

アルツハイマー型認知症治療剤

劇薬
処方箋医薬品*

レミニール錠 4mg

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

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－医師等の処方箋により使用すること










	承認番号	薬価収載	販売開始	国際誕生
錠4mg	22300AMX00426000	2011年3月	2011年3月	2000年3月
錠8mg	22300AMX00427000			
錠12mg	22300AMX00428000			
OD錠4mg	22300AMX00429000			
OD錠8mg	22300AMX00430000			
OD錠12mg	22300AMX00431000			
内用液4mg/mL	22300AMX00432000			

【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 ^{注1)} 、三酸化鉄 ^{注2)}			
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	7	8
	厚さ(mm)	2.8	3.1	3.6
	重量(mg)	64.4	127.0	189.3
識別記号	JANSSSEN G4	JANSSSEN G8	JANSSSEN 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、アスパルテーム、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 ^{注1)} 、三酸化鉄 ^{注2)}			
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	7	8
	厚さ(mm)	2.9	2.9	3.4
	重量(mg)	140	140	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		
色・剤形	無色透明の液剤		
pH	4.0～6.0		
包装形態	分包品 (アルミラミネート製)		
	1mL	2mL	3mL
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》

1. 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。
2. 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。
3. 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. 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。
2. 中等度の肝障害患者^{注)}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
3. 副作用を軽減するため、食後に投与することが望ましい。
4. 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) 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(ドネペジル等)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 ベタネコール 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。
ジコキシシン 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431例(57.9%)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111例(14.9%)、嘔吐92例(12.4%)、食欲不振62例(8.3%)、下痢46例(6.2%)、食欲減退40例(5.4%)、頭痛34例(4.6%)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) 急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明^{注)}): 急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、多数の小膿疱等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 肝炎(頻度不明^{注)}): 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。
- ※(4) 横紋筋融解症(頻度不明^{注)}): 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
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		
過敏症			発疹、そう痒症、顔面浮腫	薬疹、全身性皮疹、蕁麻疹
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、パーキンソンズム	嗜眠、味覚異常、過眠症、錯覚、錐体外路障害
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	
胃腸障害	悪心(14.9%)、嘔吐(12.4%)、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、紅斑	
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様態		倦怠感、異常感	無力症、発熱、胸痛、疲労、歩行障害	
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、血圧上昇、血中ブドウ糖増加	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、血圧低下、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)市販後の国内報告あるいは外国で報告された副作用については頻度不明とした。

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。

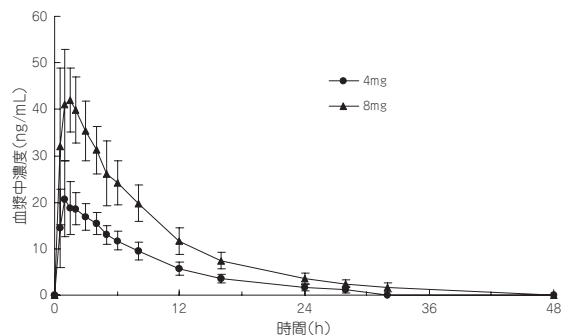
【薬物動態】

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 $AUC_{r,ss}$ 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
$t_{max}^{注2)}$ (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
$AUC_{r,ss}$ (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)	$t_{max}^{注2)}$ (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)	$t_{max}^{注2)}$ (h)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{r,ss}$ (ng·h/mL)	$C_{avg,ss}$ (ng/mL)
12mg内用液	29.8±10.2	1.0(0.5-2.0)	87.6±20.5	606±156	50.5±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

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)
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)クレアチニ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、 $AUC_{r,ss}$ はそれぞれ45%及び48%増加した。

【臨床成績】

NINCDS-ADRDA^{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	-
16mg/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
24mg/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の順位和検定

<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)	-	-
16mg/日	-0.58±5.87(191)	-1.49 [-2.64~-0.34]	p=0.0113
24mg/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	-
16mg/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
24mg/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の順位和検定

【薬効薬理】

1. 薬理作用

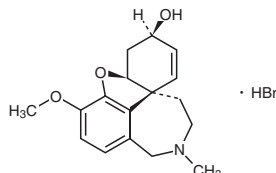
- アセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害作用^{16), 17)}**
AChEを選択的かつ可逆的に競合阻害し、経口投与によりラット脳内アセチルコリン(ACh)濃度を上昇させた。
- ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)に対するアロステリック増強作用^{18), 19)}**
nAChRのACh結合部位とは異なる部位(アロステリック部位)に結合し、AChのnAChRに対する作用を増強させた(アロステリック増強作用: APL作用)。
- 神経細胞保護作用²⁰⁾**
アミロイドβによる神経細胞障害に対して細胞保護作用を示した。
- 記憶障害改善作用^{21), 22)}**
スナネズ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。ガランタミンは、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：ガランタミン臭化水素塩(JAN)、Galantamine Hydrobromide(JAN)
 化学名：(4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6*H*-benzofuro[3a,3,2-*ef*] [2]benzazepin-6-ol monohydrobromide
 分子式：C₁₇H₂₁NO₃·HBr
 分子量：368.27
 化学構造式：



性状：白色の粉末

溶解性(20℃)：水：33mg/mL

メタノール：5.3mg/mL

エタノール：0.52mg/mL

融点：257℃(分解)

分配係数：logP=-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	：分包包 1mL×56包 2mL×56包 3mL×56包

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- Hust, R., et al. : ガランタミンとバロキセチンの相互作用の検討(社内資料)
- Bortel, L.V., et al. : ガランタミンとエリスロマイシンの相互作用の検討(社内資料)
- Zhao, Q., et al. : J. Clin. Pharmacol., **42**, 1002, 2002
- 深瀬広幸：ガランタミンの薬物動態の検討(社内資料)
- 塚本友子：ガランタミンOD錠と錠剤の生物学的同等性試験(社内資料)
- Janssen, T.J., et al. : ガランタミン内用液と錠剤の生物学的同等性試験(社内資料)
- 深瀬広幸：高齢者におけるガランタミンの薬物動態の検討(社内資料)
- 塚本友子：ガランタミンの薬物動態に対する食事の影響試験(社内資料)
- Zhao, Q., et al. : J. Clin. Pharmacol., **42**, 428, 2002
- Levron, J.C., et al. : 腎機能障害被験者におけるガランタミンの薬物動態の検討(社内資料)
- Mannens, G., et al. : ガランタミンの蛋白結合率の検討(社内資料)
- Vermeir, M., et al. : ガランタミンの代謝の検討(社内資料)
- Bohets, H., et al. : ガランタミンの代謝酵素の検討(社内資料)
- Snel, W., et al. : ガランタミンの吸収、代謝及び排泄の検討(社内資料)
- ガランタミンの国内二重盲検比較試験(社内資料)
- Peeters, D., et al. : ガランタミンのコリンエステラーゼ阻害作用(社内資料)
- Scheller, D., et al. : ガラン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)
- Grantham, C. J., et al. : ガラン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)
- Samochocki, M., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **305**, 1024, 2003
- Van Den Kieboom, G., et al. : ガランタミンの神経細胞保護作用(社内資料)
- ガラン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)
- ガラン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 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
 フリーダイヤル 0120-183-275
 FAX 0120-275-831
 受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
 フリーダイヤル 0120-566-587
 受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

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

janssen 

販売提携

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

JP503055HN JP503056HN JP503062HN JP503063HN
77427-71 77427-52 7047705037HN 7047700044HN