

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 2013 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

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 [JAN] 洋名：Ibudilast [JAN]
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	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 発売年月日 1989年5月24日
開発・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 0120-409341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.kyorin-pharm.co.jp/medicalworker/

本 IF は 2013 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【 I F の作成】

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「 I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【 I F の発行】

- ① 「 I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「 I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2013」においては、 P D F ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」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 M R 等へのインタビューにより薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」で確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。 I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂・一部改変)

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・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	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	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 吸収	15
4. 分布	15
5. 代謝	16
6. 排泄	16
7. トランスポーターに関する情報	17
8. 透析等による除去率	17

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18
1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	19
8. 副作用	19
9. 高齢者への投与	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
11. 小児等への投与	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
13. 過量投与	25
14. 適用上の注意	25
15. その他の注意	26
16. その他	26
IX. 非臨床試験に関する項目	27
1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	28
X. 管理的事項に関する項目	29
1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
12. 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	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30
XI. 文献	31
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	32
XII. 参考資料	33
1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33
XIII. 備考	34
その他の関連資料	34

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、気管支喘息及び脳血管障害に優れた臨床効果を発揮する。

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・PAF に対する拮抗作用及びプロスタサイクリン (PGI₂) 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、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、臨床試験において優れた有効性ととも安全性が確認された。

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、臨床試験において優れた有効性ととも安全性が確認された。

本剤は1989年1月に承認され、承認後は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った。再審査結果は1996年3月に通知された。

その後、1999年1月に再評価指定を受け「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」に対し有効性が示唆されているが、同年9月に新たに再評価指定を受け、今後2年間で医療上の有用性を再確認することとなった。

そこで効能・効果の一部変更を申請し、1999年11月に「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－」と変更することの承認を得た。

さらに、2001年9月に「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－」と変更することの承認を得た。

2001年12月、再評価結果通知に基づき効能・効果は、「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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 気管支喘息

- 1) PDE (ホスホジエステラーゼ) 阻害作用を有する(*in vitro*)。特に好酸球のPDEを強く阻害する。
- 2) 気管支喘息に効果を示す。

(2) 脳血管障害

- 1) 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。
- 2) 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*)。
 - ①血管拡張作用を有する。
 - ②抗炎症作用を発揮する。
 - ③抗血栓作用を有する。
 - ④神経保護作用を有する。

(3) 副作用

副作用発現率は、3.39%(507/14,968例)であった。

主な副作用は食欲不振0.58%(87例)、嘔気0.56%(84例)、AST(GOT)上昇0.30%(45例)、ALT(GPT)上昇0.35%(53例)、 γ -GTP上昇0.36%(54例)であった。(再評価終了時)

なお重大な副作用として血小板減少及び肝機能障害・黄疸があらわれることが知られている。

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、下記の通りである。

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（JAN）

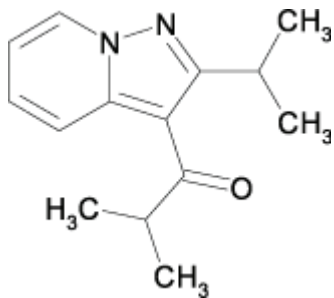
(2) 洋名（命名法）

Ibudilast（JAN, r-INN）

(3) ステム

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：C₁₄H₁₈N₂O

分子量：230.31

5. 化学名（命名法）

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

7. CAS 登録番号

50847-11-5

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

イブジラストを 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

イブジラストの分配係数 (25℃)

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

(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

いずれの保存条件下でも安定であった。

保 存 条 件			保存方法の内容	保存期間	結 果
保存方法	保存形態				
長期保存試験	室温	無色のガラス瓶に入れ密栓	室内散光下	36 箇月	変化なし
	加速試験		無色のガラス瓶に入れ密栓	室内散光下	
苛酷試験	加温	無色のガラス瓶に入れ密栓		40℃	
			50℃	12 箇月	
	加温・加湿	無色のガラス瓶に入れ開栓	40℃、75%RH	12 箇月	
			50℃、65%RH	6 箇月	
	光線照射	無色透明の石英ガラス管に入れ密栓	自然光下	30 日	
		シャーレに入れ開放	蛍光灯下 (5000~8000 lx)	90 日	
水溶液	アンプル密閉	中性(水・メタノール混液*中), 100℃	5 時間		

* : 水・メタノール混液 (1 : 1)

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方 イブジラスト の確認試験による。

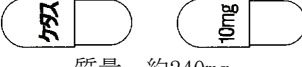
4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

成分・含量 (1カプセル中)	日局 イブジラスト 10 mg	
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	
その他	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	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ケタス 10 mg(薬物本体) KP-305 (包装)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1カプセル中にイブジラストを 10 mg 含有する。

(2) 添加物

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) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件			保存方法の内容	保存期間
保存方法	保存形態			
長期保存試験	室温	PTP包装*	室内散光下	36箇月
	加湿	PTP包装*	25°C、75% RH	24箇月
ポリエチレン容器				
加速試験	室温	PTP包装*	室内散光下	12箇月
	加温・加湿	PTP包装*	40°C、75% RH	12箇月
苛酷試験	加温	無包装	40°C	12箇月
			50°C	3箇月
	加温・加湿	無包装	40°C、75% RH	12箇月
			50°C、75% RH	3箇月
	光線照射	無包装及び PTP包装*	自然光下	100時間
			蛍光灯下(7300~8400 lx)	3箇月

* 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

外観変化：40°C・75%RHのPTP包装、40°C・75%RHの無包装及び50°C・75%RHの無包装でカプセル内容物は微褐色を呈した。

定量値：すべての条件で変化を認めなかった。

溶出試験：40°C以上では加湿の有無、包装、無包装にかかわらず、溶出不適であった。ただし、長期保存試験（室温、25°C・75%RH）では、変化を認めなかった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格第三部イブジラスト徐放カプセルの溶出試験による。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) ニトロソ体の呈色

亜硝酸ナトリウム試液によるニトロソ化呈色反応（緑色）

(2) カルボニル基の確認

2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試液による沈殿反応（だいだい色）

(3) 紫外吸収スペクトルによる確認

吸収極大波長による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法に定める紫外可視吸光度測定法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- | |
|--|
| 1. 気管支喘息
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 |
|--|

2. 用法及び用量

- | |
|---|
| 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 10 mg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 10 mgを1日 3回経口投与する。
なお、症状により適宜増減する。 |
|---|

[解説]

ケタスの用法・用量の設定について

(1). ケタスの気管支喘息に対する用量設定試験 (概略)

- 1) 気管支喘息患者を対象に当初1回 10 mg×3/日 (1日 30 mg) と1回 20 mg×3/日 (1日 60 mg) 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・用量の再検討を行い、1回 5 mg×2/日 (1日 10 mg)、1回 5mg×3/日 (1日 15 mg)、1回 10 mg×2/日 (1日 20 mg) 及び1回 20 mg×2/日 (1日 40 mg) 投与で検討した。いずれの用量においても良好な改善効果が得られた。30 mg/日以上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20 mg/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¹⁾。
- 2) 用量試験は10 mg/日、15 mg/日、20 mg/日の3用量で実施した。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20 mg/日が妥当とされた²⁾。
その後の拡大臨床試験やトラニラスト (1回 100mg×3/日) との二重盲検比較試験³⁾等でケタス 20mg/日 (1日 2回朝・夕投与) の有効性と安全性が確認された。
 - 1) [信太隆夫, 他, 基礎と臨床, 19(13), 6243(1985).]
 - 2) [信太隆夫, 他, 基礎と臨床, 19(13), 6261(1985).]
 - 3) [高橋昭三, 他, 臨床評価, 14(2), 373(1986).]

(2). ケタスの脳血管障害に対する用量設定試験 (概略)

- 1) 脳梗塞後遺症等の患者を対象に1回 5 mg×3/日 (15 mg/日)、1回 10 mg×3/日 (30 mg/日) 及び1回 20 mg×3/日 (60 mg/日) の投与量で臨床試験を行った。臨床用量は効果の面では60 mg/日が優れていたが、安全性の面から30 mg/日が妥当とされた⁴⁾。その後の臨床試験では臨床至適用量とされた30mg/日以外にも、1回 10 mg×2/日 (20 mg/日) についても検討を行った。臨床効果は20 mg/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。
- 2) ニカルジピン塩酸塩 (1回 20mg×3/日) との二重盲検比較試験でケタス 30mg/日の有用性が確認されました⁵⁾。用量別効果 (15mg/日以上) では2用量以上が投与された同一施設では20mg/日より30mg/日の方が概ね高い改善率が認められた。ケタス 20mg/日においても効果が認められていることから、ケタスの脳梗塞後遺症に対する臨床至適用量は1回 10mg×3/日 (30mg/日) とし、適宜増減を設けた。
 - 4) [相澤豊三, 他, 基礎と臨床, 18(10), 5409(1984).]
 - 5) [相澤豊三, 他, 臨床評価, 14(2), 343(1986).]

<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。
--

[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⁶⁾。

[大友英一, 脳血管障害. 南江堂, 東京, 98 (1987).]

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1) 気管支喘息 (20 mg/日 投与)

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次のとおりである。また、気管支喘息患者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。

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)

2) 脳梗塞後遺症 (30 mg/日 投与)⁷⁾

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	50.0(47/94)	P<0.001
	プラセボ	18.7(20/107)	

χ^2 検定

[篠原幸人, 他, 神経治療学, 19(2), 177(2002).]

(3) 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⁸⁾。

[前田貞正, 他, 基礎と臨床, 23, 2349(1989).]

【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。

(4) 探索的試験

「用法及び用量」V-2の項を参照のこと。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「用法及び用量」V-2の項を参照のこと。

2) 比較試験

気管支喘息

成人気管支喘息患者例を対象に本剤10 mg×2/日又はトラニラスト100 mg×3/日を6週間投与し、二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有用性が確認された³⁾。

脳血管障害

脳血管障害を対象に本剤10 mg×3/日又はニカルジピン塩酸塩20 mg×3/日を8週間投与し、二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有用性が確認された⁵⁾。

脳梗塞後遺症（めまい）

脳梗塞後遺症のうち、めまいを有する患者に対して本剤10 mg×3/日又はプラセボを8週間投与し、二重盲検比較試験を実施した結果、本剤はプラセボに対しめまいを有意に改善した⁷⁾。

3) [高橋昭三, 他, 臨床評価, 14(2), 373(1986).]

5) [相澤豊三, 他, 臨床評価, 14(2), 343(1986).]

7) [篠原幸人, 他, 神経治療学, 19(2), 177(2002).]

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査：VIII-8-(5)参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

(1) 脳循環代謝改善薬

イフェンプロジル酒石酸塩、ニセルゴリン

(2) 抗アレルギー薬

クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、ペミロラストカリウム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 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) 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) 薬効を裏付ける試験成績

<脳血管障害に対する作用>

1) 臨床薬理作用

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(PET)⁹⁾。

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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

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¹¹⁾¹²⁾。

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¹³⁾。

2) 基礎薬理作用

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¹⁴⁾。

①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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。

②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¹⁷⁾。

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¹⁸⁾。

③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¹⁹⁾、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²⁰⁾。

④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²¹⁾。
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²²⁾。

<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²³⁾。

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²⁴⁾及び遅発型気管支反応²⁵⁾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²⁶⁾。

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²⁷⁾。

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²⁸⁾²⁹⁾及びモルモット³⁰⁾³¹⁾、ネコ³²⁾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³¹⁾。

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³³⁾。

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³⁴⁾。

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³⁰⁾。

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³⁵⁾。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³⁶⁾。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

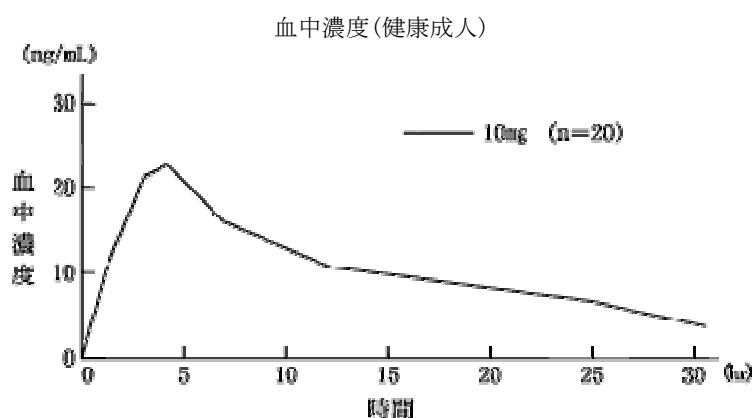
(2) 最高血中濃度到達時間

4時間⁸⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) ヒトにおける空腹時単回投与

健康成人 20 名に本剤 10 mg 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 25 ng/mL であった⁸⁾。



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

2) ヒトにおける連続投与

健康成人 6 名に本剤 10 mg 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 30 ng/mL であった⁸⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人 6 名に本剤 10 mg 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³⁷⁾。しかし、本剤 10 mg 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⁸⁾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

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

0.058hr⁻¹⁸⁾

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 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³⁸⁾。

3. 吸収

該当資料なし

[参考]

[¹⁴C]-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³⁹⁾。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

[参考]

[¹⁴C]-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³⁹⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

[参考]

妊娠ラットに [¹⁴C]-イブジラスト 2.0 mg/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³⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

[参考]

授乳期ラットに [¹⁴C]-イブジラスト 2.0 mg/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³⁹⁾。

(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

該当資料なし

[参考]

[¹⁴C]-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³⁹⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に本剤 10 mg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(抱合体)、2β, 3β-ジオール体(抱合体)であった⁴⁰⁾。

[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³⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ヒトリンパ芽球様細胞由来 P-450 発現系及びヒト肝マイ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⁴¹⁾。

(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比率

[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 10 μg (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、PGF₂α 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)⁴²⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中

(2) 排泄率

健康成人に本剤 10 mg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⁴⁰⁾。

[参考]

ラットに [¹⁴C]-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³⁹⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「用法・用量に関連する使用上の注意」V-2の項を参照のこと。

5. 慎重投与内容とその理由

(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)

【解説】

(1) 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して⁴³⁾⁴⁴⁾。また、本剤は脳梗塞急性期に投与された経験がない。

(2) 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)等の上昇がみられたことも報告されている。

(3) 「高齢者への投与」VIII-9の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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。

【解説】

(1) 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。

(2)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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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)

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **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) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、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。

【解説】

- 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。
- 2) AST(GOT)、ALT(GPT)が500 IU/L を超える症例やビリルビン値が20 mg/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。

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過 敏 症 ^{注)}	発疹	そう痒感 等
精神神経系	めまい、頭痛	振戦、不眠、眠気、ぼつとする 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		けん怠感、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) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用の種類別発現頻度一覧

時期 対象	承認時迄の 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 (%)			
	[6(0.41)]	[19(0.14)]	[3(2.59)]	[28(0.19)]
一般的全身障害				
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)

2) 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)		

(5) 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 30 mg/日、気管支喘息には 20 mg/日投与されており、20 mg/日より 30 mg/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 30 mg/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。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

発疹等の過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 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。

10. 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 ⁴⁵⁾⁴⁶⁾ 。] |
| (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 ³⁹⁾ 。] |

[解説]

- (1) 一般的な注意事項として記載した。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本剤の安全性については臨床評価していないため、安全性は確立していない。

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婦人には投与しないことが望ましいと思われる。

- (2) 一般的な注意事項として記載した。

分娩後 14-15 日目の授乳期ラットに¹⁴C-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、授乳婦での使用経験はなく、安全性は確立していないので、授乳婦には投与しないことが望ましいと思われる。

11. 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）。

[解説]

一般的な注意事項として記載した。

本剤の臨床試験において小児に対する使用経験が少なく、小児等に対する安全性は確立していないため記載した。

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、副作用発現は 1 例（軽度 GPT 上昇）であった。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。] |
|--|

[解説]

(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。

(2) PTP 包装の薬剤の誤飲防止に必要かつ重要な一般的事項を記載した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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 2 mg/kg を経口投与時、悪心症状が観察され、イブジラスト 5 mg/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 8 mg/kg を筋注した時、嘔吐が認められた⁴⁷⁾。

2) 自律神経系に及ぼす影響

ネコにイブジラスト 1 mg/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⁴⁸⁾。

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 1.0 mg/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 分間および約 20 分間持続する呼吸数の増加が認められた⁴⁸⁾。

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 30 mg/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 30 mg/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⁴⁸⁾。

5) 平滑筋に及ぼす影響

摘出モルモット気道平滑筋²⁸⁾²⁹⁾及びモルモット³⁰⁾³¹⁾、ネコ³²⁾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。

(4) 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

表 単回投与毒性試験⁴⁹⁾

動物		投与ルート				LD ₅₀ (mg/kg)
		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

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

(2) 反復投与毒性試験

- 1) ラットにイブジラスト 30, 90, 270, 810 mg/kg/日を 3 カ月間経口投与した結果、90 mg/kg/日以上で肝の腫大、腫脹が、270 mg/kg/日以上で腎の退色、腎盂の拡張、体重増加抑制(雄)が、また 810 mg/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、30 mg/kg/日と考えられた⁵⁰⁾。
- 2) ビーグル犬にイブジラスト 5, 10, 20 mg/kg/日を 13 カ月間経口投与した結果、10 mg/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⁵¹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠前、妊娠初期のマウス⁵²⁾及びラット⁵³⁾、また胎児の器官形成期のラット⁵⁴⁾及びウサギ⁵⁵⁾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⁴⁵⁾⁴⁶⁾に経口投与した結果、イブジラスト 30 mg/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⁵⁶⁾⁵⁷⁾に経口投与したが、何ら変化は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) がん原性

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⁵⁸⁾。

2) 抗原性

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⁵⁹⁾。

3) 変異原性

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⁶⁰⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ケタスカプセル 10mg 該当しない
有効成分：イブジラスト 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造の翌月から3年

3. 貯法・保存条件

室温保存（1～30℃）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目、14. 適用上の注意の項を参照のこと。
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP 包装：100 カプセル（10 カプセル×10）、500 カプセル（10 カプセル×50）、
1000 カプセル（10 カプセル×100）、2100 カプセル（21 カプセル×100）
バラ包装：500 カプセル

7. 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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ケタス点眼液 0.01%、アイピナール点眼液 0.01%

同 効 薬：(1) 脳循環代謝改善薬

イフェンプロジル酒石酸塩、ニセルゴリン

(2) 抗アレルギー薬

クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、
ペミロラストカリウム

9. 国際誕生年月日

1989年1月17日「国内開発」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1989年1月17日 製造承認番号：20100AMZ00027000

11. 薬価基準収載年月日

1989年4月14日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1996年3月7日

内 容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

再評価結果公表年月日：2001年12月20日

内 容：カテゴリー2(効能・効果の一部変更)

[変更前]：「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－」

[変更後]：「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」

14. 再審査期間

6年間：1989年1月17日～1995年1月16日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ケタスカプセル 10mg	109522701	4490010N1021	612220521

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 信太隆夫, 他, 基礎と臨床, 19(13), 6243(1985).
- 2) 信太隆夫, 他, 基礎と臨床, 19(13), 6261(1985).
- 3) 高橋昭三, 他, 臨床評価, 14(2), 373(1986).
- 4) 相澤豊三, 他, 基礎と臨床, 18(10), 5409(1984).
- 5) 相澤豊三, 他, 臨床評価, 14(2), 343(1986).
- 6) 大友英一, 脳血管障害. 南江堂, 東京, 98(1987).
- 7) 篠原幸人, 他, 神経治療学, 19(2), 177(2002).
- 8) 前田貞正, 他, 基礎と臨床, 23, 2349(1989).
- 9) Fukuyama, H., et al., *Neurol. Res.*, 15, 169(1993).
- 10) 森本真弓, 他, *Geriat. Med.*, 30(9), 1497 (1992).
- 11) 村嶋正幸, 他, 新薬と臨床, 40(1), 28(1991).
- 12) 内山真一郎, 新薬と臨床, 42(9), 1868(1993).
- 13) 野村恭一, 他, 脳卒中, 27, 304(2005).
- 14) Gibson, LCD., et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 538(24), 39(2006).
- 15) Ohashi, M., et al., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 280(2), 216(1986).
- 16) 工藤善隆, 他, 日本薬理学雑誌, 85, 435(1985).
- 17) Suzumura, A., et al., *Brain Research*, 837, 203(1999).
- 18) Wakita, H., et al., *Brain Research*, 992, 53(2003).
- 19) Nishimura, H., et al., *Stroke*, 27, 1099(1996).
- 20) Ohashi, M., et al., *Gen. Pharmacol.*, 17, 385(1986).
- 21) Tominaga, Y., et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 23, 519(1996).
- 22) Yoshioka, M., et al., *Pharmacol. Res.*, 45(4), 305(2002).
- 23) 榊原博樹, 他, 薬理と治療, 13, 7469(1985).
- 24) 高納 修, 他, 薬理と治療, 13, 7477(1985).
- 25) 足立 満, 他, 薬理と治療, 14, 1013(1986).
- 26) John, E. S., et al., *Br. J. Pharmacol.*, 111, 1081(1994).
- 27) Eda, K., et al., *Japan J. Pharmacol.*, 46(suppl.), 282(1988).
- 28) Nagai, H., et al., *Japan J. Pharmacol.*, 33, 1215(1983).
- 29) Ohashi, M., et al., *Prostaglandins*, 32, 875(1986).
- 30) Ohashi, M., et al., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 133, A213(1986).
- 31) Eda, K., et al., *Japan J. Pharmacol.*, 43(suppl.), 178(1987).
- 32) 一ノ瀬正和, 他, 呼吸, 5, 110(1986).
- 33) 田村 弦, 他, 基礎と臨床, 20, 181(1986).
- 34) 西納啓吾, 他, 日本薬理学雑誌, 83, 281(1984).
- 35) 大橋光雄, 他, 基礎と臨床, 19, 5471(1985).
- 36) 野田康信, 他, アレルギー, 38, 434(1989).
- 37) 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(社内資料)
- 38) 石田了三, 他, イブジラストの実験動物における代謝(社内資料)
- 39) 高木皓一, 他, 応用薬理, 30, 967(1985).
- 40) 内田 広, 他, 基礎と臨床, 19, 6220(1985).
- 41) 松下裕和, 他, 日本薬学会第120年会講演要旨集4, 26(2000).
- 42) 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(社内資料)
- 43) 岡田 靖, 他, 代謝, 26(臨増), 329(1989).
- 44) 福内靖男, *Medicina*, 24(12), 2542(1987).
- 45) 今井 繁, 他, 基礎と臨床, 20, 101(1986).
- 46) 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(社内資料)
- 47) 工藤善隆, 他, 基礎と臨床, 19, 5476(1985).
- 48) 工藤善隆, 他, 基礎と臨床, 19, 5485(1985).
- 49) 工藤善隆, 他, 基礎と臨床, 19, 5503(1985).
- 50) 前田明利, 他, 基礎と臨床, 19, 5525(1985).
- 51) 杉本 勉, 他, 基礎と臨床, 19, 5555(1985).
- 52) 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(社内資料)
- 53) 今井 繁, 他, 基礎と臨床, 19, 5591(1985).
- 54) 杉本 勉, 他, 基礎と臨床, 19, 5611(1985).
- 55) 杉本 勉, 他, 基礎と臨床, 19, 5621(1985).
- 56) 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)(社内資料)

- 57) 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) (社内資料)
- 58) 佐藤裕和, 他, イブジラストのラットにおける癌原性試験 (社内資料)
- 59) 原 三郎, 他, 応用薬理, 30, 1045(1985).
- 60) 前田明利, 他, 基礎と臨床, 19, 6213(1985).

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)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XII. 備考

その他の関連資料

なし

情報提供サービスのご案内

弊社製品の情報を電話、インターネットによりお届けしております。
弊社製品についてお知りになりたい事などございましたら、お気軽にご利用ください。

●製品に関するお問い合わせ・ご意見

弊社製品に関するお問い合わせ、ご意見等はお電話でのお問い合わせのみとなります。
下記の窓口までご連絡ください。

電話 0120-409341

受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

担当部署 くすり情報センター

●キョーリン製薬ホームページ

弊社ホームページの「医療用医薬品情報」に添付文書、インタビューフォーム、剤形写真などの製品情報を掲載しております。下記アドレスにアクセスしてください。

URL <http://www.kyorin-pharm.co.jp/>

<掲載情報>

●医療用医薬品情報

添付文書、くすりのしおり、インタビューフォーム、剤形写真、規制区分など

●添付文書等改訂情報

●新発売製品情報

●新薬開発情報