

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

5-HT₃アンタゴニスト（制吐剤）

処方せん医薬品^注 **セロトーン[®]** 静注液 **10mg**

Serotone[®] *I.V. Injection 10mg*

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方せん医薬品
規格・含量	1管（2mL）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：2007年9月10日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 発売年月日：2007年12月 注：セロトーン注として1994年4月15日販売開始
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6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	10
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	10
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	10
1. 販売名	2	14. その他	10
2. 一般名	2	V. 治療に関する項目	11
3. 構造式又は示性式	2	1. 効能又は効果	11
4. 分子式及び分子量	2	2. 用法及び用量	11
5. 化学名(命名法)	3	3. 臨床成績	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VI. 薬効薬理に関する項目	14
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	14
III. 有効成分に関する項目	4	2. 薬理作用	14
1. 物理化学的性質	4	VII. 薬物動態に関する項目	17
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	17
3. 有効成分の確認試験法	6	2. 薬物速度論的パラメータ	21
4. 有効成分の定量法	6	3. 吸収	21
IV. 製剤に関する項目	7	4. 分布	22
1. 剤形	7	5. 代謝	23
2. 製剤の組成	7	6. 排泄	25
3. 注射剤の調製法	7	7. 透析等による除去率	26
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	27
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	1. 警告内容とその理由	27
6. 溶解後の安定性	9	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	27
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	27
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	27
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	27

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	40
7. 相互作用	27	14. 再審査期間	40
8. 副作用	28	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
9. 高齢者への投与	34	16. 各種コード	40
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34	17. 保険給付上の注意	40
11. 小児等への投与	34	XI. 文献	41
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34	1. 引用文献	41
13. 過量投与	34	2. その他の参考文献	43
14. 適用上の注意	35	XII. 参考資料	44
15. その他の注意	36	1. 主な外国での発売状況	44
16. その他	36	2. 海外における臨床支援情報	44
IX. 非臨床試験に関する項目	37	XIII. 備考	45
1. 薬理試験	37	その他の関連資料	45
2. 毒性試験	37		
X. 管理的事項に関する項目	39		
1. 規制区分	39		
2. 有効期間又は使用期限	39		
3. 貯法・保存条件	39		
4. 薬剤取扱い上の注意点	39		
5. 承認条件等	39		
6. 包装	39		
7. 容器の材質	39		
8. 同一成分・同効薬	39		
9. 国際誕生年月日	39		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40		
11. 薬価基準収載年月日	40		
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	40		

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ともに共同開発が開始された。1987 年より非臨床試験が、1989 年より臨床試験が開始され、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）に対して有用性が認められ、1994 年 1 月にセロトニン注の製造承認を取得した。

1994 年 4 月から販売を開始し、6 年間の市販後調査の後、2000 年 4 月に再審査申請を行った結果、2003 年 11 月薬事法第 14 条第 2 項 各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、2007 年 9 月 10 日にセロトニン静注液 10mg が販売名変更代替新規承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本邦で初めて創製された 5-HT₃ アンタゴニスト（制吐剤）である。
- (2) 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）による悪心、嘔吐を抑制する。
- (3) 投与方法は簡便な one shot 静注が可能である。
- (4) 5-HT₃ 受容体を選択的に拮抗阻害することにより、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）を抑制する。
- (5) シスプラチン投与量の多少にかかわらず、単独投与で効果が期待できる。
- (6) シスプラチンと他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合にも本剤は単独投与で効果発現する。
- (7) 3,994 例中 165 例 (4.1%) に副作用が認められ、主な副作用は頭痛 30 件 (0.8%)、発熱 12 件 (0.3%)、頭重 12 件 (0.3%) 及び倦怠感 11 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 58 件 (1.5%)、AST (GOT) 上昇 52 件 (1.3%)、総ビリルビン値上昇 13 件 (0.3%) 及び γ - GTP 上昇 10 件 (0.3%) 等であった。（セロトニン注承認時及び再審査終了時の集計）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[®]静注液 10mg

(2) 洋名

Serotone[®] I.V. Injection 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)

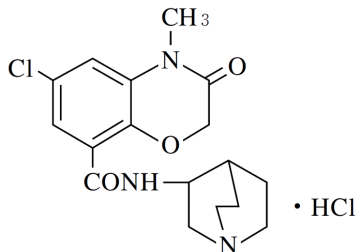
Azasetron Hydrochloride (JAN)

(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

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：ライネツ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

1) 区別

水性注射液

2) 規格

1 管 (2mL) 中に、アザセトロン塩酸塩 10mg を含有し、褐色のガラスアンプル入りである。

3) 性状

無色澄明の水溶液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶液の pH : 3.0~5.0

浸透圧比 : 約 1 (生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガスによるガス置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 管 (2mL) 中 アザセトロン塩酸塩 10mg を含有

(2) 添加物

1 管 (2mL) 中 ピロ亜硫酸ナトリウム 0.5mg
塩化ナトリウム 18mg

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

添付溶解液なし (調整済溶液アンプル)

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

(調整済溶液アンプル)

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

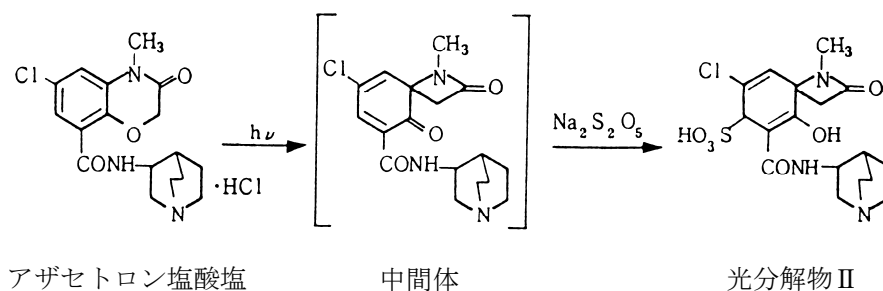
該当しない

5. 製剤の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
60℃暗所 (苛酷試験 温度)	30 日	褐色のガラスアンプル	変化なし
21℃室内散光 (約 600Lx) (苛酷試験 光)	5 日	褐色のガラスアンプル	1 日後まで安定であったが、3 日後には光分解物Ⅱの生成が認められた。*
22℃室内散光 (約 740Lx) (苛酷試験 光)	35 日	褐色のガラスアンプル + 着色ホルダー	変化なし
23℃白色蛍光灯 (2,000Lx×24hr/日) (苛酷試験 光)	150 時間 (30 万 Lx)	褐色のガラスアンプル	5 万 Lx・hr まで安定であったが、15 万 Lx・hr では光分解物Ⅱの生成が認められた。*
室温 白色蛍光灯 (1,000Lx×24hr/日) (苛酷試験 光)	1,200 時間 (120 万 Lx)	褐色のガラスアンプル + 着色ホルダー	変化なし
25℃暗所 (長期保存試験**)	36 カ月	褐色のガラスアンプル + 紙箱	変化なし
40℃暗所 (加速試験)	6 カ月	褐色のガラスアンプル + 紙箱	変化なし

* : 規格値範囲内

** : 平成3年2月15日薬審43号



アザセトロン塩酸塩注射液の光分解機構

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）^{1)~3)}

- (1) セロトーン静注液 10mg (以下、本剤と略す) と 20%マンニトール注射液「YD」(陽進堂 500mL) との配合により pH の経時的な低下及び結晶析出がみられた。20%マンニトール注射液「YD」単独でも同様な傾向を示すことにより本剤との配合が原因でないと判断した。
- (2) 本剤とラシックス注 20mg (サノフィ・アベンティス 20mg/2mL)、注射用メソトレキセート 5mg (ファイザー・武田 5mg/D.W.2mL) 及びラステット注 100mg/5mL (日本化薬) との配合で配合直後に、5-FU 注 250 協和 (協和醗酵キリン 10mg/Sal.10mL) との配合では 1 時間後に結晶の析出がみられた。これら 4 品目について生理食塩液中 (250mL) であらかじめ溶解した後、本剤と配合した場合には、いずれも結晶の析出はみられなかった。
- (3) 本剤とアレリックス 6mg 注 (サンド 6mg/2mL) との配合で、24 時間後にわずかな沈殿がみられたが、生理食塩液中 (500mL) で本剤と配合した場合には、結晶の析出はみられなかった。
- (4) 本剤とラシックス注 20mg、ラステット注 100mg/5mL、注射用パラプラチン 150mg (ブリストル・マイヤーズ 150mg/Sal.250mL) 及びフルマリン静注用 1g (塩野義 1g/Sal.100mL) で 24 時間後に含量低下がみられた。注射用パラプラチン 150mg との配合では、含量低下は認められるものの、24 時間後でも残存率は 95%以上であった。また、ラシックス注 20mg については生理食塩液中 (250mL) で本剤と配合した場合には、24 時間後でも残存率は 95%以上であった。
- (5) 本剤とセルシン注射液 5mg (武田 5mg/1mL)、ホリゾン注射液 10mg (アステラス 10mg/2mL) との配合で白濁・沈殿がみられた。

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

- (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) 6 位の塩素確認：塩素の炎色反応

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により測定。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

本剤の苛酷試験（光）により光分解物Ⅱが認められた。
[「IV. 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項] 参照

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

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 10mg を 1 日 1 回静脈内投与する。

また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。

ただし、1 日量として 20mg 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>

本剤を効果不十分例に追加投与する場合には、初回投与 2 時間以上経過後に行うとともに、頭痛、頭重等の副作用の発現に注意すること。

なお、副作用が発現した場合で、追加投与が必要と判断された場合は、慎重に投与するとともに、次回使用時には減量を考慮すること。

3. 臨床成績^{4)~8)}

(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

セロトーン注の承認時において、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。その結果、シスプラチン等抗悪性腫瘍剤投与により嘔吐が発現した患者 260 例における悪心、嘔吐に対する効果（有効率）は 84%（219 例/260 例）であった。また、シスプラチン等抗悪性腫瘍剤投与に先立って本剤を投与した場合の有効率は 81%（26 例/32 例）であった。なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験において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。

さらに、セロトーン注の承認事項一部変更承認時及び製造販売後臨床試験において、1 回投与では効果不十分な症例に対し、本剤の追加投与における有用性を検討した結果、追加投与の有効率は 38%（14 例/37 例）であった。

臨床試験概要 1（承認時）

試験名	第 II 相試験		薬物動態試験
投与方法	治療的投与	予防的投与	治療的投与
投与量 (mg)	10	10	10
有効率〈有効以上〉%	87 (26/30)	81 (26/32)	71 (5/7)

臨床試験概要 2 (承認時)

試験名	第 III 相 一般臨床試験	二重盲検比較試験	
投与方法	治療的投与	治療的投与	
投与量 (mg)	10	10	プラセボ
有効率 (有効以上) %	85 (134/158)	83 (54/65)	26 (16/61)

P=0.000
 χ^2 検定

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験^{9)、10)}

健康成人男子に本剤 1.0 (3 名)、2.5、5、10mg (各群 6 名) を単回静脈内投与、又、健康成人男子 (5 名) に本剤 10mg を 2 時間間隔にて 1 日 2 回静脈投与した結果、自覚症状、医師の診察及び生理学的検査に特に問題となるような所見は認められなかった。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験⁴⁾

癌患者 201 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、本剤 2.5、5 及び 10mg の静脈内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^{5)、8)}

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 146 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 (73 症例) とプラセボ (73 症例) 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

一般臨床試験

癌患者症例を対象に本剤の効果不十分な場合の追加投与の有効性、安全性及び有用性を検討する目的で、本剤 10mg で効果不十分と判断された症例に、本剤 10mg を追加静脈内投与し有効性、安全性及び有用性を検討した結果、本剤の有用性が認められた。

(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)

① 使用成績調査

使用実態下における未知の副作用、副作用発現状況並びに安全性及び有効性に影響を及ぼす要因を把握することを目的としてプロスペクティブな調査を実施し、3,668 症例を検討した。

安全性については、安全性解析対象症例 3,404 症例の副作用発現率は 4.1% (140/3,404 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 3,377 症例の有効率は 9.2% (310/3,377 例) であった。

② 小児に対する特別調査

小児に対する市販後の使用実態下での使用例について、本剤の安全性及び有効性を確認することを目的として、小児病院及び小児科に限定し、レトロスペクティブな調査（約 10 症例の連続調査方式）を実施し、185 症例（16 歳以下）を検討した。副作用発現率は成人と大きな差はないと考えられた。

③ 肝障害及び腎障害を有する患者に対する特別調査

肝障害及び腎障害を有する患者に対する本剤の安全性、有効性及び臨床検査値の変動等について確認することを目的に、レトロスペクティブな調査を実施し、肝障害 101 症例、腎障害 44 症例を収集し、調査した。肝障害及び腎障害を有する患者に対する調査において、問題となるような所見は認められなかった。

④ 連日投与の特別調査

使用実態下において本剤が連日投与された患者を対象に、本剤の安全性及び遅延性の悪心・嘔吐に対する有効性を確認することを目的として、プロスペクティブな調査を中央登録方式にて実施し、190 症例を調査した。CDDP 投与後 2 日目以降に発現する遅延性の悪心・嘔吐に対して本剤を連日投与した場合、悪心が「無又は軽度」、嘔吐回数「0 回」の割合は高かったが、2 日目以降については CDDP による遅延性の悪心・嘔吐がどの程度発現するかが不明であるため、遅延性の悪心・嘔吐に対する本剤の有効性を明確に示すことはできなかった。本剤を連日投与した場合でも、安全性及び有効性に影響を及ぼす要因別の解析において問題となる点は認められなかった。

⑤ 同種同効品との比較調査

シスプラチン等の抗悪性腫瘍薬投与により誘発される悪心・嘔吐に対する本剤の有効性、安全性及び有用性を同種同効薬のグラニセトロン塩酸塩注射液と比較検討することを目的として、非盲検無作為化比較試験を行い、本剤 100 症例、グラニセトロン塩酸塩注射液 104 症例を収集し、調査した。その結果、本剤はグラニセトロン塩酸塩注射液と同等の有用性を示した。

⑥ 癌治療に対する有用性を明確にする調査

5-HT₃ 受容体拮抗剤以外の制吐剤を使用した場合及び本剤を使用した場合における癌治療に対する有用性を明確にするため、5-HT₃ 受容体拮抗剤以外の制吐剤を使用した症例を対象とするレトロスペクティブな調査(99 症例)及び本剤の使用症例についてのプロスペクティブな調査(177 症例)を実施した。化学療法の継続性には有意な差が見られなかったが、食欲に対する評価を含めた制吐効果については、本剤が 5-HT₃ 受容体拮抗剤以外の制吐剤よりも優れているなど担当医師による次回の化学療法実施に対する印象では本剤投与群が有意に優れていた ($p < 0.01$ χ^2 検定)。なお、安全性については両群に差は認められなかった。

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

シスプラチン投与時の悪心、嘔吐に対する追加投与試験

本剤を予防的に投与し、シスプラチン投与開始後 24 時間以内に嘔吐が発現した症例に対して本剤を追加投与した場合の有効性及び安全性について検討することを目的として、非盲検の中央登録方式により 74 症例を収集し、検討した。その結果、本剤 10mg で効果不十分と判断された症例への、本剤 10mg の追加静脈内投与は、有用性が認められた。

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

5-HT₃受容体拮抗作用

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) 各種受容体との親和性^{11)~13)}

ラット大脳皮質における 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 410 倍強く、オンダンセトロンの約 2 倍、グラニセトロンとほぼ同程度であった。その他の 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。（*in vitro*）

2) 5-HT₃受容体拮抗作用^{13)~17)}

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、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 の反応に対して拮抗作用を示した。

3) 制吐作用^{12)、18)、19)}

① シスプラチン誘発嘔吐に及ぼす影響

(a) ビーグル犬にシスプラチン 3mg/kg を静脈内投与し、初回嘔吐の発現後アザセトロンを静注し、シスプラチン投与後 24 時間以内の嘔吐回数を測定した。対照群では 9 例全例において嘔吐が発現（平均嘔吐回数 15.6±1.6 回）したが、アザセトロン投与群では 0.1mg/kg で 9 例中 6 例に嘔吐発現は認められず、残り 3 例についても嘔吐回数は 1 回のみであり、発現時間もシスプラチン投与後 17~22 時間であった。

(b) ビーグル犬にアザセトロンを静脈内投与して直ちにシスプラチン 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。対照群では 9 例全例に嘔吐が発現し、平均嘔吐回数 15.2±1.1 回であったが、アザセトロン投与群では 0.3mg/kg で 8 例中 6 例にお

いて投与後 24 時間にわたり嘔吐は完全に抑制された。残りの 2 例の嘔吐回数はそれぞれ 2 回であり、20 時間以降に発現した。

一方、メトクロプラミドは 4mg/kg 静脈内投与で嘔吐回数を減少させたが、初回嘔吐発現時間に影響せず、8 例中 1 例だけに完全な制吐作用が認められた。オンダンセトロンは 0.3mg/kg 静脈内投与で嘔吐回数を減少させたが、初回嘔吐発現時間には影響せず、完全に抑制した例は認められなかった。グラニセトロンは 0.3mg/kg 静脈内投与で完全に嘔吐を抑制したのは 9 例中 3 例であった。

② ドキソルビシン及びシクロホスファミド併用誘発嘔吐に及ぼす影響

(a) フェレットにドキソルビシン 6mg/kg 及びシクロホスファミド 80mg/kg を静脈内投与後、発現した嘔吐回数がピークとなる時点でアザセトロンを静脈内投与し、5 時間以内の嘔吐回数を測定したところ、アザセトロンは 0.3mg/kg で 6 例全例において 5 時間まで嘔吐の発現を完全に抑制した。

(b) フェレットにアザセトロンを静脈内投与して直ちに、ドキソルビシン 6mg/kg 及びシクロホスファミド 80mg/kg を静脈内投与し、5 時間以内の嘔吐回数、空嘔吐回数及び初回嘔吐発現時間を測定したところ、アザセトロンは 0.3mg/kg で 6 例全例の嘔吐及び空嘔吐は投与 5 時間後まで全く発現しなかった。

一方、メトクロプラミドは 4mg/kg の静脈内投与で嘔吐回数及び空嘔吐回数を有意に減少させたが、完全な制吐作用ではなかった。オンダンセトロンは 0.3mg/kg の静脈内投与で、グラニセトロンは 1 mg/kg の静脈内投与で 6 例全例の嘔吐及び空嘔吐を完全に抑制した。

③ X線照射誘発嘔吐に及ぼす影響

フェレットにアザセトロンを静脈内投与し 10 分後に 400 レントゲンの X 線を照射し、2 時間以内の嘔吐回数、空嘔吐回数及び初回嘔吐発現時間を測定したところ、1mg/kg で 6 例全例の嘔吐を完全に抑制した。

一方、メトクロプラミドは 4mg/kg で嘔吐回数を有意に低下させたが、その効力は弱かった。また、オンダンセトロンは 0.3mg/kg で、グラニセトロンは 1mg/kg で嘔吐を抑制した。

④ アポモルフィンあるいは硫酸銅誘発嘔吐に及ぼす影響

ビーグル犬にアザセトロン 1mg/kg を静脈内投与した 30 分後にアポモルフィン 0.1mg/kg を皮下投与あるいは硫酸銅 20mg/kg を経口投与して、嘔吐の発現時間および嘔吐回数をアポモルフィンあるいは硫酸銅投与後 1 時間観察したところ、5 例全例に嘔吐が発現しアザセトロンはアポモルフィンあるいは硫酸銅のいずれで誘発した嘔吐に対しても影響は及ぼさなかった。

4) 摂餌量減少に及ぼす影響¹⁹⁾

ビーグル犬にアザセトロンを静脈内投与して直ちにシスプラチン 1.5mg/kg を静脈内投与し、シスプラチン投与 21 時間後に固形飼料 300g を与え、その 3 時間後に摂餌量を測定した。シスプラチン未処置時には、与えられた飼料の全量を摂餌するが、シスプラチン投与によって約半量に減少した。アザセトロンはこの減少を 0.1mg/kg 投与で有意に回復させた。

5) 胃排出促進及び胃運動亢進作用

① 胃排出促進作用

(a) ラットにアザセトロンを静脈内投与し、30 分後に径 1 mm のペレット 40 個を胃内に投与して、1 時間後のペレットの胃内残存数を求めたところ、アザセトロンは 0.1mg/kg 以上でペレットの排出を促進した。

一方、メトクロプラミドは静脈内投与 1 mg/kg 以上で、グラニセトロンは静脈内投与 0.1mg/kg 以上で促進作用を示した。

(b) ラットにアザセトロンを投与して 30 分後にシスプラチンを腹腔内投与した。その 30 分後に径 1 mm のペレット 40 個を胃内投与し、1 時間後に胃内残存ペレット数を求めた。シスプラチ

ンは 3mg/kg 以上で有意に胃排出を抑制したが、この抑制に対し、アザセトロンは 0.1mg/kg 以上でペレットの排出を有意に促進した。

一方、メトクロプラミドは静脈内投与 10mg/kg 以上で、グラニセトロンは静脈内投与 0.1mg/kg 以上で促進作用を示した。

② 胃運動亢進作用

(a) 麻酔ラットの胃幽門前庭部にバルーンを挿入し、その内圧変化を圧トランスジューサーを介して記録し、アザセトロンの静脈内投与の影響を運動波形を解析し、運動指数、収縮力、収縮頻度を検討したところ、アザセトロンは 1 μ g/kg 以上で収縮力を増大させ、1 及び 10 μ g/kg で運動指数を増大させた。

一方、メトクロプラミドは 100 μ g/kg 静脈内投与で、オンダンセトロンは 10 μ g/kg 静脈内投与で運動指数及び収縮力を増大させ、グラニセトロンは 1 μ g/kg 以上の静脈内投与で運動指数を、1 及び 10 μ g/kg で収縮力を増大させた。

(b) 麻酔ラットを用い、シスプラチン 10mg/kg 静脈内投与により抑制された胃運動に対する影響をシスプラチン投与 50 分後にアザセトロンを静脈内投与して検討したところ、アザセトロンは 1 μ g/kg 以上で改善作用を示した。

一方、メトクロプラミドは 100 μ g/kg 以上の静脈内投与で、オンダンセトロン及びグラニセトロンは 1 μ g/kg 以上の静脈内投与で改善作用を示した。

6) 抗悪性腫瘍剤の効果に及ぼす影響

in vitro の各種腫瘍細胞 (L1210 マウス白血病、pc13 ヒト肺癌、KATOIII ヒト胃癌細胞) に対するシスプラチンあるいはドキソルビシンの増殖抑制作用に対して、アザセトロンは 10 μ g/mL まで影響を及ぼさなかった。また、*in vivo* における L1210 白血病に対する抗腫瘍効果に対して 10mg/kg (i.v.) まで、colon 26 結腸癌に対して 3mg/kg (i.p.) 及び 10mg/kg (i.v.) まで影響を及ぼさなかった。

(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

静脈内投与終了直後

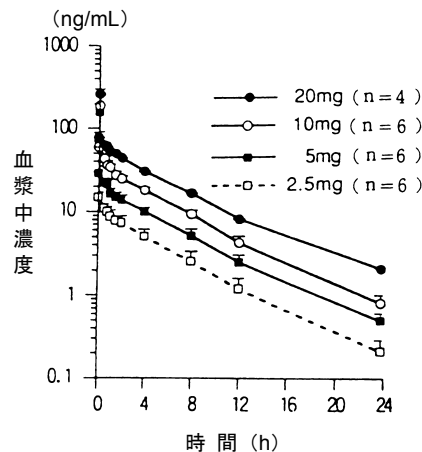
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における検討^{9), 10), 20)}

① 単回投与

健康成人男子に本剤 2.5、5、10、及び 20mg を静脈内投与した。

血漿中未変化体濃度推移はいずれの投与量においても 2 相性を示し、 $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ は、それぞれ 0.060~0.130 及び 4.1~4.8 時間であった。未変化体の C_{3min} 及び AUC は、投与量に比例して増加した。



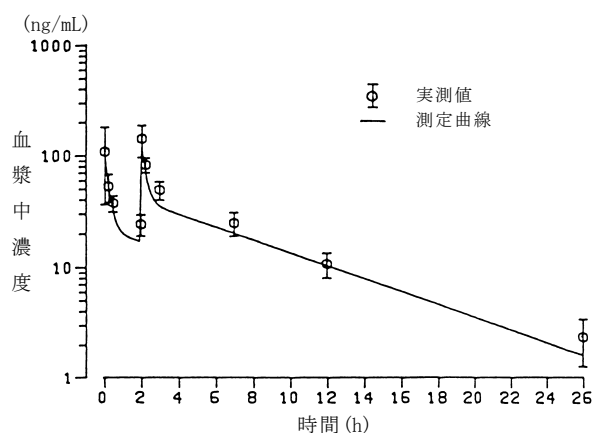
健康成人男子に本剤 2.5, 5, 10, 20mg を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移 (平均値±S.D.)

健康成人男子に本剤 2.5, 5, 10, 20mg を単回静脈内投与した際の薬物動態値 (平均値±S.D.)

	投 与 量			
	2.5mg (n=6)	5mg (n=6)	10mg (n=6)	20mg (n=4)
C_{3min} (ng/mL)	65.8±24.9	158.6±91.6	190.5±105.9	260.0±24.9
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.060±0.007	0.089±0.087	0.130±0.091	0.062±0.008
$t_{1/2\beta}$ (h)	4.1±0.3	4.4±0.3	4.3±0.3	4.8±0.3
MRT (h)	5.1±0.6	5.3±0.7	5.3±0.4	6.2±0.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	68.9±14.2	141.5±18.8	247.1±27.1	427.7±43.3
Vd_{ss} (L)	170±26	173±29	195±24	265±44
CL_{tot} (L/h)	34.2±8.0	32.5±4.1	37.0±3.6	42.7±4.6
CL_r (L/h)	22.7±4.8	21.4±1.8	25.3±4.0	31.4±2.6

② 反復投与

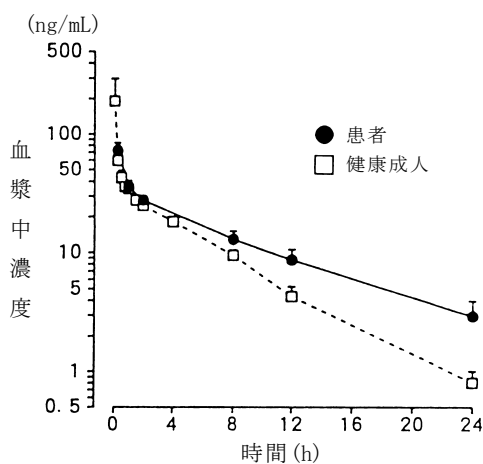
健康成人男子に本剤 10mg を 2 時間間隔で 2 回反復静脈投与した。2 回投与のモデル式より得られた推定曲線は、実測値と一致しており、1 回投与と 2 回投与での薬物動態は変化しないことが示唆された。



健康成人男子に本剤 10mg を 2 回反復静脈内投与した際の血漿中濃度推移 (平均値±S.D., n=5)

2) 患者における検討⁷⁾

シスプラチン投与により嘔吐が発現した癌患者に本剤 10mg を静脈内投与した。血漿中濃度推移は健康成人男子の際と同様に 2 相性を示し、 $t_{1/2\beta}$ 及び AUC はそれぞれ 7.3 時間及び 353.7ng・h/mL であり、健康成人よりも高い値を示した。



癌患者に本剤 10mg を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移 (平均値±S.D., n=6)
(健康成人との比較)

癌患者に本剤 10mg を単回静脈内投与した際の薬物動態値 (平均値±S.D., n=6)

(健康成人との比較)

薬物動態値	患者	健康成人
C _{15min} (ng/mL)	72.4±11.7	59.5±9.1
t _{1/2β} (h)	7.3±1.2	4.3±0.3
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	353.7±55.2	247.1±27.1
Vd _{ss} (L)	222±20	195±24
CL _{tot} (L/h)	26.1±4.0	37.0±3.6
CL _r (L/h)	19.2±6.7 ¹⁾	25.3±4.0
CL _{nr} (L/h)	7.9±3.5 ¹⁾	11.7±2.0
U (%)	64.3±15.0 ¹⁾	66.8±5.4

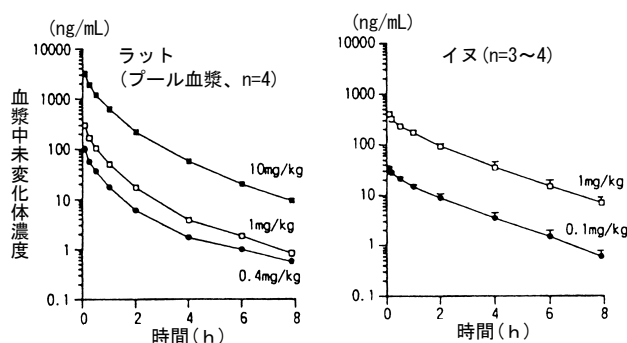
1) : n=5 (1例採尿せず)

<参考>

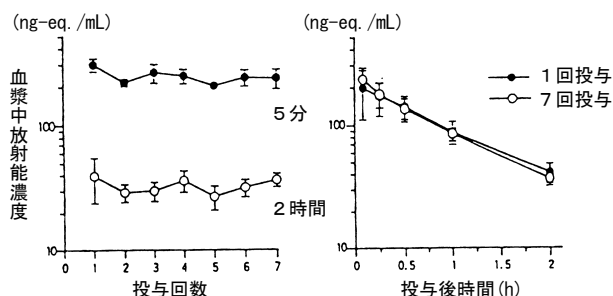
動物における血中濃度の推移^{21), 22)}

ラット及びイヌにアザセトロン 1mg/kg を静脈内投与したときの未変化体の C_{5min} はそれぞれ 300ng/mL 及び 408ng/mL であり、1.8 時間及び 1.7 時間の t_{1/2z} で消失した。ラット及びイヌのいずれにおいても、血漿中未変化体濃度に線形性が認められた。

また、ラットに ¹⁴C-アザセトロン塩酸塩 1mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度には、反復投与による上昇はみられなかった。



ラット及びイヌにアザセトロン 1mg/kg を静脈内投与したときの血漿中濃度推移 (平均値±S.D.)



雄ラットに ¹⁴C 標識アザセトロン塩酸塩 1mg/kg を反復静脈内投与したときの投与 5 分及び 2 時間後の血漿中放射能濃度と 1 回及び 7 回投与後の血漿中放射能濃度推移 (平均値±S.D., n=4)

投与量 : 1 日 1 回 7 日間

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

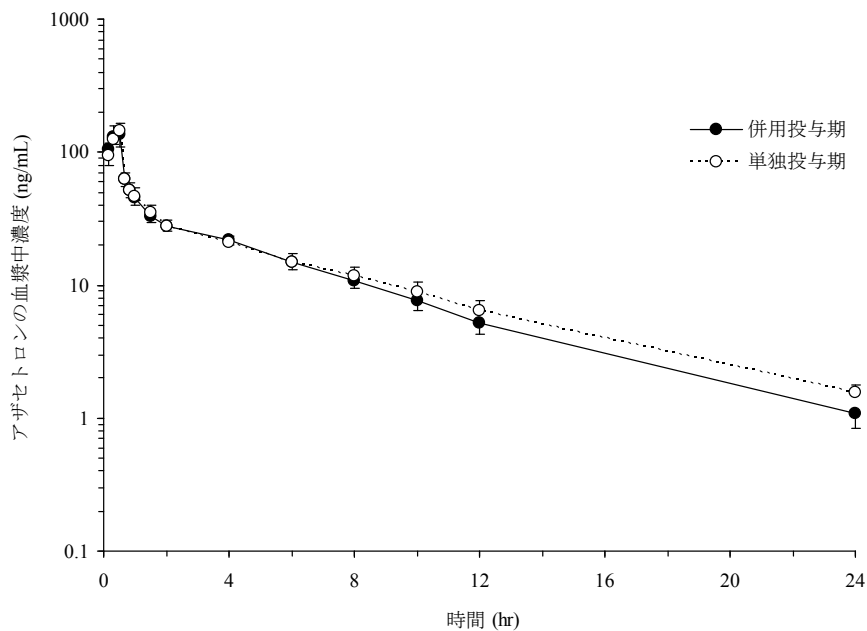
1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響²³⁾

デキサメタゾン、アプレピタントとの相互作用

日本人健康成人男性志願者(n=11 クロスオーバー法)にアプレピタント 125mg を水 150mL とともに空腹時単回経口投与し、その 1 時間後に本剤 10mg 及びデキサメタゾンリン酸エステル 12mg を生理食塩水 100mL で希釈した混合液を 30 分かけて空腹時単回静脈内投与した時の本剤の薬物動態は、本剤単独投与時の結果と同程度であり、アプレピタント及びデキサメタゾンの併用による本剤の薬物動態への影響はほとんどないと考えられた。



アザセトロン血漿中濃度推移 (平均値±S.D.)

アザセトロン[®]の薬物動態パラメータ（平均値±S.D.,n=11）

薬物動態パラメータ	併用投与期	単独投与期
C _{30min} (ng/mL)	135.9 ± 26.05	144.9 ± 18.87
t _{1/2} (hr)	4.93 ± 0.56	5.58 ± 0.37
AUC _{last} (ng·hr/mL)	291.5 ± 27.4	304.7 ± 33.1
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	299.1 ± 29.0	317.2 ± 33.7
MRT _{inf} (hr)	5.29 ± 0.49	6.14 ± 0.51
CL (L/hr)	33.74 ± 3.48	31.90 ± 3.88
V _{ss} (L)	177.4 ± 19.6	196.4 ± 29.9

(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

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

t_{1/2α} : 0.130 ± 0.091 時間

t_{1/2β} : 4.3 ± 0.3 時間

〔「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項〕参照

(5) クリアランス

CL_{tot} : 37.0 ± 3.6 L/hr

〔「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

V_{dss} : 195 ± 24 L

〔「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項〕参照

(7) 血漿蛋白結合率

31.2% (*in vitro* 限外濾過法)

3. 吸収

該当しない

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

該当資料なし

<参考>

ラットにおける胎盤及び胎児組織内濃度²¹⁾

妊娠ラットに¹⁴C-アザセトロン塩酸塩 1mg/kg を静脈内投与すると、胎盤及び胎児組織中に放射能が速やかに移行した。投与 15 分後の胎盤内の濃度は母体の血漿中濃度の 2.3 倍高かったが、胎児の各組織内濃度は母体の血漿中濃度よりも低かった。投与後 24 時間後には胎盤では最高値の約 1/250、胎児組織では検出限界以下の濃度であった。

また、羊水中への放射能の移行は少なかった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットにおける乳汁中への移行²¹⁾

授乳期のラットに¹⁴C-アザセトロン塩酸塩 1mg/kg を静脈内投与すると、乳汁中に血漿中より 5～37 倍高濃度の放射能が移行した。乳汁中放射能は速やかに消失し投与 30 時間後には最高濃度の約 1/500 に低下した。

(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

<参考>

ラットにおける組織内濃度^{22)、24)}

ラットに¹⁴C-アザセトロン塩酸塩 1mg/kg 静脈内投与したとき、放射能は速やかに各組織内に移行し、投与 15 分後の組織内放射能濃度は、肝臓、肺及び腎臓が高く、次いで下垂体、顎下腺、脾臓、胃、副腎、骨髄、甲状腺及び脾臓が比較的高かった。以後、各組織内の放射能は速やかに消失し、投与 24 時間後の組織内放射能濃度は 15 分後の 1/10 以下であった。

また、ラットに¹⁴C-アザセトロン塩酸塩 1mg/kg を 1 日 1 回 7 日間静脈内投与しても体内蓄積性は認められなかった。

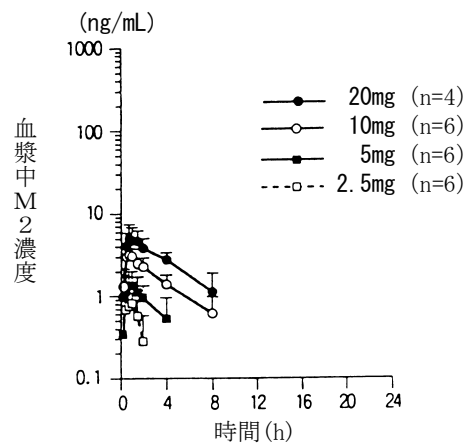
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{9)、10)、20)}

代謝部位：主に肝臓

健康成人男子に本剤を単回静脈内投与した際、血漿中には未変化体の他に M2 が検出され、他の代謝物は検出されなかった。(M2 は下図参照)

血漿中 M2 濃度は、いずれの投与量においても投与 1 時間後までに C_{max} に達し、以後 1 相性の消失を示した。



健康成人男子に本剤 2.5, 5, 10, 20mg を単回静脈内投与した際の M2 血漿中濃度推移 (平均値±S.D.)

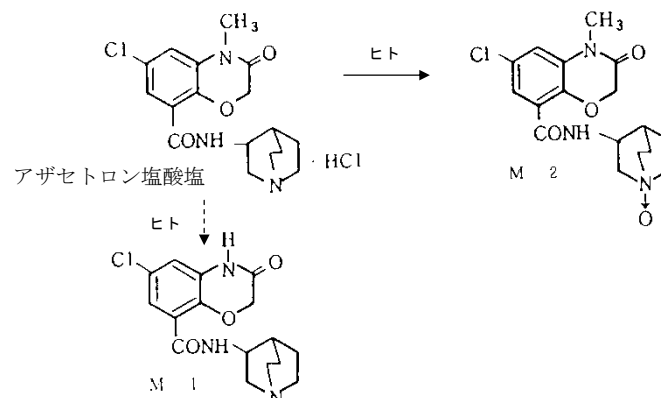
健康成人男子に本剤 2.5, 5, 10, 20mg を静脈投与した際の M2 薬物動態値 (平均値±S.D.)

	投 与 量			
	2.5mg (n=6)	5mg (n=6)	10mg (n=6)	20mg (n=4)
C _{max} (ng/mL)	0.88±0.22	1.42±0.62	3.22±0.65	5.16±2.19
t _{max} (h)	0.67±0.20	0.92±0.13	0.75±0.22	1.00±0.35
t _{1/2} (h)	—	—	3.4±0.8	3.8±0.8
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	—	—	16.2±4.2	29.9±7.4

—：算出不能

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



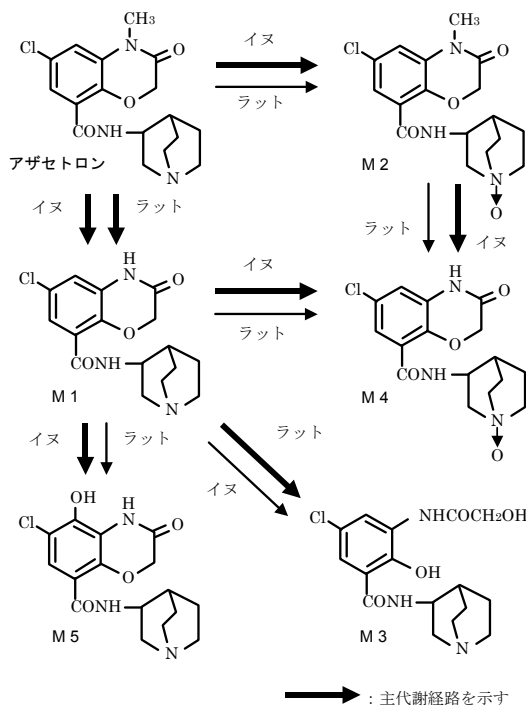
<参考>

動物における代謝^{22), 25)}

1) 代謝

① 代謝経路

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²²⁾の推定代謝経路

② 血漿中代謝物

ラット及びイヌに¹⁴C-アザセトロン塩酸塩 1mg/kg 静脈内投与した際の血漿中には、ラットでは 15 分後未変化体 (69.3%)、M1 (11.0%) 及び M3 (6.7%) が、イヌでは 10 分後未変化体 (52.3%)、M1 (8.3%)、M2 (25.0%) 及び M4 (5.3%) が多く存在した。

③ 尿、胆汁及び糞中代謝物

雄ラットに¹⁴C-アザセトロン塩酸塩 1mg/kg 静脈内投与した際の投与後 24 時間以内の尿中には未変化体 (29.2%)、M1 (8.4%) が排泄され、M2、M3、M4、M5 は少量排泄された。また、糞中には、未変化体 (10.2%)、M1 (9.2%)、M3 (11.7%) が排泄された。胆汁中には、尿及び糞中代謝物と同一の代謝物が検出された。

イヌに 1mg/kg 静脈内投与した際の 24 時間以内の尿中には、未変化体 (11.0%)、M1 (12.5%)、M2 (14.8%)、M4 (14.4%) 及び M5 (2.6%) が排泄された。また、糞中には 48 時間以内に未変化体 (4.6%)、M1 (12.9%) 及び M5 (11.6%) が排泄された。

2) その他

本剤は肝薬物代謝酵素系に対して影響を及ぼさなかった。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種²⁶⁾

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>²⁷⁾

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

該当しない

(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へ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] 参照

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に尿中排泄

(2) 排泄率

1) 健康成人における検討^{9)、10)、20)}

① 単回投与

健康成人男子に本剤 2.5、5、10 及び 20mg を静脈内投与後 24 時間までに尿中に未変化体、M1 及び M2 がそれぞれ投与量の 64.9～71.1、0.2～0.3 及び 4.1～6.5%排泄された。これらの総和は投与量の 69.8～77.9%であった。

なお、他の代謝物は検出されなかった。

健康成人男子に本剤 2.5, 5, 10, 20mg を静脈内投与した際の尿中排泄率 (平均値±S.D.)

化 合 物	尿 中 排 泄 率 (投 与 量 に 対 す る %)			
	2.5mg (n=6)	5mg (n=6)	10mg (n=6)	20mg (n=4)
未変化体	65.3±3.1	64.9±6.3	66.8±5.4	71.1±4.1
M1	0.2±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1
M2	4.6±0.7	4.6±1.1	4.1±0.5	6.5±1.0
M3	—	—	—	ND
M4	—	—	—	ND
M5	—	—	—	ND
計	70.1±3.0	69.8±6.7	71.2±5.7	77.9±4.1

— : 測定せず ND : 検出限界未満

② 反復投与

健康成人男子に本剤 10mg を 2 時間間隔で 2 回反復静脈内投与した。2 回目投与後 24 時間までの 2 回分の投与量に対する未変化体の尿中排泄率は 69.8%であり、単回投与時 (66.8%) とほぼ一致した。

2) 癌患者における検討⁷⁾

シスプラチン投与により嘔吐が発現した癌患者に本剤 10mg を静脈内投与した。24 時間までの未変化体尿中排泄率は 64.3±15.0% (n=5) で健康成人とほぼ一致した。

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

動物における排泄^{22)、25)}

雄ラットおよびイヌに ¹⁴C-アザセトロン塩酸塩 1mg/kg を静脈内投与したとき、尿中には投与量のそれぞれ 45.4%、61.5%、糞中にはそれぞれ 52.9%、34.6%の放射能が排泄された。

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

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」としてショック、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

〔V. 2. 用法及び用量〕の項 参照

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

セロトーン注の承認時の臨床試験（治験）、製造販売後の使用成績調査、製造販売後臨床試験において、安全性の評価対象となった総症例数 3,994 症例中、165 例（4.1%）、278 件に副作用が報告されている。主な副作用は頭痛 30 件（0.8%）、発熱 12 件（0.3%）、頭重 12 件（0.3%）及び倦怠感 11 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 58 件（1.5%）、AST（GOT）上昇 52 件（1.3%）、総ビリルビン値上昇 13 件（0.3%）及び γ -GTP 上昇 10 件（0.3%）等であった。
〔セロトーン注の承認時及び再審査終了時の集計〕

(2) 重大な副作用と初期症状

ショック（頻度不明^{注)}）、アナフィラキシーショック（頻度不明^{注)}：
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。

注)：自発報告により頻度不明

(解説)

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」としてショック、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) その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
精神神経系	頭痛、頭重	焦躁感、めまい	不穏
消化器	下痢	腹痛、口渇、便秘	
循環器		顔面蒼白、冷感、動悸、頻脈	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、総ビリルビン値、 γ -GTP、AI-P、LDH の上昇		
腎臓	BUN の上昇		
皮膚	発疹	全身発赤	全身瘙痒感
その他	発熱、倦怠感、顔面潮紅	悪寒、両足痙攣、しゃっくり	血管痛

注)：自発報告により頻度不明

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧^{4)~8)}

	承認時及び承認 事項一部変更時	使用成績調査	製造販売後 臨床試験	合計
調査症例数	516	3,404	74	3,994
副作用発現症例数	17	140	8	165
副作用発現件数	23	246	9	278
副作用発現症例率	3.29%	4.11%	10.81%	4.13%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)			
皮膚・皮膚付属器障害	1(0.19)	4(0.12)	—	5(0.13)
発疹	1(0.19)	3(0.09)	—	4(0.10)
発赤疹	—	1(0.03)	—	1(0.03)
中枢・末梢神経系障害	12(2.33)	34(1.00)	1(1.35)	47(1.18)
頭痛	8(1.55)	21(0.62)	1(1.35)	30(0.75)
頭重	1(0.19)	11(0.32)	—	12(0.30)
焦躁感	1(0.19)	1(0.03)	—	2(0.05)
冷感	1(0.19)	1(0.03)	—	2(0.05)
両足痙攣	1(0.19)	—	—	1(0.03)
右半身のしびれ	—	1(0.03)	—	1(0.03)
手のしびれ	—	1(0.03)	—	1(0.03)
眩暈	—	1(0.03)	—	1(0.03)
自立神経系障害	1(0.19)	—	—	1(0.03)
動悸	1(0.19)	—	—	1(0.03)
精神障害	—	1(0.03)	—	1(0.03)
錯乱	—	1(0.03)	—	1(0.03)
消化管障害	3(0.58)	7(0.21)	1(1.35)	11(0.28)
口渴	1(0.19)	—	—	1(0.03)
口唇乾燥	1(0.19)	—	—	1(0.03)
腹痛	1(0.19)	2(0.06)	—	3(0.08)
下痢	—	3(0.09)	1(1.35)	4(0.10)
悪心	—	1(0.03)	—	1(0.03)
嘔吐	—	1(0.03)	—	1(0.03)
吃逆	—	1(0.03)	—	1(0.03)
便秘	—	1(0.03)	—	1(0.03)
腹部膨満感	—	1(0.03)	—	1(0.03)
肝臓・胆管系障害	—	67(1.97)	3(4.05)	70(1.75)
AST(GOT)上昇	—	51(1.50)	1(1.35)	52(1.30)
ALT(GPT)上昇	—	58(1.70)	—	58(1.45)
LAP 上昇	—	2(0.06)	—	2(0.05)
γ-GTP 上昇	—	10(0.29)	—	10(0.25)
高ビリルビン血症	—	1(0.03)	—	1(0.03)
総ビリルビン上昇	—	9(0.26)	1(1.35)	10(0.25)
直接ビリルビン上昇	—	2(0.06)	—	2(0.05)
LDH 上昇	—	4(0.12)	2(2.70)	6(0.15)
Al-P 上昇	—	8(0.24)	—	8(0.20)
代謝栄養障害	—	8(0.24)	—	8(0.20)
BUN 上昇	—	6(0.18)	—	6(0.15)
低タンパク血症	—	1(0.03)	—	1(0.03)
低カリウム血症	—	2(0.06)	—	2(0.05)

	承認時及び承認 事項一部変更時	使用成績調査	製造販売後 臨床試験	合計
心・血管障害(一般)	1(0.19)	1(0.03)	—	2(0.05)
顔面蒼白	1(0.19)	1(0.03)	—	2(0.05)
心筋・心内膜・心膜・ 弁膜障害	—	1(0.03)	—	1(0.03)
狭心症	—	1(0.03)	—	1(0.03)
心拍数・心リズム障害	—	1(0.03)	—	1(0.03)
洞性頻脈	—	1(0.03)	—	1(0.03)
血管(心臓外)障害	—	3(0.09)	—	3(0.08)
顔面発赤	—	1(0.03)	—	1(0.03)
発赤	—	1(0.03)	—	1(0.03)
全身発赤	—	1(0.03)	—	1(0.03)
呼吸器系障害	—	1(0.03)	—	1(0.03)
鼻出血	—	1(0.03)	—	1(0.03)
赤血球障害	—	1(0.03)	—	1(0.03)
貧血	—	1(0.03)	—	1(0.03)
白血球・網内系障害	—	1(0.03)	—	1(0.03)
白血球増多	—	1(0.03)	—	1(0.03)
血小板・出血凝血障害	—	1(0.03)	—	1(0.03)
血小板減少	—	1(0.03)	—	1(0.03)
泌尿器系障害	—	1(0.03)	3(4.05)	4(0.10)
腎不全	—	1(0.03)	—	1(0.03)
血尿	—	—	1(1.35)	1(0.03)
尿蛋白陽性	—	—	1(1.35)	1(0.03)
尿検査異常	—	—	1(1.35)	1(0.03)
一般的全身障害	5(0.97)	27(0.79)	—	32(0.80)
発熱	1(0.19)	11(0.32)	—	12(0.30)
悪寒	2(0.39)	1(0.03)	—	3(0.08)
全身倦怠感	1(0.19)	2(0.06)	—	3(0.08)
倦怠感	1(0.19)	7(0.21)	—	8(0.20)
顔面潮紅	—	4(0.12)	—	4(0.10)
顔面熱感	—	1(0.03)	—	1(0.03)
顔面腫脹感	—	1(0.03)	—	1(0.03)
脱力感	—	1(0.03)	—	1(0.03)
CRP上昇	—	1(0.03)	—	1(0.03)

[承認時及び再審査終了時の集計]

臨床検査値異常（承認時のみのデータ）

臨床検査値異常例数		29/452 (6.4)
血液検査	白血球数	1/451 (0.2)
	好酸球	2/366 (0.5)
生化学検査	AST(GOT)	8/444 (1.8)
	ALT(GPT)	11/444 (2.5)
	Al-P	2/440 (0.5)
	γ-GTP	4/404 (1.0)
	LDH	5/430 (1.2)
	総ビリルビン	8/439 (1.8)
	血清クレアチニン	1/441 (0.2)
	総コレステロール	1/348 (0.3)
	尿酸	3/356 (0.8)
尿検査	尿蛋白	2/360 (0.6)
	尿糖	2/362 (0.6)
	尿ウロビリノーゲン	2/354 (0.6)
	尿潜血	1/334 (0.3)
理学検査	体温	3/194 (1.5)
	血圧	1/186 (0.5)
	脈拍数	2/193 (0.5)

異常変動例数/検査例数 (%)

(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

要因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率 (%)
総症例		3,404	140	4.1
性	男	1,602	50	3.1
	女	1,802	90	5.0
年齢-1	15歳未満	52	4	7.7
	15～65歳未満	2,053	94	4.6
	65歳以上	1,299	42	3.2
年齢-2	10歳未満	34	3	8.8
	10～20歳未満	49	3	6.1
	20～30歳未満	83	6	7.2
	30～40歳未満	157	12	7.6
	40～50歳未満	493	21	4.3
	50～60歳未満	823	36	4.4
	60～70歳未満	1,007	36	3.6
	70～80歳未満	636	22	3.5
	80歳以上	122	1	0.8

要 因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
体重	30kg 未満	45	3	6.7
	30～40kg 未満	147	9	6.1
	40～50kg 未満	978	38	3.9
	50～60kg 未満	1,318	52	3.9
	60～70kg 未満	664	30	4.5
	70kg 以上	209	8	3.8
	不明	43	0	0.0
アレルギー	有	93	10	10.8
	無	3,272	129	3.9
	不明	39	1	2.6
原疾患	婦人科癌	857	56	6.5
	消化器癌	844	9	1.1
	呼吸器癌	449	25	5.6
	悪性リンパ腫	347	11	3.2
	白血病	252	10	4.0
	肝・胆管癌	182	11	6.0
	乳癌	221	7	3.2
	頭頸部癌	37	2	5.4
	泌尿器癌	103	2	1.9
	耳鼻咽喉癌	59	4	6.8
	皮膚癌	5	0	0.0
	その他	48	3	6.3
合併症-1	有	878	49	5.6
	無	2,525	91	3.6
	不明	1	0	0.0
合併症-2	肝疾患	269	21	7.8
	心・循環器系	219	17	7.8
	消化器系	151	5	3.3
	代謝系	143	7	4.9
	呼吸器系	95	2	2.1
	泌尿器系	91	7	7.7
	脳血管系	29	0	0.0
	精神神経系	29	3	10.3
	血液系	37	3	8.1
	婦人科系	6	1	16.7
	その他	127	6	4.7

要 因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
肝障害	有	363	26	7.2
	無	3,041	114	3.7
腎障害	有	98	6	6.1
	無	3,306	134	4.1
併用抗悪性 腫瘍剤-1	シスプラチン 有	1,618	72	4.4
	シスプラチン 無	1,785	68	3.8
	不明	1	0	0.0
併用抗悪性 腫瘍剤-2	白金錯体	2,410	104	4.3
	抗癌抗生物質	2,020	90	4.5
	アルキル化剤	1,220	59	4.8
	植物アルカロイド	1,288	53	4.1
	代謝拮抗剤	1,508	32	2.1
	ニトロソウレア類	37	0	0.0
	ホルモン療法剤	60	3	5.0
併用薬剤	有	2,173	115	5.3
	無	1,231	25	2.0
投与経路	静注	1,697	76	4.5
	点滴静注	1,706	64	3.8
	静注・点滴	1	0	0.0
1日投与量	10mg 未満	32	3	9.4
	10mg	3,035	123	4.1
	20mg	239	12	5.0
	20mg 超	5	0	0.0
	11~20mg 未満	92	2	2.2
	不明	1	0	0.0
投与期間	1日	1,153	42	3.6
	2日	378	13	3.4
	3日	514	26	5.1
	4日	326	15	4.6
	5日	461	25	5.4
	6日	115	6	5.2
	7日	158	6	3.8
	8日	66	3	4.5
	9日	30	3	10.0
	10日以上	203	1	0.5

(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追加投与は行わず、次回使用時には減量（例えば 5mg）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、大量投与（臨床用量の 500 倍）により F₁ 胎児胎盤重量の低下及び F₁ 雄出生児の腎臓重量の増加が報告されている。²¹⁾〕

(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。²¹⁾〕

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。〔使用経験が少ない。〕

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

(1) 保存時の注意

光分解を受けやすいので、開封後直ちに使用するとともに、しゃ光に留意すること。

(解説)

光分解を受けやすいので、開封後直ちに使用するとともに、しゃ光に留意する旨を記載した。
なお、点滴液調製時及び点滴静注時にもしゃ光に留意すること。

(2) 注射時の注意

本剤の容器はワンポイントカットアンプルであるが、異物の混入を避けるため、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすること。

(解説)

アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットする旨記載した。

(3) 配合時の注意

- 1) アルカリ性注射剤（フロセミド注、メトトレキサート注、フルオロウラシル注、ピレタニド注）又はエトポシド注との配合により、白濁又は結晶析出を生じることがあるので、本剤を生理食塩液に混和後、配合すること。
- 2) エトポシド注又はフロモキシセフナトリウム注と配合した場合には、本剤の含量低下の可能性があるので、配合後 6 時間以内に使用すること。
- 3) ジアゼパム注との配合により、白濁、沈殿が認められたので、配合は避けること。

(解説)

- 1) ラシックス注（フロセミド注）、注射用メソトレキセート（メトトレキサート注）、5-FU 協和（フルオロウラシル注）及びペプシド注、ラステット注（エトポシド注）の原液との配合で結晶析出が認められたことから、生理食塩液に混和後、配合する旨記載した。
- 2) ペプシド注、ラステット注（エトポシド注）及びフルマリン静注用（フロモキシセフナトリウム注）との配合で、配合後 6 時間では 95%以上の含量残存率を示したが、配合後 24 時間では 95%を下回ったことから、配合後 6 時間以内に使用する旨記載した。
- 3) ジアゼパム（セルシン注射液）との配合で、直後より白濁、沈殿が認められたことから記載した。

(4) 追加投与時の注意

追加投与後、本剤の効果が不十分で悪心、嘔吐が発現した場合には、他の制吐療法等を考慮すること。

(解説)

本剤の初回投与で十分な効果が得られず、追加投与を行ったにもかかわらず、効果不十分と判定された症例に対してさらなる追加投与を行うことは好ましくなく、他の適切な治療（例えば他の制吐剤の使用等）に切り換えることにより、悪心、嘔吐を抑制することが患者にとって重要であるため記載した。

15. その他の注意

該当しない

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

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^{28), 29)}

		(mg/kg)		
投与経路	動物	ラット (LD ₅₀)		イヌ (致死量)
	性	♂	♀	♂
静脈内投与		135	132	300

(2) 反復投与毒性試験^{28), 30)}

ラットに 0.3、3、10、60mg/kg を 3 ヶ月間静脈内投与した試験では、10mg/kg 以上で投与部位の尾の暗赤色の変色と体重の増加に伴う摂餌量及び心臓、肝臓、脳あるいは副腎の重量増加がみられた。これらの変化はいずれも回復性のものであった。（無影響量 3mg/kg）

イヌに 0.3、3、30mg/kg を 3 ヶ月静脈内投与した試験では、30mg/kg で投与直後の嘔吐及び流涎等がみられた。（無影響量 3mg/kg）

(3) 生殖発生毒性試験^{31)~34)}

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットに 0.6、6、60mg/kg を静脈内投与した試験では、親動物の一般毒性、生殖機能及び胎児の発生・発育への影響はみられなかった。

2) 胎児器官形成期投与試験

ラットに 10、30、100mg/kg 静脈内投与した試験では、100mg/kg で雌雄胎児 (F₁) の胎盤重量の低下及び雄出生児 (F₁) の腎臓重量及び副腎重量の増加が認められた以外には、母動物の一般毒性、生殖機能、胎児 (F₁、F₂) の発生・発育ならびに出生児 (F₁) の発育・機能発達への影響はみられなかった。

ウサギに 0.3、1、3、10、30mg/kg を静脈内投与した試験では、0.3mg/kg 以上で、母動物の摂餌量減少、3mg/kg 以上で胎児の軽度の発育抑制及び 30mg/kg で胎児死亡率の軽度増加がみられたが、催奇形性は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに 10、30、100mg/kg 静脈内投与した試験では、母動物の体重及び摂餌量ならびに生殖機能への影響はみられなかった。出生児 (F₁) では 100mg/kg の雄に肝臓重量の軽度の減少がみられた以外には、発育・機能発達への影響はみられず、胎児 (F₂) への影響もみられなかった。

(4) その他の特殊毒性^{35)~37)}

1) 抗原性

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応及び皮膚反応、マウスの血清を用いたラットの PCA 反応で抗原性は認められなかった。

2) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性であり、培養細胞を用いた染色体異常試験で構造異常が認められたが、マウスを用いた小核試験では異常は認められなかった。

3) 筋肉局所障害性

ウサギに対する筋肉障害性は、障害性分類基準のグレード 2 に該当した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：セロトーン静注液 10mg

処方せん医薬品^{注)}

有効成分：アザセトロン塩酸塩

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと）

3. 貯法・保存条件

しゃ光保存、室温保存

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

アンプル：2mL（10mg×5管）

7. 容器の材質

アンプル：褐色のガラス製

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：セロトーン錠 10mg

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：2007年9月10日

承認番号：21900AMX01393000

[注] セロトーン注（旧販売名） 承認年月日：1994年1月19日

承認番号：20600AMZ00030000

11. 薬価基準収載年月日

セロトーン静注液 10mg（新販売名）：2007年12月21日

[注] セロトーン注（旧販売名）：1994年4月15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

用法・用量の変更（追加投与）

承認年月日：1998年3月9日

変更内容（下線部分の追加）

通常、成人にはアザセトロン塩酸塩 10mg を1日1回静脈内投与する。

また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。

ただし、1日量として 20mg を超えないこととする。

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：2003年11月26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（1994年1月19日～2000年1月18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
セロトーン静注液 10mg	2391402A1039	620006245	104992305

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 幸保文治 他 : セロトーン注の配合変化 (第1報)
医薬ジャーナル 30(3)897-905, 1994
- 2) 幸保文治 他 : セロトーン注の配合変化 (第2報)
医薬ジャーナル 30(5)1433-1445, 1994
- 3) 幸保文治 他 : セロトーン注の配合変化 (第3報)
医薬ジャーナル 32(6)1613-1617, 1996
- 4) 仁井谷久暢 他 : 抗悪性腫瘍による悪心、嘔吐に対する Y-25130 注射剤の臨床評価
—至適用量の検討—
薬理と治療 20(7)2507-2524, 1992
- 5) 仁井谷久暢 他 : 抗悪性腫瘍による悪心、嘔吐に対する Y-25130 注射剤の臨床評価
—プラセボを対照とする多施設二重盲検比較試験—
薬理と治療 20(7)2525-2542, 1992
- 6) 仁井谷久暢 他 : 抗悪性腫瘍による悪心、嘔吐に対する Y-25130 注射剤の臨床評価
—オープン試験 (治療的投与) —
薬理と治療 20(7)2543-2556, 1992
- 7) 石川邦嗣 他 : Cisplatin 投与患者における Y-25130 注射剤の薬物動態および、悪心、嘔吐
に対する有用性の検討
薬理と治療 20(7)2557-2569, 1992
- 8) 谷村 弘 他 : 抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐に対するアザセトロン注射剤追加投与の臨床
評価
臨床医薬 12(14)3149-3160, 1996
- 9) 五十嵐省吾 他 : 新しいセロトニン受容体拮抗薬 Y-25130 の第 I 相試験
—単回静脈内投与—
基礎と臨床 26(6)2535-2547, 1992
- 10) 平賀興吾 他 : セロトニン受容体拮抗薬 Y-25130 注射剤の第 I 相試験
—2 回静脈内反復投与 (2 時間間隔) —
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 佐藤法子 他 : Antagonist Activity of Y-25130 on 5-HT₃ Receptors
Japan.J.Pharmacol. 59(4)443-448, 1992
- 14) 佐藤法子 他 : Granisetron の 5-HT₃ 受容体拮抗作用
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 15) 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

- 16) 芳賀慶一郎 他 : 新規 Benzoxazine 誘導体、Azasetron Hydrochloride (Y-25130)の von Bezold-Jarish Effect における 5-HT₃ 受容体拮抗作用
薬理と治療 22(3)1391-1395, 1994
- 17) 薬師寺 隆 他 : Blockade of 5-HT₃ receptor-mediated currents in dissociated frog sensory neurones by benzoxazine derivative, Y-25130
Br.J.Pharmacol.107(4)853-857, 1992
- 18) 芳賀慶一郎 他 : Azasetron Hydrochloride (Y-25130)の抗悪性腫瘍薬投与およびX線照射誘発嘔吐に及ぼす影響
薬理と治療 22(3)1397-1402, 1994
- 19) 芳賀慶一郎 他 : Azasetron Hydrochloride (Y-25130)の Cisplatin 誘発嘔吐および摂餌量減少に及ぼす影響
薬理と治療 22(3)1403-1410, 1994
- 20) 平賀興吾 他 : セロトニン受容体拮抗薬 Y-25130 注射剤の第 I 相試験
-20mg 単回静脈内投与-
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 21) 有馬德行 他 : ¹⁴C-Y-25130 のラットにおける静脈内投与時の胎盤、胎児及び乳汁移行
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 22) 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
- 23) 坂田之訓 他 : 日本人健康成人男性志願者を対象としたアプレピタント及びデキサメタゾン併用時におけるアザセトロン塩酸塩 (セロトーン®静注液 10mg) の薬物動態試験
診療と新薬 47(12)1185-1191, 2010
- 24) 有馬德行 他 : Y-25130 の反復静脈内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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 高木司郎 他 : (±)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-6-chloro-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-8-carboxamide hydrochloride (Y-25130)のラットにおける単回および3ヶ月間反復静脈内投与毒性試験
応用薬理 42(3)255-282, 1991
- 29) 奥田教隆 他 : Y-25130 のイヌにおける単回静脈内投与毒性試験
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 30) 前田康行 他 : (±)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-6-chloro-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-8-carboxamide hydrochloride (Y-25130)のイヌにおける3ヶ月間反復静脈内投与毒性試験
応用薬理 43(5)489-509, 1992

- 31) 麻生 直 他 : (±)-*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 (Y-25130)のラットにおける妊娠前および妊娠初期静脈内投与試験
応用薬理 44(1)53-60, 1992
- 32) 麻生 直 他 : (±)-*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 (Y-25130)のラットにおける胎児器官形成期静脈内投与試験
応用薬理 44(1)61-77, 1992
- 33) 梅村建夫 他 : Y-25130 のウサギにおける胎児の器官形成期静脈内投与試験
日本たばこ産業株式会社社内資料
- 34) 麻生 直 他 : (±)-*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 (Y-25130)のラットにおける周産期および授乳期静脈内投与試験
応用薬理 44(1)79-91, 1992
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 内山秀盛 他 : Y-25130 注射液のウサギにおける筋肉局所障害性試験
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

	注 射 剤	錠 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	Mitsubishi Tanabe Pharma Korea Co.,Ltd (注 1)	Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp. (注 2)
発 売 年	2002 年	2002 年
剤 形	注射剤	錠剤
含 量	10mg/アンプル	10mg/錠
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)	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。 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。	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。 <用法用量に関連した使用上の注意> 1.抗悪性腫瘍剤を投与する場合、その 30 分～2 時間前に投与すること。 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。 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。

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

注 1：2010.1.28 に Welfide から社名変更

注 2：2009.3 より

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

