

# 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

アレルギー性疾患治療剤

**ザジテン<sup>®</sup>シロップ 0.02%**  
Zaditen<sup>®</sup> Syrup 0.02%

ケトチフェンフマル酸塩シロップ

**ザジテン<sup>®</sup>ドライシロップ 0.1%**  
Zaditen<sup>®</sup> Dry Syrup 0.1%

ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ

剤 形	ザジテンシロップ 0.02% : シロップ剤 ザジテンドライシロップ 0.1% : ドライシロップ剤
規 格 ・ 含 量	ザジテンシロップ 0.02% : 1 mL 中ケトチフェンフマル酸塩（日局） 0.276 mg（ケトチフェンとして 0.2 mg）を含有 ザジテンドライシロップ 0.1% : 1 g 中ケトチフェンフマル酸塩（日局） 1.38 mg（ケトチフェンとして 1 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：2007年8月16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：ザジテンシロップ 0.02% 1985年7月29日 ザジテンドライシロップ 0.1% 1987年10月1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〕 <a href="https://jp.sunpharma.com/">https://jp.sunpharma.com/</a>

®：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	V-3 臨床成績	8
I-1 開発の経緯	1	(1) 臨床効果	8
I-2 製品の特徴及び有用性	1	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	9
II. 名称に関する項目	2	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	9
II-1 販売名	2	(4) 検証的試験	9
(1) 和名	2	1) 無作為化平行用量反応試験	9
(2) 洋名	2	2) 比較試験（二重盲検等）	9
(3) 名称の由来	2	3) 安全性試験	9
II-2 一般名	2	4) 患者・病態別試験	9
(1) 和名（命名法）	2	(5) 治療的使用	9
(2) 洋名（命名法）	2	1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床 試験	9
II-3 構造式又は示性式	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	9
II-4 分子式及び分子量	2	VI. 薬効薬理に関する項目	10
II-5 化学名（命名法）	2	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VI-2 薬理作用	10
II-7 CAS登録番号	2	(1) 作用部位・作用機序	10
III. 有効成分に関する項目	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
III-1 有効成分の規制区分	3	VII. 薬物動態に関する項目	14
III-2 物理化学的性質	3	VII-1 血中濃度の推移、測定法	14
(1) 外観・性状	3	(1) 治療上有効な血中濃度	14
(2) 溶解性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	15
(3) 吸湿性	3	(3) 通常用量での血中濃度	15
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	15
(5) 酸塩基解離定数	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	15
(6) 分配係数	3	(1) 吸収速度定数	15
(7) その他の主な示性値	3	(2) バイオアベイラビリティ	15
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	(3) 消失速度定数	15
III-4 有効成分の確認試験法	3	(4) クリアランス	15
III-5 有効成分の定量法	3	(5) 分布容積	15
IV. 製剤に関する項目	4	(6) 血漿蛋白結合率	15
IV-1 剤形	4	VII-3 吸収	15
(1) 剤形の区別及び性状	4	VII-4 分布	16
(2) 製剤の物性	4	(1) 血液－脳関門通過性	16
(3) 識別コード	4	(2) 胎児への移行性	16
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨 及び安定なpH域等	4	(3) 乳汁中への移行性	16
(5) 酸価、ヨウ素価等	4	(4) 髄液への移行性	16
(6) その他の組織への移行性	16	(5) その他の組織への移行性	16
IV-2 製剤の組成	4	VII-5 代謝	17
(1) 有効成分（活性成分）の含量	4	(1) 代謝部位及び代謝経路	17
(2) 添加物	4	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	17
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	5	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
IV-4 調製法及び溶解後の安定性	6	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17
IV-5 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
IV-6 混入する可能性のある夾雑物	7	VII-6 排泄	17
IV-7 溶出試験	7	(1) 排泄部位	17
IV-8 生物学的試験法	7	(2) 排泄率	17
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	7	(3) 排泄速度	18
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	7	VII-7 透析等による除去率	18
IV-11 容器の材質	7	(1) 腹膜透析	18
IV-12 その他	7	(2) 血液透析	18
V. 治療に関する項目	8	(3) 直接血液灌流	18
V-1 効能又は効果	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
V-2 用法及び用量	8		

VIII-1	警告内容とその理由	19	X.	取扱い上の注意等に関する項目	26
VIII-2	禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由	19	X-1	有効期間又は使用期限	26
VIII-3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19		(1)有効期間	26
VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19		(2)使用期限	26
VIII-5	慎重投与内容とその理由	19	X-2	貯法・保存条件	26
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19	X-3	薬剤取扱い上の注意点	26
VIII-7	相互作用	20	X-4	承認条件	26
	(1)併用禁忌とその理由	20	X-5	包装	26
	(2)併用注意とその理由	20	X-6	同一成分・同効薬	26
VIII-8	副作用	20	X-7	国際誕生年月日	26
	(1)副作用の概要	20	X-8	製造・輸入承認年月日及び承認番号	26
	1)重大な副作用と初期症状	20	X-9	薬価基準収載年月日	26
	2)その他の副作用	20	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	26
	(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	21	X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
	(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	22	X-12	再審査期間	26
	(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	22	X-13	長期投与の可否	27
VIII-9	高齢者への投与	22	X-14	厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード	27
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22	X-15	保健給付上の注意	27
VIII-11	小児等への投与	22	XI.	文献	28
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	22	XI-1	引用文献	28
VIII-13	過量投与	23	XI-2	その他の参考文献	31
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）	23	XII.	参考資料	32
VIII-15	その他の注意	23	XII-1	主な外国での発売状況	32
VIII-16	その他	23	XIII.	備考	32
IX.	非臨床試験に関する項目	24	XIII-1	その他の関連資料	32
IX-1	一般薬理	24	別紙1	ザジテンシロップ0.02%の配合変化試験	33
IX-2	毒性	24	別紙2	ザジテンドライシロップ0.1%の配合変化試験	37
	(1)単回投与毒性試験	24			
	(2)反復投与毒性試験	24			
	(3)生殖発生毒性試験	24			
	(4)その他の特殊毒性	25			

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

ザジテンシロップ 0.02%及びザジテンドライシロップ 0.1%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小児用製剤である。

ザジテンは、国内では、成人を対象とするカプセル剤が開発され、続いて小児のアレルギー性疾患治療剤としてシロップ剤が開発され、さらにドライシロップ剤が開発された。

国内におけるザジテンシロップ 0.02%の開発は、1978年より開始され、1985年4月に承認された。また、ザジテンドライシロップ 0.1%の開発は1985年より開始され、1987年2月に承認された。再審査結果は1990年9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。

小児用剤型として、乳幼児に投与しやすいシロップ剤及び携帯に便利で調剤が容易なドライシロップ剤の二種類がある。

総例11,620例中何らかの副作用が報告されたのは、136例(1.2%)であった。主な副作用は、眠気(0.8%)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

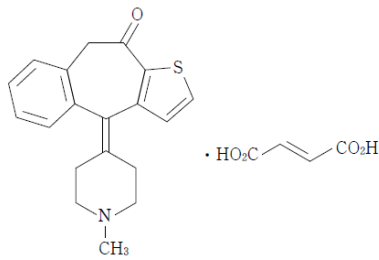
### II-1. 販売名

- (1) 和名 ザジテン®シロップ 0.02%、ザジテン®ドライシロップ 0.1%
- (2) 洋名 Zaditen® Syrup 0.02%、Zaditen® Dry Syrup 0.1%
- (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

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$  : 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>&gt;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>&gt;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"> <li>・旋光性はみられない。</li> <li>・pH：水溶液（1→100）のpHは3.4～3.8</li> <li>・吸光度（メタノール溶液中）</li> </ul>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>log ε</th> <th>E<sub>1 cm</sub><sup>1%</sup></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 <sub>1 cm</sub> <sup>1%</sup>	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 <sub>1 cm</sub> <sup>1%</sup>										
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>&lt;試験方法&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・長期保存試験（室温・遮光・密栓・27ヵ月） および</li> <li>・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）</li> </ul> <p>&lt;試験結果&gt;</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。</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) 剤形の区別及び性状                   | ザジテンシロップ0.02%は無色～微黄色澄明の液で、芳香があり、味は甘い。<br>ザジテンドライシロップ0.1%は白色の粉末を含む微細な粒子で、芳香があり味は甘い。（ストロベリー様の芳香と味を有する。）                        |
| (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 | ・ pH<br>ザジテンシロップ 0.02% : pH 4.5～5.5<br>ザジテンドライシロップ 0.1% : pH 4.0～5.0 (水に溶解)<br><br>・ 比重<br>ザジテンシロップ : 比重 $d_{20}^{20}$ 約1.23 |
| (5) 酸価、ヨウ素価等                    | 該当資料なし   |

### IV-2. 製剤の組成

- |                        |   |
|------------------------|---|
| (1) 有効成分<br>(活性成分) の含量 | ザジテンシロップ 0.02%は1mL 中ケトチフェンフマル酸塩 (日局) 0.276mg (ケトチフェンとして0.2mg) を含有する。<br><br>ザジテンドライシロップ 0.1%は1g 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                | ザジテンシロップ 0.02%<br>パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、白糖、D-ソルビトール、香料、プロピレングリコール、エタノール、ベンジルアルコール、トコフェロール、バニリン<br><br>ザジテンドライシロップ 0.1%<br>白糖、ヒプロメロース、アラビアゴム、シリコーン樹脂、無水ケイ酸、酸化チタン、香料、グリセリン、プロピレングリコール、エチルバニリン、バニリン、D-マンニトール |



IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

1) ザジテンシロップ 0.02%の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	瓶包装	42 ヶ月	規格内のわずかな含量の低下が認められた以外、変化は認められなかった。
苛酷試験	40℃・75%RH		6 ヶ月	規格内のわずかな含量の低下が認められたが他の試験項目に変化はみられなかった。
	50℃・75%RH		2 ヶ月	規格内のわずかな含量の低下及び外観のわずかな変化が認められた。
	フェードメーター照射		96 時間	ほとんど変化は認められなかった。
	室内散光		60 万 Lux・hr	ほとんど変化は認められなかった。

試験項目：性状、比重、確認試験、pH、含量

2) ザジテンドライシロップ 0.1%の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
室温経時試験	室温	プラスチック ボトル入り	6 ヶ月	変化を認めず安定であった。
		ガラス瓶		
		アルミニウム分包		
苛酷試験	40℃・75%RH	プラスチック ボトル入り	6 ヶ月	
		ガラス瓶		
		アルミニウム分包		

試験項目：性状、確認試験、pH、含量

IV-4. 調製法及び溶解後の安定性

(1) ザジテンシロップ 0.02%開封後、希釈後の安定性

・保存形態：ザジテンシロップ 0.02%及びその希釈液をプラスチック製投薬瓶に入れ、開栓または密栓し保存した。

・保存条件

〈開封後の安定性試験〉原液 100mL を投薬瓶にとり、開栓のまま室温保存

〈希釈後の安定性試験〉原液 50mL を投薬瓶にとり、水道水を加えて 100mL とし下記の条件で検討した。

① 開栓のまま室温保存

② 密栓し室温保存

③ 密栓し家庭用冷蔵庫内で保存

・試験項目 外観、におい、pH、含量 (%)、生菌数

・試験結果

〈開封後の安定性試験〉

保存条件	試験項目	開始時	1週間	2週間	3週間	4週間
開栓 密封	外観	無色澄明	—	—	—	—
	におい	芳香	やや芳香あり	やや芳香あり	殆ど芳香なし	殆ど芳香なし
	pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.0
	含量 (%)	100.2	103.2	101.0	103.8	106.0
	生菌数(個/mL)：細菌	0	0	0	0	0
	生菌数(個/mL)：真菌	0	0	0	0	0

(—：変化を認めない)

〈希釈後の安定性試験〉

保存条件	試験項目	開始時	1週間	2週間	3週間	4週間
① 開栓 室温	外観	無色澄明	—	—	—	—
	におい	芳香	やや芳香あり	殆ど芳香なし	殆ど芳香なし	殆ど芳香なし
	pH	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
	含量 (%)	101.9	105.8	107.0	109.3	105.3
	生菌数(個/mL)：細菌	0	0	0	0	0
	生菌数(個/mL)：真菌	0	0	0	0	0
② 密栓 室温	外観	無色澄明	—	—	—	—
	におい	芳香	—	—	—	—
	pH	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
	含量 (%)	101.9	103.1	103.8	101.4	95.6
	生菌数(個/mL)：細菌	0	0	0	0	0
	生菌数(個/mL)：真菌	0	0	0	0	0
③ 密栓 冷蔵庫内	外観	無色澄明	—	—	—	—
	におい	芳香	—	—	—	—
	PH	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
	含量 (%)	101.9	104.3	105.5	104.9	103.0
	生菌数(個/mL)：細菌	0	0	0	0	0
	生菌数(個/mL)：真菌	0	0	0	0	0

(—：変化を認めない)

(2) ザジテンドライシロップ 0.1%懸濁後の安定性

- ・懸濁方法：ザジテンドライシロップ 0.1%の 1.0g1 包に水 10mL を加え、激しく 20 回振り混ぜた。
- ・試験項目：懸濁状態、pH
- ・試験結果

保存条件	試験項目	配合直後	1 日後	3 日後	7 日後	14 日後
25°C 75%RH 遮光	懸濁状態	—	—	—	—	—
	pH	4.42	4.51	4.52	4.53	4.53

(—：均一な懸濁状態が 1 分間以上持続する)

※ 注意) ザジテンドライシロップ0.1%は用時溶解して使用すること。

- IV-5. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) ザジテンシロップ 0.02%及びザジテンドライシロップ 0.1%の配合変化については巻末別紙参照  
**【取り扱い上の注意】** (ザジテンシロップ 0.02%)  
 他剤との配合は、できるだけ避けることが望ましいが、やむを得ず次の品目と配合する場合には、配合後できるだけ速やかに服用すること。  
 ・ケフラル細粒
- IV-6. 混入する可能性のある夾雑物 該当資料なし
- IV-7. 溶出試験 該当資料なし
- IV-8. 生物学的試験法 ザジテンシロップ 0.02%  
 日本薬局方「参考情報、保存効力試験法」に従い、微生物学的保存効力試験を実施した結果、6種の被検菌株の添加 14 日後及び 28 日後の保存効力はいずれも「適」であった。 [社内資料]
- IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法  
 1) プロモフェノールブルー試液による呈色反応 (両剤共通)  
 2) 高速液体クロマトグラフィー、内標準法による (ザジテンシロップ0.02%)  
 3) 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試液による沈殿反応 (ザジテンドライシロップ 0.1%)
- IV-10. 製剤中の有効成分の定量法 日局一般試験法、高速液体クロマトグラフィー、内標準法による。
- IV-11. 容器の材質  
 ザジテンシロップ 0.02%  
 瓶：褐色ガラス瓶 (キャップ：ポリプロピレン)  
 ザジテンドライシロップ 0.1%  
 分包：ポリエチレン、アルミ箔  
 瓶：ポリエチレン瓶
- 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

#### ◆ザジテンシロップ 0.02%

通常、小児には1日量0.3mL/kg（ケトチフェンとして0.06 mg/kg）を2回、朝食後及び就寝前に分けて経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### ◆ザジテンドライシロップ 0.1%

通常、小児には1日量0.06g/kg（ケトチフェンとして0.06 mg/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	シロップ 0.02%	ドライシロップ 0.1%	ケトチフェンとして
6ヵ月以上3歳未満	4mL	0.8g	0.8mg
3歳以上7歳未満	6mL	1.2g	1.2mg
7歳以上	10mL	2.0g	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。

### V-3. 臨床成績

#### 1) 臨床効果

小児気管支喘息患者を対象とした予備臨床試験〔(3)探索的試験：用量反応探索試験〕<sup>1)</sup>の結果より、体重当りの1日至適投与量はケトチフェンとして0.06mg/kgとされ、これを基に設定された体重区分による投与量に従い臨床試験が行われた。

体重区分	シロップ 0.02%	ドライシロップ 0.1%	ケトチフェンとして
14kg 未満 (3歳未満に相当)	4mL	0.8g	0.8mg
14kg 以上 23kg 未満 (3歳以上7歳未満に相当)	6mL	1.2g	1.2mg
23kg 以上 (7歳以上に相当)	10mL	2.0g	2.0mg

小児を対象とした一般臨床試験における気管支喘息<sup>2~6)</sup>、アレルギー性鼻炎<sup>7~10)</sup>及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚そう痒症）<sup>11~16)</sup>に対するザジテンシロップ 0.02%及びザジテンドライシロップ 0.1%の臨床効果は次のとおりである。

一般臨床試験におけるザジテンシロップ・ドライシロップの臨床効果（有効率）

疾患名	ザジテンシロップ 0.02%	ザジテンドライシロップ 0.1%
気管支喘息	65.2% (204/313)	69.9% (72/103)
アレルギー性鼻炎	67.9% (108/159)	69.4% (75/108)
湿疹・皮膚炎	68.4% (273/399)	76.4% (120/157)
蕁麻疹	89.1% (115/129)	
皮膚そう痒症	66.1% (80/121)	

(2) 臨床薬理試験 ： 忍容性試験	該当資料なし
(3) 探索的試験 ： 用量反応探索試験	<p>【気管支喘息】<sup>1)</sup>  軽症～重症の小児気管支喘息患者 72 例を対象に、ザジテンシロップ 0.02% ( 1 回 2mL) を朝食後と就寝前の 1 日 2 回 (ケトチフェンとして 0.8mg/日)、2～8 週間経口投与した。最終全般改善度の軽度改善以上の割合は、0.05mg/kg/日未満の低用量群では 75.0%、0.05 以上 0.07mg/kg/日未満の中用量群では 81.5%、0.07mg/kg/日以上の高用量群では 92.9%で、1 日用量 0.05 以上 0.07mg/kg/日未満で十分な治療効果を示すものと考えられた。</p>
(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)	<p>【気管支喘息】  ザジテンシロップ 0.02%とプラセボとの二重盲検試験<sup>17)</sup>  軽症～重症の小児気管支喘息患者総症例 287 例 (解析対象症例 271 例) を対象に、本剤又はプラセボを 1 日 2 回、原則 8 週間投与した二重盲検比較試験の結果、プラセボ群に比べ有用度及び概括全般改善度で有意に優れ、本剤の有用性が認められた。</p> <p>【湿疹・皮膚炎】  湿疹・皮膚炎に対するザジテンシロップ 0.02%とフマル酸クレマスチンとの二重盲検比較試験<sup>18)</sup>  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、本剤又はフマル酸クレマスチンシロップをそれぞれ 4 週間投与した二重盲検試験の結果、クレマスチン群に比べ有用度及び最終全般改善度で有意に優れ、副作用で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。</p>
3) 安全性試験	<p>◆長期投与試験<sup>19～21)</sup>  ザジテンシロップ 0.02%を小児気管支喘息患者 31 例を対象に、0.8～2.0mg/日、20～36 週間投与した長期投与試験で、治療効果及び安全性は良好であった。</p>
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・特別調査・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

### 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、ベ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。その後のアレルギーの再曝露で、受容体と結合したIgEがアレルギー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）。<sup>22)</sup>

本剤はヒスタミン及び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、<sup>22,23)</sup> ヒト白血球中好塩基球・好中球、<sup>24,25)</sup> ヒト肺<sup>26)</sup> *in vitro*）。また、本剤は抗SRS-A作用を有する（モルモット気管支筋*in vivo*、回腸*in vitro*）。<sup>25,26)</sup>

\* SRS-A (Slow Reacting Substance of Anaphylaxis) は、現在ではロイコトリエン (LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>) 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）、血管透過性亢進、皮膚反応（ラット）等を抑制する。<sup>22)</sup>

##### 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）。<sup>27,28)</sup>

##### 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<sup>28)</sup>、ヒヒ<sup>29)</sup>）。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*）。<sup>30)</sup>

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。<sup>40,41,42)</sup> 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。<sup>40)</sup>

##### 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。<sup>43,44,47,49,51)</sup>

＜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 <sup>22)</sup>	ラット	i. v. p. o.	ED <sub>50</sub> : 0.3mg/kg ED <sub>50</sub> : 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 <sup>22)</sup>	ラット	i. v.	ED <sub>50</sub> : 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 <sup>(未発表)</sup>	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 <sup>22)</sup>	モルモット	s. c.	ED <sub>50</sub> : 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 <sup>22,23)</sup>	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 <sup>26)</sup>	ヒト (肺)	in vitro	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> 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 <sup>24)</sup>	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 <sup>25)</sup>	ヒト (多核白血球)	in vitro	10 <sup>-7</sup> ~10 <sup>-4</sup> 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 <sup>22)</sup>	ラット	i. v. p. o.	ED <sub>50</sub> : 0.23mg/kg ED <sub>50</sub> : 0.23mg/kg	抑制した。 抑制した。
	ヒスタミン(10 <sup>-6</sup> g/mL)による気管支筋収縮に対して <sup>31)</sup>	モルモット (気管支筋)	in vitro	10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-7</sup> g/mL	3×10 <sup>-8</sup> 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 <sup>22)</sup>	モルモット	p. o.	ED <sub>50</sub> : 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 <sup>(未発表)</sup>	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 <sup>26)</sup>	モルモット	i. v.	0.1~1 mg/kg	用量依存的に抑制した。
	SRS-A による回腸収縮に対して <sup>25)</sup>	モルモット (回腸)	in vitro	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> 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 <sup>32)</sup>	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 <sup>27)</sup>	モルモット	i. v.	0.1、1 mg/kg	気道反応性亢進を抑制した。

試験項目		動物	投与方法	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 <sup>28,29)</sup>	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.	1 mg/kg	
	抗原による好酸球脱顆粒に対して <sup>30)</sup>	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	イソプロテレンールによるタキフィラキシー <sup>33)</sup>	ラット (皮膚)	p. o.	1mg/kg	イソプロテレンールによる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 <sup>34)</sup>	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 <sup>35)</sup>	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 <sup>36)</sup>	ヒト (リンパ球)	p. o.	2 mg/日、4週間	β-受容体の数を有意に増加した。
Ca <sup>++</sup> 拮抗作用	抗原 Compound 48/80によるCa <sup>++</sup> 取込みに対して <sup>37)</sup>	ラット (腹腔肥満細胞)	in vitro	10~50 μg/mL	用量依存的にCa <sup>++</sup> 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 <sup>31)</sup>	モルモット (気管支筋)	in vitro	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-3</sup> g/mL	収縮作用はなく10 <sup>-5</sup> g/mL以上で弛緩を示した。
	気道分泌に対する作用 <sup>38)</sup>	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 <sup>39)</sup>	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。<sup>40~42)</sup> 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。<sup>40)</sup>

### 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。<sup>43,44)</sup> 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。<sup>45,46)</sup>

### 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。<sup>47~49)</sup>

### 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。<sup>50,51)</sup>



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<sup>24, 52, 53)</sup>

薬物	投与経路	斑点形成の抑制 (E D <sub>50</sub> 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ヵ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ヵ所にヒスタミン、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<sup>28)</sup> (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一定量による反応増加に対する抑制率(%)であらわした。

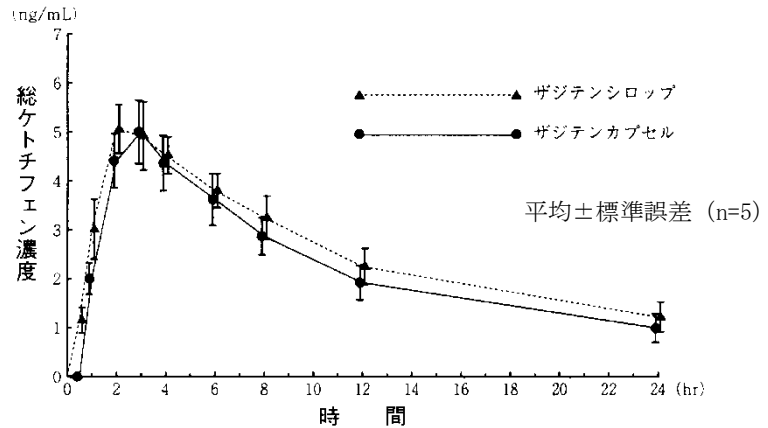
② 気道洗浄液 60mL 中の好酸球の減少率(%)であらわした。薬物は1mg/kg/日を7日間、皮下留置ミニポンプにより投与した。

## 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

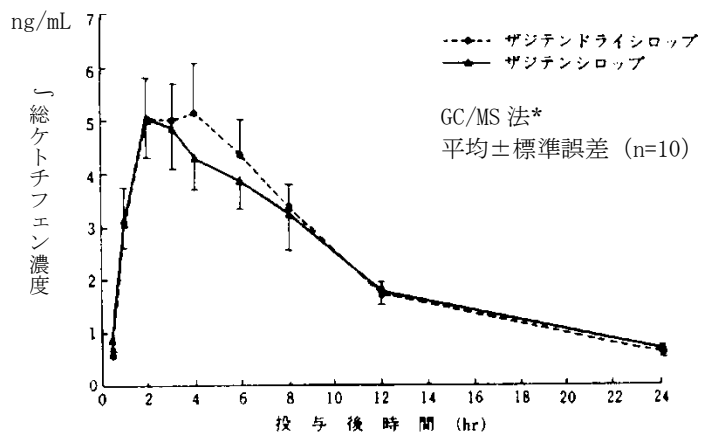
◆健康成人にザジテンシロップ0.02%及びザジテンカプセル1mgをそれぞれケトチフェンとして2mg単回経口投与した場合の血漿中濃度の推移と薬物動態パラメータを下記に示す。成人ではザジテンカプセルとほぼ同等の推移を示したが、本剤を小児患者に投与した場合、健康成人に比べやや吸収が遅く、血中からの消失が早いことが示されている。



	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0→24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ザジテンシロップ 0.02%	2.8±0.4	5.62±0.52	62.20±8.06	8.03±1.24

[社内資料]

◆健康成人にザジテンドライシロップ0.1%及びザジテンシロップ0.02%をそれぞれケトチフェンとして2mg単回経口投与した場合の血漿中濃度の推移と薬物動態パラメータを下記に示す。また、両剤を比較した結果、生物学的同等性が認められた。



∫ 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

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0→24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ザジテンドライシロップ 0.1%	3.4	5.1	55.7	6.2
ザジテンシロップ 0.02%	—	5.1	54.3	—

[社内資料]

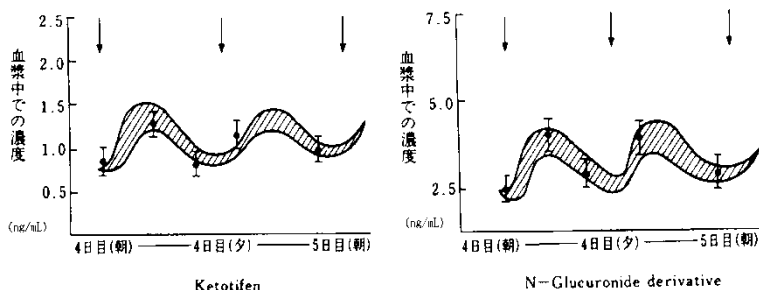
(2) 最高血中濃度到達時間

ザジテンシロップ0.02%とザジテンドライシロップ0.1%の生物学的同等性を検討した試験において、両薬剤とも投与後2~4時間に最高血中濃度(C<sub>max</sub>5.1ng/mL)に到達した。

(3) 通常用量での血中濃度

通常の臨床用量2mg/日(分2)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およびその代謝物の血漿中濃度を下記に示す<sup>54)</sup>。小児では成人に比べクリアランスが高いため、同じ血中濃度を得るためには、体重あたり投与量はやや高い用量が必要であることが示唆された。(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1mg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

ザジテンシロップ0.02% : 0.086hr<sup>-1</sup>  
ザジテンドライシロップ0.1% : 0.112hr<sup>-1</sup>

(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<sub>1/2α</sub>)は3~5時間、消失相の半減期(t<sub>1/2β</sub>)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)<sup>67)</sup>

(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)<sup>67)</sup>

(7) 血漿蛋白結合率

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、健康成人における脳内のヒスタミン<sub>H1</sub>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<sup>69)</sup>。

### (2) 胎児への移行性

該当資料なし

〔参考〕〔動物データ（ラット）〕

<sup>14</sup>C-ケトチフェン 1 mg/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）〕

<sup>14</sup>C-ケトチフェン 1 mg/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）〕

<sup>3</sup>H-ケトチフェン 1 mg/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 <sup>3</sup>H-ケトチフェン 1 mg/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	組織	2 時間	8 時間	24 時間
脳	0.03	0.02	0.01	骨格筋	0.03	0.04	0.02
皮膚	—	—	0.05	副睾丸	—	—	0.10
心	0.10	0.10	0.02	副腎	—	—	0.08
睾丸	—	—	0.10	腎臓	0.50	0.43	0.10
骨髄	—	—	0.08	腎脂肪	0.08	0.04	0.02
肝臓	3.53	2.17	0.60	膵	—	—	0.05
肺	0.70	0.63	0.17	唾液腺	—	—	0.05
リンパ腺	—	—	0.05	甲状腺	—	—	0.10
脾臓	0.20	0.20	0.80				

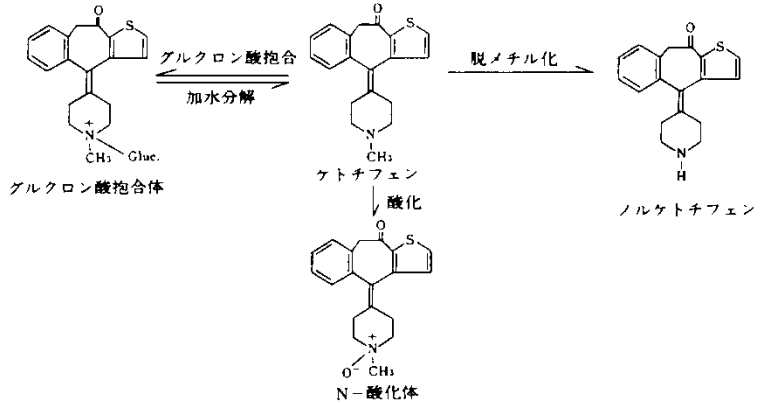
〔社内資料〕

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不活性のN-グルグルン酸抱合体で、わずかに脱メチル化体及びN-酸化体がみられる。<sup>54)</sup>



(2) 代謝に関する酵素 (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 <sup>14</sup>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)

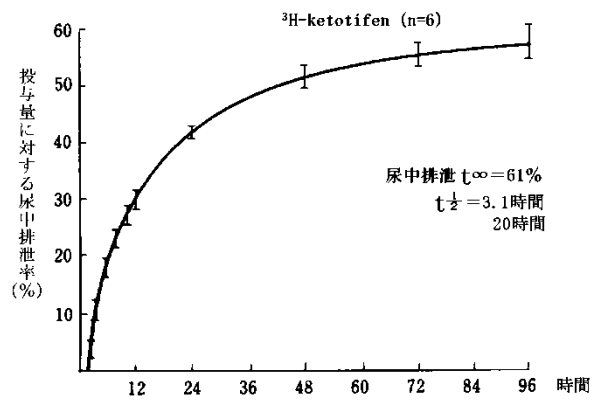
標識ケトチフェン投与後の尿中、糞中への排泄

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	<sup>14</sup> C	71.1	120	26.4	120	97.4

[社内資料]

また、 $^3\text{H}$ -ケトチフェン 1.9mg を 1 回投与した時、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  $^3\text{H}$ -ケトチフェン 1 回投与後の尿中への排泄<sup>54)</sup>



(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	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <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> </div> <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<sub>H1</sub>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<sup>68-70</sup>。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<sup>71</sup>。</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	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <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> </div> <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<sup>58</sup>。</p>
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>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に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> </div> <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<math>\beta_2</math>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<sup>72</sup>。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<sup>59</sup>。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<sup>60</sup>。</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 11,620 例中何らかの副作用が報告されたのは 136 例 (1.2%) であった。主な副作用は眠気 (0.8%) 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

- |  |
|--|
| 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)。                                       |
| 2) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、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。 |

(解説)

- 1) 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<sup>68)</sup>)。
- 2) 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 <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>	浮腫、多形紅斑	—	発疹、蕁麻疹
精神神経系	一過性の意識消失 <sup>注)</sup> 、頭痛、味覚異常、しびれ感、易刺激感、不眠、神経過敏、鎮静	眠気	めまい、ふらつき、けん怠感、口渇
消化器	腹痛、胃部不快感、食欲不振、口内炎	—	悪心、下痢、嘔吐、便秘
肝臓	LDH、 $\gamma$ -GTP の上昇	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP の上昇
その他	ほてり、鼻出血、動悸、月経異常	—	体重増加

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	1,782	9,838	11,620
副作用発現症例数	59	77	136
副作用発現件数	64	89	153
副作用発現症例率	3.31 %	0.78 %	1.17 %

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
<b>皮膚附属器官障害</b>			
発疹	5 (0.28)	2 (0.02)	7 (0.06)
小丘疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
薬疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
全身口痒感	1 (0.06)	—	1 (0.01)
蕁麻疹	1 (0.06)	—	1 (0.01)
脱毛	1 (0.06)	—	1 (0.01)
紅斑	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
<b>中枢・末梢神経障害</b>			
めまい	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ふらつき	—	2 (0.02)	2 (0.02)
嘔声	—	1 (0.01)	1 (0.01)
夜尿(症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>精神障害</b>			
眠気	41 (2.30)	49 (0.50)	90 (0.78)
<b>胃腸系障害</b>			
下痢	4 (0.22)	4 (0.04)	8 (0.07)
悪心	1 (0.06)	—	1 (0.01)
嘔吐	—	3 (0.03)	3 (0.03)
口渇	—	2 (0.02)	2 (0.02)
便秘	—	2 (0.02)	2 (0.02)
<b>肝臓・胆管系障害</b>			
AST(GOT)上昇	2 (0.11)	5 (0.11)	7 (0.06)
ALT(GPT)上昇	2 (0.11)	3 (0.06)	5 (0.04)
肝機能障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ビリルビン値上昇	1 (0.06)	—	1 (0.01)
<b>代謝・栄養障害</b>			
ALP上昇	1 (0.06)	3 (0.06)	4 (0.03)
体重増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>呼吸器系障害</b>			
喀痰排出困難	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>泌尿器系障害</b>			
尿糖陽性化	1 (0.06)	—	1 (0.01)
排尿頻度	1 (0.06)	—	1 (0.01)
血尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
蛋白尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>一般的全身障害</b>			
けん怠(感)	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.03)
気分不良	—	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率

基礎疾患別副作用出現率

	副作用発現症例率(%)
気管支喘息	0.72
アレルギー性鼻炎	0.68
蕁麻疹	1.47
湿疹・皮膚炎	0.91
皮膚口痒症	2.14
その他	0.70

(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

該当しない

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<sup>60)</sup>。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・興奮等の中枢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、アレルギー皮膚反応を抑制するため、アレルギー皮膚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。<sup>50,51)</sup>

(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、アレルギー皮膚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、皮膚プ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治療法として次の報告がある。<sup>62, 63)</sup>  
**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。

<症例報告>

- ① ギ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<sup>62)</sup>。  
 ・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 ギジテンを 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<sup>63)</sup>。
- ③ 国内における ギジテンシロップ 0.02% の小児過量服用例

年齢	シロップ服用量 (ケトチフェン量)	症状・処置
2 歳 11 ヶ月	120mL (24mg)	自宅にて 35mL 程吐かせた。来院時、足のフラツキがみられたが、2 時間程度睡眠後症状は消失。
3 歳	56mL (11.2mg)	夜 11 時頃服用、翌朝来院 (服用後 11～12 時間経過) うすぼんやりとした症状がみられたが、時間の経過からみて特別な処置は施さなかった。
2 歳	42mL (8.4mg)	胃洗浄を行い事無きをえた。症状としては眠気がみられた。

[社内資料]

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)

VIII-6. 「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

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<sup>38)</sup>。

#### 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

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg) は下表のとおりである<sup>64)</sup>。

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<sup>64)</sup>。

- ・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<sup>65)</sup>。

#### (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<sup>66)</sup>。

(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	<p>使用期限            ザジテンシロップ0.02%            3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）</p> <p>ザジテンドライシロップ0.1%            3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）</p>
X-2.	貯法・保存条件	<p>ザジテンシロップ0.02%            室温保存</p> <p>ザジテンドライシロップ0.1%            室温保存</p> <p>開封後は湿気を避けて保存すること</p>
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	<p>ザジテンシロップ0.02% : 500mL（瓶）</p> <p>ザジテンドライシロップ0.1% : 0.4g×200包    0.6g×200包    1g×200包            100g（瓶）</p>
X-6.	同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：ザジテンカプセル1mg、ザジテン点鼻液0.05%、            ザジテン点眼液0.05%、ザジテン点眼液UD0.05%等</p> <p>同効薬 : オキサトミドドライシロップ、メキタジンシロップ等</p>
X-7.	国際誕生年月日	<p>ザジテンシロップ 0.02% : 1985年7月</p> <p>ザジテンドライシロップ 0.1% : 1987年10月</p>
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	<p>承認年月日：            1985年4月16日 ザジテンシロップ承認            （気管支喘息、アレルギー性鼻炎）            1987年2月4日 ザジテンドライシロップ承認</p> <p>承認番号            ザジテンシロップ 0.02% : 21900AMX01184000            ザジテンドライシロップ 0.1% : 21900AMX01185000</p> <p>・旧販売名            ザジテンシロップ                    承認番号：（60AM輸）65            ザジテンドライシロップ            承認番号：（62AM）110</p>
X-9.	薬価基準収載年月日	<p>ザジテンシロップ 0.02% : 2007年12月21日            （旧販売名ザジテンシロップとしては1985年7月29日薬価基準収載）</p> <p>ザジテンドライシロップ 0.1% : 2007年12月21日            （旧販売名ザジテンドライシロップとしては1987年10月1日薬価基準収載）</p>
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	1986年4月30日 ザジテンシロップ効能追加 （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：1990年9月5日（薬発第891号） 承認事項に変更なし。
X-12.	再審査期間	<p>ザジテンシロップ 0.02% : 1985年4月16日～1989年4月15日（終了）</p> <p>ザジテンドライシロップ 0.1% : 1987年2月4日～1989年4月15日（終了）</p>

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 収載の医薬品コード	ザジテンシロップ0.02% : 4490003Q1125 ザジテンドライシロップ 0.1% : 4490003R1228
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) 三河春樹ほか：小児科臨床 37(3), 647-660, 1984 (ZENJ00113)  
新しい経口的抗アレルギー剤 HC20-511 (Ketotifen) シロップの小児気管支喘息に対する臨床効果 - 小児科領域における多施設Open trialによる評価
  - 2) 木村健修ほか：診療と新薬 20(10), 2295-2305, 1983 (ZENJ00078)  
小児気管支喘息に対するHC20-511 (Ketotifen) シロップの臨床効果
  - 3) 椎名房代ほか：小児科診療 46(10), 1763-1770, 1983 (ZENJ00064)  
小児気管支喘息に対する新しい経口的抗アレルギー剤 HC20-511 (Ketotifen) syrupの使用経験について
  - 4) 平谷美智夫ほか：小児科臨床 37(1), 201-207, 1984 (ZENJ00109)  
小児気管支喘息に対するHC20-511シロップの臨床効果および安全性の検討
  - 5) 正木拓朗ほか：小児科臨床 39(6), 1491-1497, 1986 (ZENJ00394)  
小児気管支喘息に対するケトチフェンドライシロップ剤の臨床的検討
  - 6) 四家正一郎ほか：診療と新薬 23(7), 1553-1558, 1986 (ZENJ00416)  
小児アレルギー疾患に対するKetotifenドライシロップ剤の検討
  - 7) 遠藤朝彦ほか：耳鼻咽喉科展望 27(S2), 193-203, 1984 (ZENJ00126)  
小児鼻アレルギーに対するKetotifenシロップ剤の臨床使用成績
  - 8) 石川 哮ほか：耳鼻と臨床 30(2), 167-175, 1984 (ZENJ00138)  
小児鼻アレルギーに対する経口剤Ketotifenシロップの臨床効果
  - 9) 寺田修久ほか：耳鼻咽喉科展望 29(S3), 241-251, 1986 (ZENJ00398)  
Ketotifenドライシロップの小児鼻アレルギーに対する臨床効果
  - 10) 調所廣之ほか：耳鼻咽喉科展望 29(S3), 253-267, 1986 (ZENJ00397)  
Ketotifen fumarate (Zaditen)<sup>®</sup>の臨床効果 - 小児アレルギー性鼻炎に対するドライシロップの効果 -
  - 11) 里見公義：臨床医薬 1(11), 141-147, 1985 (ZENJ00209)  
アトピー性皮膚炎に対するKetotifenシロップ剤の効果について
  - 12) 古庄巻史：小児科診療 48(11), 2256-2262, 1985 (ZENJ00305)  
小児の蕁麻疹およびアトピー性皮膚炎に対するKetotifenシロップの効果
  - 13) 山本一哉ほか：日本小児皮膚科学会雑誌 4(2), 616-622, 1985 (ZENJ00336)  
アトピー性皮膚炎に対するKetotifen syrupの臨床評価
  - 14) 下田祥由：アレルギーの臨床 4(13), 1046-1049, 1984 (ZENJ00162)  
Ketotifenの口痒性皮膚疾患に対する使用経験
  - 15) 林 葉子ほか：西日本皮膚科 48(2), 344-349, 1986 (ZENJ00380)  
小児アトピー皮膚炎に対するケトチフェンドライシロップの臨床評価
  - 16) 上出良一ほか：西日本皮膚科 48(2), 350-355, 1986 (ZENJ00381)  
Ketotifenドライシロップの小児アトピー皮膚炎に対する臨床効果
  - 17) 馬場 実ほか：医学のあゆみ 129(5), 354-371, 1984 (ZENJ00123)  
小児気管支喘息に対するHC20-511 (Ketotifen) シロップ剤の臨床評価  
- 多施設二重盲検群間比較法による検討 -
  - 18) KETOTIFEN研究班：西日本皮膚科 48(3), 534-552, 1986 (ZENJ00396)  
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 -
  - 19) 木村 浩ほか：基礎と臨床 18(1), 258-264, 1984 (ZENJ00105)  
小児気管支喘息に対するKetotifen Syrup長期投与による臨床効果および安全性の検討
  - 20) 館野幸司：小児科臨床 37(2), 424-430, 1984 (ZENJ00111)  
新しい経口的アレルギー剤Ketotifenシロップの長期投与による小児気管支喘息に対する臨床効果
  - 21) 遠矢芳一ほか：小児科診療 47(2), 273-279, 1984 (ZENJ00128)  
小児気管支喘息に対するKetotifenシロップの臨床的検討(第2報)  
- 長期投与による検討 -
  - 22) Martin U. et al. : Arzheim-Forsch. 28, 770-782, 1978 (ZENM00019)  
The pharmacological properties of a new orally active antianaphylactic compound: Ketotifen, a benzocycloheptathiophene
  - 23) 赤星吉徳ほか：アレルギーの臨床 5(5), 401-404, 1985 (ZENJ00210)  
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
  - 24) 熊谷 朗ほか：MEDICAL SANDOZ 8(2), 87-93, 1980 (ZENJ00016)  
新しい経口的気管支喘息予防薬の薬理的検討



- 25) 岸本真知子ほか：アレルギーの臨床 4(2), 149-151, 1984 (ZENJ00110)  
Ketotifenのヒト多核白血球由来SRSに及ぼす効果
- 26) Ney U.M. et al. : Res. Clin. Forums 4(1), 9-16, 1982 (ZENM0106C)  
Pharmacology of Ketotifen
- 27) Mazzoni L. et al. : Brit. J. Pharmacol. 86(S), 571, 1985 (ZENM00618)  
Prophylactic anti-asthma drugs impair the airway hyper-reactivity that follows exposure to platelet activating factor (PAF)
- 28) Morley J. et al. : Agents Actions 23(S), 187-194, 1988 (ZENM01112)  
Pharmacological evaluation of prophylactic anti-asthma drugs by reference to the pathological sequelae of exposure to allergen or platelet activating factor
- 29) Arnoux B. et al. : Amer. Rev. resp. Dis. 137, 855-860, 1988 (ZENM00894)  
Accumulation of platelets and eosinophils in baboon lung after paf-acether challenge. Inhibition by Ketotifen.
- 30) 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
- 31) 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
- 32) Morley J. et al. : Triangle 24, 59-70, 1985 (ZENM00586)  
Anti-allergic drugs in asthma
- 33) Bretz U. et al. : Eur. J. Pharmacol. 86, 321-328, 1983 (ZENM0277B)  
 $\beta$ -Adrenergic tachyphylaxis in the rat and its reversal and prevention by Ketotifen
- 34) Brodde O.E. et al. : J. clin. Invest. 76, 1096-1101, 1985 (ZENM0558B)  
Terbutaline-induced desensitization of human lymphocyte  $\beta_2$ -adrenoceptors
- 35) 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
- 36) 佐野靖之ほか：日本胸部疾患学会雑誌 24(2), 116-122, 1986 (ZENJ00378)  
Ketotifenのヒトリンパ球  $\beta$ -receptorに及ぼす影響
- 37) 大谷 純ほか：岡山医学会雑誌 99(9, 10), 1269-1280, 1987 (ZENJ00692)  
ラット腹腔肥満細胞の<sup>45</sup>Ca uptakeおよびヒスタミン遊離に関する研究
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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—
- 42) 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—
- 43) 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
- 44) 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
- 45) Beumer H.M. : Respiration 37, 271-277, 1979 (ZENM00036)  
Bronchial reactivity in asthma to inhaled histamine during treatment with ketotifen
- 46) Girard J.P. : Clinical Allergy 11, 449-452, 1981 (ZENM0134A)  
Ketotifen and bronchial hyperreactivity in asthmatic patients
- 47) 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
- 48) 斉藤洋三ほか：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
- 49) 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
- 50) Debelic M. et al. : Dtsch. med. Wschr. 106, 1704-1707, 1981 (ZENM00213)  
Beeinflussung der IgE-vermittelten Hauttestreaktionen durch Ketotifen

- 51) Giesen, H. K. et al. : Med. Welt (Stuttg.) 30, 1359-1360, 1979 (ZENM00052)  
Veränderung der antigeninduzierten Hautreaktion unter Ketotifen
- 52) 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 of asthma
- 53) 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
- 54) Kennedy G. R. : Res. Clin. Forums 4(1), 17-20, 1982 (ZENM00224)  
Metabolism and pharmacokinetics of ketotifen in children
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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
- 58) 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
- 59) Vollmer R. et al. : Neuropsychobiology 10, 249-253, 1983 (ZENM00439)  
Correlation between EEG changes indicative of sedation and subjective responses
- 60) Maclay W. P. et al. : Brit. Med. J. 288, 911-914, 1984 (ZENM0432A)  
Postmarketing surveillance: Practical experience with Ketotifen
- 61) 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
- 62) Le Blaye I. et al. : Drug Safety 7, 387-391, 1992 (ZENM01402)  
Acute Ketotifen Overdosage : A Review of Present Clinical Experience
- 63) Jefferys D. B. et al. : Brit. Med. J. 282, 1755-1756, 1981 (ZENM00154)  
Ketotifen overdose : Surveillance of the toxicity of a new drug
- 64) 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
- 65) 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
- 66) 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
- 67) McFadyen, M. L. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 52(5), 383-386, 1997 (ZENM01693)  
Ketotifen pharmacokinetics in children with atopic perennial asthma
- 68) 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
- 69) 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
- 70) 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
- 71) 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
- 72) 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

X I -2 その他の参考文献

- |   |                        |
|---|------------------------|
| 1) 信太隆夫ほか：治療学 18(2), 239-241, 1987<br>内因型喘息治療の1方法                                     | 社内文献No.<br>(ZENJ00537) |
| 2) 原澤道美ほか：Geriat. Med. 21(1), 168-181, 1983<br>老年者の気管支喘息に対するHC20-511 (Ketotifen) 臨床効果 | (ZENJ00050)            |
| 3) 馬場 実ほか：小児科臨床 37(4), 940-949, 1984<br>小児気管支喘息に対するKetotifenの用量および効果の検討               | (ZENM00154)            |
| 4) 片岡是充ほか：腎と透析 26(3), 487-494, 1989<br>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    | (ZENJ00910)            |

## X II. 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売状況

ザジテンシロップ0.02%は下記の国におけるノバルティス ファーマ社およびその関連会社で発売されている。

商品名：Zaditen® Syrup®

発売国：スイス、韓国、ホンコン、インドネシア、メキシコ、ブラジルほか

## X III. 備考

### X III-1. その他の関連資料

特になし

## ザジテンシロップ 0.02%の配合変化試験

### 1. 配合方法

ザジテンシロップ 0.02% 5mL (ケトチフェンフマル酸塩として 1mg) に対し、各被配合薬剤の通常小児投与量を配合した。

### 2. 保存条件

配合薬剤の指定された貯法に従い、冷所及び遮光の条件があればそれに従った。

### 3. 試験項目

(a) 外観 (性状、懸濁性) / 肉眼による観察

— : 開始時と比べて変化を認めない。

(b) 再分散性

— : 開始時と比べて変化を認めない。

(c) pH

(d) ケトチフェンフマル酸塩含量/HPLC 法

### 4. 試験結果

結果を表に示す。

< ギジテンシロップ 0.02%配合変化試験結果 >

分類	配合薬剤		配合量	保存条件	配合前の性状	試験項目	直後	3日後	7日後	備考
	製品名・剤形[製造メーカー]	一般名								
抗 生 物 質	エリスロシン ドライシロップ10% [マイランEPD]	エリスロマイシン エチルコハク酸 エステル	10g	冷所 ・ 遮光	白色 pH8.3 (10g/15mL)	外観	白色	—	—	
						再分散性	良	—	—	
						pH	6.7	6.8	6.7	
						グチフェン含量(%)	96.6	/	101.6	
	ケフレックス シロップ用細粒200 [共和薬品工業]	セファレキシン	5g	冷所 ・ 遮光	淡黄色 pH4.4 (5g/5mL)	外観	淡黄色	—	—	用 時 振 と う
						再分散性	良	—	—	
						pH	5.1	5.0	5.0	
						グチフェン含量(%)	104.0	/	102.0	
	ジョサマイ ドライシロップ10% [LTLファーマ]	ジョサマイシン プロピオン酸 エステル	6g	冷所 ・ 遮光	桃色 pH7.0 (6g/6mL)	外観	桃色	—	—	用 時 振 と う
						再分散性	やや不良	—	—	
						pH	6.1	6.0	6.0	
						グチフェン含量(%)	98.2	/	96.6	
	ピクシリン ドライシロップ10% [Meiji Seika ファルマ]	アンピシリン 水和物	10g	冷所 ・ 遮光	淡橙色 pH4.7 (10g/10mL)	外観	淡橙色	—	—	用 時 振 と う
						再分散性	良	—	—	
						pH	4.8	4.8	4.8	
						グチフェン含量(%)	100.0	/	98.8	
ケフラール細粒 小児用 [共和薬品工業]	セファクロル	3g	室温 ・ 遮光	薄い黄色 pH4.6 (3g/5mL)	外観	黄色	—	—		
					再分散性	良	—	—		
					pH	4.9	4.2	3.8		
					グチフェン含量(%)	97.9	/	90.9		
鎮 咳 去 痰 剤	アスピリン散10% [ニプロESファーマ]	チペピジンヒベン ズ酸塩	0.4g	室温	淡黄色 粉末	外観	淡黄色	—	—	用 時 振 と う
						再分散性	良	—	—	
						pH	5.1	5.1	5.1	
						グチフェン含量(%)	98.4	/	101.8	
	アスピリンシロップ (懸濁液) [ニプロESファーマ]		8mL	室温 ・ 遮光	橙色 pH4.9	外観	橙色	—	—	用 時 振 と う
						再分散性	良	—	—	
						pH	4.9	4.9	4.9	
						グチフェン含量(%)	101.5	/	98.3	
	イノリンシロップ 0.1% [ニプロESファーマ]	トリメトキノール 塩酸塩水和物	6mL	冷所 ・ 遮光	無色 pH4.3	外観	無色	—	—	
						再分散性	/	/	/	
						pH	4.5	4.5	4.5	
						グチフェン含量(%)	99.4	/	100.5	
ピソルボンシロップ 0.08% (販売中止) [日本ベーリンガーイ ンゲルハイム]	ブロムヘキシ ン塩酸塩	5mL	室温 ・ 遮光	無色 pH3.5	外観	無色	—	—		
					再分散性	澄明	—	—		
					pH	4.1	4.1	4.1		
					グチフェン含量(%)	100.3	/	98.5		
ベネトリンシロップ 0.04% [グラクソ・スミスク ライン]	サルブタモール 硫酸塩	15mL	冷所 ・ 遮光	無色 pH3.7	外観	無色	—	—		
					再分散性	/	/	/		
					pH	3.8	3.8	3.9		
					グチフェン含量(%)	97.2	/	97.2		

<ザジテンシロップ 0.02%配合変化試験結果>

分類	配合薬剤		配合量	保存条件	配合前の性状	試験項目	直後	3日後	7日後	備考
	製品名・剤形[製造メーカー]	一般名								
抗ヒスタミン剤	アリメジンシロップ 0.05% [第一三共]	アリメジン 酒石酸塩	8mL	室温・遮光	赤色 pH2.8	外観	赤色	—	—	
							澄明	—	—	
						再分散性	/			
						pH	3.7	3.5	3.5	
						メチフェン含量(%)	98.7	/	100.0	
	タバジールシロップ 0.01% [日新製薬]	クレマスチン フマル酸塩	7mL	室温	無色 pH6.4	外観	無色	—	—	
							澄明	—	—	
						再分散性	/			
						pH	5.7	5.7	5.7	
					メチフェン含量(%)	98.2	/	97.8		
ポララミン散1% [高田製薬]	d-クロロフェニラ ミンマレイン酸塩	0.25g	室温	白色 粉末	外観	白色	—	—	用時振とう	
						懸濁	沈降	沈降		
					再分散性	良	良	良		
					pH	5.1	5.1	5.1		
					メチフェン含量(%)	96.1	/	96.1		
副腎皮質ホルモン剤	セレスタミン 配合シロップ [高田製薬]	ベタメタゾン d-クロロフェニラ ミンマレイン酸塩	20mL	室温・遮光	橙色 pH3.2	外観	橙色	—	—	
							澄明	—	—	
						再分散性	/			
						pH	3.5	3.5	3.5	
						メチフェン含量(%)	103.7	/	103.7	
	デカドロン エリキシル0.01% [日医工]	デキサメタゾン	10mL	室温・遮光	淡紅色 pH3.3	外観	淡紅色	—	—	
							澄明	—	—	
						再分散性	/			
						pH	4.3	4.3	4.3	
						メチフェン含量(%)	99.3	/	97.8	
	プレドニゾン散 「タケダ」1% [武田薬品工業]	プレドニゾン	2g	室温	白色 粉末	外観	白色	—	—	用時振とう
							懸濁	沈降	沈降	
再分散性						良	—	—		
pH						5.1	5.1	5.2		
					メチフェン含量(%)	100.0	/	100.0		
リンデロンシロップ 0.01% [塩野義製薬]	ベタメタゾン	15mL	室温・遮光	橙色 pH3.2	外観	橙色	—	—		
						澄明	—	—		
					再分散性	/				
					pH	3.5	3.5	3.5		
					メチフェン含量(%)	99.5	/	99.4		

<ザジテンシロップ 0.02%配合変化試験結果>

分類	配合薬剤		配合量	保存条件	配合前の性状	試験項目	直後	3日後	7日後	備考
	製品名・剤形[製造メーカー]	一般名								
強心剤	アミノフィリン末 [清光薬品]	アミノフィリン	0.08g	室温	白色粉末	外観	殆ど無色	微黄白色	微黄白色	用時振とう
						溶解	溶解	結晶析出	結晶析出	
						再分散性	溶解	良	良	
						pH	8.0	8.1	8.1	
グチフェン含量(%)	100.1		97.7							
精神神経用剤	アタラックス-P シロップ0.5% [ファイザー]	ヒドロキシジン パモ酸塩	5mL	室温	黄色 pH5.0	外観	黄色	—	—	
						懸濁	—	—		
						再分散性	良	—	—	
						pH	5.1	5.0	5.0	
グチフェン含量(%)	99.5		102.6							
催眠鎮静剤	フェノバル エリキシル0.4% [藤永製薬]	フェノバルビタール	15mL	室温	赤色 pH5.3	外観	赤色	—	—	
						澄明	—	—		
						再分散性				
						pH	5.6	5.7	5.5	
グチフェン含量(%)	100.5		97.4							
ビタミンB剤	フラビタンシロップ 0.3% [トアエイヨー]	フラビンアデニン ジヌクレオチドナ トリウム (ビタミンB <sub>2</sub> )	5mL	室温・ 遮光	黄色 pH5.2	外観	黄色	—	—	
						澄明	—	—		
						再分散性				
						pH	5.1	5.1	5.1	
グチフェン含量(%)	97.7		84.8							



## ザジテンドライシロップ0.1%の配合変化試験

### 1. 配合方法及び保存包装形態

ザジテンドライシロップ0.1%の1回投与量1.0gと配合薬剤の1回投与量（表を参照）を配合し、乳ばちで研和混合し、ポリエチレンラミネートグラシン紙にてヒートシール包装（4×5cm）した（対照：ザジテンドライシロップ0.1%単味、配合薬剤単味）。

### 2. 保存条件

25℃、75%RH、遮光

### 3. 試験項目及び判定基準

#### (a) 外観／肉眼による観察

- ＜判定基準＞
- －：変化を全く認めない。
  - ±：変化の有無が疑わしい。
  - ＋：感知しうる変化を認める。
  - ++：大きな変化を認める。

記号 (S) 固化・流動性悪化

(Sx) 固化・流動性悪化、ただし配合薬剤単味でも固化・流動性悪化

#### (b) 色差／色差計により測定し、配合直後に対する色差を算出

#### (c) 重量増加率／次式により重量増加率を算出

$$\text{重量増加率 (\%)} = \frac{\text{経時後の内容物重量} - \text{分包時の内容物重量}}{\text{分包時の内容物重量}} \times 100$$

#### (d) ケトチフェンフマル酸塩含量／HPLC法（注）により測定。配合直後を100.0%とした。また、重量増加率を換算して含量を算出。

（注）：ザジテンドライシロップ0.1%の定量方法（抽出条件等）をそのまま使用しており、各配合品について個々に定量方法を検討していない。従って、配合薬剤の存在により厳密な定量ができない場合がある。

#### (e) 懸濁状態／1包の内容物に水10mLを加え激しく20回振り混ぜる。

- ＜判定基準＞
- －：均一な懸濁状態が1分間以上持続。
  - ±：一時的に均一に懸濁するが、粒子が徐々に沈降または浮遊。
  - ＋：一部分のみ懸濁する。または、一時的に均一に懸濁するが、1分間の間に50%以上の粒子が沈降または浮遊する。
  - ++：全く懸濁しない。

記号 (X) 配合薬剤単味でも懸濁性が良好でない。

#### (f) pH／懸濁溶液のpHの測定

### 4. 試験結果

試験結果を表に示した。

## ザジテンドライシロップ0.1%配合試験成績

分類	配合薬剤名 成分名	配合量 (g)	試験項目	配合直後	1日後	3日後	7日後	14日後
	なし (対照) (ザジテンドライ シロップ0.1%単味)	—	外 観	—	—	—	—	—
			色 差	/	0.64	0.81	1.10	1.66
			重量増加率	/	0.25	0.32	0.28	0.16
			含 量	100.0	/	/	100.2	98.9
			懸濁状態	—	—	—	—	—
			pH	4.42	4.51	4.52	4.53	4.53
抗 生 物 質	ケフレックス シロップ用細粒 100 (セファレキシン) <共和薬品工業>	2.5	外 観	—	—	—	—	—
			色 差	/	0.68	1.46	1.76	2.30
			重量増加率	/	0.07	0.23	0.23	0.19
			含 量	100.0	/	/	101.4	101.4
			懸濁状態	—	—	—	—	—
			pH	5.08	5.09	5.11	5.12	5.13
	オラスポア小児用 ドライシロップ 10% (セフロキサジン) <アルフレッサ ファーマ>	2.0	外 観	—	—	—	—	—
			色 差	/	0.73	0.88	0.63	1.17
			重量増加率	/	0.39	0.73	0.76	0.84
			含 量	100.0	/	/	99.8	101.9
			懸濁状態	±	±	±	±	±
			pH	4.73	4.35	4.38	4.38	4.34
抗 ヒ ス タ ミ ン 剤	ペリアクチン散 1% (シプロヘプタジン 塩酸塩水和物) <日医工>	0.2	外 観	—	—	—	—	—
			色 差	/	0.79	0.16	0.64	0.41
			重量増加率	/	0.12	0.21	0.13	0.08
			含 量	100.0	/	/	99.9	102.1
			懸濁状態	—	± (X)	± (X)	± (X)	± (X)
			pH	4.42	4.42	4.46	4.44	4.40
気 管 支 拡 張 剤 ・ β 作 動 薬	ベラチンドライシロップ 小児用 0.1% (ツロブテロール塩酸塩) <ニプロ ES ファーマ>	1.0	外 観	—	—	—	± (S)	+ (S)
			色 差	/	0.48	0.16	0.27	0.90
			重量増加率	/	0.05	0.06	0.01	-0.04
			含 量	100.0	/	/	98.0	100.0
			懸濁状態	—	—	—	± (X)	± (X)
			pH	4.48	4.49	4.51	4.51	4.46
	メプチン顆粒 0.01% (プロカテロール 塩酸塩水和物) <大塚製薬>	0.2	外 観	—	—	—	—	—
			色 差	/	0.66	0.53	0.23	0.19
			重量増加率	/	0.05	0.24	0.15	0.14
			含 量	100.0	/	/	98.5	102.1
			懸濁状態	—	—	—	—	—
			pH	4.40	4.40	4.43	4.42	4.40
	イノリン散 1% (トリメトキノール 塩酸塩水和物) <ニプロ ES ファーマ>	0.2	外 観	—	—	—	—	—
			色 差	/	0.06	1.25	1.00	1.45
			重量増加率	/	0.05	0.16	0.02	0.00
含 量			100.0	/	/	101.1	98.9	
懸濁状態			± (X)	± (X)	± (X)	± (X)	± (X)	
pH			4.40	4.39	4.45	4.40	4.36	

分類	配合薬剤名 成分名	配合量 (g)	試験項目	配合直後	1日後	3日後	7日後	14日後
鎮咳去痰薬	テオドール顆粒 20% (テオフィリン)  <田辺三菱製薬>	1.0	外 観	—	—	—	—	—
			色 差	/	0.63	0.43	0.58	0.36
			重量増加率	/	0.22	0.39	0.35	0.33
			含 量	100.0	/	/	101.2	97.8
			懸濁状態	+ (X)	+ (X)	+ (X)	+ (X)	+ (X)
			p H	5.47	5.48	5.48	5.44	5.37
	ムコダイン細粒 50% (L-カルボシステイン)  <杏林製薬>	0.5	外 観	—	—	—	—	—
			色 差	/	0.50	0.51	0.50	0.25
			重量増加率	/	0.42	0.78	0.76	0.79
			含 量	100.0	/	/	104.9	105.6
			懸濁状態	+ (X)	+ (X)	+ (X)	+ (X)	+ (X)
			p H	2.95	2.98	3.00	3.01	2.99
	アスピリン散 10% (チペピジン ヒベンズ酸塩) <ニプロ ES ファーマ>	0.1	外 観	—	—	—	—	—
			色 差	/	0.64	0.19	0.30	0.51
			重量増加率	/	0.03	0.17	0.09	-0.04
含 量			100.0	/	/	99.9	101.1	
懸濁状態			—	± (X)	± (X)	± (X)	± (X)	
p H			4.53	4.52	4.56	4.54	4.53	
副腎皮質ホルモン剤	リンデロン散 0.1% (ベタメタゾン)  <塩野義製薬>	1.0	外 観	—	—	—	—	—
			色 差	/	0.42	0.62	0.62	0.31
			重量増加率	/	0.17	0.56	0.65	0.52
			含 量	100.0	/	/	104.3	103.4
			懸濁状態	± (X)	± (X)	± (X)	± (X)	± (X)
			p H	4.46	4.42	4.46	4.46	4.44
解熱鎮痛消炎剤	ポントール細粒 98.5% (メフェナム酸)  <第一三共>	0.1	外 観	—	—	—	—	—
			色 差	/	0.56	0.77	0.29	0.67
			重量増加率	/	-0.01	0.12	-0.04	-0.07
			含 量	100.0	/	/	99.5	100.1
			懸濁状態	± (X)	± (X)	± (X)	± (X)	± (X)
			p H	4.55	4.50	4.53	4.51	4.50

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