

# 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

指定医薬品

気管支喘息基礎治療剤

**ロメット<sup>®</sup>錠 150mg**

**ロメット<sup>®</sup>細粒小児用 10%**

**ROMET<sup>®</sup> Tablets & Fine granules for children**

剤形	素錠 散剤	
規格・含量	ロメット錠 150mg 1錠中 レピリナスト 150mg 含有 ロメット細粒小児用 10% 1g中 レピリナスト 100mg 含有	
一般名	和名：レピリナスト 洋名：Repirinast	
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	ロメット 錠 150mg	承認年月日：2002年3月4日 (販売名変更に伴う再承認) 薬価基準収載年月日：2002年7月5日 (変更銘柄名での収載日) 発売年月日：1987年11月25日
	ロメット 細粒小児用 10%	承認年月日：2002年3月4日 (販売名変更に伴う再承認) 薬価基準収載年月日：2002年7月5日 (変更銘柄名での収載日) 発売年月日：1990年9月5日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社	
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	TEL. FAX	

本IFは2007年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

# IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

## 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 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
2. 一般名…………… 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) …… 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
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…………… 6
5. 有効成分の定量法…………… 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 8
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 9
7. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
8. 溶出試験…………… 10
9. 生物学的試験法…………… 11
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 11
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 11
12. 力価…………… 11
13. 容器の材質…………… 12
14. その他…………… 12

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 13
2. 用法及び用量…………… 13
3. 臨床成績…………… 13

## 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…………… 17
2. 薬理作用…………… 17

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 20
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 21
3. 吸収…………… 21
4. 分布…………… 21
5. 代謝…………… 22
6. 排泄…………… 23
7. 透析等による除去率…………… 23

## 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…………… 24
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 24
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 24
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 24
5. 慎重投与内容とその理由…………… 24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 24
7. 相互作用…………… 25
8. 副作用…………… 25
9. 高齢者への投与…………… 28
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 28
11. 小児等への投与…………… 29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 29
13. 過量投与…………… 29
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) 29

15. その他の注意	29
16. その他	29

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	30
2. 毒性	30

#### 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	33
2. 貯法・保存条件	33
3. 薬剤取扱い上の注意点	33
4. 承認条件	33
5. 包装	33
6. 同一成分・同効薬	33
7. 国際誕生年月日	33
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
9. 薬価基準収載年月日	34
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
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	34
12. 再審査期間	34
13. 長期投与の可否	34
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	34
15. 保険給付上の注意	35

#### X I . 文献

1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	37

#### X II . 参考資料

主な外国での発売状況	38
------------	----

#### X III . 備考

その他の関連資料	39
----------	----

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

三菱化成(株)(現：田辺三菱製薬(株))では Disodium Cromoglycate (DSCG) の構造活性相関の研究の中から、強力なケミカルメディエーター遊離抑制作用をもつピラノキノリン誘導体 MY-1250 (ロメットの活性代謝物)を合成した。しかしながら MY-1250 は、DSCG 同様に消化管吸収が悪く、経口投与ではほとんど薬効を示さなかった。そこで MY-1250 の多数のエステル類の合成と検討を繰り返し、そのイソペンチルアルコールのエステルであるレピリナストを開発した。本薬は生体内に吸収されると直ちに脱エステル化され活性代謝物 (MY-1250) となり、この MY-1250 が、化学伝達物質遊離抑制作用を示し、IgE 様抗体関与の I 型アレルギー反応を抑制する<sup>1~9)</sup>。

レピリナスト (MY-5116) は、経口の抗アレルギー薬であり、錠剤については成人の気管支喘息を対象とし、1987年10月2日に承認を取得し、同年11月より発売された。細粒剤については小児の気管支喘息を対象とし、1990年6月29日に承認を取得し、発売に至った。

### 2. 製品の特徴及び有用性

- 1) レピリナストは Disodium Cromoglycate (DSCG) との構造活性相関の研究の中から生まれた酸性の抗アレルギー薬であり、活性代謝物 (MY-1250) は DSCG とほぼ同様の薬理プロファイルをもつ。すなわち IgE 関与の抗原抗体反応によるケミカルメディエーター遊離抑制作用に基づき I 型アレルギーを強く抑制する<sup>1~9)</sup>。  
また、抗ヒスタミン作用はなく、抗ヒスタミン作用をもつ塩基性の抗アレルギー薬とは薬理作用が異なる。
- 2) レピリナストは気管支喘息に対し、規則正しく投与することにより、発作の発現を予防する薬剤である。用法は1日2回の経口投与であり服薬管理しやすい形となっている。細粒剤は甘味があり、幼小児にも服用しやすい。  
同種同効品との二重盲検試験<sup>10, 11)</sup>並びに一般臨床試験<sup>12~28)</sup>により、成人及び小児の気管支喘息患者に対し、有用性が認められている。
- 3) 総症例数 20,887 例中 197 例 (0.94%) 264 件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が報告されている。主な副作用は嘔気 30 件 (0.14%)、発疹 23 件 (0.11%)、腹痛 20 件 (0.10%)、胃部不快感 13 件 (0.06%) 等であった。(再審査終了時)

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名：

ロメット錠 150mg

ロメット細粒小児用 10%

(2) 洋名：

ROMET Tablets

ROMET Fine granules for children

(3) 名称の由来：

ロングなメリットに由来する。

### 2. 一般名

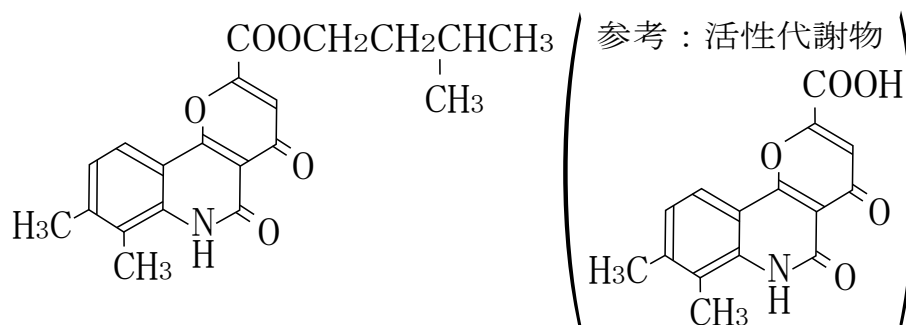
(1) 和名(命名法)：

レピリナスト(JAN,INN)

(2) 洋名(命名法)：

Repirinast (JAN,INN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>

分子量：355.39

5. 化学名(命名法)

Isopentyl 5,6-dihydro-7,8-dimethyl-4,5-dioxo-4*H*-pyrano [3,2-*c*] quinoline-2-carboxylate (IUPAC命名法)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

MY-5116

7. CAS 登録番号

73080-51-0

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

指定医薬品

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状：

白色～微黄白色の結晶性の粉末でにおい及び味はない。  
光によって徐々に着色する。

##### (2) 溶解性：

酢酸(100)に溶けやすく、ジクロルメタンにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

レピリナストの溶解性(23°C)

溶媒	溶解度(mg/mL)	日局による表現
酢酸(100) *1	481	溶けやすい
ジクロルメタン*2	28	やや溶けにくい
アセトニトリル・水混液(7:3) *3	1.8	極めて溶けにくい
エタノール(99.5) *2	0.7	極めて溶けにくい
水*2	$1.2 \times 10^{-3}$	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル*2	$4.0 \times 10^{-2}$	ほとんど溶けない

\*1：日局法 \*2：吸光度法 \*3：HPLC法

##### (3) 吸湿性：

25°C, 90%RH 及び 25°C, 100%RH において 21 日間保存したが、ほとんど吸湿性を示さなかった。

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：237°C～240°C(分解)

##### (5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

##### (6) 分配係数：

レピリナストの分配係数(25°C)

有機溶媒の種類	濃度比率(有機溶媒相/水相*)		
	pH2.0	pH4.0	pH6.0
クロロホルム	∞	11.5	19
ヘキサン	1	3.8	2.7

\* Britton-Robinson 緩衝液

(7) その他の主な示性値：

旋光度：旋光性を示さない。

吸光度： $\lambda$  max 290nm (エタノール(99.5)溶液)

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

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温, 暗所		紙袋 (密閉容器)	36 カ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	シャーレ (開放)	6 カ月	変化なし
		50℃	シャーレ (開放)	6 カ月	変化なし
	湿度	25℃, 90%RH	シャーレ (開放)	6 カ月	6 カ月目に, 薄層クロマトグラフィーでレピリナストの加水分解物(MY-1250)が検出された。その他の項目は変化なし
	光	蛍光灯*1	シャーレ (開放)	120 万 lx・h	30万lx・h目に薄層クロマトグラムに変化を認め, 60万lx・h目に加水分解物(MY-1250)及び分解物(LD-1)のスポットが認められた。120万lx・h目では外観が微帯黄白色に変化した。
室内散乱光*2		シャーレ (開放)	6 カ月	1 カ月目に薄層クロマトグラムに変化を認め, 3 カ月目に加水分解物(MY-1250)及び分解物(LD-1)のスポットが認められた。6 カ月目では外観が微帯黄白色に変化した。	

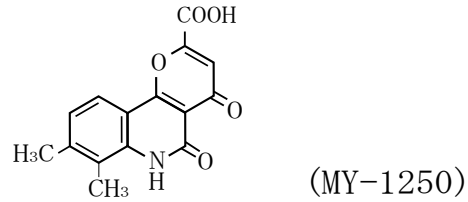
\*1：白色蛍光灯の近接照射(6,000lx, 庫内温度 33 ~ 36℃)

\*2：1 日当たり, 平均 800lx, 7 時間蛍光灯点灯

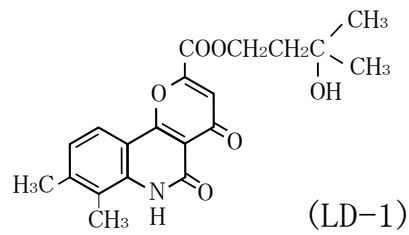
試験項目：外観, 融点, 溶状, 赤外吸収スペクトル, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

(2) 加速及び苛酷試験による主な反応生成物

1) 加水分解による分解生成物



2) 曝光保存における分解生成物



4. 有効成分の確認試験法

- (1) 加水分解法
- (2) 水酸化ナトリウム法
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法




5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 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	ロメット錠 150mg			ロメット細粒 小児用 10%
有効成分	1錠中レピリナスト 150mg			1g中レピリナスト 100mg
性状・剤形	白色・素錠			白色～微黄白色・散剤・に おいなし・味は甘い
外形				
規格	直径 (mm) 9.1	厚さ (mm) 4.7	重量 (mg) 260	

#### (2) 製剤の物性：

ロメット細粒小児用 10%は粒度の試験を行うとき、細粒の規格に適合する。

18号(850 $\mu$ m) on 0.1%

30号(500 $\mu$ m) on 1.0%

200号(75 $\mu$ m) on 92.1%

受け皿 6.8%

#### (3) 識別コード：

ロメット錠 150mg：MCI041

ロメット細粒小児用 10%：なし

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当しない

#### (5) 酸価, ヨウ素価等：

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量：

ロメット錠 150mg：1錠中 レピリナスト 150mg を含有

ロメット細粒小児用 10%：1g中 レピリナスト 100mg を含有

#### (2) 添加物

ロメット錠 150mg：D-マンニトール, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, カルメロース Ca, タルク, ステアリン酸 Ca, 無水ケイ酸

ロメット細粒小児用 10%：ヒドロキシプロピルセルロース, タルク,  
D-マンニトール, トウモロコシデンプン

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

<錠 150mg >

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温	赤色 PTP 包装+ アルミニウム袋	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃, 75%RH	赤色 PTP 包装+ アルミニウム袋	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	赤色 PTP 包装+ アルミニウム袋	6 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃, 90%RH	赤色 PTP 包装	6 ヶ月	変化なし
	光	蛍光灯*1	赤色 PTP 包装	120 万 lx・h	60 万 lx・h 目に外観が微黄色に変化した。その他の項目は変化なし。
		室内散乱光*2	赤色 PTP 包装	6 ヶ月	3 ヶ月目に外観が微黄色に変化した。その他の項目は変化なし。

\*1：白色蛍光灯の近接照射(6,000lx, 庫内温度 33 ~ 36℃)

\*2：1 日当たり, 平均 800lx, 7 時間蛍光灯点灯

試験項目：外観, 崩壊試験, 紫外吸収スペクトル, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

<細粒小児用 10%>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温	アルミニウムポリエチレンラミネート分包品	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃, 75%RH	アルミニウムポリエチレンラミネート分包品	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	アルミニウムポリエチレンラミネート分包品	6 ヶ月	変化なし
	光	蛍光灯*1	プラスチック製シヤール (開放)	31 日	10 日目に外観が微黄緑色に変化し, 薄層クロマトグラフィーで分解物(LD-1)と推定されるスポットが認められた。
			プラスチック製シヤール (アルミホイル遮光)	31 日	変化なし

\*1 : 白色蛍光灯の近接照射 (2,000lx, 照射距離 65cm)

試験項目 : 外観, 確認試験 (加水分解, 紫外吸収スペクトル), 湿度, 質量偏差, 粒度, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 含量

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

ロメット細粒小児用 10% についての配合試験

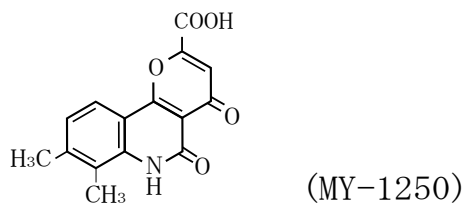
ロメット細粒小児用 10% と併用される可能性の高い薬剤との配合試験を行った(「X III. 備考」欄の配合試験成績を参照のこと)。

中間条件下(20℃, 75%RH)ではネオフィリン末, 錠のみ黄色変化が認められたが, 他はいずれもロメット細粒小児用 10% との配合による外観上の変化は認められなかった。

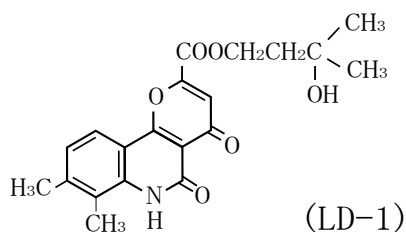
最悪条件下(30℃, 92%RH)では約半数の薬剤との配合で湿潤, 固化, 液化等の外観上の変化が認められたが, ネオフィリンを除きそのほとんどにおいて配合薬剤単独の方が先行していること, 及びロメット細粒小児用 10% 単独では 30 日後においても変化が認められなかったことにより, 観察された外観上の変化は主として配合薬剤の側に起因するものであろうと推測された。

## 7. 混入する可能性のある夾雑物

### (1) 加水分解による分解生成物



### (2) 曝光保存における分解生成物

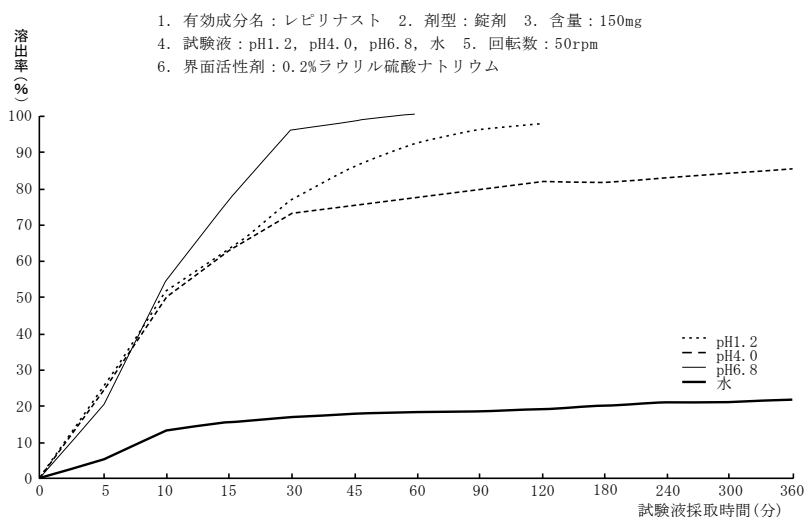


## 8. 溶出試験

<錠 150mg >

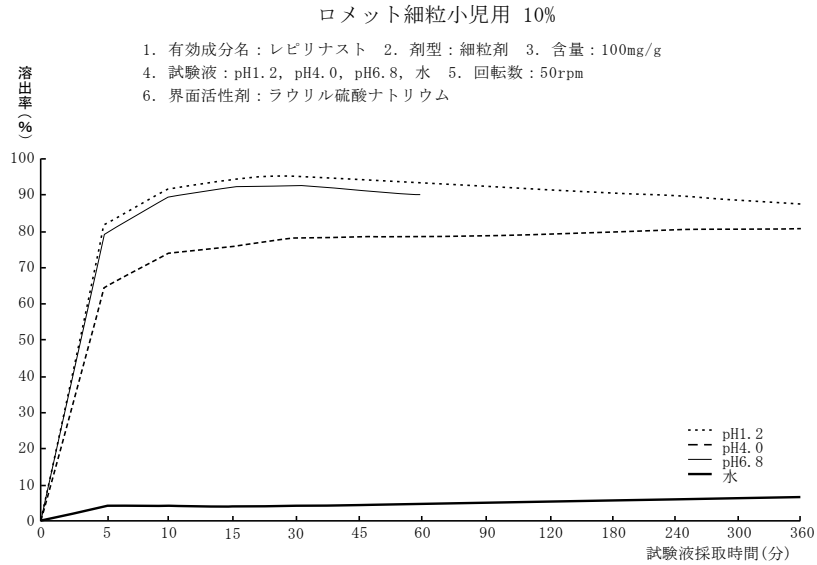
「局外規」レピリナスト錠の溶出試験による。すなわち、試験液にラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(1→500) 900mL を用い、「日局」溶出試験法第 2 法(パドル法)により、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 80%以上である。

ロメット錠150mg



<細粒小児用 10%>

「局外規」レピリナスト細粒の溶出試験による。すなわち、試験液にラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(2→1000) 900mL を用い、「日局」溶出試験法第 2 法(パドル法)により、毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 85%以上である。



9. 生物学的試験法

該当資料なし

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 加水分解法
- (2) 紫外可視吸光度測定法

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

### 13. 容器の材質

ロメット錠 150mg : PTP 包装 PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔) + アルミニウム袋 (アルミニウムラミネートフィルム) + 紙箱

ロメット細粒小児用 10% : 分包 アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム + 紙箱  
バラ包装 ポリエチレン瓶, 金属製キャップ + 紙箱

### 14. その他

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

気管支喘息

### 2. 用法及び用量

#### ロメット錠 150mg

通常、成人にはレピリナストとして1回 150mg（1錠）を1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

#### ロメット細粒小児用 10%

通常、小児にはレピリナストとして1日量 8mg/kg を2回、朝及び就寝前に分けて経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果：

##### ロメット錠 150mg：

国内延べ 141 施設で成人の気管支喘息患者について実施された二重盲検比較試験及び一般臨床試験を含む臨床成績は次のとおりである<sup>10, 12~22)</sup>。

有用度

有用以上	やや有用以上
176 例/529 例(33.3%)	342 例/529 例(64.7%)

10) 宮本昭正 他：診療と新薬, 23, 251 (1986)

12) 牧野荘平 他：診療と新薬, 23, 21 (1986)

13) 可部順三郎 他：診療と新薬, 23, 229 (1986)

14) 河合 健 他：臨床成人病, 16, 2007 (1986)

15) 岸本 進 他：薬理と治療, 14, 5369 (1986)

16) 宮田 亮 他：基礎と臨床, 20, 5961 (1986)

17) 瀧島 任 他：臨床と研究, 63, 2723 (1986)

18) 武内俊彦 他：診療と新薬, 23, 1507 (1986)

19) 手嶋秀毅 他：新薬と臨床, 35, 2036 (1986)

20) 江頭洋祐：新薬と臨床, 35, 203 (1986)

21) 西脇敬祐 他：薬理と治療, 14, 4395 (1986)

22) 春日善男 他：診療と新薬, 23, 1313 (1986)

なお、小児\*の気管支喘息患者について実施された一般臨床試験の成績は、有用以上 71 例/131 例(54.2%)、やや有用以上 100 例/131 例(76.3%)であった<sup>23~25)</sup>。

\* ロメット錠 150mg の対象は通常、成人である。

23) 崎山幸雄 他：THERAPEUTIC RESEARCH, 9, 1337 (1988)

24) 望月博之 他：THERAPEUTIC RESEARCH, 10, 2149 (1989)

25) 三河春樹 他：小児科臨床, 42, 2555 (1989)

ロメット細粒小児用 10%：

国内延べ 61 施設で小児の気管支喘息患者について実施された二重盲検比較試験及び一般臨床試験を含む臨床成績は次のとおりである<sup>11, 26~28)</sup>。

有用度

有用以上	やや有用以上
167 例/256 例(65.2%)	222 例/256 例(86.7%)

11) 馬場 実 他：小児科臨床, 42, 405 (1989)

26) 馬場 実 他：小児科臨床, 40, 3437 (1987)

27) 佐々木聖 他：小児科臨床, 42, 179 (1989)

28) 馬場 実 他：社内資料

## (2) 臨床薬理試験：忍容性試験：

ロメット錠 150mg：

46 例を対象とした長期投与試験を行った。投与期間は 11 週間から 48 週間まで平均 28.7 週間であった。

有用率は、有用以上 45.7% (21/46 例)、やや有用以上 71.7% (33/46 例)であった。

また、46 例中 35 例はステロイドを使用しており、ロメットの投与により 11 例にステロイド使用量の減少効果がみられ、2 例は離脱することができた。このように長期投与においても有用であり、ステロイド使用量を減少させることも可能であった。

20) 江頭洋祐：新薬と臨床, 35, 203 (1986)

21) 西脇敬祐 他：薬理と治療, 14, 4395 (1986)

22) 春日善男 他：診療と新薬, 23, 1313 (1986)

ロメット細粒小児用 10%：

4 歳から 16 歳までの平均 9.3 歳の患児 28 例を対象に 3.1 ~ 14.5mg/kg/日、12 週から 46 週までの平均 29 週の長期投与試験を行った。

有用以上 42.9% (12/28 例)、やや有用以上 82.1% (23/28 例)であった。副作用及び本剤と関係のある臨床検査値の異常は認められず、長期投与においても有用性があると考えられた。

11) 馬場 実 他：小児科臨床, 42, 405 (1989)

(3) 探索的試験：用量反応探索試験：

ロメット錠 150mg：

全国 44 施設 189 例を対象に、高用量群\*（480mg/日/分2）、中用量群（300mg/日/分2）、低用量群（180mg/日/分2）の3用量の群間比較試験の検討の結果、高用量群と中用量群は低用量群よりも有効性に優れる一方、高、中用量群間に差がなかったこと、並びに安全性では副作用と薬剤との因果関係が高用量群では明確であったことにより、中用量群 300mg/日/分2 が至適用量であると考えられた。

\* ロメット錠 150mg の承認されている用法・用量は、1回 150mg（1錠）を1日2回経口投与である。

13) 可部順三郎 他：診療と新薬, 23, 229（1986）

ロメット細粒小児用 10%：

平均投与量8mg/kg/日/分2（高用量群）とその半分量4mg/kg/日/分2（低用量群）の2群間で用量比較を行った。

143 例による検討の結果、高用量群が低用量群よりも有効性に優れ、しかも安全性に差がなかったことから 8mg/kg/日/分2 が至適用量であると考えられた。

26) 馬場 実 他：小児科臨床, 40, 3437（1987）

(4) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有効性が認められた。

10) 宮本昭正 他：診療と新薬, 23, 251（1986）

11) 馬場 実 他：小児科臨床, 42, 405（1989）

3) 安全性試験：

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・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

① ロメット錠 150mg

製造販売後の使用成績調査は気管支喘息患者を対象に実施され、1987年10月2日から1993年10月1日までの6年間に11,582例が収集された。そのうち、485例を除く11,097例を有効性の解析対象とした。全般改善度は「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、

「判定不能」の6段階評価とし、「改善」以上の症例の占める割合を改善率とした。

気管支喘息に対する改善率は67.0% (7,436/11,097)であった。

② ロメット細粒小児用 10%

1990年6月29日から1994年6月28日までの4年間に9,800例が収集された。そのうち、1,133例を除く8,667例を有効性の解析対象とした。全般改善度は「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の6段階評価とし、「改善」以上の症例の占める割合を改善率とした。

全症例での改善率は67.3% (5,835/8,667)であった。

副作用の詳細については、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目」参照。

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

Disodium Cromoglycate (DSCG), トラニラスト, アンレキサノクス, タザノラスト, ペミロラストカリウム

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

レピリナストは、経口投与により吸収され、生体内では速やかに脱エステル化されて活性代謝物質である MY-1250 となる。MY-1250 は IgE の関与するマスト細胞からの化学伝達物質の遊離を抑制することにより I 型アレルギーに対して抗アレルギー作用を示す。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 1) 抗原吸入誘発の抑制<sup>29)</sup>

レピリナストは気管支喘息患者において、経口投与でアレルギー吸入により誘発される肺機能低下を抑制する。

##### 2) 皮内反応の抑制<sup>29)</sup>

レピリナストは気管支喘息患者において、経口投与でアレルギー皮内注射による皮膚反応を抑制する。

##### 3) I 型アレルギー抑制作用<sup>1~5, 30)</sup>

レピリナストは経口投与で IgE 様抗体による同種受動皮膚アナフィラキシー反応及び実験的喘息を抑制する(ラット, モルモット)。

幼若ラット(3 週齢)においても、成熟ラット(6 週齢)と同様に同種受動皮膚アナフィラキシー反応を抑制する。

##### ① ラット homologous PCA (同種受動皮膚アナフィラキシー)に対する作用<sup>2, 3)</sup>

レピリナストは、抗原誘発前の経口投与で、ラット PCA に対し 3mg/kg から用量に依存した有意な抑制を示し、ED<sub>50</sub> 値は 19.1mg/kg であった。また、幼若ラット(3 週齢) PCA に対する ED<sub>50</sub> 値は 18.7mg/kg であり、成熟ラットとほぼ同等であった。

##### ② モルモット homologous PCA に対する作用<sup>4)</sup>

IgE 様抗体によるモルモット PCA に対し、レピリナストは抗原誘発前の腹腔内投与により 30mg/kg 以上から用量に依存して有意な抑制作用を示した。

##### ③ ラットの実験的喘息に対する作用<sup>5)</sup>

レピリナストは抗原誘発前の 30mg/kg の経口投与で、呼吸数及び呼吸容量の減少に対し有意な改善作用を示した。

④ モルモットの実験的喘息に対する作用<sup>5)</sup>

レピリナストは抗原誘発前の 30mg/kg の腹腔内投与で、喘息症状を有意に改善した。

⑤ 化学伝達物質遊離抑制の作用機序<sup>30)</sup>

抗原と抗体の結合から  $\text{Ca}^{2+}$  流入までの過程に作用し、細胞外からのマスト細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$  流入を阻害し、化学伝達物質遊離を抑制すると推定されている。

4) 化学伝達物質遊離の抑制 (*in vitro*)<sup>1~3, 6, 7, 9)</sup>

レピリナストの活性代謝物は抗原抗体反応によるヒスタミン、SRS-A、PAF 等の化学伝達物質の遊離を抑制する(ラット肥満細胞、モルモット肺、サル肺、ヒト末梢血好塩基球)。

幼若ラットにおいても、成熟ラットと同様にラット肥満細胞からの抗原抗体反応によるヒスタミン遊離を抑制する。

① 活性代謝物 MY-1250 の *in vitro* 化学伝達物質遊離抑制作用

○ ラット腹腔浸出細胞(PEC)よりのヒスタミン、SRS-A、PAF の遊離抑制作用<sup>2, 3, 6)</sup>

MY-1250 は、ラット PEC からの抗原抗体反応によるヒスタミン、SRS-A、PAF の遊離を抑制した。その  $\text{IC}_{50}$  は、 $4.9 \times 10^{-8} \text{g/mL}$  (ヒスタミン)、 $1.6 \times 10^{-6} \text{g/mL}$  (SRS-A)、 $2.4 \times 10^{-5} \text{g/mL}$  (PAF) であった。また、幼若ラット PEC からの抗原抗体反応によるヒスタミン遊離も抑制した。その  $\text{IC}_{50}$  値は  $6.2 \times 10^{-8} \text{g/mL}$  であり、成熟ラットにおける  $\text{IC}_{50}$  とほぼ同等であった。

○ モルモット、サルの肺切片よりの抗原抗体反応によるヒスタミン、SRS-A の遊離抑制<sup>6, 7)</sup>

MY-1250 はモルモットの肺切片よりのヒスタミン及び SRS-A 遊離を、それぞれ  $10^{-7} \text{g/mL}$ 、 $10^{-8} \text{g/mL}$  以上、サルの肺切片よりのヒスタミン遊離を  $10^{-5} \text{g/mL}$  以上で抑制した。

○ ヒト末梢血好塩基球よりのヒスタミン、SRS-A の遊離抑制<sup>9)</sup>

同一患者血清により受動感作した末梢血好塩基球よりの抗原抗体反応によるヒスタミン及び SRS-A 遊離を MY-1250 は  $10^{-8} \text{g/mL}$  以上で抑制した。

5) II 型, III 型, IV 型アレルギー反応に対する作用<sup>4)</sup>

ラット逆皮膚アナフィラキシー反応(II 型)、マウス Arthus 反応(III 型)、マウス遅延型アレルギー反応(IV 型)に対して、レピリナストは 300mg/kg の経口投与で、抑制作用を示さなかった。

6) 活性代謝物 MY-1250 のモルモット摘出回腸における化学伝達物質拮抗作用<sup>2)</sup>

MY-1250 はヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン、ロイコトリエン  $\text{D}_4$  ( $\text{LTD}_4$ ) による収縮を抑制しなかった。

7) 気管支拡張薬との相互作用<sup>3)</sup>

テオフィリンあるいは、イソプロテレノールによるモルモットの摘出気管の拡張作用に対して、活性代謝物 MY-1250 は影響を及ぼさなかった。

## 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

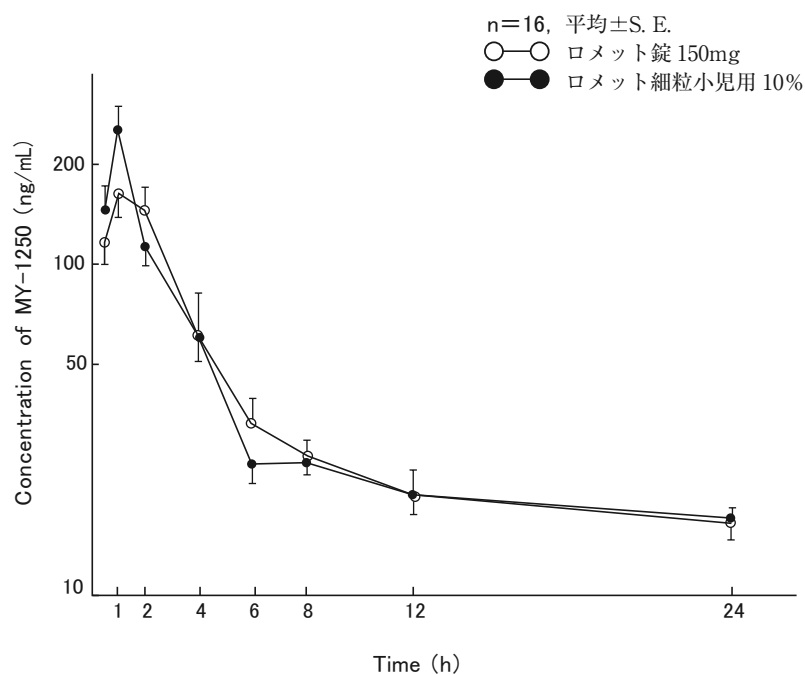
(2) 最高血中濃度到達時間：

VII-1-(3)参照

(3) 通常用量での血中濃度<sup>3)</sup>：

健常成人 16 例にロメット錠 150mg (レピリナストとして 150mg) 及びロメット細粒小児用 10% (レピリナストとして 150mg) を単回投与し、活性代謝物の血漿中濃度を HPLC にて定量した。

	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	
				α相	β相
ロメット錠 150mg	169±27	1.5±0.4	892	0.8	14.7
ロメット細粒小児用 10%	255±50	1.2±0.2	927	0.6	20.0



(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

### (1) 吸収速度定数 :

ロメット錠 150mg :  $K_a = 1.5h^{-1}$

ロメット細粒小児用 10% :  $K_a = 2.4h^{-1}$

### (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 :

ロメット錠 150mg :  $\alpha = 0.86h^{-1}$

$\beta = 0.05h^{-1}$

ロメット細粒小児用 10% :  $\alpha = 1.15h^{-1}$

$\beta = 0.03h^{-1}$

### (4) クリアランス :

ロメット錠 150mg : 2.14L/h/kg

ロメット細粒小児用 10% : 1.86L/h/kg

### (5) 分布容積 :

ロメット錠 150mg :  $V_d = 45.5L/kg$

ロメット細粒小児用 10% :  $V_d = 53.5L/kg$

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>3)</sup> :

96.5 ~ 96.8% (ヒト血清アルブミン)

## 3. 吸収

吸収部位 : 消化管

## 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

### (3) 乳汁中への移行性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット) <sup>a)</sup>

乳汁中に移行することが報告されている。

(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

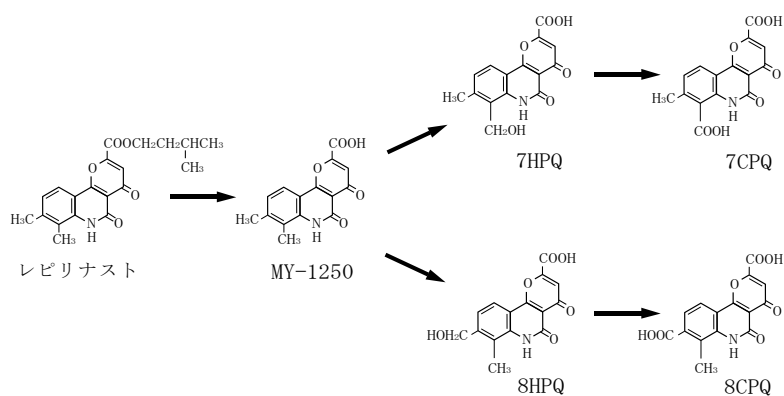
(1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝物の構造及び推定代謝経路は以下のとおりである<sup>31)</sup>。

レピリナストを経口投与した場合、ヒトにおいて血漿中にレピリナストは認められなかった。

ヒト尿中には、下図に示す様に活性代謝物である MY-1250 が約 90%、8HPQ、7HPQ がわずかに認められ他の 2 つは認められなかった。

レピリナストの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種：

該当資料なし

(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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

VII-2 参照

## 6. 排泄

(1) 排泄部位：

尿及び糞中

(2) 排泄率：

ヒトにレピリナストを経口投与した場合、投与後 24 時間までに、活性代謝物 MY-1250 が、尿中に総投与量の 20%、8HPQ 及び 7HPQ があわせて 3%、総計 23%が排泄された<sup>31)</sup>。

(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

現段階では定められていない

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

現段階では定められていない

### 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

現段階では定められていない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- |   |
|---|
| <p>(1)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。</p> <p>(2)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。</p> <p>(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。</p> <p>(4)本剤の使用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。</p> <p>(5)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。</p> <p>(6)本剤の使用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注意すること。</p> |
|---|

#### <解説>

- (1)本剤はI型アレルギー反応の過程において、抗原抗体反応による肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離を抑制し、その結果として、ケミカルメディエーターによるアレルギー症状の発現を防止する予防薬である。したがって、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減することはないので、類薬と同様に記載した。

- (3)長期ステロイド療法を受けている難治性の患者では、ステロイド依存度が強い  
ため、本剤の投与によりステロイドの減量を図る場合、急激な減量では発作  
が増悪するおそれがある。したがって十分な管理下で徐々に減量する必要が  
あるので、類薬と同様に記載した。
- (5)本剤は予防薬であり、その効果を十分に発揮させるためには、発作好発季節の  
直前から好発季節終了まで投与を続けることが望ましいと考えられることに  
より類薬と同様に記載した。
- (2),(4),(6)については、本剤は抗ヒスタミン作用を持たない経口抗アレルギー剤  
であり、同効薬であるトラニラスト、アンレキサノクスの「使用上の注意」を参考  
に設定した。

## 7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由：  
現段階では定められていない
- (2) 併用注意とその理由：  
現段階では定められていない

## 8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例数 20,887 例中 197 例(0.94%) 264 件の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。主な副作用は嘔気 30 件(0.14%), 発疹 23 件(0.11%), 腹痛 20 件(0.10%), 胃部不快感 13 件(0.06%)等であった。(再審査終了時)

- 1) 重大な副作用と初期症状：  
現段階では定められていない

2) その他の副作用：

種類	頻度	
	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹	そう痒, 蕁麻疹
精神神経系		めまい, 眠気, 倦怠感, 頭痛, 振戦, 下肢のしびれ感
消化器	嘔気, 腹痛	食欲不振, 胃部不快感, 下痢, 胸やけ, 胃もたれ感, 嘔吐, 口内炎
肝臓		AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, $\gamma$ -GTP 上昇, Al-P 上昇
腎臓		尿蛋白
その他		動悸, 胸痛, 発汗, ほてり, 口渇, 去痰困難

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

	ロメット錠 150mg			ロメット細粒小児用 10%			合計
	承認時までの状況	承認時以降の累計	計	承認時までの状況	承認時以降の累計	計	
検討症例数	556	11,250	11,806	281	8,800	9,081	20,887
副作用発現症例数	43	124	167	3	27	30	197
副作用発現件数	54	173	227	5	32	37	264
副作用発現症例率(%)	7.73	1.10	1.41	1.07	0.31	0.33	0.94

副作用の種類	ロメット錠 150mg			ロメット細粒小児用 10%			合計
	承認時までの状況	承認時以降の累計	計	承認時までの状況	承認時以降の累計	計	
皮膚・皮膚付属器障害	10(1.80)	22(0.20)	32(0.27)	0	12(0.14)	12(0.13)	44(0.21)
発疹	6(1.08)	10(0.09)	16(0.14)	0	7(0.08)	7(0.08)	23(0.11)
日光過敏症	1(0.18)	0	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
蕁麻疹	1(0.18)	4(0.04)	5(0.04)	0	5(0.06)	5(0.06)	10(0.05)
丘疹	0	0	0	0	1(0.01)	1(0.01)	1(0.005)
そう痒	2(0.36)	5(0.04)	7(0.06)	0	1(0.01)	1(0.01)	8(0.04)
皮膚炎	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
剥脱性皮膚炎	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
色素沈着	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
中枢・末梢神経系障害	3(0.54)	16(0.14)	19(0.16)	1(0.36)	1(0.01)	2(0.02)	21(0.10)
筋痙攣	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
眩暈	1(0.18)	1(0.01)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
言語障害	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
皮膚感覚異常	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
振戦	1(0.18)	2(0.02)	3(0.03)	0	0	0	3(0.01)
頭痛	0	4(0.04)	4(0.03)	1(0.36)	1(0.01)	2(0.02)	6(0.03)
下肢のしびれ感	1(0.18)	1(0.01)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
口のしびれ感	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
めまい	0	5(0.04)	5(0.04)	0	0	0	5(0.02)
自律神経系障害	3(0.54)	0	3(0.03)	0	0	0	3(0.01)
顔面蒼白	1(0.18)	0	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
発汗	2(0.36)	0	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
視覚障害	1(0.18)	1(0.01)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
眼のちらつき	1(0.18)	0	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
飛蚊症	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)

副作用の種類	ロメット錠 150mg			ロメット細粒小児用 10%			合計
	承認時までの状況	承認時以降の累計	計	承認時までの状況	承認時以降の累計	計	
精神障害	3(0.54)	5(0.04)	8(0.07)	0	1(0.01)	1(0.01)	9(0.04)
眠気	3(0.54)	4(0.04)	7(0.06)	0	1(0.01)	1(0.01)	8(0.04)
不眠	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
消化管障害	16(2.88)	52(0.46)	68(0.58)	2(0.71)	8(0.09)	10(0.11)	78(0.37)
びらん性胃炎	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
嘔気	6(1.08)	21(0.19)	27(0.23)	1(0.36)	2(0.02)	3(0.03)	30(0.14)
嘔吐	0	3(0.03)	3(0.03)	1(0.36)	1(0.01)	2(0.02)	5(0.02)
下痢	1(0.18)	7(0.06)	8(0.07)	0	2(0.02)	2(0.02)	10(0.05)
口内炎	1(0.18)	2(0.02)	3(0.03)	0	1(0.01)	1(0.01)	4(0.02)
舌炎	0	0	0	0	1(0.01)	1(0.01)	1(0.005)
胃不調	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
胃もたれ感	3(0.54)	0	3(0.03)	0	0	0	3(0.01)
胸やけ	1(0.18)	2(0.02)	3(0.03)	0	0	0	3(0.01)
胃障害	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
食欲不振	0	6(0.05)	6(0.05)	0	0	0	6(0.03)
腹痛	6(1.08)	11(0.10)	17(0.14)	1(0.36)	2(0.02)	3(0.03)	20(0.10)
胃部不快感	3(0.54)	10(0.09)	13(0.11)	0	0	0	13(0.06)
腹部膨満感	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
肝臓・胆管系障害	0	9(0.08)	9(0.08)	0	1(0.01)	1(0.01)	10(0.05)
AST(GOT)上昇	0	6(0.05)	6(0.05)	0	1(0.01)	1(0.01)	7(0.03)
ALT(GPT)上昇	0	9(0.08)	9(0.08)	0	0	0	9(0.04)
代謝・栄養障害	0	7(0.06)	7(0.06)	0	1(0.01)	1(0.01)	8(0.04)
Al-P 上昇	0	3(0.03)	3(0.03)	0	0	0	3(0.01)
コレステロール上昇	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
尿酸上昇	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
高血糖	0	0	0	0	1(0.01)	1(0.01)	1(0.005)
口渇	0	3(0.03)	3(0.03)	0	1(0.01)	1(0.01)	4(0.02)
心拍数・心リズム障害	2(0.36)	7(0.06)	9(0.08)	0	0	0	9(0.04)
動悸	2(0.36)	7(0.06)	9(0.08)	0	0	0	9(0.04)
血管(心臓外)障害	0	3(0.03)	3(0.03)	0	0	0	3(0.01)
発赤	0	2(0.02)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
紫斑	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
呼吸器系障害	6(1.08)	6(0.05)	12(0.10)	0	0	0	12(0.06)
咽頭不快感	1(0.18)	0	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
咽頭閉塞感	0	2(0.02)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
呼吸困難	2(0.36)	1(0.01)	3(0.03)	0	0	0	3(0.01)
喘息発作	0	2(0.02)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
鼻炎	1(0.18)	1(0.01)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
去痰困難	2(0.36)	1(0.01)	3(0.03)	0	0	0	3(0.01)
赤血球障害	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
赤血球減少	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
ヘモグロビン減少	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
白血球・網内系障害	0	3(0.03)	3(0.03)	0	1(0.01)	1(0.01)	4(0.02)
好酸球増多	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
白血球減少	0	1(0.01)	1(0.01)	0	1(0.01)	1(0.01)	2(0.01)
白血球増多	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)

副作用の種類	ロメット錠 150mg			ロメット細粒小児用 10%			合計
	承認時までの状況	承認時以降の累計	計	承認時までの状況	承認時以降の累計	計	
泌尿器系障害	0	3(0.03)	3(0.03)	0	3(0.03)	3(0.03)	6(0.03)
尿酸	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
尿蛋白	0	0	0	0	1(0.01)	1(0.01)	1(0.005)
膀胱刺激症状	0	0	0	0	1(0.01)	1(0.01)	1(0.005)
血尿	0	0	0	0	1(0.01)	1(0.01)	1(0.005)
頻尿	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
BUN 上昇	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
女性生殖(器)障害	1(0.18)	1(0.01)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
月経異常	1(0.18)	1(0.01)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
一般的全身障害	2(0.36)	12(0.11)	14(0.12)	1(0.36)	0	1(0.01)	15(0.07)
胸部不快感	1(0.18)	1(0.01)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
胸痛	2(0.36)	0	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
倦怠感	0	7(0.06)	7(0.06)	0	0	0	7(0.03)
浮腫	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
ほてり	1(0.18)	2(0.02)	3(0.03)	1(0.36)	0	1(0.01)	4(0.02)
発熱	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
抵抗機能障害	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)
IgE 増加	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.005)

発現例数(%)  
発現件数(%)

(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:

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法:

副作用<抜粋>		
種類 \ 頻度	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹	そう痒, 蕁麻疹

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

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ので減量するなど注意すること。

10. 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されていない。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け, やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行するとの報告がある。〕

<解説>

- (1) 動物実験(ラット, ウサギ)では, 催奇形性は認められていないが, 臨床における経験がないので類薬と同様に記載した。
- (2) 動物実験(ラット)で乳汁中に移行するとの報告がある<sup>a)</sup>。

## 11. 小児等への投与

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

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

アレルギー皮膚反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。[本剤の投与によりアレルギー皮膚反応が抑制される。]

<解説>

本剤はアレルギー皮膚反応を抑制し, アレルギーの確認に支障を来す。

## 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)

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。]

<解説>

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき PTP 誤飲対策の一環として, 「薬剤交付時」の注意を記載している。

## 15. その他の注意

現段階では定められていない

## 16. その他

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

- (1) 中枢神経系及び体性神経系に対する作用(マウス, ラット, ウサギ, モルモット)<sup>32)</sup>  
 中枢神経系及び体性神経系に対して, レピリナストは 300mg/kg の経口投与で, 活性代謝物 MY-1250 は 100mg/kg の静脈内投与で作用を示さなかった。
- (2) 循環器系に対する作用<sup>33)</sup>  
 麻酔イヌ及び無麻酔ラットにレピリナスト 300mg/kg の経口投与で血圧及び心拍数に影響が認められなかった。  
 活性代謝物 MY-1250 は麻酔イヌでの静脈内投与で 3 $\mu$ g/kg から用量依存性の血圧下降及び徐脈作用を示した。
- (3) 自律, 末梢神経系並びに泌尿器系に対する作用<sup>33)</sup>  
 レピリナストの 10 及び 100mg/kg の十二指腸内投与並びに活性代謝物 MY-1250 の 10mg/kg の静脈内投与はラットの胃液分泌量を有意に減少したが, 胃液の pH には影響を与えなかった。またレピリナストは 100 及び 300mg/kg でラットの尿量を 1.5 倍増加させたが, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>及び Cl<sup>-</sup>の電解質濃度には影響を及ぼさなかった。
- (4) 血液系に対する作用<sup>33)</sup>  
 レピリナストは血液の凝固線溶系や血糖値に, また活性代謝物 MY-1250 はヒト血小板凝集能に作用を示さなかった。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験：

- 1) 急性毒性 LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)<sup>3, 34, 35)</sup>

幼若(投与時 3 週齢)  
 成熟(投与時 6 週齢)

動物	マウス				ラット				ウサギ		イヌ	
	幼若		成熟		幼若		成熟		♂	♀	♂	♀
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀				
経口	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000
皮下			>5,000	>5,000			>5,000	>5,000				
腹腔内			1,477	1,435			2,783	3,757				

#### (2) 反復投与毒性試験：

##### 1) 亜急性毒性

- ① ラット(200・800・3,000mg/kg 30日 経口)<sup>34)</sup>

3,000mg/kg 投与群で雌の肝臓に軽度の脂肪変性がみられ, 雄では体重増加抑制傾向と摂餌量の減少傾向が認められた。200 及び 800mg/kg は毒性学的に無影響量であった。

② イヌ(100・400・1,600mg/kg 3 ヶ月 経口) <sup>35)</sup>

1,600mg/kg 投与群で散発的な流涎と嘔吐、摂餌量の軽度低下、体重増加抑制傾向がみられた。100 及び 400mg/kg は毒性学的に無影響量であった。

2) 慢性毒性

① ラット(200・400・800・1,600mg/kg 6 ヶ月 経口) <sup>36)</sup>

1,600mg/kg 投与群で雌に軽度の ALT(GPT)増加と肝臓重量増加がみられたが、1 ヶ月間の休薬により回復した。200, 400 及び 800mg/kg は毒性学的に無影響量であった。

② イヌ(100・400・1,600mg/kg 12 ヶ月 経口) <sup>37)</sup>

1,600mg/kg 投与群で雌雄ともに ALT(GPT)の増加傾向、雌に AST(GOT)の増加傾向がみられたが、3 ヶ月間の休薬により回復した。その他には特記すべき毒性変化はなかった。100 及び 400mg/kg は毒性学的に無影響量であった。

(3) 生殖発生毒性試験：

1) ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Seg. I) <sup>38)</sup>

妊娠前及び妊娠初期にレピリナストを 100, 400 及び 1,600mg/kg 投与した。1,600mg/kg 投与で交配前の雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少傾向がみられたが、生殖能並びに胎児への影響は認められなかった。

2) ラット器官形成期投与試験 (Seg. II) <sup>39)</sup>

レピリナストを 100, 400 及び 1,600mg/kg をラットの妊娠 7 日から 17 日まで経口投与した。400 及び 1,600mg/kg で、母体の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたが、胎児への影響は認められなかった。また分娩、授乳、哺育に対する影響はなく、新生児の発育分化、機能、行動及び生後発達にも異常は認められなかった。

3) ウサギの器官形成期投与試験 (Seg. II) <sup>39)</sup>

レピリナストを 25, 100 及び 400mg/kg、ウサギの妊娠 6 日から 18 日まで経口投与した。400mg/kg で、母体の死亡、流産、体重及び摂餌量の減少、腎臓に白色顆粒状物の沈着と腫大がみられた。しかし流産を免れた母体については胎児体長の軽度な減少を除き、黄体数、着床数、死亡胎児数、胎児体重胎盤重量、骨化進行状況等の胎児所見には対照群との間に差はみられず、レピリナストに起因する外形、内臓及び骨格異常も認められなかった。

4) ラットの周産期及び授乳期投与試験 (Seg. III) <sup>40)</sup>

レピリナスト 100, 400 及び 1,600mg/kg をラットの妊娠 17 日から分娩後 21 日まで経口投与した。1,600mg/kg で、母体の軽度な体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたが、分娩・哺育への影響並びに新生児への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性：

1) 依存性試験

該当資料なし

2) 抗原性試験<sup>41)</sup>

レピリナストをモルモット、ウサギ、及びマウスに皮下又は腹腔内投与して感作し、抗原性を検討した。能動性全身アナフィラキシー(モルモット)、遅延型皮膚反応(モルモット)、シュルツディール反応(モルモット)、PCA 反応(モルモット、ウサギ、マウス)、PHA 反応(モルモット、ウサギ)、遅延型接触皮膚アレルギー反応(モルモット)において、すべて陰性であり抗原性は認められなかった。

3) 変異原性試験<sup>42)</sup>

*Salmonella typhimurium* の 5 菌株及び *Escherichia coli* WP2 u v rA を用いた復帰変異試験(0.5 ~ 500 $\mu$ g/plate)、Chinese hamster 肺由来の株化培養細胞 CHL を用いた染色体異常試験(3.2 ~ 25 $\mu$ g/mL で 24 及び 48 時間処理)並びにマウスを用いた小核試験(400 ~ 1,600mg/kg, 単回経口投与)を実施したが、いずれの試験においても突然変異誘発性及び染色体異常誘発性は認められなかった。

4) 癌原性試験<sup>3)</sup>

ラット(104 週経口投与)、マウス(91 週経口投与)において癌原性試験はすべて陰性であり、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

ロメット錠 150mg : 3年(安定性試験結果に基づく)

ロメット細粒小児用 10% : 3年(安定性試験結果に基づく)

### 2. 貯法・保存条件

室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

錠剤及び細粒に光が直接当たると変色することがあるので、裸錠、開放条件下での細粒の保存は避け、遮光が望ましい。

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

ロメット錠 150mg : 100錠(10錠×10)

500錠(10錠×50)

700錠(14錠×50)

1,000錠(10錠×100)

ロメット細粒小児用 10% : 0.5g×200包

100g

500g

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 :

なし

同効薬 :

Disodium Cromoglycate (DSCG), トラニラスト, アンレキサノクス,  
タザノラスト, ペミロラストカリウム

### 7. 国際誕生年月日

1987年10月2日

#### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号

<ロメット錠 150mg >

承認年月日：2002年3月4日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：21400AMZ00130000(販売名変更に伴う再承認)

<ロメット細粒小児用 10% >

承認年月日：2002年3月4日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：21400AMZ00131000(販売名変更に伴う再承認)

#### 9. 薬価基準収載年月日

ロメット錠 150mg：2002年7月5日(変更銘柄名での収載日)

ロメット細粒小児用 10%：2002年7月5日(変更銘柄名での収載日)

#### 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

1998年3月12日

(用法・用量の変更)

ロメット細粒小児用

通常, 小児にはレピリナストとして1日量8mg/kgを2回, 朝及び就寝前に分けて経口投与する。なお, 年齢・症状により適宜増減する。

「年齢別の標準投与量」を削除。

#### 11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

ロメット錠 150mg：1994年9月8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結果を得た。

ロメット細粒小児用 10%：1998年3月12日

用法・用量, 使用上の注意について変更を行った。

#### 12. 再審査期間

ロメット錠 150mg：1987年10月2日～1993年10月1日(終了)

ロメット細粒小児用 10%：1990年6月29日～1994年6月28日(終了)

#### 13. 長期投与の可否

#### 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ロメット錠 150mg：4490007F1033

ロメット細粒小児用 10%：4490007C1037

15. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 高橋和雄 他：日薬理誌, 87, 29 (1986)
- 2) 山田 昇 他：日薬理誌, 88, 229 (1986)
- 3) 社内資料
- 4) 高橋和雄 他：日薬理誌, 88, 245 (1986)
- 5) 高橋和雄 他：アレルギー, 35, 1037 (1986)
- 6) 鈴木一夫 他：基礎と臨床, 21, 5263 (1987)
- 7) 高橋和雄 他：アレルギー, 35, 982 (1986)
- 8) 高橋和雄 他：アレルギー, 35, 975 (1986)
- 9) 西澤芳男：耳鼻臨床, 補 18, 1 (1987)
- 10) 宮本昭正 他：診療と新薬, 23, 251 (1986)
- 11) 馬場 実 他：小児科臨床, 42, 405 (1989)
- 12) 牧野荘平 他：診療と新薬, 23, 21 (1986)
- 13) 可部順三郎 他：診療と新薬, 23, 229 (1986)
- 14) 河合 健 他：臨床成人病, 16, 2007 (1986)
- 15) 岸本 進 他：薬理と治療, 14, 5369 (1986)
- 16) 宮田 亮 他：基礎と臨床, 20, 5961 (1986)
- 17) 瀧島 任 他：臨床と研究, 63, 2723 (1986)
- 18) 武内俊彦 他：診療と新薬, 23, 1507 (1986)
- 19) 手嶋秀毅 他：新薬と臨床, 35, 2036 (1986)
- 20) 江頭洋祐：新薬と臨床, 35, 203 (1986)
- 21) 西脇敬祐 他：薬理と治療, 14, 4395 (1986)
- 22) 春日善男 他：診療と新薬, 23, 1313 (1986)
- 23) 崎山幸雄 他：THERAPEUTIC RESEARCH, 9, 1337 (1988)
- 24) 望月博之 他：THERAPEUTIC RESEARCH, 10, 2149 (1989)
- 25) 三河春樹 他：小児科臨床, 42, 2555 (1989)
- 26) 馬場 実 他：小児科臨床, 40, 3437 (1987)
- 27) 佐々木聖 他：小児科臨床, 42, 179 (1989)
- 28) 馬場 実 他：社内資料
- 29) 信太隆夫 他：診療と新薬, 23, 15 (1986)
- 30) 河野茂勝 他：アレルギー, 35, 1105 (1986)
- 31) 岩本 淳 他：基礎と臨床, 20, 956 (1986)
- 32) 高橋和雄 他：応用薬理, 32, 233 (1986)
- 33) 堀井大治郎 他：日薬理誌, 87, 417 (1986)
- 34) 長瀬美智子 他：医薬品研究, 17, 545 (1986)
- 35) 永田良一 他：医薬品研究, 17, 577 (1986)
- 36) 長瀬美智子 他：医薬品研究, 17, 560 (1986)
- 37) 樋口高裕 他：医薬品研究, 17, 1144 (1986)

- 38) 岩瀬隆之 他：医薬品研究, 17, 1011 (1986)
- 39) 池田保男 他：医薬品研究, 17, 51 (1986)
- 40) 池田保男 他：医薬品研究, 17, 998 (1986)
- 41) 長谷川隆司 他：The Journal of Toxicological Sciences, 11, 355 (1986)
- 42) 池田保男 他：医薬品研究, 17, 69 (1986)

## 2. その他の参考文献

- a) 江角凱夫 他：基礎と臨床, 20 (2), 925 (1986)

---

## X II. 参考資料

---

### 主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売されていない。)

その他の関連資料

＜ロメット細粒小児用 10%についての配合試験＞

本資料は、ロメット細粒小児用 10%を他剤と混和した時のロメット細粒小児用 10%の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性については検討していない。

試験条件

1) 試料の調製

ロメット細粒小児用 10%1.5g と配合薬剤を混和後、グラシンポリラミネート紙で分包し試料とした。なお、対照として配合薬剤のみを同様に分包し試料とした。

2) 試験方法

各試料を下記条件下にセットした恒温恒湿器で保存し、配合直後を基準に 7 日目、14 日目及び 30 日目の外観上の変化を観察した。

保存条件

	温度	湿度
中間条件	20℃	75%RH
最悪条件	30℃	92%RH

3) 判定基準

- －：変化の全く認められないもの
- ±：変化の有無の疑わしいもの
- ＋：明らかに変化は認められるが、実際調剤投与に差支えない程度のもの
- ++：調剤投与に差支える程度の変化の認められるもの

湿：湿潤

液：液化

潮：潮解

固：固化

変：変色

臭：臭いに変化の認められるもの

配合試験成績一覧(1)

(M：配合 S：単独)

薬剤名	配合量 (g)	試料	20℃ 75%RH				30℃ 92%RH			
			7日	14日	30日	備考	7日	14日	30日	備考
ロメット細粒小児用 10%	1.5	S	—	—	—		—	—	—	
アスピリン散 10%	0.2	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	—	
アストミン散	0.1	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	+固	
メジコン散	0.1	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	—	
ピソルボン細粒	0.2	M	—	—	—		±湿	+湿	++湿	
		S	—	—	—		±湿	++湿・固	++湿・液	
ダーゼン顆粒 1%	0.5	M	—	—	—		—	—	++湿	
		S	—	—	—		—	—	++湿	
アクディーム細粒 10%	0.2	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		±湿	++湿・固	++湿・固	
ネオフィリン末	0.1	M	+変	+変	++変	黄色に変化	+変	++変	++変	黄色に変化
		S	—	—	—		—	±湿	++湿・固	
ネオフィリン錠	1Tab	M		+変	+変	淡黄色に変化*	+変	++変	++変	黄色に変化*
		S	—	—	—		—	+変	++変	黄色に変化
テオドール G20%	0.3	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	—	
メブチン顆粒	0.25	M	—	—	—		—	—	+湿	
		S	—	—	—		—	±(湿)	++湿	
ベラチンドライシロップ	0.5	M	—	—	—		—	—	+湿	
		S	—	—	—		—	±(湿)	++湿	
アゼブチン顆粒 0.2%	0.5	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	—	
抗ヒスタミン剤 アレルギン散	0.2	M	—	—	—		—	—	—	
		S						+湿	+湿	
ペリアクチン散 1%	0.2	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	—	
アルサルミン細粒	0.5	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	—	
コランチル顆粒	0.5	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	—	
マーズレン S 顆粒	0.3	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	—	
酸化マグネシウム	0.1	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	—	
ビオフェルミン R 錠	0.5	M	—	—	—		—	+湿	+湿	
		S	—	—	—		—	+湿	+湿	
S・M 散	0.6	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	—	

※錠剤接触部

配合試験成績一覧(2)

(M : 配合 S : 単独)

薬剤名	配合量 (g)	試料	20℃ 75%RH				30℃ 92%RH			
			7日	14日	30日	備考	7日	14日	30日	備考
精神神経用剤	フェノバル散 10%	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	—	
	テグレトール細粒 50%	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	—	
ビタミン剤	シナール	M	—	—	—		—	+ 湿	++ 湿・固	
		S	—	—	—		—	++ 湿・固	++ 湿・液	
	調剤用パンビタン末	M	—	—	—		—	± (湿)	++ 湿・固	
		S	—	—	—		± (湿)	++ 湿・固	++ 湿・固	
抗生物質	エリスロシン W 顆粒 20%	M	—	—	—		—	—	—	
		S	—	—	—		—	—	—	
	エリスロシン ドライシロップ 10%	M	—	—	—		± (湿)	++ 湿・固	++ 湿・固	
		S	—	—	—		± (湿)	++ 湿・固	++ 湿・固	
	サワシリン細粒	M	—	—	—		—	± (湿)	+ 湿	
		S	—	—	—		—	++ 湿・固	++ 湿・液	
	ケフラール細粒小児用 100mg	M	—	—	—		—	++ 湿	++ 湿・固	
		S	—	—	—		± (湿)	++ 湿・固	++ 湿・固	