

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

ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」 ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」

KETOTIFEN

ケトチフェンフマル酸塩製剤

剤形	カプセル1mg：硬カプセル剤 DS小児用0.1%：ドライシロップ
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	カプセル1mg：1カプセル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)含有 DS小児用0.1%：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)含有
一般名	和名：ケトチフェンフマル酸塩 洋名：Ketotifen Fumarate
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：2013年 6月17日(販売名変更) 薬価基準収載年月日：2013年12月13日(販売名変更) 発売年月日：1994年 7月 8日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向けホームページ： http://med.sawai.co.jp

本IFは2013年12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、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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、IFと略す)の位置付け並びにIF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IF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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IF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-IF)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-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.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-IFを掲載する医薬品情報提供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-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIF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、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IF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IF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IF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。

[IFの様式]

①規格はA4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。

- ②IF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「IF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。

[IFの作成]

- ①IF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。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIF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、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIF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(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF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、「IF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IFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDF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IFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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もあり、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

IF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。IF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、IF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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	20
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	20
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	20
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	20
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	20
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	22
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	22
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	22
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	23
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	23
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	23
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	24
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	1. 規制区分	25
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	2. 有効期間又は使用期限	25
7. 溶出性	9	3. 貯法・保存条件	25
8. 生物学的試験法	11	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	5. 承認条件等	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	6. 包装	25
11. 力価	11	7. 容器の材質	26
12. 混入する可能性のある夾雑物	12	8. 同一成分・同効薬	26
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12	9. 国際誕生年月日	26
14. その他	12	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
V. 治療に関する項目	13	11. 薬価基準収載年月日	27
1. 効能又は効果	13	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	27
2. 用法及び用量	13	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
3. 臨床成績	13	14. 再審査期間	27
VI. 薬効薬理に関する項目	15	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15	16. 各種コード	27
2. 薬理作用	15	17. 保険給付上の注意	27
VII. 薬物動態に関する項目	16	XI. 文献	28
1. 血中濃度の推移・測定法	16	1. 引用文献	28
2. 薬物速度論的パラメータ	18	2. その他の参考文献	28
3. 吸収	18	XII. 参考資料	29
4. 分布	18	1. 主な外国での発売状況	29
5. 代謝	19	2. 海外における臨床支援情報	29
6. 排泄	19	XIII. 備考	29
7. トランスポーターに関する情報	19	その他の関連資料	29
8. 透析等による除去率	19		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ケトチフェンカプセル 1 mg/DS小児用0.1%「サワイ」は、日局ケトチフェンフマル酸塩を含有するアレルギー性疾患治療剤である。

ケトチフェンフマル酸塩は、ケミカルメディエーターの遊離を抑制すると共に、こ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。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	ケトテンカプセル (旧販売名)	ケトテンドライシロップ (旧販売名)
承認申請に際し準拠した通知名	昭和55年 5月30日 薬発第698号	
承認	1991年 6月	1991年11月
上市	1994年 7月	1994年 7月

2007年 6月に「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年 9月19日付 医薬発第935号)に基づき、それぞれ「ケトテンカプセル 1 mg」及び「ケトテン DS0.1%」に、また、2013年12月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年 9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『ケトチフェンカプセル 1 mg「サワイ」』及び『ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」』に販売名を変更した。また、同一成分を含有する外用剤として、ケトチフェン点眼液0.05%「SW」及びケトチフェン点鼻液0.05%「サワイ」を1998年に上市している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 識別性を考慮し、カプセル本体に成分名及び含量を表示している[カプセル 1 mg]。
- 2) ストロベリー様の芳香を有し、味は甘い[DS小児用0.1%]。
- 3) 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。¹⁾
- 4) 既存のケトチフェンフマル酸塩製剤(同剤形)と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。
- 5) 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(頻度不明)。
また、その他の副作用として、発疹、眠気、倦怠感、口渇、めまい、悪心、AST(GOT)の上昇、体重増加等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ケトチフェンカプセル 1mg「サワイ」
ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」

2) 洋名

KETOTIFEN

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ケトチフェンフマル酸塩(JAN)

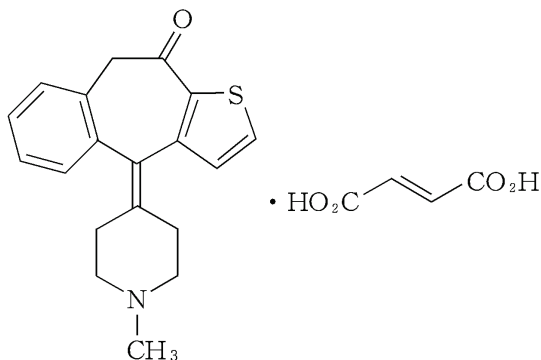
2) 洋名(命名法)

Ketotifen Fumarate(JAN)
Ketotifen(INN)

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 : C₁₉H₁₉NOS • C₄H₄O₄
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
別名：フマル酸ケトチフェン
7. CAS登録番号
34580-14-8[Ketotifen Fumarate]
34580-13-7[Ketotifen]

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。
においはないか、わずかに特異なにおいがある。²⁾

2) 溶解性

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。

溶解度³⁾ : pH1.2 : 45.5mg/mL、pH4.0 : 23.8mg/mL、pH6.8 : 21.3mg/mL、水 : 16.1mg/mL

3) 吸湿性

乾燥減量 : 0.5%以下(1g、105℃、4時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約190℃(分解)
遊離ケトチフェンの融点は152～153℃である。¹⁾

5) 酸塩基解離定数

pKa = 6.1³⁾

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

pH : 本品の水溶液(1→100)のpHは3.4～3.8である。
比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (296nm) : 320～350(メタノール)²⁾

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」の確認試験に準ずる。

- 1) 硫酸塩の定性反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法による確認
- 3) 赤外吸収スペクトル測定法による確認

4. 有効成分の定量法
日局「ケトチフェンフマル酸塩」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	外形			性状
		全長(mm)	重量(mg)	カプセル号数	
ケトチフェン カプセル1mg 「サワイ」	硬カプセル剤	14.5	約170	4	頭部：白色不透明 胴部：白色不透明 内容物：白色～淡黄白色の粉末 においはなく、 味は苦い
ケトチフェン DS小児用 0.1% 「サワイ」	ドライシロップ	—————			白色の粉末を含む微粒子で、ストロベリー様の芳香があり、味は甘い

2) 製剤の物性

●ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日本薬局方外医薬品規格第3部 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。(水、30分：80%以上)

●ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」

製剤均一性(分包品)：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日本薬局方外医薬品規格第3部 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。(水、15分：85%以上)

3) 識別コード

●ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」：SW-141(カプセル本体に表示)

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

●ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」

pH：本品1gを水10mLに混濁した液のpHは4.0～5.0である。

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

●ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」

1カプセル中に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

●ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」

1g中に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

2) 添加物

●ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」

添加物として、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、乳糖、カプセル本体に、酸化チタン、ゼラチン、ラウリル硫酸Naを含有する。

●ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」

添加物として、安息香酸Na、クエン酸、クエン酸Na、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、乳糖、白糖、香料を含有する。

3) その他

該当資料なし

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

●ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁴⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	頭部白色不透明、胴部白色不透明の硬カプセル剤で内容物は白色～淡黄白色の粉末で、においはなく、味は苦かった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.2	97.3

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で含量低下が観察された。⁵⁾

IV. 製剤に関する項目

保存条件		イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C 75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 120万lx・hr)
性 状	外 観	頭部、胴部共に白色不透明の硬カプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし
	内 容 物	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
崩 壊 試 験		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定 量 試 験 ※		100.0	97.5	100.4	96.6

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」

1) 分包装品の安定性(長期保存試験)

ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」を分包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁶⁾

保 存 条 件	イニシャル	室温・遮光 3 年
性 状	白色の粉末を含む微粒子で、ストロベリー様の芳香があり、味は甘かった	同左
溶 出 試 験	規格未設定のためデータなし	規格に適合
定 量 試 験 ※	98.6	96.3

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、温度の条件下で含量低下が観察された。⁷⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C 75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)
性 状	白色の微粒子を含む粉末でストロベリー様の芳香	変化なし	変化なし	変化なし
溶 出 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定 量 試 験 ※	100.0	96.1	98.0	98.3

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

5. 調製法及び溶解後の安定性

●ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」

懸濁後の安定性

ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」1gを水10mLに懸濁させた溶液について、室温遮光下及び室温散光下で10日間保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。⁸⁾

保存条件	イニシャル	10日後	
		室温散光下	室温遮光下
性状	白色の懸濁液で、ストロベリー様の芳香があり、味は甘かった	同左	同左
pH	4.44	4.44	4.44
定量試験※	102.4	102.7	102.4

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：表示量に対する含有率(%)

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....

該当資料なし

7. 溶出性.....

本剤は、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。

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」⁹⁾

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成16年1月26日 薬食審査発第0126026号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	6 ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm：pH1.2>

15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm：pH4.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm：pH6.8>

標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(15分)付近の2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%の範囲にあった。

<50rpm：水>

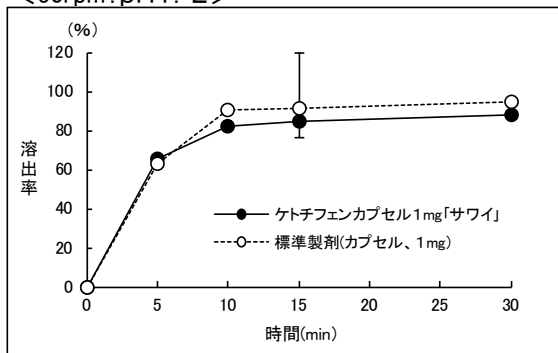
標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(15分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

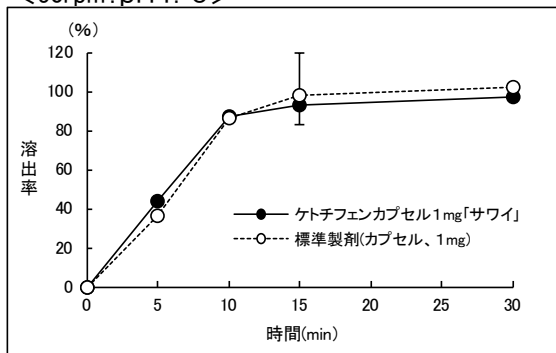
IV. 製剤に関する項目

(溶出曲線)

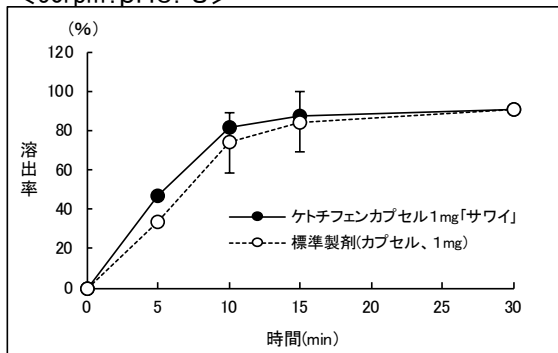
<50rpm: pH1. 2>



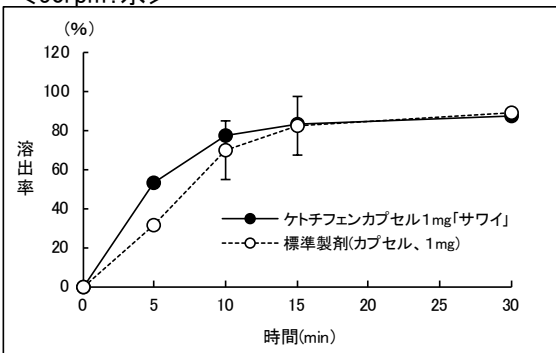
<50rpm: pH4. 0>



<50rpm: pH6. 8>



<50rpm: 水>



([] : 判定基準の適合範囲)

●ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」¹⁰⁾

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」:平成16年1月26日 薬食審査発第0126026号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	6 ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH4. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH6. 8>

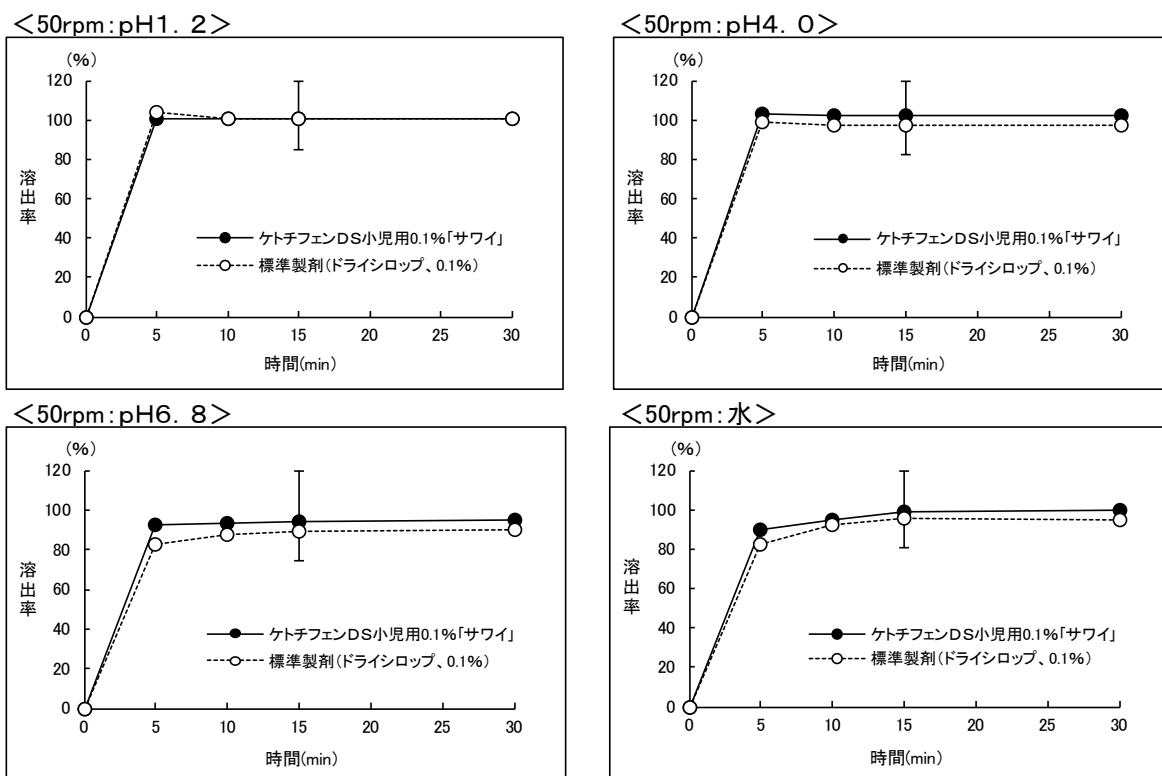
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)



([] : 判定基準の適合範囲)

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

●ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」

- 1) 過マンガン酸カリウム試液による呈色反応
- 2) ブロムフェノールブルー試液による呈色反応
- 3) 紫外可視吸光度測定法による確認

●ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」

- 1) 過マンガン酸カリウム試液による呈色反応
- 2) ブロムフェノールブルー試液による呈色反応
- 3) 薄層クロマトグラフィーによる確認

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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
 該当資料なし

14. その他
 該当資料なし

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
湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚そう痒症

2. 用法及び用量

●ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」

通常、成人にはケトチフェンとして1回1mg(本剤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。

●ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」

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才未満	0.8g(ケトチフェンとして0.8mg)
3才以上7才未満	1.2g(ケトチフェンとして1.2mg)
7才以上	2.0g(ケトチフェンとして2.0mg)

ただし、1才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

V. 治療に関する項目

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)

該当資料なし

(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……………
エバスチン、セチリジン塩酸塩、メキタジン、エピナスチン塩酸塩等

2. 薬理作用……………
ケトチフェンフマル酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

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。¹⁾

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

ケトチフェンマル酸塩製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」¹¹⁾

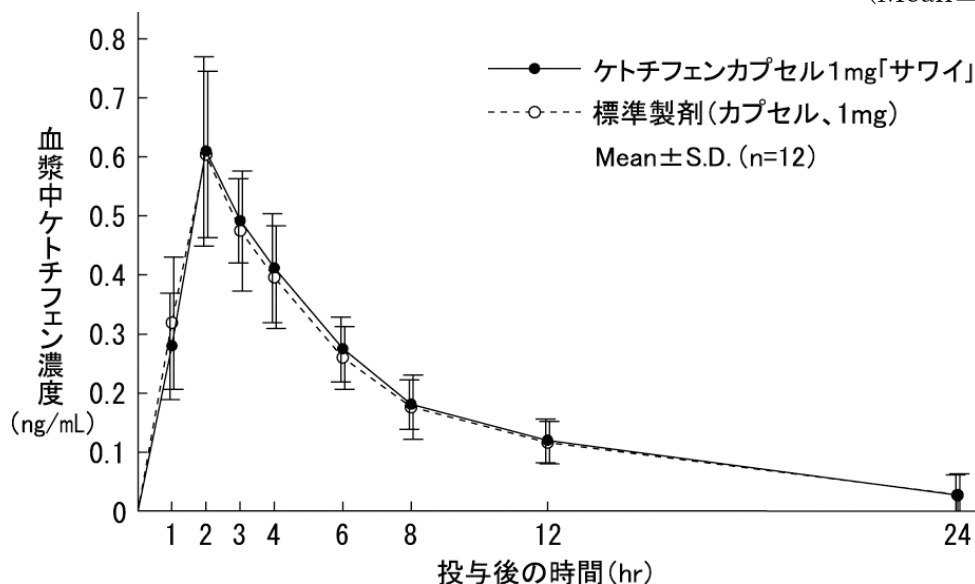
通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」： 昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、1、2、3、4、6、8、12、24hr
休薬期間	2週間
測定方法	ガスクロマトグラフ質量分析法

ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ2カプセル(ケトチフェンとして2mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ケトチフェン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤2カプセル投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
ケトチフェンカプセル 1mg「サワイ」	0.62±0.15	2.2±0.4	7.2±2.8	4.22±0.67
標準製剤 (カプセル、1mg)	0.60±0.14	2.0±0.0	7.1±4.4	4.15±0.93

(Mean±S.D.)



●ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」¹²⁾

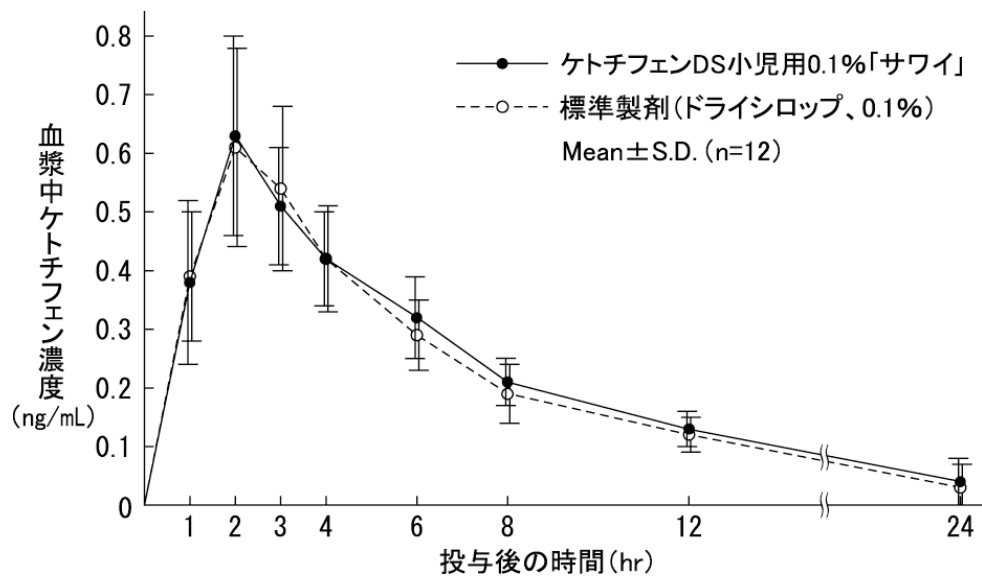
通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」： 昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、1、2、3、4、6、8、12、24hr
休薬期間	2週間
測定方法	ガスクロマトグラフ質量分析法

ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ2g(ケトチフェンとして2mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ケトチフェン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤2g投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
ケトチフェンDS小児用 0.1%「サワイ」	0.65±0.15	2.2±0.6	7.2±3.1	4.66±0.88
標準製剤(ドライシロップ、 0.1%)	0.63±0.16	2.3±0.5	7.8±3.9	4.45±1.07

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびに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

該当資料なし

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

VII. 薬物動態に関する項目

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

約50%¹³⁾

4) 消失速度定数

●ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」を健康成人男子に2カプセル(ケトチフェンとして2mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数¹¹⁾

$0.116 \pm 0.056 \text{hr}^{-1}$

●ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」を健康成人男子に2g(ケトチフェンとして2mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数¹²⁾

$0.117 \pm 0.054 \text{hr}^{-1}$

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

75%以上¹⁾

3. 吸収

消化管からの吸収率は80~100%である。¹⁾

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

<参考>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。

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

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。¹⁾

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

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。¹⁾

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

経口投与(2mg、カプセル)後、120時間までの尿中排泄率は71%、ふん排泄率は26%であった。¹⁾

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

VII. -6. -1) 参照

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……………
該当項目なし

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………

【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
- 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……………

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………

重要な基本的注意

- 1) 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に十分注意すること。

7. 相互作用……………

1) 併用禁忌とその理由

該当項目なし

2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 鎮静剤 催眠剤 抗ヒスタミン剤 アルコール 等	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。

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

1) 重大な副作用(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)、Al-P、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。

3) その他の副作用

2) その他の副作用

	頻度不明
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、倦怠感、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、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P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。

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ケトチフェンマル酸塩製剤の副作用が以下のとおり報告されている。

カプセル剤の副作用発現率は5.4%(1,144/21,170)であり、主な副作用は眠気4.3%、倦怠(感)0.3%、口渇0.1%、嗜眠0.1%等であった。ドライシロップ剤の副作用発現率は1.2%(136/11,620)であり、主な副作用は眠気0.8%、下痢0.1%、AST(GOT)上昇0.1%、発疹0.1%等であった(シロップ剤の成績も含む)¹⁴⁾

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

副作用

2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	浮腫、多形紅斑、発疹、蕁麻疹

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

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。[カプセル1 mg]

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。]

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、興奮等の中枢神経症状があらわれることがある。]

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。

13. 過量投与

- 1) 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。
2) 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。

14. 適用上の注意

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

15. その他の注意

該当項目なし

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

ケトチフェンフマル酸塩の非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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

LD_{50} (mg/kg)²⁾

動物種	性	経口
マウス	♀	585
ラット	♀	360

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

規制区分	
製剤	該当しない
有効成分	毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

- ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」
室温保存
- ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」
室温保存
開封後は湿気を避けて保存すること

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

特になし

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)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

- ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」
Ⅷ. -6. 及びⅧ. -14. 参照
- ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」
Ⅷ. -6. 参照

3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」
PTP：100カプセル(10カプセル×10)、1,000カプセル(10カプセル×100)

X. 管理的事項に関する項目

- ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」**
300包(1包0.6g・3連包)、100g(バラ)

7. 容器の材質

- ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」**
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]ポリエチレンフィルム
- ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」**
分包：セロニウム
バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[中蓋]ポリエチレン
[キャップ]ポリプロピレン、ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

- 同一成分**：ケトチフェン点眼液0.05%「SW」/点鼻液0.05%「サワイ」
ザジテンカプセル1mg/ドライシロップ0.1%/シロップ0.02%/点眼液0.05%
/点眼液UD0.05%/点鼻液0.05%
- 同効薬**：エバスチン、セチリジン塩酸塩、メキタジン、エピナスチン塩酸塩等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

- ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」**
製造販売承認年月日：2013年6月17日(販売名変更)、承認番号：22500AMX00921000
ケトテンカプセル1mg(旧販売名)
製造販売承認年月日：2007年3月22日(販売名変更)、承認番号：21900AMX00883000
ケトテンカプセル(旧販売名)
製造販売承認年月日：1991年6月10日、承認番号：(03AM)0364
- ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」**
製造販売承認年月日：2013年6月17日(販売名変更)、承認番号：22500AMX00920000
ケトテンDS0.1%(旧販売名)
製造販売承認年月日：2007年3月22日(販売名変更)、承認番号：21900AMX00884000
ケトテンドライシロップ(旧販売名)
製造販売承認年月日：1991年11月29日、承認番号：(03AM)0905

11. 薬価基準収載年月日
- ケトチフェンカプセル1mg「サワイ」：2013年12月13日(販売名変更)
 ケトテンカプセル1mg(旧販売名)：2007年6月15日(販売名変更)
 ケトテンカプセル(旧販売名)：1994年7月8日 経過措置期間終了：2008年3月31日
 - ケトチフェンDS小児用0.1%「サワイ」：2013年12月13日(販売名変更)
 ケトテンDS0.1%(旧販売名)：2007年6月15日(販売名変更)
 ケトテンドライシロップ(旧販売名)：1994年7月8日、経過措置期間終了：2008年3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(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

品名	HOT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
ケトチフェンカプセル 1mg「サワイ」	109450306	4490003M1018	620945006
ケトテンカプセル1mg (旧販売名)	109450306	4490003M1018	620005783
ケトチフェンDS小児用 0.1%「サワイ」	109462601	4490003R1015	620946201
ケトテンDS0.1% (旧販売名)	109462601	4490003R1015	620005784

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。

XI . 文献

1. 引用文献
- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十六改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, C-1606 -C-1609.
 - 2) 薬事研究会編, 規制医薬品事典, 第5版, じほう, 1992, p.153-154.
 - 3) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No.21, 薬事日報社, 2004, p.161.
 - 4)～8) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
 - 9)～10) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
 - 11)～12) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
 - 13) Martindale : The Complete Drug Reference 35th edition, 2007, p.1009-1010.
 - 14) 医薬品副作用情報 第14分冊, 薬務公報社, 1992, p.59-62, p.207-208.
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

