

貯法:

室温保存

使用期限:

包装に表示の使用期限内に使用すること

5-HT₃受容体拮抗型制吐剤

** 劇薬、処方箋医薬品
(注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

ナボバン® カプセル5mg

Navoban® Capsules 5mg


トロピセトロン塩酸塩カプセル

承認番号	20900AMY00218000
薬価収載	1997年12月
販売開始	1998年2月
国際誕生	1992年2月
再審査結果	2007年3月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

品名		ナボバンカプセル5mg	
成分・含量		1カプセル中トロピセトロン塩酸塩 5.64mg (トロピセトロンとして5mg)	
添加物		トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、乳糖 カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
性状	外観	頭部が黄色不透明、胴部が白色不透明の3号硬カプセル	
	内容物	白色の粉末	
外形			
識別コード		NVR EA 5mg	
大きさ(約)		長径: 16mm 短径: 6mm 質量: 0.15g	

【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)

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

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。

【用法及び用量】

通常、成人にはトロピセトロンとして1回5mgを1日1回経口投与する。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- 抗悪性腫瘍剤を投与する場合、その1~2時間前に投与する。
- がん化学療法の各クールにおいて、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。
- 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 重篤な肝障害のある患者 [本剤投与により肝機能異常が報告されている。]
- 薬物過敏症の既往歴のある患者

2. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン、フェノバルビタール等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	肝代謝酵素誘導により本剤の代謝が促進されるため。

3. 副作用

承認時までの患者を対象とした国内臨床試験において、副作用 [自覚症状] 調査対象例数349例中15例 (4.3%) に18件の副作用が認められた。主な症状としては頭痛2.0% (7件)、発熱1.1% (4件)、下痢0.6% (2件)であった。なお、健康成人を対象とした国内臨床試験において、5例に便秘が認められた。また主な臨床検査値の異常については、ALT (GPT) 上昇2.6% (9件/343例)、AST (GOT) 上昇2.3% (8件/343例)、LDH上昇0.9% (3件/342例)、ビリルビン値上昇0.6% (2件/333例) 等であった。市販後の使用成績調査において、調査対象例数3,529例中117例 (3.32%) に198件の副作用が認められた (臨床検査値異常含む)。主な副作用は、AST (GOT) 上昇1.22% (43件)、ALT (GPT) 上昇0.91% (32件)、肝機能異常0.51% (18件)、白血球減少0.23% (8件)、便秘0.20% (7件)、BUN上昇0.20% (7件)、発熱0.17% (6件)、血小板減少0.17% (6件)、LDH上昇0.14% (5件)、しゃっくり0.09% (3件) 等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

(1) 重大な副作用

虚脱、失神、心停止、ショック、洞ブロック (頻度不明): 虚脱、失神、心停止、ショック、洞ブロック等の重篤な循環器障害がみられたとの報告があるのでこのような症状が発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	1%~5%未満	1%未満
精神神経系	めまい	—	頭痛
循環器	—	—	潮紅
消化器	腹痛	—	下痢、便秘
肝臓	—	AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇	LDH、ビリルビン値上昇
過敏症 ^(注)	—	—	発疹、蕁麻疹
呼吸器	呼吸困難	—	—
その他	胸部不快感	—	発熱、しゃっくり

注)このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることがあるので副作用が発現した場合には、副作用の程度と有効性を勘案し投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

国内で実施された臨床試験において、副作用 [自覚症状] 及び臨床検査値異常は、65歳以上の患者では65歳未満の患者に比し発現率が高かった。

	副作用 [自覚症状]	臨床検査値異常
65歳未満	2.8% (7例/251例)	3.6% (9例/251例)
65歳以上	8.2% (8例/98例)	5.2% (5例/97例)

5. 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患者には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で受胎率の低下、胚死亡及び流産が報告されている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合に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。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 過量投与

徴候、症状：過量を長期間投与することにより幻視が、また、高血圧患者では血圧上昇がみられている。患者の症状を定期的に観察し、常に監視下におくこと。

8. 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、更には穿孔を起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）

9. その他の注意

- (1) 動物実験（ウサギ及びイヌ）において、本剤の高用量（ウサギ：6 mg/kg、イヌ：10mg/kg）を単独静脈内投与した際に、循環器系に対する影響（血圧低下、心拍数低下、心拍出量低下等）がみられたとの報告がある。
- (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（静脈内投与の5-HT₃受容体拮抗薬等）を考慮すること。
- (3) 海外において、sparteine/debrisoquineの代謝が低下している患者で、消失半減期が遅延（4～5倍）することが報告されている。しかし、これらの患者における海外での使用経験では、臨床用量において安全性上問題となることは認められていないため、減量の必要はないと考えられている。

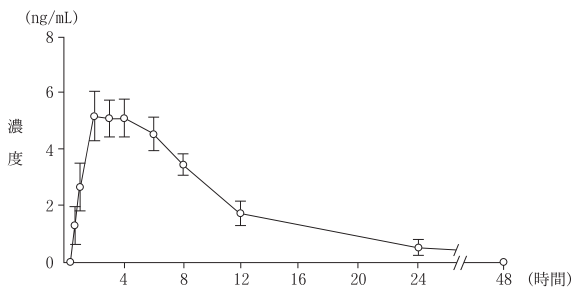
【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人にトロピセトロン 5mg を空腹時単回経口投与した場合の未変化体の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を下記に示した。¹⁾（平均値±標準誤差，n = 8）

薬物動態パラメータ

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng・h/mL)	T1/2 (h)
5mg投与	3.4±0.6	6.2±0.9	60.8±13.3	8.3±1.0



血漿中未変化体濃度推移

2. 代謝・排泄

健康成人男子に5mgを投与した場合、投与後48時間までに投与量の11%が未変化体、64%が主要代謝体（水酸化体及びその抱合体）として尿中に排泄された。

【臨床成績】

臨床効果

二重盲検試験及び一般臨床試験成績の概要は以下のとおりである。シスプラチン投与後24時間以内に発現する悪心、嘔吐に対する有効率は79.7%（161/202例）であった。²⁻⁵⁾ また、シスプラチンを3～5日間連日投与した場合の悪心、嘔吐に対する有効率は82.9%（29/35例）であり⁶⁾、シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤による悪心、嘔吐に対する有効率は83.3%（25/30例）であった。⁷⁾ なお、シスプラチン単回投与後24時間以内に発現する悪心、嘔吐に対し、プラセボを対照とした二重盲検試験により本剤の有用性が認められている。³⁾

【薬効薬理】

シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤の投与により、腸粘膜のクロム親和性細胞から5-HTが分泌され、それが求心性迷走神経末端にある5-HT₃受容体に結合し、その刺激が腹部迷走神経を介して嘔吐中枢に達することにより嘔吐反射が起こるとされている。トロピセトロンは求心性迷走神経末端上の5-HT₃受容体において5-HTと競合的に拮抗することから、抗悪性腫瘍剤による悪心、嘔吐に対する抑制効果を発現すると考えられる。

1. 制吐作用

(1) シスプラチン誘発嘔吐に対する作用

シスプラチン20mg/kgを腹腔内投与して誘発される嘔吐に対して、トロピセトロンを経口にて前投与することにより制吐作用を認め、この場合のトロピセトロンID₅₀は0.062mg/kgであった（スunks）。

(2) シクロホスファミド誘発嘔吐に対する作用

シクロホスファミド200mg/kgを静脈内又は腹腔内に投与して誘発される嘔吐に対して、トロピセトロンを静脈内に前投与することにより制吐作用を認め、この場合のトロピセトロンID₅₀はシクロホスファミド静脈内投与時0.685mg/kgで、腹腔内投与時は0.073mg/kgであった（スunks）。⁸⁾

2. 5-HT₃受容体拮抗作用

(1) 迷走神経の活動電位に対する作用

トロピセトロンは、5-HT適用によって起こる摘出迷走神経C線維の活動電位増大に対して競合的に拮抗した（ウサギ*in vitro*）。

(2) 心臓及び回腸に対する作用

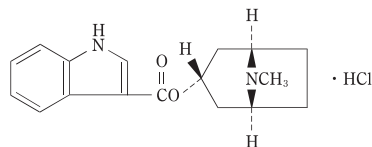
5-HT₃受容体の存在が認められているこれらの組織において、トロピセトロンはいずれも5-HTの心室収縮増強作用並びに回腸収縮増強作用に対して拮抗した（ウサギ心臓*in vitro*、モルモット回腸*in vitro*）。

(3) Bezold-Jarisch反射に対する作用

心臓の感覚ニューロンに5-HT₃受容体が存在し、5-HT投与による受容体の活性化を介する徐脈反応に対して、トロピセトロンは抑制効果を示した（ラット）。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：トロピセトロン塩酸塩（tropisetron hydrochloride）

化学名：(1*R*,3*r*,5*S*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl

1*H*-indole-3-carboxylate monohydrochloride

分子式：C₁₇H₂₀N₂O₂・HCl

分子量：320.81

性状：白色の結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、酢酸（100）に溶けにくく、無水酢酸に極めて溶けにくく、酢酸エチル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約280℃（分解）

分配係数：-1.41（1-オクタノール/水）

酸性～中性のpH域では親水性、アルカリ性のpH域では疎水性を示す。

【包装】

ナボバンカプセル5mg 10カプセル（PTP）

【主要文献】

- 1) 野見山哲ほか：基礎と臨床 29(6), 1523, 1995 [NABJ00042]
- 2) 薬師寺道明ほか：癌と化学療法 22(8), 1073, 1995[NABJ00038]
- 3) 近藤元治ほか：癌と化学療法 22(9), 1223, 1995 [NABJ00036]
- 4) 西川秀樹ほか：Biotherapy 9(9), 1131, 1995 [NABJ00034]
- 5) 住永雅司ほか：癌と化学療法 22(9), 1209, 1995 [NABJ00037]
- 6) 赤座英之ほか：癌と化学療法 22(8), 1063, 1995 [NABJ00039]
- 7) 金丸龍之介ほか：癌と化学療法 22(9), 1235, 1995[NABJ00035]
- 8) Torii, Y. et al. : Japan. J. Pharmacol. 55(1), 107, 1991 [NABJ00015]

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ディレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話 03(3282)0069 FAX 03(3282)0102
受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日および弊社休日を除く）

(9-1)

製造販売元

ノバルティス ファーマ株式会社

**東京都港区虎ノ門1-23-1

販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1