

\*\*2019年1月改訂(第6版)  
\*2010年7月改訂

貯法: 室温, 気密容器に  
保存  
使用期限: 外箱に表示

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

プロスタグランジンD<sub>2</sub>・トロンボキサンA<sub>2</sub>  
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**

(ラマトロバン錠)

日本標準商品分類番号 87449

承認番号	50mg 21200AMZ00163 75mg 21200AMZ00164
薬価収載	50mg 2000年5月 75mg 2000年5月
販売開始	50mg 2000年5月 75mg 2000年5月
*再審査結果	50mg 2010年3月 75mg 2010年3月



Baynas<sup>®</sup> Tablets 50mg / Baynas<sup>®</sup> Tablets 75mg

D8

■ **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

■ **組成・性状**

販売名	バイナス錠50mg	バイナス錠75mg
成分・含量	1錠中, ラマトロバン50mg含有	1錠中, ラマトロバン75mg含有
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	
色・剤形	白色~微黄白色のフィルムコーティング錠	
外形(識別コード)		
直径(mm)	8.1	9.1
厚さ(mm)	3.5	3.8
重さ(mg)	164	230

\*\*

■ **効能・効果**

アレルギー性鼻炎

■ **用法・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。

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)

■ **使用上の注意**

1. **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]

2. **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。

3. **相互作用**

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

\*4. **副作用**

総症例1,240例中86例(6.9%)に副作用が認められ, 発現件数は110件であった。主な副作用の発現件数(発現率)は腹痛15件(1.2%), 頭痛・頭重14件(1.1%), 眠気12件(1.0%), 発疹8件(0.6%), 嘔気8件(0.6%), 下痢7件(0.6%)等であった。臨床検査値では, 評価例1,057例中63例(6.0%)に肝機能検査値の異常変動が認められた。検査項目別の異常変動発現件数/検査例数(発現率)は, AST(GOT)上昇38件/1,041例(3.7%), ALT(GPT)上昇43件/1,042例(4.1%),  $\gamma$ -GTP上昇35件/961例(3.6%), ALP上昇19件/1,024例(1.9%), LDH上昇17件/1,000例(1.7%)及びビリルビン上昇8件/1,005例(0.8%)であった。(承認時)

市販後使用成績調査での調査症例3,205例中70例(2.2%)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13件(0.4%), 頭痛・頭重8件(0.2%), 下痢5件(0.2%), 動悸, 嘔気, 胃不快感各4件(0.1%)等であった。(再審査終了時)

(1)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), AI-P,  $\gamma$ -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。

(2)その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹, 痒痒	
肝臓 <sup>注1)</sup>	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, $\gamma$ -GTP 上昇, AI-P 上昇, LDH 上昇, ビリルビン 上昇	
出血傾向 <sup>注2)</sup>	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, 胃不快感	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。

5. 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 (11.5%) に, 非高齢者では1,048例中64例 (6.1%) に認められた。]

6. 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<sup>1)</sup>。[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。]

7. 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。]

8. 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, 更には穿孔を起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。]

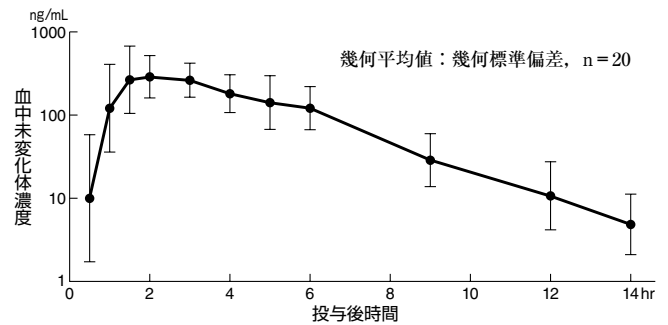
9. その他の注意

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。

■ 薬物動態

血中濃度

健康成人に1回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<sup>2)</sup>。



Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC [ng·h/mL]	MRT [h]	T <sub>1/2</sub> [h]
418.8 (1.57)	1.83 (1.45)	1517.1 (1.52)	4.39 (1.19)	2.11 (1.77)

幾何平均値 (幾何標準偏差), n = 20

Cmax: 最高血中濃度, Tmax: 最高血中濃度到達時間, AUC: 血中濃度時間曲線下面積, MRT: 平均滞留時間, T<sub>1/2</sub>: 半減期

健康成人に1回50mg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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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体であった。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<sup>5)</sup>。

排泄

健康成人に経口投与した場合, 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<sup>5)</sup>。

反復経口投与時の血中濃度及び蓄積性 (健康成人及び健康高齢者)

健康成人 (非高齢者) に1日2回朝・夕食後75, 100mg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学的パラメータの変動及び蓄積性は認められていない<sup>3,6,7)</sup>。

(注: 本剤の承認用量は1回75mg 1日2回である。)

## 薬物相互作用

健康成人における検討の結果、ジゴキシ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。テオフィリンを併用した場合は、テオフィリンの薬物動態は変動しなかったが、本剤の血中濃度が上昇した例もあった。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*)<sup>8~12)</sup>。

## 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<sup>1)</sup>。

## 〈参考〉

### 分布

雄ラットに<sup>14</sup>C標識ラマトロバン4.2mg/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<sup>14</sup>C標識ラマトロバン5mg/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<sup>1)</sup>。

## ■ 臨床成績

### 臨床効果

- (1)アレルギー性鼻炎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<sup>13)</sup>。
- (2)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。

## ■ 薬効薬理

ラマトロバンは、鼻粘膜血管や血小板のトロンボキサンA<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)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D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>)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TXA<sub>2</sub>及びPGD<sub>2</sub>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。

### 抗アレルギー性鼻炎作用

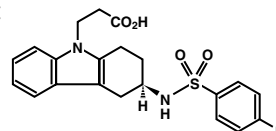
- 血管透過性亢進抑制作用  
能動感作モルモットの抗原誘発鼻粘膜血管透過性亢進モデルに対して、経口投与により血管透過性の亢進を有意に抑制する<sup>14)</sup>。
- 鼻腔抵抗上昇抑制作用  
能動感作モルモットの抗原誘発鼻腔抵抗上昇モデルに対して、経口投与により鼻腔抵抗の上昇を有意に抑制する<sup>15,16)</sup>。
- 鼻症状発現抑制作用  
能動感作モルモットの抗原誘発鼻症状(くしゃみ、鼻かき)モデルに対して、経口投与によりくしゃみ、鼻かきの回数が減少する<sup>16)</sup>。

### 作用機序

- TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を示す。
  - (1)TXA<sub>2</sub>受容体に結合する(ウサギ及びヒト血小板, *in vitro*)<sup>17,18)</sup>。
  - (2)TXA<sub>2</sub>類似物質(U-46619)による各種摘出平滑筋(ヒト気管支筋, モルモット肺切片, ウサギ大動脈等)収縮を抑制する(*in vitro*)<sup>19,20)</sup>。
- PGD<sub>2</sub>受容体の1つであるCRTH2\*に結合し、PGD<sub>2</sub>によるヒト末梢好酸球<sup>21,22)</sup>及び好塩基球<sup>23)</sup>の遊走や脱顆粒を抑制する(*in vitro*)。  
\*CRTH2: chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells
- モルモットでU-46619による鼻粘膜血管透過性亢進及び鼻腔抵抗上昇を抑制する<sup>15)</sup>。
- 能動感作モルモットで抗原誘発による鼻粘膜好酸球浸潤及び鼻粘膜過敏性を抑制する<sup>16)</sup>。

## ■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名:ラマトロバン(Ramatroban)JAN (Ramatroban INN)

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

分子式:C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

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。

## ■ 包装

錠剤

50mg PTP包装 100錠(10錠×10)

\*\*75mg PTP包装 100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50)

## ■ 主要文献

- 1)Steinke, W. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **47**(II), 8, 939(1997)
- 2)入江 伸: バイエル薬品社内資料(生物学的同定性試験-25mg錠, 50mg錠, 75mg錠の比較-) (1996)
- 3)安永幸二郎他: *臨床医薬*, **12**(12), 2523(1996)
- 4)谷河賞彦他: *薬物動態*, **12**(2), 121(1997)
- 5)入江 伸: バイエル薬品社内資料(ヒト代謝物の検討) (1996)
- 6)東 純一他: *臨床医薬*, **13**(3), 511(1997)
- 7)東 純一他: *臨床医薬*, **13**(3), 525(1997)
- 8)Kubitza, D. et al.: バイエル薬品社内資料(ジゴキシシンとの相互作用に関する二重盲検試験) (1996)
- 9)Jonkman, J. H. G. et al.: バイエル薬品社内資料(テオフィリンの薬物動態等に及ぼす本剤の影響ならびに逆の影響の検討) (1992)
- 10)Leeuwenkamp, O. R. et al.: バイエル薬品社内資料(水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有製剤併用時と単独投与時における本剤のバイオアベイラビリティの検討) (1992)
- 11)Ahr, H. J. et al.: バイエル薬品社内資料(本剤の血漿蛋白結合に関する研究) (1990)
- 12)Steinke, W. et al.: バイエル薬品社内資料(サリチル酸等の血漿蛋白結合に及ぼす影響の検討) (1996)
- 13)馬場駿吉他: *耳鼻臨床*, 補**87**, 1(1996)
- 14)前迫賢一他: バイエル薬品社内資料(モルモット鼻アレルギーモデルを用いた鼻粘膜反応に対する検討) (1993)
- 15)広中 隆他: *薬理と治療*, **24**(5), 159(1996)
- 16)Narita, S.: *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **109**, 161(1996)
- 17)Kuo Hsin, C. et al.: バイエル薬品社内資料(種々の受容体に対する結合特異性ならびに酵素阻害活性の検討) (1996)
- 18)Theis, J. G. W. et al.: *Biochem. Pharmacol.*, **44**(3), 495(1992)
- 19)Mckenniff, M. G. et al.: *Br. J. Pharmacol.*, **104**, 585(1991)
- 20)Perzborn, E. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **39**(II), 12, 1522(1989)
- 21)Sugimoto, H. et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **305**(1), 347(2003)
- 22)Shichijo, M. et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **307**(2), 518(2003)
- 23)Yoshimura-Uchiyama, C. et al.: *Clin. Exp. Allergy*, **34**, 1283(2004)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

\*\* バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

\*\* ■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先  
バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398