

(新聞発表用)

[原体：製造、製剤：製造]

1	販売名	原体：塩酸インジセトロン「ニッシン」 製剤：シンセロン錠 8mg
2	一般名	塩酸インジセトロン
3	申請者名	原体：日清ファルマ株式会社 製剤：日清キョーリン製薬株式会社
4	成分・分量	シンセロン錠 8mg (1錠中に塩酸インジセトロンとして8mg含有)
5	用法・用量	通常、成人には塩酸インジセトロンとして1回8mgを1日1回、 経口投与する。
6	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）
7	備考	「添付文書（案）」は別紙として添付 本剤は、5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗型の制吐剤である。

別紙

シンセロン<sup>®</sup>錠 8mg

添付文書（案）

2003年10月作成

日本標準商品分類番号

872391

5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤

劇薬  
指定医薬品  
要指示医薬品<sup>特)</sup>

シンセロン<sup>®</sup>錠8mg

Sinseron<sup>®</sup> Tablets

(塩酸インジセトロン錠)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

貯法：室温保存


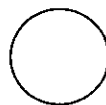
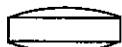
使用期限：3年(包装に使用期限を表示)

注) 注意—医師等の処方せん・指示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)	塩酸インジセトロン8mg		
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径: 7.1 mm	厚さ: 3.0 mm	
重量	126 mg		
識別コード (包装材料)	NK011		

【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、成人には塩酸インジセトロンとして1回8mg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＞

- (1) 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。
- (2) 癌化学療法各クールにおいて、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。

## 【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）

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な肝機能障害のある患者 [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]

### 2. 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. 副作用

申請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%)、頭痛(3.9%)、下痢(2.3%)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) 及び血清 ALT (GPT) 上昇 3.0% (13/436 例) 等であった。

#### (1) 重大な副作用

本剤では重大な副作用は認められていない。

#### (2) 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(頻度不明)：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-HT<sub>3</sub> 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。

#### (3) その他の副作用

	0.1～5%未満	5%以上
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(症)、白血球増多(症)、好中球増多(症)、好酸球減少、好酸球増多(症)、リンパ球減少、単球減少、単球増多(症)、血小板減少(症)、血小板増加	
肝臓	血清総蛋白減少、血清アルブミン低下、ビリルビン値上昇、血清コレステロール上昇、血清 AST (GOT) 上昇、血清 ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、ALP 低下、 $\gamma$ -GTP 上昇、血清 LDH 上昇、アミラーゼ上昇、アミラーゼ低下	
腎臓	尿蛋白陽性、ウレリノーゲン陽性、血尿、尿検査異常、BUN 上昇、血中尿酸上昇、血中ナトリウム低下、血清カリウム上昇、血清カルシウム低下	
その他	発疹、関節痛、排尿困難、悪寒、発熱、倦怠(感)、ほてり	体温上昇

### 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。

### 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が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 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を中止させること [動物実験(ラット)において乳汁への移行が報告されている]。

## 6. 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)。

## 7. 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。〕

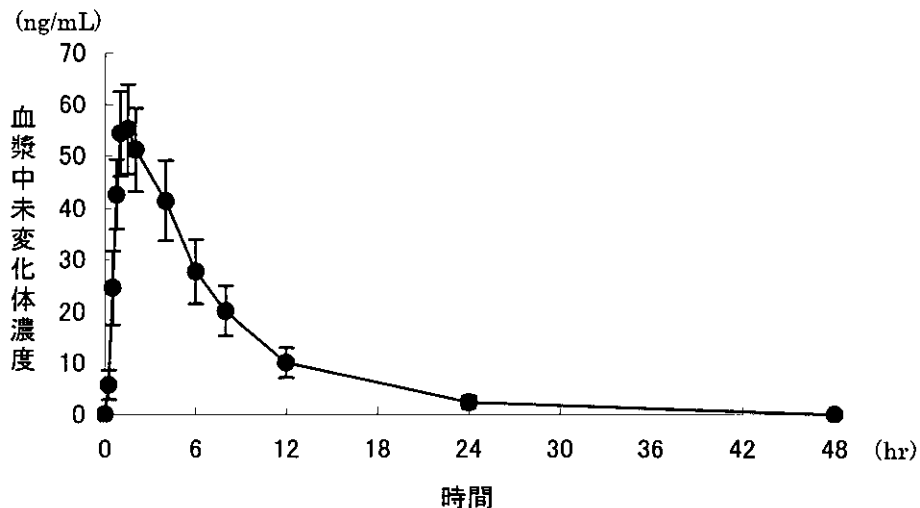
## 8. その他

- (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

健常成人男子に塩酸インジセトロン錠8mgを空腹時経口投与した場合の血漿中未変化体(塩酸インジセトロン遊離塩基)濃度は、下記のとおりである。



健常成人男子に塩酸インジセトロン錠8mgを経口投与した際の薬物動態パラメータ<sup>1)</sup>

Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
1.21±0.19	59.0±8.3	4.40±0.68	438.4±97.2

6例の平均値±S. E.

抗悪性腫瘍剤を投与する悪性腫瘍患者を対象として、塩酸インジセトロン錠8mgを経口投与した場合の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

悪性腫瘍患者に塩酸インジセトロン錠8mgを経口投与した際の薬物動態パラメータ<sup>2)</sup>

Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (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

健常成人男子に塩酸インジセトロン錠 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<sup>1)</sup>。

## 3. 血漿蛋白結合率

健常成人男子に塩酸インジセトロン錠を 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<sup>3)</sup>。

### 【臨床成績】

承認申請時における、二重盲検比較試験を含む 148 例の臨床試験成績は以下のとおりである。

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） <sup>4)</sup>	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） <sup>5)</sup>	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） <sup>6)</sup>	38/40 (95.0%)	34/40 (85.0%)

有効率\*：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。

完全嘔吐抑制率\*\*：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後 24 時間における嘔吐発現なしの症例数の割合

### 【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 分後に塩酸インジセトロン 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<sup>7)</sup>。
- 2) フェレットに塩酸インジセトロン 0.1 及び 1mg/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<sup>8)</sup>。

##### (2) シクロホスファミド誘発嘔吐に対する作用

フェレットに塩酸インジセトロン 1mg/kg を経口投与し、その 30 分後にシクロホスファミド 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<sup>8)</sup>。

## 2. 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用

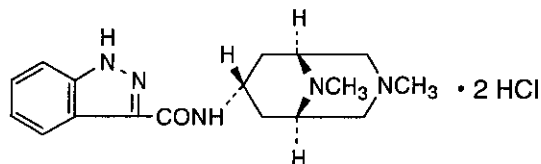
- (1) 5-HT<sub>3</sub> 受容体への親和性：塩酸インジセトロンはラット大脳皮質膜画分に対する [<sup>3</sup>H] GR65630 結合を抑制し (K<sub>i</sub>:1.82nmol/L)、その親和性は塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸アザセトロンとほぼ同程度であった<sup>9)</sup>。
- (2) 2-メチルセロトニン (2-Me-5-HT) 誘発徐脈：塩酸インジセトロンはラットへの経口投与により、2-Me-5-HT による一過性の徐脈を抑制した。その効力は塩酸グラニセトロン或いは塩酸オンダンセトロンより 20 倍以上強く、塩酸アザセトロンとほぼ同程度であった<sup>9)</sup>。また、塩酸インジセトロンをラットへ経口投与 (1mg/kg) した時の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用は 24 時間持続した。

## 3. その他の受容体に対する作用

- (1) 5-HT<sub>4</sub> 受容体：塩酸インジセトロンは、ラット摘出食道粘膜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-HT<sub>4</sub> 受容体作動薬) による弛緩を抑制し、5-HT<sub>4</sub> 受容体拮抗作用を示した (pA<sub>2</sub>:7.01)<sup>10)</sup>。
- (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<sub>i</sub>:0.29 μmol/L)<sup>11)</sup>、ラットに塩酸インジセトロン 1mg/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及び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られなかった<sup>12)</sup>。
- (3) その他の受容体：その他の受容体 (5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>、アドレナリン-α<sub>1</sub>、-α<sub>2</sub>、-β、ドパミン-D<sub>1</sub>、-D<sub>2</sub> 受容体) に対する親和性は認められなかった<sup>11)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：塩酸インジセトロン、Indisetrone Dihydrochloride

化学名：N-(3,9-dimethyl-endo-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-7-yl)-1H-indazole-3-carboxamide dihydrochloride

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O·2HCl

分子量：386.32

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

本品はギ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。

本品は、吸湿性である。

融点：約 265℃ (分解)

### 【包装】

シンセロン<sup>®</sup>錠 8mg : 10錠 (PTP 包装)

**【主要文献】**

- 1) 日清キョーリン製薬社内資料
- 2) 日清キョーリン製薬社内資料
- 3) 日清キョーリン製薬社内資料
- 4) 日清キョーリン製薬社内資料
- 5) 日清キョーリン製薬社内資料
- 6) 日清キョーリン製薬社内資料
- 7) 日清キョーリン製薬社内資料
- 8) 日清キョーリン製薬社内資料
- 9) 日清キョーリン製薬社内資料
- 10) 日清キョーリン製薬社内資料
- 11) 日清キョーリン製薬社内資料
- 12) 日清キョーリン製薬社内資料

**【資料請求先】**

日清キョーリン製薬株式会社 薬制部 医薬情報課  
〒101-0054 東京都千代田区神田錦町 3-1 FAX : 03-5259-XXXX

**【お問い合わせ先】**

日清キョーリン製薬株式会社 TEL:03-5259-XXXX