

日本標準商品分類番号

872391

2020年12月改訂(第17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・ 販売開始年月日 | 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 販売開始年月日：1998年8月28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2020年12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（<http://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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「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 | 17 |
| 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 | 10 | 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 | | |

目次

| | |
|---------------------------------|-----------|
| 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 | 34 |
| X II. 参考資料 | 35 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 35 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 35 |
| X III. 備考 | 36 |
| 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 | 36 |
| 2. その他の関連資料 | 36 |

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。

ナゼア OD 錠は 1998 年 6 月に製造承認を取得し、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。

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。

(「VI. 2. 薬理作用」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)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、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

「水なし」でも服用が可能な口腔内崩壊錠である。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

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 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)

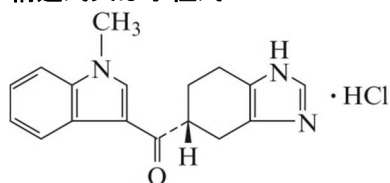
Ramosetron Hydrochloride (JAN)

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) 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°C）

| 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°C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°C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°C)

| 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

(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、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

口腔内崩壊錠

(2) 製剤の外観及び性状

| 色調 | 剤形 | | |
|-------------------------------|---|---|---|
| | 表面 | 裏面 | 側面 |
| 曲面側：うすい赤みの黄色 平面側：くすんだ赤みの黄色 |  |  |  |
| | 直径 | 厚さ | 質量 |
| | 8.5mm | 4.0mm | 0.17g |

本剤は、頂部が扁平な半球状の錠剤である。

(3) 識別コード

LT016 (PTP シート記載)

(4) 製剤の物性

〔口腔内での崩壊試験〕

本剤 1 錠を口中に含み、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0D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)

(5) その他

該当しない

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 0.1mg (1錠中) |
| 添加剤 | 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 |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

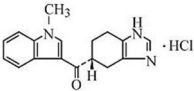
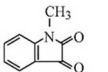
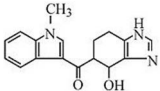
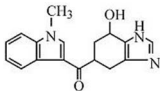
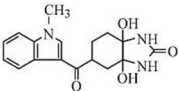
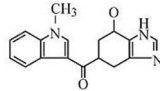
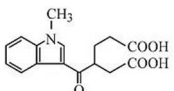
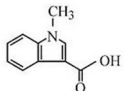
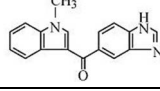
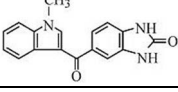
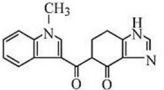
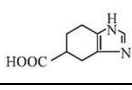
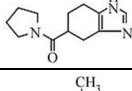

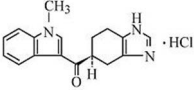
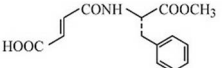
4. 力価

該当しない

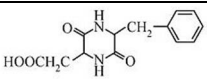
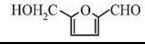
IV. 製剤に関する項目

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 |

IV. 製剤に関する項目

| 略号 | 構造式 | 由来 |
|-----|---|------------------|
| 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

6. 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 (1000 lx) | 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

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）

該当しない

9. 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

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

該当資料なし

(2) 包装

ナゼア OD 錠 0.1mg : 10 錠 (1 錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 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

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」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. 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

- 5.1 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。
- 5.2 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。
- 5.3 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)

- 5.1 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. 5. (3) 用量反応探索試験」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。
- 5.2 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。
- 5.3 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。

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 0.1mg 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〔「V. 5. (3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験」の項参照〕

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間前に投与する。
- 7.2 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)

- 7.1 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。
- 7.2 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 日間以内とした。

V. 治療に関する項目

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²⁾。

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) 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²⁾。

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) 用量反応探索試験

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³⁾。

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) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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⁴⁾。

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⁵⁾。

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。

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⁶⁾。

2) 安全性試験

該当しない

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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

(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^{3,4,6-8)}。

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⁶⁾。

| 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) |

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

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⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 5-HT₃ 受容体拮抗作用

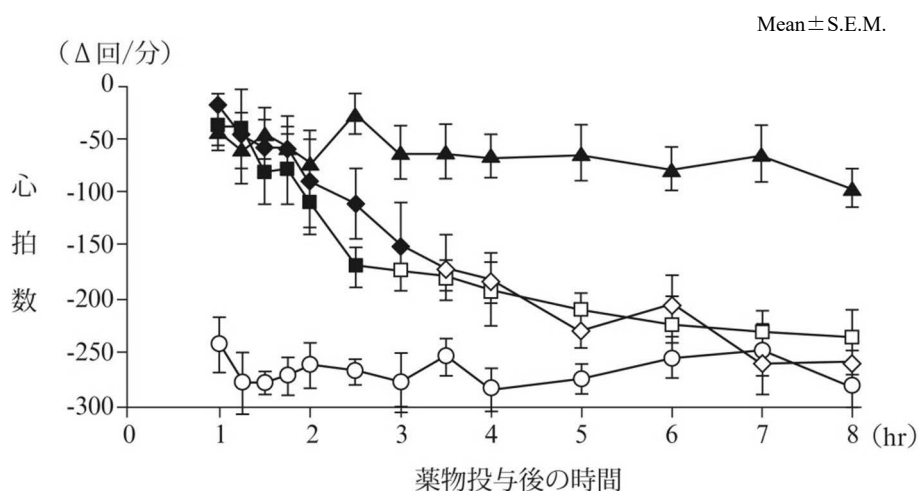
セロトニンによるモルモット摘出結腸収縮¹⁰⁾ならびにラット¹¹⁾及びフェレット¹²⁾徐脈反射(ベツォルトーヤーリッシュ反射)の実験において 5-HT₃ 受容体拮抗作用を示した。

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)

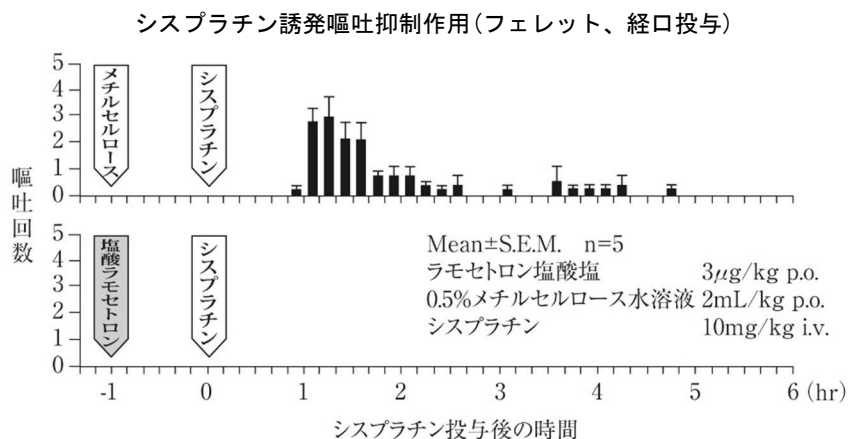


▲ ラモセトロン塩酸塩 0.3μg/kg p.o.(n=3~4) □ ■ グラニセトロン塩酸塩 100μg/kg p.o.(n=4)
◇ ◆ オンダンセトロン塩酸塩水和物 100μg/kg p.o.(n=4) ○ 対照(0.5%メチルセルロース水溶液)(n=4)
各黒シンボルは対照に対する有意差あり(p<0.05、Dunnnettの多重比較検定)

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¹³⁻¹⁵⁾

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 | 0.03μg/kg | 5/5 | 81±7 | 16.8±2.1 | 0.15 (0.069~0.34) [1] |
| | 0.1μg/kg | 5/5 | 130±27* | 9.6±2.5 | |
| | 0.3μg/kg | 4/5 | 215±40* | 4.0±1.7* | |
| | 1μg/kg | 2/5 | 309±31* | 0.6±0.4* | |
| グラニセトロン塩酸塩 | 30μg/kg | 5/5 | 73±5 | 11.4±1.9 | 114 (0.54~741) [1/760] |
| | 100μg/kg | 5/5 | 106±14* | 9.2±3.2 | |
| | 300μg/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 | 30μg/kg | 5/5 | 75±4 | 14.8±2.5 | 136 (26~435) [1/910] |
| | 100μg/kg | 5/5 | 154±27* | 8.0±1.8 | |
| | 300μg/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

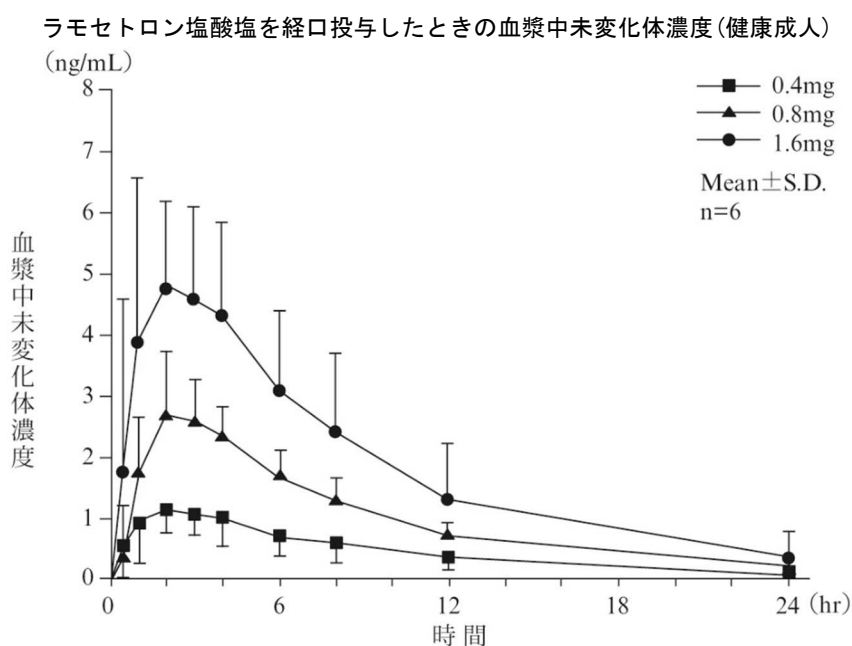
1. 血中濃度の推移

(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、線形のファーマコキネティクスを示した²⁾。静脈内投与時の血漿中濃度¹⁶⁾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。

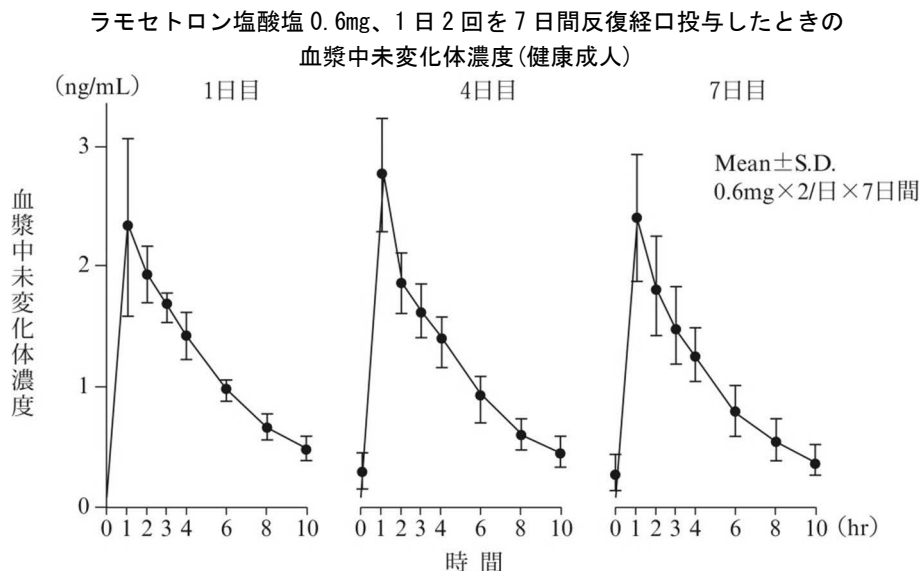
b) 0.2mg～0.8mg 静脈内投与時における単位当たりの $AUC_{0-\infty}$ の平均値をもとに算出した。

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²⁾

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康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²⁾。

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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) 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

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、その唾液及びすす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⁾。

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²⁾。

(健康成人、単回経口投与)

<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

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 ^{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 $3\sim 4\%$ 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 $1.2\sim 1.9$ 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($\mu\text{g equivalents/g}$ or mL) | | |
|----|---|-------------------|-------------------|
| | 1時間 | 4時間 | 24時間 |
| 血液 | 0.086 ± 0.016 | 0.037 ± 0.015 | ND |
| 血漿 | 0.099 ± 0.024 | 0.051 ± 0.019 | 0.001 ± 0.001 |
| 脳 | 0.010 ± 0.002 | 0.004 ± 0.002 | ND |
| 肺 | 0.452 ± 0.034 | 0.121 ± 0.051 | 0.001 ± 0.001 |
| 心臓 | 0.198 ± 0.023 | 0.055 ± 0.020 | 0.000 ± 0.001 |
| 肝臓 | 1.586 ± 0.546 | 0.411 ± 0.107 | 0.031 ± 0.002 |
| 腎臓 | 1.386 ± 0.298 | 0.454 ± 0.106 | 0.013 ± 0.007 |
| 脾臓 | 0.237 ± 0.077 | 0.050 ± 0.017 | 0.001 ± 0.001 |
| 膵臓 | 0.246 ± 0.031 | 0.061 ± 0.020 | ND |
| 乳腺 | 0.190 ± 0.024 | 0.121 ± 0.014 | 0.008 ± 0.007 |
| 卵巣 | 0.114 ± 0.026 | 0.040 ± 0.013 | ND |
| 子宮 | 0.133 ± 0.008 | 0.046 ± 0.004 | 0.001 ± 0.001 |
| 羊水 | 0.006 ± 0.003 | 0.008 ± 0.007 | ND |
| 胎盤 | 0.119 ± 0.010 | 0.056 ± 0.023 | 0.002 ± 0.001 |
| 胎児 | 0.032 ± 0.005 | 0.009 ± 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($\mu\text{g equivalents/g or mL}$) | | |
|-------------|------|--|-------------------|-------------------|
| | | 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

(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²⁴⁾。

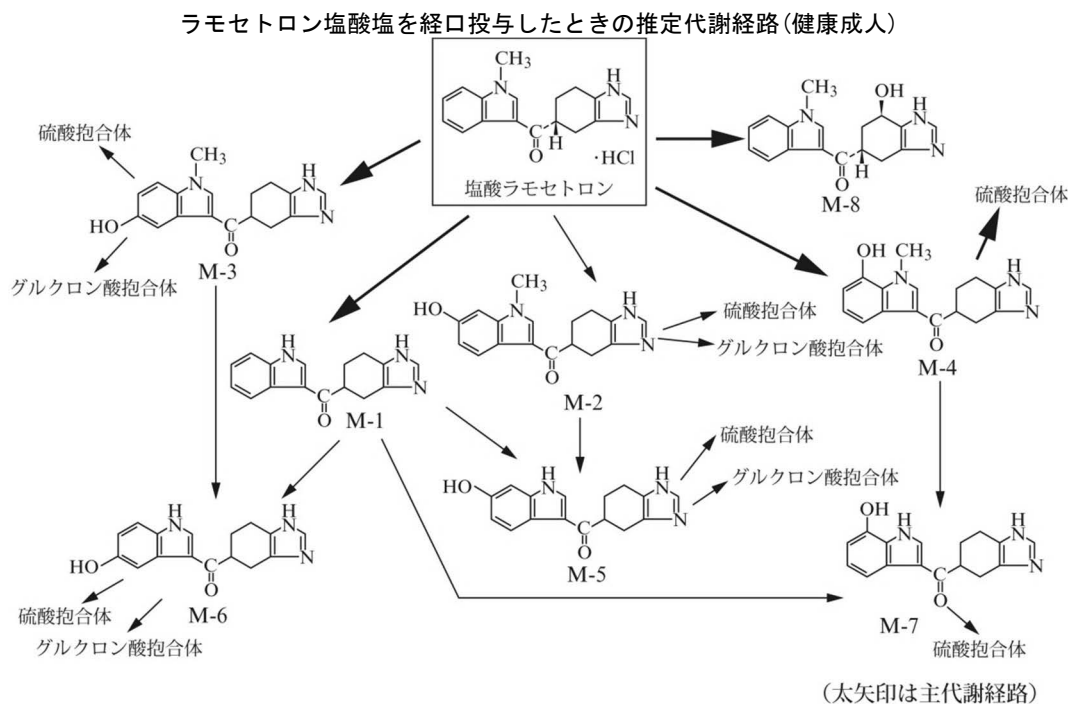
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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 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²⁵⁾。(外国人データ)



^{14}C -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（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²⁶⁾。

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²⁷⁾。（上記「(1)代謝部位及び代謝経路」の項参照）

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²⁾。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²⁸⁾。

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。

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²⁹⁾。

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

該当しない

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

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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. 2. (5) 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女性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. 5. (3) 乳汁への移行性」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^{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。

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 |
|-------|---|----------|--------|
| 過 敏 症 | | | 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 | |

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 |
|----------------------|---------------|----------|----------|
| | 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) |
| 食欲不振 | 0 | 2(0.06) | 2(0.06) |
| 高カリウム血症 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 精神障害 | 1(0.36) | 0 | 1(0.03) |
| 傾眠 | 1(0.36) | 0 | 1(0.03) |
| 神経系障害 | 4(1.44) | 3(0.10) | 7(0.21) |
| 頭痛 | 4(1.44) | 2(0.06) | 6(0.18) |
| 意識消失 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 血管障害 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 潮紅 | 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) |
| 間質性肺炎 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 胸水 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 胃腸障害 | 0 | 13(0.42) | 13(0.38) |
| 腹部不快感 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 上腹部痛 | 0 | 2(0.06) | 2(0.06) |
| 便秘 | 0 | 3(0.10) | 3(0.09) |
| 下痢 | 0 | 3(0.10) | 3(0.09) |
| 吐血 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| イレウス | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 悪心 | 0 | 2(0.06) | 2(0.06) |
| 嘔吐 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 50(1.60) | 50(1.47) |
| 肝障害 | 0 | 6(0.19) | 6(0.18) |
| 肝機能異常 | 0 | 43(1.38) | 43(1.27) |
| 高ビリルビン血症 | 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) |
| そう痒症 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 紅斑性皮疹 | 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) |

| 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(%) | | |
| 全身障害および投与局所様態 | 1(0.36) | 13(0.42) | 14(0.41) |
| 倦怠感 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 発熱 | 1(0.36) | 11(0.35) | 12(0.35) |
| 臨床検査 | 12(4.32) | 141(4.52) | 153(4.50) |
| ALT(GPT)上昇 | 5(1.80) | 67(2.15) | 72(2.12) |
| AST(GOT)上昇 | 4(1.44) | 59(1.89) | 63(1.85) |
| 血清アミラーゼ上昇 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| ビリルビン上昇 | 0 | 24(0.77) | 24(0.71) |
| 血中コリンエステラーゼ減少 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| CK(CPK)上昇 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 血中クレアチニン上昇 | 0 | 5(0.16) | 5(0.15) |
| LDH上昇 | 3(1.08) | 32(1.03) | 35(1.03) |
| 血圧低下 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 血中尿素増加 | 0 | 29(0.93) | 29(0.85) |
| 尿酸上昇 | 1(0.36) | 0 | 1(0.03) |
| C-反応性たん白増加 | 0 | 5(0.16) | 5(0.15) |
| γ-GTP上昇 | 1(0.36) | 3(0.10) | 4(0.12) |
| 脂質低下 | 1(0.36) | 0 | 1(0.03) |
| 脂質増加 | 1(0.36) | 0 | 1(0.03) |
| リンパ球減少 | 1(0.36) | 0 | 1(0.03) |
| 好中球増多 | 2(0.72) | 0 | 2(0.06) |
| 血小板減少 | 0 | 2(0.06) | 2(0.06) |
| 白血球減少 | 1(0.36) | 2(0.06) | 3(0.09) |
| 白血球増多 | 2(0.72) | 1(0.03) | 3(0.09) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| Al-P上昇 | 2(0.72) | 1(0.03) | 3(0.09) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 転倒 | 0 | 1(0.03) | 1(0.03) |

* 使用成績調査期間：1998年6月30日～2004年6月29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

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 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。

14.1.3 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 本剤は通常の錠剤に比べやわらかく自動分包機使用不適。

(解説)

14.1 薬剤交付時の注意

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 のアルミを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、アルミが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。

14.2 薬剤調製時の注意

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。

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

Ⅷ. 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

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 ~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、0.3μg/kgで影響なく、1、3、10μg/kgで亢進 |
| | | ラット (8~10) | シスプラチン投与 (ip) | iv | 0.1μg/kgで影響なく、0.3、1、3μg/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、100μg/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、100μg/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 2.5μg・5μg」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 チャンネル (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 |

(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

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 |

(3) 遺伝毒性試験⁴²⁾

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⁴³⁾

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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 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⁴⁴⁾。

| | 動物種 | 投与経路 | 投与量(mg/kg/日) | 最大無毒性量(mg/kg/日) | |
|-----------|-----|------|---------------|---------------------|--------------------|
| | | | | F ₀ | F ₁ |
| 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 |

(6) 局所刺激性試験⁴⁵⁾

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。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性⁴⁶⁾

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⁴⁷⁾

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。

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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 開封後は湿気を避けて遮光して保存すること。

(解説)

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り

6. 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 2.5μg、イリボーOD 錠 5μg、イリボー錠 2.5μg、イリボー錠 5μg

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

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 OD 錠 0.1mg | 1998年6月30日 | 21000AMZ00656 | 1998年8月28日 | 1998年8月28日 |

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：1998年6月30日～2004年6月29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。

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 OD錠 0.1mg | 2391004F1024 | 2391004F1024 | 104987902 | 610421328 |

14. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 古江 尚：癌治療と宿主. 4 : 75, 1992. (PM-01377)
- 2) 中島 光好 他：臨床と研究. 72(11) : 2912, 1995. (NA-088)
- 3) 野田 起一郎 他：新薬と臨床. 45(3) : 482, 1996. (NA-00288)
- 4) 野田 起一郎 他：新薬と臨床. 45(7) : 1309, 1996. (NA-110)
- 5) 社内報告書(DIR150101)
- 6) 野田 起一郎 他：新薬と臨床. 45(8) : 1445, 1996. (NA-116)
- 7) 武谷 雄二 他：産科と婦人科. 63(9) : 1297, 1996. (NA-093)
- 8) 武谷 雄二 他：産婦人科の世界. 48(8) : 749, 1996. (NA-117)
- 9) 宮田桂司：化学療法の領域. 11(7) : 1410, 1995. (NA-125)
- 10) Miyata, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 259(1) : 15, 1991. (NA-033) (PMID: 1656016)
- 11) Miyata, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 259(2) : 815, 1991. (NA-00196) (PMID: 1941629)
- 12) 藤原 明 他：薬理と臨床. 6(7) : 1209, 1996. (NA-153)
- 13) 藤原 明 他：薬理と臨床. 6(7) : 1215, 1996. (NA-155)
- 14) Miyake, A. et al. : Mol. Pharmacol. 48 : 407, 1995. (NA-127) (PMID: 7565620)
- 15) 藤原 明 他：薬理と臨床. 6(7) : 1221, 1996. (NA-154)
- 16) 中島 光好 他：臨床と研究, 71(9) : 2461, 1994. (NA-065)
- 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) (PMID: 12195819)
- 22) 社内報告書(DIR080080)
- 23) 社内報告書(DIR080081)
- 24) 社内報告書(DIR080076)
- 25) 社内報告書(D199603030-02.00)
- 26) 社内報告書(DIR050011)
- 27) 三浦 裕也 他：薬理と臨床. 9(1) : 25, 1999. (NA-00207)
- 28) 社内報告書(DIR080085)
- 29) 社内報告書(DIR150036)
- 30) Kadokura, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 64(7) : 691, 2008. (IB-00003) (PMID: 18438654)
- 31) Kadokura, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 64(6) : 605, 2008. (IB-00004) (PMID: 18401578)
- 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) (PMID: 8699628)
- 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. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res. 45(II) : 7, 760, 1995. (NA-124) (PMID: 8573218)
- 41) 社内報告書(DIR080091)
- 42) 社内報告書(DIR080095)
- 43) Cummins, H. A. et al. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res. 46(II) : 7, 673, 1996. (NA-00257) (PMID: 8842335)
- 44) 社内報告書(DIR080092)
- 45) 社内報告書(DIR150104)
- 46) 社内報告書(DIR080093)
- 47) 社内報告書(DIR080094)

X I. 文献

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

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. 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

NSO1301hjA
2020年12月改訂