

消化管運動改善剤

ナウゼリン[®]OD錠 5

ナウゼリン[®]OD錠 10

NAUZELIN[®]OD Tablets
ドンペリドン口腔内崩壊錠

	5mgOD錠	10mgOD錠
承認番号	22300AMX00794	22300AMX00793
薬価収載	2011年11月	2011年11月
販売開始	2011年12月	2011年12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

品名	ナウゼリンOD錠5	ナウゼリンOD錠10
有効成分	1錠中日局ドンペリドン5mg	1錠中日局ドンペリドン10mg
添加物	アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、エチルセルロース、黄色三酸化鉄、日局クロスポビドン、日局軽質無水ケイ酸、香料、日局ステアリン酸マグネシウム、日局ヒドロキシプロピルセルロース、日局D-マンニトール	

2. 製剤の性状

品名	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	表面	裏面	側面	色調剤皮	識別記号
ナウゼリンOD錠5	6.0	2.3	0.08				ごくうすい黄色素錠	KH312 (錠剤本体、PTPシートに表示)
ナウゼリンOD錠10	7.0	2.6	0.12				ごくうすい黄色素錠	KH313 (錠剤本体、PTPシートに表示)

お知らせ: 本剤の錠剤表面に斑点が認められることがありますが、これは使用色素によるものであり、品質に影響はありません。

【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、上腹部不快感、腹痛、胸やけ、嘔気)

- 成人:** ○慢性胃炎、胃下垂症、胃切除後症候群
○抗悪性腫瘍剤またはレボドパ製剤投与時
- 小児:** ○周期性嘔吐症、上気道感染症
○抗悪性腫瘍剤投与時

【用法・用量】

成人: 通常、ドンペリドンとして1回10mgを1日3回食前に経口投与する。ただし、レボドパ製剤投与時にはドンペリドンとして1回5~10mgを1日3回食前に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児: 通常、ドンペリドンとして1日1.0~2.0mg/kgを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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からは吸収されないため、唾液又は水で飲み込むこと。〔適用上の注意〕の項参照

【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 プロクロルペラジン クフルプロマジン 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 ラウオリアアルカロイド製剤 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、ラウオリア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 ブリスコプラミン臭化物 チキジウム臭化物 チメジウム臭化物 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ので、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。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 イトラコゾール 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

〈成人〉(主としてナウゼリン錠(普通錠)、細粒による)
承認時及び使用成績調査において、26,605例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は227例(発現率0.9%)で、257件であった。

主な副作用は下痢、便秘、胸やけ、嘔吐等の消化器系102件(0.4%)、乳汁分泌、女性化乳房等の内分泌系48件(0.2%)等であった。(再審査終了時：1990年9月)

〈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：1990年9月)

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, ビリルビン, 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、瘙癢	
その他		口内のあれ、発汗、眠気、動揺感、めまい・ふらつき	

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. 適用上の注意

1) 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。〕

2) 服用時

本剤は舌の上のせ、唾液を浸潤させて、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

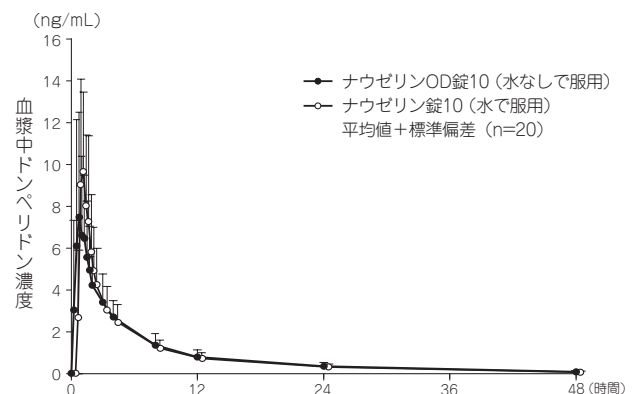
10. その他の注意

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。

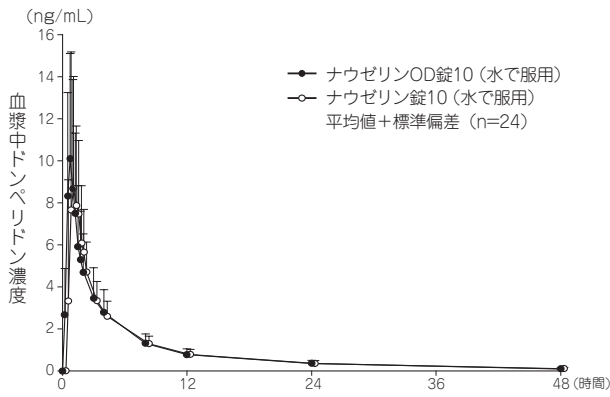
【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人にナウゼリンOD錠10(水なしで服用、水で服用)又はナウゼリン錠10(水で服用)を絶食下単回経口投与した場合の血漿中ドンペリドン濃度は以下のとおりであった。ナウゼリンOD錠10は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれにおいても、ナウゼリン錠10(水で服用)と生物学的に同等であることが確認された。血漿中ドンペリドン濃度はLC/MS/MS法により測定した。



ナウゼリンOD錠10(水なしで服用)とナウゼリン錠10(水で服用)を単回経口投与した場合の血漿中ドンペリドン濃度推移



ナウゼリンOD錠10(水で服用)とナウゼリン錠10(水で服用)を単回経口投与した場合の血漿中ドムペリドン濃度推移

ナウゼリンOD錠10とナウゼリン錠10を単回経口投与した場合の薬物動態パラメータ

	用量	投与製剤	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
水なし投与 (N=20)	10mg	ナウゼリンOD錠10	10.7 ±4.6	1.40 ±1.67	42.0 ±12.7	11.3 ±1.6
		ナウゼリン錠10*	11.5 ±4.6	0.738 ±0.250	40.6 ±12.0	10.9 ±1.9
水あり投与 (N=24)	10mg	ナウゼリンOD錠10	12.1 ±5.1	0.854 ±0.521	44.3 ±13.3	12.1 ±1.8
		ナウゼリン錠10	12.6 ±5.5	0.948 ±0.500	43.2 ±10.4	11.8 ±1.6

平均値±標準偏差 *水で服用

2. 分布

●体組織への分布(参考:ラットでのデータ)¹⁾

ラットに¹⁴C-ドムペリドン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)¹⁾

血液-脳関門通過性	¹⁴ C-ドムペリドン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-ドムペリドン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-ドムペリドン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)³⁾⁴⁾

*in vitro*試験において、本剤の代謝には、肝チトクロームP450(CYP3A4)が約50%関与することが示された。健康成人3名に¹⁴C-ドムペリドン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、ドム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ムペリドンであり、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⁵⁾

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(AUC_τ及びAUC_{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】

国内120施設で総計931例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

(成人)^{6)~8)}

1. 消化器系疾患に伴う不定愁訴

国内91施設で総計695例について実施された経口剤(普通錠)の臨床試験(二重盲検比較試験を含む)で慢性胃炎67.4%(277/411)、胃下垂症74.2%(23/31)、胃切除後症候群では85.7%(6/7)の有効率を示した。

2. 薬剤投与時に伴う不定愁訴

○抗悪性腫瘍剤投与時

国内49施設で総計390例について実施された経口剤(普通錠)の臨床試験で55.4%(216/390)の有効率を示した。

○レボドパ製剤投与時

国内29施設で総計238例について実施された経口剤(普通錠)の臨床試験で89.1%(212/238)の有効率を示した。

(小児)⁹⁾¹⁰⁾

国内29施設で総計236例について実施された経口剤(普通錠、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。

【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¹¹⁾

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¹²⁾

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¹³⁾¹⁴⁾

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¹⁵⁾¹⁶⁾

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^{17)~19)}

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。

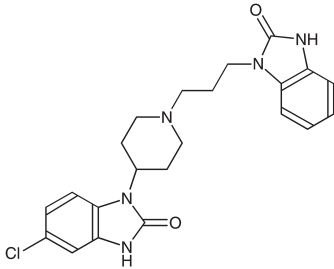
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ドンペリドン Domperidone

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

【取扱い上の注意】

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがありますが、これは使用色素によるものであり、品質に影響はありません。

【包装】

ナウゼリンOD錠5：[PTP]100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)
ナウゼリンOD錠10：[PTP]100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) Michiels M., et al.: Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin., 6 , (1), 37, (1981)	002-982
2) Heykants J., et al.: Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin., 6 , (1), 61, (1981)	000-582
3) 社内資料：ドンペリドンの代謝について	
4) Meuldermans W., et al.: Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin., 6 , (1), 49, (1981)	000-586
※ 5) Yoshizato T., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 68 , (9), 1287, (2012)	027-457
6) 三好秋馬, 他: 診療と新薬, 17 , (11), 2923, (1980)	002-919
7) 棟久龍夫, 他: 医学と薬学, 3 , (6), 867, (1980)	002-908
8) 長岡正範, 他: 新薬と臨床, 29 , (11), 1818, (1980)	002-903
9) 岩波文門, 他: 小児科臨床, 34 , (4), 931, (1981)	002-964
10) 前田和一, 他: 新薬と臨床, 29 , (11), 1845, (1980)	002-965
11) 藤井一元, 他: 日本平滑筋学会雑誌, 16 , (1), 37, (1980)	002-951
12) Schuurkes J. A. J., et al.: Scand. J. Gastroenterol., 16 , (suppl. 67), 33, (1981)	002-943
13) Harasawa S., et al.: 内科宝函, 28 , (3), 67, (1981)	002-945
14) 原沢 茂, 他: 臨床成人病, 13 , (11), 2313, (1983)	001-636
15) 本郷道夫, 他: 医学と薬学, 4 , (5), 665, (1980)	002-941
16) 白羽 誠, 他: 医学と薬学, 4 , (4), 533, (1980)	002-939
17) 周藤勝一, 他: 応用薬理, 21 , (2), 179, (1981)	002-942
18) Shuto K., et al.: J. Pharm. Dyn., 3 , (12), 709, (1980)	002-954
19) 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 くすり相談窓口
〒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