

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



剤形	カプセル剤
規格・含量	1カプセル中ケトチフェンフマル酸塩（日局）1.38mg（ケトチフェンとして1mg）を含有
一般名	和名：ケトチフェンフマル酸塩 洋名：Ketotifen fumarate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年6月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年12月21日（販売名変更による） 発売年月日：1983年2月3日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：サンファーマ株式会社
担当者の連絡先・電話番号 ・FAX番号	サンファーマ株式会社 くすり相談センター 受付時間：9時00分～17時30分 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 〔TEL〕 0120-22-6880 〔ホームページ〕 https://jp.sunpharma.com/

®：登録商標

本IFは2021年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

I F 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、I F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I F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I F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I Fの記載事項とはならない。

3. I F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ごとに作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F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「I F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I Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F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I Fの内容を充実させ、I F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、製剤の特徴、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I F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	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	6
I-1 開発の経緯	1	(4) 検証的試験	6
I-2 製品の特徴及び有用性	1	1) 無作為化平行用量反応試験	6
II. 名称に関する項目	2	2) 比較試験（二重盲検等）	7
II-1 販売名	2	3) 安全性試験	7
(1) 和名	2	4) 患者・病態別試験	7
(2) 洋名	2	(5) 治療的使用	8
(3) 名称の由来	2	1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	8
II-2 一般名	2	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
(1) 和名（命名法）	2	VI. 薬効薬理に関する項目	9
(2) 洋名（命名法）	2	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
II-3 構造式又は示性式	2	VI-2 薬理作用	9
II-4 分子式及び分子量	2	(1) 作用部位・作用機序	9
II-5 化学名（命名法）	2	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VII. 薬物動態に関する項目	13
II-7 CAS登録番号	2	VII-1 血中濃度の推移、測定法	13
III. 有効成分に関する項目	3	(1) 治療上有効な血中濃度	13
III-1 有効成分の規制区分	3	(2) 最高血中濃度到達時間	13
III-2 物理化学的性質	3	(3) 通常用量での血中濃度	13
(1) 外観・性状	3	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	14
(2) 溶解性	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	14
(3) 吸湿性	3	(1) 吸収速度定数	14
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	(2) バイオアベイラビリティ	14
(5) 酸塩基解離定数	3	(3) 消失速度定数	14
(6) 分配係数	3	(4) 消失半減期	14
(7) その他の主な示性値	3	(5) クリアランス	14
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	(6) 分布容積	14
III-4 有効成分の確認試験法	3	(7) 血漿蛋白結合率	14
III-5 有効成分の定量法	3	VII-3 吸収	14
IV. 製剤に関する項目	4	VII-4 分布	14
IV-1 剤形	4	(1) 血液-脳関門通過性	14
(1) 剤形の区別及び性状	4	(2) 胎児への移行性	14
(2) 製剤の物性	4	(3) 乳汁中への移行性	14
(3) 識別コード	4	(4) 髄液への移行性	15
IV-2 製剤の組成	4	(5) その他の組織への移行性	15
(1) 有効成分（活性成分）の含量	4	VII-5 代謝	15
(2) 添加物	4	(1) 代謝部位及び代謝経路	15
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	4	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	15
IV-4 調製法及び溶解後の安定性	5	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
IV-5 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
IV-6 混入する可能性のある夾雑物	5	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16
IV-7 溶出試験	5	VII-6 排泄	16
IV-8 生物学的試験法	5	(1) 排泄部位	16
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	5	(2) 排泄率	16
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	5	(3) 排泄速度	16
IV-11 容器の材質	5	VII-7 透析等による除去率	16
IV-12 その他	5	(1) 腹膜透析	16
V. 治療に関する項目	6	(2) 血液透析	16
V-1 効能又は効果	6	(3) 直接血液灌流	16
V-2 用法及び用量	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
V-3 臨床成績	6	VIII-1 警告内容とその理由	17
(1) 臨床効果	6	VIII-2 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由	17
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	6		

VIII-3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	17	XI. 文献	25
VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	17	XI-1 参考文献	25
VIII-5	慎重投与内容とその理由	17	XI-2 その他の参考文献	27
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17	XII. 参考資料	28
VIII-7	相互作用	18	XII-1 主な外国での発売状況	28
	(1)併用禁忌とその理由	18	XIII. 備考	28
	(2)併用注意とその理由	18	XIII-1 その他の関連資料	28
VIII-8	副作用	18		
	(1)副作用の概要	18		
	1)重大な副作用と初期症状	18		
	2)その他の副作用	18		
	(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常 (副作用として)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	20		
VIII-9	高齢者への投与	20		
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20		
VIII-11	小児等への投与	20		
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	21		
VIII-13	過量投与	21		
VIII-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		
VIII-15	その他の注意	21		
VIII-16	その他	21		
IX. 非臨床試験に関する項目		22		
IX-1	一般薬理	22		
IX-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		24		
X-1	有効期間又は使用期限	24		
	(1)有効期間	24		
	(2)使用期限	24		
X-2	貯法・保存条件	24		
X-3	薬剤取扱い上の注意点	24		
X-4	承認条件	24		
X-5	包装	24		
X-6	同一成分・同効薬	24		
X-7	国際誕生年月日	24		
X-8	製造・輸入承認年月日及び承認番号	24		
X-9	薬価基準収載年月日	24		
X-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		
X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	24		
X-12	再審査期間	24		
X-13	長期投与の可否	24		
X-14	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	24		
X-15	保健給付上の注意	24		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ザジテンカプセル 1mg は、サンドファーマ社（現ノバルティス ファーマ社、スイス）で開発されたアレルギー性疾患治療剤、ケトチフェンフマル酸塩の製剤である。

本剤は 1970 年スイスで開発され、経口抗アレルギー剤としては初めて、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚疾患に対し承認された。

本邦における本剤の開発は 1975 年に開始され、1982 年 10 月に気管支喘息の適応症で承認された。その後、1984 年 7 月にアレルギー性鼻炎、1986 年 4 月にアレルギー性皮膚疾患にそれぞれ承認された。

また、国内ではカプセル剤のほかシロップ剤、ドライシロップ剤、点鼻液、点眼液*が承認、販売されている。再審査結果は 1989 年 12 月に通知され、承認内容はいずれも変更なく認められた。

◆ザジテン開発のあゆみ

1970 年	スイス（サンドファーマ社：現ノバルティス ファーマ社）で合成される
1978 年 1 月	スイスで発売される

－（以下は国内の開発のあゆみ）－

1975 年	開発開始
1983 年 2 月	カプセル剤発売 効能・効果：気管支喘息
1984 年 7 月	カプセル剤、効能・効果追加 効能・効果：アレルギー性鼻炎
1985 年 7 月	ザジテンシロップ発売
1986 年 4 月	カプセル、シロップ剤、効能・効果追加 効能・効果：湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚口痒症
1987 年 10 月	ザジテンドライシロップ発売
1991 年 7 月	ザジテン点眼液*発売 効能・効果：アレルギー性結膜炎
1991 年 7 月	ザジテン点鼻液発売 効能・効果：アレルギー性鼻炎

*点眼液は 2012 年 4 月より日本アルコン株式会社に製造販売移管

なお、点眼液以外は 2016 年 11 月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

I-2. 製品の特徴及び有用性

本剤は肥満細胞のケミカルメディエーター遊離抑制に基づく抗アナフィラキシー作用及び抗ヒスタミン作用を有する薬剤である。さらに、アレルギー病態における慢性化に重要な役割を果たす好酸球に対して数々の抗好酸球作用を有し、アレルギー炎症を抑制することで気道及び鼻粘膜、皮膚等の組織の過敏性を減弱させる。その他、PAF（血小板活性化因子）による気道の反応性亢進を抑制する等、多彩な薬理作用が報告されている。

総例 21,170 例中何らかの副作用が報告されたのは 1,144 例(5.4%)であった。主な副作用は眠気(4.4%)、けん怠感(0.3%)、口渇(0.1%)、悪心(0.1%)等であった。（再審査終了時までの集計）

なお、重大な副作用として痙攣、興奮、肝機能障害、黄疸が報告されている。

II. 名称に関する項目

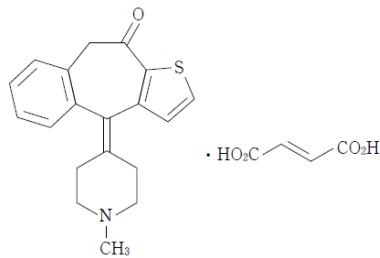
II-1. 販売名

- (1) 和名 ザジテン®カプセル 1mg
(2) 洋名 Zaditen® Capsules 1mg
(3) 名称の由来 特になし

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) ケトチフェンフマル酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法) Ketotifen fumarate (JAN)、Ketotifen (INN)

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

$C_{19}H_{19}NOS \cdot C_4H_4O_4$: 425.50

II-5. 化学名 (命名法)

4-(1-Methylpiperidin-4-ylidene)-4*H*-benzo[4,5]
cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-10(9*H*)-one monofumarate
命名法: IUPAC

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: HC20-511

II-7. CAS登録番号

CAS-34580-13-7 (Ketotifen)
CAS-34580-14-8 (Ketotifen fumarate)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分	毒薬（ただし、内用剤、点眼剤及び点鼻剤を除く）												
Ⅲ-2. 物理化学的性質													
(1) 外観・性状	白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。												
(2) 溶解性	本品はメタノール又は酢酸（100）にやや溶けにくく、水、エタノール（99.5）又は無水酢酸に溶けにくい。												
(3) 吸湿性	40℃・75%RH で4ヵ月間または50℃・75%RH で2ヵ月間ガラス瓶（開栓）に保存したときの吸湿量は0.1～0.2%であった。												
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	融点：約190℃（分解）												
(5) 酸塩基解離定数	pKa：6.05 [水（1）：エタノール（95）（1）の混液、0.1モル塩酸で滴定]												
(6) 分配係数	<table border="0"> <tr> <td>クロロホルム/0.1モル 塩酸</td> <td>1.2：1</td> </tr> <tr> <td>1-オクタノール/0.1モル 塩酸</td> <td>0.7：1</td> </tr> <tr> <td>クロロホルム/0.05モル リン酸緩衝液（pH 6.8）</td> <td>>100：1</td> </tr> <tr> <td>1-オクタノール/0.05モル リン酸緩衝液（pH 6.8）</td> <td>>100：1</td> </tr> </table>	クロロホルム/0.1モル 塩酸	1.2：1	1-オクタノール/0.1モル 塩酸	0.7：1	クロロホルム/0.05モル リン酸緩衝液（pH 6.8）	>100：1	1-オクタノール/0.05モル リン酸緩衝液（pH 6.8）	>100：1				
クロロホルム/0.1モル 塩酸	1.2：1												
1-オクタノール/0.1モル 塩酸	0.7：1												
クロロホルム/0.05モル リン酸緩衝液（pH 6.8）	>100：1												
1-オクタノール/0.05モル リン酸緩衝液（pH 6.8）	>100：1												
(7) その他の主な示性値	<ul style="list-style-type: none"> ・ 旋光性はみられない。 ・ pH：水溶液（1→100）のpHは3.4～3.8 ・ 吸光度（メタノール溶液中） <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>log ε</th> <th>E_{1cm}^{1%}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>吸収極大波長 (nm)</td> <td>297</td> <td>4.15</td> <td>333</td> </tr> <tr> <td>吸収極小波長 (nm)</td> <td>257</td> <td>3.68</td> <td>113</td> </tr> </tbody> </table>			log ε	E _{1cm} ^{1%}	吸収極大波長 (nm)	297	4.15	333	吸収極小波長 (nm)	257	3.68	113
		log ε	E _{1cm} ^{1%}										
吸収極大波長 (nm)	297	4.15	333										
吸収極小波長 (nm)	257	3.68	113										
Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性	<p><試験方法></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 長期保存試験（室温・遮光・密栓・27ヵ月） および ・ 苛酷経時試験（40℃・75%RH・ガラス瓶・開栓・4ヵ月、50℃・75%RH・ガラス瓶・開栓・2ヵ月、窓側入射光・ポリ袋・1ヵ月、室内散光・ポリ袋・3ヵ月） <p><試験結果></p> <p>長期保存試験及び苛酷経時試験において、外観、におい、吸収スペクトルおよび吸光度にほとんど変化はみられず、薄層クロマトグラフィーにおいても分解物は検出されなかった。 また含量についても変化は認められなかった。</p>												
Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法	日本薬局方「ケトチフェンフマル酸塩」の確認試験に準ずる。 酸素フラスコ燃焼法、紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法												
Ⅲ-5. 有効成分の定量法	日本薬局方「ケトチフェンフマル酸塩」の定量法に準ずる。 電位差滴定法（0.1mol/L過塩素酸による）												

IV. 製剤に関する項目

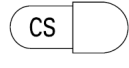

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

1) 剤形

カプセル剤

2) 性状

性状	外形		大きさ(約)
白色～淡黄白色の粉末の入った白色不透明の4号硬カプセル剤			長径：14.4 mm 短径：5.3 mm 質量：0.18 g

(2) 製剤の物性

崩壊試験：日本薬局方 一般試験法「崩壊試験法」操作法により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

カプセル本体：CS

PTPシート：表面 ザジテン1mg 裏面 ザジテン1mg、CS

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分)の含量

1カプセル中ケトチフェンフマル酸塩（日局）1.38mg（ケトチフェンとして1mg）を含有する。

(2) 添加物

カプセル内容物：無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、D-マンニトール

カプセル本体：ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン含有

IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

ザジテンカプセル 1mg の長期保存試験および光照射試験では特に変化はなく、含量低下もほとんど認められなかった。苛酷試験においては若干、内容物の着色および含量低下がみられているが、通常の保存状態では安定な製剤であると考えられる。

試験	保存条件	保存状態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	PTP 包装	27 ヶ月	ほとんど変化は認められなかった。
苛酷試験	40℃・75%RH	PTP 包装	4 ヶ月	カプセル内容物の色調変化及びわずかな含量低下がみられた。
	50℃・75%RH	PTP 包装	2 ヶ月	規格外の含量低下がみられた。
	フエルトメーター照射	PTP 包装	24 時間	カプセル内容物の色調変化及び規格外の含量低下がみられた。
	室内散光	PTP 包装	60 万 Lux・hr	ほとんど変化は認められなかった。

測定項目：外観、吸収スペクトル、崩壊試験、薄層クロマトグラフィー、含量

ザジテンカプセル 1mg の無包装状態における安定性試験結果
 ガラス瓶保管で高温（3 ヶ月）、加湿（3 ヶ月）、光照射（60 万 Lux・hr 相当）の各条件における安定性試験結果は下記の通りである。

試験	保存条件	保存状態	保存期間	結果
高温	40℃	遮光気密容器	3 ヶ月	変化は認められなかった。
加湿	25℃・75%RH	遮光ガラス瓶開放	3 ヶ月	
光照射	25℃・1000Lux	気密容器	60 万 Lux・hr	

測定項目：性状、含量、崩壊試験、溶出試験

無包装(シャーレ開放)、加湿状態で遮光(6 ヶ月)、光照射(60 万 Lux・hr 相当)の各条件における安定性試験結果は下記の通りである。

試験	保存条件	保存状態	保存期間	結果
加湿	25℃・75%RH	遮光シャーレ開放	6 ヶ月	ほとんど変化は認められなかった。
加湿、光照射	25℃・75%RH 1000Lux	シャーレ開放	60 万 Lux・hr	

測定項目：外観、色差、崩壊試験、含量

IV-4.	調製法及び溶解後の安定性	該当資料なし
IV-5.	他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
IV-6.	混入する可能性のある夾雑物	なし
IV-7.	溶出試験	試験法：溶出試験法第 2 法（ただし、シンカーを用いる） 試験液：水、900mL 回転数：毎分 50 回転 規格：30 分の溶出率 80%以上
IV-8.	生物学的試験法	該当資料なし
IV-9.	製剤中の有効成分の確認試験法	日本薬局方「ケトチフェンフマル酸塩」の確認試験に準ずる。 酸素フラスコ燃焼法、紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法
IV-10.	製剤中の有効成分の定量法	日本薬局方「ケトチフェンフマル酸塩」の定量法に準ずる。 電位差滴定法
IV-11.	容器の材質	PTP：ポリ塩化ビニール、アルミ箔 瓶：褐色ガラス瓶（キャップ：ブリキ）
IV-12.	その他	特記事項なし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

気管支喘息
アレルギー性鼻炎
蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症

V-2. 用法及び用量

通常、成人にはケトチフェンとして1回1mg（1カプセル）を1日2回、朝食後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。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

二重盲検比較試験を含む気管支喘息 750 例、アレルギー性鼻炎 456 例及び皮膚疾患 1,075 例における臨床試験成績の概要は次のとおりである。

疾患名	有効率
気管支喘息 ¹⁾	60.8 % (250 / 411 例)
アレルギー性鼻炎 ²⁾	59.0 % (138 / 234 例)
湿疹・皮膚炎 ^{3~5)}	66.9 % (200 / 299 例)
蕁麻疹	74.9 % (302 / 403 例)
皮膚そう痒症	66.7 % (66 / 99 例)

また、二重盲検比較試験において、本剤の有効性が確認された。^{1,2,6)}

(2) 臨床薬理試験

: 忍容性試験

◆ 反復投与における忍容性試験⁷⁾

<対象> 健常成人男子 6名

<方法> 2mg/日群と4mg/日群の2群に分け、本剤を1日2回、7日間連続投与した。

<試験結果>

2mg/日群で眠気・頭痛が1例、□怠感が1例にみられ、4mg/日群では眠気が2例、□怠感・食欲不振が1例にみられた。

4mg/日群の1例では眠気が3日間続いたが、他はいずれも1日で消失した。

また、臨床検査所見は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日1回1mg、1日2回である。

(3) 探索的試験

: 用量反応探索試験

【気管支喘息】⁸⁾

<対象> 成人気管支喘息患者 261 例

<方法> 1日1回（就寝前）1mg投与（1mg投与群）及び1日2回（朝食後、就寝前）1回1mg投与（2mg投与群）における有用性を比較検討した。

<試験結果>

比較試験の結果、1日2mg投与が至適と考えられた。

注) 本剤の承認されている用法・用量は1回1mg、1日2回である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験（二重盲検等）

【気管支喘息】

① 本剤とプラセボとの二重盲検比較試験¹⁾

気管支喘息患者総症例200例（解析対象症例198例）を対象に、ザジテン1mg1日2回又はプラセボを6週間投与し、二重盲検試験を実施した結果、本剤の有用性が認められた。

② 本剤とDSCG（クロモグリク酸ナトリウム）との二重盲検比較試験⁹⁾

気管支喘息患者総症例139例（解析対象例数137例）を対象に、ダブルプラセボ法を用いてザジテン1mg1日2回（内服）又はDSCG20mg1日4回（吸入）を8週間投与し、二重盲検試験を実施した結果、本剤の有用性が認められた。

【アレルギー性鼻炎】²⁾

通年性アレルギー性鼻炎患者総症例 260 例（解析対象症例 221 例）を対象に、本剤 0.5mg1日2回投与（ザジテン1mg/日投与群）、本剤1mg1日2回投与（ザジテン2mg/日投与群）及びフマル酸クレマスチン1mg1日2回（クレマスチン投与群）の3群にて二重盲検試験を実施した結果、ザジテン2mg/日投与群はザジテン1mg/日投与群及びクレマスチン群に比べ有意に高い改善率を示し、安全度は3群ともほぼ同等であり、本剤の有用性が認められた。

注) 本剤の承認されている用法・用量は1回1mg、1日2回である。

【蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症】

① 蕁麻疹に対する本剤とフマル酸クレマスチンとの二重盲検比較試験⁶⁾

慢性蕁麻疹患者総症例305例（解析対象症例296例）を対象に、本剤1mg1日2回投与及びフマル酸クレマスチン1mg1日2回それぞれ2週間投与し、二重盲検試験を実施した結果、クレマスチン群に比べ、有用度及び最終全般改善度は有意に優れ、副作用は両群間に有意差は認められず、本剤の有用性が認められた。

② 湿疹・皮膚炎に対する本剤とフマル酸クレマスチンとの二重盲検比較試験¹⁰⁾

小児を中心としたアトピー性皮膚炎患者総症例284例（解析対象症例279例）を対象に、本剤（シロップ剤）又はフマル酸クレマスチンをそれぞれ4週間投与し、二重盲検試験を実施した結果、クレマスチン群に比べ、有用度及び最終全般改善度は有意に優れ、副作用は両群間に有意差は認められず、本剤の有用性が認められた。

3) 安全性試験

◆ 長期投与試験^{11~12)}

本剤を1~4mg/日、3ヵ月~2年間投与した長期投与試験において、気管支拡張剤やステロイド剤などの減量効果及び1秒量など肺機能の改善（気道過敏性の軽減）もみられ、有用性が認められた。また、耐容性も良好で、問題となる異常は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は1回1mg、1日2回である。

4) 患者・病態別試験

◆ 季節性アレルギー性鼻炎への効果¹³⁾

スギ花粉症患者総症例242例（解析対象症例221例）を対象に、花粉飛散前又は飛散後より本剤を投与した結果、本剤の有用性が認められた。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	該当しない
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

VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

アゼラスチン塩酸塩、オキサトミド、メキタジン、エメダスチンフマル酸塩、エピナスチン塩酸塩、エバスチン、セチリジン塩酸塩、ペポタスチンベシル酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩等の抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー薬

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

◆作用部位

アレルギーに関する炎症細胞及び組織

◆作用機序

抗原刺激によりB細胞で産生・放出されたIgEは、好塩基球及び肥満細胞上の受容体に結合する。その後のアレルゲンの再曝露で、受容体と結合したIgEがアレルゲンにより架橋されると、ヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジン、PAF（血小板活性化因子）などのケミカルメディエーターが遊離される。これらがI型アレルギー反応を引き起こし、血管透過性亢進による蕁麻疹、粘膜の分泌増加によるアレルギー性鼻炎、気管支平滑筋収縮による喘息などを起こす。

ケトチフェンはケミカルメディエーター遊離抑制に基づく抗アナフィラキシー作用及び抗ヒスタミン作用を有し、かつ、気道及び鼻粘膜等の組織の過敏性を減弱させる。更に、PAF（血小板活性化因子）による気道の反応性亢進を抑制し、好酸球に対する作用を有する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

非臨床試験

1) 抗アナフィラキシー作用

ケトチフェンはPCA（受動的皮膚アナフィラキシー）反応、実験的気管支喘息モデルにおけるアナフィラキシー反応を抑制する（ラット）¹⁴⁾。

ヒスタミン及びSRS-A等ケミカルメディエーターの遊離を抑制する（ラット腹腔・皮膚肥満細胞^{14,15)}、ヒト白血球中好塩基球・好中球^{16,17)}、ヒト肺¹⁸⁾ *in vitro*）。また、抗SRS-A作用を有する（モルモット気管支筋^{*in vivo*}、回腸^{*in vitro*}）^{17,18)}

* SRS-A (Slow Reacting Substance of Anaphylaxis) は、現在ではロイコトリエン (LTC₄、LTD₄、LTE₄) の複合物であることが知られている。

2) 抗ヒスタミン作用

ケトチフェンはヒスタミンによる気管支収縮（モルモット）¹⁴⁾、血管透過性亢進、皮膚反応（ラット）等を抑制する¹⁴⁾。

3) PAF（血小板活性化因子）による気道反応の抑制

ケトチフェンはPAFによる気管支収縮、気道反応性亢進を抑制する（モルモット）^{19,20)}。

4) 好酸球に対する作用

抗原及びPAFによる好酸球の肺への集積を防止する（モルモット²⁰⁾、ヒヒ²¹⁾）。アレルギー性疾患患者においてケトチフェンは抗原刺激による好酸球の脱顆粒を防止する（*in vitro*）²²⁾。

ケトチフェンはアレルギー性疾患患者の末梢血好酸球を減少させる。³²⁻³⁴⁾ また、臨床症状の改善に伴って低比重好酸球比率の減少がみられる。³²⁾

5) 誘発試験による過敏反応の抑制

アレルギー性疾患患者において、ケトチフェンは抗原誘発による気道、鼻粘膜、皮膚等の過敏反応を抑制する。^{35, 36, 39, 41, 43)}

＜ケトチフェンの薬効薬理作用＞

試験項目		動物	投与方法	投与量・濃度	結果
抗アナフィラキシー作用	受動的皮膚アナフィラキシー(PCA)反応に対する作用 ¹⁴⁾	ラット	i. v. p. o.	ED ₅₀ : 0.3mg/kg ED ₅₀ : 5.1mg/kg	著明に抑制した。 著明に抑制した。
	抗原誘発による気道抵抗の増加に対する作用 ¹⁴⁾	ラット	i. v.	ED ₅₀ : 0.023mg/kg	抑制した。
	アレルギー性鼻炎モデルにおける鼻汁漏出に対する作用 ^(未発表)	ラット	p. o.	0.1~10mg/kg	用量依存的に抑制した。
	アナフィラキシーショックに対する作用 ¹⁴⁾	モルモット	s. c.	ED ₅₀ : 3.6 μg/kg	アナフィラキシーショックを防止した。
メデイエーター遊離抑制作用	肥満細胞におけるCompound48/80によるヒスタミン遊離に対する作用 ^{14,15)}	ラット (腹腔肥満細胞) (皮膚肥満細胞)	in vitro in vitro	56~560 μg/mL 62.5~1,000 μg/mL	濃度依存的に抑制した。
	抗原誘発によるヒスタミン、SRS-A遊離に対する作用 ¹⁸⁾	ヒト (肺)	in vitro	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	濃度依存的に抑制した。
	Ca-ionophoreによるヒスタミン、SRS-A遊離に対する作用 ¹⁶⁾	ヒト 白血球 (好塩基球 好中球)	in vitro	10~100 μg/mL	濃度依存的に抑制した。
	ZymosanによるSRS-A遊離に対する作用 ¹⁷⁾	ヒト (多核白血球)	in vitro	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ M	濃度依存的に抑制した。
抗ヒスタミン作用	ヒスタミンによる皮膚反応に対する作用 ¹⁴⁾	ラット	i. v. p. o.	ED ₅₀ : 0.23mg/kg ED ₅₀ : 0.23mg/kg	抑制した。 抑制した。
	ヒスタミン(10 ⁻⁶ g/mL)による気管支筋収縮に対して ²³⁾	モルモット (気管支筋)	in vitro	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁷ g/mL	3×10 ⁻⁸ g/mLで完全に拮抗した。
	ヒスタミン吸入による気管支収縮に対して ¹⁴⁾	モルモット	p. o.	ED ₅₀ : 0.032mg/kg	用量依存的に抑制した。
	ヒスタミン刺激による鼻汁分泌亢進、血管透過性亢進に対して ^(未発表)	ラット	p. o.	0.1~10mg/kg	抑制した。
抗SRS-A作用	SRS-Aによる気管支痙攣に対して ¹⁸⁾	モルモット	i. v.	0.1~1mg/kg	用量依存的に抑制した。
	SRS-Aによる回腸収縮に対して ¹⁷⁾	モルモット (回腸)	in vitro	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	用量依存的に抑制した。
PAFに対する作用	PAFによる気管支収縮に対して ²⁴⁾	モルモット	i. v.	0.56~18 μg/kg	用量依存的に抑制した。
	PAFによる気道反応性亢進について ¹⁹⁾	モルモット	i. v.	0.1, 1mg/kg	気道反応性亢進を抑制した。

試験項目		動物	投与法	投与量・濃度	結果
好酸球に対する作用	PAFによる肺への好酸球の集積について ^{20,21)}	モルモット	i. v.	0.1, 1mg/kg	好酸球の肺への集積を著しく抑制した。
		ヒヒ	i. v.	1mg/kg	
	抗原による好酸球脱顆粒に対して ²²⁾	アレルギー患者(好酸球)	in vitro	0.1mg/mL 前処置	好酸球の脱顆粒を抑制した。
β受容体に対する作用	イソプロテレノールによるタキフィラキシー ²⁵⁾	ラット(皮膚)	p. o.	1mg/kg	イソプロテレノールによるPCA抑制効果を回復した。
	テルブタリンによる低下したβ-受容体数の変化 ²⁶⁾	ヒト(リンパ球)	p. o.	2mg/日、2日間	テルブタリンによって低下したβ-受容体数の回復がみられた。
	肺のβ-受容体数の変化 ²⁷⁾	モルモット	i. p.	1mg/日、4週間 2mg/日、4週間	β-受容体の数を増加した。
	人リンパ球受容体数の変化 ²⁸⁾	ヒト(リンパ球)	p. o.	2mg/日、4週間	β-受容体の数を有意に増加した。
Ca ⁺⁺ 拮抗作用	抗原Compound 48/80によるCa ⁺⁺ 取込みに対して ²⁹⁾	ラット (腹腔 肥満細胞)	in vitro	10~50 μg/mL	用量依存的にCa ⁺⁺ 取込みを抑制した。
気管支に対するその他の作用	気管支に対する直接作用 ²³⁾	モルモット(気管支筋)	in vitro	10 ⁻⁶ ~10 ⁻³ g/mL	収縮作用はなく10 ⁻⁵ g/mL以上で弛緩を示した。
	気道分泌に対する作用 ³⁰⁾	ウサギ	i. v.	0.1~1mg/kg	気道分泌を抑制しなかった。
	気道上皮の線毛運動に対する作用 ³¹⁾	モルモット	in vitro	1 μg/mL~10mg/mL	100 μg/mL以上の高濃度で低下がみられたが、常用量では全く影響しないと考えられる。

臨床薬理

1. 好酸球に対する作用

ケトチフェンはアレルギー性疾患患者の末梢血好酸球を減少させる。^{32~34)} また、臨床症状の改善に伴って低比重好酸球比率の減少がみられる。³²⁾

2. 誘発試験における気道反応の抑制

気管支喘息患者において、ケトチフェンは抗原誘発による肺機能の低下を抑制する。^{35,36)} また、ヒスタミン及びアセチルコリンに対する気道の過敏性を減弱させる。^{37,38)}

3. 誘発試験における鼻粘膜反応の抑制

アレルギー性鼻炎患者において、ケトチフェンは抗原により誘発される鼻粘膜反応を抑制する。また、ヒスタミンによる鼻粘膜反応を抑制し、鼻粘膜の過敏性を減弱させる。^{39~41)}

4. 誘発試験における皮膚反応の抑制

アトピー患者において、ケトチフェンは抗原やヒスタミンにより誘発される膨疹、紅斑等の皮膚反応を抑制する。^{42,43)}

ラットにおける受動的皮膚アナフィラキシーとヒスタミンおよびセロトニンによる皮膚反応の抑制^{16, 44, 45)}

薬物	投与経路	斑点形成の抑制 (ED ₅₀ mg/kg)		
		アナフィラキシー反応	ヒスタミン反応	セロトニン反応
ケトチフェン (ザジテン)	経口	5.1	0.23	無効
	静注	0.3	0.23	無効
クレマスチン	静注	無効	0.23	無効
DSCG	静注	2.74	無効	無効
トラニラスト	静注	42.4		

(方法) ラットに卵アルブミンを皮下注射して感作し、抗血清をラットの背部皮内3カ所に注射し受動的に感作した。後にケトチフェンを投与し、さらに別の2カ所にヒスタミン、セロトニンを皮内注射した。その後 Evans Blue 含有卵アルブミンを静脈内注射し、抗血清、ヒスタミンおよびセロトニン注射部位の青斑点の直径(mm)を測定した。

各種薬剤による抑制²⁰⁾ (モルモット: 動物数は各群3~10匹を用いた。)

薬物	PAFによる反応性亢進 ① の抑制率 (% ± s. e. m)	PAFによる好酸球増加 ② の抑制率 (% ± s. e. m)
DSCG	45 ± 10	38 ± 10
ケトチフェン	73 ± 7	45 ± 10
ケトチフェン*	32 ± 11	35 ± 10
アミノフィリン	49 ± 10	48 ± 10
ヒドロコルチゾン	56 ± 9	未検
デキサメタゾン	未検	50 ± 10
クレマスチン	17 ± 13	未検
オキサトミド	16 ± 14	15 ± 20
アゼラスチン	12 ± 10	0 ± 20
トラニラスト	2 ± 16	30 ± 10
アンレキサノクス	17 ± 11	1 ± 20
イブジラスト	58 ± 12	13 ± 10
インドメタシン	-52 ± 9	未検
イソプレナリン**	-38 ± 12	未検

・各薬物の投与量は1mg/kg 静注、又は1mg/kg/hrの持続点滴としたが、ケトチフェン*は0.1mg/kg、及びイソプレナリン**は0.01mg/kgとした。

・(-)は反応性の増強をあらわす。

① PAF注入後のボンベンシンー定量による反応増加に対する抑制率(%)であらわした。

② 気道洗浄液60mL中の好酸球の減少率(%)であらわした。薬物は1mg/kg/日を7日間、皮下留置ミニポンプにより投与した。

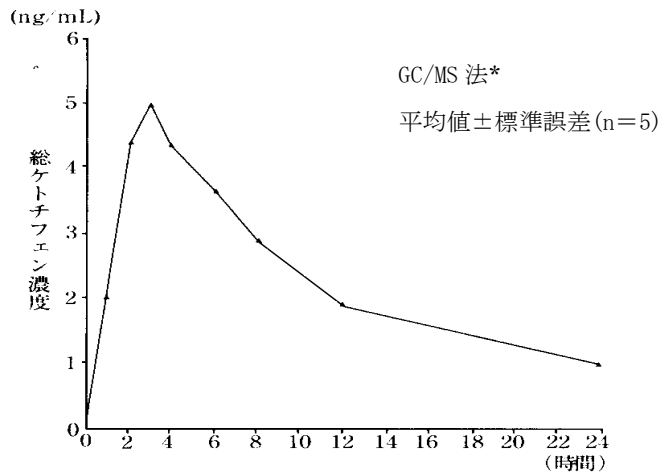
VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移、測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

健康成人に本剤2カプセル（ケトチフェンとして2mg）を単回経口投与した場合の血中濃度推移と薬物動態パラメータを下記に示す。

Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0→24} (ng・hr/mL)	T _{1/2β} (hr)
2.8±0.2	5.13±0.63	54.62±8.36	6.72±0.70



本剤2カプセルを健康成人に単回経口投与後の血中濃度の推移

∫ 総ケトチフェン濃度：遊離体及びグルクロン酸抱合体
*GC/MS法：ガスクロマトグラフ質量分析

〔社内資料〕

注) 承認された用法・用量は1回1mg、1日2回である。

(2) 最高血中濃度到達時間

2.8時間

〔健康成人に本剤2カプセル（ケトチフェンとして2mg）を単回経口投与した。〕

〔社内資料〕

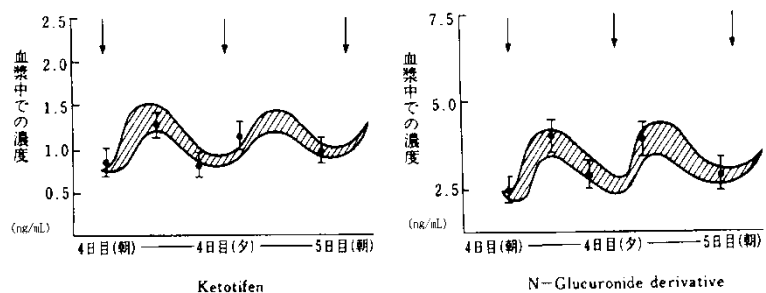
(3) 通常用量での血中濃度

成人及び小児に2mg/日を用いた場合の成人及び小児の定常状態におけるケトチフェン及びその代謝物の血漿中濃度の推移を下図に示す。⁴⁶⁾

(外国人のデータ)

定常状態におけるケトチフェンおよび代謝物の血漿中濃度推移

(↓ = ケトチフェン 1 mg 投与 ↓ = 小児 ▨ = 成人)



(4) 中毒症状を発現する 血中濃度	該当資料なし
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	
(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	本剤は、経口投与後ほぼ完全に吸収されるが、肝初回通過効果を受けるため、そのバイオアベイラビリティは約50%である。なお、本剤のバイオアベイラビリティは食事の影響を受けない。(外国人のデータ) [社内資料]
(3) 消失速度定数	0.103hr ⁻¹
(4) 消失半減期	本剤の血中からの消失は二相性で、分布相の半減期 (t _{1/2} α) は3～5時間、消失相の半減期 (t _{1/2} β) は21時間であった。(外国人のデータ) [社内資料]
(5) クリアランス	小児喘息患者 (5～12歳) における全身クリアランスは3.61 L/hr/kg (97.4 L/hr) で、成人 (1.55 L/hr/kg) より大きかった。(外国人のデータ) ⁵⁹⁾
(6) 分布容積	小児喘息患者 (5～12歳) における分布容積は394 Lであった。(外国人のデータ) ⁵⁹⁾
(7) 血漿蛋白結合率	約95% : ヒト血清 (in vitro、平衡透析法) また、血漿蛋白、赤血球及び全血による取り込みを平衡透析法により測定した結果、広範囲な濃度において約75%の一定した結合が認められた。 [社内資料]
VII-3. 吸収	吸収部位 : 消化管 腸管循環 : 該当資料なし 〈参考〉 [動物データ (ラット)] 胆管瘻ラットによる試験において、腸管循環が認められた。 [社内資料]
VII-4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	ポジトロン断層法を用いた脳内のヒスタミン H ₁ 受容体の占拠率を測定した研究で、ケトチフェンの占拠率は高く、鎮静性の抗ヒスタミン薬に分類されている ⁶⁰⁾ 。
(2) 胎児への移行性	該当資料なし 〈参考〉 [動物データ (ラット)] ¹⁴ C-ケトチフェン 1mg/kg を妊娠 18 日目のラットに単回経口投与した結果、速やかに胎盤を通過して胎仔へ移行し3時間後に最高濃度に達した。その後、母体血漿、胎盤または胎児組織内放射能の相対比はほとんど変化せず、48 時間後はいずれも低いレベルに下がった。 [社内資料]
(3) 乳汁中への移行性	該当資料なし 〈参考〉 [動物データ (ラット)] ¹⁴ C-ケトチフェン 1mg/kg を授乳中のラット 8 匹に経口投与し、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後の血清中、乳汁中放射能濃度を測定した。放射能は経口投与後まもなく乳汁中で認められ、乳汁中濃度は血清中濃度のほぼ3倍であった。投与後1時間で乳汁中及び血清中濃度は最大になり、24 時間で最大濃度の約 1/10 に減少した。 [社内資料]

(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

〔参考〕〔動物データ（ラット）〕

³H-ケトチフェン 1mg/kg をラットに単回経口投与した結果、主要臓器では 2～4 時間に最高血中濃度に達し、その後は静脈内投与と同様にゆるやかに減少した。

雄ラット³H-ケトチフェン 1mg/kg を単回経口投与後の臓器放射活性（F 値）

組織	2 時間	8 時間	24 時間
脳	0.03	0.02	0.01
皮膚	—	—	0.05
心	0.10	0.10	0.02
辜丸	—	—	0.10
骨髄	—	—	0.08
肝臓	3.53	2.17	0.60
肺	0.70	0.63	0.17
リンパ腺	—	—	0.05
脾臓	0.20	0.20	0.80

組織	2 時間	8 時間	24 時間
骨格筋	0.03	0.04	0.02
副辜丸	—	—	0.10
副腎	—	—	0.08
腎臓	0.50	0.43	0.10
腎脂肪	0.08	0.04	0.02
膵	—	—	0.05
唾液腺	—	—	0.05
甲状腺	—	—	0.10

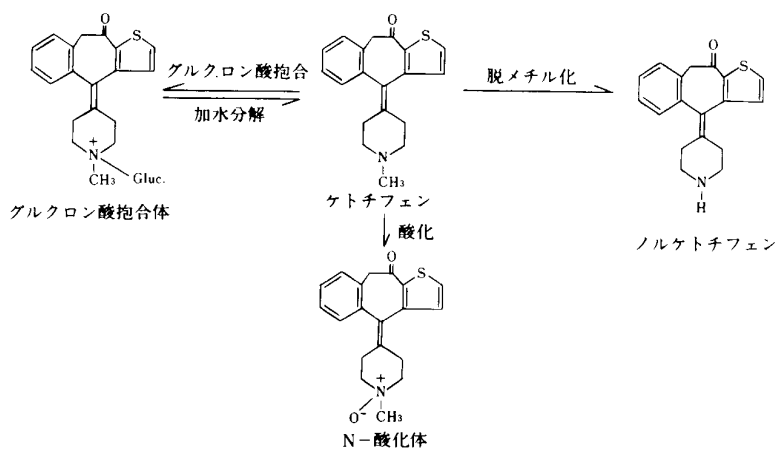
〔社内資料〕

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

◆外国人のデータ

ケトチフェンのヒトにおける主代謝産物はグルクロン酸抱合体であり、脱メチル化体およびN-酸化体がわずかにみられる³⁵⁾。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種とその比率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

本剤は吸収後、約 50%が初回通過効果を受ける。（外国人のデータ）

〔社内資料〕

(4) 代謝物活性の有無及び比率

脱メチル化体ノルケトチフェンはケトチフェンに類似の薬理活性を有しているが、その作用は弱い。ラットの PCA 試験において脱メチル化体及びN-酸化体の薬理作用を検討した結果、抗アナフィラキシー作用はケトチフェンの 1/3～1/5、また、ヒスタミン誘発癬痕形成抑制作用はケトチフェンの 1/6～1/10 であった。

〔社内資料〕

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位

主として尿中に排泄され、48 時間以内に投与量の約 1%が未変化体として、60～70%が代謝物として尿中に排泄された。(外国人のデータ)

[社内資料]

(2) 排泄率

健康成人に ^{14}C -ケトチフェンを経口投与した場合の排泄率は尿中 71.1%及び糞中 26.4%であった(120 時間値)。(外国人のデータ)

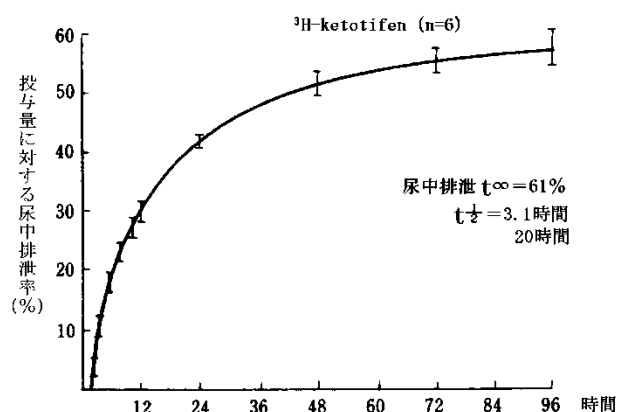
標識ケトチフェン投与後の尿中、糞中への排泄

投与経路	投与量 (mg/kg)	標識	尿		糞		総排泄率 (%)
			排泄率 (%)	時間 (hr)	排泄率 (%)	時間 (hr)	
経口	0.025	^{14}C	71.1	120	26.4	120	97.4

[社内資料]

また、 ^3H -ケトチフェン 1.9mg を 1 回経口投与した時、96 時間後の累積尿中排泄率は 61%であった。(外国人のデータ)

ヒトにおける ^3H -ケトチフェン 1 回投与後の尿中への排泄⁴⁶⁾



(3) 排泄速度

該当資料なし

VII-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

VIII-1. 警告内容とその理由	該当しない
VIII-2. 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. てんかん又はその既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させることがある〕</p>
	<p>（解説）</p> <p>1. 本剤の有効成分又は添加物による過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与によりアレルギー症状を呈する可能性が高いため禁忌である。</p> <p>2. 本剤投与中には痙攣閾値が低下することがあり、痙攣発作が起こりやすくなるため、てんかん又はその既往歴のある患者は禁忌である。てんかんには、原因不明の特発性てんかん、脳卒中や頭部外傷等による症候性てんかんが含まれる。脳内ヒスタミン神経系は、ヒスタミン_{H₁}受容体を介して痙攣抑制系として作動しているとされている。本剤は血液脳関門を通過し、中枢のヒスタミン受容体に作用し、脳内ヒスタミン神経系を阻害する結果、痙攣閾値を低下させると考えられている^{61~63}。抗ヒスタミン薬を鎮静性、軽度鎮静性、非鎮静性に分類することが提唱されており、本剤は脳内ヒスタミン神経系の抑制作用が強い鎮静性の抗ヒスタミン薬に分類されている⁶⁰。</p>
VIII-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
VIII-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
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	<p>てんかんを除く痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させることがある。〕（【禁忌】の項参照）</p>
	<p>（解説）</p> <p>「VIII-2. 禁忌内容」の項参照。てんかんを除く痙攣性疾患の一つとして熱性痙攣は、6歳までに発熱に伴って起こる痙攣であるが、多くは良性で自然に軽快、消失する。GABA系の抑制系神経が十分に発達していない幼若児では、主として脳内ヒスタミン神経系が痙攣抑制系として作用しており、その脳内ヒスタミン神経を抑制する本剤の、特に発熱時の投与に際しては観察を十分に行い慎重に投与する必要がある⁵⁰。</p>
VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p>1) 気管支喘息に用いる場合、本剤はすでに起こっている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことを患者に十分説明しておく必要がある。</p> <p>2) 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>3) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。</p>
	<p>（解説）</p> <p>1) 本剤を含む抗アレルギー剤は、喘息の長期管理を目的として投与される薬剤であり、短時間作用性吸入β₂刺激薬のように気管支喘息の急性症状を速やかに軽減する薬剤ではないことを患者に十分説明しておく必要がある。</p> <p>2) ステロイドの急激な減量や中断により原疾患の増悪や発熱、頭痛等ステロイド離脱症状（食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等）があらわれるおそれがある。</p> <p>3) 本剤投与中には眠気を催すことがある。また、眠気を自覚せずに集中力や判断力、作業能率などが低下するインペアード・パフォーマンスの存在も知られている⁶⁴。なお、本剤の鎮静作用は、健常人における脳波解析結果から、服用開始後3日目に最大となり、その後減じると報告されている⁵¹。英国における市販後調査結果においても、鎮静作用の報告は投与開始初期に多いが、長期に継続投与するうちに減少することが示されている⁵²。</p>

VIII-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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 (鎮静剤、催眠剤等) 抗ヒスタミン剤 アルコール	眠気、精神運動機能低下等を起こすことがある。 アルコール性飲料の摂取を制限すること。	いずれも中枢神経抑制作用を有するため。

(解説)

中枢神経抑制作用を有するこれらの薬剤と併用すると相互に作用が増強され、眠気や精神運動機能低下等がより起こりやすくなるため注意する必要がある。本剤投与中の飲酒は控えること。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

総例 21, 170 例中何らかの副作用が報告されたのは 1, 144 例 (5. 4%) であった。主な副作用は眠気 (4. 4%)、けん怠感 (0. 3%)、口渇 (0. 1%)、悪心 (0. 1%) 等であった。
(再審査終了時までの集計)

1) 重大な副作用と初期症状

- | |
|---|
| <p>1) 痙攣、興奮(頻度不明)：痙攣、興奮があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（乳児、幼児では特に注意すること）。</p> <p>2) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> |
|---|

(解説)

- 脳内ヒスタミン神経系は、痙攣抑制あるいはストレスによる過興奮の抑制などに作用しているため、血液脳関門を通過する抗ヒスタミン薬の投与中には、痙攣、興奮が起こりやすくなる。この抗ヒスタミン薬による脳内ヒスタミン神経系抑制の影響は乳児、幼児で大きいとされている（「VIII-2. 禁忌内容」、「VIII-5. 慎重投与」の項参照）⁶¹⁾。
- 本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められた症例が報告されている。

2) その他の副作用

	頻度不明	0. 1%~5%未満	0. 1%未満
泌尿器 ^{注)}	頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等の膀胱炎様症状	—	—
過敏症 ^{注)}	浮腫、多形紅斑	—	発疹、蕁麻疹
精神神経系	一過性の意識消失 ^{注)} 、易刺激性、不眠、神経過敏、鎮静	眠気、けん怠感、口渇	めまい、ふらつき、頭痛、味覚異常、しびれ感
消化器	—	—	悪心、腹痛、下痢、嘔吐、胃部不快感、食欲不振、便秘、口内炎
肝臓	LDH、 γ -GTP の上昇	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP の上昇
その他	ほてり、動悸、月経異常	—	体重増加、鼻出血

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常（副作用として）一覧（再審査終了時までの集計）

	承認時迄 の調査	使用成績 調査	計
調査症例数	2,081	19,089	21,170
副作用発現症例数	367	777	1,144
副作用発現件数	449	861	1,310
副作用発現症例率	17.64 %	4.07 %	5.40 %

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚附属器障害			
発疹	4 (0.19)	7 (0.04)	11 (0.05)
皮膚疹	—	4 (0.02)	4 (0.02)
そう痒感	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.01)
蕁麻疹	—	4 (0.02)	4 (0.02)
滲出性紅斑	—	1 (0.01)	1 (0.01)
脱毛(症)	—	2 (0.01)	2 (0.01)
筋骨格系障害			
関節痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
中枢・末梢神経障害			
めまい	10 (0.48)	3 (0.02)	13 (0.06)
めまい感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
立ちくらみ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ふらつき(感)	3 (0.14)	8 (0.04)	11 (0.05)
ふらふら(感)	—	2 (0.01)	2 (0.01)
頭痛	1 (0.05)	7 (0.04)	8 (0.04)
頭重(感)	8 (0.38)	2 (0.01)	10 (0.05)
しびれ感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
しびれ感〔下肢〕	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肩こり	—	1 (0.01)	1 (0.01)
嗄声	—	1 (0.01)	1 (0.01)
眩暈	—	2 (0.01)	2 (0.01)
その他の特殊感覚障害			
味覚障害	2 (0.10)	—	2 (0.01)
精神障害			
眠気	273 (13.12)	628 (3.29)	901 (4.26)
傾眠	—	6 (0.03)	6 (0.03)
嗜眠	26 (1.25)	—	26 (0.12)
ぼんやり	—	1 (0.01)	1 (0.01)
不安	—	1 (0.01)	1 (0.01)
無気力	—	1 (0.01)	1 (0.01)
性欲減退	1 (0.05)	—	1 (0.01)
胃腸系障害			
口渇	15 (0.72)	12 (0.06)	27 (0.13)
口渇感	—	2 (0.01)	2 (0.01)
嘔気	4 (0.19)	5 (0.03)	9 (0.04)
悪心	2 (0.10)	6 (0.03)	8 (0.04)
むかつき	—	1 (0.01)	1 (0.01)
吐気	—	1 (0.01)	1 (0.01)
嘔吐	4 (0.19)	3 (0.02)	7 (0.03)
食思不振	2 (0.10)	1 (0.01)	3 (0.01)
食欲不振	—	3 (0.02)	3 (0.01)
食欲欠如	—	1 (0.01)	1 (0.01)
食欲亢進	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹痛	2 (0.10)	4 (0.02)	6 (0.03)
胃痛	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.01)
胃不快感	4 (0.19)	6 (0.03)	10 (0.05)
腹部不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃腸障害	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.01)
胃腸症状	1 (0.05)	—	1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
下痢	3 (0.14)	4 (0.02)	7 (0.03)
軟便	1 (0.05)	—	1 (0.01)
便秘	4 (0.19)	2 (0.01)	6 (0.03)
消化不良	4 (0.19)	—	4 (0.02)
胸やけ	2 (0.10)	3 (0.02)	5 (0.02)
胃もたれ感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹部膨満	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹部膨満感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口内炎	1 (0.05)	3 (0.02)	4 (0.02)
アフタ性口内炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
口角炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口唇のあれ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害			
AST(GOT)上昇	7 (0.34)	9 (0.05)	16 (0.08)
ALT(GPT)上昇	9 (0.43)	10 (0.05)	19 (0.09)
肝障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能障害	—	2 (0.01)	2 (0.01)
ウロビリ尿	1 (0.05)	—	1 (0.01)
代謝・栄養障害			
A1-P上昇	3 (0.14)	12 (0.06)	15 (0.07)
血中尿酸上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
糖尿	1 (0.05)	—	1 (0.01)
心・血管障害			
血圧上昇	1 (0.05)	—	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害			
心悸亢進	—	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器系障害			
鼻閉	3 (0.14)	1 (0.01)	4 (0.02)
出血〔鼻〕	1 (0.05)	2 (0.01)	3 (0.01)
咳	—	1 (0.01)	1 (0.01)
喀痰排出困難	2 (0.10)	6 (0.03)	8 (0.04)
粘稠鼻漏	1 (0.05)	—	1 (0.01)
喀痰増加	1 (0.05)	—	1 (0.01)
呼吸困難	1 (0.05)	—	1 (0.01)
咽頭痛	1 (0.05)	—	1 (0.01)
泌尿器系障害			
クレアチニン上昇〔血中〕	—	1 (0.01)	1 (0.01)
蛋白尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
女性生殖障害			
月経周期短縮	1 (0.05)	—	1 (0.01)
一般的全身障害			
浮腫	1 (0.05)	—	1 (0.01)
クインケ浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
顔面腫脹	—	2 (0.01)	2 (0.01)
顔面浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
けん怠(感)	33 (1.59)	21 (0.11)	54 (0.26)
全身けん怠(感)	—	17 (0.09)	17 (0.08)
気分不良	—	2 (0.01)	2 (0.01)
易疲労感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
体重増加	—	6 (0.03)	6 (0.03)
肥満(症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
灼熱感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胸痛	1 (0.05)	—	1 (0.01)
胸部不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
脱力(感)	—	4 (0.02)	4 (0.02)
ピリピリ感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
発熱	—	1 (0.01)	1 (0.01)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別副作用発現頻度

投与初期に副作用、特に眠気の発現頻度の高いことが示されたが、副作用発現状況に問題となる傾向は認められなかった。

基礎疾患別副作用発現頻度

副作用症状	発現症例率 (%)
気管支喘息	3.27
アレルギー性鼻炎	5.70
蕁麻疹	4.62
湿疹・皮膚炎	3.34
皮膚そう痒症	4.24
その他	0.75

(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。
- ・ときに発疹、また、まれに浮腫等があらわれることがあるので、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。

VIII-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。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下しているため注意を喚起した。

なお、開発臨床試験、使用成績調査又は体内薬物動態等のデータからは、高齢者への投与に関する特別な問題点は見いだされていない。

VIII-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のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 授乳中の婦人には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ことが報告されている。]

(解説)

- 1) ヒトでの催奇形を示唆する症例報告はなく、動物における生殖試験でも催奇形性は認められていないが、妊娠中の投与に関する安全性を確立するための臨床的検討は行われていない。英国の市販後調査(8,291症例)において、妊娠中いずれかの時期に本剤を服用した患者が40例含まれており、いずれも健康児を出産した。3例で新生児黄疸(いずれも何ら問題なく消失)がみられたのみであった⁵²⁾。また、ラットにおける生殖発生毒性試験において、生殖ならびに胎児の発達に及ぼす影響は認められていない。
- 2) 本剤のヒト乳汁中への移行に関する報告はないが、ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。

VIII-11. 小児等への投与

乳児、幼児に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。[痙攣、興奮等の中樞神経症状があらわれることがある。]

(解説)

「VIII-2. 禁忌内容」、「VIII-5. 慎重投与」、「VIII-8. 副作用」の項参照。

VIII-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するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。^{42) 43)}

(解説)

本剤は薬理作用により、アレルギー皮膚反応 (IgE を介する皮膚反応) を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する場合には本剤の薬理的な影響を受けないよう3～5日前に本剤を中止することが望ましい。

花粉アレルギー患者 (20 例及び 14 例) を対象として、IgE を介する皮膚反応に及ぼす本剤の影響を検討した試験が報告されている。第 1 試験の二重盲検無作為試験でザジテン 1mg を 1 日 2 回、3 日間経口投与した時、皮膚ブリック試験の膨疹は 38% 有意に縮小した ($p < 0.001$)。また、ザジテンを 7 日間投与した第 2 試験において、中止後 14～16 時間では膨疹サイズは 20% 縮小されていたが、中止 3 日後には治療前に比べ 10% 縮小し、5 ないし 7 日後までに治療前の大きさに戻っていた。

VIII-13. 過量投与

過量投与時の症状及び処置法として次の報告がある。^{54) 55)}

徴候・症状：傾眠、見当識障害、チアノーゼ、呼吸困難、発熱、錯乱、痙攣、頻脈、徐脈、低血圧、眼振、可逆性昏睡等。特に小児では、興奮性亢進、痙攣。

処置：一般的な薬物除去法 (催吐、胃洗浄、活性炭投与等) により、本剤を除去する。また必要に応じて対症療法を行う。

(解説)

特定の解毒薬は知られていないので、必要に応じて対症療法を行う。興奮、痙攣症状がみられた場合は短時間作用性のバルビツール酸系、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与も考慮する。心血管系のモニタリングを行い、服用後早期であれば、胃洗浄や活性炭投与を考慮する。

〈報告文献〉

① ザジテンの急性過量投与例 21 例 (成人 13 例、小児 8 例) において、常用量の 10 倍 (20mg) 服用例では重篤な副作用は認められなかったが、20mg 以上の高用量を服用した 3 例において意識障害または痙攣が発現した。最高服用例 (120mg) を含む高用量服用患者はすべて完全に回復し、その後本剤の投与は継続した⁵⁴⁾。

・処置：胃洗浄、催吐、強制利尿、血圧低下に対して血管収縮薬の投与など。

② ザジテンを 10～120mg 服用した過量投与例 8 例中 4 例の血中濃度を測定した結果、5～122mg/L の範囲であった (通常用量：1～4mg/L)。眠気、錯乱状態、昏睡、呼吸困難、徐脈及び頻脈、過度の興奮、痙攣、眼振などの症状が認められ、6 例が胃洗浄などの治療を受け、8 例全例が入院後 12 時間以内に完全に回復した⁵⁵⁾。

VIII-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、さら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)

VIII-15. その他の注意

該当しない

VIII-16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理作用

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコあるいはイヌを用いてケトチフェンの一般薬理作用を検討した³⁰⁾。

1) 中枢作用

自発脳波（ウサギ）の高電位徐波化がみられた以外は、催眠作用、睡眠延長作用、鎮痛作用、体温、抗痙攣作用、自発運動、催吐、制吐等の中枢神経に対する著しい作用はみられなかった。

2) 呼吸・循環器

気道分泌、呼吸、血圧、心拍数、心電図、摘出心、血流に対して比較的大量を用いたとき一過性の血圧下降、心収縮力減少、冠血管抵抗の増大がみられたが、その他には著しい作用はみられなかった。

3) 末梢神経・自律神経

- ・神経筋接合部、瞬膜標本等に対して：体性神経ならびにその効果器との接合部および神経節、交感神経ならびにその効果器との接合部等に著明な作用を有さない。
- ・角膜反射の抑制がみられた。

4) 消化器

生体内小腸、胃液分泌、pH、唾液分泌、胆汁分泌、摘出十二指腸、摘出回腸、摘出結腸に対して著明な作用はみられなかった。

5) ヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン、ブラジキニンに対して

- ・ヒスタミンによる回腸収縮、ヒスタミン毒性に対して強力な抗ヒスタミン作用を示した。
- ・アセチルコリン、セロトニンに対しては大量を用いた場合にのみ拮抗作用がみられたが、抗ヒスタミン作用に比して極めて弱かった。
- ・ブラジキニンに対して拮抗作用はみられなかった。

6) その他

摘出子宮、尿量、尿中電解質、血液凝固、血糖に対していずれも著しい作用はみられなかった。

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (mg/kg) は下表のとおりである⁵⁶⁾。

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	605	585	620	360

中毒症状：自発運動減少→呼吸不整→間代性痙攣→呼吸困難→死亡

(2) 反復投与毒性試験

- ・ラット (4、10、25、60、150mg/kg、5週、経口)

150mg/kg 投与群で投与後一過性の鎮静状態が観察され、体重増加の抑制、肝重量の増加がみられた。最大無作用量は10mg/kgと25mg/kgとの間にあると考えられる⁵⁶⁾。

- ・ラット (0.5、1、3、10、30mg/kg、26週、経口)

30mg/kg投与群で投与後7週目頃から体重増加のわずかな抑制がみられたが、休薬により回復した。最大無作用量は3mg/kgと10mg/kgとの間にあると考えられる⁵⁷⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラット (0.1、1、10、30mg/kg、経口)

交配前の雌雄、妊娠初期投与において生殖並びに胎児の発達に及ぼす影響は認められなかった⁵⁸⁾。

(4) その他の特殊毒性

1. 抗原性試験

モルモット及びラットにおいて、ケトチフェンに特異的なIgG抗体及びIgE抗体の産生は認められず、抗原性発現に関与しないと考えられた。

[社内資料]

2. 発癌性試験

マウス (2.1、16、93mg/kg/日、74週)、ラット (2、16、71mg/kg/日、2年) において、ケトチフェンは発癌性作用を示さなかった。

[社内資料]

3. 粘膜刺激性試験

ウサギにおいてケトチフェン1%溶液では結膜刺激性はみられなかった。

[社内資料]

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること。）
X-2.	貯法・保存条件	室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	特になし
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	100 カプセル(PTP) 500 カプセル(PTP)
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分薬：ザジテンシロップ0.02%、ザジテンドライシロップ0.1%、 ザジテン点鼻液0.05%、ザジテン点眼液0.05%等 同効薬：オキサトミド錠、メキタジン錠等
X-7.	国際誕生年月日	1978年1月
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	承認年月日： 1982年10月7日 ザジテン 承認（気管支喘息） 2007年6月22日 ザジテンカプセル 1mg 承認(販売名変更) 承認番号：21900AMX00961000 旧販売名 ザジテン 承認番号：（57AM 輸）169
X-9.	薬価基準収載年月日	2007年12月21日 （旧販売名ザジテンとしては1983年2月3日薬価基準収載）
X-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	1984年7月20日 効能追加（アレルギー性鼻炎） 1986年4月30日 効能追加（湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚そう痒症）
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知：1989年12月20日（薬発第1131号） 承認事項に変更なし。
X-12.	再審査期間	1982年10月7日～1988年10月6日（終了）
X-13.	長期投与の可否	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。
X-14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	4490003M1263
X-15.	保険給付上の注意	該当しない

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献No. |
|---|-------------|
| 1) 熊谷 朗ほか：臨床評価 8(2), 353~396, 1980
新しい経口の抗アレルギー剤HC20-511 (Ketotifen)の成人気管支喘息に対する臨床的検討 I. 多施設二重盲検法によるplaceboとの比較 | (ZENJ00022) |
| 2) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 26(S4), 347~384, 1983
通年性鼻アレルギーに対するHC20-511 (Ketotifen)とClemastine fumarateとの二重盲検比較試験による臨床的検討 | (ZENJ00049) |
| 3) 浦上芳達ほか：皮膚 27(4), 897~905, 1985
慢性蕁麻疹並びにアトピー性皮膚炎におけるKetotifenの臨床的検討 | (ZENJ00315) |
| 4) 権東 明ほか：皮膚 27(3), 623~634, 1985
アトピー性皮膚炎および慢性蕁麻疹におけるKetotifenの有効性に関する検討 | (ZENJ00297) |
| 5) 渡辺加代子ほか：皮膚 27(3), 635~645, 1985
アトピー性皮膚炎に対するKetotifenの有効性およびステロイド外用剤の量的推移の臨床的検討 | (ZENJ00298) |
| 6) KETOTIFEN研究班：西日本皮膚科 48(2), 333~343, 1986
慢性蕁麻疹に対する抗アレルギー剤Ketotifenの臨床評価
-多施設二重盲検群間比較法によるClemastine Fumarateとの比較- | (ZENJ00379) |
| 7) 村松 準：社内資料
HC20-511を健康腎に7日間経口投与した試験(耐容性試験) | (ZENU00050) |
| 8) 熊谷 朗ほか：診療と新薬 17(6), 1653~1671, 1980
新しい経口の抗アレルギー剤 HC20-511 (Ketotifen)の成人気管支喘息に対する予防効果の検討~内科領域多施設におけるOpen trialによる評価~ | (ZENJ00019) |
| 9) 熊谷 朗ほか：臨床評価 10(3), 737~785, 1982
新しい経口の抗アレルギー剤HC20-511 (Ketotifen)の成人気管支喘息に対する臨床的検討 - II. 多施設二重盲検法によるDisodium cromoglycateとの比較 - | (ZENJ00029) |
| 10) KETOTIFEN研究班：西日本皮膚科 48(3), 534~552, 1986
アトピー性皮膚炎に対する抗アレルギー剤Ketotifenシロップ剤の臨床評価
- 多施設二重盲検群間比較試験によるClemastine Fumarateとの比較 - | (ZENJ00396) |
| 11) 濱田朝夫ほか：薬理と治療 7(9), 2823~2833, 1979
成人気管支喘息に対するHC20-511 (Ketotifen)長期投与の検討 | (ZENJ00009) |
| 12) 無江季次ほか：薬理と治療 7(7), 2143~2152, 1979
気管支喘息に対するHC20-511長期投与による臨床効果および安全性の検討 | (ZENJ00004) |
| 13) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 29(3S), 277~293, 1986
スギ花粉症に対するケトチフェン季節前投与の予防効果 | (ZENM00403) |
| 14) Martin U. et al. : <i>Arzneim-Forsch</i> 28, 770~782, 1978
The pharmacological properties of a new orally active antianaphylactic compound: Ketotifen, a benzocycloheptathiophene | (ZENM00019) |
| 15) 赤星吉徳ほか：アレルギーの臨床 5(5), 401~404, 1985
HC20-511 (Ketotifen)のヒスタミン遊離物質compound48/80によるラット皮膚からのヒスタミン遊離に対する作用 | (ZENJ00210) |
| 16) 熊谷 朗ほか：MEDICAL SANDOZ 8(2), 87~93, 1980
新しい経口の気管支喘息予防薬の薬理学的検討 | (ZENJ00016) |
| 17) 岸本真知子ほか：アレルギーの臨床 4(2), 149~151, 1984
Ketotifenのヒト多核白血球由来SRSに及ぼす効果 | (ZENJ00110) |
| 18) Ney U. M. et al. : <i>Res. Clin. Forums</i> 4(1), 9~16, 1982
Pharmacology of Ketotifen | (ZENM0106C) |
| 19) Mazzone L. et al. : <i>Brit. J. Pharmacol.</i> 86(S), 571, 1985
Prophylactic anti-asthma drugs impair the airway hyper-reactivity that follows exposure to platelet activating factor (PAF) | (ZENM00618) |
| 20) Morley J. et al. : <i>Agents Actions</i> 23(S), 187~194, 1988
Pharmacological evaluation of prophylactic anti-asthma drugs by reference to the pathological sequelae of exposure to allergen or platelet activating factor | (ZENM01112) |

- 21) Arnoux B. et al. : Am. Rev. Respir. Dis. 137, 855~860, 1988 (ZENM00894)
Accumulation of Platelets and Eosinophils in Baboon Lung after Paf-acether Challenge. Inhibition by Ketotifen.
- 22) Podleski W.K. et al. : Agents Actions 15(3/4), 177~181, 1984 (ZENM00523)
Inhibition of eosinophils degranulation by Ketotifen in a patient with milk allergy, manifested as bronchial asthma : an electron microscopic study
- 23) 青木秀夫ほか : 薬理と治療 7(6), 1571~1577, 1979 (ZENJ00006)
HC20-511の摘出モルモット気管支平滑筋に対する効果
- 24) Morley J. et al. : Triangle 24, 59~70, 1985 (ZENM00586)
Anti-allergic drugs in asthma
- 25) Bretz U. et al. : Eur. J. Pharmacol. 86, 321~328, 1983 (ZENM0277B)
 β -Adrenergic tachyphylaxis in the rat and its reversal and prevention by Ketotifen
- 26) Brodde O. -E. et al. : J. clin. Invest. 76, 1096~1101, 1985 (ZENM0558B)
Terbutaline-induced Desensitization of Human Lymphocyte β_2 -Adrenoceptors
- 27) 佐野靖之ほか : 日本胸部疾患学会雑誌 22(S), 118, 1984 (ZENJ00129)
ケトチフェン投与下における各種レセプターの変化とヒスタミン閾値の変化
- 28) 佐野靖之ほか : 日本胸部疾患学会雑誌 24(2), 116~122, 1986 (ZENJ00378)
Ketotifenの人リンパ球 β -receptorに及ぼす影響
- 29) 大谷 純 : 岡山医学会雑誌 99(9, 10), 1269~1280, 1987 (ZENJ00692)
ラット腹腔肥満細胞の⁴⁵Ca uptakeおよびヒスタミン遊離に関する研究
- 30) 岡 哲雄ほか : 基礎と臨床 13(5), 1621~1642, 1979 (ZENJ00014)
4-(1-methyl-4-piperidylidene)-4H-benzo[4, 5]cyclohepta[1, 2-b]thiophene-10(9H)-one hydrogen fumarate[HC20-511(Ketotifen)]に関する薬理学的研究
- 31) 根本俊和ほか : 薬理と治療 7(6), 1567~1570, 1979 (ZENJ00008)
気道上皮の線毛細胞に対する薬理学的検討 HC20-511の効果
- 32) 宮里 稔ほか : 炎症 8(3), 260~262, 1988 (ZENJ00789)
アトピー性皮膚炎患者の好酸球比重分布に及ぼすKetotifenの影響
- 33) 笹本明義ほか : 小児科臨床 39(11), 3275~3281, 1986 (ZENJ00442)
Ketotifenシロップの二重盲検成績 -短期間投与による効果-
- 34) 碓 久雄ほか : 小児科臨床 42(3), 589~600, 1989 (ZENJ00906)
小児気管支喘息に対するKetotifen capsule剤の5ヵ年連続予防的治療における臨床評価-Quality of Lifeおよび血清IgE値、末梢血好酸球数の推移-
- 35) 伊藤和彦ほか : 薬理と治療 8(2), 563~567, 1980 (ZENJ00018)
アレルギー吸入誘発に対するHC20-511(Ketotifen)の効果
- 36) 山田政功ほか : アレルギーの臨床 4(2), 137~140, 1984 (ZENJ00104)
小児気管支喘息における抗原吸入誘発に対するHC20-511(Ketotifen)の効果
- 37) Beumer H. M. : Respiration 37, 271~277, 1979 (ZENM00036)
Bronchial reactivity in asthma to inhaled histamine during treatment with Ketotifen
- 38) Girard J. P. : Clinical Allergy 11, 449~452, 1981 (ZENM0134A)
Ketotifen and bronchial hyperreactivity in asthenic patients
- 39) 臼井信郎ほか : 耳鼻咽喉科展望 27(S1), 107~114, 1984 (ZENJ00114)
家塵抗原による鼻誘発試験に対するKetotifen(HC20-511)の抑制効果の検討
- 40) 斎藤洋三ほか : 耳鼻咽喉科臨床 76(7), 1821~1838, 1983 (ZENJ00071)
新しい抗アレルギー剤Ketotifenの鼻アレルギーに対する臨床的検討
- 41) 田中憲雄ほか : 臨床と研究 57(8), 2712~2717, 1980 (ZENJ00021)
鼻アレルギーに対するHC20-511の使用経験
- 42) Debelic M. et al. : Dtsch. med. Wschr. 106, 1704~1707, 1981 (ZENM00213)
Beeinflussung der IgE-vermittelten Hauttestreaktionen durch Ketotifen
- 43) Giesen H. -K. et al. : Med. Welt (Stuttg.) 30, 1359~1360, 1979 (ZENM00052)
Veränderung der antigeninduzierten Hautreaktion unter Ketotifen
- 44) Martin U. J. et al. : Asthma series special issue Japan 3~10, 1984 (ZENS00001)
Pharmacological investigations with Ketotifen and Tranilast, two compounds used for the prophylactic treatment asthma

- 45) Page C.P. et al. : Asthma series 11, 17~23, 1985 (ZENS00002)
Platelet activating factor in asthma: Effects of anti-asthmatic drugs on PAF-induced response
- 46) Kennedy G.R. : Res. Clin. Forums 4(1), 17~20, 1982 (ZENM00224)
Metabolism and pharmacokinetics of Ketotifen in children
- 47) 木村京子ほか：第23回/日本皮膚アレルギー学会 82, 1993 (ZENJ01533)
フマル酸ケトチフェン点眼薬による接触皮膚炎の1例
- 48) Yokoyama H. et al. : Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacol. 15, 183~188, 1993 (ZENM01489)
Proconvulsant effect of ketotifen, a histamine H1 antagonist, confirmed by the use of d-chlorpheniramine with monitoring electroencephalography
- 49) 安原昭博ほか：脳と発達 29(S), 177, 1997 (ZENJ01974)
抗アレルギー剤(ケトチフェン)の投与中に熱性痙攣を示した5症例の検討
- 50) 安原昭博ほか：第31回 日本てんかん学会 158, 1997 (ZENJ02029)
抗アレルギー剤(ケトチフェン)の投与中に痙攣性疾患を示した症例の検討
- 51) Vollmer R. et al. : Neuropsychobiology 10, 249-253, 1983 (ZENM00439)
Correlation between EEG changes indicative of sedation and subjective responses
- 52) Maclay W.P. et al. : Brit. Med. J. 288, 911~914, 1984 (ZENM0432A)
Postmarketing surveillance: Practical experience with Ketotifen
- 53) 安原昭博ほか：日本小児科学会雑誌 99(1), 112, 1995 (ZENJ01767)
ケトチフェンの投与中に點頭てんかんが発症した2例について
- 54) Le Blaye I. et al. : Drug Safety 7(5), 387~392, 1992 (ZENM01402)
Acute Ketotifen overdose: A review of present clinical experience
- 55) Jefferys D.B. et al. : Brit. Med. J. 282, 1755~1756, 1981 (ZENM00154)
Ketotifen overdose: Surveillance of the toxicity of a new drug
- 56) 中島敏夫ほか：基礎と臨床 13(12), 4069~4081, 1979 (ZENJ00011)
HC20-511の急性および亜急性毒性試験
- 57) 中島敏夫ほか：基礎と臨床 13(12), 4082~4095, 1979 (ZENJ00012)
HC20-511のラットにおける慢性毒性試験
- 58) 中島敏夫ほか：基礎と臨床 13(12), 4096~4114, 1979 (ZENJ00013)
HC20-511のラットにおける生殖試験
- 59) McFadyen, M. L. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 52(5), 383-386, 1997 (ZENM01693)
Ketotifen pharmacokinetics in children with atopic perennial asthma
- 60) 田代学ほか：小児科 50(9), 1463-1476, 2009 (ZENS00574)
抗ヒスタミン薬の鎮静作用評価に関するPET研究
- 61) 新島新一：臨床免疫・アレルギー科 49(6), 672-677, 2008 (ZENS00543)
皮膚疾患における抗ヒスタミン薬使用の疑問と問題点 小児の痙攣と抗ヒスタミン薬の使用法
- 62) 新島新一：アレルギー 56(8, 9), 1040, 2007 (ZENJ02513)
小児の痙攣と抗ヒスタミン薬の使用法
- 63) Yokoyama, H. et al. : Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 15(3), 183-188, 1993 (ZENM01489)
Proconvulsant effect of ketotifen, a histamine H1 antagonist, confirmed by the use of d-chlorpheniramine with monitoring electroencephalography
- 64) 川島眞ほか：臨床皮膚科 62(1), 8-15, 2008 (ZENS00535)
アレルギー性皮膚疾患におけるエビデンスに基づいた抗ヒスタミン薬の選択
- 1) 信太隆夫：治療学 18(2), 239~241, 1987 (ZENJ00537)
内因型喘息治療の1方法
- 2) 原澤道美ほか：Geriat. Med. 21(1), 168~181, 1983 (ZENJ00050)
老年者の気管支喘息に対するHC20-511(Ketotifen)の臨床効果
- 3) 馬場 実ほか：小児科臨床 37(4), 940~949, 1984 (ZENJ00154)
小児気管支喘息に対するKetotifenの用量及び効果の検討
- 4) 片岡是充ほか：腎と透析 26(3), 487~494, 1989 (ZENJ00910)
透析患者の皮膚口痒症におけるKetotifen(Zaditen)の治療効果について

X I -2. その他の参考文献

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

ザジテンは経口剤として下記の国におけるノバルティス ファーマ社などで発売されている。

商品名：Zaditen®

発売国：スイス、ブラジル、南アフリカ、韓国ほか

【参考：イギリスの効能・効果、用法・用量】

会社名	Swedish Orphan Biovitrum
販売名	ZADITEN
剤形・規格	1 mg 錠、 エリキシル（フマル酸ケトチフェン 1.38mg/5mL）
効能・効果	鼻炎、結膜炎などのアレルギー症状の対症療法
用法・用量	成人：1mg を食事と共に 1 日 2 回。必要ならば 2mg を 1 日 2 回に増量。 小児（3 歳以上）：1mg を食事と共に 1 日 2 回投与。 高齢者への使用：高齢者で特別の用量を必要とすることを示すものはない。 眠気を訴えやすい患者には、最初の数日間は夜間に 0.5～1mg の投与で治療を開始する。

X III. 備考

X III-1. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元：**サンファーマ株式会社**
東京都港区芝公園 1-7-6