

## 7

## 呼吸困難の治療に使用する薬剤

## 1 オピオイド

## ① オピオイド

オピオイドの呼吸困難に対する作用機序は十分解明されていないが、呼吸困難の中枢神経系での知覚の低下、延髄呼吸中枢のCO<sub>2</sub>に対する感受性の低下、呼吸リズムを抑制し呼吸数を減少させることによる過剰な呼吸仕事量の軽減、有効な深呼吸の確保、抗不安効果などが関与していると想定されており、呼吸困難に対する薬物療法はなかで、中心的な役割に位置づけられている。

オピオイドの主な副作用は、便秘、悪心・嘔吐、眠気である。便秘は、低用量であっても生じるため、便秘治療薬の併用が必要となることが多い。近年、オピオイドによる便秘症（opioid-induced constipation；OIC）の定義が提案され、便秘治療薬は、従来の便の軟化を促す浸透圧性下剤、腸管運動を亢進させる大腸刺激性下剤に加え、特定の受容体に作用し便中の水分を増加させる分泌促進剤、そしてOICに保険適用を有する末梢性 $\mu$ オピオイド受容体拮抗薬（peripheral-acting mu-opioid receptor antagonist；PAMORA）が使用可能となっている。

悪心・嘔吐（モルヒネでは30～50%の患者に生じる）に対しては、必要に応じて制吐薬を使用する。その他の副作用としては、せん妄、排尿困難（尿閉）、搔痒などがある。

呼吸困難に対するオピオイドの一般的な投与方法としては、患者に適した投与経路を選択し、低用量から開始する。オピオイドナイブ\*患者の場合の開始用量は、疼痛治療目的の投与量よりも低用量である報告<sup>1)</sup>もあり、開始後は、効果と副作用を評価しながら用量調節することが望ましい。

\*：オピオイドナイブ  
オピオイド未使用の状態。

## ② モルヒネ

モルヒネは、中枢および末梢のオピオイド受容体を介して強力な鎮痛作用を示すのみならず、鎮咳作用や呼吸困難を軽減する効果も期待できる。モルヒネの鎮咳効果は、延髄の咳中枢に作用し、気道からの一次求心性神経の興奮伝達を抑制することによる。

モルヒネは、肝臓においてグルクロン酸抱合により、活性代謝物であるモルヒネ-3-グルクロニド（M3G）および6-グルクロニド（M6G）に代謝される。M3GおよびM6Gはほとんど腎排泄であるため、腎機能低下例ではこれらが蓄積する。M6Gには薬理活性があるため鎮静につながる。また、M3Gにはミオクローヌスの原因にもなる。そのため、腎機能低下例（目安として、クレアチニンクリアランス30 mL/min未満）では、モルヒネを使用するべきではない。

## ③ オキシコドン

オキシコドンは、鎮痛や呼吸困難の軽減などの薬理作用や副作用プロファイルが

モルヒネに類似している。オキシコドンは肝代謝酵素であるチトクロム P450\* (CYP) 2D6 および 3A4 により、80%以上が薬理活性をもたないノルオキシコドンに代謝される。一方、活性代謝物であるオキシモルフォンは生成量が極めて少ない（未変化体の 1/100 量程度）ため、中等度までの腎機能低下例（目安として、クレアチニンクリアランス 10 mL/min 以上）でも比較的安全に使用できる。しかし、腎機能低下例において、血中オキシコドン濃度はやや増加するため注意を要する。

\*：チトクロム P450  
ほとんどすべての生物に存在する酸化酵素。ヒトでは現在約 50 種が報告され、CYP3A4, CYP2A6 (CYP=cytochrome P450) などがあ  
る。肝臓に多く存在し、薬物代謝の主要な酵素。

#### 4 フェンタニル

フェンタニルは合成オピオイドであり、臨床的な鎮痛効果はモルヒネと同等と報告されているが<sup>8</sup>、呼吸困難の緩和についての有効性は十分に示されていない。

OIC は、 $\mu$  オピオイド受容体のサブタイプ ( $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ) のうち主に中枢・腸管に存在する  $\mu_2$  受容体へオピオイドが作用することにより生じることが知られている。フェンタニルは  $\mu_1$  受容体に対する親和性が高く、 $\mu_2$  受容体に対する親和性が低いためモルヒネと比較して、OIC が生じにくい。呼吸抑制は、モルヒネやオキシコドンと比べて生じやすく、注意が必要である。

フェンタニルはほとんどが CYP3A4 により、非活性代謝物であるノルフェンタニルに代謝されるため、腎機能低下例にも比較的安全に使用できる。

#### 5 ヒドロモルフォン

ヒドロモルフォンは、モルヒネから半合成されたオピオイドである。 $\mu$  オピオイド受容体に対してアゴニスト活性を示し、これが鎮痛作用や呼吸症状の緩和に寄与していると考えられるが、根拠となるエビデンスが十分ではない。また、モルヒネやオキシコドンに比べても、悪心、便秘、眠気などの副作用プロフィールに大きな差はない<sup>2,3)</sup>。

ヒドロモルフォンは、肝臓においてグルクロン酸抱合により、主に、ヒドロモルフォン-3-グルクロニド (H3G) に代謝される。H3G にはオピオイド受容体に対する薬理活性（鎮痛活性）はない。しかし、腎機能低下例において、血中ヒドロモルフォン濃度は上昇するため注意を要する。

#### 6 オピオイド吸入

モルヒネを代表とするオピオイドの吸入は、迅速な効果と投与の簡便さを特徴とするといわれてきたが、近年、実臨床での使用例はまれである。

モルヒネの場合、吸入時のバイオアベイラビリティは、5~17%と報告されている<sup>4,5)</sup>。一方、オピオイド吸入による効果発現は 10 分以内であり、経口投与よりも早い<sup>4)</sup>。また、呼吸器内では、オピオイド受容体が肺胞壁や気管、気管支に局在し<sup>6)</sup>、その刺激は、コリン作動性神経による気管支収縮や粘液分泌の抑制、肺組織内の感覚神経終末からの炎症性神経ペプチドの放出の抑制による神経原性炎症の減少などの薬理機序が報告されている<sup>7-9)</sup>。これらの事実から、吸入されたオピオイドは、呼吸器局所のオピオイド受容体に直接作用して呼吸症状を改善する可能性があると考えられていたが、吸入モルヒネの呼吸困難に対する効果自体が現在では否定的であり、気道のオピオイド受容体の関与の意義は不明である。

## 2 オピオイド以外の薬剤

### ① ベンゾジアゼピン系薬

ベンゾジアゼピン系薬は、情動と密接に関係する扁桃体などの大脳辺縁系と視床下部に選択的な抑制作用をもち、高次精神機能に影響を与えずに不安や緊張を緩和させる。その作用機序は、抑制性の神経伝達物質である $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)の作用増強である。ベンゾジアゼピン系薬がGABA<sub>A</sub>受容体-Cl<sup>-</sup>チャネル複合体上のベンゾジアゼピン結合部位に結合すると、GABAの受容体親和性が高まり、細胞内へのCl<sup>-</sup>流入により神経細胞膜に過分極をもたらし、神経細胞の興奮が抑制される<sup>10)</sup>。

ベンゾジアゼピン系薬は、全般性不安障害の患者における不安の緩和に有効であることが示されている<sup>11)</sup>。呼吸困難の認知に影響する要因として、不安、焦燥感や抑うつなどの精神的苦痛が指摘されており、ベンゾジアゼピン系薬は呼吸困難と不安との悪循環を断ち切ることで、呼吸困難の緩和に寄与すると想定されている。しかし、がん患者の呼吸困難において、ベンゾジアゼピン系薬の有効性を支持するエビデンスは乏しい<sup>12)</sup>。

主な副作用としては、傾眠、ふらつき、筋弛緩、転倒、倦怠感、前向き健忘、せん妄、依存形成、呼吸抑制などが挙げられる。特に全身状態の低下した患者において、せん妄を誘発するリスクに注意が必要である。また、重症II型呼吸不全\*患者において、CO<sub>2</sub>ナルコーシスを起こす可能性が報告されている。

多くのベンゾジアゼピン系薬は、主にCYP3A4などの肝薬物代謝酵素で水酸化代謝されるため、肝機能障害やCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、薬効が増強または体内消失が遅延したり、CYP3A4を誘導する薬剤との併用により、薬効が減弱する可能性がある。一方、ロラゼパムなど一部の薬剤は、グルクロン酸抱合により直接不活化されるため、肝機能障害や薬物相互作用の影響を受けにくいとされる。また、多くのベンゾジアゼピン系薬は、腎機能に応じた投与量調節を必要としないが、ミダゾラムは活性代謝物が腎臓より排泄されるため、糸球体濾過量 (GFR) が15 mL/min未満など腎機能が高度に低下した患者では蓄積に注意し、通常の50%量への減量を考慮する<sup>13)</sup>。

### ② コルチコステロイド

コルチコステロイドは、炎症や免疫応答の種々の段階に働いて、抗炎症作用や免疫抑制作用を発揮する。その薬理作用は、コルチコステロイドが細胞内受容体と結合して核内へ移行し、標的遺伝子の発現を転写因子レベルで調節すること、また、NF- $\kappa$ BやAP-1などの転写因子を阻害することで発現する。呼吸困難においては、プロスタグランジンやロイコトリエン、サイトカイン、ケモカイン、細胞接着因子などの産生抑制による抗炎症作用、腫瘍周囲の浮腫軽減による原因病態の改善が、間接的に症状緩和に寄与すると考えられている<sup>14)</sup>。したがって、一律に有効とされるのではなく、がん性リンパ管症、上大静脈症候群、主要気道閉塞 (MAO)、薬物療法や放射線治療による肺障害など特定の病態への効果が期待される<sup>15)</sup>。

コルチコステロイドは、糖代謝や抗炎症、免疫抑制などに関与する糖質コルチコイド作用、電解質代謝に関与する鉱質コルチコイド作用の程度、作用時間の長短な

#### \* : II型呼吸不全

室内気吸入時の動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) が60 Torr以下となる呼吸障害のうち、動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO<sub>2</sub>) が45 Torr以下のものをI型呼吸不全、45 Torrを超えるものをII型呼吸不全という。

などを考慮して使い分ける。呼吸困難の症状緩和には、電解質への影響が少なく、作用時間が長いことからベタメタゾンやデキサメタゾンが広く用いられている。使用方法は、少量から開始し、効果と副作用をみながら漸増する漸増法と、緊急時や予測される生命予後が短い場合など、高用量から開始し、効果が得られてから漸減して必要最小限の投与量で維持する漸減法を状況に応じて使い分ける。漸増法は効果が得られるまでに時間がかかる場合があるため、緊急性がなく予後がある程度見込まれる患者に適する。ただし、効果不明瞭なまま漫然と投与せず、綿密な評価と適切な増量の判断が重要となる。漸減法では、特に全身状態の低下した患者において高用量投与によりせん妄を誘発するリスクに注意が必要である。

コルチコステロイドの主な副作用としては、高血糖、消化性潰瘍、ミオパチー、不眠、せん妄、抑うつ、易感染性、血栓症、満月様顔貌、骨粗鬆症、口腔カンジダ症などが挙げられる。不眠などの副作用を防止するため、夕方以降の投与は避けることが望ましい。投与が長期に及ぶに従って、有害事象の頻度も高くなるため、予測される生命予後を考慮し、投与開始時期について十分に検討することが必要である<sup>16)</sup>。また、長期連用後に突然中止すると、離脱症状を呈することがあるので、減量は緩徐に行うように注意する。なお、コルチコステロイドは一般に肝機能や腎機能に応じた投与量調節を必要としない。

(笠原庸子, 佐藤淳也, 安田俊太郎, 山本泰大)

## 【文 献】

### 【オピオイド】

- 1) Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naive palliative care patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids? *J Palliat Med* 2008; 11: 204-16

### 【ヒドロモルフォン】

- 2) Bao YJ, Hou W, Kong XY, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD011108
- 3) Yu S, Shen W, Yu L, et al. Safety and efficacy of once-daily hydromorphone extended-release versus twice-daily oxycodone hydrochloride controlled-release in Chinese patients with cancer pain: a phase 3, randomized, double-blind, multicenter study. *J Pain* 2014; 15: 835-44

### 【オピオイド吸入】

- 4) Masood AR, Thomas SH. Systemic absorption of nebulized morphine compared with oral morphine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 250-2
- 5) Chrubasik J, Wüst H, Friedrich G, et al. Absorption and bioavailability of nebulized morphine. *Br J Anaesth* 1988; 61: 228-30
- 6) Zebraski SE, Kochenash SM, Raffa RB. Lung opioid receptors: pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnea. *Life Sci* 2000; 66: 2221-31
- 7) Belvisi MG, Stretton CD, Verleden GM, et al. Inhibition of cholinergic neurotransmission in human airways by opioids. *J Appl Physiol* (1985) 1992; 72: 1096-100
- 8) Rogers DF, Barnes PJ. Opioid inhibition of neurally mediated mucus secretion in human bronchi. *Lancet* 1989; 1 (8644): 930-2
- 9) Ray NJ, Jones AJ, Keen P. Morphine, but not sodium cromoglycate, modulates the release of substance P from capsaicin-sensitive neurones in the rat trachea in vitro. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 797-800

### 【ベンゾジアゼピン系薬】

- 10) Howard P, Twycross R, Shuster J, et al. Benzodiazepines. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47:

955-64

- 11) Chen TR, Huang HC, Hsu JH, et al. Pharmacological and psychological interventions for generalized anxiety disorder in adults: a network meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2019; 118: 73-83
- 12) Simon ST, Higginson IJ, Booth S, et al. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD007354
- 13) Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995; 346 (8968) : 145-7

[コルチコステロイド]

- 14) Vandevyver S, Dejager L, Tuckermann J, et al. New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation. *Endocrinology* 2013; 154: 993-1007
- 15) Haywood A, Duc J, Good P, et al. Systemic corticosteroids for the management of cancer-related breathlessness (dyspnoea) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2: CD012704
- 16) Fardet L, Kassir A, Cabane J, et al. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Saf* 2007; 30: 861-81

表1 主な薬剤の投与方法

分類	一般名	標準的な処方例	代表的な商品名
オピオイド	モルヒネ	【経口】 呼吸困難時に内服液剤など速放性製剤 5~10 mg を頓用あるいは 10~20 mg/日から徐放性製剤などで開始し、適宜増量 【注射】 呼吸困難時に 2~3 mg を静注または皮下注あるいは 5~10 mg/日から持続静注または皮下注を開始し、適宜増量 【坐剤】 呼吸困難時に 5 mg 坐剤を開始し、適宜増減する	【速放性経口製剤】 モルヒネ塩酸塩散・錠 オプソ <sup>®</sup> 内服液 【徐放性経口製剤】 MS コンチン <sup>®</sup> 錠 モルベス <sup>®</sup> 細粒 パシーフ <sup>®</sup> カプセル 【注射】 モルヒネ塩酸塩注 アンベック <sup>®</sup> 注 【坐剤】 アンベック <sup>®</sup> 坐剤
	オキシコドン	【経口】 呼吸困難時に速放性製剤 2.5~5 mg を頓用あるいは 10~20 mg/日から徐放性製剤などで開始し、適宜増量 【注射】 呼吸困難時に 2~3 mg を静注または皮下注あるいは 5~10 mg/日から持続静注または皮下注を開始し、適宜増量	【速放性経口製剤】 オキノーム <sup>®</sup> 散 オキシコドン内服液 【徐放性経口製剤】 オキシコンチン <sup>®</sup> TR 錠 オキシコドン錠 NX オキシコドン徐放カプセル 【注射】 オキファスト <sup>®</sup> 注 オキシコドン注射液
	ヒドロモルフォン	【経口】 呼吸困難時に速放性製剤 1~2 mg を頓用あるいは 2~4 mg/日から徐放性製剤などで開始し、適宜増量 【注射】 呼吸困難時に 0.2~0.4 mg を静注または皮下注あるいは 0.4~2 mg/日から持続静注または皮下注を開始し、適宜増量	【速放性経口製剤】 ナルラビド <sup>®</sup> 錠 【徐放性経口製剤】 ナルサス <sup>®</sup> 錠 【注射】 ナルベイン <sup>®</sup> 注
コルチコステロイド	ベタメタゾン	①漸減法 開始量として 4~8 mg/日を経口投与あるいは点滴静注（夕方以降の投与を避ける）。効果を認めたら 0.5~4 mg を維持量として漸減する	【経口】【注射】 リンデロン <sup>®</sup> 注・錠・散・シ ロップ
	デキサメタゾン	②漸増法 開始量として 0.5 mg/日を経口投与あるいは点滴静注（夕方以降の投与を避ける）。効果を認めるまで 4 mg/日を目標に漸増する	【経口】【注射】 デカドロン <sup>®</sup> 注・錠・エリキシル
ベンゾジアゼピン系薬	ジアゼパム	【経口】 1 回 2~5 mg を 1 日 2~4 回投与 【注射】 1 回 2~5 mg を 1 日 2~4 回投与 【坐剤】 1 回 4 mg を 1 日 1~3 回投与	【経口】【注射】 ホリゾン <sup>®</sup> 錠・注 セルシン <sup>®</sup> 錠・注 【坐剤】 ダイアップ <sup>®</sup> 坐剤
	アルプラゾラム	1 回 0.2~0.4 mg を 1 日 2~3 回経口投与	ソラナックス <sup>®</sup> 錠 コンスタン <sup>®</sup> 錠
	ロラゼパム	1 回 0.5~1 mg を 1 日 1~3 回経口投与	ワイパックス <sup>®</sup> 錠
	エチゾラム	1 回 0.5~1 mg を 1 日 1~3 回経口投与	デバス <sup>®</sup> 錠
	ミダゾラム	2.5~5 mg/日を持続静注あるいは皮下注から開始し、眠気を観察しながら 5~10 mg/日まで増量する	ドルミカム <sup>®</sup> 注

エビデンスが不足しているため、添付文書をもとにエキスパートオピニオンとして作成した。

表2 腎機能障害時・肝機能障害時のオピオイド用量調節一覧

	最高血中濃度 到達時間	消失半減期	バイオアベイラビリティおよびタンパク結合率	代謝	肝機能障害
モルヒネ	素錠：1.3 hr <sup>*1</sup> 徐放錠：2.7 hr <sup>*2</sup> 内服液：0.9 hr <sup>*3</sup> 坐薬： 1.3～1.5 hr <sup>*4</sup> 徐放細粒： 2.4～2.7 hr <sup>*5</sup>	素錠：2.1 hr <sup>*1</sup> 徐放錠：2.6 hr <sup>*2</sup> 内服液：2.2 hr <sup>*3</sup> 坐薬： 4.2～6.0 hr <sup>*4</sup> 徐放細粒：—	経口：20～40% <sup>*6</sup> 坐薬：経口より良好 皮下注：83% <sup>*7</sup> タンパク結合率： 35% <sup>*8</sup>	グルクロン酸抱合  モルヒネ-3-グルクロニド (M3G, 活性ないがミオクローヌスの原因)：45%  モルヒネ-6-グルクロニド (M6G, 鎮痛活性あり)：10%  尿中未変化体排泄率：10%	(アルコール性肝硬変外国人患者) <sup>*7</sup> AUC：1.6 倍増加 C <sub>max</sub> ：— 半減期：1.8 倍延長
オキシコドン	徐放錠：2.5 hr <sup>*1</sup> 散：1.7～1.9 hr <sup>*2</sup> 内服液： 0.5～0.75 hr <sup>*3</sup> 徐放カプセル： 2.7 hr <sup>*4</sup>	徐放錠：5.7 hr <sup>*1</sup> 散：4.5～6.0 hr <sup>*2</sup> 内服液： 3.6～4.0 hr <sup>*3</sup> 徐放カプセル： 6.1 hr <sup>*4</sup>	経口：60% <sup>*2</sup>  タンパク結合率： 45% <sup>*5</sup>	CYP3A4 によるノルオキシコドンへの代謝：80%  CYP2D6 による活性代謝物オキシモルフォンへの代謝：1.4%  尿中未変化体排泄率：5.5%	(外国人) <sup>*1</sup> AUC：2 倍増加 C <sub>max</sub> ：1.5 倍増加 半減期：1.4 倍延長  推奨される開始用量の1/3～1/2 から開始し、慎重に用量を調整する <sup>*6</sup>
ヒドロモルフォン	徐放錠： 3.3～5 hr <sup>*1</sup> 素錠： 0.5～1.0 hr <sup>*2</sup>	徐放錠： 8.9～16.8 hr <sup>*1</sup> 素錠： 5.3～18.3 hr <sup>*2</sup>	24% (空腹時・日本人)  (空腹時と比較して食後投与時で C <sub>max</sub> は 1.6 倍, AUC は 1.3 倍に増大する)  タンパク結合率： 24～30% <sup>*1</sup>	グルクロン酸抱合  ヒドロモルフォン-3-グルクロニド (H3G) への代謝  未変化体尿中排泄率：約 3% H-3-G 尿中排泄率：約 30%	(中等度肝機能障害 (Child-Pugh スコア 7～9) 外国人患者) <sup>*1</sup>  AUC：4 倍増加 C <sub>max</sub> ：— 半減期：—

AUC：血中濃度-時間曲線下面積, C<sub>max</sub>：最高血中濃度, Ccr：クレアチニンクリアランス, GFR：糸球体濾過量, —：不明 (データなし)

※Ccr または GFR (mL/min) の目安は, 軽度：60～45 mL/min, 中等度：44～30 mL/min, 高度：29～15 mL/min とした

腎機能障害 <sup>*2</sup>				備考
軽度	中等度	高度	透析性	
【減量規定】 75%に減量		【減量規定】 50%に減量	血液透析除去率： 48% <sup>*8</sup> M3G：47% M6G：40%  分布容積が大きく 効果的に除去され ない <sup>*9</sup>	*1：モルヒネ塩酸塩錠 10mg「DSP」(住友ファーマ株式会社) 添付文書 *2：MSコンチン錠(シオノギファーマ株式会社) 添付文書 *3：オブソ内服液(住友ファーマ株式会社) 添付文書 *4：アンベック坐剤(住友ファーマ株式会社) 添付文書 *5：モルペス細粒(藤本製薬株式会社) 添付文書 *6：Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10th edition. 廣川書店, 東京, 2003 *7：モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末(武田薬品工業株式会社) インタビューフォーム *8：各種添付文書データ(透析患者への投薬ガイドブック改訂3版, じほう, 東京, 2017) *9：透析患者への投薬ガイドブック改訂3版, じほう, 東京, 2017
【薬物動態データ】 (慢性腎機能障害外国人患者) <sup>*7</sup> AUC：1.6倍増加 C <sub>max</sub> ：— 半減期：増加なし			—	
【減量規定】 健常者と同量を慎重投与 ただし, 60 mL/min 以下の患者では血中濃度が 50%増加 <sup>*6.7</sup>			分布容積が大きく, ほとんど除去され ない <sup>*8</sup>	*1：オキシコンチン錠(シオノギファーマ株式会社) 添付文書 *2：オキノーム散(シオノギファーマ株式会社) 添付文書 *3：オキシコドン内服液(日本臓器製薬株式会社) 添付文書 *4：オキシコドン徐放カプセル「テルモ」(帝國製薬株式会社) 添付文書 *5：各種添付文書データ(透析患者への投薬ガイドブック改訂3版, じほう, 東京, 2017) *6：海外添付文書 *7：Palliat Med 2011; 25: 525-52 *8：透析患者への投薬ガイドブック改訂3版, じほう, 東京, 2017
【薬物動態データ】 (Ccr：60 mL/min 未満の外国人患者) <sup>*1</sup> AUC：1.6倍増加 C <sub>max</sub> ：1.4倍増加 半減期：1.2倍延長				
【減量規定】 50%に減量 <sup>*3</sup>		【減量規定】 25%に減量 <sup>*3</sup>	ほとんど除去され ない(除去率 40% 未満)	*1：ナルサス錠(第一三共プロファーマ株式会社) 添付文書 *2：ナルラピド錠(第一三共プロファーマ株式会社) 添付文書 *3：海外添付文書
【薬物動態データ】 (Ccr：40~60 mL/min の外国人)  AUC：2倍増加 C <sub>max</sub> ：— 半減期：—		【薬物動態データ】 (Ccr：30 mL/min 未満の外国人)  AUC：4倍増加 C <sub>max</sub> ：— 半減期：—		