

日本標準商品分類番号

872391

2022年6月改訂(第13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 2018(2019年更新版)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注射液

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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：1996年9月6日
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/

本 IF は 2022 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	14
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	16
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 吸収	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 分布	16
6. RMPの概要	1	6. 代謝	20
II. 名称に関する項目	2	7. 排泄	21
1. 販売名	2	8. トランスポーターに関する情報	21
2. 一般名	2	9. 透析等による除去率	21
3. 構造式又は示性式	2	10. 特定の背景を有する患者	21
4. 分子式及び分子量	2	11. その他	21
5. 化学名（命名法）又は本質	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 警告内容とその理由	22
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由	22
1. 物理化学的性質	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
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注意とその理由	22
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	5. 重要な基本的注意とその理由	22
IV. 製剤に関する項目	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
1. 剤形	5	7. 相互作用	23
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	24
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
4. 力価	5	10. 過量投与	26
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	11. 適用上の注意	26
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	12. その他の注意	26
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	IX. 非臨床試験に関する項目	27
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	1. 薬理試験	27
9. 溶出性	7	2. 毒性試験	29
10. 容器・包装	7	X. 管理的事項に関する項目	31
11. 別途提供される資材類	8	1. 規制区分	31
12. その他	8	2. 有効期間	31
V. 治療に関する項目	9	3. 包装状態での貯法	31
1. 効能又は効果	9	4. 取扱い上の注意	31
2. 効能又は効果に関連する注意	9	5. 患者向け資材	31
3. 用法及び用量	9	6. 同一成分・同効薬	31
4. 用法及び用量に関連する注意	9	7. 国際誕生年月日	31
5. 臨床成績	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	31
VI. 薬効薬理に関する項目	12	9. 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
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	31
2. 薬理作用	12		

11. 再審査期間	32
12. 投薬期間制限に関する情報	32
13. 各種コード	32
14. 保険給付上の注意	32
X I . 文 献	33
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33
X II . 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
X III . 備 考	35
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	35
2. その他の関連資料	35

略語表

略語	フルスペル	略語内容
Al-P	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine transaminase (Glutamic Pyruvic Transaminase)	アラニンアミノ基転移酵素
APD ₃₀	30% Action Potential Duration	30%再分極までの活動電位持続時間
APD ₆₀	60% Action Potential Duration	60%再分極までの活動電位持続時間
APD ₉₀	90% Action Potential Duration	90%再分極までの活動電位持続時間
AST (GOT)	Aspartate transaminase (Glutamic Oxaloacetic Transaminase)	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUC	Area Under Curve	血中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-4h}	0-4 hour Area Under Curve	投与 0 時間から 4 時間後までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-12h}	0-12 hour Area Under Curve	投与 0 時間から 12 時間後までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	0-∞ Area Under Curve	投与 0 時間から投与後無限大までの血中濃度-時間曲線下面積
BJ 反射	Bezold-Jarisch 反射	ベツォルト-ヤーリッシュ (Bezold-Jarisch) 反射
BUN	Blood Urea Nitrogen	血液尿素窒素
C _{15分}	15 minute Concentration	投与 15 分後の血中濃度
CK (CPK)	Creatine Kinase (Creatine PhosphoKinase)	クレアチンキナーゼ
CL total	Total Clearance	全身クリアランス
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
ED ₅₀	50% Effective Dose	50%有効量
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
LAP	Leucine Aminopeptidase	ロイシンアミノペプチナーゼ
LD ₅₀	50% Lethal Dose	50%致死量
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
ND	Not Detected	検出限界未満
SD	Standard Deviation	標準偏差
t _{1/2α}	Biological half-life α	α相の消失半減期
t _{1/2β}	Biological half-life β	β相の消失半減期
V _{dss}	Steady State Volume of Distribution	定常状態分布容積

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。その後再審査申請を行った結果、2007 年 6 月に薬事法第 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結果を得た。

2018 年 10 月 1 日 LTL ファーマ株式会社はナゼア注射液の製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

(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。 (「1. 開発の経緯」の項参照)

(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。 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

*効果不十分な場合、1 日量 0.6mg まで。

(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、てんかん様発作が報告されている。 (「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

アンプルが無包装の状態でも散乱光下に放置されても安定性を保持できるよう、褐色アンプルを使用している。 (「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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)

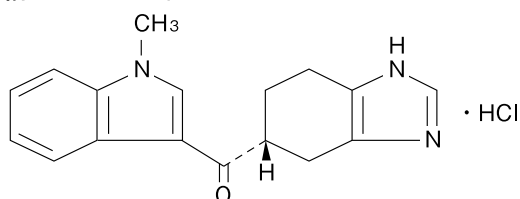
Ramosetron Hydrochloride (JAN)

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) 又は本質

(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

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、その他の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、その他は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

(7) その他の主な示性値

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

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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	各項目とも変化は規格内であった。
苛酷試験	温度	50℃	プラボトル 開放	6箇月	水分の減少 (6箇月で0.4～0.6%)、分解物の増加 (6箇月で0.2%以下) が認められたが、その他の測定項目の変化は規格内であった。
	湿度	40℃、 88%RH	プラボトル 開放	6箇月	水分の増加 (6箇月で規格外：約5.0%) が認められたが、その他の測定項目の変化は規格内であった。
	光	白色蛍光灯 1000lx	シャーレ	8週間	表面が淡褐色に変化し、分解物の増加 (6箇月で0.2%以下) が認められたが、その他の測定項目の変化は規格内であった。
近紫外線 蛍光灯		72時間		表面が淡褐色に変化したが、その他の測定項目の変化は規格内であった。	

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、定量法

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

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

注射剤 (溶液)

(2) 製剤の外観及び性状

剤形	注射剤 (褐色アンプル)
色調・形状	無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 4.0~5.0

浸透圧比 : 約 1 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

アンプル内は窒素置換されている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

有効成分	ラモセトロン塩酸塩 0.3mg (2mL) (1アンプル中)
添加剤	乳酸、等張化剤、pH調節剤

(2) 電解質等の濃度

Na⁺ : 0.326mEq、Cl⁻ : 0.309mEq、乳酸 : 0.025mEq

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

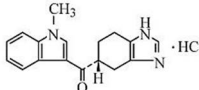
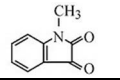
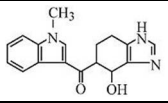
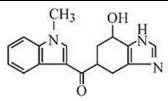
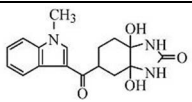
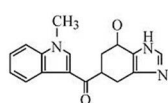
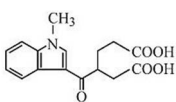
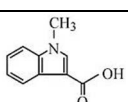
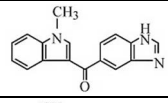
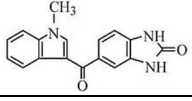
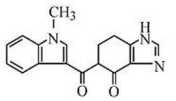
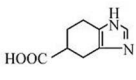
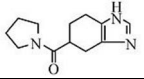

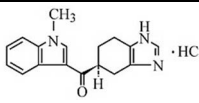
4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 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とおりである。

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 (4R, 6S) 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

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 販売当初（無色透明アンプル）

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	個装箱に入れた無色透明アンプル	36箇月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃暗所	個装箱に入れた無色透明アンプル	6箇月	変化なし
	光	室温 白色蛍光灯 (1000 lx)	個装箱に入れた無色透明アンプル	8週間	変化なし
		室温 近紫外線蛍光灯	個装箱に入れた無色透明アンプル	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、含量試験

(2) 一部変更承認後（褐色アンプル）

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	
加速試験	40℃暗所	褐色アンプル	6箇月	変化なし	
苛酷試験	光	室温 白色蛍光灯 (1000 lx)	褐色アンプル	8週間	類縁物質が0.13%増加したが、既定の範囲内であった
		室温 白色蛍光灯 (1000 lx)	個装箱に入れた褐色アンプル	8週間	変化なし

測定項目：性状、確認試験、pH、分解物の検索、光学異性体、不溶性異物試験、無菌試験、含量試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

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。

「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/common/pdf/product/nasea/nasea_ij_bct.pdf」を参照ください。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤は光に対して分解する傾向があるため、無色透明アンプルから褐色アンプルへ変更した。(1999年2月)

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

〈ナゼア注射液 0.3mg〉
5 アンプル [2mL (アンプル)×5]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

褐色のガラスアンプル

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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 (「5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」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¹⁾。

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. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回静脈内投与試験²⁾

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。

2) 反復静脈内投与試験³⁾

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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

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⁴⁾。

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

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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⁵⁾。

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⁶⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「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調査・試験の概要

該当しない

V. 治療に関する項目

(7) その他

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^{4)~10)}。

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)

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

5-HT₃受容体拮抗型制吐剤

一般名：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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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¹¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 5-HT₃受容体拮抗作用

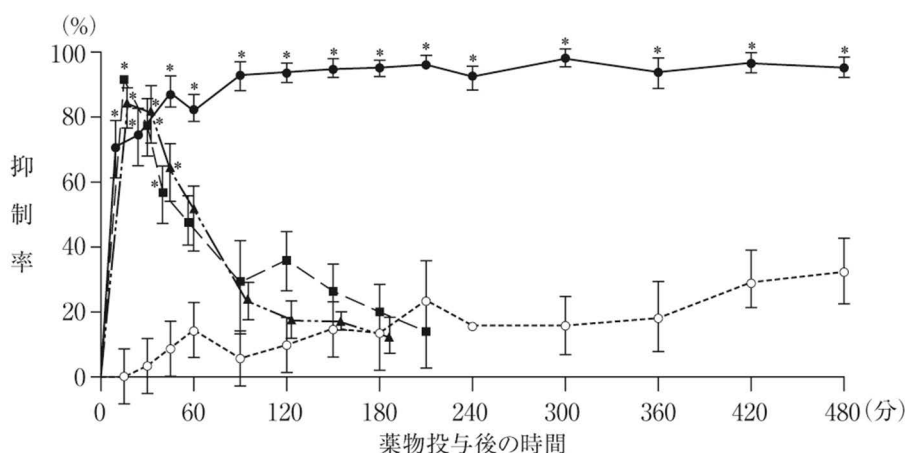
セロトニンによるモルモット摘出結腸収縮¹²⁾、並びにラット¹³⁾及びフェレット¹⁴⁾徐脈反射 (BJ (Bezold-Jarisch、ベツォルトーヤーリッシュ) 反射) の実験において 5-HT₃受容体拮抗作用を示した。

セロトニン誘発 BJ 反射抑制作用 (ラット、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¹⁵⁾

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)]¹⁴⁾

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.) 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. (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

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

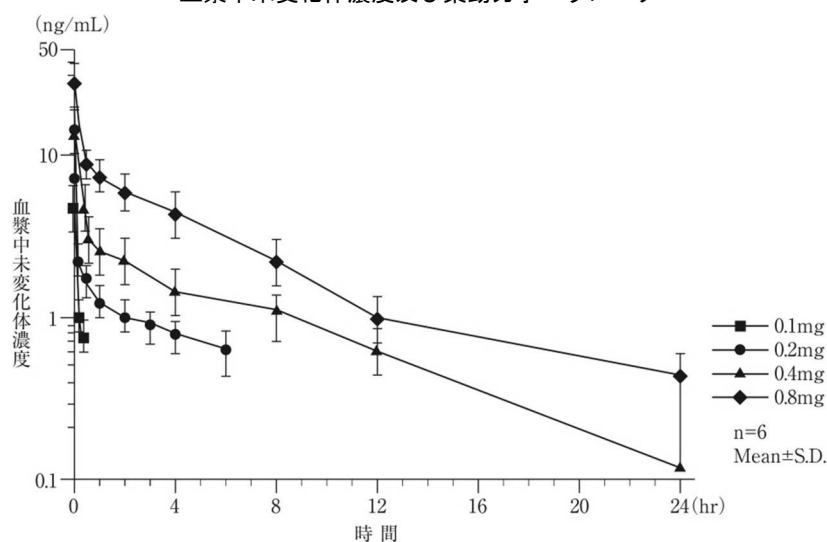
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回静脈内投与

① 健康成人²⁾

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力学パラメータ



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及び用量は「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⁷⁾

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、血中濃度 $C_{15分}$ 及び 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

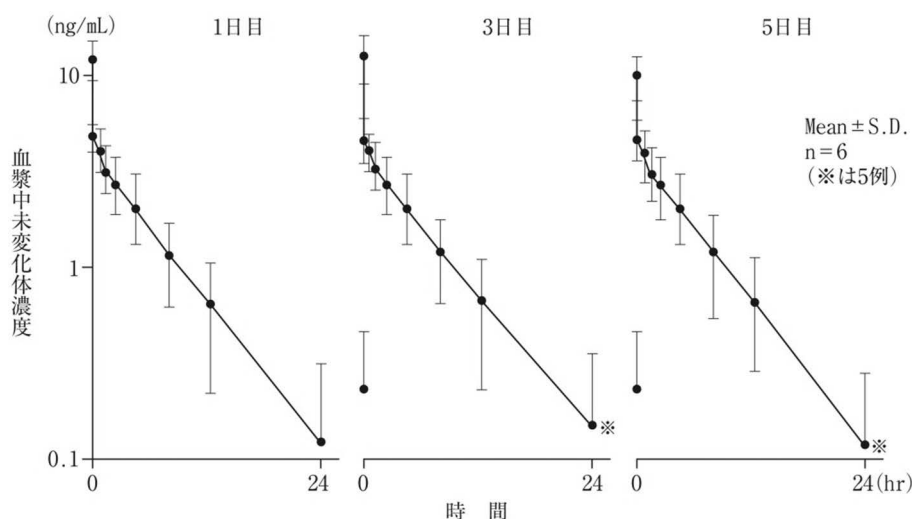
	$C_{15分}$ (ng/mL)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	AUC_{0-4h} (ng · hr/mL)	血漿蛋白結合率 (%)
健康成人	2.42	5.78	6.57	91.2
腫瘍患者	4.97	9.02	12.49	88.7

(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⁸⁾

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	
	$t_{1/2\beta}$ (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及び用量は「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) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

- (4) 食事・併用薬の影響
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) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 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¹⁴C-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-糖蛋白質の基質になることが報告されている¹⁷⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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)¹⁸⁾

妊娠 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。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 ¹⁴C-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±0.030	0.021±0.011	ND
血漿	0.168±0.038	0.027±0.014	ND
脳	0.028±0.003	0.007±0.001	ND
肺	1.557±0.339	0.114±0.040	0.001±0.002
心臓	0.359±0.052	0.028±0.007	0.001±0.001
肝臓	1.553±0.253	0.215±0.047	0.024±0.003
腎臓	2.042±0.086	0.269±0.005	0.009±0.002
脾臓	0.421±0.072	0.025±0.004	0.001±0.001
膵臓	0.517±0.045	0.037±0.007	ND
乳腺	0.356±0.056	0.040±0.010	0.002±0.001
卵巣	0.242±0.054	0.022±0.008	0.001±0.001
子宮	0.305±0.133	0.049±0.017	0.000±0.001
羊水	0.022±0.006	0.005±0.003	ND
胎盤	0.410±0.042	0.096±0.031	0.003±0.003
胎児	0.107±0.024	0.012±0.003	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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット)¹⁸⁾

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 (μg equivalents/g or mL)		
		1時間	4時間	24時間
母 体	乳汁	1.048 ± 0.202	0.420 ± 0.160	0.005 ± 0.003
	血液	0.089 ± 0.013	0.020 ± 0.011	0.001 ± 0.001
	血漿	0.095 ± 0.008	0.018 ± 0.012	0.001 ± 0.001
哺 乳 仔	血液	0.001 ± 0.001	0.004 ± 0.002	ND
	血漿	0.002 ± 0.002	0.005 ± 0.002	ND
	胃内乳塊	0.313 ± 0.137	1.247 ± 0.181	0.020 ± 0.014
	脳	0.001 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.001 ± 0.001
	肺	0.003 ± 0.003	0.013 ± 0.004	0.001 ± 0.001
	心臓	0.002 ± 0.002	0.007 ± 0.002	0.001 ± 0.001
	肝臓	0.014 ± 0.009	0.034 ± 0.007	0.003 ± 0.001
腎臓	0.011 ± 0.007	0.035 ± 0.008	0.002 ± 0.001	

n=3、平均値±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、膵臓、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

(6) 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、ドキシソルピシン、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¹⁸⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

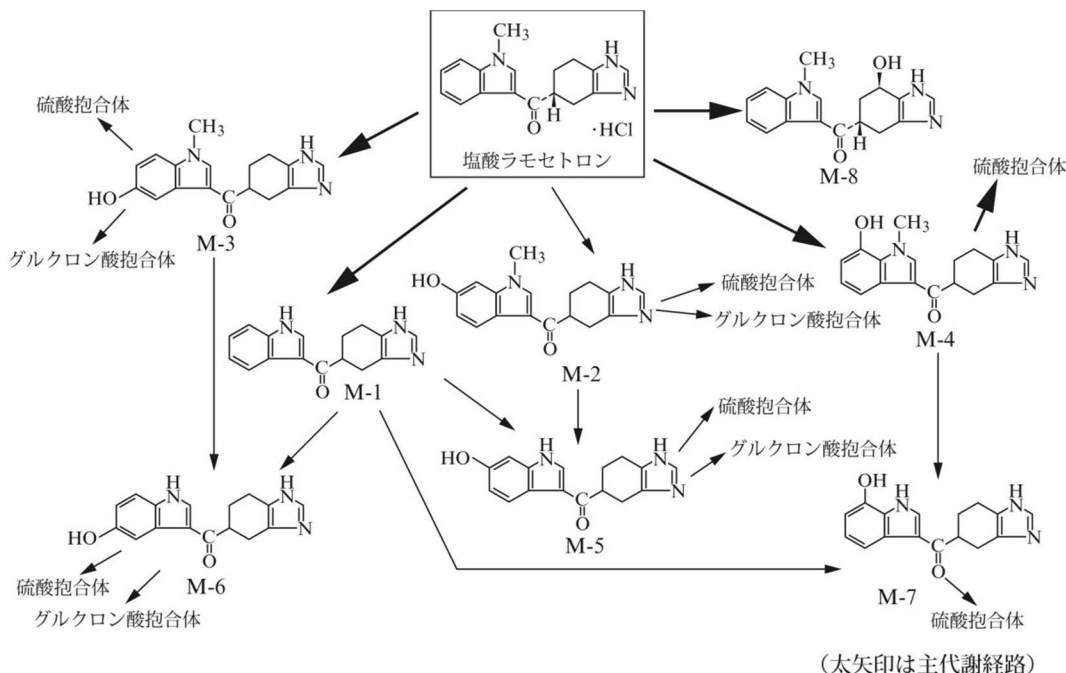
6. 代謝

(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 ^{14}C -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¹⁸⁾。

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 ^{14}C -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

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

4例の平均値 ± 標準偏差	
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
総排泄量	63.10 ± 2.95

Glu : グルクロン酸抱合体

Sul : 硫酸抱合体

ND : 検出限界未満

※) : 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及び用量は「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（CYP等）の分子種、寄与率

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¹⁹⁾。

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活性比、存在比率

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¹⁴⁾。

7. 排泄

排泄部位及び経路

主な排泄部位は腎臓である。

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²⁾。

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³⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。

8. 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²⁰⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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」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注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

（解説）

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットにおいて乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

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)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

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。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（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。

11.1.2 てんかん様発作（頻度不明）

(解説)

11.1.1 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」とした。

11.1.2 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。

(2) その他の副作用

11.2 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		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、ビリルビン上昇等)			
そ の 他		体熱感、しゃっくり、 頭部のほてり	舌のしびれ感	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
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)
紅斑	0	1(0.03)	1(0.03)
そう痒感	0	1(0.03)	1(0.03)
発疹	0	3(0.09)	3(0.08)
皮疹	0	2(0.06)	2(0.05)
痒疹	0	1(0.03)	1(0.03)
中枢・末梢神経系障害	1(0.28)	4(0.12)	5(0.13)
不随意運動	0	1(0.03)	1(0.03)
舌のしびれ	1(0.28)	2(0.06)	3(0.08)
手足のしびれ(感)	0	1(0.03)	1(0.03)
ミオクロスム	0	1(0.03)	1(0.03)
聴覚・前庭障害	0	1(0.03)	1(0.03)
難聴	0	1(0.03)	1(0.03)
精神障害	0	1(0.03)	1(0.03)
焦燥感	0	1(0.03)	1(0.03)
不眠(症)	0	1(0.03)	1(0.03)
消化管障害	1(0.28)	34(0.98)	35(0.92)
悪心	0	1(0.03)	1(0.03)
潰瘍性口内炎	0	1(0.03)	1(0.03)
下痢	1(0.28)	12(0.35)	13(0.34)
しゃっくり	0	4(0.12)	4(0.10)
食欲減退	0	4(0.12)	4(0.10)
胃痛	0	4(0.12)	4(0.10)
便秘	0	4(0.12)	4(0.10)
血清アマラーゼ上昇	0	2(0.06)	2(0.05)
咽喉乾燥	0	2(0.06)	2(0.05)
口唇乾燥	0	1(0.03)	1(0.03)
腹痛	0	1(0.03)	1(0.03)
腹部膨満感	0	1(0.03)	1(0.03)
肝臓・胆管系障害	9(2.56)	179(5.17)	188(4.93)
肝機能異常	0	2(0.06)	2(0.05)
肝機能障害	0	29(0.84)	29(0.76)
肝障害	0	9(0.26)	9(0.24)
AST(GOT) 上昇	5(1.42)	67(1.99)	72(1.89)
ALT(GPT) 上昇	5(1.42)	87(2.51)	92(2.41)
血清ビリルビン上昇	3(0.85)	31(0.89)	34(0.89)
ウロビリルン尿	1(0.28)	1(0.03)	2(0.05)
トランスアミナーゼ(値) 上昇	0	1(0.03)	1(0.03)
LAP上昇	0	1(0.03)	1(0.03)
肝酵素上昇	0	2(0.06)	2(0.05)
γ-GTP上昇	3(0.85)	40(1.21)	43(1.13)

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 (%)			
代謝・栄養障害	6(1.70)	12(0.35)	18(0.47)
Al-P上昇	2(0.57)	1(0.03)	3(0.08)
CK(CPK) 上昇	0	1(0.03)	1(0.03)
LDH上昇	3(0.85)	3(0.09)	6(0.16)
血清脂質増加	1(0.28)	0	1(0.03)
尿酸上昇	1(0.28)	1(0.03)	2(0.05)
低クロール血症	1(0.28)	1(0.03)	2(0.05)
血清コレステロール上昇	0	2(0.06)	2(0.05)
血清総蛋白減少	0	2(0.06)	2(0.05)
低ナトリウム血症	1(0.28)	0	1(0.03)
尿糖陽性	0	2(0.06)	2(0.05)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	1(0.03)	1(0.03)
心筋梗塞	0	1(0.03)	1(0.03)
血管(心臓外) 障害	0	1(0.03)	1(0.03)
脳梗塞	0	1(0.03)	1(0.03)
呼吸器系障害	0	2(0.06)	2(0.05)
咽頭痛	0	1(0.03)	1(0.03)
間質性肺炎	0	1(0.03)	1(0.03)
白血球・網内系障害	2(0.57)	3(0.09)	5(0.13)
好中球増多	2(0.57)	0	2(0.05)
白血球増多(症)	0	2(0.06)	2(0.05)
白血球減少(症)	0	1(0.03)	1(0.03)
リンパ球減少	2(0.57)	0	2(0.05)
赤血球障害	0	1(0.03)	1(0.03)
赤血球減少	0	1(0.03)	1(0.03)
ヘマトクリット値減少	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)
血小板減少(症)	2(0.57)	1(0.03)	3(0.08)
泌尿器系障害	1(0.28)	26(0.75)	27(0.71)
血中クレアチニン上昇	1(0.28)	6(0.17)	7(0.18)
腎機能異常	0	3(0.09)	3(0.08)
BUN上昇	1(0.28)	20(0.58)	21(0.55)
尿蛋白	0	1(0.03)	1(0.03)
一般的全身障害	5(1.42)	30(0.87)	35(0.92)
胸部圧迫感	0	1(0.03)	1(0.03)
胸部痛	0	1(0.03)	1(0.03)
頭痛	1(0.28)	17(0.49)	18(0.47)
頭重(感)	1(0.28)	3(0.09)	4(0.10)
発熱	0	5(0.14)	5(0.13)
顔のほてり	1(0.28)	3(0.09)	4(0.10)
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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

薬剤調製時の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 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並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⁾。その他、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	i.v.	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	i.v.	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	i.v.	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 (i.p.)	i.v.	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	i.v.	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 (i.v.)	i.v.	0.1、1、10、100 μ g/kgで影響なし
		マウス (5)	最大電撃	i.v.	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	i.v.	0.1、1、10、100 μ g/kgで影響なし
		マウス (10)	圧刺激	i.v.	0.1、1、10、100 μ g/kgで影響なし
	体温 ²³⁾	マウス (10)	直腸温	i.v.	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	i.v.	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

i.v. : 静脈内投与、i.p. : 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 ~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	i.v.	0.1、0.3 µg/kgで影響なく、1、3、10 µg/kgで亢進
		ラット (8~10)	シスプラチン投与 (i.p.)	i.v.	0.1 µg/kgで影響なく、0.3、1、3 µg/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	i.v.	0.1、1、10、100 µg/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 ⁻)	i.v.	0.1、1、10、100 µg/kgで影響なし

i.v. : 静脈内投与、i.p. : 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

* APD_x (X% Action Potential Duration) : X%再分極までの活動電位持続時間

(3) 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

マウス (各群雌雄各 5)・ラット (各群雌雄各 5) 及びイヌ (各群雌雄各 1) 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⁾。

(2) 反復投与毒性試験

ラット (各群雌雄各 10) 及びイヌ (各群雌雄各 3) を用いて、1ヵ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 ALT (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) 遺伝毒性試験³³⁾

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) がん原性試験³⁴⁾

ラット及びマウスを用いて経口投与による 24ヵ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) 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 まで妊娠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³⁵⁾。

動物	試験種類	結果
ラット	妊娠前及び妊娠初期投与試験 (各群雌雄各24)	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 (各群雌各33~35)	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 (各群雌各22~25)	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 (各群雌各17~18)	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。

(6) 局所刺激性試験³⁶⁾

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。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

1) 溶血性³⁶⁾

ヒト血液に対する溶血性は認められなかった。

2) 抗原性³⁷⁾

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。

3) 依存性³³⁾

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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：なし

6. 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 µg、イリボーOD 錠 5 µg、イリボー錠 2.5 µg、イリボー錠 5 µg
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、アザセトロン塩酸塩、インジセトロン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1996年7月10日(国内開発)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

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	販売開始年月日
ナゼア注射液 0.3mg	1996年 7月 10日	20800AMZ00766	1996年 9月 6日	1996年 9月 6日
	1999年 2月 9日 一変 (褐色アンプル)			2018年 10月 1日 (製造販売承継)

9. 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

10. 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：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

6年：1996年7月10日～2002年7月9日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

「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揭示事項等」（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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ナゼア注射液 0.3mg	2391403A1025	2391403A1025	104993002	640408131

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Kamato, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1991 ; 57(3) : 387-395 [NA-00277] (PMID: 1813664)
- 2) 中島 光好 他 : 臨床と研究. 1994 ; 71(9) : 2461-2468 [NA-065]
- 3) 関野 久之 他 : 薬理と治療. 1994 ; 22(9) : 3877-3888 [NA-00281]
- 4) 野田 起一郎 他 : 臨床と研究. 1994 ; 71(10) : 2753-2764 [NA-067]
- 5) 野田 起一郎 他 : 臨床と研究. 1994 ; 71(10) : 2765-2776 [NA-068]
- 6) 野田 起一郎 他 : 新薬と臨床. 1994 ; 43(11) : 2241-2255 [NA-00285]
- 7) 川畑 幸嗣 他 : 西日本泌尿器科. 1994 ; 56(11) : 1445-1456 [NA-071]
- 8) 武谷 雄二 他 : 産科と婦人科. 1994 ; 61(12) : 1759-1770 [NA-00275]
- 9) 武谷 雄二 他 : 産婦人科の世界. 1994 ; 46(12) : 965-973 [NA-00276]
- 10) 森 昌造 他 : 臨床成人病. 1994 ; 24(12) : 2257-2265 [NA-072]
- 11) 宮田桂司 : 化学療法の領域. 1995 ; 11(7) : 1410 [NA-125]
- 12) Miyata, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1991 ; 259(1) : 15-21 [NA-033] (PMID: 1656016)
- 13) Miyata, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1991 ; 259(2) : 815-819 [NA-00196] (PMID: 1941629)
- 14) 藤原 明 他 : 基礎と臨床. 1994 ; 28(8) : 2329-2335 [NA-035]
- 15) 藤原 明 他 : 基礎と臨床. 1994 ; 28(8) : 2337-2347 [NA-039]
- 16) 中村 英次 他 : 薬物動態. 1994 ; 9(2) : 224-234 [NA-00280]
- 17) Yamamoto, C. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 2002 ; 54(8) : 1055-1063 [NA-00312] (PMID: 12195819)
- 18) 社内報告書 (DIR150100)
- 19) 社内報告書 (代謝・ヒト肝ミクロソーム) (DIR050011)
- 20) 社内報告書 (代謝・トランスポーターに関する情報) (DIR150036)
- 21) Kadokura, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008 ; 64(7) : 691-695. [IB-00003] (PMID: 18438654)
- 22) Kadokura, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008 ; 64(6) : 605-609. [IB-00004] (PMID: 18401578)
- 23) 小澤 由起子 他 : 応用薬理. 1994 ; 48(4) : 267-276 [NA-00284]
- 24) Miyata, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1995 ; 69(3) : 205-214 [NA-089] (PMID: 8699628)
- 25) 藤原 明 他 : 基礎と臨床. 1996 ; 30(8) : 1973-1981 [NA-094]
- 26) 社内報告書 (安全性薬理試験・中枢神経系・一般症状及び行動) (DIR080086)
- 27) 社内報告書 (安全性薬理試験・呼吸循環器系・hERG カリウムチャンネル) (DIR080087)
- 28) 社内報告書 (安全性薬理試験・呼吸循環器系・心筋活動電位) (DIR080088)
- 29) 社内報告書 (安全性薬理試験・呼吸循環器系・一般症状、呼吸循環動態及び血漿中濃度) (DIR080089)
- 30) 社内報告書 (毒性試験・単回投与毒性試験) (DIR150098)
- 31) 田畑 肇 他 : 応用薬理. 1994 ; 47(2) : 105-116 [NA-00278]
- 32) 田畑 肇 他 : 応用薬理. 1994 ; 47(2) : 117-132 [NA-00274]
- 33) 社内報告書 (毒性試験・遺伝毒性試験) (DIR080095)
- 34) Cummins, H. A. et al. : Arzneimittelforschung. 1996 ; 46(7) : 673-676 [NA-00257] (PMID: 8842335)
- 35) 田畑 肇 他 : 応用薬理. 1994 ; 47(3) : 199-209 [NA-00279]
- 36) 社内報告書 (特殊毒性・溶血性) (DIR150099)
- 37) 社内報告書 (特殊毒性・抗原性) (DIR080094)

2. その他の参考文献

特になし

X II . 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 Injection 0.3mg	韓国第一製薬株式会社	1999年12月

(2021年11月現在)

韓国における承認状況 (効能・効果、用法・用量) は以下のとおりであり、本邦の承認内容と異なる。国内で使用する場合は、国内の承認内容の範囲で使用する。

韓国における承認状況

〈製品名〉

Nasea Injection 0.3mg

〈効能・効果〉

1. 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. 術後悪心、嘔吐

〈用法・用量〉

成人：ラモセトロン塩酸塩として1日1回0.3mgを静脈投与する。

効果が不十分な場合は、同じ用量を追加投与することができる。ただし、1日量で0.6mgを超えないようにすること。症状に応じて適切に増減する。

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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

〈配合変化表〉

「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/common/pdf/product/nasea/nasea_ij_bct.pdf」を参照ください。

(「IV. 8. 他剤との配合変化」の項参照)

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

NSI1301hjA
2022年6月改訂