

処方箋医薬品^注

5-HT₃アンタゴニスト (制吐剤)

セロトーン[®]錠10mg

Serotone[®]Tablets 10mg

(アザセトロン塩酸塩錠)

貯法：室温保存

(錠剤分割後は遮光保存すること。)

使用期限：3年 (外箱に表示の使用期限を参照のこと。)

承認番号	21100AMZ00521000
薬価収載	1999年8月
販売開始	1999年10月
再審査結果	2008年10月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【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

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1錠中にアザセトロン塩酸塩 10mg を含有する白色の割線を施したフィルムコーティング錠である。添加物として、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、カルナウパロウを含有する。

2. 製剤の性状

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

【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)

【用法・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〉

- 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。
- 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。
- 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. 重要な基本的注意

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。

2. 副作用

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]

(1) 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。

(2) 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

3. 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。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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1500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。)
- 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。)

5. 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)。

6. 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。)

7. その他

- 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。
- 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。

***【薬物動態】**

1. 血漿中濃度^{1),2)}

- 健康成人男子にアザセトロン塩酸塩 10mg を空腹時経口投与した際、血漿中未変化体 (アザセトロン塩酸塩の遊離塩基) 濃度は、投与後1.6時間後に最高濃度 (26.2ng/mL) に達し、消失半減期は5.4時間であった。なお、血漿中濃度—時間曲線下面積 (AUC_{0-∞}) は215.1ng·h/mLであり、静脈内投与時のAUC_{0-∞}を用いて算出したバイオアベイラビリティは約87%であった。

健康成人男子にアザセトロン塩酸塩 10mg 経口投与した際の薬物動態値

T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
1.6 ± 1.3	26.2 ± 7.7	5.4 ± 0.7	215.1 ± 19.9

(平均値±S.D.) n=6

- (2) 高齢(65歳以上)及び非高齢の癌患者に、シスプラチン投与の1時間前にアザセトロン塩酸塩 10mg を経口投与した際、高齢者及び非高齢者の最高血漿中未変化体濃度はそれぞれ33.3及び25.9ng/mL、AUC_{0-∞}は423.4及び320.1ng·h/mL、消失半減期は9.3及び9.2時間であった。

高齢及び非高齢の患者にアザセトロン塩酸塩 10mg 経口投与した際の薬物動態値

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
高齢者 (n=11)	2.6 ± 2.2	33.3 ± 12.7	9.3 ± 1.7	423.4 ± 137.2
非高齢者 (n=9)	3.2 ± 2.1	25.9 ± 11.6	9.2 ± 3.7	320.1 ± 83.5

(平均値±S.D.)

* 2. 代謝・排泄^{1),2),3)}

- * (1) 健康成人男子にアザセトロン塩酸塩を10mg 経口投与後24時間までの尿中には未変化体、N-オキシド体及び脱メチル体がそれぞれ投与量の58.0、6.7及び0.4%排泄され、主排泄経路は尿中であった。*in vitro*代謝試験の結果、N-オキシド体及び脱メチル体は、それぞれフラビン含有モノオキシゲナーゼ3(FMO3)及びCYP3A4により生成された。

- (2) 高齢(65歳以上)及び非高齢の癌患者に、シスプラチン投与の1時間前にアザセトロン塩酸塩 10mg を経口投与した際、24時間までの尿中には未変化体がそれぞれ投与量の47.8及び57.2%排泄された。

3. 血漿蛋白結合率

31.2% (*in vitro*)

* 4. 薬物相互作用¹⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験において、アザセトロンはCYP分子種(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4)を阻害しなかった。

また、ヒト肝細胞を用いた*in vitro*代謝試験において、アザセトロンはCYP1A2, CYP2B6及びCYP3A4を誘導しなかった。

【臨床成績】^{2),5)-9)}

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。

【薬効薬理】

1. 各種受容体との親和性⁹⁾⁻¹²⁾

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*)。

ラット脳における5-HT_{1A}、5-HT₂、ドパミンD₁、D₂、アドレナリンα₁、α₂、β、ムスカリン、ヒスタミンH₁、ベンゾジアゼピン、シグマ、CCK_B受容体、ラット膵臓におけるCCK_A、モルモット脳における5-HT₄受容体及びヒト受容体発現細胞におけるドパミンD₃、D₄受容体に対する親和性を検討したところ、親和性は示さなかった(*in vitro*)。

2. 5-HT₃受容体拮抗作用¹³⁾⁻¹⁵⁾

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の反応に対して拮抗作用を示した(*in vitro*)。

3. 制吐作用^{16),17)}

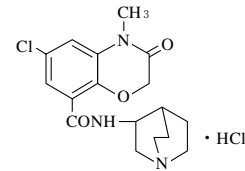
- (1) ビーグル犬に本剤を経口投与(0.1~1mg/kg)し、1時間後にシスプラチンを3mg/kg静脈内投与したところ、嘔吐回数は減少し、初回嘔吐発現時間が延長した。
- (2) フェレットに本剤1mg/kgを経口投与し、1時間後にドキシソルピシン6mg/kg及びシンクロホスファミド80mg/kgを静脈内投与したところ、24時間にわたって嘔吐及び空嘔吐を完全に抑制した。
- (3) フェレットにシスプラチン7mg/kgを静脈内投与して、翌日から1日1回、4日間本剤1mg/kgを経口投与したところ、

シスプラチン投与2~5日間の嘔吐及び空嘔吐回数は減少した。

- (4) ビーグル犬にドキシソルピシン2mg/kgを静脈内投与して、翌日から1日1回、4日間本剤1mg/kgを経口投与したところ、ドキシソルピシン投与2~5日間の嘔吐及び空嘔吐回数は減少した。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: アザセトロン塩酸塩, Azasetron Hydrochloride
化学名: (±)-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-6-chloro-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-8-carboxamide monohydrochloride

分子式: C₁₇H₂₀ClN₃O₃ · HCl

分子量: 386.27

性状: アザセトロン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

本品は干酸に極めて溶けやすく、水に溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、無水酢酸又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点: 約309°C (分解)

分配係数: 0.45 (オクタノール/水相, 水相: pH7.4 Tris-HCl緩衝液)

【包装】

セロトーン[®]錠10mg: 10錠(10錠×1シート PTP包装)

*【主要文献】

- 1) 星田栄子, 他: 臨床医薬, 12(12), 2483(1996)
- 2) 赤阪雄一郎, 他: 臨床医薬, 12(14), 3131(1996)
- * 3) 藤崎浩: アザセトロン. 大野泰雄, 上川雄一郎, 杉山雄一, 山添康 編: 摘出ヒト組織・細胞を用いた非臨床研究. エル・アイ・シー, 東京, pp.188-191, 2005
- * 4) 谷口寿生, 他: 診療と新薬, 47(12), 1177(2010)
- 5) 田中憲一, 他: 臨床医薬, 12(12), 2503(1996)
- 6) 富永健, 他: 臨床医薬, 12(14), 3089(1996)
- 7) 福田敬宏, 他: 臨床医薬, 12(14), 3059(1996)
- 8) 堀越昇, 他: 臨床医薬, 12(14), 3113(1996)
- 9) 片山謙一, 他: Jpn. J. Pharmacol 73(4), 357(1997)
- 10) ラット小腸を膜標品とする塩酸アザセトロン5-HT₃受容体結合試験(日本たばこ産業社内資料)
- 11) Azasetronの各種受容体結合に対する作用(日本たばこ産業社内資料)
- 12) 佐藤法子, 他: Jpn. J. Pharmacol 59, 443(1992)
- 13) 芳賀慶一郎, 他: 薬理と治療, 22(3), 1391(1994)
- 14) 単離力エル後根神経節細胞の5-HT₃応答に対するアザセトロンおよびオンダンセトロンの拮抗作用(日本たばこ産業社内資料)
- 15) Azasetronおよびondansetronのウサギ摘出心臓およびモルモット摘出回腸における5-HT₃受容体拮抗作用(日本たばこ産業社内資料)
- 16) 芳賀慶一郎, 他: Jpn. J. Pharmacol 63(3), 377(1993)
- 17) 塩酸アザセトロン5-HT₃受容体拮抗作用による嘔吐誘発遅延性嘔吐に及ぼす影響(日本たばこ産業社内資料)

**【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても、下記にご請求ください。

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL 0120-316-834
FAX 03-3231-6890

日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬情報部
*〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-4-1

製造販売元

日本たばこ産業株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

販売元

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1