

消化管運動改善剤

ナウゼリン®ドライシロップ 1%

NAUZELIN® Dry Syrup 1%
ドンペリドンドライシロップ

承認番号	21900AMX01297
薬価収載	2007年12月
販売開始	1982年 9月
再審査結果	1990年 9月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照
- 3) 消化管出血、機械的イレウス、消化管穿孔の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 4) プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍(プロラクチノーマ)の患者〔抗ドパミン作用によりプロラクチン分泌を促す。〕

【組成・性状】

1. 組成

有効成分	1g中日局ドンペリドン10mg
添加物	グリセリン脂肪酸エステル、日局軽質無水ケイ酸、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、日局白糖、日局ヒドロキシプロピルセルロース

(本剤1g中に日局白糖約980mgを含有する。)

2. 製剤の性状

外 観	におい	味	識別記号
白色・粉末を含む微細な粒子	無 臭	甘 味	KH310 (分包シートに表示)

(本剤は、用時水で懸濁して服用するシロップ剤である。)

【効能・効果】

下記疾患および薬剤投与時の消化器症状(悪心、嘔吐、食欲不振、腹部膨満、腹痛)

- 小児：○周期性嘔吐症、乳幼児下痢症、上気道感染症
○抗悪性腫瘍剤投与時

【用法・用量】

小児：通常、ドンペリドンとして1日1.0~2.0mg/kgを用時水で懸濁し、1日3回食前に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日投与量はドンペリドンとして30mgを超えないこと。また、6才以上の場合にはドンペリドンとして1日最高用量は1.0mg/kgを限度とすること。

【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) 小児〔小児等への投与〕の項参照
- 2) 肝障害又は腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕

※ 3) 心疾患のある患者〔QT延長があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与により、間脳の**内分泌機能調節異常、錐体外路症状**等の副作用があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、有効性と安全性を十分考慮のうえ使用すること。

2) 眠気、めまい・ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に注意させること。

※ 3. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。〔薬物動態〕の項参照

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノチアジン系精神神経用剤 プロクロペラジン クロルプロマジン チエチルペラジン等 ブチロフェノン系製剤 ハロペリドール等 ラウロフィアルカロイド製剤 レセルピン等	内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現しやすくなる。	フェノチアジン系精神神経用剤、ブチロフェノン系製剤は中枢性の抗ドパミン作用を有し、ラウロフィアルカロイド製剤は中枢でカテコールアミンを枯渇させる。一方、本剤は血液-脳関門を通過しにくい強い抗ドパミン作用を有する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	ジギタリス製剤飽和時の指標となる悪心、嘔吐、食欲不振症状を不顕化することがある。ジギタリス製剤の血中濃度のモニターを行う。	本剤は制吐作用を有する。
抗コリン剤 ブチルスコラミン臭化物 チキジウム臭化物 チメピジウム臭化物水和物等	本剤の胃排出作用が減弱することがある。症状により一方を減量、中止する。又は必要に応じて間隔をあけて投与する。	抗コリン剤の消化管運動抑制作用が本剤の消化管運動亢進作用と拮抗する。
制酸剤 H ₂ 受容体拮抗剤 シメチジン ラニチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、両剤の投与時間を考慮する。	胃内pHの上昇により、本剤の消化管吸収が阻害される。
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇する。また、エリスロマイシンとの併用においては、QT延長が報告されている。	左記薬剤の強力又は中程度のCYP3A4阻害作用により本剤の代謝が阻害される。

4. 副作用

〈小児〉(主としてドライシロップによる)

承認時及び使用成績調査において、3,502例中、副作用の発現例は19例(発現率0.5%)で、24件であった。主な副作用は下痢9件(0.3%)、錐体外路障害、眠気、発疹各2件(0.06%)等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用

※ (1) ショック、アナフィラキシー(発疹、発赤、呼吸困難、顔面浮腫、口唇浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (2) 後屈頸、眼球側方発作、上肢の伸展、振戦、筋硬直等の**錐体外路症状**(0.03%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。なお、これらの症状が強い場合には、抗パーキンソン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- (3) **意識障害、痙攣**があらわれることがあるので、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。
- (4) AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う**肝機能障害、黄疸**があらわれることがあるので、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

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
 なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝 臓		肝機能異常 〔AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, ビル ルビン, AI-P, LDH上昇等〕	
内分泌		女性化乳房 、 プロラクチン上昇、 乳汁分泌、 乳房膨満感、 月経異常	
消化器	下痢	便秘、腹痛、 腹部圧迫感、 口渇、胸やけ、 悪心、嘔吐、 腹部膨満感	腹部不快感、 腹鳴、腸痙攣
※ 循環器		心悸亢進	QT延長
皮 膚		蕁麻疹、発疹、 癢痒	
その他		口内のあれ、 発汗、眠気、 動揺感、 めまい・ふらつき	

(頻度は成人、錠剤・細粒を含む)

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 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投与しないこと。〔動物実験(ラット)で骨格、内臓異常等の催奇形作用が報告されている。〕
- 2) 授乳中の婦人には大量投与を避けること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児において錐体外路症状、意識障害、痙攣が発現することがあるため、特に1才以下の乳児には用量に注意し、3才以下の乳幼児には7日以上連用を避けること。
 また、脱水状態、発熱時等では特に投与後の患者の状態に注意すること。

8. 過量投与

錐体外路症状、めまい、見当識障害が起こるおそれがある(特に小児では起きやすい)。過量服用時には活性炭投与等適切な処置を行い、一般的な支持・対症療法を実施する。錐体外路症状に対しては抗パーキンソン剤を投与するなど適切な処置を行う。

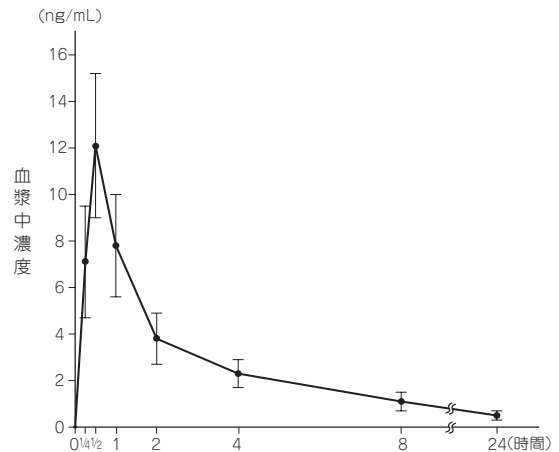
9. その他の注意

外国において本剤による重篤な心室性不整脈及び突然死が報告されている。特に高用量を投与している患者又は高齢の患者で、これらのリスクが増加したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 吸収¹⁾

健康成人10名にドンペリドン10mg(ドライシロップ剤)を単回経口投与した場合の血漿中濃度の推移は下図のとおりである。主薬の濃度はradioimmunoassay法により測定した。



薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr) [*]		V _d ^{**} (L)	CL _{total} ^{**} (mL/min)
			α	β		
12.1 ±3.1	0.5 ±0.0	39.2 ±10.9	0.61 ±0.14	8.94 ±2.12	439 ±67.7	947 ±256

mean±S.D.

* T_{max}、T_{1/2}は実測値より別途算出。

** V_d、CL_{total}はベルギーでの試験成績(ドンペリドン10mg i.v.)²⁾。

2. 分布

●体組織への分布(参考:ラットでのデータ)³⁾

ラットに¹⁴C-ドンペリドン2.5mg/kgを経口及び静脈内投与したときの組織内分布はいずれも腸管組織、肝臓、脾臓等に高濃度に分布したが、脳への分布は極めて低かった。また、蓄積性も認められなかった。

●通過性・移行性(参考:ラットでのデータ)³⁾

血液-脳関門通過性	¹⁴ C-ドンペリドン2.5mg/kgをラットに経口投与したところ、脳内放射能濃度は投与後0.25~1時間で最高となり、その後定常状態に達した時点では血漿中放射能の約1/5であった。
血液-胎盤関門通過性	¹⁴ C-ドンペリドン2.5mg/kgを妊娠ラットに静脈内又は経口投与したところ、胎盤内放射能は投与1時間後に最高となり、母体血漿中放射能に比べ静脈内投与では2.7倍、経口投与では2倍であった。
母乳中への移行性	¹⁴ C-ドンペリドン2.5mg/kgを授乳ラットに投与したところ、乳汁中放射能は静脈内投与後30分、経口投与後1~2時間で最高に達した。

●蛋白結合率(参考:ベルギーでの*in vitro*試験データ)²⁾

添加濃度 (ng/mL)	10	100
血漿蛋白結合率 (%)	91.8	93.0

3. 代謝・排泄(参考:ベルギーでの*in vitro*試験データ及び試験成績)⁴⁾⁵⁾

*in vitro*試験において、本剤の代謝には、肝チトクロームP-450(CYP3A4)が約50%関与することが示された。健康成人3名に¹⁴C-ドンペリドン40mgを経口投与した場合、4日以内に総放射能の約95%が排泄された。なお、尿中と糞中への排泄の割合は約3:7であった。尿中への排泄は、投与後24時間以内に大部分が排泄され、24時間後の尿中排泄率は投与量の29.5%であった。一方、糞中には投与量の約66%が投与後4日以内に排泄された。尿中の主代謝物は酸化的N-脱アルキル化で生じた2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazole-1-propanoic acidとその抱合体であり、ドンペリドン未変化体の尿中排泄率は投与量のわずか0.39%であった。糞中の主な代謝物は水酸化ドンペリドンであり、未変化体は投与量の約10%であった。

※ 4. 相互作用(外国人データ)

健康成人を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。

1) イトラコナゾール⁶⁾

本剤(経口剤)20mg^注とイトラコナゾール(200mg/日、5日間反復投与)を併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ2.7倍及び3.2倍増加した。

2) エリスロマイシン

本剤(経口剤、10mg/回、1日4回^注、5日間反復投与)とエリスロ

マイシン(500mg/日、1日3回、5日間反復投与)を併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC(AUC₀₋₈及びAUC_{0-12h,ss})はそれぞれ約142%及び約167%増加した。

同試験において、QT延長が認められ、その最大値[95%信頼区間]は本剤単独投与では7.52ms[0.602-14.435]、エリスロマイシン単独投与では9.19ms[1.678-16.706]、併用投与では14.26ms[8.014-20.505]であった。

注)本剤の成人における承認された用法・用量は1回10mg、1日3回である。

【臨床成績】⁷⁾⁸⁾

国内29施設で総計236例の小児を対象に実施された経口剤(錠剤、ドライシロップ)の臨床試験における消化器系不定愁訴に対する有効率は、周期性嘔吐症83.1%(49/59)、上気道感染症89.7%(52/58)、抗悪性腫瘍剤投与時61.5%(8/13)であった。(ドライシロップ投与例は177例で有効率は76.8%であった。)

【薬効薬理】

上部消化管並びにCTZに作用し、抗ドパミン作用により薬効を発現する。なお、生化学的実験等により血液-脳関門を通過しにくいことが確かめられている。

1. 消化管運動に及ぼす作用

1) 胃運動促進作用⁹⁾

収縮頻度やトーンに影響を及ぼさず、胃の律動的な収縮力を長時間(約2時間)増大する。(イヌ)

2) 胃・十二指腸協調運動促進作用¹⁰⁾

胃の自動運動を増大させると同時に、胃前庭部-十二指腸協調運動を著明に促進する。(モルモット摘出胃)

3) 胃排出能の正常化作用¹¹⁾¹²⁾

各種上部消化管疾患患者を対象とした試験で、胃排出能遅延例(胃潰瘍症例を含む)に対しては促進的に、逆に亢進例に対しては抑制的に作用し、障害されている胃排出能を正常化することが認められている。

4) 下部食道括約部圧(LESP)の上昇作用¹³⁾¹⁴⁾

本剤のLESP上昇作用はガストリンやコリン作動性薬剤に比べて長時間持続する。(イヌ、ヒト)

2. 選択的な制吐作用^{15)~17)}

第4脳室底に位置するCTZ(化学受容器引き金帯)の刺激を介して誘発される各種薬物(アポモルフィン、レボドパ、モルヒネ等)による嘔吐を低用量で抑制する(イヌ)。なお、条件回避反応等の中枢神経系に対する作用のED₅₀と制吐作用のED₅₀との間には極めて大きな分離が認められ、選択的な制吐作用を示す。

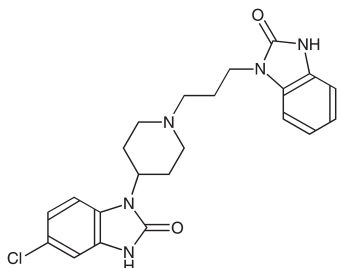
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ドンペリドン Domperidone

※ 化学名: 5-Chloro-1-[1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)propyl]piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

分子式: C₂₂H₂₄ClN₅O₂=425.91

化学構造式:



性状: 白色~微黄色の結晶性の粉末又は粉末である(においはなく、わずかに苦味を呈する)。

溶解性: 酢酸(100)に溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、2-プロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約243℃(分解)

分配係数: logP_{oct}=3.20

測定法: フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

ナウゼリンドライシロップ1%:[分包装] 1g×600包
[バラ] 120g、600g

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献) (文献請求No.)

- 社内資料: 勝 健一, 他: ドライシロップ剤と錠剤のヒトにおける生物学的同等性について
- Heykants J., et al.: Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin., **6**, (1), 61, (1981) 000-582
- Michiels M., et al.: Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin., **6**, (1), 37, (1981) 002-982
- 社内資料: ドンペリドンの代謝について
- Meuldermans W., et al.: Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin., **6**, (1), 49, (1981) 000-586
- Yoshizato T., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., **68**, (9), 1287, (2012) 027-457
- 岩波文門, 他: 小児科臨床, **34**, (4), 931, (1981) 002-964
- 前田和一, 他: 新薬と臨床, **29**, (11), 1845, (1980) 002-965
- 藤井一元, 他: 日本平滑筋学会雑誌, **16**, (1), 37, (1980) 002-951
- Schuurkes J. A. J., et al.: Scand. J. Gastroenterol., **16**, (suppl. 67), 33, (1981) 002-943
- Harasawa S., et al.: 内科宝函, **28**, (3), 67, (1981) 002-945
- 原沢 茂, 他: 臨床成人病, **13**, (11), 2313, (1983) 001-636
- 本郷道夫, 他: 医学と薬学, **4**, (5), 665, (1980) 002-941
- 白羽 誠, 他: 医学と薬学, **4**, (4), 533, (1980) 002-939
- 周藤勝一, 他: 応用薬理, **21**, (2), 179, (1981) 002-942
- Shuto K., et al.: J. Pharm. Dyn., **3**, (12), 709, (1980) 002-954
- Niemegeers C. J. E., et al.: Arch. Int. Pharmacodyn., **244**, (1), 130, (1980) 002-934

※※(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

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下さい。

協和キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

IG