶・結石などによる機械的刺激が長時間持続することにより、膀胱粘膜の腫瘍性変化が誘発されるとの報告がある。また、臨床試験において、キサンチン結晶・結石を疑わせる尿沈渣所見はなかった²⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性 30 例に、フェブキソスタットとして 10、20、40 及び 80 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中フェブキソスタットの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである^{3) 4)}。



用量	薬物動態パラメータ			
	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)
10 mg (N=8)	1537.0±430.9	496.2±166.0	6.2±0.9	1.4±1.1
20 mg (N=8)	3296.2±751.9	1088.3±178.9	6.2±1.1	1.3±0.5
40 mg (N=8)	7085.2±1341.2	2270.3±866.7	7.3±1.8	1.2±0.8
80 mg (N=6)	13300.5±3032.3	3765.3±1008.3	6.9±1.8	1.9±1.0

(平均値±標準偏差)

(2) 反復投与

健康成人男性 6 例に、フェブキソスタットとして 40-mg を朝食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中フェブキソスタット濃度は投与開始後 3 日で定常状態に達し、反復投与による蓄積性は認められなかった⁵⁾。

用量	観察日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0,24hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
40 mg/日 (N=6)	1 日目	1019.1± 343.2	1.8±0.8	3658.5± 625.6	6.3±1.6
	7 日目	1299.8± 312.6	1.5±0.3	4442.1± 729.5	8.8±2.2

(3) 反復投与（高尿酸血症患者）

高尿酸血症患者 10 例にフェブキソスタット 10 mg/日 で 2 週間、20 mg/日 を 4 週間 1 日 1 回朝食後に投与したとき、投与開始後 6 週における薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。

投与群	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0,24hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20mg (N=10)	541.8± 227.8	2.2±1.6	2092.3± 463.2	8.2±2.4

(4) 食事の影響

健康成人 16 例に、フェブキソスタット 40 mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて、C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 28 及び 18% 低下した³⁾。

投与群	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
絶食下投与 (N=16)	2049.1± 782.3	1.2±0.8	6538.3± 1263.0	6.8±1.7
食後投与 (N=16)	1456.0± 514.8	1.8±1.0	5321.6± 910.4	6.3±1.5

2. 特殊集団における薬物動態

(1) 腎機能低下患者

軽度（5 例）及び中等度（7 例）の腎機能低下患者にフェブキソスタット 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間反復経口投与したとき、投与後 7 日における軽度腎機能低下群のフェブキソスタットの C_{max} は腎機能正常群（9 例）と変わらなかったが、AUC_{0,24hr} は腎機能正常群に比較して 53% 増加した。中等度腎機能低下群の C_{max} 及び AUC_{0,24hr} は腎機能正常群に比較して、それぞれ 26 及び 68% 増加した⁷⁾。

軽度（6 例）、中等度（7 例）及び重度（7 例）の腎機能低下患者にフェブキソスタット 80 mg を 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復経口投与したとき、投与後 7 日におけるフェブキソスタットの C_{max} 及び AUC_{0,24hr} は、腎機能正常群（11

例)に比較して軽度、中等度、重度腎機能低下群でそれぞれ41及び48%、2及び48%、4及び76%上昇した(外国人のデータ)⁸⁾。

(2) 肝機能低下患者

軽度(8例)及び中等度(8例)の肝機能低下患者(Child-Pugh A、B)にフェブキソスタット80mgを1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、軽度肝機能低下群の投与後7日におけるフェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{0,24hr}は、肝機能正常群(11例)と比較してそれぞれ24及び30%上昇した。また、中等度肝機能低下群のC_{max}及びAUC_{0,24hr}はそれぞれ53及び55%上昇した(外国人のデータ)⁹⁾。

(3) 高齢者及び性別の影響

高齢者(65歳以上、24例)と若年者(18~40歳、24例)にフェブキソスタット80mgを1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、投与後7日における高齢者のC_{max}及びAUC_{0,24hr}は若年者に対してそれぞれ1%低下及び12%上昇した。また、女性被験者群(24例)のC_{max}及びAUC_{0,24hr}は男性被験者群(24例)に比較してそれぞれ24及び12%高かった(外国人のデータ)¹⁰⁾。

(注) 本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60mg/日である。

3. 蛋白結合率

フェブキソスタット(0.4~10 µg/mL 添加時)のヒト血漿蛋白結合率は97.8~99.0%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった(in vitro 試験)¹¹⁾。

4. 代謝・排泄

(1) フェブキソスタットの主な代謝経路はグルクロン酸抱合反応であった。また、その他に複数の酸化代謝物、それらの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体に代謝された¹²⁾。フェブキソスタットのCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及びCYP3A4/5に対する阻害は認められなかった。一方、フェブキソスタットのCYP2C8及びCYP2D6に対するKi値はそれぞれ20及び40 µmol/Lであった(ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験)^{11) 13)}。

フェブキソスタットはCYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5を誘導しなかった(ヒト初代肝細胞を用いた in vitro 試験)¹³⁾。

(2) 健康成人男性24例にフェブキソスタットとして10、20、40mgを絶食下单回経口投与したとき、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキソスタットの尿中排泄率はそれぞれ2.1~3.8%及び2.2~3.9%であった。また、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキソスタットのグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ46.7~49.7%及び49.0~51.6%であった³⁾。

(3) 健康成人男性6例に¹⁴C-フェブキソスタットとして80mgを含有する液剤を、絶食下单回経口投与したとき、投与後4時間までの血漿中総放射能に対するフェブキソスタット及びそのグルクロン酸抱合体の割合はそれぞれ83.8~95.8%及び2.3~6.8%であった。投与後48時間までのフェブキソスタットの尿中排泄率(投与量に対する割合、以下同様)は1.1~3.5%、投与後120時間までの糞中排泄率は7.8~15.8%であった。また、代謝物を含めた総放射能の投与後216時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ49.1及び44.9%であった¹²⁾(外国人のデータ)。

(注) 本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60mg/日である。

5. 薬物相互作用

(1) 制酸剤の影響

健康成人24例に制酸剤(5mL中に水酸化マグネシウム200mg及び水酸化アルミニウム225mgを含有する配合剤)を単回経口投与後にフェブキソスタット80mgを単回経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ32及び15%低下した(外国人のデータ)¹⁴⁾。

(2) コルヒチンの影響及びコルヒチンへの影響

健康成人22例にフェブキソスタット40mgを1日1回7日間反復経口投与し、更に4~7日目にコルヒチンを1.2mg/日で1日2回反復経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{0,24hr}はそれぞれ12及び7%上昇した(外国人のデータ)¹⁵⁾。

健康成人26例にフェブキソスタット120mgを1日1回及びコルヒチンを1.2mg/日で1日2回14日間反復経口投与したとき、コルヒチンの朝食前投与もしくは夕食後投与後のC_{max}はそれぞれ12%低下及び2%上昇した。また、AUC_{0,24hr}は3%低下した。¹⁵⁾

(3) インドメタシンの影響及びインドメタシンへの影響

健康成人26例にフェブキソスタット80mgを1日1回及びインドメタシン100mg/日で1日2回5日間反復経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}は7%低下し、AUC_{0,24hr}は2%上昇した。また、インドメタシンのC_{max}及びAUC_{0,24hr}の低下は2%以内であった(外国人のデータ)¹⁶⁾。

(4) ナプロキセンの影響及びナプロキセンへの影響

健康成人25例にフェブキソスタット80mgを1日1回及びナプロキセン1000mg/日を1日2回7日間反復経口投与したとき、ナプロキセンの併用により、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{0,24hr}はそれぞれ28及び40%上昇した。一方、フェブキソスタットの併用によるナプロキセンのC_{max}の上昇及びAUC_{0,24hr}の低下は1%以内であった(外国人のデータ)¹⁶⁾。

(5) デシプラミンへの影響

健康成人18例にフェブキソスタット120mgを1日1回9日間反復経口投与し、投与開始後6日にデシプラミン(国内未承認)25mgを単回経口投与したとき、デシプラミンのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ16及び22%上昇した(外国人のデータ)¹⁷⁾。

(6) ワルファリンナトリウムへの影響

健康成人13例にフェブキソスタット120mgとワルファリンナトリウム(国内未承認)(用量はINRを基準に設定)を1日1回14日間反復経口投与したとき、R-及びS-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{0,24hr}の上昇は5%以内であった。また、ワルファリンの薬力学の変化(INR_{max}の上昇、INR_{mean,24h}の低下及び第VII因子活性平均値の上昇)は7%以内であった(外国人のデータ)¹⁸⁾。

健康成人27例にフェブキソスタット80mgとワルファリンナトリウム(国内未承認)(用量はINRを基準に設定)を1日1回14日間反復経口投与したとき、R-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{0,24hr}の低下は2%以内であった。また、S-ワルファリンのC_{max}の低下及びAUC_{0,24hr}の上昇は1%以内であった。また、ワルファリンの薬力学の変化(INR_{max}とINR_{mean,24h}の低下及び第VII因子活性平均値の上昇)は4%以内であった(外国人のデータ)¹⁸⁾。

(7) ヒドロクロロチアジドの影響

健康成人33例にフェブキソスタット80mgとヒドロクロロチアジド50mgを単回経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{inf}の上昇は4%以内であった(外国人のデータ)¹⁹⁾。

(8) テオフィリンへの影響

健康成人23例にフェブキソスタット80mgを1日1回7日間反復経口投与し、投与開始後5日にテオフィリン

400 mgを単回経口投与したとき、テオフィリンのC_{max}及びAUC_{inf}の上昇は5%以内であった(外国人のデータ)²⁰⁾。

(9) ロシグリタゾンへの影響

健康成人36例にフェブキソスタット120 mgを1日1回9日間反復経口投与し、投与開始後5日にロシグリタゾン(国内未承認)4 mgを単回経口投与したとき、ロシグリタゾンのC_{max}の低下及びAUC_{inf}の上昇は6%以内であった²¹⁾。

【臨床成績】

(1) 痛風を含む高尿酸血症患者202例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験を行った。本剤10 mg/日から投与を開始し、各群の固定維持用量(20、40、60又は80 mg/日)まで用量を段階的に増量した。増量のタイミングは投与開始後2、6及び10週とし、これ以降16週まで用量を維持した。投与開始後16週時(各群の維持用量まで用量を段階的に増量した期間を含む)に、血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した患者の割合(達成率)及び各投与期間での痛風関節炎の発現割合は、下表のとおりであった²²⁾。

投与開始後16週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率

投与群	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率	プラセボ群との差	95%信頼区間(%)
プラセボ(38例)	2.6%	-	-
20 mg/日(43例)	46.5%	43.9%	28.1~59.6
40 mg/日(41例)	82.9%	80.3%	67.7~92.9
60 mg/日(36例)	83.3%	80.7%	67.5~93.9
80 mg/日(41例)	87.8%	85.2%	73.9~96.4

痛風関節炎の発現割合

	0-2週以下	2週超 6週以下	6週超 10週以下	10週超 16週以下
プラセボ(38例)	0.0%	5.3%	2.6%	2.7%
20 mg/日群(43例)	0.6% (10 mg/日)	2.5% (20 mg/日)	4.9% (20 mg/日)	2.4% (20 mg/日)
40 mg/日群(41例)			7.5% (40 mg/日)	
60 mg/日群(36例)			8.8% (60 mg/日)	
80 mg/日群(41例)			17.9% (80 mg/日)	

() 内は当該時期の本剤の用量

(注) 本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60 mg/日である。

(2) 痛風を含む高尿酸血症患者244例を対象としたアロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験を行った。本剤10 mg/日又はアロプリノール100 mg/日を12日間投与し、その後、それぞれ40 mg/日又は200 mg/日に増量し44日間投与した。投与開始後8週の血清尿酸値変化率(主要評価項目)において、本剤40 mg/日群のアロプリノール200 mg/日に対する非劣性が示された(P<0.001: 非劣性マージンは5%)。また、投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率(副次評価項目)は、本剤40 mg/日群82.0%、アロプリノール200 mg/日群70.0%であった。各投与期間での痛風関節炎の発現割合は下表のとおりであった²³⁾。

投与開始後8週の血清尿酸値変化率(%)

投与群	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値 変化率 ^{a)} (%)	変化率の群間 差 [95%信頼区間] (%)	共分散 分析
	平均(標準偏差)	平均(標準偏差)		
アロプリノール 200 mg/日 (120例)	8.89(1.24)	-35.2(14.7)	-6.24 [-9.65, -2.84]	P<0.001*
本剤 40 mg/日 (122例)	8.83(1.32)	-41.5(12.1)		

a) 血清尿酸初期値(投与開始前の血清尿酸値)に対する投与開始後8週の血清尿酸値の変化率

*非劣性検定におけるP値

痛風関節炎の発現割合

投与群	0~12日以下	12日超 6週以下	6週超 8週以下
アロプリノール 200 mg/日 (121例)	1.7% (100 mg/日)	3.3% (200 mg/日)	0.9% (200 mg/日)
本剤群 40 mg/日 (122例)	1.6% (10 mg/日)	5.7% (40 mg/日)	3.3% (40 mg/日)

() 内は当該時期のアロプリノール又は本剤の用量

(3) 血清尿酸値9.0 mg/dL以上の痛風を含む高尿酸血症患者171例を対象とした長期投与試験を実施した。10 mg/日から投与を開始し、投与開始後3週目に20 mg/日、投与開始後7週目に40 mg/日に増量した。投与開始後10週目の血清尿酸値が6.0 mg/dLを超えていた場合は投与開始後15週目より60 mg/日に増量し、血清尿酸値が6.0 mg/dL以下の場合は40 mg/日を維持した。投与開始後18週、26週、52週で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した患者の割合(達成率)は、40 mg投与群では、それぞれ93.5、91.5、86.4%、また、60 mg投与群では、それぞれ74.4、71.4、87.5%であった²⁴⁾。

【薬効薬理】

1. 作用機序

- フェブキソスタットは、尿酸生成を掌るキサンチンオキシダーゼの酸化型(Ki値: 0.6 nmol/L)、還元型(Ki値: 3.1 nmol/L)をいずれも阻害することにより、尿酸生成を抑制する(in vitro試験)²⁵⁾。
- フェブキソスタットは、他の主要なプリン・ピリミジン代謝酵素の活性に影響を及ぼさず、キサンチンオキシダーゼを選択的に阻害する(in vitro試験)²⁵⁾。

2. 薬理作用

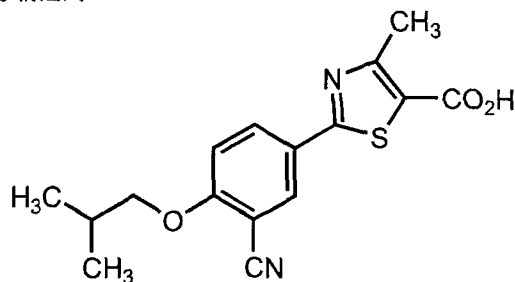
- 血中尿酸低下作用
ラット(正常、高尿酸血症モデル)でフェブキソスタットは経口投与により、血中尿酸値を低下させた²⁶⁾。
- 尿中尿酸低下作用
ラットでフェブキソスタットは経口投与により、尿中尿酸値を低下させた²⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェブキシostat (Febuxostat)

化学名：2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid

化学構造式：



分子式：C₁₆H₁₆N₂O₃S

分子量：316.37

融点：約 209°C (分解)

性状：白色の粉末。N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、メタノール及びアセトニトリルに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

【包装】

フェブリク錠 10mg

PTP：140錠 (14錠×10)

フェブリク錠 20mg

PTP：70錠 (14錠×5)、500錠 (10錠×50)

瓶：500錠 (プラスチック製瓶入り)

フェブリク錠 40mg

PTP：140錠 (14錠×10)

【主要文献】

- 1) 社内報告：生殖発生毒性 (ラット), 2010
- 2) 社内報告：がん原性 (マウス、ラット), 2010
- 3) 社内報告：血漿中濃度及び排泄 (健康成人、単回), 2010
- 4) 社内報告：血漿中濃度 (健康成人、単回), 2010
- 5) 社内報告：血漿中濃度 (健康成人、反復), 2010
- 6) 社内報告：血漿中濃度 (高尿酸血症患者、反復), 2010
- 7) 社内報告：血漿中濃度 (腎機能低下患者、反復), 2010
- 8) Mayer MD.et al.: Am J Ther. 2005 Jan-Feb;12(1):22-34.
- 9) Khosravan R.et al.: J Clin Pharmacol.2006;46(1):88-102
- 10) Khosravan R.et al.: J Clin Pharmacol.2008;48(9):1014-24
- 11) Mukoyoshi,M.et al.:Xenobiotica.,38(5)496,2008.
- 12) Grabowski, B. A. et al.: J Clin Pharmacol., 2010 Mar 30. [Epub ahead of print]
- 13) 社内報告：代謝 (ヒト), 2010
- 14) Khosravan R.et al.:Br J Clin Pharmacol. 2008;65(3):355-63.
- 15) 社内報告：薬物相互作用 (コルヒチン), 2010
- 16) Khosravan R.et al.:J Clin Pharmacol. 2006;46(8):855-66.
- 17) 社内報告：薬物相互作用 (デシプラミン), 2010
- 18) 社内報告：薬物相互作用 (ワルファリン), 2010
- 19) Grabowski, B. A. et al. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(1):57-64.
- 20) 社内報告：薬物相互作用 (テオフィリン), 2010
- 21) 社内報告：薬物相互作用 (ロシグリタゾン), 2010

- 22) 社内報告：プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験 (痛風を含む高尿酸血症患者), 2010
- 23) 社内報告：アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験 (痛風を含む高尿酸血症患者), 2010
- 24) 社内報告：長期投与試験 (痛風を含む高尿酸血症患者), 2010
- 25) Takano,Y.et al.: Life Sci., 76(16)1835, 2005.
- 26) 社内報告：血中及び尿中尿酸低下作用 (ラット), 2010.

【文献請求先】

主要文献に記載の社内報告につきましても下記にご請求ください。

帝人ファーマ株式会社 学術情報部

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

TEL 03-3506-4053

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第〇号 (〇年〇月付) に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

(新聞発表用)

1	販売名	レミニール錠4mg, 同8mg, 同12mg, レミニールOD錠4mg, 同8mg, 同12mg, レミニール内用液4mg/mL
2	一般名	ガランタミン臭化水素酸塩
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・分量	レミニール錠 4mg : 1錠中にガランタミンとして 4mg を含有する。 レミニール錠 8mg : 1錠中にガランタミンとして 8mg を含有する。 レミニール錠 12mg : 1錠中にガランタミンとして 12mg を含有する。 レミニール OD 錠 4mg : 1錠中にガランタミンとして 4mg を含有する。 レミニール OD 錠 8mg : 1錠中にガランタミンとして 8mg を含有する。 レミニール OD 錠 12mg : 1錠中にガランタミンとして 12mg を含有する。 レミニール内用液 4mg/mL : 1mL 中にガランタミンとして 4mg を含有する。
5	用法・用量	通常, 成人にはガランタミンとして1日8mg (1回4mgを1日2回) から開始し, 4週間後に1日16mg (1回8mgを1日2回) に増量し, 経口投与する。なお, 症状に応じて1日24mg (1回12mgを1日2回) まで増量できるが, 増量する場合は変更前の用量で4週間以上投与した後に増量する。
6	効能・効果	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
7	備考	本剤は, アセチルコリンエステラーゼ阻害作用及び, ニコチン性アセチルコリン受容体に対するアロステリック増強作用を有する薬剤である。

貯 法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）

使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号

87119

アルツハイマー型認知症治療剤

製薬
処方せん医薬品*

レミニール®錠 4mg（案）

レミニール®錠 8mg

レミニール®錠 12mg

レミニール®OD錠 4mg

レミニール®OD錠 8mg

レミニール®OD錠 12mg

レミニール®内用液 4mg/mL

	承認番号	薬価収載	販売開始	国際誕生
錠 4mg				2000年3月
錠 8mg				
錠 12mg				
OD錠 4mg				
OD錠 8mg				
OD錠 12mg				
内用液 4mg/mL				

REMINYL Tablets, OD Tablets, Oral Solution

ガランタミン臭化水素酸塩錠、口腔内崩壊錠、内用液

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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

【組成・性状】

<レミニール錠>

販売名	レミニール錠 4mg	レミニール錠 8mg	レミニール錠 12mg	
成分・含量 (1錠中)	ガランタミン臭化水素酸塩 5.1mg (ガランタミンとして 4mg) 含有	ガランタミン臭化水素酸塩 10.3mg (ガランタミンとして 8mg) 含有	ガランタミン臭化水素酸塩 15.4mg (ガランタミンとして 12mg) 含有	
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄 ^(*) 、三酸化鉄 ^(*)			
色・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠	桃色のフィルムコーティング錠	白色～淡黄色のフィルムコーティング錠	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径(mm) 5 厚さ(mm) 2.8 重量(mg) 64.4	直径(mm) 7 厚さ(mm) 3.1 重量(mg) 127.0	直径(mm) 8 厚さ(mm) 3.6 重量(mg) 189.3	
識別記号	JANSSEN G4	JANSSEN G8	JANSSEN G12	

注1) レミニール錠 4mg にのみ添加

注2) レミニール錠 8mg にのみ添加

<レミニール OD錠>

販売名	レミニール OD錠 4mg	レミニール OD錠 8mg	レミニール OD錠 12mg
成分・含量 (1錠中)	ガランタミン臭化水素酸塩 5.1mg (ガランタミンとして 4mg) 含有	ガランタミン臭化水素酸塩 10.3mg (ガランタミンとして 8mg) 含有	ガランタミン臭化水素酸塩 15.4mg (ガランタミンとして 12mg) 含有
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、アスバルテム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄 ^(*) 、三酸化鉄 ^(*)		
色・剤形	微黄色の素錠 (口腔内崩壊錠)	微赤色の素錠 (口腔内崩壊錠)	白色の素錠 (口腔内崩壊錠)

外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径(mm) 7 厚さ(mm) 2.9 重量(mg) 140	直径(mm) 7 厚さ(mm) 2.9 重量(mg) 140	直径(mm) 8 厚さ(mm) 3.4 重量(mg) 210	
識別記号	JP110	JP111	JP112	

注1) レミニール OD錠 4mg にのみ添加

注2) レミニール OD錠 8mg にのみ添加

<レミニール内用液>

販売名	レミニール内用液 4mg/mL			
成分・含量	1mL 中ガランタミン臭化水素酸塩 5.1mg (ガランタミンとして 4mg) 含有			
添加物	パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、サッカリンナトリウム水和物、水酸化ナトリウム			
剤形	無色澄明の液剤			
pH	4.0~6.0			
包装形態	分包品 (アルミラミネート製)			瓶包装品 (褐色ガラス瓶)
	1mL	2mL	3mL	100mL
識別記号	JP115	JP116	JP117	

【効能・効果】

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において、本剤の有効性は確認されていない。

【用法・用量】

通常、成人にはガランタミンとして1日8mg（1回4mgを1日2回）から開始し、4週間後に1日16mg（1回8mgを1日2回）に増量し、経口投与する。なお、症状に応じて1日24mg（1回12mgを1日2回）まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で4週間

以上投与した後に増量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1日 8mg 投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として4週間を超えて使用しないこと。
- 中等度の肝障害患者²⁾では、4mgを1日1回から開始し少なくとも1週間投与した後、1日 8mg (4mgを1日2回)を4週間以上投与し、増量する。ただし、1日 16mgを超えないこと。【薬物動態】の項参照
注) Child-Pugh 分類を肝機能の指標とした中等度 (B) の肝障害患者
- 副作用を軽減するため、食後に投与することが望ましい。
- 医療従事者、家族等の管理のもとで投与すること。

<OD 錠>

本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能である。また、本剤は口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 本剤は、コリン作動性作用により以下に示す患者に対して症状を誘発又は増悪する可能性があるため、慎重に投与すること。
 - (1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者[迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。]
 - (2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与中の患者、消化管閉塞のある患者又は消化管手術直後の患者[胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により症状が悪化する可能性がある。]
 - (3) 下部尿路閉塞のある患者、又は膀胱手術直後の患者[症状が悪化する可能性がある。]
 - (4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣発作を誘発する可能性がある。また、アルツハイマー型認知症に伴い、痙攣発作がみられることがある。]
 - (5) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者[気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。]
 - (6) 錐体外路障害(パーキンソン病、パーキンソン症候群等)のある患者[線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。]
- 2) 肝障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)
- 3) 腎障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
(「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与により、徐脈、心ブロック、QT延長等があらわれることがあるので、特に心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)を有する患者や電解質異常(低カリウム血症等)のある患者等では、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。
- 2) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- 3) アルツハイマー型認知症患者では運転能力や機械操作能力が徐々に低下し、また、本剤の投与によりめまい、眠気が起こる可能性があるため、本剤投与中の患者(特に投与開始の数週間)には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意するよう指導すること。
- 4) アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがある。また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害剤において、体重減少が報告されているので、治療中は体重の変化に注意すること。
- 5) 本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。
- 6) 重度の肝障害患者(Child-Pugh 分類を肝機能の指標とした重度(C)の肝障害患者)では、投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 7) 重度の腎障害患者(クレアチニンクリアランス 9mL/分未満)では、投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 8) 原則として、他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬と併用しないこと。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コリン作動薬 アセチルコリン ピネコール アクラトニウム等 コリンエステラーゼ 阻害剤 ネオスチグミン等	コリン刺激作用が増強され、著しい心拍数の低下等がおこる可能性がある。	本剤とこれらの薬剤のコリン作動作用が相加的に増強される。
スキサメトニウム	麻酔時のスキサメトニウムの筋弛緩作用が増強される可能性がある。	本剤が、スキサメトニウムの脱分極性筋弛緩作用を増強する。
ジゴキシシン β遮断剤 プロプラノロール アテノロール カルベジロール等	著しい心拍数の低下等がおこる可能性がある。	伝導抑制作用が相加的に増強される。
抗コリン剤 アトロピン ブチルスコポラミン トリヘキシフェニジル ピペリデン等	相互に作用が減弱する可能性がある。	本剤とこれらの薬剤の作用が、相互に拮抗する。
アミトリプチリン フルボキサミン パロキセチン ¹⁾ キニジン等	本剤の血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐等がおこる可能性がある。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
イトラコナゾール エリスロマイシン ²⁾ 等		これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

4. 副作用

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例 744 例中 433 例(58.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、悪心 115 例(15.5%)、嘔吐 93 例(12.5%)、食欲不振 62 例(8.3%)、下痢 49 例(6.6%)、食欲減退 42 例(5.6%)、頭痛 37 例(5.0%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

- (1) 失神(0.1%)、徐脈(1.1%)、心ブロック(1.3%)、QT延長(0.9%)：失神、徐脈、心ブロック、QT延長等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 肝炎(頻度不明²⁾)：肝炎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。

2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾
感染症および寄生虫症		鼻咽頭炎	膀胱炎、尿路感染	
血液およびリンパ系障害		貧血		
代謝および栄養障害	食欲不振、食欲減退		脱水	
精神障害		不眠症	激越、怒り、攻撃性、不安、譫妄、落ち着きのなさ、幻覚	うつ病、幻視、幻聴
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	意識消失、傾眠、痙攣、体位性めまい、振戦、アルツハイマー型認知症の悪化	嗜眠、味覚異常、過眠
眼障害				霧視
耳および迷路障害				耳鳴
心臓障害		心室性期外収縮、上室性期外収縮	心房細動、動悸	
血管障害		高血圧	低血圧	潮紅
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾
胃腸障害	悪心 (15.5%)、 嘔吐 (12.5%)、 下痢	腹痛、便秘、 上腹部痛、 胃不快感	胃炎、腹部膨満、 消化不良、胃潰瘍、 腸炎、萎縮性胃炎、 腹部不快感、 レッチング	
肝胆道系障害			肝機能異常	
皮膚および皮下組織障害			湿疹、皮下出血、 多汗症	
筋骨格系および結合組織障害			背部痛、筋力低下	筋痙攣
腎および尿路障害			頻尿、尿失禁、 血尿	
全身障害および投与局所状態		倦怠感、 異常感	無力症、発熱、 胸痛、疲労	
臨床検査		体重減少、 肝機能検査値異常、 CK(CPK)増加、 尿中白血球陽性、 血圧低下、 血中尿酸増加	尿中血陽性、 血中トリグリセリド増加、 尿中赤血球陽性、 白血球数増加、 血中コレステロール増加、 LDH増加、 血中カリウム減少、 血中尿酸増加、 心電図異常、 総蛋白減少	
傷害、中毒および処置合併症		転倒・転落		

注) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

5. 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、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。
[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。[ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(ラット)で乳腺への移行が認められている。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 過量投与

徴候、症状：

他のコリン作動薬の過量投与時と同様に、筋力低下又は筋線維束収縮に加え、重度の悪心、嘔吐、消化管痙攣、流涎、流涙、排尿、排便、発汗、徐脈、低血圧、虚脱及び痙攣等の副作用が発現する可能性がある。呼吸筋の弛緩により、死に至る可能性もある。

処置：

一般的な支持療法を行う。症状に応じて、アトロピン等の抗コリン剤の投与を行う。本剤及びその代謝物が、透析(血液透析、腹膜透析又は血液濾過)により除去できるかどうかは不明である。

8. 適用上の注意

<錠、OD錠>

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。]

<OD錠>

服用時：

- 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

<内用液>

投与経路：内服用にのみ使用させること。

薬剤交付時：分包品においては、包装のまま服用しないように指導すること。

【薬物動態】

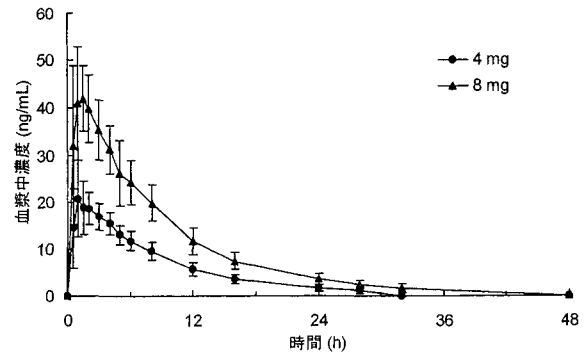
1. 吸収・血中濃度

1) 健康成人における薬物動態^{3)~6)}

<錠>

健康成人に4mg及び8mg錠を単回経口投与(空腹時)した

とき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1.0~1.5時間に C_{max} に達し、8.0~9.4時間の $t_{1/2}$ で低下した。



健康成人に4mg及び8mg錠を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移 [平均値±S.D., N=12]

健康成人に4mg及び8mg錠を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., N=12]

用量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{注)} (h)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_R (L/h)
4mg	23.0±5.1	1.5 (0.5-3.0)	205±27.6	8.0±3.3	2.99±1.55
8mg	47.3±8.3	1.0 (0.5-2.0)	431±74.4	9.4±7.0	3.23±2.24

注) 中央値(範囲)

健康成人に4mg、8mg及び12mgを1日2回、7日間ごとの漸増法にて反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度はいずれの用量においても投与開始4日目までに定常状態に達した。定常状態における t_{max} に用量による違いはなく、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は用量に比例して増加した。最終投与時(12mg)の $t_{1/2}$ と単回投与時の $t_{1/2}$ に大きな差異はなかった。

健康成人に4mg、8mg及び12mgを1日2回、7日間ごとの漸増法にて反復経口投与したときの各用量の定常状態(投与7日目)における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., N=8]

薬物動態パラメータ	1週目	2週目	3週目
	1回4mg 1日2回投与	1回8mg 1日2回投与	1回12mg 1日2回投与
t_{max} ^{注)} (h)	1.3 (0.5-4.0)	2.0 (1.5-4.0)	2.0 (1.0-3.0)
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	8.20±1.57	16.4±4.3	25.0±4.7
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	33.8±9.0	54.0±11.1	81.9±13.0
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/mL)	197±38.9	380±63.6	589±88.9
$t_{1/2}$ (h)	—	—	10.7±7.2

注) 中央値(範囲)

—: 算出不能

<OD錠>

健康成人に8mg OD錠(水なしで服用)、8mg OD錠(水で服用)又は8mg錠(水で服用)を単回経口投与(空腹時)したとき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1.0時間で C_{max} に達し、6.7~6.9時間の $t_{1/2}$ で低下した。OD錠は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれも、錠(水で服用)と生物学的に同等であった。

健康成人に8mg OD錠(水なしで服用)、8mg OD錠(水で服用)又は8mg錠(水で服用)を単回経口投与(空腹時)したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., N=21]

用量・剤形	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{注)} (h)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
8mg OD錠 (水なしで服用)	47.8±8.38	1.0 (0.5-2.0)	399±82.3	6.8±1.2
8mg OD錠 (水で服用)	50.6±8.93	1.0 (0.5-2.0)	396±91.7	6.9±1.2
8mg錠 (水で服用)	48.0±9.98	1.0 (0.5-3.0)	393±80.7	6.7±1.2

注) 中央値(範囲)

<内用液>

健康成人(外国人)に4mg及び8mg錠を1日2回7日間反復経口投与(漸増法)したのち、12mg内用液又は12mg錠を1日2回7日間反復経口投与したとき(クロスオーバー法)、定常状態における血漿中未変化体の t_{max} に剤形による違いはなく、内用液と錠とは生物学的に同等であった。

健康成人に12mg内用液又は12mg錠を1日2回7日間反復経口投与したときの定常状態における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

[平均値±S.D., N=27]

用量・剤形	C _{min,ss} (ng/mL)	t _{max} ^{注1)} (h)	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{t,ss} (ng·h/mL)	C _{reg,ss} (ng/mL)
12mg内用液	29.8±10.2	1.0 (0.5-2.0)	87.6±20.5	606±156	60.5±13.0
12mg錠	30.7±10.3	1.0 (0.5-3.0)	89.4±18.3	623±147	51.9±12.2

注) 中央値 (範囲)

2) 高齢者における薬物動態⁷⁾

健康高齢者に4mg錠を単回経口投与(空腹時)したとき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1.0時間でC_{max}に達し、8.7時間のt_{1/2}で低下した。なお、C_{max}(34.4±7.8ng/mL)及びAUC_∞(296±50.5ng·h/mL)は、健康成人と比較して高値であった。

3) 食事による影響⁸⁾

健康成人に4mg錠を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与ではt_{max}にわずかな遅れがみられたが、C_{max}及びAUCに差は認められなかった。

4) 肝機能障害による影響(外国人)⁹⁾

中等度の肝機能障害被験者に4mg錠を単回経口投与したとき、正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害被験者と比較してCL/Fの低下(約23%)及びt_{1/2}の延長(約30%)が認められた。なお、母集団薬物動態解析の結果、肝障害のある患者での用量調節の必要性が示唆された。[「慎重投与」の項参照]

正常肝機能被験者及び種々の程度の肝機能障害被験者に4mg錠を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D.]

肝機能 ^{注1)}	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注2)} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/分)
正常(N=8)	22.3±6.8	1.0 (0.5-2.0)	208±47	8.1±1.5	334±66
軽度障害(N=8)	19.0±5.0	1.7 (0.5-3.0)	205±40	8.2±1.0	336±63
中等度障害(N=8)	22.8±7.6	1.4 (0.5-4.0)	277±74 ^{注3)}	10.5±1.5 ^{注3)}	258±65 ^{注3)}
重度障害(N=1)	20.9	1.0	358	12.0	186

注1) Child-Pugh分類を肝機能の指標とした軽度(A)、中等度(B)及び重度(C)の肝機能障害被験者

注2) 中央値(範囲)

注3) 正常肝機能被験者と比較したときのp値: AUC_∞: p=0.051, t_{1/2}: p=0.003, CL/F: p=0.061

5) 腎機能障害による影響(外国人)¹⁰⁾

中等度及び重度の腎機能障害被験者に8mg錠を単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、正常腎機能被験者と比較してAUC_∞の増加、t_{1/2}の延長、CL_Rの低下及び尿中排泄率の減少が認められた。なお、t_{max}及びC_{max}に差は認められなかった。

正常腎機能被験者及び種々の程度の腎機能障害被験者に8mg錠を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D.]

腎機能 ^{注1)}	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注2)} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _R (mL/分)
正常(N=8)	38.7±8.1	2.0 (1.0-4.0)	419±94	7.7±1.7	71.8±21.5
中等度障害(N=8)	42.0±8.5	1.5 (0.5-2.1)	577±212	10.5±4.1	39.7±18.0*
重度障害(N=9)	43.0±11.6	2.1 (0.5-5.0)	698±247*	11.9±2.6*	19.9±5.5**

*: 正常腎機能被験者と有意差あり(p<0.01)

** : 正常腎機能被験者と有意差あり(p<0.001)

注1) クレアチンクリアランスを腎機能の指標とした正常腎機能被験者[70mL/分/1.73m²以上]、並びに中等度[30~60mL/分/1.73m²]及び重度[5~29mL/分/1.73m²]の腎機能障害被験者

注2) 中央値(範囲)

2. 血漿蛋白結合率¹¹⁾

ヒト血漿蛋白結合率: ガランタミン17.8% (in vitro, 平衡透析法100ng/mL)

3. 代謝^{12), 13)}

代謝酵素(チトクロームP450)の分子種: CYP2D6及びCYP3A4

4. 排泄^{3), 14)}

健康成人に4mg及び8mg錠を単回経口投与したとき、投与後24時間までに尿中に排泄された未変化体は投与量の約13~15%であった。なお、健康成人(外国人)に³H-ガランタミン4mgを内用液として単回経口投与したとき、投与後7日までに投与放射能の93.4%が尿中に、3.8%が糞便中に排泄された。

5. 相互作用(外国人): ガランタミンの薬物動態に対する他剤の影響

健康成人を対象とした薬物相互作用の検討結果を示す。

<パロキセチン併用時の血中濃度>¹⁾

パロキセチン併用(20mg/日反復経口投与)により、本剤16mg/日及び24mg/日投与時の血漿中ガランタミンのC_{max,ss}はそれぞれ31%及び37%増加、AUC_{t,ss}はそれぞれ45%及び48%増加した。

【臨床成績】

NINCDS-ADRD^{注1)}の診断基準によりprobable ADと診断され、MMSE^{注2)}スコアが10~22点、ADAS-J cog^{注3)}合計スコアが18点以上の軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象とした国内二重盲検比較試験(JPN-3試験(398例)及びJPN-5試験(580例))において、本剤16mg/日(8mg/日を4週間→16mg/日を18又は20週間)、24mg/日(8mg/日を4週間→16mg/日を4週間→24mg/日を14又は16週間)又はプラセボ(22又は24週間)を食後に投与した¹⁵⁾。主要評価項目は、認知機能を評価するADAS-J cog及び全般臨床評価であるCIBIC plus-J^{注4)}とした。

注1) National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

注2) Mini-Mental State Examination

注3) Alzheimer's Disease Assessment Scale Japan - cognitive subscale

注4) Clinician's Interview-Based Impression of Change-plus caregiver input Japan

<JPN-3試験>

ADAS-J cogにおいて、16mg/日群はプラセボ群との間に有意差は認められなかったが、24mg/日群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終評価時のADAS-J cog

投与群	0週からの変化量 平均値±S.D. (n)	最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]	p値*
プラセボ	1.46±5.72 (118)	—	—
16mg/日	0.37±5.25 (107)	-1.05 [-2.45~0.34]	p=0.1388
24mg/日	-0.49±4.80 (88)	-1.89 [-3.36~-0.41]	p=0.0123

マイナス値は改善を示す。*: 共分散分析

CIBIC plus-Jにおいて、16mg/日群はプラセボ群と比較して有意に優れていたが、24mg/日群はプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終評価時のCIBIC plus-J

投与群	大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	症状の変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化	評価不能	合計	p値*
プラセボ	1 (0.9%)	5 (4.3%)	20 (17.1%)	24 (20.5%)	43 (36.8%)	18 (15.4%)	6 (5.1%)	1	118	—
16 mg/日	0 (0%)	12 (11.0%)	24 (22.0%)	27 (24.8%)	34 (31.2%)	12 (11.0%)	0 (0%)	0	109	p=0.0076
24 mg/日	0 (0%)	4 (4.5%)	20 (22.7%)	18 (20.5%)	39 (44.3%)	7 (8.0%)	0 (0%)	0	88	p=0.1193

*: Wilcoxonの順位検定

<JPN-5試験>

ADAS-J cogにおいて、16mg/日群及び24mg/日群ともにプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終評価時のADAS-J cog

投与群	0週からの変化量 平均値±S.D. (n)	最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]	p値*
プラセボ	0.90±5.89 (191)	—	—
16 mg/日	-0.58±5.87 (191)	-1.49 [-2.64~-0.34]	p=0.0113
24 mg/日	-1.66±5.37 (192)	-2.59 [-3.74~-1.44]	p<0.0001

マイナス値は改善を示す。*: 共分散分析

CIBIC plus-Jにおいて、16mg/日群及び24mg/日群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終評価時のCIBIC plus-J

投与群	大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	症状の変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化	評価不能	合計	p値*
プラセボ	0 (0%)	7 (3.7%)	36 (18.8%)	64 (33.5%)	62 (32.5%)	22 (11.5%)	0 (0%)	0	191	—
16 mg/日	0 (0%)	12 (6.3%)	39 (20.4%)	60 (31.4%)	64 (33.5%)	16 (8.4%)	0 (0%)	0	191	p=0.3287
24 mg/日	1 (0.5%)	4 (2.1%)	32 (16.7%)	73 (38.0%)	61 (31.8%)	20 (10.4%)	1 (0.5%)	0	192	p=0.8757

*: Wilcoxonの順位検定

【薬効薬理】

1. 薬理作用

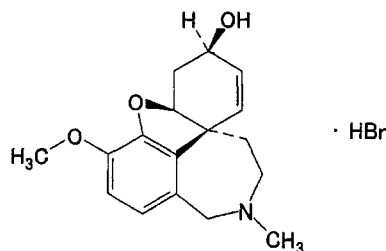
- 1) アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用^{16), 17)}
AChE を選択的かつ可逆的に競合阻害し、経口投与によりラット脳内アセチルコリン (ACh) 濃度を上昇させた。
- 2) ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に対するアロステリック増強作用^{18), 19)}
nAChR の ACh 結合部位とは異なる部位 (アロステリック部位) に結合し、ACh の nAChR に対する作用を増強させた (アロステリック増強作用: APL 作用)。
- 3) 神経細胞保護作用²⁰⁾
アミロイド β による神経細胞障害に対して細胞保護作用を示した。
- 4) 記憶障害改善作用^{21), 22)}
スナネズミ脳虚血モデルにおいて、経口投与により記憶障害に対する改善が認められた。

2. 作用機序

アルツハイマー型認知症では、脳内コリン機能の低下が認められ記憶障害の原因と考えられている。ガラタミンは、AChE を競合的に阻害することで脳内 ACh 濃度を上昇させ、かつ nAChR に対する APL 作用により脳内コリン機能を増強させる。更に、神経細胞保護作用により神経細胞の機能低下を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ガラタミン臭化水素酸塩 (JAN)、
Galantamine Hydrobromide (JAN)
化学名: (4a,5,6,8a,9)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-e] [2]benzazepin-6-ol monohydrobromide
分子式: $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HBr$
分子量: 368.27
化学構造式:



性状: 白色の粉末
溶解性 (20°C): 水: 33mg/mL
メタノール: 5.3mg/mL
エタノール: 0.52mg/mL
融点: 257°C (分解)
分配係数: $\log P = -0.44$ (1-オクタノール/pH 7.0 リン酸緩衝液)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。
OD錠: 高温多湿を避けて保管すること。
内用液: 凍結を避けて保管すること。

【包装】

レミニール錠 4mg	: 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10) 100錠 (バラ)
レミニール錠 8mg	: 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10) 100錠 (バラ)
レミニール錠 12mg	: 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10) 100錠 (バラ)
レミニール OD錠 4mg	: 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10)
レミニール OD錠 8mg	: 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10)
レミニール OD錠 12mg	: 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10)
レミニール内用液 4mg/mL	: 分包品 1mL×56包 2mL×56包 3mL×56包 瓶包装品 100mL×1瓶

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Hust, R., et al.: ガラタミンとパロキセチンの相互作用の検討 (社内資料)

料)

- 2) Bortel, LV., et al.: ガラタミンとエリスロマイシンの相互作用の検討 (社内資料)
- 3) Hust, R., et al.: ガラタミンの薬物動態の検討 (社内資料)
- 4) 深瀬広幸: ガラタミンの薬物動態の検討 (社内資料)
- 5) 塚本友子: ガラタミン OD錠と錠剤の生物学的同等性試験 (社内資料)
- 6) Janssen, T.J., et al.: ガラタミン内用液と錠剤の生物学的同等性試験 (社内資料)
- 7) 深瀬広幸: 高齢者におけるガラタミンの薬物動態の検討 (社内資料)
- 8) 塚本友子: ガラタミンの薬物動態に対する食事の影響試験 (社内資料)
- 9) Iyer, G., et al.: 肝機能障害被験者におけるガラタミンの薬物動態の検討 (社内資料)
- 10) Levron, JC., et al.: 腎機能障害被験者におけるガラタミンの薬物動態の検討 (社内資料)
- 11) Mannens, G., et al.: ガラタミンの蛋白結合率の検討 (社内資料)
- 12) Vermeir, M., et al.: ガラタミンの代謝の検討 (社内資料)
- 13) Bohets, H., et al.: ガラタミンの代謝酵素の検討 (社内資料)
- 14) Snel, W., et al.: ガラタミンの吸収、代謝及び排泄の検討 (社内資料)
- 15) ガラタミンの国内二重盲検比較試験 (社内資料)
- 16) Peeters, D., et al.: ガラタミンのコリンエステラーゼ阻害作用 (社内資料)
- 17) Scheller, D., et al.: ガラタミンのラット脳内アセチルコリン濃度に対する作用 (社内資料)
- 18) Grantham, C. J., et al.: ガラタミンのニコチン性アセチルコリン受容体に対する増強作用 (社内資料)
- 19) Samochocki, M., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 305, 1024, 2003
- 20) Van Den Kieboom, G., et al.: ガラタミンの神経細胞保護作用 (社内資料)
- 21) ガラタミンのスナネズミ受動的回避学習試験に対する効果 (社内資料)
- 22) ガラタミンのスナネズミ能動的回避学習試験に対する効果 (社内資料)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

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。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

Janssen

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

(報道発表用)

1	販売名	ノルスパン [®] テープ 5mg ノルスパン [®] テープ 10mg ノルスパン [®] テープ 20mg
2	一般名	ブプレノルフィン
3	申請者名	ムンディファーマ株式会社
4	成分・分量	1枚中にブプレノルフィンとして5、10又は20mgを含有する経皮吸収型製剤
5	用法・用量	通常、成人に対し、前胸部、上背部、上腕外部又は側胸部に貼付し、7日毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量はブプレノルフィンとして5mgとし、その後の貼付用量は患者の症状に応じて適宜増減するが、20mgを超えないこと。
6	効能・効果	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患に伴う慢性疼痛における鎮痛 ・ 変形性関節症 ・ 腰痛症
7	備考	本剤はオピオイド μ 受容体の部分作動薬であるブプレノルフィンを有効成分とした製剤で、7日毎に貼り替えて使用する経皮吸収型持続性疼痛治療剤である。

経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

ノルspan[®]テープ 5mg
 ノルspan[®]テープ 10mg
 ノルspan[®]テープ 20mg

劇薬、向精神薬、習慣性医薬品
 (注意-習慣性あり)
 処方せん医薬品
 (注意-医師等の処方せん
 により使用すること)

NORSPAN[®] TAPE
 ブプレノルフィン経皮吸収型製剤

	5mg	10mg	20mg
承認番号	●●●●	●●●●	●●●●
薬価収載	薬価未収載		
販売開始	2011年●月		
国際誕生	2003年7月		

貯 法：遮光、室温保存
 使用期限：2年(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)

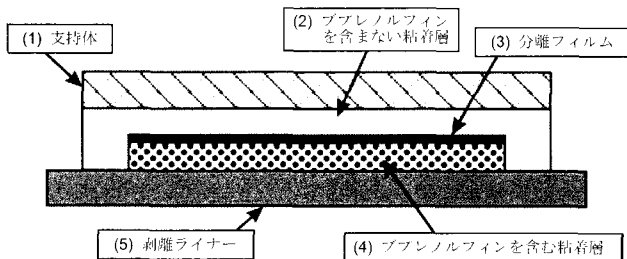
- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な呼吸抑制状態及び呼吸機能障害のある患者
 [呼吸抑制が増強されるおそれがある。]

【組成・性状】

本剤は、ベージュ色の、販売名が記された角が丸い長方形(10 mg)又は正方形(5 mg 及び 20 mg)のマトリックスタイプの経皮吸収型製剤である。外面から皮膚粘着面に向かって、各層は(1)ベージュ色のポリエチレンテレフタレート繊維物、(2)ブプレノルフィンを含まない粘着層、(3)分離フィルム、(4)ブプレノルフィンを含む粘着層及び(5)剥離ライナーである。

販売名	ノルspan [®] テープ 5 mg	ノルspan [®] テープ 10 mg	ノルspan [®] テープ 20 mg
成分・含量 (1枚中)	ブプレノルフィン 5 mgを含有	ブプレノルフィン 10 mgを含有	ブプレノルフィン 20 mgを含有
大きさ (mm)	45×45	45×68	72×72
ブプレノルフィンを含む粘着層 (mm)	25×25	25×50	50×50
添加物	レプリン酸、オレイン酸オレイル、ポビドン K90、 アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸ブチル・アクリル酸共重合体溶液、 アルミニウムアセチルアセトナート、 ポリエチレンテレフタレート		

外形
 断面図(模式図)



【効能又は効果】

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患に伴う慢性疼痛における鎮痛
 ・変形性関節症
 ・腰痛症

《効能又は効果に関連する使用上の注意》

1. 本剤は、非オピオイド鎮痛剤の投与を含む保存的治療では十分な鎮痛効果が得られない患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする日常生活動作障害を有する変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛の管理にのみ使用すること。
2. 慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

【用法及び用量】

通常、成人に対し、前胸部、上背部、上腕外部又は側胸部に貼付し、7日毎に貼り替えて使用する。
 初回貼付用量はブプレノルフィンとして5 mgとし、その後の貼付用量は患者の症状に応じて適宜増減するが、20 mgを超えないこと。

《用法及び用量に関連する使用上の注意》

1. 初回貼付時
 - 1) 初回貼付72時間後までブプレノルフィンの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、必要に応じて他の適切な治療の併用を考慮すること。
 - 2) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える場合には、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の鎮痛効果の持続時間を考慮して、本剤の貼付を開始すること。なお、高用量(経口モルヒネ換算量80mg/日超)のオピオイド鎮痛剤から切り替えた場合には、十分な鎮痛効果が得られないおそれがあるので、注意すること。
2. 貼付方法
 血中濃度が上昇するおそれがあるので、毎回貼付部位を変え、同じ部位に貼付する場合は、3週間以上の間隔をあけること。
3. 増量
 本剤貼付開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調節を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、ブプレノルフィンとして5~10mgずつ貼り替え時に増量する。
4. 減量
 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。
5. 投与の継続
 本剤貼付開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。

6. 投与の中止

- 1) 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
- 2) 本剤の投与を中止し他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後 24 時間以上の間隔をあけること。また、ブプレノルフィンの μ オピオイド受容体への親和性は他のオピオイド鎮痛剤より強いため、切り替え直後には他のオピオイド鎮痛剤の鎮痛効果が十分に得られないことがあるので、注意すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制があらわれるおそれがある。〕
- (2) QT延長を起こしやすい患者(不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者、QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者等)〔QT延長を起こすおそれがある。〕
- (3) 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕
- (4) 脳に器質的な障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕
- (5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- (6) 肝・腎機能障害のある患者〔作用が増強するおそれがある。〕
- (7) 麻薬依存患者〔麻薬拮抗作用を有するため禁断症状を誘発するおそれがある。〕
- (8) 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕
- (9) 胆道疾患のある患者〔オッドディ括約筋の収縮を起こすおそれがある。〕
- (10) 高熱のある患者〔本剤からのブプレノルフィンの吸収量が増加し、血中濃度が上昇するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛以外の管理に使用しないこと。
- (2) 本剤は、変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ用いること。
- (3) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。〔適用上の注意〕の項参照〕
- (4) 悪心・嘔吐、食欲不振、便秘等の消化器症状が高頻度にあらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤、便秘に対する対策として緩下剤の併用を行うなど適切な処置を行うこと。また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- (5) 体重減少を来すことがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には定期的に体重計測を実施するなど患者の状態を慎重に観察し、徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (7) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至るおそれがあるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。
- (8) 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。
- (9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のブプレノルフィンの血中濃度を考慮し、本剤剥離から 24 時間後まで観察を継続すること。
- (10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しブプレノルフィン吸収量が増加するため、過量投与になるおそれ

があるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウオーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぼ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。

- (11) 眠気、めまい、ふらつきが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (12) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 全身麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 オピオイド鎮痛剤 骨格筋弛緩剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧、深い鎮静、又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 フェノバルビタール カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。

4. 副作用

変形性関節症及び腰痛症に伴う日本人慢性疼痛患者を対象にした国内臨床試験において、803 例中 743 例(92.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)がみられた。主なものは、悪心(62.5%)、嘔吐(35.7%)、便秘(33.7%)、傾眠(30.3%)、適用部位そう痒感(28.6%)、浮動性めまい(18.9%)、適用部位紅斑(15.3%)、頭痛(11.8%)等であった。(承認時までの集計)

1) 重大な副作用

- (1) 呼吸抑制、呼吸困難(頻度不明)：呼吸抑制、呼吸困難があらわれるおそれがあるので、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。なお、本剤による呼吸抑制には、人工呼吸又は呼吸促進剤(ドキサプラム塩酸塩水和物)が有効であるが、麻薬拮抗薬(ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン等)の効果は確実ではない。
- (2) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状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。
- (3) 依存性(頻度不明)：長期の使用により薬物依存を生じることがあるので観察を十分に行い、慎重に投与すること。長期使用後、急に投与を中止すると、不安、不眠、興奮、胸内苦悶、嘔気、振戦、発汗等の禁断症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合は徐々に減量することが望ましい。

2) その他の副作用

種類	頻度	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満	頻度不明*
過敏症					過敏症(口腔咽頭腫脹、舌腫脹等)
血液			貧血、リンパ球数減少		

精神神経系	浮動性めまい、頭痛、傾眠	不安、不眠症	不快気分、気分動揺、落ち着きのなさ、うつ病、神経過敏、リビドー減退、感覚鈍麻、味覚異常、蟻走感、振戦、片頭痛	錯乱状態、感情不安定、激越、離人症、多幸気分、幻覚、悪夢、精神病性障害、離脱症候群、錯覚、注意力障害、協調運動異常、構語障害、記憶障害、失神、痙攣
感覚器		回転性めまい	流涙増加、眼乾燥、頭位性回転性めまい、耳鳴	霧視、縮瞳
循環器		動悸、ほてり	頻脈、高血圧、潮紅	狭心症、血管拡張、起立性低血圧
呼吸器		あくび	鼻漏、息詰まり、喘息増悪	咳嗽、しゃっくり、過換気、低酸素症、鼻炎、喘鳴
消化器	便秘、悪心、嘔吐	下痢、口内乾燥、胃不快感、上腹部痛、胃炎	腹痛、消化不良、口内炎、嚥下障害	鼓腸、憩室炎、イレウス
肝臓		肝機能異常、γ-GTP増加	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加	胆道仙痛
皮膚	適用部位紅斑、適用部位そう痒感	接触性皮膚炎、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、適用部位変色、適用部位小水疱、多汗症	そう痒症、発疹、全身性そう痒症、皮膚乾燥、蕁麻疹、適用部位刺激感、適用部位発疹、適用部位びらん	適用部位浮腫
腎臓・泌尿器		排尿困難	尿閉、血中クレアチニン増加、BUN増加	尿失禁、排尿躊躇
臨床検査		血中尿酸増加、心電図QT延長、体重減少	LDH増加、血中トリグリセリド増加、尿沈渣陽性、血中ブドウ糖増加、尿中蛋白陽性	
その他	食欲減退	脱水、無力症、悪寒、異常感、けん怠感、木杣性浮腫、口渇、胸部不快感	転倒、性機能不全、高尿酸血症、背部痛、筋痙攣、筋肉痛、冷感、発熱、疼痛、顔面浮腫	筋力低下、胸痛、インフルエンザ様疾患、浮腫

*：海外でのみ認められている副作用は、頻度不明とした。

5. 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ため、減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔他のブプレノルフィン製剤による妊娠中の大量投与により、新生児に禁断症状がみられたとの報告がある。動物実験（ラット皮下投与試験）で、死産児数の増加並びに出生児における体重増加抑制等が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

(1) 徴候・症状：呼吸抑制、鎮静、嗜眠、悪心、嘔吐、心血管虚脱、縮瞳等を起こすことがある。
(2) 処置：直ちに本剤を剥離し、呼吸抑制に対しては気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。なお、本剤による呼吸抑制には、人工呼吸又は呼吸促進剤（ドキサプラム塩酸塩水和物）が有効であるが、麻酔拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン等）の効果は確実ではない。必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

9. 適用上の注意

1) 交付時

(1) 包装袋を開封せず交付すること。
(2) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。

2) 貼付部位

(1) 本剤は前胸部、上背部、上腕外部又は側胸部以外に貼付しないこと。（膝や腰部に貼付した場合、十分な血中濃度が得られないおそれがある。）
(2) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。
(3) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
(4) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。血中濃度が上昇するおそれがあるため、同じ部位に貼付する場合は、3週間以上の間隔をあけること。
(5) 活動性皮膚疾患や創傷面等がみられる部位は避けて貼付すること。

3) 貼付時

(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。
(2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。
(3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついた本剤は使用しないこと。
(4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。
(5) 貼付後、約30秒間手のひらでしっかり押え、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。

4) 貼付期間中

(1) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけるか、又は皮膚用テープ等で剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合は、直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて7日間貼付すること。またその場合は、現在の貼付部位とは異なる部位に貼付すること。
(2) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分するように指導すること。

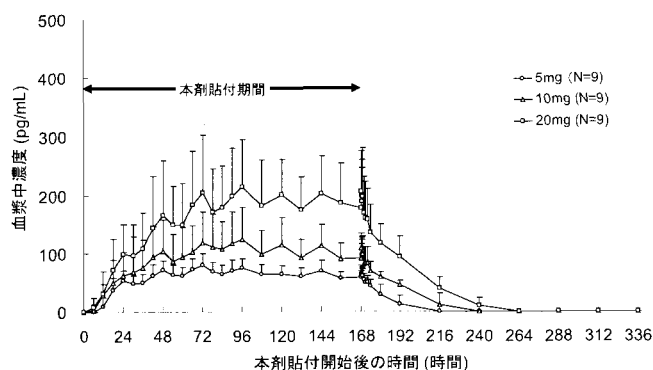
10. その他の注意

MRI（核磁気共鳴画像法）による検査を実施する場合は前もって本剤を除去すること。〔本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。〕

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人における単回貼付試験(日本人)¹⁾
健康成人(27例)に本剤5~20mgを単回7日間貼付したときの血漿中ブプレノルフィン濃度は貼付開始約72時間で定常状態に達し、本剤貼付後168時間(本剤除去)まで安定した推移を示した。



本剤貼付用量	T _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₁₆₈ (pg·h/mL)	t _{1/2} (h)
5 mg (N = 9)	102 ± 39	84 ± 19	11014 ± 2381	15 ± 6
10 mg (N = 9)	119 ± 39	140 ± 47	18737 ± 5919	30 ± 21
20 mg (N = 9)	126 ± 44	270 ± 67	32255 ± 9572	23 ± 6

平均±標準偏差

(2) 患者における反復貼付試験(日本人)²⁾
変形性関節症及び腰痛症を伴う慢性疼痛患者(各27例)に、本剤5mgから開始し、5~20mgの範囲で7日間毎に適宜漸増して最長12週間反復貼付したとき、血漿中ブプレノルフィン濃度(トラフ値)はほぼ一定で推移し、蓄積性は認められなかった。

(3) 高齢者における血中濃度(外国人)^{3, 4)}
健康な高齢者(10~12例、65~77歳)に本剤10mg製剤1枚を単回7日間貼付したとき、又は本剤5~20mg製剤を13日間反復貼付したとき、健康成人(11~12例、21~45歳)と比較してAUC₀₋₁₆₈、C_{max}及びt_{1/2}に明らかな差は認められなかった。

(4) 肝障害患者における血中濃度(外国人)⁵⁾
軽度及び中等度の肝障害患者(10例、Child-Pugh分類でグレードA及びB)にブプレノルフィンとして0.3mgを10分かけて静脈内持続注入したとき、健康成人(12例)と比較してAUC₀₋₁₆₈及びt_{1/2}に大きな差は認められなかった。

(5) 腎障害患者における血中濃度(外国人)⁶⁾
腎機能障害患者(9例、BUN: 11.3~25.5 mmol/L、血清クレアチニン: 420~1031 μmol/L)にブプレノルフィンとして0.3mgを単回静脈内投与したとき、健康成人(6例)と比較してt_{1/2}及びCLに大きな差は認められなかった。また、腎機能障害患者(8例、血清クレアチニン: 250 μmol/L以上、クレアチニン・クリアランス: 9 mL/min未満)にブプレノルフィンとして0.6mgを単回静脈内投与し、引き続き0.3mg/hで静脈内持続注入したとき、健康成人(12例)と比較してCLに大きな差は認められなかった。

(6) 血中濃度に及ぼす局所加温の影響(外国人)⁷⁾
健康成人(20例)に本剤10mg製剤を貼付し、貼付開始後2日目及び4日目に2時間単位で各3回、加温パッドにて貼付部位を加温(38°C)したとき、加温時の平均血漿中ブプレノルフィン濃度は、非加温群と比較して約1.3~1.5倍増加したが、AUC₀₋₁₆₈に大きな差は認められなかった。

	AUC ₂₄₋₃₆ (pg·h/mL)	AUC ₇₂₋₈₄ (pg·h/mL)	AUC ₀₋₁₆₈ (pg·h/mL)
非加温群 (N = 19)	991 ± 418	1870 ± 607	21798 ± 6960

加温群 (N = 19)	1562 ± 773	2318 ± 742	20624 ± 6199
比* (加温群/非加温群、%)	155	126	96

*: 最小二乗平均比(加温群/非加温群) 平均±標準偏差
加温パッド貼付時間:
貼付開始後2日目: 24~26時間、26.5~28.5時間、29~31時間
貼付開始後4日目: 72~74時間、74.5~76.5時間、77~79時間

2. 吸収(外国人)⁸⁾

健康成人(36例)に単回7日間貼付したときの絶対的バイオアベイラビリティ(F)は、約15%であった。(ブプレノルフィン0.6mgを24時間静脈内持続注入したときの投与量あたりのAUCと比較)。

3. 分布

(1) 血漿蛋白結合⁹⁾
ヒトにおけるブプレノルフィンの血漿蛋白結合率は約94%であった。

(2) 組織への分布(マウス)¹⁰⁾
[³H]-ブプレノルフィンにCD-1マウスに単回静脈内投与したとき、放射能は全身に分布し、小腸を除く各組織で投与後0.25時間後に最高濃度を示した。投与0.25時間後に高い放射能濃度がみられた組織は、脳、腎臓、肝臓、すい臓及び小腸であった。

(3) 胎児移行性(外国人)
ブプレノルフィン、ヒト胎盤を通過する¹¹⁾。ブプレノルフィン、新生児の血液、尿及び胎便中に検出される¹²⁾。

(4) 母乳中への移行(外国人)
ブプレノルフィン、母乳中へ移行することが確認されている¹²⁾。

4. 代謝(in vitro)

ブプレノルフィンは肝臓で代謝され、活性代謝物であるノルブプレノルフィンが生成される¹³⁾。ヒト肝ミクロソームを用いた検討により、ノルブプレノルフィンへの代謝にはCYP3A4が関与していることが確認されている¹⁴⁾。ブプレノルフィンとノルブプレノルフィンはいずれもグルクロン酸抱合される¹⁵⁾。

5. 排泄(外国人)

健康成人にブプレノルフィンを経口投与又は筋肉内投与したとき、投与量の約70%が糞中に排泄された¹⁶⁾。また、健康成人にブプレノルフィンを皮下投与、舌下投与又は経口投与したとき、投与量の2~13%が代謝物として尿中に排泄された¹⁷⁾。

6. 相互作用(外国人)

(1) ミダゾラム¹⁸⁾
健康成人12例に本剤10mg製剤1枚を単回7日貼付中、ミダゾラム1mgを本剤貼付6日後に静脈内投与したとき、ブプレノルフィンの血漿中濃度推移はミダゾラムの投与前後でほぼ同様であった。ミダゾラム投与後の呼吸数の平均値はおおむね基準値(12-24回/分)内で推移した。

(2) プロクロルペラジン¹⁹⁾
健康成人12例に本剤10mg製剤1枚を単回7日貼付中、25mg含有プロクロルペラジン坐剤を本剤貼付6日後に直腸内投与したとき、プロクロルペラジン投与日におけるブプレノルフィンの最高血漿中濃度と平均血漿中濃度はプロクロルペラジン投与前日に比べて有意に低かった。呼吸数はすべて基準値(12-24回/分)内であった。

(3) ケトコナゾール²⁰⁾
健康成人20例に本剤10mg製剤1枚を単回7日貼付とケトコナゾール200mgを1日2回反復経口投与したとき、ブプレノルフィンのAUCとC_{max}は影響を受けなかった。

【臨床成績】

国内第Ⅲ相比較試験

1. 変形性関節症を伴う慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相比較試験

股関節又は膝関節の変形性関節症と診断され、一定量の新ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者(本剤投与群66例、プラ