

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

アレルギー性鼻炎治療剤

ザジテン[®]点鼻液0.05%

Zaditen[®] Nasal Solution 0.05%

ケトチフェンフマル酸塩点鼻液

剤形	点鼻液
規格・含量	1容器（8mL）中ケトチフェンフマル酸塩（日局）6.048 mg（ケトチフェンとして4.398 mg）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：2009年7月1日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：1991年7月8日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売：サンファーマ株式会社 販売：田辺三菱製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター 〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10 電話 0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療機関関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

®：登録商標

本IFは2016年11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－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

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	7
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	7
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	7
(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	7
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	7
(1) 和名（命名法）	2	VI. 薬効薬理に関する項目	8
(2) 洋名（命名法）	2	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	8
II-3 構造式又は示性式	2	VI-2 薬理作用	8
II-4 分子式及び分子量	2	(1) 作用部位・作用機序	8
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	10
II-7 CAS登録番号	2	VII-1 血中濃度の推移、測定法	10
III. 有効成分に関する項目	3	(1) 治療上有効な血中濃度	10
III-1 有効成分の規制区分	3	(2) 最高血中濃度到達時間	10
III-2 物理化学的性質	3	(3) 通常用量での血中濃度	10
(1) 外観・性状	3	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	10
(2) 溶解性	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	10
(3) 吸湿性	3	(1) 吸収速度定数	10
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	(2) バイオアベイラビリティ	10
(5) 酸塩基解離定数	3	(3) 消失速度定数	10
(6) 分配係数	3	(4) クリアランス	10
(7) その他の主な示性値	3	(5) 分布容積	10
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	(6) 血漿蛋白結合率	10
III-4 有効成分の確認試験法	3	VII-3 吸収	11
III-5 有効成分の定量法	3	VII-4 分布	11
IV. 製剤に関する項目	4	(1) 血液－脳関門通過性	11
IV-1 剤形	4	(2) 胎児への移行性	11
(1) 投与経路	4	(3) 乳汁中への移行性	11
(2) 剤形の区別、規格及び性状	4	(4) 髄液への移行性	11
(3) 製剤の物性	4	(5) その他の組織への移行性	11
IV-2 製剤の組成	4	VII-5 代謝	12
(1) 有効成分（活性成分）の含量	4	(1) 代謝部位及び代謝経路	12
(2) 添加物	4	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	12
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	4	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12
IV-4 他剤との配合変化（物理化学的変化）	4	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	12
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	4	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	12
IV-6 生物学的試験法	4	VII-6 排泄	12
IV-7 製剤中の有効成分の確認試験法	4	(1) 排泄部位	12
IV-8 製剤中の有効成分の定量法	4	(2) 排泄率	13
IV-9 容器の材質	5	(3) 排泄速度	13
IV-10 刺激性	5	VII-7 透析等による除去率	13
IV-11 その他	5	(1) 腹膜透析	13
V. 治療に関する項目	6	(2) 血液透析	13
V-1 効能又は効果	6	(3) 直接血液灌流	13
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	14
V-3 臨床成績	6	VIII-1 警告内容とその理由	14
(1) 臨床効果	6	VIII-2 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由	14
(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	14	(4) その他の特殊毒性	19
VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	14	X. 取扱い上の注意等に関する項目	20
VIII-5	慎重投与内容とその理由	14	X-1 有効期間又は使用期限	20
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14	(1) 有効期間	20
VIII-7	相互作用	14	(2) 使用期限	20
	(1) 併用禁忌とその理由	14	X-2 貯法・保存条件	20
	(2) 併用注意とその理由	14	X-3 薬剤取扱い上の注意点	20
VIII-8	副作用	14	X-4 承認条件	20
	(1) 副作用の概要	14	X-5 包装	20
	1) 重大な副作用と初期症状	14	X-6 同一成分・同効薬	20
	2) その他の副作用	14	X-7 国際誕生年月日	20
	(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	15	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	20
	(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率	15	X-9 薬価基準収載年月日	20
	(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	15	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	20
VIII-9	高齢者への投与	15	X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	20
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16	X-12 再審査期間	20
VIII-11	小児等への投与	16	X-13 長期投与の可否	20
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	16	X-14 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	20
VIII-13	過量投与	16	X-15 保健給付上の注意	20
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)	16	XI. 文献	21
VIII-15	その他の注意	16	XI-1 肩付きの引用文献	21
VIII-16	その他	17	XI-2 その他の参考文献	22
IX. 非臨床試験に関する項目		18	XII. 参考資料	22
IX-1	一般薬理	18	XII-1 主な外国での発売状況	22
IX-2	毒性	18	XIII. 備考	22
	(1) 単回投与毒性試験	18	XIII-1 その他の関連資料	22
	(2) 反復投与毒性試験	18		
	(3) 生殖発生毒性試験	18		

I. 概要に関する項目

I I-1. 開発の経緯

ザジテン点鼻液0.05%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疾患治療剤、ケトチフェンフマル酸塩を含有する点鼻製剤である。

本剤は、鼻腔局所に直接薬剤を噴霧することによる速効性と、眠気等の全身性副作用の軽減をはかることを目的として開発され、1991年3月アレルギー性鼻炎の効能に対し承認された。

その後、1996年4月には、それまでの専用噴霧器及びガラス瓶包装（いわゆる分離型）から噴霧器一体型のプラスチックボトルへの変更が承認され、更に1999年7月には製剤の安定性向上が図られ、処方の一部変更が承認された。

ケトチフェンフマル酸塩は1970年にスイスで開発され、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。また、国内では点鼻液のほかカプセル剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、点眼液^{*}が承認、販売されている。再審査結果は1999年3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、皮膚掻痒症
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
1996年4月 ザジテン点鼻液：噴霧器と一体型プラスチックに変更承認
1999年7月 ザジテン点鼻液：処方内容の一部変更承認

^{*}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 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。

また、臨床的には類似薬との比較試験において、アレルギー性鼻炎に対する有用性が認められている。

総例6,681例中何らかの副作用が報告されたのは98例（1.5%）であった。主な副作用は眠気（1.0%）、鼻乾燥感（0.2%）、鼻刺激感（0.2%）等であった。

（再審査終了時までの集計）

II. 名称に関する項目

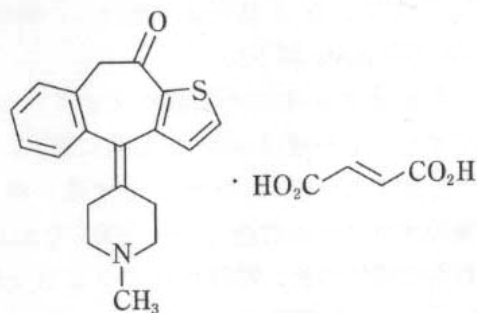
II-1. 販売名

- (1) 和名 ザジテン®点鼻液0.05%
- (2) 洋名 Zaditen® Nasal Solution 0.05%
- (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

C₁₉H₁₉NOS · C₄H₄O₄ : 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	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" data-bbox="558 1142 1165 1344"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>log ε</th> <th>E₁^{1%}_{1cm}</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 ₁ ^{1%} _{1cm}	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 ₁ ^{1%} _{1cm}										
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） ・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法においても分解物は検出されなかった。</p> <p>また含量についても変化は認められず安定であった。</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」に定量法に準ずる。 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) 投与経路

点鼻

(2) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：点鼻剤

規格：1 容器 (8mL) 中ケトチフェンフマル酸塩 (日局) 6.048 mgを含有する。
(ケトチフェンとして 4.398mg)

性状：無色～微黄色澄明の液で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

(3) 製剤の物性

比重 d_{20}^{20} : 約1.02

pH : 3.8～4.6

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分
(活性成分) の含量

1 容器 (8mL) 中ケトチフェンフマル酸塩 (日局) 6.048 mg (ケトチフェンとして 4.398 mg) を含有する。

(2) 添加物

ベンザルコニウム塩化物、クエン酸、D-ソルビトール、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、炭酸水素ナトリウム

IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

[加速試験]

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃ 75%RH 暗所	6 ヶ月	噴霧器を装着したプラスチック瓶	いずれの試験項目においても、経時変化は認められなかった。

試験項目：性状、確認試験、pH、含量、ベンザルコニウム塩化物残存率、類縁物質、重量変化

IV-4. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当資料なし

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV-6. 生物学的試験法

日本薬局方「参考情報、保存効力試験法」に従い標準菌 5 菌種を用いて実施した結果、判定基準 [カテゴリー I B (粘膜に投与される外用剤)] に対して全て適合した。

IV-7. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 1) 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試液による沈殿反応
- 2) 薄層クロマトグラフ法

IV-8. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法、液体クロマトグラフ法、内標準法による。

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長；297nm)

カラム：液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲルを充填

移動相：メタノール/水/トリエチルアミン混液 (6500 : 3500 : 1)

定 量：試料溶液及び標準溶液のピーク面積を求め算出する。

IV-9. 容器の材質

ボトル：ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン
噴霧装置（ボトル内）：ポリエチレン、ポリプロピレン
スプリングコイル：ステンレス

IV-10. 刺激性

ウサギ眼一次刺激性試験
ケトチフェン点鼻液を単回点眼投与し、1、24、48、72 時間後に視診により角膜、虹彩および結膜の検査を、また、24 および 72 時間後にフルオレセインによる角膜染色検査を実施した結果、全てに異常は認められなかった。

IV-11. その他

噴霧特性（平均値、n=10）

- ・ 1回噴霧量：89.5 μ L (89.2~90.0 μ L)
- ・ 容器 1 本当たり噴霧可能回数：69 回 (66~74 回)
- ・ 使用開始時のプライミング（空噴霧）回数：約 4 回
- ・ 噴霧角度：66°
- ・ 噴霧粒子径：98.6%が 20~200 μ m
- ・ 噴霧時応力：2.3kg

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

アレルギー性鼻炎

V-2. 用法及び用量

通常、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）、1回各鼻腔に1噴霧（ケトチフェンとして0.05mg）ずつ、本剤専用の鼻用定量噴霧器を用いて噴霧吸入する。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

比較試験を含むアレルギー性鼻炎における本剤の臨床試験成績の概要は次のとおりである。^{1~10)}

アレルギー性鼻炎に対する本剤の臨床効果判定は、鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）及び鼻粘膜所見等を調査して行った。

疾患名	有効率
アレルギー性鼻炎	60.1% (184/306)

比較試験において本剤の有用性が確認された。

(2) 臨床薬理試験

： 忍容性試験

◆ 単回投与および連続投与における安全性の検討¹⁾

<対象> 健康成人男子 28 例

<方法>

・ 単回投与試験：各 6 例、3 群

I 群は 1 噴霧中ケトチフェン 0.01mg 単回、II 群は 1 噴霧中ケトチフェン 0.05mg 単回、III 群は 1 噴霧中ケトチフェン 0.05mg を 4 時間毎に 4 回、それぞれ両鼻腔に噴霧した。

・ 連続投与試験：各 5 例、2 群

I 群は 1 噴霧中ケトチフェン 0.01mg、II 群は 1 噴霧中ケトチフェン 0.05mg を各々 2.5 時間毎に 1 日 6 回、7 日間両鼻腔に噴霧した。

<試験結果>

特に異常所見は認められず、本剤の安全性が確認された。

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 回各鼻腔に 1 噴霧（ケトチフェンとして 0.05 mg）ずつ、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）である。

(3) 探索的試験

： 用量反応探索試験

◆ 作用持続時間の検討²⁾

<対象> 通年性アレルギー性鼻炎患者 82 例

<方法> 1 噴霧中ケトチフェン 0.01mg と 1 噴霧中ケトチフェン 0.05mg の 2 群に分け、各用量を両側鼻腔に単回噴霧し作用持続性を検討した。

<試験結果>

有効性、安全性並びに作用持続性を検討した結果、両群とも鼻誘発反応の抑制効果は 60% 以上に認められ、両用量とも作用持続時間は 4~5 時間と推定され、1 日 4 回が妥当と考えられた。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

◆用量の検討³⁾

<対象> 通年性アレルギー性鼻炎患者総症例 82 例 (解析対象症例 80 例)

<方法> 1 噴霧中ケトチフェン 0.01mg と 1 噴霧中ケトチフェン 0.05mg の 2 群に分け、両側鼻腔に 1 噴霧ずつ 1 日 4 回、4 週間使用した。

<試験結果>

0.05mg 投与群が最終全般改善度及び全般有用度において有意に高く、また効果発現時期も有意に早く認められ、かつ、安全性はほぼ同等であったことから、本剤の至適用量は 1 噴霧中 0.05mg が適当と考えられた。

2) 比較試験 (二重盲検等)

通年性アレルギー性鼻炎患者総症例 240 例 (解析対象症例 224 例) を対象に、単盲検比較法によりザジテン点鼻液と DSCG (クロモグリク酸ナトリウム) 点鼻液について比較検討した結果、本剤の有用性が認められた。¹¹⁾

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

◆使用成績調査

使用成績調査は 1991 年 7 月 8 日～1995 年 3 月 28 日の期間、全国 846 施設において実施され、6,252 例が収集された。

安全性解析対象症例 6,240 例中、何らかの副作用が報告されたのは 79 例 (1.27%) であり、主な症状は眠気 (0.90%)、鼻刺激感 (0.24%)、鼻の乾燥感 (0.14%)、脱力感 (0.10%) 等であった。また医師が重篤と認めた症例はなかった。

有効性解析対象症例 6,169 例において、有効率 (著明改善+改善) は 73.9%であった。有効性に関して特に問題となる要因は見出されなかった。

【小児】 15 歳未満の小児は 2,064 例収集された。副作用は 5 例 (0.24%) にみられ、15 歳以上の群に比べ有意に低かった。また有効率は 72.0%であり、15 歳以上の群との有意差はみられなかった。

【高齢者】 65 歳以上の高齢者は 418 例収集され、副作用は 6 例 (1.44%) にみられた。有効率は 77.7%であり、いずれも 65 歳未満の群との差は認められなかった。

【妊産婦】 10 例が収集され、いずれも副作用はみられなかった。新生児に奇形の報告はなく、高ビリルビン血症、胎児仮死が各 1 例みられているが特記すべき問題はないと考えられた。

【腎障害患者】 5 例 (腎炎 1 例、慢性腎炎 1 例、糸球体腎炎 1 例、その他の腎障害 2 例) が収集され、いずれも副作用はみられなかった。

【肝障害患者】 14 例 (慢性肝炎 7 例、肝障害 3 例、脂肪肝 2 例、アルコール性肝炎 1 例、肝機能障害 1 例) が収集され、いずれも副作用はみられなかった。

【長期投与】 使用期間 23 週以上の長期投与例は 494 例収集され、全体の 7.9%を占めた。安全性及び有効性においては 22 週未満投与例との差はみられなかった。眠気等の副作用は 4 例にみられたが、いずれも 22 週以内に発現したもので、23 週以降の特別な副作用はみられなかった。

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	<p>◆ 作用部位：鼻粘膜組織</p> <p>◆ 作用機序： 本剤は、抗アレルギー作用及び抗ヒスタミン作用を有し、鼻汁中の好酸球数を減少させ、鼻粘膜の過敏性を減弱させる。</p> <p>1) 抗アレルギー作用 ケトチフェンはPCA（受動的皮膚アナフィラキシー）反応を抑制する（ラット）。¹²⁾ ヒスタミン、SRS-A等のケミカルメディエーターの遊離を抑制する（ラット腹腔肥満細胞、ヒト白血球中好塩基球・好中球 <i>in vitro</i>）。^{12~14)} また、本剤は抗原及びPAF（血小板活性化因子）による好酸球の活性化を抑制する（モルモット¹⁵⁾、ヒヒ¹⁶⁾）。</p> <p>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）、血管透過性亢進、皮膚反応（ラット）等を抑制する。¹²⁾</p> <p>3) 動物鼻炎モデルにおける作用 動物鼻炎モデルにおいてケトチフェンの投与により鼻汁分泌及び鼻汁中好酸球出現の抑制が認められている（モルモット）。 抗原誘発により生じる鼻粘膜組織中のSRS-A含量はケトチフェンの前投与により減少する（モルモット、点鼻）。¹⁷⁾</p> <p>4) 誘発試験による鼻粘膜反応の抑制（ヒト） 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（点鼻）。²⁾ 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（点鼻）。¹⁸⁾</p>

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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 ¹²⁾	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 ¹²⁾	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 ¹²⁾	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。
	アレルギー症状の抑制作用 (未発表)	モルモット	i. v. p. o. 0.03, 0.1mg/kg	アレルギー症状を抑制した。
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 ^{12, 19)}	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。
	Ca-ionophore によるヒスタミン、SRS-A 遊離に対する作用 ¹³⁾	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。
	抗原誘発により生じる鼻粘膜組織中の SRS-A 含量に対する作用 ¹⁷⁾	モルモット	nasal (両鼻腔) 0.2mg/日	ケトチフェンの抗原誘発前噴霧は、生理食塩水噴霧群に比べて抗原誘発 30 分後の LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ を有意に減少させた。
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 ¹²⁾	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。
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 ^{15, 16)}	モルモット ヒヒ	i. v. i. v. 0.1, 1mg/kg 1mg/kg	好酸球の肺への集積を著しく抑制した。
	鼻汁中好酸球、好中球及びその他の細胞に対する作用 (未発表)	モルモット	i. v. p. o. 0.03, 0.1mg/kg	鼻汁中の好酸球比率を低下させた。
	抗原による好酸球脱顆粒に対して ²⁰⁾	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。
鼻腔内に投与による作用	鼻粘膜過敏症に対する影響 ¹⁸⁾	ヒト	nasal (両鼻腔) 0.4mg/日	ヒスタミン誘発による鼻粘膜過敏症を抑制した。
	鼻粘液繊毛機能に対する影響 ²¹⁾	ウサギ	nasal (両鼻腔) 0.4mg/日	繊毛機能に影響を及ぼさなかった。
		ヒト	nasal (1側鼻腔) 0.05mg	

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	<p>健康成人にザジテン点鼻液 0.05%を鼻腔内にケトチフェンとして 0.02 mg、0.1 mg及び 0.2 mg噴霧した後、8 時間にわたって血漿中濃度を測定した結果、血漿中濃度はいずれも検出限界以下であった。</p> <p>(ただし、鼻腔噴霧後 8 時間までに噴霧量の 1~2%が尿中に排泄されることから、ごくわずかであるが、循環血へ取り込まれることが示されている。)</p> <p>(参考：ラット)</p> <p>¹⁴C-ケトチフェンフマル酸塩をラット鼻腔内に投与し、ケトチフェンの鼻腔内分布を検討した。投与後直ちに分布し、投与後 15 分~2 時間まで顕著であり、24 時間後には放射能活性は低下したが、依然として鼻粘膜への分布が認められた。</p> <p>また、鼻腔内投与後 15 分から、食道、胃及び小腸内容物に高い放射能分布がみられたことより、投与後は後鼻孔を経て消化管へも流入することが示された。</p> <p>[社内資料]</p>
(2) 最高血中濃度到達時間	該当資料なし
(3) 通常用量での血中濃度	該当資料なし
(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	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	<p>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。</p> <p>[社内資料]</p>

VII-3. 吸収

吸収部位：鼻腔粘膜

臨床用量の2倍量を健常成人に鼻腔内噴霧した場合においても、血漿中濃度は検出限界以下であったことから、鼻腔内噴霧時の循環血への取り込みはごくわずかであると考えられる。

〔参考〕〔動物データ（ラット鼻腔内投与）〕

¹⁴C-ケトチフェンを雄ラット鼻腔内に投与した結果、ケトチフェンは投与後直ちに鼻腔内に分布・滞留し、また、一部は後鼻孔を経て消化管へも流入することが示された。

〔社内資料〕

VII-4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〔参考〕〔動物データ（ラット鼻腔内投与）〕

¹⁴C-ケトチフェンを雄ラット鼻腔内に投与した結果、鼻腔内投与15分後及び45分後のいずれにおいても中枢神経に放射活性が認められた。

〔社内資料〕

(2) 胎児への移行性

ヒトにおけるザジテン点鼻液の循環血への取り込みはごくわずかであり、該当資料はない。

〔参考〕〔動物データ（ラット経口投与）〕

¹⁴C-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児へ移行し、3時間後には最高血中濃度に達した。その後、母体血漿中、胎盤及び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まで低下した。

〔社内資料〕

(3) 乳汁中への移行性

ヒトにおけるザジテン点鼻液の循環血への取り込みはごくわずかであり、該当資料はない。

〔参考〕〔動物データ（ラット経口投与）〕

¹⁴C-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時間で最高濃度の約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（ラット鼻腔内投与）〕

¹⁴C-ケトチフェンを雄ラット鼻腔内に投与した結果、鼻腔内投与15分後には、食道、胃及び小腸内容物、胆管内胆汁、気管に、また投与45分後には食道、胃及び小腸内容物、胆管内胆汁、膀胱内尿に高い放射能分布が認められた。

〔社内資料〕

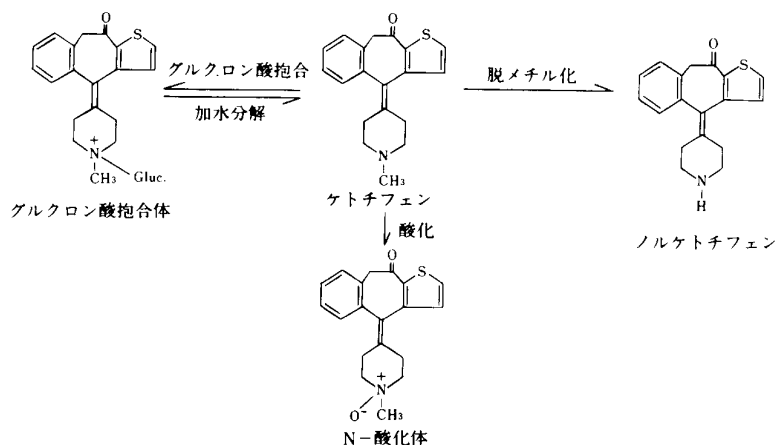
VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ごくわずかであるが消化管から吸収され循環血に取りこまれ、これらは経口投与と同様に肝臓での代謝を受けると考えられる。

◆外国人のデータ（参考データ：経口投与）

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た。²²⁾



(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

該当資料なし

(4) 代謝物活性の有無及び比率

経口投与でヒトに認められている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。
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（ラットPCA試験）はケトチフェンの1/3～1/5、また、ヒスタミン誘発癩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

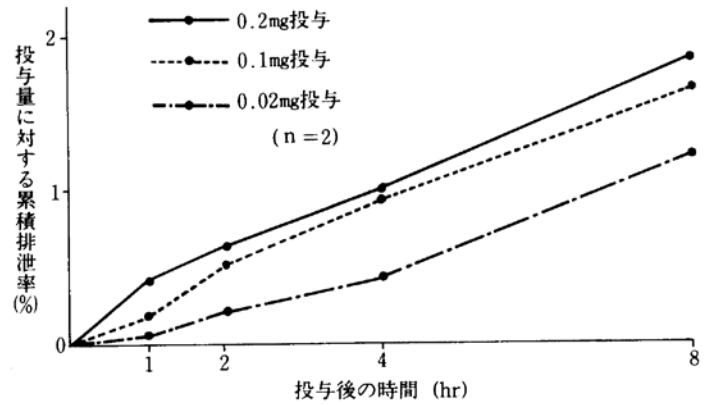
該当資料なし

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位

主として尿中に排泄される。

(2) 排泄率



ケトチフェン点鼻液鼻腔内投与後の平均累積尿中排泄

尿中排泄は上図に示すとおり、各用量間に大きな差はなく、投与後8時間までに平均で投与量の1~2%が排泄された。

(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	該当しない									
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	該当しない									
VIII-6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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> </div> <p>(解説) 本剤は抗ヒスタミン作用を有し、点鼻液は経口剤に比べ頻度は少ないが眠気の副作用が認められている。</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	該当しない									
VIII-8.	副作用										
	(1) 副作用の概要	<p>総例 6,681 例中何らかの副作用が報告されたのは 98 例 (1.5%) であった。主な副作用は眠気 (1.0%)、鼻乾燥感 (0.2%)、鼻刺激感 (0.2%) 等であった。 (再審査終了時までの集計)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1%~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>鼻 腔</td> <td>鼻乾燥感、鼻刺激感</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気、脱力感</td> <td>頭痛</td> </tr> </tbody> </table>		0.1%~5%未満	0.1%未満	鼻 腔	鼻乾燥感、鼻刺激感	—	精神神経系	眠気、脱力感	頭痛
	0.1%~5%未満	0.1%未満									
鼻 腔	鼻乾燥感、鼻刺激感	—									
精神神経系	眠気、脱力感	頭痛									
	1) 重大な副作用と初期症状	該当しない									
	2) その他の副作用	<p>鼻乾燥感、鼻刺激感 再審査終了時までの集計で総例 6,681 例中、鼻乾燥感 13 例 (0.2%)、鼻刺激感 16 例 (0.2%) 等の局所症状がみられている。いずれも軽度であり、投与継続又は中止により消失している。</p> <p>眠気 再審査終了時までの集計で総例 6,681 例中、68 例 (1.0%) にみられている。通常、投与継続により軽減することが多いとされる。発現機序として、概日リズムに関連した脳内の興奮性ヒスタミン作動性神経系遮断作用が関与していると考えられている。</p>									

脱力感

再審査終了時までの集計で、総例 6,681 例中、脱力感は 8 例 (0.1%) みられている。本剤の抗ヒスタミン作用に基づくものと考えられる。

頭痛

再審査終了時までの集計で、総例 6,681 例中、頭痛は 2 例 (0.03%) みられている。機序は不明である。

(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

ザジテン点鼻液副作用集計(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
調査施設数	58	846	904
調査症例数	441	6,240	6,681
副作用発現症例数	19 (4.31%)	79 (1.27%)	98 (1.47%)
副作用発現件数	27	91	118

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
中枢・末梢神経障害			
頭痛	1 (0.23)	1 (0.02)	2 (0.03)
ふらつき(感)	1 (0.23)	—	1 (0.01)
精神障害			
眠気	12 (2.72)	56 (0.90)	68 (1.02)
頭がボーとなる	—	1 (0.02)	1 (0.01)
消化管障害			
口内乾燥	—	1 (0.02)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害			
ALT(GPT)上昇	1 (0.23)	—	1 (0.01)
ビリルビン値上昇	1 (0.23)	—	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害			
動悸	—	1 (0.02)	1 (0.01)
呼吸器系障害			
鼻そう痒感	—	1 (0.02)	1 (0.01)
鼻の乾燥感	4 (0.91)	9 (0.14)	13 (0.19)
鼻刺激感	1 (0.23)	15 (0.24)	16 (0.24)
鼻咽喉の乾燥感	1 (0.23)	—	1 (0.01)
鼻出血	1 (0.23)	—	1 (0.01)
鼻内痛	1 (0.23)	—	1 (0.01)
一般的全身障害			
脱力(感)	2 (0.45)	6 (0.10)	8 (0.12)
けん怠(感)	1 (0.23)	—	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 現率

腎障害及び肝障害患者に関しては、「V. 治療に関する項目 (5) 治療的使用」の項参照

(4) 薬物アレルギーに対 する注意及び試験法

該当資料なし

VIII-9. 高齢者への投与

「V. 治療に関する項目 (5) 治療的使用」の項参照

VIII-10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与	<p>(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使用すること。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には使用することを避け、やむを得ず使用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。〕</p> <p>(解説)</p> <p>(1) 健康成人を対象に本剤の 0.02mg、0.1mg 及び 0.2mg を鼻腔内投与した試験では、8 時間にわたって血漿中濃度は検出限界以下であり、従って胎児への影響は極めて少ないと考えられる。</p> <p>しかしながら、ケトチフェンの経口投与では胎盤を通過することが知られており、点鼻液もわずかに循環血へ取り込まれるため、注意を記載した。</p> <p>なお、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ザジテン（経口剤）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。²³⁾</p> <p>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。</p> <p>(2) ザジテンの経口投与で乳汁中へ移行することが報告されており、点鼻液もわずかに循環血へ取り込まれるため、新生児に授乳した場合、本剤の影響を受ける可能性がある。</p> <p>「V. 治療に関する項目（5）治療的使用」の項参照</p>
VIII-11. 小児等への投与	<p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>(解説)</p> <p>開発時の臨床試験において 92 例の小児に使用されたが、その内ほとんどが 7 歳以上（88 例）で 6 歳以下の使用経験は十分とはいえなかった。</p> <p>なお、使用成績調査において総例 6,240 例中 15 歳未満の小児使用例は 2,064 例が収集され、副作用は 5 例（0.24%）みられている。その内 7 歳未満は 508 例で副作用は 1 例（0.20%）であった。5 例の内訳は眠気 3 例、鼻の乾燥感 2 例であり、重篤なものはみられていない。</p>
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
VIII-13. 過量投与	点鼻投与による過量投与例は報告されていない。
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）	<p>(1) 鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。</p> <p>(2) 本剤に添付された「鼻用定量噴霧器の使い方」にしたがって正しく噴霧吸入するよう患者を指導すること。</p>
VIII-15. その他の注意	該当しない

ザジテン[®]点鼻液0.05% 鼻用定量噴霧器の使い方

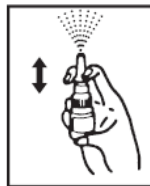
下記の注意事項・うら面の噴霧吸入の方法をよく読んで正しくご使用ください。

<注意事項>

- ◆用法・噴霧回数は医師の指示を守ってください。
- ◆噴射口は針などで突かないでください。傷がつくと薬液が正常に噴霧しなくなります。
- ◆この薬は、1日4回、両方の鼻孔に1回ずつ噴霧すると約1週間分使用することができます。

<最初のご使用にあたって> (予備噴霧の方法)

- ◆最初の噴霧吸入の前に、必ず予備噴霧を行ってください。



図のように噴霧器を指でまっすぐささえ、5回程度押し下げ噴霧します。

薬液が霧状に出れば投与準備は完了です。

この予備噴霧は初回のみ行います。

「噴霧吸入の方法」はうら面をお読みください。

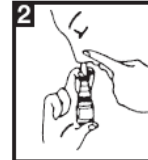


ご使用前に必ずおても面をお読みください。

<噴霧吸入の方法>



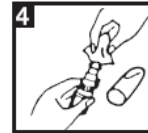
鼻をかんで鼻腔の通りをよくしてください。



顔をうつむきかげんにして、片方の鼻孔をふさぎ、他方の鼻孔に噴霧器の先端をまっすぐに立てて入れ、鼻から軽く息を吸い込みながら噴霧してください。他方の鼻孔にも同様に噴霧してください。



噴霧後は薬剤を鼻の奥まで広く行き渡らせるために、頭を後ろに傾けた状態で、数秒間、鼻で静かに呼吸します。



使用後は噴霧器の先端をきれいにぬぐってキャップをし、この袋に入れて室温で保存してください。



キャップ: PP
スプレー: PE
ボトル: PE
外装フィルム: PS
携帯袋: PE

7413837-M

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。²⁴⁾

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

- ・ヒスタミンによる摘出回腸の収縮、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。²⁵⁾

投与経路 \ 動物種	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	605	585	620	360
皮下	820	820	370	480

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)²⁵⁾

150 mg/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 10 mg/kg と 25 mg/kg との間にあると考えられる。

- ・ラット (0.5、1、3、10、30mg/kg、26週、経口)²⁶⁾

30 mg/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 3 mg/kg と 10 mg/kg との間にあると考えられる。

(3) 生殖発生毒性試験

ラット (0.1、1、10、30mg/kg、経口)²⁷⁾

交配前の雌雄、妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期投与において生殖並びに児の発達に及ぼす影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1. 鼻粘膜投与試験

イヌに 0.1%及び0.5%を含有する点鼻液を両鼻腔に 1日5回1噴霧ずつ(1日量約 1mg/匹及び5mg/匹)4週間投与した結果、本剤によると思われる変化はみられなかった。

[社内資料]

2. 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]

3. 発癌性試験

マウス(2, 1, 16, 93 mg/kg/日, 74週)及びラット(2, 16, 71 mg/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]

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	ザジテン点鼻液0.05% 8mL 10容器
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分薬：ザジテンカプセル1mg、ザジテンシロップ0.02%、ザジテンドライシロップ0.1%、ザジテン点眼液0.05%等 同効薬：クロモグリク酸ナトリウム点鼻液2%、アンレキサノクス点鼻液0.25%等
X-7.	国際誕生年月日	1991年7月
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	承認年月日：2009年7月1日 承認番号：22100AMX01748000 ・旧販売名 ザジテン点鼻液 承認年月日：1991年3月29日 承認番号：（3AM輸）73
X-9.	薬価基準収載年月日	2009年9月25日 ・旧販売名 ザジテン点鼻液 : 1991年5月24日
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	該当しない
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日：1999年3月3日（医薬発第239号） 承認事項に変更なし。
X-12.	再審査期間	1991年3月29日～1997年3月28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	1329705Q1298
X-15.	保険給付上の注意	該当しない

X I . 文 献

X I -1. 肩付きの引用文献

- | | 社内文献No. |
|---|-------------|
| 1) 大塚博邦ほか：耳鼻咽喉科展望 32(S5), 385～394, 1989
抗アレルギー剤Ketotifen点鼻液の第 I 相臨床試験－単回投与および連続投与における安全性の検討－ | [ZENJ00982] |
| 2) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 32(S5), 395～406, 1989
Ketotifen点鼻液のアレルギー性鼻炎に対する臨床的検討－鼻誘発試験による作用持続時間の検討－ | [ZENJ00983] |
| 3) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 32(S5), 407～421, 1989
Ketotifen点鼻液のアレルギー性鼻炎に対する臨床的検討－至適投与量の検討－ | [ZENJ00984] |
| 4) 依田明治ほか：耳鼻咽喉科展望 33(S1), 11～21, 1990
ケトチフェン点鼻液の通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床的検討 | [ZENJ01081] |
| 5) 佐川 充ほか：診療と新薬 26(6), 1033～1042, 1989
アレルギー性鼻炎に対するKetotifen点鼻液の使用経験－おもに小児に対する有用性の検討－ | [ZENJ00942] |
| 6) 松田英男ほか：耳鼻咽喉科展望 33(S1), 41～50, 1990
通年性アレルギー性鼻炎に対するKetotifen点鼻液の臨床評価 | [ZENJ01084] |
| 7) 馬場駿吉ほか：耳鼻咽喉科展望 33(S1), 23～32, 1990
鼻アレルギー患者に対するKetotifen点鼻液の臨床的評価 | [ZENJ01082] |
| 8) 榎本雅夫ほか：耳鼻咽喉科展望 33(S1), 33～40, 1990
通年性アレルギー性鼻炎に対するKetotifen点鼻液の臨床的検討 | [ZENJ01083] |
| 9) 黒野祐一ほか：耳鼻と臨床 35(5), 933～939, 1989
通年性鼻アレルギーに対するKetotifen点鼻液の使用経験 | [ZENJ01002] |
| 10) 大山 勝ほか：耳鼻咽喉科展望 33(S2), 103～112, 1990
鼻アレルギーに対するKetotifen点鼻液の臨床的検討 | [ZENJ01113] |
| 11) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 32(S6), 491～511, 1989
通年性アレルギー性鼻炎に対するKetotifen点鼻液の臨床的検討－DSCG点鼻液との比較対照試験－ | [ZENJ01005] |
| 12) 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] |
| 13) 熊谷 朗ほか：メデイカルサント 8(2), 87～93, 1980
新しい経口の気管支喘息予防薬の薬理的検討 | [ZENJ00016] |
| 14) 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] |
| 15) 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] |
| 16) Arnoux B. et al. : <i>Am. Rev. resp. Dis.</i> 137, 855～860, 1988
Accumulation of platelets and eosinophils in baboon lung after PAF-acether challenge. Inhibition by Ketotifen. | [ZENM00894] |
| 17) 今野昭義ほか：耳鼻咽喉科臨床 82(6), 879～886, 1989
抗原誘発後の鼻粘膜SRS-A含有量の経時的変化 | [ZENJ00986] |
| 18) 今野昭義ほか：耳鼻と臨床 36(2), 252～257, 1990
抗アレルギー薬局所投与が鼻粘膜ヒスタミン過敏性に与える影響 | [ZENJ01112] |
| 19) 赤星吉徳ほか：アレルギーの臨床 5(S5), 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] |
| 20) Podleski W.K. et al. : <i>Agents Actions</i> 15, 177～181, 1984
Inhibition of eosinophils degranulation by Ketotifen in a patient with milk allergy, manifested as bronchial asthma —an electron microscopic study— | [ZENM00523] |
| 21) 鵜飼幸太郎ほか：耳鼻咽喉科臨床 82(8), 1177～1184, 1989
鼻粘液繊毛機能に対するKetotifen鼻内投与 | [ZENJ00959] |
| 22) Kennedy G. R. : <i>Res. Clin. Forums</i> 4(1), 17～20, 1982
Metabolism and pharmacokinetics of Ketotifen in children | [ZENM00224] |
| 23) Maclay W.P. et al. : <i>Brit. Med. J.</i> 288, 911～914, 1984
Postmarketing surveillance: Practical experience with Ketotifen | [ZENM0432A] |

- | | |
|---|-------------|
| 24) 岡 哲雄ほか：基礎と臨床 13, 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 | |
| 25) 中島敏夫ほか：基礎と臨床 13, 4069～4081, 1979 | [ZENJ00011] |
| HC20-511の急性および亜急性毒性試験 | |
| 26) 中島敏夫ほか：基礎と臨床 13, 4082～4095, 1979 | [ZENJ00012] |
| HC20-511ラットにおける慢性毒性試験 | |
| 27) 中島敏夫ほか：基礎と臨床 13, 4096～4114, 1979 | [ZENJ00013] |
| HC20-511のラットにおける生殖試験 | |

X I-2. その他の参考文献

特になし

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

ザジテン点鼻液0.05%は海外で発売されていない。

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：**サンファーマ株式会社**
東京都港区芝公園 1-7-6

販売：**田辺三菱製薬株式会社**
大阪府大阪市中央区道修町 3-2-10