

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領2008に準拠して作成

プロスタグランジンD₂-トロンボキサンA₂ 受容体拮抗剤
アレルギー性鼻炎治療剤

バイナス錠 50mg
バイナス錠 75mg

Baynas® Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	バイナス錠50mg : ラマトロバン50mg含有 バイナス錠75mg : ラマトロバン75mg含有
一般名	和名：ラマトロバン（JAN） 洋名：ramatroban（JAN, INN）
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：2000年 3月10日 薬価基準収載年月日：2000年 5月 2日 発売年月日：2000年 5月23日 日本新薬（株）発売年月日：2006年 7月 3日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社 販売：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 学術部医薬情報課 くすり相談担当 TEL 075-321-9064 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ http://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/medicine_conts/

本 I F は 2009 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、
医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、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新たなI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

[I F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。
- ②I F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「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I Fの作成]

- ①I F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。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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2008」（以下、「I F記載要領2008」と略す）により作成されたI F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。

[I Fの発行]

- ①「I F記載要領2008」は、平成21年4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、「I F記載要領2008」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I Fが改訂される。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のI F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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	16
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	27
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	31
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸 収	32
4. 分子式及び分子量	2	4. 分 布	33
5. 化学名(命名法)	2	5. 代 謝	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	6. 排 泄	36
7. CAS登録番号	3	7. 透析等による除去率	36
III. 有効成分に関する項目	4	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	37
1. 物理化学的性質	4	1. 警告内容とその理由	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	37
3. 有効成分の確認試験法	6	3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	37
4. 有効成分の定量法	6	4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	37
IV. 製剤に関する項目	7	5. 慎重投与内容とその理由	37
1. 剤 形	7	6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法	37
2. 製剤の組成	7	7. 相互作用	38
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	8. 副作用	38
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 高齢者への投与	43
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	11. 小児等への投与	43
7. 溶出性	9	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
8. 生物学的試験法	9	13. 過量投与	43
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	14. 適用上の注意	43
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	15. その他の注意	44
11. 力価	10	16. その他	44
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	IX. 非臨床試験に関する項目	45
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	11	1. 薬理試験	45
14. その他	11	2. 毒性試験	47
V. 治療に関する項目	12		
1. 効能又は効果	12		
2. 用法及び用量	12		
3. 臨床成績	12		

X. 管理的事項に関する項目	50
1. 規制区分	50
2. 有効期間又は使用期限	50
3. 貯法・保存条件	50
4. 薬剤取扱い上の注意点	50
5. 承認条件等	50
6. 包装	50
7. 容器の材質	50
8. 同一成分・同効薬	50
9. 国際誕生年月日	50
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51
11. 薬価基準収載年月日	51
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	51
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	51
14. 再審査期間	51
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	51
16. 各種コード	51
17. 保険給付上の注意	51
XI. 文献	52
1. 引用文献	52
2. その他の参考文献	52
XII. 参考資料	53
1. 主な外国での発売状況	53
2. 海外における臨床支援情報	53
XIII. 備考	54
その他の関連資料	54

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

TXA₂は、1969年 PiperとVaneによりウサギ大動脈を収縮させる物質として発見され、1975年 Hambergらにより同定、命名されたアラキドン酸代謝産物である。アラキドン酸の代謝経路については、生体内において肥満細胞、好酸球、好塩基球、好中球、血小板などの炎症性細胞が抗原刺激を含む種々の刺激を受けると、細胞膜のリン脂質からホスホリパーゼの作用でアラキドン酸が産生され、さらにアラキドン酸からPG類、LT類、TX類のような種々の生理活性物質が産生されるといういわゆるアラキドン酸カスケードが知られている。アラキドン酸カスケードに作用する物質は既に医薬品として市販され、あるいは新医薬品としての開発が行われている。それらのうちTXA₂が血管透過性亢進作用などを示し、アレルギー性鼻炎の病態に関与していることが近年明らかとなった。

本剤は1986年に発見された強力なTXA₂受容体拮抗作用をもつ化合物である。なお、本剤はカルバゾール骨格の3位に1個の不斉炭素原子を有するため光学異性体が存在する。ラマトロバンは、本剤に比し薬理活性が微弱な光学異性体を製しない方法により合成されたエナンチオマーである。

本剤は、我が国ではバイエル薬品株式会社により開発され、アレルギー性鼻炎に対し有用性が認められている。

(2000年3月承認)

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. アレルギー性鼻炎の適応をもつ唯一のプロスタグランジンD₂・トロンボキサンA₂受容体拮抗剤です。
2. アレルギー性鼻炎の鼻閉症状を改善します。
3. 鼻粘膜過敏性の亢進を抑制することにより、くしゃみ・鼻汁症状を改善します。
4. 鼻粘膜への好酸球の浸潤を抑制します。
5. 臨床試験におけるアレルギー性鼻炎に対する有効率（「中等度改善」以上）は66.7%です。
6. 承認時及び使用成績調査での調査症例4,443例中232例（5.22%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は眠気25件（0.56%）、頭痛・頭重22件（0.50%）、ALT（GPT）上昇44件（0.99%）、AST（GOT）上昇38件（0.86%）、 γ -GTP上昇36件（0.81%）等でした。
（再審査申請時）

重大な副作用として、肝炎、肝機能障害、黄疸が報告されています。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バイナス錠50mg

バイナス錠75mg

(2) 洋名

Baynas 50

Baynas 75

(3) 名称の由来

Bay nas: バイエルのアレルギー性鼻炎治療剤

2. 一般名

(1) 和名

ラマトロバン (JAN)

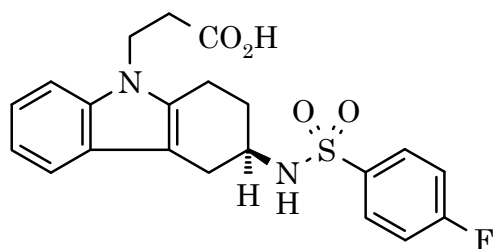
(2) 洋名

ramatroban (JAN, INN)

(3) ステム

トロンボキサンA2受容体拮抗剤、抗血栓剤: -troban

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₁H₂₁FN₂O₄S

分子量: 416.47

5. 化学名

(+)-(3*R*)-3-(4-fluorobenzenesulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-propionic acid (JAN)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発記号 : BAY u 3405

7. CAS登録番号

116649-85-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ラマトロバンは、白色の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

本品の各種溶媒及びpH溶液に対する溶解性を日局13，通則第23項に準じて測定した。

■ラマトロバンの各種溶媒に対する溶解性（20℃）

溶媒名	日局による表現
メタノール	溶けやすい
アセトニトリル	溶けやすい
酢酸エチル	溶けやすい
エタノール(99.5)	溶けやすい
2-プロパノール	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	溶けにくい
水	ほとんど溶けない
ヘプタン	ほとんど溶けない
ヘキサン	ほとんど溶けない

■ラマトロバンの各種pH溶液に対する溶解性（20℃）

pH溶液	日局による表現
0.1mol/L塩酸溶液(pH1)	ほとんど溶けない
pH3の緩衝液	ほとんど溶けない
pH4の緩衝液	ほとんど溶けない
pH5の緩衝液	ほとんど溶けない
pH6の緩衝液	極めて溶けにくい
pH7の緩衝液	溶けにくい
pH8の緩衝液	溶けにくい
0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液(pH13)	やや溶けやすい

各種pH緩衝液はSørensenの緩衝液を用いた。

(3) 吸湿性

ラマトロバンを開放容器中25℃75%RHの条件下，7日間保存した結果，ラマトロバンの重量変化は全く認められず，吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点149～153℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.0（カルボキシル基）

(6) 分配係数

■ラマトロバンの分配係数 (25℃)

pH溶液	分配係数 (1-オクタノール/水)
0.1mol/L塩酸溶液(pH1)	17,329
pH3の緩衝液	10,397
pH4の緩衝液	5,776
pH5の緩衝液	763.6
pH6の緩衝液	109.2
pH7の緩衝液	11.54
pH8の緩衝液	1.261
pH9の緩衝液	0.8420
0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液(pH13)	0

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +69 \sim +74^\circ$ (乾燥物に換算したもの0.1g, メタノール, 10mL, 100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬の安定性

温度, 湿度及び光の条件下にラマトロバンを保存した結果, いずれの条件においても変化は認められず安定であった.

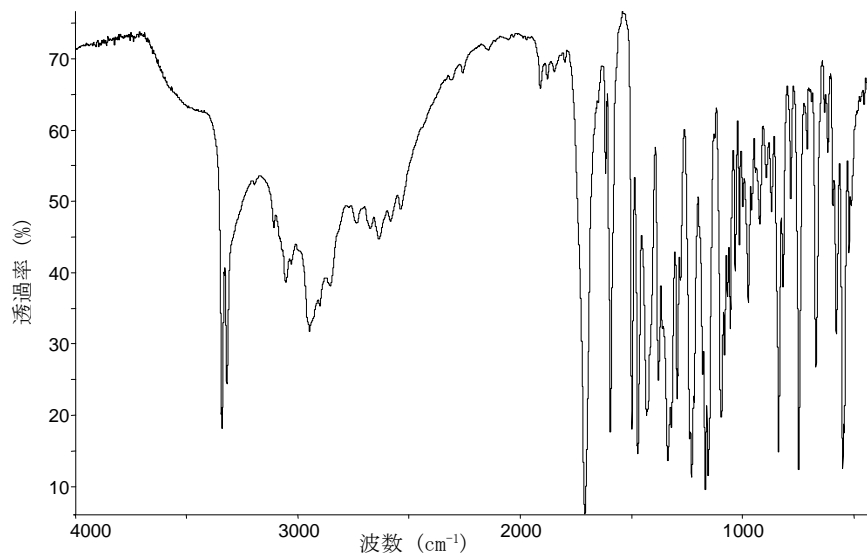
試験項目	保存条件	保存容器	試験成績	
苛 酷 試 験	温度	60℃	褐色ガラス製 気密容器	3ヵ月間変化は認められず安定であった.
	湿度	30℃80%RH	褐色ガラス製 開放容器	6ヵ月間変化は認められず安定であった.
	光	キセノンライト (約50,000Lx)	シャーレ +	24時間変化は認められず安定であった.
		白色蛍光灯 (約1,000Lx)	ポリビニリデ ンフィルム	1,200時間変化は認められず安定であった.
長期保存試験	25℃60%RH	褐色ガラス製 気密容器	60ヵ月間変化は認められず安定であった.	
加速試験	40℃75%RH	褐色ガラス製 開放容器	6ヵ月間変化は認められず安定であった.	

3. 有効成分の確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

確認方法：参照スペクトル法

■参照スペクトル



ラマトロバンの赤外吸収スペクトル

(2) 薄層クロマトグラフィー

操作条件

吸着剤：薄層クロマトグラフ用シリカゲル（蛍光剤入り）

展開溶媒：酢酸エチル/シクロヘキサン/酢酸（100）混液（70:35:1）

塗布量：本品及びラマトロバン標準品の酢酸エチル溶液各5 μ L

（ラマトロバン50 μ g相当）

展開距離：約8cm

検出法：紫外線（主波長254nm）

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（内標準法）

操作条件

カラム：オクチルシリル化シリカゲル（5 μ m）

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

移動相：pH3.0のリン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液（63：37）

流量：ラマトロバンの保持時間が約8分になるように調整する。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：228nm）







内標準溶液：p-ヒドロキシ安息香酸n-ヘキシルのアセトニトリル溶液（1 \rightarrow 250）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別：フィルムコーティング錠

製剤	上面	下面	側面	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	色調
バイナス錠50mg				8.1	3.5	164	白色～微黄白色
バイナス錠75mg				9.1	3.8	230	白色～微黄白色

(2) 製剤の物性

(3) 識別コード

バイナス錠50mg :  127 バイナス錠75mg :  128

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

バイナス錠50mg : 1錠中ラマトロバン50mgを含有する。

バイナス錠75mg : 1錠中ラマトロバン75mgを含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール4000，酸化チタン

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

■ 苛酷試験（温度、湿度及び光）

バイナス錠50mg及び75mgは、温度及び湿度に対しては、不安定であったが、光に対しては安定であった。下表に示すように、アルミ袋を開封した後の無色透明PTP中において、25°C60%RH条件下で6ヵ月間及び白色蛍光灯下（約1,000Lx）で1200時間安定であった。

バイナス錠50mg及び75mg苛酷試験成績

試験項目	保存条件	保存容器	保存期間	試験結果
温度	60°C	褐色ガラス製気密容器	1,2,3 ヶ月	わずかな外観変化が認められ、溶出率は低下した。また類縁物質の総量が0.7～0.8%増加し不安定であった。
湿度	25°C60%RH	無色透明PTP	3,6 ヶ月	1.2～1.4%の水分含量の増加が認められたのみで安定であった。
	30°C80%RH	褐色ガラス製開放容器	0.5,1,2 ヶ月	わずかな外観変化が認められ、水分含量が約4%増加した。また類縁物質の総量は1.5～1.6%になり、これに伴う含量の低下も認められ不安定であった。
		無色透明PTP	2,4,6 ヶ月	極めてわずかな外観変化が認められ、水分含量が1.8～2.3%増加した。また類縁物質の総量が0.4～0.7%増加したのみで安定であった。
光	キセノンライト（約50,000Lx）	シャーレ＋ポリビニリデンフィルム	6,12,24 時間	全試験項目について顕著な変化は認められず安定であった。
	白色蛍光灯（約1,000Lx）	無色透明PTP	300,600,1200 時間	全試験項目について顕著な変化は認められず安定であった。

■ 長期保存試験（25°C60%RH：無色透明PTP＋アルミ袋）

バイナス錠50mg及び75mgは、長期保存試験条件下60ヵ月間、全試験項目について顕著な変化は認められず安定であった。

■ 加速試験（40°C75%RH：無色透明PTP＋アルミ袋）

バイナス錠50mg及び75mgは、加速試験条件下6ヵ月間、極めてわずかな外観変化が認められたのみで、顕著な変化は認められず安定であった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

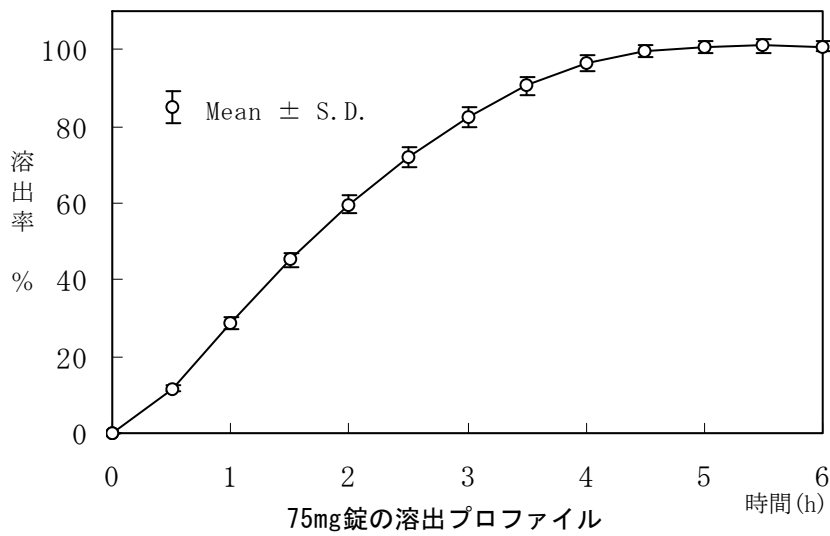
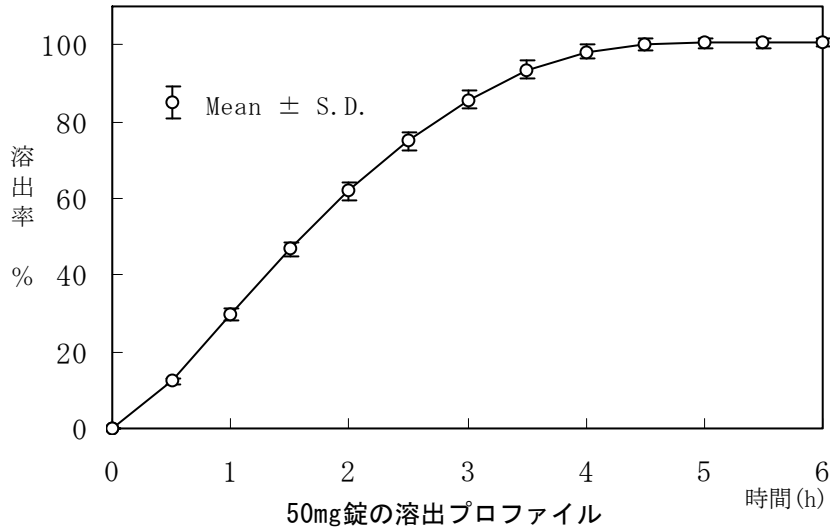
日局溶出試験法第2法（パドル法）

操作条件

回転数：毎分75回転

試験液：pH 6.8のリン酸塩緩衝液

測定波長：284nm及び340nm



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

薄層クロマトグラフィー

操作条件

吸着剤：薄層クロマトグラフ用シリカゲル（蛍光剤入り）

展開溶媒：酢酸エチル/シクロヘキサン/酢酸（100）混液（70:35:1）

塗布量：本品及びラマトロバン標準品の酢酸エチル溶液各5 μ L
（ラマトロバン50 μ g相当）

展開距離：約8cm

検出法：紫外線（主波長254nm）

10. 製剤中の有効成分の定量法

本品1錠中のラマトロバンの量を含量均一性試験に従い求め、試料10個の平均値を含量とする。

含量均一性試験

液体クロマトグラフィー

操作条件

カラム：オクチルシリル化シリカゲル(5 μ m)

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

移動相：pH3.0のリン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液（63：37）

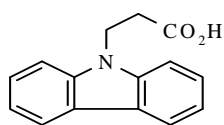
流量：ラマトロバンの保持時間が約8分になるように調整する。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：228nm）

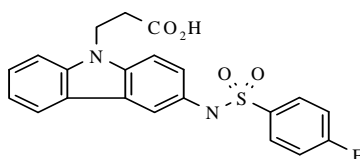
11. カ価

該当しない

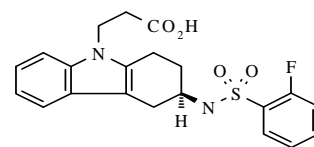
12. 混入する可能性のある夾雑物



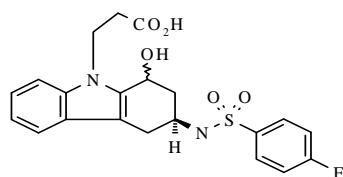
カルバゾール-9-プロピオン酸
(分解生成物)



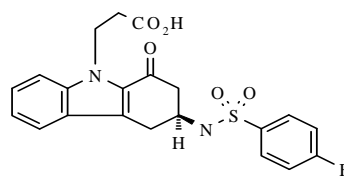
3-(4-フルオロベンゼンスルホンアミド)-カルバゾール-9-プロピオン酸
(副生成物及び分解生成物)



(+)-(3*R*)-3-(2-フルオロベンゼンスルホンアミド)-1,2,3,4-テトラヒドカルバゾール-9-プロピオン酸
(副生成物)



(1*R,S,3R*)-3-(4-フルオロベンゼンスルホンアミド)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシカルバゾール-9-プロピオン酸
(副生成物及び分解生成物)



(+)-(3*R*)-3-(4-フルオロベンゼンスルホンアミド)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキソカルバゾール-9-プロピオン酸
(副生成物及び分解生成物)

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アレルギー性鼻炎

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

通常、成人にはラマトロバンとして1回75mgを1日2回、朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与する。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

用法・用量に関連する使用上の注意

高齢者には低用量（100mg/日）から投与を開始するなど注意すること。（「高齢者への投与」の項参照）

注）高齢者への投与は下記のとおりである。

高齢者には、低用量（100mg/日）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔薬物動態スクリーニングによる検討結果より、高齢者（65歳以上）では本剤の血中濃度が非高齢者に比し高くなることが推定されている。また、国内で実施された臨床試験において、副作用は高齢者では192例中22例（11.46%）に、非高齢者では1,048例中64例（6.11%）に認められた。〕

服用時間設定根拠

本剤の投与間隔をほぼ12時間とするため、投与時期を朝食後及び就寝前として臨床試験を行ったが、本剤の薬物動態は食事の影響を受けにくいことを勘案し、「朝食後及び夕食後（又は就寝前）」とした。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験において、承認された用法・用量における最終全般改善度は「中等度改善」以上で、279例中186例（66.7%）である。

注）最終全般改善度

治療期終了後（又は投与中止時）に各評価時期における全般改善度の推移などを総合的に勘案して、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階で評価した。

一般試験¹⁾

一般臨床試験として、鼻閉を伴う通年性鼻アレルギー患者33例を対象に本剤150mg/日（分2）を4週間投与し、ピークフローメーターを応用して、鼻閉の推移を観察した。その結果、Nasal Blockage Indexを客観的指標とした鼻閉の程度が、投与後有意に低下し〔Wilcoxon符号付順位検定〕、鼻閉

に対する効果が確認された。

1) 海野 徳二 他 [臨床医薬, 12, 12, 2593-2611 (1996)]

注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである。

「通常、成人にはラマトロバンとして1回75mgを1日2回、朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与する。」

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

(1) 単回投与試験^{2),3)}

健康成人男子24例に対し、本剤25mg, 50mg, 100mg及び150mgを空腹時単回経口投与（各用量6例）した際の忍容性は良好であった。また、ex vivoでの用量依存的な血小板凝集抑制作用が確認された。

(2) 反復投与試験^{2),3)}

健康成人男子12例に対し本剤75mg及び100mgを1日2回、朝食後及び夕食後に9日間反復経口投与（各用量6例；1, 9日目は1日1回朝食後投与）した際の忍容性は良好であった。また、本剤1日2回反復投与期間中は、本剤のex vivoでの著明な血小板凝集抑制作用が維持された。

1) 安永 幸二郎 他 [臨床医薬, 12, 12, 2523-2539 (1996)]

2) 東 純一 他 [臨床医薬, 13, 3, 511-524 (1997)]

注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである。

「通常、成人にはラマトロバンとして1回75mgを1日2回、朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与する。」

(4) 探索的試験：用量反応探索試験⁴⁾

鼻閉を伴う中等症・重症の通年性鼻アレルギー患者59例を対象に、封筒法により本剤50mg/日、100mg/日あるいは150mg/日（いずれも分2）を、4週間経口投与した。主要評価項目である最終全般改善度における改善率（「中等度改善」以上の率）は、50mg/日群47.1%、100mg/日群46.2%に対し150mg/日群で72.7%と高かった。鼻閉における改善率（「改善」以上の率）はそれぞれ56.3%、54.5%、90.9%であった。いずれの用量でも忍容性は良好であり、通年性鼻アレルギーに対する本剤の有用性が示唆された。

4) 馬場 駿吉 他 [臨床医薬, 12, 12, 2541-2560 (1996)]

注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである。

「通常、成人にはラマトロバンとして1回75mgを1日2回、朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与する。」

(5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験⁵⁾

鼻閉を伴う中等症・重症の通年性鼻アレルギー患者251例を対象に至適用量の検索をするため、本剤50mg/日、100mg/日及び150mg/日（いずれも分2）の3用量を用いた4週間投与の二重盲検群間比較試験を実施した。最終全般改善度において、150mg/日群と50mg/日群、150mg/日群と100mg/日群との間に有意差が認められ、3用量間に有意な用量相関性が認められた [Cochran-Mantel-Haenszel検定（以下C-M-Hと略す）]。

また、改善率は150mg/日で69.8%と、50mg/日での40.6%、100mg/日での45.8%に比べ有意に

高かった [Fisherの直接確率検定 (以下Fisherと略す)]. 症状別改善度においては, くしゃみと鼻汁で有意な用量相関性が認められた (C-M-H). 鼻閉に対する改善度には有意な用量相関性は認められなかった (C-M-H) が改善率は50mg/日群で59.7%, 100mg日群で62.3%, 150mg/日群で69.8%であった. 自他覚的副作用発現率は50mg/日群5.3% (4/76例), 100mg/日群1.3% (1/78例), 150mg/日群3.8% (3/79例), 臨床検査値異常変動の発現率は, それぞれ8.1% (5/62例), 7.8% (5/64例) 5.9% (4/68例) であり, 概括安全度に3群間で有意差はみられなかった. 以上の成績から通年性鼻アレルギーに対する本剤の至適用量は150mg/日 (分2) が妥当であると考えられた.

5) 馬場 駿吉 他 [臨床医薬, 12, 12, 2561-2591 (1996)]

注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである.

「通常, 成人にはラマトロバンとして1回75mgを1日2回, 朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に経口投与する。」

(2) 比較試験—テルフェナジンとの比較—⁶⁾

対象疾患	用法・用量
通年性鼻アレルギー	ラマトロバン群 : ラマトロバンとして1回75mg, 1日2回, 朝食後と就寝前 (1日量150mg) に経口投与.
	テルフェナジン群 : テルフェナジンとして1回60mg, 1日2回, 朝食後と就寝前 (1日量120mg) 前に経口投与.

6) 馬場 駿吉 他 [耳鼻咽喉科臨床, 補87, 1-32 (1996)]

本試験により, 本剤の有用性が確認された.

注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである.

「通常, 成人にはラマトロバンとして1回75mgを1日2回, 朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に経口投与する。」

(3) 安全性試験^{7),8),9)}

長期投与試験として, 鼻閉を伴う通年性鼻アレルギー患者を対象に3試験実施した. 投与量は150mg/日 (いずれも分2) (必要に応じ100mg/日に減量), 投与期間は24週間とした. 長期投与評価例に認められた自他覚的副作用は92例中8例 (8.7%), 16件であり, 内容は消化器症状が10件と最も多く, 次いで皮膚・皮膚付属器症状 (発疹・皮疹のみ) が2件であった. また, 本剤に起因すると考えられた臨床検査値異常変動は92例中6例 (6.5%), 12件であり, 主なものはAST(GOT)の上昇, ALT(GPT)の上昇, 総ビリルビンの上昇などであった. これは他の試験でみられた副作用あるいは臨床検査値の異常変動の内容・程度と比べてもほとんど差はなく, 長期投与における忍容性は良好であると考えられた. なお, 長期投与時においても本剤は安定した効果を示し, 効果の減弱は認められなかった.

7) 高坂 知節 他 [臨床医薬, 13, 1, 161-182 (1997)]

8) 石川 哮 他 [臨床医薬, 13, 1, 183-204 (1997)]

9) 大橋 淑宏 他 [臨床医薬, 13, 1, 141-159 (1997)]

注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである.

「通常, 成人にはラマトロバンとして1回75mgを1日2回, 朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に経口投与する。」

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プロスタグランジンD₂・トロンボキサンA₂受容体拮抗剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ラマトロバンは、鼻粘膜血管や血小板のトロンボキサンA₂ (TXA₂) 受容体に結合し、血管透過性亢進作用及び炎症性細胞浸潤に対して抑制作用を示す。また、好酸球などの炎症細胞上のプロスタグランジンD₂ (PGD₂) 受容体に結合することにより、炎症細胞の遊走や脱顆粒の抑制作用を示す。ラマトロバンは、これらTXA₂及びPGD₂の2つの受容体に結合することにより、抗アレルギー性鼻炎作用を示す。

1) TXA₂ 受容体との結合性 (in vitro) ^{10),11)}

ウサギ血小板及びヒト血小板を用いて、TXA₂受容体に対するラマトロバンの結合親和性を、³H-SQ29548及び³H-ラマトロバンの置換実験によりそれぞれ検討した。

ウサギ血小板TXA₂受容体に対するラマトロバンのKi値13 nMは、セラトロダストのKi値109 nMのおよそ1/8であった。すなわちラマトロバンの結合親和性はセラトロダストより強かった。ヒト血小板TXA₂受容体に対するラマトロバンのKi値は10 nMであり、また³H-ラマトロバンの特異的結合は、TXA₂作動薬であるU-46619によって完全に置換された。したがってラマトロバンの結合はTXA₂受容体に特異的であり、かつ強力であることが示唆された。

血小板におけるラマトロバンの結合特異性

TXA ₂ 受容体 [放射性リガンド]	被験薬物	Ki (nM)	ヒル係数	n数
ウサギ血小板 [³ H-SQ29548]	ラマトロバン	13±3	0.99±0.12	3
	セラトロダスト	109±22	0.93±0.05	3
ヒト血小板 ^{注1)} [³ H-ラマトロバン]	ラマトロバン	10±1	0.98±0.11	5
	U-46619	560±243	0.78±0.08	4

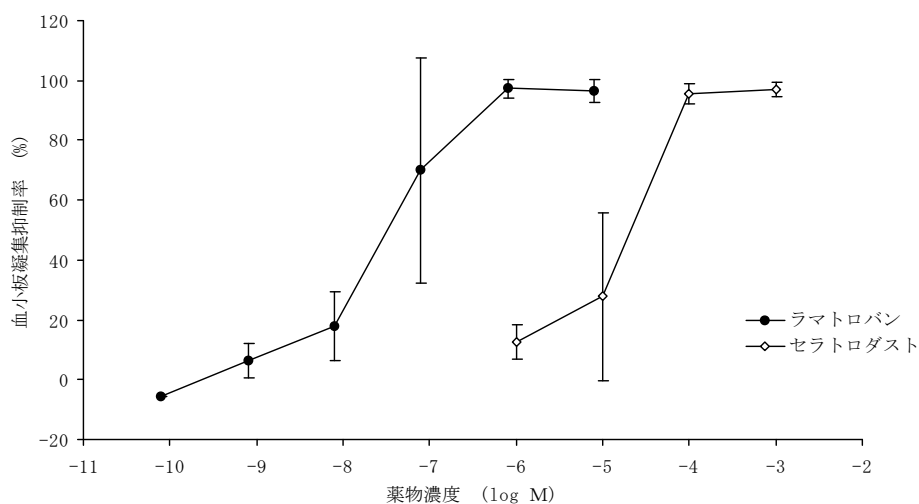
注1) : ヒト血小板より調製した膜画分を用いた。

平均値±標準偏差

2) 血小板におけるTXA₂受容体拮抗作用 (in vitro) ¹²⁾

U-46619誘発in vitroヒト血小板凝集反応に対するラマトロバンの抑制作用を、TXA₂受容体拮抗薬であるセラトロダストと比較した。

U-46619誘発血小板凝集に対するラマトロバンの抑制作用 (IC₅₀値は約3×10⁻⁸M) は、セラトロダスト (IC₅₀値は約3×10⁻⁵M) に比して、およそ1/1000の濃度で効果を示した。



U-46619 誘発 in vitro ヒト血小板凝集に対する抑制作用

平均値±標準偏差 n=6

3) 血管におけるTXA₂受容体拮抗作用¹³⁾

血管での本薬のTXA₂受容体拮抗作用について、収縮抑制作用を指標とし検討した。

ラマトロバンはTXA₂類似物質であるcTA₂及びU-46619によるウサギ大動脈の収縮反応を抑制し、そのIC₅₀値はおよそ3~4×10⁻⁷Mであった。またラット大動脈及びブタ冠動脈のU-46619誘発収縮に対しても抑制作用を示した。しかし、アセチルコリン、アンギオテンシン、エピネフリン、ノルエピネフリン、ヒスタミン、セロトニン及び塩化カリウムで誘発したウサギ大動脈血管収縮に対しては、本薬は7.2×10⁻⁵Mで抑制作用を示さなかったことから、血管における本薬の拮抗作用はTXA₂に対して特異的であると考えられる。

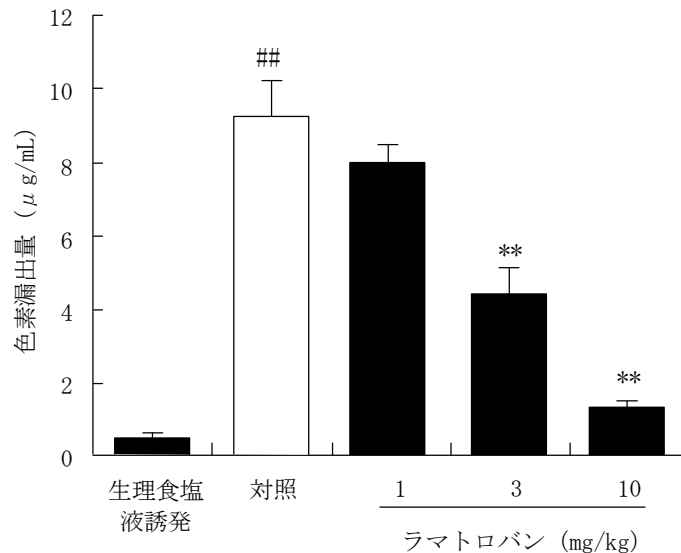
TXA₂類似物誘発血管平滑筋収縮に対するラマトロバンの抑制作用

組織	血管収縮物質	IC ₅₀ (M)
ウサギ大動脈	c TA ₂	3.3×10 ⁻⁷
	U-46619	3.8×10 ⁻⁷
ラット大動脈	U-46619	1.3×10 ⁻⁷
ブタ冠動脈	U-46619	2.6×10 ⁻⁹

4) U-46619誘発血管透過性亢進抑制作用¹⁴⁾

U-46619 (100 μ g/mL) をモルモットの鼻腔に灌流して誘発した鼻粘膜血管透過性亢進に対するラマトロバンの作用を、静脈内注入した色素の灌流液中への漏出を指標として検討した。ラマトロバンはU-46619誘発1時間前に経口投与した。

U-46619を鼻腔に灌流すると漏出色素量が有意に増加したことより、U-46619は鼻粘膜の血管透過性を亢進させることが確認された。ラマトロバンは3及び10mg/kgの用量で、色素漏出を有意に抑制したことから、U-46619誘発鼻粘膜血管透過性亢進を抑制することが明らかとなった。



U-46619誘発モルモット鼻粘膜血管透過性亢進に対するラマトロバンの作用

平均値 \pm 標準誤差, n=8

##:p<0.01, 生理食塩液誘発群に対して有意差あり (Welch検定)

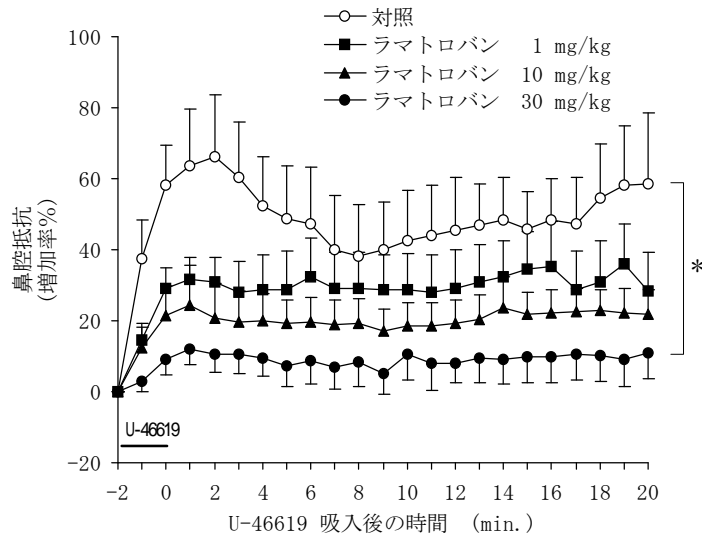
** :p<0.01, 対照群に対して有意差あり (Dunnett検定)

5) U-46619誘発鼻腔抵抗上昇¹⁴⁾

TXA₂類似物質であるU-46619 (0.03 %) をモルモットの鼻腔に吸入して誘発した鼻腔抵抗上昇に対するラマトロバンの抑制作用を、モルモットの気管に挿入したカニューレを通して鼻腔抵抗を測定するKonzett-Roessler変法を用いて検討した。ラマトロバンはU-46619誘発1時間前に経口投与した。

モルモットの鼻腔にU-46619を吸入暴露すると、著明な鼻腔抵抗の上昇が認められた。ラマトロバンは30 mg/kgの用量で、U-46619誘発による鼻腔抵抗上昇を対照群に比べ有意に抑制した。

アレルギー性鼻炎の鼻閉症状は、主に粘膜腫脹によって起こるとされている。U-46619は鼻粘膜の血管透過性を亢進させることから、浮腫を誘発し、粘膜腫脹を起こして鼻閉症状を発現させたと考えられる。



モルモットにおける U-46619 誘発鼻腔抵抗上昇に対するラマトロバンの作用

平均値±標準誤差, n=6

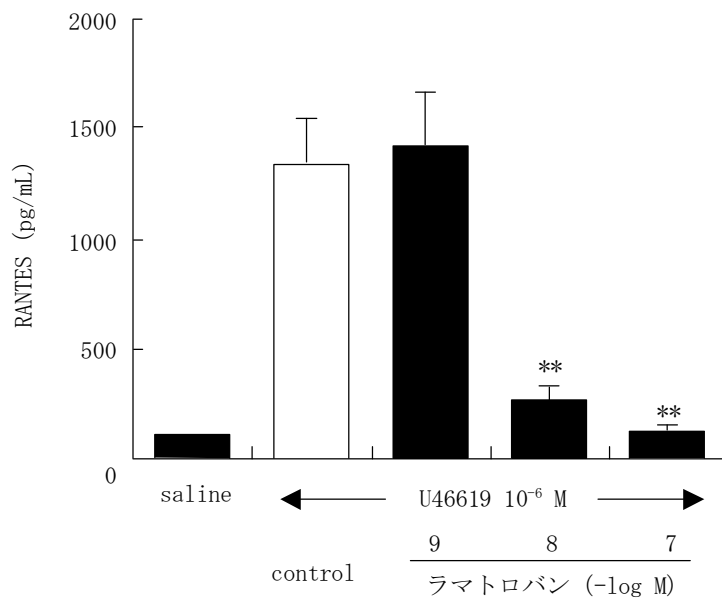
*:p<0.05, 対照群の曲線下面積 (-2~20min) に対して有意差あり (Dunnnett検定)

6) ケモカイン (RANTES*) の産生抑制作用 (in vitro) ²⁸⁾

※RANTES : regulated upon activation, normal T expressed and presumably secreted

ヒト血液にU-46619を添加した後, ラマトロバンを加え, RANTESの濃度をELISA法を用いて検討した.

ラマトロバンは 10^{-8} MからRANTESの産生を有意に抑制したことから, 好酸球遊走因子のケモカイン (RANTES) の産生抑制作用を示すことが明らかとなった.



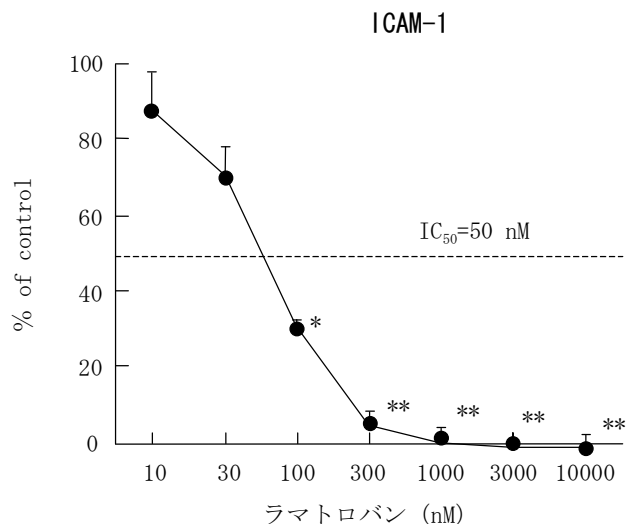
U-46619 による RANTES 産生とラマトロバンによる抑制作用

平均値±標準偏差, n=4

** : p<0.01 対照群に対して有意差あり (Dunnnett検定)

7) 細胞接着分子 (ICAM-1及びVCAM-1) の発現抑制作用 (in vitro) ²⁸⁾

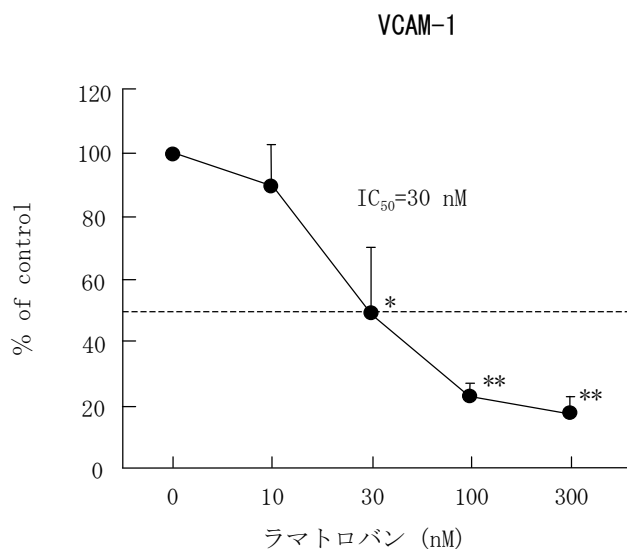
ヒト微小血管内皮細胞にラマトロバンを前添加した後、U-46619を加え20時間培養し、接着分子の発現率をフローサイトメトリー法により検討した。ラマトロバンはICAM-1及びVCAM-1の発現に対し、それぞれIC₅₀値50 nM及び30 nMで抑制したことから、細胞接着分子の発現抑制作用を示すことが明らかとなった。



U-46619 による ICAM-1 の発現に対するラマトロバンの抑制作用

平均値±標準偏差, n=4

*:p<0.05, **:p<0.01 対照群に対して有意差あり (ANOVA)



U-46619 による VCAM-1 の発現に対するラマトロバンの抑制作用

平均値±標準偏差, n=2

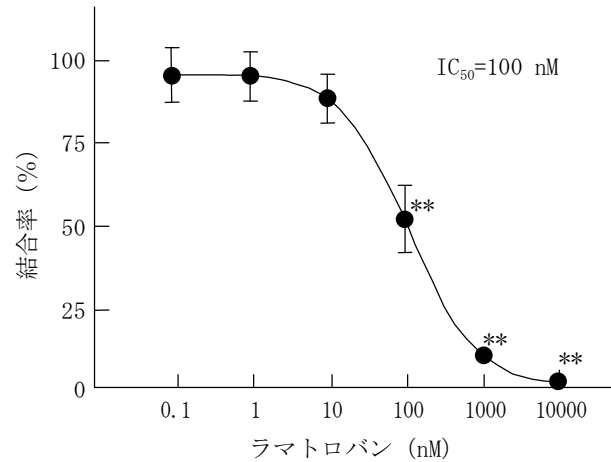
*:p<0.05, **:p<0.01 対照群に対して有意差あり (ANOVA)

8) PGD₂の受容体CRTH2^{*}の結合阻害作用 (in vitro) ²⁹⁾

※ CRTH2 : chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells

CRTH2をトランスフェクトし高発現した細胞系を用いて, ³HラベルしたPGD₂の結合における, ラマトロバンの阻害能を検討した.

ラマトロバンにより濃度依存的な結合阻害作用が認められたことから, PGD₂受容体CRTH2拮抗作用が明らかとなった.



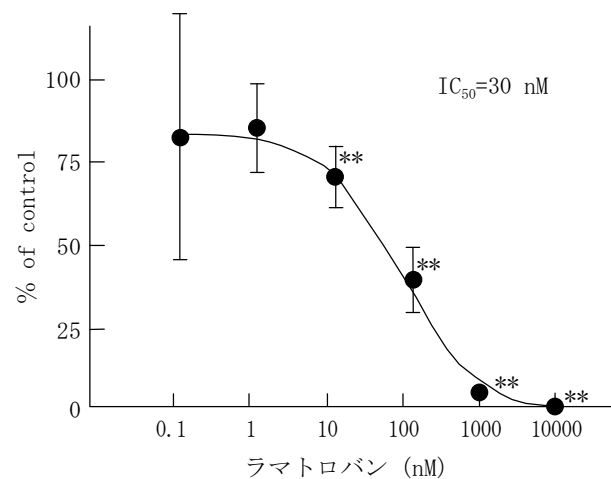
PGD₂/CRTH2 結合に対するラマトロバンの阻害作用

平均値±標準偏差, n=7

** : p<0.01 (Student's t test)

9) CRTH2依存性Ca²⁺細胞内流入阻害作用 (in vitro) ²⁹⁾

CRTH2をトランスフェクトし高発現した細胞系を用いて, PGD₂によるCa²⁺細胞内流入に対するラマトロバン前処置の影響を蛍光分析により検討した. ラマトロバンは濃度依存的な阻害作用を示した. Ca²⁺の細胞内流入により細胞の脱顆粒が引き起こされることから, ラマトロバンはCRTH2依存性Ca²⁺の細胞内流入を抑制することにより, 細胞の脱顆粒を抑制することが考えられる.



CRTH2 依存性 Ca²⁺細胞内流入に対するラマトロバンの阻害作用

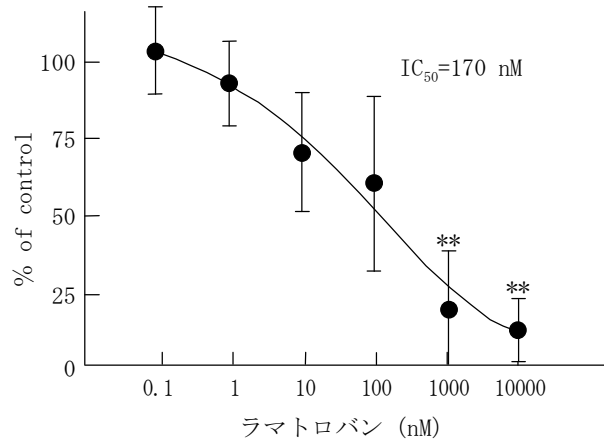
平均値±標準偏差, n=6

** : p<0.01 (Student's t test)

10) CRTH2依存性好酸球遊走阻害作用 (in vitro) ²⁹⁾

ヒト末梢血好酸球のPGD₂による遊走活性におよぼすラマトロバンの影響をボイデンチャンバー法を用いて検討した。

ラマトロバンにより濃度依存的な阻害作用が認められたことから、CRTH2依存性好酸球遊走阻害作用が明らかとなった。



PGD₂による好酸球遊走に対するラマトロバンの抑制作用

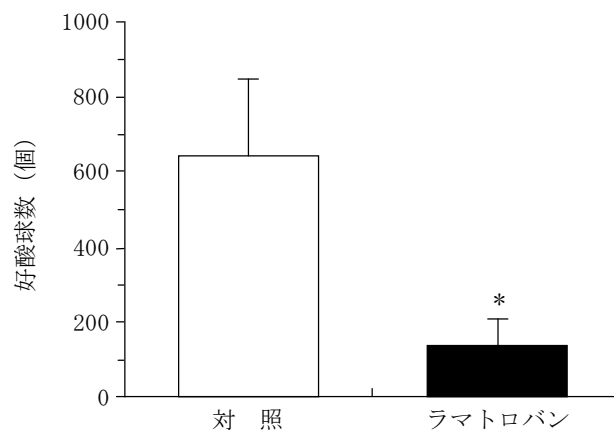
平均値±標準偏差, n=5

**: $p < 0.01$ (Student's t test)

11) 好酸球浸潤抑制作用¹⁵⁾

OA感作モルモットにおいて、抗原を点鼻して誘発させた鼻粘膜への好酸球浸潤に対するラマトロバンの作用を検討するために、抗原誘発1時間前にラマトロバン10mg/kgを経口投与し、抗原誘発4時間後の鼻粘膜組織中の好酸球数を測定した。

ラマトロバンは抗原誘発後の鼻粘膜組織中の好酸球数を対照群に比べ有意に減少させたことから、好酸球浸潤抑制作用が認められた。



抗原感作モルモットの鼻粘膜における抗原誘発好酸球浸潤に対するラマトロバンの作用

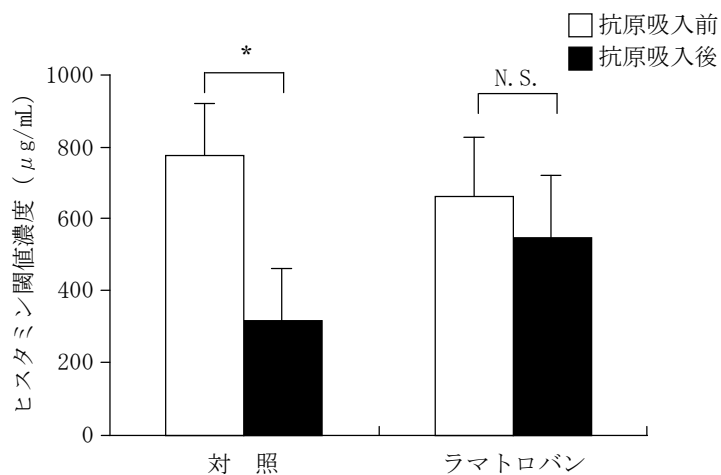
平均値±標準誤差, n=8

*: $p < 0.05$, 対照群に対して有意差あり (Welch検定)

12) 鼻粘膜過敏性抑制作用¹⁵⁾

卵白アルブミン (OA) 感作モルモットにおいて、抗原を7日間反復吸入暴露して誘発される鼻粘膜過敏性に対するラマトロバンの抑制作用を検討した。鼻粘膜過敏性は、鼻腔抵抗上昇を誘発し得る点鼻ヒスタミンの閾値濃度を指標として、抗原反復吸入前後の鼻粘膜反応性を測定することにより評価した。ラマトロバンは反復抗原吸入の各30分前に15mg/kgを腹腔内投与した。

対照群では抗原の反復吸入によりヒスタミン閾値濃度が低下したのに対し、ラマトロバン投与群では、ヒスタミン閾値濃度の低下が軽減されたことから、鼻粘膜過敏性抑制作用が認められた。



抗原感作モルモットにおける鼻粘膜ヒスタミン過敏性に対するラマトロバンの作用

平均値±標準誤差, n=6

*:p<0.05, (Welch検定)

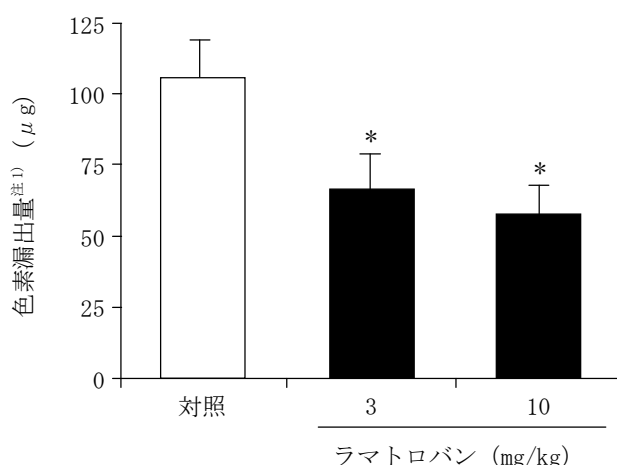
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗アレルギー性鼻炎作用

(1) 血管透過性亢進抑制作用¹⁶⁾

ジニトロフェニル-アスカリスで感作したモルモットの鼻腔に、抗原溶液を灌流して誘発させた血管透過性亢進に対するラマトロバンの抑制作用を、静脈内注入した色素の灌流液中への漏出を指標として検討した。ラマトロバンは抗原灌流1時間前に経口投与した。

ラマトロバンは3 mg/kg以上の用量で、色素漏出量を有意に減少させたことから、鼻粘膜血管透過性亢進に対する抑制作用が認められた。



抗原感作モルモットにおける抗原誘発鼻粘膜血管透過性亢進に対するラマトロバンの作用

平均値±標準誤差, n=7~9

*:p<0.05, 対照群に対して有意差あり (Dunnett検定)

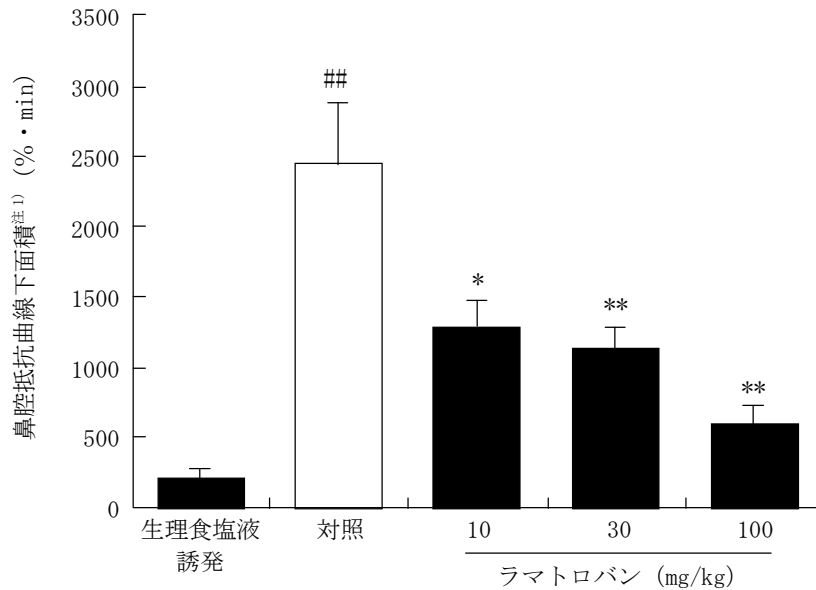
注1): 抗原誘発後40分までの総色素漏出量

(2) 鼻腔抵抗上昇抑制作用

(i) 抗原誘発鼻腔抵抗上昇モデル¹⁴⁾

OA感作モルモットにおいて、抗原吸入により誘発させた鼻腔抵抗上昇に対するラマトロバンの作用を検討した。被験薬物は抗原誘発1時間前に経口投与し、鼻腔抵抗はKonzett-Roessler変法を用いて測定した。

ラマトロバンは10mg/kg以上の用量で、抗原誘発鼻腔抵抗上昇を対照群に比べ有意に抑制したことから、鼻閉に対する抑制効果が認められた。



抗原感作モルモットにおける抗原誘発鼻腔抵抗上昇に対する作用

平均値±標準誤差 n=6

##:p<0.01, 生理食塩液誘発群に対して有意差あり (Welch 検定)

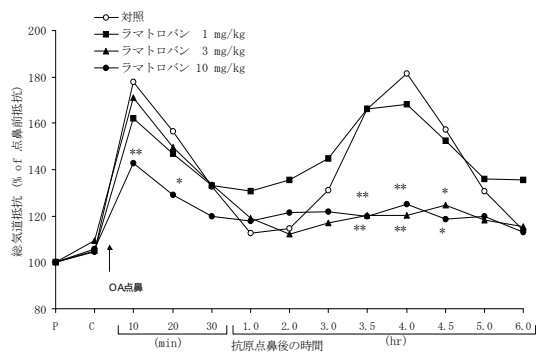
*:p<0.05, **:p<0.01, 対照群に対して有意差あり (Dunnett 検定)

注1): 抗原誘発後 20 分までの測定値より求めた

(ii) 二相性鼻腔抵抗上昇モデル^{15),17)}

アレルギー性鼻炎患者に鼻粘膜抗原誘発を行うと、二相性に鼻閉が生じることが報告されている。そのモデルと考えられるOA感作モルモットの二相性鼻腔抵抗上昇、すなわち抗原点鼻直後の鼻腔抵抗の上昇(即時相)及び抗原点鼻4時間前後の鼻腔抵抗の再上昇(遅発相)に対するラマトロバンの作用を検討した。総気道抵抗を正弦波圧をモルモットの体に与え、気道を通して呼吸気流中に出てくる成分波から呼吸抵抗を求めるMead変法を用いて測定した。ラマトロバンは抗原誘発1時間前に経口投与した。なお、総気道抵抗の変化は、上気道及び下気道抵抗の変化の総和であるが、本試験では抗原点鼻後であることから主に鼻腔抵抗の変化であると考えられる。

ラマトロバンは10mg/kgの用量で、即時相における鼻腔抵抗の上昇を有意に抑制した。また遅発相に対しても本薬は3mg/kg以上の用量で、有意な抑制作用を示した。



ラマトロバン (mg/kg)	総気道抵抗 (%)	
	即時相(10min)	遅発相(4hr)
対 照	177.5±6.1	181.0±13.4
1	162.2±5.6	168.2±4.9
3	171.0±6.4	120.3±3.1**
10	142.8±4.3**	125.2±9.4**

抗原感作モルモットにおける抗原誘発二相性鼻腔抵抗上昇に対するラマトロバンの作用

平均値又は平均値±標準誤差, n=6

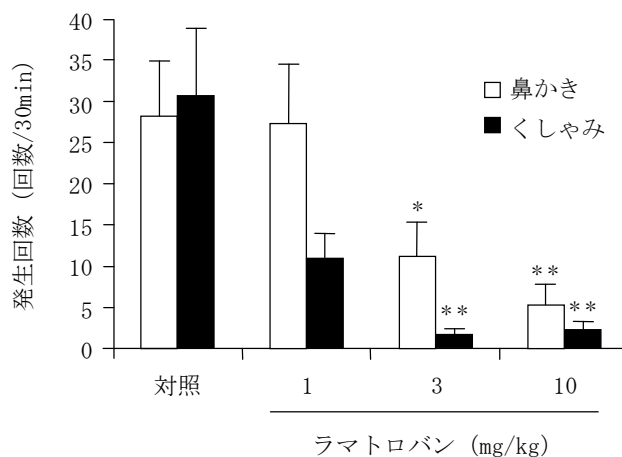
*:p<0.05, **:p<0.01, 対照群に対して有意差あり (Dunnett検定)

P:点鼻前 C:生理食塩液点鼻

(3) 鼻症状発現抑制作用¹⁵⁾

OA感作モルモットにおいて、抗原を点鼻することにより誘発されるくしゃみ及び鼻かき行為に対するラマトロバンの作用を検討した。

ラマトロバン3及び10mg/kgを抗原誘発1時間前に経口投与したとき、くしゃみ及び鼻かき回数が対照群に比べ有意に減少したことから、本薬の鼻症状発現抑制作用が認められた。



抗原感作モルモットにおける抗原誘発後の鼻症状に対するラマトロバンの作用

平均値±標準誤差, n=12

*:p<0.05, **:p<0.01, 対照群に対して有意差あり (Dunnett検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

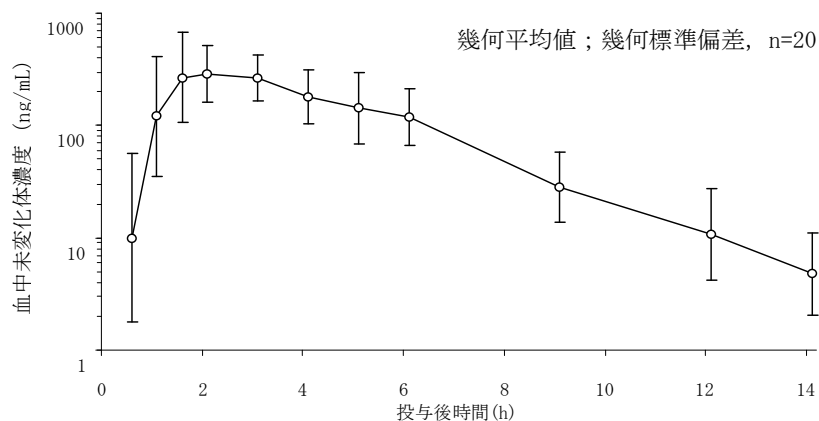
(2) 最高血中濃度到達時間

「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

(1) 健康成人における単回投与時の血中濃度¹⁸⁾

健康成人男子20例に本剤75mgを空腹時単回経口投与した際の血中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータは下図・表のとおりである。



健康成人にラマトロバン錠75mgを空腹時単回投与した際の血中未変化体濃度推移

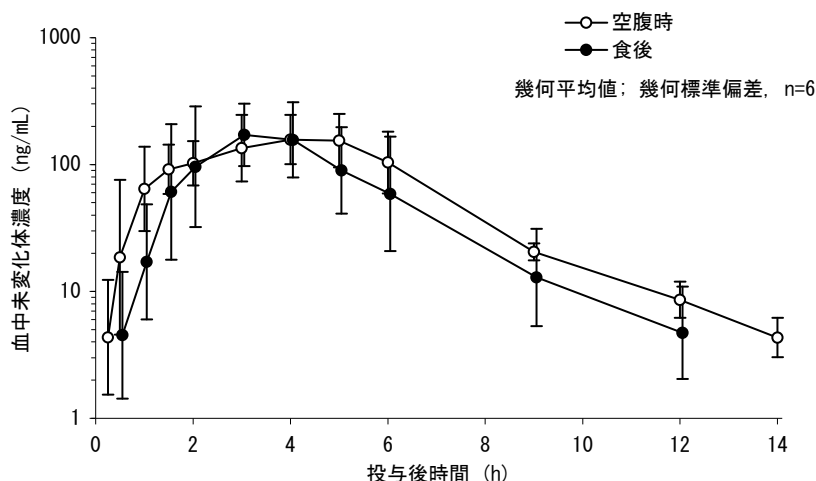
健康成人にラマトロバン錠75mgを空腹時単回投与した際の薬物動態学的パラメータ

幾何平均値(幾何標準偏差)

Cmax [ng/mL]	tmax [h]	AUC [ng·h/mL]	MRT [h]	t1/2 [h]
418.8(1.57)	1.83(1.45)	1517.1(1.52)	4.39(1.19)	2.11(1.77)

食事の影響¹⁾

健康成人男子6例に本剤50mgを空腹時及び朝食開始30分後に単回経口投与した。空腹時及び食後投与時における薬物動態学的パラメータを分散分析により比較したところ、食後投与時のAUCは空腹時投与時に比し有意に低値であった。しかし、AUCの空腹時投与時に対する食後投与時の比(食後/空腹時)を求めると、平均で88.8% (90%信頼区間: 81.4%~96.9%)であり、食事によるバイオアベイラビリティの低下量はわずかであると考えられた。したがって、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床的に問題となるものではないと考えられた。



健康成人にラマトロバン錠50mgを空腹時又は食後に単回投与した際の血中未変化体濃度推移

健康成人にラマトロバン錠50mgを空腹時又は食後に単回投与した際の薬物動態学的パラメータ

投与条件	Cmax [ng/mL]	tmax [h]	AUC [ng·h/mL]	MRT [h]	t1/2 [h]
空腹時	209.0 (1.47)	3.3 (1.57)	996.6 (1.28)	4.75 (1.08)	2.17 (1.29)
食後	265.0 (1.32)	2.4 (1.43)	884.8 (1.25)	4.02 (1.36)	1.52 (1.19)
P 値 (分散分析)	0.4594	0.1064	0.0437	0.1745	0.0854

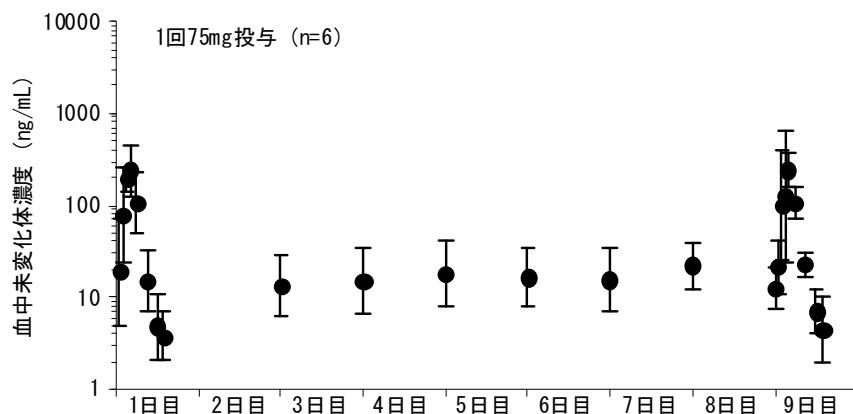
幾何平均値 (幾何標準偏差) ,n=6

注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである。

「通常、成人にはラマトロバンとして1回 75mg を1日2回、朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与する。」

反復投与試験¹⁾

健康成人男子6例に本剤75mgを1日2回、朝・夕食後に9日間反復経口投与(1, 9日目は1日1回朝食後投与)した際の血中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータは下図・表のとおりであり反復投与による蓄積性は認められなかった。



健康成人にラマトロバン錠75mgを1日2回、9日間反復投与時（1，9日目は1日1回投与）した際の血中未変化体濃度推移

健康成人にラマトロバン錠75mgを1日2回、9日間反復投与時（1，9日目は1日1回投与）した際の薬物動態学的パラメータ

投与日	Cmax [ng/mL]	tmax [h]	AUC ₀₋₁₂ [ng·h/mL]	MRT [h]	t _{1/2} [h]
1日目	320.9 (1.22)	4.1 (1.25)	1139.1 (1.32)	4.60 (1.14)	2.63 (1.57)
9日目	302.5 (1.51)	3.2 (1.32)	1142.2 (1.27)	4.63 (1.13)	2.13 (1.51)
9日目/1日目	0.94 (1.33)	0.79 (1.61)	1.00 (1.19)	1.01 (1.26)	0.81 (1.29)

幾何平均値(幾何標準偏差), n=6

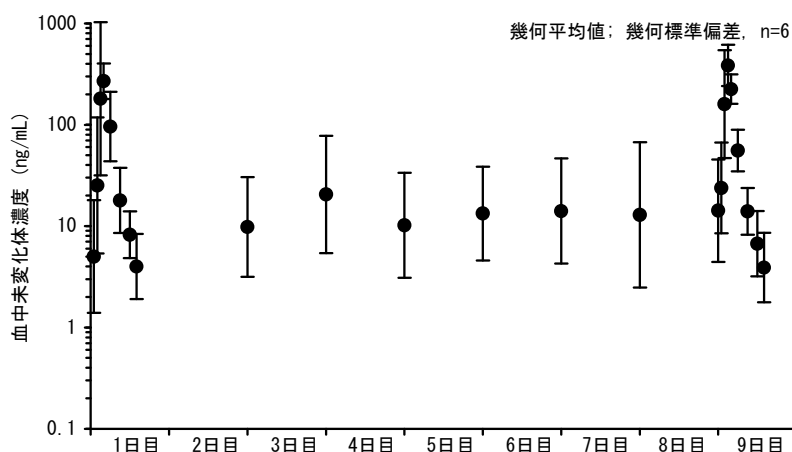
(2) 患者における検討¹⁹⁾

薬物動態スクリーニングにより検討した結果、通年性鼻アレルギー患者の予測全身クリアランスは健康成人男子の79.6%であった。〔VII.2.(5)の項参照〕

(3) 高齢者における検討²⁰⁾

健康高齢男子6例に本剤50mgを1日2回、朝・夕食後に9日間反復経口投与（1，9日目は1日1回朝食後投与）した際の血中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータは下図・表のとおりであり、高齢者においても反復投与による蓄積性は認められなかった。

薬物動態スクリーニング¹⁹⁾により検討した結果、高齢者の全身クリアランスは非高齢者の78.9%（95%信頼区間：56.4～101.4%）と、非高齢者に比し低い傾向がみられ、高齢者では本薬の血中濃度が高くなる場合もあると考えられた。



健康高齢男子に本剤50mg各1日2回，9日間反復投与時（1，9日目は1日1回投与）した際の血中未変化体濃度推移

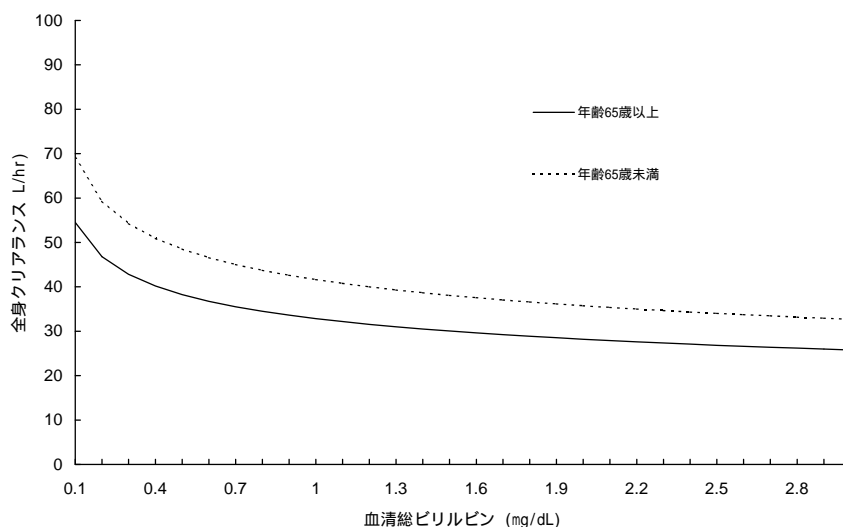
健康高齢男子に本剤50mg 1日2回，9日間反復投与時（1，9日目は1日1回投与）の薬物動態学的パラメータ

投与日	Cmax [ng/mL]	tmax [h]	AUC ₀₋₁₂ [ng·h/mL]	MRT [h]	t _{1/2} [h]
1日目	404.5 (1.88)	3.1 (1.29)	1188.0 (1.59)	4.61 (1.21)	2.34 (1.25)
9日目	457.9 (1.59)	2.6 (1.23)	1220.3 (1.49)	4.06 (1.14)	2.93 (1.46)
9日目/1日目	1.13 (1.73)	0.8 (1.20)	1.03 (1.27)	0.88 (1.09)	1.25 (1.51)

幾何平均値（幾何標準偏差），n=6

(4) 肝機能低下例又は腎機能低下例における検討¹⁹⁾

薬物動態スクリーニングにより検討した結果，血清総ビリルビン値が高値になる程本薬の全身クリアランスが低下し，血中濃度が高くなることが示唆された．一方，腎機能検査値（BUN，血清クレアチニン）は本薬の全身クリアランスに影響を与えなかった．



薬物動態スクリーニングにより推定した全身クリアランス値と血清総ビリルビン値との関係

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事の影響：「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」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) コンパートメントモデル

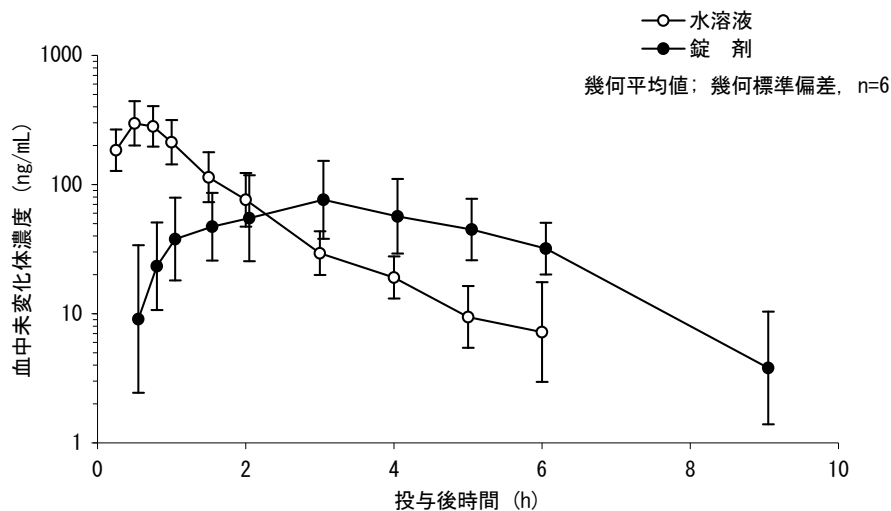
該当資料なし

(2) 吸収速度定数

吸収速度定数は1.220 (95%信頼区間：0.840~1.600) と予測された。〔薬物動態スクリーニング¹⁸⁾より〕

(3) バイオアベイラビリティ

健康成人男子6例にラマトロバンの水溶液又は錠剤（ラマトロバン錠）いずれも25mgを空腹時単回経口投与した際の血中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータは下図・表のとおりである。本剤の相対的バイオアベイラビリティ（ラマトロバン錠投与時のAUC/水溶液投与時のAUC）は80.3%であった²¹⁾。



健康成人にラマトロバン水溶液又はラマトロバン錠各25mgを空腹時単回投与した際の血中未変化体濃度推移

健康成人にラマトロバン水溶液又はラマトロバン錠各25mgを空腹時単回投与した際の
薬物動態学的パラメータ

剤形	Cmax [ng/mL]	tmax [h]	AUC [ng·h/mL]	MRT [h]	t1/2 [h]	相対的バイオ アベイラビリティ [%]
水溶液	303.4 (1.44)	0.57 (1.23)	475.3 (1.46)	1.69 (1.17)	1.74 (1.33)	—
錠 剤	88.4 (1.66)	3.05 (1.34)	381.6 (1.62)	4.23 (1.23)	1.57 (1.43)	80.3 (1.22)

幾何平均値（幾何標準偏差），n=6

(4) 消失速度定数

0.33（本剤75mgを健康成人男子に空腹時単回経口投与¹⁸⁾した際のt1/2より算出）

(5) クリアランス

薬物動態スクリーニング¹⁹⁾により通年性鼻アレルギー患者の全身クリアランスは41.3 L/h（1.4）
〔幾何平均値（幾何標準偏差）〕と予測された。

(6) 分布容積

薬物動態スクリーニング¹⁹⁾により、みかけの分布容積は3.420 L/kg（95%信頼区間：3.089～3.751
L/kg）と予測された。

(7) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白と高い結合能を示し、ヒト血漿蛋白では97～98%である。
主にアルブミンと結合し、その結合は可逆的である。

3. 吸 収

該当資料なし

参考 動物データ

ラット、イヌまたはモルモットにラマトロバンを経口投与したとき、血中未変化体濃度のCmaxは投与
後1時間～2時間に観察された。また、これら動物種における本薬経口投与時のバイオアベイラビリティ
はイヌで最も高く（102%）、次いでラット（52%）、モルモット（22%）の順であった。

(1) 吸収部位

¹⁴C-ラマトロバンをラットの十二指腸内に投与したときのAUCは結腸内投与後に比較して約3倍高く、
本薬は主に小腸で吸収されることが明らかになった。

(2) 腸肝循環

雄ラットに¹⁴C-ラマトロバン5mg/kgを十二指腸内投与し採取した胆汁（投与後0～24時間）を別の雄
ラットの十二指腸内に投与したところ、投与後24時間までの尿及び胆汁中には投与量のそれぞれ1.1%
ならびに15.3%が排泄された。また、このときの消化管を除く屍体中には投与量の0.1%にあたる放射
能が認められたことから、投与量の16.5%が腸肝循環により再吸収を受けると推察された。

4. 分 布

該当資料なし

参考 動物データ (ラット) ²²⁾

雄ラットに¹⁴C-ラマトロバンを経口投与したときの臓器・組織内最高放射能濃度は、肝臓、腎臓及び脂肪組織で血漿中放射能濃度を上回ったが、他の臓器・組織では低かった。以降、大部分の臓器・組織内放射能濃度は血漿とほぼ平行して消失したが、血球からの消失は比較的緩慢であった。

雄ラットに¹⁴C-ラマトロバンを単回経口投与したときの臓器・組織内放射能濃度 (投与量 : 4.2mg/kg/日)

臓器/組織	放射能濃度 (nq eq./g or mL)					
	1時間	2時間	4時間	48時間	72時間	216時間
血 漿	708 (1.15) <1.00>	726 (1.12) <1.00>	196 (1.46) <1.00>	13.5 (1.30) <1.00>	2.5 (1.29) <1.00>	n. d.
血 球	201 (1.30) <0.28>	227 (1.34) <0.31>	51.8 (1.27) <0.26>	8.8 (1.16) <0.65>	4.1 (1.26) <1.64>	4.0 (1.22)
肝 臓	11200 (1.43) <15.82>	14800 (1.25) <20.39>	4220 (1.22) <21.53>	161 (1.48) <11.93>	46.5 (1.16) <18.60>	11.0 (1.08)
腎 臓	4450 (1.24) <6.29>	3640 (1.14) <5.01>	894 (2.27) <4.56>	95.5 (1.34) <7.07>	23.3 (1.32) <9.32>	11.1 (1.21)
肺	380 (1.41) <0.54>	259 (1.08) <0.36>	94.9 (2.24) <0.48>	10.3 (1.12) <0.76>	2.3 (1.22) <0.92>	1.2 (1.12)
心 臓	260 (1.48) <0.37>	219 (1.16) <0.30>	59.1 (1.27) <0.30>	5.4 (1.21) <0.40>	n. d.	n. d.
脾 臓	108 (1.17) <0.15>	125 (1.43) <0.17>	144 (2.38) <0.73>	6.5 (1.31) <0.48>	2.2 (1.15) <0.88>	n. d.
骨 格 筋	78.8 (1.46) <0.11>	76.6 (1.22) <0.11>	27.0 (1.79) <0.14>	2.3 (1.27) <0.17>	n. d.	n. d.
副 腎	217 (1.17) <0.31>	182 (1.80) <0.25>	143 (1.35) <0.73>	13.9 (1.38) <1.03>	n. d.	n. d.
唾 液 腺	151 (1.47) <0.21>	146 (1.36) <0.20>	35.9 (1.32) <0.18>	5.1 (1.27) <0.38>	n. d.	n. d.
精 巢	69.6 (1.19) <0.10>	77.9 (1.09) <0.11>	45.5 (1.39) <0.23>	2.3 (1.49) <0.17>	0.6 (1.24) <0.24>	n. d.
精 囊 腺	101 (1.85) <0.14>	132 (2.34) <0.18>	144 (1.30) <0.73>	4.3 (1.33) <0.32>	n. d.	n. d.
脳	18.4 (1.44) <0.03>	15.5 (1.10) <0.02>	5.1 (1.21) <0.03>	1.1 (1.29) <0.08>	n. d.	n. d.
脂肪組織	123 (1.55) <0.17>	357 (1.59) <0.49>	597 (1.38) <3.05>	10.6 (1.35) <0.79>	n. d.	n. d.
骨*	181 (1.19) <0.26>	156 (1.28) <0.21>	57.9 (1.44) <0.30>	n. d.	n. d.	n. d.
皮 膚	168 (1.24) <0.24>	210 (1.57) <0.29>	56.1 (1.26) <0.29>	8.4 (1.14) <0.62>	3.1 (1.39) <1.24>	1.4 (1.19)

幾何平均値 (幾何標準偏差), n=5 < > : 組織内放射能濃度の血漿中放射能濃度に対する比 (T/P)

*骨髄を含む、n.d. : 定量限界未滿

(1) 血液－脳関門通過性

脳組織内放射能濃度は最高でも血漿中放射能濃度の8%と低く、未変体及び代謝物は血液－脳関門を通過し難いことが示された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

周産期ラットにおける¹⁴C－ラマトロバン経口投与後の胎児中放射能は最大でも投与量の1.5%以下であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

参考 動物データ (ラット) ²³⁾

哺育中ラットに¹⁴C－ラマトロバン5mg/kgを経口投与したところ放射能が乳汁中に認められたが、その消失は血漿中よりも速く、投与後24時間には定量限界未満に低下した。

哺育中ラットに¹⁴C－ラマトロバン経口投与したときの乳汁中及び血漿中放射能濃度

時間(h)	乳汁中濃度 (μg eq./mL)	血漿中濃度 (μg eq./mL)
1	2.31 (1.38)	0.524 (1.22)
4	1.77 (1.50)	0.159 (1.36)
7	0.579 (1.53)	0.0682 (1.49)
24	n.d.	0.00698 (1.18)

n.d. : 定量限界未満, 幾何平均値 (幾何標準偏差), n=4~5

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

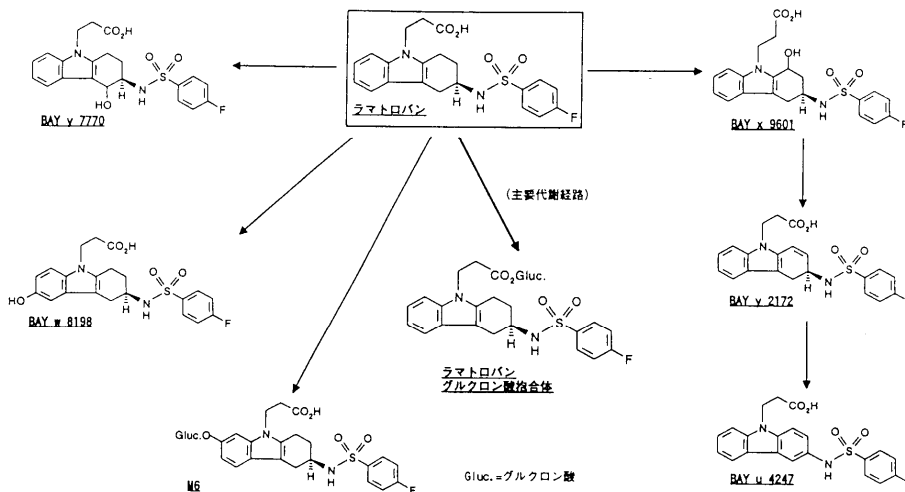
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

主要代謝経路：未変化体のアシル型グルクロン酸抱合体^{22),24)}

本薬のヒトにおける主要代謝経路はアシル型グルクロン酸抱合体であると考えられた。また、本薬の水酸化が副次代謝経路のひとつであることも示唆された。

副次代謝物：BAY x 9601, BAY y 7770, M6, BAY u 4247及びBAY w 8198



ヒトにおける推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種²⁵⁾

ラマトロバンの主要代謝経路はアシル型グルクロン酸抱合体である。一部が酸化的代謝を受けることから関与する分子種をヒト肝チトクロームP450 (CYP) 発現系細胞ミクロソームを用いて検討したところ、CYP3A4であることが示された。

また本薬はCYP2C9活性を阻害したが、その阻害定数 (25.1 μ M) から体内においてヒト肝CYPの阻害剤として作用する可能性は低いと考えられる。

(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

該当資料なし

(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

主要排泄経路は、胆汁排泄を介した糞中であると考えられる。

(2) 排泄率

尿中排泄²⁶⁾

健康成人男子に本剤 50mg 又は 75mg を空腹時単回投与後の各代謝物の投与量に対する投与後 24 時間の尿中排泄率は下表のとおりである。

未変化体及び代謝物を合わせた尿中への総排泄量は投与量の約8%程度と少なく、本薬は主として胆汁中に排泄されると考えられた。

ラマトロバン未変化体及び各代謝物の投与量に対する投与後24時間の平均累積尿中排泄率

ラマトロバン	2.37% [#]
BAY x 9601	2.86%
ラマトロバンのグルクロン酸抱合体	1.44%
BAY w 8198	1.35%
BAY u 4247	0.06%
ラマトロバンの光学異性体	n. c.
合計	8.08%

算術平均値, n=6, #:n=80

n. c. :not calculated(尿中濃度がすべて定量下限未満であったため計算せず)

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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

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

用法・用量に関連する使用上の注意

高齢者には低用量（100mg/日）から投与を開始するなど注意すること。（「高齢者への投与」の項参照）

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 出血傾向のある患者 [出血を助長するおそれがある.]

(2) 月経期間中の患者 [出血を助長するおそれがある.]

(3) 肝障害のある患者 [本剤は肝機能異常を起こすことがある.]

(4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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
抗血小板剤 チクロピジン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等 抗凝血剤 ヘパリン ワルファリン等	これらの薬剤と併用することにより出血傾向の増強をきたすおそれがある。観察を十分に行い、用量を調節するなど注意すること。	本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似の作用を持つ薬剤と併用することにより作用が増強する可能性がある。
サリチル酸系製剤 アスピリン等	ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用の検討 (<i>in vitro</i>) において、サリチル酸により本剤の非結合型分率が1.3~1.9倍上昇することがある。	本剤がサリチル酸と血漿蛋白結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。
テオフィリン	テオフィリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。	機序不明

薬物相互作用（参考、海外データ）

外国人健康成人12例において、テオフィリンを併用した場合、テオフィリンの薬物動態は変動しなかったが、2例において本剤の血中濃度が2倍程度上昇した²⁷⁾。また、薬物動態スクリーニング¹⁹⁾により検討したところ、テオフィリン併用例では本薬の全身クリアランスが非併用例の61.3%（95%信頼区間：45.0~77.6%）になると予定された。また、本剤の非結合型分率は臨床血中濃度のサリチル酸により1.3~1.9倍上昇した (*in vitro*)。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時及び使用成績調査での調査症例4,443例中232例（5.22%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は眠気25件（0.56%）、頭痛・頭重22件（0.50%）、ALT（GPT）上昇44件（0.99%）、AST（GOT）上昇38件（0.86%）、 γ -GTP上昇36件（0.81%）等であった。（再審査申請時）

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（0.1%未満）

肝炎、肝機能障害、黄疸：肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用		
	0.1～5%未満	0.1%未満
過 敏 症 ^{注1)}	発疹, 痒痒	
肝 臓 ^{注1)}	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ -GTP 上昇, AI-P 上昇, LDH 上昇, ビリルビン 上昇	
出 血 傾 向 ^{注2)}	APTT 延長, 尿潜血	歯肉出血, 鼻出血, 皮下出血, 紫斑, 月経延長, プロトロンビン時間延長
腎 臓		クレアチニン上昇, BUN 上昇
循 環 器	動悸	浮腫
消 化 器	嘔気, 下痢, 腹痛, 便秘	嘔吐, 消化不良, 食欲不振, 口内炎
血 液	好酸球増多	赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット値減少, 白血球減少
精神神経系	眠気, 頭痛・頭重, めまい	舌しびれ, 手足のこわばり
そ の 他		鼻乾燥, 関節痛, ほてり, 胸部圧迫感, 胸部異常感, 味覚異常, 倦怠感

注1) このような場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと.
 注2) 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.

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 (再審査申請時)

	承認時までの調査	使用成績調査累計	合計
副作用評価対象例数	1,240	3,203	4,443
副作用発現例数	162	70	232
副作用発現症例率	13.06%	2.19%	5.22%
副作用発現件数	303	85	388

副作用の種類	副作用等の種類別発現率(%)		
血液およびリンパ系障害	-	1(0.03)	1(0.02)
鉄欠乏性貧血	-	1(0.03)	1(0.02)
心臓障害	3(0.24)	4(0.12)	7(0.16)
動悸	3(0.24)	4(0.12)	7(0.16)
胃腸障害	39(3.15)	23(0.72)	62(1.40)
アフタ性口内炎	1(0.08)	-	1(0.02)
レッチング	1(0.08)	-	1(0.02)
悪心	7(0.56)	4(0.12)	11(0.25)
胃腸障害	-	1(0.03)	1(0.02)
胃不快感	5(0.40)	4(0.12)	9(0.20)
下痢	7(0.56)	5(0.16)	12(0.27)
血便排泄	-	1(0.03)	1(0.02)
口の感覚鈍麻	1(0.08)	-	1(0.02)
口内炎	1(0.08)	-	1(0.02)
口内乾燥	-	1(0.03)	1(0.02)
歯肉出血	1(0.08)	1(0.03)	2(0.05)
消化不良	4(0.32)	-	4(0.09)
上腹部痛	5(0.40)	2(0.06)	7(0.16)
心窩部不快感	1(0.08)	-	1(0.02)
腹痛	4(0.32)	1(0.03)	5(0.11)
腹部不快感	1(0.08)	-	1(0.02)
便秘	4(0.32)	3(0.09)	7(0.16)
嘔吐	1(0.08)	1(0.03)	2(0.05)
全身障害および投与局所様態	8(0.65)	3(0.09)	11(0.25)
異常感	-	2(0.06)	2(0.05)
胸痛	1(0.08)	-	1(0.02)
胸部不快感	1(0.08)	-	1(0.02)
倦怠感	4(0.32)	-	4(0.09)
口渇	-	1(0.03)	1(0.02)
熱感	1(0.08)	-	1(0.02)
浮腫	1(0.08)	-	1(0.02)

(続き)

肝胆道系障害	-	3(0.09)	3(0.07)
肝機能異常	-	2(0.06)	2(0.05)
肝障害	-	1(0.03)	1(0.02)
感染症および寄生虫症	-	1(0.03)	1(0.02)
胃腸炎	-	1(0.03)	1(0.02)
臨床検査	86(6.94)	5(0.16)	91(2.05)
酵素検査NEC	32(2.58)	2(0.06)	34(0.77)
血中アルカリホスファターゼ増加	19(1.53)	-	19(0.43)
血中乳酸脱水素酵素増加	17(1.37)	2(0.06)	19(0.43)
血液学的検査(血液型検査を含む)	21(1.69)	2(0.06)	23(0.52)
プロトロンビン時間延長	2(0.16)	2(0.06)	4(0.09)
ヘマトクリット減少	1(0.08)	-	1(0.02)
ヘモグロビン減少	1(0.08)	-	1(0.02)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6(0.48)	1(0.03)	7(0.16)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1(0.08)	-	1(0.02)
好酸球数増加	6(0.48)	-	6(0.14)
赤血球数減少	1(0.08)	-	1(0.02)
単球数増加	1(0.08)	-	1(0.02)
白血球数減少	3(0.24)	-	3(0.07)
白血球数増加	2(0.16)	-	2(0.05)
肝胆道系検査	58(4.68)	2(0.06)	60(1.35)
AST(GOT)増加	38(3.06)	-	38(0.86)
ALT(GPT)増加	43(3.47)	1(0.03)	44(0.99)
γ-GTP増加	35(2.82)	1(0.03)	36(0.81)
血中ビリルビン増加	8(0.65)	-	8(0.18)
脂質検査	1(0.08)	-	1(0.02)
血中コレステロール減少	1(0.08)	-	1(0.02)
腎尿路系検査および尿検査	7(0.56)	3(0.09)	10(0.23)
血中クレアチニン増加	1(0.08)	1(0.03)	2(0.05)
血中尿素増加	2(0.16)	-	2(0.05)
尿中血陽性	5(0.40)	2(0.06)	7(0.16)
代謝および栄養障害	3(0.24)	1(0.03)	4(0.09)
食用不振	3(0.24)	1(0.03)	4(0.09)
筋骨格系および結合組織障害	2(0.16)	-	2(0.05)
関節痛	1(0.08)	-	1(0.02)
筋骨格硬直	1(0.08)	-	1(0.02)

(続き)

神経系障害	29(2.34)	24(0.75)	53(1.19)
傾眠	12(0.97)	13(0.41)	25(0.56)
振戦	-	1(0.03)	1(0.02)
頭痛	14(1.13)	8(0.25)	22(0.50)
頭部不快感	-	1(0.03)	1(0.02)
浮動性めまい	3(0.24)	2(0.06)	5(0.11)
味覚異常	3(0.24)	-	3(0.07)
腎および尿路障害	-	2(0.06)	2(0.05)
着色尿	-	1(0.03)	1(0.02)
頻尿	-	1(0.03)	1(0.02)
生殖系および乳房障害	1(0.08)	1(0.03)	2(0.05)
月経過多	1(0.08)	1(0.03)	2(0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.16)	4(0.12)	6(0.14)
咽喉乾燥	-	1(0.03)	1(0.02)
鼻乾燥	1(0.08)	-	1(0.02)
鼻出血	1(0.08)	2(0.06)	3(0.07)
喘息	-	1(0.03)	1(0.02)
皮膚および皮下組織障害	14(1.13)	5(0.16)	19(0.43)
そう痒症	3(0.24)	2(0.06)	5(0.11)
紫斑	2(0.16)	-	2(0.05)
全身性そう痒症	1(0.08)	1(0.03)	2(0.05)
発疹	8(0.65)	3(0.09)	11(0.25)
皮下出血	1(0.08)	-	1(0.02)

(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

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
2. 発疹，痒痒があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者には，低用量（100mg/日）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔薬物動態スクリーニングによる検討結果より，高齢者（65歳以上）では本剤の血中濃度が非高齢者に比し高くなることが推定されている。また，国内で実施された臨床試験において，副作用は高齢者では192例中22例（11.46%）に，非高齢者では1,048例中64例（6.11%）に認められた。〕

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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していない。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること²²⁾。〔動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。〕

11. 小児等への投与

小児等への投与

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。〔使用経験が少ない。〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。〕

15. その他の注意

その他の注意

変異原性については、培養細胞を用いた染色体異常試験の非代謝活性化法で陽性の結果が得られた。しかし、同試験の代謝活性化法で陰性であり、また別の培養細胞を用いた染色体異常試験及び他の変異原性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスを用いた小核試験、哺乳類の培養細胞を用いた前進突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期DNA試験）のいずれにおいても陰性であり、生体内で変異原性が発現する可能性は低い。

16. その他

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

ラマトロバンは、10mg/kgの経口投与で血小板凝集能の低下作用を示し、3mg/kgの経口投与で出血時間延長作用を示したが、これらは本薬の薬理作用であるTXA₂受容体拮抗作用に基づく影響であると考えられた。そのほかには、麻酔時間軽度延長、睡眠深度軽度増大、カリウム排泄軽度減少及び軽度溶血作用が認められたが、これらはいずれも100mg/kgの高用量又は10⁻⁴Mの高濃度でのみ認められる作用であり、臨床上特に留意すべき作用とは判断しなかった。

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	
一般症状及び行動 / 中枢神経系 / 体性神経系	1. 一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwinの多次元観察法)	マウス	p.o.	10, 30, 100	作用なし
	2. 中枢神経系に及ぼす影響 (2. 1 自発運動量に対する作用)	マウス	p.o.	10, 30, 100	作用なし
	(2. 2 麻酔増強作用：ヘキソバルビタール麻酔 ^{註1)} に対する作用)	マウス	p.o.	10, 30, 100	麻酔時間軽度延長、睡眠深度軽度増大 (100mg/kg)
	(2. 3 抗痙攣作用：最大電撃痙攣 ^{註2)} 及びペンテトランゾール痙攣 ^{註3)} に対する作用)	マウス	p.o.	10, 30, 100	作用なし
	(2. 4 鎮痛作用：Hot plate法)	マウス	p.o.	10, 30, 100	作用なし
	(2. 5 体温に対する作用：直腸温)	ラット	p.o.	10, 30, 100	作用なし
	(2. 6 自発脳波に対する作用)	ウサギ	p.o.	10, 30, 100	作用なし
	(2. 7 脊髄反射に対する作用：舌下顎反射)	麻酔ラット	p.o.	10, 30, 100	作用なし
	(2. 8 協調運動に対する作用：平衡能)	マウス	p.o.	10, 30, 100	作用なし
	(2. 9 探索行動に対する作用)	マウス	p.o.	10, 30, 100	作用なし
自律神経系及び平滑筋	3. 体性神経系に及ぼす影響 (3. 1 神経-筋接合部に対する作用：脛骨神経-前脛骨筋)	麻酔ラット	p.o.	10, 30, 100	作用なし
	(3. 2 筋弛緩作用：懸垂能)	マウス	p.o.	10, 30, 100	作用なし
自律神経系及び平滑筋	4. 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響 (4. 1 摘出回腸に対する作用)	モルモット	in vitro	1×10 ⁻⁷ , 1×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁵ M	直接作用、アセチルコリン・ヒスタミン・塩化バリウム、セロトニン収縮：作用なし
	(4. 2 摘出子宮に対する作用)	妊娠ラット	in vitro	1×10 ⁻⁷ , 1×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁵ M	自発運動、オキシトシン収縮：作用なし
		非妊娠ラット	in vitro	1×10 ⁻⁷ , 1×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁵ M	自発運動、オキシトシン収縮：作用なし

試験項目		動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
	(4. 3 摘出輸精管に対する作用)	ラット	in vitro	1×10 ⁻⁷ , 1×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁵ M	直接作用, ノルアドレナリン収縮: 作用なし
	(4. 4 摘出大動脈に対する作用)	ウサギ	in vitro	1×10 ⁻⁷ , 1×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁵ M	直接作用, フェニレフリン収縮: 作用なし
	(4. 5 摘出気管に対する作用)	モルモット	in vitro	1×10 ⁻⁷ , 1×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁵ M	直接作用, ヒスタミン収縮: 作用なし
呼吸・循環器系 / 消化器系 / 水及び電解質代謝	5. 呼吸・循環器系に及ぼす影響 (5. 1 平均動脈圧・心拍数に対する作用)	麻酔イヌ	p.o.	10, 30, 100	作用なし
	(5. 2 呼吸運動に対する作用)	モルモット	p.o.	10, 30, 100	作用なし
	(5. 3 大腿部血流量に対する作用)	麻酔イヌ	p.o.	10, 30, 100	作用なし
	(5. 4 心電図に対する作用: 第II誘導)	麻酔イヌ	p.o.	10, 30, 100	作用なし
	6. 消化器系に及ぼす影響 (6. 1 腸管内輸送能に対する作用: 炭末法)	ラット	p.o.	30, 100, 300	作用なし
	(6. 2 胃粘膜に対する作用)	ラット	p.o.	30, 100, 300	作用なし
	(6. 3 ヒスタミン誘発胃酸分泌に対する作用)	麻酔ラット	i.d.	10, 30, 100	作用なし
7. 水及び電解質代謝に及ぼす影響 (尿量, 尿中Na ⁺ ・K ⁺)	ラット	p.o.	10, 30, 100	K ⁺ 排泄軽度減少 (100mg/kg)	
その他	8. その他の作用 (8. 1 凝固・線溶系及び血小板に及ぼす影響: トロンビン時間・トロンボプラスチン時間, トロンボエラストグラム, フィブリノーゲン濃度, 血小板数及びコラーゲン刺激血小板凝集に対する作用)	ラット	p.o.	10, 30, 100	血小板凝集能低下 (≥10mg/kg), その他の項目: 作用なし
	(8. 2 出血時間に対する作用)	ラット	p.o.	0.3, 1, 3	出血時間延長 (3mg/kg)
	(8. 3 溶血作用)	ウサギ	in vitro	1×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁵ , 1×10 ⁻⁴ M	軽度溶血 (1×10 ⁻⁴ M)

注1) : 100mg/kg s. c.

注2) : 30mA, 40Hz, 0.4sec

注3) : 発作閾値の測定 i. v. 投与

(承認時資料)

(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

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)	
マウス	経口	1000~5000	LD ₅₀ 値	♂ : 1000~1250 ♀ : 1000~1250
ラット	経口	♂ : 1000~5000 ♀ : 630~2500		♂ : 1000~1250 ♀ : 1000~1250
ウサギ	経口	1000~5000		2500~5000
イヌ	経口	500, 1000	概略の致死量	嘔吐のため算出不能

(承認時資料)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	経口 13週間	10, 30, 100, 200	30
	経口(混餌) 6カ月	200, 1000, 5000ppm	1000ppm ^{注1)}
イヌ	経口 13週間	2, 5, 10, 50, 250	10
	経口, 13週間 回復試験	250	回復性あり
	経口 12カ月	3, 10, 30	30以上

注1) 1日平均摂取量 ♂ ; 79.9 ♀ ; 98.1mg/kg

ラット13週間投与試験では、無毒性量は30mg/kg/日と判断した。30mg/kg以上の用量で用量依存的に流涎が認められたが、これは本薬の苦みあるいは他の物理化学的性状による唾液腺に対する二次的な作用と考え、毒性とは判断しなかった。100mg/kg以上の用量では体重増加抑制及び白血球型別百分率の変動が認められた。

イヌ13週間投与試験では、無毒性量は10mg/kg/日と判断した。50mg/kg以上の用量で血漿中のALT(GPT)及びGLDHの上昇が認められた。新たに実施したイヌ13週間投与回復性試験では250mg/kgの投与でALT(GPT)及びGLDHに加え、Al-P, AST(GOT)についても上昇が認められたが、これらの酵素の上昇は4週間の回復期間中に正常値まで回復した。

ラット6カ月間投与試験では無毒性量は1000ppm (1日平均摂取量 雄 ; 79.9mg/kg, 雌 ; 98.1mg/kg) と判断した。5000ppmでは雄において体重増加抑制, 雌において赤血球への影響が認められた。

イヌ12カ月間投与試験では30mg/kg/日の用量まで何ら毒性学的に重要な所見は認められなかった。本試験で実施した最高用量の30mg/kgにおける投与後2時間の血漿中ラマトロバン濃度は11.9~45.5 μg/mLであった。一方、健康成人男子にラマトロバン75mgを1日2回投与した時のCmaxは、約0.3 μg/mLであったことから、ヒトにおける安全性を検討する上で十分高用量が投与されていると判断した。

(承認時資料)

(3) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
妊娠前及び妊娠初期投与試験	ラット	経口	10, 30, 100	親動物雄 30 親動物雌 100以上 胎児, 出生児 100以上
器官形成期投与試験	ラット		20, 60, 180	母動物 60 胎児, 出生児 180以上
	ウサギ		10, 30, 100	母動物 10 胎児 100以上
周産期及び授乳期投与試験	ラット		30, 100, 200	母動物 200以上 胎児 200以上 出生児 100

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、100mg/kg/日で親動物雄に流涎及び体重増加抑制が認められた。流涎については本薬の苦みあるいは他の物理化学的性状による唾液腺に対する二次的な作用と考え、毒性とは判断しなかった。その他に異常は認められず、無毒性量は親動物雄及び親動物雌で、それぞれ30mg/kg/日及び100mg/kg/日以上、胎児及び出生児で、いずれも100mg/kg/日以上と判断した。

ラット器官形成期投与試験では、妊娠末期に母動物を剖検する試験と、自然分娩させる試験の2試験を独立して実施した。いずれの試験においても母動物については、60mg/kg/日以上で投与期間中に流涎が認められ、180mg/kgで投与期間中の体重増加抑制が認められた。さらに自然分娩させる試験では180mg/kgで投与期間中の摂餌量低下が認められた。60mg/kg/日以上で認められた流涎については本薬の苦みあるいは他の物理化学的性状による唾液腺に対する二次的な作用と考え、毒性とは判断しなかった。胎児及び出生児に異常は認められず、無毒性量は母動物で60mg/kg/日、胎児及び出生児ではいずれも180mg/kg/日以上と判断した。

ウサギ器官形成期投与試験では、母動物において、投薬期間中30mg/kg/日以上で体重増加抑制が認められた。無毒性量は母動物及び胎児でそれぞれ10mg/kg/日及び100mg/kg/日以上と判断した。ラット周産期及び授乳期投与試験では、出生児に対して、200mg/kg群で着床後死亡数の増加が認められた以外毒性は認められなかった。したがって無毒性量は母動物で200mg/kg/日以上、胎児及び出生児でそれぞれ200mg/kg/日以上及び100mg/kg/日と結論した。

(4) その他の特殊毒性

依存性

本薬は依存性を懸念する要因がなかったため実施しなかった。

抗原性

モルモットを用いた能動性全身アナフィラキシー (ASA) 反応、同種4時間及び8日間受け身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応、シュルツデー (SD) 反応及び間接赤血球凝集 (PHA) 反応並びにマウスを用いた異種ラット24時間PCA反応を実施した。

ラマトロバンはすべての試験において、陰性であったことから抗原性はないものと判断した。

変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験，培養細胞を用いた染色体異常試験，マウス小核試験，さらに培養細胞を用いた前進突然変異試験及び培養細胞を用いた不定期DNA合成試験を実施した。

ラマトロバンは，チャイニーズハムスター肺線維芽（CHL）細胞株を用いた染色体異常試験において，一過性かつ軽度の構造異常誘発性を示したが，この作用は代謝活性化により不活化された。一方それより先に実施したチャイニーズハムスター卵巣由来（CHO）細胞株による染色体異常試験をはじめその他の試験では異常は認められなかった。

したがって，ラマトロバンはin vitro試験において軽度の染色体異常誘発性を示したが，in vivoのマウス小核試験を含めその他のすべての試験において何ら異常を示さなかったことから，生体内で変異原性が発現する可能性は低いものとする。

がん原性

ラット及びマウスを用いてがん原性試験を実施したところ，いずれの動物種に対してもがん原性は認められなかった。

類縁物質，代謝物，強制劣化品の毒性

BAY x 3959（副生成物），BAY x 3509（分解生成物），BAY u 4247（副生成物，分解生成物，代謝物），BAY x 9601（副生成物，分解生成物，代謝物），BAY u 3406（光学異性体）及びラマトロバン75mg錠の強制劣化品についてマウスあるいはラットを用いてその急性毒性を検討した。その結果，これらの化合物の含量と臨床用量を考慮した場合，危惧されるべき毒性はないと判断された。

以上のことから，いずれの毒性所見も臨床用量（3mg/kg/日）では危惧すべきものではないと判断した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：バイナス錠50mg, バイナス錠75mg 処方せん医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温，気密容器に保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

本剤は徐放性フィルムコーティング錠であり，粉砕により著しく苦味を呈し，また作用持続性が失われることが考えられるため，粉砕して使用しないこと。

(2) 薬剤交付時の注意（患者に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.14.適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

50mg PTP包装 100錠（10錠×10）

75mg PTP包装 100錠（10錠×10），500錠（10錠×50），700錠（14錠×50）

7. 容器の材質

PTP包装：ポリプロピレン，アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：テルフェナジン，フェキソフェナジン塩酸塩，セチリジン塩酸塩，セラトロダスト

9. 国際誕生年月日

2000年3月31日：日本

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2000年3月10日

承認番号：バイナス錠50mg 21200AMZ00163

バイナス錠75mg 21200AMZ00164

11. 薬価基準収載年月日

2000年5月2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

該当資料なし

14. 再審査期間

2000年3月10日～2006年3月9日（終了）

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レプト電算コード
バイナス錠50mg	113368403	4490021F1025	610443008
バイナス錠75mg	113369103	4490021F2021	610443009

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 海野 徳二 他 : 臨床医薬, 1996, 12 (12) : 2593
- 2) 安永 幸二郎 他 : 臨床医薬, 1996, 12 (12) : 2523
- 3) 東 純一 他 : 臨床医薬, 1997, 13 (3) : 511
- 4) 馬場 駿吉 他 : 臨床医薬, 1996, 12 (12) : 2541
- 5) 馬場 駿吉 他 : 臨床医薬, 1996, 12 (12) : 2561
- 6) 馬場 駿吉 他 : 耳鼻咽喉科臨床, 1996, 補87 : 1
- 7) 高坂 知節 他 : 臨床医薬, 1997, 13 (1) : 161
- 8) 石川 哮 他 : 臨床医薬, 1997, 13 (1) : 183
- 9) 大橋 淑宏 他 : 臨床医薬, 1997, 13 (1) : 141
- 10) Kuo Hsin C., et al. : 承認時資料
- 11) Theis J.G.W. et al. : Biochem. Pharmacol., 1992, 44 (3) : 495
- 12) 安永 幸二郎 他 : 承認時資料
- 13) Perzborn E. et al. : Arzneim. -Forsh/Drug Res., 1989, 39 (II), Nr.12 : 1522
- 14) 広中 隆 他 : 薬理と治療, 1996, 24 : 159
- 15) Narita S. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol., 1996, 109 : 161
- 16) 前迫 賢一 他 : 承認時資料
- 17) Narita S. : Auris. Nasus. Larynx(Tokyo), 1993, 20 : 175
- 18) 入江 伸 他 : 承認時資料
- 19) 谷河 賞彦 他 : 薬物動態, 1997, 12 (2) : 121
- 20) 東 純一 他 : 臨床医薬, 1997, 13 (3) : 525
- 21) 入野 忠芳 他 : 承認時資料
- 22) Steinke W. et al. : Arzneim. -Forsch. /Drug. Res., 1997, 47 (II), 8 : 939
- 23) Steinke W. et al. : 承認時資料
- 24) Boberg M. et al. : Arzneim. -Forsch. /Drug. Res., 1997, 47 (II), 8 : 928
- 25) Radtke M. et al. : 承認時資料
- 26) 入江 伸 : 承認時資料
- 27) Jonkman J. H. G. et al. : 承認時資料
- 28) 七條 通孝 他 : アレルギ-の臨床, 2003, 23(2) : 57
- 29) Sugimoto H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther, 2003, 305(1) : 347

2. その他の参考文献

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考
