

貯法：室温保存

有効期間：3年

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

承認番号 20100AMZ00027000

販売開始 1989年5月


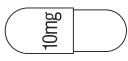

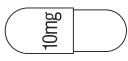

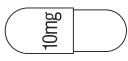
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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。〕

3. 組成・性状**3.1 組成**

| | |
|------|---|
| 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 |

3.2 製剤の性状

| | | | | | | | |
|---|--|----|----|---|---|-----------|--|
| 剤形 | 3号硬カプセル | | | | | | |
| 色調 | キャップ：白色 ボディ：白色 | | | | | | |
| 外形 | <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">表面</td> <td style="text-align: center;">裏面</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">質量 約240mg</td> </tr> </table> | 表面 | 裏面 |  |  | 質量 約240mg | |
| 表面 | 裏面 | | | | | | |
|  |  | | | | | | |
| 質量 約240mg | | | | | | | |
| 識別コード | ケタス10mg（薬物本体） KP-305（包装） | | | | | | |
| 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 | | | | | | |

4. 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

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。

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。

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。

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。

9.3 肝機能障害患者**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¹⁾、²⁾。**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³⁾。**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。

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。

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。

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、A1-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。**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、ぼつとする | 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 | A1-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 |

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

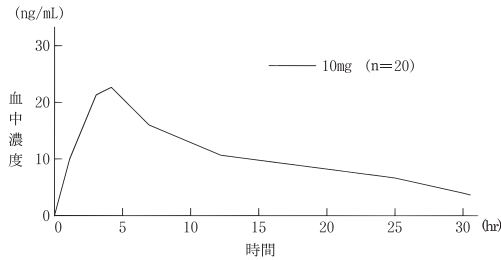
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人にイブジラスト10mgを単回経口投与した時の血中未変化体濃度及び薬物速度論的パラメータは次のとおりであった⁴⁾。

血中濃度（健康成人）



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→30} (ng・hr/mL) |
|----------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| 10 | 4 | 25 | 12.0 | 334 |

16.4 代謝

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⁵⁾。

16.5 排泄

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⁵⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 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又は実薬対照であるトラニラストを6週間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⁶⁾。

17.2 製造販売後調査等

〈脳循環障害によるめまい〉

17.2.1 国内市販後臨床試験

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又はプラセボを8週間投与する二重盲検比較試験を実施した。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。

| 評価項目 | 薬剤 | 改善率 (%) | 群間差 [95%信頼区間] | p値 ^{a)} | |
|--------|--------|---------------|---------------|------------------|-------------|
| めまい改善度 | イブジラスト | 50.0 (47/94) | 31.3% | [18.79, 43.83] | $p < 0.001$ |
| | プラセボ | 18.7 (20/107) | | | |

a) χ^2 -test

副作用発現頻度は、自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⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

〈気管支喘息〉

18.1.1 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。

〈脳血管障害〉

18.1.2 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、抗血小板作用を發揮する。

18.2 薬理作用

〈気管支喘息〉

18.2.1 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⁸⁾。

18.2.2 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⁹⁾及び遅発型気管支反応¹⁰⁾を抑制した。

18.2.3 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¹¹⁾ (*in vitro*)。

18.2.4 気道反応性亢進の抑制作用

モルモットにおいて、PAF投与による気道反応性亢進を抑制した¹²⁾。

18.2.5 ロイコトリエン・PAF拮抗作用

摘出モルモット気道平滑筋¹³⁾、¹⁴⁾ (*in vitro*)及びモルモット¹⁵⁾、¹⁶⁾、ネコ¹⁷⁾の気道において、ロイコトリエンD₄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D₄あるいはPAFによる血管透過性の亢進を抑制した¹⁶⁾。

18.2.6 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C₄及びB₄の遊離を抑制した¹⁸⁾ (*in vitro*)。

18.2.7 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¹⁹⁾。

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¹⁵⁾。

18.2.8 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²⁰⁾。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²¹⁾ (*in vitro*)。

〈脳血管障害〉

18.2.9 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²²⁾ (PET)。

18.2.10 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²³⁾。

18.2.11 血小板活性化抑制作用

脳血管障害患者において、血小板の活性化を抑制した²⁴⁾。

18.2.12 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²⁴⁾、²⁵⁾。

18.2.13 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²⁶⁾。

18.2.14 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および脳のホスホジエステラーゼの活性を阻害した²⁷⁾ (*in vitro*)。

18.2.15 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²⁸⁾ (*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²⁹⁾。

18.2.16 抗炎症作用

マウスのグリア細胞からのTNF α 及びNOの産生を抑制した³⁰⁾ (*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³¹⁾。

18.2.17 血栓形成阻止作用

脳血栓モデルスナネズミにおいて、血栓形成を抑制し³²⁾、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³³⁾。

18.2.18 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³⁴⁾ (*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³⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：イブジラスト (Ibudilast) [JAN]

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

分子式：C₁₄H₁₈N₂O

分子量：230.31

融点：54~58°C

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

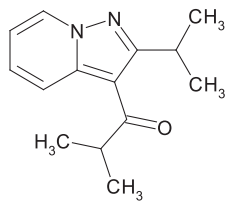
本品はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は無水酢酸に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

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°C)

化学構造式：



22. 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]

1,000カプセル [10カプセル (PTP) ×100]

500カプセル [ポリ瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1) 今井繁, 他. :基礎と臨床. 1986 ;20(1) :101-115
- 2) 社内資料 :イブジラストのラットにおける周産期および授乳期投与試験
- 3) 高木皓一, 他. :応用薬理. 1985 ;30 :967-981
- 4) 前田貞正, 他. :基礎と臨床. 1989 ;23(6) :2349-2355
- 5) 内田広, 他. :基礎と臨床. 1985 ;19(13) :6220-6228
- 6) 高橋昭三, 他. :臨床評価. 1986 ;14(2) :373-407
- 7) 篠原幸人, 他. :神経治療学. 2002 ;19(2) :177-187
- 8) 榊原博樹, 他. :薬理と治療. 1985 ;13(12) :7469-7476
- 9) 高納修, 他. :薬理と治療. 1985 ;13(12) :7477-7485
- 10) 足立満, 他. :薬理と治療. 1986 ;14(2) :1013-1022
- 11) John, E.S. et al. :Br. J. Pharmacol. 1994 ;111 :1081-1088
- 12) Eda, K. et al. :Jpn. J. Pharmacol. 1988 ;46(suppl.) :282
- 13) Nagai, H. et al. :Jpn. J. Pharmacol. 1983 ;33 :1215-1223
- 14) Ohashi, M. et al. :Prostaglandins. 1986 ;32(6) :875-888
- 15) Ohashi, M. et al. :Am. Rev. Respir. Dis. 1986 ;133 :A213
- 16) Eda, K. et al. :Jpn. J. Pharmacol. 1987 ;43(suppl.) :178
- 17) 一ノ瀬正和, 他. :呼吸. 1986 ;5(1) :110-112
- 18) 田村弦, 他. :基礎と臨床. 1986 ;20(1) :181-185
- 19) 西納啓吾, 他. :日本薬理学雑誌. 1984 ;83 :281-289

- 20) 大橋光雄, 他. :基礎と臨床. 1985 ;19(11) :5471-5475
- 21) 野田康信, 他. :アレルギー. 1989 ;38(5) :434-437
- 22) Fukuyama, H. et al. :Neurol. Res. 1993 ;15 :169-173
- 23) 森本真弓, 他. :Geriatr. Med. 1992 ;30(9) :1497-1503
- 24) 村嶋正幸, 他. :新薬と臨床. 1991 ;40(1) :28-38
- 25) 内山真一郎, 他. :新薬と臨床. 1993 ;42(9) :1868-1872
- 26) 野村恭一, 他. :脳卒中. 2005 ;27(2) :304-310
- 27) Gibson, L.C.D. et al. :Eur. J. Pharmacol. 2006 ;538 :39-42
- 28) Ohashi, M. et al. :Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1986 ;280(2) :216-229
- 29) 工藤善隆, 他. :日本薬理学雑誌. 1985 ;85 :435-441
- 30) Suzumura, A. et al. :Brain Research. 1999 ;837(1-2) :203-212
- 31) Wakita, H. et al. :Brain Research. 2003 ;992 :53-59
- 32) Nishimura, H. et al. :Stroke. 1996 ;27(6) :1099-1104
- 33) Ohashi, M. et al. :Gen. Pharmacol. 1986 ;17(4) :385-389
- 34) Tomimaga, Y. et al. :Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1996 ;23 :519-523
- 35) Yoshioka, M. et al. :Pharmacol. Res. 2002 ;45(4) :305-311

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

杏林製薬株式会社 くすり情報センター

〒160-0017 東京都新宿区左門町20番地

電話 0120-409341

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

*26.1 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