

## 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 2013 に準拠して作成

アレルギー性疾患治療剤

**ケトチフェンドライシロップ 0.1%「タイヨー」**

**KETOTIFEN Dry Syr. 0.1% "TAIYO"**

(ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ)

剤形	ドライシロップ剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g 中「日局」ケトチフェンフマル酸塩 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 (JAN) 洋名：Ketotifen Fumarate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年8月31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：2007年12月21日（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：武田テバファーマ株式会社 販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305 医療関係者向けホームページ <a href="http://med.skk-net.com/">http://med.skk-net.com/</a>

本 IF は 2016 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. I F とは

I F は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [ I F の様式 ]

①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [ I F の作成 ]

① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。

② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [ I F の発行 ]

①「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、P D F ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。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、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

## 目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	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）	2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	4
5. 調製法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
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	10
2. 薬理作用	10
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 薬物速度論的パラメータ	12

3.	吸収	12
4.	分布	12
5.	代謝	13
6.	排泄	13
7.	トランスポーターに関する情報	13
8.	透析等による除去率	13
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	14
2.	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	14
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	14
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	14
5.	慎重投与内容とその理由	14
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14
7.	相互作用	14
8.	副作用	14
9.	高齢者への投与	15
10.	妊婦，産婦，授乳婦等への投与	15
11.	小児等への投与	16
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	16
13.	過量投与	16
14.	適用上の注意	16
15.	その他の注意	16
16.	その他	16
IX.	非臨床試験に関する項目	
1.	薬理試験	17
2.	毒性試験	17
X.	管理的事項に関する項目	
1.	規制区分	18
2.	有効期間又は使用期限	18
3.	貯法・保存条件	18
4.	薬剤取扱い上の注意点	18
5.	承認条件等	18
6.	包装	18
7.	容器の材質	18
8.	同一成分・同効薬	19
9.	国際誕生年月日	19
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	19
11.	薬価基準収載年月日	19
12.	効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	19
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	19
14.	再審査期間	19
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	19

16. 各種コード	19
17. 保険給付上の注意	19
X I. 文献	
1. 引用文献	20
2. その他の参考文献	20
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	21
2. 海外における臨床支援情報	21
X III. 備考	
その他の関連資料	22

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ケトチフェンフマル酸塩はサンド社において抗アレルギー薬としてベンゾシクロヘプタチオフェン類の合成研究が進められ、抗セロトニン活性を持つ pizotyline が開発された。更に化学修飾が進められ 10 位にカルボニル基を持つケトチフェンが合成された。抗ヒスタミン作用、気管支平滑筋拡張作用があり、抗アレルギー薬、抗喘息薬である<sup>1)</sup>。

ケトチフェンドライシロップ 0.1%「タイヨー」は大洋薬品工業株式会社（現武田テバファーマ株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、昭和 55 年 5 月 30 日付薬発第 698 号厚生省薬務局長通知「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について」に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、メラボン<sup>®</sup>ドライシロップとして 1990 年 10 月 16 日に承認を得て 1994 年 7 月 8 日に発売に至った。その後、1995 年 7 月 21 日に株式会社三和化学研究所より発売した。

2007 年 12 月 21 日に、医療事故防止対策に伴い、販売名を従来のメラボン<sup>®</sup>ドライシロップからケトチフェンドライシロップ 0.1%「タイヨー」に変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)ケトチフェンは、抗原抗体反応に伴って起こる肥満細胞からのヒスタミンやロイコトリエン C4・D4 などのケミカルメディエーターの遊離を抑制すると共に、これらの作用に拮抗することにより、アレルギー症状を緩和する<sup>1)</sup>。
- (2)重大な副作用として、痙攣、興奮、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。（「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1)和名：ケトチフェンドライシロップ0.1%「タイヨー」

(2)洋名：KETOTIFEN Dry syrup 0.1% “TAIYO”

(3)名称の由来：有効成分名に基づき命名

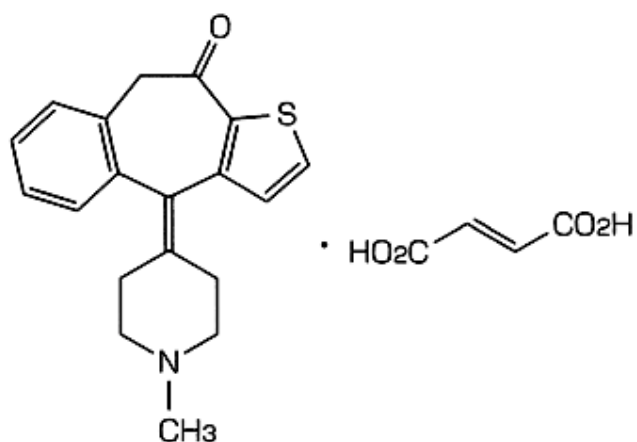
### 2. 一般名

(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)

(3)ステム：不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NOS · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：425.50

### 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 (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

### 7. CAS登録番号

34580-14-8



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 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

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
メタノール	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
酢酸(100)	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
水	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
エタノール(99.5)	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
無水酢酸	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (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

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

「日局」ケトチフェンフマル酸塩の確認試験法に準拠する。

(1) 酸素フラスコ燃焼法により得た検液の硫酸塩の定性反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 赤外吸収スペクトル測定法

#### 4. 有効成分の定量法

「日局」ケトチフェンフマル酸塩の定量法に準拠する。

電位差滴定法（0.1mol/L 過塩素酸で滴定）

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別: ドライシロップ剤

2) 性状: 芳香があり、味は甘い、白色の細粒状のドライシロップである。

###### (2) 製剤の物性

該当資料なし

###### (3) 識別コード

該当しない

###### (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

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

1g 中「日局」ケトチフェンフマル酸塩 1.38mg (ケトチフェンとして 1mg) を含有する。

###### (2) 添加物

デキストリン、乳糖水和物、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、香料を含有する。

###### (3) その他

該当しない

##### 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

###### (1) 加速試験<sup>2)</sup>

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	40±1℃ 75±5%RH	6 ヶ月	複合フィルム 包装*+紙箱	変化なし
			白色ポリエチレン 容器+紙箱	変化なし

測定項目: 性状、定量、溶出性

※: 溶出性は未測定

加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、ケトチフェンドライシロップ 0.1% 「タイヨー」 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装安定性試験<sup>3)</sup>

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
無包装 安定性試験	温度	40℃	3 ヶ月	遮光・気密瓶	変化なし
	湿度	25℃、75%RH	3 ヶ月	遮光・開放瓶	1 ヶ月目で部分的に吸湿による固まりが見られたが、軽い力で崩れた。その他の項目については変化なし。
	光	60 万 lx・h		ポリプロピレン製の気密袋	光照射面に部分的に橙色の変色が認められた。その他の項目については変化なし。

測定項目：性状、色差、溶出性、定量

5. 調製法及び溶解後の安定性<sup>4)</sup>

## ●懸濁後の安定性試験

ケトチフェンドライシロップ 0.1%「タイヨー」と水を 100mg/mL<sup>注1)</sup>になるよう懸濁し、無色ポリ容器・密栓にて保存した。

懸濁時ドライシロップ濃度	保存条件	試験項目	懸濁直後	1 日後	3 日後	7 日後	
100mg/mL <sup>注1)</sup>	5℃	性状	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			におい	なし	なし	なし	なし
		味	わずかに甘かった	わずかに甘み及び苦味があった	わずかに甘み及び苦味があった	わずかに甘み及び苦味があった	
		定量(%) <sup>※</sup>	100	100.6	101.0	99.3	
	25℃ 60%RH	性状	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			におい	なし	なし	なし	なし
		味	わずかに甘かった	わずかに甘み及び苦味があった	わずかに甘み及び苦味があった	わずかに甘み及び苦味があった	
		定量(%) <sup>※</sup>	100	101.3	100.8	100.0	

注1)：水に懸濁したとき、ケトチフェンとして 0.1mg/mL 含有

※：試験開始時を 100 とした残存率(%)で示した。

ケトチフェンドライシロップ 0.1%「タイヨー」は用時調製の製剤であることから、懸濁後できる限り速やかに使用すること。

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）<sup>5)</sup>

ケトチフェンドライシロップ 0.1%「タイヨー」1.2g を注射用水 5mL に溶解し、攪拌しながら 0.1mol/L 塩酸試液または 0.1mol/L 水酸化ナトリウム試液を滴加し、持続的な外観変化が認められる pH(変化点 pH)を測定した。なお、外観変化が認められない場合は、5mL の滴加時の pH(最終 pH)を測定した。

試験試料	試料 pH	(A)0.1mol/L HCl (B)0.1mol/L NaOH	最終 pH または 変化点 pH	移動指数	変化所見
ケトチフェンドライ シロップ 0.1%「タイヨー」	4.03	(A) 5mL	1.40	2.63	なし
		(B) 5mL	11.69	7.66	なし

## 7. 溶出性

### ○溶出挙動の同等性<sup>6)</sup>

平成10年7月15日付医薬発第634号厚生労働省医薬安全局長通知「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」に基づき実施。

試験方法：「日局」一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

温度：37±0.5℃

回転数：50rpm

試験液：pH1.2＝「日局」崩壊試験の第1液

pH4.0＝酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（0.05mol/L）

pH6.8＝「日局」試薬・試液のリン酸塩緩衝液（1→2）

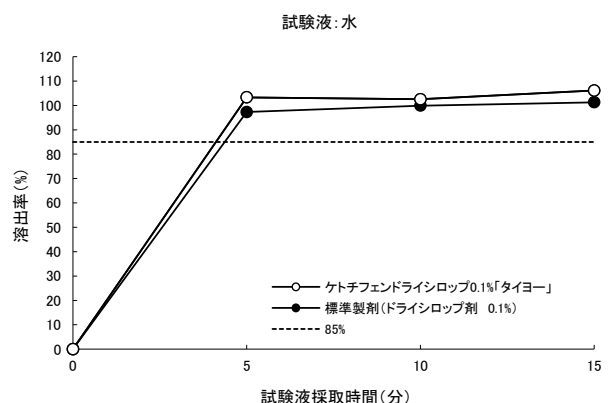
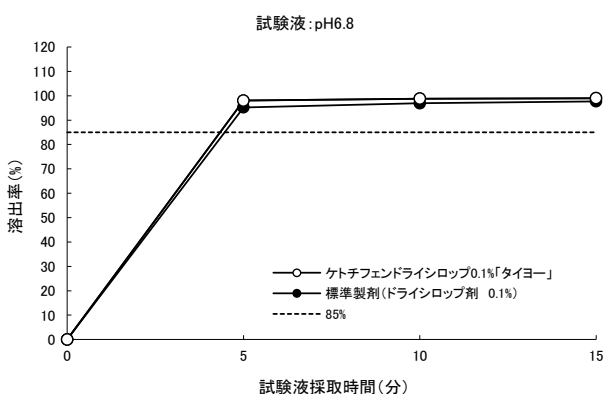
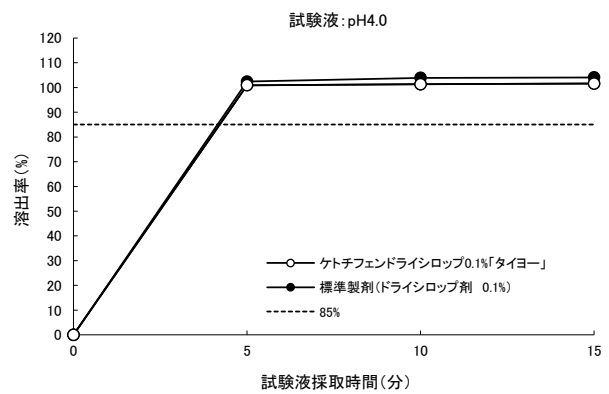
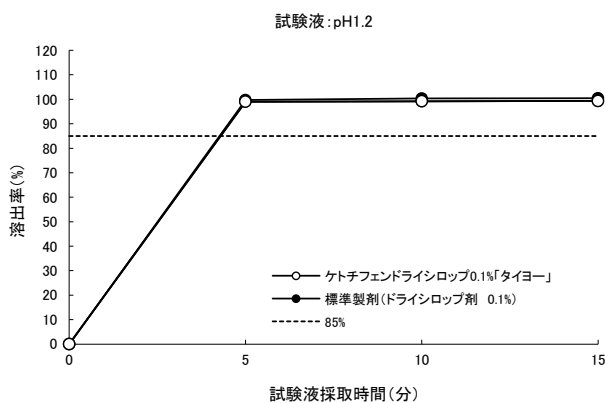
水＝「日局」精製水

判定基準：以下の基準に適合するとき、溶出挙動が同等であると判定する。

#### 標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果：溶出性は判定基準に適合した。



○溶出挙動

ケトチフェンドライシロップ 0.1%「タイヨー」の溶出性は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められた規格に適合していることが確認されている。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) ドラーゲンドルフ試液による呈色反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：296nm）

カラム：ステンレス管にオクタデシルシリル化シリカゲルを充填

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

## 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  
蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症

### 2. 用法及び用量

通常、小児には1日量0.06g/kg(ケトチフェンとして0.06mg/kg)を2回、朝食後及び就寝前に分け、用時溶解して経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1日量とし、1日2回、朝食後及び就寝前に分け、経口投与する。

年齢	1日用量
6ヵ月以上3歳未満	0.8g(ケトチフェンとして0.8mg)
3歳以上7歳未満	1.2g(ケトチフェンとして1.2mg)
7歳以上	2.0g(ケトチフェンとして2.0mg)

ただし、1歳未満の乳児に使用する場合には、体重、症状などを考慮して適宜投与量を決めること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 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

該当資料なし

##### 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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（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

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アゼラスチン塩酸塩、メキタジン、フェキソフェナジン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、エバスチン、セチリジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、エメダスチンフマル酸塩、オロパタジン塩酸塩、ロラタジン、オキサトミド等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>1)</sup>

ケトチフェンは、抗原抗体反応に伴って起こる肥満細胞からのヒスタミンやロイコトリエン C4・D4 などのケミカルメディエーターの遊離を抑制すると共に、これらの作用に拮抗することにより、アレルギー症状を緩和する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## 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>7)</sup>

2.9±1.4(h) (Mean±S. D., n=14)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>7)</sup>

昭和55年5月30日付薬審第718号薬務局審査課長・生物製剤課長通知「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」に規定する「生物学的同等性に関する試験基準」に基づき実施。

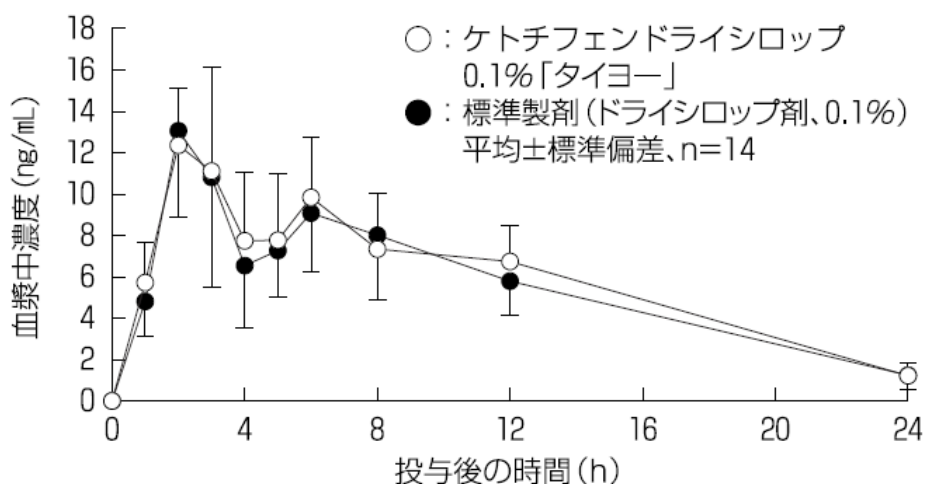
ケトチフェンドライシロップ0.1%「タイヨー」と標準製剤（ドライシロップ剤、0.1%）を、2剤×2期のクロスオーバー法によりそれぞれ2g[ケトチフェンフマル酸塩として2.76mg(ケトチフェンとして2mg)]を14名の健康成人男子に単回経口投与した。採血は投与前、投与後1、2、3、4、5、6、8、12及び24時間に実施し、血漿中ケトチフェン濃度はガスクロマトグラフィー質量分析法により測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について分散分析法により統計解析を行った結果、標準製剤に対するケトチフェンドライシロップ0.1%「タイヨー」の平均値の差の95%信頼区間が±20%の範囲内にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。（対象適用外）

薬物動態パラメータ

	投与量* (mg)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
ケトチフェンドライシロップ0.1%「タイヨー」	2	142.8±28.0	15.0±3.0	2.9±1.4	5.8±2.2
標準製剤 (ドライシロップ剤、0.1%)	2	133.9±19.2	15.2±2.3	2.9±1.4	6.1±2.0

\*ケトチフェンとしての投与量

(Mean±S. D., n=14)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率<sup>1)</sup>

75%以上

3. 吸収<sup>1)</sup>

<参考>

消化管からの吸収率は80～100%である。[経口投与（2mg、カプセル）]

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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>1)</sup>

主要代謝物はグルクロン酸抱合体で、その他 *N*-酸化体、脱メチル化体ができる。

(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<sup>1)</sup>

肝初回通過効果を受け、胆汁中に排泄されて、腸肝循環する。

(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

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路<sup>1)</sup>

尿中・糞中

(2) 排泄率<sup>1)</sup>

<参考>

経口投与 (2mg、カプセル) 後、120 時間までの尿中排泄率は 71%、糞中排泄率は 26%である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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（原則禁忌を含む）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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。]

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び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

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。]（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
- (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。
- (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。

### 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)	眠気、精神運動機能低下等を 起こすことがある。	いずれも中枢神経抑制作用 を有するため。
抗ヒスタミン剤	アルコール性飲料の摂取を 制限すること。	
アルコール		

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

## (2) 重大な副作用と初期症状 (頻度不明)

- 1) **痙攣、興奮**：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）。
- 2) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、A1-P、LDH、 $\gamma$ -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。

## (3) その他の副作用

	頻度不明
泌尿器 <sup>注)</sup>	頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等の膀胱炎様症状
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、蕁麻疹、浮腫、多形紅斑
精神神経系	眠気、めまい、ふらつき、倦怠感、口渇、一過性の意識消失 <sup>注)</sup> 、頭痛、味覚異常、しびれ感、易刺激性、不眠、神経過敏、鎮静
消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘、腹痛、胃部不快感、食欲不振、口内炎
肝臓	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、A1-P 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇
その他	体重増加、ほてり、鼻出血、動悸、月経異常

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。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

## (5) 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

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**禁忌** (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**その他の副作用** (頻度不明)

過敏症<sup>注)</sup>：発疹、蕁麻疹、浮腫、多形紅斑

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。

## 9. 高齢者への投与

該当しない

## 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。]

#### 1 1. 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、興奮等の中枢神経症状があらわれることがある。〕

#### 1 2. 臨床検査結果に及ぼす影響<sup>8)</sup>

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。

#### 1 3. 過量投与

**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。

#### 1 4. 適用上の注意

該当しない

#### 1 5. その他の注意

該当しない

#### 1 6. その他

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>9)</sup>

ケトチフェンフマル酸塩の急性毒性 LD<sub>50</sub>(mg/kg)は、下記のとおりであった。

動物種(性別)		投与経路		
		経口	皮下	静脈内
マウス	♂	582.7	1518.6	23.1
	♀	717.3	1552.1	20.2
ラット	♂	673.9	704.2	5.53
	♀	449.7	606.0	4.40

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ケトチフェンドライシロップ 0.1%「タイヨー」 該当しない

有効成分：ケトチフェンフマル酸塩 毒薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（外装に表示の使用期限内に使用すること）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存（開封後は湿気を避け室温保存）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

**重要な基本的注意：**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に十分注意すること。

**患者向医薬品ガイド：**有り

**くすりのしおり：**有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

100g（バラ）、1200 包（0.6g/包）

### 7. 容器の材質

バラ包装

キャップ：ポリプロピレン

ボトル：ポリエチレン

個装箱：紙

分包包装

分包：ポリエチレン、アルミ箔

バンディング：ポリプロピレン

個装箱：紙



**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬：ザジテンドライシロップ0.1%

同 効 薬：アゼラスチン塩酸塩、メキタジン、フェキソフェナジン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、エバスチン、セチリジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、エメダスチンフマル酸塩、オロパタジン塩酸塩、ロラタジン、オキサトミド等

**9. 国際誕生年月日**

不明

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

ケトチフェンドライシロップ0.1%「タイヨー」

製造販売承認年月日：2007年8月31日

承認番号：21900AMX01309000

メラボンドライシロップ（旧販売名）

製造販売承認年月日：1990年10月16日

承認番号：(2AM) 976

**11. 薬価基準収載年月日**

ケトチフェンドライシロップ0.1%「タイヨー」：2007年12月21日

メラボンドライシロップ（旧販売名）：1994年7月8日 経過措置期間終了：2008年8月31日

**12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

**16. 各種コード**

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ケトチフェンドライ シロップ0.1%「タイヨー」	109462602	4490003R1015	620006577

**17. 保険給付上の注意**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書（廣川書店）：C-1606, 2011
- 2) 武田テバファーマ株式会社 社内資料（加速試験）
- 3) 武田テバファーマ株式会社 社内資料（無包装安定性試験）
- 4) 武田テバファーマ株式会社 社内資料（懸濁後の安定性試験）
- 5) 武田テバファーマ株式会社 社内資料（pH 変動試験）
- 6) 武田テバファーマ株式会社 社内資料（溶出試験）
- 7) 武田テバファーマ株式会社 社内資料（生物学的同等性試験）
- 8) Debelic M. et al: Dtsch. med. Wschr., 106: 1704, 1981 J521514
- 9) 武田テバファーマ株式会社 社内資料（急性毒性試験）

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

- (1) 本剤と同一製剤は外国で発売されていない。
- (2) ケトチフェンフマル酸塩製剤としては、各国で販売されている。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし