

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

アレルギー性結膜炎治療剤  
日本薬局方 トラニラスト点眼液  
**リザベン<sup>®</sup>点眼液0.5%**  
**RIZABEN<sup>®</sup>Eye Drops 0.5%**

剤形	点眼液
規格・含量	1mL 中日局トラニラスト 5mg 含有
一般名	和名：トラニラスト（JAN） 洋名：Tranilast（JAN, INN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造・輸入承認年月日：2007年 1月19日 薬価基準収載年月日：2007年 6月15日 発売年月日：2007年 6月25日 ※リザベン点眼液（旧製品名）として1995年12月6日販売開始
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>キッセイ薬品工業株式会社</b>
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL.: FAX.:

# IF 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

### 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

### 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の特徴及び有用性	1	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	2	
(3) 名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1) 和名 (命名法)	2	
(2) 洋名 (命名法)	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名 (命名法)	2	
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	
7. CAS 登録番号	2	
III. 有効成分に関する項目		
1. 有効成分の規制区分	3	
2. 物理化学的性質	3	
(1) 外観・性状	3	
(2) 溶解性	3	
(3) 吸湿性	3	
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	3	
(5) 酸塩基解離定数	3	
(6) 分配係数	3	
(7) その他の主な示性値	3	
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	
4. 有効成分の確認試験法	4	
5. 有効成分の定量法	4	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	5	
(1) 投与経路	5	
(2) 剤形の区別, 規格及び性状	5	
(3) 製剤の物性	5	
(4) 識別コード	5	
(5) 無菌の有無	5	
2. 製剤の組成	5	
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	5	
(2) 添加物	5	
3. 製剤の各種条件下における安定性	6	
4. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	6	
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	
7. 製剤中の有効成分の定量法	6	
8. 容器の材質	6	
9. 刺激性	6	
10. その他	6	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	7	
2. 用法及び用量	7	
3. 臨床成績	7	
(1) 臨床効果	7	
(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験	7	
(3) 探索的試験: 用量反応探索試験	7	
(4) 検証的試験	8	
1) 無作為化平行用量反応試験	8	
2) 比較試験	8	
3) 安全性試験	8	
4) 患者・病態別試験	8	
(5) 治療的使用	8	
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	8	
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	8	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9	
2. 薬理作用	9	
(1) 作用部位・作用機序	9	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	9	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	12	
(1) 治療上有効な血中濃度	12	
(2) 最高血中濃度到達時間	12	
(3) 通常用量での血中濃度	12	
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	12	
2. 薬物速度論的パラメータ	13	
(1) 吸収速度定数	13	
(2) バイオアベイラビリティ	13	
(3) 消失速度定数	13	
(4) クリアランス	13	
(5) 分布容積	13	
(6) 血漿蛋白結合率	13	
3. 吸収	13	
4. 分布	14	
(1) 血液-脳関門通過性	14	
(2) 胎児への移行性	14	
(3) 乳汁中への移行性	14	
(4) 髄液への移行性	14	
(5) その他の組織への移行性	14	
5. 代謝	15	
(1) 代謝部位及び代謝経路	15	

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 .....	15
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	15
6. 排泄 .....	16
(1) 排泄部位 .....	16
(2) 排泄率 .....	16
(3) 排泄速度 .....	16
7. 透析等による除去率 .....	17
(1) 腹膜透析 .....	17
(2) 血液透析 .....	17
(3) 直接血液灌流 .....	17

#### 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 .....	18
2. 禁忌内容とその理由 .....	18
3. 効能・効果に関連する使用上の注意と その理由 .....	18
4. 用法・用量に関連する使用上の注意と その理由 .....	18
5. 慎重投与内容とその理由 .....	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法 .....	18
7. 相互作用 .....	18
(1) 併用禁忌とその理由 .....	18
(2) 併用注意とその理由 .....	18
8. 副作用 .....	19
(1) 副作用の概要 .....	19
1) 重大な副作用と初期症状 .....	19
2) その他の副作用 .....	19
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	19
(3) 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 .....	20
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法 .....	21
9. 高齢者への投与 .....	21
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 .....	21
11. 小児等への投与 .....	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	21
13. 過量投与 .....	21
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等) .....	21
15. その他の注意 .....	21
16. その他 .....	21

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理 .....	22
2. 毒性 .....	22
(1) 単回投与毒性試験 .....	22
(2) 反復投与毒性試験 .....	22

(3) 生殖発生毒性試験 .....	22
(4) その他の特殊毒性 .....	23

#### X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限 .....	24
2. 貯法・保存条件 .....	24
3. 薬剤取扱い上の注意点 .....	24
4. 承認条件 .....	24
5. 包装 .....	24
6. 同一成分・同効薬 .....	24
7. 国際誕生年月日 .....	24
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号 .....	24
9. 薬価基準収載年月日 .....	24
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	24
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容 .....	24
12. 再審査期間 .....	24
13. 長期投与の可否 .....	25
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード .....	25
15. 保険給付上の注意 .....	25

#### XI. 文献

1. 引用文献 .....	26
---------------	----

#### XII. 参考資料

主な外国での発売状況 .....	28
リザベン点眼液 0.5% 配合変化表 .....	29

#### XIII. 備考

その他の関連資料 .....	33
----------------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

リザベン（一般名：トラニラスト）はナンテン配糖体の抗アレルギー作用に関する研究から開発したアレルギー性疾患治療剤である。トラニラストは肥満細胞、各種炎症細胞からのケミカルメディエーターの遊離抑制、及びサイトカイン（ $TGF-\beta_1$ ）、活性酸素の産生あるいは遊離抑制作用を有している。1982年経口抗アレルギー剤として、世界で初めて気管支喘息の適応を取得し、ついで1985年よりアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、1993年よりケロイド・肥厚性癬痕の適応を取得し、発売されている。

このトラニラストを主成分とする点眼液の製剤化を行い、アレルギー性結膜炎に対する有用性を検討した結果、その有用性が認められ、1995年9月に承認、同年12月に発売となった。

また、5,622例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2005年3月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

医療事故防止の観点から、含有量を表示した販売名「リザベン点眼液0.5%」が2007年1月に承認された。

また、第十六改正日本薬局方第一追補に「トラニラスト点眼液」が収載された。

### 2. 製品の特徴及び有用性

1. 季節性及び通年性のアレルギー性結膜炎に効果を示す点眼液である。
2. pH7.0～8.0、浸透圧比0.9～1.1の点眼液である。
3. ケミカルメディエーター（ヒスタミン、ロイコトリエン等）の遊離を抑制する（*in vitro*）。
4. 副作用発現率は1.21%（72/5,951例）であった。

主な副作用は刺激感・しみる22件（0.37%）、眼瞼炎12件（0.20%）、眼そう痒感12件（0.20%）、眼瞼皮膚炎8件（0.13%）などであった。（再審査終了時）

## II. 名称に関する項目

1. 販売名

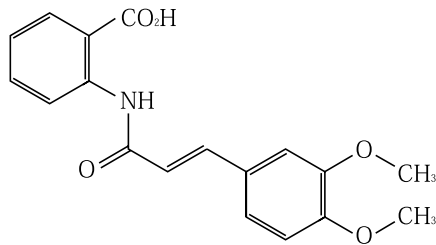
- (1) 和名：リザベン点眼液 0.5%
- (2) 洋名：RIZABEN Eye Drops 0.5%
- (3) 名称の由来

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)：トラニラスト (JAN)
- (2) 洋名 (命名法)：Tranilast (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>  
分子量：327.33

5. 化学名 (命名法)

2- {[ (2E)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl) prop-2-enoyl] amino} benzoic acid

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発記号：N - 5'

7. CAS 登録番号

53902-12-8

### III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、光によって徐々に淡い黄褐色となる。  
結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

溶媒	日本薬局方の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	溶けやすい
アセトニトリル	溶けにくい
メタノール	溶けにくい
エタノール (99.5)	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 207 ~ 210°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 約 3.7 (分配係数法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル

$\lambda_{\max}$ : 335nm ( $\epsilon$ : 33000) (メタノール溶液: 1 → 200000)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

本品は室温放置下において36か月安定であり、高温、高湿に対しても安定であるが、光による虐待では分解物が検出され、含量低下がみられた。したがって、トラニラストは光に注意して保存すれば3年間は安定である。

(2) 強制分解による生成物

各種条件下で虐待して生成するトラニラストの分解物を検索した結果、熱分解物1個、光分解物4個及び加水分解物3個を確認した。

4. 有効成分の確認試験法

日局「トラニラスト」による。

5. 有効成分の定量法

日局「トラニラスト」による。



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

- (1) 投与経路  
点眼
- (2) 剤形の区別, 規格及び性状  
区別: 点眼液  
規格: 1mL 中日局トラニラスト 5mg 含有  
性状: 微黄色澄明な液
- (3) 製剤の物性  
pH: 7.0 ~ 8.0  
浸透圧比: 0.9 ~ 1.1 (0.9%生理食塩液に対する比)
- (4) 識別コード  
キャップの上部に KISSEI と記載
- (5) 無菌の有無  
無菌製剤

### 2. 製剤の組成

- (1) 有効成分 (活性成分) の含量  
1mL 中日局トラニラスト 5mg 含有  
(1 瓶 5mL 中に日局トラニラスト 25mg)
- (2) 添加物
  - 緩衝剤           ホウ酸, ホウ砂
  - 溶解補助剤      ポビドン, ポリソルベート 80
  - 保存剤           ベンザルコニウム塩化物
  - 安定化剤         エデト酸ナトリウム水和物

3. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃, 75% RH	3 か月	ポリプロピレン容器 (黄色)	変化なし
5℃	1 か月	ポリプロピレン容器 (黄色)	変化なし

光安定性

「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成9年5月28日薬審第422号)に準じて光安定性試験を実施した結果、以下のとおりであった。

包装形態	光源	品質確保可能な 総照度	トラニラスト 含量	500lxで1日8時間曝 光した場合の品質確保日数
ヌードボトル	D65 ランプ	30 万 lx・hr	96%	75 日 (2.5 か月)
ラベル付ボトル		120 万 lx・hr	96%	300 日 (10 か月)

病院薬局及び住宅の照明基準は、JISの基準でそれぞれ300～750lx及び150～750lxとされる。

また、日本薬剤師会では、病院薬局での医薬品の光への曝露は、蛍光灯下、平均500lxで1日約8時間と考えている。

4. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

巻末の「リザベン点眼液0.5%配合変化表」参照

5. 混入する可能性のある夾雑物

熱及び光の分解物のうち同定できたものは、アントラニル酸、3,4-ジメトキシケイヒ酸、3,4-ジメトキシベンズアルデヒド、N-13, N-14, cis-N-5'であった。

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「トラニラスト点眼液」による。

7. 製剤中の有効成分の定量法

日局「トラニラスト点眼液」による。

8. 容器の材質

ボトル：ポリプロピレン  
キャップ：ポリプロピレン  
中 栓：ポリエチレン

9. 刺激性

雄ウサギの片眼にトラニラスト点眼液50μLを1日8回7日間又は1日4回30日間点眼して前眼部刺激性を検査したところ、いずれにおいても異常はみられなかった<sup>1)</sup>。

10. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

アレルギー性結膜炎

### 2. 用法及び用量

通常、1回1～2滴を1日4回（朝，昼，夕方及び就寝前）点眼する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果<sup>2～7)</sup>

国内で実施された二重盲検比較試験を含むアレルギー性結膜炎に対する臨床試験成績の有効率は、中等度改善以上で70.9% (175/247例)であった。

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>8)</sup>

健康成人男子12例を対象にトラニラスト点眼液（0.25%及び0.5%点眼液）の安全性を二重盲検法で比較検討した。

1日点眼試験は、片眼に0.25%、他眼に0.5%点眼液を1回2滴、1日3回点眼した。その結果、自覚症状、他覚的所見、眼検査等に異常は認められなかった。

連続点眼試験は、1週間の休薬の後、片眼に0.25%、他眼に0.5%点眼液を1回2滴、1日5回、14日間連続点眼した。その結果、自覚症状、他覚的所見、眼検査等に異常は認められなかった。点眼直後の自覚症状として軽微な刺激感の発生在認められた。その発現頻度は0.25%点眼液で1.7%、0.5%点眼液で5.4%であった。

1回点眼試験、連続点眼試験において、眼の自覚症状、他覚的所見、眼検査等に異常は認められなかった。

野崎尚志：眼科臨床医報，87(3)，538-542，1993。

注) 本剤の用法・用量は「通常、1回1～2滴を1日4回（朝，昼，夕方及び就寝前）点眼する。」である。

#### (3) 探索的試験：用量反応探索試験<sup>2)</sup>

アレルギー性結膜炎59例、花粉症2例、春季カタル1例、計62例を対象に、トラニラスト点眼液0.25%（30例）又は0.5%（32例）の2用量で有効性、安全性を検討した。用法・用量は1回1～2滴、1日4回（朝，昼，夕方及び就寝前）で、原則として4週間点眼した。

その結果、中等度改善以上は0.25%群43.3%、0.5%群75.0%と0.5%群が有意に高い改善率を示した。副作用は0.25%群で眼瞼炎1例、0.5%群で刺激感1例を認めたが、いずれも投与中止により回復した。視力、眼圧などの眼検査、臨床検査では異常は認めなかった。以上、アレルギー性結膜炎などに対するトラニラスト点眼液の有用性は、0.5%濃度が0.25%濃度に比べて有意に優れていることが示された。

三國郁夫ほか：臨床医薬，8(12)，2819-2829，1992。

注) 本剤の効能・効果は「アレルギー性結膜炎」であり、用法・用量は「通常、1回1～2滴を1日4回（朝，昼，夕方及び就寝前）点眼する。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験<sup>3)</sup>

アレルギー性結膜炎 121 例, 春季カタル 12 例の計 133 例を対象にトラニラスト点眼群 (72 例) とプラセボ点眼群 (61 例) で二重盲検法により比較試験を行った。用法・用量は 1 回 1～2 滴, 1 日 4 回, 4 週間点眼した。

その結果, 中等度改善以上はトラニラスト群 67.1%, プラセボ群 36.1% で, 有意差が認められた。副作用はトラニラスト群で軽度の眼瞼炎 1 例, 中等度の角膜上皮びらん 1 例が認められたが, 眼瞼炎は投与中止により数日で消失し, 角膜上皮びらんは無処置で継続終了し, 終了後消失した。有用以上はトラニラスト群 65.3%, プラセボ群 36.1% で, トラニラスト群で有意に優れていた。

湯浅武之助ほか: 臨床医薬, 9 (1), 53-67, 1993.

注) 本剤の効能・効果は「アレルギー性結膜炎」である。

##### 2) 比較試験<sup>9)</sup>

I 型アレルギーの関与が明らかなアレルギー性結膜炎及び春季カタル, 総症例は 205 例を対象として, トラニラスト点眼液 (1mL 中トラニラスト 5mg 含有) の有効性, 安全性及び有用性を DSCG 点眼液 (1mL 中 DSCG20mg 含有) を対照薬とした多施設二重盲検比較試験で検討した。用法・用量は 1 回 1～2 滴, 1 日 4 回, 4 週間とした。その結果, トラニラスト点眼液の有用性が認められた。

三國郁夫ほか: 臨床医薬, 9 (3), 669-683, 1993.

##### 3) 安全性試験 (長期投与試験)

該当しない

<参考><sup>10)</sup>

春季カタル 22 例に対するトラニラスト点眼液の安全性と有用性を長期投与により検討した。用法・用量は, 1 回 1～2 滴, 1 日 4 回 (朝・昼・夕・就寝前), 12 週間とした。その結果, 22 例全例に副作用あるいは臨床検査値の異常変動を示した症例はなかった。また, トラニラスト点眼液単独投与にて中等度改善以上は 62.5% であった。

小暮文雄ほか: 臨床医薬, 9 (2), 429-441, 1993.

注) 本剤の効能・効果は「アレルギー性結膜炎」である。

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (5) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査で, 有効性解析対象症例 5,473 例における有効率は 69.1% であった。一方, 安全性解析対象症例 5,622 例中 67 例 83 件に副作用が認められ, 副作用発現率は 1.19% であった。

2001 年 12 月に再審査申請を行った結果, 薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

##### 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

クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェンフマル酸塩、アンレキサノクス、ペミロラストカリウム など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

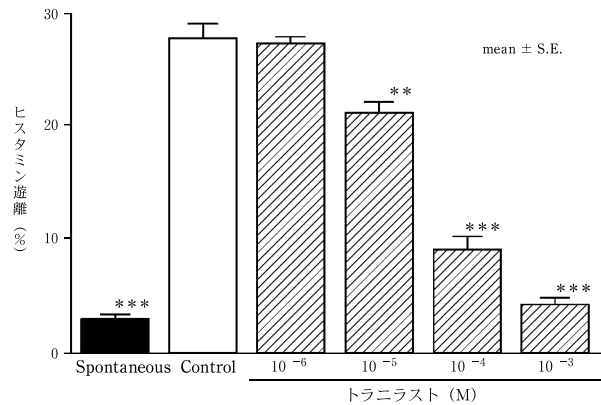
作用部位：眼結膜

作用機序：抗原刺激による肥満細胞及び各種炎症細胞からのケミカルメディエーター（ヒスタミン、ロイコトリエン等）の遊離を抑制することにより、抗アレルギー作用を示す (*in vitro*)<sup>11~19)</sup>。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① ヒスタミン遊離抑制作用 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

ラットモノクローナル抗 DNP-As IgE 抗体により感作したラットの腹腔及び胸腔から分離した肥満細胞を抗原誘発 (DNP-As) し、ヒスタミン量を測定したところ、トラニラストは  $10^{-5}$ M 以上の濃度で濃度依存的にヒスタミン遊離を抑制した。



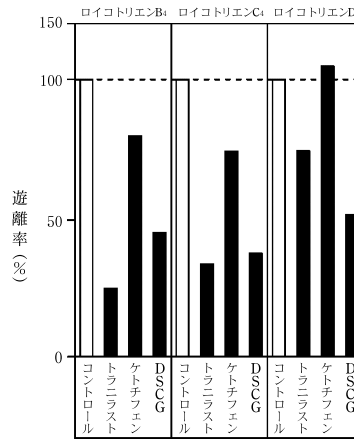
\*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  (student's t-test)

$$\text{ヒスタミン遊離 (\%)} = \frac{[\text{上澄に遊離されたヒスタミン量}]}{[\text{上澄に遊離されたヒスタミン量}] + [\text{細胞中に残ったヒスタミン量}]} \times 100$$

ラット精製肥満細胞からのヒスタミン遊離に対するトラニラストの抑制作用

② ロイコトリエン遊離抑制作用 (*in vitro*)<sup>20)</sup>

ダニ抗原で受動的に感作したヒト肺切片を抗原刺激した際に遊離するロイコトリエン B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> に対する各種薬剤 (各 10 μg/mL) の影響を検討した結果, トラニラストはロイコトリエン B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> の遊離を抑制した。

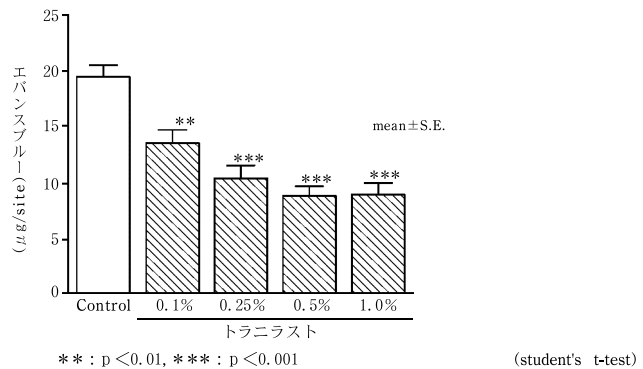


ヒト肺切片からのロイコトリエンB<sub>4</sub>,C<sub>4</sub>,D<sub>4</sub>遊離に対するトラニラストの抑制作用

③ 血管透過性亢進抑制作用

1) ラット<sup>21)</sup>

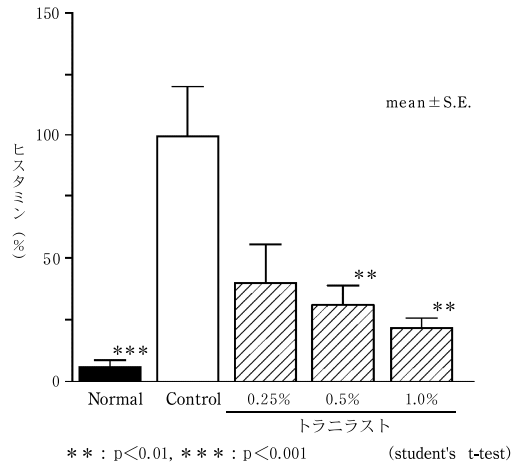
卵白アルブミン感作ラットから得た抗血清でラットの上眼瞼結膜を受動感作し, 卵白アルブミンと色素 (エバンスブルー) 混合液を静脈内注射してアレルギー反応を惹起させ, 上眼瞼への色素の漏出量を測定したところ, トラニラスト点眼液は用量依存的な抑制効果を示した。



アレルギー性結膜炎モデル(ラット)における上眼瞼への色素(エバンスブルー)漏出量に対するトラニラスト点眼液の抑制作用

2) モルモット<sup>19,22)</sup>

モルモット抗卵白アルブミン血清を用いて受動感作したモルモットに抗原を点眼することによりアレルギー反応を惹起させ、涙液中の色素漏出量及びヒスタミン量を測定したところ、トラニラスト点眼液は用量依存的な抑制効果を示し、その効果は点眼後6時間まで持続した。



アレルギー性結膜炎モデル(モルモット)における涙液中ヒスタミンに対するトラニラスト点眼液の抑制作用

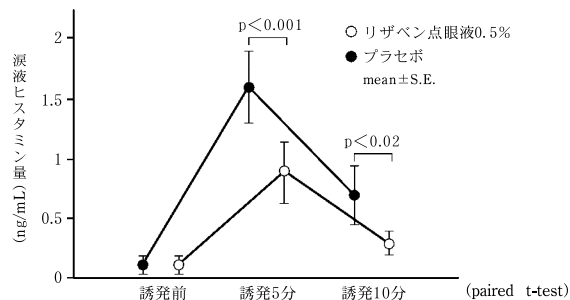
④ 炎症性細胞浸潤抑制効果 (モルモット)<sup>22)</sup>

モルモット抗卵白アルブミン血清を用いて受動感作したモルモットに抗原を点眼することによりアレルギー反応を惹起させ、30分後の結膜組織像を確認したところ、トラニラスト点眼液は炎症性細胞の浸潤を抑制した。

[臨床薬理]

涙液中ヒスタミン遊離抑制作用<sup>23)</sup>

無症状期のスギ花粉症患者12例にリザベン点眼液0.5%を点眼後、スギ花粉エキスを点眼してアレルギー反応を誘発し、涙液中のヒスタミン量を測定した。その結果、リザベン点眼液0.5%は涙液中のヒスタミン遊離抑制に対して有意な効果を示した。抑制率は、誘発5分後で49.9%、誘発10分後で62.5%であった。



スギ花粉症患者におけるアレルギー反応誘発後の涙液中ヒスタミンに対するリザベン点眼液0.5%の抑制作用

## 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

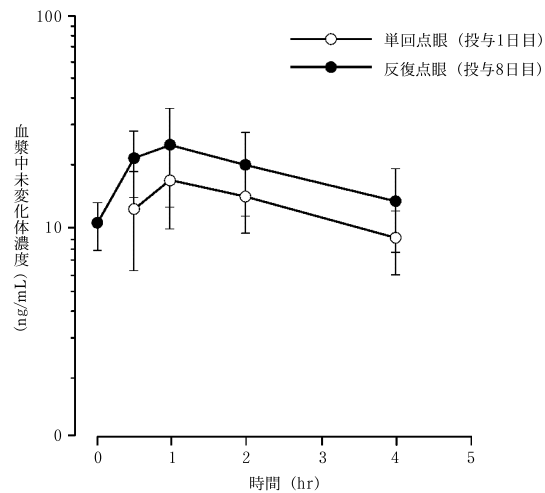
該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

1 時間後 (健康成人, 単回点眼時)

#### (3) 通常用量での血中濃度<sup>24)</sup>

リザベン点眼液 0.5% を健康成人男子 6 名の両眼に 2 滴ずつ単回点眼し, 30 分, 1, 2, 4 時間後における血漿中の未変化体濃度を HPLC 法で測定した。単回点眼に比し反復点眼 (1 日 4 回投与 8 日目) では血漿中未変化体濃度は若干上昇したが  $T_{1/2}$  及び  $T_{max}$  には変化がみられなかった。(2. 薬物速度論的パラメータ参照)



血漿中トラニラストの未変化体濃度の推移

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし



## 2. 薬物速度論的パラメータ

健康成人男子6名にリザベン点眼液0.5%を単回点眼（両眼に2滴ずつ）したところ、約1時間後に血漿中未変化体濃度は最高値（平均17.8ng/mL）を示した。

また反復点眼後（1日4回投与8日目）の最高血中濃度は25.0ng/mLであった。血中からの消失半減期は単回点眼で3.6時間、反復点眼で3.9時間であった<sup>24)</sup>。

速度論的パラメータ

	単回点眼 (1回投与)	反復点眼 (8日間投与)
T <sub>max</sub> (hr)	1.2 ± 0.4	0.8 ± 0.3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	17.8 ± 7.1	25.0 ± 12.2
AUC <sub>0~4hr</sub> (ng·hr/mL)	50.8 ± 17.6	75.6 ± 31.3
T <sub>1/2</sub> (hr)	3.6 ± 1.3	3.9 ± 1.2

n = 6, 平均値±標準偏差

### (1) 吸収速度定数

該当資料なし

### (2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

81.7% (ヒト, 5mg/kg 経口投与2時間後)

## 3. 吸収

該当資料なし

<参考><sup>25)</sup>

### 1) ウサギ

0.5% <sup>14</sup>C-トラニラスト点眼液を雄性ウサギの両眼に20μLずつ点眼投与したところ、血漿中放射能は速やかに上昇し投与30分後には最高濃度(0.023μg/mL)に達し、以後二相性に減衰し、各々の半減期は1.6時間、65時間であった。

### 2) モルモット

雄性モルモットの両眼に0.5%トラニラスト点眼液を20μLずつ点眼投与したところ、血漿中未変化体濃度は投与1時間後に最高濃度(0.138μg/mL)に達した後、半減期1.9時間及び13.0時間で二相性に減衰した。

#### 4. 分布

該当資料なし

<参考><sup>25)</sup>

##### 1) ウサギ

雄性ウサギの両眼に0.5% <sup>14</sup>C-トラニラスト点眼液を20  $\mu$ Lずつ点眼投与し眼内組織への分布を調べたところ、結膜及び角膜に高濃度に分布していた。これらに次いで虹彩、毛様体、強膜に比較的多く分布していたが、水晶体、硝子体、網膜及び視神経への分布量は少なかった。これらの組織からの消失は、ほぼ血漿と同様な速度を示した。

##### 2) モルモット

雄性モルモットの両眼に0.5%トラニラスト点眼液を20  $\mu$ Lずつ点眼投与し、角膜、結膜及び血漿中の未変化体濃度を調べたところ、結膜は15分後に、角膜では4時間後に最高濃度に達した。その後は血漿とほぼ同様な半減期で消失した。

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考><sup>26)</sup>

妊娠11日目のマウスに<sup>14</sup>C-トラニラスト(20mg/kg)を経口投与すると胎盤及び胎児への放射能分布は投与10~20分後に最高を示した。投与20分後における母体血漿中濃度との比較では胎盤で1/7、胎児で1/80と胎盤通過性は低く、胎児移行はごくわずかであった。

#### (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考><sup>27)</sup>

母ラットに<sup>14</sup>C-トラニラスト(20mg/kg)を経口投与し、所定時間毎に1時間授乳させて乳仔の胃内容物中の放射能を測定した。母乳への放射能の移行は投与後12時間目まで増加した。以後漸減したが、投与後24時間目においても低下はわずかであった。

#### (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

該当資料なし

<参考> <sup>25)</sup>

雄性ウサギに 0.5% <sup>14</sup>C-トラニラスト点眼液を 20  $\mu$ L ずつ点眼投与したところ未変化体が約 80% とその多くを占め、その他に 4 位の脱メチル化とそれに続く硫酸抱合体が認められた。また投与 24 時間以内に尿中に 24.3% が排泄され、このうちの 78.3 ~ 84.9% が未変化体, 6.7 ~ 7.1% が N-3, 8.1 ~ 15% が N-3S であった。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 <sup>28,29)</sup>

ヒト肝ミクロソーム及び P450 発現系ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果、トラニラストの酸化的代謝反応は CYP2C9, CYP2C18, CYP2C8, CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6 で確認され、主として CYP2C9 が代謝に関与することが示された。

### (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

<参考> <sup>30)</sup>

N-3 のラット Homologous PCA への影響を調べた結果、トラニラストとほぼ同程度の抑制を示した。しかし N-3 はラットにおいてはほとんどが抱合型で存在し、遊離型は血漿中では少なかった。また、ヒトにおいても血漿中では極少量しか検出されなかった。従って、トラニラスト投与におけるラット PCA の抑制やヒトでの臨床効果発現への N-3 の関与は少ないと思われた。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

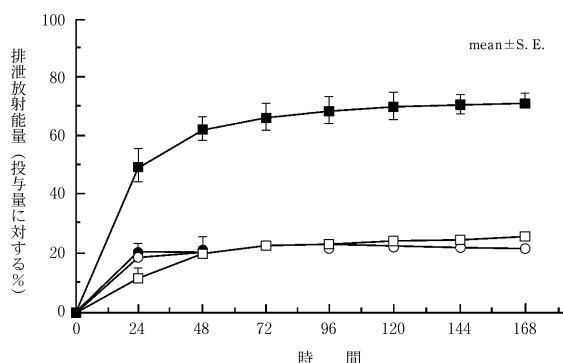
## 6. 排泄

該当資料なし

<参考>

### 1) 単回投与

雄性ラットに0.5%  $^{14}\text{C}$ -トラニラスト点眼液を両眼に10  $\mu\text{L}$ ずつ単回点眼投与したところ、投与24時間以内に投与放射能の19.4%が尿に、また11.6%が糞に、18.5%が呼気中に排泄され、合わせて49.5%が回収された。そして投与168時間までには尿に24.2%、糞に25.0%そして呼気中には22.2%の合わせて71.3%の排泄が認められた<sup>31)</sup>。



ラットに $^{14}\text{C}$ -トラニラスト点眼液20  $\mu\text{L}$ 点眼投与後の尿(●), 糞(□), 呼気中(○)及び総計(■)排泄率の推移

雄性ウサギに0.5%  $^{14}\text{C}$ -トラニラスト点眼液を両眼に20  $\mu\text{L}$ ずつ単回点眼投与したところ、投与24時間以内に投与放射能の24.3%が尿に、また6.5%が糞に、51.6%が呼気中に排泄され、合わせて82.4%が回収された。また72時間以内に尿中28.1%、糞中に11.1%、呼気中に56.0%が排泄され、累積排泄率は95.3%であった<sup>25)</sup>。

### 2) 反復投与

雄性ウサギに0.5%  $^{14}\text{C}$ -トラニラスト点眼液を1日1回両眼に20  $\mu\text{L}$ ずつ7日間連続点眼投与し、各々投与24時間後及び7回の投与終了後168時間までの投与放射能を測定したところ、1回投与後24時間以内に尿には24.2%、糞中7.1%、呼気中には53.1%の合わせて84.4%が排泄された。7回投与終了後もこの排泄割合には大きな変化はなく、7回投与後24時間までに尿、糞そして呼気中に投与放射能の各々の26.5%、10.2%、及び57.3%の合わせて94.1%が排泄された<sup>25)</sup>。

#### (1) 排泄部位

該当資料なし

#### (2) 排泄率

該当資料なし

#### (3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析  
該当資料なし
- (2) 血液透析  
該当資料なし
- (3) 直接血液灌流  
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

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・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重症例には本剤単独では十分な効果が得られないので、他の適切な治療法への切替えあるいはそれとの併用を考慮し、本剤のみを漫然と長期に使用しないこと。

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

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

トラニラスト点眼液が投与された5,951例中、副作用が報告されたのは72例(1.21%)88件であった。その主なものは、刺激感・しみる22件(0.37%)、眼瞼炎12件(0.20%)、眼そう痒感12件(0.20%)、眼瞼皮膚炎8件(0.13%)などであった。(再審査終了時)

#### 1) 重大な副作用とその初期症状

該当しない

#### 2) その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満
過敏症 <sup>注)</sup>	接触性皮膚炎(眼周囲)	眼瞼皮膚炎, 眼瞼炎
眼	結膜充血, 眼瞼腫脹	刺激感, そう痒感

注)：発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

#### 副作用発現状況

	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
調査症例数	329例	5,622例	5,951例
副作用発現症例数	5例	67例	72例
副作用発現件数	5件	83件	88件
副作用発現症例率	1.52%	1.19%	1.21%

#### 副作用の種類別一覧

副作用の種類	発現件数(%) (但し器官分類別の項は発現例数(%))		
	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
視覚障害	3(0.91)	46(0.82)	49(0.82)
眼瞼炎	1(0.30)	11(0.20)	12(0.20)
眼瞼皮膚炎	1(0.30)	7(0.12)	8(0.13)
角膜びらん	1(0.30)	2(0.04)	3(0.05)
眼そう痒感		12(0.21)	12(0.20)
眼脂		3(0.05)	3(0.05)
角膜上皮剥離		1(0.02)	1(0.02)
結膜充血		5(0.09)	5(0.08)
結膜濾胞		1(0.02)	1(0.02)
眼の異物感		2(0.04)	2(0.03)
眼瞼腫脹		2(0.04)	2(0.03)
結膜浮腫		1(0.02)	1(0.02)
眼瞼浮腫		1(0.02)	1(0.02)
眼瞼発赤		1(0.02)	1(0.02)
点状表層角膜炎		2(0.04)	2(0.03)
角膜上皮炎		1(0.02)	1(0.02)
結膜下出血		1(0.02)	1(0.02)
眼内異和感		2(0.04)	2(0.03)
麦粒腫		1(0.02)	1(0.02)
マイボーム腺炎		1(0.02)	1(0.02)
呼吸器系障害		1(0.02)	1(0.02)
咽頭痛		1(0.02)	1(0.02)
適用部位障害	2(0.61)	23(0.41)	25(0.42)
刺激感・しみる	2(0.61)	20(0.36)	22(0.37)
眼痛(刺激感)		5(0.09)	5(0.08)

(3) 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

背景要因別副作用

	背景要因	症例数	副作用例数 (%)
全 体		5,622	67 (1.19)
性 別	男 性	1,776	22 (1.24)
	女 性	3,846	45 (1.17)
年 齢	1 歳以上～ 15 歳未満	947	8 (0.84)
	15 歳以上～ 65 歳未満	3,352	44 (1.31)
	65 歳以上～ 94 歳	1,323	15 (1.13)
妊 娠	無 し	3,826	45 (1.18)
	有 り	8	0 (0.00)
	不明・未記載	12	0 (0.00)
病 態	季節性	2,409	32 (1.33)
	非季節性	1,445	15 (1.04)
	不明・未記載	1,768	20 (1.13)
重症度	軽 症	2,513	35 (1.39)
	中等症	2,893	30 (1.04)
	重 症	215	2 (0.93)
	不明・未記載	1	0 (0.00)
合併症 (眼疾患)	無 し	3,894	38 (0.98)
	有 り	1,728	29 (1.68)
	不明・未記載	0	0
	白内障	661	11 (1.66)
	眼瞼の炎症	215	8 (3.72)
	緑内障	220	2 (0.91)
	角膜炎	139	6 (4.32)
その他の網膜の障害	142	1 (0.70)	
合併症 (全身)	無 し	3,567	35 (0.98)
	有 り	1,846	30 (1.63)
	不明・未記載	209	2 (0.96)
	アレルギー性鼻炎	1,044	12 (1.15)
	アトピー性皮膚炎	247	7 (2.83)
	気管支喘息	122	3 (2.46)
	その他のアレルギー疾患	32	2 (6.25)
	腎疾患	18	1 (5.56)
	肝疾患	23	0 (0.00)
	糖尿病	168	3 (1.79)
	高血圧	302	6 (1.99)
その他	199	5 (2.51)	
投与期間	1 日～ 7 日	285	23 (8.07)
	8 日～ 14 日	714	8 (1.12)
	15 日～ 21 日	569	9 (1.58)
	22 日～ 30 日	916	8 (0.87)
	31 日～ 60 日	2,032	13 (0.64)
	61 日～ 90 日	680	4 (0.59)
	91 日～ 120 日	272	0 (0.00)
	121 日～ 180 日	110	1 (0.91)
	181 日～ 257 日	36	0 (0.00)
	不明・未記載	8	1 (12.50)
併用薬	無 し	1,611	21 (1.30)
	有 り	4,011	46 (1.15)
	不明・未記載	0	0
	眼疾患治療薬		
	ステロイド	2,406	22 (0.91)
	抗生物質	68	1 (1.47)
	抗菌剤	316	4 (1.27)
	眼疾患治療薬以外のみ		
ステロイド	44	1 (2.27)	
抗アレルギー剤	180	1 (0.56)	
点鼻剤	67	0 (0.00)	

使用成績調査 (1995 年 9 月 29 日～ 2001 年 9 月 28 日) における集計



(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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。

9. 高齢者への投与

使用成績調査において、リザベン点眼液 0.5% が投与された 65 歳以上の高齢者において 1.13% (15 例 /1,323 例中) の副作用が認められている。15 歳以上 65 歳未満の患者における副作用 1.31% (44 例 /3,352 例中) に比べ、発現率が高くなる傾向は認められなかった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦（特に約 3 カ月以内）又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[動物実験（マウス）で、本剤の経口大量投与により、骨格異常例の増加が認められている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

使用成績調査において、リザベン点眼液 0.5% が投与された 1 歳以上 15 歳未満の小児において 0.84% (8 例 /947 例中) の副作用が認められている。15 歳以上 65 歳未満の患者における副作用 1.31% (44 例 /3,352 例中) に比べ、発現率が高くなる傾向は認められなかった。

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. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

適用上の注意

- (1) 投与経路：点眼用에만使用すること。
- (2) 点眼時：容器の先端が直接目に触れないように注意すること。  
眼周囲等に流出した液は拭き取ること。

取扱い上の注意

本剤を冷蔵庫等で保存すると、結晶が析出することがあるので避けること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

中枢神経系、呼吸循環器系、消化器系、泌尿生殖器系などに対してトラニラストは特記すべき作用を示さなかった<sup>32~35)</sup>。

角膜反射に対する作用はウサギ、モルモットを用いて、また瞳孔径に対する作用はモルモットを用いて検討した。その結果、いずれの試験においてもトラニラスト点眼液の影響を認めなかった。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>36,37)</sup>

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)

	マウス		ラット		ウサギ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	780	680	1,600	1,100	2,740	2,625
皮下	2,630	2,820	3,630	3,060	-	-
腹腔内	410	385	405	395	-	-

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) 亜急性毒性<sup>36,38)</sup>

SLC-Wistar 系ラット 1 群雌雄各 15 匹を用い、トラニラスト 200, 400, 800mg/kg、及び、ビーグル犬雌雄各 16 匹を用い、トラニラスト 20, 60, 180mg/kg を 5 週間経口投与した。その結果、ラット及びイヌとも高用量で、体重増加の抑制、軽度の貧血などが認められたのみで、病理組織学的にも薬物投与に起因した変化はなかった。変化のみられた所見も休薬により速やかに回復した。

##### 2) 慢性毒性<sup>39,40)</sup>

SLC-Wistar 系ラット 1 群雌雄各 15 匹を用い、トラニラスト 62.5, 125, 250, 500mg/kg を 26 週間、及び、ビーグル犬 1 群雌雄各 3 匹を用い、トラニラスト 20, 40, 80mg/kg を 52 週間経口投与した。その結果、高用量では体重増加の抑制、軽度の貧血などが認められたが病理所見を含めその他異常所見はなかった。変化のみられた所見も、休薬により速やかに回復した。

#### (3) 生殖発生毒性試験<sup>41~46)</sup>

JCL-ICR 系マウス (トラニラスト 5 ~ 600mg/kg 経口投与)、JCL-Sprague-Dawley 系ラット (トラニラスト 10 ~ 600mg/kg 経口投与)、ウサギ (トラニラスト 50 ~ 750mg/kg 経口投与) を用い、胎仔及び生殖機能に対する影響を調べた。その結果、マウスの高投与量群で骨格異常仔数が増加したほかは、ラット、ウサギとも催奇形性作用はなく、生殖能力、分娩、新生仔の発育にも影響はなかった。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 抗原性試験<sup>35,47～49)</sup>

抗原性に関する試験，突然変異原性に関する試験，及び染色体に関する試験のいずれにおいても異常は認められなかった。また，溶血性に関しても異常は認められなかった。

##### 2) 癌原性試験<sup>50,51)</sup>

SD系ラット（トラニラスト 25, 50, 100mg/kg, 24 か月間経口投与）及び CD-1 系マウス（トラニラスト 25, 100, 400mg/kg, 21 か月間経口投与）を用いた癌原性試験を実施した結果，いずれの試験においても癌原性は認められなかった。

##### 3) 点眼毒性<sup>1)</sup>

ウサギを用いた短期頻回点眼試験（トラニラスト 0.25, 0.5, 1.0%, 1 時間間隔で 1 日 8 回, 1 回 0.05mL, 7 日間点眼）及び長期点眼試験（トラニラスト 0.25, 0.5, 1.0%, 1 日 4 回, 1 回 0.05mL, 30 日間点眼）では，一般毒性試験における諸検査に加えて前眼部刺激性検査，角膜上皮障害性検査及び瞬目回数測定などの眼科学的諸検査を実施したが，いずれの検査からも眼刺激性は認められなかった。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（外装容器に表示）
2. 貯法・保存条件	遮光した気密容器，室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	取扱い上の注意：本剤を冷蔵庫等で保存すると，結晶が析出することがあるので避けること。
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	リザベン点眼液 0.5% 5mL×5, 5mL×10
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：リザベncapセル 100mg, リザベン細粒 10%, リザベ ンドライシロップ 5% など 同効薬：クロモグリク酸ナトリウム, ケトチフェンフマル酸塩, アンレキサノクス, ペミロラストカリウム など
7. 国際誕生年月日	1982年6月15日
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	リザベン点眼液 0.5% : 2007年1月19日 21900AMX00014000 リザベン点眼液（旧製品名）：1995年9月29日 07AM-0669
9. 薬価基準収載年月日	リザベン点眼液 0.5% : 2007年6月15日 リザベン点眼液（旧製品名）：1995年11月24日
10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果公表年月日：2005年3月17日 再審査結果の内容： 5,622例の使用成績調査を実施し，再審査申請を行った結果，薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。
12. 再審査期間	1995年9月29日～2001年9月28日（終了）

13. 長期投与の可否	本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。
14. 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	1319736Q1076
15. 保険給付上の注意	該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 永田良一ほか：基礎と臨床,26(8),3463-3469,1992. ID：02068
- 2) 三國郁夫ほか：臨床医薬,8(12),2819-2829,1992. ID：02186
- 3) 湯浅武之助ほか：臨床医薬,9(1),53-67,1993. ID：02185
- 4) 中村 敏ほか：臨床と研究,70(4),1301-1306,1993. ID：02767
- 5) 根来良夫ほか：臨床と研究,70(5),1683-1688,1993. ID：02740
- 6) 岡野内俊雄ほか：臨床と研究,70(6),2017-2020,1993. ID：02253
- 7) 岩城陽一ほか：臨床と研究,70(5),1669-1674,1993. ID：02739
- 8) 野崎尚志：眼科臨床医報,87(3),538-542,1993. ID：02756
- 9) 三國郁夫ほか：臨床医薬,9(3),669-683,1993. ID：02754
- 10) 小暮文雄ほか：臨床医薬,9(2),429-441,1993. ID：01996
- 11) Azuma,H.et al.：Br.J.Pharmacol.,58(4),483-488,1976. ID：02201
- 12) 坂野和英ほか：アレルギー,26(4),385-391,1977. ID：02057
- 13) 中沢政之ほか：日薬理誌,74(4),473-481,1978. ID：02047
- 14) 中沢政之ほか：日薬理誌,74(4),483-490,1978. ID：02051
- 15) 小松英忠ほか：基礎と臨床,13(1),43-49,1979. ID：02013
- 16) 小松英忠ほか：日薬理誌,82(1),47-55,1983. ID：01019
- 17) 堤 直行ほか：応用薬理,25(6),973-979,1983. ID：01023
- 18) 堤 直行ほか：応用薬理,33(4),587-597,1987. ID：01226
- 19) 伊東史顕ほか：基礎と臨床,27(1),191-194,1993. ID：02183
- 20) 山村秀樹ほか：アレルギー,36(10),937-942,1987. ID：01264
- 21) 芝崎泰平ほか：日本眼科紀要,43(12),1419-1424,1992. ID：02187
- 22) 伊東史顕ほか：日薬理誌,101(1),27-32,1993. ID：02184
- 23) 佐久間靖子ほか：臨床眼科,47(13),1935-1938,1993. ID：02833
- 24) 深瀬広幸ほか：キッセイ薬品資料. ID：21511
- 25) 後藤康雅ほか：薬物動態,8(2),151-164,1993. ID：02762
- 26) 氏家新生ほか：キッセイ薬品資料. ID：02693
- 27) 中沢政之ほか：基礎と臨床,13(1),25-33,1979. ID：02015
- 28) トラニラスト代謝に関与するチトクローム P450 分子種 (社内資料) ID：23616
- 29) トラニラスト代謝に関与するチトクローム P450 分子種 (グラクソ・スミスクライン社内資料) ID：36723
- 30) 小島正三ほか：応用薬理,28(4),623-628,1984. ID：01071
- 31) 後藤康雅ほか：キッセイ薬品資料. ID：21476
- 32) 中沢政之ほか：応用薬理,12(6),889-904,1976. ID：02044
- 33) 中沢政之ほか：応用薬理,12(6),905-920,1976. ID：02046
- 34) 中沢政之ほか：応用薬理,12(6),921-935,1976. ID：02058
- 35) 内藤 惇ほか：キッセイ薬品資料. ID：02660
- 36) 中沢政之ほか：応用薬理,12(3),385-406,1976. ID：02336
- 37) 今井憲次ほか：キッセイ薬品資料. ID：02650
- 38) 中川博司ほか：応用薬理,20(5),849-881,1980. ID：01001
- 39) 中沢政之ほか：応用薬理,12(3),407-436,1976. ID：02337
- 40) 南出正樹ほか：基礎と臨床,14(7),1788-1874,1980. ID：02009
- 41) 岩垂正矩ほか：キッセイ薬品資料. ID：02645
- 42) 今井憲次ほか：キッセイ薬品資料. ID：02657
- 43) 岩垂正矩ほか：医薬品研究,9(1),148-160,1978. ID：02056
- 44) 中沢政之ほか：医薬品研究,9(1),161-172,1978. ID：02055

- |  |          |
|--|----------|
| 45) 岩垂正矩ほか：医薬品研究,9(1),173-186,1978.      | ID：02054 |
| 46) 岩垂正矩ほか：医薬品研究,9(1),187-193,1978.      | ID：02053 |
| 47) 玉野静光ほか：医薬品研究,16(2),220-232,1985.     | ID：01112 |
| 48) 牧田壽男：キッセイ薬品資料.                       | ID：02656 |
| 49) 岩垂正矩ほか：順天堂医学,24(4),441-444,1978.     | ID：02340 |
| 50) Owen, RA. et al.：キッセイ薬品資料.           | ID：02744 |
| 51) Crosby-Tompkins, E. et al.：キッセイ薬品資料. | ID：02746 |

ID：文献参照番号

## XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない



## リザベン点眼液 0.5% 配合変化表

**方法：**

注射剤配合試験に準じ、リザベン点眼液 0.5% と各種点眼液を 1:1 の比で混合後、全量 10mL とし経時的に外観観察及び pH を測定した。外観変化のなかったものはトラニラスト（リザベン点眼液 0.5% 薬効成分）の定量及び残存率を求めた。また外観変化を生じたものの一部について各基剤の水溶液とトラニラストをホウ酸、ホウ砂に溶かしたものを混合して追加実験を行った。

（ムコゾール点眼液については、塩化リゾチーム溶液及びポリビニルアルコール溶液を調製して混合した。）

有効成分	商品名	pH	外観
トラニラスト	リザベン点眼液 0.5%	7.4	微黄色澄明の液

配合薬液						結果								備考	
						外観/pH					残存率(%)				
有効成分	商品名	会社名 <sup>§</sup>	pH	外観	配合直後	1日	2日	3日	4日	7日	直後	7日			
ステロイド点眼液	フルオロメトロン	オドメール点眼液 0.02%	千寿 武田	7.4	白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液 7.6	懸濁微粒子が凝集 7.6	-	-	-	-	100.0	-	配合24時間後に懸濁微粒子が凝集し、粗くなった凝集粒子は振り混ぜても微粒化しない	
		オドメール点眼液 0.05%	千寿 武田	7.4	白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液 7.6	同上	-	-	-	-	100.0	-	配合4時間後に懸濁微粒子が凝集し、粗くなった凝集粒子は振り混ぜても微粒化しない	
		オドメール点眼液 0.1%	千寿 武田	7.4	白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液 7.6	同上	-	-	-	-	100.0	-	同上	
		フルメトロン点眼液 0.02%	参天	7.3	白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液 7.7	同左 7.7	同左 7.7	同左 7.7	同左 7.7	同左 7.7	100.0	99.3		
		フルメトロン点眼液 0.1%	参天	7.5	白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液 7.6	ケーキング 7.6	同左* -	同左 -	同左 -	同左 -	100.0	-	* 配合1日後ケーキングを生じたものは振り混ぜても微粒化しない	
ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	リンデロン点眼液 0.01%	塩野義	7.7	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.8	同左 7.8	同左 7.8	同左 7.8	同左 7.8	同左 7.8	100.0	99.3			
	サンベタゾン眼耳鼻科用液 0.1%	参天	7.4	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.5	同左 7.5	同左 7.6	100.0	100.4			
デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム	サンテゾーン点眼液 (0.1%)	参天	5.5	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.4	同左 7.3	同左 7.4	同左 7.3	同左 7.3	同左 7.3	100.0	101.8			

抗生物質点眼液	ジベカシン硫酸塩	パニマイシン点眼液 0.3%	MeijiSeika ファルマ	6.9	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.5	同左 7.5	同左 7.6	同左 7.5	同左 7.5	同左 7.5	100.0	99.5	
	エリスロマイシンラクトビオン酸塩・コリスチンメタスルホン酸ナトリウム	エコリシン点眼液	参天	7.1	無色澄明の液*	微黄色澄明の液 7.4	白濁 - **	-	-	-	-	100.0	- **	* 粉末を添付溶解液で溶かした液 ** 配合8時間後白濁のため測定せず

   : 配合直後に外観変化あり
    : 配合一定時間経過後に外観変化あり
 - : 実施せず  
 会社名<sup>§</sup> : 「製造販売元=販売元/発売元」、「製造販売元-提携」

配合薬液						結果								
						外観/pH					残存率(%)		備考	
有効成分	商品名	会社名	pH	外観	配合直後	1日	2日	3日	4日	7日	直後	7日		
抗菌薬点眼液	オフロキサシン	タリビッド点眼液 0.3%	参天   第一三共	6.6	微～淡黄色澄明の液	微～淡黄色澄明の液 7.6	同左 7.7	同左 7.7	同左 7.7	同左 7.6	同左 7.6	100.0	101.9	
	ノフロキサシン	ノフロ点眼液 0.3%	日医工	5.3	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.2	針状結晶析出 -	-	-	-	-	100.0	-	配合後4時間で針状結晶析出
	レボフロキサシン水和物	クラビット点眼液 0.5%	参天   第一三共	6.6	微黄色澄明の液	微黄色澄明の液 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.5	白色の浮遊物を含む微黄色の液 7.6	同左 7.6	100.0	103.4	
	セフメノキシム塩酸塩	ベストロン点眼用 0.5%	千寿    武田	6.8	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	100.0	100.2	

非ステロイド点眼液	ブラノプロフェン	ニフラン点眼液 0.1%	千寿    武田	7.6	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.5	同左 7.6	同左 7.5	同左 7.5	同左 7.5	同左 7.5	100.0	99.8	
		プロラノン点眼液 0.1%	参天	8.1	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.4	同左 7.4	同左 7.4	同左 7.4	同左 7.4	同左 7.4	100.0	100.9	
	リゾチム塩酸塩	ムコゾム点眼液 0.5%	参天	5.3	無色澄明の液	白濁	白色ゲル状 -	同左 -	同左 -	同左 -	同左 -	-*	-	*配合直後白濁のため測定せず
	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	AZ点眼液 0.02%	ゼリア	7.7	淡帯青紫色澄明の液	淡帯青紫色澄明の液 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	100.0	98.3	
	ジクロフェナクナトリウム	ジクロード点眼液 0.1%	わかもと	7.3	無色澄明の液	無色澄明の液 7.4	微黄色澄明の液 7.4	同左 7.4	同左 7.3	同左 7.3	同左 7.3	100.0	101.6	
	プロムフェナクナトリウム水和物	プロナック点眼液 0.1%	千寿    武田	8.3	黄色澄明の液	黄色澄明の液 7.9	同左 7.9	同左 7.9	同左 7.9	同左 7.9	同左 7.9	100.0	103.0	

緑内障治療薬点眼液	カルテオロール塩酸塩	ミケラン点眼液 2%	大塚    千寿、武田	6.8	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.6	同左 7.7	同左 7.7	同左 7.7	同左 7.7	同左 7.7	100.0	100.2	
	チモロールマレイン酸塩	チモプトール点眼液 0.5%	MSD    参天	6.8	無色～微黄色澄明の液	微黄色澄明の液 7.0	同左 7.1	同左 7.1	同左 7.1	同左 7.1	同左 7.1	100.0	101.4	
		リゾモン TG点眼液 0.25%	わかもと    キッセイ	7.6	無色澄明の液	無色澄明の液 8.0	同左 8.0	同左 8.0	微黄色澄明の液 8.0	同左 8.0	微黄色の懸濁液 8.0	100.0	100.1	〔配合直後の粘度 (mPa・S)〕 20℃ ; 7.6 40℃ ; 4.3
		リゾモン TG点眼液 0.5%	わかもと    キッセイ	7.7	無色澄明の液	無色澄明の液 8.0	同左 8.0	同左 8.0	微黄色澄明の液 8.0	同左 8.0	微黄色の懸濁液 8.0	100.0	98.6	〔配合直後の粘度 (mPa・S)〕 20℃ ; 7.8 40℃ ; 4.2
		チモプトール XE点眼液 0.25%	MSD    参天	6.9	無色澄明の液	白色の懸濁液 5.1	同左 5.1	同左 5.2	微黄色の懸濁液 5.3	同左 5.3	黄色の沈殿を含む微黄色の液 5.3	100.0	89.7	
		チモプトール XE点眼液 0.5%	MSD    参天	6.9	無色澄明の液	白色の懸濁液 5.4	同左 5.3	同左 5.4	同左 5.4	同左 5.5	微黄色澄明の液 5.5	100.0	96.1	

配合薬液						結果							
有効成分	商品名	会社名 <sup>§</sup>	pH	外観	外観/pH						残存率(%)		備考
					配合直後	1日	2日	3日	4日	7日	直後	7日	
ジベペフリン塩酸塩	ピバレフリン点眼液 0.04%	参天	5.1	無色澄明の液	微黄色澄明の液 5.6	同左 5.6	同左 5.6	同左 5.3	同左 5.4	同左 5.6	100.0	99.9	添付溶剤に溶解、溶解後1か月以内に使用
	ピバレフリン点眼液 0.1%	参天	5.1	無色澄明の液	僅かに白濁した 5.5	-	-	-	-	-	-*	-	*配合直後、僅かに白濁したため測定せず
イソプロピルウノプロストン	レスキュラ点眼液 0.12%	アルテック・ウエノ    参天	7.7	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.7	同左 7.6	同左 7.7	同左 7.7	同左 7.7	同左 7.8	100.0	98.9	
ピロカルピン塩酸塩	サンピロ点眼液 0.5%	参天	5.2	無色澄明の液	微黄色澄明の液 6.7	同左 6.5	同左 6.6	同左 6.7	同左 6.6	同左 6.7	100.0	99.4	
	サンピロ点眼液 1%	参天	5.2	無色澄明の液	微黄色澄明の液 6.6	同左 6.4	同左 6.5	同左 6.5	同左 6.4	同左 6.6	100.0	99.6	
	サンピロ点眼液 2%	参天	5.1	無色澄明の液	微黄色澄明の液 6.4	同左 6.2	同左 6.3	同左 6.3	同左 6.1	同左 6.4	100.0	99.2	
	サンピロ点眼液 3%	参天	4.8	無色澄明の液	微黄色澄明の液 6.0	同左 6.1	同左 6.0	同左 5.8	同左 5.9	同左 6.1	100.0	100.1	
	サンピロ点眼液 4%	参天	4.6	無色澄明の液	微黄色澄明の液 5.9	同左 5.9	同左 5.9	同左 5.7	同左 5.8	同左 5.9	100.0	99.2	
ラタノプロスト	キサラタン点眼液 0.005%	ファイザー	6.7	無色澄明の液	白色の懸濁液 7.1	同左 7.1	白色の浮遊物を含む微黄色の液 7.1	白色の懸濁液 7.1	同左 7.1	同左 7.1	100.0	105.1	
ニブラジロール	ハイバジールコーフ点眼液 0.25%	興和    興和創薬	7.0	無色澄明の液	無色澄明の液 7.6	微黄色澄明の液 7.6	同左 7.6	同左 7.6	白色の沈殿を含む微黄色の液 7.6	同左 7.6	100.0	92.4	
ドルゾラミド塩酸塩	トルソプト点眼液 0.5%	MSD	5.7	無色澄明の液	微白色の懸濁液 5.3	同左 5.3	同左 5.3	白色の沈殿を含む微黄色の液 5.3	同左 5.3	同左 5.4	100.0	67.1	
	トルソプト点眼液 1%	MSD	5.7	無色澄明の液	白濁の懸濁液 5.4	同左 5.4	同左 5.4	微黄色の懸濁液 5.4	同左 5.4	同左 5.4	100.0	93.5	
レボプロロール塩酸塩	ミロル点眼液 0.5%	杏林    科研	6.8	無色澄明の液	白色の塊状浮遊物を含む微黄色の液 7.4	同左 7.4	同左 7.4	同左 7.4	同左 7.4	同左 7.4	100.0	93.4	
ブナゾシン塩酸塩	デタントール 0.01% 点眼液	参天   エーザイ	6.0	無色澄明の液	無色澄明の液 7.1	同左 7.1	同左 7.1	同左 7.1	同左 7.1	同左 7.1	100.0	101.9	
プリンゾラミド	エイゾプト懸濁性点眼液 1%	日本アルコン	7.5	白色の懸濁液	白色の懸濁液 5.9	同左 5.9	同左 5.9	同左 5.9	同左 5.9	同左 5.9	100.0	98.9	

緑内障治療薬点眼液

■ : 配合直後に外観変化あり □ : 配合一定時間経過後に外観変化あり - : 実施せず  
会社名<sup>§</sup> : 「製造販売元=販売元/発売元」、「製造販売元-提携」

配合薬液						結果								
						外観/pH						残存率(%)		備考
有効成分	商品名	会社名 <sup>§</sup>	pH	外観	配合直後	1日	2日	3日	4日	7日	直後	7日		
その他	コンドロイチン硫酸エステルナトリウム	コンドロン点眼液 1%	科研	5.1	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.7	同左 7.7	同左 7.7	同左 7.7	同左 7.7	同左 7.6	100.0	99.8	
		コンドロン点眼液 3%	科研	4.9	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.7	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	100.0	100.4	
	フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム・コンドロイチン硫酸エステルナトリウム	ムコファジン点眼液	わかもと	5.3	淡黄色澄明の液	黄色澄明の液 6.9	同左 7.0	同左 7.0	同左 7.0	同左 7.0	同左 7.0	100.0	101.4	
	グルタチオン	タチオン点眼用 2%	長生堂    田辺	5.8	無色澄明の液*	混合直後わずかに白濁、 搅拌後微黄色澄明の液 7.0	微黄色澄明の液 7.1	同左 7.1	同左 7.0	同左 7.0	同左 7.0	100.0	98.8	* 錠剤を添付溶解液で溶かした液
	ピレノキシン	カリーユニ点眼液 0.005%	参天	3.6	橙色の懸濁液	黄～橙色澄明の液 7.2	同左 7.3	同左 7.3	同左 7.3	同左 7.3	同左 7.3	-*	-	* 配合直後、外観変化のため測定せず
		カタリンK点眼用 0.005%	千寿    武田	5.7	黄色澄明の液*	黄～橙色澄明の液 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	100.0	99.4	* 顆粒を添付溶解液で溶かした液
	フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	フラビタン点眼液 0.05%	トアイトー    アステラス	6.6	黄色澄明の液	黄色澄明の液 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.6	100.0	99.1	
	シアノコバラミン	サンコバ点眼液 0.02%	参天	5.8	紅色澄明の液	紅色澄明の液 7.2	同左 7.0	同左 7.1	同左 7.1	同左 7.1	同左 7.1	100.0	99.4	
	精製ヒアルロン酸ナトリウム	ヒアレイン点眼液 0.1%	参天	6.5	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.7	同左 7.6	同左 7.6	同左 7.7	同左 7.6	同左 7.7	100.0	100.3	
	オキシプロカイン塩酸塩	ラクリミン点眼液 0.05%	参天	4.4	無色澄明の液	白濁した 7.3	-	-	-	-	-	-	-	
	グリチルリチン酸二カルcium	ノイボルミチン点眼液 1%	参天	6.7	無色澄明の液	無色澄明の液 7.2	同左 7.2	同左 7.2	同左 7.2	同左 7.2	同左 7.2	100.0	97.0	
	塩化ナトリウム・塩化カリウム・乾燥炭酸ナトリウム・リン酸水素ナトリウム水和物・ホウ酸	人工涙液マイティア点眼液	千寿    武田	7.4	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.4	同左 7.5	同左 7.5	同左 7.4	白色の浮遊物を含む微黄色の液 7.4	同左 7.4	100.0	100.7	
ナファゾリン硝酸塩	プリピナ点眼液 0.5mg/mL	ハルティス	6.0	無色澄明の液	微黄色澄明の液 7.3	同左 7.3	同左 7.3	同左 7.2	同左 7.3	同左 7.3	100.0	102.1		

   : 配合直後に外観変化あり
    : 配合一定時間経過後に外観変化あり
 - : 実施せず  
 会社名<sup>§</sup> : 「製造販売元=販売元/発売元」、「製造販売元-提携」

### XIII. 備考

その他の関連資料

