

# 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

アレルギー性疾患治療剤  
ケロイド・肥厚性瘢痕治療剤

日本薬局方トラニラストカプセル  
**リザベン<sup>®</sup>カプセル100mg**  
**RIZABEN<sup>®</sup>Cap.100mg**

日本薬局方トラニラスト細粒  
**リザベン<sup>®</sup>細粒10%**  
**RIZABEN<sup>®</sup>Fine Granules 10%**

日本薬局方シロップ用トラニラスト  
**リザベン<sup>®</sup>ドライシロップ5%**  
**RIZABEN<sup>®</sup>Dry Syrup 5%**

剤形	硬カプセル剤, 細粒剤, ドライシロップ剤
規格・含量	カプセル剤 1カプセル中 日局トラニラスト 100mg 含有 細粒剤 1g中 日局トラニラスト 100mg 含有 ドライシロップ剤 1g中 日局トラニラスト 50mg 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	承認年月日 カプセル剤: 2004年12月8日 細粒剤: 2005年11月30日 ドライシロップ剤: 2006年2月7日  薬価基準収載年月日 カプセル剤: 2005年6月10日 細粒剤: 2006年6月9日 ドライシロップ剤: 2006年6月9日  発売年月日 (旧製品名での発売年月日) カプセル剤: 2005年7月29日 (リザベン: 1982年8月23日) 細粒剤: 2006年6月13日 (リザベン細粒: 1982年8月23日) ドライシロップ剤: 2006年6月12日 (リザベンドライシロップ: 1987年10月1日)
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	2	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	3	
(1) 和名	3	
(2) 洋名	3	
(3) 名称の由来	3	
2. 一般名	3	
(1) 和名 (命名法)	3	
(2) 洋名 (命名法)	3	
3. 構造式又は示性式	3	
4. 分子式及び分子量	3	
5. 化学名 (命名法)	3	
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	
7. CAS 登録番号	3	
III. 有効成分に関する項目		
1. 有効成分の規制区分	4	
2. 物理化学的性質	4	
(1) 外観・性状	4	
(2) 溶解性	4	
(3) 吸湿性	4	
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	4	
(5) 酸塩基解離定数	4	
(6) 分配係数	4	
(7) その他の主な示性値	4	
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	
4. 有効成分の確認試験法	5	
5. 有効成分の定量法	5	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	6	
(1) 剤形の区別及び性状	6	
(2) 製剤の物性	6	
(3) 識別コード	6	
2. 製剤の組成	6	
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6	
(2) 添加物	6	
3. 製剤の各種条件下における安定性	7	
4. 混入する可能性のある夾雑物	7	
5. 溶出試験	8	
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	
7. 製剤中の有効成分の定量法	8	
8. 容器の材質	8	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	9	
2. 用法及び用量	9	
3. 臨床成績	9	
(1) 臨床効果	9	
(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験	10	
(3) 探索的試験: 用量反応探索試験	10	
(4) 検証的試験	10	
1) 無作為化平行用量反応試験	10	
2) 比較試験	11	
3) 安全性試験	12	
4) 患者・病態別試験	12	
(5) 治療的使用	12	
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	12	
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	12	
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	13	
2. 薬理作用	13	
(1) 作用部位・作用機序	13	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	13	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	19	
(1) 治療上有効な血中濃度	19	
(2) 最高血中濃度到達時間	19	
(3) 通常用量での血中濃度	19	
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	20	
2. 薬物速度論的パラメータ	20	
(1) 吸収速度定数	20	
(2) バイオアベイラビリティ	20	
(3) 消失速度定数	20	
(4) クリアランス	20	
(5) 分布容積	20	
(6) 血漿蛋白結合率	20	
3. 吸収	20	
4. 分布	21	
(1) 血液-脳関門通過性	21	
(2) 胎児への移行性	21	
(3) 乳汁中への移行性	21	
(4) 髄液への移行性	21	
(5) その他の組織への移行性	21	
5. 代謝	21	
(1) 代謝部位及び代謝経路	21	
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	22	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22	
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22	

6. 排泄	22	3. 薬剤取扱い上の注意点	33
(1) 排泄部位	22	4. 承認条件	33
(2) 排泄率	22	5. 包装	33
(3) 排泄速度	22	6. 同一成分・同効薬	33
7. 透析等による除去率	22	7. 国際誕生年月日	33
(1) 腹膜透析	22	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	34
(2) 血液透析	22	9. 薬価基準収載年月日	34
(3) 直接血液灌流	22	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	34
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>		11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	34
1. 警告内容とその理由	23	12. 再審査期間	34
2. 禁忌内容とその理由	23	13. 長期投与の可否	34
3. 効能・効果に関連する使用上の注意と その理由	23	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	34
4. 用法・用量に関連する使用上の注意と その理由	23	15. 保険給付上の注意	34
5. 慎重投与内容とその理由	23	<b>XI. 文献</b>	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	23	1. 引用文献	35
7. 相互作用	24	2. その他の参考文献	36
(1) 併用禁忌とその理由	24	<b>XII. 参考資料</b>	
(2) 併用注意とその理由	24	主な外国での発売状況	37
8. 副作用	24	<b>XIII. 備考</b>	
(1) 副作用の概要	24	その他の関連資料	38
1) 重大な副作用と初期症状	24	リザベン細粒10%配合変化試験成績	39
2) その他の副作用	25	リザベンドライシロップ5%配合変化 試験成績	41
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	25		
(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	28		
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	29		
9. 高齢者への投与	30		
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	30		
11. 小児等への投与	30		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30		
13. 過量投与	30		
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）	30		
15. その他の注意	30		
16. その他	30		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 一般薬理	31		
2. 毒性	31		
(1) 単回投与毒性試験	31		
(2) 反復投与毒性試験	31		
(3) 生殖発生毒性試験	31		
(4) その他の特殊毒性	32		
<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>			
1. 有効期間又は使用期限	33		
2. 貯法・保存条件	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わが国初の経口投与可能なアレルギー性疾患治療剤である。その作用機序は肥満細胞、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にあり、対症療法剤と異なりアレルギー性疾患のより原因療法に近づいた薬剤である。また、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、ケロイド・肥厚性瘢痕由来線維芽細胞のコラーゲン合成を抑制する。

臨床的には多くの試験の結果、成人ならびに小児の気管支喘息に有用な薬剤であるとされ、1982年6月気管支喘息の効能・効果を取得し、同年8月に発売に至った。その後1985年8月アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎に対する効能・効果を取得し、現在アレルギー性疾患に対して広く用いられている。なお1989年12月には、従来の効能・効果、用法・用量どおりに再審査を通過した。

また、ケロイド・肥厚性瘢痕についてはケミカルメディエーター、サイトカイン（TGF- $\beta_1$ ）が本疾患形成の主役を担うコラーゲン産生を増強することに注目し、1988年よりケロイド・肥厚性瘢痕の臨床開発に着手し、その有用性が認められ、1993年10月に効能・効果を取得した。また、2002年9月に従来の効能・効果、用法・用量どおり再審査を通過した。

医療事故防止の観点より、含有量を追加表示した販売名「リザベンカプセル100mg」が2004年12月、「リザベン細粒10%」が2005年11月、「リザベンドライシロップ5%」が2006年2月に承認された。

また、第十六改正日本薬局方第一追補に「トラニラストカプセル」、「トラニラスト細粒」及び「シロップ用トラニラスト」が収載された。

## 2. 製品の特徴及び有用性

### <気管支喘息, アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎の適応>

- 1) ヒスタミン, ロイコトリエンをはじめとする多くのケミカルメディエーターの遊離を抑制する (*in vitro*)。
- 2) 気管支喘息, アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎に対して優れた臨床効果を発揮する。
- 3) アレルギー性炎症を抑制し, 気道・鼻粘膜などの過敏性を改善する (*in vitro*)。
- 4) 抗ヒスタミン作用がなく, 対症療法剤とは異なる。
- 5) カプセル剤, 細粒剤, ドライシロップ剤があり, 患者にあわせた剤形が選べる。
- 6) ケロイド・肥厚性癬痕を含む副作用発現率は 2.6% (645/24,788 例) である。(ケロイド・肥厚性癬痕の再審査終了時)  
その主なものは, 消化管障害 (0.94%), 肝臓・胆管系障害 (0.62%), 泌尿器系障害 (0.31%), 皮膚・皮膚付属器障害 (0.28%) であった。  
重大な副作用として, 膀胱炎様症状, 肝機能障害, 黄疸, 腎機能障害, 白血球減少, 血小板減少が報告されている。

### <ケロイド・肥厚性癬痕の適応>

- 1) 唯一の経口ケロイド・肥厚性癬痕治療剤である。
- 2) ケロイド・肥厚性癬痕の自覚症状 (そう痒, 疼痛) を軽減し, 他覚所見 (潮紅, 硬結, 増大傾向等) を改善する。
- 3) サイトカイン (TGF- $\beta_1$ ), 各種ケミカルメディエーター, 活性酸素の遊離・産生を抑制する (*in vitro*)。
- 4) 線維芽細胞のコラーゲン合成を抑制する (*in vitro*)。
- 5) アレルギー性疾患を含む副作用発現率は 2.6% (645/24,788 例) である。(ケロイド・肥厚性癬痕の再審査終了時)  
その主なものは, 消化管障害 234 例 (0.94%), 肝臓・胆管系障害 154 例 (0.62%), 泌尿器系障害 76 例 (0.31%), 皮膚・皮膚付属器障害 70 例 (0.28%) であった。  
重大な副作用として, 膀胱炎様症状, 肝機能障害, 黄疸, 腎機能障害, 白血球減少, 血小板減少が報告されている。  
なお, ケロイド・肥厚性癬痕における副作用発現率は 5.4% (203/3,744 例) である。(ケロイド・肥厚性癬痕の再審査終了時)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

- (1) 和名：リザベンカプセル 100mg  
リザベン細粒 10%  
リザベンドライシロップ 5%

- (2) 洋名：RIZABEN Capsule 100mg  
RIZABEN Fine Granules 10%  
RIZABEN Dry Syrup 5%

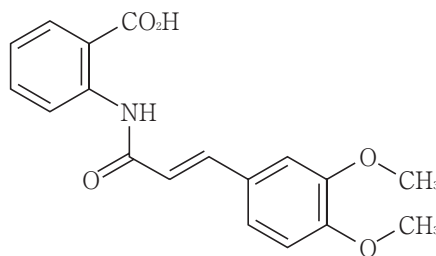
### (3) 名称の由来

### 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

N-5' (開発記号)

### 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
N,N-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℃

##### (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 ( $\epsilon$ : 33,000) (メタノール溶液: 1 → 200,000)



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) 剤形の区別及び性状

販売名	剤形 (カプセル号数)	色調 (頭部/胴部)	外形・サイズ(約) ・[識別コード]	内容物
リザベン カプセル 100mg	硬カプセル剤 (3号)	白色/白色	 長さ:15.8mm 径:5.8mm 重さ:0.22g [RZ]	淡黄色 の粉末

販売名	剤形	色調	におい・味・その他
リザベン 細粒 10%	細粒	淡黄色	においはなく、味はわずかに甘い。
リザベン ドライシロップ 5%	ドライシロップ	淡黄色	顆粒で、においはなく、味は甘い。 本剤に2倍量の水を加えて振り混 ぜる時、均一に懸濁する。

#### (2) 製剤の物性

リザベンカプセル 100mg 崩壊時間 3～5分(日局崩壊試験)  
 リザベン細粒 10% 安息角 36°  
 流動性指数 89.3

#### (3) 識別コード

リザベンカプセル本体, PTP (表面), リザベン細粒 (分包)



リザベンドライシロップ (分包)



### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

リザベンカプセル 100mg : 1カプセル中日局トラニラスト 100mg  
 リザベン細粒 10% : 1g 中日局トラニラスト 100mg  
 リザベンドライシロップ 5% : 1g 中日局トラニラスト 50mg

#### (2) 添加物

リザベンカプセル 100mg 結晶セルロース, カルメロースカルシウム, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸カルシウム, タルク  
 カプセル本体にラウリル硫酸ナトリウム, 酸化チタン, ゼラチンを含む

リザベン細粒 10% 乳糖水和物, D-マンニトール, ヒドロキシプロピルセルロース, タルク

リザベンドライシロップ 5% 白糖, D-マンニトール, 結晶セルロース, カルメロースナトリウム, ヒドロキシプロピルセルロース

3. 製剤の各種条件下における安定性

リザベンカプセル 100mg

高温、高湿及び光に注意して保存すれば、少なくとも3年間は安定な製剤といえる。

保存条件	保存期間	結果	
室温	60 か月	変化なし	
温度 30℃・湿度 72%	12 か月	変化なし	
高温 (60℃)	12 か月	カプセル自身の変質、内容成分は変化なし	
温度 30℃・湿度 91%	12 か月	カプセル自身の変質、内容成分は変化なし	
直射日光下	褐色ガラス容器	6 か月	変化なし
	無色ガラス容器	6 か月	微黄褐色に変化、分解物が検出され、含量低下

リザベン細粒 10%

高湿及び光に注意して保存すれば、室温で少なくとも3年間は安定な製剤といえる。

保存条件	保存期間	結果	
室温	60 か月	変化なし	
温度 30℃・湿度 72%	12 か月	変化なし	
高温 (60℃)	12 か月	変化なし	
温度 30℃・湿度 91%	12 か月	カビ発生、他は変化なし	
直射日光下	褐色ガラス容器	6 か月	変化なし
	無色ガラス容器	6 か月	微黄褐色に変化、分解物が検出され、含量低下

リザベンドライシロップ 5%

光及び高湿に注意すれば、室温で3年間は安定な製剤といえる。

保存条件	保存期間	結果
室温	39 か月	変化なし
高温 (60℃)	3 か月	変化なし
温度 40℃・湿度 75%	6 か月	変化なし
温度 25℃・湿度 82%	3 か月	乾燥減量値の増加傾向
直射日光下 無色ガラス容器	3 日後	色の変化
	14 日後	分解物確認

4. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

## 5. 溶出試験

### リザベнкаプセル 100mg

- 1) 方 法：本操作は光を避けて行う。本品1個をとり、試験液に pH5.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL を用い、溶出試験法第2法（ただし、シンカーを用いる）により、毎分75回転で試験を行う。
- 2) 溶出規格：表示量 100mg、規定時間 60 分、溶出率 75%以上
- 3) 結 果：適合

### リザベン細粒 10%

- 1) 方 法：本操作は光を避けて行う。本品の表示量に従いトラニラスト ( $C_{18}H_{17}NO_5$ ) 約 0.1g に対応する量を精密に量り、試験液に pH5.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL を用い、溶出試験法第2法により、毎分 50 回転で試験を行う。
- 2) 溶出規格：表示量 100mg/g、規定時間 30 分、溶出率 75%以上
- 3) 結 果：適合

### リザベンドライシロップ 5%

- 1) 方 法：本操作は光を避けて行う。本品の表示量に従いトラニラスト ( $C_{18}H_{17}NO_5$ ) 約 0.1g に対応する量を精密に量り、試験液に pH5.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL を用い、溶出試験法第2法により、毎分 50 回転で試験を行う。
- 2) 溶出規格：表示量 50mg/g、規定時間 60 分、溶出率 75%以上
- 3) 結 果：適合

注) リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液、pH5.5：0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1,000mL に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1,000mL とした液を加え、pH5.5 に調整する。

## 6. 製剤中の有効成分の確認試験法

### リザベнкаプセル 100mg

日局「トラニラストカプセル」による。

### リザベン細粒 10%

日局「トラニラスト細粒」による。

### リザベンドライシロップ 5%

日局「シロップ用トラニラスト」による。

## 7. 製剤中の有効成分の定量法

### リザベнкаプセル 100mg

日局「トラニラストカプセル」による。

### リザベン細粒 10%

日局「トラニラスト細粒」による。

### リザベンドライシロップ 5%

日局「シロップ用トラニラスト」による。

## 8. 容器の材質

### リザベнкаプセル 100mg

PTP : ポリ塩化ビニル / アルミニウム

バラ : ポリエチレン / ポリエチレンテレフタレート / アルミニウム

### リザベン細粒 10%

分包 : ポリエチレン / アルミニウム

バラ : ポリエチレン / ポリエチレンテレフタレート / アルミニウム

### リザベンドライシロップ 5%

分包 : ポリエチレン / アルミニウム

バラ : ポリエチレン / ポリエチレンテレフタレート / アルミニウム

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

気管支喘息，アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎，  
ケロイド・肥厚性癬痕

### 2. 用法及び用量

リザベncapセル 100mg：

通常，成人には1回1カプセル（トラニラストとして100mg）を1日3回経口投与する。ただし，年齢，症状により適宜増減する。

リザベnc細粒 10%：

通常，成人には1回1g（トラニラストとして100mg）を1日3回経口投与する。ただし，年齢，症状により適宜増減する。

通常，小児には1日量0.05g/kg（トラニラストとして5mg/kg）を3回に分けて経口投与する。ただし，年齢，症状により適宜増減する。

リザベncドライシロップ 5%：

通常，小児には1日量0.1g/kg（トラニラストとして5mg/kg）を3回に分け，用時懸濁して経口投与する。ただし，年齢，症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果<sup>1～4)</sup>

本剤は，国内で実施された気管支喘息，アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎及びケロイド・肥厚性癬痕に対する臨床試験の結果，いずれの疾患に対しても有用性が認められている。二重盲検比較試験を含むそれぞれの疾患に対する臨床試験成績は次のとおりである。

- 1) 気管支喘息：1,511例に対する有効率は有効以上で43.6% (659/1,511)，やや有効以上では69.2% (1,046/1,511)であった。
- 2) アレルギー性鼻炎：233例に対する有効率は有効以上で45.9% (107/233)，やや有効以上では76.0% (177/233)であった。
- 3) アトピー性皮膚炎：330例に対する有効率は有効以上で48.5% (160/330)，やや有効以上では71.8% (237/330)であった。
- 4) ケロイド・肥厚性癬痕：447例に対する有効率は有効以上で59.7% (267/447)，やや有効以上では87.2% (390/447)であった。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>5)</sup>

健康成人を対象にトラニラスト初回投与量 1mg/kg (5 例) を投与し、以後、安全性を確認しつつ 2mg/kg (5 例)、5mg/kg (5 例)、10mg/kg (5 例)、20mg/kg (4 例) まで順次増量した。いずれの投与量でも、トラニラストによると思われる自・他覚的副作用、臨床検査成績の異常は認められず、20mg/kg までは安全であると考えられた。

また、健康成人 4 名にトラニラスト 1 回 7mg/kg、1 日 3 回、7 日間連続経口投与を行った結果、3 例に不眠、軟便、下痢、便秘がみられたが、いずれも極めて軽度なものだった。

水谷 明ほか：キッセイ薬品資料

注) 本剤の用法・用量は「通常、成人には 1 回 1 カプセル (トラニラストとして 100mg) を 1 日 3 回経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験<sup>6)</sup>

成人気管支喘息患者 53 例を対象に初期投与量として 50 または 100mg を投与し、効果に応じ 12mg/kg を限度として増減し、投与期間は 2 ないし 4 週間とした。本剤の 1 日用量は 5 ~ 10mg/kg、最低必要量は 2mg/kg と考えられた。

信太隆夫ほか：薬理と治療,6(7):2128,1978

注) 本剤の用法・用量は「通常、成人には 1 回 1 カプセル (トラニラストとして 100mg) を 1 日 3 回経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

<気管支喘息><sup>7)</sup>

成人 (15 歳以上) の気管支喘息患者 111 例を対象に、トラニラスト 120mg/日、トラニラスト 300mg/日及びプラセボ投与群の 3 群で 1 日 3 回経口、4 週間投与による比較試験を行った結果、トラニラスト 300mg/日群で改善率が高く、副作用は 3 群間で偏りは認められず、トラニラスト 300mg/日群の有用性が確認された。

伊藤和彦ほか：医学のあゆみ,106(8):576,1978

<小児気管支喘息><sup>2,8)</sup>

小児気管支喘息患者 120 例を対象に、トラニラスト 2mg/kg/日、トラニラスト 5mg/kg/日及びプラセボ投与群の 3 群で 1 日 3 回経口、4 週間投与による比較試験を行った結果、トラニラスト 5mg/kg/日群において有用性が認められた。

本谷尚ほか：小児科臨床 31(8):714,1978

注) トラニラスト細粒剤の小児における用法・用量は「通常、小児には 1 日量 0.05g/kg (トラニラストとして 5mg/kg) を 3 回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。」である。

小児気管支喘息患者 277 例を対象に、トラニラスト 5mg/kg/日、トラニラスト 10mg/kg/日及びプラセボ投与群の 3 群で 1 日 3 回経口、4 週間投与による比較試験を行った結果、プラセボに比しトラニラスト投与群の有用性が認められた。トラニラスト 5mg/kg/日群と 10mg/kg/日群では特に差が認められず、本剤の投与量は、5mg/kg/日で有用な治療効果を発揮するものと思われた。

塩田浩政ほか：小児科臨床 31(12):2514,1978

注) トラニラスト細粒剤の小児における用法・用量は「通常、小児には 1 日量 0.05g/kg (トラニラストとして 5mg/kg) を 3 回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。」である。

#### <ケロイド・肥厚性瘢痕><sup>9)</sup>

ケロイド及び肥厚性瘢痕患者 263 例を対象に、トラニラスト 2.5mg/kg/日、5mg/kg/日あるいは 7.5mg/kg/日投与により有用性・至適用量を検討した結果、トラニラストはケロイド及び肥厚性瘢痕に有用な薬剤であり、その至適用量は 5mg/kg/日 (成人では 1 日 300mg に相当) であることが確認された。

難波雄哉ほか：熱傷,18(1):30,1992

注) 本剤の用法・用量は「通常、成人には 1 回 1 カプセル (トラニラストとして 100mg) を 1 日 3 回経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。」である。

## 2) 比較試験

#### <気管支喘息><sup>10)</sup>

15 歳以上 50 歳以下の気管支喘息患者 221 例を対象に、トラニラスト 1 回 100mg を 1 日 3 回、4 週間投与による有用性を、クロモグリク酸ナトリウム (吸入剤) 及びプラセボを比較対照薬として二重盲検法により検討した結果、トラニラストの有用性が確認された。

八倉隆保ほか：診療と新薬,19(3):529,1982

#### <アレルギー性鼻炎><sup>3)</sup>

通年性鼻アレルギー患者 289 例を対象に、トラニラスト 1 回 100mg を 1 日 3 回、4 週間経口投与による有用性を、クロモグリク酸ナトリウム (吸入剤) 及びプラセボを比較対照薬として二重盲検法により検討した結果、トラニラストの有用性が確認された。

奥田稔ほか：耳鼻咽喉科展望,26( 補冊 3):211,1983

#### <アトピー性皮膚炎><sup>4)</sup>

アトピー性皮膚炎患者 246 例を対象に、トラニラスト 10% 細粒剤 1 日 3 回 (3～4 歳: 0.75g 分 3, 5～7 歳: 1.05g 分 3, 8～10 歳: 1.4g 分 3, 11～14 歳: 2.2g 分 3, 15 歳以上: 3.0g 分 3), 4 週間投与による有用性を、クレマスチンフマル酸塩及びプラセボを比較対照薬として二重盲検法により検討した結果、トラニラストの有用性が確認された。

吉田彦太郎ほか: 西日本皮膚科, 45(4):621,1983

注) トラニラスト細粒剤の用法・用量は「通常, 成人には 1 回 1g (トラニラストとして 100mg) を 1 日 3 回経口投与する。ただし, 年齢, 症状により適宜増減する。通常, 小児には 1 日量 0.05g/kg (トラニラストとして 5mg/kg) を 3 回に分けて経口投与する。ただし, 年齢, 症状により適宜増減する。」である。

#### <ケロイド・肥厚性瘢痕><sup>11)</sup>

体重 20kg 以上のケロイド・肥厚性瘢痕患者 279 例を対象に、トラニラスト細粒剤 50mg/kg/日 (トラニラストとして 5mg/kg), 12 週間投与による有用性を、ヘパリン類似物質軟膏を対照薬として二重盲検比較試験により検討した結果、トラニラストの有用性が確認された。

難波雄哉ほか: 西日本皮膚科, 54(3):554,1992

### 3) 安全性試験 (長期投与試験及び薬物依存性試験)

該当資料なし

### 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

#### <気管支喘息, アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎>

18,937 例について使用成績調査を実施し, 再審査申請を行った結果, 1989 年 12 月 20 日に薬事法第 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。

#### <ケロイド・肥厚性瘢痕>

3,016 例について使用成績調査を実施し, 再審査申請を行った結果, 2002 年 9 月 25 日に薬事法第 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。

### 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、オキサトミド  
など

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

リザベンは肥満細胞、各種炎症細胞からのヒスタミン、ロイコトリエンをはじめとする多くのケミカルメディエーターの遊離を抑制することにより I 型アレルギー反応を抑制する。また、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も有し、ケロイド及び肥厚性癬痕由来線維芽細胞のコラーゲン合成を抑制する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

薬効薬理<sup>12～25)</sup>

臨床薬理試験において、健康成人男子における Prausnitz-Küstner 反応を抑制し、ダニ抗原に過敏な成人気管支喘息患者の白血球からの抗原誘発ヒスタミン遊離、アレルギー吸入誘発反応、アレルギー性鼻炎患者の鼻汁中 metachromatic cell からの抗原誘発脱顆粒、鼻誘発反応を経口投与によって抑制することが認められている。

動物実験では、トラニラストはラット、モルモットの IgE 様抗体による同種受身皮膚アナフィラキシー、ラットの抗原誘発実験的喘息、ラットの実験的鼻アレルギー反応に対し、経口投与で著明な抑制作用を示し、ラットの逆皮膚アナフィラキシー、ウサギのアルサス反応に対しても抑制作用を示す。

トラニラストはモルモット摘出気管筋を用いた *in vitro* 試験により、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン等に対する直接拮抗作用はなく、肥満細胞などからのケミカルメディエーターの遊離を抑制する (ラット分離腹腔細胞・腸間膜肥満細胞、モルモット、サルの肺切片等を用いた *in vitro* 試験) ことにより、抗アレルギー作用を示す。

トラニラストは各種炎症細胞からのケミカルメディエーター、サイトカイン (TGF- $\beta_1$ )、活性酸素の産生あるいは遊離を抑制し、ケロイド及び肥厚性癬痕由来線維芽細胞のコラーゲン合成を抑制する (*in vitro*)。さらに、ヌードマウスに移植したヒトケロイド組織の重量減少作用を示す。

1) アレルゲン吸入誘発抑制作用<sup>12)</sup>

ダニ抗原に過敏な気管支喘息患者を対象に吸入誘発試験に対するトラニラストの影響を検討した。トラニラストは誘発試験の4時間前に5mg/kgを経口投与し、トラニラスト非投与時との1秒量減少率を比較検討した。その結果、8例中6例で明らかな誘発抑制が認められ、うち3例では完全に抑制した。

2) 皮内反応抑制作用<sup>12)</sup>

ダニに過敏な気管支喘息患者を対象として、ダニ抗原による皮内反応に対するリザベンの抑制効果を検討した。その結果、リザベン5mg/kg経口投与で、10例中6例に明らかな抑制効果が認められ、その抑制は、リザベン投与後2時間より明らかとなり、4時間で最大であった。

3) 実験的喘息抑制作用<sup>17)</sup>

HTAを用いて受身的に感作したラットに、DNP-Asを静注することで誘発される実験的気管支喘息モデルに対するトラニラストの影響を検討した。その結果、喘息誘発時の呼吸数及び呼吸流量の低下は、トラニラストの経口投与により明らかに抑制された。

4) 実験的アレルギー性鼻炎抑制作用<sup>18)</sup>

DNP-Asを抗原とし、Wistar系ラットを能動感作した。トラニラストを経口投与後色素(Pontamine sky blue)を尾静脈注射し、鼻腔内に生理食塩水を灌流した(Period 1)。その後、抗原生理食塩水を灌流(Period 2)鼻腔内の抗原を洗浄除去後、再び生理食塩水を灌流し(Period 3, 4, 5)、その灌流液中の色素濃度を測定した。このDNP-Asによる色素漏出に対して、トラニラストは用量依存性の抑制作用を示した。

5) ヒスタミン遊離抑制作用<sup>20,26)</sup>

トラニラスト(100及び1,000  $\mu$ M)はラット分離腹腔細胞からのカルシウムイオノフォア A23187によるヒスタミン遊離を濃度依存的に抑制した。<sup>20)</sup>

ハウスダスト皮膚反応とRASTが陽性のアトピー型気管支喘息患者の末梢血白血球浮遊液を作成し、ハウスダスト抗原添加に伴うヒスタミン遊離量と各種薬剤の影響を検討した結果、トラニラストは抗原抗体反応にともなうヒスタミンの遊離を濃度依存的に抑制した(*in vitro*)。<sup>26)</sup>

6) ロイコトリエン遊離抑制作用<sup>27)</sup>

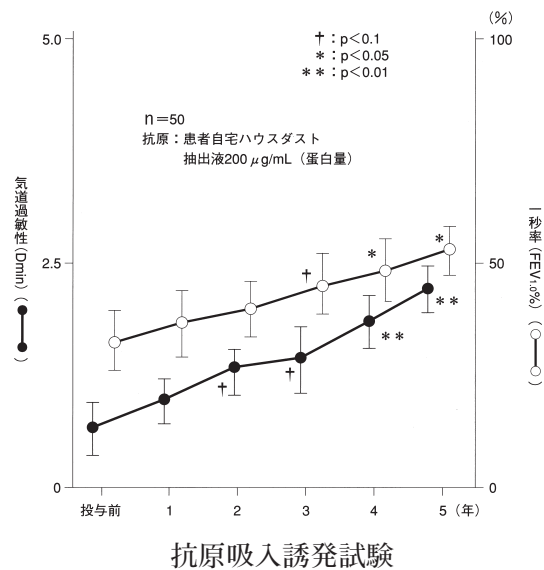
ダニ抗原で受動的に感作したヒト肺切片を抗原刺激した際に遊離するロイコトリエン B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> に対する各種薬剤 (各 10 μg/mL) の影響を検討した結果, トラニラストはロイコトリエン B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> の遊離を抑制した。

7) 血小板活性化因子 (PAF) 遊離抑制作用<sup>28)</sup>

マウス IgE 抗体で感作したラット腹腔及び胸腔浸出細胞 (PAEC) 浮遊液を作成し, 種々の薬剤を添加後, DNP-As 抗原刺激による PAF 遊離を洗浄ウサギ血小板を用いたバイオアッセイ法により検討した結果, トラニラストは PAF の遊離を濃度依存的に抑制した。

8) 気道過敏性改善効果<sup>29)</sup>

ハウスダストを原因抗原とする成人気管支喘息患者の気道過敏性を抗原 (ハウスダスト) 及びメサコリンの吸入誘発試験により検討した。いずれの試験においてもトラニラストにより, 気道過敏性を示す Dmin と呼吸機能の指標である 1 秒率 (FEV<sub>1.0%</sub>) の双方とも, 投与前に比較して経時的に改善がみられ, 気道過敏性の改善が認められた。

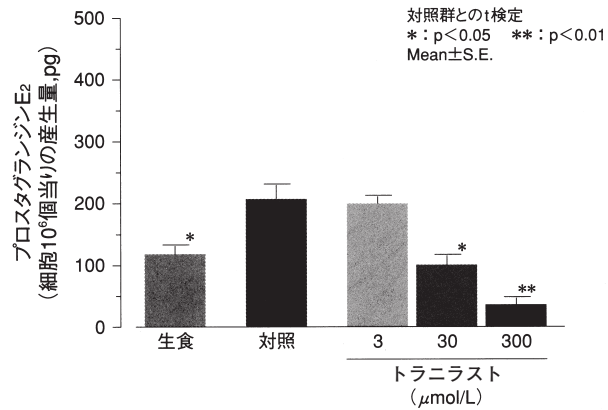


9) 鼻粘膜過敏性改善効果<sup>30)</sup>

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として, 鼻粘膜過敏性に及ぼすトラニラストの影響をライノグラフ法にて検討した。トラニラスト投与により, 鼻粘膜の感受性及び反応性を示すパラメータに有意な変動がみられ, 鼻粘膜過敏性の改善が認められた。

10) プロスタグランジン E<sub>2</sub> 産生抑制作用<sup>22)</sup>

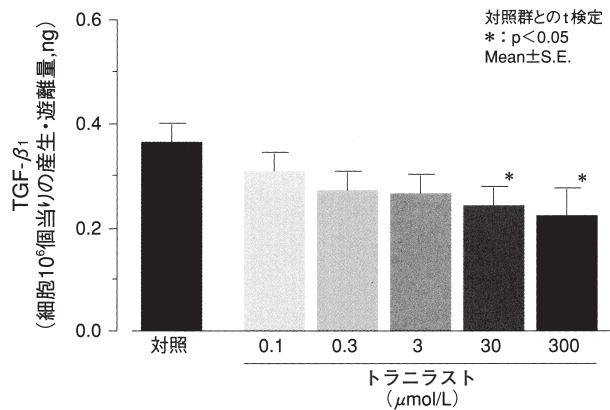
健康成人末梢血より得た単球・マクロファージをエンドトキシン (1mg/mL) により 6 時間刺激して産生されるプロスタグランジン E<sub>2</sub> に対する影響を検討した結果, トラニラスト (30 及び 300 μM) はプロスタグランジン E<sub>2</sub> の産生を濃度依存的に抑制した。



単球・マクロファージからのエンドトキシンによるプロスタグランジン E<sub>2</sub> 産生に及ぼす影響

11) TGF-β<sub>1</sub> 産生・遊離抑制作用<sup>23)</sup>

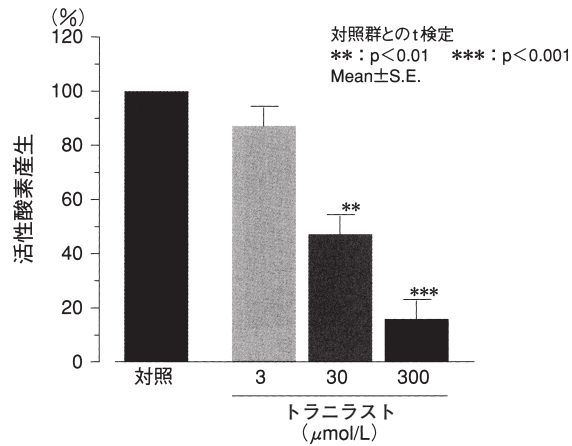
健康成人末梢血より得た単球・マクロファージをエンドトキシン (1mg/mL) により 6 時間刺激して産生・遊離される TGF-β<sub>1</sub> に対する影響を検討した結果, トラニラストは 30 及び 300 μM で濃度依存的に TGF-β<sub>1</sub> の産生・遊離を抑制した。



単球・マクロファージからのエンドトキシンによる TGF-β<sub>1</sub> の産生・遊離に及ぼす影響

12) 活性酸素産生抑制作用<sup>24)</sup>

健康成人末梢血より得た好中球及びチトクローム C の混合液に FMLP (100nM) 及び薬物を添加し, 37°C, 15 分間反応させ, 還元型チトクローム C を 550nm の波長で測定し, 活性酸素産生を算出した。トラニラストは 30 及び 300  $\mu$ M で濃度依存的に活性酸素産生を抑制した。



FMLP によるヒト好中球からの活性酸素産生に及ぼす影響

13) コラーゲン合成抑制作用<sup>31)</sup>

正常皮膚由来線維芽細胞及びケロイド・肥厚性癬痕由来の線維芽細胞におけるコラーゲン合成に対するトラニラストの影響を検討した。6～7 継代目の線維芽細胞を培養フラスコに播種し, コンフルエントに達した後, <sup>3</sup>H-プロリンを用いてコラーゲン及び非コラーゲン性蛋白合成量を測定し, コラーゲンの相対合成活性 (コラーゲン合成量/全蛋白合成量) を算出した。

その結果, トラニラストは 3 及び 30  $\mu$ M でケロイド由来線維芽細胞のコラーゲンの相対合成活性を濃度依存的に抑制し, 300  $\mu$ M においても有意な抑制作用を示した。また, 肥厚性癬痕由来線維芽細胞のコラーゲンの相対合成活性もトラニラスト (3 ~ 300  $\mu$ M) は濃度依存的に抑制した。

一方, 正常皮膚由来線維芽細胞に対してはトラニラストは影響を及ぼさなかった。

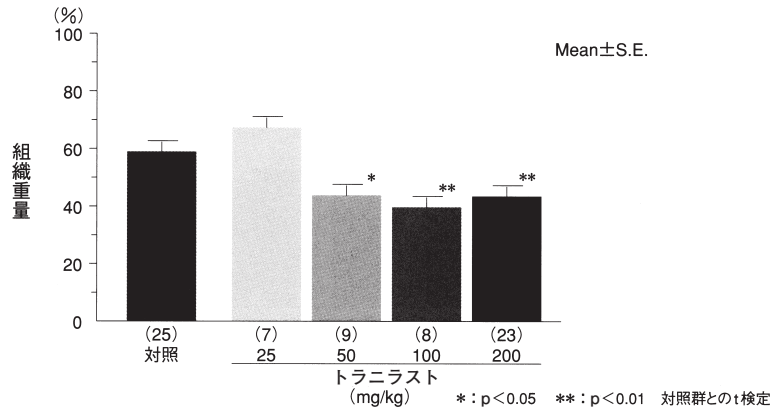
ケロイド及び肥厚性癬痕由来線維芽細胞のコラーゲン相対活性に及ぼす影響

薬剤	濃度 (μM)	コラーゲンの相対合成活性		
		ケロイド由来	肥厚性癬痕由来	正常皮膚由来
対照	-	10.54 ± 1.60	10.53 ± 0.23	3.95 ± 0.22
トラニラスト	3	6.63 ± 0.48*	9.08 ± 0.55*	3.69 ± 0.04
	30	6.25 ± 0.29*	8.50 ± 0.30***	3.57 ± 0.21
	300	6.37 ± 0.25*	7.92 ± 0.14***	4.54 ± 0.26

\* p<0.05, \*\*\* p<0.001 : 対照群とのt検定

14) ケロイド組織移植モデルにおける効果<sup>24)</sup>

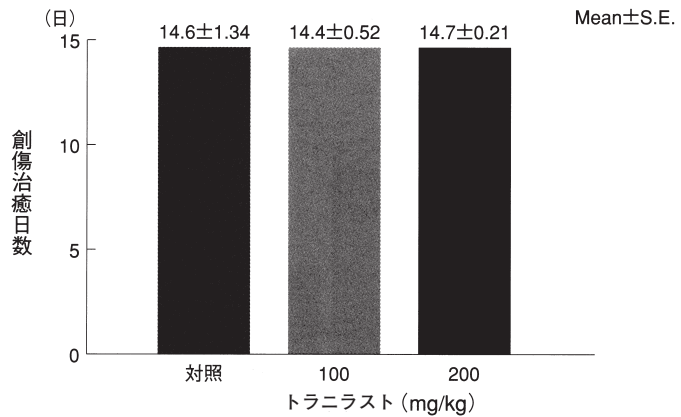
手術によって摘除したヒトケロイド組織をヌードマウス背部皮下に移植し、薬物を移植7日後より4週間連続経口投与し、移植組織重量変化を測定した。その結果、異なったケロイド組織を用いて行った本モデルにおいて、トラニラストは50～200mg/kgの投与で組織重量を減少させた。



ヌードマウスへの移植ヒトケロイド組織重量に及ぼす影響

15) 創傷治癒に及ぼす影響<sup>24)</sup>

ラット背部に直径15mmの欠損傷を作製し、創傷治癒日数に及ぼす影響を検討した。トラニラスト(100及び200mg/kg)の経口投与はラット皮膚の創傷治癒日数に影響を及ぼさなかった。



ラットの創傷治癒日数に及ぼす影響

## 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

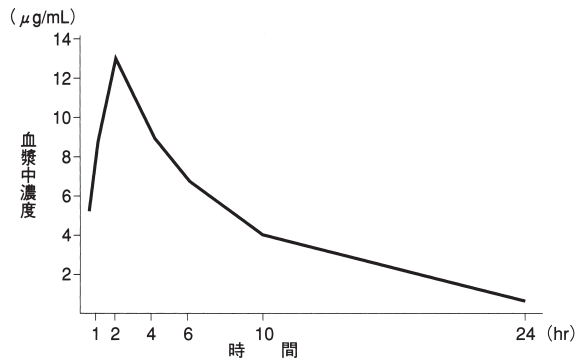
(2) 最高血中濃度到達時間<sup>32)</sup>

2 時間後 (1 カプセル単回投与時)

(3) 通常用量での血中濃度

単回投与試験<sup>32)</sup>

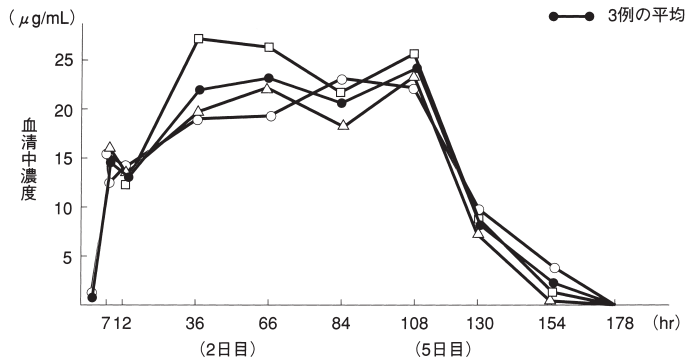
健康成人 10 名にリザベнкаプセル 100mg 1 カプセル (トラニラスト 100mg 含有) を 1 回経口投与すると消化管から速やかに吸収され、血中濃度は 2 時間で最高に達し、24 時間後には最高血中濃度の 10 分の 1 以下に低下した。血中濃度の半減期は約 5 時間であった。



リザベнкаプセル 100mg 1 カプセル 1 回経口投与後の血漿中濃度

連続投与試験<sup>34)</sup>

健康成人 3 名にリザベンをトラニラストとして 2.5mg/kg ずつ 1 日 3 回 5 日間反復投与すると、2 日目 (36 時間後) には、ほぼ最高の 22.2 μg/mL に達し、ほぼ最終投与日 (108 時間後) までこの状態が持続した。



トラニラスト 2.5mg/kg, 1 日 3 回, 5 日間反復投与時の血清中濃度

100mg 単回投与時の速度論的パラメータ (健康成人: n=10)

T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC (μg · hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
2.0	12.6	114.4	5.3

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(4) 中毒症状を発現する血中濃度  
該当資料なし

(1) 吸収速度定数<sup>32)</sup>  
Ka : 1.28 hr<sup>-1</sup>

(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<sup>32)</sup>  
健康成人男性にトラニラスト 100mg を経口投与したとき、消失速度定数 Ke は 0.1307 hr<sup>-1</sup> であった。

(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<sup>33)</sup>  
81.7% (ヒト, 5mg/kg 経口投与 2 時間後)

## 3. 吸収

吸収部位：消化管  
吸収経路, 吸収率：該当資料なし

<参考> <sup>32,34,35)</sup>

健康成人にリザベンカプセル 100mg 1 カプセル (トラニラスト 100mg 含有) を 1 回経口投与すると消化管から速やかに吸収され、血中濃度は 2 時間で最高に達し、24 時間後には最高血中濃度の 10 分の 1 以下に低下した。



#### 4. 分布

##### (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>36)</sup>

妊娠 18 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>37)</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 時間授乳させて乳児の胃内容物中の放射能を測定した。母乳への放射能は投与後 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

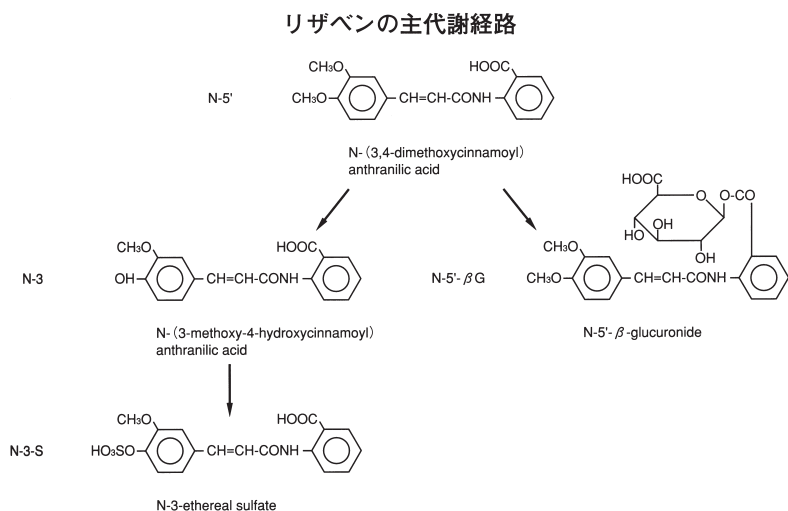
##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### 5. 代謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路 <sup>34)</sup>

ヒトにおけるトラニラストの主代謝経路はトラニラストの 4 位の脱メチル化とそれに続く硫酸抱合及びトラニラストのグルクロン酸抱合であった。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種<sup>35)</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<sup>38)</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い。また、ヒトにおいても血漿中では極少量しか検出されない。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る。

(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

該当資料なし

(2) 排泄率<sup>34)</sup>

ヒトにおけるトラニラスト (2.5mg/kg) 単回経口投与後 96 時間までの尿中排泄率は 37.74% であり、うち大部分は 24 時間以内に排泄された。

(3) 排泄速度

前項目参照

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）**

- (1) 妊婦（特に約3ヵ月以内）又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
- (2) 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

**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 肝障害又はその既往歴のある患者  
[肝機能を悪化させるおそれがある。]
- (2) 腎障害又はその既往歴のある患者  
[腎機能を悪化させるおそれがある。]

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**

- (1) 本剤による膀胱炎様症状、肝機能障害が出現する場合には、末梢血中好酸球増多を伴うことが多いので、本剤投与中は定期的に血液検査（特に白血球数・末梢血液像の検査）を行うことが望ましい。好酸球数が増加した場合には、十分な経過観察を行うこと。
- (2) 本剤は、気管支拡張剤、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。
- (3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は、十分な管理下で徐々に行うこと。
- (4) 本剤の投与によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は、原疾患再発のおそれがあるので、注意すること。
- (5) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。
- (6) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

## 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<sup>39)</sup>

本剤の代謝には主として CYP2C9 が関与している。[「薬物動態」の項参照]

#### 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
ワルファリン カリウム	本剤との併用（又は併用中止）により、ワルファリンカリウムの作用が増強（又は減弱）し、トロンボテスト値が低下（又は上昇）したとの報告がある。 本剤との併用（又は併用の中止）を行う場合には、凝血能の変動に十分注意すること。	ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro の試験で、ワルファリンカリウムの代謝を抑制することが確認されている <sup>39)</sup> ことから、凝血能を変動させる可能性がある。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

トラニラストが投与された 24,788 例中、副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告されたのは 645 例（2.60%）、870 件であった。その主なものは、消化管障害として嘔気 61 件（0.25%）、腹痛 48 件（0.19%）、胃部不快感 43 件（0.17%）、食欲不振 31 件（0.13%）、下痢 27 件（0.11%）など、肝臓・胆管系障害として肝機能異常 95 件（0.38%）、ALT (GPT) 上昇 42 件（0.17%）、AST (GOT) 上昇 39 件（0.16%）、Al-P 上昇 32 件（0.13%）など、皮膚・皮膚付属器障害として発疹 37 件（0.15%）など、泌尿器系障害として頻尿 35 件（0.14%）などであった。

（ケロイド・肥厚性癬痕の再審査終了時）

#### 1) 重大な副作用と初期症状

##### (1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 膀胱炎様症状：頻尿，排尿痛，血尿，残尿感等の膀胱炎様症状があらわれることがある。観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中止すること。
- 2) 肝機能障害，黄疸：黄疸，AST (GOT)，ALT (GPT)，Al-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害または肝炎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。
- 3) 腎機能障害：BUN，クレアチニンの上昇等を伴う腎機能障害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。
- 4) 白血球減少，血小板減少：白血球減少，血小板減少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。

## 2) その他の副作用

	頻度不明 <sup>注1)</sup>	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注2)</sup>	落屑	発疹	そう痒, 蕁麻疹, 紅斑, 湿疹
消化器		食欲不振, 嘔気, 腹痛, 下痢, 胃部不快感	消化不良, 便秘, 嘔吐
血液	溶血性貧血		貧血, 好酸球増多
精神神経系			頭痛, 眠気, 不眠, めまい, けん怠感, しびれ感
その他	脱毛, 緑色尿		月経異常, 動悸, 浮腫, 潮紅, 発熱, 口内炎

注1) 副作用・感染症自発報告につき頻度不明

注2) 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

	総合	ケロイド・肥厚性癬痕		アレルギー性疾患	
		承認時迄の調査	使用成績調査	承認時迄の調査	使用成績調査
調査症例数	24,788例	728例	3,016例	2,107例	18,937例
副作用発現症例数	645例	71例	132例	79例	363例
副作用発現件数	870件	90件	191件	107件	482件
副作用発現症例率	2.60%	9.75%	4.38%	3.75%	1.92%

\* 使用成績調査期間は下記のとおり

ケロイド・肥厚性癬痕：1993年10月1日～1997年9月30日

アレルギー性疾患：1982年6月15日～1988年6月14日

## 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 (%))				
	総合	ケロイド・肥厚性瘢痕		アレルギー性疾患	
承認時迄の調査		使用成績調査	承認時迄の調査	使用成績調査	
皮膚・皮膚付属器障害	70 (0.28)	7 (0.96)	12 (0.40)	4 (0.19)	47 (0.25)
発疹	37 (0.15)	5 (0.69)	4 (0.13)	3 (0.14)	25 (0.13)
蕁麻疹	13 (0.05)	1 (0.14)	4 (0.13)		8 (0.04)
そう痒	18 (0.07)		1 (0.03)	1 (0.05)	16 (0.08)
湿疹	3 (0.01)		1 (0.03)		2 (0.01)
落屑	1 (0.004)				1 (0.005)
皮疹 (紅斑性)	1 (0.004)				1 (0.005)
皮膚炎	1 (0.004)				1 (0.005)
挫瘡	1 (0.004)	1 (0.14)			
脱毛	1 (0.004)		1 (0.03)		
乾皮症様皮膚	1 (0.004)		1 (0.03)		
中枢・末梢神経系障害	12 (0.05)	2 (0.27)	1 (0.03)	1 (0.05)	8 (0.04)
めまい	6 (0.02)	1 (0.14)		1 (0.05)	4 (0.02)
手指しびれ感	3 (0.01)				3 (0.02)
しびれ感	1 (0.004)		1 (0.03)		
皮膚刺痛感	1 (0.004)				1 (0.005)
ふらつき	1 (0.004)	1 (0.14)			
自律神経系障害	6 (0.02)		1 (0.03)	1 (0.05)	4 (0.02)
心悸亢進	6 (0.02)		1 (0.03)	1 (0.05)	4 (0.02)
その他特殊感覚障害	1 (0.004)		1 (0.03)		
味覚異常	1 (0.004)		1 (0.03)		
精神障害	25 (0.10)	3 (0.41)	6 (0.20)	4 (0.19)	12 (0.06)
眠気	23 (0.09)	2 (0.27)	6 (0.20)	3 (0.14)	12 (0.06)
不眠	1 (0.004)			1 (0.05)	
ぼんやり	1 (0.004)	1 (0.14)			
消化管障害	234 (0.94)	28 (3.85)	40 (1.33)	40 (1.90)	126 (0.67)
嘔気	61 (0.25)	9 (1.24)	8 (0.27)	10 (0.47)	34 (0.18)
腹痛	48 (0.19)	5 (0.69)	3 (0.10)	14 (0.66)	26 (0.14)
胃部不快感	43 (0.17)	7 (0.96)	17 (0.56)	5 (0.24)	14 (0.07)
食欲不振	31 (0.13)	1 (0.14)	3 (0.10)	5 (0.24)	22 (0.12)
下痢	27 (0.11)	3 (0.41)	4 (0.13)	3 (0.14)	17 (0.09)
便秘	14 (0.06)	2 (0.27)	6 (0.20)	2 (0.09)	4 (0.02)
胃腸障害	12 (0.05)				12 (0.06)
嘔吐	12 (0.05)		3 (0.10)	3 (0.14)	6 (0.03)
消化不良	11 (0.04)			2 (0.09)	9 (0.05)
胸やけ	9 (0.04)	2 (0.27)	1 (0.03)		6 (0.03)
口内炎	5 (0.02)			1 (0.05)	4 (0.02)
腹部膨満感	2 (0.008)				2 (0.01)
血便	2 (0.008)				2 (0.01)
口渇	2 (0.008)				2 (0.01)
胃もたれ感	2 (0.008)		2 (0.07)		
胃疼痛	2 (0.008)		2 (0.07)		
胃炎	1 (0.004)				1 (0.005)
ゲップ	1 (0.004)				1 (0.005)
舌炎	1 (0.004)				1 (0.005)
舌あれ	1 (0.004)		1 (0.03)		
肝臓・胆管系障害	154 (0.62)	11 (1.51)	17 (0.56)	12 (0.57)	114 (0.60)
肝機能異常	95 (0.38)	2 (0.27)	3 (0.10)		90 (0.48)
ALT(GPT) 上昇	42 (0.17)	9 (1.24)	9 (0.30)	11 (0.52)	13 (0.07)
AST(GOT) 上昇	39 (0.16)	7 (0.96)	8 (0.27)	11 (0.52)	13 (0.07)
肝障害	6 (0.02)		1 (0.03)		5 (0.03)
肝機能障害	3 (0.01)		3 (0.10)		
黄疸	2 (0.008)				2 (0.01)
肝炎	1 (0.004)				1 (0.005)
LAP 上昇	1 (0.004)		1 (0.03)		
γ-GTP 上昇	1 (0.004)		1 (0.03)		
その他 (臨床検査値異常)	5 (0.02)			1 (0.05)	4 (0.02)

副作用の種類	発現件数 (%)				
	(但し器官分類別の項は発現例数 (%))				
	総合	ケロイド・肥厚性瘢痕		アレルギー性疾患	
承認時迄の調査		使用成績調査	承認時迄の調査	使用成績調査	
代謝・栄養障害	40 (0.16)	2 (0.27)	9 (0.30)	18 (0.85)	11 (0.06)
Al-P 上昇	32 (0.13)	2 (0.27)	7 (0.23)	16 (0.76)	7 (0.04)
BUN 上昇	6 (0.02)		2 (0.07)	1 (0.05)	3 (0.02)
LDH 上昇	2 (0.008)			1 (0.05)	1 (0.005)
血管 (心臓外) 障害	3 (0.01)		1 (0.03)	1 (0.05)	1 (0.005)
発赤	3 (0.01)		1 (0.03)	1 (0.05)	1 (0.005)
心拍数・心リズム障害	1 (0.004)				1 (0.005)
不整脈	1 (0.004)				1 (0.005)
呼吸器系障害	15 (0.06)		1 (0.03)		14 (0.07)
喘息発作	7 (0.03)				7 (0.04)
呼吸困難	3 (0.01)				3 (0.02)
去痰困難	2 (0.008)				2 (0.01)
咳	2 (0.008)		1 (0.03)		1 (0.005)
鼻炎	1 (0.004)				1 (0.005)
喘鳴	1 (0.004)				1 (0.005)
赤血球障害	20 (0.08)	1 (0.14)	6 (0.20)	3 (0.14)	10 (0.05)
血色素減少	13 (0.05)	1 (0.14)		2 (0.09)	10 (0.05)
赤血球減少	8 (0.03)	1 (0.14)		2 (0.09)	5 (0.03)
貧血	6 (0.02)		6 (0.20)		
ヘマトクリット値低下	1 (0.004)	1 (0.14)			
白血球・網内系障害	23 (0.09)	9 (1.24)	7 (0.23)		7 (0.04)
白血球減少	12 (0.05)	4 (0.55)	5 (0.17)		3 (0.02)
好酸球増多	7 (0.03)	4 (0.55)	2 (0.07)		1 (0.005)
白血球増多	4 (0.02)	1 (0.14)			3 (0.02)
血小板・出血凝固障害	3 (0.01)		3 (0.10)		
血小板減少	1 (0.004)		1 (0.03)		
トロンボテスト値異常	2 (0.008)		2 (0.07)		
泌尿器系障害	76 (0.31)	14 (1.92)	41 (1.36)		21 (0.11)
頻尿	35 (0.14)	2 (0.27)	23 (0.76)		10 (0.05)
膀胱炎	16 (0.06)	8 (1.10)	5 (0.17)		3 (0.02)
残尿感	16 (0.06)		12 (0.40)		4 (0.02)
血尿	15 (0.06)	3 (0.41)	7 (0.23)		5 (0.03)
排尿痛	11 (0.04)		4 (0.13)		7 (0.04)
排尿障害	1 (0.004)		1 (0.03)		
膀胱刺激症状	1 (0.004)		1 (0.03)		
尿異常	1 (0.004)		1 (0.03)		
茶褐色尿	1 (0.004)				1 (0.005)
尿変色	1 (0.004)		1 (0.03)		
尿タンパク	1 (0.004)	1 (0.14)			
尿量減少	1 (0.004)		1 (0.03)		
血清クレアチニン上昇	1 (0.004)		1 (0.03)		
女性生殖器障害	5 (0.02)		4 (0.13)		1 (0.005)
月経異常	5 (0.02)		4 (0.13)		1 (0.005)
一般全身障害	44 (0.18)	3 (0.41)	5 (0.17)	6 (0.28)	30 (0.16)
けん怠感	12 (0.05)	1 (0.14)		1 (0.05)	10 (0.05)
頭痛	14 (0.06)	1 (0.14)	3 (0.10)	3 (0.14)	7 (0.04)
浮腫	9 (0.04)	1 (0.14)		1 (0.05)	7 (0.04)
発熱	2 (0.008)				2 (0.01)
脱力感	2 (0.008)				2 (0.01)
体重減少	2 (0.008)				2 (0.01)
頭重感	1 (0.004)			1 (0.05)	
体熱感	1 (0.004)				1 (0.005)
右季肋部痛	1 (0.004)				1 (0.005)
気分不良	1 (0.004)		1 (0.03)		
顔面潮紅	1 (0.004)		1 (0.03)		
易疲労感	1 (0.004)		1 (0.03)		

(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

1) 基礎疾患別副作用

アレルギー性疾患副作用発現率

3.75% (79例 / 2,107例 : 承認時迄の調査)

1.92% (363例 / 18,937例 : 使用成績調査)

ケロイド・肥厚性瘢痕副作用発現率

9.75% (71例 / 728例 : 承認時迄の調査)

4.38% (132例 / 3,016例 : 使用成績調査)

2) 重症度別副作用

下表参照

3) 合併症別副作用

下表参照

<アレルギー性疾患>

項目	層別	使用成績調査	
		症例数	副作用例数(%)
全体		18,937	363 (1.92)
性別	男	9,995	167 (1.67)
	女	7,817	167 (2.14)
	不明	1,125	29 (2.58)
年齢	～15歳	8,266	67 (0.81)
	16歳～59歳	7,243	194 (2.68)
	60歳～	3,280	98 (2.99)
	不明	148	4 (2.70)
使用目的	気管支喘息	12,822	285 (2.22)
	アレルギー性鼻炎	2,461	38 (1.54)
	アトピー性皮膚炎	2,243	16 (0.71)
剤形別	カプセル	10,981	284 (2.59)
	細粒	6,217	64 (1.03)
	ドライシロップ	970	1 (1.10)
	不明	769	14 (1.82)
重症度	重症	2,238	62 (2.77)
	中等症	11,229	194 (1.73)
	軽症	4,274	78 (1.82)
	不明	1,196	29 (2.42)
投与期間	～2週間	16,862	73 (0.43)
	～1か月	16,034	66 (0.41)
	～3か月	13,465	111 (0.82)
	～6か月	7,546	34 (0.45)
	～1年	4,033	25 (0.62)
	1年～	1,845	17 (0.92)
	不明	2,075	37 (1.78)

使用成績調査：1982年6月15日～1988年6月14日



<ケロイド・肥厚性瘢痕>

項目	層別	承認時		使用成績調査	
		症例数	副作用例数(%)	症例数	副作用例数(%)
	全体	650*	49 (7.54)	3,016	132 (4.38)
性別	男	259	16 (6.18)	1,042	37 (3.55)
	女	391	33 (8.44)	1,974	95 (4.81)
年齢	～15歳	149	2 (1.34)	454	8 (1.76)
	15歳～65歳	453	43 (9.49)	2,205	100 (4.54)
	65歳～	48	4 (8.33)	357	24 (6.72)
使用目的	ケロイド	254	26 (10.24)	889	38 (4.27)
	肥厚性瘢痕	396	23 (5.81)	2,123	94 (4.43)
	その他・不明			4	0 (0.00)
合併症	無	561	40 (7.13)	2,444	90 (3.68)
	有	89	9 (10.11)	569	42 (7.38)
	不明			3	0 (0.00)
	肝障害			40	4 (10.00)
	腎障害			12	1 (8.33)
	高血圧			120	8 (6.67)
	糖尿病			67	8 (11.94)
虚血性心疾患			42	2 (4.76)	
投与期間	1日～30日	650	49 (7.54)	326	47 (14.42)
	31日～60日			340	21 (6.18)
	61日～90日			488	26 (5.33)
	91日～120日			999	20 (2.00)
	121日～180日			680	15 (2.21)
	181日～360日			172	3 (1.74)
	361日～463日			2	0 (0.00)
	不明			9	0 (0.00)
併用薬	無	613	40 (6.53)	1,449	50 (3.45)
	有	37	9 (24.32)	1,565	82 (5.24)
	不明			2	0 (0.00)
	フルドロキシコルチコイド			216	13 (6.02)
	ヘパリン類似物質			203	12 (5.91)
	吉草酸ベタメタゾン			136	6 (4.41)
	トリアムシロンアセトニド			130	7 (5.38)
吉草酸ベタメタゾン ・硫酸ゲンタマイシン			118	5 (4.24)	

使用成績調査：1993年10月1日～1997年9月30日

\* 予防的効果を目的として処方された症例は除外して集計した。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用があらわれた場合は減量するなど慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦（特に約3ヵ月以内）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。  
[マウスに大量投与した実験で、骨格異常例の増加が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。  
[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルギー性皮膚反応を抑制し、アレルギーの確認に支障を来すので、アレルギー性皮膚反応検査は本剤の投与前に実施すること。

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）

- (1) 調製時：リザベンドライシロップ5%はエチレンジアミンと白色塩を形成するので、ネオフィリン末などエチレンジアミンを含む製剤とは配合しないこと。
- (2) 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

該当しない

16. その他

本剤投与に当たって

本剤を季節性のアレルギー性疾患患者に投与する場合は、好発季節を考慮し、その直前から投与を開始し、好発季節終了時までつづけることが望ましい。

## 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>40~42)</sup>

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>43, 44)</sup>

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物	性	経口	皮下	腹腔内
マウス	♂	780	2,630	410
	♀	680	2,820	385
ラット	♂	1,600	3,630	405
	♀	1,100	3,060	395
ウサギ	♂	2,740		
	♀	2,625		

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) 亜急性毒性<sup>43, 45)</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 匹計 32 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>46, 47)</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>48~52)</sup>

JCL-ICR 系マウス (トラニラスト 5 ~ 400mg/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>55～58)</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) 変異原性試験<sup>53, 54)</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。

## 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，室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	該当しない
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	リザベncapセル 100mg (バラ) 500 カプセル (PTP) 100 カプセル [10 × 10] 500 カプセル [10 × 50] 1,000 カプセル [10 × 100]  リザベン細粒 10% (バラ) 120g (分包) 120g [0.5g × 240] [1g × 120]  リザベンドライシロップ 5% (バラ) 120g (分包) 120g [0.5g × 240] [1g × 120]
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬： リザベン点眼液 0.5% ほか  同効薬： (気管支喘息，アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎の適応を有する抗アレルギー剤) クロモグリク酸ナトリウム，ケトチフェンフマル酸塩，オキサトミド ほか
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

製造承認年月日

リザベncapセル 100mg :2004年12月 8日(1982年6月15日)  
リザベnc細粒 10% :2005年11月30日(1982年6月15日)  
リザベncドライシロップ 5% :2006年 2月 7日(1987年2月 4日)  
( )内は旧製品名の製造承認年月日

承認番号

リザベncapセル 100mg : 21600AMZ00624000  
リザベnc細粒 10% : 21700AMX00146000  
リザベncドライシロップ 5% : 21800AMX10265000

9. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日

リザベncapセル 100mg :2005年6月10日(1982年 8月12日)  
リザベnc細粒 10% :2006年6月 9日(1982年 8月12日)  
リザベncドライシロップ 5% :2006年6月 9日(1987年10月 1日)  
( )内は旧製品名の薬価基準収載年月日

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

効能追加年月日: 効能・効果

1985年 8月29日: アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎  
1993年10月 1日: ケロイド・肥厚性癬痕

11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

○気管支喘息, アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎

再審査結果公表年月日: 1989年12月20日

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。

○ケロイド・肥厚性癬痕

再審査結果公表年月日: 2002年9月25日

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

○気管支喘息, アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎

6年間 1982年6月15日~1988年6月14日(終了)

○ケロイド・肥厚性癬痕

4年間 1993年10月1日~1997年9月30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

リザベncapセル 100mg : 4490002M1315  
リザベnc細粒 10% : 4490002C1123  
リザベncドライシロップ 5% : 4490002R1142

15. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 山村雄一ほか：医学のあゆみ 108(4):252,1979 ID:02016
- 2) 塩田浩政ほか：小児科臨床 31(12):2514,1978 ID:02022
- 3) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 26( 補冊 3):211,1983 ID:01036
- 4) 吉田彦太郎ほか：西日本皮膚科 45(4):621,1983 ID:01022
- 5) 水谷 明ほか：キッセイ薬品資料 ID:02181
- 6) 信太隆夫ほか：薬理と治療 6(7):2128,1978 ID:02045
- 7) 伊藤和彦ほか：医学のあゆみ 106(8):576,1978 ID:02052
- 8) 本谷 尚ほか：小児科臨床 31(8):714,1978 ID:02049
- 9) 難波雄哉ほか：熱傷 18(1):30,1992 ID:02063
- 10) 八倉隆保ほか：診療と新薬 19(3):529,1982 ID:01015
- 11) 難波雄哉ほか：西日本皮膚科 54(3):554,1992 ID:02073
- 12) 油井泰雄ほか：アレルギー 28(4):370,1979 ID:02012
- 13) 大黒道夫ほか：小児科臨床 31(8):710,1978 ID:02048
- 14) 西澤芳男：臨床成人病 13(12):2499,1983 ID:01034
- 15) 江田昭英ほか：J Allergy Clin Immunol 57(5):396,1976 ID:02200
- 16) 東 洋ほか：Br J Pharmacol 58(4):483,1976 ID:02201
- 17) 江田昭英ほか：日本薬理学雑誌 74(6):699,1978 ID:02034
- 18) 小島正三ほか：信州医学雑誌 31(2):123,1983 ID:01017
- 19) 坂野和英ほか：アレルギー 26(4):385,1977 ID:02057
- 20) 氏家新生ほか：Jpn J Pharmacol 34(1):9,1984 ID:01067
- 21) 小松英忠ほか：日本薬理学雑誌 82(1):47,1983 ID:01019
- 22) 須澤東夫ほか：応用薬理 43(5):409,1992 ID:02093
- 23) 菊池伸次ほか：基礎と臨床 26(11):4377,1992 ID:02182
- 24) 市川 潔ほか：応用薬理 43(5):401,1992 ID:02094
- 25) 須澤東夫ほか：日本薬理学雑誌 99(4):231,1992 ID:01469
- 26) 尾仲章男ほか：日本胸部疾患学会雑誌 24( 増刊 ):263,1986 ID:02287
- 27) 山村秀樹ほか：アレルギー 36(10):937,1987 ID:01264
- 28) 堤 直行ほか：応用薬理 33(4):587,1987 ID:01226
- 29) 西澤芳男：アレルギーの臨床 11(13):1013,1991 ID:01445
- 30) 白井信郎ほか：耳鼻咽喉科展望 30( 補冊 5):351,1987 ID:01253
- 31) 須澤東夫ほか：Jpn J Pharmacol 60(2):91,1992 ID:02206
- 32) 健康成人を対象とした臨床薬理試験 ( 社内資料 ) ID:02676
- 33) 氏家新生ほか：キッセイ薬品資料 ID:02696
- 34) 健康成人を対象とした臨床薬理試験 ( 社内資料 ) ID:02675
- 35) 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
- 36) 後藤康雅ほか：薬物動態 8(2):151,1993 ID:02762
- 37) 中沢政之ほか：基礎と臨床 13(1):25,1979 ID:02015
- 38) 小島正三ほか：応用薬理 28(4):623,1984 ID:01071
- 39) ワルファリンとの相互作用 ( 社内資料 ) ID:23615
- 40) 中沢政之ほか：応用薬理 12(6):889,1976 ID:02044
- 41) 中沢政之ほか：応用薬理 12(6):905,1976 ID:02046
- 42) 中沢政之ほか：応用薬理 12(6):921,1976 ID:02058
- 43) 中沢政之ほか：応用薬理 12(3):385,1976 ID:02336
- 44) 今井憲次ほか：キッセイ薬品資料 ID:02650

ID: 文献参照番号

- |  |          |
|--|----------|
| 45) 中川博司ほか：応用薬理 20(5):849,1980         | ID:01001 |
| 46) 中沢政之ほか：応用薬理 12(3):407,1976         | ID:02337 |
| 47) 南出正樹ほか：基礎と臨床 14(7):1788,1980       | ID:02009 |
| 48) 岩垂正矩ほか：キッセイ薬品資料                    | ID:02645 |
| 49) 岩垂正矩ほか：医薬品研究 9(1):148,1978         | ID:02056 |
| 50) 中沢政之ほか：医薬品研究 9(1):161,1978         | ID:02055 |
| 51) 岩垂正矩ほか：医薬品研究 9(1):173,1978         | ID:02054 |
| 52) 岩垂正矩ほか：医薬品研究 9(1):187,1978         | ID:02053 |
| 53) Owen RA, et al.：キッセイ薬品資料           | ID:02744 |
| 54) Crosby-Tompkins E, et al.：キッセイ薬品資料 | ID:02746 |
| 55) 玉野静光ほか：医薬品研究 16(2):220,1985        | ID:01112 |
| 56) 牧田壽男：キッセイ薬品資料                      | ID:02656 |
| 57) 岩垂正矩ほか：順天堂医学 24(4):441,1978        | ID:02340 |
| 58) 内藤 惇ほか：キッセイ薬品資料                    | ID:02660 |

ID: 文献参照番号

## 2. その他の参考文献



## XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない

### XIII. 備考

その他の関連資料

## リザベン細粒 10%配合変化試験成績

### 1. 試験方法

リザベン細粒 10% 1.0g (1回常用量) と配合対照薬品 1回量を混和し、恒温恒湿器にて表 1 の条件下に保存、4,7,14 日目の外観上の変化を観察した。また、対照試験として配合対照薬品単独にて同様の試験を行った。なお、判定は表 2 に従った。

表1. 保存条件

	温度	湿度
中間条件	20℃	75%
最悪条件	30℃	92%

表2. 判定基準

1	－；変化が認められないもの
2	±；変化がわずかに認められるもの (流動性が減じ吸湿が疑わしいもの)
3	＋；変化が認められるもの (吸湿のためほとんど流動性の失ったもの)
4	++；変化が著しく認められたもの (湿潤の著しいもの)

### 2. 試験結果

最悪条件で 3 種類に変化が認められたが、これは対照試験においても変化が認められ、リザベン細粒の配合が原因となる外観上の変化は認められなかったものと推定される。

表3. 試験結果

分類	配合薬剤	配合量 (g)	単/配	20℃ 75%			30℃ 92%		
				4日	7日	14日	4日	7日	14日
	リザベン細粒 10%		単						
精神 神経 用剤	セレナル散 10%	0.1	配						
	リーゼ顆粒 10%	0.5	配						
抗ヒ スタミ ン剤	タベジール散 1%	1.0	単						
	ボララミン散 1%	0.2	配				+	++	++
呼吸 器用 剤	アストミン散 10%	1.0	単						
	アスペリン散 10%	0.22	配						
	コルドリン顆粒 4.17%	0.6	単						
	フスタゾール散 10%	0.1	配						

空欄：変化が認められなかったもの  
 単：各種試験薬剤単品  
 配：リザベン細粒 10%との配合剤

分類	配合薬剤	配合量 (g)	単/配	20℃ 75%			30℃ 92%		
				4日	7日	14日	4日	7日	14日
消化器用剤	アラント SP 細粒 20%	0.5	単 配						
	コランチル配合顆粒	1.0	単 配						
	ガスコン散 10%	1.0	単 配						
	マーズレン S 配合顆粒	0.5	単 配						
	アルミゲル細粒 99%	0.67	単 配						
副腎皮質ステロイド	リンデロン散 0.1%	0.17	単 配						
ビタミン剤	チョコラ A 末 1万単位/g	1.0	単 配						
酵素	レフトーゼ顆粒 10%	0.2	単 配						
抗生物質	サワシリン細粒 10%	2.5	単 配				+	+	+
	ミノマイシン顆粒 2%	5.0	単 配				±	+	++
その他	セファランチン末 1%	0.05	単						
			配						

空欄：変化が認められなかったもの  
 単：各種試験薬剤単品  
 配：リザベン細粒 10%との配合剤

## リザベンドライシロップ5%配合変化試験成績

### 1. 試験方法

表1に示す配合比にしたがってリザベンドライシロップ5%と各種薬剤を混和した(固体状態)。さらに2倍量の水を加えてよく振り混ぜ、懸濁状態とした。これらを表2に示す保存条件にて放置した。なお、判定は表3に従った。

表1. 各種薬剤の配合比

一般名	商品名(メーカー名)	配合比*
チペピジンヒベンズ酸塩	アスベリン散 10% (田辺)	1 : 0.15
トリメトキノール塩酸塩水和物	イノリン散 1% (田辺三菱)	1 : 0.13
クロルフェニラミンマレイン酸塩	ネオレスタミンコーワ散 1% (興和)	1 : 0.23
プレドニゾロン	プレドニゾロン散「タケダ」1% (武田)	1 : 0.09
シプロヘプタジン塩酸塩水和物	ペリアクチン散 1% (日医工)	1 : 0.13
デキストロトルファン臭化水素酸塩水和物	メジコン散 10% (塩野義)	1 : 0.11

\* 配合比=リザベンドライシロップ5% : 配合薬

表2. 保存条件, 保存期間

検体	保存条件	放置期間
固体状態	温度5℃	試験開始時 3,7,14,31日
	室温	試験開始時 3,7,14,31日
	温度20℃ 湿度75%	試験開始時 3,7,14,31日
	温度30℃ 湿度91%	試験開始時 1,3,7日
	温度5℃	試験開始時 2,4,7日
懸濁状態	室温	試験開始時 1日

表3. 判定基準

(色調, 流動性)
— ;変化が認められないもの
± ;変化がわずかに認められるもの (わずかに流動性が低下し吸湿が認められるもの)
+
明らかに変化が認められるもの (流動性の低下が明らかなもの)
++ ;吸湿がはげしくペースト状を呈するもの
(再分散性)
倒立法により均等に分散するまでの回数で判定
良 :倒立回数9回以下
不良 :倒立回数10回以上

## 2. 試験結果

### 1) 固体状態

固体状態では、温度 30℃・湿度 91% に放置した場合、リザベンドライシロップ 5% の著しい吸湿性のため、すべての薬剤が 1 日目よりペースト状となった。

#### 1) 固体状態

薬剤名	条件	単配	色調				流動性			
			1	7	14	31	1	7	14	31
リザベン ドライシロップ 5%	A	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	B	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	C	単配	-	-	-	-	++	++	-	
アスピリン散 10%	A	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	B	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	C	単配	-	-	-	-	-	-	-	
イノリン散 1%	A	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	B	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	C	単配	-	-	-	-	-	-	-	
ネオレスタミン コーワ散 1%	A	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	B	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	C	単配	-	-	-	-	-	-	-	
ブレドニゾロン散 「タケダ」1%	A	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	B	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	C	単配	-	-	-	-	-	-	-	
ペリアクチン散 1%	A	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	B	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	C	単配	-	-	-	-	-	-	-	
メジコン散 10%	A	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	B	単配	-	-	-	-	-	-	-	
	C	単配	-	-	-	-	-	-	-	

条件 A：温度 5℃（温度 20℃，湿度 75% と同一結果）

B：室温

C：温度 30℃，湿度 91%

単配 単：各種試験薬剤単品

配：リザベンドライシロップ 5% との配合剤

2) 懸濁状態

2) 懸濁状態

薬剤名	条件	単配	色調				流動性			
			1	2	4	7	1	2	4	7
リザベン ドライシロップ5%	A	単配	-	-	-					
	B	単配	-							
アスピリン散10%	A	単配	-	-	-	良	良	良		
	B	単配	-			良				
イノリン散1%	A	単配	-	-	-	良	良	良		
	B	単配	-			良				
ネオレスタミン コーワ散1%	A	単配								
	B	単配				良				
プレドニゾン散 「タケダ」1%	A	単配	-	-	-	良	良	良		
	B	単配	-			良				
ペリアクチン散 1%	A	単配	-	-	-	良	良	良		
	B	単配	-			良				
メジコン散10%	A	単配	-	-	-	良	良	良		
	B	単配	-			良				

条件 A：温度 5℃

B：室温

単配 単：各種試験薬剤単品

配：リザベンドライシロップ5%との配合剤

