

貯 法：室温保存
有効期間：3年

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 87449 |

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
日本薬局方トラニラスト細粒
日本薬局方シロップ用トラニラスト

| | | | |
|------|------------------|------------------|------------------|
| | リザベncapセル100mg | リザベnc細粒10% | リザベncドライシロップ5% |
| 承認番号 | 21600AMZ00624000 | 21700AMX00146000 | 21800AMX10265000 |
| 販売開始 | 1982年8月 | | 1987年10月 |

リザベnc[®]カプセル100mg
リザベnc[®]細粒10%
リザベnc[®]ドライシロップ5%
RIZABEN[®]Capsules100mg
RIZABEN[®]Fine Granules10%
RIZABEN[®]Dry Syrup5%



2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 妊婦(特に約3ヵ月以内)又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1参照]
 - 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | リザベncカプセル100mg | リザベnc細粒10% | リザベncドライシロップ5% |
|------|--|-----------------------------------|--|
| 有効成分 | 1カプセル中 日局トラニラスト 100mg | 1g中 日局トラニラスト 100mg | 1g中 日局トラニラスト 50mg |
| 添加剤 | 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 | 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 | 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 |

3.2 製剤の性状

| | |
|-------|---|
| 販売名 | リザベncカプセル100mg |
| 剤形 | 硬カプセル剤(3号) |
| 色調 | 頭部：白色/胴部：白色 |
| 外形 |  |
| 質量 | 約220mg |
| 識別コード |  |
| 内容物 | 淡黄色の粉末 |

| | | |
|-----|------------------|---|
| 販売名 | リザベnc細粒10% | リザベncドライシロップ5% |
| 剤形 | 細粒剤 | ドライシロップ剤 |
| 色調 | 淡黄色 | 淡黄色 |
| 性状 | においはなく、味はわずかに甘い。 | 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。 |

4. 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・肥厚性瘢痕

6. 用法及び用量

(リザベncカプセル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。

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

8.1 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。 [11.1.1、11.1.2参照]

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。

(気管支喘息)

8.5 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。

(アレルギー性鼻炎)

8.6 本剤を季節性アレルギー性疾患患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能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。

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦(特に約3ヵ月以内)又は妊娠している可能性のある女性

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。[2.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.8 高齢者

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。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------|--|---|
| 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 <i>in vitro</i> 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 ¹⁾ ことから、凝血能を変動させる可能性がある。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 膀胱炎様症状(頻度不明)

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。[8.1参照]

11.1.2 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

黄疸、AST、ALT、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。[8.1参照]

11.1.3 腎機能障害(頻度不明)

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。

11.1.4 白血球減少(0.14%)、血小板減少(頻度不明)

11.2 その他の副作用

| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-----|--------------------------------|---------|----------|
| 過敏症 | 発疹 | そう痒、蕁麻疹 | 紅斑、湿疹、落屑 |
| 消化器 | 食欲不振、腹痛、下痢、胃部不快感、消化不良、便秘、嘔気、嘔吐 | | |
| 血液 | 貧血、好酸球増多 | | 溶血性貧血 |

| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|-----------|--------------|----------------|
| 精神神経系 | 頭痛、眠気、めまい | 不眠、倦怠感 | しびれ感 |
| その他 | | 動悸、浮腫、潮紅、口内炎 | 月経異常、発熱、脱毛、緑色尿 |

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

(カプセル)

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男子にトラニラストカプセル100mg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²⁾。

100mg単回投与時の速度論的パラメーター

| 薬物 | T _{max} (hr) | C _{max} (μg/mL) | AUC (μg・hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|--------|--------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------|
| トラニラスト | 2.0 | 12.6 | 114.4 | 5.3 |

健康成人男子(10例)におけるトラニラスト100mg単回経口投与の平均

16.4 代謝

トラニラストの主代謝経路は、未変化体の抱合化及び4位の脱メチル化とそれに続く水酸基の抱合化であった³⁾。

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⁴⁾。

16.5 排泄

トラニラスト(2.5mg/kg)^{註)}単回経口投与後96時間までの尿中排泄率が37.7%で、うち28.8%が24時間以内に排泄された³⁾。

註)本剤(成人)の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回1カプセル/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。」(カプセル/細粒)である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(気管支喘息)

17.1.1 国内二重盲検比較試験(成人)

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300mg/日(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)80mg/日及びプラセボを比較対照として二重盲検法により検討した。最終全般改善度を、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化の7段階区分にて評価した結果、軽度改善以上の改善率はトラニラスト群64.8%、クロモグリク酸ナトリウム群60.0%、プラセボ群32.0%であり、プラセボ群と比較してトラニラスト群が有意に高かった。副作用発現割合はトラニラスト群4.3%(3/69例)、クロモグリク酸ナトリウム群12.0%(9/75例)及びプラセボ群9.5%(7/74例)であった。トラニラスト群における主な副作用は、咳嗽2.9%(2/69例)であった⁵⁾。

17.1.2 国内二重盲検比較試験(小児)

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^{註1)}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。全般改善度を、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階区分にて評価した結果、軽度改善以上の改善率はトラニラスト10mg/kg/日群62%、トラニラスト5mg/kg/日群66%、プラセボ群34%であり、プラセボ群と比較してトラニラスト群が有意に高かった。副作用発現割合はトラニラスト10mg/kg/日群1%(1/92例)、プラセボ群1%(1/92例)であった。トラニラスト群で認められた副作用は、トラニラスト10mg/kg/日群で軽度の食思不振1%(1/92例)であった⁹⁾。

〈アレルギー性鼻炎〉

17.1.3 国内二重盲検比較試験

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)80mg/日及びプラセボを比較対照として二重盲検法により検討した。最終全般改善度を、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化の7段階区分にて評価した結果、軽度改善以上の改善率はトラニラスト群75.9%、クロモグリク酸ナトリウム群75.8%、プラセボ群47.7%であり、プラセボ群と比較してトラニラスト群が有意に高かった。副作用発現割合はトラニラスト群8.2%(8/97例)、クロモグリク酸ナトリウム群8.2%(8/98例)、プラセボ群8.5%(8/94例)であった。トラニラスト群における主な副作用は、鼻内散布による鼻粘膜刺激感3.1%(3/97例)であり、他の全身症状としてトラニラストと関係が疑われたのは嘔気1.0%(1/97例)及び胃部不快感1.0%(1/97例)であった⁷⁾。

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.4 国内二重盲検比較試験

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)^{注2)}、4週間投与による有用性を、クレマスチンフマル酸塩1日2回(3~4歳:0.5g 分2、5~7歳:0.7g 分2、8~10歳:1.0g 分2、11~14歳:1.3g 分2、15歳以上:2.0g 分2)及びプラセボを比較対照として二重盲検法により検討した。全般改善度を、著しく軽快、軽快、やや軽快、不変、やや悪化、悪化、著しく悪化の7段階区分にて評価した結果、やや軽快以上の改善率はトラニラスト群75.3%、クレマスチンフマル酸塩群63.8%、プラセボ群53.4%であり、プラセボ群と比較してトラニラスト群が有意に高かった。副作用発現割合はトラニラスト群2.3%(2/86例)、クレマスチンフマル酸塩群14.1%(11/78例)、プラセボ群2.4%(2/82例)であった。トラニラスト群で認められた副作用は、胃のもたれ及び便秘各1.2%(1/84例)であった。臨床検査値の異常はいずれの群にもみられなかった⁸⁾。

〈ケロイド・肥厚性瘢痕〉

17.1.5 国内第III相二重盲検試験(治療的効果検討)

体重20kg以上のケロイド・肥厚性瘢痕患者252例を対象に、トラニラスト10%細粒剤50mg/kg/日(トラニラストとして5mg/kg)^{注2)}、12週間投与による有用性を、ヘパリン類似物質軟膏40g/週を対照薬として二重盲検比較試験により検討した。全般改善度判定を、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階区分にて評価した結果、中等度改善以上の改善率はトラニラスト群56.2%、ヘパリン類似物質軟膏群26.7%であり、トラニラスト群が有意に高かった。副作用発現割合はトラニラスト群8.7%(11/127例)、トラニラストプラセボ群7.8%(10/129例)、ヘパリン類似物質軟膏群2.4%(3/125例)、プラセボ軟膏群3.1%(4/128例)であった。トラニラスト群における主な副作用は、膀胱炎様症状2.4%(3/127例)、胃痛1.6%(2/127例)であった⁹⁾。

17.1.6 国内第III相二重盲検試験(予防的効果検討)

16歳以上かつ近似した2箇所形成手術が必要な瘢痕ケロイド及び肥厚性瘢痕患者61例を対象に、トラニラスト1回100mgを1日3回、16週間経口投与による有用性を、プラセボを比較対照としてクロスオーバー法による二重盲検試験にて検討した。有効性総合判定を、著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階区分にて評価した結果、有効以上の有効率はトラニラスト群58.6%、プラセボ群38.5%であり、トラニラスト群が有意に優れる傾向を示した。副作用発現割合はトラニラスト群9.7%(3/31例)、プラセボ群10.3%(3/29例)でみられた。トラニラスト群で認められた副作用は、胃部不快感6.4%(2/31例)、発疹3.2%(1/31例)であった¹⁰⁾。

注1)本剤(小児)の承認されている用法及び用量は、「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。」(細

粒)及び「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。」(ドライシロップ)である。

注2)本剤(細粒)の承認されている用法及び用量は「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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トラニラストは肥満細胞、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、サイカイン(TGF-β1)、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瘢痕由来線維芽細胞のコラーゲン合成を抑制する。

18.2 薬理作用

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-β1)、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瘢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¹¹⁾⁻²⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: トラニラスト(Tranilast)(JAN)

化学名: 2-[[*(2E)*-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2-enoyl]amino]benzoic acid

分子式: C₁₈H₁₇NO₅

分子量: 327.33

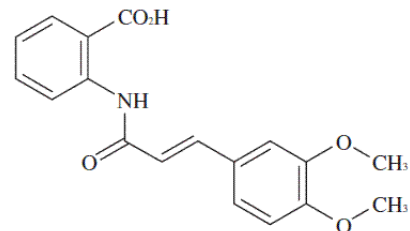
性状: 本品は淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は光によって徐々に淡い黄褐色となる。

本品は結晶多形が認められる。

化学構造式:



融点: 207~210°C

20. 取扱い上の注意

〈バラ〉

20.1 分包した場合は遮光して保存すること。

〈PTP〉

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈リザベンカプセル100mg〉

100カプセル[10カプセル(PTP)×10]、500カプセル[10カプセル(PTP)×50]

〈リザベン細粒10%〉

120g[アルミラミネート袋、バラ]

〈リザベンドライシロップ5%〉

120g[アルミラミネート袋、バラ]

23. 主要文献

[文献参照番号]

- 1) 社内資料：ワルファリンとの相互作用 [16487]
- 2) 社内資料：健康成人を対象とした臨床薬理試験(ヒトでの血漿中濃度の時間的推移) [16489]
- 3) 社内資料：健康成人を対象とした臨床薬理試験(ヒトにおける吸収・排泄・代謝) [16488]
- 4) 社内資料：トラニラスト代謝に関与するチトクロームP450分子種 [16490]
- 5) 八倉隆保ほか：診療と新薬. 1982; 19(3): 529-572 [01015]
- 6) 塩田浩政ほか：小児科臨床. 1978; 31(12): 2514-2526 [02022]
- 7) 奥田稔ほか：耳鼻咽喉科展望. 1983; 26(補3): 211-250 [01036]
- 8) 吉田彦太郎ほか：西日本皮膚科. 1983; 45(4): 621-637 [01022]
- 9) 難波雄哉ほか：西日本皮膚科. 1992; 54(3): 554-571 [02073]
- 10) 藤野豊美ほか：臨牀と研究. 1992; 69(3): 903-913 [01477]
- 11) 油井泰雄ほか：アレルギー. 1979; 28(4): 370-379 [02012]
- 12) 大黒道夫ほか：小児科臨床. 1978; 31(8): 710-713 [02048]
- 13) 西澤芳男：臨床成人病. 1983; 13(12): 2499-2507 [01034]
- 14) 江田昭英ほか：J. Allergy. Clin. Immunol. 1976; 57(5): 396-407 [02200]
- 15) 東洋ほか：Br. J. Pharmacol. 1976; 58(4): 483-488 [02201]
- 16) 江田昭英ほか：日薬理誌. 1978; 74(6): 699-709 [02034]
- 17) 小島正三ほか：信州医学雑誌. 1983; 31(2): 123-127 [01017]
- 18) 坂野和英ほか：アレルギー. 1977; 26(4): 385-391 [02057]
- 19) 氏家新生ほか：Jpn J. Pharmacol. 1984; 34(1): 9-14 [01067]
- 20) 小松英忠ほか：日薬理誌. 1983; 82(1): 47-55 [01019]
- 21) 須澤東夫ほか：応用薬理. 1992; 43(5): 409-414 [02093]
- 22) 菊池伸次ほか：基礎と臨床. 1992; 26(11): 4377-4383 [02182]
- 23) 市川潔ほか：応用薬理. 1992; 43(5): 401-407 [02094]
- 24) 須澤東夫ほか：日薬理誌. 1992; 99(4): 231-239 [01469]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号
フリーダイヤル：0120-007-622

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **キッセイ薬品工業株式会社**
松本市芳野19番48号