

————— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —————

再評価結果のお知らせ

「効能・効果」の改訂

指定医薬品

2001 年 12 月

気管支喘息・脳血管障害改善剤

ケタス[®]カプセル10mg



杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台2-5

謹啓 平素は格別のご高配を賜わり厚く御礼申し上げます。

さて、この度医療用医薬品の再評価結果が公示されたことに基づき、弊社
ケタス[®]カプセル10mg の添付文書について「効能・効果」を改訂致しましたので、ご案内
申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでに若干の日時を要します
ので、すでにお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂
内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

敬白

改訂内容

《効能・効果》

改 訂 後	改 訂 前
1. 気管支喘息 2. <u>脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害によ</u> <u>るめまいの改善</u>	1. 気管支喘息 2. 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

————— ：再評価結果通知に基づく改訂

なお、再評価結果に伴い、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「使用上の注意」、「臨床成績」の各項目の下線部を、下記の通り自主改訂致しました。

【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。]

【用法・用量】

1. 気管支喘息の場合
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。
2. 脳血管障害の場合
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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

脳梗塞後遺症の場合

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 脳梗塞急性期の患者
[症状が悪化するおそれがある。]
 - (2) 肝機能障害のある患者
 - (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
 - (1) 気管支喘息に使用する場合、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。
 - (2) 長期ステロイド療法を受けている気管支喘息患者で、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。
3. 副作用
気管支喘息及び脳血管障害の両領域において、総症例14,968例中、507例(3.39%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は食欲不振87例(0.58%)、嘔気84例(0.56%)、AST(GOT)上昇45例(0.30%)、ALT(GPT)上昇53例(0.35%)、 γ -GTP上昇54例(0.36%)であった。(再評価終了時)
 - (1) 重大な副作用
血小板減少：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - (2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}	発疹	痒痒感 等
精神神経系	めまい、頭痛	振戦、不眠、眠気、ぼっとする 等
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、腹痛、消化不良	腹部膨満感、下痢、胃潰瘍 等
循環器		心悸亢進、起立性低血圧、ほてり
血液		貧血、白血球減少
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTPの上昇	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 等

注) 発現した場合には投与を中止すること

4. 高齢者への投与

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ので、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。

[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。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7. 適用上の注意

(1) 調剤時：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。

(2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【臨床成績】

1. 気管支喘息(20mg/日投与)

気管支喘息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次のとおりである。また、気管支喘息を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。

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

2. 脳梗塞後遺症(30mg/日投与)

脳梗塞後遺症患者を対象に、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。その結果、本剤のめまい改善度は次のとおりであり、有用性が認められている。

評価項目	薬剤	改善(%)	検定
めまい改善度	イブジラスト プラセボ	47/94(50.0) 20/107(18.7)	} $p < 0.001$

また、「薬効薬理」も新しい情報を基に下線部を、下記の通り自主改訂致しました。

【薬効薬理】

1. 気管支喘息に対する作用

(1) 臨床薬理作用

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。

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、即時型気管支反応及び遅発型気管支反応を抑制した。

(2) 基礎薬理作用

1) 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。

2) 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。

3) ロイコトリエン・PAF 拮抗作用

摘出モルモット気道平滑筋及びモルモット、ネコの気道において、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。

4) 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。

5) 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。

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。

6) 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。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。

2. 脳血管障害に対する作用

(1) 臨床薬理作用

脳局所血流量増加作用

脳血管障害患者において、脳血流量を増加させた (¹³³Xe クリアランス法及び超音波ドプラー法)。

(2) 基礎薬理作用

1) 血小板及び脳神経ホスホジエステラーゼ阻害作用

ヒト血小板及びマウス培養神経細胞から抽出したホスホジエステラーゼ活性を阻害した。

2) プロスタサイクリン増強作用

摘出イヌ脳底動脈において、プロスタサイクリンの血管弛緩作用を増強した。また、ウサギ及びラットにおいて、プロスタサイクリンによる血小板凝集の抑制を増強した。

3) 脳局所血流量増加作用

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。

4) 脳代謝異常改善作用

脳梗塞モデルラットの障害回復期において、脳代謝異常を改善し、脳浮腫を抑制した。

5) 虚血性脳機能障害改善作用

脳虚血モデルラットにおいて、異常脳波及び一般症状の改善を示した。

6) 抗血栓作用

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。

7) 血小板凝集塊解離作用

血液灌流ウサギアキレス腱上に沈着した血小板凝集塊を解離させた。