

日本標準商品分類番号
87449

ラマトロバン錠 50mg「KO」 ラマトロバン錠 75mg「KO」

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

Ramatroban Tablets 50mg「KO」

Ramatroban Tablets 75mg「KO」

	50 mg	75 mg
承認番号	23000AMX00784000	23000AMX00785000
販売開始	2019年1月	2019年1月

2. 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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ラマトロバン錠 50 mg 「KO」	ラマトロバン錠 75 mg 「KO」
有効成分	1錠中 ラマトロバン 50 mg	1錠中 ラマトロバン 75 mg
添加剤	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 6000、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	ラマトロバン錠 50 mg 「KO」	ラマトロバン錠 75 mg 「KO」
色調	白色～微黄白色	
剤形	フィルムコーティング錠	
外形		
直径 (mm)	約 7	約 8
厚さ (mm)	約 3.2	約 3.7
質量 (mg)	約 137.5	約 183
識別コード	KO57	KO58

4. 効能又は効果

アレルギー性鼻炎

6. 用法及び用量

通常、成人にはラマトロバンとして1回75 mg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。

7. 用法及び用量に関連する注意

高齢者には低用量（100 mg / 日）から投与を開始するなど注意すること。[9.8、16.6.1 参照]

8. 重要な基本的注意

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血傾向のある患者

出血を助長するおそれがある。

9.1.2 月経期間中の患者

出血を助長するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

肝機能異常を起こすことがある。

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。

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。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¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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。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（11.5%）に、非高齢者では1048例中64例（6.1%）に認められた。[7.、16.6.1 参照]

10. 相互作用

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
抗血小板剤 チクロピジン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等 抗凝固剤 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	ヒト血漿タンパク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タンパク結合部位で置換し、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

11. 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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.2%）、黄疸（頻度不明）

肝炎、AST、ALT、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。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹、そう痒	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、ALP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	
出血傾向	APTT延長、尿潜血、紫斑、プロトロンビン時間延長	歯肉出血、鼻出血、皮下出血、月経延長
腎臓	BUN上昇	クレアチニン上昇
循環器	動悸	浮腫
消化器	嘔気、下痢、腹痛、便秘、胃不快感、消化不良、食欲不振、口内炎	嘔吐
血液	好酸球増多、白血球減少	赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少
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	倦怠感、味覚異常	鼻乾燥、関節痛、ほてり、胸部圧迫感、胸部異常感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にラマトロバン錠1回75mgを空腹時単回経口投与した際の C_{max} 及びAUCは以下のとおりである²⁾。

C_{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)
469.5 ± 285.9	1688.4 ± 881.6

平均値±標準偏差、n=20

また、健康成人にラマトロバン錠1回25mg、50mg、100mg^{注)}を空腹時単回経口投与した際の薬物動態パラメータは下表のとおりである。血漿中ラマトロバン濃度は、いずれの投与量においても投与後約2～3時間で C_{max} に達した後、 $t_{1/2}$ 約2時間で消失した³⁾。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
25 mg	103.7(1.64)	2.7(1.85)	440.8(1.79)	2.21(1.19)*
50 mg	211.1(1.35)	2.3(1.59)	953.7(1.53)	2.03(1.24)
100 mg	237.2(1.83)	2.2(1.67)	1258.3(1.72)	2.33(1.20)

幾何平均値（幾何標準偏差）、n=6、*：n=3

16.1.2 反復投与

健康成人（非高齢者）に1日2回朝・夕食後ラマトロバン錠75、100mg^{注)}を9日間反復経口投与した場合、又は高齢者（65～72歳、平均67.8歳）に1日2回朝・夕食後ラマトロバン錠50mgを9日間反復経口投与した場合、いずれにおいても反復投与による薬物動態パラメータの変動及び蓄積性は認められていない^{3)、4)、5)}。

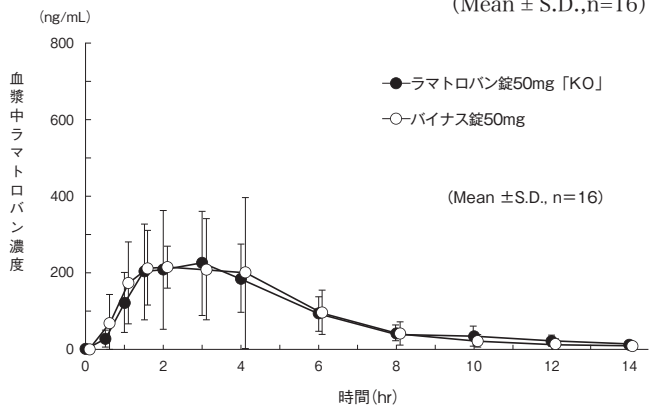
16.1.3 生物学的同等性試験

〈ラマトロバン錠50mg「KO」〉

ラマトロバン錠50mg「KO」とバイナス錠50mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ラマトロバンとして50mg）健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC_t、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁶⁾。〈絶食投与〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ラマトロバン錠50mg「KO」	1234±408	330±152	2.3±1.0	2.8±1.4
バイナス錠50mg	1259±455	347±169	2.1±0.9	2.3±0.8

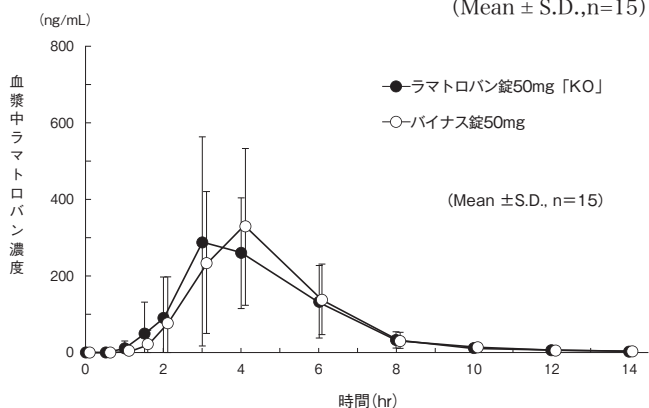
(Mean ± S.D., n=16)



〈食後投与〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ラマトロバン錠50mg「KO」	1156±320	428±194	4.1±1.2	1.8±0.3
バイナス錠50mg	1189±352	430±152	3.9±1.1	1.9±0.6

(Mean ± S.D., n=15)



血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

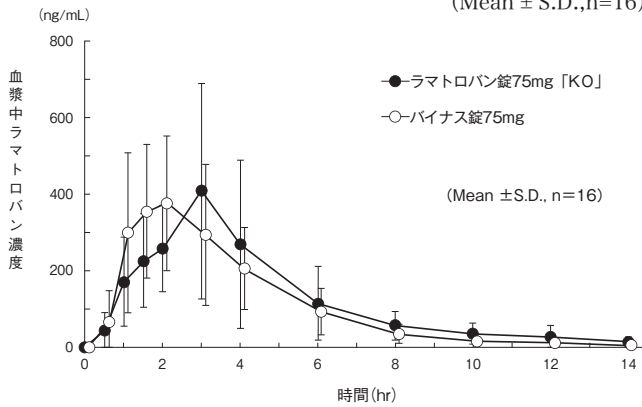
〈ラマトロバン錠 75 mg 「KO」〉

ラマトロバン錠 75 mg 「KO」とバイナス錠 75 mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ラマトロバンとして 75 mg）健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC_t、C_{max}）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ～ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。

〈絶食投与〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ラマトロバン錠 75 mg 「KO」	1722±887	467±244	2.3±1.0	2.8±1.4
バイナス錠 75 mg	1579±700	456±193	1.7±0.7	2.4±1.1

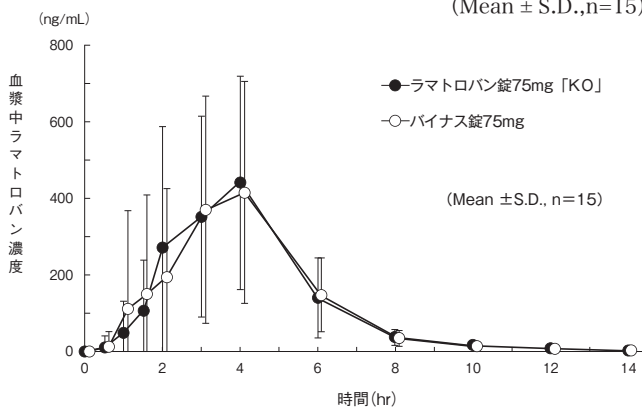
(Mean ± S.D., n=16)



〈食後投与〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ラマトロバン錠 75 mg 「KO」	1722±477	644±259	3.2±0.9	2.1±0.4
バイナス錠 75 mg	1705±418	672±184	3.1±1.0	2.6±1.1

(Mean ± S.D., n=15)



血漿中濃度並びに AUC_t、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

健康成人にラマトロバン製剤 1 回 50 mg^{注)} を空腹時又は食後に単回投与した場合、食後投与により AUC が空腹

時投与時の 88.8% (90% 信頼区間: 81.4 ~ 96.9%) と低下したが、臨床的には問題とならない程度であると考えられる³⁾。

16.3 分布

16.3.1 血漿タンパク結合率

血漿タンパクと高い結合能を示すヒト血漿タンパクでは 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¹⁾。

16.3.2 組織内放射能濃度 (ラット)

雄ラットに ¹⁴C 標識ラマトロバン 4.2 mg / kg を経口投与すると、肝臓及び腎臓に高濃度に移行した。また、妊娠ラットに ¹⁴C 標識ラマトロバン 5 mg / kg を経口投与すると、胎児組織中に放射能の移行が認められたが、母体血中濃度と同程度かそれ以下であり、投与後 24 時間には最高値の約 1/50 に低下した¹⁾。

16.4 代謝

健康成人に経口投与した場合の主代謝経路はグルクロン酸抱合化であった。血中の主代謝物は未変化体のアシル型グルクロン酸抱合体であり、尿中にはその他にテトラヒドロカルバゾール環の 1 位又は 6 位水酸化、及びカルバゾール体が認められた⁸⁾。

16.5 排泄

健康成人に単回経口投与した場合、尿中への未変化体、代謝物の排泄は少なく、あわせて約 8% である。したがって主な排泄経路は胆汁を介した糞中排泄と考えられる⁸⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

薬物動態スクリーニング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た⁹⁾。[7、9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

健康成人における検討の結果、ラマトロバンにジゴキシン及びマーロックス® を併用投与した場合、相互作用は認められなかった。テオフォリンを併用した場合は、テオフォリンの薬物動態は変動しなかったが、ラマトロバンの血中濃度が上昇した例もあった¹⁰⁾。また、ラマトロバン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*)¹¹⁾。

注) 本剤の承認用量は、1 回 75 mg を 1 日 2 回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相比較試験

アレルギー性鼻炎を対象としたテルフェナジンとの二重盲検比較試験において、ラマトロバン製剤 150 mg / 日 (分 2) 及びテルフェナジン 120 mg / 日 (分 2) をそれぞれ 4 週間投与した際の中等度改善以上の改善率はラマトロバン群で 67.4% (60/89 例)、テルフェナジン群で 43.0% (34/79 例) となり、ラマトロバン群で有意に高値であった (Fisher: p=0.002)。

副作用は 95 例中 5 例 (5.3%) に認められ、主な副作用は眠気 3 件、動悸、胃のもたれ感、めまい感 (ふらつき) 及び軟便が各 1 件であった¹²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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^{13)、14)、15)}。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^{16)、17)、18)}。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。

18.2 血管透過性亢進抑制作用

能動感作モルモットの抗原誘発鼻粘膜血管透過性亢進モデルに対して、経口投与により血管透過性の亢進を有意に抑制する¹³⁾。

18.3 鼻腔抵抗上昇抑制作用

能動感作モルモットの抗原誘発鼻腔抵抗上昇モデルに対して、経口投与により鼻腔抵抗の上昇を有意に抑制する^{19)、20)}。

18.4 鼻症状発現抑制作用

能動感作モルモットの抗原誘発鼻症状（くしゃみ、鼻かき）モデルに対して、経口投与によりくしゃみ、鼻かきの回数が減少する²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラマトロバン (Ramatroban)

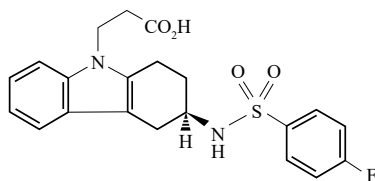
化学名：(+)-(3R)-3-(4-Fluorobenzenesulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-propionic acid

分子式：C₂₁H₂₁FN₂O₄S

分子量：416.47

性状：本品は白色～微帯黄白色の粉末である。本品はアセトニトリル、メタノール、エタノール（99.5）又は酢酸エチルに溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水、ヘプタン又はヘキサンにほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

〈ラマトロバン錠 50 mg 「KO」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈ラマトロバン錠 75 mg 「KO」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

23. 主要文献

- 1) Steinke W, et al.: *Arzneim-Forsch/Drug Res.*1997; 47:939-948.
- 2) 25 mg錠と75 mg錠の同等性の検証（バイナス錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ-4.(2)）
- 3) 安永幸二郎他：臨床医薬.1996;12:2523-2539.
- 4) 東純一他：臨床医薬.1997;13:511-524.
- 5) 東純一他：臨床医薬.1997;13:525-535.

- 6) 蓮沼智子他：新薬と臨牀.2018;67:1466-1479.
- 7) 沖守他：新薬と臨牀.2018;67:1480-1492.
- 8) ヒト代謝物の検討（バイナス錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ-3.(1)）
- 9) 谷河賞彦他：薬物動態.1997;12:121-129.
- 10) 薬物相互作用の検討（バイナス錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ-3.(5)）
- 11) 血漿蛋白との結合性（バイナス錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ-2.(2).4)）
- 12) 馬場駿吉他：耳鼻臨床.1996;補87:1-32.
- 13) ラマトロバンの抗アレルギー性鼻炎作用（バイナス錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ-1.(1)）
- 14) Theis JGW, et al.: *Biochem Pharmacol.*1992;44: 495-503.
- 15) Perzborn E, et al.: *Arzneim-Forsch/Drug Res.*1989; 39:1522-1525.
- 16) Sugimoto H, et al.: *J Pharmacol Exp Ther.*2003; 305:347-352.
- 17) Shichijo M, et al.: *J Pharmacol Exp Ther.*2003;307: 518-525.
- 18) Yoshimura-Uchiyama C, et al.: *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1283-1290.
- 19) 広中隆他：薬理と治療.1996;24:159-165.
- 20) Narita S: *Int Arch Allergy Immunol.*1996;109: 161-166.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

寿製薬株式会社 くすり相談窓口

〒389-0697 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198

TEL：0120-996-156 FAX：0268-82-2215

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

寿製薬株式会社

長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198