

医薬品インタビューフォーム

<p>膀胱腫瘍再発抑制剤</p> <p>処方せん医薬品 グルカロン[®]錠 187.5mg</p> <p>GLUCARON[®]</p> <p>アセグラトン錠</p>

剤形	フィルムコーティング錠
規格・含量	1錠中：アセグラトン……………187.5mg
一般名	和名：アセグラトン 洋名：Aceglatone(JAN)
開発・製造・ 輸入・発売・ 販売会社名	製造販売元 中外製薬株式会社
担当者の連絡 先・電話番号	
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日 2006年12月8日 発売年月日 1971年9月1日

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ご自由にご利用下さい

目 次

概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較	1
3. 主な外国での発売状況	1
名称に関する項目	2
1. 商品名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
原薬の性状に関する項目	3
1. 原薬の規制区分	3
2. 起 源	3
3. 物理化学的性質	3
4. 原薬の安定性	3
5. 原薬の確認試験法	4
6. 原薬の純度試験法	4
7. 構造上関連のある化合物又は化合物群	4
製剤に関する項目	5
1. 剤 形	5
2. 製剤上の特徴	5
3. 製剤の組成	5
4. 製剤の安定性	5
5. 他剤との配合変化(物理化学的性質)	5
6. 混入する可能性のある來雑物	6
7. 溶出試験	6
8. 製剤中の原薬確認試験	6
9. 製剤中の原薬定量法	6
10. その他	6
治療に関する項目	7
1. 効能・効果	7
2. 用法・用量	7

3. 臨床適用	7
4. その他の薬理作用	10
5. 治療的特徴	10
. 使用上の注意に関する項目	11
1. 警告とその理由	11
2. 一般的注意とその理由及び処置方法	11
3. 禁忌とその理由	11
4. 慎重投与とその理由	11
5. 副作用	11
6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	12
7. 高齢者への使用に関する注意	12
8. 妊娠又は妊婦への使用に関する注意	12
9. 授乳婦への使用に関する注意	12
10. 未熟児、新生児、乳児、幼児、小児への使用に関する注意	12
11. 相互作用	12
12. 臨床検査値への影響	12
13. 適用上の注意	12
14. 薬剤交付時の注意事項	12
15. 過量投与時	12
16. その他	13
. 薬効薬理に関する項目	14
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
3. 薬理学的特徴	14
. 体内薬物動態に関する項目	15
1. 血中濃度の推移、測定法	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 作用発現時間	15
4. 作用持続時間	15
5. 吸収	15
6. 分布	16
7. 代謝	16
8. 排泄	16
9. 透析等による除去率	16
. 非臨床試験に関する項目	18
1. 一般薬理	18
2. 毒性	18

3. 動物での体内動態	19
. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目	21
1. 有効期間又は使用期限	21
2. 貯法・保存条件	21
3. 薬剤取扱い上の注意点	21
4. 包装	21
5. 同一成分、同効薬	21
6. 製造・輸入承認年月日、承認番号	21
7. 薬価基準収載年月日	21
8. 再審査期間の年数	21
9. 長期投与の可否	21
10. 厚生省薬価基準収載の医薬品コード	21
. 文献	22
1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	22

概要に関する項目

1. 開発の経緯

グルカロンの成分アセグラトンは東京生化学研究所ならびに弊社総合研究所にて開発された膀胱腫瘍術後の再発抑制剤である。

2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較

職業性膀胱癌の原因追求における Boyland¹⁾の仮説によれば、体外より摂取あるいは代謝されてできた発癌物質はグルクロナイド抱合されて不活化され、尿中に排泄されるが、尿中又は膀胱粘膜由来の β -グルクロニダーゼにより加水分解されて再び活性型となり発癌作用をあらわす。そこで、もし体内あるいは尿中の β -グルクロニダーゼを阻害したならば膀胱癌の発生を予防しうる。この点に注目して、基礎実験及び臨床検討²⁻⁸⁾が行われ、特に臨床面では本剤の投与期間が長いほど対照群に比べ腫瘍発生率、再発回数之差が大きくなり、その有用性が認められた。

3. 主な外国での発売状況

なし

・名称に関する項目

1. 商品名

(1) 和名

グルカロン[®]錠 187.5mg

(2) 洋名

GLUCARON[®] Tablet 187.5mg

(3) 名称の由来

2,5-Di-*O*-acetyl-D-1,4-glucaro-1,4:6,3-dilactone(化学名)

2. 一般名

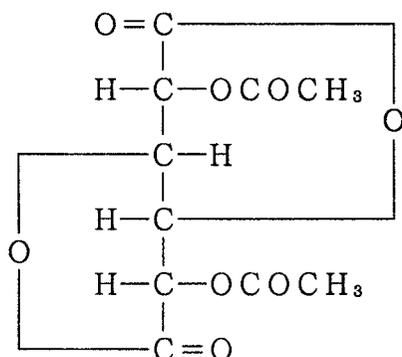
(1) 和名(命名法)

アセグラトン(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Aceglatone(JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{10}H_{10}O_8 = 258.18$

5. 化学名(命名法)

2,5-Di-*O*-acetyl-D-glucaro-1,4:6,3-dilactone

命名法 IUPAC

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: CG-A9L

略号: SLA (Saccaro Lactone Acetate)

7. CAS登録番号

642-83-1

・原薬の性状に関する項目

1. 原薬の規制区分

該当しない

2. 起源

「 . 1 開発の経緯」参照

3. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 181 (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：[α]_D²⁰ : +140.0 ~ +150.0° (1g、ジメチルホルムアミド、50mL、100mm)

4. 原薬の安定性

アセグラトンを下記条件で保存及び加速試験を行なった。

室温 - 3、6 カ月、1 年 (無色ビン中、密せん)

40 - 3 カ月 (無色ビン中、密せん)

50 - 1 カ月 (無色ビン中、密せん)

光 - 1 カ月 (無色ビン中、密せん；1 日平均 5 時間直射日光)

40 - 相対湿度 70 % - 1 カ月 (無色ビン中、開放)

40 - 相対湿度 90 % - 1 カ月 (無色ビン中、開放)

保存試料につき、外観、定量、薄層クロマトグラフィー、赤外部吸収スペクトルにより、その経時的変化をしらべたところ、アセグラトンは室温 1 年の保存では、いずれの試験項目においても注目すべき変化はみられず、また光に対しても安定であることが認められた。しかしながら、加温条件である 50 - 1 カ月の保存では定量その他の試験結果には変化はみられなかったものの、微帯黄色に着色するのが観察され、さらに加湿条件下では、外観の変化の他、特に高湿度になるほど、品質の低下するのが認められた。

5. 原薬の確認試験法

日本薬局方外医薬品規格「アセグラトン確認試験」による。

6. 原薬の純度試験法

日本薬局方外医薬品規格「アセグラトン定量法」による。

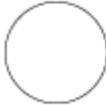
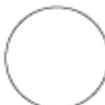
7. 構造上関連のある化合物又は化合物群

グルコ糖酸

・製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	グルカロン錠 187.5mg		
色・剤形	白色～類白色のフィルムコーティング錠		
外形	表	裏	側面
			
直径	9.1mm		
厚さ	4.5mm		
総重量	約 277mg		

(2) 製剤の物性

日本薬局方外医薬品規格第三部「アセグラトン錠」溶出性に適合する。

(3) 識別コード

なし

2. 製剤上の特徴

原薬は吸湿性が有り、湿度により加水分解されて酢酸臭をはなつため、フィルムコーティング錠として安定性をあげている。

3. 製剤の組成

(1) 原薬（活性成分）の含量

1錠中：アセグラトン 187.5mg

(2) 保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等

結晶セルロース、カルメロースカルシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、エチルセルロース、酸化チタン、グリセリン、白色セラック、カルナウバロウ、ステアリン酸、バニリン、香料

4. 製剤の安定性

グルカロン錠の最終製品を室温保存し、4年まで調べたところ、性状、崩壊試験、アセグラトンの含量ともに異常を認めなかった。

5. 他剤との配合変化（物理化学的性質）

該当資料なし（フィルムコート錠のため）

6. 混入する可能性のある來雜物

該当資料なし

〔参考〕⁹⁾

水溶液中においてアセグラトンはラクトン環の開裂をおこし、2,5-di-*O*-acetyl-D-glucosaccharo-1,4-lactone 及び-6,3-lactone が生成する。

7. 溶出試験

日本薬局方外医薬品規格第三部「アセグラトン錠」より

方法：日局溶出試験法パドル法

条件：回転数 毎分 100 回転

試験液 水 900mL

結果：120 分間の溶出率が 75%以上のとき適合とする。

8. 製剤中の原薬確認試験

- 1) 炭酸ナトリウムを加え煮沸し、冷後希硫酸を加え加温するとき、酢酸のにおいを発する。
- 2) 薄層クロマトグラフィー

9. 製剤中の原薬定量法

イオン交換カラムクロマトグラフィー

10. その他

・治療に関する項目

1. 効能・効果

膀胱癌の術後再発の抑制

2. 用法・用量

(1) 用量

(2) 用法

通常、成人1回2錠ずつ1日4回経口投与する。

(3) 最大使用投与量・投与期間

(4) 小児用量

(5) 高齢者用量

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) 臓器障害時の投与量

(7) 透析時の補正投与量

(8) 特殊患者群に対する注意

(9) 特別な投与方法

3. 臨床適用

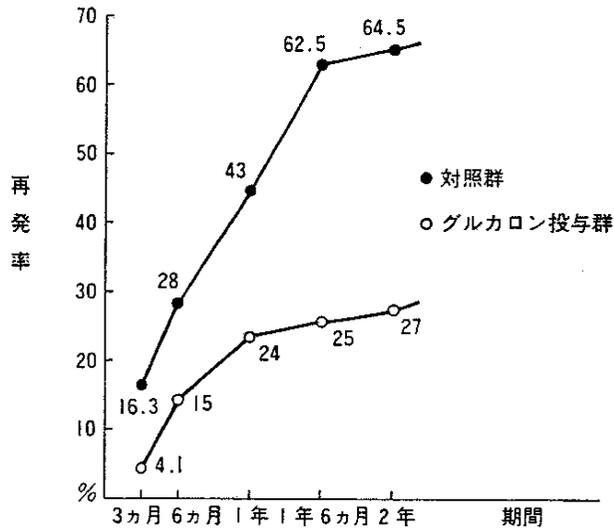
(1) 臨床効果

1) 膀胱腫瘍の再発に及ぼす影響⁴⁾

ゲルカロンの連続投与（アセグラトンとして 1.5g/day）によって膀胱腫瘍患者の術後再発抑制に対する効果を検討した。

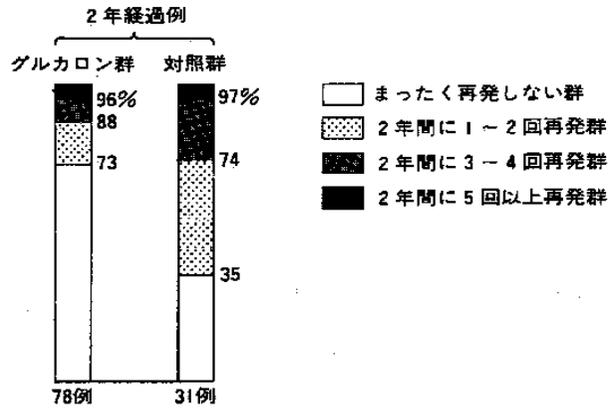
対照例 92 例、ゲルカロン投与例 122 例で、これらの症例について、2 年経過時点を一応の目途として 1 カ月 1 回の膀胱鏡検査を原則とした。その結果、対照群の再発率は処置後 3 カ月、6 カ月、1 年、1 年 6 カ月、2 年でそれぞれ 16.3%（86 例中）、27.9%（68 例中）、42.8%（56 例中）、62.5%（40 例中）、64.5%（31 例中）で、曲率からみて、2 年経過時点でおおむね収斂値に近いものと考えられる。一方ゲルカロン投与群の再発率はそれぞれ 4.1%（122 例中）、15%（120 例中）、24.1%（116 例中）、25.1%（108 例中）、27%（78 例中）となり 1 年と 2 年の間では経時的な再発率上で変化は極めて小である。

〔経過期間と再発率〕



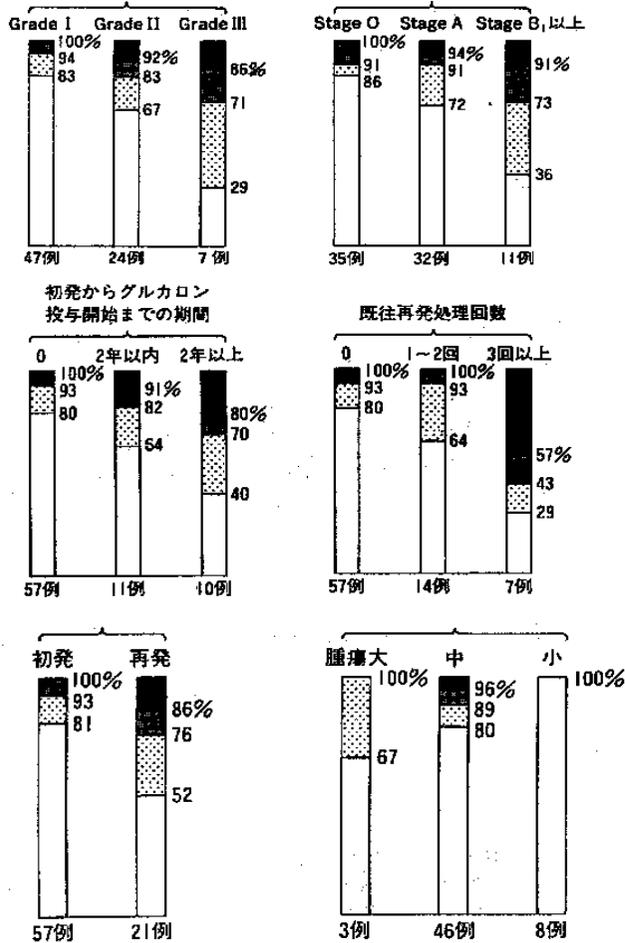
2)再発頻度⁴⁾

2年経過例について再発状況をみると、再発率・頻度とともにグルカロン投与群で抑制がみられ、その抑制効果は対照群に対し有意であった ($P < 0.01$)。



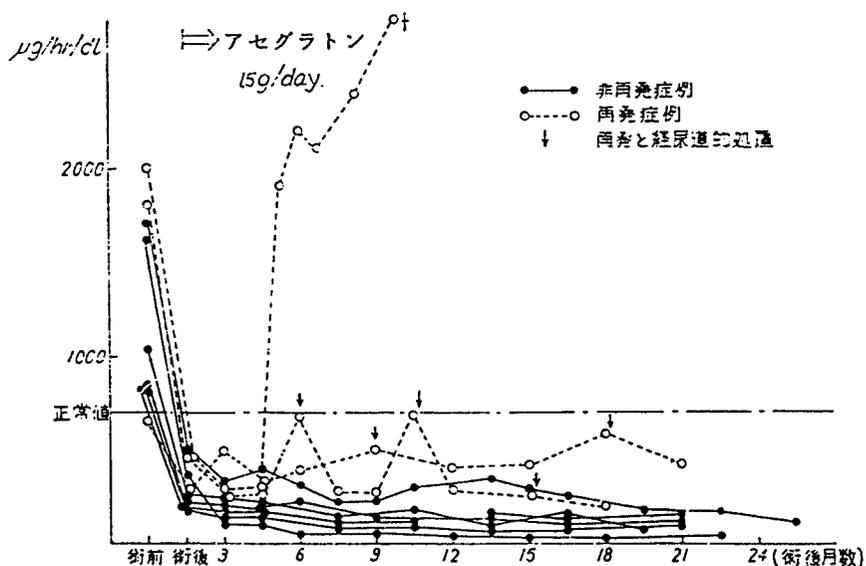
3)ゲルカロンの効果に及ぼす要因⁴⁾

2年以上のゲルカロン投与群で再発頻度に対する各要因変動をもとめると、grade、stage、初発からゲルカロン投与開始までの期間、過去の再発処理回数(以上 $P < 0.01$)、初発か再発かの別、腫瘍の大きさ(以上 $P < 0.05$)において有意差がみられた。



4) 尿中の β -グルクロニダーゼに対する影響⁵⁾

膀胱腫瘍の手術的処置後、グルカロン（アセグラトンとして1日1.5g）を4回分服投与した51例中9例について、再発と尿中 β -グルクロニダーゼ活性値を手術後経時的に観察した結果を下図に示した。このうち非再発例の6例は全例0~300 μ g/hr/dLに抑制されてあまり変動を示さないが、再発症例3例中2例は正常範囲内での変動があり、1例は腫瘍が再発、悪化して10カ月後に死亡したが、尿中 β -グルクロニダーゼ値の異常上昇を示している。



尚、少数例で胃部不快感、腹部膨満感を訴えた。

(2) 従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

4. その他の薬理作用

5. 治療的特徴

・使用上の注意に関する項目

1. 警告とその理由

該当しない

2. 一般的注意とその理由及び処置方法

該当しない

3. 禁忌とその理由

該当しない

4. 慎重投与とその理由

該当しない

5. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、頻度は不明である。(再審査対象外)

以下のような副作用があらわれた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	頻度不明
消化器	食欲不振、胃部不快感、下痢等

(1) 項目別副作用出現率及び臨床検査値異常

対 象 \ 時 期	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (頻度報告) (1975年2月28日迄)	計
調査施設数	15	606	621
調査症例数	410	4934	5344
副作用発現件数	6	22	28
副作用発現症例率 (/ ×100)	1.46%	0.45%	0.52%
副作用の種類	副作用の発現件数(%)		
消化器	4(0.98)	21(0.43)	25(0.47)
食欲不振	2(0.49)	4(0.08)	6(0.11)
胃部不快感 (嘔気・悪心)	2(0.49)	13(0.26)	15(0.28)
下痢	0	4(0.08)	4(0.07)
皮膚	2(0.49)	1(0.02)	3(0.06)
皮膚乾燥感	1(0.24)	0	1(0.02)
皮膚色素沈着	1(0.24)	0	1(0.02)
発疹	0	1(0.02)	1(0.02)

- (2) 背景別副作用出現率
該当しない
- (3) 副作用発生原因及び処置方法
該当資料なし
- (4) 日本で見られていない外国での副作用報告及びその出典
該当しない

6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

特になし

7. 高齢者への使用に関する注意

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

8. 妊娠又は妊婦への使用に関する注意

9. 授乳婦への使用に関する注意

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

10. 未熟児、新生児、乳児、幼児、小児への使用に関する注意

該当しない

11. 相互作用

- (1) 併用療法時の注意
該当しない
- (2) 食物、嗜好品等による影響
該当しない

12. 臨床検査値への影響

該当しない

13. 適用上の注意

14. 薬剤交付時の注意事項

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. 過量投与時

該当資料なし

16. その他

・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

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

職業性膀胱癌の原因追求における Boyland¹⁾の仮説によれば、体外より摂取あるいは代謝されてできた発癌物質はグルクロニド抱合されて不活化され尿中に排泄されるが、尿中又は膀胱粘膜由来の - グルクロニダーゼにより加水分解されて再び活性型となり発癌作用をあらわす。アセグラトンは、尿中の - グルクロニダーゼを阻害することにより、発癌物質が再び活性型となるのを防ぎ、膀胱癌の再発を抑制すると考えられる。

(2) 効力を裏付ける試験成績

ラットに 200mg/匹を経口投与した結果、肝、腎、膀胱及び血漿の - グルクロニダーゼ活性は強く阻害され¹⁰⁾、またマウスに 0.125 ~ 1g/kg を経口投与した結果、肝の - グルクロニダーゼ活性が著しく抑制されると報告されている¹¹⁾。

イヌに - Naphthylamine 200 ~ 500mg/kg を 16 カ月間経口投与した実験で、アセグラトン 200mg/kg 併用群では膀胱鏡検査、生検で膀胱腫瘍発生遷延を認めた¹²⁾。

ラットを 2 - Acetylaminofluorene (2 - A A F) 0.04% にトリプトファン添加食あるいはビタミン B₆ 欠乏食で約 25 週間飼育すると、膀胱粘膜細胞による ³H - チミジンの取りこみ増大がみられるが、アセグラトン 1.2% 添加群ではいずれも抑制され、さらに後者のアセグラトン添加群では膀胱腫瘍発生頻度の抑制が認められた¹³⁾。

ラットに N - butyl - N - (4 - hydroxybutyl) - nitrosamine (B B N) 0.05% 含有飲料水を 4 週間投与後、アセグラトン 2.0% 添加飼料を最長 36 週間投与した結果、膀胱粘膜の肥厚、乳頭腫及び膀胱癌の発生は抑制されたが、BBN 8 週間以上投与群では抑制がみられなかった。このことは肥厚、乳頭腫等の前癌的变化に対してその発育を抑制するものと考えられる¹⁴⁾。

3. 薬理学的特徴

「 2 . (1) 作用部位・作用機序」参照

・体内薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし
- (3) 通常用量での血中濃度
該当資料なし
- (4) 中毒症状を発現する血中濃度
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数
該当資料なし
- (2) 消失速度定数
該当資料なし
- (3) 分布容積
該当資料なし
- (4) 血漿蛋白結合率
該当資料なし
- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) バイオアベイラビリティ
該当資料なし

3. 作用発現時間

4. 作用持続時間

該当資料なし

〔参考〕¹⁵⁾

健康人 4 例に 3g を経口投与した時、尿中の - グルクロニダーゼは投与後 6 時間まで殆ど完全に阻害された。その後活性は徐々に回復し、投与後 20 時間前後でほぼ正常に戻った。一方血清 - グルクロニダーゼは 20 ~ 30% の阻害率を示すにとどまった。

注：承認用法・用量は「通常、成人 1 回 2 錠ずつ 1 日 4 回経口投与」である。

5. 吸収¹⁵⁾

腸管より吸収される。

6. 分布

- (1) 血液 - 脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液 - 胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 母乳中への移行性及び乳児への影響
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし

7. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路¹⁵⁾
健康人 4 例及び膀胱移行上皮癌患者 2 例に 3g を経口投与すると腸管より吸収され、脱アセチル化やラクトン開環を受けて 24 時間までに 41 ~ 67% がグルコ糖酸として尿中に排泄された。その大部分は脱アセチル化されたもので、アセチル基を有するグルコ糖酸誘導体は 3 ~ 9% に過ぎなかった。
注：承認用法・用量は「通常、成人 1 回 2 錠ずつ 1 日 4 回経口投与」である。
- (2) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし
- (3) 代謝物の活性の有無
該当資料なし
- (4) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

8. 排泄

- (1) 排泄部位
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度¹⁵⁾
健康人 4 例及び膀胱移行上皮癌患者 2 例に 3g を経口投与すると腸管より吸収され、脱アセチル化やラクトン開環を受けて 24 時間までに 41 ~ 67% がグルコ糖酸として尿中に排泄された。尿中最高濃度は 2 時間前後にみられ、半減期は約 2 時間で、7 時間後までにその約 80 ~ 90% の排泄が認められた。その大部分は脱アセチル化されたもので、アセチル基を有するグルコ糖酸誘導体は 3 ~ 9% に過ぎなかった。
注：承認用法・用量は「通常、成人 1 回 2 錠ずつ 1 日 4 回経口投与」である。

9. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析
該当資料なし

- (2) 血液透析
該当資料なし
- (3) 直接血液灌流
該当資料なし

・非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

- 1) マウス (ddY 系雄、アセグラトン 100 ~ 200mg/kg 経口投与) での懸垂動作、体温、電気刺激による痛覚反応、電気痙攣、Hexobarbital 麻酔による睡眠時間におよぼす影響について検討したが、いずれもほとんど作用を示さなかった。¹⁶⁾
- 2) イヌ (雑種雌雄、アセグラトンは水に難溶のため、その代謝産物の一つである glucaro-1,4-lactone ナトリウムを生理食塩液に 80 ~ 320mg/kg 静脈内投与) の血圧、心拍数や心電図におよぼす影響について検討したところ、160mg/kg 以上の静脈内投与ではじめて呼吸及び循環系に対し影響をあらわすが、これらの変化はいずれも著明なものでなく、作用の持続時間も比較的短いものであった。¹⁶⁾
- 3) ラット (ウィスター今道系、雄、アセグラトン 250mg/kg 経口投与) での尿量及び電解質排泄におよぼす影響について検討したが、有意な作用は示さなかった。¹⁶⁾
- 4) ウィスター今道系ラットで、妊娠・非妊娠時の摘出子宮平滑筋の自然律動におよぼす影響、発情間期の摘出子宮について、アセチルコリン攣縮及び塩化バリウム攣縮におよぼす影響について検討したが、最終濃度アセグラトン 5×10^{-4} g/mL まで作用を示さなかった。¹⁷⁾
- 5) 妊娠ウサギ (アセグラトン 60mg/kg 静脈内投与) での子宮運動及び血圧について検討したが、いずれも作用を示さなかった。¹⁷⁾

2. 毒性

(1) 急性毒性¹⁸⁾

アセグラトンのマウス、ラットにおける投与経路別 50%致死量

単位 g/kg

動物(性)		投与法		
		経口	皮下	腹腔内
マウス		> 20	> 20	5.80(5.49 ~ 6.13)
		> 20	> 20	6.35(4.81 ~ 8.38)
ラット		> 10	> 10	6.15(4.30 ~ 8.78)
		> 10	> 10	6.10(4.69 ~ 7.93)

Litchfield-wilcoxon 法による 95%信頼区間限界

(2) 亜急性毒性¹⁸⁾

ラットに 1、2、4g/kg を 28 日間にわたって経口投与した結果、4g/kg 投与群に体重増加の抑制傾向がみられた他は、特異症状や、主要臓器重量、血液所見等に異常は認められなかった。

(3) 慢性毒性¹⁸⁾

- 1) ラットに 0.4、0.8、1.6g/kg を 1 年間経口投与した結果、1.6g/kg 投与群で体重増加の抑制がみられた他は、血液所見、生化学的所見、病理学的所見等に異常は認めら

れなかった。

- 2) ビーグル犬に 0.4 ~ 1.2g/kg を 25 カ月間経口投与した結果、大量投与群に一過性の下痢と嘔吐ならびに病理組織学的所見で、下痢に伴う二次的影響と思われる消化器における粘膜上皮のびらん、はく離、粘膜固有層内及び粘膜下織の出血が観察された他は、特異症状や、主要臓器重量、血液所見等に異常は認められなかった。
- (4) 生殖試験¹⁹⁾
妊娠マウスに 0.125 ~ 2.5g/kg を胎令 7 日より 6 日間経口投与した結果、母体、生胎仔数、出生仔の成長等に影響は認められなかった。
- (5) その他の特殊毒性
該当資料なし

3. 動物での体内動態

- (1) 吸収²⁰⁾
 - 1) アセグラトンの経口投与によるグルコ糖酸誘導体としての吸収率は正常動物(マウス、ラット、ウサギ、イヌ)で 26 - 38%、担癌動物(マウス、ラット、イヌ)で 19 - 35%であった。吸収されたグルコ糖酸誘導体は 8 - 12 時間までにほとんど尿中に排泄された。
 - 2) 消化管内の吸収部位におけるグルコ糖酸誘導体量が半減するまでの時間(半減期)によってアセグラトンの吸収の速さを測定するとラット、ウサギ及びイヌでそれぞれ 2.0, 3.5 及び 2.7 時間であった。
- (2) 分布²¹⁾

¹⁴C - (U) - アセグラトン及び ³H(アセチル) - アセグラトンをウイスター今道系ラットに経口投与して実験を行った。

¹⁴C - アセグラトン分布の大きかった臓器は、肝、腎、膀胱、胃、小腸、大腸であり、ピークは大腸以外いずれも投与後 1 ~ 2 時間であった。他の組織の取り込みは僅かで、とくに脂肪組織、中枢神経組織にはほとんど認められない。
- (3) 代謝

¹⁴C - アセグラトン及び ³H - アセグラトンをラット、ウサギに経口投与し、その尿中代謝産物を薄層クロマトグラフで検索し、その生体内における代謝様式として

 1. 脱アセチル化
 2. ラクトン開環
 3. グルコ糖酸骨格の分解

で 3 種の変化が起きていることを確認した。そして、ラットの場合、投与後 6 時間の尿中のアセグラトン代謝産物はグルコ糖酸誘導体 82%、非グルコ糖酸誘導体 18%とから成り、グルコ糖酸誘導体のうちわけは、グルコ糖酸 45%、glucaro-1,4-lactone 20 %、glucaro-6,3-lactone 12%、アセチルグルコ糖酸誘導体 5%と推定された。²⁰⁾

各種グルコ糖酸誘導体とアセグラトンについて牛肝 - グルクロニダーゼ活性 50%阻

害濃度を *in vitro* にて測定比較したが、glucaro-1,4-lactone が $5 \times 10^{-6}M$ 、グルコ糖酸が $1.5 \times 10^{-4}M$ であったのにくらべアセグラトンでは $10^{-2}M$ 以上の値となり、アセグラトン自体にはほとんど - グルクロニダーゼ活性阻害作用がないことを示し、アセグラトンが体内にて代謝されて生ずる物質、とくに脱アセチル化されたグルコ糖酸誘導体が - グルクロニダーゼ活性阻害作用を発揮する本体である可能性が示された。

そして、ラット肝及び腎ホモジェネートにアセグラトン水溶液を添加した系を用い、アセグラトンの脱アセチルと - グルクロニダーゼ活性阻害物質生成の率を経時的に測定した結果、酵素的脱アセチル化率が高まるのと全く併行して - グルクロニダーゼ活性阻害物質生成率が上昇する。これらのことから動物体内代謝による脱アセチル化がアセグラトンの *in vivo* - グルクロニダーゼ活性抑制のための必須条件であると思われる。

(4) 排泄²²⁾

¹⁴C - (U) - グルコースより合成した ¹⁴C - アセグラトンを用い、ラット経口投与後、経時的に胆汁中排泄放射能を測定、また尿中の放射能を測定した結果、投与後 24 時間または 28 時間までに胆汁中に排泄された放射能は投与量の 0.2 ~ 0.6% であり、同時間内の尿中排泄放射能 41 ~ 51% に比較してきわめて少なかった。一方、呼気中への放射能排泄を測定したが、投与後 9 ~ 12 時間で最大に達し 30 時間後にはほとんど認められなくなり、総排泄量は投与放射能の約 25% であった。

(5) その他

．取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

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

4. 包装

600錠（PTP）

5. 同一成分、同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

6. 製造・輸入承認年月日、承認番号

承認年月日：2006年8月24日

承認番号：21800AMX10817

<参考：旧販売名「グルカロン錠」>

承認年月日：1971年6月25日

承認番号：14600AMZ01348

7. 薬価基準収載年月日

2006年12月8日

<参考：旧販売名「グルカロン錠」>

1971年9月1日

8. 再審査期間の年数

該当しない

9. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

10. 厚生省薬価基準収載の医薬品コード

4291001F1032

. 文献

1. 引用文献

- 1) Boyland, E. et al. : Brit. J. Cancer, **9** : 62 (1955)
- 2) 片山泰弘 : 日泌尿会誌、**63**(11) : 951 (1972)
- 3) 市川篤二、他 : 日本医事新報、**2421** : 16 (1970)
- 4) 米瀬泰行 : 日泌尿会誌、**61**(10) : 995 (1970)
- 5) 白石恒雄、他 : 泌尿器科紀要、**16**(10) : 586 (1970)
- 6) 石澤靖之 : 西日泌尿、**32**(5) : 488 (1970)
- 7) 森 脩 : 三重医学、**13**(4) : 290 (1970)
- 8) 宮川美栄子、他 : 泌尿器科紀要、**16**(12) : 738 (1970)
- 9) 森田皓一、他 : 日本薬学会第 88 年会講演要旨集 : 26 (1968)
- 10) 社内資料 : 川口 勉、他 : ラットにおける - グルクロニダーゼ活性阻害作用 (1970)
- 11) 飯田良平、他 : Jpn. J. Pharmacol., **15**(1) : 88 (1965)
- 12) 社内資料 : 大谷武彦、他 : イヌの実験的膀胱腫瘍発生に及ぼす影響 (1970)
- 13) 宮川美栄子 : 泌尿器科紀要、**16**(11) : 653 (1970)
- 14) 伊東信行、他 : 癌の臨床、**16**(10) : 995 (1970)
- 15) 社内資料 : 川口 勉、他 : ヒトにおける代謝と - グルクロニダーゼ活性の変動 (1970)
- 16) 社内資料 : 佐藤徳光、他 : 一般薬理作用 (1970)
- 17) 社内資料 : 高野 昇、他 : ラット、ウサギにおける子宮平滑筋に及ぼす影響 (1971)
- 18) 社内資料 : 平野武明、他 : 毒性試験 (急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性) (1970)
- 19) 社内資料 : 岡本道生、他 : マウス、ラットにおける胎仔及び新生仔に及ぼす影響 (1970)
- 20) 社内資料 : 川口 勉、他 : 動物における代謝、吸収、尿中排泄 (1970)
- 21) 社内資料 : 川口 勉、他 : ラットにおける諸臓器、諸組織内分布及び主要臓器細胞内分布 (1970)
- 22) 社内資料 : 熊木健治、他 : ラットにおける胆汁内排泄及び呼気中への排泄 (1970)

2. その他の参考文献

「使用上の注意」等、添付文書の改訂に十分ご注意ください。
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

「日本病院薬剤師会の IF 様式に基づいて作成」

