

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2008 に準拠して作成

処方せん医薬品 ^{注)}	<p>5-HT₃アンタゴニスト（制吐剤）</p> <p>セロトーン[®]錠10mg</p> <p>Serotone[®] Tablets 10mg</p>
注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること	

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	処方せん医薬品
規格・含量	1錠中 アザセトロン塩酸塩 10mg 含有
一般名	和名：アザセトロン塩酸塩 洋名：Azasetron Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：1999年6月16日 薬価基準収載年月日：1999年8月13日 発売年月日：1999年10月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本たばこ産業株式会社 販売元：鳥居薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鳥居薬品株式会社 お客様相談室 TEL：0120-316-834 FAX：03-3231-6890 医療関係者向けホームページ http://www.torii.co.jp （医療関係者の皆様へ）

本IFは2010年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
1. 開発の経緯	1	11. 力価	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
II. 名称に関する項目	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9
1. 販売名	2	14. その他	9
2. 一般名	2	V. 治療に関する項目	10
3. 構造式又は示性式	2	1. 効能又は効果	10
4. 分子式及び分子量	2	2. 用法及び用量	10
5. 化学名(命名法)	2	3. 臨床成績	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VI. 薬効薬理に関する項目	12
7. CAS登録番号	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
III. 有効成分に関する項目	4	2. 薬理作用	12
1. 物理化学的性質	4	VII. 薬物動態に関する項目	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 血中濃度の推移・測定法	14
3. 有効成分の確認試験法	6	2. 薬物速度論的パラメータ	17
4. 有効成分の定量法	6	3. 吸収	18
IV. 製剤に関する項目	7	4. 分布	18
1. 剤形	7	5. 代謝	22
2. 製剤の組成	7	6. 排泄	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	7. 透析等による除去率	25
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	26
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	1. 警告内容とその理由	26
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	26
7. 溶出性	9	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
8. 生物学的試験法	9	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	5. 慎重投与内容とその理由	26

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
7. 相互作用	27	14. 再審査期間	37
8. 副作用	27	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
9. 高齢者への投与	31	16. 各種コード	37
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31	17. 保険給付上の注意	37
11. 小児等への投与	32	XI. 文献	38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32	1. 引用文献	38
13. 過量投与	32	2. その他の参考文献	40
14. 適用上の注意	32	XII. 参考資料	41
15. その他の注意	32	1. 主な外国での発売状況	41
16. その他	32	2. 海外における臨床支援情報	41
IX. 非臨床試験に関する項目	33	XIII. 備考	42
1. 薬理試験	33	その他の関連資料	42
2. 毒性試験	33		
X. 管理的事項に関する項目	36		
1. 規制区分	36		
2. 有効期間又は使用期限	36		
3. 貯法・保存条件	36		
4. 薬剤取扱い上の注意点	36		
5. 承認条件等	36		
6. 包装	36		
7. 容器の材質	36		
8. 同一成分・同効薬	36		
9. 国際誕生年月日	36		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37		
11. 薬価基準収載年月日	37		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	37		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

近年、抗悪性腫瘍剤投与による悪心、嘔吐の発現に 5-HT₃ 受容体が重要な係わりを果していることが明らかにされており、このことから、癌化学療法に伴う制吐療法として、5-HT₃ 受容体拮抗薬が国内外で注目されるようになった。

三菱ウェルファーマ株式会社（現 田辺三菱製薬株式会社）中央研究所では、metoclopramide が弱いながらも 5-HT₃ 受容体拮抗作用を有していることに着目し、その活性の増強を目的として、metoclopramide のようなベンズアミド誘導体に比べてより安定な活性コンフォメーションをとると考えられる 2,3-dihydro- benzoxazine-8- carboxamide を基本骨格に、アミノエチル側鎖を組み入れた環状アミンを有する構造をデザインした。この基本骨格に、環状アミンとして 1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-yl 基を導入することにより、抗ドパミン作用を有することなく、強い 5-HT₃ 受容体拮抗作用を示すことを見出した。この知見に基づき一連の誘導体を合成し、その中から強力かつ選択的な 5-HT₃ 受容体拮抗作用を示すアザセトロン塩酸塩が 1987 年に創製された。その後、日本たばこ産業株式会社と共同の開発研究により、抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対する有用性を認め、1994 年 1 月にセロトーン注の、1999 年 6 月にセロトロン錠 10mg の製造承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ベンズアミド系の水溶性 5-HT₃ 受容体拮抗薬である。
- (2) 抗悪性腫瘍剤投与 30 分前の服用も可能である。[「V.2. 用法及び用量」の項] 参照
- (3) 87.1%と高いバイオアベイラビリティが認められている。
- (4) 3,005 例中 173 例(5.8%)に副作用が認められ、主な副作用は頭痛 18 件(0.6%)、発熱 14 件(0.5%)、便秘 11 件(0.4%)、下痢 10 件(0.3%) 等であった。また主な臨床検査値の異常については ALT (GPT) 上昇 39 件(1.3%)、AST (GOT) 上昇 37 件(1.2%) 等であった。(承認時及び再審査申請時の集計)

なお、重大な副作用としてショック（頻度不明）、アナフィラキシーショック（頻度不明）を起こすことがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

セロトーン[®]錠 10mg

(2) 洋名

Serotone[®] tablets 10mg

(3) 名称の由来

本剤が 5-HT₃ (セロトニン 3) 受容体拮抗薬であること及びセロトニンによる身体の変化 (悪心、嘔吐等) を正常な状態 (tone) にするという意味を込めてセロトーンと命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アザセトロン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

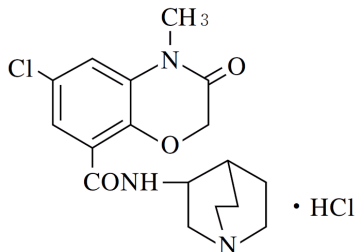
Azasetron Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

5-HT₃ 受容体拮抗薬: -setron

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₇H₂₀ClN₃O₃ · HCl

分子量: 386.27

5. 化学名 (命名法)

(±)-*N*-(1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-yl)-6-chloro-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine-8-carboxamide monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : Y-25130 錠

7. CAS 登録番号

123040-69-7

III. 有効成分に関する項目

1. 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

日本薬局方通則に準じて測定

溶媒名	アザセトロン塩酸塩 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解性表現
ギ酸	0.9	極めて溶けやすい
水	9	溶けやすい
メタノール	200~300	溶けにくい
エタノール (95)	700~950	溶けにくい
無水酢酸	10,000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

アザセトロン塩酸塩の各種 pH 溶液に対する溶解度 (24℃)

緩衝液の pH	溶解度 (W/V%)
1.0*	10.2
3.0	13.5
6.0	13.8
8.0	13.9
9.0	14.2
10.0	15.0
12.0	16.2

緩衝液 : Britton-Robinson 緩衝液

* : 0.1mol/L 塩酸

(3) 吸湿性

相対湿度 53~94%において吸湿性を示さなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 約 309℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 8.9 (滴定法による)

(6) 分配係数

(測定温度 25℃)

水相	オクタノール/水相
pH 3.0 Britton-Robinson 緩衝液	0.012
pH 5.0 Britton-Robinson 緩衝液	0.019
pH 7.0 Britton-Robinson 緩衝液	0.16
pH 9.0 Britton-Robinson 緩衝液	4.9
pH 12.0 Britton-Robinson 緩衝液	9.0
0.1mol/L 水酸化ナトリウム	8.6
0.1mol/L 塩酸	0.037
水	0.017
pH 7.4 Tris-HCl 緩衝液	0.447

(7) その他の主な示性値

pH : 5.1

(5%水溶液 日本薬局方一般試験法 pH 測定法に従い測定)

旋光性 : 光学的に不活性なラセミ体

<参考>

R 体 $[\alpha]_D^{20} = -3.0$ (C=5.0、水)

S 体 $[\alpha]_D^{20} = +2.9$ (C=5.0、水)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃暗所 (苛酷試験 温度)	6 ヶ月	褐色ガラス容器 気密	変化なし
60℃暗所 (苛酷試験 温度)	30 日	褐色ガラス容器 気密	変化なし
40℃暗所 82%RH (苛酷試験 湿度)	3 ヶ月	ガラスシャーレ 開放	変化なし
40℃暗所 90%RH (苛酷試験 湿度)	3 ヶ月	ガラスシャーレ 開放	変化なし
近紫外線蛍光灯 (3.5W/m ²) (苛酷試験 光)	48 時間	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆う)	24 時間後表面のみごくわずかに着色が認められた
白色蛍光灯 (2,000Lx×24hr/日) (苛酷試験 光)	600 時間 (120 万 Lx)	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆う)	変化なし
室温、昼間約 500Lx (長期保存試験 A 法*)	36 ヶ月	褐色ガラス容器 気密	変化なし
40℃暗所 75%RH (加速試験*)	6 ヶ月	褐色ガラス容器 気密	変化なし

* : 昭和 55 年 3 月 31 日 薬発第 406 号

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 第三アミンの確認：ライネッケ塩試液による淡赤色沈殿反応
- (2) 紫外吸収スペクトル：(水溶液)
極大波長： 303～307nm
極小波長： 281～285nm
- (3) 赤外吸収スペクトル：(KBr法)
吸収波数： 3330 cm^{-1} 、2970 cm^{-1} 、1671 cm^{-1} 、1655 cm^{-1} 、1580 cm^{-1} 、
1241 cm^{-1} 、873 cm^{-1} 付近
- (4) 6位の塩素確認：塩素の炎色反応
- (5) 塩化物の確認：日本薬局方一般試験法塩化物の定性反応 (2)

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法により定量する。




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

錠剤（フィルムコーティング錠）

白色の割線を施したフィルムコーティング錠で、形状は下記のとおりである。

販売名	外 形			サ イ ズ			識別 コード
	上	下	側面	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
セロトーン錠 10mg				7.1	3.1	133	JTP- SR10

(2) 製剤の物性

崩壊試験：本品はフィルムコーティング錠であるので、「日局」一般試験法の崩壊試験の適当な剤皮を施した錠剤の試験に基づき実施した。

ロット番号	崩 壊 時 間 (分)		
	最小値	最大値	平均値
DDT-008S	3.3	4.3	3.9
DDT-009S	3.9	4.8	4.4
DDT-010S	3.6	5.0	4.3

測定値は繰り返し3回の最小、最大及び平均値

(3) 識別コード

JTP-SR10（表示部位：錠剤の刻印表示）

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中 アザセトロン塩酸塩 10mg 含有

(2) 添加物

乳糖、トウモロコシデンプン、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、カルナウバロウ

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

製剤	試験	温度	湿度	光	容器・曝気	期間	結果	
5mg錠	苛度	温	40℃	調節せず	暗所	着色ガラス容器 (開栓)	6ヵ月	変化なし
		度	60℃	調節せず	暗所	着色ガラス容器 (開栓)	30日	変化なし
	酷湿度	湿	40℃	82% RH	暗所	着色ガラス容器 (開栓)	3ヵ月	わずかに吸湿し、硬度の低下及び崩壊時間の短縮が認められたが、その他は変化なし
		度	40℃	90% RH	暗所	着色ガラス容器 (開栓)	30日	わずかに吸湿し、硬度の低下及び崩壊時間の短縮が認められたが、その他は変化なし
	光	常温	調節せず	白色蛍光灯 (約 1,000Lx)	ガラスシャーレ	120万 Lx・hr	変化なし	
				ケミカルランプ (3.5w/m ²)	ガラスシャーレ	72hr	変化なし	
5mg錠	長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	PTP包装 + 紙箱	36ヵ月	硬度が低下したが許容できる値であった。その他は変化なし	
10mg錠	加速試験	40℃	75% RH	暗所	PTP包装 + 紙箱	6ヵ月	硬度が低下したが許容できる値であった。その他は変化なし	

試験項目：外観、崩壊試験、溶出試験、硬度、類縁物質、吸湿率、含量
 なお、予備試験により 5mg錠と 10mg錠の安定性に差がないことが認められている。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

[試験方法]

試験液：水

試験液量：500mL

試験方法：パドル法

回転数：毎分 50 回転

試験時間：20 分間

[結果]

最小値 (%)	最大値 (%)	平均値 (%)
97.1	102.8	99.7

規格は溶出率 80%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外吸収スペクトル

10. 製剤中の有効成分の定量法

パラオキシ安息香酸エチルを内標準物質とした液体クロマトグラフィー法の内標準法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

なし

14. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）

2. 用法及び用量

通常、成人にはアザセトロン塩酸塩として1回10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1回15mgを超えないこととする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 抗悪性腫瘍剤を投与する場合、その30分～2時間前に投与する。
2. 癌化学療法各クールにおいて、本剤は抗悪性腫瘍剤を投与する当日に投与し、抗悪性腫瘍剤を連日投与する場合は、その投与期間中（通常3～5日間）に投与する。
3. 抗悪性腫瘍剤投与終了後、翌日以降にみられる悪心、嘔吐に対する本剤の有効性は確立していないので、抗悪性腫瘍剤投与終了日の翌日以降は本剤の投与を継続しないように注意すること。

服用時間とその理由

本剤は、抗悪性腫瘍剤の投与30分から2時間前に投与する。

（理由）

本剤の健康成人男子における t_{max} が約1.5時間であることより、シスプラチン等抗悪性腫瘍剤投与後1～2時間までに最高血中濃度に達し本剤の効果が最大となるよう設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果^{1)～5)}

承認時において、国内延べ227施設、605症例を対象としてシスプラチン等の抗悪性腫瘍剤投与時の悪心、嘔吐に対する本剤の有用性を二重盲検比較試験を含む臨床試験で検討した。

シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤投与前30分から2時間に本剤を経口投与した患者408例に対する効果（有効率）は81%（332例/408例）であった。

なお、二重盲検比較試験においてシスプラチン等の抗悪性腫瘍剤による悪心、嘔吐に対する有用性が確認されている。

(3) 臨床薬理試験⁶⁾：忍容性試験

健康成人男子（各群6名）に本剤10、20mg単回経口投与、及び1回15mg1日1回7日間反復投与した結果、単回、反復投与とも自覚症状、医師の診察及び生理学的検査に臨床上問題となる所見は認められなかった。単回投与での便潜血検査（ラテックス法）においては、投与24時間までに排便のあった7名中3名に陽性化が認められたが、反復投与では認められなかった。その他の臨床検査には臨床上問題となる所見は認められなかった。

(4) 探索的試験¹⁾：用量反応探索試験

癌患者 215 症例を対象にシスプラチン投与による悪心、嘔吐に対する臨床用量を検討する目的で、電話登録法により本剤 1、5、10 及び 15mg の経口投与における有効性、安全性及び有用性を検討した結果、本剤の臨床用量は 10mg と判断された。

(5) 検証的試験^{2)、4)、5)}

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

癌患者 245 症例を対象にシスプラチン投与時に発現する悪心、嘔吐に対する本剤の有効性、安全性及び有用性を客観的に評価するため、本剤 10mg とオンダンセトロン塩酸塩錠 4mg (対照薬) を二重盲検比較試験により比較検討した結果、本剤の有用性が認められた。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

① 一般臨床試験

過去に同様なレジメンで嘔吐のみられた各種抗悪性腫瘍剤投与を受ける 91 症例を対象に、本剤の 1 日 1 回 10mg 単回投与での有効性、安全性及び有用性を検討した結果、本剤はシスプラチンのみならず、その他の抗悪性腫瘍剤投与時に発現する悪心、嘔吐に対しても高い効果が認められた。

② 高齢者に対する試験

癌患者 22 症例を対象にシスプラチン投与により発現する悪心、嘔吐に対する本剤の有効性、安全性及び有用性を高齢者 (65 歳以上)、非高齢者別に検討した結果、高齢者と非高齢者との間に差は認められなかった。また、全臨床試験成績の集計においても、高齢者と非高齢者の間の有効性に明らかな差は認められず、高齢者における安全性にも特に問題は認められなかった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

使用成績調査

使用実態下における安全性及び有効性に関する問題点の把握を目的としてプロスペクティブな調査を実施し、2,438 例を検討した。安全性については、安全性解析対象症例 2,422 症例の副作用発現率は 6.11% (148/2,422 例) であり特に問題は認められなかった。[「Ⅷ. 8 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項] 参照

有効性については、有効性解析対象症例 2,421 症例から判定不能の 41 症例を除いた 2,380 症例の無効率は 3.9% (92/2,380 例) であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 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

5-HT₃受容体拮抗型制吐剤（グラニセトロン塩酸塩、オンダンセトロン塩酸塩、ラモセトロン塩酸塩、トロピセトロン塩酸塩、インジセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩）、メトクロプラミド塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

主に腸管壁粘膜の求心性の腹部迷走神経にある 5-HT₃受容体

2) 作用機序

抗悪性腫瘍剤により刺激を受けた腸クロム親和性細胞（Enterochromaffin cell, EC細胞）から大量のセロトニンが放出される。放出されたセロトニンは、求心性腹部迷走神経末端に存在する 5-HT₃受容体を活性化し、その興奮が嘔吐中枢に直接、あるいは CTZ (chemoreceptor trigger zone) を介して伝達され嘔吐を誘発する。

アザセトロン塩酸塩は、求心性腹部迷走神経末端に存在する 5-HT₃受容体の阻害作用に加え、EC細胞上の 5-HT₃受容体をも阻害することによってセロトニンの遊離を抑制し、制吐作用を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 各種受容体と親和性^{7)~10)}

ラット小腸縦走筋神経叢膜における 5-HT₃受容体への親和性を検討したところ、アザセトロン塩酸塩は高い親和性を示し、その親和性は、メトクロプラミドの約 230 倍、オンダンセトロンの約 4 倍、グラニセトロンの約 2.5 倍強かった (*in vitro*)。

ラットの脳ホモジネートを用いて本剤の 5-HT₃受容体に対する結合親和性を *in vitro*にて検討したところ、メトクロプラミドの約 410 倍、オンダンセトロンの約 2 倍の高い親和性を示し、グラニセトロンとほぼ同程度であった。また、5-HT_{1A}、5-HT₂、ドパミン D₁、D₂、アドレナリン α₁、α₂、ムスカリン及びベンゾジアゼピンの受容体には親和性を示さなかった。

2) 5-HT₃受容体拮抗作用^{10)~13)}

生体における 5-HT₃受容体刺激作用を反映すると考えられる 5-HT 誘発反射性徐脈 (von Bezold-Jarisch effect) に対する作用を麻酔ラットで検討したところ、強力な拮抗作用を示し、静脈内投与でメトクロプラミドの約 900 倍、オンダンセトロンの約 4 倍、グラニセトロンとほぼ同程度であり、十二指腸内投与ではオンダンセトロンの約 7 倍、グラニセトロンの約 4 倍であった。

また、5-HT₃受容体の存在が報告されているウシガエル知覚神経細胞体、ウサギ摘出心臓及びモルモット摘出回腸のいずれにおいても 5-HT の反応に対して強力な拮抗作用を示した (*in vitro*)。

3) 制吐作用^{14)、15)}

① ビーグル犬に本剤を経口投与し、1 時間後にシスプラチン 3mg/kg を静脈内投与し、24 時間以内の初回嘔吐発現時間及び嘔吐回数を測定した。

コントロール群では 9 例全例に嘔吐が発現し、平均嘔吐発現回数は 9.3±1.4 回であったが、本剤投与群では、0.1mg/kg 投与によって嘔吐回数は減少 (2.8±1.3 回) し、初回嘔吐発現時間は延長した。0.3mg/kg では、9 例中 5 例で 24 時間にわたって嘔吐の発現を完全に抑制し、1mg/kg 投与では 9 例中 6 例に完全な制吐作用が認められた。

- ②フェレットに本剤を経口投与して 1 時間後にドキシソルビシン 6mg/kg 及びシクロホスファミド 80mg/kg を静脈内投与し、24 時間以内の初回嘔吐発現時間、嘔吐回数、空嘔吐回数を測定した。コントロール群では 6 例全例に嘔吐が発現し、平均嘔吐回数は 19.0 ± 3.8 回、平均空嘔吐回数は 91 ± 13.3 回であったが、本剤は 0.3mg/kg で初回嘔吐発現時間を延長させ、嘔吐 (2.3 ± 1.5 回) 及び空嘔吐回数 (9.2 ± 4.7 回) を減少させた。1mg/kg では 24 時間にわたって完全に嘔吐及び空嘔吐回数を抑制した。
- ③フェレットにシスプラチン 7mg/kg を静脈内投与して、翌日から 1 日 1 回、4 日間本剤を経口投与し、シスプラチン投与 2～5 日目の総嘔吐 (嘔吐及び空嘔吐) 回数に及ぼす影響を検討した。コントロール群ではシスプラチン投与後 3 日目をピークとする嘔吐が発現し、2～5 日目の平均総嘔吐回数は 98.9 ± 13.4 回であったが、本剤は 1mg/kg 投与群の平均総嘔吐回数は 53.9 ± 13.6 回であり、本剤投与群に有意な抑制作用が認められた。
- ④ビーグル犬にドキシソルビシン 2mg/kg を静脈内投与して、翌日から 1 日 1 回、4 日間本剤を経口投与し、ドキシソルビシン投与 2～5 日目の総嘔吐 (嘔吐及び空嘔吐) 回数に及ぼす影響を検討した。コントロール群ではドキシソルビシン投与後 3 日目をピークとする嘔吐が発現し、2～5 日目の平均総嘔吐回数は 48.5 ± 9.2 回であったが、本剤 1mg/kg 投与群の平均総嘔吐回数は 23.5 ± 6.1 回であり、本剤投与群に有意な抑制作用が認められた。

注) 嘔吐回数及び空嘔吐回数の値は平均値 \pm S.E. をあらわす。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 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

〔「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項〕参照

1.6±1.3 時間

(健康成人男子 10mg 空腹時経口投与 n=6 平均値±S.D.)

2.6±2.2 時間

(高齢 (65 歳以上) 癌患者 10mg 経口投与 n=11 平均値±S.D.)

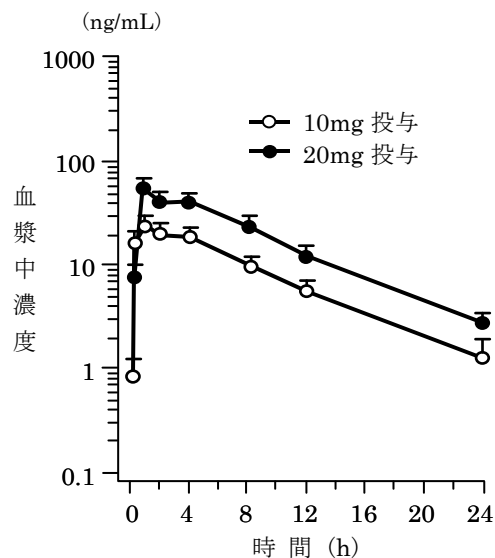
3.2±2.1 時間

(非高齢癌患者 10mg 経口投与 n=9 平均値±S.D.)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{5),6)}

1) 健康成人における単回投与試験

健康成人男子 (n=6) に本剤 10 及び 20mg を空腹時経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移は下図のとおりである。また、各パラメータは下表のとおりである。



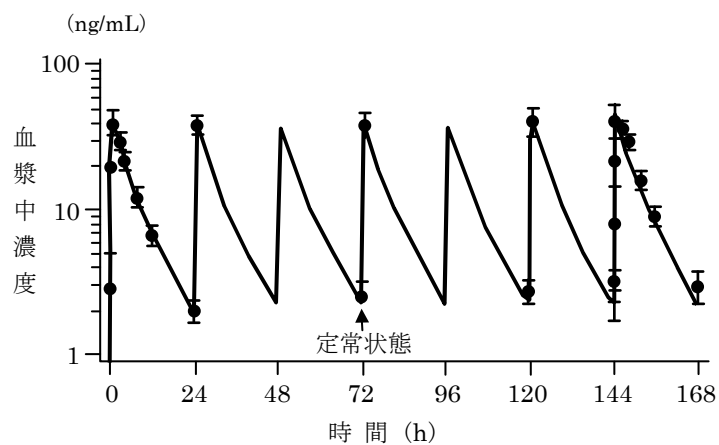
健康成人男子に本剤 10, 20mg を経口投与したときの未変化体の血漿中濃度 (平均値±S.D., n=6)

健康成人男子に本剤 10, 20mg を経口投与したときの未変化体の薬物動態値 (平均値±S.D., n=6)

薬物動態値	10mg	20mg
C _{max} (ng/mL)	26.2±7.7	60.5±11.5
t _{max} (h)	1.6±1.3	1.4±1.3
t _{1/2z} (h)	5.4±0.7	5.4±0.6
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	215.1±19.9	478.9±71.5
CL _r (L/h)	25.8±3.2	21.9±3.2
BA (%)	87.1±8.1	96.9±14.5

2) 健康成人における反復投与試験

健康成人男子 (n=6) に本剤 15mg を 1 日 1 回 7 日間食前に反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移は下図のとおりである。また、各パラメータは下表のとおりである。



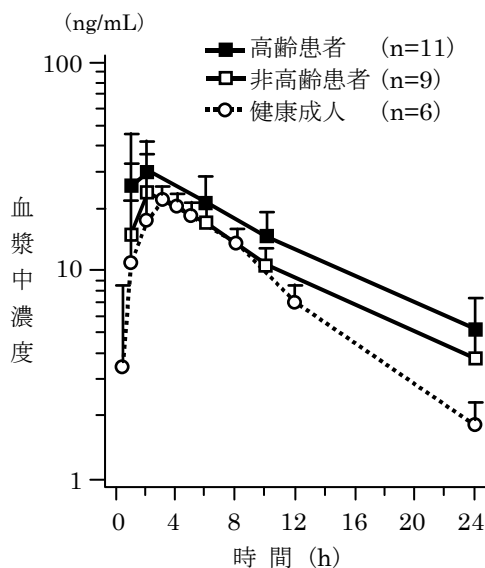
健康成人男子に本剤 15mg を 7 日間反復経口投与したときの
血漿中未変化体濃度 (平均値±S.D., n=6)

健康成人男子に本剤 15mg を 7 日間反復経口投与したときの
未変化体の薬物動態値 (平均値±S.D., n=6)

薬物動態値	第 1 日	第 7 日
C _{max} (ng/mL)	40.9±7.1	42.9±9.6
t _{max} (h)	1.1±0.5	1.5±0.5
t _{1/2z} (h)	6.4±0.6	6.8±0.8
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	286.7±27.3	341.3±28.1

3) 高齢及び非高齢患者における単回投与

高齢（65歳以上 n=11）及び非高齢（n=9）の癌患者に、シスプラチン投与の1時間前に本剤10mgを経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移は下図のとおりである。また、各パラメータは下表のとおりである。



患者及び健康成人に本剤10mgを経口投与したときの未変化体の血漿中濃度（平均値±S.D.）

高齢及び非高齢の患者に本剤10mgを経口投与したときの未変化体の薬物動態値（平均値±S.D.）

薬物動態値	高齢患者 (n=11)	非高齢患者 (n=9)	高齢患者／非高齢患者
C _{max} (ng/mL)	33.3±12.7	25.9±11.6	1.28
	29.7±9.4 ¹⁾	24.5±8.0 ¹⁾	1.21 ¹⁾
t _{max} (h)	2.6±2.2	3.2±2.1	0.82
t _{1/2z} (h)	9.3±1.7	9.2±3.7	1.01
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	423.4±137.2	320.1±83.5	1.32
	378.9±100.2 ¹⁾	309.1±63.1 ¹⁾	1.23 ¹⁾
CL _r (L/h)	13.4±4.6**	20.9±6.5	0.64
CL _r (L/h/kg)	0.261±0.074*	0.388±0.125	0.67

1) : 体重補正值（×個々の体重/非高齢者の平均体重）

* : P<0.05

** : P<0.01（非高齢者に対してt検定）

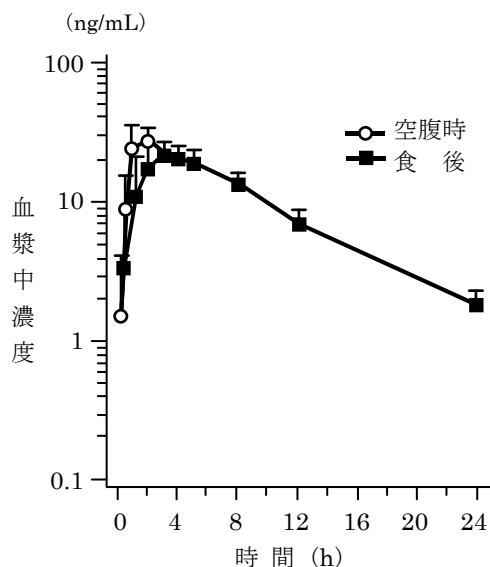
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事の影響を検討するため、健康成人男子（n=6 クロスオーバー法）に空腹時及び食後 30 分に本剤 10mg を経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移の比較は下図のとおりである。また、各パラメータは下表のとおりである。

なお、食事摂取が血漿中未変化体濃度に及ぼす影響は小さいことから、用法で食事条件を限定する必要はないものと判断した。



健康成人男子に本剤 10mg を空腹時及び食後に経口投与したときの血漿中未変化体濃度（平均値±S.D.、n=6）

健康成人男子に本剤 10mg を空腹時及び食後に経口投与したときの未変化体の薬物動態値（平均値±S.D.、n=6）

薬物動態値	空腹時	食後
C_{max} (ng/mL)	29.0±8.4	25.9±3.9
t_{max} (h)	2.3±1.0	2.7±1.2
$t_{1/2z}$ (h)	5.8±0.4	5.7±0.6
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	263.8±34.9	234.8±25.0
CL_r (L/h)	24.3±4.8	23.6±3.7

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 該当しない

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

87.1±8.1%

(健康成人男子 10mg 空腹時 単回経口投与 n=6 平均値±S.D.)

(4) 消失速度定数

0.1283h⁻¹ (健康成人男子 10mg 空腹時 単回経口投与时)

(5) クリアランス

〔「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項〕参照

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

31.2% (*in vitro*)

3. 吸収^{16)~18)}

(1) 吸収部位

該当資料なし

<参考>

¹⁴C 標識アザセトロン塩酸塩はラットの小腸のほぼ全域で吸収されたが、胃からは吸収されなかった。

(2) 吸収率

該当資料なし

<参考>

雄ラットに ¹⁴C 標識アザセトロン塩酸塩を 2mg/kg 経口投与したときの吸収率は、胆管瘻ラットの胆汁中と尿中排泄率の和から算出すると、91.7%であった。一方、雄イヌに 2mg/kg 経口投与したときの吸収率は、経口と静脈内投与时の尿中排泄率の比から算出すると 92.5%であった。

(3) 腸肝循環

該当資料なし

<参考>

胆管瘻ラットに ¹⁴C 標識アザセトロン塩酸塩を 2mg/kg 経口投与し、投与後 12 時間以内の胆汁 (投与量の 41.2%) を別の胆管瘻ラットの十二指腸内に投与すると、投与した放射能の 23.8% (投与量の 9.8%) が消化管から再吸収された。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットの脳内濃度については〔「VII. 4. (5) その他の組織への移行性」の項〕参照

(2) 血液－胎盤関門通過性¹⁹⁾

該当資料なし

<参考>

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C 標識アザセトロン塩酸塩を 2mg/kg 経口投与すると、投与した放射能は胎盤を通過して胎児に移行した。胎盤内放射能濃度は母体血漿中放射能濃度より高かったが、胎児内放射能濃度は母体血漿中放射能濃度とほぼ同程度であった。投与後 24 時間ではいずれの組織でも最高濃度の 3%以下に減少した。また、胎児 1 匹当たりの放射能の移行率は投与量の 0.02%以下であった。

妊娠ラットに ¹⁴C 標識アザセトロン塩酸塩を経口投与したときの
母体及び胎児の組織内放射能濃度 (投与量 : 2mg/kg、平均値±S.D.、n=4)

組 織	放射能濃度 (ng eq./g または mL)			
	1 時間	6 時間	24 時間	
母 体	血 液	150.9± 63.9[1.33]	73.5± 23.5[1.26]	2.5± 0.9[1.32]
	血 漿	113.6± 45.4[1.00]	58.2± 16.8[1.00]	1.9± 0.6[1.00]
	脳	23.5± 17.3[0.21]	9.7± 2.7[0.17]	ND
	心 臓	586.2± 215.2[5.16]	273.0± 90.2[4.69]	7.6± 3.4[4.00]
	肺	1,094.4± 579.2[9.63]	392.7± 158.1[6.75]	12.5± 5.7[6.58]
	肝 臓	1,682.9± 490.4[14.81]	662.6± 230.2[11.38]	26.9± 7.9[14.16]
	腎 臓	1,211.1± 286.3[10.66]	623.6± 296.6[10.71]	19.1± 7.4[10.05]
	副 腎	864.9± 415.7[7.61]	328.3± 104.1[5.64]	12.7± 5.4[6.68]
	脾 臓	1,116.0± 643.1[9.82]	381.3± 136.6[6.55]	14.5± 7.5[7.63]
	筋 肉	518.2± 309.7[4.56]	256.7± 64.0[4.41]	6.8± 2.9[3.58]
	脂 肪	39.2± 20.4[0.35]	22.0± 12.1[0.38]	ND
	子 宮	383.9± 299.5[3.38]	298.6± 67.4[5.13]	12.9± 7.0[6.79]
	卵 巢	241.9± 127.4[2.13]	100.9± 44.5[1.73]	4.1± 1.3[2.16]
	胎 盤	685.0± 461.3[6.03]	378.4± 138.7[6.50]	15.0± 5.5[7.89]
	胎 児	乳 腺	487.7± 456.5[4.29]	173.3± 78.3[2.98]
羊 水		48.2± 45.9[0.42]	50.2± 19.6[0.86]	6.3± 4.2[3.32]
胎 児		83.8± 38.3[0.74]	38.2± 8.2[0.66]	3.5± 1.8[1.84]
血 液		53.1± 28.9[0.47]	25.4± 4.9[0.44]	1.8± 1.1[0.95]
脳		45.2± 20.1[0.40]	14.4± 4.9[0.25]	ND
心 臓		109.3± 56.0[0.96]	40.6± 10.0[0.70]	1.8± 0.7[0.95]
肺		113.6± 63.4[1.00]	46.7± 13.2[0.80]	3.8± 2.2[2.00]
胎 児	肝 臓	185.1± 125.1[1.63]	79.5± 18.4[1.37]	4.3± 1.6[2.26]
	腎 臓	122.6± 71.1[1.08]	64.3± 17.1[1.10]	4.0± 1.7[2.11]
	胎児内 分布率 ¹⁾	0.02±0.01	0.01±0.01	0.00±0.00

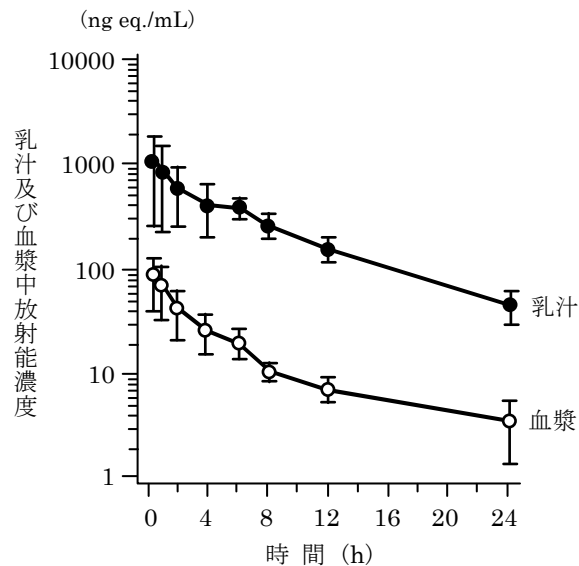
1) : 投与量に対する% [] : 血漿中放射能濃度との比 ND : 検出限界以下

(3) 乳汁への移行性¹⁹⁾

該当資料なし

<参考>

哺育中の雌ラットに¹⁴C 標識アゼトロン塩酸塩を 2mg/kg 経口投与した際、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 12~24 倍であったが、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に低下して、投与後 24 時間では最高濃度の 4% となった。



哺育中の雌ラットに¹⁴C 標識アゼトロン塩酸塩を経口投与したときの
乳汁及び血漿中放射能濃度 (投与量: 2mg/kg、平均値±S.D.、n=4)

(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¹⁷⁾

該当資料なし

<参考>

雄ラットに¹⁴C 標識アザセトロン塩酸塩を 2mg/kg 経口投与すると、放射能は速やかに各組織に移行した。投与後 1 時間では、消化管及び膀胱の濃度が高く、次いで、肝臓、下垂体、腎臓、顎下腺、膵臓、肺、副腎、骨髄、リンパ節、心臓、甲状腺及び脾臓で高かった。各組織からの放射能の消失は、投与後 6 時間まで比較的緩徐であったが、以後、速やかであり、投与後 24 時間では多くの組織で放射能濃度が検出限界以下になった。

雄ラットに¹⁴C 標識アザセトロン塩酸塩を経口投与したときの
臓器・組織内放射能濃度 (投与量: 2mg/kg、平均値±S.D.、n=4)

組 織	放射能濃度 (ng eq./g または mL)		
	1 時 間	6 時 間	24 時 間
血 液	78.1±25.9	48.9±14.4	ND
血 漿	76.9±27.4	45.5±14.1	ND
脳	6.9±1.2	4.0±1.2	ND
下垂体	826.5±120.6	537.2±91.9	ND
眼 球	48.2±11.3	25.7±4.9	ND
ハーダー腺	191.8±48.6	89.8±17.6	ND
顎下腺	665.9±132.1	448.1±88.3	3.5±2.3
リンパ節	293.0±76.1	151.2±41.7	ND
甲状腺	282.1±37.2	179.3±44.5	ND
気 管	194.9±37.7	96.8±21.0	ND
胸 腺	251.9±44.3	134.4±28.7	ND
肺	462.2±97.4	240.5±86.1	ND
心 臓	290.5±55.0	171.9±46.5	ND
肝 臓	1,120.2±502.4	910.0±209.3	22.8±4.9
腎 臓	673.7±86.7	409.8±194.5	4.1±1.1
副 腎	341.4±26.9	180.9±39.9	ND
脾 臓	276.7±41.0	142.0±44.4	ND
膵 臓	542.0±93.8	225.3±85.4	ND
貯精囊	269.8±47.7	218.6±51.7	6.7±4.9
前立腺	239.4±57.0	122.7±38.9	3.6±0.7
辜 丸	71.6±8.8	160.8±48.8	15.1±8.3
副辜丸	143.8±16.9	102.5±20.2	ND
筋 肉	232.7±34.7	130.9±23.1	ND
脂 肪	27.0±3.8	16.6±2.2	ND
褐色脂肪	253.1±31.2	180.1±17.0	ND
皮 膚	138.9±26.8	142.8±49.0	5.2±6.1
骨 髄	328.2±66.6	144.9±36.5	ND
膀 胱	12,132.0±20,605.1	552.3±451.5	8.4±9.3
胃	1,431.6±785.6	390.2±74.0	ND
十二指腸	1,703.7±688.1	634.3±488.1	ND
空 腸	14,353.6±16,845.8	1,780.6±1,741.8	6.2±4.4
回 腸	956.7±108.0	7,553.5±7,256.7	19.4±16.5
大 腸	855.8±385.9	622.9±240.8	166.3±81.4

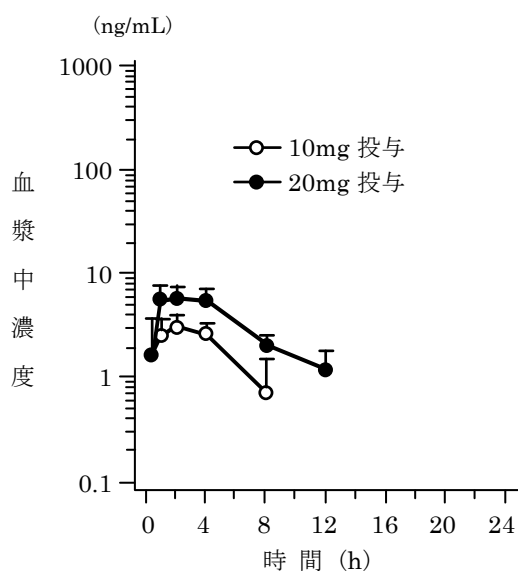
ND: 検出限界以下

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁶⁾

代謝部位：主に肝臓

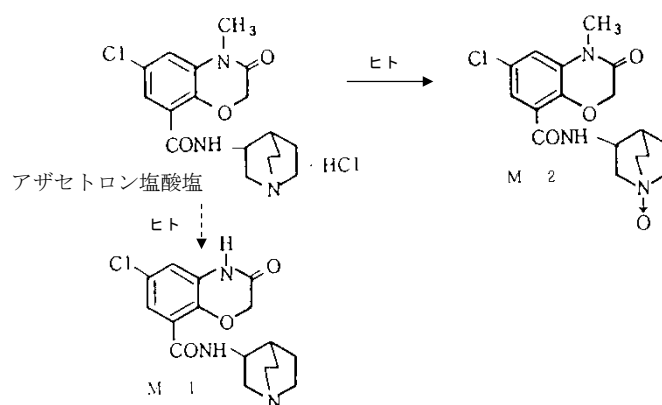
健康成人男子に本剤 10 及び 20mg を空腹時経口投与した際、血漿中には未変化体の他に M2 (下図代謝経路参照) が検出され、他の代謝物は検出されなかった。M2 の t_{max} は 2.2~2.3 時間であり、 C_{max} は投与量に比例して増加した。



健康成人男子に本剤 10、20mg を経口投与したときの M2 の血漿中濃度 (平均値±S.D.、n=6)

また、尿中代謝物は、M1 及び M2 で他の代謝物は検出されなかった。

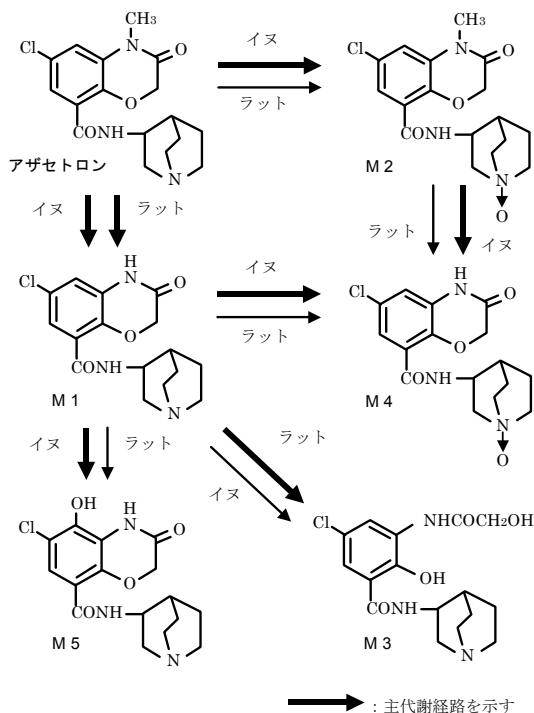
〔VII. 6. (2) 排泄率〕の項] 参照



<参考>

動物における代謝^{20),21)}

ラット及びイヌの推定代謝経路は下記に示すとおりである。



ラット及びイヌにおけるアザセトロン²⁰⁾の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種²²⁾

ヒト肝ミクロソームを用いて行った *in vitro* 試験の結果では、M1 の代謝には CYP3A4 が、M2 の代謝には FMO3 の関与が報告されている。

<参考>²³⁾

本剤は、CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) に対する阻害及び CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を示さなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合⁶⁾

健康成人男子に本剤 10mg 空腹時経口投与した際のバイオアベイラビリティは 87.1%であった。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

1) 5-HT₃ 受容体への親和性

ラット大脳皮質セロトニン受容体の親和性を検討したところ、M1 が未変化体の約 1/4、M3 が未変化体の約 1/90 の親和性を示したが、M2、M4 及び M5 では、1/100 以下の非常に弱い親和性か、あるいは親和性はほとんど認められなかった。

2) BJE に対する拮抗作用

麻酔ラットを用い、セロトニンを 20 μ g/kg 静脈内投与し反射性の心拍数減少に対する拮抗作用を検討したところ、M1 は未変化体の約 1/5、M3 は約 1/4 の拮抗作用を示したが、M2、M4 及び M5 では、1/100 以下の弱い作用かほとんど作用は認められなかった。

M1~M5 については [「VII. 5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項] を参照のこと。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

活性代謝物はなし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に尿中排泄

(2) 排泄率^{5),6)}

1) 健康成人における単回投与試験

健康成人男子 (n=6) に本剤 10 及び 20mg を空腹時経口投与したときの未変化体及び各代謝物の尿中排泄率は下表のとおりである。

健康成人男子に本剤 10, 20mg を経口投与したときの尿中排泄率 (平均値±S.D.、n=6)

化合物	10mg	20mg
未変化体	58.0±5.0	55.2±12.2
M1	0.4±0.1	0.4±0.1
M2	6.7±1.1	7.5±1.6
M3	—	ND
M4	—	ND
M5	—	ND
計	65.0±4.6	63.1±13.3

ND : 投与量の 0.5%以下

(投与量に対する%)

— : 測定せず

2) 健康成人における反復投与試験

健康成人男子 (n=6) に本剤 15mg を 1 日 1 回 7 日間食前に反復投与したときの未変化体及び各代謝物の累積尿中排泄率は下表のとおりである。

健康成人男子に本剤 15mg を 7 日間反復経口投与したときの累積尿中排泄率 (平均値±S.D.、n=6)

投与量	化合物	累積尿中排泄率						
		第1日	第1~2日	第1~3日	第1~4日	第1~5日	第1~6日	第1~7日
15mg 1日1回	未変化体	32.6 ±15.6	49.9 ±7.4	54.4 ±8.1	60.1 ±5.9	60.7 ±8.1	62.4 ±7.0	63.1 ±4.5
	M1	0.2 ±0.1	0.3 ±0.1	0.3 ±0.1	0.3 ±0.1	0.3 ±0.1	0.3 ±0.1	0.4 ±0.1
	M2	2.9 ±1.1	4.7 ±1.1	5.1 ±1.1	5.9 ±1.1	6.1 ±1.1	6.3 ±1.0	6.5 ±1.1
	計	35.6 ±16.5	54.9 ±7.8	59.8 ±8.8	66.4 ±6.4	67.1 ±8.9	69.1 ±7.6	69.9 ±5.3

(投与量に対する%)

3) 食事の影響

健康成人男子 (n=6 クロスオーバー法) に空腹時及び食後 30 分に本剤 10mg を経口投与したときの未変化体及び各代謝物の尿中排泄率は下記のとおりである。

健康成人男子に本剤 10mg を経口投与した時の尿中排泄率 (平均値±S.D.、n=6)

化合物	空腹時	食 後
未変化体	65.2±8.5	56.9±8.9*
M1	0.4±0.2	0.3±0.1
M2	4.6±2.5	3.2±1.3*
計	70.2±7.4	60.5±8.6*

* : P<0.05 (空腹時に対して対応のある t 検定)

(投与量に対する%)

4) 高齢及び非高齢患者における単回投与試験

高齢 (65 歳以上 n=11) 及び非高齢 (n=9) の癌患者に、シスプラチン投与の 1 時間前に本剤 10mg を経口投与したときの未変化体尿中排泄率は、高齢者では 47.8±12.4%、非高齢者では 57.2±11.7%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

（解説）

セロトーン注（アザセトロン塩酸塩注射液）の製造販売後調査にてアナフィラキシーショックが報告されたため、使用上の注意に「重大な副作用」としてアナフィラキシーショックを記載し、注意を喚起するとともに、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を「禁忌」とした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1) 抗悪性腫瘍剤を投与する場合、その 30 分～2 時間前に投与する。
- 2) 癌化学療法各クールにおいて、本剤は抗悪性腫瘍剤を投与する当日に投与し、抗悪性腫瘍剤を連日投与する場合は、その投与期間中(通常 3～5 日間)に投与する。
- 3) 抗悪性腫瘍剤投与終了後、翌日以降にみられる悪心、嘔吐に対する本剤の有効性は確立していないので、抗悪性腫瘍剤投与終了日の翌日以降は本剤の投与を継続しないように注意すること。

服用時間とその理由

本剤は、抗悪性腫瘍剤の投与 30 分～2 時間前に投与する。

（理由）

本剤の健康成人男子における t_{max} が約 1.5 時間であることより、シスプラチン等抗悪性腫瘍剤投与後 1～2 時間までに最高血中濃度に達し本剤の効果が最大となるよう設定した。

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）の投与の場合に限り使用すること。

（解説）

適正使用の観点から、承認された効能・効果「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」以外の悪心、嘔吐には使用しないように注意を喚起し、乱用を避けるため記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要^{1)~5)}

承認時の臨床試験（治験）及び製造販売後の使用成績調査において、安全性の評価対象となった総症例数 3,005 症例中、173 例（5.8%）、273 件に副作用が報告されている。主な副作用は頭痛 18 件（0.6%）、発熱 14 件（0.5%）、便秘 11 件（0.4%）、下痢 10 件（0.3%）等であった。また主な臨床検査値の異常については ALT（GPT）上昇 39 件（1.3%）、AST（GOT）上昇 37 件（1.2%）等であった。

〔承認時及び再審査申請時の集計〕

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

ショック（頻度不明）、アナフィラキシーショック（頻度不明）:ショック、アナフィラキシーショック（気分不良、胸内苦悶感、呼吸困難、喘鳴、顔面潮紅、発赤、浮腫、チアノーゼ、血圧低下等）を起こす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し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用		
種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	頭痛、頭重	
消化器	下痢、便秘	腹部膨満感、下血
血液	白血球数増加	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ-GTP 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン値上昇	
腎臓	BUN 上昇	蛋白尿
皮膚		発疹
その他	発熱、顔面潮紅、総蛋白減少	アルブミン減少

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時及び使用成績調査における副作用発現状況を次に示した。

副作用発現状況

対 象 \ 時 期	承認までの状況	使用成績調査	合 計
調 査 症 例 数	583	2,422	3,005
副 作 用 等 の 発 現 症 例 数	25	148	173
副 作 用 等 の 発 現 件 数	27	246	273
副 作 用 等 の 発 現 症 例 率	4.29%	6.11%	5.76%
副 作 用 等 の 種 類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率(%)		
血液およびリンパ系障害	—	10(0.41)	10(0.33)
貧血	—	7(0.29)	7(0.23)
白血球減少症	—	1(0.04)	1(0.03)
好中球減少症	—	1(0.04)	1(0.03)
汎血球減少症	—	1(0.04)	1(0.03)
代謝および栄養障害	—	4(0.17)	4(0.13)
食欲不振	—	1(0.04)	1(0.03)
高カリウム血症	—	1(0.04)	1(0.03)
低ナトリウム血症	—	1(0.04)	1(0.03)
食欲減退	—	1(0.04)	1(0.03)
神経系障害	16(2.74)	8(0.33)	24(0.80)
頭重 ^{注1}	4(0.69) ^{注2}	2(0.08)	6(0.20)
頭痛	12(2.06)	6(0.25)	18(0.60)
心臓障害	—	1(0.04)	1(0.03)
心停止	—	1(0.04)	1(0.03)
血管障害	3(0.51)	2(0.08)	5(0.17)
潮紅	3(0.51)	2(0.08)	5(0.17)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	3(0.12)	3(0.10)
急性呼吸窮迫症候群	—	1(0.04)	1(0.03)
呼吸困難	—	1(0.04)	1(0.03)
呼吸停止	—	1(0.04)	1(0.03)

副作用発現状況

対 象	時 期	承認までの状況	使用成績調査	合 計
副 作 用 等 の 種 類		副作用等の種類別発現症例 (件数) 率(%)		
胃腸障害		3(0.51)	22(0.91)	25(0.83)
腹部膨満		1(0.17)	—	1(0.03)
口唇炎		—	1(0.04)	1(0.03)
便秘		1(0.17)	10(0.41)	11(0.37)
下痢		1(0.17)	9(0.37)	10(0.33)
腸炎		—	1(0.04)	1(0.03)
メレナ		1(0.17)	—	1(0.03)
口内炎		—	2(0.08)	2(0.07)
肝胆道系障害		—	3(0.12)	3(0.10)
肝機能異常		—	2(0.08)	2(0.07)
肝障害		—	1(0.04)	1(0.03)
皮膚および皮下組織障害		—	4(0.17)	4(0.13)
脱毛症		—	1(0.04)	1(0.03)
湿疹		—	1(0.04)	1(0.03)
紅斑		—	1(0.04)	1(0.03)
発疹		—	1(0.04)	1(0.03)
筋骨格系および結合組織障害		—	1(0.04)	1(0.03)
関節痛		—	1(0.04)	1(0.03)
腎および尿路障害		—	3(0.12)	3(0.10)
蛋白尿		—	1(0.04)	1(0.03)
腎不全		—	1(0.04)	1(0.03)
腎機能障害		—	1(0.04)	1(0.03)
全身障害および投与局所様態		4(0.69)	10(0.41)	14(0.47)
倦怠感		—	2(0.08)	2(0.07)
発熱		4(0.69)	10(0.41)	14(0.47)
臨床検査		—	103(4.25)	103(3.43)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		—	39(1.61)	39(1.30)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		—	37(1.53)	37(1.23)
血中アルブミン減少		—	2(0.08)	2(0.07)
血中ビリルビン増加		—	14(0.58)	14(0.47)
血中コリンエステラーゼ減少		—	2(0.08)	2(0.07)
血中クレアチニン増加		—	4(0.17)	4(0.13)
血中乳酸脱水素酵素増加		—	4(0.17)	4(0.13)
血中カリウム増加		—	1(0.04)	1(0.03)
血中トリグリセリド増加		—	1(0.04)	1(0.03)
血中尿素増加		—	16(0.66)	16(0.53)
血中尿酸増加		—	2(0.08)	2(0.07)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		—	8(0.33)	8(0.27)
尿中ブドウ糖陽性		—	1(0.04)	1(0.03)
血小板数減少		—	1(0.04)	1(0.03)
総蛋白減少		—	5(0.21)	5(0.17)
赤血球数減少		—	1(0.04)	1(0.03)
白血球数減少		—	21(0.87)	21(0.70)
白血球数増加		—	6(0.25)	6(0.20)
尿中蛋白陽性		—	1(0.04)	1(0.03)
尿中ウロビリリン陽性		—	1(0.04)	1(0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加		—	5(0.21)	5(0.17)

注1: MedDRA/J の LLT で表記した。

注2: 治験時では J-ART で頭重(感)として集計したが、MedDRA/J では頭重(LLT)として集計した。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者別背景別副作用発現状況一覧表

要 因	症 例 数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症例率 (%)	
総 症 例	2,422	148	6.1	
入 院 ・ 外 来	入 院	1,354	116	8.6
	外 来	841	19	2.3
	入院 ⇔ 外来	227	13	5.7
性 別	男	1,057	72	6.8
	女	1,365	76	5.6
年 齢 (歳)	0 ≤ < 15	0	0	—
	15 ≤ < 65	1,427	91	6.4
	65 ≤	995	57	5.7
体 重 (kg)	0 ≤ < 40	82	6	7.3
	40 ≤ < 50	640	37	5.8
	50 ≤ < 60	868	47	5.4
	60 ≤ < 70	490	45	9.2
	70 ≤	169	7	4.1
	未 記 載	173	6	3.5
原 疾 患	消 化 器 系 癌	688	19	2.8
	乳 癌	494	25	5.1
	婦 人 科 系 癌	341	19	5.6
	肝 ・ 胆 管 癌	260	30	11.5
	耳 鼻 咽 喉 癌	224	13	5.8
	呼 吸 器 癌	198	18	9.1
	悪 性 リ ン パ 腫	139	12	8.6
	そ の 他	127	9	7.1
	泌 尿 器 癌	100	10	10.0
	頭 頸 部 癌	33	2	6.1
	白 血 病	25	3	12.0
皮 膚 癌	5	1	20.0	
P S	0	1,554	97	6.2
	1	679	39	5.7
	2	137	8	5.8
	3	51	4	7.8
	4	1	0	0.0
合 併 症	有	622	63	10.1
	無	1,797	85	4.7
	不明	3	0	0.0
肝 障 害	有	308	40	13.0
	無	2,110	108	5.1
	不明	4	0	0.0
腎 障 害	有	62	11	17.7
	無	2,356	137	5.8
	不明	4	0	0.0
ア レ ル ギ ー 歴	有	83	16	19.3
	無	2,321	131	5.6
	不明	18	1	5.6
抗 悪 性 腫 瘍 剤 シスプラチンの有無	有	596	45	7.6
	無	1,826	103	5.6

患者別背景別副作用発現状況一覧表

要 因	症 例 数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症例率 (%)	
総 症 例	2,422	148	6.1	
抗 悪 性 腫 瘍 剤 系 統 別	代 謝 拮 抗 剤	1,202	66	5.5
	白 金 製 剤	966	67	6.9
	植 物 アルカロイド	871	67	7.7
	抗 生 物 質	597	49	8.2
	アルキル化剤	494	34	6.9
	ホルモン療法剤	195	13	6.7
	不 明	128	1	0.8
	そ の 他	46	2	4.3
併 用 薬 剤 (抗悪性腫瘍剤以外)	有	1,694	132	7.8
	無	728	16	2.2
1 日 投 与 量 (1 回 量 × 回 数)	1 錠	2,271	141	6.2
	1 錠 < ≤ 2 錠	141	7	5.0
	2 錠 <	10	0	0.0
投 与 期 間	1 日	469	46	9.8
	2 日	154	9	5.8
	3 日	303	15	5.0
	4 日	252	6	2.4
	5 日	599	43	7.2
	6 日	101	10	9.9
	7 日	58	2	3.4
	8 日	43	3	7.0
	9 日	17	1	5.9
	10 日 ≤	426	13	3.1

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌である。

〔Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由〕の項] 参照

9. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続し、頭痛、頭重等の副作用が発現するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら投与すること。副作用が発現した場合には減量すること。

10. 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。〔動物実験（ラット）で、大量経口投与により F₁ 胎児胎盤重量の低下（100mg/kg：臨床用量の 500 倍）及び F₁ 胎児の体重増加抑制、F₁ 胎児死亡率の増加（300mg/kg：臨床用量の 1,500 倍）が報告されている。また、静脈内投与において F₁ 雄出生児の腎臓重量の増加（100mg/kg）が報告されている。〕

2) 授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。〕

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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. その他の注意

1) 本剤は、経口剤であるので、抗悪性腫瘍剤の投与前に投与すること。

2) 抗悪性腫瘍剤投与後、本剤の効果が不十分で悪心、嘔吐が発現した場合には、他の制吐療法（注射剤の投与等）を考慮すること。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

主として最高用量 30mg/kg の静脈内投与により検討した。経口剤については、ラット、イヌにおける経口剤のバイオアベイラビリティが約 50%であり、30mg/kg の静脈内投与が経口投与に換算してほぼ 60mg/kg に相当するものと考えられ、経口投与における臨床用量（10mg、0.17mg/kg）を考慮すると、静脈内投与での試験が経口剤における高用量投与に相当すると考えられたため検討していない。

1) 一般症状観察（マウス、ラット、イヌ）

マウス及びラットの一般症状観察には影響は認められなかった。イヌでは 30mg/kg 静脈内投与で 12 例中 3 例に嘔吐が認められたが、10mg/kg では影響は認められなかった。

2) 中枢神経系に対する作用（マウス、ウサギ、ネコ）

明らかな影響は認められなかった。

3) 自律神経系・オータコイド・体性神経系に及ぼす作用（マウス、ラット、モルモット）

ほとんど影響は認められなかった。

4) 呼吸・循環・泌尿器系に対する作用（ラット、モルモット、イヌ）

イヌに対して 10mg/kg 投与で軽度の血圧低下がみられたが、その他の影響は認められなかった。

5) 炎症・鎮痛・アレルギー・体温に対する作用（ラット、ウサギ）

ほとんど影響は認められなかった。

6) 血液に対する作用（ラット、モルモット）

影響は認められなかった。

7) 糖・脂質代謝に対する作用（ラット）

影響は認められなかった。

8) 消化器系に対する作用（マウス、ラット）

影響は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{24), 25)}

(mg/kg)

使用動物 投与経路	ラット (LD ₅₀)		イヌ (致死量)	
	♂	♀	♂	♀
経口投与	1,060	1,087	>300	300

(2) 反復投与毒性試験^{26)、27)}

1) ラット3ヶ月間投与毒性試験及び回復性試験

5、25、100及び500mg/kgをラットに3ヶ月間反復強制経口投与した時の毒性と投与期間終了後に4週間休薬した時の回復性を検討した。

100mg/kgで尿糖の増加、500mg/kgで血糖及び尿糖の増加とともに膵島B細胞の変性が認められた。変性したB細胞にはインスリン顆粒の減少が認められ、糖代謝異常にB細胞の障害が関与しているものと推測された。500mg/kgでは死亡例が認められ、いずれの例も膵島B細胞に変性が認められたことから、死因には糖代謝異常が関与しているものと推察された。回復性試験では、膵島B細胞の変性や、尿糖及び血糖の増加などの糖代謝異常が4週間の休薬後にも認められたが、その程度は明らかに軽減しており、回復し得る変化と推測された。また、休薬期間中には高血糖の持続によると考えられる白内障が認められた。

骨髄の病理組織学的検査において、雌雄の100mg/kg及び雄の500mg/kgでマクロファージの貪食像が対照群に比べて増加した。しかし、マクロファージ周囲の赤芽球系細胞及び顆粒球系細胞には形態的異常はなく、細胞の密度にも変化は認められなかった。また、マクロファージの貪食像が認められた例では血液検査の異常は認められなかった。なお、500mg/kgの雌では、貧血所見が認められたが、骨髄マクロファージの貪食像増加はなく、貧血の原因は明らかでなかった。骨髄マクロファージの貪食像増加については休薬により消失し、可逆性の変化であることが確認された。

100mg/kgで尿糖の増加及び骨髄マクロファージの貪食像増加が認められたことから、無毒性量は25mg/kgと判断された。

2) イヌ3ヶ月間投与毒性試験及び回復性試験

5、25及び100mg/kgをイヌに3ヶ月間反復強制経口投与した時の毒性と投与期間終了後に4週間休薬した時の回復性を検討した。

100mg/kgでは、嘔吐及び流涎がほぼ全例に認められ、一部の例に瞬膜露出、振戦などが散発的に発現した。また、25mg/kgでは雌のみに流涎が投与期間中散発的に認められた。流涎は、投与期間の初期には投与の直後に発現し、その後、条件反射により投与直前にも発現した。投与2週目以降は投与1時間後まで流涎が持続する例が散見された。なお、硫酸アトロピンの前処置により流涎の発現が抑制されたことから、その発現には、副交感神経刺激作用が関与しているものと推測された。病理組織学的検査では、100mg/kgでラットと同様に骨髄マクロファージの貪食像が対照群に比べて増加したが、マクロファージ周囲の赤芽球系細胞及び顆粒球系細胞には形態学的異常はなく、細胞の密度にも変化は認められなかった。また、血液学的検査でも異常は認められなかった。以上の変化はいずれも休薬により消失し、可逆性の変化である。

25mg/kgで流涎が認められたことから、無毒性量は5mg/kgと判断された。

(3) 生殖発生毒性試験^{28)~31)}

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットに30、100、300mg/kgを経口投与した試験では、100mg/kg以上の雄で摂餌量の減少、300mg/kgの雄で体重増加の抑制及び雌で摂餌量の減少が認められた。しかし、交尾率、受胎率及び胎児の発生・発育への影響はなかった。

雄の100mg/kg以上及び雌の300mg/kgで、摂餌量の減少が認められたことから、一般毒性学的無毒性量は雄で30mg/kg、雌で100mg/kg、生殖機能及び胎児の発生ならびに発育に対する無毒性量は300mg/kg以上と判断された。

2) 胎児器官形成期投与試験

ラットに30、100、300mg/kgを経口投与した試験では、300mg/kgで母動物の摂餌量の減少及び体重増加の抑制が認められた。100mg/kg以上で胎盤重量の減少が認められたが、100mg/kgでは

胎児の発生及び発育への影響は認められなかった。また 300mg/kg で外表、内臓及び骨格への催奇形性は認められなかったが、胎児の体重減少及び死亡率の増加が認められたことから、100mg/kg での胎盤重量の減少は胎児毒性であることが示唆された。出生児では 300mg/kg で帝王切開での胎児死亡の増加に関係した出生率の低下、帝王切開での胎児体重の減少に関係した出生児の体重増加抑制が認められた。以上より、一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に対する無毒性量は 100mg/kg、胎児の発生及び発育に対する無毒性量は 30mg/kg、出生児の成長及び機能発達に対する無毒性量は 100mg/kg と判断された。

ウサギに 1、10、100mg/kg を経口投与した試験では、1mg/kg 以上で摂餌量が軽度減少し、体重増加量も同様な推移を示したが、帝王切開所見に有意差は認められなかった。黄体数及び着床数が用量増加に伴って低値を示していたが有意差は認められなかった。また、外表、内臓及び骨格異常の発生率に増加はなく、催奇形性は認められなかった。

1mg/kg 以上で母動物に摂餌量の減少が認められたことから、一般毒性学的無毒性量は 1mg/kg 未満、生殖機能及び胎児の発生ならびに発育に対する無毒性量は 100mg/kg 以上と判断された。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに 30、100、300mg/kg を経口投与した試験では、300mg/kg で母動物の摂餌量が減少した。分娩に異常は認められなかったが、哺育児の生存率がわずかに減少した。また、体重もやや増加抑制を示し、離乳後には、連続的に有意な差が認められた。しかし、機能発達への影響は認められなかった。100mg/kg では雄児で 4 及び 8 週齢に体重増加抑制が認められたが、連続性はなく雌児では体重増加抑制は認められなかった。

300mg/kg で母動物に摂餌量の減少、哺育児の生存率の減少、体重増加抑制が認められたことから、一般毒性学的無毒性量、生殖機能及び出生児の成長ならびに発達に対する無毒性量は 100 mg/kg と判断された。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性試験

ラット及びアカゲザルを用いて検討した結果、身体依存性及び強化効果のいずれも認められなかった。

2) 抗原性試験³²⁾

モルモットを用いた IgG 抗体産生能試験及びマウスを用いた IgE 抗体産生能試験で抗体産生能は認められなかった。

3) 遺伝毒性試験³³⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であった。培養細胞を用いた染色体異常試験で構造異常を有する細胞数の増加がみられ、陽性所見を示したが、マウスを用いた小核試験では小核誘発能はみられず、*in vivo*において変異原性を示す可能性はないと判断された。

4) がん原性試験

in vivo で変異原性を示す可能性がないと考えられ、また臨床使用期間が短期であるので、実施しなかった。

5) 抗悪性腫瘍剤との相互作用³⁴⁾

シスプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン投与によるラット骨髄毒性に対して相互作用を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：セロトーン錠 10mg 処方せん医薬品^{注)}
有効成分：アザセトロン塩酸塩 該当しない
注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存
（錠剤分割後は遮光保存すること。）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

〔Ⅷ. 14. 適用上の注意〕の項 参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP包装：10錠（10錠×1シート）

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニール、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：セロトーン静注液 10mg（注射剤、10mg/2mL）
同 効 薬：グラニセトロン塩酸塩、オンダンセトロン塩酸塩、ラモセトロン塩酸塩、
トロピセトロン塩酸塩、インジセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1994年1月19日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1999年6月16日

承認番号：21100AMZ00521000

11. 薬価基準収載年月日

1999年8月13日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2008年10月23日

内容：薬事法第14条第2項 各号のいずれにも該当しない（承認内容の変更なし）。

14. 再審査期間

6年（1999年6月16日～2005年6月15日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 コード	HOT(9)番号
セロトニン錠 10mg	2391005F1029	610432028	104988603

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 田中憲一 他 : 抗悪性腫瘍剤投与による悪心, 嘔吐に対するアザセトロン錠の臨床評価
—臨床用量の検討—
臨床医薬 12(12) 2503-2522, 1996
- 2) 富永 健 他 : 抗悪性腫瘍剤による悪心, 嘔吐に対するアザセトロン錠の臨床評価
—オンダンセトロン錠を対照薬とした多施設二重盲検比較試験—
臨床医薬 12(14) 3089-3113, 1996
- 3) 福田敬宏 他 : 抗悪性腫瘍剤投与による悪心, 嘔吐に対するアザセトロン錠の臨床評価
—遅延性の悪心, 嘔吐に対する臨床試験—
臨床医薬 12(14) 3059-3088, 1996
- 4) 堀越 昇 他 : 各種抗悪性腫瘍剤による悪心, 嘔吐に対するアザセトロン錠の臨床評価
—オープン試験—
臨床医薬 12(14) 3113-3129, 1996
- 5) 赤阪雄一郎 他 : Cisplatin 投与患者におけるアザセトロン錠の薬物動態および悪心, 嘔吐に
対する有用性の検討 —高齢者と非高齢者における検討—
臨床医薬 12(14) 3131-3147, 1996
- 6) 星田栄子 他 : 塩酸アザセトロン (Y-25130) 経口剤の第 I 相試験
—単回および反復投与試験—
臨床医薬 12(12) 2483-2501, 1996
- 7) 片山謙一 他 : High Affinity Binding of Azasetron Hydrochloride to
5-Hydroxytryptamine₃ Receptors in the Small Intestine of Rats
Jpn. J. Pharmacol. 73(4) 357-360, 1997
- 8) 酒盛政光 他 : 新規ジヒドロベンゾキサジンカルボキサミド誘導体, Y-25130 のセロトニン
₃ 受容体への親和性
日薬理誌 100(2) 137-142, 1992
- 9) 福田武美 他 : The antiemetic profile of Y-25130, a new selective 5-HT₃ receptor antagonist
Eur. J. Pharmacol. 196(3) 299-305, 1991
- 10) 佐藤法子 他 : Antagonistic Activity of Y-25130 on 5-HT₃ Receptors
Jpn. J. Pharmacol. 59(4) 443-448, 1992
- 11) 芳賀慶一郎 他 : 新規 Benzoxazine 誘導体, Azasetron Hydrochloride (Y-25130) の von
Bezold-Jarisch Effect における 5-HT₃ 受容体拮抗作用
薬理と治療 22(3) 1391-1395, 1994
- 12) 薬師寺 隆 他 : Blockade of 5-HT₃ receptor-mediated currents in dissociated frog sensory
neurons by benzoxazine derivative, Y-25130
Br. J. Pharmacol. 107(4) 853-857, 1992
- 13) 稲葉賢一 他 : 新規 Dihydrobenzoxazine carboxamide 誘導体, Y-25130 の von
Bezold-Jarisch Effect における 5-HT₃ 受容体遮断作用
日薬理誌 98(4) 293-299, 1991
- 14) 芳賀慶一郎 他 : The Effects of Orally Administered Y-25130, a Selective
Serotonin₃-Receptor Antagonist, on Chemotherapeutic Agent-Induced
Emesis
Jpn. J. Pharmacol. 63(3) 377-383, 1993

- 15) 芳賀慶一郎 他 : 塩酸アザセトロン (セロトーン) の抗悪性腫瘍薬シスプラチン誘発遅延性嘔吐に及ぼす影響
薬理と治療 28(4) 285-290, 2000
- 16) 廣津京一 他 : 塩酸アザセトロンのラットにおける消化管吸収部位
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 17) 西峯秀夫 他 : ¹⁴C 標識塩酸アザセトロン経口投与時のラットにおける体内動態
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 18) 西峯秀夫 他 : ¹⁴C 標識塩酸アザセトロン経口投与時のイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 19) 西峯秀夫 他 : ¹⁴C 標識塩酸アザセトロンのラットにおける経口投与時の胎盤、胎児および乳汁移行
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 20) 西峯秀夫 他 : 新規 5-HT₃ 受容体拮抗薬 Y-25130 の体内動態 (第 1 報) : ¹⁴C-Y-25130 静脈内投与時のラットにおける血漿中濃度、分布、代謝及び排泄
薬物動態 7(6)661-673, 1992
- 21) 西峯秀夫 他 : 新規 5-HT₃ 受容体拮抗薬 Y-25130 の体内動態 (第 2 報) : 代謝物の同定およびイヌにおける代謝
薬物動態 7(6)771-785, 1992
- 22) 藤崎 浩 : 摘出ヒト組織・細胞を用いた非臨床研究 大野泰雄 [ほか] 編
LIFE SCIENCE INFORMATION CENTER, 東京, p188-191, 2005
- 23) 谷口寿生 他 : ヒトチトクロム P450 を介したアザセトロン及び各種 5-HT₃ 受容体拮抗薬の薬物相互作用評価
診療と新薬 47 (12) 1177-1183, 2010
- 24) 上村裕洋 他 : Azasetron hydrochloride のラットにおける単回経口投与毒性試験
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 25) 奥田教隆 他 : Azasetron hydrochloride のイヌにおける単回経口投与毒性試験
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 26) 鹿島秀敏 他 : Azasetron hydrochloride のラットにおける 3 カ月間反復経口投与毒性試験および回復性試験
応用薬理 51(5) 263-285, 1996
- 27) 長島吉和 他 : Azasetron hydrochloride のイヌにおける 3 カ月間反復経口投与毒性試験および回復性試験
応用薬理 51(6) 343-369, 1996
- 28) 服部充晴 他 : Azasetron hydrochloride のラットにおける妊娠前および妊娠初期経口投与試験
応用薬理 51(6) 321-328, 1996
- 29) 今西雅典 他 : Azasetron hydrochloride のラットにおける胎児器官形成期経口投与試験
応用薬理 51(6) 329-341, 1996
- 30) 米山 充 他 : Azasetron hydrochloride のウサギにおける胎児器官形成期経口投与試験
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 31) 米山 充 他 : Azasetron hydrochloride のラットにおける周産期および授乳期経口投与試験
応用薬理 52(2) 77-87, 1996
- 32) 竹内正紀 他 : Y-25130 のマウスにおける IgE 抗体産生能試験
日本たばこ産業株式会社社内資料

- 33) 竹内正紀 他 : Y-25130 の細菌を用いる復帰変異試験
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 34) 高木司郎 他 : Azasetron hydrochloride のラットを用いた抗悪性腫瘍薬との相互作用
－抗悪性腫瘍薬との併用による血球数への影響－
日本たばこ産業株式会社社内資料

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

	錠 剤	注 射 剤
国 名	大韓民国	大韓民国
販 売 名	Serotone	Serotone
販 売 元	Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp.	Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp.
製 造 元	Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp. (注 1)	Mitsubishi Tanabe Pharma Korea Co.,Ltd (注 2)
発 売 年	2002 年	2002 年
剤 形	錠剤	注射剤
含 量	10mg/錠	10mg/アンプル
効能又は効果	抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与後、出現する悪心、嘔吐	抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与後、出現する悪心、嘔吐
用法及び用量 (注 3)	<p>通常、成人は塩酸アザセトロンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減するか、1 回 15mg を超過しない。</p> <p><用法用量に関連した使用上の注意></p> <p>1. 抗悪性腫瘍剤を投与する場合、その 30 分～2 時間前に投与すること。</p> <p>2. 化学用法剤の各サイクルで、この薬は抗悪性腫瘍剤を投与する当日に投与して、抗悪性腫瘍剤を連日投与する場合には、その投与期間中（通常 3～5 日間）に投与すること。</p> <p>3. 抗悪性腫瘍剤投与終了後、翌日以後に現れる吐気、嘔吐に対するこの薬の有効性は確立されていないで、抗悪性腫瘍剤投与終了日の翌日以後はこの薬の投与を継続しないように注意すること。</p>	<p>成人に塩酸アザセトロンとして 1 日 1 回 10mg (1 アンプル) を静脈投与する。効果が不十分な場合には同一用量を追加投与することができるが、塩酸アザセトロンとして 1 日 20mg (2 アンプル) を超過しない。</p> <p>効果が不十分で追加投与する場合には最初投与後 2 時間以上経過した後に投与するべきで、頭痛、頭重等の副作用発現に注意する。また、副作用発生時追加投与が必要だと判断される場合には慎重に投与して減量投与を考慮する。</p>

出 典：KFDA HP (Ezdrug 製品情報より) <http://ezdrug.kfda.go.kr/kfda2> (2011.1.20 現在)

注 1：2009.3 より

注 2：2010.1.28 に Welfide から社名変更

注 3：許可事項をそのまま翻訳

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

