

貯法：室温保存  
有効期間：3年

|      |               |               |
|------|---------------|---------------|
|      | シロップ0.02%     | ドライシロップ0.1%   |
| 承認番号 | 21900AMX01482 | 21900AMX01309 |
| 販売開始 | 1998年7月       | 1994年7月       |

## アレルギー性疾患治療剤

ケトチフェンフル酸塩シロップ・ドライシロップ

**ケトチフェンシロップ0.02%「NIG」**

**ケトチフェンドライシロップ0.1%「NIG」**

**Ketotifen Syrup · Dry Syrup**

### 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  
2.2 てんかん又はその既往歴のある患者 [9.1.1 参照]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

| 販売名  | ケトチフェンシロップ<br>0.02%「NIG」   | ケトチフェンドライシロップ<br>0.1%「NIG」                               |
|------|--|--|
| 有効成分 | 1mL中：<br>ケトチフェンフル酸塩<br>0.276mg<br>(ケトチフェンとして0.2mg)                                   | 1g中：<br>ケトチフェンフル酸塩<br>1.38mg<br>(ケトチフェンとして1mg)           |
| 添加剤  | 精製白糖、D-ソルビトール<br>液、パラオキシ安息香酸ブ<br>ロピル、パラオキシ安息香<br>酸メチル、リン酸水素ナト<br>リウム水和物、pH調節剤、<br>香料 | デキストリン、乳糖水和物、<br>白糖、ヒドロキシプロピル<br>セルロース、プロピレング<br>リコール、香料 |

#### 3.2 製剤の性状

| 販売名  | ケトチフェンシロップ<br>0.02%「NIG」 | ケトチフェンドライシロップ<br>0.1%「NIG」 |
|------|--------------------------|----------------------------|
| 色・性状 | 無色～微黄色透明の液               | 白色の細粒                      |
| pH   | 4.5～5.5                  | —                          |

### 4. 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・皮膚瘙痒症

### 6. 用法及び用量

#### 〈ケトチフェンシロップ0.02%「NIG」〉

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

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て経口投与する。

#### 〈ケトチフェンドライシロップ0.1%「NIG」〉

通常、小児には1日量0.06g/kg（ケトチフェンとして0.06mg/kg）を2回、朝食後及び就寝前に分け、用時溶解して経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1日量とし、1日2回、朝食後及び就寝前に分け、経口投与する。

| 年齢            | 1日用量                        |                               |               |
|---------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|
|               | ケトチフェンシロップ<br>0.02%「NIG」として | ケトチフェンドライ<br>シロップ0.1%「NIG」として | ケトチフェン<br>として |
| 6ヶ月以上<br>3歳未満 | 4mL                         | 0.8g                          | 0.8mg         |
| 3歳以上<br>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。

### 8. 重要な基本的注意

#### （効能共通）

8.1 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。

### 〈気管支喘息〉

8.2 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。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[2.2 参照]

#### 9.1.2 長期ステロイド療法を受けている患者

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。

#### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 9.5 妊婦

妊娠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。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

#### 9.7 小児等

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。[11.1 参照]

### 10. 相互作用

#### 10.2 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<br>(鎮静剤、催眠剤等) | 眠気、精神運動機能低下等を起こすことがある。 | いずれも中枢神経抑制作用を有するため。 |
| 抗ヒスタミン剤<br>アルコール      | アルコール性飲料の摂取を制限すること。    |                     |

### 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の適切な処置を行うこと。

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 痙攣、興奮（頻度不明）

乳児、幼児では特に注意すること。[9.7 参照]

##### 11.1.2 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、ALP、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。

#### 11.2 その他の副作用

|       | 0.1%～5%未満 | 0.1%未満           | 頻度不明                                  |
|-------|-----------|------------------|---------------------------------------|
| 泌尿器   | —         | —                | 頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等の膀胱炎様症状                 |
| 過敏症   | —         | 発疹、蕁麻疹           | 浮腫、多形紅斑                               |
| 精神神経系 | 眠気        | めまい、ふらつき、けん怠感、口渴 | 一過性の意識消失、頭痛、味覚異常、しびれ感、易刺激性、不眠、神経過敏、鎮静 |
| 消化器   | —         | 恶心、下痢、嘔吐、便秘      | 腹痛、胃部不快感、食欲不振、口内炎                     |
| 肝臓    | —         | AST、ALT、ALPの上昇   | LDH、γ-GTPの上昇                          |
| その他   | —         | 体重増加             | ほてり、鼻出血、動悸、月経異常                       |

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン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<sup>1)</sup>。

## 13. 過量投与

### 13.1 徴候、症状

傾眠、見当識障害、チアノーゼ、呼吸困難、発熱、錯乱、痙攣、頻脈、徐脈、低血圧、眼振、可逆性昏睡等。特に小児では、興奮性亢進、痙攣<sup>2)</sup>。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

#### 〈シロップ〉

14.1.1 他剤との配合は、できるだけ避けることが望ましい。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 シロップ

健康成人にケトチフェンシロップ10mL（ケトチフェンとして2mg）<sup>注1)</sup>を1回経口投与した場合の薬物動態は、次のとおりであり、ケトチフェンカプセル製剤とほぼ同じと推定された。

また、ケトチフェンシロップ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、血中からの消失が速いことが示された<sup>3)</sup>。

| Tmax (h) | Cmax (ng/mL) | AUC <sub>0-24</sub> (ng · h/mL) | T <sub>1/2</sub> (h) |
|----------|--------------|---------------------------------|----------------------|
| 2.8±0.4  | 5.62±0.52    | 62.20±8.06                      | 8.03±1.24            |

平均±標準誤差 (n=5)

#### 16.1.2 ドライシロップ

健康成人にケトチフェンドライシロップ2.0g（ケトチフェンとして2mg）<sup>注2)</sup>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。またドライシロップ製剤とシロップ製剤を比較した結果、生物学的同等性が認められた<sup>3)</sup>。

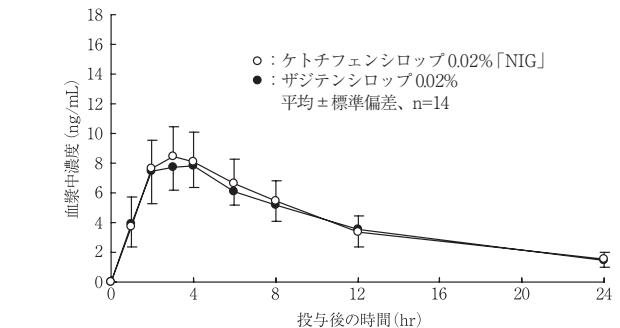
| Tmax (h) | Cmax (ng/mL) | AUC <sub>0-24</sub> (ng · h/mL) | T <sub>1/2</sub> β (h) |
|----------|--------------|---------------------------------|------------------------|
| 3.4      | 5.1          | 55.7                            | 6.2                    |

平均 (n=10)

#### 16.1.3 生物学的同等性試験

##### 〈ケトチフェンシロップ0.02%「NIG」〉

(1) ケトチフェンシロップ0.02%「NIG」とザジテンシロップ0.02%を、クロスオーバー法によりそれぞれ10mL〔ケトチフェンマル酸塩として2.76mg（ケトチフェンとして2mg）〕健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ケトチフェンマル酸塩濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>4)</sup>。



##### 薬物動態パラメータ

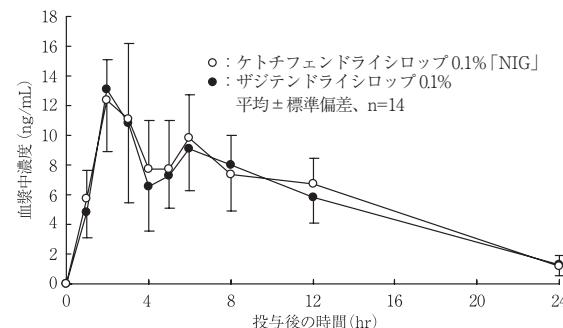
|                      | 投与量 (mg) | AUC <sub>0-24</sub> (ng · hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T <sub>1/2</sub> (hr) |
|----------------------|----------|----------------------------------|--------------|-----------|-----------------------|
| ケトチフェンシロップ0.02%「NIG」 | 2        | 97.5±20.8                        | 8.9±2.0      | 2.9±0.7   | 9.4±2.6               |
| ザジテンシロップ0.02%        | 2        | 95.7±16.8                        | 8.7±1.6      | 2.9±0.9   | 8.7±1.3               |

(平均±標準偏差、n=14)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

##### 〈ケトチフェンドライシロップ0.1%「NIG」〉

(2) ケトチフェンドライシロップ0.1%「NIG」とザジテンドライシロップ0.1%を、クロスオーバー法によりそれぞれ2g〔ケトチフェンマル酸塩として2.76mg（ケトチフェンとして2mg）〕健康成人男子に単回経口投与して血漿中ケトチフェン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>4)</sup>。



##### 薬物動態パラメータ

|                        | 投与量* (mg) | AUC <sub>0-24</sub> (ng · hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T <sub>1/2</sub> (hr) |
|------------------------|-----------|----------------------------------|--------------|-----------|-----------------------|
| ケトチフェンドライシロップ0.1%「NIG」 | 2         | 142.8±28.0                       | 15.0±3.0     | 2.9±1.4   | 5.8±2.2               |
| ザジテンドライシロップ0.1%        | 2         | 133.9±19.2                       | 15.2±2.3     | 2.9±1.4   | 6.1±2.0               |

\*ケトチフェンとしての投与量 (平均±標準偏差、n=14)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## 16.3 分布

ケトチフェンの蛋白結合率は約75%である<sup>3)</sup> (in vitro、ヒト血清、平衡透析法)。

## 16.4 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<sup>3), 5)</sup> (外国人のデータ)。

## 16.5 排泄

健康成人に<sup>14</sup>C-ケトチフェンを単回投与した時、投与120時間後までに放射能は尿中に71.1%、糞中に26.4%排泄された<sup>3)</sup> (外国人のデータ)。

また、ケトチフェンを小児患者に投与した場合、健康成人に比べ尿中への排泄は速やかに行われることが示唆された<sup>3)</sup>。

注1) ケトチフェンシロップ0.02%「NIG」の承認された7歳以上小児標準投与量は「1日10mL（ケトチフェンとして2.0mg）を2回に分け、経口投与する。」である。

注2) ケトチフェンドライシロップ0.1%「NIG」の承認された7歳以上小児標準投与量は「1日2.0g（ケトチフェンとして2.0mg）を2回に分け、用時溶解して経口投与する。」である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

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弱めさせる。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。

### 18.2 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<sup>6)</sup> (ラット)。

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>6), 7)</sup>、ヒト白血球中好塩基球・好中球<sup>8), 9)</sup>、ヒト肺<sup>10)</sup> in vitro)。また、抗SRS-A作用を有する<sup>9), 10)</sup> (モルモット気管支筋 in vivo、回腸 in vitro)。

### 18.3 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>6)</sup>。

### 18.4 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<sup>11), 12)</sup> (モルモット)。

### 18.5 好酸球に対する作用

PAFによる好酸球の肺への集積を防止する (モルモット<sup>12</sup>、ヒヒ<sup>13</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颗粒を防止する<sup>14)</sup> (in vitro)。

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>15) - 17</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>15)</sup>。

### 18.6 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>18) - 22</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ケトチフェンフル酸塩 (Ketotifen Fumarate)

化学名：4- (1-Methylpiperidin-4-ylidene) -4H -benzo [4,5]

cyclohepta [1,2-b] thiophen-10 (9H) -one

monofumarate

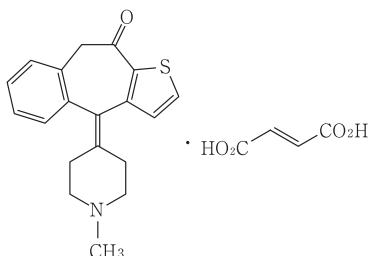
分子式：C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NOS · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：425.50

融点：約190°C (分解)

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。

化学構造式：



## 20. 取扱い上の注意

〈ドライシロップ〉

開封後は湿気を避けて保存すること。

## 22. 包装

〈ケトチフェンシロップ0.02%「NIG」〉

500mL [プラスチックボトル]

〈ケトチフェンドライシロップ0.1%「NIG」〉

100g [プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り]

## 23. 主要文献

- 1) Debelic, M. et al. : Dtsch. med. Wschr., 1981, 106 (50) , 1704-1707
- 2) Le Blaye, I. et al. : Drug Safety, 1992, 7 (5) , 387-392
- 3) 第十八改正日本薬局方 医薬品情報 JPD12021. じほう : 2021 : 255-256
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験
- 5) Kennedy, G. R. : Res. Clin. Forums, 1982, 4 (1) , 17-20
- 6) Martin, U. et al. : Arzneim.-Forsch. Drug Res., 1978, 28 (5) , 770-782
- 7) 赤星吉徳ほか：アレルギーの臨床, 1985, 5 (5) , 401-404
- 8) 熊谷 朗ほか：メディカルサンド, 1980, 8 (2) , 87-93
- 9) 岸本真知子ほか：アレルギーの臨床, 1984, 4 (2) , 149-151
- 10) Ney, U. M. et al. : Res. Clin. Forums, 1982, 4 (1) , 9-16
- 11) Mazzoni, L. et al. : Br. J. Pharmacol., 1985, 86 (S) , 571
- 12) Morley, J. et al. : Agents. Actions., 1988, 23 (S) , 187-194
- 13) Arnoux, B. et al. : Am. Rev. Respir. Dis., 1988, 137 (4) , 855-860
- 14) Podleski, W. K. et al. : Agents. Actions., 1984, 15 (3-4) , 177-181
- 15) 宮里 稔ほか：炎症, 1988, 8 (3) , 260-262
- 16) 笹本明義ほか：小児科臨床, 1986, 39 (11) , 3275-3281
- 17) 碇 久雄ほか：小児科臨床, 1989, 42 (3) , 589-600
- 18) 伊藤和彦ほか：薬理と治療, 1980, 8 (2) , 563-567
- 19) 山田政功ほか：アレルギーの臨床, 1984, 4 (2) , 137-140
- 20) 白井信郎ほか：耳鼻咽喉科展望, 1984, 27 (S1) , 107-114
- 21) 田中憲雄ほか：臨牀と研究, 1980, 57 (8) , 2712-2717
- 22) Giesen, H. K. et al. : Med. Welt, 1979, 30 (37) , 1359-1360

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

TEL (0120) 517-215

FAX (076) 442-8948

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

 **日医工岐阜工場株式会社**  
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21

\* 26.2 販売元

 **日医工株式会社**  
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21