

2018年10月改訂(第16版)

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

5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤
(ラモセトロン塩酸塩口腔内崩壊錠)

ナゼア[®] OD錠0.1mg

Nasea[®] OD Tablets 0.1mg

剤形	口腔内崩壊錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中にラモセトロン塩酸塩 0.1mg を含有する。
一般名	和名: ラモセトロン塩酸塩 (JAN) 洋名: Ramosetron Hydrochloride (JAN)
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: 1998年6月30日 薬価基準収載年月日: 1998年8月28日 発売年月日: 1998年8月28日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売: LTLファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	LTLファーマ株式会社 LTLファーマコールセンター TEL 0120-303-711 医療従事者向け情報サイト https://www.ltl-pharma.com/

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。この変更にあわせて、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、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) 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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 1	VII . 薬物動態に関する項目13
1. 開発の経緯..... 1	1. 血中濃度の推移・測定法.....13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... 1	2. 薬物速度論的パラメータ.....15
II . 名称に関する項目 2	3. 吸収.....15
1. 販売名..... 2	4. 分布.....16
2. 一般名..... 2	5. 代謝.....19
3. 構造式又は示性式..... 2	6. 排泄.....20
4. 分子式及び分子量..... 2	7. トランスポーターに関する情報.....20
5. 化学名（命名法）..... 2	8. 透析等による除去率.....20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 2	VIII . 安全性(使用上の注意等)に関する項目21
7. CAS 登録番号..... 2	1. 警告内容とその理由.....21
III . 有効成分に関する項目 3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....21
1. 物理化学的性質..... 3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由.....21
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由.....21
3. 有効成分の確認試験法..... 4	5. 慎重投与内容とその理由.....21
4. 有効成分の定量法..... 4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....21
IV . 製剤に関する項目 5	7. 相互作用.....22
1. 剤形..... 5	8. 副作用.....22
2. 製剤の組成..... 5	9. 高齢者への投与.....25
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....25
4. 製剤の各種条件下における安定性..... 6	11. 小児等への投与.....25
5. 調製法及び溶解後の安定性..... 6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....25
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 6	13. 過量投与.....25
7. 溶出性..... 6	14. 適用上の注意.....26
8. 生物学的試験法..... 6	15. その他の注意.....26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 6	16. その他.....26
10. 製剤中の有効成分の定量法..... 6	IX . 非臨床試験に関する項目27
11. 力価..... 6	1. 薬理試験.....27
12. 混入する可能性のある夾雑物..... 7	2. 毒性試験.....29
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報..... 8	X . 管理的事項に関する項目31
14. その他..... 8	1. 規制区分.....31
V . 治療に関する項目 9	2. 有効期間又は使用期限.....31
1. 効能又は効果..... 9	3. 貯法・保存条件.....31
2. 用法及び用量..... 9	4. 薬剤取扱い上の注意点.....31
3. 臨床成績..... 9	5. 承認条件等.....31
VI . 薬効薬理に関する項目11	6. 包装.....31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....11	7. 容器の材質.....31
2. 薬理作用.....11	8. 同一成分・同効薬.....31

目 次

9. 国際誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準収載年月日	32
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	32
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	32
14. 再審査期間	32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	32
XI. 文 献	33
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33
XII. 参考資料	34
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
XIII. 備 考	35
その他の関連資料	35

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラモセトロン塩酸塩（ナゼア）は山之内製薬（現アステラス製薬）が独自に開発した 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤である。

5-HT₃ 受容体拮抗薬の構造は一般的に 3 つの部分に分けて考えることができ、芳香環部分とアミン部分がカルボニル基を含む接続部分を介して結合している。

山之内製薬（現アステラス製薬）は数多くの化合物をスクリーニングしていくなかで、芳香環部分としてセロトニンと同じインドール環を有し、アミン部分としてテトラヒドロベンズイミダゾール基を有する誘導体が比較的強力な 5-HT₃ 受容体拮抗作用を示すことを見出し、1989 年にラモセトロン塩酸塩（R 体）を発見した。1996 年、ラモセトロン塩酸塩は注射剤で製造承認を取得し、「ナゼア注射液 0.3mg」として臨床の場で活用されている。

ナゼア OD 錠は、ラモセトロン塩酸塩の口腔内崩壊錠である。本剤は弊社創剤研究所で開発された新しい剤形で、水なしでも服薬が可能な製剤である。癌化学療法を受ける患者では、経口の制吐剤を服用する際に用いる水でさえも嘔吐を誘発する因子になることがある。また、通常の錠剤が飲みにくい患者、顆粒剤でむせたりする患者も少なくない。本剤は口腔内に投与すると、速やかに崩壊し、唾液とともに飲み込むことが可能であり、これらの患者でも容易に服薬することができるようになった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 作用が強力な R 体だけの、ピュアな 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤である。
- (2) 強力かつ持続的な 5-HT₃ 受容体拮抗作用を示す。*(in vitro、in vivo)*
(「VI. 2. (2) 1) 5-HT₃ 受容体拮抗作用」の項参照)
- (3) 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）による悪心・嘔吐を、強力に持続的に抑制する。
(「VI. 2. (2) 2) 抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐抑制作用」の項参照)
- (4) 「水なし」でも服用が可能な口腔内崩壊錠である。
(「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)
- (5) 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、承認時 6.1%（17/278 例）、市販後使用成績調査で 6.9%（214/3,121 例）であった。
(再審査結果通知：2007 年 6 月)
重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状、類薬の重大な副作用として、てんかん様発作が報告されている。
(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ナゼア OD 錠 0.1mg

(2) 洋名

Nasea OD Tablets 0.1mg

(3) 名称の由来

悪心 (nausea) に対して作用が認められることから Nasea と命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ラモセトロン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

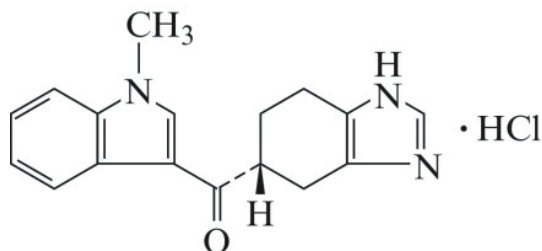
Ramosetron Hydrochloride (JAN)

ramosetron (INN)

(3) ステム

選択的セロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬 : -setron

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₇H₁₇N₃O · HCl

分子量 : 315.80

5. 化学名 (命名法)

(R)-5-[(1-Methyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazole monohydrochloride
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : YM060

7. CAS 登録番号

132907-72-3

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～微帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性（室温）

溶 媒	1g を溶かすに要する量 (mL)	「日局」による表現
水	1.74	溶けやすい
メタノール	4.75	溶けやすい
エタノール (99.5)	47.9	やや溶けにくい

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性（25℃）

pH ^{a)}	1g を溶かすに要する量 (mL)	「日局」による表現
0.9	1.52	溶けやすい
2.6	1.66	溶けやすい
4.5	20.3	やや溶けやすい
6.9	478	溶けにくい
8.7	2.08×10^3	極めて溶けにくい
10.7	2.60×10^3	極めて溶けにくい

a) pH0.9 溶液は 0.1N 塩酸、そのほかの pH 溶液は Carmody の緩衝液を用いた。

(3) 吸湿性

相対湿度 51% で約 2%、相対湿度 75% 以上で約 6% 相当の重量増加が認められ吸湿性を示した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点測定法によると 243℃ 付近から融け始め、発泡したが、完全に澄明な液体（褐色）となったのは 270～280℃ 付近であった。

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 7.4 (滴定法)

(6) 分配係数

1-オクタノール / 水系での分配比 (37℃)

pH ^{a)}	分配比
	D ^{b)}
1.1	0.316
2.9	0.102
4.7	0.446
6.0	9.35
7.4	110
9.3	256

a) pH1.1 は 0.1N 塩酸、そのほかは Carmody の緩衝液を使用した。

b) D : 有機層中の濃度 / 水層中の濃度

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

施光度：本メタノール中で測定するとき、比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ は $-41.5 \sim -44.5^\circ$ である。

pH 規格：本品 0.10g を水 10mL に溶かした液の pH は $4.0 \sim 5.0$ である。

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ラモセトロン塩酸塩の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃	ポリエチレン袋 密閉	36 箇月	各項目ともにほとんど変化は認められなかった。	
苛酷試験	温度	50℃	プラボトル 開放	6 箇月	水分の減少、分解物の僅かな増加が認められたが、その他の測定項目にほとんど変化は認められなかった。
	湿度	40℃、 88% RH	プラボトル 開放	6 箇月	水分の増加（規格外：約 5.0%）が認められたが、その他の測定項目にほとんど変化は認められなかった。
	光	白色蛍光灯 1000lx	シャーレ	8 週間	表面が淡褐色に変化し、分解物の僅かな増加が認められたが、その他の測定項目にほとんど変化は認められなかった。
		近紫外線 蛍光灯		72 時間	表面が淡褐色に変化した。その他の測定項目にほとんど変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、旋光度、pH、溶状、分解物の検索、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
吸収極大波長 246 ~ 250nm、309 ~ 313nm
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
臭化カリウム錠剤法
- (3) 定性反応
塩化物

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形	頂部が扁平な半球状の口腔内崩壊錠			
外形		直径	厚さ	重量
		8.5mm	4.0mm	0.17g
色	曲面側：うすい赤みの黄色、平面側：くすんだ赤みの黄色			

(2) 製剤の物性

〔口腔内での崩壊試験〕

本剤 1 錠を口の中に含み、崩壊するまでの時間を測定する。試験終了後、直ちに試料を吐き出し、口中を水ですすぐ。

ナゼア OD 錠の崩壊時間及び口腔内での崩壊時間

試料 No.	崩壊時間 (分) (n=3)	口腔内での崩壊時間 (秒) (n=10)
A	0.6(0.4 ~ 1.0)	13(6 ~ 21)
B	0.5(0.3 ~ 0.6)	13(7 ~ 24)
C	0.6(0.4 ~ 1.0)	12(6 ~ 20)

値は各試料の平均値（最小値～最大値）

(3) 識別コード

▲ 405 (PTP シート記載)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中にラモセトロン塩酸塩 0.1mg を含有する。

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」（平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号）並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」（平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号）に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

乳糖水和物、D-マンニトール、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、カンテン末、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下におけるナゼア OD 錠の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、60% RH、暗所	PTP・メタル包装 (乾燥剤入り)	36 箇月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃、暗所	PTP	6 箇月	ほとんど変化なし
	温湿度	25℃、75% RH、暗所	PTP	6 箇月	含量の低下及び分解物の増加が認められる。
		40℃、75% RH、暗所	PTP	6 箇月	含量の低下及び分解物の増加が認められる。
	光	室温 白色蛍光灯 (1000lx)	シャーレ	8 週間	含量の低下及び分解物の増加が認められる。
			PTP	8 週間	変化なし
		室温 近紫外線蛍光灯	シャーレ	72 時間	含量の低下が認められる。
PTP			72 時間	変化なし	

測定項目：性状、確認試験、崩壊性、溶出性、分解物の検索、含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

方法：日局溶出試験法第2法（パドル法）

条件：回転数 50rpm

試験液：水

溶出率：30 分間で 80%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法（吸収極大波長 246 ～ 250nm、309 ～ 313nm）

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（測定波長：254nm）

11. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物

製剤において確認されている分解物は次の通りである。

略号	構造式	由来
		原薬
R-1 ^{a)}		溶液中光分解物 製剤分解物
R-2		副生成物 熱分解物 光分解物
R-3 ^{a)} (M-8 ^{b)})		溶液中光分解物 製剤分解物 (代謝物 ^{b)})
R-4 ^{a)}		アルカリ分解物 溶液中光分解物 製剤分解物
R-5 ^{a)}		副生成物 熱分解物 光分解物 製剤分解物
R-6 ^{a)}		光分解物 アルカリ分解物 溶液中光分解物 製剤分解物
R-7		アルカリ分解物 製剤分解物
R-8		熱分解物 溶液中光分解物 製剤分解物
R-9		中性分解物 製剤分解物
R-10 ^{a)}		副生成物 熱分解物 光分解物 製剤分解物
R-11 ^{a)}		原料 酸分解物 製剤分解物
R-12		中間体
R-13		原料 酸分解物
光学異性体 (S体)		酸分解物 アルカリ分解物 製剤分解物
UK-1	構造未同定	配合成分(アスパルテーム)分解物
UK-2		配合成分(アスパルテーム)分解物
DOP		配合成分(アスパルテーム)分解物
HMF		配合成分(乳糖)分解物

a) 注射剤でも認められた光分解物

b) R-3のうち(4R, 6S)体が代謝物M-8と同一物質

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

「X.3. 貯法・保存条件【取扱い上の注意】」の項参照

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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）

2. 用法及び用量

通常、成人にはラモセトロン塩酸塩として0.1mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は、抗悪性腫瘍剤の投与1時間前に投与する。
- (2) 癌化学療法の各クールにおいて、本剤の投与期間は5日間以内とする。

（解説）

- (1) 通常シスプラチンの投与が約2時間（最長でも4時間程度）の点滴静注で行われ、シスプラチン誘発の悪心、嘔吐は点滴開始直後より認められる場合もあること、臨床第I相試験の結果より本剤の T_{max} が約2時間強であったこと等を考慮して決定された。すなわち、本剤投与により本剤の血中濃度が高くなりつつある段階でシスプラチンの点滴が開始され、点滴の半ばに本剤の血中濃度がピークを迎えるよう設定された。
また、この設定を決めるにあたり、同種同効品の臨床試験（オンダンセトロン塩酸塩水和物は2時間前に投与、グラニセトロン塩酸塩は1時間前に投与）も参考にして設定した。
- (2) 本剤の臨床試験において、最長5日間の連日投与によりその制吐効果を検討した結果、評価対象15例中12例が「総合臨床効果」において有効以上と評価され、その有効率80.0%であることから設定したが、それ以降の連日投与での試験は実施していないことから、投与期間は5日以内とした。

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

シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤投与により発現する悪心、嘔吐を対象として、シスプラチン投与の1時間前に本剤を投与する二重盲検比較試験及び一般臨床試験を国内延べ90施設、284例を対象として行った。

臨床成績の概要は以下のとおりである¹⁻⁵⁾。

なお、シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤投与により発現する悪心、嘔吐を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の有用性が確認されている³⁾。

投与量	シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤投与により発現する悪心、嘔吐に対して単回経口投与を行ったときの有効率	シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤投与により発現する悪心、嘔吐に対して5日間連日投与を行ったときの有効率
0.1mg	77.9% (106/136 例)	80.0% (12/15 例)

[野田 起一郎 他：新薬と臨床. 45(3) : 482, 1996.]

[野田 起一郎 他：新薬と臨床. 45(7) : 1309, 1996.]

[野田 起一郎 他：新薬と臨床. 45(8) : 1445, 1996.]

[武谷 雄二 他：産科と婦人科. 63(9) : 1297, 1996.]

[武谷 雄二 他：産婦人科の世界. 48(8) : 749, 1996.]

(3) 臨床薬理試験

1) 単回経口投与試験

健康成人男子18例に対して本剤0.4、0.8及び1.6mgの3用量を単回経口投与した結果、本剤1.6mgまでの忍容性に問題がないことが確認された⁶⁾。

[中島 光好 他：臨床と研究. 72(11) : 2912, 1995.]

注) 本剤の承認されている用法・用量は0.1mg、1日1回経口投与である。

V. 治療に関する項目

2) 反復経口投与試験

健康成人男子6例に対して本剤0.6mgの1日2回、7日間反復経口投与を行った結果、忍容性にとくに問題はなく、反復投与による蓄積性も認められなかった⁶⁾。

[中島 光好 他：臨床と研究. 72(11) : 2912, 1995.]

注) 本剤の承認されている用法・用量は0.1mg、1日1回経口投与である。

(4) 探索的試験

抗悪性腫瘍剤シスプラチン(他の抗悪性腫瘍剤との併用を含む)投与により発現する悪心、嘔吐(35例)を対象として、シスプラチン投与の1時間前に本剤0.6mgの単回経口投与を行った結果、本剤の悪心、嘔吐に対する有効性及び安全性が示唆された¹⁾。

[野田 起一郎 他：新薬と臨床. 45(3) : 482, 1996.]

注) 本剤の承認されている用法・用量は0.1mg、1日1回経口投与である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

①抗悪性腫瘍剤シスプラチン(他の抗悪性腫瘍剤との併用も含む)投与により発現する悪心、嘔吐(101例)を対象として、シスプラチン投与の1時間前に本剤0.1mg、0.6mg及び1.6mgの3用量による二重盲検比較試験を行った。その結果、抗悪性腫瘍剤投与により発現する悪心、嘔吐に対する至適用量として0.1mgの単回経口投与が示唆された²⁾。

[野田 起一郎 他：新薬と臨床. 45(7) : 1309, 1996.]

注) 本剤の承認されている用法・用量は0.1mg、1日1回経口投与である。

②抗悪性腫瘍剤シスプラチン(他の抗悪性腫瘍剤との併用も含む)投与により発現する悪心、嘔吐(21例)を対象として、シスプラチン投与の1時間前に至適用量として示唆された本剤0.1mgとさらに低用量の0.01mgとの単回経口投与による二重盲検比較試験を行った。その結果、抗悪性腫瘍剤シスプラチン投与により発現する悪心、嘔吐に対する本剤0.1mg単回経口投与の至適用量としての妥当性が確認された⁷⁾。

[社内報告書]

注) 本剤の承認されている用法・用量は0.1mg、1日1回経口投与である。

2) 比較試験

抗悪性腫瘍剤シスプラチン(他の抗悪性腫瘍剤との併用も含む)投与により発現する悪心、嘔吐(151例)に対し、オンダンセトロン塩酸塩水和物4mgを対照とした二重盲検比較を実施し、本剤0.1mgは有効性、安全性及び有用性において同等又はそれ以上であることが示された³⁾。

[野田 起一郎 他：新薬と臨床. 45(8) : 1445, 1996.]

3) 安全性試験

該当しない

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)

「VIII.8. 副作用」の項参照

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

グラニセトロン塩酸塩、オンダンセトロン塩酸塩水和物、トロピセトロン塩酸塩、アザセトロン塩酸塩、インジセトロン塩酸塩の 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤は消化管の腸クロム親和性細胞からセロトニンを遊離させる。このセロトニンが消化管粘膜内求心性迷走神経終末に存在する 5-HT₃ 受容体に結合し、その刺激が嘔吐中枢を経て嘔吐を誘発させる。ラモセトロン塩酸塩はこの 5-HT₃ 受容体を遮断することにより制吐作用を発現するものと考えられる⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 5-HT₃ 受容体拮抗作用

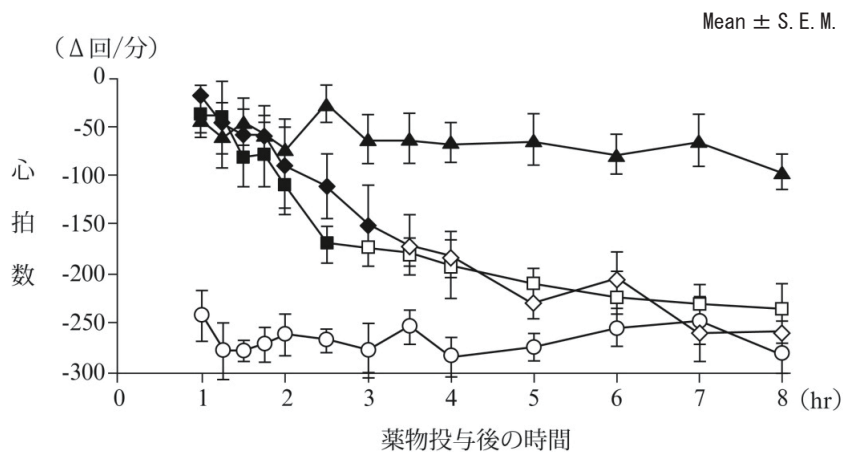
セロトニンによるモルモット摘出結腸収縮⁹⁾ならびにラット¹⁰⁾及びフェレット¹¹⁾徐脈反射(ベツォルトーヤーリッシュ反射)の実験において 5-HT₃ 受容体拮抗作用を示した。

セロトニン誘発 BJ 反射抑制作用(ラット、経口投与)

薬 剤	ED ₅₀ 値 (μg/kg)
ラモセトロン塩酸塩	0.59(0.44 ~ 0.80) [1]
グラニセトロン塩酸塩	38.9(22.3 ~ 67.7) [1/66]
オンダンセトロン塩酸塩水和物	228.3(86.3 ~ 560.1) [1/387]
トロピセトロン塩酸塩	57.5(52.3 ~ 63.2) [1/97]

[] は効力比

BJ 反射抑制作用の持続性(フェレット、経口投与)

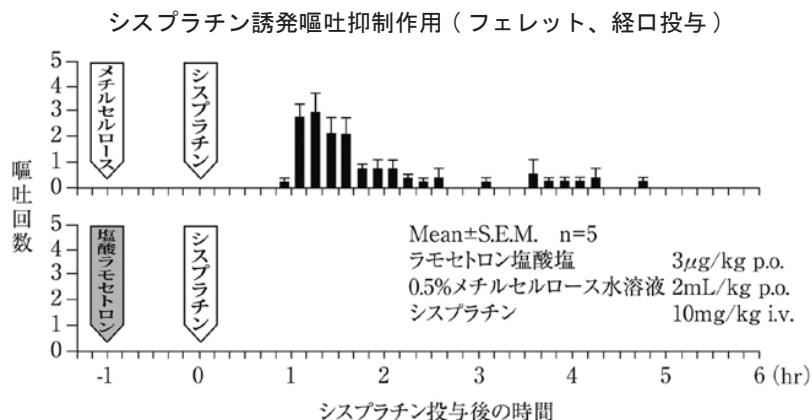


▲ラモセトロン塩酸塩 0.3μg/kg p.o. (n=3~4) □■グラニセトロン塩酸塩 100μg/kg p.o. (n=4)
◇◆オンダンセトロン塩酸塩水和物 100μg/kg p.o. (n=4) ○対照 (0.5%メチルセルロース水溶液) (n=4)
各黒シンボルは対照に対する有意差あり (p < 0.05, Dunnett の多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐抑制作用¹²⁻¹⁴⁾

シスプラチン投与により誘発されるフェレットの嘔吐に対して、嘔吐発現前の投与において初回嘔吐発現時間を延長させるとともに、嘔吐回数を減少させた。



シスプラチン誘発嘔吐に対する抑制作用のED₅₀値 (フェレット、経口投与)

薬物	用量 (経口投与)	嘔吐発現動物数 / 使用動物数	初回嘔吐発現時間 (分) ^{a)}	嘔吐回数 ^{b)}	ED ₅₀ 値 ^{c)} (μg/kg)
0.5%メチルセルロース水溶液	—	5/5	63 ± 1	15.8 ± 1.1	—
ラモセトロン塩酸塩	0.03 μg/kg	5/5	81 ± 7	16.8 ± 2.1	0.15 (0.069 ~ 0.34) [1]
	0.1 μg/kg	5/5	130 ± 27 *	9.6 ± 2.5	
	0.3 μg/kg	4/5	215 ± 40 *	4.0 ± 1.7 *	
	1 μg/kg	2/5	309 ± 31 *	0.6 ± 0.4 *	
	3 μg/kg	0/5	360 *	0 *	
グラニセトロン塩酸塩	30 μg/kg	5/5	73 ± 5	11.4 ± 1.9	114 (0.54 ~ 741) [1/760]
	100 μg/kg	5/5	106 ± 14 *	9.2 ± 3.2	
	300 μg/kg	5/5	213 ± 42 *	5.2 ± 2.5	
	1mg/kg	2/5	321 ± 25 *	1.4 ± 1.0 *	
オンダンセトロン塩酸塩水和物	30 μg/kg	5/5	75 ± 4	14.8 ± 2.5	136 (26 ~ 435) [1/910]
	100 μg/kg	5/5	154 ± 27 *	8.0 ± 1.8	
	300 μg/kg	5/5	248 ± 27 *	3.4 ± 0.7 *	
	1mg/kg	4/5	293 ± 19 *	2.0 ± 0.8 *	

シスプラチン (10mg/kg i.v.) 投与前 1 時間に薬物を経口投与した。

a) シスプラチン投与後に認められる初回嘔吐発現時間の平均値±標準誤差を示す。

観察時間 (シスプラチン投与後 6 時間) 中に嘔吐がみられなかった場合は 360 分として計算した。

b) シスプラチン投与後 6 時間までに観察された嘔吐回数の平均値±標準誤差を示す。

c) 嘔吐回数から求めた ED₅₀ 値を示す。

() 内の数値は 95% 信頼限界を示す。

[] 内の数値はラモセトロン塩酸塩の効力を 1 としたときの相対効力を示す。

* は 0.5%メチルセルロース水溶液投与群との有意差を示す。(* p < 0.05, Steel 検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

[セロトニン誘発 BJ 反射 (フェレット)]

セロトニン誘発 BJ 反射に対する抑制作用の持続時間を検討するため、被験薬の経口投与後 1 ~ 8 時間にセロトニン (40μg/kg, iv) を投与したところ、ラモセトロンの抑制作用は投与後 8 時間まで持続したが、グラニセトロン塩酸塩及びオンダンセトロン塩酸塩水和物の作用持続はそれぞれ 2.5 及び 3 時間であった。(「(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

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

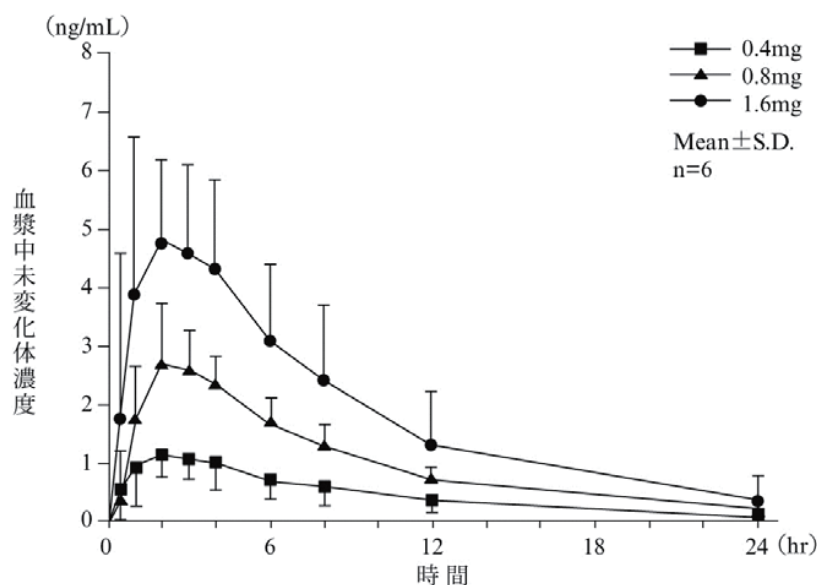
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与

健康成人にラモセトロン塩酸塩を0.4、0.8及び1.6mg経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後2.17～2.67時間に C_{max} を示し、4.93～5.52時間の $t_{1/2}$ で低下した。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量にほぼ比例して増加し、線形の特徴を示した⁶⁾。静脈内投与時の血漿中濃度¹⁵⁾をもとに経口投与時のバイオアベイラビリティを求めたところ53.0～59.0%であった。本剤を食後に投与したときのバイオアベイラビリティは空腹時と同程度であった。

ラモセトロン塩酸塩を経口投与したときの血漿中未変化体濃度（健康成人）



ラモセトロン塩酸塩単回経口投与試験血漿中未変化体の薬動力学定数 (n=6)

投与量 (mg)	T_{max} (hr)	C_{max}^a (ng/mL)	$t_{1/2}^a$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	バイオアベイラビリティ ^{b)} (%)
0.4	2.17 ± 2.50	1.37 ± 0.54	5.52 ± 1.26	11.58 ± 5.88	53.0
0.8	2.50 ± 0.55	2.77 ± 0.97	5.35 ± 0.95	25.77 ± 8.85	59.0
1.6	2.67 ± 1.21	5.63 ± 2.28	4.93 ± 1.56	48.05 ± 25.54	55.0

平均値±標準偏差

a) 消失相において直線性の認められる4点以上の測定値をもとに最小二乗法により算出した。

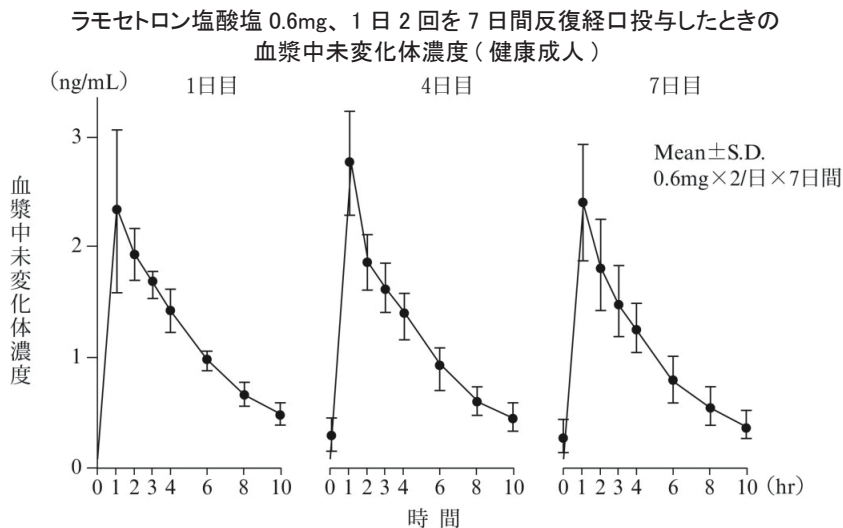
b) 0.2mg～0.8mg静脈内投与時における単位当たりの $AUC_{0-\infty}$ の平均値をもとに算出した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は0.1mg、1日1回経口投与である。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復経口投与⁶⁾

健康成人にラモセトロン塩酸塩 0.6mg を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度には反復投与による蓄積性は認められなかった。



ラモセトロン塩酸塩 0.6mg、1 日 2 回を 7 日間反復経口投与したときの
薬動力学パラメータ (健康成人: n=6)

投与日	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-10hr} (ng·hr/mL)
1	1.17 ± 0.41	2.39 ± 0.66	4.09 ± 0.52	11.92 ± 1.36
4	1.00 ± 0.00 (0.3875)	2.79 ± 0.49 (0.3948)	3.80 ± 0.45 (0.5329)	12.15 ± 1.67 (0.9670)
7	1.00 ± 0.00 (0.3875)	2.42 ± 0.54 (0.9957)	3.75 ± 0.59 (0.4499)	11.00 ± 2.34 (0.5989)

() 内に Dunnett の多重比較検定における p 値を示した。 平均値 ± 標準偏差

注) 本剤の承認されている用法・用量は 0.1mg、1 日 1 回経口投与である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人にラモセトロン塩酸塩 0.8mg を空腹時又は食後に経口投与したときの、食事の血漿中濃度推移に対する影響は半減期が延長する以外は認められなかった⁶⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は 0.1mg、1 日 1 回経口投与である。

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(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

該当資料なし

(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

経口投与時のバイオアベイラビリティは 53.0～59.0%であった。

本薬を食後に投与したときのバイオアベイラビリティは空腹時と同程度であった⁶⁾。

(健康成人、単回経口投与)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

In vitro において、ヒトにおけるラモセトロン塩酸塩の血漿蛋白結合率は 90.5～91.3%であり、蛋白結合においてシスプラチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド及びフロセミドとの間に相互作用は認められなかった。また、ヒト血漿蛋白標品を用いてラモセトロンと結合する血漿蛋白の種類を推定したところ、100ng/mL の濃度における結合率はアルブミン、 α_1 -酸性糖蛋白、HDL 及び γ -グロブリンに対してそれぞれ 68.0、65.3、34.5%及び 14.3%であり、主たる結合蛋白はアルブミンと α_1 -酸性糖蛋白であると推察された¹⁶⁾。

3. 吸収

健康成人 10 例に対してラモセトロン塩酸塩の口腔内崩壊錠を口腔内に滞留させ、その後唾液とともに回収したとき、その唾液及びすずぎ液より投与薬剤の 96.7%が回収された。このことより、口腔内粘膜からの吸収はほとんどなく、消化管から吸収されるものと考えられる¹⁷⁾。

<参考>

(1) 吸収 (ラット)

ラットの消化管各部位を結紮して作成したループ内に ¹⁴C-ラモセトロン塩酸塩 0.15mg を投与したとき、投与後 1 時間までに十二指腸、空腸、回腸及び結腸から、投与した放射能のそれぞれ 83.6、56.6、48.9 及び 38.1%が吸収され、胃からの吸収率は 4.0%と低かった¹⁸⁾。

(2) 腸管循環 (ラット)

ラットに ¹⁴C-ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 経口投与して得られた胆汁を別のラットの十二指腸内に投与したとき、投与後 72 時間までの胆汁及び尿中への放射能の排泄率はそれぞれ 7.58 及び 6.43%であり、投与した放射能の少なくとも 14.00%が再吸収されたことから、腸管循環の存在が示唆された¹⁹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラット)

ラットに ^{14}C -ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 単回経口投与したとき、小脳及び大脳における放射能濃度は血漿中濃度の 3～4%と極めて低かった²⁰⁾。また、ラモセトロンは脳からの薬物排出に寄与する P-糖タンパクの基質になることが報告されている²¹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> 胎盤通過性 (ラット)²²⁾

妊娠 14 日目のラットに ^{14}C -ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 経口投与した。投与後 1 時間の卵巣、胎盤、子宮及び乳腺の濃度は血漿中濃度の 1.2～1.9 倍で、胎児及び羊水では血漿中濃度の 32 及び 6%であった。胎児及び母体各組織からの放射能の消失は速やかで、投与後 24 時間の組織内濃度はいずれも最高濃度の 5%以下であり、胎児及び羊水中に放射能は検出されなかった。

妊娠 14 日目のラットに ^{14}C -ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 経口投与したときの
母体組織及び胎児内放射能濃度

組 織	組織内濃度 (μg equivalents/g or mL)		
	1 時間	4 時間	24 時間
血液	0.086 \pm 0.016	0.037 \pm 0.015	ND
血漿	0.099 \pm 0.024	0.051 \pm 0.019	0.001 \pm 0.001
脳	0.010 \pm 0.002	0.004 \pm 0.002	ND
肺	0.452 \pm 0.034	0.121 \pm 0.051	0.001 \pm 0.001
心臓	0.198 \pm 0.023	0.055 \pm 0.020	0.000 \pm 0.001
肝臓	1.586 \pm 0.546	0.411 \pm 0.107	0.031 \pm 0.002
腎臓	1.386 \pm 0.298	0.454 \pm 0.106	0.013 \pm 0.007
脾臓	0.237 \pm 0.077	0.050 \pm 0.017	0.001 \pm 0.001
膵臓	0.246 \pm 0.031	0.061 \pm 0.020	ND
乳腺	0.190 \pm 0.024	0.121 \pm 0.014	0.008 \pm 0.007
卵巣	0.114 \pm 0.026	0.040 \pm 0.013	ND
子宮	0.133 \pm 0.008	0.046 \pm 0.004	0.001 \pm 0.001
羊水	0.006 \pm 0.003	0.008 \pm 0.007	ND
胎盤	0.119 \pm 0.010	0.056 \pm 0.023	0.002 \pm 0.001
胎児	0.032 \pm 0.005	0.009 \pm 0.002	ND

n=3、平均値 \pm SD、ND：検出限界未満

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット)²³⁾

哺育中のラットに ¹⁴C-ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 経口投与したときの乳汁中放射能濃度は最初の測定時点である投与後 1 時間に最高値を示した後、経時的に低下し、投与後 24 時間では 1 時間値の 1.3% となった。投与後 1 及び 4 時間の乳汁中濃度は血漿中濃度のそれぞれ 4.8 及び 18.7 倍と高く、乳汁に移行しやすいと考えられた。しかし、この乳汁を摂取した哺乳仔の血漿中及び組織内濃度は極めて低く、哺乳仔の消化管からの吸収はわずかであった。

分娩後 14 日目のラットに ¹⁴C-ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 経口投与したときの乳汁中及び哺乳仔組織内放射能濃度

組 織		放射能濃度 ($\mu\text{g equivalent/g or mL}$)		
		1 時間	4 時間	24 時間
母 体	乳汁	0.305 \pm 0.017	0.280 \pm 0.044	0.004 \pm 0.000
	血液	0.054 \pm 0.004	0.013 \pm 0.002	ND
	血漿	0.063 \pm 0.007	0.015 \pm 0.002	ND
哺 乳 仔	血液	ND	0.002 \pm 0.000	ND
	血漿	ND	0.002 \pm 0.001	ND
	胃内乳塊	0.016 \pm 0.027	0.630 \pm 0.109	0.006 \pm 0.003
	脳	ND	ND	ND
	肺	ND	0.003 \pm 0.000	ND
	心臓	ND	0.001 \pm 0.001	ND
	肝臓	0.000 \pm 0.001	0.016 \pm 0.002	0.001 \pm 0.001
腎臓	ND	0.012 \pm 0.001	0.001 \pm 0.000	

n=3、平均値 \pm SD、ND：検出限界未満

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> 単回経口投与時の組織内濃度 (ラット)¹⁸⁾

ラットに ¹⁴C-ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 経口投与したときの放射能濃度は、ほとんどの組織において最初の測定時点である投与後 30 分に最高値を示した。最高値を比較すると、肝臓で最も高く、ついで小腸、腎臓、胃、大腸、肺の順であり、他の組織内濃度はいずれも血漿中濃度と同程度もしくはそれ以下であった。小脳及び大脳における濃度は血漿中濃度の 3 ~ 4% と極めて低かった。大腸を除く各組織内の放射能は血漿中濃度の低下に伴って速やかに消失し、投与後 24 時間では精巣及び骨髄内濃度がそれぞれ最高濃度の 5.6 及び 4.9% に、それら以外の組織内濃度はいずれも最高濃度の 2% 以下に低下した。

ラットに ¹⁴C-ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組 織	放射能濃度 (ng equivalents/g or mL)			
	0.5 時間	1 時間	4 時間	24 時間
血液	0.134 ± 0.053	0.048 ± 0.016	0.017 ± 0.005	ND
血漿	0.217 ± 0.104	0.080 ± 0.034	0.027 ± 0.010	ND
大脳	0.006 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.001 ± 0.001	ND
小脳	0.009 ± 0.004	0.004 ± 0.001	0.001 ± 0.001	ND
肺	0.398 ± 0.036	0.189 ± 0.092	0.112 ± 0.014	ND
心臓	0.141 ± 0.027	0.065 ± 0.015	0.020 ± 0.004	ND
肝臓	4.554 ± 2.461	2.678 ± 0.631	0.553 ± 0.154	0.032 ± 0.012
腎臓	2.038 ± 0.117	0.932 ± 0.114	0.272 ± 0.046	0.011 ± 0.002
脾臓	0.195 ± 0.026	0.089 ± 0.026	0.023 ± 0.006	ND
膵臓	0.261 ± 0.038	0.125 ± 0.047	0.036 ± 0.003	ND
筋肉	0.073 ± 0.008	0.042 ± 0.006	0.018 ± 0.010	ND
副腎	0.244 ± 0.027	0.161 ± 0.035	0.102 ± 0.022	ND
皮膚	0.093 ± 0.015	0.056 ± 0.018	0.022 ± 0.003	ND
脂肪	0.037 ± 0.007	0.023 ± 0.006	0.010 ± 0.001	ND
脳下垂体	0.179 ± 0.057	0.101 ± 0.048	ND	ND
顎下腺	0.200 ± 0.022	0.105 ± 0.027	0.031 ± 0.004	ND
胸腺	0.085 ± 0.012	0.053 ± 0.011	0.022 ± 0.001	ND
眼球	0.029 ± 0.006	0.018 ± 0.004	0.006 ± 0.001	ND
甲状腺	0.122 ± 0.015	0.042 ± 0.011	0.008 ± 0.013	ND
精巣	0.018 ± 0.003	0.017 ± 0.005	0.015 ± 0.002	0.001 ± 0.002
骨髄	0.163 ± 0.037	0.088 ± 0.031	0.023 ± 0.024	0.008 ± 0.014
動脈	0.187 ± 0.033	0.151 ± 0.094	0.041 ± 0.008	ND
胃	1.174 ± 0.318	0.831 ± 0.664	0.043 ± 0.014	0.003 ± 0.005
小腸	3.425 ± 2.937	1.811 ± 1.487	0.266 ± 0.298	ND
大腸	0.177 ± 0.043	0.118 ± 0.011	0.655 ± 0.674	0.012 ± 0.013

n=3、平均値 ± SD、ND : 検出限界未満

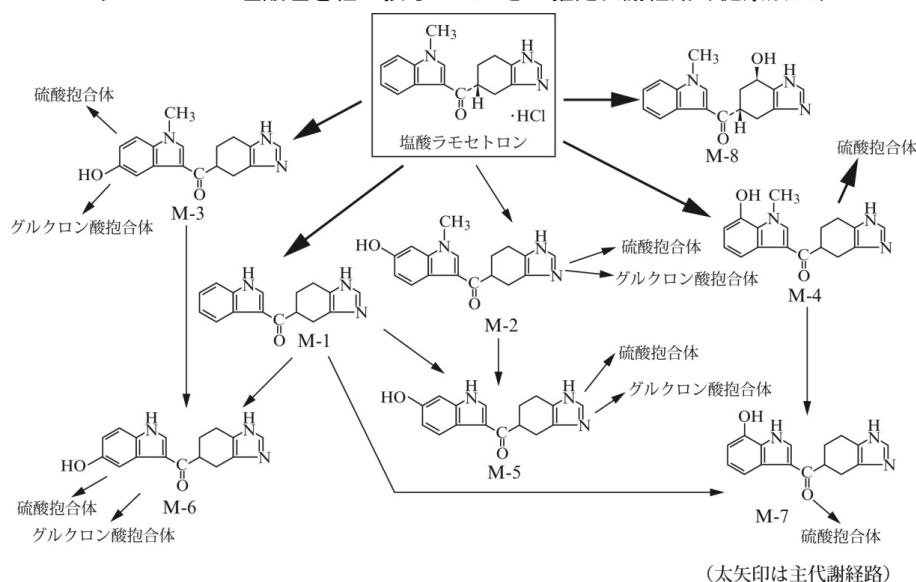
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝される。

健康成人に ¹⁴C-ラモセトロン塩酸塩を 1mg 経口投与したときの尿中には未変化体が最も多く存在し (6.90%)、代謝物としては M-4 の硫酸抱合体 (6.55%)、M-1(5.44%)、M-8(3.73%) 及び M-3(2.83%) が認められた²⁴⁾。(外国人データ)

ラモセトロン塩酸塩を経口投与したときの推定代謝経路 (健康成人)



¹⁴C-ラモセトロン塩酸塩を 1mg 経口投与したときの投与後 24 時間の尿中代謝物の排泄率 (健康成人)

代謝物	排泄率 (% of dose)
未変化体	6.90 ± 2.36
M-1	5.44 ± 1.09
M-2	1.26 ± 0.20
M-2-Glu	0.85 ± 0.39
M-2-Sul	0.92 ± 0.30
M-3	2.83 ± 0.47
M-3-Glu	0.89 ± 0.17
M-3-Sul	1.23 ± 0.42
M-4	0.47 ± 0.12
M-4-Sul	6.55 ± 1.63
M-5	0.55 ± 0.26

代謝物	排泄率 (% of dose)
M-5-Glu	0.07 ± 0.04
M-5-Sul	1.08 ± 0.41
M-6	0.36 ± 0.22
M-6-Glu	0.05 ± 0.03
M-6-Sul	0.34 ± 0.18
M-7	0.48 ± 0.36
M-7-Sul	1.45 ± 0.76
M-8	3.73 ± 0.30
小計 ^{※)}	35.46 ± 4.64
総排泄率	55.98 ± 8.42

4 例の平均値 ± 標準偏差

※) 未変化体と明らかにされている代謝物の合計

Glu : グルクロン酸抱合体

Sul : 硫酸抱合

注) 本剤の承認されている用法・用量は 0.1mg、1 日 1 回経口投与である。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

In vitro 代謝試験結果より、ヒトにおけるラモセトロン塩酸塩の一次代謝には、肝臓の薬物代謝酵素 CYP1A1、CYP1A2 及び CYP2D6 が関与することが示されている²⁵⁾。

なお、ヒトにおける本剤の一次代謝には CYP1A2 及び CYP2D6 が関与していると考えられている。(「VIII.7. 相互作用」の項参照)

(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

臨床において、尿中に認められるラモセトロン塩酸塩の主代謝物は、M-1、M-3、M-4 及び M-8 であった。摘出モルモット結腸標本及び麻酔ラットの BJ 反射実験において、これらの代謝物 (M-1、M-3、M-4 及び M-8) はラモセトロン塩酸塩のそれぞれ 1～3、1/19～1、1/2～3 及び 1/16～1 倍の 5-HT₃ 受容体拮抗作用を示した²⁶⁾。(上記「(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主な排泄部位は腎臓である。

(2) 排泄率

健康成人に本剤 0.4、0.8 及び 1.6mg を経口投与したときの投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率は 8.11～12.78% とほぼ一定であった⁶⁾。また、健康成人 (外国人) に ¹⁴C-ラモセトロン塩酸塩を 1mg 経口投与したときの投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 65.79% 及び 27.58% であり、総排泄率は 93.37% であった²⁷⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は 0.1mg、1 日 1 回経口投与である。

(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

In vitro 試験において、ラモセトロンは P-糖蛋白質に対する阻害作用を示さなかった²⁸⁾。

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）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤と同一成分を含有する薬剤が投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用が生じるおそれがある。本剤の添付文書の「重大な副作用」の項に「ショック、アナフィラキシー様症状」が記載されていることから、「禁忌」の項に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を記載し、注意喚起することとした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込ませること。
- (2) 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) 主として、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）を投与する際に、その悪心、嘔吐を未然に防ぐために使用し、注射剤は悪心、嘔吐が発現している患者への制吐療法として使用すること。
- (4) 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（注射剤の投与等）を考慮すること。

（解説）

(1) 口腔内で崩壊し唾液で飲み込むことができる本剤の製剤的性質を考慮して設定した。

(2) 本剤の臨床試験及び同種同効品の使用上の注意を参考として設定した。

シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤投与により発現した悪心・嘔吐に対する本剤の有用性は確認されている。

（「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照）

一方、抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の発現機序として、消化管粘膜内求心性迷走神経終末に存在の5-HT₃受容体への刺激が嘔吐中枢に達して発現すると推察されている。5-HT₃受容体拮抗剤は、5-HT₃受容体を介する嘔吐に選択的に制吐作用を示すもので、硫酸銅誘発嘔吐（主に胃粘膜の局所刺激による嘔吐）やアポモルヒネ誘発嘔吐（D₂受容体刺激による嘔吐）は抑制しない²⁹⁾。

したがって、抗悪性腫瘍剤投与による悪心・嘔吐の場合の使用とした。

(3) 本剤と同一有効成分で同一の効能効果を持つ、注射剤との使い分けについて付け加えた。

(4) 本剤の効果が不十分な場合には、主治医の判断により、適宜他の制吐療法を考慮すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

本剤は、主として肝臓の薬物代謝酵素 CYP1A2 及び CYP2D6 により代謝される。（薬物動態の項参照）

(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

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
フルボキサミン	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	フルボキサミンの CYP1A2 阻害作用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

（解説）

本剤の一次代謝には、肝臓の薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2D6 の関与が *in vitro* 試験で示されており、また今回、CYP1A2 の阻害作用を有するフルボキサミンを併用した臨床試験において、本剤の血中濃度の上昇が確認され^{30,31)}、血中濃度上昇に伴う副作用の増強のおそれがあることから、「併用注意」に「フルボキサミン」を記載し、注意喚起することとした。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの臨床試験では、278 例中 17 例 (6.1%) に、市販後の使用成績調査では、3,121 例中 214 例 (6.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。（再審査結果通知:2007 年 6 月）以下の副作用は、上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明）：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、顔面潮紅、発赤、そう痒感、チアノーゼ、血圧低下等）を起こす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) 重大な副作用（類薬）

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。

（解説）

- (1) 承認時は類薬における重大な副作用として「ショック、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状」を記載していたが、ナゼアにおいて報告があったため、本剤の重大な副作用として記載した。なお、アナフィラキシーショックの報告はなかったため、「ショック、アナフィラキシー様症状」とした。
- (2) 外国において、5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤によるてんかん様発作の報告があるため、注意喚起のために記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}			皮疹
精神神経系		頭痛・頭重	眠気
消化器			便秘
腎臓		BUN 上昇	
肝臓	肝機能異常 (AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇)		
その他		発熱	

注) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時迄の臨床試験及び市販後の使用成績調査の副作用発現状況の一覧表

	承認時迄の状況	使用成績調査*	合計
調査症例数	278	3,121	3,399
副作用等の発現症例数	17	214	231
副作用等の発現件数	31	332	363
副作用等の発現症例率(%)	6.12	6.86	6.80

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査*	合計	副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査*	合計
	発現症例数および件数 (%)				発現症例数および件数 (%)		
代謝および栄養障害	0	3(0.10)	3(0.09)	全身障害および投与局所様態	1(0.36)	13(0.42)	14(0.41)
食欲不振	0	2(0.06)	2(0.06)	倦怠感	0	1(0.03)	1(0.03)
高カリウム血症	0	1(0.03)	1(0.03)	末梢性浮腫	0	1(0.03)	1(0.03)
精神障害	1(0.36)	0	1(0.03)	発熱	1(0.36)	11(0.35)	12(0.35)
傾眠	1(0.36)	0	1(0.03)	臨床検査	12(4.32)	141(4.52)	153(4.50)
神経系障害	4(1.44)	3(0.10)	7(0.21)	ALT(GPT)上昇	5(1.80)	67(2.15)	72(2.12)
頭痛	4(1.44)	2(0.06)	6(0.18)	AST(GOT)上昇	4(1.44)	59(1.89)	63(1.85)
意識消失	0	1(0.03)	1(0.03)	血清アミラーゼ上昇	0	1(0.03)	1(0.03)
血管障害	0	1(0.03)	1(0.03)	ビリルビン上昇	0	24(0.77)	24(0.71)
潮紅	0	1(0.03)	1(0.03)	血中コリンエステラーゼ減少	0	1(0.03)	1(0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2(0.06)	2(0.06)	CK(CPK)上昇	0	1(0.03)	1(0.03)
間質性肺炎	0	1(0.03)	1(0.03)	血中クレアチニン上昇	0	5(0.16)	5(0.15)
胸水	0	1(0.03)	1(0.03)	LDH上昇	3(1.08)	32(1.03)	35(1.03)
胃腸障害	0	13(0.42)	13(0.38)	血圧低下	0	1(0.03)	1(0.03)
腹部不快感	0	1(0.03)	1(0.03)	血中尿素増加	0	29(0.93)	29(0.85)
上腹部痛	0	2(0.06)	2(0.06)	尿酸上昇	1(0.36)	0	1(0.03)
便秘	0	3(0.10)	3(0.09)	C-反応性たん白増加	0	5(0.16)	5(0.15)
下痢	0	3(0.10)	3(0.09)	γ-GTP上昇	1(0.36)	3(0.10)	4(0.12)
吐血	0	1(0.03)	1(0.03)	脂質低下	1(0.36)	0	1(0.03)
イレウス	0	1(0.03)	1(0.03)	脂質増加	1(0.36)	0	1(0.03)
悪心	0	2(0.06)	2(0.06)	リンパ球減少	1(0.36)	0	1(0.03)
嘔吐	0	1(0.03)	1(0.03)	好中球増多	2(0.72)	0	2(0.06)
肝胆道系障害	0	50(1.60)	50(1.47)	血小板減少	0	2(0.06)	2(0.06)
肝障害	0	6(0.19)	6(0.18)	白血球減少	1(0.36)	2(0.06)	3(0.09)
肝機能異常	0	43(1.38)	43(1.27)	白血球増多	2(0.72)	1(0.03)	3(0.09)
高ビリルビン血症	0	1(0.03)	1(0.03)	トランスアミナーゼ上昇	0	1(0.03)	1(0.03)
皮膚および皮下組織障害	0	4(0.13)	4(0.12)	ALP上昇	2(0.72)	1(0.03)	3(0.09)
そう痒症	0	1(0.03)	1(0.03)	傷害、中毒および処置合併症	0	1(0.03)	1(0.03)
紅斑性皮疹	0	1(0.03)	1(0.03)	転倒	0	1(0.03)	1(0.03)
発疹	0	2(0.06)	2(0.06)				
腎および尿路障害	1(0.36)	6(0.19)	7(0.21)				
腎障害	0	1(0.03)	1(0.03)				
腎機能障害	0	4(0.13)	4(0.12)				
尿閉	0	1(0.03)	1(0.03)				
ウロビリルン尿	1(0.36)	0	1(0.03)				

* 使用成績調査期間：1998年6月30日～2004年6月29日

(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
該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「(2) 重大な副作用と初期症状」及び「(3) その他の副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。副作用が発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

(解説)

高齢者での各種生理機能の低下を勘案して、本項目を高齢者への投与に対する注意として設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：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されていない。]
- (2) 授乳婦：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。[ラットにおいて乳汁中への移行が報告されている。]

(解説)

- (1) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験では、妊孕性に影響は認められなかった。また、ラット及びウサギにおける器官形成期投与試験では、周産期胎児に対する致死作用、発育抑制作用及び催奇形性は認められなかった。さらに、ラットにおける周産期及び授乳期でも50mg/kgまで出生児の発育分化、行動及び生殖機能に影響は認められなかった。（「IX. 2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照）しかし、妊婦に対する使用経験がないため本項目を妊娠している可能性のある婦人に対する注意として設定した。
- (2) 本剤はラットにおいて乳汁への移行が示されているため、授乳婦への投与に対する注意として設定した。（「VII. 4. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

(解説)

小児への使用経験がなく、安全性が確立していないため設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時：

- 1) 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。]
- 2) 本剤は PTP 包装より取り出す際、縁の欠け又は傷つく可能性があるが、品質には問題はない。欠けが生じた場合は全量服薬させること。PTP 包装からの取り出しは、爪を立てずに指の腹で押し出すことが望ましい。

(2) 服用時：本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。

(解説)

(1) 本剤を自動分包機にかけないこと。

ナゼア OD 錠は、崩壊性を高めるために、従来の錠剤に比べ割れたり欠けたりしやすくなっている。また、吸湿性が高いため、PTP から取り出して処方することにも適していない。したがって、自動分包機などの分包包装には適していないので、PTP のまま処方すること。

(2) 本剤を患者に投与する際には、下記の点を指導すること。

i) 唾液又は水で飲み込むこと。

本剤は口腔内で崩壊するが、舌下錠などと異なり口腔内から吸収されることはない。唾液又は水で飲み込むこと。

ii) PTP のアルミと一緒に飲まないように注意すること。

本剤を PTP 包装から取り出す際に、PTP のアルミが丸く切り取られ、錠剤の底面に付着することがある。服用する場合は、アルミと一緒に切り取られていないか確認すること。もし、アルミが付着している場合には本剤だけを飲むようにすること。

iii) 割れても欠けても、1 回投与分を全量飲むこと。

本剤を PTP 包装から取り出す際に、錠剤の縁が欠けたり傷ついたりすることがあるが、このような場合は、1 回投与分を全量飲むこと。

iv) 乾燥剤を飲まないように注意すること。

本剤は吸湿性が高いため、PTP シートが入った袋の中に乾燥剤が同封されている。乾燥剤を誤って飲まないように注意すること。

v) PTP シートが入った袋のまま保管すること。

袋から出して保管すると、吸湿するおそれがある。

15. その他の注意

特になし

16. その他

特になし

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

本剤と同一有効成分を含有する「ナゼア注射液 0.3mg」の申請にあたり、以下に示す各種一般薬理試験を実施した。その結果、ラモセトロンは 5-HT₃ 受容体拮抗作用が発現する用量より極めて高用量で、摘出モルモット回腸においてアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮ならびに自動運動収縮を抑制し、麻酔イヌにおいて血圧の一過性の低下等を示した³²⁾。また、ラットの胃排出を用量依存的に促進した³³⁾。そのほか、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系及び泌尿器系に影響を及ぼさなかった³²⁾。また、ラモセトロンの光学異性体及び代謝物はマウスの一般行動に影響を及ぼさなかった³⁴⁾。

一般薬理試験の成績一覧を示す。

試験項目		動物 (例数)	試験方法 試験条件	投与 経路	試験成績
中枢 神経 系	行動 ³⁴⁾	マウス (3～6)	Irwin の方法	iv	0.1、1、10 及び 100 μ g/kg、1mg/kg で影響なし
	自発運動量 ³²⁾	マウス (20)	Animex 法	iv	0.1、1、10、100 μ g/kg で影響なし
	麻酔作用 ³²⁾	マウス (3)	単独作用	iv	0.1、1、10、100 μ g/kg で影響なし
		マウス (10)	ヘキソバルビタール 投与 (ip)	iv	0.1、1、10、100 μ g/kg で影響なし
	痙攣作用 ³²⁾	マウス (3)	単独作用	iv	0.1、1、10、100 μ g/kg で影響なし
		マウス (8)	ペンテトラゾール持 続投与 (iv)	iv	0.1、1、10、100 μ g/kg で影響なし
		マウス (5)	最大電撃	iv	0.1、1、10、100 μ g/kg で影響なし
	疼痛反応 ³²⁾	マウス (10)	酢酸ライジング	iv	0.1、1、10、100 μ g/kg で影響なし
		マウス (10)	圧刺激	iv	0.1、1、10、100 μ g/kg で影響なし
	体温 ³²⁾	マウス (10)	直腸温	iv	0.1、1、10、100 μ g/kg で影響なし
呼吸 ・ 循環 器 系	呼吸、血圧、心拍数、 左心室内圧、max.dp/dt、 総頸動脈血流量、大腿 動脈血流量、心電図 (Ⅱ) ³²⁾	イヌ (3)	ペントバルビタール 麻酔下	iv	0.1、1、10、100 μ g/kg で影響なく、 1mg/kg で一過性の血圧及び左心 室内圧の低下(それぞれ約 15 及び 10%)、総頸及び大腿動脈血流量の 増加(2/3 例、それぞれ平均約 10 及 び 50%)あるいは低下(1/3 例、それ ぞれ約 10 及び 15%)
自律 神経 系	抗コリン、抗ヒスタミ ン、抗バリウム作用 ³²⁾	モルモット (4)	摘出回腸のアセチ ルコリン、ヒスタミン、 塩化バリウムによる収 縮	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ～10 ⁻⁵ M で影響なく、10 ⁻⁴ M でア セチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウ ムによる収縮を抑制

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物 (例数)	試験方法 試験条件	投与 経路	試験成績
消化器系	摘出回腸運動 ³²⁾	モルモット (5)	自動運動	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-5}M$ で影響なく、 $10^{-4}M$ で張力及び運動振幅の低下
	胃排出能 ³³⁾	ラット (9～10)	自然排出	iv	0.1、0.3 $\mu g/kg$ で影響なく、1、3、10 $\mu g/kg$ で亢進
		ラット (8～10)	シスプラチン投与 (ip)	iv	0.1 $\mu g/kg$ で影響なく、0.3、1、3 $\mu g/kg$ で胃排出能低下を改善
消化管輸送能 ³²⁾	マウス (10)	炭末輸送	iv	0.1、1、10、100 $\mu g/kg$ で影響なし	
泌尿器系	尿排泄 ³²⁾	ラット (8)	生理食塩水負荷、尿量、尿中電解質 (Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻)	iv	0.1、1、10、100 $\mu g/kg$ で影響なし

iv：静脈内投与、ip：腹腔内投与

また、本剤と同一有効成分を含有する「イリボー錠 2.5 μg ・5 μg 」の申請にあたり、GLP 基準に則して下記の試験を追加した。

試験項目		動物種	投与 経路	投与量	性別及び 動物数/ 群	試験成績
中枢神経系	一般症状及び行動 (Irwin の方法) ³⁵⁾	ラット	経口	0.3、3、30 mg/kg	雄 6例/群	影響なし
呼吸循環器系	hERG カリウムチャネル (パッチクランプ法) ³⁶⁾	HEK293細胞	<i>in vitro</i>	10^{-8} 、 10^{-7} 、 $10^{-6}mol/L$	5例/群	$10^{-6}mol/L$ で有意に阻害 (阻害率：19.7%) E-4031 は $10^{-7}mol/L$ で 86.4%抑制
	心筋活動電位 (ガラス微小電極法) ³⁷⁾	モルモット 摘出乳頭筋	<i>in vitro</i>	10^{-8} 、 10^{-7} 、 $10^{-6}mol/L$	雄 5例/群	影響なし E-4031 は $10^{-7}mol/L$ で APD ₃₀ 、APD ₆₀ 、APD ₉₀ をそれぞれ 20.4、27.2、及び 27.1%延長
	一般症状、呼吸循環動態及び血漿中濃度 (テレメトリー法) ³⁸⁾	イヌ (無麻酔)	経口	0.3、3、30 mg/kg	雄 4例/群	0.3、3mg/kg で影響なし 30mg/kg で有意な心拍数増加、並びに投与後 0.5 時間に 4 例中 2 例で、及び 1 時間に全例で嘔吐発現 3mg/kg 投与時の C _{max} =217ng/mL

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて、経口投与により検討した。ラットでは、投与後に自発運動の減少、腹臥がみられ、眼瞼下垂、呼吸緩徐、痙攣の後死亡した。LD₅₀ 値は、雄で 1,264mg/kg、雌では 816 ~ 904mg/kg であった³⁹⁾。

イヌでは、60mg/kg で投与後一過性に嘔吐、流涎及び腹臥がみられたが、死亡は認められなかった^{39,40)}。いずれの動物でも明らかな性差はみられなかった。

動物種	投与経路及び期間	投与量 (mg/kg/日)	試験成績 (mg/kg/日)
ラット ³⁹⁾	経口、単回投与	667 ~ 1500	LD ₅₀ ♂ 1,264 ♀ 816 ~ 904
イヌ ^{39,40)}	経口、単回投与	30, 60	最小致死量 ♂ > 60 ♀ > 60

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて、3 ヶ月間の経口投与により検討した。ラットでは、100mg/kg 以上で尿電解質の排泄量の増加、腎臓の近位尿細管上皮細胞内の褐色色素(リポフスチン)の沈着頻度の増加がみられた。300mg/kg では尿の白濁(薬物結晶尿)がみられ、腎及び肝重量の増加も認められた。ラットにおける最大無毒性量は、30mg/kg と推定された⁴¹⁾。イヌでは、10mg/kg 以上で軟便がみられた。20mg/kg では粘液便、水様便が散見され、嘔吐及び流涎の発現頻度が増加した。イヌにおける最大無毒性量は 3mg/kg と推定された^{40,41)}。

ラット及びイヌを用いて、12 ヶ月の経口投与により検討した。ラットでは、100mg/kg で腎及び肝重量の増加がみられ、腎臓の近位尿細管上皮細胞内の褐色色素(リポフスチン)の沈着頻度が増加した。亜急性毒性試験で認められた尿細管上皮細胞の変化は 12 ヶ月の長期投与によっても、変性あるいは壊死へ進行することはなかった。ラットにおける最大無毒性量は 10mg/kg と推定された⁴¹⁾。イヌでは最高投与量の 10mg/kg まで薬物投与の影響は認められなかった^{40,41)}。

動物種	投与経路及び期間	投与量 (mg/kg/日)	最大無毒性量 (mg/kg/日)
ラット ⁴¹⁾	経口、3 ヶ月間	10, 30, 100, 300	30
	経口、12 ヶ月間	1, 10, 100	10
イヌ ^{40,41)}	経口、3 ヶ月間	1, 3, 10, 20	3
	経口、12 ヶ月間	1, 3, 10	10

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いて、経口投与により検討した。ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験では、雌雄ともに 50mg/kg まで妊孕性に影響は認められなかった。ラットにおける器官形成期投与試験では、10mg/kg 以上で母動物の摂餌量の減少、体重の増加抑制がみられたが、妊娠の維持、出産及び哺育に影響はみられなかった。胎仔に対する発育抑制作用、致死作用及び催奇形作用は認められなかった。ウサギにおける器官形成期投与試験では、25mg/kg 以上で母動物の摂餌量に一過性の減少がみられたが、胎仔に対する発育抑制作用、致死作用及び催奇形作用は認められなかった。ラットにおける周産期及び授乳期投与試験では、10mg/kg 以上で母動物体重の増加がみられた。300mg/kg では自発運動の減少、腹臥がみられ、妊娠 18 日及び分娩中に一部の動物が死亡した。出生仔に対しては、300mg/kg で体重増加抑制がみられたが、発育分化、行動機能及び生殖能に対する影響は認められなかった⁴²⁾。

	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無毒性量 (mg/kg/日)
妊娠前及び妊娠初期	ラット	経口	10、50、300	F ₀ 50 F ₁ 300
		経口	1、3、10、50、300	F ₀ 50 F ₁ 50
器官形成期	ラット	経口	10、50、300	F ₀ < 10 F ₁ 300
	ウサギ	経口	5、25、125	F ₀ 5 F ₁ 125
周産期及び授乳期	ラット	経口	10、50、300	F ₀ < 10 F ₁ 50

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性⁴³⁾

一般薬理試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験及び慢性毒性試験の成績から、中枢神経系への作用はないと判断されたため、依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性⁴⁴⁾

モルモットにおける全身性アナフィラキシー試験、アルサス型及び遅延型皮膚反応試験、マウスにおける IgE 抗体産生試験のいずれにおいても抗原性を示す所見は認められなかった。

3) 遺伝毒性⁴⁵⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いる *in vitro* 不定期 DNA 合成誘発試験及びマウスにおける小核試験のいずれにおいても、変異原性を示す所見は認められなかった。

4) 癌原性⁴⁶⁾

マウス及びラットを用いて経口投与による 24 ヶ月間投与試験を実施したが、いずれの臓器においても腫瘍発現の増加は認められなかった。

5) 局所刺激性⁴⁷⁾

口腔内崩壊錠について、ハムスターの頬袋を用いる口腔粘膜刺激性試験を実施したが、局所刺激性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ナゼア OD 錠 0.1mg
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：ラモセトロン塩酸塩
劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ケース等に表示（製造後 3 年）
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

3. 貯法・保存条件

遮光、気密容器、室温保存
〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕
【取扱い上の注意】
注意：(1) 本剤は自動分包機使用不適〔通常の錠剤に比べやわらかい。〕
(2) 本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

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
「3. 貯法・保存条件」の項参照
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）
「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

- (3) 調剤時の留意点について
該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ナゼア OD 錠 0.1mg：10 錠（1 錠× 10）

7. 容器の材質

PTP シート：表－褐色ポリプロピレン、裏－アルミ
ピロー：アルミ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ナゼア注射液 0.3mg、イリボー OD 錠 2.5 μ g、イリボー OD 錠 5 μ g、イリボー錠 2.5 μ g、
イリボー錠 5 μ g
同 効 薬：グラニセトロン塩酸塩、オンダンセトロン塩酸塩水和物、トロピセトロン塩酸塩、
アザセトロン塩酸塩、インジセトロン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1996 年 7 月 10 日（国内開発）

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

11. 薬価基準収載年月日

販 売 名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
ナゼア OD 錠 0.1mg	1998 年 6 月 30 日	21000AMZ00656	1998 年 8 月 28 日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

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>

結果公表日: 2007 年 6 月 29 日

内 容: 薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査が通知され終了した。

14. 再審査期間

6 年: 1998 年 6 月 30 日 ~ 2004 年 6 月 29 日 (終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第 107 号:平成 18 年 3 月 6 日付)と その一部改正(厚生労働省告示第 97 号:平成 20 年 3 月 19 日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販 売 名	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
ナゼア OD 錠 0.1mg	104987902	2391004F1024	610421328

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 野田 起一郎 他：新薬と臨床 . **45** (3) : 482, 1996. (NA-00288)
- 2) 野田 起一郎 他：新薬と臨床 . **45** (7) : 1309, 1996. (NA-110)
- 3) 野田 起一郎 他：新薬と臨床 . **45** (8) : 1445, 1996. (NA-116)
- 4) 武谷 雄二 他：産科と婦人科 . **63** (9) : 1297, 1996. (NA-093)
- 5) 武谷 雄二 他：産婦人科の世界 . **48** (8) : 749, 1996. (NA-117)
- 6) 中島 光好 他：臨床と研究 . **72** (11) : 2912, 1995. (NA-088)
- 7) 社内報告書 (DIR150101)
- 8) 宮田桂司：化学療法の領域 . **11** (7) : 1410, 1995. (NA-125)
- 9) Miyata, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. **259** (1) : 15, 1991. (NA-033)
- 10) Miyata, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. **259** (2) : 815, 1991. (NA-00196)
- 11) 藤原 明 他：薬理と臨床 . **6** (7) : 1209, 1996. (NA-153)
- 12) 藤原 明 他：薬理と臨床 . **6** (7) : 1215, 1996. (NA-155)
- 13) Miyake, A. et al. : Mol. Pharmacol. **48** : 407, 1995. (NA-127)
- 14) 藤原 明 他：薬理と臨床 . **6** (7) : 1221, 1996. (NA-154)
- 15) 中島 光好 他：臨床と研究 , **71** (9) : 2461, 1994. (NA-065)
- 16) 社内報告書 (DIR080076)
- 17) 社内報告書 (DIR150102)
- 18) 社内報告書 (DIR080077)
- 19) 社内報告書 (DIR080078)
- 20) 社内報告書 (DIR080079)
- 21) Yamamoto, C. et al. : J. Pharm. Pharmacol. **54** (8) : 1055, 2002. (NA-00312)
- 22) 社内報告書 (DIR080080)
- 23) 社内報告書 (DIR080081)
- 24) 社内報告書 (D199603030-02.00)
- 25) 社内報告書 (DIR050011)
- 26) 三浦 裕也 他：薬理と臨床 . **9** (1) : 25, 1999. (NA-00207)
- 27) 社内報告書 (DIR080085)
- 28) 社内報告書 (DIR150036)
- 29) 古江 尚：癌治療と宿主 . **4** : 75, 1992. (PM-01377)
- 30) Kadokura, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. **64** (7) : 691, 2008. (IB-00003)
- 31) Kadokura, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. **64** (6) : 605, 2008. (IB-00004)
- 32) 小澤 由起子 他：応用薬理 . **48** (4) : 267, 1994. (NA-00284)
- 33) Miyata, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. **69** (3) : 205, 1995. (NA-089)
- 34) 藤原 明 他：基礎と臨床 . **30** (8) : 1973, 1996. (NA-094)
- 35) 社内報告書 (DIR080086)
- 36) 社内報告書 (DIR080087)
- 37) 社内報告書 (DIR080088)
- 38) 社内報告書 (DIR080089)
- 39) 社内報告書 (DIR080090)
- 40) Tabata, H. et al. : Arzneim.-Forsch. /Drug Res. **45** (II) : 7, 760, 1995. (NA-124)
- 41) 社内報告書 (DIR080091)
- 42) 社内報告書 (DIR080092)
- 43) 社内報告書 (DIR080093)
- 44) 社内報告書 (DIR080094)
- 45) 社内報告書 (DIR080095)
- 46) Cummins, H. A. et al. : Arzneim.-Forsch. /Drug Res. **46** (II) : 7, 673, 1996. (NA-00257)
- 47) 社内報告書 (DIR150104)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	販売会社	販売年月
韓国	Nasea OD Tablets 0.1 mg	Astellas Pharma Korea	2000年 4月
フィリピン	NASEA OD	Astellas Pharma Philippines	2000年 10月
タイ	Nasea Tablets 0.1 mg	Astellas Pharma Thailand	2002年 1月
インドネシア	NASEA	Astellas Pharma Indonesia	2004年 11月

(2015年9月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料
特になし

製造販売
LTLファーマ株式会社
東京都新宿区西新宿6丁目10番1号