

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2019. 11. 06 初版

有効成分	ケトチフェンフマル酸塩		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	ケトチフェン点鼻液0.05%「TOA」	東亜薬品
	2	ケトチフェンネーザル0.05%「TYK」	武田テバ薬品
	3	フサコール点鼻液0.05%	メディサ新薬
	4	ケトチフェン点鼻液0.05%「CH」	長生堂製薬
	5	マゴチフェン点鼻液0.05%	鶴原製薬
	6	ケトチフェン点鼻液0.05%「サワイ」	沢井製薬
	7	ケトチフェン点鼻液0.05%「ファイザー」	マイラン製薬
	8	ケトチフェン点鼻液0.05%「杏林」	キョーリンリメディオ
	9	ケトチフェン点鼻液0.05%「トーワ」	東和薬品
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ザジテン点鼻液0.05%	サンファーマ
効能・効果	http://www.bbdb.jp		
用法・用量	http://www.bbdb.jp		
添加物	http://www.bbdb.jp		
解離定数 ¹⁾	pKa : 6.05 [水 (1) : エタノール(95) (1) の混液、0.1 モル塩酸で滴定]		
溶解度 ¹⁾	水に溶けにくい。		
原薬の安定性 ¹⁾	水	なし	
	液性(pH)	なし	
	光	<p><試験方法></p> <ul style="list-style-type: none"> 苛酷経時試験（窓側入射光・ポリ袋・1ヵ月、室内散光・ポリ袋・3ヵ月） <p><試験結果></p> <p>苛酷経時試験において、外観、におい、吸収スペクトル及び吸光度にほとんど変化はみられず、薄層クロマトグラフ法においても分解物は検出されなかった。また含量についても変化は認められず安定であった。</p>	
その他	<p><試験方法></p> <ul style="list-style-type: none"> 長期保存試験（室温・遮光・密栓・27ヵ月） 苛酷経時試験（40℃・75%RH・ガラス瓶・開栓・4ヵ月、50℃・75%RH・ガラス瓶・開栓・2ヵ月） <p><試験結果></p> <p>長期保存試験及び苛酷経時試験において、外観、におい、吸収スペクトル及び吸光度にほとんど変化はみられず、薄層クロマトグラフ法においても分解物は検出されなかった。また含量についても変化は認められず安定であった。</p>		
膜透過性	記載対象外		
BCS・Biowaiver option	記載対象外		
薬効分類	132 耳鼻科用剤		
規格単位	6.048mg 8mL 1瓶		

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質再評価	検討会	検査
1	ケトチフェン点鼻液0.05%「TOA」	東亜薬品	○+	記載対象外		
2	ケトチフェンネーザル0.05%「TYK」	武田テバ薬品	○+			
3	フサコール点鼻液0.05%	メディサ新薬	○+			
4	ケトチフェン点鼻液0.05%「CH」	長生堂製薬	○+			
5	マゴチフェン点鼻液0.05%	鶴原製薬	○+			
6	ケトチフェン点鼻液0.05%「サワイ」	沢井製薬	○+			
7	ケトチフェン点鼻液0.05%「ファイザー」	マイラン製薬	○+			
8	ケトチフェン点鼻液0.05%「杏林」	キョーリンリメディオ	○+			
9	ケトチフェン点鼻液0.05%「トーワ」	東和薬品	○+			

注)「BE」は、生物学的同等性(BE)試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータ。【3~7 ページ】

注)「品質再評価」は品質再評価結果通知が発出されている品目を示す。品質再評価は、内用固形製剤の溶出性を溶出試験で確認したものであり、外用剤は検討対象外である。【8 ページ】

注)「検討会」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【9 ページ】

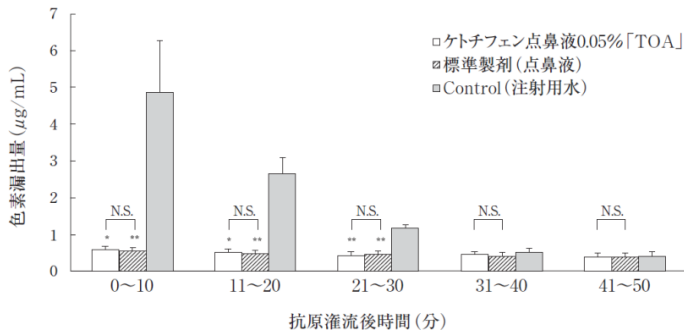
注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【10 ページ】

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1 <参考>

ラット鼻炎モデルに対する効果

平均値±標準偏差、n=10



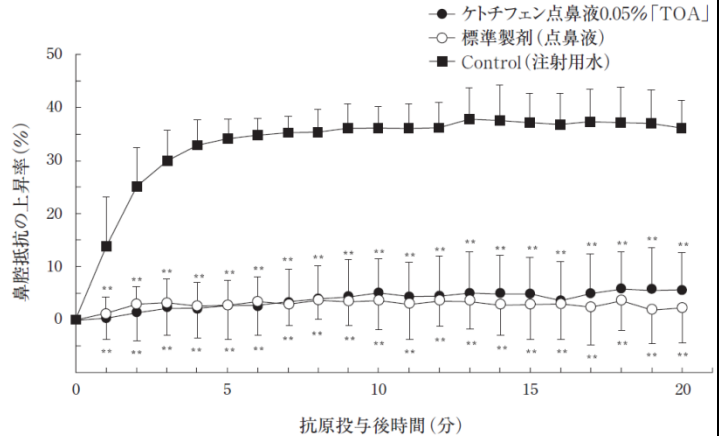
* : p<0.05, ** : p<0.01. vs Control (注射用水)

N.S. : 有意差なし, vs 標準製剤

Tukey 検定

モルモット鼻炎モデルの鼻腔抵抗上昇に対する効果

平均値±標準偏差、n=8

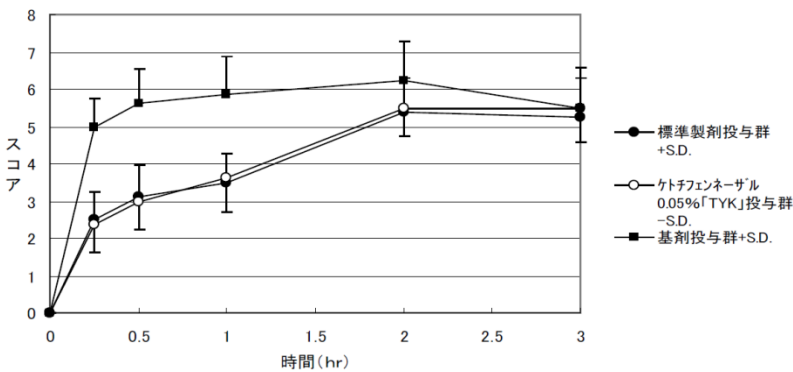


** : p<0.01. vs Control (注射用水), Tukey 検定

2 <参考>

TDI 感作モルモットにおける誘発症状の抑制

症状スコアの時間推移

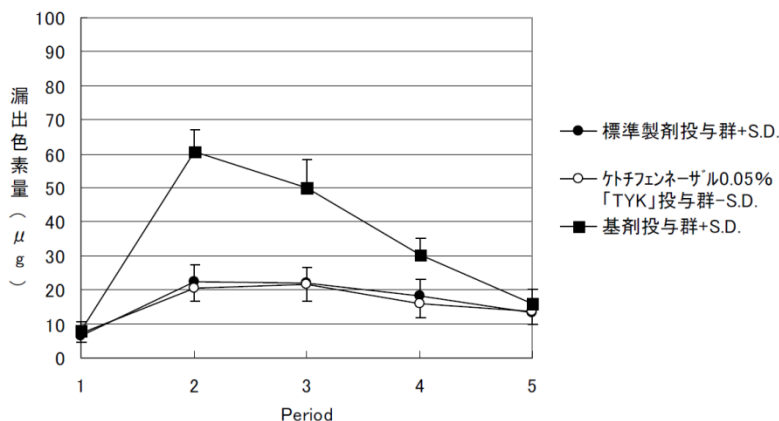


症状スコア

SYMPTOM	SCORE	0	1	2	3
くしゃみ (10分間の回数)	(-)	1~4	5~11	12<	
水様性鼻汁	(-)	鼻入口部に見える	1と3の間	鼻外にまで流れ落ちる	
喘鳴	(-)	軽くある	1と3の間	努力性呼吸を伴う	

アルブミン感作モルモットにおける血管透過性亢進の抑制

色素漏出量の時間的推移

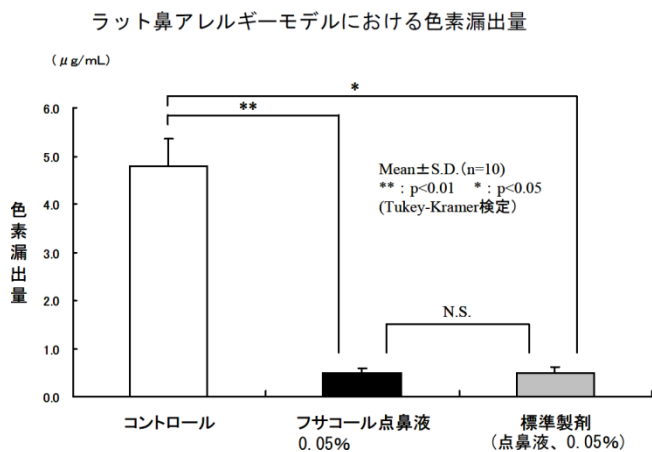


Period	1	2	3	4	5
Time(min)	Pre	0-10	10-20	20-30	30-40

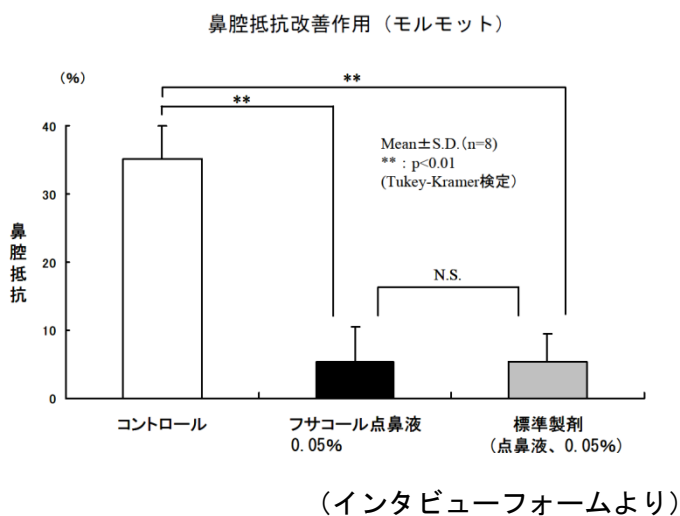
(インタビューフォームより)

3 <参考>

ラット鼻アレルギーモデルにおける血管透過性亢進抑制作用



モルモット鼻アレルギーモデルにおける鼻腔抵抗改善作用

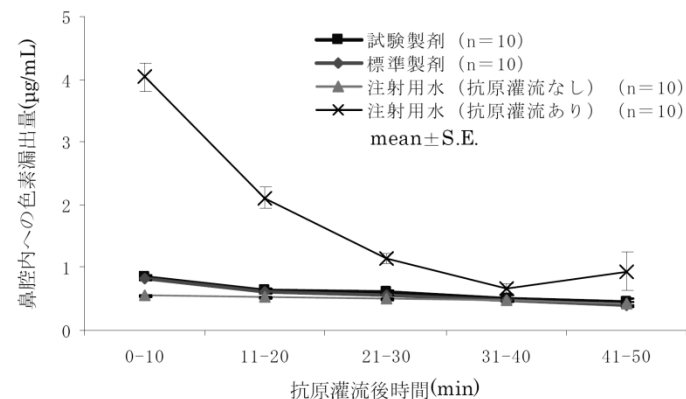


4 <参考>

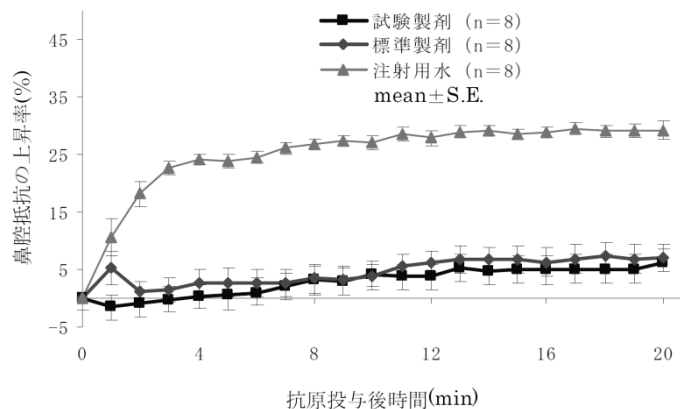
薬力学的試験

アレルギー性鼻炎に対する抑制作用

ラット鼻炎モデルに対する効果



モルモット鼻炎モデルの鼻腔抵抗上昇に対する効果



(社内資料より)

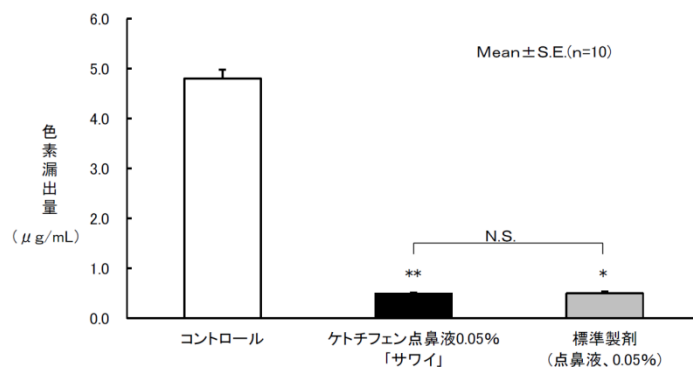
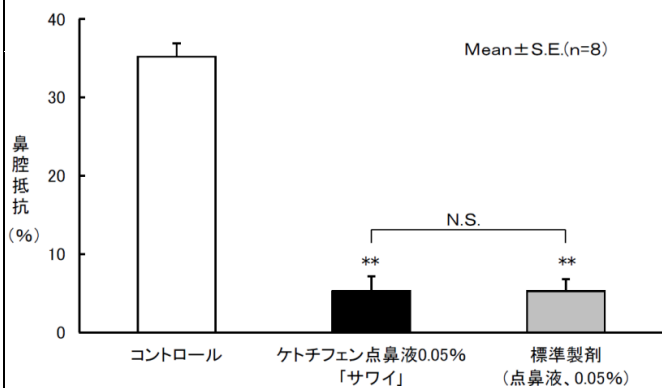
5 <参考>

マゴチフェン点鼻液 0.05%および標準製剤は、受動感作ラットの抗原刺激による鼻粘膜からの色素漏出、受動感作モルモットの抗原刺激による鼻腔抵抗の上昇に対して有意に抑制し、両剤の抑制率に有意な差はみられなかった。この結果より、マゴチフェン点鼻液 0.05%および標準製剤は生物学的に同等であることが確認された。

6 <参考>

<薬理的試験>

モルモット鼻アレルギーモデルにおける抗アレルギー作用 ラット鼻灌流モデルにおける抗アレルギー作用



** : p<0.01 vs コントロール
(Tukey-Kramer による多重比較検定)

* : p<0.05, ** : p<0.01 vs コントロール
(Tukey-Kramer による多重比較検定)

(インタビューフォームより)

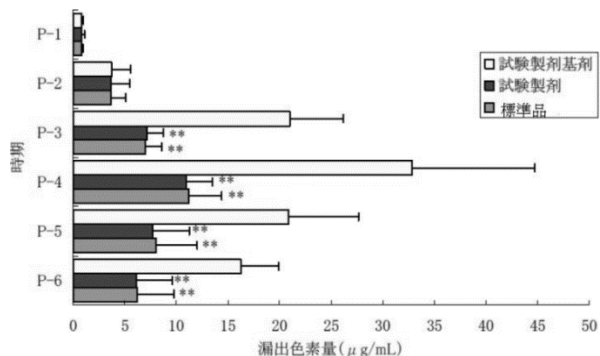
7 <参考>

ケトチフェン点鼻液 0.05% 「ファイザー」

1) 鼻腔漏出色素量及びライソゾーム酵素活性を指標とした抗鼻炎作用

Sprague Dawley 系雄性ラット

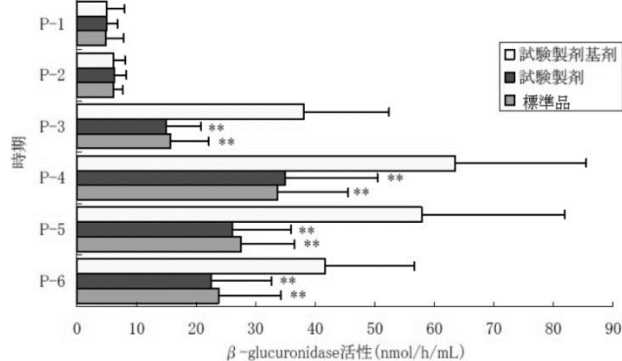
フマル酸ケトチフェン点鼻液の鼻腔漏出色素量を指標とした抗鼻炎作用の検討における時期P-1からP-6における漏出色素量に及ぼす影響



[mean ± S. D. ; n=10]

[**] : 1%有意、[*] : 5%有意、[N. S.] : 有意差なし

フマル酸ケトチフェン点鼻液の鼻腔漏出色素量を指標とした抗鼻炎作用の検討における時期P-1からP-6におけるβ-glucuronidase 活性に及ぼす影響

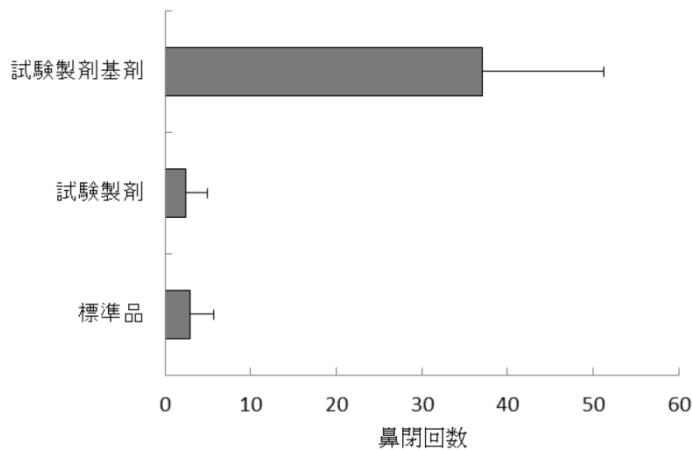


[mean ± S. D. ; n=10]

[**] : 1%有意、[*] : 5%有意、[N. S.] : 有意差なし

2) 左右鼻翼電極間のインピーダンス変化を指標とした抗鼻閉作用

Hartley 系雄性モルモット



(インタビューフォームより)

8 <参考>

(1) ラットの実験的アレルギー性鼻炎モデルにおいて、ケトチフェン点鼻液 0.05%「杏林」、標準製剤、基剤投与群及び生理食塩液（陰性対照群）各 0.5mL を鼻腔局所投与し、抗原誘発鼻粘膜血管透過性亢進に対する抑制作用を比較検討した。抑制効果の指標としては、抗原誘発 5 分後より流出する灌流液を 10 分間隔で 2 回採取し、色素漏出増加量を算出し検討を行った。その結果、本剤及び標準製剤の色素漏出増加量は、基剤投与群及び陰性対照群と比較して有意な低値を示し、また、両製剤間では有意差は認められず、生物学的な同等性が確認された。

(2) モルモットの実験的アレルギー性鼻炎モデルにおいて、本剤、標準製剤、基剤投与群及び生理食塩液（陰性対照群）各 0.5mL を鼻腔局所投与し、抗原誘発鼻腔抵抗増加に対する抑制作用を比較検討した。抑制効果の指標としては、鼻腔内圧を測定して鼻腔抵抗を算出し、抗原誘発後の上昇率を比較した。その結果、本剤及び標準製剤の鼻腔抵抗上昇率は、基剤投与群及び陰性対照群と比較して有意な低値を示し、また、両製剤間では有意差は認められず、生物学的な同等性が確認された。

9 <参考>

薬力学的試験

1) 抗鼻炎作用

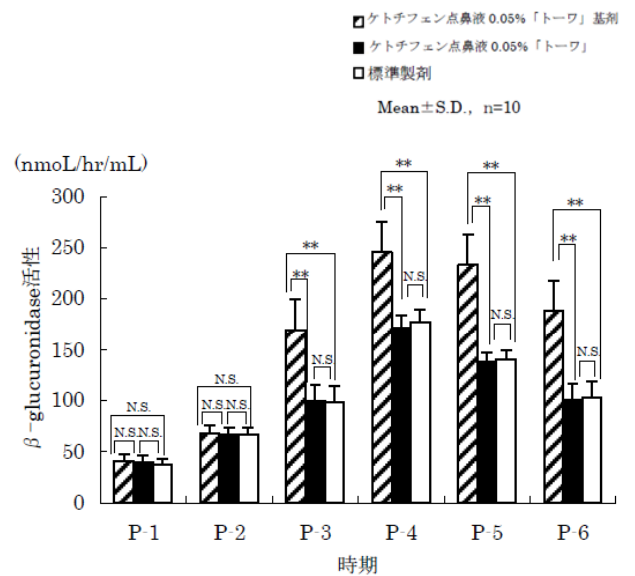
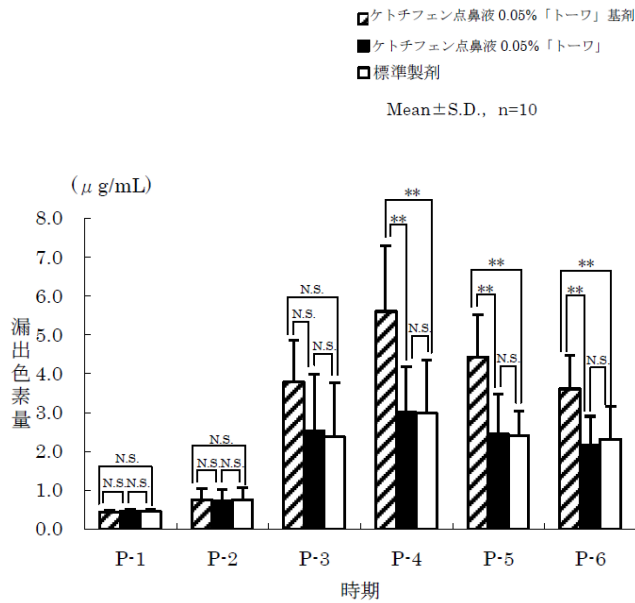
Sprague Dawley 系雄性ラットアレルギー性鼻炎モデル（1 群 10 匹）におけるケトチフェン点鼻液 0.05%「トーフ」及び標準製剤（点鼻剤、1 噴霧×2 回）の鼻汁中漏出色素量及び鼻汁中漏出ライソゾーム酵素活性により抗アレルギー作用を比較検討した。

本剤及び標準製剤は、いずれも色素漏出抑制効果及びβ-グルクロニダーゼ活性抑制効果を示し、生物学的に同等と判断された。

P-1	P-2	P-3	P-4	P-5	P-6
鼻腔内に生理食塩液を 0.25mL/分の流速で灌流し、鼻吻より流出した液を 10 分間採取した時点	P-1 の後、4%pontamine sky blue6B の生理食塩溶液を 0.5mL/100g 体重の割合で投与し、10 分間灌流液を採取した時点	P-2 の後、10mg/mL の OA 生理食塩溶液を 10 分間灌流し、採取した時点	その後、生理食塩液で 30 分間灌流し、10 分毎に灌流液を採取した時点		

(1) 漏出色素量

(2) β -glucuronidase 活性



**p<0.01

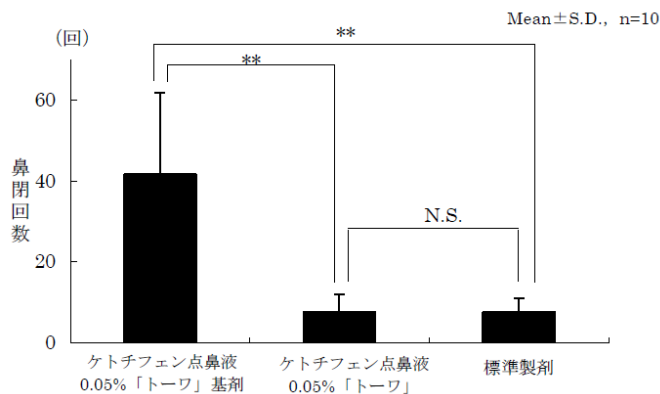
**p<0.01

N.S. : Not significant (Tukeyの多重比較検定)

N.S. : Not significant (Tukeyの多重比較検定)

2) 抗鼻閉作用

Hartley系雄性モルモットアレルギー性鼻閉モデル(1群10匹)におけるケトチフェン点鼻液0.05%「トローワ」及び標準製剤(点鼻剤、1噴霧×2回)の鼻粘膜表面での左右鼻翼電極間のインピーダンス変化を指標として鼻閉抑制効果を比較検討した。本剤及び標準製剤は、いずれも鼻閉回数の抑制効果を示し、両剤は生物学的に同等と判断された。



**p<0.01

N.S. : Not significant (Tukeyの多重比較検定)

(図はインタビューフォームより)

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】

記載対象外

【試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

【分析法（定量試験）】

なし

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) ザジテン点鼻液 0.05%（製造販売元：サンファーマ株式会社）医薬品インタビューフォーム（2016年11月改訂、第4版）