

| | |
|------|-----------|
| 貯法 | 室温保存 |
| 使用期限 | 5年(外箱に記載) |

| | |
|------------|--------|
| 日本標準商品分類番号 | 872391 |
|------------|--------|

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 21600AMZ00038 |
| 薬価収載 | 2004年6月 |
| 販売開始 | 2004年9月 |
| 国際誕生 | 2004年1月 |

シンセロン[®]錠8mg

Sinseron[®] Tablets 8mg インジセトロン塩酸塩錠

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

| | | | |
|----------------|--|-------------|---------|
| 販売名 | シンセロン錠8mg | | |
| 成分・含量 (1錠中) | インジセトロン塩酸塩8mg | | |
| 添加物 | ステアリン酸Mg、ケイ酸Mg、乳糖水和物、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルナウバロウ、メチルセルロース、酸化チタン | | |
| 色・剤形 | 白色のフィルムコーティング錠 | | |
| 外形 | 表面 Ⓚ 110 | 裏面 ○ | 側面 Ⓚ |
| 大きさ | 直径 7.1mm | 厚さ 3.0mm | |
| 質量 | 126mg | | |
| 識別コード | 本体: KP 110 PTP、外箱: KP-110 | | |

〔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、成人にはインジセトロン塩酸塩として1回8mgを1日1回、経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤の投与にあたっては、抗悪性腫瘍剤投与の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には、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〕

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - 重篤な肝障害のある患者
[肝機能異常があらわれるおそれがあるので慎重に投与する。]
- 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。

※3. 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 |
|--------|---|-------------------------------------|
| アポモルヒネ | 海外において、5-HT ₃ 受容体拮抗剤との併用により、重度の血圧低下、失神/意識消失、徐脈、けいれん発作が発現したとの報告がある。 | 機序は明らかではないが、アポモルヒネの副作用が増強されるおそれがある。 |

4. 副作用

承認時までの調査において、総症例436例のうち、安全性評価が行われた436例中119例(27.3%)、235件の副作用が認められ、主な副作用は体温上昇5.5%(24/436例)、頭痛3.9%(17/436例)及び下痢2.3%(10/436例)等であった。臨床検査値の変動はAST(GOT)上昇4.1%(18/436例)、ビリルビン値上昇3.7%(16/433例)及びALT(GPT)上昇3.0%(13/436例)等であった。

(1) 重大な副作用(類薬)

類薬で下記の重大な副作用が報告されている。

ショック、アナフィラキシー様症状: ショック、アナフィラキシー様症状(気分不良、胸内苦悶感、呼吸困難、喘鳴、ほてり、潮紅、チアノーゼ、血圧低下等)を起こすことがある。

てんかん様発作: 他の5-HT₃受容体拮抗型制吐剤で、外国において、てんかん様発作があらわれたとの報告がある。

(2) その他の副作用

次表の副作用があらわれることがある。

| 種類 | 副作用発現頻度 | |
|-------|---------|--|
| | 5%以上 | 0.1～5%未満 |
| 精神神経系 | | 頭痛 |
| 消化器 | | 下痢、しゃっくり、腹痛、便秘 |
| 血液 | | 赤血球減少、血色素減少、ヘマトクリット値減少、白血球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球減少、好酸球増加、リンパ球減少、単球減少、単球増加、血小板減少、血小板増加 |
| 肝臓 | | ビリルビン値上昇、コレステロール上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ALP低下、γ-GTP上昇、LDH上昇、アミラーゼ上昇、アミラーゼ低下 |
| 腎臓 | | 尿蛋白陽性、ウロビリノーゲン陽性、血尿、尿検査異常、BUN上昇、尿酸上昇、ナトリウム低下、カリウム上昇、クロール低下 |
| その他 | 体温上昇 | 総蛋白減少、アルブミン減少、発疹、関節痛、排尿困難、悪寒、発熱、倦怠感、ほてり |

5. 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。

6. 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にのみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の婦人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)において乳汁への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

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。]

〔薬効薬理〕

1. 制吐作用

- (1) シスプラチン誘発嘔吐に対する作用
- ① イヌにシスプラチン 3 mg/kgを静脈内投与し、その30分後にインジセトロン塩酸塩 1 mg/kgを経口投与した結果、初回嘔吐までの時間を有意に延長し、嘔吐回数を有意に減少させた⁷⁾。
 - ② フェレットにインジセトロン塩酸塩0.1及び1 mg/kgを経口投与し、その30分後にシスプラチン10mg/kgを腹腔内投与した結果、初回嘔吐までの時間を有意に延長し、1 mg/kgの用量で嘔吐回数を有意に減少させた⁷⁾。
- (2) シクロホスファミド水和物誘発嘔吐に対する作用
 フェレットにインジセトロン塩酸塩 1 mg/kgを経口投与し、その30分後にシクロホスファミド水和物200mg/kgを腹腔内投与した結果、初回嘔吐までの時間を有意に延長し、また、嘔吐回数を有意に減少させた⁷⁾。

2. 5-HT₃受容体拮抗作用

- (1) 5-HT₃受容体への親和性：インジセトロン塩酸塩はラット大脳皮質膜画分に対する [³H]GR65630結合を抑制し (K_i : 1.82nmol/L)、その親和性はグラニセトロン塩酸塩、オンダンセトロン塩酸塩、アザセトロン塩酸塩とほぼ同程度であった⁸⁾。
- (2) 2-メチルセロトニン (2-Me-5-HT) 誘発徐脈：インジセトロン塩酸塩はラットへの経口投与により、2-Me-5-HTによる一過性の徐脈を抑制した。その効力はグラニセトロン塩酸塩あるいはオンダンセトロン塩酸塩より20倍以上強く、アザセトロン塩酸塩とほぼ同程度であった⁸⁾。また、インジセトロン塩酸塩をラットへ経口投与 (1 mg/kg) した時の5-HT₃受容体拮抗作用は24時間持続した⁸⁾。

3. その他の受容体に対する作用

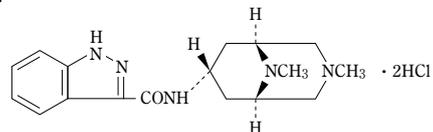
- (1) 5-HT₂受容体：インジセトロン塩酸塩は、ラット摘出食道粘膜炎筋板のカルバコール収縮に対する5-メトキシトリプタミン (5-HT₂受容体作動薬) による弛緩を抑制し、5-HT₂受容体拮抗作用を示した (pA₂ : 7.01)⁸⁾。
- (2) ベンゾジアゼピン受容体：ベンゾジアゼピン受容体に親和性を示したが (K_i : 0.29μmol/L)⁸⁾、ラットにインジセトロン塩酸塩 1 mg/kgを経口投与しても、高架式十字迷路のオープンアームへの入所回数、滞在時間及び社会的相互作用行動 (ソーシャルインターアクション) に費やす時間に影響は認めなかった⁸⁾。
- (3) その他の受容体：その他の受容体 (5-HT₁、5-HT₂、アドレナリン-α₁、-α₂、-β、ドパミン-D₁、-D₂受容体) に対する親和性は認めなかった⁸⁾。

4. 作用機序

抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐は、抗悪性腫瘍剤により消化管に存在する腸クロム親和性 (Enterochromaffin : EC) 細胞から遊離したセロトニンが、その近傍に位置する腹部求心性迷走神経に存在する5-HT₃受容体に作用し、これにより腹部求心性迷走神経が活性化され、この信号が嘔吐中枢に伝わることにより嘔吐機構が働くと考えられている。インジセトロン塩酸塩は、この5-HT₃受容体に拮抗することで、抗悪性腫瘍剤投与により生じる消化器症状 (悪心・嘔吐) を抑制するものと考えられる。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：インジセトロン塩酸塩 (Indisetrone Hydrochloride)
 別名：塩酸インジセトロン
 化学名：N-(3,9-Dimethyl-endo-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-7-yl)-1H-indazole-3-carboxamide dihydrochloride
 構造式：



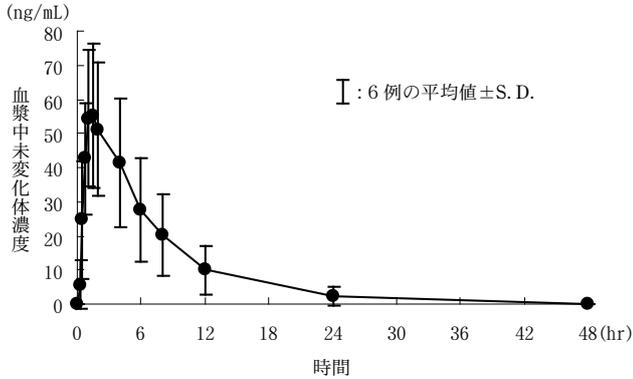
9. その他の注意

- (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、他の制吐療法を考慮すること。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

健康成人男子にインジセトロン塩酸塩錠 8 mgを空腹時経口投与した場合の血漿中未変化体 (インジセトロン塩酸塩の遊離塩基) 濃度、薬物動態パラメータは、下図、下表のとおりである。



健康成人男子にインジセトロン塩酸塩錠 8 mgを経口投与した際の薬物動態パラメータ¹⁾

| Tmax (hr) | Cmax (ng/mL) | t _{1/2} (hr) | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) |
|-------------|--------------|-----------------------|-------------------------------|
| 1.21 ± 0.46 | 59.0 ± 20.3 | 4.40 ± 1.68 | 438.4 ± 238.1 |

6例の平均値 ± S. D.

抗悪性腫瘍剤を投与する患者を対象として、インジセトロン塩酸塩錠 8 mgを経口投与した場合の薬物動態パラメータは下表のとおりである。

悪性腫瘍患者にインジセトロン塩酸塩錠 8 mgを経口投与した際の薬物動態パラメータ²⁾

| Tmax (hr) | Cmax (ng/mL) | t _{1/2} (hr) | AUC _{0-∞} (μg·hr/mL) |
|-----------|--------------|-----------------------|-------------------------------|
| 2.8 ± 1.4 | 98.0 ± 61.5 | 8.20 ± 2.35 | 1.278 ± 0.994 |

8例の平均値 ± S. D.

2. 代謝・排泄

健康成人男子にインジセトロン塩酸塩錠 8 mgを、空腹時単回経口投与した場合、肝臓で主に代謝され、投与後48時間までの尿中には未変化体、水酸化体、脱メチル体及び水酸化脱メチル体がそれぞれ投与量の12.5%、32.9%、8.1%及び6.3%排泄された¹⁾。

3. 血漿蛋白結合率

健康成人男子にインジセトロン塩酸塩錠を1回16mg、1日2回、食前反復投与したときの未変化体の血漿蛋白結合率は約76%で、反復投与による影響はなかった³⁾。

注) 本剤の承認された1回用量は8mgである (「用法・用量」の項参照)。

〔臨床成績〕

二重盲検比較試験を含む148例の臨床試験成績は下表のとおりである。

| 試験 | 有効率* | 完全嘔吐抑制率** |
|---|---------------|---------------|
| シスプラチンを含む抗悪性腫瘍剤投与による悪心、嘔吐に対する抑制効果の有効率 (第Ⅱ相用量反応試験) ⁴⁾ | 25/36 (69.4%) | 20/36 (55.6%) |
| シスプラチンを含む抗悪性腫瘍剤投与による悪心、嘔吐に対する抑制効果の有効率 (第Ⅲ相二重盲検比較試験) ⁵⁾ | 54/72 (75.0%) | 47/72 (65.3%) |
| シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤投与による悪心、嘔吐に対する抑制効果の有効率 (第Ⅲ相臨床試験) ⁶⁾ | 38/40 (95.0%) | 34/40 (85.0%) |

* : 悪心、嘔吐に対するシスプラチン又はシスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤投与24時間後の総合評価を示すものであり、悪心なし又は嘔吐なしを示すものではない。

** : シスプラチン又はシスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤投与24時間後における嘔吐発現なしの症例数の割合。

分子式：C₁₇H₂₃N₃O・2HCl

分子量：386.32

融 点：約265℃(分解)

性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

干酸又は水に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

吸湿性である。

〔包 装〕

シンセロン[®]錠8mg：10錠 (PTP包装)

〔主要文献〕

- 1) 山田 禎 他：薬理と治療 32：807-813, 2004.
- 2) 忽滑谷直孝 他：薬理と治療 32：867-875, 2004.
- 3) 山田 禎 他：薬理と治療 32：815-821, 2004.
- 4) 仁井谷久暢 他：薬理と治療 32：823-838, 2004.
- 5) 忽滑谷直孝 他：薬理と治療 32：839-853, 2004.
- 6) 忽滑谷直孝 他：薬理と治療 32：855-865, 2004.
- 7) 谷口 偉 他：薬理と治療 32：799-806, 2004.
- 8) 谷口 偉 他：薬理と治療 32：789-797, 2004.

〔文献請求先〕

株式会社ヤクルト本社 医薬安全性情報部
医薬学術部 くすり相談室
〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21
銀座木挽ビル
電話：0120-589601
FAX：03-3544-8081

発 売 元 **株式会社ヤクルト本社**

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル

※※製造販売元 **杏林製薬株式会社**

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地