2025年7月改訂（第17版）

日本標準商品分類番号
87449
87219

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

ホスホジエステラーゼ阻害剤
脳血管障害・気管支喘息改善剤
イブジラストカプセル

ケタス®カプセル10mg
KETAS® Capsules 10mg

剤形	カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1カプセル中にイブジラスト10mg含有
一般名	和名：イブジラスト（日局、ＪＡＮ） 洋名：Ibudilast（日局、ＪＡＮ）
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　1989年1月17日 薬価基準収載年月日　1989年4月14日 販売開始年月日　1989年5月24日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	杏林製薬株式会社　くすり情報センター TEL　0120-409-341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/

本ＩＦは2024年5月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
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してください。

(01)14987060003963

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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、ＩＦ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ＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ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ＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦ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ＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦ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（https://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ＩＦ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ＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ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．ＩＦとは

ＩＦ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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ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ＩＦ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ＩＦ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。

ＩＦ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．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦ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ＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ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、ＩＦ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、ＩＦ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、ＩＦ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

ＩＦ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。ＩＦ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ＩＦ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、ＩＦを活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

1．開発の経緯 1
2．製品の治療学的特性 1
3．製品の製剤学的特性 2
4．適正使用に関して周知すべき特性 2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
(1)承認条件 2
(2)流通・使用上の制限事項 2
6．ＲＭＰの概要 2

Ⅱ. 名称に関する項目 3

1．販売名 3
(1)和名 3
(2)洋名 3
(3)名称の由来 3
2．一般名 3
(1)和名(命名法) 3
(2)洋名(命名法) 3
(3)ステム(stem) 3
3．構造式又は示性式 3
4．分子式及び分子量 3
5．化学名(命名法)又は本質 3
6．慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ. 有効成分に関する項目 4

1．物理化学的性質 4
(1)外観・性状 4
(2)溶解性 4
(3)吸湿性 4
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点 4
(5)酸塩基解離定数 4
(6)分配係数 4
(7)その他の主な示性値 4
2．有効成分の各種条件下における安定性 4
3．有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ. 製剤に関する項目 6

1．剤形 6
(1)剤形の区別 6
(2)製剤の外観及び性状 6
(3)識別コード 6
(4)製剤の物性 6
(5)その他 6
2．製剤の組成 6
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 6
(2)電解質等の濃度 6
(3)熱量 6
3．添付溶解液の組成及び容量 7
4．力価 7
5．混入する可能性のある夾雑物 7
6．製剤の各種条件下における安定性 7
7．調製法及び溶解後の安定性 8
8．他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
9．溶出性 8
10．容器・包装 8
(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 8
(2)包装 8
(3)予備容量 8
(4)容器の材質 8
11．別途提供される資材類 8
12．その他 8

Ⅴ. 治療に関する項目 9

1．効能又は効果 9
2．効能又は効果に関連する注意 9
3．用法及び用量 9
(1)用法及び用量の解説 9
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 9
4．用法及び用量に関連する注意 10
5．臨床成績 11
(1)臨床データパッケージ 11
(2)臨床薬理試験 11
(3)用量反応探索試験 11
(4)検証的試験 12
(5)患者・病態別試験 12
(6)治療的使用 12
(7)その他 14

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 15

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 15
2．薬理作用 15
(1)作用部位・作用機序 15
(2)薬効を裏付ける試験成績 15
(3)作用発現時間・持続時間 16

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 17

1．血中濃度の推移 17
(1)治療上有効な血中濃度 17
(2)臨床試験で確認された血中濃度 17
(3)中毒域 17
(4)食事・併用薬の影響 17
2．薬物速度論的パラメータ 18
(1)解析方法 18
(2)吸収速度定数 18
(3)消失速度定数 18
(4)クリアランス 18
(5)分布容積 18
(6)その他 18
3．母集団(ポピュレーション)解析 18
(1)解析方法 18
(2)パラメータ変動要因 18
4．吸収 18
5．分布 18
(1)血液－脳関門通過性 18

(2)血液－胎盤関門通過性.....18
(3)乳汁への移行性.....19
(4)髄液への移行性.....19
(5)その他の組織への移行性.....19
(6)血漿蛋白結合率.....19
6．代謝.....19
(1)代謝部位及び代謝経路.....19
(2)代謝に関与する酵素(ＣＹＰ等)の分子種、寄与率.....19
(3)初回通過効果の有無及びその割合.....19
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....19
7．排泄.....20
(1)　排泄部位及び経路.....20
(2)　排泄率.....20
(3)　排泄速度.....20
8．トランスポーターに関する情報.....20
9．透析等による除去率.....20
10. 特定の背景を有する患者.....20
11. その他.....20

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目.....21

1．警告内容とその理由.....21
2．禁忌内容とその理由.....21
3．効能又は効果に関連する注意とその理由.21
4．用法及び用量に関連する注意とその理由.21
5．重要な基本的注意とその理由.....21
6．特定の背景を有する患者に関する注意.....21
(1)合併症・既往歴等のある患者.....21
(2)腎機能障害患者.....22
(3)肝機能障害患者.....22
(4)生殖能を有する者.....22
(5)妊婦.....22
(6)授乳婦.....22
(7)小児等.....22
(8)高齢者.....22
7．相互作用.....23
(1)併用禁忌とその理由.....23
(2)併用注意とその理由.....23
8．副作用.....23
(1)重大な副作用と初期症状.....23
(2)その他の副作用.....23
9．臨床検査結果に及ぼす影響.....28
10. 過量投与.....28
11. 適用上の注意.....29
12. その他の注意.....29
(1)臨床使用に基づく情報.....29
(2)非臨床試験に基づく情報.....29

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目.....30

1．薬理試験.....30
(1)薬効薬理試験.....30
(2)安全性薬理試験.....30
(3)その他の薬理試験.....30
2．毒性試験.....30
(1)単回投与毒性試験.....30
(2)反復投与毒性試験.....31
(3)遺伝毒性試験.....31
(4)がん原性試験.....31
(5)生殖発生毒性試験.....31
(6)局所刺激性試験.....31
(7)その他の特殊毒性.....31

Ⅹ. 管理的事項に関する項目.....32

1．規制区分.....32
2．有効期間.....32
3．包装状態での貯法.....32
4．取扱い上の注意.....32
5．患者向け資材.....32
6．同一成分・同効薬.....32
7．国際誕生年月日.....32
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.....33
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.....33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....34
11. 再審査期間.....34
12. 投薬期間制限に関する情報.....35
13. 各種コード.....35
14. 保険給付上の注意.....35

ⅩⅠ. 文献.....36

1．引用文献.....36
2．その他の参考文献.....37

ⅩⅡ. 参考資料.....38

1．主な外国での発売状況.....38
2．海外における臨床支援情報.....38

ⅩⅢ. 備考.....39

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.....39
(1)粉砕.....39
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....39
2．その他の関連資料.....41

略　語　集

なし（個別に各項目において解説する。）

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ケタス®（一般名：イブジラスト）は、杏林製薬において創製されたピラゾロピリジン系薬剤で、「気管支喘息」及び「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善」の適応を有する。

ピラゾロピリジン誘導体のスクリーニング中に、平滑筋に対して強い弛緩作用を示す化合物としてイブジラストは発見された。その作用を追求する過程でホスホジエステラーゼ阻害作用、ロイコトリエン・血小板活性化因子（PAF）に対する拮抗作用及びプロスタサイクリン（PGI_2）の作用増強作用を有することが判明した。

その後、気管支喘息及び脳血管障害の2つの領域で研究・開発を進めた結果、気管支喘息に対しては、気道攣縮、気道炎症の抑制作用のほかに気管支喘息患者に共通する気道過敏性の改善作用も認められ、臨床試験において有効性と安全性が確認された。一方、脳血管障害に対しては障害部位血流量の増加作用、また、抗血栓・血小板凝集塊解離作用が認められ、臨床試験において有効性と安全性が確認された。

1989年1月に「気管支喘息」及び「下記疾患に基づく自覚症状の改善－脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、動脈硬化症－」を効能・効果として承認された。

承認後に13,404例の使用成績調査を実施し、1995年4月に再審査申請を行い、1996年3月に再審査結果が通知された。1996年3月に再審査結果に基づき効能・効果の一部変更を申請し、1996年6月に「気管支喘息」及び「下記疾患に伴う慢性脳循環障害による自覚症状の改善－脳梗塞後遺症、脳出血後遺症－」とする承認を得た。

1999年1月に脳循環代謝改善薬の再評価指定に伴い、本剤も再評価指定を受け、「下記疾患に伴う慢性脳循環障害による自覚症状の改善－脳梗塞後遺症、脳出血後遺症－」の効能・効果についての再評価申請を行った。その結果、これまでの臨床試験結果から本剤は自覚症状のうち「めまい、しびれ感」に対しては有効性が示唆されているが、既存資料のみをもって医療上の有用性が十分に示されていると判断できないとされ、同年9月に新たに再評価指定を受け、医療上の有用性を再確認することとなった。このため、1999年10月に効能・効果の一部変更を申請し、同年11月に「気管支喘息」及び「下記疾患に伴う慢性脳循環障害によるめまい、しびれ感の改善－脳梗塞後遺症、脳出血後遺症－」とする承認を得て、めまい及びしびれ感の改善効果について国内市販後臨床試験（再評価試験）を実施した。

2000年1月12日厚生省告示第2号にて再評価指定され、2000年4月12日に再審査申請を行った。

2001年7月に再評価試験の結果に基づき効能・効果の一部変更を申請し、2001年9月に「気管支喘息」及び「下記疾患に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善－脳梗塞後遺症、脳出血後遺症－」とする承認を得た。

2001年12月に再評価結果通知に基づき効能・効果等の一部変更を申請し、2002年3月に「気管支喘息」及び「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善」とする承認を得た。

なお、上記2000年4月12日に行った再審査申請については、2003年6月24日に薬事法（昭和35年法律145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの再審査価結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) 気管支喘息

・PDE（ホスホジエステラーゼ）阻害作用を有し、特に好酸球のPDEを強く阻害する（*in vitro*）。

・気管支喘息に効果を示す。

（「Ⅴ. 治療に関する項目」及び「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(2) 脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善

・PDE（ホスホジエステラーゼ）に対する非選択的阻害作用を有する（*in vitro*）。

・慢性期脳梗塞患者における広義のめまい（めまい、ふらつき、立ちくらみ）を、治療開始時のいずれの重症度においても改善する。

（「Ⅴ. 治療に関する項目」及び「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(3) 副作用

重大な副作用として血小板減少及び肝機能障害、黄疸が注意喚起されている。

その他の副作用として、食欲不振、嘔気、腹痛、消化不良、腹部膨満感、下痢、AST、ALT、γ-GTP 上昇、めまい、頭痛、不眠、ぼっとする、発疹、そう痒感、心悸亢進、ほてり、倦怠感等が報告されている。

(「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」及び「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

カプセル剤の内容物として、白色の徐放性顆粒及び腸溶徐放性顆粒を含有する徐放性製剤である。

(「Ⅳ.1.(2)製剤の外観及び性状」の項参照)

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
ＲＭＰ	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

(2025 年 7 月 1 日時点)

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

6. ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1)和名
ケタス®カプセル10mg

(2)洋名
KETAS® Capsules 10mg

(3)名称の由来
商品名の由来は、下記のとおりである。
Kyorin's Epoch-making drug in the Treatment of Asthma and Stroke.

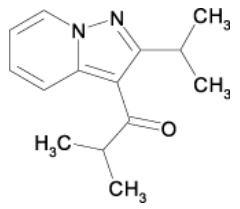
２．一般名

(1)和名(命名法)
イブジラスト（日局、ＪＡＮ）

(2)洋名(命名法)
Ibudilast（日局、ＪＡＮ、ｒ－ＩＮＮ）

(3)ステム(stem)
抗喘息・抗アレルギー薬（主作用が抗ヒスタミン作用でないもの）：-ast

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{14}H_{18}N_2O$
分子量：230.31

５．化学名(命名法)又は本質

1-[2-(1-Methylethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-methylpropan-1-one

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：KC-404

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は無水酢酸に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

本品を 40℃、各種相対湿度（53～100%RH）で 30 日間保存したが、ほとんど吸湿は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：54～58℃

(5) 酸塩基解離定数

解離しないので、pKa は存在しない。

(6) 分配係数

有機溶媒相	水相	分配係数
1-オクタノール	水	2.57×10^{3}
クロロホルム	水	2.40×10^{4}

(25℃)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

1) 各種条件下における安定性試験

イブジラスト

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃、60%RH	36 箇月	2 重のポリエチレンフイルム袋＋ファイバードラム	規格内
加速試験		40℃、75%RH	6 箇月	2 重のポリエチレンフイルム袋＋ファイバードラム	規格内
苛酷試験	加温	40℃	12 箇月	無色のガラス瓶に入れ密栓	規格内
		50℃	12 箇月	無色のガラス瓶に入れ密栓	規格内
	加温・加湿	40℃、75%RH	12 箇月	無色のガラス瓶に入れ開栓	規格内
		50℃、65%RH	6 箇月	無色のガラス瓶に入れ開栓	規格内
	光線照射	自然光下	30 日	無色透明の石英ガラス管に入れ密栓	規格内
		蛍光灯下（5000～8000lx）	90 日	シャーレに入れ開放	規格内

測定項目（長期保存試験、加速試験）：性状、純度試験、乾燥減量、定量
測定項目（苛酷試験）：性状、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、強熱残分、定量、分解物の確認

2) 強制分解による生成物

イブジラスト

溶液	保存条件	保存期間	保存形態	結果
水溶液	中性（水･メタノール混液*中）、100℃	5 時間	アンプル密閉	分解物を認めなかった

測定項目：分解物（規格設定せず）

＊：水・メタノール混液（1:1）

3．有効成分の確認試験法、定量法

1) 確認試験法

日本薬局方 イブジラストの確認試験による。

2) 定量法

日本薬局方 イブジラストの定量法による。

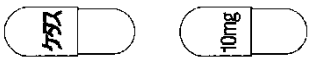
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

徐放性顆粒及び腸溶徐放性顆粒を含有する徐放性製剤の硬カプセル剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ケタス®カプセル 10mg
有効成分	1 カプセル中 日局 イブジラスト 10mg
剤形	3 号硬カプセル
色調	キャップ：白色 ボディ：白色
外形	表面　裏面  質量　約240mg
内容物	白色の徐放性顆粒及び腸溶徐放性顆粒を含有する徐放性製剤

(3) 識別コード

ケタス 10mg（薬物本体）、KP-305（包装）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ケタス®カプセル 10mg
有効成分	1 カプセル中 日局 イブジラスト 10mg
添加剤	カプセル内容物： 乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、マクロゴール 6000、塩化ナトリウム、含水二酸化ケイ素、メタクリル酸コポリマーL、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体： 酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

5．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6．製剤の各種条件下における安定性

ケタス®カプセル 10mg の安定性試験

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、60% RH	ポリエチレンボトル＋紙箱	48箇月	規格内
		25℃、75% RH	PTP包装*1	24箇月	規格内
加速試験		40℃、75% RH	PTP包装*1	12箇月	3箇月でカプセル内容物が微褐色を呈し規格外。 9箇月で分解物を検出した。 その他の項目は、規格内。
苛酷試験	加温	40℃	無包装	12箇月	1箇月で溶出が規格外。 その他の項目は規格内。
		50℃	無包装	3箇月	1箇月で溶出が規格外。 その他の項目は規格内。
	加温・加湿	40℃、75% RH	無包装	12箇月	6箇月でカプセル内容物が微褐色を呈し、溶出と共に規格外。 9箇月で分解物を検出した。 その他の項目は、規格内。
		50℃、75% RH	無包装	3箇月	1箇月で溶出が規格外。 1箇月で分解物を検出した。 3箇月でカプセル内容物が微褐色を呈し規格外。 その他の項目は規格内。
	光線照射	自然光下	無包装	100時間	規格内
			PTP包装*1	100時間	規格内
		蛍光灯下（7300～8400lx）	無包装	3箇月	規格内
			PTP包装*1	3箇月	規格内

測定項目：性状、確認試験、定量、製剤均一性試験、溶出試験*2、分解物の確認*2、*3

＊1：PTP 包装し、10 シート単位にアルミニウム箔に包み、紙箱に入れ保存
＊2：長期保存試験（25℃、60%RH）では実施せず
＊3：規格設定せず

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格第三部（医薬発第 0624005 号 平成 15 年 6 月 24 日）「イブジラスト徐放カプセル」の溶出試験による。

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

PTP 包装：100 カプセル［10 カプセル（PTP）×10］
500 カプセル［10 カプセル（PTP）×50］
バラ包装：500 カプセル［ポリ瓶、バラ］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔、ポリエチレン、ポリプロピレン
バラ包装：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
〇気管支喘息
〇脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善

［解説］

〈気管支喘息〉

一般臨床試験においてイブジラストは気管支喘息に対して有効性及び安全性を示した。更に、トラニラストを対照薬とした二重盲検比較試験において、イブジラスト 20mg/日投与はトラニラスト 300mg/日投与に比べ有効性、安全性及び有用性で有意に優り、成人気管支喘息に対するイブジラストの有用性が客観的に確認された。

一般臨床試験及び比較試験を集計した 20mg/日投与の改善率は中等度改善以上 40.4%（199/493 例）、軽度改善以上 71.6%（353/493 例）であり、気管支喘息に対する改善効果が認められた。

1989 年 1 月に「気管支喘息」を効能又は効果として承認された。

（「Ⅴ.5.(3)用量反応探索試験」及び「Ⅴ.5.(4)検証的試験」の項参照）

〈脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善〉

1989 年 1 月に、「下記疾患に基づく自覚症状の改善－脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症－」として承認されたが、再評価結果に基づき 2001 年 12 月に効能又は効果が「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善」に変更となった。

（「Ⅰ.1.開発の経緯」、「Ⅴ.5.(3)用量反応探索試験」、「Ⅴ.5.(6) 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」及び「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」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
〈気管支喘息〉
イブジラストとして通常、成人には 1 回 10mg を 1 日 2 回経口投与する。
〈脳循環障害によるめまい〉
イブジラストとして通常、成人には 1 回 10mg を 1 日 3 回経口投与する。
なお、症状により適宜増減する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

〈気管支喘息〉

気管支喘息に対する臨床試験はイブジラスト 30mg/日(1 回 10mg 1 日 3 回)及び 60mg/日(1 回 20mg 1 日 3 回)の 2 用量で開始された。しかし、中間成績から有効性は期待されたものの 2 用量とも消化器系の副作用が高頻度に見られた。そのため用量の再検討が行われ、15mg/日(1 回 5mg 1 日 3 回)のほかにも 1 日 2 回投与として 10mg/日(1 回 5mg 1 日 2 回)、20mg/日(1 回 10mg1 日 2 回)及び 40mg/日 (1 回 20mg 1 日 2 回)を追加して検討された。その結果、20mg/日以下の用量であれば十分な改善効果が得られる上に副作用発現率も低く、気管支喘息に対する有効性と安全性が期待された。そこでイブジラストの臨床至適用量の検討を目的とした 10mg/日、15mg/日及び 20mg/日の 3 用量による用量試験が封筒法により実施された。その結果、3 用量間に有意差は認められなかったものの最終全般改善度や喘息点数の評価などにおいて 20mg/日が最も優れた成績を示した

ことから、気管支喘息に対するイブジラストの臨床至適用量は20mg/日が妥当とされた。その後の拡大臨床試験においてもイブジラストの20mg/日投与における有効性と安全性が確認された。また、イブジラスト20mg/日投与は患者の病型、重症度などにかかわらず優れた改善効果を示した。更に、トラニラストを対照薬とした二重盲検比較試験において、イブジラストの20mg/日投与はトラニラスト300mg/日投与に比べ有効性、安全性及び有用性で有意に優った成績を示し、気管支喘息に対するイブジラスト20mg/日投与の優れた有効性が客観的に確認された。

一般臨床試験及び二重盲検比較試験の20mg/日投与症例を集計した成績は、改善率が中等度改善以上40.4%（199/493例）、軽度改善以上71.6%（353/493例）、副作用発現率が5.44%（27/496例）であり、優れた有効性と安全性を示した。

なお、健康成人に対する単回投与試験結果より、1回60mgがほぼ最大耐量であり1回、10mg投与は安全性の面においても適当と考えられた。

以上の成績から、用法及び用量は1回イブジラスト10mgを1日2回投与が至適であると判断した。

（「Ⅴ.5.(3)用量反応探索試験」及び「Ⅴ.5.(4)検証的試験」の項参照）

〈脳循環障害によるめまい〉

本剤は、1989年1月に、「下記疾患に基づく自覚症状の改善－脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症－」として承認されたが、再評価結果に基づき2001年12月に効能又は効果が「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善」に変更となった。

（「Ⅰ.1.開発の経緯」及び「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」の項参照）

なお、参考として1989年1月承認時の効能又は効果である「下記疾患に基づく自覚症状の改善－脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症－」における用法及び用量の設定経緯・根拠を以下に示す。

臨床至適用量の検討を目的とした脳梗塞及び頭蓋内出血後遺症の患者を対象としたイブジラスト15mg/日(1日5mg 1日3回)、30mg/日(1回10mg 1日3回）及び60mg/日（1回20mg 1日3回）投与の試験において、60mg/日投与の改善率が最も高かったが副作用発現率も高く、3用量の中では30mg/日投与が妥当とされた。

30mg/日投与の有効性及び安全性は、引き続き実施された長期投与も含めた一般臨床試験において認められた。更に、ニカルジピン塩酸塩を対照薬とした二重盲検試験において、イブジラスト30mg/日はニカルジピン塩酸塩60mg/日と同等の有効性及び安全性を示し、有用性が客観的に確認された。

これらの二重盲検試験と一般臨床試験を合計した30mg/日の改善率は中等度改善以上28.2%（136/483)、軽度改善以上77.0%（372/483)、副作用発現率は7.17%（35/488）で重篤なものはなく、30mg/日投与における有効性及び安全性が認められた。

以上の成績から、用法及び用量は1回イブジラスト10mg 1日3回投与が至適であると判断した。

また、拡大臨床試験において20mg/日投与についても検討されており、適宜増減を設定した。

（「Ⅴ.5.(3)用量反応探索試験」及び「Ⅴ.5.(4)検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈脳循環障害によるめまい〉

投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。

［解説］

脳循環代謝改善薬は一般的に作用が緩徐で、また速効性でないことが1つの特徴である。服用後効果の出現は多くの場合投与2週以降で、4週で明確となり、8～12週でピークに達するといわれている[1)]。

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20名に対して本剤10mgを単回投与した結果、薬剤に起因すると思われる副作用は認められなかった。また、健康成人6名に対して本剤を1回10mg、1日3回、8日間投与した結果も単回投与と同様な結果であった[2)]。

(3)用量反応探索試験

〈気管支喘息〉

・初期第Ⅱ相試験

気管支喘息患者を対象（投与症例86例）に当初30mg/日（1回10mg 1日3回）と60mg/日（1回20mg 1日3回）の用量で開始した。有効性は期待されたものの副作用の発現率が高かったため用法及び用量の再検討を行い、10mg/日（1回5mg 1日2回）、15mg/日（1回5mg 1日3回）、20mg/日（1回10mg 1日2回）及び40mg/日（1回20mg 1日2回）投与を追加し投与期間6～8週間で検討した。いずれの用量においても良好な改善効果が得られた。30mg/日以上の用量では副作用発現率が高かったことから、臨床至適用量は20mg/日以下と考えられ、更に低用量での用量試験を実施する必要があると考えた[3)]。

・拡大臨床試験

気管支喘息患者385例（内長期投与37例）を対象にイブジラスト10mg/日～20mg/日の用量を6週間、長期投与については6カ月以上経口投与し、有効性及び安全性を確認した。長期投与試験を除く348例中、臨床効果判定がなされたのは、20mg/日277例、10mg/日66例であった。結果、イブジラスト20mg/日投与の高い有効性と安全性が確認された。10mg/日投与は、20mg/日に比べて改善率は低くかった[4)]。

・無作為化並行用量反応試験

至適用量を検討するため、気管支喘息患者（101例）を対象に10mg/日、15mg/日、20mg/日の3用量の6週間経口投与で封筒法により用量試験を実施した。最終全般改善度、患者の総合的印象、点数化による評価などから臨床至適用量は20mg/日が妥当とされた[5)]。

〈脳循環障害によるめまい〉

該当資料なし

〈参考〉

脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症に基づく自覚症状の改善

・用量試験

脳梗塞及び頭蓋内出血後遺症の患者170例（脳梗塞130例、脳出血39例及び脳底動脈循環不全1例）を対象に1回イブジラスト15mg/日（1回5mg 1日3回）、30mg/日（1回10mg 1日3回）及び60mg/日（1回20mg 1日3回）の投与量で原則8週間経口投与して臨床試験を行った。臨床用量は効果の面では60mg/日が優れていたが、安全性の面から30mg/日が妥当とされた[6)]。

・30mg/日投与試験

脳梗塞、脳出血、脳卒中後後遺症及び脳動脈硬化症の患者77例を対象にイブジラスト30mg/日（1回10mg 1日3回）を8週間経口投与し、検討した結果、有効かつ安全であることが確認された[7)]。

・拡大臨床試験

脳血管障害慢性期の患者を対象にイブジラスト30mg/日（1回10mg 1日3回）及び20mg/日（1回10mg 1日2回）の投与量についても検討を行った。投与期間は主に8週間であった。結果、臨床効果は20mg/日に比べ30mg/日の改善率が高く、一方、安全性については副作用の発現率が同等以下であった[7)]。

(4)検証的試験

〈気管支喘息〉

国内第Ⅲ相試験

気管支喘息患者265例を対象に、2週間の観察期の後、イブジラスト20mg/日（1回10mg 1日2回）又は実薬対照であるトラニラスト300mg/日（1回100mg 1日3回）を6週間食後に経口投与する二重盲検比較試験を実施した。

解析対象集団262例（本剤群134例、トラニラスト群128例）での最終全般改善度は、本剤群ではトラニラスト群と比べて有意に優っていた（$p<0.05$、U検定）。また、本剤群及びトラニラスト群の中等度改善以上及び軽度改善以上の改善率は次のとおりであり、本剤の有用性が認められている。

評価項目	薬剤	改善率（%）	
		中等度改善以上	軽度改善以上
最終全般改善度	イブジラスト	37（50/134）	66（89/134）
	トラニラスト	25（32/128）	54（69/128）

副作用発現頻度は、本剤群で4.5%（6/134例）、トラニラスト群で9.4%（12/128例）であった。本剤群で認められた主な副作用は、嘔気1.5%（2/134例）であった[8)]。

〈脳循環障害によるめまい〉

該当資料なし

〈参考〉

脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症に基づく自覚症状の改善

・ニカルジピン塩酸塩との二重盲検比較試験

脳梗塞後遺症、脳出血後後遺症及び脳動脈硬化症の患者を対象にイブジラスト30mg/日投与（1回10mg 1日3回）（216例）の有効性及び安全性を客観的に評価する目的で、ニカルジピン塩酸塩60mg/日投与（1回20mg 1日3回）（215例）との二重盲検比較試験を実施し、イブジラスト30mg/日の有用性が確認された[9)]。

(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

①使用成績調査（終了）

本剤の気管支喘息及び脳血管障害（脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症）に基づく自見症状に対する市販後での有効性・安全性を確認するために、全国医療機関1260施設から13404例を収集した。次の疾患を有し、ケタスを投与した患者（①気管支喘息、②下記疾患に基づく自覚症状の改善－脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、動脈硬化症－）を対象として実施した。なお、用法及び用量は、①気管支喘息は「通常、成人には1回10mgを1日2回経口投与する。」とし、②下記疾患に基づく自覚症状の改善－脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、動脈硬化症－は「通常、成人には1回10mgを1日3回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」とした。

〈結果〉

(1)安全性

1)副作用発現症例率

副作用発現症例率は2.84%で承認時までの調査（7.04%）より低かった。主な副作用の内容は、嘔気・嘔吐等の消化管障害、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇等の肝機能障害で、その他めまい・頭痛等の中枢・末梢神経系障害、発疹等の皮膚障害が報告されたが重篤な事例はなかった。

2)患者背景別副作用発現率

1日投与量が多い脳血管障害の群、特異体質（アレルギー）ありの群、合併症ありの群、併用薬ありの群、1日投与量の多い群で副作用発現率が高い傾向にあったが、特に本剤に起因すると考えるべき特徴は見いだせなかった。

3)特殊な患者（小児、高齢者、腎障害、肝障害）

①小児

19 歳以下に使用された症例が 177 例、そのうち 175 例が気管支喘息での使用例であり、15 歳満（小児）での使用例は 34 例と更に少ないため、問題点の有無は評価できなかった。

②高齢者（70 歳以上）

高齢者での副作用発現率は 70 歳未満の群と差は認められなかった。

③腎障害・肝障害症例（合併症）

合併症に腎障害のある患者群で副作用発現率が高かったが、副作用報告事例は併用薬も多く、その他の合併症も複数認められ、本剤の影響を特に示唆する副作用事例ではなかった。

合併症に肝障害のある疾患群では、合併症なし群と副作用発現率に差は認められなかった。

(2)有効性

1)使用理由別効果（改善率）

気管支喘息 57.4%、脳梗塞後遺症 43.1%、脳出血後遺症 44.8%、脳動脈硬化症 49.4%であり、承認時までの調査に比べて高い改善率を示した。

承認時までの調査	改善率（中等度以上）
気管支喘息、(20mg/日の一般臨床＋二重盲検比較試験)	40.4%（199/493 例）
脳梗塞後遺症(30mg/日の一般臨床＋二重盲検比較試験)	28.4%（ 80/282 例）
脳出血後遺症(30mg/日の一般臨床＋二重盲検比較試験)	24.1%（ 21/ 87 例）
脳動脈硬化症(30mg/日の一般臨床＋二重盲検比較試験)	32.4%（ 33/102 例）

使用成績調査では広く同効薬が併用されている症例が多く、また承認時までの調査での評価基準とは異なっているため承認時の改善率の違いを考察することはできない。しかしながら使用成績調査での改善率が高かったことは本剤の有効性を認める要件にはなると考えられる。

2)患者背景別臨床効果

原疾患の特徴としての患者背景別に臨床効果の差は認められたが、本剤自体の特性が影響したと考えられる差は特に認められなかった。

3)脳動脈硬化症の効能の取り扱いについて

本効能については、脳血管障害に対する脳循環・代謝改善薬の臨床評価方法に関するガイドライン(昭和 62 年 10 月 31 日作成)」で認められていない。

本剤においても、承認時及び市販後の使用成績結果から本効能の存続の妥当性を証明し得る資料がなく、別途、脳梗塞後遺症が効能にあることを踏まえ、本効能の削除はやむを得ないと考える。

（「Ⅰ.1.開発の経緯」、「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」及び「Ⅹ.10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照）

注）本剤の効能及び効果は、「気管支喘息」及び「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善」である。また、用法及び用量は、「〈気管支喘息〉イブジラストとして通常、成人には 1 回 10mg を 1 日 2 回経口投与する。〈脳循環障害によるめまい〉イブジラストとして通常、成人には 1 回 10mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

②国内市販後臨床試験（再評価試験）

〈脳循環障害によるめまい〉

本剤の有効性を再評価する目的で、脳梗塞（脳血栓症、脳塞栓症）後遺症に伴う慢性脳循環障害患者における自覚症状（めまい、しびれ感）に対する臨床的効果を検討する目的で、脳梗塞後遺症患者 238 例を対象に、4 週間の観察期（プラセボ投与）の後、コンプライアンス不良の患者、脳梗塞後遺症に伴う症状が不安定な患者等は試験終了とし、その他の患者についてイブジラスト 30mg/日（1 回 10mg 1 日 3 回）又はプラセボを 8 週間毎食後経口投与する二重盲検比較試験を実施した。

めまいについては、有効性解析対象集団（PPS）201 例におけるその結果、本剤及びプラセボのめまい改善度は次のとおりであり、本剤の有用性が認められている。

表　有効性解析対象集団（PPS）における本剤及びプラセボの投与 8 週時もしくは中止時の
めまい及びしびれ感の改善度

評価項目		薬剤	対象症例数	改善（%）（例数）	群間差［95%信頼区間］	p 値 [a]
主要評価項目	めまい改善度	イブジラスト	201 例	50.0（47/ 94）	31.3%［18.79, 43.83］	p<0.001
		プラセボ		18.7（20/107）		
副次評価項目	しびれ感改善度	イブジラスト	49 例※	12.5（ 3/ 24）	8.5%［-6.80, 23.80］	p=0.277
		プラセボ		4.0（ 1/ 25）		

a）χ^2-test

※治療移行期のしびれ感の重症度が軽度（仕事や家事にあまり支障がない。たまに症状がある。）以上

副作用発現頻度は、自他覚所見では本剤群で 15.5%（18/116 例）、プラセボ群で 13.2%（16/121 例）、臨床検査値・血圧では本剤群で 6.0%（7/116 例）、プラセボ群で 2.5%（3/119 例）であった。主な副作用は、本剤群で食欲不振 4.3%（5/116 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2.6%（3/116 例）であった [10]。

注）本剤の効能及び効果は、「気管支喘息」及び「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善」である。

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

該当しない

(7)その他

〈気管支喘息〉

気管支喘息患者を対象に行った二重盲検比較試験を含む臨床試験について評価した成績の概要は以下のとおりである（投与量：20mg/日）。

病型	改善率（%）	
	中等度改善以上	軽度改善以上
アトピー型	44.3 （ 74/167）	78.4 （131/167）
混合型	39.6 （101/255）	71.4 （182/255）
感染型	40.7 （ 24/ 59）	67.8 （ 40/ 59）
合計	41.4 （199/481）	73.4 （353/481）

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

1) 抗アレルギー薬

メディエータ遊離抑制薬

一般名：クロモグリク酸ナトリウム、ペミロラストカリウム、トラニラスト、アシタザノラスト水和物

2) 脳循環改善薬

一般名：イフェンプロジル酒石酸塩、ニセルゴリン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 気管支喘息

ホスホジエステラーゼ活性阻害、ロイコトリエン拮抗、遊離抑制作用及び血小板活性化因子（PAF）拮抗作用により、気管支喘息気道過敏性の改善、気道炎症及び気道攣縮の抑制に効果を発揮する。

2) 脳血管障害

ホスホジエステラーゼ活性を阻害することにより、脳血流改善作用、抗血小板作用を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 気管支喘息

①気道過敏性の改善作用

気管支喘息患者におけるメサコリン吸入試験において、気道過敏性を改善した[11]。

②抗原吸入誘発による気管支反応の抑制作用

気管支喘息患者における抗原吸入誘発試験において、即時型気管支反応[12]及び遅発型気管支反応[13]を抑制した。

③好酸球及び気道平滑筋ホスホジエステラーゼ阻害作用

モルモット好酸球及びウシ気道平滑筋から抽出したホスホジエステラーゼ活性を阻害した[14]（*in vitro*）。

④気道反応性亢進の抑制作用

モルモットにおいて、血小板活性化因子（PAF）投与による気道反応性亢進を抑制した[15]。

⑤ロイコトリエン・PAF 拮抗作用

摘出モルモット気道平滑筋（*in vitro*）[16)~17)]及びモルモット[18)~19)]、ネコ[20)]の気道において、ロイコトリエン D_4 あるいは PAF による収縮反応を選択的に抑制した。

また、モルモットにおいて、ロイコトリエン D_4 あるいは PAF による血管透過性の亢進を抑制した[19]。

⑥ロイコトリエン遊離抑制作用

健康成人及び気管支喘息患者の末梢白血球からのロイコトリエン C_4 及び B_4 の遊離を抑制した[21]（*in vitro*）[21]。

⑦実験的喘息抑制作用

モルモット及びラットの実験的喘息モデルにおいて、気道収縮を抑制した[22]。

また、この作用は、モルモットの内因性ロイコトリエンが強く関与するモデルにおいても、顕著であった[18]。

⑧気道液分泌及び粘液線毛輸送能の促進作用

ラットにおいて、粘度の低い気道液の分泌を促進させることが示唆された[23]。また、カエルの口蓋粘膜において、粘液線毛輸送能を促進した[24]（*in vitro*）。

2) 脳血管障害

①脳血流量増加作用

脳血管障害患者において、脳血流量を増加させた[25]（PET）。

②内頸動脈平均血流量改善作用

慢性脳循環不全症患者において、総頸動脈の平均血流量を増加させ、循環抵抗を低下させた[26]。

③血小板活性化抑制作用

血管障害患者において、血小板の活性化を抑制した[27]。

④血小板凝集抑制作用

脳血管障害患者において、血小板凝集を抑制した[27)~28)]。

⑤血管内皮保護作用

脳梗塞患者において、血管内皮細胞接着分子の発現を抑制した[29]。

⑥ホスホジエステラーゼ阻害作用

RT-PCR 法によりクローニングしたヒトの心及び脳のホスホジエステラーゼの活性を阻害した[30]（*in vitro*）。

⑦血管拡張作用

摘出イヌ脳底動脈においてプロスタサイクリンによる血管弛緩作用を増強した[31]（*in vitro*）。
また、脳梗塞モデルラットの脳局所血流量を増加させた。その増加率は正常ラットと比較してより高かった[32]。

⑧抗炎症作用

マウスのグリア細胞からの TNFα及び NO の産生を抑制した[33]（*in vitro*）。
また、慢性脳低灌流モデルラットの視索、内包、脳梁において白質病変の抑制効果が認められた[34]。

⑨血栓形成阻止作用

血栓モデルスナネズミにおいて、血栓形成を抑制し[35]、脳血栓モデルラットにおいて、脳血管閉塞による脳波の平坦化を抑制した[36]。

⑩神経保護作用

ラットの海馬神経においてグルタミン酸塩により生じた神経損傷を抑制した[37]（*in vitro*）。
また、一過性脳虚血モデルラットにおいて虚血による神経密度の低下を回復した[38]。

(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

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

1) 単回投与（空腹時）

健康成人 20 名にイブジラスト 10mg を単回経口投与した時、血中未変化体濃度は平均 4 時間でピークに達し、半減期は 12 時間であった。最高血中濃度の平均は 25ng/mL であった[2)]。

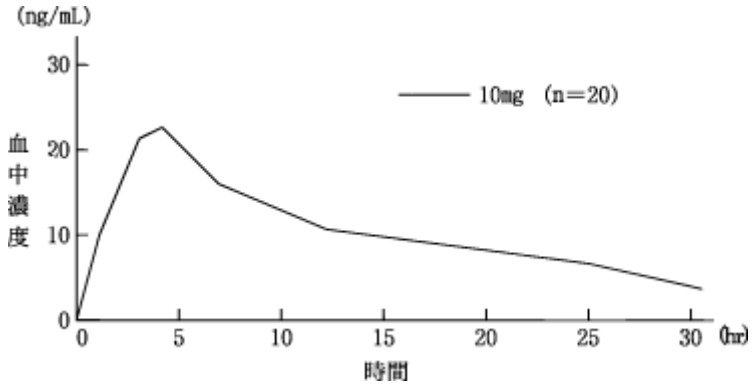


図　血中濃度（健康成人）

表　薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\rightarrow30}$ (ng･hr/mL)
10	4	25	12.0	334

2) 反復投与

健康成人 6 名にイブジラスト 10mg を 1 日 3 回 8 日間経口投与した時、3 日目に定常状態に達し、その時の最高血中濃度は約 30ng/mL であった[2)]。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人 6 名にイブジラスト 10mg　2 カプセルを食後及び空腹時に単回経口投与した時、空腹時服用に比べ食後服用では吸収が 1～2 時間遅れ、血中濃度が高くなった[39)]。しかし、イブジラスト 10mg を 1 日 3 回 8 日間食後に経口投与した時、安定した定常状態が得られている[2)]ため、有効性及び安全性への食事の影響はないと推察される。

2) 併用薬の影響

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法
該当しない

(2)吸収速度定数
該当資料なし

(3)消失速度定数
$0.058hr^{-1}$ [2)]

(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
該当しない

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

４．吸収

該当資料なし

〈参考〉

[^{14}C]-イブジラストをラット、イヌ及びサルに経口投与した時、血中濃度は、ラットでは約 10 時間後、イヌでは 1 時間後、サルでは 30 分後にピークに達した。

また、イヌでは血中濃度の消失半減期は 0.85 日であった [40)]。

５．分布

(1)血液－脳関門通過性
該当資料なし

〈参考〉

[^{14}C]-イブジラスト 2.0mg/kg をラットに経口投与した時の脳内濃度を血中濃度と比較すると、投与後 0.5 時間では血中濃度と同等であったが、10 時間後では約 17%、1 日後では約 10%、3 日後では約 4%と減少し、投与 7 日後では検出限界以下であった [40)]。

(2)血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

〈参考〉

妊娠ラットに[^{14}C]-イブジラスト 2.0mg/kg を経口投与し 3～48 時間の推移を検討した結果、子宮内濃度は血中濃度の 40～110%､羊水中濃度は 5～21%であった。胎児への移行量は最高値が投与後 24 時間にあり、1 匹あたり投与量の 0.18%、同腹全胎児で 2.34%であった [40)]。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

授乳期ラットに[^{14}C]-イブジラスト 2.0mg/kg を経口投与し、1～72 時間の推移を検討した結果、乳汁中濃度は血中濃度の 43～79%であった[40]。

(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

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

[^{14}C]-イブジラスト経口投与後のラットにおいて投与後 30 分では、胃、副腎、胸腺、脾臓、膵臓、下垂体、肝臓、小腸、気管、心臓及び腎臓に血液中濃度以上に分布したが、血中濃度の減少に伴いこれらの臓器中濃度も減少し、7 日目の体内残存量は投与量の約 1%であった[40]。

(6)血漿蛋白結合率

ヒト血清アルブミンとの結合率は約 97%であった[41]。

6．代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

健康成人にイブジラスト 10mg を単回経口投与した結果、尿中に未変化体は検出されず、主な代謝物は 6,7-ジヒドロジオール体、2β,3β-ジオール体及びそれぞれの抱合体であった[42]。

〈参考〉

イブジラストを経口投与した時の尿中代謝物において、ラットでは 3α位水酸化体、3β位水酸化体及び 6,7-ジヒドロジオール体が多く 68%を占め、モルモットでは、3 位カルボン酸体、2β位水酸化体、3β位水酸化体及び 2 位カルボン酸体が多く、この 4 者で 80%を占めた。

また、ウサギでは、3α位水酸化体、3β位水酸化体及び 6,7-ジヒドロジオール体が多く 70%を占め、イヌでは、3β位水酸化体、3 位カルボン酸体及び 6,7-ジヒドロジオール体が多く、これらで 86%を占めた[41]。

(2)代謝に関与する酵素(ＣＹＰ等)の分子種、寄与率

ヒトリンパ芽球様細胞由来 P-450 発現系及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝実験による CYP 分子種検索の結果、イブジラストは 9 種の CYP 分子種で代謝され、CYP1A2 が主に関与すると考えられた[43]。

(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

〈参考〉

ヒト血清中に認められている代謝物 6、7-ジヒドロジオール体の 10μg (動脈内投与) は、イヌの椎骨及び大腿動脈血流量を増加させた（効力はイブジラストの約 1/5)。

また、$PGF_2\alpha$ で収縮させた摘出イヌ脳底動脈標本を 10^{-7}g/mL 以上の濃度で弛緩させた（効力はイブジラストの約 1/300）[44]。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中

(2) 排泄率

健康成人にイブジラスト 10mg を単回経口投与した結果、72 時間までに投与量の約 60%が尿中に排泄された[42)]。

〈参考〉

ラットに[^{14}C]-イブジラストを投与した時、投与 1 日後で尿中に 32.0%、糞中に 38.3%（計 70.3%）、14 日後までに 98.5%が排泄された。

イヌでは、投与 1 日後で尿中に 61.4%、糞中に 16.7%(計 78.1%)、10 日後までに計 100%、サルでは、投与 1 日後で尿中に 61.7%、糞中に 11.9%（計 73.6%)、28 日後までに計 93.2%が排泄された[40)]。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当しない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
頭蓋内出血後、止血が完成していないと考えられる患者［止血の完成を遅らせるおそれがある。］

［解説］
本剤は、頭蓋内出血で止血が完成していない患者に投与された経験はなく、また一般に血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を有する薬剤は、止血の完成を遅らせるおそれがあるとして使用されていない。

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

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
〈気管支喘息〉
本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、すでに起こっている発作を速やかに緩解する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。

［解説］
本剤は、気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、急性喘息発作の緩解効果については確立されていない。したがって、すでに起こっている急性喘息発作の治療には本剤を用いないよう患者に十分説明しておくことが必要である。

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

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 長期ステロイド療法を受けている気管支喘息患者
本剤投与によりステロイド剤の減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。
9.1.2 脳梗塞急性期の患者
症状が悪化するおそれがある。

［解説］
9.1.1：本剤の投与により吸入ステロイド剤を減量する場合には、症状の悪化等が生じないよう、十分な管理の下、喘息症状がコントロールされていることを確認した上で徐々に減量する。
9.1.2：脳梗塞急性期に脳血管拡張剤を投与した場合、スチール現象（脳内盗血現象）が起こったり、病巣部の血管には脳循環の自己調節機能障害があるので、脳血管拡張剤によるわずかな血圧下降により血流が減少したり、場合により脳浮腫を助長する可能性があるとされている[45)～46)]。また、本剤は脳梗塞急性期に投与された経験がない。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

［解説］

本剤は肝臓で代謝を受けるため、肝機能障害のある患者においては代謝が遅延されるおそれがあり、また、肝機能障害の既往のある患者や合併している患者に本剤が投与されて、AST（GOT）やALT（GPT）等の上昇が見られたことも報告されている。

（「Ⅶ.6.(1)代謝部位及び代謝経路」、「Ⅶ.6.(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率」及び「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、新生児の発育遅延等が報告されている[47)~48)]。

［解説］

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の安全性については臨床評価していない。

動物実験において本剤の生殖機能に対する悪影響、催奇形性は認められていないが、ラットを用いた試験で、分娩直後の母動物の哺育行動の低下並びにそれに起因すると考えられる新生児の成長及び発育遅延及び生存率の低下が報告されている。

したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

（「Ⅸ.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(6)授乳婦

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。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[40)]。

［解説］

分娩後14-15日目の授乳期ラットに[^{14}C]-イブジラスト2.0mg/kgを経口投与した結果、乳汁中濃度は血中濃度の1/1.5～1/2であった。

したがって、授乳婦には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。

（「Ⅶ.5.(3)乳汁への移行性」の項参照）

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

［解説］

承認までの臨床試験において、小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから記載した。

なお、使用成績調査において、本剤が小児（15歳未満）に使用されたのは気管支喘息患者34例であり、うち副作用発現は1例（軽度ALT（GPT）上昇）であった。

（「Ⅴ.5.(6) 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」の項参照）

(8)高齢者

9.8 高齢者

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。

［解説］

平成 4 年 4 月 1 日付薬安第 30 号により追加記載した。

（「Ⅶ.6.(1)代謝部位及び代謝経路」及び「Ⅶ.6.(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照）

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

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 **血小板減少**（頻度不明）

11.1.2 **肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-P、γ-GTP、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。

［解説］

11.1.1：国内において本剤を投与された患者で、血小板減少を発現した症例が報告されたため記載した。

11.1.2：AST（GOT）、ALT（GPT）が 500IU/L を超える症例やビリルビン値が 20mg/dL を超える症例など、重篤な症例が集積されたため記載した。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感	
精神神経系	めまい、頭痛、不眠、ぼっとする	振戦、眠気
消化器	食欲不振、嘔気、腹痛、消化不良、腹部膨満感、下痢	嘔吐、胃潰瘍
循環器	心悸亢進、ほてり	起立性低血圧
血液		貧血、白血球減少
肝臓	AST、ALT、γ-GTP の上昇	Al-P、総ビリルビン等の上昇
その他	倦怠感	耳鳴、顔面浮腫、浮遊感、味覚異常

［解説］

2022 年 9 月 1 日作成第 1 版の新記載要領電子添文から、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）Q47 に従い、気管支喘息（承認時のイブジラスト 20mg 投与のデータ）と脳血管障害（再評価のデータ）を合算して再集計し、旧記載要領版（2013 年 5 月改訂第 10 版電子添文）の「その他の副作用」に記載のある事象は該当する頻度の区分（0.1～5%未満に記載）とし、再集計結果で見られなかった事象は頻度不明に置き換えて記載した。再集計の結果から新たに事象の追加は行わなかった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表

時期 / 対象	承認時までの調査	使用成績の調査の累計(H1.1.17～H7.1.16)	再評価時	計
調査施設数	261	1260	47	1568
調査症例数	1448	13404	116	14968
副作用発現症例数	102	381	24	507
副作用発現件数	142	584	43	769
副作用発現症例率	7.04%	2.84%	20.69%	3.39%
副作用の種類	副作用発現件数(%)			
皮膚・皮膚付属器障害	〔7(0.48)〕	〔28(0.21)〕	〔1(0.86)〕	〔36(0.24)〕
湿疹	2(0.14)	1(0.01)	－	3(0.02)
蕁麻疹	－	5(0.04)	1(0.86)	6(0.04)
膨疹	－	1(0.01)	－	1(0.01)
そう痒	－	1(0.01)	－	1(0.01)
かゆみ	2(0.14)	6(0.04)	－	8(0.05)
そう痒感	－	4(0.03)	－	4(0.03)
そう痒症〔皮膚〕	－	1(0.01)	－	1(0.01)
鮮紅色丘疹	－	1(0.01)	－	1(0.01)
発疹	2(0.14)	6(0.04)	－	8(0.05)
皮疹	1(0.07)	4(0.03)	－	5(0.03)
中枢・末梢神経系障害	〔14(0.97)〕	〔33(0.25)〕	〔4(3.45)〕	〔50(0.33)〕
アカシジア	－	1(0.01)	－	1(0.01)
眩暈	－	1(0.01)	－	1(0.01)
頭がくらくらする	－	1(0.01)	－	1(0.01)
構音障害	－	1(0.01)	－	1(0.01)
振戦	1(0.07)	－	－	1(0.01)
四肢振戦	－	1(0.01)	－	1(0.01)
ふるえ	－	1(0.01)	－	1(0.01)
頭痛	6(0.41)	6(0.04)	1(0.86)	13(0.09)
頭重(感)	－	7(0.05)	－	7(0.05)
しびれ(感)	－	－	2(1.72)	2(0.01)
手指しびれ(感)	－	1(0.01)	－	1(0.01)
上肢しびれ(感)	－	1(0.01)	－	1(0.01)
偏頭痛	－	1(0.01)	－	1(0.01)
めまい	3(0.21)	6(0.04)	1(0.86)	10(0.07)
立ちくらみ	－	1(0.01)	－	1(0.01)
ふらつき(感)	1(0.07)	4(0.03)	－	5(0.03)
ふらふら(感)	1(0.07)	1(0.01)	－	2(0.01)
めまい感	3(0.21)	3(0.02)	－	6(0.04)
もうろう状態	－	－	1(0.86)	1(0.01)
偏頭痛悪化	－	2(0.01)	－	2(0.01)
半身痛	1(0.07)	－	－	1(0.01)
自律神経系障害	〔1(0.07)〕	〔3(0.02)〕	〔1(0.86)〕	〔5(0.03)〕
発汗	－	－	1(0.86)	1(0.01)
異常発汗	－	1(0.01)	－	1(0.01)
寝汗	－	1(0.01)	－	1(0.01)
冷汗	1(0.07)	1(0.01)	－	2(0.01)
聴覚・前庭障害	〔1(0.07)〕	〔2(0.01)〕	－	〔3(0.02)〕
耳鳴	1(0.07)	2(0.01)	－	3(0.02)

副作用の種類	副作用発現件数(%)			
その他の特殊感覚障害	－	〔2(0.01)〕	－	〔2(0.01)〕
味覚異常	－	2(0.01)	－	2(0.01)
精神障害	〔5(0.35)〕	〔14(0.10)〕	〔2(1.72)〕	〔21(0.14)〕
眠気	1(0.07)	2(0.01)	－	3(0.02)
いらいら感	－	1(0.01)	－	1(0.01)
不安	－	1(0.01)	－	1(0.01)
不穏	－	1(0.01)	－	1(0.01)
不眠(症)	1(0.07)	2(0.01)	2(1.72)	5(0.03)
浮遊感	1(0.07)	－	－	1(0.01)
ぼっとする	1(0.07)	5(0.04)	－	6(0.04)
紅潮感	－	1(0.01)	－	1(0.01)
頭がモヤモヤする	－	1(0.01)	－	1(0.01)
うつ傾向	－	1(0.01)	－	1(0.01)
チラチラ感	1(0.07)	－	－	1(0.01)
消化管障害	〔69(4.77)〕	〔157(1.17)〕	〔12(10.34)〕	〔238(1.59)〕
胃炎	－	1(0.01)	－	1(0.01)
胃潰瘍	－	1(0.01)	－	1(0.01)
嘔気	14(0.97)	39(0.29)	1(0.86)	54(0.36)
悪心	7(0.48)	15(0.11)	－	22(0.15)
吐き気	2(0.14)	4(0.03)	－	6(0.04)
むかつき	1(0.07)	1(0.01)	－	2(0.01)
嘔吐	6(0.41)	13(0.10)	－	19(0.13)
ゲップ	－	1(0.01)	－	1(0.01)
口渇	－	1(0.01)	－	1(0.01)
下痢	1(0.07)	10(0.07)	2(1.72)	13(0.09)
十二指腸潰瘍	－	1(0.01)	－	1(0.01)
胃膨満	1(0.07)	－	－	1(0.01)
胃重感	－	1(0.01)	－	1(0.01)
胃もたれ感	3(0.21)	1(0.01)	－	4(0.03)
胸やけ	3(0.21)	11(0.08)	2(1.72)	16(0.11)
食欲不振	25(1.73)	41(0.31)	5(4.31)	71(0.47)
食思不振	2(0.14)	11(0.08)	－	13(0.09)
食欲減退	－	－	3(2.59)	3(0.02)
腹痛	3(0.21)	4(0.03)	－	7(0.05)
胃鈍痛	－	1(0.01)	－	1(0.01)
胃不快感	7(0.48)	15(0.11)	2(1.72)	24(0.16)
胃痛	2(0.14)	5(0.04)	－	7(0.05)
上腹部痛	－	1(0.01)	－	1(0.01)
心窩部圧痛	1(0.07)	－	－	1(0.01)
心窩部不快感	3(0.21)	5(0.04)	－	8(0.05)
非食餌性心窩部痛	－	4(0.03)	－	4(0.03)
腹部不快感	1(0.07)	4(0.03)	－	5(0.03)
心窩部痛	4(0.28)	－	－	4(0.03)
便秘	1(0.07)	1(0.01)	－	2(0.01)
腹部膨満	1(0.07)	1(0.01)	－	2(0.01)
腹部膨満感	3(0.21)	2(0.01)	1(0.86)	6(0.04)
腹鳴	－	1(0.01)	－	1(0.01)
血便	－	1(0.01)	－	1(0.01)
胃腸障害	－	1(0.01)	－	1(0.01)
胃腸症状	－	1(0.01)	－	1(0.01)
口周囲びらん	－	1(0.01)	－	1(0.01)
口角炎	－	－	1(0.86)	1(0.01)
上腹部不快感	－	3(0.02)	－	3(0.02)
腹部異和感	－	1(0.01)	－	1(0.01)
軟便傾向	1(0.07)	－	－	1(0.01)

副作用の種類	副作用発現件数(%)			
肝臓・胆管系障害	〔2(0.14)〕	〔99(0.74)〕	〔5(4.31)〕	〔106(0.71)〕
肝機能異常	－	5(0.04)	－	5(0.03)
肝機能検査異常	－	1(0.01)	－	1(0.01)
肝機能障害	－	6(0.04)	－	6(0.04)
肝障害	－	3(0.02)	－	3(0.02)
AST(GOT)上昇	2(0.14)	41(0.31)	2(1.72)	45(0.30)
ALT(GPT)上昇	2(0.14)	48(0.36)	3(2.59)	53(0.35)
ビリルビン値上昇	1(0.07)	2(0.01)	－	3(0.02)
ウロビリノーゲン陽性	－	2(0.01)	－	2(0.01)
肝酵素上昇	－	1(0.01)	－	1(0.01)
γ-GTP 上昇	1(0.07)	51(0.38)	2(1.72)	54(0.36)
LAP 上昇	－	3(0.02)	－	3(0.02)
薬剤性肝障害	－	1(0.01)	－	1(0.01)
代謝・栄養障害	〔1(0.07)〕	〔46(0.34)〕	〔3(2.59)〕	〔50(0.33)〕
脱水(症)	－	－	1(0.86)	1(0.01)
AL-P 上昇	1(0.07)	35(0.26)	－	36(0.24)
LDH 上昇	－	1(0.01)	1(0.86)	2(0.01)
血清コレステロール上昇	－	9(0.07)	1(0.86)	10(0.07)
高尿酸血症	－	1(0.01)	－	1(0.01)
血中コレステロール低下	－	1(0.01)	－	1(0.01)
中性脂肪(TG)の上昇	－	4(0.03)	－	4(0.03)
中性脂肪(TG)の低下	－	1(0.01)	－	1(0.01)
心・血管障害(一般)	〔1(0.07)〕	－	－	〔1(0.01)〕
起立性低血圧	1(0.07)	－	－	1(0.01)
心拍数・心リズム障害	〔5(0.35)〕	〔2(0.01)〕	〔1(0.86)〕	〔8(0.05)〕
心悸亢進	2(0.14)	1(0.01)	－	3(0.02)
動悸	3(0.21)	2(0.01)	1(0.86)	6(0.04)
呼吸器系障害	－	〔2(0.01)〕	〔1(0.86)〕	〔3(0.02)〕
呼吸困難	－	1(0.01)	－	1(0.01)
喀痰排出困難	－	1(0.01)	－	1(0.01)
喉頭異常感	－	1(0.01)	－	1(0.01)
咽頭異和感	－	－	1(0.86)	1(0.01)
痰のからみ	－	－	1(0.86)	1(0.01)
赤血球障害	－	〔13(0.10)〕	－	〔13(0.09)〕
貧血	－	4(0.03)	－	4(0.03)
血色素減少	－	1(0.01)	－	1(0.01)
赤血球減少	－	4(0.03)	－	4(0.03)
ヘマトクリット値減少	－	3(0.02)	－	3(0.02)
ヘモグロビン減少	－	6(0.04)	－	6(0.04)
ヘモグロビン血症	－	1(0.01)	－	1(0.01)
ヘマトクリット上昇	－	1(0.01)	－	1(0.01)
白血球・網内系障害	－	〔9(0.07)〕	－	〔9(0.06)〕
白血球減少(症)	－	6(0.04)	－	6(0.04)
白血球増多(症)	－	3(0.02)	－	3(0.02)
血小板・出血凝血障害	－	〔5(0.04)〕	〔1(0.86)〕	〔6(0.04)〕
血小板減少(症)	－	3(0.02)	1(0.86)	4(0.03)
紫斑(病)	－	1(0.01)	－	1(0.01)
出血時間延長	－	1(0.01)	－	1(0.01)
泌尿器系障害	〔1(0.07)〕	〔12(0.09)〕	－	〔13(0.09)〕
血中クレアチニン上昇	－	1(0.01)	－	1(0.01)
腎機能異常	－	1(0.01)	－	1(0.01)
腎障害	－	1(0.01)	－	1(0.01)
蛋白尿	1(0.07)	－	－	1(0.01)
尿蛋白陽性	－	1(0.01)	－	1(0.01)
BUN 上昇	－	7(0.05)	－	7(0.05)
頻尿	－	2(0.01)	－	2(0.01)
血中クレアチニン低下	－	1(0.01)	－	1(0.01)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)			
一般的全身障害	〔6(0.41)〕	〔19(0.14)〕	〔3(2.59)〕	〔28(0.19)〕
悪寒	－	1(0.01)	－	1(0.01)
顔面浮腫	1(0.07)	－	－	1(0.01)
胸部圧迫感	－	1(0.01)	－	1(0.01)
微熱	－	1(0.01)	－	1(0.01)
けん怠(感)	1(0.07)	1(0.01)	－	2(0.01)
気分不良	－	2(0.01)	－	2(0.01)
全身けん怠(感)	3(0.21)	4(0.03)	3(2.59)	10(0.07)
ほてり	1(0.07)	1(0.01)	－	2(0.01)
全身熱感	－	1(0.01)	－	1(0.01)
四肢熱感	－	1(0.01)	－	1(0.01)
のぼせ(感)	－	3(0.02)	－	3(0.02)
脱力(感)	－	2(0.01)	－	2(0.01)
胸部異和感	－	1(0.01)	－	1(0.01)

◆臨床検査値異常（承認時）

対象 / 項目	気管支喘息		脳血管障害		合計		
	異常件数	測定件数	異常件数	測定件数	異常件数	測定件数	発現頻度(%)
RBC(増加)	－	639	1	670	1	1,309	0.08
RBC(減少)	－	639	1	670	1	1,309	0.08
Hb (減少)	－	640	1	669	1	1,309	0.08
WBC(減少)	1	642	1	670	2	1,312	0.15
Ht (上昇)	－	600	1	511	1	1,111	0.09
Ht (低下)	1	600	－	511	1	1,111	0.09
AST(上昇)	8	639	6	685	14	1,324	1.06
ALT(上昇)	8	637	6	680	14	1,317	1.06
AL-P(上昇)	4	630	6	666	10	1,295	0.77
γ-GTP(上昇)	4	322	1	177	5	499	1.00
LDH(上昇)	－	－	1	648	1	648	0.15
TTT(上昇)	1	243	－	－	1	243	0.41
総ビリルビン(上昇)	2	539	1	436	3	975	0.31
BUN(上昇)	－	571	1	667	1	1,238	0.08
クレアチニン(上昇)	－	432	1	638	1	1,070	0.09
HDL-Ch(低下)	－	－	1	409	1	409	0.24
β-リポ蛋白(上昇)	－	－	1	206	1	206	0.49
β-リポ蛋白(低下)	－	－	2	206	2	206	0.97
蛋白尿	－	592	1	619	1	1,211	0.08
合計 (異常例数)	29 (14)	－	33 (21)	－	62 (35)	－	－

◆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頻度

使用成績調査の患者背景別の副作用発現率は下表のとおりである。

(総症例 13404 例：各患者背景の不明は除く)

患　者　背　景		副作用発現症例率%	χ^2検定
性　別	男性	2.81　(198/7057)	N.S.
	女性	2.89　(183/6343)	
年　齢	～19	1.69　(3/177)	N.S. ～69：3.05% (229/7518) と 70～　：2.58% (152/5886) との比較においても N.S.
	20～29	1.96　(8/409)	
	30～39	2.54　(12/473)	
	40～49	2.33　(23/987)	
	50～59	3.77　(75/1990)	
	60～69	3.10　(108/3482)	
	70～79	2.61　(107/4093)	
	80～	2.51　(45/1793)	
疾　患　名	気管支喘息	2.12　(88/4153)	P＜0.01
	脳血管障害	3.17　(293/9251)	
１日投与量 (mg)	～20	2.16　(93/4310)	P＜0.01
	21～30	3.17　(288/9078)	
	31～40	0.00　(0/12)	
投与期間 (日)	～7	0.87　(117/13400)	累積集計のため検定せず
	～14	0.37　(50/13345)	
	～21	0.24　(32/13240)	
	～28	0.11　(15/13109)	
	～60	0.53　(69/12920)	
	～90	0.26　(27/10395)	
	～120	0.19　(14/7486)	
	121～	0.71　(40/5620)	
併用薬の有無	なし	1.66　(21/1267)	P＜0.01
	あり	2.97　(360/12137)	
合併症の種類 (合併症なし群[2.00% (101/5062)]との比較)	肝疾患	2.47　(6/243)	N.S.
	腎疾患	6.14　(7/114)	P＜0.01
	血液疾患	1.77　(2/117)	N.S.
	循環器疾患	3.22　(189/5878)	P＜0.01

N.S.：有意差なし

[有意差のある項目について：疾患名・1 日投与量・併用薬・合併症]

通常、脳血管障害には 30mg/日、気管支喘息には 20mg/日投与されており、20mg/日より 30mg/日の方が副作用発現率が高い結果となっている。しかし、脳血管障害群では 20mg/日投与群「3.24% (15/463) 別解析」でも 30mg/日と同様の発現率を示しており、高齢者が多く、合併症ありの頻度も高い (併用薬の使用も多い) 等、他の要因も関与している可能性が考えられる。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は徐放性製剤であるため、カプセル内容物を取り出して調剤しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

［解説］

14.1：イブジラストは高い消化管吸収を示し、悪心等の副作用が発現するため、これを抑制するべく製剤からのイブジラストの放出をコントロールする徐放性の顆粒にした。内容物を取り出し調剤すると、放出の状態が変わり副作用抑制の目的が達せられなくなる可能性があるため記載した。
（「Ⅳ.1.(2)製剤の外観及び性状」及び「Ⅷ.8.(2)その他の副作用」の項参照）

14.2：本剤の包装形態が PTP 包装であることから、平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」及び平成 8 年 4 月 18 日 日薬連発第 304 号「PTP の誤飲対策について(改訂)」に従い設定した。

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

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

イヌにイブジラスト 2mg/kg を経口投与時、悪心症状が観察され、イブジラスト 5mg/kg 経口投与時には、嘔吐が認められた。

サルにイブジラスト 8mg/kg を筋注した時、嘔吐が認められた[49]。

2) 自律神経系に及ぼす影響

ネコにイブジラスト 1mg/kg を静注し、上頸部交感神経の節前線維の刺激によって生じる節後電位を測定したところ、イブジラストによると思われる影響は認められなかった[50]。

3) 呼吸、循環系に及ぼす影響

ウサギにイブジラスト 0.2 及び 1.0mg/kg を静注した時、血圧に有意な影響を与えなかったが、心拍数は投与後持続的に増加した。また、それぞれ約 3 分間及び約 20 分間持続する呼吸数の増加が認められた[50]。

4) 消化器系に及ぼす影響

16 時間絶食したラットに、イブジラスト 10 及び 30mg/kg を経口投与し、硫酸バリウムの移動距離により、腸管輸送能を測定したところ、用量依存的な抑制作用が認められた。

イブジラスト 3、10 及び 30mg/kg をラットに経口投与した時、水浸拘束によって生じる潰瘍の数、大きさ及び潰瘍係数に影響を与えなかった[50]。

5) 平滑筋に及ぼす影響

摘出モルモット気道平滑筋[16)~17)]及びモルモット[18)~19)]、ネコ[20)]の気道において、ロイコトリエン D_4 あるいは PAF による収縮反応を選択的に抑制した。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

中毒症状として、自発運動の低下、呼吸促迫、呼吸抑制、眼瞼下垂及び痙攣が認められた。

表　単回投与毒性試験[51]

LD_{50} (mg/kg)

動物＼投与ルート		経　口	皮　下	腹腔内	静脈内
マウス	♂	1,880	＞3,000	460	160
	♀	1,860	3,100	500	146
ラット	♂	1,340	1,450	500	43.2
	♀	1,390	1,300	419	42.5

Litchfield-Wilcoxon 法 7 日間観察

(2) 反復投与毒性試験

①ラットにイブジラスト 30、90、270、810mg/kg/日を 3 カ月間経口投与した結果、90mg/kg/日以上で肝の腫大、腫脹が、270mg/kg/日以上で腎の退色、腎盂の拡張、体重増加抑制（雄）が、また 810mg/kg/日でヘモグロビン量減少が認められた。臓器重量では、肝及び腎重量の増加が認められた。ラットにおける無作用量は、30mg/kg/日と考えられた[52]。

②ビーグル犬にイブジラスト 5、10、20mg/kg/日を 13 カ月間経口投与した結果、10mg/kg/日以上で嘔吐及び肝薬物代謝酵素活性の上昇が認められたが、いずれも軽度であり、休薬により消失又は回復した[53]。

(3) 遺伝毒性試験

復帰変異試験等によって検討した結果、変異原性は認められなかった[54]。

(4) がん原性試験

ラットを用いたがん原性試験において、イブジラスト投与に起因したと思われる特異的な腫瘍の発生及びその促進作用は認められなかった[55]。

(5) 生殖発生毒性試験

妊娠前、妊娠初期のマウス[56]及びラット[57]、また胎児の器官形成期のラット[58]及びウサギ[59]に経口投与した結果、イブジラストによる催奇形作用、胎児致死作用並びに生殖能力への影響は認められなかった。

また、周産期及び授乳期のラット[47)~48)]に経口投与した結果、イブジラスト 30mg/kg/日以上で母動物の哺育行動の低下並びにそれに起因すると考えられる新生児の発育遅延及び生存率の低下が認められた。またマウス[60)~61)]に経口投与したが、何ら変化は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

モルモット等を用いた抗原性試験において抗体産生を認めなかった[62]。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：該当しない
有 効 成 分：劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存
〈参考〉
本剤は 30℃を超える場所での保管を避ける必要がある。
本剤の安定性試験において、40℃以上ではいずれの保存条件（加湿の有無）、保存形態（PTP 包装の有無）でも性状や溶出性等が規格外となり不適であった。また、本剤の有効成分であるイブジラストの融点は 54～58℃である。
（「Ⅲ. 1. (4)融点(分解点)、沸点、凝固点」、「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」及び「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：ケタス患者用お知らせ
（「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同 一 成 分 薬：ケタス点眼液 0. 01%
同　効　薬
・気管支喘息：トラニラスト（リザベン®カプセル 100mg／細粒 10%／ドライシロップ 5%、キッセイ薬品工業)、ペミロラストカリウム（ペミラストン®錠 5mg／錠 10mg／ドライシロップ 0. 5%、アルフレッサファーマ）等
・脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善：イフェンプロジル酒石酸塩（セロクラール®錠 10mg／錠 20mg、日医工）

7. 国際誕生年月日

1989 年 1 月 17 日（日本）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ケタス®カプセル 10mg	1989 年 1 月 17 日	20100AMZ00027000	1989 年 4 月 14 日	1989 年 5 月 24 日

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

①効能又は効果の一部変更（1996（平成 8）年 6 月 12 日）

	変更前の承認内容	変更後
効能又は効果	○気管支喘息 ○下記疾患に基づく自覚症状の改善 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症	○気管支喘息 ○下記疾患に伴う自覚症状の改善 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症

1996（平成 8）年 3 月 7 日薬発第 207 号通知「新医薬品等の再審査結果平成 7 年度（その２）について」に基づき、1996（平成 8）年 3 月 18 日に「脳動脈硬化症」を削除する医薬品製造承認事項一部変更を申請し、1996（平成 8）年 6 月 12 日に承認された。

②効能又は効果の一部変更（1999（平成 11）年 10 月 29 日）

	変更前の承認内容	変更後
効能又は効果	○気管支喘息 ○下記疾患に伴う自覚症状の改善 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症	○気管支喘息 ○下記疾患に伴う慢性脳循環障害によるめまい、しびれ感の改善 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症

ケタス®カプセル10mgについて、1999（平成11）年1月29日厚生省告示第7号により慢性脳血管障害に対する脳循環・代謝効能を有する医薬品の再評価指定を受けた。1999（平成11）年9月14日医薬発第1089号医薬安全局長通知にて、イブジラスト（ケタスカプセル10mg）については有用性を再評価するために新に臨床試験を実施することが必要と判断され、更に1999（平成11）年9月28日厚生省告示第203号にて再評価指定を受けた。
今回の再評価調査結果において、既存の臨床試験成績から個別の自覚症状の改善度のうち、「めまい」及び「しびれ感」に対して本剤の有効性が示されたことより、1999（平成11）年10月29日に「自覚症状の改善」を「慢性脳循環障害によるめまい、しびれ感の改善」に変更する医薬品製造承認事項一部変更を申請し、1999（平成11）年10月29日に承認された。

③効能又は効果の一部変更（2001（平成 13）年 9 月 11 日）

	変更前の承認内容	変更後
効能又は効果	○気管支喘息 ○下記疾患に伴う慢性脳循環障害によるめまい、しびれ感の改善 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症	○気管支喘息 ○下記疾患に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症

1999（平成11）年9月14日医薬発第1089号医薬安全局長通知にて、イブジラスト（販売名：ケタスカプセル10mg）については有用性を再評価するために新たに臨床試験を実施することが必要と判断され、1999（平成11）年9月28日厚生省告示第203号にて再評価指定を受けた。
新たな臨床試験の結果、しびれ感の改善については、充分な症例による評価ができず有効性を検証することができなかったことより、2001（平成13）年7月31日に「しびれ感」を削除する医薬品製造承認事項一部変更を申請し、2001（平成13）年9月11日に承認された。

④効能又は効果の一部変更（2002（平成 14 年）年 3 月 4 日）

	再評価前の承認内容	再評価結果
効能又は効果	○気管支喘息 ○下記疾患に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症	○気管支喘息 ○脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善

2001（平成 13 年）年 12 月 20 日通知の再評価結果に基づき、2001（平成 13）年 12 月 26 日に「下記疾患に伴うー脳梗塞後遺症、脳出血後遺症ー」を「脳梗塞後遺症に伴う」に変更する医薬品製造承認事項一部変更を申請し、2002（平成 14）年年 3 月 4 日に承認された。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1) 再審査

再審査結果通知年月日：1996（平成8年）年3月7日

内　容：製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法（昭和35年法律145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

	再審査前の承認内容	再審査結果
効能又は効果	○気管支喘息 ○下記疾患に基づく自覚症状の改善 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症	○気管支喘息 ○下記疾患に伴う慢性脳循環障害による自覚症状の改善 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症

2) 再評価

再評価①

再評価結果通知年月日：2001（平成13年）年12月20日

内　容：製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法（昭和35年法律145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

	再評価結果
効能又は効果	○気管支喘息 ○脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善

1999（平成11）年1月29日厚生省告示第7号にて再評価指定され、1999（平成11）年4月30日申請した。

再評価②

再評価結果通知年月日：2001（平成13年）年12月20日

内　容：製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法（昭和35年法律145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

	再評価結果
効能又は効果	○気管支喘息 ○脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまいの改善

1999（平成11）年9月28日厚生省告示第203号にて再評価指定され、2001（平成13）年9月21日申請した。

再評価③

再評価結果通知年月日：2003（平成15年）年6月24日

内　容：薬事法（昭和35年法律145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

2000（平成12）年1月12日厚生省告示第2号にて再評価指定され、2000（平成12）年4月12日に申請した。

11. 再審査期間

1989 年 1 月 17 日～1995 年 1 月 16 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

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（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ケタス®カプセル 10mg	4490010Ｎ1021	4490010N1021	109522701	612220521

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) 大友英一 :脳血管障害, 南江堂. 1987 :98-106
2) 前田貞正, 他 :基礎と臨床. 1989 ;23(6) :2349-2355
3) 信太隆夫, 他 :基礎と臨床. 1985 :19(13) :6243-6259
4) 社内資料：気管支喘息に対する臨床試験（1989 年 1 月 17 承認、申請資料概要ト一1)
5) 信太隆夫, 他 :基礎と臨床. 1985 ;19(13) :6261-6276
6) 相澤豊三, 他 :基礎と臨床. 1984 ;18(10) :5409-5433
7) 社内資料：脳血管障害に対する臨床試験（1989 年 1 月 17 承認、申請資料概要ト一2)
8) 高橋昭三, 他 :臨床評価. 1986 ;14(2) :373-407
9) 相澤豊三, 他 :臨床評価. 1986 ;14(2) :343-372
10) 篠原幸人, 他 :神経治療. 2002 ;19(2) :177-187
11) 榊原博樹, 他 :薬理と治療. 1985 ;13(12) :7469-7476
12) 高納修, 他 :薬理と治療. 1985 ;13(12) :7477-7485
13) 足立満, 他 :薬理と治療. 1986 ;14(2) :1013-1022
14) Souness, J.E. et al. :Br J Pharmacol. 1994 ;111 :1081-1088 (PMID:8032594)
15) Eda, K. et al. :Jpn J Pharmacol. 1988 ;46 :282-282
16) Nagai, H. et al. :Jpn J Pharmacol. 1983 ;33 :1215-1223 (PMID:6199540)
17) Ohashi, M. et al. :Prostaglandins. 1986 ;32 :875-888 (PMID:3562868)
18) Ohashi, M. et al. :Am Rev Respir Dis. 1986 ;133 :213-213
19) Eda, K. et al. :Jpn J Pharmacol. 1987 ;43 :178-178
20) 一ノ瀬正和, 他 :呼吸. 1986 ;5(1) :110-112
21) 田村 弦, 他 :基礎と臨床. 1986 ;20(1) :181-185
22) 西納啓吾, 他 :日本薬理学雑誌. 1984 ;83 :281-289
23) 大橋光雄, 他 :基礎と臨床. 1985 ;19(11) :5471-5475
24) 野田康信, 他 :アレルギー. 1989 ;38(5) :434-437
25) Fukuyama, H. et al. :Neurol Res. 1993 ;15 :169-173 (PMID:8103582)
26) 森本真弓, 他 :Geriatric Medicine. 1992 ;30 :1497-1503
27) 村嶋正幸, 他 :新薬と臨床. 1991 ;40(1) :28-38
28) 内山真一郎 :新薬と臨床. 1993 ;42(9) :1868-1872
29) 野村恭一, 他 :脳卒中. 2005 ;27 :304-310
30) Gibson, L.C.D. et al. :Eur J Pharmacol. 2006 ;538 :39-42 (PMID:16674936)
31) Ohashi, M. et al. :Arch Int Pharmacodyn. 1986 ;280 :216-229 (PMID:3087305)
32) 工藤善隆, 他 :日本薬理学雑誌. 1985 ;85 :435-441
33) Suzumura, A. et al. :Brain Research. 1999 ;837 :203-212 (PMID:10434004)
34) Wakita, H. et al. :Brain Research. 2003 ;992 :53-59 (PMID:14604772)
35) Nishimura, H. et al. :Stroke. 1996 ;27 :1099-1103 (PMID:8650721)
36) Ohashi, M. et al. :Gen Pharmacol 1986 ;17 :385-389 (PMID:3093313)
37) Tominaga, Y. et al. :Clin Exp Pharmacol Physiol. 1996 ;23 :519-523 (PMID:8800577)
38) Yoshioka, M. et al. :Pharmacol Res. 2002 ;45(4) :305-311 (PMID:12030794)
39) 社内資料：大橋京一, 他 :イブジラストの吸収動態に及ぼす食事の影響
40) 高木皓一, 他 :応用薬理. 1985 ;30(6) :967-981
41) 社内資料：石田了三, 他 :イブジラストの実験動物における代謝
42) 内田広, 他 :基礎と臨床. 1985 ;19(13) :6220-6228
43) 松下裕和, 他 :日本薬学会年会予稿集. 2000 ;120 :26-26
44) 社内資料：大橋光雄, 他 :イブジラスト及びその代謝物の臓器血流量及び摘出血管に対する作用
45) 岡田靖, 他 :代謝. 1989 ;26 :329-333
46) 福内靖男 :Medicina. 1987 ;24(12) :2542-2546
47) 今井繁, 他 :基礎と臨床. 1986 ;20(1) :101-115
48) 社内資料：今井繁, 他 :イブジラストのラットにおける周産期及び授乳期投与試験
49) 工藤善隆, 他 :基礎と臨床. 1985 ;19(11) :5476-5484
50) 工藤善隆, 他 :基礎と臨床. 1985 ;19(11) :5485-5502
51) 工藤善隆, 他 :基礎と臨床. 1985 ;19(11) :5503-5506
52) 前田明利, 他 :基礎と臨床. 1985 ;19(11) :5525-5553
53) 杉本勉, 他 :基礎と臨床. 1985 ;19(11) :5555-5590
54) 前田明利, 他 :基礎と臨床. 1985 ;19(13) :6213-6219
55) 社内資料：佐藤裕和, 他 :イブジラストのラットにおける癌原性試験
56) 社内資料：杉本勉, 他 :イブジラストのマウスにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験

57) 今井繁，他 ：基礎と臨床．1985 ；19(11) ：5591-5601
58) 杉本勉，他 ：基礎と臨床．1985 ；19(11) ：5611-5619
59) 杉本勉，他 ：基礎と臨床．1985 ；19(11) ：5621-5628
60) 社内資料：杉本勉，他 ：イブジラストのマウスにおける周産期及び授乳期投与試験(実験-1)
61) 社内資料：阿部泰夫，他 ：イブジラストのマウスにおける周産期及び授乳期投与試験(実験-2)
62) 原三郎，他 ：応用薬理．1985 ；30(6) ：1045-1056

２．その他の参考文献

なし

ⅩⅡ. 参考資料

１. 主な外国での発売状況

KETAS（Handok Pharmaceuticals Co., Ltd：韓国）
（2025年1月30日現在）

２. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

ⅩⅢ. 備考

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

本項の情報に関する注意：
本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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するQ&Aについて（その3）」
令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡

(1) 粉砕

該当資料なし

（参考）

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
本剤は徐放性製剤であるため、カプセル内容物を取り出して調剤しないこと。

（「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項参照のこと）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

ケタスカプセル1カプセルを脱カプセルし、取り出した顆粒を水（20mL）に懸濁させ、8、10、12及び14Fr.の経管チューブに注入し、水（20mL）で1回チューブ内を洗い流した（フラッシュ）。その結果、懸濁液は、8Fr.のチューブは通過せず、10～14Fr.のチューブは通過したが、10Fr.のチューブはフラッシュしても顆粒がチューブ先端（薬剤排出部）に残ることがあった。なお、12～14Fr.のチューブでは、顆粒は容易にチューブ内を流れた。

＜試験方法＞

20mL用シリンジに薬剤（1カプセル分を脱カプセルした顆粒)を入れ、蒸留水（約25℃）を20mL加えた。試験液は経管栄養チューブの注入端より2mL/秒の速度で注入し、注入時にシリンジが受ける抵抗性を3段階で評価した。試験液を注入後、シリンジとチューブ内の残存薬物の有無を目視で確認した。また、試験液のシリンジ及びチューブ内残存率を求めた。次に、同じシリンジに蒸留水（約25℃）を20mLとり、経管栄養チューブ内をフラッシュした。フラッシュの際もシリンジが受ける抵抗性を評価し、シリンジ及びチューブ内の残存薬物の有無を目視で確認した。(試験期間 2007年8月17日～2007年8月28日)

注1：ケタスカプセルは脱カプセルした顆粒を使用した（この間、目視で確認できる崩壊・溶解はなかった)。

注2：試験液（懸濁液あるいは蒸留水）をチューブに注入する際にシリンジが受ける抵抗性を下記の3段階で評価した。

シリンジの抵抗性
低：シリンジのピストンを抵抗なく押せる（注入できる)。
中：抵抗を感じるが、シリンジのピストンを押すことは可能（注入できる)。
高：シリンジのピストンを押せない（注入できない)。

＜試験条件＞

温度：26℃
湿度：63～67%

＜使用したシリンジ及びチューブ＞

シリンジ：テルフィード®ED　テルモカテーテルチップシリンジ20mL（テルモ社製）
経管栄養チューブ：テルフィード®ED　サフィード®フィーディングチューブ（8、10、12、14Fr.）（テルモ社製）

＜結果＞

①試験薬剤をチューブに注入する際にシリンジが受ける抵抗性と目視によるシリンジ及びチューブ内の残薬確認

試験液（蒸留水）をチューブに注入する際にシリンジが受ける抵抗性と注入後のシリンジ及びチューブ内に残った薬剤の有無を目視で調べた。

ケタスカプセルから脱カプセルした内容物である顆粒は、8Fr.のチューブでは注入端が詰まり注入できなか

った。10Fr.のチューブに顆粒を注入する際、シリンジの抵抗を感じるが注入することは可能であった。また、シリンジ及びチューブ下端に顆粒が残存することが多かった。12～14Fr.のチューブにおいては、抵抗を受けずに顆粒をチューブ内に注入できた。残薬はシリンジやチューブ内で確認されたが、その量は10Fr.チューブ使用時より少なく、フラッシュで容易に洗うことができた。

②質量%から求めた試験薬剤のシリンジ及びチューブ内の残存率

・試験薬剤のシリンジ内残存率

試験薬剤のシリンジ内残存率は、ピストンを押しきった時にできるわずかなスペース（デッドスペース）に残った薬剤量をほぼ反映している。ケタスカプセルのシリンジ内残存率は8Fr.では試験できず、10～14Fr.において1.98～2.06%であった。これらの値はチューブサイズに関係なく、蒸留水より高かったため、投与後シリンジ内に薬剤が残ることがわかった。しかし、ケタスカプセルのシリンジ内残存率は3%未満でありわずかであった。

・試験薬剤のチューブ内残存率

試験薬剤のチューブ内残存率はチューブを通過したケタスカプセルにおいて算出した。ケタスカプセルの試験液残存率は通過した各チューブサイズにおいて3%未満であった。

・試験薬剤のシリンジとチューブ内を合わせた残存率

試験薬剤のシリンジとチューブ内を合わせた残存率は、試験液が通過したFr.サイズ（10～14Fr.）において、5%未満であったことから、ケタスカプセルは10～14Fr.において、試験液の95%以上が通過することがわかった。

本剤の承認された用法及び用量は「〈気管支喘息〉イブジラストとして通常、成人には1回10mgを1日2回経口投与する。〈脳循環障害によるめまい〉イブジラストとして通常、成人には1回10mgを1日3回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、適用上の注意の薬剤調製時の注意として「本剤は徐放性製剤であるため、カプセル内容物を取り出して調剤しないこと。」と注意喚起されている。本剤は徐放性製剤であること、かつ、脱カプセルした状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の懸濁投与は推奨しない。

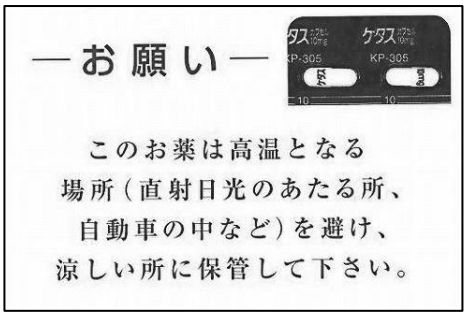
2．その他の関連資料

1）弊社インターネットサイト

・医療従事者向けサイト（電子添文、インタビューフォーム、剤形写真、お知らせ、製品コード等）
https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/

2）患者向け資材

・ケタス患者用お知らせ



製造販売元
杏林製薬株式会社
東京都千代田区大手町一丁目3番7号