

2.7.2 臨床薬理の概要

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1 略号及び用語の定義一覧

用語及び略号	内容
Ae	尿中未変化体排泄量
Ae _{24h}	投与後 24 時間までの累積尿中未変化体排泄量
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _t	血漿中濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
¹⁴ C	質量数 14 の炭素放射性同位元素
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
CL _r	腎クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CV	変動係数
CYP	チトクロム P450
DPM	Disintegration per Minute
EM	Extensive Metabolizer
fe	尿中未変化体排泄率
fe _{24h}	投与後 24 時間までの累積尿中未変化体排泄率
fu	非結合型分率
GMR	幾何平均値比
HDL	高密度リポ蛋白
5-HT	5-hydroxytryptamine (セロトニン)
HSA	ヒト血清アルブミン
³ H	質量数 3 の水素放射性同位元素
IBS	過敏性腸症候群
IC ₅₀	50%阻害濃度
Kel	消失速度定数
Ki	阻害定数
Km	基質薬物のミカエリス定数
M-1	代謝物：脱メチル化体
M-2	代謝物：インドール環 6 位水酸化体
M-3	代謝物：インドール環 5 位水酸化体
M-4	代謝物：インドール環 7 位水酸化体
M-8	代謝物：テトラヒドロベンゼン環水酸化体
P-gp	P 糖蛋白
PK	薬物動態
PK/PD	薬物動態/薬力学
PM	Poor Metabolizer
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
UM	Ultrarapid Metabolizer
平均値	特に記載のない場合は算術平均値を示す

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

添付資料 [5.3.2.1-1](#), [5.3.2.2-1](#), [5.3.2.2-2](#), [5.3.2.2-3](#), [5.3.2.2-4](#), [5.3.2.2-5](#), [5.3.2.3-1](#)

塩酸ラモセトロンは 1989 年に山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）において新規に合成された 5-HT₃ 受容体拮抗薬であり、既に表 2.7.2-2 に示す効能・効果及び用法・用量にて注射剤及び経口剤が承認されている。今回、塩酸ラモセトロンを新効能、新用量及び剤型追加申請するにあたり、低濃度におけるヒトでの血漿蛋白結合率 [ME-212]、定量法及び酵素反応速度バリデーション [ME-203]、代謝に関与する CYP 分子種の同定 [ME-204]、ヒト CYP 発現系を用いた CYP 阻害試験 [ME-205] [ME-208]、CYP1A2 及び CYP2D6 の阻害剤による塩酸ラモセトロンの代謝活性に対する阻害作用を検討した薬物相互作用試験 [ME-207]、P 糖蛋白（P-gp）輸送阻害試験 [ME-206] を実施した。

上記以外に、経口剤申請時概要中に示した血漿蛋白結合率 [ME-013] 及び光学異性体への変換の検討 [ME-019] についても本臨床薬理の概要中（[2.7.2.2.1.1](#) 及び [2.7.2.2.1.6](#)）に簡潔に記載した。

以上のヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-2 塩酸ラモセトロンの既承認の効能・効果及び用法・用量

効能・効果	剤型（販売名）	用法・用量	規格
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）	経口剤 （ナゼア OD 錠 0.1mg）	通常、成人には塩酸ラモセトロンとして 0.1 mg 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。	0.1 mg 口腔内崩壊錠
	注射剤 （ナゼア注射液 0.3mg）	通常、成人には塩酸ラモセトロンとして 0.3 mg を 1 日 1 回静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。ただし、1 日量として 0.6 mg を超えないこととする。	0.3 mg 注射液

表 2.7.2-3 ヒト生体試料試験一覧

試験項目	試験番号	試験内容	ヒト組織, 試験薬等	方法	塩酸ラモセトロン 添加濃度	添付資料 番号
<i>in vitro</i> 蛋白結合	ME-013	血漿蛋白結合率	血漿	超遠心法	10～1000 ng/mL ¹⁾	経口剤 申請時概要
		結合蛋白の同定	血漿蛋白標品	超遠心法	100 ng/mL ¹⁾	
	ME-212	血漿蛋白結合率	血漿	超遠心法	0.3～10 ng/mL ¹⁾	5.3.2.1-1
<i>in vitro</i> 代謝	ME-203	定量法及び 酵素反応速度 バリデーション	肝ミクロソーム	インキュ ベーション	10～500 µmol/L	5.3.2.2-1
<i>in vitro</i> 代謝	ME-204	CYP 分子種同定	CYP 発現系, 肝ミクロソーム	インキュ ベーション	10～500 µmol/L	5.3.2.2-2
<i>in vitro</i> 代謝 (相互作用)	ME-205	CYP 阻害作用	CYP 発現系	インキュ ベーション	0.114～250 µmol/L	5.3.2.2-3
	ME-208	CYP 阻害作用	CYP 発現系 (CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1)	インキュ ベーション	CYP2B6/CYP2E1 : 0.114～250 µmol/L CYP2C8 : 0.112～244 µmol/L	5.3.2.2-4
	ME-207	薬物相互作用	肝ミクロソーム フルボキサミン (0～0.16 µmol/L) キニジン (0～0.2 µmol/L)	インキュ ベーション	10～500 µmol/L	5.3.2.2-5
<i>in vitro</i> 膜透過 (排泄)	ME-206	P 糖蛋白 輸送阻害作用	MDCK II-MDR1 発現細胞, ³ H-ビンブラスチン (1 µmol/L)	インキュ ベーション	16～250 µmol/L	5.3.2.3-1
<i>ex vivo</i> 異性体 変換	ME-019	光学異性体への変換 の検討	尿	高速液体 クロマト グラフィー	1.6 mg, 単回, 空腹下, QD, po	経口剤 申請時概要

1) : ¹⁴C-塩酸ラモセトロン

po : 経口投与, QD : 1 日 1 回投与

2.7.2.1.2 臨床試験 …… 添付資料 5.3.1.1-1, 5.3.3.3-1, 5.3.3.4-1, 5.3.3.4-2, 5.3.5.2-1.1

塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態（PK）は各試験ごとに標準的な方法により評価した。

臨床試験については、過去の申請概要中に掲載した臨床試験に加えて、今回、健常成人を対象とした性差試験 [CL-205]、食事の影響試験 [CL-207]、薬物相互作用試験（フルボキサミン） [CL-311] 及び薬物相互作用試験（パロキセチン） [CL-312] を新たに実施し、ヒトにおける薬物動態特性を検討した。上記以外に、経口剤申請時概要中に示した第 I 相単回投与試験 [CL-001]、第 I 相反復投与試験 [CL-003] 及びマスバランス試験 [CL-010] の 3 試験についても本臨床薬理の概要中（2.7.2.2.2.1）に簡潔に記載した。

これらの臨床試験一覧を表 2.7.2-4 に、個々の試験デザイン及び結果を 2.7.2.2 個々の試験結果の要約に示す。また新たに実施した臨床試験に関しては 2.7.6 個々の試験のまとめにも示す。

下痢を主症状とする IBS（下痢型 IBS）患者における薬物動態特性は、長期投与試験 [CL-203] にて検討した。

表 2.7.2-4 塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態を検討した臨床試験

試験番号 (実施地域)	試験目的	被験者種類 解析対象症例数 (男/女例数)	塩酸ラモセトロン [®] の用法・用量, 投与期間, 試験デザイン	添付 資料番号
CL-001 (日本)	単回投与時の 忍容性, PK	健常成人 18 (男 18/女 0)	0.4, 0.8, 1.6 mg, 単回, 空腹下, QD, po, 非盲検用量漸増	経口剤 申請時 概要
CL-003 (日本)	反復投与時の 忍容性, PK	健常成人 9 (男 9/女 0)	プラセボ, 1.2 mg, 7 日間, 空腹下, BID, po, 単盲検作為化プラセボ対照	経口剤 申請時 概要
CL-010 (英国)	代謝, 排泄過程 の評価	健常成人 4 (男 4/女 0)	¹⁴ C-塩酸ラモセトロン: 1 mg, 単回, po, 非盲検	経口剤 申請時 概要
CL-205 (日本)	性差の影響	健常成人 40 (男 20/女 20)	5 µg, 単回, 絶食下, QD, po, 非盲検並行群間比較	5.3.3.3 -1
CL-207 (日本)	食事の影響	健常成人 20 (男 20/女 0)	5 µg, 単回, 空腹下又は食後, QD, po, 非盲検無作為化クロスオーバー	5.3.1.1 -1
CL-311 (オランダ)	フルボキサミン との相互作用	健常成人 24 (男 12/女 12)	10 µg, 単回, 絶食下, QD, po, (フルボキサミン 50 mg, 単回, 食前, QD, po に続き, 50 mg, 9 日間, 食前, BID, po, 非盲検上乗せクロスオーバー)	5.3.3.4 -1
CL-312 (オランダ)	パロキセチン との相互作用	健常成人 EM23 (男 12/女 11) PM8 (男 4/女 4) UM4 (男 0/女 4)	10 µg, 単回, 絶食下, QD, po, (パロキセチン 20 mg, 10 日間, QD, po, 非盲検上乗せクロスオーバー)	5.3.3.4 -2

po : 経口投与, QD : 1 日 1 回投与, BID : 1 日 2 回投与

2.7.2.1.2.1 健常成人における薬物動態

塩酸ラモセトロン（以下、本剤）の基本的な薬物動態特性は、第 I 相単回投与試験 [CL-001]、第 I 相反復投与試験 [CL-003] 及びマスバランス試験 [CL-010] にて検討した [経口剤申請時概要へ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄の項 (125～126 頁, 128～131 頁)]. 第 I 相単回投与試験 [CL-001] 及び第 I 相反復投与試験 [CL-003] は、本剤の忍容性並びに基本的な薬物動態特性を、マスバランス試験 [CL-010] はヒトにおける本剤の代謝、排泄過程を検討するためにそれぞれ実施した。

2.7.2.1.2.2 内因性要因の検討

塩酸ラモセトロンの対象患者である下痢型 IBS 患者では男性及び女性ともに含まれることから、薬物動態における内因性要因の検討として、性差試験 [CL-205] にて本剤の薬物動態への性差の影響を検討した。

2.7.2.1.2.3 外因性要因の検討

塩酸ラモセトロンの薬物動態に及ぼす外因性要因については、今回国内で実施した食事の影響試験 [CL-207] 並びに外国で実施した薬物相互作用試験（フルボキサミン）[CL-311] 及び薬物相互作用試験（パロキセチン）[CL-312] にて検討した。

食事の影響試験 [CL-207] は、平成 13 年 6 月 1 日付医薬審発第 796 号「医薬品の臨床薬物動態試験について」に則り、申請製剤である塩酸ラモセトロン 5 µg 錠を用いて、塩酸ラモセトロンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

また、塩酸ラモセトロンの代謝においては CYP1A2 と CYP2D6 の関与が示唆されたことから、CYP1A2 阻害剤であるフルボキサミン及び CYP2D6 阻害剤であるパロキセチンが塩酸ラモセトロン 10 µg の薬物動態に及ぼす影響について薬物相互作用試験（フルボキサミン）[CL-311] 及び薬物相互作用試験（パロキセチン）[CL-312] にて検討した。

2.7.2.1.2.4 患者における薬物動態

塩酸ラモセトロンの下痢型 IBS 患者における薬物動態は、国内で実施した長期投与試験 [CL-203] にて検討した。長期投与試験 [CL-203] では、長期投与時の塩酸ラモセトロンの血漿中濃度の変動を検討した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合率 [ME-013], [ME-212] …… 添付資料 5.3.2.1-1

¹⁴C-塩酸ラモセトロン[®]の血漿蛋白結合率は、添加濃度 10～1000 ng/mL において 90.5～91.3%であった〔経口剤申請時概要へ、吸収、分布、代謝、排泄の項 (117 頁)〕。上記検討濃度と塩酸ラモセトロン[®]の 5 µg をヒトに経口投与したときの血漿中未変化体濃度 (18.5～27.4 pg/mL) (食事の影響試験 [CL-207], 性差試験 [CL-205]) との間には乖離が認められたことから、より低濃度における血漿蛋白結合率を検討すべく、添加濃度 0.3～10 ng/mL にて追加試験 [ME-212] を実施した。その際の結合率は 89.1～91.5%を示し、検討した全濃度範囲 (0.3～1000 ng/mL) において本薬の血漿蛋白結合率に濃度依存性は認められなかったことから、臨床において認められるさらに低い濃度域においても本薬の蛋白結合率は同様に推移するものと推察された。また、ヒト血漿蛋白標品を用いて塩酸ラモセトロン[®]と結合する血漿蛋白の種類を推定した。100 ng/mL 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〔経口剤申請時概要へ、吸収、分布、代謝、排泄の項 (117 頁)〕。

2.7.2.2.1.2 代謝物の生成に関与するチトクロム P450 (CYP) 分子種の同定

[ME-203], [ME-204] …… 添付資料 5.3.2.2-1, 5.3.2.2-2

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系を用いて塩酸ラモセトロン[®]の代謝に関与する分子種を検討した。なお、検討に先立ち、塩酸ラモセトロン[®]及び代謝物定量法並びに至適反応条件の検討を実施した。

ヒト CYP 発現系を用いて、塩酸ラモセトロン[®]の主代謝物である M-1, M-2, M-3, M-4 及び M-8 の生成量から代謝物の生成に関与する分子種を検討した。M-1 及び M-4 は CYP1A1, CYP1A2 及び CYP2D6 において顕著な生成が認められた。M-2 は CYP2D6 において顕著な生成が認められたが、CYP1A1 及び CYP1A2 によっても生成した。M-3 は、CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 及び CYP2D6 によって生成した。M-8 は CYP1A1 及び CYP1A2 において顕著な生成が認められた。

16 例の個別ヒト肝ミクロソームを用いて、M-1, M-2, M-3, M-4 及び M-8 の生成量から求めた各代謝活性と各 CYP 分子種の指標活性との相関を検討した。M-1, M-3, M-4 及び M-8 の生成は 7-エトキシレゾルフィン O-脱アルキル化活性 (CYP1A1/2 活性の指標) と有意な相関を示した。また、M-2 及び M-4 の生成は、デキストロメトルフアン O-脱メチル化活性 (CYP2D6 活性の指標) と有意な相関を示した。

ヒト肝ミクロソームによる M-1, M-2, M-3, M-4 及び M-8 の生成に対する種々の CYP 阻害剤の影響を検討した。M-1, M-3, M-4 及び M-8 の生成は、 α -ナフトフラボン (CYP1A1 阻害剤)、フルボキサミン (CYP1A1/2 阻害剤)、フラフィリン (CYP1A2 阻害剤) によって阻害された。キニジン (CYP2D6 阻害剤) は M-4 の生成を顕著に阻害したが、M-1, M-3 及び M-8 の生成に対しては顕著な阻害作用を示さなかった。キニジンによる M-2 生成阻害作用が測定法上の問題により評価できなかったことから、M-2 生成に対する CYP2D6 阻害剤の作用をテルフェナ

ジン（CYP2D6 及び CYP3A4/5 阻害剤）を用いて検討した。テルフェナジンは、M-2 及び M-4 の生成を阻害した。

以上の結果から、塩酸ラモセトロン的一次代謝には CYP1A1, CYP1A2 及び CYP2D6 が主に関与していると考えられた。

また、ヒト肝ミクロソームによる各主要代謝物の生成反応における K_m 値は、M-1, M-2, M-3, M-4 及び M-8 において、それぞれ 239 $\mu\text{mol/L}$, 200 $\mu\text{mol/L}$, 128 $\mu\text{mol/L}$, 142 $\mu\text{mol/L}$ 及び 152 $\mu\text{mol/L}$ と推定された。

2.7.2.2.1.3 薬物相互作用の検討 [ME-207] 添付資料 5.3.2.2-5

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP1A2 阻害剤（フルボキサミン）及び CYP2D6 阻害剤（キニジン）の塩酸ラモセトロン代謝に対する影響を検討した。CYP1A1 については、ヒト肝における発現量が低いことから、薬物相互作用の検討は実施しなかった。塩酸ラモセトロン代謝への阻害作用は、主要代謝物である M-1, M-2, M-3, M-4 及び M-8 の生成量から評価した。フルボキサミンは、M-1, M-3 及び M-8 の生成を阻害した。Ki 値はそれぞれ 0.14 $\mu\text{mol/L}$, 0.10 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.12 $\mu\text{mol/L}$ であった。キニジンは M-2 の生成を阻害し、Ki 値は 0.15 $\mu\text{mol/L}$ であった（表 2.7.2-5）。M-4 の生成に関しては、両阻害剤ともに阻害作用を示したが、いずれも部分阻害を示すのみであり、Ki 値を求めるには至らなかった。

以上より、CYP1A2 又は CYP2D6 の阻害作用を有する薬剤は塩酸ラモセトロンの薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

表 2.7.2-5 塩酸ラモセトロンの代謝に対する CYP1A2 及び CYP2D6 阻害剤の影響

阻害剤[$\mu\text{mol/L}$]	治療域濃度上限 [$\mu\text{mol/L}$]	代謝物	Ki [$\mu\text{mol/L}$]
フルボキサミン ¹⁾ (0~0.16 $\mu\text{mol/L}$)	0.20	M-1	0.14
		M-2	—
		M-3	0.10
		M-4	—
		M-8	0.12
キニジン ²⁾ (0~0.2 $\mu\text{mol/L}$)	24.7	M-1	—
		M-2	0.15
		M-3	—
		M-4	—
		M-8	—

—：算出せず

1)：CYP1A2 阻害剤

2)：CYP2D6 阻害剤

2.7.2.2.1.4 CYP 分子種に対する阻害作用（CYP 発現系）[ME-205], [ME-208]

..... 添付資料 5.3.2.2-3, 5.3.2.2-4

ヒト CYP 発現系を用いて、CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 に対する塩酸ラモセトロン（添加濃度 0.114～250 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を検討した。

塩酸ラモセトロンは CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 に対して弱い阻害作用を示した。また、CYP1A2 に対する阻害作用は非常に弱く、検討した濃度範囲においては、 IC_{50} 値を算出できなかった（表 2.7.2-6）。

表 2.7.2-6 ヒト CYP 分子種の代謝活性に対する塩酸ラモセトロンの阻害作用

CYP 分子種	塩酸ラモセトロン $\text{IC}_{50}[\mu\text{mol/L}]^{3)}$
CYP1A2	>250
CYP2C9	71.53 ± 21.94
CYP2C19	58.85 ± 5.21
CYP2D6	47.28 ± 7.30
CYP3A4 (BTFC) ¹⁾	14.63 ± 1.19
CYP3A4 (BzRes) ²⁾	97.48 ± 24.61

1): 4-Trifluoromethyl-7-benzoxycoumarin を基質として用いた。

2): 7-Benzoyloxyresorufin を基質として用いた。

3): 平均値±標準偏差

更に、ヒト CYP 発現系を用いて、CYP2B6, CYP2C8 及び CYP2E1 に対する塩酸ラモセトロン（添加濃度：CYP2B6 及び CYP2E1 に対しては 0.114～250 $\mu\text{mol/L}$ ，CYP2C8 に対しては 0.112～244 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を検討した。検討した濃度範囲において、塩酸ラモセトロンはいずれのヒト CYP 分子種へも阻害作用をほとんど示さず、 IC_{50} 値は算出できなかった（表 2.7.2-7）。

表 2.7.2-7 ヒト CYP 分子種の代謝活性に対する塩酸ラモセトロンの阻害作用

CYP 分子種	塩酸ラモセトロン $\text{IC}_{50}[\mu\text{mol/L}]^{1)}$
CYP2B6	>250
CYP2C8	>244
CYP2E1	>250

1): 平均値±標準偏差

2.7.2.2.1.5 P 糖蛋白 (P-gp) 輸送阻害作用 [ME-206] …… 添付資料 5.3.2.3-1

MDCK II-MDR1 発現細胞の細胞単層膜を用い、 ^3H -ビンブラスチン（添加濃度 $1\ \mu\text{mol/L}$ ）の P 糖蛋白介在輸送に対する塩酸ラモセトロン（添加濃度 $16\ \mu\text{mol/L}$ 及び $250\ \mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を検討した。

本評価系において、P 糖蛋白の強力な阻害剤である(+/-)-ベラパミルの $200\ \mu\text{mol/L}$ を添加したときに阻害される ^3H -ビンブラスチンの基底膜側から頂側膜側への輸送能を P 糖蛋白介在輸送とみなした。塩酸ラモセトロンの $16\ \mu\text{mol/L}$ 及び $250\ \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、その P 糖蛋白介在輸送の残存率はそれぞれ 0.98 及び 0.88 であり、塩酸ラモセトロンは P 糖蛋白介在輸送に対して阻害作用を示さないことが示唆された（表 2.7.2-8）。

表 2.7.2-8 ビンブラスチンの P 糖蛋白介在輸送に及ぼす塩酸ラモセトロン及び(+/-)-ベラパミルの影響

インキュベーション 時間	化合物	輸送 ¹⁾ [DPM/min] ²⁾³⁾	P 糖蛋白介在 輸送残存率 ⁴⁾
2 時間	^3H -ビンブラスチン（コントロール）	189.7 ± 17.2	1.00
	^3H -ビンブラスチン+ $20\ \mu\text{mol/L}$ (+/-)-ベラパミル	154.1	0.72
	^3H -ビンブラスチン+ $200\ \mu\text{mol/L}$ (+/-)-ベラパミル	63.0 ± 3.2	0.00
	^3H -ビンブラスチン+ $16\ \mu\text{mol/L}$ 塩酸ラモセトロン	186.9 ± 11.6	0.98
	^3H -ビンブラスチン+ $250\ \mu\text{mol/L}$ 塩酸ラモセトロン	174.1 ± 52.8	0.88

1) : ^3H -ビンブラスチンの基底膜側から頂側膜側への輸送

2) : DPM:disintegration per minute

3) : 平均値±標準偏差

4) : P 糖蛋白介在輸送 = コントロールの ^3H -ビンブラスチン輸送 - ベラパミル ($200\ \mu\text{mol/L}$) 存在下の ^3H -ビンブラスチン輸送

P 糖蛋白介在輸送残存率 = (阻害剤存在下の ^3H -ビンブラスチン輸送 - ベラパミル ($200\ \mu\text{mol/L}$) 存在下の ^3H -ビンブラスチン輸送) / P 糖蛋白介在輸送

2.7.2.2.1.6 光学異性体への変換の検討 [ME-019]

光学異性体への変換の検討 [ME-019] では、第 I 相単回投与試験 [CL-001] で得られた 1.6 mg 投与時の投与後 0～6 時間の尿を用いて、塩酸ラモセトロン光学異性体である (S) 体への変換の有無を検討した。尿中に塩酸ラモセトロンは排泄されたが、光学異性体である (S) 体は検出されなかったことから、塩酸ラモセトロンは体内で (S) 体へ変換されないことが示された [経口剤申請時概要 へ、吸収、分布、代謝、排泄の項 (121 頁)]。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 健常成人における薬物動態

2.7.2.2.2.1.1 第 I 相単回投与試験 [CL-001]

第 I 相単回投与試験 [CL-001] において、健常成人に塩酸ラモセトロン（フィルムコーティング錠）を 0.4, 0.8 及び 1.6 mg 経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後 2.17～2.67 時間に C_{max} を示した後、4.93～5.52 時間の $t_{1/2}$ で低下した。 C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加し、静脈内投与時の AUC を用いて算出したバイオアベラビリティは 53.0～59.0%と投与量にかかわらずほぼ一定であった[[経口剤申請時概要 へ](#)、[吸収、分布、代謝、排泄の項 \(126 頁\)](#)]。

2.7.2.2.2.1.2 第 I 相反復投与試験 [CL-003]

第 I 相反復投与試験 [CL-003] において、健常成人に塩酸ラモセトロン（フィルムコーティング錠）を 0.6 mg, 1 日 2 回, 7 日間反復経口投与したとき、投与 1, 4 及び 7 日目における初回投与後の血漿中未変化体濃度はほぼ同様の推移を示した。薬動力学パラメータに関しても差が認められず、反復投与による血漿中濃度の変化はないと考えられた[[経口剤申請時概要 へ](#)、[吸収、分布、代謝、排泄の項 \(128 頁\)](#)]。

2.7.2.2.2.1.3 マスバランス試験 [CL-010]

マスバランス試験 [CL-010] において、健常成人（外国人）に ^{14}C -塩酸ラモセトロン（水溶液）を 1 mg 経口投与したときの血漿中放射能濃度は、投与後 1.6 時間に C_{max} を示した後、8.82 時間の $t_{1/2}$ で低下した。その際の血漿中未変化体濃度は投与後 1.5 時間に C_{max} を示した後、6.94 時間の $t_{1/2}$ で低下した。未変化体の AUC は放射能の約 35%であった。本試験における放射能の血球移行率は、投与後 0.5～16 時間で 22.7～32.9%であった。

また、投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の排泄率はそれぞれ 65.79%及び 27.58%であり、総排泄率は 93.37%であった。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[[経口剤申請時概要 へ](#)、[吸収、分布、代謝、排泄の項 \(125 頁, 129～130 頁\)](#)]。

2.7.2.2.2 内因性要因の検討

2.7.2.2.2.1 性差試験 [CL-205] 添付資料 5.3.3.3-1

性差試験 [CL-205] は、塩酸ラモセトロン 5 μg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす性差の影響を検討することを目的として、健常成人男女 40 例（男性 20 例，女性 20 例）を対象に非盲検並行群間比較試験として実施した。

C_{max} は男性 18.5 ± 5.9 pg/mL ，女性 27.4 ± 6.3 pg/mL であり，女性で高値を示した。 T_{max} は男性 1.7 ± 0.8 h，女性 1.8 ± 1.0 h であり，男女間でほぼ同じであった。また， AUC_{inf} は男性 125.3 ± 45.1 $\text{pg} \cdot \text{h/mL}$ ，女性 215.9 ± 63.8 $\text{pg} \cdot \text{h/mL}$ であり，女性で高値を示した。 $t_{1/2}$ は男性 5.7 ± 1.6 h，女性 7.2 ± 1.6 h であり，女性の方が長かった。 CL/F は男性 43.9 ± 13.0 L/h，女性 25.0 ± 6.8 L/h であり，女性で低値を示した（表 2.7.2-9）。

CL_r は男性 3.9 ± 1.2 L/h，女性 3.4 ± 0.9 L/h であり，男女間でほぼ同程度であった。また， Ae_{24h} は男性 468 ± 168 ng，女性 648 ± 162 ng であり， fe_{24h} は男性 $9.36 \pm 3.37\%$ ，女性 $12.97 \pm 3.23\%$ であり，いずれの項目も女性で高値を示した（表 2.7.2-10）。

C_{max} 及び AUC_{inf} の男性に対する女性の GMR (95% CI) はそれぞれ，1.511 (1.271～1.797) 及び 1.745 (1.439～2.114) であり，男女間で有意な差が認められた。 $t_{1/2}$ の GMR (95% CI) は，1.268 (1.080～1.489) であり， $t_{1/2}$ が女性で有意に長いことが示された。 CL_r の GMR (95% CI) は，0.878 (0.740～1.042) であり男女間で大きな差はなかった。また，体重補正した CL/F の GMR (95% CI) は，0.692 (0.526～0.911) であり， CL/F についても男女間で有意な差が認められた（表 2.7.2-11）。

本試験の安全性については 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した。

表 2.7.2-9 性差試験 [CL-205] における塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	男性 (n=20)	女性 (n=20)
C _{max} [pg/mL]	18.5±5.9	27.4±6.3
T _{max} [h]	1.7±0.8	1.8±1.0
AUC _{inf} [pg・h/mL]	125.3±45.1	215.9±63.8
t _{1/2} [h]	5.7±1.6	7.2±1.6
CL/F [L/h]	43.9±13.0	25.0±6.8

平均値±標準偏差

表 2.7.2-10 性差試験 [CL-205] における塩酸ラモセトロン[®]の尿中薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	男性 (n=20)	女性 (n=20)
Ae _{24h} [ng]	468±168	648±162
fe _{24h} [%]	9.36±3.37	12.97±3.23
CL _r [L/h]	3.9±1.2	3.4±0.9

平均値±標準偏差

表 2.7.2-11 性差試験 [CL-205] における塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす性差の影響

薬物動態 パラメータ	女性/男性		
	GMR	95% CI 下限	95% CI 上限
C _{max} [pg/mL]	1.511	1.271	1.797
AUC _{inf} [pg・h/mL]	1.745	1.439	2.114
t _{1/2} [h]	1.268	1.080	1.489
CL/F [L/h/kg] (体重補正)	0.692	0.526	0.911
CL _r [L/h]	0.878	0.740	1.042

2.7.2.2.2.3 外因性要因の検討

2.7.2.2.2.3.1 薬物相互作用試験

薬物相互作用試験（フルボキサミン）[CL-311] 及び薬物相互作用試験（パロキセチン）[CL-312] においては、未変化体のほかに代謝物の薬物動態についても検討を行った。血漿中濃度の測定対象は、マスバランス試験 [CL-010] における尿中の代謝物の存在比を元に [経口剤申請時概要 へ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄の項 (125 頁, 129～130 頁)], 二次代謝も含めた各代謝経路の寄与を考慮して M-1, M-3, M-4, M-8 を選択した。

2.7.2.2.2.3.1.1 薬物相互作用試験（フルボキサミン）[CL-311]

..... 添付資料 5.3.3.4-1

薬物相互作用試験（フルボキサミン）[CL-311] は、塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす CYP1A2 阻害剤であるフルボキサミン 100 mg 反復投与の影響を検討することを目的として、健康成人男女（外国人）24 例（男性 12 例, 女性 12 例, 24～52 歳）を対象に非盲検上乗せ薬物相互作用試験として実施した。被験者に塩酸ラモセトロン 10 µg を単回経口投与した後（第 1 日）、第 3～12 日まで 10 日間フルボキサミン 50 mg を 1 日 2 回反復経口投与した（導入用量として第 3 日のみ 50 mg を 1 日 1 回投与）。第 11 日に再び塩酸ラモセトロン 10 µg を単回経口投与し、塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態を塩酸ラモセトロン単独投与時とフルボキサミン併用時で比較した。C_{max} 及び AUC_{inf} において、塩酸ラモセトロン単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時の GMR の 90% CI がいずれも 0.80～1.25 の範囲内であるとき、臨床的に有意な薬物相互作用はないとした。

塩酸ラモセトロン単独投与時及びフルボキサミン併用投与時の C_{max} はそれぞれ 41.5 ± 12.6 pg/mL 及び 57.6 ± 12.6 pg/mL, AUC_{inf} はそれぞれ 403 ± 155 pg・h/mL 及び 1073 ± 252 pg・h/mL であり、C_{max} 及び AUC_{inf} とともにフルボキサミン併用投与時に高値を示し、t_{1/2} もフルボキサミン併用投与時の方が長かった（表 2.7.2-12）。

C_{max} 及び AUC_{inf} の塩酸ラモセトロン単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時の GMR (90% CI) はそれぞれ 1.42 (1.35～1.49) 及び 2.78 (2.53～3.05) であり、GMR の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲を超えていた（表 2.7.2-13）。

塩酸ラモセトロン[®]の代謝物である M-1, M-3 及び M-8 の血漿中濃度はフルボキサミン併用により低下した（表 2.7.2-14）。M-4 については全ての測定値が定量下限未満であった。

以上より、フルボキサミンは塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に影響を及ぼすことが示された。本試験の安全性については 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した。

表 2.7.2-12 薬物相互作用試験（フルボキサミン）[CL-311] における
塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	塩酸ラモセトロン 単独投与時	フルボキサミン 100 mg 併用投与時
	n=24	n=24
C _{max} [pg/mL]	41.5±12.6	57.6±12.6
T _{max} [h]	2.06±0.84	2.81±0.88
AUC _{inf} [pg·h/mL]	403±155	1073±252
t _{1/2} [h]	7.21±1.22	13.63±2.3
CL/F[L/h]	28.4±10.2	9.84±2.33

平均値±標準偏差

表 2.7.2-13 塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼすフルボキサミン 100 mg 併用の影響

薬物動態 パラメータ	フルボキサミン併用投与時/ 塩酸ラモセトロン単独投与時		
	GMR	90% CI 下限	90% CI 上限
C _{max} [pg/mL]	1.42	1.35	1.49
AUC _{inf} [pg·h/mL]	2.78	2.53	3.05

表 2.7.2-14 塩酸ラモセトロン代謝物の薬物動態パラメータ

代謝物	薬物動態 パラメータ	塩酸ラモセトロン 単独投与時		フルボキサミン 100 mg 併用投与時	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
M-1	C _{max} [pg/mL]	24	4.20±0.76	4	1.46±0.25
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	23	46.9±10.3	—	NA
M-3	C _{max} [pg/mL]	23	1.58±0.36	—	NA
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	—	NA	—	NA
M-4	C _{max} [pg/mL]	—	NA	—	NA
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	—	NA	—	NA
M-8	C _{max} [pg/mL]	24	2.60±0.59	—	NA
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	5	19.8±4.7	—	NA

NA：算出せず

2.7.2.2.3.1.2 薬物相互作用試験（パロキセチン）[CL-312]

..... 添付資料 5.3.3.4-2

薬物相互作用試験（パロキセチン）[CL-312] は、塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす CYP2D6 阻害剤パロキセチン 20 mg 反復投与の影響を検討することを目的として、健康成人男女（外国人）36 例（男性 16 例、女性 20 例、19～53 歳）を対象に非盲検上乗せ薬物相互作用試験として実施した。被験者の CYP2D6 に関する遺伝子型は、extensive metabolizer (EM) 24 例（男性 12 例、女性 12 例）、poor metabolizer (PM) 8 例（男性 4 例、女性 4 例）及び ultrarapid metabolizer (UM) 4 例（女性 4 例）であった。塩酸ラモセトロン 10 µg を単回経口投与し（第 1 日目）、第 3～12 日まで 10 日間パロキセチン 20 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。第 11 日に再び塩酸ラモセトロン 10 µg を単回経口投与し、塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態を塩酸ラモセトロン単独投与時とパロキセチン併用投与時で比較した。パロキセチン単独投与時に女性 1 例が試験を中止した。C_{max} 及び AUC_{inf}において、塩酸ラモセトロン単独投与時に対するパロキセチン併用時の GMR の 90% CI がいずれも 0.80～1.25 の範囲内であるとき、臨床的に有意な薬物相互作用はないとした。

塩酸ラモセトロン単独投与時及びパロキセチン併用投与時の C_{max} はそれぞれ 43.2 ± 15.1 pg/mL 及び 44.3 ± 13.9 pg/mL、AUC_{inf}はそれぞれ 406 ± 166 pg・h/mL 及び 443 ± 180 pg・h/mL であり、C_{max} 及び AUC_{inf}ともに塩酸ラモセトロン単独投与時及びパロキセチン併用投与時で同程度の値を示し、t_{1/2} はパロキセチン併用投与時にわずかに長くなる傾向が認められた（表 2.7.2-15）。

C_{max} 及び AUC_{inf} の塩酸ラモセトロン単独投与時に対するパロキセチン併用投与時の GMR (90% CI) はそれぞれ 1.06 (1.00～1.11) 及び 1.14 (1.07～1.22) であり、GMR の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった（表 2.7.2-16）。

また、パロキセチン併用投与時において、代謝物 M-1、M-3 及び M-8 の血漿中濃度にはほとんど変化は認められなかった（表 2.7.2-17）。M-4 については全ての測定値が定量下限未満であった。

以上より、パロキセチンは塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に影響しないことが示された。また、塩酸ラモセトロン代謝における CYP2D6 の関与は小さいことが示された。

なお、塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす CYP2D6 に関する遺伝子型の影響を検討した結果、C_{max} 及び AUC_{inf}ともに遺伝子型間で統計的に有意な差は認められなかった（表 2.7.2-18）。

本試験の安全性については 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した。

表 2.7.2-15 薬物相互作用試験（パロキセチン）[CL-312] における
塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	塩酸ラモセトロン 単独投与時	パロキセチン 20 mg 併用投与時
	n=35	n=35
C _{max} [pg/mL]	43.2±15.1	44.3±13.9
T _{max} [h]	1.89±0.70	2.11±0.83
AUC _{inf} [pg·h/mL]	406±166	443±180
t _{1/2} [h]	7.02±1.50	7.88±1.65
CL/F[L/h]	28.4±11.0	25.6±8.8

平均値±標準偏差

表 2.7.2-16 塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼすパロキセチン 20 mg の影響

薬物動態 パラメータ	パロキセチン併用投与時/ 塩酸ラモセトロン単独投与時		
	GMR	90% CI 下限	90% CI 上限
C _{max} [pg/mL]	1.06	1.00	1.11
AUC _{inf} [pg·h/mL]	1.14	1.07	1.22

表 2.7.2-17 塩酸ラモセトロン代謝物の薬物動態パラメータ

代謝物	薬物動態 パラメータ	塩酸ラモセトロン 単独投与時		パロキセチン 20 mg 併用投与時	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
M-1	C _{max} [pg/mL]	35	4.54±1.23	34	4.39±1.03
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	28	48.8±10.9	26	49.2±6.8
M-3	C _{max} [pg/mL]	33	1.83±0.53	33	1.83±0.49
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	7	17.0±3.8	2	16.3±2.1
M-4	C _{max} [pg/mL]	—	NA	—	NA
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	—	NA	—	NA
M-8	C _{max} [pg/mL]	35	2.83±0.81	34	2.76±0.71
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	16	22.1±5.1	14	20.5±3.1

NA：算出せず

表 2.7.2-18 塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす遺伝多型の影響

薬物動態 パラメータ	遺伝子型			GMR		95% CI 下限	95% CI 上限	p 値
	EM	PM	UM					
C _{max} [pg/mL] ¹⁾	40.37	41.56	44.77	PM/EM	1.03	0.85	1.24	0.7525
				UM/EM	1.11	0.85	1.44	0.4245
AUC _{inf} [pg·h/mL] ¹⁾	384.30	402.02	392.74	PM/EM	1.05	0.80	1.36	0.7304
				UM/EM	1.02	0.71	1.48	0.9053

1)：最小二乗幾何平均値

2.7.2.2.2.3.2 食事の影響

2.7.2.2.2.3.2.1 食事の影響試験 [CL-207] 添付資料 5.3.1.1-1

食事の影響試験 [CL-207] の詳細は、[2.7.1.2.5 食事の影響試験 \[CL-207\]](#) の項に記載した。
本試験の安全性については [2.7.6 個々の試験のまとめ](#) に記載した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ヒト生体試料における *In vitro* 薬物動態プロファイル

…………… 添付資料 5.3.2.2-2, 5.3.2.2-3, 5.3.2.2-4, 5.3.2.2-5, 5.3.2.3-1

In vitro 薬物動態プロファイルは、2.7.2.3.5 薬物間相互作用の項に、臨床試験の結果とともに記載した。

2.7.2.3.2 健常成人における基本的な薬物動態プロファイル

…………… 添付資料 5.3.1.1-1, 5.3.3.3-1

日本人の健常成人男性を対象に含む性差試験 [CL-205] 及び食事の影響試験 [CL-207] から、臨床推奨用量である本剤 5 µg 投与時の薬物動態パラメータを検討した。

本剤の 5 µg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータの平均値は、C_{max} が 18.5～23.3 pg/mL, T_{max} が 1.4～1.7 h, AUC_{inf} が 125.3～151.8 pg・h/mL, t_{1/2} が 5.6～5.7 h 及び CL/F が 35.6～43.9 L/h であった (表 2.7.2-19)。

表 2.7.2-19 健常成人男性における単回経口投与時の薬物動態パラメータ (日本人)

用量	試験番号 (実施地域)	投与条件	例数	薬物動態パラメータ ¹⁾				
				C _{max}	T _{max}	AUC _{inf}	t _{1/2}	CL/F
				[pg/mL]	[h]	[pg・h/mL]	[h]	[L/h]
5 µg	CL-205 (日本)	空腹下	20	18.5±5.9	1.7±0.8	125.3±45.1	5.7±1.6	43.9±13.0
	CL-207 (日本)	空腹下	20	23.3±6.1	1.4±0.5	151.8±45.5	5.6±1.6	35.6±10.0

1): 平均値±標準偏差

2.7.2.3.3 内因性要因による薬物動態の変動

塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響について以下に記述する。

2.7.2.3.3.1 性差 …………… 添付資料 5.3.3.3-1

性差試験 [CL-205] において、本剤 5 μ g の単回投与時における男女間の薬物動態パラメータの比較から、塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態の性差について検討した。C_{max} 及び AUC_{inf} の男性に対する女性の GMR (95% CI) はそれぞれ、1.511 (1.271～1.797) 及び 1.745 (1.439～2.114) であり、本剤 5 μ g を単回経口投与したときの曝露量には有意な性差が認められた (表 2.7.2-20)。

t_{1/2} の GMR (95% CI) は、1.268 (1.080～1.489) であり、女性で有意に長かったが、CL_r の GMR (95% CI) は、0.878 (0.740～1.042) であり、男女間でほぼ同程度であった。

CYP 分子種の同定試験 [ME-204] において、本剤の代謝には CYP1A1、1A2 及び 2D6 の関与が示されているが、薬物相互作用試験 (フルボキサミン) [CL-311] 及び薬物相互作用試験 (パロキセチン) [CL-312] の結果から、中でも CYP1A2 が重要な役割を果たしていることが示唆されている。一方、CYP1A2 の基質である caffeine, paracetamol や nicotine には、その曝露量が女性において高値を示すという結果が報告されている^{1) 2)}。さらに、同じく CYP1A2 が代謝に関与している類薬アロセトロン及びオンダンセトロンにおいても、薬物動態の性差が報告されている^{3) 4)}。以上を考慮すると、本剤で認められている薬物動態の性差には、代謝過程、特に薬物代謝酵素 CYP1A2 の性差が大きく関与しているものと推察された。

表 2.7.2-20 塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす性差の影響 (GMR と 95% CI)

試験番号 (実施地域)	薬物動態パラメータ	GMR (95% CI)
		女性/男性
CL-205 (日本)	C _{max} [pg/mL]	1.511(1.271～1.797)
	AUC _{inf} [pg・h/mL]	1.745(1.439～2.114)
	t _{1/2} [h]	1.268 (1.080～1.489)
	CL _r [L/h]	0.878(0.740～1.042)

2.7.2.3.3.2 加齢の影響

高齢者を対象とした加齢の影響については検討していない。ただし、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与することが推奨される。

2.7.2.3.3.3 腎機能障害の影響

腎障害患者における塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に与える影響は検討していない。

2.7.2.3.3.4 肝機能障害の影響

肝障害患者における塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に与える影響は検討していない。

2.7.2.3.4 外因性要因による薬物動態の変動

塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響について以下に記述する。

2.7.2.3.4.1 食事の影響 添付資料 5.3.1.1-1

食事の影響試験 [CL-207] において、塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した。空腹下投与時に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_t の GMR の 90% CI は 0.8 ~ 1.25 の範囲内であり、塩酸ラモセトロン[®]のバイオアベイラビリティは食事による影響を受けないことが示された (表 2.7.1-12)。

2.7.2.3.4.2 併用薬による影響 添付資料 5.3.2.2-2, 5.3.2.2-3, 5.3.2.2-4, 5.3.2.2-5, 5.3.2.3-1, 5.3.3.4-1, 5.3.3.4-2

塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす併用薬の影響は、2.7.2.3.5.1 代謝の相互作用の項に記載した。

2.7.2.3.5 薬物間相互作用

In vitro 試験及び臨床試験より得られた結果から、本剤の薬物間相互作用の可能性について以下に記述する。

2.7.2.3.5.1 代謝の相互作用 …………… 添付資料 5.3.2.2-2, 5.3.2.2-3, 5.3.2.2-4, 5.3.2.2-5, 5.3.3.4-1, 5.3.3.4-2

塩酸ラモセトロンと併用薬との薬物代謝相互作用の可能性を *in vitro* 試験及び臨床試験により検討した。これらの試験は、CYP 分子種の代謝活性に及ぼす塩酸ラモセトロンの影響と、併用薬による塩酸ラモセトロン代謝への影響に分類される。

CYP 分子種の代謝活性に及ぼす塩酸ラモセトロンの影響については、CYP 阻害試験 [ME-205] [ME-208] において検討した。塩酸ラモセトロンは CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 の代謝活性に対して弱い阻害作用を示した (表 2.7.2-6) (表 2.7.2-7)。しかし、最も低い IC₅₀ 値でも約 15 µmol/L であり、今回申請する下痢型 IBS 患者に対する臨床推奨用量 5 µg で予想される曝露レベル (血漿中濃度として最大でも約 0.1 nmol/L) との乖離が極めて大きいことから、CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 の基質となる薬剤を併用しても、これらの薬剤の代謝阻害に基づく相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。なお、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 及び CYP2E1 の代謝活性に対しては、ほとんど阻害作用を示さなかった。

一方、併用薬による塩酸ラモセトロン代謝への影響については、CYP 分子種の同定試験 [ME-204] において、塩酸ラモセトロンの代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP1A1, CYP1A2 及び CYP2D6 であることが示されたことから、薬物相互作用試験 [ME-207] において、CYP1A2 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤の塩酸ラモセトロンの代謝に及ぼす影響について検討した。CYP1A2 阻害剤であるフルボキサミンは、M-1, M-3 及び M-8 の生成を阻害し、その Ki 値はそれぞれ 0.14, 0.10 及び 0.12 µmol/L と低かった (表 2.7.2-5)。CYP2D6 阻害剤のキニジンは M-2 の生成を阻害し、その Ki 値は 0.15 µmol/L と低かった。このことから、CYP1A2 又は CYP2D6 の阻害作用を有する薬剤は塩酸ラモセトロンの薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

臨床試験では、薬物相互作用試験 (フルボキサミン) [CL-311] 及び薬物相互作用試験 (パロキセチン) [CL-312] において、塩酸ラモセトロンの薬物動態に及ぼす CYP1A2 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤の影響を検討した。今回申請する下痢型 IBS 患者では、CYP1A2 や CYP2D6 の阻害作用を有する抗うつ剤等の薬剤の併用が考えられる。そこで、薬物相互作用試験 (フルボキサミン) [CL-311] では CYP1A2 阻害作用を有するフルボキサミンを、薬物相互作用試験 (パロキセチン) [CL-312] では CYP2D6 阻害作用を有するパロキセチンを併用薬として選択した。

薬物相互作用試験（フルボキサミン）[CL-311]において、C_{max} 及び AUC_{inf} の塩酸ラモセトロン単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時の GMR (90% CI) はそれぞれ 1.42 (1.35～1.49) 及び 2.78 (2.53～3.05) であり、GMR の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲を超えていた（表 2.7.2-13）。塩酸ラモセトロン代謝物である M-1、M-3 及び M-8 の血漿中濃度はフルボキサミン併用により低下した（表 2.7.2-14）。

薬物相互作用試験（パロキセチン）[CL-312]において、C_{max} 及び AUC_{inf} の塩酸ラモセトロン単独投与時に対するパロキセチン併用投与時の GMR (90% CI) はそれぞれ 1.06 (1.00～1.11) 及び 1.14 (1.07～1.22) であり、GMR の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった（表 2.7.2-16）。また、パロキセチン併用投与時において、代謝物 M-1、M-3 及び M-8 の血漿中濃度にはほとんど変化が認められなかった（表 2.7.2-17）。

以上の検討結果より、ヒトにおける塩酸ラモセトロンの代謝には CYP1A2 が重要な役割を果たしていることが示唆されたことから、CYP1A2 の阻害作用を有する抗うつ剤等の薬剤の併用には注意が必要であると考えられた。ただし、薬物相互作用試験（フルボキサミン）[CL-311]において、フルボキサミン併用投与時に有害事象の発現率の著しい上昇はなかった（2.7.4.5.1 健康成人試験）。また、重篤あるいは重度と判定された有害事象は認められず、ほとんどが軽度であった（添付資料 5.3.3.4-1）。

2.7.2.3.5.2 排泄の相互作用 添付資料 5.3.2.3-1

P 糖蛋白（P-gp）輸送阻害試験 [ME-206] において、ビンブラスチンの P 糖蛋白介在輸送における塩酸ラモセトロンの阻害作用を検討した。塩酸ラモセトロンはビンブラスチンの輸送を阻害しなかった（表 2.7.2-8）。

2.7.2.3.6 下痢型 IBS 患者における臨床薬理学的プロファイル

長期投与試験 [CL-203] は、下痢型 IBS 患者に対する本剤 5 µg（5 週目より 2.5 µg に減量若しくは 10 µg に増量可能）を長期投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、非対照非盲検により実施した。被験薬投与期間は、28 週以上最長 52 週間とした。血漿中未変化体濃度を 4 週、12 週、28 週及び 52 週時に測定し、得られた薬物濃度情報に基づき、下痢型 IBS 患者における評価時期ごとの薬剤曝露量の変化について検討した。なお、下痢型 IBS 患者における薬物動態の検討は、長期投与試験 [CL-203] のみであり、試験を通しての結果の比較と解析は行っていない。

2.7.2.3.6.1 長期投与時の血漿中未変化体濃度 …… 添付資料 5.3.5.2-1.1

長期投与試験 [CL-203] では、下痢型 IBS 患者を対象に、本剤 5 μg (5 週目より 2.5 μg に減量若しくは 10 μg に増量可能) を長期投与したときの血漿中未変化体濃度の変動を検討した。血漿中未変化体濃度のサンプリングは、投与開始後 4 週、12 週、28 週及び 52 週時に行った。なお、血漿中未変化体濃度の要約統計量は、直前の服薬から 12～36 時間経過したデータから算出した。

全例に本剤 5 μg が投与されている 4 週時の平均血漿中未変化体濃度は 3.6 pg/mL であった。12 週時の平均血漿中未変化体濃度は、2.5 μg 減量群で 1.8 pg/mL、5 μg 維持群で 4.8 pg/mL 及び 10 μg 増量群で 8.7 pg/mL であった。28 週時の平均血漿中未変化体濃度は、2.5 μg 減量群で 2.8 pg/mL、5 μg 維持群で 6.5 pg/mL 及び 10 μg 増量群で 8.3 pg/mL であった。52 週時の平均血漿中未変化体濃度は、2.5 μg 減量群 1.7 pg/mL、5 μg 維持群 4.2 pg/mL 及び 10 μg 増量群 3.7 pg/mL であった。(表 2.7.2-21)。

投与量 1 μg あたりに換算したときの血漿中未変化体濃度を各評価時期間で比較すると、4 週時に対する 12、28 及び 52 週時の GMR (95%CI) は、それぞれ 1.082 (0.902～1.298)、1.305 (1.081～1.575) 及び 1.064 (0.840～1.348)、12 週時に対する 28 及び 52 週時の GMR (95%CI) は、それぞれ 1.206 (1.001～1.453) 及び 0.984 (0.778～1.244)、28 週時に対する 52 週時の GMR (95%CI) は 0.815 (0.642～1.036) であり、長期投与により濃度に大きな変化は認められなかった(表 2.7.2-22)。

以上、本剤 5 μg を 52 週投与したとき、血漿中未変化体濃度に顕著な変化は認められなかった。

表 2.7.2-21 下痢型 IBS 患者における塩酸ラモセトロン長期投与時の血漿中濃度要約統計量

投与群	血漿中未変化体濃度 (pg/mL)			
	4 週 (5 µg 投与期)	12 週	28 週	52 週
2.5 µg 減量群	n=234 3.6±5.4 0.0～32.0	n=24	n=23	n=7
		1.8±2.8	2.8±3.7	1.7±2.1
		0.0～11.7	0.0～13.5	0.0～5.8
5 µg 維持群		n=172	n=149	n=83
		4.8±7.4	6.5±11.3	4.2±6.1
		0.0～42.4	0.0～84.6	0.0～33.7
10 µg 増量群		n=32	n=30	n=14
		8.7±13.6	8.3±10.8	3.7±3.4
		0.0～57.9	0.0～45.0	0.0～10.8

上段より，解析対象例数，平均値±標準偏差，最小値～最大値を記載

表 2.7.2-22 下痢型 IBS 患者における塩酸ラモセトロン長期投与による蓄積性の評価
(GMR と 95% CI)

	GMR	95% CI 下限	95% CI 上限
12 週/4 週	1.082	0.902	1.298
28 週/4 週	1.305	1.081	1.575
52 週/4 週	1.064	0.840	1.348
28 週/12 週	1.206	1.001	1.453
52 週/12 週	0.984	0.778	1.244
52 週/28 週	0.815	0.642	1.036

2.7.2.3.7 薬物動態に関する民族差

同一の用法用量で実施していないため、検討していない。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験はない。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（血漿蛋白結合）

表 2.7.2.5-2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（代謝特性）

表 2.7.2.5-3 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（代謝の薬物間相互作用）（その 1）

表 2.7.2.5-4 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（代謝の薬物間相互作用）（その 2）

表 2.7.2.5-5 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（排泄）

表 2.7.2.5-6 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（その他）

表 2.7.2.5-7 健常成人における薬物動態試験の要約

表 2.7.2.5-8 内因性要因を検討した薬物動態試験の要約

表 2.7.2.5-9 外因性要因を検討した薬物動態試験の要約

表 2.7.2.5-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（血漿蛋白結合）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験方法	薬剤[Lot No.]（濃度）	生体試料	蛋白結合率[%] ¹⁾	添付資料 番号
ME-013 (日本)	血漿蛋白結合率	超遠心法	¹⁴ C-塩酸ラモセトロン [] (10～1000 ng/mL)	ヒト血漿	90.5±0.2～91.3±0.7	経口剤 申請時概要
	結合蛋白の同定	超遠心法	¹⁴ C-塩酸ラモセトロン [] (100 ng/mL)	アルブミン	68.0±0.2	
				α ₁ -酸性糖蛋白	65.3±0.4	
				HDL	34.5±0.5	
				γ-グロブリン	14.3±0.3	
ME-212 (日本)	血漿蛋白結合率	超遠心法	¹⁴ C-塩酸ラモセトロン [] (0.3～10 ng/mL)	ヒト血漿	89.1～91.5	5.3.2.1-1

1) : 平均値±標準偏差

表 2.7.2.5-2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（代謝特性）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験方法	薬剤[Lot No.]（濃度）	生体試料	試験結果					添付資料 番号
ME-204 (オランダ)	CYP 分子種同定（発現系）	インキュベーション	塩酸ラモセトロン [RMTL001X] (100 μmol/L)	CYP 発現系	M-1 及び M-4 は CYP1A1, CYP1A2 及び CYP2D6 において顕著な生成が認められた。M-2 は CYP2D6 において顕著な生成が認められたが、CYP1A1 及び CYP1A2 によっても生成した。M-3 は、CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 及び CYP2D6 によって生成した。M-8 は CYP1A1 及び CYP1A2 において顕著な生成が認められた。					5.3.2.2-2
	CYP 分子種同定（相関）	インキュベーション	塩酸ラモセトロン [RMTL001X] (100 μmol/L)	肝ミクロソーム	M-1, M-3, M-4 及び M-8 の生成は 7-エトキシレソルフィン O-脱アルキル化活性（CYP1A1/2）と有意な相関を示した。M-2 及び M-4 の生成は、デキストロメトロファン O-脱メチル化活性（CYP2D6）と有意な相関を示した。					
	CYP 分子種同定（阻害）	インキュベーション	塩酸ラモセトロン [RMTL001X] (100 μmol/L)	肝ミクロソーム	M-1, M-3, M-4 及び M-8 の生成は、α-ナフトフラボン（CYP1A1 阻害剤）、フルボキサミン（CYP1A1/2 阻害剤）、フラフィリン（CYP1A2 阻害剤）によって阻害された。キニジン（CYP2D6 阻害剤）は M-4 の生成を顕著に阻害したが、M-1, M-3 及び M-8 の生成には顕著な阻害作用を示さなかった。M-2 生成に対する CYP2D6 阻害剤の作用をテルフェナジン（CYP2D6 及び CYP3A4/5 阻害剤）を用いて検討したところ、M-2 及び M-4 の生成が阻害された。					
	CYP 分子種同定（親和性）	インキュベーション	塩酸ラモセトロン [RMTL001X] (10～500 μmol/L)		Km[μmol/L] ¹⁾					
					M-1	M-2	M-3	M-4	M-8	
				肝ミクロソーム	239	200	128	142	152	
				CYP 発現系（CYP1A1）	28.8±6.8	25.8±8.7	20.8±8.5	42.0±15.6	25.1±2.4	
	CYP 発現系（CYP1A2）	188±19.6	305±49.2	186±9.0	214±18.0	234±14.7				
CYP 発現系（CYP2D6）	58.9±2.4	41.9±1.9	54.5±5.2	52.3±2.9	1163±173					

1) : 平均値±標準偏差

表 2.7.2.5-3 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（代謝の薬物間相互作用）（その 1）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験方法	薬剤[Lot No.] (濃度)	阻害剤 (濃度)	生体試料	代謝物	試験結果 Ki[μmol/L]	添付資料 番号
ME-207 (オランダ)	薬物相互作用	インキュベーション	塩酸ラモセトロン [RMTL001X] (10～500 μmol/L)	フルボキサミン (0～0.16 μmol/L)	肝ミクロソーム	M-1	0.14	5.3.2.2-5
						M-2	—	
						M-3	0.10	
						M-4	—	
						M-8	0.12	
				キノジン (0～0.2 μmol/L)	肝ミクロソーム	M-1	—	
						M-2	0.15	
						M-3	—	
						M-4	—	
						M-8	—	

—：算出せず^a

表 2.7.2.5-4 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（代謝の薬物間相互作用）（その 2）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験方法	薬剤[Lot No.] (濃度)	生体試料 (CYP 発現系)	試験結果 ³⁾ 塩酸ラモセトロン IC ₅₀ [μmol/L]	添付資料 番号
ME-205 (オランダ)	CYP 阻害作用	インキュベーション	塩酸ラモセトロン [RMTL001X] (0.114～250 μmol/L)	CYP1A2	>250	5.3.2.2-3
				CYP2C9	71.53 ± 21.94	
				CYP2C19	58.85 ± 5.21	
				CYP2D6	47.28 ± 7.30	
				CYP3A4 (BTFC) ¹⁾	14.63 ± 1.19	
				CYP3A4 (BzRes) ²⁾	97.48 ± 24.61	
ME-208 (オランダ)	CYP 阻害作用	インキュベーション	塩酸ラモセトロン [RMTL001X] (CYP2B6/CYP2E1 : 0.114～250 μmol/L) (CYP2C8 : 0.112～ 244 μmol/L)	CYP2B6	>250	5.3.2.2-4
				CYP2C8	>244	
				CYP2E1	>250	

1) : 4-Trifluoromethyl-7-benzoxycoumarin を基質として用いた.

2) : 7-Benzoyloxyresorufin を基質として用いた.

3) : 平均値 ± 標準偏差

表 2.7.2.5-5 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（排泄）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験方法	薬剤[Lot No.]（濃度）	基質（濃度）	生体試料	化合物	試験結果 ¹⁾		添付資料 番号
ME-206 (オランダ)	P 糖蛋白 輸送阻害作用	インキュベーション (2 時間)	塩酸ラモセトロン [RMTL001X] (16, 250 µmol/L)	³ H-ビンブラスチン (1 µmol/L)	MDCK II-MDR1 発現細胞		輸送 ²⁾ [DPM/min] ³⁾	輸送残存率 ⁴⁾	5.3.2.3-1
						コントロール	189.7±17.2	1.00	
						20 µmol/L(+/-)-ベラパミル	154.1	0.72	
						200 µmol/L(+/-)-ベラパミル	63.0±3.2	0.00	
						16 µmol/L 塩酸ラモセトロン	186.9±11.6	0.98	
						250 µmol/L 塩酸ラモセトロン	174.1±52.8	0.88	

1) : 平均値±標準偏差

2) : ³H-ビンブラスチンの基底膜側から頂側膜側への輸送

3) : DPM:disintegration per minute

4) : ベラパミル又は塩酸ラモセトロン存在下における P 糖蛋白介在輸送残存率

表 2.7.2.5-6 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（その他）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験方法	薬剤[Lot No.]（投与量）	生体試料	試験結果	添付資料番号
ME-019 (日本)	光学異性体への 変換の検討	<i>ex vivo</i> 高速液体クロマトグラフィー	塩酸ラモセトロン [NH0601T] 1.6 mg, 単回, 空腹下, QD, po	ヒト尿 ¹⁾	尿中に塩酸ラモセトロンは排泄されたが, 光学異性体である (S) 体は検出されなかった.	経口剤 申請時概要

1) : 第 I 相単回経口投与試験 [CL-001] において得られた試料

表 2.7.2.5-7 健常成人における薬物動態試験の要約

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類	用法・用量	薬物動態パラメータ ¹⁾						添付資料番号
						例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	BA [%]	
CL-001 (日本)	単回投与時の 忍容性, PK	O,DR,SC	18(男 18/女 0)	健常成人	0.4 mg 単回, 空腹下,経口	6	1.37±0.54	2.17±1.17	11.58±5.88	5.52±1.26	53.0	経口剤 申請時概要
					0.8 mg 単回, 空腹下,経口	6	2.77±0.97	2.50±0.55	25.77±8.85	5.35±0.95	59.0	
					1.6 mg 単回, 空腹下,経口	6	5.63±2.28	2.67±1.21	48.05±25.54	4.93±1.56	55.0	
CL-003 (日本)	反復投与時の 忍容性, PK	SB,R,PC,SC	9(男 9/女 0)	健常成人	1.2 mg 7日間, BID 空腹下,経口	6 (1日目)	2.39±0.66	1.17±0.41	11.92±1.36	4.09±0.52	—	経口剤 申請時概要
						6 (4日目)	2.79±0.49	1.00±0.00	12.15±1.67	3.80±0.45	—	
						6 (7日目)	2.42±0.54	1.00±0.00	11.00±2.34	3.75±0.59	—	
CL-010 (英国)	代謝, 排泄 過程の評価	O,SC	4(男 4/女 0) /4(男 4/女 0)	健常成人	1 mg 単回, 空腹下,経口	4 血漿中 放射能濃度	9.46±1.13	1.6±0.5	118.4±56.2	8.82±3.55	—	経口剤 申請時概要
						4 血漿中 未変化体濃度	4.34±2.31	1.5±0.4	41.8±31.8	6.94±2.89	—	

1): 平均値±標準偏差

SB: 単盲検, O: 非盲検, R: 無作為化, DR: 用量漸増, PC: プラセボ対照, SC: 単一施設, BID: 1日2回投与, —: 算出なし

表 2.7.2.5-8 内因性要因を検討した薬物動態試験の要約

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量	薬物動態パラメータ：平均値（標準偏差）									添付資料番号
							例数	Cmax [pg/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} [pg・h/mL]	t _½ [h]	CL/F [L/h]	Ae _{24h} [ng]	fe _{24h} [%]	CL _r [L/h]	
CL-205 (日本)	5 µg 錠 /0606AA	性差の影響, 安全性	O,P,SC	40(男 20/女 20) /40(男 20/女 20)	健常成人男性 (21.5,20-23)	5 µg 単回,空腹, 経口	男性 20	18.5 (5.9)	1.7 (0.8)	125.3 (45.1)	5.7 (1.6)	43.9 (13.0)	468 (168)	9.36 (3.37)	3.9 (1.2)	5.3.3.3-1
					健常成人女性 (22.1,20-26)		女性 20	27.4 (6.3)	1.8 (1.0)	215.9 (63.8)	7.2 (1.6)	25.0 (6.8)	648 (162)	12.97 (3.23)	3.4 (0.9)	
					GMR			1.511	－	1.745	1.268	0.692 ¹⁾	－	－	0.878	
(95% CI 下限)			1.271	－	1.439	1.080	0.526	－	－	0.740						
(95% CI 上限)			1.797	－	2.114	1.489	0.911	－	－	1.042						

1)：体重補正

GMR：幾何平均値比，CI：信頼区間，—：算出せず

O：非盲検，P：並行群間比較，SC：単一施設

表 2.7.2.5-9 外因性要因を検討した薬物動態試験の要約

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量		例数	薬物動態パラメータ：平均値(標準偏差)					添付 資料 番号
						試験薬	相互作用薬		Cmax [pg/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} [pg·h/mL]	t _{1/2} [h]	CL/F [L/h]	
CL-311 (オランダ)	10 µg 錠 /05018000003 フルボキサミン 100 mg /05028000065	フルボキサ ミンとの 相互作用	O, AO, SC	24(男 12/女 12) /24(男 12/女 12)	健常成人 (35.5,24-52)	塩酸ラモセトロン 10 µg, 単回, 空腹下, 経口	なし	24	41.5 (12.6)	2.06 (0.84)	403 (155)	7.21 (1.22)	28.4 (10.2)	5.3.3.4-1
						塩酸ラモセトロン 10 µg, 単回 ²⁾ , 空腹下, 経口	フルボキサミン 50 mg, 10 日間, BID, 食前, 経口 ³⁾	24	57.6 (12.6)	2.81 (0.88)	1073 (252)	13.63 (2.3)	9.84 (2.33)	
						GMR ¹⁾			1.42	—	2.78	—	—	
						(90% CI 下限)			1.35	—	2.53	—	—	
CL-312 (オランダ)	10 µg 錠 /05018000003 パロキセチン 20 mg /05028000077	パロキセチ ンとの 相互作用	O, AO, SC	35(男 16/女 19) /36(男 16/女 20)	健常成人 (35.1,19-53)	塩酸ラモセトロン 10 µg, 単回, 空腹下, 経口	なし	35	43.2 (15.1)	1.89 (0.70)	406 (166)	7.02 (1.50)	28.4 (11.0)	5.3.3.4-2
						塩酸ラモセトロン 10 µg, 単回 ⁵⁾ , 空腹下, 経口	パロキセチン 20 mg, 10 日間, QD, 食前, 経口	35	44.3 (13.9)	2.11 (0.83)	443 (180)	7.88 (1.65)	25.6 (8.8)	
						GMR ⁴⁾			1.06	—	1.14	—	—	
						(90% CI 下限)			1.00	—	1.07	—	—	
						(90% CI 上限)			1.11	—	1.22	—	—	

O：非盲検，SC：単一施設，AO：上乗せ，QD：1日1回投与，BID：1日2回投与，GMR：幾何平均値比，CI：信頼区間，—：算出せず

1)：フルボキサミン併用時/塩酸ラモセトロン単独投与時，2)：フルボキサミン投与開始日から9日目に投与，3)：フルボキサミンは1日目のみ1日1回50 mg

4)：パロキセチン併用時/塩酸ラモセトロン単独投与時，5)：パロキセチン投与開始日から9日目に投与

参考文献

- 1) Janice B. Schwartz The Influence of Sex on Pharmacokinetics. Clin. Pharmacokinet.2003, 42 (2) :107-121
- 2) Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Drugs 1995, 50 :222-239
- 3) K.M.Koch, J.L.Palmer, N.Noordin, J.J.Tomlinson and C.Baidoo. Sex and age differences in the pharmacokinetics of alosetron. Br.J. Clin. Pharmacol. 2002, 53:238-242
- 4) J.F.Pritchard, J.C.Bryson, A.E.Kernodle, T.L.Benedetti, and J.R.Powell. Age and gender effects on ondansetron pharmacokinetics: Evaluation of healthy aged volunteers. Clin.Pharmacol.Ther. 1992, 51: 51-55