

貯法:

室温保存

使用期限:

包装に表示の使用期限内に使用すること

アレルギー性疾患治療剤

指定医薬品

ザジテン®

Zaditen®

フマル酸ケトチフェンカプセル

承認番号	(57AM輸)169
薬価収載	1983年2月
販売開始	1983年2月
再審査結果	1989年12月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

品名	ザジテン
**成分・含量	1カプセル中フマル酸ケトチフェン (日局) 1.38mg (ケトチフェンとして1mg)
*添加物	無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、D-マンニトール カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン含有
性状	白色～淡黄白色の粉末の入った白色不透明の4号硬カプセル
外形識別コード	
大きさ (約)	長径: 14.4mm 短径: 5.3mm 重量: 0.18g

【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

【用法及び用量】

通常、成人にはケトチフェンとして1回1mg (1カプセル) を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

てんかん等の痙攣性疾患、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。〕

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。

3. 相互作用

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。

4. 副作用

総例21,170例中何らかの副作用が報告されたのは1,144例 (5.4%)であった。

主な副作用は眠気 (4.4%)、けん怠感 (0.3%)、口渇 (0.1%)、悪心 (0.1%) 等であった。

(再審査終了時までの集計)

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 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)。
- 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。

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%~5%未満	0.1%未満
泌尿器 ^{注)}	頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等の膀胱炎様症状	—	—
過敏症 ^{注)}	浮腫	—	発疹
精神神経系	一過性の意識消失 ^{注)}	眠気、けん怠感、口渇	めまい、ふらつき、頭痛、味覚異常
消化器	—	—	悪心、腹痛、下痢、嘔吐、胃部不快感、食欲不振、便秘、口内炎
肝臓	LDH、 γ -GTPの上昇	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、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。

5. 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ため減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。〕
- 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。〕

7. 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。〕

8. 臨床検査結果に及ぼす影響¹⁾

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。

9. 過量投与²⁾

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、眼振等
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。

10. 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

【薬物動態】

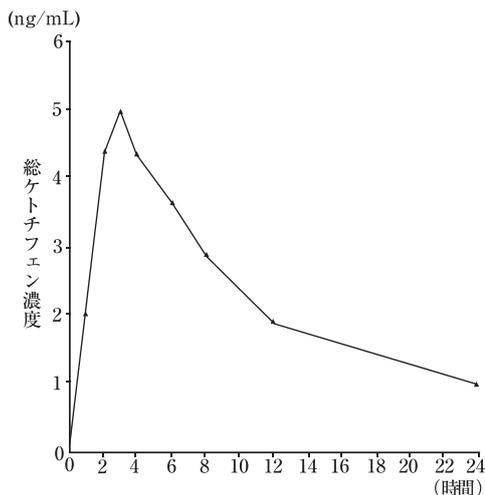
1. 血中濃度

健康成人にザジテン2カプセル（ケトチフェンとして2mg）を1回経口投与した場合の薬物動態は次のとおりである。

（本剤の承認された通常成人1回用量は1mgである。）

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	T1/2β (h)
2.8±0.2	5.13±0.63	54.62±8.36	6.72±0.70

平均±標準誤差 (n=5)



ザジテン 2mg を健康成人に経口投与後の血漿中濃度の推移

2. 代謝

ケトチフェンの血中及び尿中における主代謝産物はグルクロン酸抱合体であり、脱メチル化体及びN-酸化体がわずかにみられた。³⁾ (外国人のデータ)

3. 排泄

健康成人に¹⁴C-ケトチフェンを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)

【臨床成績】

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

疾患名	有効率
気管支喘息 ⁴⁾	60.8% (250/411)
アレルギー性鼻炎 ⁵⁾	59.0% (138/234)
湿疹・皮膚炎 ^{6~8)}	66.9% (200/299)
蕁麻疹	74.9% (302/403)
皮膚そう痒症	66.7% (66/99)

また、二重盲検比較試験において、本剤の有用性が確認された。^{4,5,9)}

【薬効薬理】

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。

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）。¹⁰⁾

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^{10,11)}、ヒト白血球中好塩基球・好中球^{12,13)}、ヒト肺¹⁴⁾ *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*）。^{13,14)}

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。¹⁰⁾

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）。^{15,16)}

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¹⁶⁾、ヒヒ¹⁷⁾）。

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*）。¹⁸⁾

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。^{19~21)}

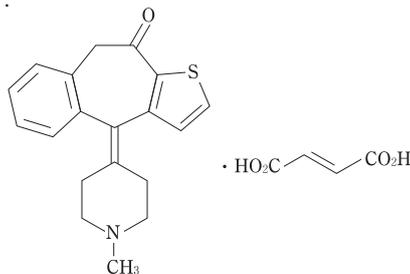
また、臨床症状の改善に伴って低比重好酸球比率の減少がみられる。¹⁹⁾

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。^{22~26)}

【有効成分に関する理化学的知見】

** 構造式：



一般名：フマル酸ケトチフェン（Ketotifen Fumarate）

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

分子式：C₁₉H₁₉NOS・C₄H₄O₄

** 分子量：425.50

** 性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。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。

融点：約190℃（分解）

分配係数：0.7（1-オクタノール/0.1N塩酸）

【包装】

ザジテン

100カプセル（PTP） 500カプセル（PTP・バラ）

1,000カプセル（PTP） 1,400カプセル（PTP）

3,000カプセル（PTP）

【主要文献】

- 1) Debelic, M. et al.: Dtsch. med. Wschr. 106, 1704, 1981 [ZENM00213]
- 2) Le Blaye, I. et al.: Drug Safety 7(5), 387, 1992 [ZENM01402]
- 3) Kennedy, G. R.: Res. Clin. Forums 4, 17, 1982 [ZENM00224]
- 4) 熊谷 朗ほか：臨床評価 8(2), 353, 1980 [ZENJ00022]
- 5) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 26(S4), 347, 1983 [ZENJ00049]
- 6) 浦上芳達ほか：皮膚 27(4), 897, 1985 [ZENJ00315]

- 7) 権東 明ほか：皮膚 27(3), 623, 1985 [ZENJ00297]
 8) 渡辺加代子ほか：皮膚 27(3), 635, 1985 [ZENJ00298]
 9) 久木田 淳ほか：西日本皮膚科 48(2), 333, 1986 [ZENJ00379]
 10) Martin, U. et al.: Arzneim. Forsch. 28, 770, 1978 [ZENM00019]
 11) 赤星吉徳ほか：アレルギーの臨床 5(5), 401, 1985 [ZENJ00210]
 12) 熊谷 朗ほか：メディカルサンド 8(2), 87, 1980 [ZENJ00016]
 13) 岸本真知子ほか：アレルギーの臨床 4(2), 149, 1984 [ZENJ00110]
 14) Ney, U. M. et al.: Res. Clin. Forums 4, 9, 1982 [ZENM0106C]
 15) Mazzoni, L. et al.: Brit. J. Pharmacol. 86 (Proc. Suppl.), 571P, 1985 [ZENM00618]
 16) Morley, J. et al.: Agents Actions S23, 187, 1988 [ZENM01112]
 17) Arnoux, B. et al.: Am. Rev. Respir. Dis. 137, 855, 1988 [ZENM00894]
 18) Podleski, W. K. et al.: Agents Actions 15, 177, 1984 [ZENM00523]
 19) 宮里 稔ほか：炎症 8(3), 260, 1988 [ZENJ00789]
 20) 笹本明義ほか：小児科臨床 39(11), 3275, 1986 [ZENJ00442]
 21) 碓 久雄ほか：小児科臨床 42(3), 589, 1989 [ZENJ00906]
 22) 伊藤和彦ほか：薬理と治療 8(2), 563, 1980 [ZENJ00018]
 23) 山田政功ほか：アレルギーの臨床 4(2), 137, 1984 [ZENJ00104]
 24) 白井信郎ほか：耳鼻咽喉科展望 27(S1), 107, 1984 [ZENJ00114]
 25) 田中憲雄ほか：臨牀と研究 57(8), 2712, 1980 [ZENJ00021]
 26) Giesen, H. K. et al.: Med. Welt. 30, 1359, 1979 [ZENM00052]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
 〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30

NOVARTIS DIRECT
 **0120-003-293**
 受付時間: 月～金 9:00～18:00
www.novartis.co.jp

(26-1, 05)

製造
日本チバガイギー株式会社
 東京都港区西麻布4-17-30
 販売
ノバルティス ファーマ株式会社
 東京都港区西麻布4-17-30

 NOVARTIS