

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成



剤形	外用剤（坐剤）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	ナウゼリン坐剤 10：1個中 日局ドンペリドン を 10mg 含有 ナウゼリン坐剤 30：1個中 日局ドンペリドン を 30mg 含有 ナウゼリン坐剤 60：1個中 日局ドンペリドン を 60mg 含有
一般名	和名：ドンペリドン 洋名：Domperidone
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1982年6月15日 薬価基準収載年月日：1982年8月12日 発売年月日：1982年9月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 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） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2019年7月改訂の添付文書（第10版）の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	16. その他	9
1. 開発の経緯		1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性		1
II. 名称に関する項目	V. 治療に関する項目	
1. 販売名	1. 効能・効果	10
2. 一般名	2. 用法・用量	10
3. 構造式又は示性式	3. 臨床成績	10
4. 分子式及び分子量	VI. 薬効薬理に関する項目	
5. 化学名（命名法）	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2. 薬理作用	14
7. CAS 登録番号	VII. 薬物動態に関する項目	
III. 有効成分に関する項目	1. 血中濃度の推移・測定法	18
1. 物理化学的性質	2. 薬物速度論的パラメータ	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3. 吸収	20
3. 有効成分の確認試験法	4. 分布	20
4. 有効成分の定量法	5. 代謝	21
IV. 製剤に関する項目	6. 排泄	22
1. 剤形	7. トランスポーターに関する情報	23
2. 製剤の組成	8. 透析等による除去率	23
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	1. 警告内容とその理由	24
5. 製剤の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
6. 溶解後の安定性	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	24
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	24
8. 溶出性	5. 慎重投与内容とその理由	24
9. 生物学的試験法	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	7. 相互作用	25
11. 製剤中の有効成分の定量法	8. 副作用	26
12. 力価	9. 高齢者への投与	29
13. 混入する可能性のある夾雑物	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11. 小児等への投与	29
15. 刺激性	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29

13.過量投与	29
14.適用上の注意	29
15.その他の注意	30
16.その他	30
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	
1.薬理試験	31
2.毒性試験	32
Ⅹ. 管理的事項に関する項目	
1.規制区分	34
2.有効期間又は使用期限	34
3.貯法・保存条件	34
4.薬剤取扱い上の注意点	34
5.承認条件等	34
6.包装	34
7.容器の材質	35
8.同一成分・同効薬	35
9.国際誕生年月日	35
10.製造販売承認年月日及び承認番号	35
11.薬価基準収載年月日	35
12.効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	35
13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
14.再審査期間	35
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16.各種コード	36
17.保険給付上の注意	36
ⅩⅠ. 文献	
1.引用文献	37
2.その他の参考文献	38
ⅩⅡ. 参考資料	
1.主な外国での発売状況	39
2.海外における臨床支援情報	39
ⅩⅢ. 備考	
その他の関連資料	40

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

ナウゼリンの主薬であるドンペリドンは、1974年ベルギーのJanssen社で合成されたベンズイミダゾロン系の化合物である。Janssen社ではハロペリドール、プロクロルペラジン等の神経遮断剤に認められる強力な制吐作用に注目し、中枢への影響が少なく選択的な制吐作用を示す薬剤を開発することを目的として各種化合物を合成し、その中から選び出したドンペリドンが血液-脳関門を通過しにくく選択的な制吐作用を示すのみならず、胃運動亢進作用、胃内容排出促進作用等を併せ持つことを確認した。

その後、ベルギー及び他のヨーロッパ諸国において上記薬理作用に基づく臨床試験が実施され、消化器機能障害、術後に伴う消化器不定愁訴、薬剤（抗悪性腫瘍剤、レボドパ製剤）投与時の不定愁訴、小児科領域における各種疾患に伴う嘔吐に有効であることが確認され、ベルギーで1978年に承認されたのをはじめとして各国で次々と承認された。

一方、本邦においては当社がJanssen社からドンペリドンを導入して1977年より開発に着手し、前臨床試験での安全性と有効性を確認の後に、成人では錠剤（普通錠）、坐剤、小児ではドライシロップを主とした経口剤と坐剤により各領域で臨床試験（5つの二重盲検比較試験を含む）が実施されてその有用性が確認され、1982年6月15日に承認を得た。なお、成人用のナウゼリン坐剤60は当初“胃・十二指腸手術後の消化器症状”にのみ認められていたが、その後“抗悪性腫瘍剤投与時の消化器症状”に対しても追加承認を得た（1985年10月15日）。

2.製品の治療学的・製剤学的特性

1. 抗ドパミン作用を有し、CTZ（chemoreceptor trigger zone）に作用し、強い制吐作用を示す。（P.14-17 参照）
2. 胃運動、胃・十二指腸協調運動（*in vitro*）を促進し、胃排出能を正常化する。（P.14-15 参照）
3. 胃・十二指腸手術後（成人）、周期性嘔吐症（小児）、乳幼児下痢症（小児）、上気道感染症（小児）、抗悪性腫瘍剤投与時の消化器症状に奏効する。（P.10-13 参照）
4. 安全性（P.26-28 参照）

<成人>

承認時及び使用成績調査において、2,032例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は75例（発現率3.7%）で、96件であった。

主な副作用は下痢、便意、肛門不快感、挿入時違和感等の消化器系66件（3.3%）、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等の肝機能異常11件（0.5%）等であった。

（再審査終了時）

<小児>

承認時及び使用成績調査において、1,572例中、副作用の発現例は13例（発現率0.8%）で、14件であった。

主な副作用は下痢7件（0.5%）、腹痛3件（0.2%）等であった。（再審査終了時）

また、重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、錐体外路症状、意識障害、痙攣があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名 :

ナウゼリン®坐剤 10、ナウゼリン®坐剤 30、ナウゼリン®坐剤 60

(2) 洋名 :

NAUZELIN® Suppository10、NAUZELIN® Suppository30、NAUZELIN® Suppository60

(3) 名称の由来 :

強い制吐作用も有することから *nausea* (吐き気) と関連づけて命名

2.一般名

(1) 和名 (命名法) :

ドンペリドン (JAN)

(2) 洋名 (命名法) :

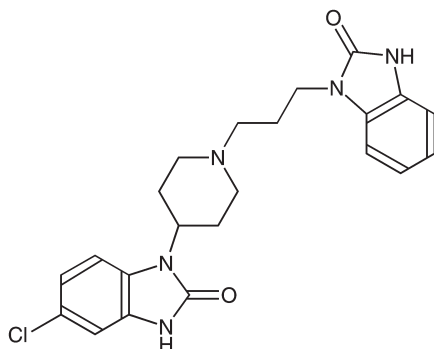
Domperidone (JAN,INN)

(3) ステム :

不明

3.構造式又は示性式

化学構造式 :



4.分子式及び分子量

分子式 : $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$

分子量 : 425.91

5.化学名（命名法）

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

6.慣用名、別名、略号、記号番号

開発治験番号：KW-5338

7.CAS 登録番号

57808-66-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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。）

(2) 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。

(3) 吸湿性：

なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：約 243°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

pKa₁：7.8（ピペリジン部分）

pKa₂：11.5（ベンズイミダゾロン部分）

(6) 分配係数：

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〕

(7) その他の主な示性値：

比吸光度：E_{1cm}^{1%}（287nm）= 283～291

〔乾燥後、10mg、イソプロパノール・0.1mol/L 塩酸試液混液（9：1）500mL〕

2.有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性は下記のとおりである。

保 存 条 件		保存期間	保存形態	結 果
室 温		36 ヶ月	褐色瓶 [気密]	変化なし
40℃		6 ヶ月	褐色瓶 [気密]	変化なし
60℃		30 日	褐色瓶 [気密]	変化なし
100℃		7 日	褐色瓶 [気密]	変化なし
25℃、80%RH		6 ヶ月	褐色瓶 [開放]	変化なし
40℃、80%RH		3 ヶ月	褐色瓶 [開放]	変化なし
室内散光下 (約 1,000 lx)		3 ヶ月	無色瓶 [気密]	変化なし
太 陽 光		3 日	無色瓶 [気密]	外観がわずかに変化した以外は変化なし
キセノンランプ (約 12 万 lx)		10 日	無色瓶 [気密]	
pH2, 4, 6, 8 の水溶液*	室温	30 日	褐色アンプル	変化なし
	40℃	30 日	褐色アンプル	変化なし
	室温散光下 (約 1,000 lx)	7 日	無色アンプル	薄層クロマトグラフィー に変化が認められた

* 本品は酸性側では溶けるがアルカリ性側では溶けないので pH2, 4, 6, 8 とした。

3.有効成分の確認試験法

日局ドンペリドンの「確認試験」による。

4.有効成分の定量法

日局ドンペリドンの「定量法」による。




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路：

外用剤（直腸内投与）

(2) 剤形の区別、外観及び性状：

品名	最大径 (mm)	長さ (mm)	重量 (g)	断面	色調 形状	識別記号
ナウゼリン坐剤 10	約 8	約 25	約 1.1		白色～ 帯黄白色 紡すい形	KH308 〔コンテナに表示〕
ナウゼリン坐剤 30	約 8	約 25	約 1.1			KH309 〔コンテナに表示〕
ナウゼリン坐剤 60	約 10	約 27	約 1.8			KH311 〔コンテナに表示〕

(3) 製剤の物性：

溶融機序：分泌液で徐々に溶ける。

溶融点：50～57℃

(4) 識別コード：

「IV. 1. (2) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：

該当しない

(6) 無菌の有無：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

ナウゼリン坐剤 10：1 個中に日局ドンペリドン 10mg 含有

ナウゼリン坐剤 30：1 個中に日局ドンペリドン 30mg 含有

ナウゼリン坐剤 60：1 個中に日局ドンペリドン 60mg 含有

(2) 添加物：

基剤 (水溶性)	日局マクロゴール 400、日局マクロゴール 1500、 日局マクロゴール 4000、日局マクロゴール 6000
添加物	ジブチルヒドロキシトルエン、日局酒石酸

(3) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

3.用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5.製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	36 ヶ月	アルミコンテナ	変化なし
40℃	6 ヶ月	アルミコンテナ	変化なし
40℃、80%RH	3 ヶ月	アルミコンテナ	変化なし
25℃、80%RH	3 ヶ月	塩ビコンテナ	変化なし
室内散光下 (約 1,000 lx)	3 ヶ月	塩ビコンテナ	変化なし
キセノンランプ (約 12 万 lx)	10 日	塩ビコンテナ	変化なし

6.溶解後の安定性

該当しない

7.他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

8.溶出性

該当資料なし

9.生物学的試験法

該当しない

10.製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

TLC

11.製剤中の有効成分の定量法

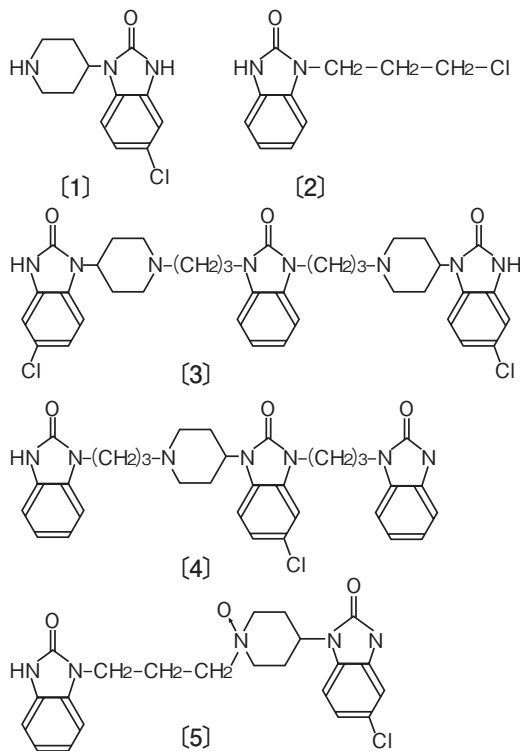
液体クロマトグラフィー

12.力価

該当しない

13.混入する可能性のある夾雑物

混入が予想される主な類縁物質には〔1〕～〔5〕がある。



14.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15.刺激性

該当資料なし

16.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

■ナウゼリン坐剤 60

成人：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、胸やけ）

- 胃・十二指腸手術後
- 抗悪性腫瘍剤投与時

■ナウゼリン坐剤 10 ナウゼリン坐剤 30

小児：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）

- 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

2. 用法・用量

■ナウゼリン坐剤 60

成人：通常、ドンペリドンとして1回60mgを1日2回直腸内に投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

■ナウゼリン坐剤 10 ナウゼリン坐剤 30

小児：3才未満の場合、通常ドンペリドンとして1回10mgを1日2～3回直腸内に投与する。

3才以上の場合、通常ドンペリドンとして1回30mgを1日2～3回直腸内に投与する。

なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

<成人>^{1～3)}

1. 国内18施設において、胃癌、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の消化管術後患者（胃全摘例は含まず）214例を対象とした臨床試験（二重盲検比較試験を含む）で、術後の消化器不定愁訴に対して有効率58.4%（125/214）を示した。
2. 国内13施設において実施された臨床試験で、抗悪性腫瘍剤投与時の消化器症状に対して有効率66.7%（152/228）を示した。

1) 城所 功, 他：臨床成人病, 11 (2), 325 (1981)

2) 馬島 尚, 他：新薬と臨床, 33 (8), 1193 (1984)

3) 富永 健：新薬と臨床, 33 (9), 1275 (1984)

<小児>^{4, 5)}

国内 38 施設で総計 210 例の小児を対象に実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験で総有効率 76.2% (160/210) を示した。疾患別の消化器不定愁訴に対する有効率は、周期性嘔吐症 88.6% (31/35)、上気道感染症 79.3% (46/58)、乳幼児下痢症 74.6% (44/59)、抗悪性腫瘍剤投与時 60.5% (23/38) であった。

4) 八代公夫, 他: 小児科臨床, 34 (5), 1137 (1981)

5) 岩波文門, 他: 小児科臨床, 34, (4), 931 (1981)

<参考: 補足データ>

<成人>

1) 術後症候群に対する成績^{1, 6)}

全国 18 施設において、胃癌、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の消化管術後患者（胃全摘例は含まず）を対象にナウゼリン坐剤 1 回 60mg を 1 日 2 回直腸内投与し術後の消化器症状に対する効果等を検討した臨床試験（二重盲検比較試験を含む）の結果、214 例中著効 28 例、有効 97 例、有効以上（著効＋有効）で 58.4% の成績を得た。

総合効果	著効	有効	やや有効	無効	悪化	有効以上 / 評価例数	有効率 (%)
例数 (%)	28 (13.1)	97 (45.3)	67 (31.3)	21 (9.8)	1 (0.5)	125 / 214	58.4

手術前の疾患の内訳

手術前疾患名	症例数 (%)
胃 癌	108 (50.5)
胃 潰 瘍	38 (17.8)
十 二 指 腸 潰 瘍	35 (16.4)
胃・十二指腸潰瘍	19 (8.9)
そ の 他	14 (6.6)

消化器症状に対する改善

症 状	改善例数 / 有症例数	改善率 (%)
悪 心	56 / 66	84.8
嘔 吐	25 / 29	86.2
食 欲 不 振	85 / 114	74.6
腹 部 膨 満 感	108 / 137	78.8
胸 や け	20 / 24	83.3

1) 城所 侑, 他: 臨床成人病, 11 (2), 325 (1981)

6) 城所 侑, 他: 診療と新薬, 17, 3447 (1980)

2) 薬剤による消化器系不定愁訴に対する成績^{2,3)}

抗悪性腫瘍剤による消化器系不定愁訴に対する成績

全国 13 施設、総症例数 228 例を対象に抗悪性腫瘍剤投与時に発現あるいは症状の増強した消化器症状（嘔気、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、胸やけなど）を主訴とする患者（成人）の治療効果を評価し、投与量は既承認（胃・十二指腸手術後の消化器症状）の 60mg 含有坐剤を 1 日 2 回直腸内投与を原則とした。その結果、228 例中著効 21 例、有効 131 例、有効以上（著効+有効）66.7%の成績を得た。

総合効果	著効	有効	やや有効	無効	増悪	有効以上 / 評価例数	有効率 (%)
例数 (%)	21 (9.2)	131 (57.5)	46 (20.2)	30 (13.2)	0 (0.0)	152 / 228	66.7

2) 馬島 尚, 他: 新薬と臨床, 33 (8), 1193 (1984)

3) 富永 健: 新薬と臨床, 33 (9), 1275 (1984)

<小児>

1) 小児科領域^{4,5,7,8)}

小児科領域において、ナウゼリン坐剤を 15 才以下の小児について上気道感染症、乳幼児下痢症、周期性嘔吐症、抗悪性腫瘍剤投与などに起因する悪心、嘔吐、食欲不振等の主症状を対象にその有効性等を評価検討した。その結果、全国 38 施設において評価対象例 210 例中、著効 65 例、有効 95 例、有効以上（著効+有効）76.2%の成績を得た。

基礎疾患別効果

疾患名 \ 総合効果	著効	有効	やや有効	無効	悪化	有効以上 / 評価例数	有効率 (%)
周期性嘔吐症	17	14	2	2	0	31/35	88.6
上気道感染症	18	28	5	6	1	46/58	79.3
乳幼児下痢症	19	25	5	9	1	44/59	74.6
抗悪性腫瘍剤投与時	9	14	10	5	0	23/38	60.5

剤形別効果

剤形 \ 総合効果	著効	有効	やや有効	無効	悪化	有効以上 / 評価例数	有効率 (%)
10mg 坐剤	35	34	8	13	1	69/ 91	75.8
30mg 坐剤	30	61	15	12	1	91/119	76.5

消化器症状に対する改善効果

症状	改善例 / 症例	改善率 (%)
悪心	141 / 203	69.5
嘔吐	163 / 210	77.6
食欲不振	111 / 203	54.7
腹部膨満	22 / 45	48.9
腹痛	46 / 88	52.3

- 4) 八代公夫, 他: 小児科臨床, 34 (5), 1137 (1981)
 5) 岩波文門, 他: 小児科臨床, 34, (4), 931 (1981)
 7) 松井 光, 他: 薬物療法, 13, 691 (1980)
 8) 神川 晃, 他: 新薬と臨床, 29, 1850 (1980)

※ (一部申請時資料参考)

2) 抗悪性腫瘍剤投与時の消化器症状に対する二重盲検比較試験⁹⁾
 (ドンペリドン錠剤との比較)

抗悪性腫瘍剤投与により消化器症状が認められた患者 112 例を対象に坐剤と錠剤の効果を二重盲検法で検討した。

総合効果 薬剤	著効	有効	やや 有効	無効	悪化	著効 / 評価症例 (有効率%)	有効以上 / 評価症例 (有効率%)
坐剤群	8	28	8	11	0	8 / 55 (14.5)	36 / 55 (65.5)
錠剤群	3	29	10	12	3	3 / 57 (5.3)	32 / 57 (56.1)

9) 神野大乘, 他: 新薬と臨床, 36, 563 (1987)

(3) 臨床薬理試験:

該当資料なし

(4) 探索的試験:

該当資料なし

(5) 検証的試験:

1) 無作為化並行用量反応試験:

該当資料なし

2) 比較試験:

該当資料なし

3) 安全性試験:

該当資料なし

4) 患者・病態別試験:

該当資料なし

(6) 治療的使用:

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験):

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要:

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

メトクロプラミド、アラクトニウムナパジシル酸塩、トリメブチンマレイン酸塩、イトプリド塩酸塩、モサプリドクエン酸塩水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

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 (イヌ) ¹⁰⁾

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。

2) 胃・十二指腸協調運動促進作用 (*in vitro* モルモット摘出胃) ¹¹⁾

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。

3) 胃排出能の正常化作用 ^{12, 13)}

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 (イヌ、ヒト) ^{14, 15)}

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。

2. 選択的な制吐作用 ^{16~18)}

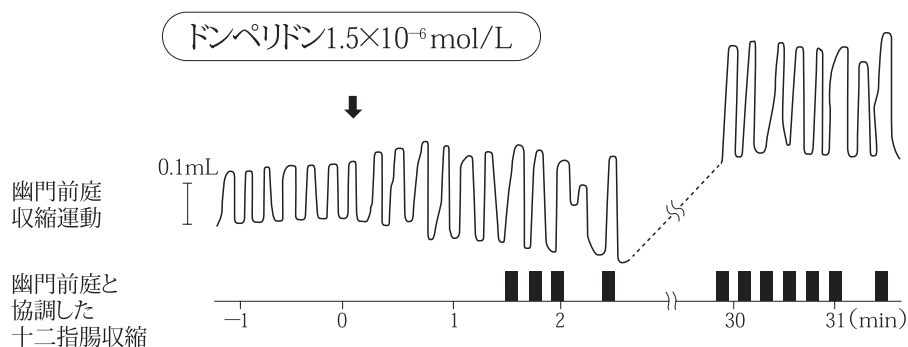
第 4 脳室底に位置する CTZ (化学受容器引き金帯) の刺激を介して誘発される各種薬物 (アポモルフィン、レボドパ、モルヒネ等) による嘔吐を低用量で抑制する (イヌ)。なお、条件回避反応等の中樞神経系に対する作用の ED₅₀ と制吐作用の ED₅₀ との間には極めて大きな分離が認められ、選択的な制吐作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

■ 消化管運動に及ぼす作用

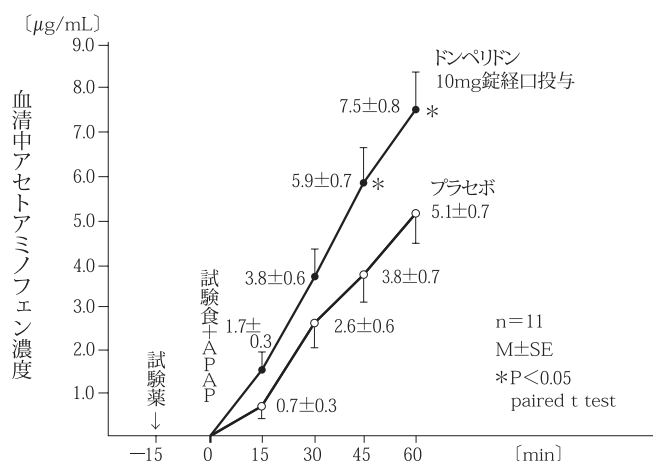
① 胃前庭部・十二指腸協調運動促進作用 (*in vitro* モルモット摘出胃) ¹⁹⁾

ドンペリドンの胃前庭部・十二指腸協調運動に及ぼす作用をモルモットの摘出胃を用いて検討した。その結果、ドンペリドンは幽門前庭部の収縮の振幅を増し、同じ頻度で十二指腸の収縮を誘導し、協調運動を著明に促進した。



② 胃排出促進作用²⁰⁾

上腹部不定愁訴として食欲不振、胃部膨満感、悪心、嘔吐など2項目以上を有し、しかも1週間以上持続している患者の胃排出能をアセトアミノフェン (APAP) 法で測定した結果、高度な胃排出遅延状態であることが確認された。これらの患者にドンペリドン 10mg の投与は胃排出能を有意に促進させた。

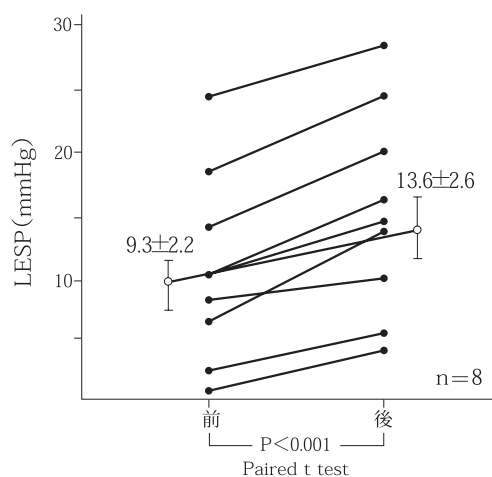


【本剤の承認された用法・用量（成人）】：

通常、ドンペリドンとして1回 60mg を1日 2回直腸内に投与する。
 （「V. 2. 用法・用量」の項参照）

③ 逆流性食道炎患者の LESp に及ぼす効果²¹⁾

逆流性食道炎患者の LESp を infused catheter 法で測定した。その結果、逆流性食道炎患者の LESp は 9.3 ± 2.2 mmHg で健常人 (21.3 ± 3.5 mmHg) と比較して低下していた。これらの症例にドンペリドン 20mg を経口投与することにより LESp は有意に上昇した。



【本剤の承認された用法・用量（成人）】：

通常、ドンペリドンとして1回60mgを1日2回直腸内に投与する。

（「V. 2. 用法・用量」の項参照）

■制吐作用（イヌ）

① アポモルフィンによる嘔吐に対する抑制作用¹⁶⁾

薬物	ED ₅₀ (mg/kg, p.o.)
ドンペリドン	0.034
メトクロプラミド	0.91
ハロペリドール	0.036

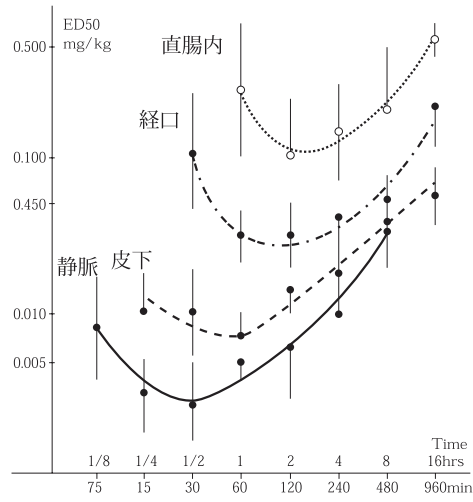
② レボドパ誘発嘔吐に対する抑制作用¹⁷⁾

薬物	ED ₅₀ (mg/kg, p.o.)
ドンペリドン	0.056
メトクロプラミド	1.4

③ 各種催吐剤の嘔吐に対するドンペリドンの抑制作用¹⁸⁾

催吐剤の種類	ED ₅₀ (mg/kg, i.v.)
ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩	0.0089
レボドパ	0.026
モルヒネ	0.036
硫酸銅	> 2.5

④ アポモルフィンによる嘔吐に対する各種投与経路の経時的抑制用量の変化¹⁸⁾



(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

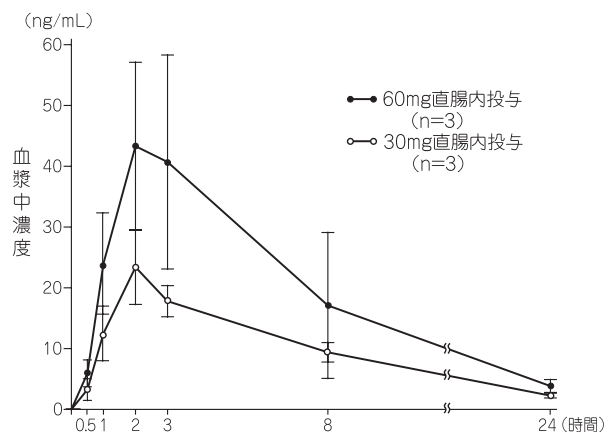
(2) 最高血中濃度到達時間：

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

単回投与²²⁾：

健康成人6名にドンペリドン 30mg 及び 60mg (各3名) を直腸内に単回投与した場合の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。主薬の濃度は radioimmunoassay 法により測定した。



薬物動態パラメータ

投与量	パラメータ	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	Vd* (L)	CL _{total} * (mL/min)
30mg		23.4	2	約 7	225.5	439 ± 67.7	947 ± 256
60mg		43.3	2	約 7	396.7		

mean±S.D.

*Vd、CL_{total} はベルギーでの試験成績 (ドンペリドン 10mg i.v.)²³⁾

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

併用薬の影響*

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²⁴⁾

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_r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（経口剤）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。

【本剤の承認された用法・用量（成人）】:

通常、ドンペリドンとして1回60mgを1日2回直腸内に投与する。
（「V. 2. 用法・用量」の項参照）

※:「VIII. 7. 相互作用」の項も参照のこと

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因:

該当資料なし

2.薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法:

<参考:ベルギーでの試験成績(ドンペリドン10mg i.v.) >²³⁾
3-compartment open model

(2) 吸収速度定数:

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ:

<参考:ベルギーでの試験成績 >²³⁾
絶食時の経口投与(60mg)のbioavailabilityは12.7%(静脈内投与を100とする)であり、投与量10~60mgの範囲では直線的に増加した。

【本剤の承認された用法・用量（成人）】:

通常、ドンペリドンとして1回60mgを1日2回直腸内に投与する。
（「V. 2. 用法・用量」の項参照）

(4) 消失速度定数:

<参考:ベルギーでの試験成績(ドンペリドン10mg i.v.) >²³⁾
K_{e1}=2.53 ± 0.840 (h⁻¹)

(5) クリアランス :

<参考：ベルギーでの試験成績（ドンペリドン 10mg i.v.）> ²³⁾
947 ± 256 (mL/min) (血中)

(6) 分布容積 :

<参考：ベルギーでの試験成績（ドンペリドン 10mg i.v.）> ²³⁾
Vd=439 ± 67.7 (L)

(7) 血漿蛋白結合率 :

<参考：ベルギーでの *in vitro* 試験データ> ²³⁾

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

3.吸収

吸収部位：直腸

4.分布

(1) 血液－脳関門通過性 :

<参考：ラット> ²⁵⁾

ドンペリドンのラット脳内 HVA 量に及ぼす影響をハロペリドール、メトクロプラミドと比較検討した結果、ドンペリドンは高用量でもドパミンの主要代謝産物である HVA 量をほとんど増加させず、ラットの脳内のドパミン作動性神経系へほとんど影響を与えなかったと結論づけられた。

<参考：ラット（放射能濃度での検討）> ²⁶⁾

¹⁴C-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の約 1/5 であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性 :

<参考：ラット（放射能濃度での検討）> ²⁶⁾

¹⁴C-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。

(3) 乳汁への移行性 :

<参考：ラット（放射能濃度での検討）> ²⁶⁾

¹⁴C-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。

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）> ²⁶⁾

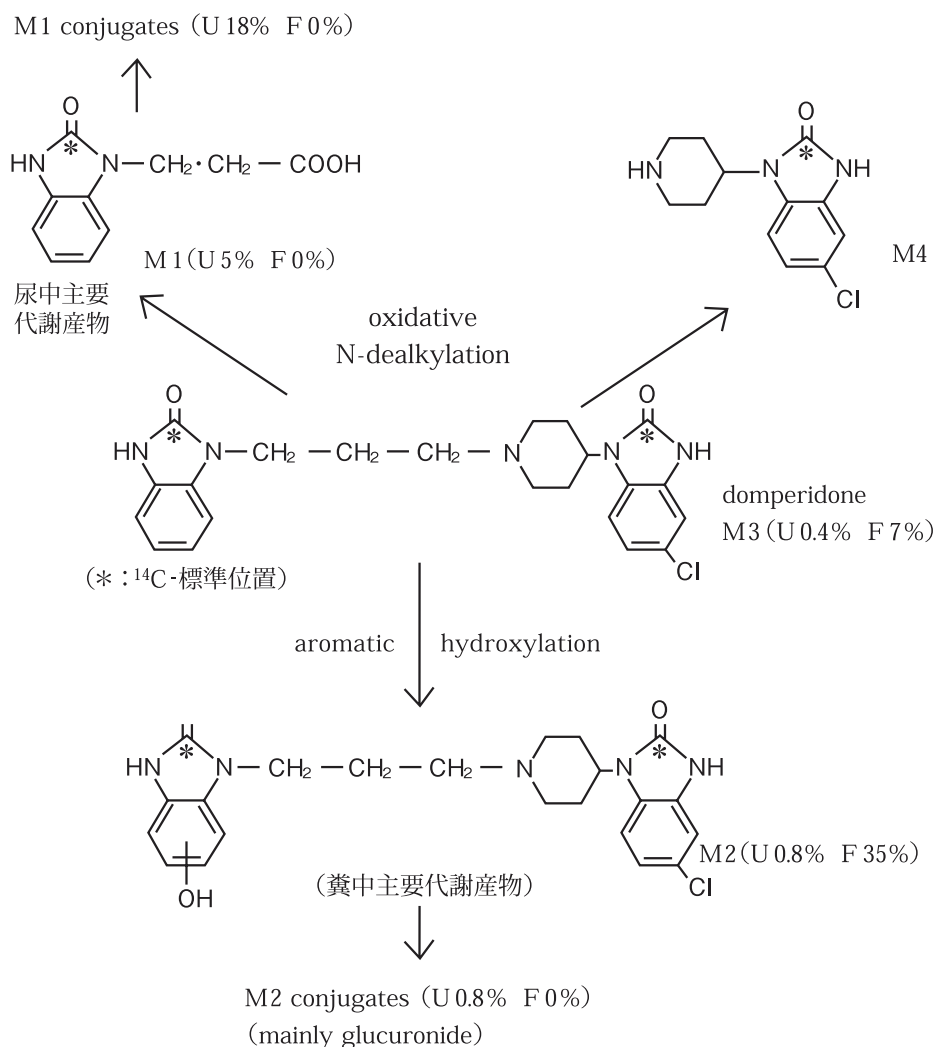
ラットに ¹⁴C-ドンペリドン 2.5mg/kg を経口及び静脈内投与したときの組織内分布はいずれも腸管組織、肝臓、膵臓等に高濃度に分布したが、脳への分布は極めて低かった。また、蓄積性も認められなかった。

5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝部位：肝臓

代謝経路：坐剤での検討は行っていない。経口投与で検討された推定代謝経路は下記のとおりである。²⁷⁾



数値は、¹⁴C-domperidone 経口投与後、尿 (U)、糞 (F) の抽出及びラジオ HPLC によって推移した主代謝産物の投与量に対する % を示す。M4 は非標識代謝産物なので、その相対量は測定できなかった。

<参考：ラット> ²⁷⁾

ラットに 2.5mg/kg を経口投与した場合、主な尿中代謝産物は 2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-benzimidazole-1-propanoic acid とその抱合体で、投与後 24 時間までに投与量の約 12% 排出された。

糞中代謝産物は、Hydroxy domperidone と未変化体がそれぞれ、投与後 24 時間までに投与量の 35%、20% 排出された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

<参考：ベルギーでの *in vitro* 試験データ> ²⁸⁾

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

M1, M4 には薬理活性はほとんどなく、M2 は水酸基の位置が不明なため未検討である。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

※ (一部申請時資料参考)

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 :

排泄部位 : 尿中、糞中

(2) 排泄率 ^{22, 29)} :

健康成人にドンペリドン 60mg (60mg 坐剤 1 個) を直腸内投与した場合、8 時間以内に尿中へ排泄された未変化体と代謝物は投与量の 3.8% であり、代謝物として水酸化ドンペリドンと酸化的 N-脱アルキル化で生じた化合物が同定された。

また、未変化体の尿中排泄については、投与 24 時間後投与量の 0.3~1% が排泄され、このうち約 1/3 は初めの 4 時間までに排泄された。

30, 60mg 坐剤の単回投与による domperidone の尿中排泄量 (µg)

時間	0~4	4~8	8~24	Total
30mg 3 人平均	103.5 (0.35)	68.4 (0.23)	136.8 (0.46)	309 (1.03)
60mg 3 人平均	136.7 (0.23)	115.5 (0.19)	131.8 (0.22)	384 (0.64)

() : 投与量に対する %

健康成人 60mg の経口、あるいは直腸内単回投与 0~8 時間における尿中ドンペリドンの代謝物をみると、直腸内投与では未変化体が経口投与に比べてわずかに増し、代謝物が減少する傾向がみられた。

60mg の経口、直腸内単回投与、0～8 時間における尿中 domperidone 代謝物 (mg)

	未変化体	代謝物		M4 and/or M7	Total
		M1	M2		
経口投与	0.201 (0.33)	2.904 (4.84)	0.042 (0.07)	0.402 (0.67)	3.546 (5.91)
直腸内投与	0.252 (0.42)	1.428 (2.38)	0.522 (0.87)	0.09 (0.15)	2.292 (3.82)

() : 投与量に対する%

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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 [「VIII. 10. 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。]

〔解説〕

- 1) 一般的な注意事項として設定した。
- 2) 動物実験（ラット）で骨格、内臓異常等の催奇形性が報告されているため「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の記載に加え「禁忌」としても設定した。
- 3) 本剤は消化管運動を亢進するため、これらの患者に投与した場合、症状が悪化するおそれがあることから CCDS（Company Core Data Sheet）に準拠して設定した。
- 4) 本剤は抗ドパミン作用を有しており、下垂体に作用することにより血中プロラクチンを上昇させることが知られているため、プロラクチノーマの患者に投与した場合、プロラクチンの分泌を促すおそれがあるため、CCDS（Company Core Data Sheet）に準拠して設定した。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 小児 [「VIII. 11. 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。]

〔解説〕

- 1) 血液-脳関門の発達が未熟な小児では、特に錐体外路症状の発現の可能性が高いと考えられるので設定した。
- 2) ドンペリドンの CCDS (Company Core Data Sheet) に準拠して設定した。
- 3) 欧州委員会 (EC) は、欧州医薬品庁 (EMA) によるドンペリドンと心伝導障害に関する疫学調査のレビュー結果を受け、QT 延長および心伝導障害のリスク (特に CYP3A4 阻害剤との併用時および心疾患のある患者におけるリスク) について、欧州のドンペリドン含有製剤の添付文書や製品概要の改訂、一部の患者への使用制限、高用量製剤の販売中止などの措置を講じた。
国内においても、これらの海外での状況を踏まえ注意喚起を行うこととした (2016 年 7 月追記)。

6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) ショックを起こすことがある。
- 2) 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。
- 3) 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。

〔解説〕

- 1) 症例の集積に伴い設定した (1994 年)。
- 2) 本剤の薬理作用上間脳の内分泌機能調節異常に由来すると推定される乳汁分泌等の副作用や錐体外路症状が報告されていることより設定した。
- 3) 眠気、めまい・ふらつきの副作用が報告されていることより設定した。

7.相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由：
該当しない

(2) 併用注意とその理由：

本剤は主に CYP3A4 で代謝される。[「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」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 ラウオル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、ラウオルフィアルカ 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 ブチルスコポラミン臭化物 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。
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。

〔解説〕

・ CYP3A4 阻害剤

「Ⅷ. 5. 慎重投与とその理由」の項、解説を参照（2016年7月追記）。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

<p><成人> 承認時及び使用成績調査において、2,032 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 75 例（発現率 3.7%）で、96 件であった。 主な副作用は下痢、便意、肛門不快感、挿入時違和感等の消化器系 66 件（3.3%）、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等の肝機能異常 11 件（0.5%）等であった。（再審査終了時）</p> <p><小児> 承認時及び使用成績調査において、1,572 例中、副作用の発現例は 13 例（発現率 0.8%）で、14 件であった。 主な副作用は下痢 7 件（0.5%）、腹痛 3 件（0.2%）等であった。（再審査終了時）</p>
--

(2) 重大な副作用と初期症状：

- (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。

〔解説〕

- (1) 症例の集積に伴い設定した（1995年）。
- (2) ドンペリドンの CCDS（Company Core Data Sheet）に準拠して承認時に設定した。
- (3) 症例の集積に伴い設定した（2001年）。

(3) 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	肝機能障害 [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、腹痛、 肛門部不快感、 悪心	腹部不快感、 しぶり腹、 腹鳴	便秘、腹部圧迫感、 口渇、胸やけ、嘔吐、 腹部膨満感、腸痙攣
循環器		心悸亢進	QT 延長
皮 膚		発疹	蕁麻疹、癢痒
その他			発汗、眠気、動揺感、 めまい・ふらつき、 口内のあれ

〔解説〕

・QT 延長

「Ⅷ. 5. 慎重投与とその理由」の項、解説を参照（2016年7月追記）。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧³⁰⁾ :

<成人>

2,032 例中、副作用が 75 例 (3.7%) に 96 件発現した。その内訳は、下痢、便意、肛門不快感、挿入時違和感等の消化器系 66 件 (3.3%)、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等の肝機能異常 11 件 (0.5%)、発疹等の皮膚症状 2 件 (0.1%)、その他 17 件であった。上記の他に自発報告例としてショック 1 例、血圧低下 1 例が報告されている。

<小児>

1,572 例中、副作用が 13 例 (0.8%) に 14 件発現した。その内訳は、下痢 7 件 (0.5%)、腹痛 3 件 (0.2%)、発疹、発赤、肛門疼痛、鼓腸放屁各 1 件 (0.06%) であった。

副作用の種類	成人	小児	副作用の種類	成人	小児
<皮膚付属器器官障害>			<肝臓胆管系障害>		
発疹	1	1	血清 AST (GOT) 上昇	3	0
湿疹	1	0	血清 ALT (GPT) 上昇	4	0
発赤	0	1	肝機能検査異常	2	0
<中枢末梢神経系障害>			肝障害	1	0
錐体外路障害	1	0	高ビリルビン血症	1	0
<精神障害>			<代謝栄養障害>		
精神症状	1	0	アルカリフォスファターゼ上昇	1	0
いらいら感	1	0	LDH 上昇	1	0
<胃腸系障害>			高コレステロール血症	3	0
下痢	18	7	<心拍数・心リズム障害>		
しぶり感	2	0	心悸亢進	1	0
嘔気	4	0	<赤血球障害>		
肛門疼痛	0	1	貧血	1	0
肛門不快感	14	0	<白血球網内系障害>		
腹痛	1	3	白血球減少 (症)	1	0
下腹部痛	3	0	<泌尿系障害>		
腹部不快感	3	0	BUN 上昇	2	0
便意	18	0	尿閉	1	0
挿入時違和感	2	0	<一般的全身障害>		
鼓腸放屁	0	1	胸部不快感	1	0
腹鳴	1	0	発熱	1	0
			不快感	1	0

(開発治験時に得られたデータと、使用成績調査結果を合わせて集計、表内の数字は発生件数)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

【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

(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。

9. 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。

10. 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。]

11. 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 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）。過量投与時には一般的な支持・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。

14. 適用上の注意

該当しない

15. 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。

【解説】^{31, 32)}

欧州医薬品庁（EMA）はドンペリドンと重篤な心室性不整脈又は突然死に関する疫学調査をレビューし、ドンペリドンがこれらのリスク上昇に関与することがあるとの結論を得て、欧州のドンペリドン含有製剤の添付文書や製品概要の改訂を勧告した。

また、EMA の公表を受け、カナダにおいても医療従事者及び一般消費者向けに注意喚起が行われている。

国内では、本剤販売開始以降、重篤な心室性不整脈及び突然死の報告はないが、これらの海外での状況も踏まえ、「その他の注意」として追記することとした（2012年7月追記）。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

試験項目	動物	実験結果
中枢神経に対する作用 ^{16, 33)}	ラット及びマウス	自発運動に対する作用、体温に対する作用、筋弛緩・抗痙攣、睡眠増強作用はみられないか、あっても極めて高用量で認められた。
	マウス	カタレプシー惹起作用、眼瞼下垂作用及び酢酸ライジングの抑制作用が高用量で認められた。
	イヌ	アポモルフィン誘発常同行動の抑制作用（ED ₅₀ ・1.8mg/kg<静脈内投与>）及び、条件回避反応の抑制作用（shuttle box method）が高用量で認められた。
循環器系に対する作用 ³⁴⁾	麻酔下イヌ	静脈内投与 3mg/kg で血圧下降、心拍数の減少、呼吸数の一過性の増加、10mg/kg で心電図の R-R 間隔の延長、T 波の増高が認められたが、1mg/kg 以下の投与では何ら影響を及ぼさなかった。
	モルモットの摘出心房	10 ⁻⁶ g/mL の用量で心拍数の減少が認められた。
	ラット	100mg/kg 経口投与で尿量・Na ⁺ 排泄の増加が認められた。
	ウサギ血液（動脈血）	10mg/mL の濃度で血液凝固に何ら影響を与えず、0.25mg/mL では溶血性を示さなかった。
平滑筋、体性神経及び骨格筋に対する作用 ³⁴⁾	摘出モルモット腸管	ヒスタミンの収縮に対して競合的な抑制を示し、また高濃度でアセルチルコリン、セロトニン、ニコチンなどによる収縮を抑制した。
	摘出モルモット輸精管	ノルアドレナリンの収縮に対して弱い拮抗を示した。
	摘出モルモット気管	ヒスタミン、KCl 拘縮を高濃度で弛緩した。
	摘出ラット子宮	自動運動を高濃度で抑制した。
内分泌系に及ぼす作用 ³⁵⁾	成熟雌ラット	70mg/body/day を 14 日間経口投与した結果、血清プロラクチン値の有意な上昇が認められた。

※（一部申請時資料参考）

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁶⁾ :

急性毒性試験

動物	性別	LD ₅₀ mg/kg			
		経口	静脈内	腹腔内	直腸内
ラット	♂	> 8000	42.4	91.3	> 250
	♀	> 8000	41.7	61.2	> 250

※ (一部申請時資料参考)

(2) 反復投与毒性試験³⁷⁾ :

直腸内投与によるラットの亜急性毒性試験 (10,30,60,100mg/kg ; 30 日間連投) および慢性毒性試験 (0.3,1,3,10mg/kg ; 180 日間連投) を実施し、以下の結論を得た。

- ① 死亡は、両試験とも認められなかった。
- ② ドンペリドンによると思われる主要な変化は、雌における体重増加亢進、乳腺刺激、膣粘膜の粘液分泌亢進および子宮の萎縮で、いずれも経口および静脈内投与で得られた成績と同質のものであった。
- ③ 坐剤による投与局所の損傷 (直腸粘膜の炎症細胞の浸潤) は、賦形剤およびドンペリドン投与群に認められたが、いずれも軽度で特記すべきほどのものではなく、回復も認められた。
- ④ 最大安全量は、賦形剤投与群に比べ特記すべき変化の認められない用量、すなわち亜急性毒性試験では 10mg/kg、慢性毒性試験では 3mg/kg と推定する。

(3) 生殖発生毒性試験^{38, 39)} :

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験 (ラット 0.3~10mg/kg, p.o.0.04~1.0mg/kg, i.p.)

1mg/kg 以上の p.o. 及び 0.2mg/kg 以上の i.p. で雌の発情期の遅れに基づく交配率の低下がみられた他は、妊娠率及び胎児検査等に異常は認められなかった。

2) 器官形成期投与試験 (ラット 10~200mg/kg [p.o.]、2~30mg/kg [i.p.]、10~200mg/kg [i.r.]、ウサギ 4~120mg/kg [p.o.]、5~25mg/kg [i.v.])

ラットの 200mg/kg の p.o.、15mg/kg 以上の i.p. で胎仔の骨格及び内臓検査で異常が認められた。また 30mg/kg の i.p. で生胎仔数の減少及び新生仔の発育抑制が認められた。直腸内投与では 70mg/kg 以上で母体の体重増加が認められた他は催奇形性および胎仔、新生仔に及ぼす影響は認められなかった。

ウサギでは 25mg/kg の i.v. で軽度の生胎仔数減少が認められた他は特記すべき変化は認められなかった。

3) 周産期・授乳期投与試験 (ラット 10~12mg/kg, p.o.2~15mg/kg, i.p.)

70mg/kg 以上の p.o. で若干の早産傾向及び新生仔性器の軽度発育遅延、15mg/kg, i.p. でごく軽度の発育抑制が認められた他は、特記すべき変化は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性試験

モルモットを用いての全身性アナフィラキシー・ショック反応、PCA 反応、赤血球感作血球凝集反応試験及びラット・マウスによる IgE 型抗体産生試験を実施した結果、抗原性は認められなかった。

2) 変異原性試験

サルモネラ及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスを用いての優性致死試験を実施した結果、変異原性は認められなかった。

3) がん原性試験

ラットによる発癌性試験を実施した結果、癌原性は認められなかった。

4) 身体依存性試験

ラットによる直接身体依存性試験及びフェノバルビタールナトリウムとの交叉身体依存性試験を実施した結果、身体依存性は認められなかった。

※（一部申請時資料参考）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 規制区分なし

有効成分 : 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 3年 (包装に表示の期限内に使用すること)
(長期保存試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

貯法 : 室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について :

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等) :

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり : 有り (日本語・英語)

(3) 調剤時の留意点について :

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別コンテナ色調

品名	コンテナの色調
ナウゼリン坐剤 10	オレンジ色
ナウゼリン坐剤 30	青色
ナウゼリン坐剤 60	緑色

(各製品の色調、外形については「IV. 1. 剤形」の項参照)

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ナウゼリン坐剤 10 : 20個 (5個×4)

ナウゼリン坐剤 30 : 20個 (5個×4)

ナウゼリン坐剤 60 : 20個 (5個×4)

7.容器の材質

コンテナ：アルミニウム

8.同一成分・同効薬

同一成分薬：

ナウゼリン錠 5・10、ナウゼリン OD 錠 5・10、ナウゼリンドライシロップ 1%、ナウゼリン細粒 1%、ドンペリドン錠 10mg「YD」、ドンペリドン DS 小児用 1%「サワイ」等

同効薬：

メトクロプラミド、アクラトニウムナパジシル酸塩、トリメブチンマレイン酸塩、イトプリド塩酸塩、モサプリドクエン酸塩水和物 等

9.国際誕生年月日

1978 年（ベルギー）

10.製造販売承認年月日及び承認番号

	製造承認年月日	承認番号
ナウゼリン坐剤 10	1982 年 6 月 15 日	15700AMZ00609
ナウゼリン坐剤 30	1982 年 6 月 15 日	15700AMZ00610
ナウゼリン坐剤 60	1982 年 6 月 15 日	15700AMZ00611

11.薬価基準収載年月日

1982 年 8 月 12 日

12.効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

1985 年 10 月 15 日：抗悪性腫瘍剤投与時の消化器症状

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1990 年 9 月 5 日

再審査結果：薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

14.再審査期間

6 年（1982 年 6 月 15 日～1988 年 6 月 14 日）

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16.各種コード

	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ナウゼリン坐剤 10	105102501	2399714J1026	662390001
ナウゼリン坐剤 30	105104901	2399714J2022	662390002
ナウゼリン坐剤 60	105106301	2399714J3029	662390003

17.保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

文献請求 No

- 1) 城所 侑, 他: 臨床成人病, 11 (2), 325 (1981) 002-911
- 2) 馬島 尚, 他: 新薬と臨床, 33 (8), 1193 (1984) 006-112
- 3) 富永 健: 新薬と臨床, 33 (9), 1275 (1984) 006-115
- 4) 八代公夫, 他: 小児科臨床, 34 (5), 1137 (1981) 002-969
- 5) 岩波文門, 他: 小児科臨床, 34, (4), 931 (1981) 002-964
- 6) 城所 侑, 他: 診療と新薬, 17, 3447 (1980) 002-915
- 7) 松井 光, 他: 薬物療法, 13, 691 (1980) 002-966
- 8) 神川 晃, 他: 新薬と臨床, 29, 1850 (1980) 002-967
- 9) 神野大乗, 他: 新薬と臨床, 36, 563 (1987) 010-003
- 10) 藤井一元, 他: 日本平滑筋学会雑誌, 16, (1), 37 (1980) 002-951
- 11) Schuurkes J. A. J., et al.: Scand. J. Gastroenterol., 16, (suppl. 67), 33 (1981) 002-943
- 12) Harasawa S., et al.: 内科宝函, 28, (3), 67 (1981) 002-945
- 13) 原沢 茂, 他: 臨床成人病, 13, (11), 2313 (1983) 001-636
- 14) 本郷道夫, 他: 医学と薬学, 4, (5), 665 (1980) 002-941
- 15) 白羽 誠, 他: 医学と薬学, 4, (4), 533 (1980) 002-939
- 16) 周藤勝一, 他: 応用薬理, 21 (2), 179 (1981) 002-942
- 17) Shuto, K., et al.: J. Pharm. Dyn., 3, 709 (1980) 002-954
- 18) Niemegeers, C. J. E., et al.: Arch. int. Pharmacodyn., 244, (1), 130 (1980) 002-934
- 19) Schuurkes, J. A. J., et al.: Japan J. Pharmacol. 39, 123 (1985) 012-862
- 20) 原沢 茂, 三輪剛: 診断と治療, 72, 1976 (1984) 006-896
- 21) 社内資料
- 22) 勝 健一, 他: 薬理と治療, 9 (1), 27 (1981) 002-958
- 23) Heykants, J., et al.: Eur. J. Drug Metabolism and Pharmacokin., 6 (1), 61 (1981) 000-582
- 24) Yoshizato T., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 68 (9), 1287 (2012) 027-457
- 25) Laduron, P. M., et al.: Biochem. Pharmacol., 28, 2161 (1979) 002-931
- 26) Michiels, M., et al.: Eur. J. Drug Metabolism and Pharmacokin., 6, (1), 37 (1981) 002-982
- 27) Meuldermans, W., et al.: Eur. J. Drug Metabolism and Pharmacokin, 6 (1), 49 (1981) 000-586
- 28) 社内資料: ドンペリドンの代謝について
- 29) 城所 侑: 薬理と治療, 9 (3), 977 (1981) 002-959
- 30) 医薬品副作用情報 No.105, 12 (1990)
- 31) Johannes CB., et al.: Pharmacoepidemiol Drug Saf., 19 (9), 881 (2010) 021-357
- 32) van Noord C., et al.: Drug Saf., 33 (11), 1003 (2010) 021-358
- 33) Wauquier, A., et al.: Japan. J. Pharmacol., 31, 305 (1980) 002-936

- | | |
|---|---------|
| 34)周藤勝一, 他 : 応用薬理, 21 (2) , 191 (1981) | 002-927 |
| 35)Kato, H., et al.: Life Science., 26, 1343 (1980) | 002-932 |
| 36)原 卓司, 他 : 薬理と治療, 8, 3991 (1980) | 002-976 |
| 37)原 卓司, 他 : 薬理と治療, 8, 4137 (1980) | 002-980 |
| 38)原 卓司, 他 : 薬理と治療, 8, 4045 (1980) | 002-978 |
| 39)原 卓司, 他 : 薬理と治療, 8, 4125 (1980) | 002-981 |

2.その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ドンペリドンの PSUR によると、坐剤はオランダでのみ販売が確認されている（2015 年 1 月 31 日現在）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

協和キリン株式会社

NAU0002IGA19G