

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

ナゼア[®]注射液0.3mg

Nasea[®] Injection 0.3mg

剤形	注射液
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 アンプル(2mL)中にラモセトロン塩酸塩 0.3mg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: 1996年7月10日 薬価基準収載年月日: 1996年9月6日 発売年月日: 1996年9月6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	21
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. 注射剤の調製法	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	11. 小児等への投与	25
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
6. 溶解後の安定性	6	13. 過量投与	25
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	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	28
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	30
14. その他	8	1. 規制区分	30
V . 治療に関する項目	9	2. 有効期間又は使用期限	30
1. 効能又は効果	9	3. 貯法・保存条件	30
2. 用法及び用量	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	30
3. 臨床成績	9	5. 承認条件等	30
VI . 薬効薬理に関する項目	11	6. 包装	30
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	30
2. 薬理作用	11	8. 同一成分・同効薬	30

目 次

9.	国際誕生年月日	30
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	31
11.	薬価基準収載年月日	31
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	31
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	31
14.	再審査期間	31
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16.	各種コード	31
17.	保険給付上の注意	31
XI.	文 献	32
1.	引用文献	32
2.	その他の参考文献	32
XII.	参考資料	33
1.	主な外国での発売状況	33
2.	海外における臨床支援情報	33
XIII.	備 考	34
	その他の関連資料	34

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）は山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）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。

山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）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。

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) 1日1アンプル、0.3mgをOne Shot。追加投与*も可能である。
*効果不十分な場合、1日量0.6mgまで。
(「V.2.用法及び用量」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5.1%（18/352例）、市販後使用成績調査及び市販後臨床試験で7.5%（260/3,464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

ナゼア注射液 0.3mg

(2) 洋名

Nasea Injection 0.3mg

(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)

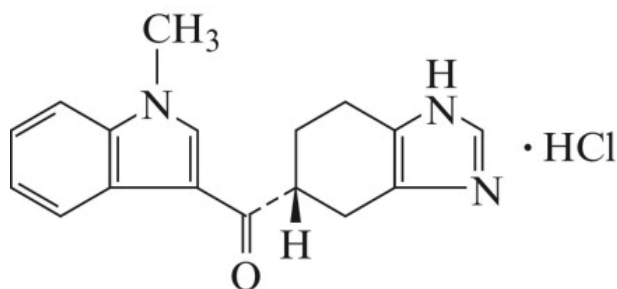
Ramosetron Hydrochloride (JAN)

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-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-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。	

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

極大吸収波長：246 \sim 250nm、309 \sim 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

区別：注射液（溶液）

性状：無色澄明の液

容器：褐色アンプル

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：4.0～5.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 アンプル（2mL）中にラモセトロン塩酸塩 0.3mg 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。

乳酸、等張化剤、pH 調節剤

(3) 電解質の濃度

Na^+ ：0.326mEq、 Cl^- ：0.309mEq、乳酸：0.025mEq

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

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

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤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

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃暗所	密封容器 (無色透明アンプル)	36 箇月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃暗所	密封容器 (無色透明アンプル)	6 箇月	変化なし
	光	室温 白色蛍光灯 (1000lx)	密封容器 (無色透明アンプル)	8 週間	変化なし
		室温 近紫外線蛍光灯	密封容器 (無色透明アンプル)	72 時間	変化なし

測定項目：性状、確認試験、pH、分解物の検索、純度試験、含量

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）

「LTLファーマ株式会社医療従事者向け情報サイト <https://www.ltl-pharma.com/>」を参照ください。
 （「VIII.14. 適用上の注意」の項参照）

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（極大波長：246～250、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		溶液中光分解物 製剤光分解物
R-2		副生成物 熱分解物 光分解物
R-3 (M-8) ^{a)}		溶液中光分解物 製剤光分解物 (代謝物) ^{a)}
R-4		アルカリ分解物 溶液中光分解物 製剤光分解物
R-5		副生成物 熱分解物 光分解物 製剤光分解物
R-6		光分解物 アルカリ分解物 溶液中光分解物 製剤光分解物
R-7		アルカリ分解物
R-8		熱分解物 溶液中光分解物
R-9		中性分解物
R-10		副生成物 熱分解物 光分解物 製剤光分解物
R-11 ^{b)}		原料 酸分解物 製剤光分解物
R-12 ^{c)}		中間体
R-13		原料 酸分解物
光学異性体 (S体)		

a) R-3 のうち (4*R*, 6*S*) 体が代謝物 M-8 と同一物質である

b) 原料は一硫酸塩

c) 中間体は一塩酸塩

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

該当しない

14. その他

純度試験

液体クロマトグラフィー

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0.3mgを1日1回静脈内投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。ただし、1日量として0.6mgを超えないこととする。

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

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、嘔吐に対して国内延べ121施設、357例を対象として二重盲検比較試験及び一般臨床試験を行った。臨床成績の概要は以下のとおりである¹⁻⁷⁾。

なお、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、嘔吐を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験により、本剤の有用性が確認されている。

投与量	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、嘔吐に対する有効率	シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤投与に先立って投与した場合の有効率
0.3mg	79.8% (178/223 例)	85.1% (40/47 例)

[川畑 幸嗣 他：西日本泌尿器科 . 56(11) : 1445, 1994.]

[野田 起一郎 他：臨床と研究 . 71(10) : 2753, 1994.]

[野田 起一郎 他：臨床と研究 . 71(10) : 2765, 1994.]

[野田 起一郎 他：新薬と臨床 . 43(11) : 2241, 1994.]

[武谷 雄二 他：産科と婦人科 . 61(12) : 1759, 1994.]

[武谷 雄二 他：産婦人科の世界 . 46(12) : 965, 1994.]

[森 昌造 他：臨床成人病 . 24(12) : 2257, 1994.]

(3) 臨床薬理試験

1) 単回静脈内投与試験⁸⁾

本剤0.1、0.2、0.4及び0.8mgの4用量の単回静脈内投与について健康成人男子24例を対象として検討した。その結果、忍容性にとくに問題はなかった。

[中島 光好 他：臨床と研究 . 71(9) : 2461, 1994.]

2) 反復静脈内投与試験⁹⁾

本剤0.8mgの1日1回、5日間投与を健康成人男子6例を対象として行った結果、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。

[関野 久之 他：薬理と治療 . 22(9) : 3877, 1994.]

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはラモセトロン塩酸塩として0.3mgを1日1回静脈内投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。ただし、1日量として0.6mgを超えないこととする。」である。

(4) 探索的試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

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（99例）を対象として、本剤0.05、0.3及び0.8mgの3群による用量設定試験を二重盲検法で実施した。その結果、0.3mgの単回静脈内投与を至適用量と選択した²⁾。

投与量	症例数	有効率
0.05mg	31	67.7%
0.3mg	28	78.6%
0.8mg	35	57.1%

[野田 起一郎 他：臨床と研究. 71(10) : 2753, 1994]

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはラモセトロン塩酸塩として0.3mgを1日1回静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。ただし、1日量として0.6mgを超えないこととする。」である。

2) 比較試験

① 第Ⅲ相二重盲検比較試験

抗悪性腫瘍剤シスプラチン（他の抗悪性腫瘍剤との併用を含む）投与による悪心・嘔吐を対象として、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。抗悪性腫瘍剤投与後の悪心、嘔吐発現時に本剤0.3mgあるいはプラセボを緩徐に投与し、その後24時間悪心、嘔吐の観察を実施した（総症例数88例）。臨床効果及び概括安全度を総合した有用度（有用以上）は、本剤0.3mg群では67.4%、プラセボ群では17.1%であり、有意（ $p < 0.01$ ）に優れた臨床有用性が確認された³⁾。

[野田 起一郎 他：臨床と研究. 71(10) : 2765, 1994.]

② 第Ⅲ相単盲検比較試験

抗悪性腫瘍剤シスプラチン（他の抗悪性腫瘍剤との併用を含む）投与による悪心・嘔吐を対象として、グラニセトロン塩酸塩を対照とした二重盲検比較試験を実施した。抗悪性腫瘍剤投与後の悪心、嘔吐発現時に本剤0.3mgを緩徐に静脈内投与あるいはグラニセトロン塩酸塩3.0mgを点滴静注し、その後24時間悪心、嘔吐の観察を実施した（総症例数68例）。臨床効果及び概括安全度を総合した有用度（有用以上）は、本剤0.3mg群では82.8%、グラニセトロン塩酸塩群では64.5%であり、本剤はグラニセトロン塩酸塩に比して、有意（ $p < 0.023$ ）に優れた臨床有用性が確認された⁴⁾。

[野田 起一郎 他：新薬と臨床. 43(11) : 2241, 1994.]

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）

「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¹⁰⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 5-HT₃ 受容体拮抗作用

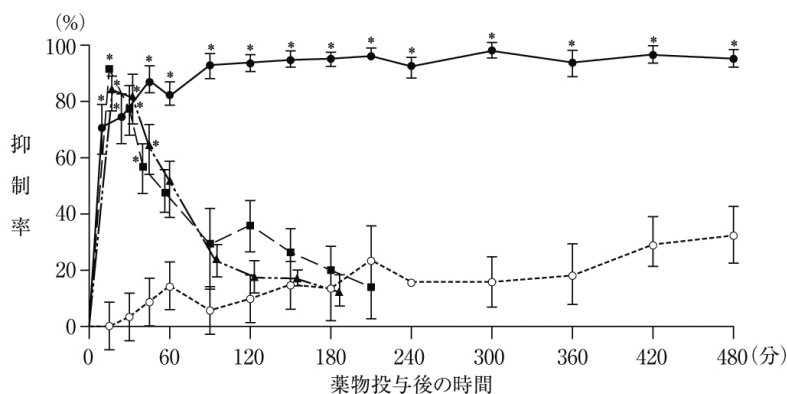
セロトニンによるモルモット摘出結腸収縮¹¹⁾並びにラット¹²⁾及びフェレット¹³⁾徐脈反射(ベツオルトーヤーリッシュ反射)の実験において 5-HT₃ 受容体拮抗作用を示した。

セロトニン誘発 BJ 反射抑制作用 (ラット、i. v.)

薬 剤	ED ₅₀ 値 (μg/kg)
ラモセトロン塩酸塩	0.036[0.031-0.041](1)
オンダンセトロン塩酸塩水和物	1.9 [1.5-2.4] (1/53)
グラニセトロン塩酸塩	0.65 [0.42-1.00] (1/18)
アザセトロン塩酸塩	0.41 [0.33-0.52] (1/11)

() は効力比

BJ 反射抑制作用の持続性 (フェレット)



Mean±S.E.M.

---○--- 生理食塩液 n=10

—●— ラモセトロン塩酸塩 (1μg/kg i.v.) n=4

—▲— グラニセトロン塩酸塩 (30μg/kg i.v.) n=4

—■— オンダンセトロン塩酸塩水和物 (30μg/kg i.v.) n=4

各黒シンボルはそれぞれのコントロールに対する有意差

*は生理食塩液に対する有意差 (p < 0.05、Dunnet 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、嘔吐発現前又は初回嘔吐発現後の投与において抑制作用を示した。

フェレットにおけるシスプラチン誘発嘔吐に対する抑制作用のED₅₀値

薬物 ^{a)}	30分値 ^{b)} ($\mu\text{g}/\text{kg i.v.}$)	6時間値 ^{c)} ($\mu\text{g}/\text{kg i.v.}$)	効力比 (6時間値/30分値)
ラモセトロン塩酸塩	0.024[1]	0.062[1]	2.6
グラニセトロン塩酸塩	1.4 [1/58]	15.0 [1/242]	10.7
オンダンセトロン塩酸塩水和物	1.8 [1/75]	59.3 [1/956]	32.9

a) : シスプラチン(10mg/kg i.v.)投与後80分に薬物を静脈内投与した

b) : 薬物投与後30分までの作用から求めたED₅₀値(n=5)

c) : 薬物投与後6時間までの作用から求めたED₅₀値(n=5)

[] : ラモセトロン塩酸塩を1とした時の相対効力

(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)]¹³⁾

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、被験薬の静脈内投与後10分～8時間にセロトニン(40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, iv)を投与したところ、ラモセトロン塩酸塩(1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)の抑制作用は投与8時間まで持続したが、グラニセトロン塩酸塩(30 $\mu\text{g}/\text{kg}$)及びオンダンセトロン塩酸塩水和物(30 $\mu\text{g}/\text{kg}$)の作用持続時間はいずれも投与後45分であった。(「(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

該当しない

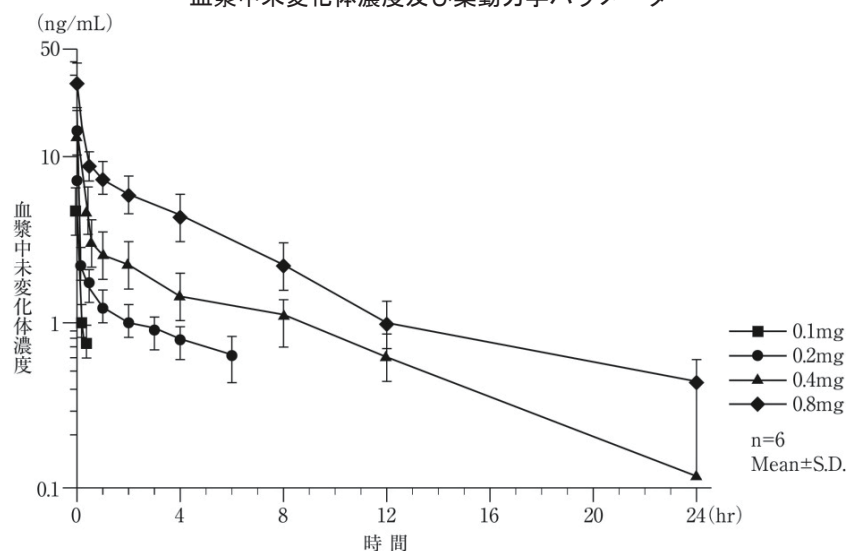
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与

① 健康成人⁸⁾

健康成人 6 例を対象に、ラモセトロン塩酸塩を 0.1、0.2、0.4 及び 0.8mg 単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度は、二相性の消失を示し、 β 相の半減期は 4.33 ~ 5.78 時間であった。CL total 及び Vdss は一定で、AUC は投与量に比例して増加したことから血漿中濃度推移は線形性を示していると考えられた。

健康成人にラモセトロン塩酸塩を静脈内投与したときの
血漿中未変化体濃度及び薬動学パラメータ



投与量 (mg/man)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	CL total (L/hr/kg)	Vdss (L/kg)
0.2	0.03 ± 0.00	4.33 ± 1.09	9.86 ± 2.73	0.30 ± 0.10	1.69 ± 0.13
0.4	0.04 ± 0.01	5.78 ± 1.18	24.95 ± 8.42	0.27 ± 0.05	2.11 ± 0.24
0.8	0.04 ± 0.01	5.44 ± 0.86	41.64 ± 10.84	0.29 ± 0.10	2.07 ± 0.32

n=6、平均値±標準偏差

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはラモセトロン塩酸塩として 0.3mg を 1 日 1 回静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。ただし、1 日量として 0.6mg を超えないこととする。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

② 抗悪性腫瘍患者¹⁾

抗悪性腫瘍剤投与患者 5 例を対象に、抗悪性腫瘍剤投与開始後の悪心・嘔吐に対し、本剤 0.3mg を静脈内投与したときの血漿中未変化体を測定したところ、血漿中濃度と AUC_{0-4hr} は健康成人の約 2 倍であった。

健康成人と腫瘍患者の薬動力学パラメータ

	C _{15分} (ng/mL)	t _{1/2β} (h)	AUC _{0-4h} (ng・h/mL)	血漿蛋白結合率 (%)
健康成人	2.42	5.78	6.57	91.2
腫瘍患者	4.97	9.02	12.49	88.7

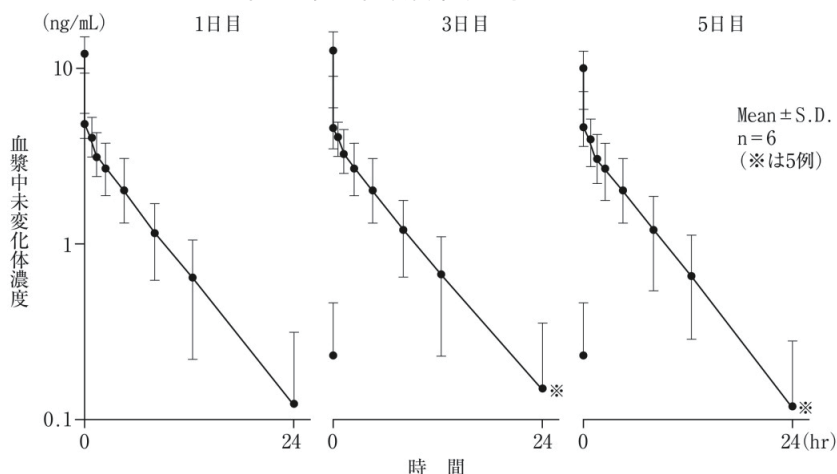
(ラモセトロン塩酸塩 0.3mg 静脈内投与時)

2) 反復静脈内投与⁵⁾

健康成人にラモセトロン塩酸塩 0.8mg を 1 日 1 回、5 日間反復静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度は 1、3 及び 5 日目のいずれにおいても二相性の消失を示し、β 相の半減期は 4.48 ~ 4.83 時間であった。

AUC は投与期間を通してほとんど変化せず、蓄積性は認められなかった。

健康成人にラモセトロン塩酸塩を 0.8mg、1 日 1 回、5 日間反復静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度薬動力学パラメータ



投与日	薬動力学パラメータ	
	t _{1/2β} (hr)	AUC _{0-12h} (ng・hr/mL)
1	4.48 ± 0.92	24.93 ± 8.89
3	4.60 ± 1.11	26.60 ± 9.96
5	4.83 ± 1.06	27.44 ± 10.73

6 例の平均値±標準偏差

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはラモセトロン塩酸塩として 0.3mg を 1 日 1 回静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。ただし、1 日量として 0.6mg を超えないこととする。」である。

(4) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

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

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(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、ドキシソルビシン、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¹⁵⁾。

3. 吸収

該当しない

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 単回静脈内投与したとき、小脳及び大脳における放射能濃度は血漿中濃度よりも低かった¹⁶⁾。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¹⁷⁾。

(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)¹⁵⁾

妊娠 14 日目のラットに ^{14}C -ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 静脈内投与した。投与後 1 時間の卵巣、子宮、乳腺及び胎盤の濃度は血漿中濃度の 1.4～2.4 倍で、胎児及び羊水では血漿中濃度の 64%及び 13%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 時間には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 静脈内投与したときの
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	0.155 \pm 0.030	0.021 \pm 0.011	ND
血漿	0.168 \pm 0.038	0.027 \pm 0.014	ND
脳	0.028 \pm 0.003	0.007 \pm 0.001	ND
肺	1.557 \pm 0.339	0.114 \pm 0.040	0.001 \pm 0.002
心臓	0.359 \pm 0.052	0.028 \pm 0.007	0.001 \pm 0.001
肝臓	1.553 \pm 0.253	0.215 \pm 0.047	0.024 \pm 0.003
腎臓	2.042 \pm 0.086	0.269 \pm 0.005	0.009 \pm 0.002
脾臓	0.421 \pm 0.072	0.025 \pm 0.004	0.001 \pm 0.001
膵臓	0.517 \pm 0.045	0.037 \pm 0.007	ND
乳腺	0.356 \pm 0.056	0.040 \pm 0.010	0.002 \pm 0.001
卵巣	0.242 \pm 0.054	0.022 \pm 0.008	0.001 \pm 0.001
子宮	0.305 \pm 0.133	0.049 \pm 0.017	0.000 \pm 0.001
羊水	0.022 \pm 0.006	0.005 \pm 0.003	ND
胎盤	0.410 \pm 0.042	0.096 \pm 0.031	0.003 \pm 0.003
胎児	0.107 \pm 0.024	0.012 \pm 0.003	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)¹⁵⁾

哺育中のラットに ¹⁴C-ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 静脈内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、速やかに低下した。乳汁中濃度は血漿中濃度の 5.0 ~ 23.3 倍であった。投与後 1 時間における乳汁中放射能の 34.5% は未変化体であった。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 静脈内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 (μ g equivalents/g or mL)		
		1 時間	4 時間	24 時間
母 体	乳汁	1.048 \pm 0.202	0.420 \pm 0.160	0.005 \pm 0.003
	血液	0.089 \pm 0.013	0.020 \pm 0.011	0.001 \pm 0.001
	血漿	0.095 \pm 0.008	0.018 \pm 0.012	0.001 \pm 0.001
哺 乳 仔	血液	0.001 \pm 0.001	0.004 \pm 0.002	ND
	血漿	0.002 \pm 0.002	0.005 \pm 0.002	ND
	胃内乳塊	0.313 \pm 0.137	1.247 \pm 0.181	0.020 \pm 0.014
	脳	0.001 \pm 0.001	0.004 \pm 0.001	0.001 \pm 0.001
	肺	0.003 \pm 0.003	0.013 \pm 0.004	0.001 \pm 0.001
	心臓	0.002 \pm 0.002	0.007 \pm 0.002	0.001 \pm 0.001
	腎臓	0.014 \pm 0.009	0.034 \pm 0.007	0.003 \pm 0.001
	腎臓	0.011 \pm 0.007	0.035 \pm 0.008	0.002 \pm 0.001

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> 単回静脈内投与時の組織内濃度 (ラット)¹⁶⁾

ラットに ¹⁴C- ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 静脈内投与したときの放射能は、各組織に速やかに分布し、腎臓で最も高く、ついで肺、肝臓、副腎、脾臓、脳下垂体、顎下腺の順であり、主として代謝・排泄器官及び内・外分泌腺へ分布した。一方、小脳及び大脳における濃度は血漿中濃度よりも低かった。各組織からの放射能の消失は速やかであり、投与後 24 時間における濃度は精巣及び大腸を除くすべての組織で投与後 5 分における濃度の 1% 以下となった。

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

組織	放射能濃度 (μg equivalents/g or mL)				
	5 分	30 分	1 時間	4 時間	24 時間
血液	0.367 ± 0.021	0.169 ± 0.035	0.115 ± 0.017	0.013 ± 0.002	ND
血漿	0.252 ± 0.020	0.188 ± 0.059	0.131 ± 0.001	0.018 ± 0.003	ND
大脳	0.043 ± 0.006	0.027 ± 0.010	0.025 ± 0.002	0.007 ± 0.002	ND
小脳	0.049 ± 0.013	0.030 ± 0.010	0.028 ± 0.002	0.004 ± 0.000	ND
肺	5.058 ± 0.078	3.582 ± 1.526	2.605 ± 0.373	0.340 ± 0.088	0.003 ± 0.000
心臓	1.422 ± 0.069	0.604 ± 0.118	0.329 ± 0.016	0.022 ± 0.004	ND
肝臓	3.670 ± 0.479	2.956 ± 1.114	1.891 ± 0.251	0.305 ± 0.058	0.036 ± 0.004
腎臓	8.127 ± 1.391	4.795 ± 1.676	2.461 ± 0.472	0.281 ± 0.046	0.019 ± 0.002
脾臓	1.218 ± 0.093	0.785 ± 0.183	0.434 ± 0.024	0.030 ± 0.004	0.001 ± 0.001
膵臓	2.359 ± 0.141	1.042 ± 0.321	0.545 ± 0.089	0.046 ± 0.013	ND
筋肉	0.993 ± 0.208	0.457 ± 0.210	0.310 ± 0.103	0.019 ± 0.006	ND
副腎	2.932 ± 0.043	1.188 ± 0.256	0.649 ± 0.128	0.113 ± 0.014	0.010 ± 0.002
胃	1.798 ± 0.422	0.603 ± 0.119	0.255 ± 0.037	0.027 ± 0.011	0.002 ± 0.002
小腸	1.113 ± 0.664	0.917 ± 0.859	0.491 ± 0.055	1.532 ± 0.826	0.002 ± 0.002
大腸	0.939 ± 0.083	0.524 ± 0.265	0.381 ± 0.053	0.170 ± 0.092	0.010 ± 0.005
皮膚	0.511 ± 0.061	0.323 ± 0.158	0.229 ± 0.036	0.027 ± 0.005	0.004 ± 0.001
脂肪	0.148 ± 0.020	0.111 ± 0.041	0.108 ± 0.060	0.006 ± 0.001	ND
脳下垂体	2.338 ± 0.231	1.324 ± 0.564	0.657 ± 0.429	0.034 ± 0.029	ND
顎下腺	2.174 ± 0.136	1.128 ± 0.470	0.537 ± 0.113	0.043 ± 0.008	0.001 ± 0.001
胸腺	0.650 ± 0.048	0.449 ± 0.214	0.386 ± 0.049	0.032 ± 0.006	ND
眼球	0.278 ± 0.040	0.117 ± 0.039	0.078 ± 0.018	0.009 ± 0.003	ND
甲状腺	1.357 ± 0.076	0.523 ± 0.176	0.348 ± 0.150	0.024 ± 0.004	ND
精巣	0.085 ± 0.019	0.063 ± 0.033	0.105 ± 0.017	0.073 ± 0.002	0.012 ± 0.001
骨髄	1.442 ± 0.078	0.849 ± 0.369	0.488 ± 0.057	0.037 ± 0.009	ND
動脈	0.850 ± 0.365	0.438 ± 0.153	0.310 ± 0.110	0.036 ± 0.012	ND

n=3、平均値 ± SD、ND : 検出限界未満

VII. 薬物動態に関する項目

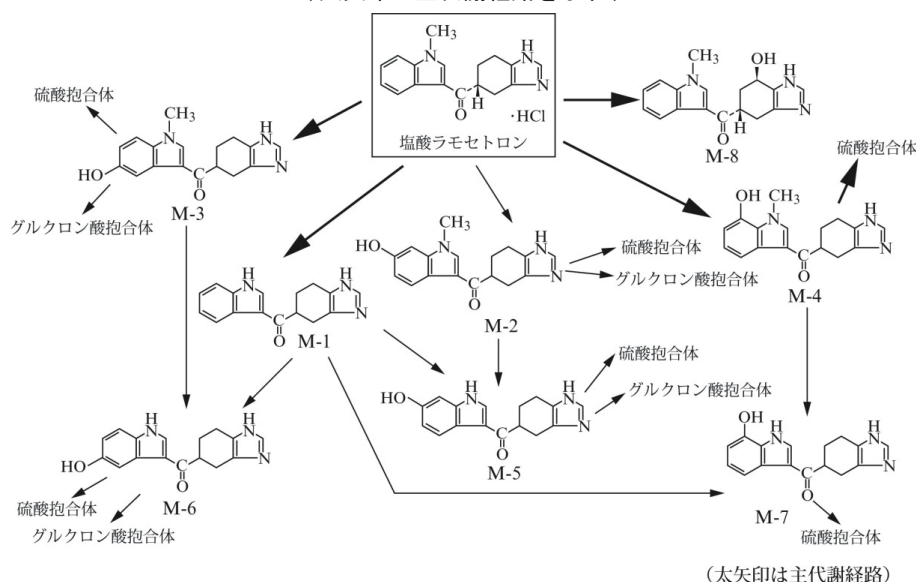
5. 代謝

(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 静脈内投与したときの尿中には未変化体が最も多く、代謝物として主に M-4 の硫酸抱合体、M-1、M-8 及び M-3 が検出された¹⁵⁾。

ヒトにラモセトロン塩酸塩を静脈内投与したときの推定代謝経路
(太矢印は主代謝経路を示す)



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

4 例の平均値±標準偏差

代謝物	排泄率 (% of dose)
未変化体	7.27 ± 2.17
M-1	6.72 ± 0.74
M-2	2.14 ± 0.29
M-2-Glu	0.87 ± 0.22
M-2-Sul	0.94 ± 0.24
M-3	3.24 ± 0.49
M-3-Glu	0.97 ± 0.15
M-3-Sul	1.26 ± 0.34
M-4	0.32 ± 0.07
M-4-Sul	7.40 ± 0.72
M-5	0.41 ± 0.14

代謝物	排泄率 (% of dose)
M-5-Glu	0.04 ± 0.03
M-5-Sul	1.15 ± 0.24
M-6	0.33 ± 0.13
M-6-Glu	ND
M-6-Sul	0.22 ± 0.05
M-7	0.29 ± 0.09
M-7-Sul	1.09 ± 0.44
M-8	4.85 ± 0.66
小計 ^{※)}	39.50
総排泄率	63.10 ± 2.95

Glu : グルクロン酸抱合体
ND : 検出限界未満

Sul : 硫酸抱合体

※) : 未変化体と明らかにされている代謝物の合計

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはラモセトロン塩酸塩として 0.3mg を 1 日 1 回静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。ただし、1 日量として 0.6mg を超えないこととする。」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¹⁸⁾。

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¹³⁾。

(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 ¹⁴C-ラモセトロン塩酸塩を 1mg 静脈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 75.46% 及び 20.41% であり、総排泄率は 95.87% であった。

(外国人データ)

健康成人にラモセトロン塩酸塩を 0.1 ~ 0.8mg 静脈内投与後 24 時間までの尿中未変化体の排泄率は 16.14 ~ 22.40% で投与量に係わらずほぼ一定であった⁸⁾。

健康成人にラモセトロン塩酸塩を 0.8mg、1 日 1 回、5 日間静脈投与したときの 1、3、5 日目の投与後 24 時間における尿中未変化体排泄率はそれぞれ 16.36、18.29 及び 18.14% で投与期間中ほぼ一定であった⁹⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはラモセトロン塩酸塩として 0.3mg を 1 日 1 回静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。ただし、1 日量として 0.6mg を超えないこととする。」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¹⁹⁾。

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

該当しない

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

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。

（解説）

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²⁰⁾。

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。

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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^{21,22)}、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、352 例中 18 例 (5.1%) に、市販後の使用成績調査及び市販後臨床試験では、3,464 例中 260 例 (7.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。

（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	頻度不明
過敏症 ^{注)}		皮疹	そう痒感	発赤
精神神経系		頭痛・頭重		
消化器		下痢、便秘		
腎臓		BUN 上昇、血中クレアチニン上昇		
肝臓	肝機能異常 (AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、 γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇)			
その他		体熱感、しゃっくり、 頭部のほてり	舌のしびれ感	

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

	承認時迄の状況 ^{a)}	市販後の調査 (使用成績調査 ^{b)} 、市販後臨床試験)	合計
調査施設数	58	286	326
調査症例数	352	3,464	3,816
副作用等の発現症例数	18	260	278
副作用等の発現件数	41	368	449
副作用等の発現症例率(%)	5.11	7.51	7.29

副作用等の種類	承認時迄の状況	市販後の調査	合計	副作用等の種類	承認時迄の状況	市販後の調査	合計
	発現症例数及び件数 (%)				発現症例数及び件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	0	8(0.23)	8(0.21)	代謝・栄養障害	6(1.70)	12(0.35)	18(0.47)
紅斑	0	1(0.03)	1(0.03)	Al-P 上昇	2(0.57)	1(0.03)	3(0.08)
そう痒症	0	1(0.03)	1(0.03)	CK(CPK) 上昇	0	1(0.03)	1(0.03)
発疹	0	3(0.09)	3(0.08)	LDH 上昇	3(0.85)	3(0.09)	6(0.16)
皮疹	0	2(0.06)	2(0.05)	血清脂質増加	1(0.28)	0	1(0.03)
痒疹	0	1(0.03)	1(0.03)	尿酸上昇	1(0.28)	1(0.03)	2(0.05)
中枢・末梢神経系障害	1(0.28)	4(0.12)	5(0.13)	低クロール血症	1(0.28)	1(0.03)	2(0.05)
不随意運動	0	1(0.03)	1(0.03)	血清コレステロール上昇	0	2(0.06)	2(0.05)
舌のしびれ	1(0.28)	2(0.06)	3(0.08)	血清総蛋白減少	0	2(0.06)	2(0.05)
手足のしびれ(感)	0	1(0.03)	1(0.03)	低ナトリウム血症	1(0.28)	0	1(0.03)
ミオクロヌス	0	1(0.03)	1(0.03)	尿糖陽性	0	2(0.06)	2(0.05)
聴覚・前庭障害	0	1(0.03)	1(0.03)	心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	1(0.03)	1(0.03)
難聴	0	1(0.03)	1(0.03)	心筋梗塞	0	1(0.03)	1(0.03)
精神障害	0	1(0.03)	1(0.03)	血管(心臓外)障害	0	1(0.03)	1(0.03)
焦燥感	0	1(0.03)	1(0.03)	脳梗塞	0	1(0.03)	1(0.03)
不眠(症)	0	1(0.03)	1(0.03)	呼吸器系障害	0	2(0.06)	2(0.05)
消化管障害	1(0.28)	34(0.98)	35(0.92)	咽頭痛	0	1(0.03)	1(0.03)
悪心	0	1(0.03)	1(0.03)	間質性肺炎	0	1(0.03)	1(0.03)
潰瘍性口内炎	0	1(0.03)	1(0.03)	白血球・網内系障害	2(0.57)	3(0.09)	5(0.13)
下痢	1(0.28)	12(0.35)	13(0.34)	好中球増多	2(0.57)	0	2(0.05)
しゃっくり	0	4(0.12)	4(0.10)	白血球増多(症)	0	2(0.06)	2(0.05)
食欲減退	0	4(0.12)	4(0.10)	白血球減少(症)	0	1(0.03)	1(0.03)
胃痛	0	4(0.12)	4(0.10)	リンパ球減少	2(0.57)	0	2(0.05)
便秘	0	4(0.12)	4(0.10)	赤血球障害	0	1(0.03)	1(0.03)
血清アミラーゼ上昇	0	2(0.06)	2(0.05)	赤血球減少	0	1(0.03)	1(0.03)
咽喉乾燥	0	2(0.06)	2(0.05)	ヘマトクリット値減少	0	1(0.03)	1(0.03)
口唇乾燥	0	1(0.03)	1(0.03)	血小板・出血凝血障害	2(0.57)	1(0.03)	3(0.08)
腹痛	0	1(0.03)	1(0.03)	血小板減少(症)	2(0.57)	1(0.03)	3(0.08)
腹部膨満感	0	1(0.03)	1(0.03)	泌尿器系障害	1(0.28)	26(0.75)	27(0.71)
肝臓・胆管系障害	9(2.56)	179(5.17)	188(4.93)	血中クレアチニン上昇	1(0.28)	6(0.17)	7(0.18)
肝機能異常	0	2(0.06)	2(0.05)	腎機能異常	0	3(0.09)	3(0.08)
肝機能障害	0	29(0.84)	29(0.76)	BUN 上昇	1(0.28)	20(0.58)	21(0.55)
肝障害	0	9(0.26)	9(0.24)	尿蛋白	0	1(0.03)	1(0.03)
AST(GOT) 上昇	5(1.42)	67(1.99)	72(1.89)	一般的全身障害	5(1.42)	30(0.87)	35(0.92)
ALT(GPT) 上昇	5(1.42)	87(2.51)	92(2.41)	胸部圧迫感	0	1(0.03)	1(0.03)
血清ビリルビン上昇	3(0.85)	31(0.89)	34(0.89)	胸部痛	0	1(0.03)	1(0.03)
ウロビリヌ尿	1(0.28)	1(0.03)	2(0.05)	頭痛	1(0.28)	17(0.49)	18(0.47)
トランスアミナーゼ(値)上昇	0	1(0.03)	1(0.03)	頭重(感)	1(0.28)	3(0.09)	4(0.10)
LAP 上昇	0	1(0.03)	1(0.03)	発熱	0	5(0.14)	5(0.13)
肝酵素上昇	0	2(0.06)	2(0.05)	顔のほてり	1(0.28)	3(0.09)	4(0.10)
γ-GTP 上昇	3(0.85)	40(1.21)	43(1.13)	熱感	2(0.57)	3(0.09)	5(0.13)
				倦怠(感)	0	2(0.06)	2(0.05)

a) 因果関係が否定されなかった臨床検査値異常変動を含む
b) 使用成績調査期間：1996年7月10日～2002年7月9日

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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

「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. 非臨床試験に関する項目」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. 薬物動態に関する項目」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少なく、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

特になし

14. 適用上の注意

- (1) **調製時**：現在までに下記に示す注射液との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。
D-マンニトール注射液、ルネトロン注射液、ラシックス注
なお、ラシックス注については、フロセミド 20mg を含むラシックス注に生理食塩液 200mL を加え本剤 1 アンプルと混合する場合には差し支えない。
- (2) **アンプルカット時**：本品は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

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

以下に示す各種一般薬理試験を実施した。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²³⁾。また、ラットの胃排出を用量依存的に促進した²⁴⁾。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²³⁾。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²⁵⁾。

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 ²⁵⁾	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 ²³⁾	マウス (20)	Animex法	iv	0.1、1、10、100 μ g/kgで影響なし
	麻酔作用 ²³⁾	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 ²³⁾	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 ²³⁾	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 ²³⁾	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) ²³⁾	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 ²³⁾	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

iv：静脈内投与、ip：腹腔内投与

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 ²³⁾	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 ²⁴⁾	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 ²³⁾	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 ²³⁾	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) ²⁶⁾	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 チャンネル (パッチクランプ法) ²⁷⁾	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) ²⁸⁾	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) ²⁹⁾	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

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス・ラット及びイヌを用いて、静脈内投与により検討した。マウス及びラットでは、投与後一過性に自発運動の減少がみられ、振せん、痙攣の後死亡した。LD₅₀ 値は、マウスの雄で 90～108mg/kg、雌で 108～130mg/kg、ラットの雄で 172mg/kg、雌で 151mg/kg であった。イヌでは 30mg/kg で投与後に嘔吐、喘ぎ呼吸、心拍数の増加、体重の減少等がみられたが、死亡は認められなかった。いずれの動物でも明らかな性差はみられなかった³⁰⁻³²⁾。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて、1 ヶ月間の静脈内投与により検討した。ラット（投与量：0.1、1、10mg/kg/日）では、1mg/kg 以上で GPT の軽度な上昇（対照の約 1.2 倍）がみられ、10mg/kg では体重の増加抑制（約 4%）がみられた。しかし、いずれの臓器組織にも病理組織学的に異常は認められなかった。ラットにおける最大無毒性量は 0.1mg/kg/日と推定した。イヌでは、最高投与量の 3mg/kg/日まで薬物投与の影響は認められなかった³⁰⁻³²⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いて、静脈内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（投与量：1、3、10mg/kg/日）では、雌雄ともに最高投与量の 10mg/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（投与量：1、3、10mg/kg/日）では、10mg/kg まで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。ウサギの器官形成期投与試験（投与量：1、5、20mg/kg/日）では、20mg/kg で生存胎児の体重減少及び化骨遅延がみられたが、催奇形性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（投与量：1、3、10mg/kg/日）では、10mg/kg で F₁ 出生児の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³³⁾。

動物	試験種類	結果
ラット	妊娠前及び妊娠初期投与試験	最高投与量の 10mg/kg まで投与したが影響はなかった。
	器官形成期投与試験	1mg/kg 以上で母動物に体重の増加抑制が認められたが、胎児に対する致死作用、発育抑制作用、催奇形性作用は認められなかった。
	周産期及び授乳期投与試験	10mg/kg で出生児の体重増加抑制がみられたが、発育分化、行動機能、生殖能に対する影響は認められなかった。
ウサギ	器官形成期投与試験	20mg/kg で母動物の体重抑制、生存胎児の体重減少、化骨遅延がみられたが、催奇形性は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性³⁴⁾

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。

2) 溶血性³⁵⁾

ヒト血液に対する溶血性は認められなかった。

3) 抗原性³⁶⁾

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 抗体産生試験を実施したが、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。

4) 局所刺激性³⁵⁾

注射剤について、ウサギ耳介静脈を用いる血管局所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。

5) 癌原性³⁷⁾

ラット及びマウス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。

6) 依存性³⁴⁾

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、依存性試験はしなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ナゼア注射液 0.3mg
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）

3. 貯法・保存条件

遮光、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
該当資料なし
- (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）
該当しない
- (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

0.3mg/2mL：5管

7. 容器の材質

褐色のガラスアンプル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ナゼア OD 錠 0.1mg、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
ナゼア注射液 0.3mg	1996年7月10日	20800AMZ00766	1996年9月6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た。

14. 再審査期間

6年：1996年7月10日～2002年7月9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
ナゼア注射液 0.3mg	104993002	2391403A1025	640408131

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 川畑 幸嗣 他：西日本泌尿器科 . **56**(11) : 1445, 1994. (NA-071)
- 2) 野田 起一郎 他：臨床と研究 . **71**(10) : 2753, 1994. (NA-067)
- 3) 野田 起一郎 他：臨床と研究 . **71**(10) : 2765, 1994. (NA-068)
- 4) 野田 起一郎 他：新薬と臨床 . **43**(11) : 2241, 1994. (NA-00285)
- 5) 武谷 雄二 他：産科と婦人科 . **61**(12) : 1759, 1994. (NA-00275)
- 6) 武谷 雄二 他：産婦人科の世界 . **46**(12) : 965, 1994. (NA-00276)
- 7) 森 昌造 他：臨床成人病 . **24**(12) : 2257, 1994. (NA-072)
- 8) 中島 光好 他：臨床と研究 . **71**(9) : 2461, 1994. (NA-065)
- 9) 関野 久之 他：薬理と治療 . **22**(9) : 3877, 1994. (NA-00281)
- 10) 宮田桂司：化学療法の領域 . **11**(7) : 1410, 1995. (NA-125)
- 11) Miyata, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. **259**(1) : 15, 1991. (NA-033)
- 12) Miyata, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. **259**(2) : 815, 1991. (NA-00196)
- 13) 藤原 明 他：基礎と臨床 . **28**(8) : 2329, 1994. (NA-035)
- 14) 藤原 明 他：基礎と臨床 . **28**(8) : 2337, 1994. (NA-039)
- 15) 社内報告書 (DIR150100)
- 16) 中村 英次 他：薬物動態 . **9**(2) : 224, 1994. (NA-00280)
- 17) Yamamoto, C. et al. : J. Pharm. Pharmacol. **54**(8) : 1055, 2002. (NA-00312)
- 18) 社内報告書 (DIR050011)
- 19) 社内報告書 (DIR150036)
- 20) Honda, K. : Jpn. J. Pharmacol. **57**(3) : 387, 1991. (NA-00277)
- 21) Kadokura, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. **64**(7) : 691, 2008. (IB-00003)
- 22) Kadokura, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. **64**(6) : 605, 2008. (IB-00004)
- 23) 小澤 由起子 他：応用薬理 . **48**(4) : 267, 1994. (NA-00284)
- 24) Miyata, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. **69**(3) : 205, 1995. (NA-089)
- 25) 藤原 明 他：基礎と臨床 . **30**(8) : 1973, 1996. (NA-094)
- 26) 社内報告書 (DIR080086)
- 27) 社内報告書 (DIR080087)
- 28) 社内報告書 (DIR080088)
- 29) 社内報告書 (DIR080089)
- 30) 社内報告書 (DIR150098)
- 31) 田畑 肇 他：応用薬理 . **47**(2) : 105, 1994. (NA-00278)
- 32) 田畑 肇 他：応用薬理 . **47**(2) : 117, 1994. (NA-00274)
- 33) 田畑 肇 他：応用薬理 . **47**(3) : 199, 1994. (NA-00279)
- 34) 社内報告書 (DIR080095)
- 35) 社内報告書 (DIR150099)
- 36) 社内報告書 (DIR080094)
- 37) Cummins, H. A. et al. : Arzneim. -Forsch. /Drug Res. **46**(II) : 7, 673, 1996. (NA-00257)

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
フィリピン	NASEA	Astellas Pharma Philippines	2000年1月
韓国	Nasea Injection 0.3 mg	Astellas Pharma Korea	1999年12月
台湾	Setoral Injection 0.3 mg	Astellas Pharma Taiwan	2009年9月
タイ	Nasea Injection 0.3 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