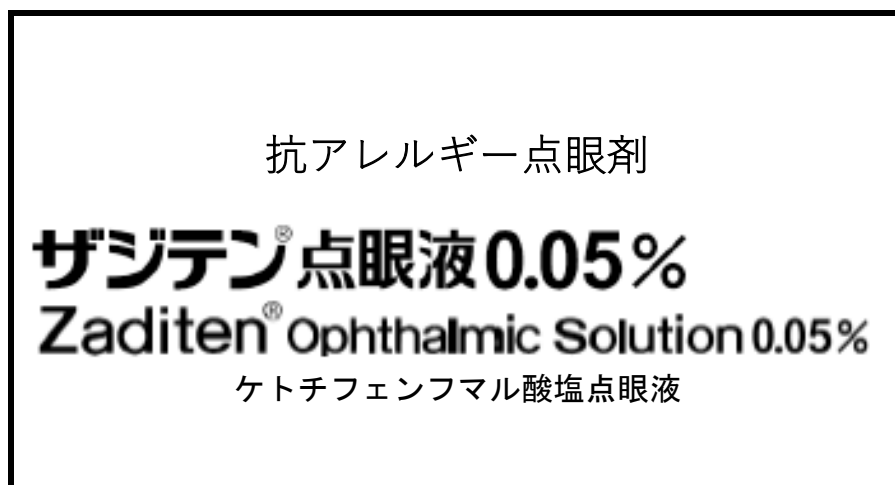


医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	点眼液
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1mL中に日局ケトチフェンフマル酸塩 0.69 mg（ケトチフェンとして 0.50 mg）を含有
一般名	和名：ケトチフェンフマル酸塩 洋名：Ketotifen fumarate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年7月24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） 販売開始年月日：1991年7月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティスファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

本IFは2022年12月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認ください。

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読みとることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(2) 包装	5
I-1. 開発の経緯	1	(3) 予備容量	5
I-2. 製品の治療学的特性	1	(4) 容器の材質	5
I-3. 製品の製剤学的特性	1	IV-11. 別途提供される資材類	5
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	IV-12. その他	5
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1		
(1) 承認条件	1	V. 治療に関する項目	6
(2) 流通・使用上の制限事項	1	V-1. 効能又は効果	6
I-6. RMPの概要	1	V-2. 効能又は効果に関連する注意	6
II. 名称に関する項目	2	V-3. 用法及び用量	6
II-1. 販売名	2	(1) 用法及び用量の解説	6
(1) 和名	2	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	6
(2) 洋名	2	V-4. 用法及び用量に関連する注意	6
(3) 名称の由来	2	V-5. 臨床成績	6
II-2. 一般名	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(1) 和名(命名法)	2	(2) 臨床薬理試験	6
(2) 洋名(命名法)	2	(3) 用量反応探索試験	7
(3) ステム	2	(4) 検証的試験	7
II-3. 構造式又は示性式	2	1) 有効性検証試験	7
II-4. 分子式及び分子量	2	2) 安全性試験	7
II-5. 化学名(命名法)又は本質	2	(5) 患者・病態別試験	7
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(6) 治療的使用	7
III. 有効成分に関する項目	3	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	8
III-1. 物理化学的性質	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	8
(1) 外観・性状	3	(7) その他	8
(2) 溶解性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	9
(3) 吸湿性	3	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI-2. 薬理作用	9
(5) 酸塩基解離定数	3	(1) 作用部位・作用機序	9
(6) 分配係数	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
(7) その他の主な示性値	3	(3) 作用発現時間・持続時間	10
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII. 薬物動態に関する項目	11
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	VII-1. 血中濃度の推移	11
IV. 製剤に関する項目	4	(1) 治療上有効な血中濃度	11
IV-1. 剤形	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	11
(1) 剤形の区別	4	(3) 中毒域	11
(2) 製剤の外観及び性状	4	(4) 食事・併用薬の影響	11
(3) 識別コード	4	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	11
(4) 製剤の物性	4	(1) 解析方法	11
(5) その他	4	(2) 吸収速度定数	11
IV-2. 製剤の組成	4	(3) 消失速度定数	11
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	4	(4) クリアランス	11
(2) 電解質等の濃度	4	(5) 分布容積	11
(3) 熱量	4	(6) その他	12
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	4	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	12
IV-4. 力価	4	(1) 解析方法	12
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	4	(2) パラメータ変動要因	12
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	4	VII-4. 吸収	12
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	4	VII-5. 分布	12
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	4	(1) 血液-脳関門通過性	12
IV-9. 溶出性	4	(2) 血液-胎盤関門通過性	12
IV-10. 容器・包装	5		
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	5		

(3) 乳汁への移行性.....	12	X-2. 有効期間.....	20
(4) 髄液への移行性.....	12	X-3. 包装状態での貯法.....	20
(5) その他の組織への移行性.....	12	X-4. 取扱い上の注意.....	20
(6) 血漿蛋白結合率.....	12	X-5. 患者向け資材.....	20
VII-6. 代謝.....	12	X-6. 同一成分・同効薬.....	20
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	12	X-7. 国際誕生年月日.....	20
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	12	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	13	X-9. 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.....	20
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	13	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	20
VII-7. 排泄.....	13	X-11. 再審査期間.....	20
VII-8. トランスポーターに関する情報.....	13	X-12. 投薬期間制限に関する情報.....	21
VII-9. 透析等による除去率.....	13	X-13. 各種コード.....	21
VII-10. 特定の背景を有する患者.....	13	X-14. 保険給付上の注意.....	21
VII-11. その他.....	13		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	14		
VIII-1. 警告内容とその理由.....	14	XI. 文献.....	22
VIII-2. 禁忌内容とその理由.....	14	XI-1. 引用文献.....	22
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	14	XI-2. その他の参考文献.....	22
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	14		
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由.....	14	XII. 参考資料.....	23
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	14	XII-1. 主な外国での発売状況.....	23
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	14	XII-2. 海外における臨床支援情報.....	23
(2) 腎機能障害患者.....	14		
(3) 肝機能障害患者.....	14	XIII. 備考.....	25
(4) 生殖能を有する者.....	14	XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	25
(5) 妊婦.....	14	(1) 粉碎.....	25
(6) 授乳婦.....	14	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	25
(7) 小児等.....	14	XIII-2. その他の関連資料.....	25
(8) 高齢者.....	14		
VIII-7. 相互作用.....	14		
(1) 併用禁忌とその理由.....	14		
(2) 併用注意とその理由.....	14		
VIII-8. 副作用.....	15		
(1) 重大な副作用と初期症状.....	15		
(2) その他の副作用.....	15		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	16		
VIII-10. 過量投与.....	16		
VIII-11. 適用上の注意.....	17		
VIII-12. その他の注意.....	17		
(1) 臨床使用に基づく情報.....	17		
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	17		
IX. 非臨床試験に関する項目.....	18		
IX-1. 薬理試験.....	18		
(1) 薬効薬理試験.....	18		
(2) 安全性薬理試験.....	18		
(3) その他の薬理試験.....	18		
IX-2. 毒性試験.....	18		
(1) 単回投与毒性試験.....	18		
(2) 反復投与毒性試験.....	18		
(3) 遺伝毒性試験.....	19		
(4) がん原性試験.....	19		
(5) 生殖発生毒性試験.....	19		
(6) 局所刺激性試験.....	19		
(7) その他の特殊毒性.....	19		
X. 管理的事項に関する項目.....	20		
X-1. 規制区分.....	20		

略語表

略語	省略していない表現 (英)	略語内容
ED50	50% effective dose	50%有効量
eq	equivalent	当量
i.v.	intravenous	静注
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LD50	50% lethal dose	50%致死量
LTC4	leukotriene C4	ロイコトリエン C4
LTD4	leukotriene D4	ロイコトリエン D4
LTE4	leukotriene E4	ロイコトリエン E4
p.o.	per ou	経口投与
PAF	platelet-activating factor	血小板活性化因子
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受動皮膚アナフィラキシー
s.c.	subcutaneous	皮下注射
SRS-A	Slow Reacting Substance of Anaphylaxis	アナフィラキシー遅反応性物質

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ザジテン点眼液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抗アレルギー点眼剤である。ケトチフェンフマル酸塩は、抗ヒスタミン作用とケミカルメディエーター遊離抑制作用を併せ持ち、抗コリン作用を示さないことを特色とする抗アレルギー剤である。アレルギー性結膜炎を効能・効果とし、ザジテン点眼液0.05%が1991年3月に承認された。

ケトチフェンフマル酸塩はザジテンの販売名で1978年1月にスイスで発売された。国内においては、1982年10月にカプセル剤が気管支喘息の治療薬として承認され、1983年2月に発売された。1984年7月にアレルギー性鼻炎、1986年4月に蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症の効能・効果が追加されている。小児用剤形については、1985年4月にシロップが、また1987年2月にドライシロップが承認され、カプセル同様、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て広く使用されている。

ザジテン点眼液 0.05%の再審査結果は 1999年3月3日に通知され、「効能又は効果」及び「用法及び用量」は承認のとおりで変更はなかった。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 抗ヒスタミン作用とケミカルメディエーター遊離抑制作用を併せ持つ抗アレルギー点眼剤である。
2. そう痒感および結膜充血等の眼アレルギー症状の改善に優れている。
3. 花粉、ダニ、ハウスダスト等の各種抗原によるアレルギー性結膜炎に有効である。
4. 好酸球の遊走・活性化を抑制する。(ヒト、*in vivo*)
5. 副作用発現率は 3.36% (220/6,557 例) であった。
 主な副作用はしみる・眼刺激(2.61%)、眼瞼炎(0.27%)、眠気(0.27%)等である。
 [承認時迄の調査：4.02% (15/373 例) 使用成績調査：3.32% (205/6,184 例)]
 (再審査結果終了時までの集計)

I-3. 製品の製剤学的特性

特になし

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画(RMP)	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件 該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項 該当しない

I-6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

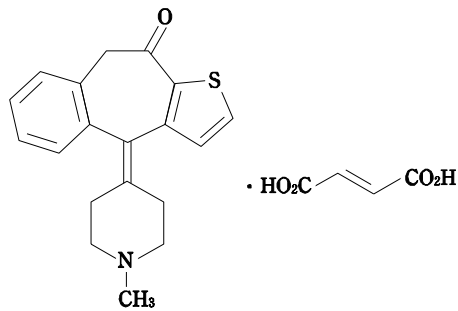
II-1. 販売名

- (1) 和名 ザジテン®点眼液 0.05%
- (2) 洋名 Zaditen® Ophthalmic 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)
- (3) ステム 該当しない

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₉H₁₉NOS · C₄H₄O₄
分子量 : 425.50

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

4-(1-Methylpiperidin-4-ylidene)-4*H*-benzo [4,5] cyclohepta [1,2-*b*] thio-phen-10(9*H*)-one monofumarate (IUPAC)

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : HC20-511 (治験番号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

吸湿性はみられない。

(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（99.5）(1)の混液、0.1mol/L 塩酸で滴定]

(6) 分配係数

クロロホルム/0.1mol/L 塩酸	1.2:1
1-オクタノール/0.1mol/L 塩酸	0.7:1
クロロホルム/0.05mol/L リン酸緩衝液(pH6.8)	>100:1
1-オクタノール/0.05mol/L リン酸緩衝液(pH6.8)	>100:1

(7) その他の主な示性値

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)

		logε	E 1% 1 cm
吸収極大波長 (nm)	297	4.15	333
吸収極小波長 (nm)	257	3.68	113

Ⅲ-2. 有効成分の各種 条件下における 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/遮光	密栓	27 ヶ月	規格内
苛酷試験	40℃/相対湿度 75%	ガラス瓶・開栓	4 ヶ月	規格内
	50℃/相対湿度 75%	ガラス瓶・開栓	2 ヶ月	規格内
	窓側入射光	ポリ袋	1 ヶ月	規格内
	室内散光	ポリ袋	3 ヶ月	規格内

測定項目 外観、におい、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認 試験法、定量法

確認試験法

- 1) 硫酸塩の定性反応（酸素フラスコ燃焼法）
- 2) 紫外可視吸光度測定法
- 3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

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	点眼剤																						
(2) 製剤の外観及び性状	無色～微黄色澄明の無菌に製した水性点眼液																						
(3) 識別コード	該当しない																						
(4) 製剤の物性	pH:4.8～5.8 浸透圧比:0.7～1.0 (生理食塩液対比)																						
(5) その他	該当しない																						
IV-2. 製剤の組成																							
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	有効成分の含量：1mL中にケトチフェンフマル酸塩 0.69mg(ケトチフェンとして 0.50mg)を含有する。 添加剤：ベンザルコニウム塩化物、グリセリン、水酸化ナトリウム、塩酸																						
(2) 電解質等の濃度	該当しない																						
(3) 熱量	該当しない																						
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	該当しない																						
IV-4. 力価	該当しない																						
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	該当しない																						
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">試験</th> <th style="width: 25%;">保存条件</th> <th style="width: 25%;">保存期間 又は光照射量</th> <th style="width: 25%;">結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>室温</td> <td>39 ヶ月</td> <td>規格内</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">苛酷試験</td> <td>40℃/相対湿度 75%</td> <td>6 ヶ月</td> <td>規格内</td> </tr> <tr> <td>50℃</td> <td>8 週間</td> <td>規格内</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">光安定性試験</td> <td>白色蛍光灯</td> <td>60 万ルクス照射</td> <td>規格内</td> </tr> <tr> <td>近紫外線</td> <td>24 時間照射</td> <td>規格内</td> </tr> </tbody> </table> <p>測定項目 性状、pH、浸透圧比、確認試験、不溶性異物、無菌、含量 (%)</p>	試験	保存条件	保存期間 又は光照射量	結果	長期保存試験	室温	39 ヶ月	規格内	苛酷試験	40℃/相対湿度 75%	6 ヶ月	規格内	50℃	8 週間	規格内	光安定性試験	白色蛍光灯	60 万ルクス照射	規格内	近紫外線	24 時間照射	規格内
試験	保存条件	保存期間 又は光照射量	結果																				
長期保存試験	室温	39 ヶ月	規格内																				
苛酷試験	40℃/相対湿度 75%	6 ヶ月	規格内																				
	50℃	8 週間	規格内																				
光安定性試験	白色蛍光灯	60 万ルクス照射	規格内																				
	近紫外線	24 時間照射	規格内																				
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない																						
IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	該当資料なし																						
IV-9. 溶出性	該当しない																						

IV-10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない
(2) 包装	5mL×10本
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	キャップ：ポリプロピレン ボトル：ポリエチレン 中栓：ポリエチレン
IV-11. 別途提供される資材類	特になし
IV-12. その他	特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能 又は 効果
アレルギー性結膜炎

V-2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常 1 回 1~2 滴を 1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当情報なし

V-4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子 18 名を 6 群(1 群 3 例)に分け、0.05%、0.1%ケトチフェンフマル酸塩点眼液(0.05%HC、0.1%HC)、同点眼液基剤(試験薬剤よりケトチフェンを除いたもの、HC 基剤)ならびに 2%クロモグリク酸ナトリウム点眼液(DSCG)を 1 回 2 滴、1 日 4 回点眼し安全性を確認した上で 1 日 4 回 7 日間点眼試験を行った。

点眼薬剤・濃度

群	点眼薬剤		例数
	左眼	右眼	
A	HC 基剤	0.05%HC	3
B	0.05%HC	HC 基剤	3
C	HC 基剤	0.1%HC	3
D	0.1%HC	HC 基剤	3
E	HC 基剤	DSCG	3
F	DSCG	HC 基剤	3

その結果、1 日 4 回点眼試験では、自覚症状として一過性の「しみる」という訴えが 0.1%HC 群で多く見られたが、0.05%HC 群では HC 基剤群、DSCG 群と同程度であった。

1 日 4 回 7 日間点眼試験では、0.1%HC 群で「しみる」という訴えが 0.05%HC 群、DSCG 群に比べ多かったが、0.05%HC 群では DSCG 群とほぼ同程度であった。他覚所見では各群ともに異常所見は認められず、眼圧、角膜内皮細胞、角膜厚、知覚などにも変化はみられなかった⁴⁾。

注) ザジテン点眼液 0.05%の「アレルギー性結膜炎」に対する用法及び用量は、「通常 1 回 1~2 滴を 1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。」である。

(3) 用量反応探索試験

総症例 29 例（アレルギー性結膜炎 26 例、春季カタル 2 例、その他 1 例）を対象に 0.025%または 0.05%ケトチフェンフマル酸塩点眼液を 1 回 1～2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）、原則として 4 週間点眼した。その結果、全般改善度では、改善以上の判定が 0.05%液では 85%で得られたのに対し 0.025%液では 23%で、0.05%液が有意に高い改善率を示した。副作用、臨床検査値異常は両剤ともに試験期間中 1 例も認められなかった。有効性、安全性を総合判断した有用性評価では 0.05%液が 0.025%液に比べ有意に高い評価を得たことから 0.05%液が 0.025%液に比べ優れていると考えられた²⁾。

注) ザジテン点眼液 0.05%の効能または効果はアレルギー性結膜炎である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

アレルギー性結膜炎患者（262 例）を対象に 0.05%ケトチフェンフマル酸塩点眼液（128 例）又はクロモグリク酸ナトリウム点眼液（134 例）を 1 回 1～2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕方および就寝前）、4 週間点眼した二重盲検比較試験において、全般改善度は本剤群 66%、クロモグリク酸ナトリウム点眼液群 63%で両群間に有意差は認められなかった。また本剤投与群に副作用は認められなかった²⁵⁾。

2) 安全性試験

アレルギー性結膜炎患者 123 例、春季カタル 31 例、有効性除外症例 42 例を対象に 0.05%ケトチフェンフマル酸塩点眼液を 4 週間、1 回 1～2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼した結果、総投与症例 196 例において副作用が発現した症例は 14 例（7.1%）であった。副作用の内訳は点眼時しみる、点眼時刺激感が各 3 例、点眼時眼痛、充血と腫脹が各 2 例、眼瞼炎、眠気、眠気と全身倦怠感、充血と搔痒感が各 1 例であった。副作用発現例 14 症例中、点眼時しみる、点眼時刺激感、眠気と全身倦怠感および眠気の計 4 例はそのまま点眼を継続したが、残りの症例は点眼を中止した。中止した 10 症例はいずれも点眼を中止後症状は消失または改善した¹⁾。

注) ザジテン点眼液 0.05%の効能または効果はアレルギー性結膜炎である。

アレルギー性結膜炎患者 17 例を対象に 0.05%ケトチフェンフマル酸塩点眼液を 3 ヶ月以上、1 回 1～2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼し、少なくとも月 1 回来院させ経過観察を行った結果、1 例に軽度の眠気がみられたがその他の副作用、臨床検査値異常は 1 例も認められなかった。また、I 型アレルギーの確認のない 2 例を除いた 15 例中 11 例（73%）に改善以上の総合効果を認め、ケトチフェンフマル酸塩点眼液はアレルギー性結膜炎の治療に長期使用可能で有用な薬剤と判断された³⁾。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

アレルギー性結膜炎 6,125 例の有効率 [(著明改善+改善)/(合計-判定不能)×100] は、74.7%(4,564/6,108)であり、承認時までの調査の有効率 71.9%(192/267)と同程度であった。有効性の判定は主治医の判定による全般改善度(著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能の6段階)を指標とした。

	総症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化
使用成績調査	6,108	924 (15.1)	3640 (59.6)	1208 (19.8)	296 (4.8)	40 (0.7)
承認時までの調査	267	51 (19.1)	141 (52.8)	47 (17.6)	20 (7.5)	8 (3.0)

()内は% 調査期間：1991年3月29日～1997年3月28日

病態別の有効率は、季節性が 82.6% (1103/1336)、通年性が 72.6% (1449/1996) で、通年性のアレルギー性結膜炎でやや低かった。通年性のアレルギー性結膜炎では、複数の抗原で感作され、前治療薬を含む治療効果が不十分で罹病期間が長いとの要因が認められ、本剤による治療でもこれらの要因が重なって投与期間、総投与回数が増加し、有効率が低くなったと考えられた。

臨床症状別改善度では、最も訴えの多かったそう痒感に対する改善度は 71.9% であった。他覚所見では結膜の充血、浮腫及び角膜症状に対する効果が認められたが、結膜濾胞や乳頭増殖に対する改善度は低値だった。

	使用成績調査			承認時迄の調査		
	症例数	著明改善・改善	有効率 (%)	症例数	著明改善・改善	有効率 (%)
そう痒感	5855	4212	71.9	112	77	68.8
眼脂	316	267	68.7	65	38	58.5
流涙	2329	1515	65.1	5	35	68.6
羞明	1261	834	66.1			
異物感	2785	1734	62.3	59	39	66.1
眼痛	956	62	68.2			
眼球結膜充血	4197	2594	61.8	83	46	55.4
眼球結膜浮腫	2090	1322	63.3			
眼瞼結膜充血	5085	2769	54.5	105	45	42.9
眼瞼結膜浮腫	2857	1629	57.0			
眼瞼結膜濾胞	354	392	38.1			
眼瞼結膜乳頭	2172	72	36.0			
角膜潰瘍	58	39	67.2			
角膜糜爛	373	223	59.8			
輪部病変	304	193	63.5			

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	クロモグリク酸ナトリウム(DSCG)、ペミロラストカリウム、トラニラスト、イブジラスト、アシタザノラスト水和物、レボカバスチン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩 注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。
VI-2. 薬理作用	ケトチフェンフマル酸塩は、肥満細胞からのメディエーター遊離を抑制し、ヒスタミン H1 受容体への結合を遮断することで抗アレルギー作用及び抗ヒスタミン作用を示す。 抗原刺激により B 細胞で産生・放出された IgE は、肥満細胞上の受容体に結合する。 その後のアレルゲンの再曝露で受容体と結合した IgE がアレルゲン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。ヒスタミンが血管や三叉神経のヒスタミン H1 受容体に結合すると、アレルギー性結膜炎では、眼の充血、結膜浮腫、そう痒感などが起こる。ケトチフェンフマル酸塩は、肥満細胞からのメディエーターの遊離を抑制し、ヒスタミンの H1 受容体への結合を遮断することでアレルギー性結膜炎の症状発現を防止する。
(1) 作用部位・作用機序	<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⁵⁾。 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>)^{5,7)}。 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⁸⁾、ヒヒ⁹⁾)。 *SRS-A (Slow Reacting Substance of Anaphylaxis) は、現在ではロイコトリエン (LTC4、LTD4、LTE4) の複合物であることが知られている。</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。⁵⁾</p> <p>(3)動物結膜炎モデルにおける作用 動物結膜炎モデルにおいてケトチフェンは IgE 結膜炎(ラット、モルモット、点眼)及び Compound48/80 誘発結膜炎を抑制する(ラット、点眼)。¹⁰⁾</p> <p>抗原誘発により結膜炎症状とともに好酸球、好中球の結膜浸潤がみられるが、ケトチフェンはこれを抑制する(モルモット、点眼)。¹¹⁾</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 ⁵⁾	ラット	i.v. p.o.	ED50:0.3mg/kg ED50:5.1mg/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 ⁵⁾	ラット	i.v.	ED50:0.023mg/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 ⁵⁾	モルモット	s.c.	ED50:3.6µg/kg	アナフィラキシーショックを防止した。
遊離抑制作用 メデイエーター	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 ⁵⁾¹²⁾	ラット (腹腔肥満細胞) (皮膚肥満細胞)	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i>	56~560µg/mL 62.5~1,000µg/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 ⁷⁾	ヒト白血球 (好塩基球・好中球)	<i>in vitro</i>	10-100µg/mL	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 ⁵⁾	ラット	i.v. p.o.	ED50:0.23 mg/kg ED50:0.23mg/kg	抑制した。 抑制した。
	ヒスタミン吸入による気管支収縮に対して ⁵⁾	モルモット	p.o.	ED50:0.032mg/kg	用量依存的に抑制した。
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 ⁸⁾⁹⁾	モルモット	i.v.	0.1、1 mg/kg	好酸球の肺への集積を著しく抑制した。
		ヒヒ	i.v.	1mg/kg	
	抗原による好酸球脱顆粒に対して ¹³⁾	アレルギー患者 (好酸球)	<i>in vitro</i>	0.1mg/mL 前処置	好酸球の脱顆粒を抑制した。
動物結膜炎モデルにおける作用	IgE誘発に対して ¹⁰⁾	ラット	Eye drops	ID50:0.19µg/site	用量依存的に抑制した。
		モルモット	Eye drops	ID50:6.7µg/site	
	Compound 48/80誘発に対して ¹⁰⁾	ラット	Eye drops	ID50:0.78µg/site	用量依存的に抑制した。
抗原による結膜内の好酸球・好中球浸潤に対して ¹¹⁾	モルモット	Eye drops	20µL/日	好酸球・好中球の浸潤を有意に抑制した。	

(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

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

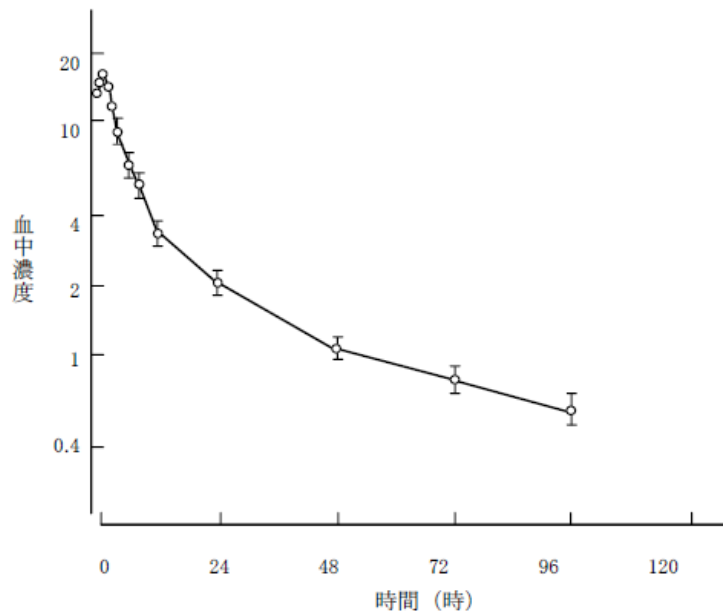
(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

該当資料なし

<参考>

ラットにおいて ^{14}C -ケトチフェンフマル酸塩点眼投与後の血液中濃度は下図に示すとおりで、投与後 45 分に最高血液中濃度(16.3ng/mL)を示した後、12 時間までは比較的速やかに、12 時間以後はゆっくりと消失し、120 時間後には測定限界(0.45ng/mL)以下となった。また、薬動学的解析の結果、 α 相の半減期は約 3 時間、 β 相の半減期は約 43 時間であった¹⁶⁾。

ラットにおける ^{14}C -ケトチフェンフマル酸塩点眼投与時の血液中濃度推移
<放射能測定値をケトチフェンフマル酸塩に換算>
(ng.eq.of ketotifen fumarate/mL)



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当しない

VII-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) 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) その他	該当資料なし
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
VII-4. 吸収	該当資料なし
VII-5. 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	<p>該当資料なし</p> <p><参考> 胎盤関門を通過する。胎仔中には母体血中濃度に比例して同程度にみられる(ラット：経口)。</p>
(3) 乳汁への移行性	<p>該当資料なし</p> <p><参考> ラットに経口投与したとき、ケトチフェンフマル酸塩は母乳中へ移行する。血清中濃度よりやや高値であった(ラット：経口)。</p>
(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	<p>該当資料なし</p> <p><参考> ¹⁴C-ケトチフェンフマル酸塩をウサギに 1 回点眼投与し、眼組織及び血中への移行性を検討した。眼組織における濃度は投与後 15 分に最高値を示した。最も高い濃度を示したのは角膜(上皮)で、次いで結膜、角膜(内皮及び実質)、虹彩、強膜(前部)、毛様体、外眼筋、前房水の順であった。他の眼組織中の平均滞留時間が 3 時間以下であるのに比べ、結膜では平均滞留時間が 5.7 時間と長い値を示した¹⁷⁾。</p> <p>点眼投与によっても血中への移行がみられたが低値であった。頻回投与した場合の定常状態における血中濃度は、結膜中の濃度の 1/70 程度と予測された¹⁷⁾。</p>
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
VII-6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	<p>該当資料なし</p> <p><参考> N-oxide、N-脱メチル化及びグルクロン酸抱合体が主要代謝物である(ラット、イヌ、ウサギ、サル:経口)。</p>
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	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) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
VII-7. 排泄	<p>該当資料なし</p> <p><参考> ラットにおいて ¹⁴C-ケトチフェンフマル酸塩点眼投与後 24 時間までに 6.99% が尿中へ、56.51% が糞中へ排泄された。120 時間までに 9.78% が尿中へ 83.28% が糞中へ排泄され、ケージ洗液中の 2.00% と合わせ投与量の 95.06% が回収された¹⁶⁾。</p>
VII-8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
VII-9. 透析等による除去率	<p>腹膜透析：該当資料なし</p> <p>血液透析：該当資料なし</p> <p>直接血液灌流：該当資料なし</p>
VII-10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
VII-11. その他	特になし

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	設定されていない				
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> </div> <p>（解説） 2.1 本剤の成分（有効成分、添加剤）に対し過敏症の既往歴のある患者への投与は避けること。</p> <p>ザジテン点眼液 0.05%の成分</p> <table border="1"> <tr> <td>有効成分</td> <td>ケトチフェンフマル酸塩</td> </tr> <tr> <td>添加剤</td> <td>ベンザルコニウム塩化物、グリセリン、水酸化ナトリウム、塩酸</td> </tr> </table>	有効成分	ケトチフェンフマル酸塩	添加剤	ベンザルコニウム塩化物、グリセリン、水酸化ナトリウム、塩酸
有効成分	ケトチフェンフマル酸塩				
添加剤	ベンザルコニウム塩化物、グリセリン、水酸化ナトリウム、塩酸				
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	設定されていない				
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	設定されていない				
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	設定されていない				
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意					
(1) 合併症・既往歴等のある患者	設定されていない				
(2) 腎機能障害患者	設定されていない				
(3) 肝機能障害患者	設定されていない				
(4) 生殖能を有する者	設定されていない				
(5) 妊婦	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。</p> </div>				
(6) 授乳婦	設定されていない				
(7) 小児等	設定されていない				
(8) 高齢者	設定されていない				
VIII-7. 相互作用					
(1) 併用禁忌とその理由	設定されていない				
(2) 併用注意とその理由	設定されていない				

Ⅷ-8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	眼瞼炎、眼瞼皮膚炎、 そう痒感	-	発疹、眼部腫脹、眼瞼 浮腫、顔面浮腫
眼	結膜充血、刺激感	角膜びらん	眼痛、霧視、眼乾燥、 結膜炎、羞明
その他	眠気	-	頭痛、口渇

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ザジテン点眼液 0.05%承認時まで及び再審査終了時までの集計

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (91.3.29～97.3.28)	計
調査症例数	373	6,184	6,557
副作用発現症例数	15	205	220
副作用発現件数	19	225	244
副作用発現症例率	4.02%	3.32%	3.36%
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	1(0.27)	14(0.23)	15(0.23)
接触(性)皮膚炎	-	7(0.11)	7(0.11)
眼瞼そう痒感	1(0.27)	7(0.11)	8(0.12)
視覚障害	11(2.95)	181(2.93)	192(2.93)
びまん性表層角膜炎	-	1(0.02)	1(0.02)
眼痛	2(0.54)	2(0.03)	4(0.06)
結膜充血	3(0.80)	4(0.06)	7(0.11)
しみる、眼刺激	6(1.61)	165(2.67)	171(2.61)
眼の乾燥感	-	1(0.02)	1(0.02)
眼瞼炎	1(0.27)	17(0.27)	18(0.27)
べたつき感	-	1(0.02)	1(0.02)
精神障害	3(0.80)	15(0.24)	18(0.27)
眠気	3(0.80)	15(0.24)	18(0.27)
血管(心臓外)障害	-	1(0.02)	1(0.02)
眼瞼発赤	-	1(0.02)	1(0.02)
一般的全身障害	3(0.80)	4(0.06)	7(0.11)
眼瞼腫脹	2(0.54)	2(0.03)	4(0.06)
眼瞼浮腫	-	2(0.03)	2(0.03)
全身けん怠感	1(0.27)	-	1(0.02)

患者背景別副作用発現状況

安全性に影響を与えると考えられる要因として、性別、年齢別、小児別、高齢者別、使用理由別、一日平均投与回数別、一日平均投与回数別・年齢別、総投与回数別・年齢別、投与期間別、併用薬剤有無別及び内訳別、合併症有無別及び内訳別、体質別、投与前重症度別、病態別の15項目について集計・解析(χ^2 検定)を行った結果、小児別、合併症有無別で有意差が認められた。

小児では15歳未満の症例の副作用発現率が15歳以上の症例に比べ低く、その原因として小児は「しみる・眼刺激」などの自覚症状を訴えにくいためと考えられた。

合併症有無別では合併症「有」の症例の副作用発現率が合併症「無」の症例に比べ高く、その原因として結膜疾患の合併症例で副作用発現症例率が高かったことが考えられた。これは結膜疾患の合併症例では副作用症状と併発症状の区別が困難であり、結果的に副作用発現症例率が高くなったと考えられた。

患者背景別要因		症例数	副作用発現			備考
			症例数	件数	症例率 (%)	
小児別	15歳未満	1137	26	27	2.29	4.596[1], p=0.032*
	15歳以上	5,047	179	198	3.55	
合併症別	無	4,178	125	134	2.99	有無別 4.196[1], p=0.041*
	有	2,006	80	91	3.99	
	眼疾患	1,489	56	63	3.76	
	結膜疾患	96	5	5	5.21	
	眼瞼疾患	348	15	18	4.31	
	角膜疾患	108	0	0	0.00	
	結膜・眼瞼・角膜重複疾患	78	4	4	5.13	
	涙器・涙道疾患	78	2	2	2.56	
	その他	949	37	41	3.90	
	全身疾患	826	39	43	4.72	
	肝疾患	13	0	0	0.00	
	腎疾患	19	1	1	5.26	
	皮膚疾患	220	13	15	5.91	
	鼻疾患	305	14	17	4.59	
その他	338	15	15	4.44		

検定結果: χ^2 値〔自由度〕、p値 * : p<0.05

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開眼して結膜囊内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・ベンザルコニウム塩化物により、ソフトコンタクトレンズを変色させることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装着している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼15分以上経過後に再装用すること²⁶⁾。

(解説)

・点眼時に容器の先端が眼や周囲の組織に触れると、眼脂や雑菌等により本剤が汚染され、細菌汚染された点眼剤の使用により眼に重篤な障害を起し、さらには視力障害を引き起こすおそれがある。

・涙嚢部の圧迫を行うことにより、本剤の鼻涙管への流出による鼻粘膜からの吸収を防ぎ、全身性の副作用発現の可能性を軽減するとともに、眼内移行を増加させ本剤の有効性を高めることができると考えられる。

・一般的に、点眼するとその薬剤は結膜囊に溜まる。複数の点眼剤を短い間隔で点眼すると、初めに点眼された薬剤が後に点眼された薬剤により、結膜囊から洗い流され、薬剤の有効性が低下する可能性が考えられる。本剤の他に点眼剤を併用する場合には、5分以上間隔をあける必要がある。

・ベンザルコニウム塩化物を含有する点眼剤に共通の注意事項である。本剤の添加剤であるベンザルコニウム塩化物による過敏症が一般的に知られている。ソフトコンタクトレンズを装用したまま点眼すると、点眼剤に含まれているベンザルコニウム塩化物がソフトコンタクトレンズ内に吸着されるとの報告²⁶⁾があるため、ソフトコンタクトレンズを装用したまま本剤を点眼することは避けること。点眼に際しては、コンタクトレンズをはずしてから点眼し、コンタクトレンズを再度装用する場合には、点眼後15分以上間隔をあけること。

なお、点眼後は接触皮膚炎が起こることがあり、頬に涙が流れたように境界明瞭な線状の紅斑が現れた症例の報告もある²⁴⁾。点眼液が眼瞼皮膚等については、すぐにふき取る必要がある。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-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) 安全性薬理試験

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。

中枢作用

自発脳波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。

呼吸・循環器

気道分泌、呼吸、血圧、心拍数、心電図、摘出心、血流量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。

末梢神経

- ・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及び神経節、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はみられなかった。
- ・角膜反射の抑制がみられた。

消化器

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。

ヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン、ブラディキニンに対して

- ・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べきわめて弱かった。
- ・ブラディキニンに対して拮抗作用はみられなかった。

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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性¹⁹⁾ [LD₅₀ 値(mg/kg)]

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
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

亜急性毒性¹⁹⁾

ラット(4・10・25・60・150 mg/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た。

	慢性毒性 ²⁰⁾ 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た。
(3) 遺伝毒性試験	該当資料なし
(4) がん原性試験	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。
(5) 生殖発生毒性試験	生殖試験 ²¹⁾ ラット(0.1・1・10・30mg/kg 経口) 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ならびに仔の発達に及ぼす影響は認められなかった。
(6) 局所刺激性試験	点眼投与試験(ウサギ) ^{22)・23)} ① 単回投与(0.1・0.2・0.4・0.8% 0.1mL・1回) ケトチフェンとして0.1%では眼刺激は認められなかった。0.2～0.8%では濃度依存的な刺激が認められたが、その刺激はわずかなものであった。 ② 頻回投与(0.05・0.2・0.8%、30分毎15回・1回0.05mL) 濃度依存的な刺激が認められたが、最高濃度である0.8%においてもその刺激はわずかなものであった。 ③ 4週間連続投与(0.05・0.2・0.8%、1日4回・1回0.05mL) 0.8%では連続投与による刺激の増強が認められたが、0.2%以下では刺激の増強は認められなかった。 ④ 13週間連続投与(0.05・0.2・0.8%、1日4回・1回0.05mL) 0.2%以上では刺激の増強が認められたが、0.05%では刺激はほとんどみられず組織学的にも眼組織に対する障害性は認められなかった。
(7) その他の特殊毒性	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IgG抗体及びIgE抗体の産生はみられず、抗原性発現に関与しないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製剤：該当しない 有効成分：毒薬（内用剤、点眼剤及び点鼻剤を除く）									
X-2. 有効期間	使用期限：39 ヶ月									
X-3. 包装状態での貯法	室温保存									
X-4. 取扱い上の注意	該当しない									
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：なし くすりのしおり：あり									
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬： ザジテンカプセル 1mg、ザジテンドライシロップ 0.1%、ザジテンシロップ 0.02%、ザジテン点鼻液 0.05%、ケトチフェン点眼液 0.05%「日医工」等 同効薬： クロモグリク酸ナトリウム(DSCG)、ペミロラストカリウム、トラニラスト、イブジラスト、アシタザノラスト水和物、レボカバスチン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩等									
X-7. 国際誕生年月日	1977年10月15日									
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	ザジテン点眼液 0.05% 製造販売承認年月日：2007年7月24日 承認番号：21900AMX01049000 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 ザジテン点眼液（旧販売名） 販売開始年月日：1991年7月1日 <参考> ザジテン点眼液（旧販売名） 製造販売承認年月日：1991年3月29日 承認番号：20300AMZ00247000 薬価基準収載年月日：1991年5月24日									
X-9. 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									
X-10. 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：1999年3月3日（医薬発第239号） 再審査結果は下表の通りで、効能・効果、用法・用量とも承認時と変更なし。									
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 40%;">再審査結果</th> <th style="width: 45%;">承認時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>効能・効果</td> <td>アレルギー性結膜炎</td> <td>アレルギー性結膜炎</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>通常1回1～2滴を1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。</td> <td>通常1回1～2滴を1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。</td> </tr> </tbody> </table>		再審査結果	承認時	効能・効果	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	用法・用量	通常1回1～2滴を1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。	通常1回1～2滴を1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。
	再審査結果	承認時								
効能・効果	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎								
用法・用量	通常1回1～2滴を1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。	通常1回1～2滴を1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。								
X-11. 再審査期間	1991年3月29日～1997年3月28日（終了）									

X-12. 投薬期間制限に関する情報 | 厚生労働省告示第 107 号（2006 年 3 月 6 日付）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 コード
ザジテン®点眼液 0.05%	1319730Q1249	1319730Q1249	1022223020105	620006425

X-14. 保険給付上の注意 | 該当しない

XI. 文献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|--|------------|
| 1) 三国郁夫ほか：臨床医薬 1988; 4(12): 2371-2383 | [20170233] |
| 2) 藤田善史ほか：臨床医薬 1989; 5(4): 709-721 | [20170234] |
| 3) 石崎道治ほか：Prog.Med. 1989; 9(5): 1625-1634 | [19896011] |
| 4) 中安清夫ほか：臨床医薬 1988; 4(12): 2357-2369 | [20190187] |
| 5) Martin, U. et al. : Arzneim.-Forsch. 1978; 28(5): 770-782
(PMID : 35171) | [19968279] |
| 6) 熊谷朗ほか：MEDICAL-SANDOZ 1980; 8(2): 87-93 | [19805004] |
| 7) 岸本真知子ほか：アレルギーの臨床 1984; 4(2): 149-151 | [19845173] |
| 8) Morley J. et al. : Agents Actions Suppl. 1988; 23: 187-194
(PMID : 3262989) | [20005949] |
| 9) Arnoux B. et al. : Am Rev Respir Dis. 1988; 137(4): 855-860
(PMID : 3354991) | [19968326] |
| 10) 山口武ほか：医薬品研究 1989; 20(1): 48-56 | [20190188] |
| 11) 石崎道治：アレルギー 1986; 35(12): 1149-1157 | [20170235] |
| 12) 赤星吉徳ほか：アレルギーの臨床 1985; 5(5): 401-404 | [19855456] |
| 13) Podleski W.K. et al. : Agents & Actions. 1984; 15 (3-4):
177-181 | [19968309] |
| 14) Martin UJ. et al. : Asthma seires (special issue Japan)
1984; 3-10 | [19965745] |
| 15) Page CP. et al. : Asthma series. 1985; 11(-): 17-23 | [19965755] |
| 16) 太田真一ほか：臨床医薬 1988; 4(11): 2173-2181 | [20190189] |
| 17) 太田真一ほか：臨床医薬 1988; 4(11): 2183-2191 | [19886140] |
| 18) 岡哲雄ほか：基礎と臨床 1979; 13(5): 1621-1642 | [19795011] |
| 19) 中島敏夫ほか：基礎と臨床 1979; 13(12): 4096-4114 | [19795010] |
| 20) 中島敏夫ほか：基礎と臨床 1979; 13(12): 4082-4095 | [19795009] |
| 21) 中島敏夫ほか：基礎と臨床 1979; 13(12): 4069-4081 | [19795008] |
| 22) 川崎一ほか：医薬品研究 1988; 19(5): 821-826 | [19886128] |
| 23) 川崎一ほか：医薬品研究 1988; 19(5): 827-838 | [19886129] |
| 24) 福田英嗣ほか：皮膚科の臨床 2007; 49(12): 1522-1523 | [20190190] |
| 25) 三国郁夫ほか：臨床評価 1989; 17(2): 275-297 | [20220309] |
| 26) Christensen MT. et al. : CLAO J. 1998; 24(4): 227-231
(PMID : 9800062) | [20161037] |

X I -2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2022年10月時点のZaditen点眼液の海外の主な国（米国、オーストラリア）での販売名、効能又は効果、用法及び用量等を一覧で記載した。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

アレルギー性結膜炎

6. 用法及び用量

通常1回1～2滴を1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

米国添付文書（2021年12月改訂）

会社名：Alcon Laboratories, Inc.

承認年月日：2012年12月21日

販売名：ZADITOR・ketotifen fumarate ophthalmic solution 0.035%

剤形・規格：Eye Drops 5mL

ketotifen (0.025%)(equivalent to ketotifen fumarate 0.035%)

効能又は効果：

Use：Temporarily relieves itchy eyes due to pollen, ragweed, grass, animal hair and dander.

用法及び用量：

Directions：

Adults and children 3 years of age and older: Put 1 drop in the affected eye(s) twice daily, every 8-12 hours, no more than twice per day.

Children under 3 years of age: Consult a doctor

オーストラリア添付文書（2021年1月改訂）

会社名：Novartis Pharmaceutical Australia Pty Limited

承認年月：2007年4月17日

販売名：ZADITEN (KETOTIFEN) EYE DROPS SOLUTION

剤形・規格：2.5 mL and 5 mL

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Zaditen is a sterile ophthalmic solution containing ketotifen for topical administration to the eye.

Each 1.0 mL contains 345 µg ketotifen fumarate corresponding to 250 µg ketotifen.

効能又は効果

4.1 THERAPEUTIC INDICATIONS

Symptomatic short term treatment of seasonal allergic conjunctivitis in adults and children 3 years or older.

用法及び用量

4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION

Adults, elderly and children (age 3 and older): One drop of Zaditen into the conjunctival sac twice daily.

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年12月)	妊婦についての情報なし

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B1 (2021年1月)

<参考>オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項はないが、米国添付文書及びオーストラリア添付文書には以下の記載がある。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年12月)	Directions Children under 3 years of age: Consult a doctor
オーストラリア の添付文書 (2021年1月)	Paediatric use (Use in children under 3 years of age) Safety and effectiveness in pediatric patients below 3 years of age have not been established.

XIII. 備考

X III-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	
(1) 粉碎	該当しない
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当しない
X III-2. その他の関連資料	特になし

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1