

# 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（1998年9月）に準拠して作成

緑内障・高眼圧症治療剤

## ニプラノール<sup>®</sup>点眼液0.25%

NIPRANOL<sup>®</sup> Eye Solution 0.25%

ニプラジロール点眼液

剤形	点眼剤
規格・含量	1mL中にニプラジロール2.5mgを含有する
一般名	和名：ニプラジロール（JAN） 洋名：Nipradilol（INN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日：2005年11月30日 薬価基準収載年月日：2006年6月9日 発売年月日：1999年8月18日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：テイカ製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	

本IFは2009年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

# I F 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

## 2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

## 3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

## 4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

I.	概要に関する項目	5
1.	開発の経緯	
2.	製品の特徴及び有用性	
II.	名称に関する項目	6
1.	販売名	
2.	一般名	
3.	構造式又は示性式	
4.	分子式及び分子量	
5.	化学名（命名法）	
6.	慣用名、別名、略号、記号番号	
7.	C A S登録番号	
III.	有効成分に関する項目	7
1.	有効成分の規制区分	
2.	物理化学的性質	
3.	有効成分の各種条件下における安定性	
4.	有効成分の確認試験法	
5.	有効成分の定量法	
I V.	製剤に関する項目	9
1.	剤 形	
2.	製剤の組成	
3.	製剤の各種条件下における安定性	
4.	他剤との配合変化（物理化学的変化）	
5.	混入する可能性のある夾雑物	
6.	製剤中の有効成分の確認試験法	
7.	製剤中の有効成分の定量法	
8.	容器の材質	
9.	刺激性	
V.	治療に関する項目	12
1.	効能又は効果	
2.	用法及び用量	
3.	臨床成績	
V I.	薬効薬理に関する項目	16
1.	薬理的に関連ある化合物又は化合物群	
2.	薬理作用	

V II.	薬物動態に関する項目	19
	1. 血中濃度の推移・測定法	
	2. 薬物速度論的パラメータ	
	3. 吸 収	
	4. 分 布	
	5. 代 謝	
	6. 排 泄	
	7. 透析等による除去率	
V III.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
	1. 警告内容とその理由	
	2. 禁忌内容とその理由	
	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	
	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	
	5. 慎重投与内容とその理由	
	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	
	7. 相互作用	
	8. 副作用	
	9. 高齢者への投与	
	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	
	11. 小児等への投与	
	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	
	13. 過量投与	
	14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項）	
	15. その他の注意	
	16. その他	
I X.	非臨床試験に関する項目	29
	1. 一般薬理	
	2. 毒 性	
X.	取扱い上の注意等に関する項目	32
	1. 有効期間又は使用期限	
	2. 貯法・保存条件	
	3. 薬剤取扱い上の注意点	
	4. 承認条件	
	5. 包 装	
	6. 同一成分・同効薬	
	7. 国際誕生年月日	
	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	
	9. 薬価基準収載年月日	
	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	
	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	
	12. 再審査期間	
	13. 長期投与の可否	
	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	

15. 保険給付上の注意

X I . 文 献 ..... 33

1. 引用文献
2. その他の参考文献

X II . 参 考 資 料 ..... 34

主な外国での発売状況

X III . 備 考 ..... 34

その他の関連資料

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

近年、種々の作用機序を持った緑内障・高眼圧症治療剤が上市され眼圧をコントロールする薬剤の選択肢は広がってきている。しかし緑内障治療の本来の目的は視神経障害の進行を抑制し、質の高い生活を継続することであり、したがって現在望まれる緑内障・高眼圧症の治療剤は、眼圧のコントロールのみならず安全性など様々な要因を考慮した薬剤の選択が必要となってきた。一方、視神経障害に影響を与える因子として、眼循環に対する関心が高まってきており、血管拡張作用の重要性が再認識されてきている。

ニプラジロールは1988年より本態性高血圧症・狭心症の治療剤「ハイパジール<sup>®</sup>錠」として臨床的に広く使用されているが、房水産性を抑制するβ遮断作用に加えα<sub>1</sub>遮断作用を持つことから、α<sub>1</sub>遮断作用に基づく房水流出の促進による良好な眼圧下降作用が期待でき、眼血流量を増加する作用も知られており、緑内障・高眼圧症への適用が期待された。この度これら疾患に対する有用性が認識され、ニプラノール点眼液として上市するに至った。その後、医療事故防止対策（厚生省医薬安全局長通知第935号）のための代替新規承認（2005年11月）により販売名を「ニプラノール点眼液0.25%」に変更した。

## 2. 製品の特徴及び有用性

本剤は0.125%以上の濃度から用量に依存して眼圧を下降させ、その作用は0.25%濃度で対照とした0.5%マレイン酸チモロール点眼液と同等以上であることが確認された。

薬効薬理試験において本剤はβ遮断作用による眼房水産性抑制に加え、α<sub>1</sub>遮断作用によるぶどう膜強膜流量の増加及び房水流出率の増加を認めた。更に、眼組織全体及び網膜の血流量の増加及び視神経乳頭末梢血流量の増加が認められ、臨床薬理試験においても網膜血流量の増加が認められた。

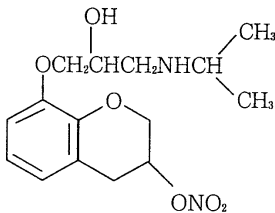
## 製品特徴

「初めてのαβブロッカー点眼液」

1. 房水の産生抑制と流出促進により良好かつ安定した眼圧下降を示す。<sup>9) 10)</sup>
2. 血流量の増加作用を有する。<sup>15) 16)</sup>
3. 承認時での副作用発現率は8.6%（32例／374例）で主なものは結膜充血（2.1%）しみる感じ（1.6%）、表層角膜炎（1.3%）などの眼局所症状で、全身症状は1.1%であった。（承認時集計）  
市販後の使用成績調査及び特別調査での副作用発現率は3.9%（14例／355例）で主なものは眼瞼炎（0.9%）、眼刺激、結膜充血（各0.6%）、霧視（0.3%）であった。（再審査終了時集計）

重大な副作用として、喘息発作及び類薬において眼類天疱瘡、心ブロック、うっ血性心不全、心停止、洞不全症候群、脳虚血、脳血管障害、全身性エリテマトーデスが報告されている。

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	(1)和名 : ニプラノール <sup>®</sup> 点眼液0.25% (2)洋名 : NIPRANOL <sup>®</sup> Eye Solution 0.25% (3)名称の由来 有効成分ニプラジロール (nipradilol) で正常 (normal) な眼の状態に近づけるという意味からつけられた。
2. 一般名	(1)和名 (命名法) : ニプラジロール (JAN) (2)洋名 (命名法) : Nipradilol (JAN, INN)
3. 構造式又は示性式	構造式 
4. 分子式及び分子量	分子式 : C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> 分子量 : 326.34
5. 化学名 (命名法)	3, 4-dihydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy-3-nitroxy-2H-1-benzopyran (IUPAC命名法による)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号 : KT-210
7. CAS登録番号	81486-22-8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。光によって着色する。

(2) 溶解性

溶媒名	本品 1g を溶解する溶媒の量 (mL)	日本薬局方による表現	溶媒名	本品 1g を溶解する溶媒の量 (mL)	日本薬局方による表現
酢酸 (100)	2.0	溶けやすい	エタノール (99.5)	112.0	溶けにくい
クロロホルム	16.5	やや溶けやすい	酢酸エチル	126.0	溶けにくい
メタノール	38.5	やや溶けにくい	水	1753.3	極めて溶けにくい
アセトン	56.6	やや溶けにくい	ヘキサン	10706.7	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

ない

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 127℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.58

(6) 分配係数

0.85 (pH 7.4：n-オクタノール)

(7) その他の主な示性値 (旋光度、吸光度、等電点など)

旋光性：0.2mol/L 塩酸試液溶液 (1→20) は旋光性は示さない。

吸光度：E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup>：5.9～6.0



### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

項目		保存条件	保存期間	保存形態	結果
固 体 状 態	長期保存試験	室温	39ヶ月	遮光・ 気密容器	変化なし
	過酷試験	50℃	6ヶ月	遮光・ 気密容器	わずかに着色したが 安定であった。
		40℃ 75%RH	6ヶ月	遮光・ 気密容器	変化なし
		室内散光	12ヶ月	気密容器	外観に経時変化を認 める。
		直射日光	10時間	開放容器	外観に経時的に黄色 の着色と共に分解物 がみられる。 (分解物は脱トロプラ ジロール及び HNB*で あった。)
溶 液 状 態	pH 1.2 pH 6.8	室内散光 37℃	3日		変化なし

\* : 3,4-dihydro-8-hydroxy-3-nitroxy-2H-1-benzopyran

### 4. 有効成分の確認試験法

1. 紫外吸収スペクトル (極大吸収波長 273~277 nm、極小吸収波長 247~251 nm)
2. 赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法)

### 5. 有効成分の定量法

HPLC法

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：274 nm)

カラム：液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲル充填

移動相：水/アセトニトリル/酢酸 (100) /テトラメチルアンモニウム  
ヒドロキシド混液 (110 : 50 : 1 : 1)

# I V. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

### (1) 投与経路

点眼

### (2) 剤形の区別、規格及び性状

区別：点眼剤

規格：1 mL中にニブラジロール2.5 mgを含む

性状：無色澄明、無菌水性点眼剤

### (3) 製剤の物性

浸透圧比：0.9～1.1

pH : 6.5～7.5

### (4) 無菌の有無

無菌：細菌、真菌の発育を認めない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 mL中にニブラジロール2.5 mg含有

### (2) 添加物

pH調整剤：リン酸水素Na、リン酸二水素K、塩酸

等張化剤：塩化Na

防腐剤：ベンザルコニウム塩化物

## 3. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存期間	保存形態	結果
長期保存	25℃	75%RH	暗所	39ヶ月	PP容器 +紙箱	変化なし
加速	40℃	75%RH	暗所	6ヶ月	PP容器 +紙箱	変化なし
過酷	50℃	—	暗所	2ヶ月	PP容器 +紙箱	変化なし
	60℃	—	暗所	2ヶ月	PP容器 +紙箱	水分の揮発により経時的に浸透圧比の上昇、含量上昇及び分解物（HIPB、HIPB*）が認められたが、ニブラジロールの含量は規格の範囲内であった。
	40℃	40%RH	暗所	6ヶ月	PP容器 +紙箱	変化なし
	室温	—	38万Lux 76万Lux	—	PP容器	分解物（HIPB*）の消失が認められた。
			115万Lux 150万Lux			分解物（HIPB*）の消失及び性状の変化（変色）が認められた。
	室温	—	38万Lux 76万Lux 115万Lux 150万Lux	—	PP容器 +紙箱	変化なし
室内 散光下			4週			PP容器

#### 4. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

配合点眼剤	測定項目	配合直後	1時間後	6時間後	24時間後	48時間後
チモプトール点眼液 0.5%(チモロールマ レイン酸塩)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	6.89	6.88	6.89	6.88	6.89
	残存率 (%) *2	100.0	99.3	99.0	99.1	99.7
ミケラン点眼液2% (カルテオロール塩酸 塩)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	6.95	6.94	6.92	6.94	6.95
	残存率 (%) *2	100.0	100.1	100.1	101.2	101.8
ベントス1% (塩酸ベフノロール)	性状 *1	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液
	pH	7.07	7.07	7.05	7.07	7.09
	残存率 (%) *2	100.0	100.1	99.7	101.2	101.4
レスキュラ点眼液 0.12% (イソプロピルウプロ ストン)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	7.04	7.04	7.02	7.03	7.04
	残存率 (%) *2	100.0	100.2	100.7	101.7	102.1
ピバレフリン0.1% (塩酸ジピペフリン)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	6.85	6.84	6.84	6.84	6.83
	残存率 (%) *2	100.0	99.7	101.7	101.1	101.5
サンピロ2% (塩酸ピロカルピン)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	5.99	5.99	5.99	6.01	5.99
	残存率 (%) *2	100.0	99.4	100.8	101.0	101.2
ミドリリンM点眼液 0.4% (トロピカミド)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	6.47	6.47	6.47	6.48	6.49
	残存率 (%) *2	100.0	99.6	101.2	101.4	101.6
ザジテン点眼液 0.05% (フマル酸ゲトチフェン)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	7.07	7.07	7.08	7.08	7.09
	残存率 (%) *2	100.0	99.4	100.9	101.4	101.0
インターール点眼液2% (クロモグリク酸ナト リウム)	性状 *1	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液
	pH	7.03	7.03	7.01	7.03	7.04
	残存率 (%) *2	100.0	100.1	100.0	101.4	101.5
インターール点眼液UD (クロモグリク酸ナト リウム)	性状 *1	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液
	pH	6.97	6.96	6.96	9.94	6.96
	残存率 (%) *2	100.0	98.9	99.2	98.6	98.9
タリビット点眼液 0.3% (オフロキサシン)	性状 *1	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液
	pH	6.90	6.89	6.88	6.89	6.91
	残存率 (%) *2	100.0	99.7	99.7	99.7	99.3
コンドロン点眼液 0.3%(コンドロイチ ン硫酸ナトリウム)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	析出物あり
	pH	6.94	6.93	6.93	6.93	6.93
	残存率 (%) *2	100.0	99.3	100.8	101.4	101.2
サンコバ点眼液 0.02% (シアノコバラミン)	性状 *1	紅色透明の液	紅色透明の液	紅色透明の液	紅色透明の液	紅色透明の液
	pH	6.81	6.81	6.79	6.81	6.82
	残存率 (%) *2	100.0	100.2	99.8	99.7	99.2
ペトプティック 0.5%点眼液 (塩酸ペタキシノール)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	7.05	7.05	7.02	7.06	7.07
	残存率 (%) *2	100.0	100.3	100.0	99.8	99.6
トルソプト点眼液 0.5% (塩酸ドルゾラミド)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	6.30	6.31	6.28	6.33	6.35
	残存率 (%) *2	100.0	100.2	100.7	99.5	100.0
キサラン点眼液 (ラタノプロスト)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	6.87	6.86	6.84	6.87	6.89
	残存率 (%) *2	100.0	100.1	99.9	99.5	100.0
エイズプト1%点眼液 (プリンゾラミド)	性状 *1	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
	pH	7.17	7.17	7.16	7.16	7.15
	残存率 (%) *2	100.0	99.4	99.1	99.1	99.3
デタントール 0.01%点眼液 (塩酸ブナゾシン)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	6.81	6.80	6.79	6.80	6.81
	残存率 (%) *2	100.0	100.6	100.4	101.4	101.9

配合点眼剤	測定項目	配合直後	1時間後	6時間後	24時間後	48時間後
ミロル点眼液0.5% (塩酸レボブノロール)	性状 *1	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液
	pH	6.95	6.94	9.92	6.94	6.94
	残存率 (%) *2	100.0	100.1	99.8	98.5	97.6
アレキサール点眼液0.1% (ペミロラストカリウム)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	7.27	7.26	7.27	7.26	7.28
	残存率 (%) *2	100.0	99.1	99.9	99.0	99.0
ケタス点眼液0.01% (イブジラスト)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	7.00	7.00	7.01	7.00	7.00
	残存率 (%) *2	100.0	99.6	99.7	99.2	99.6
ゼベリン点眼液0.1% (アシタザノラスト)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	6.76	6.75	6.74	6.74	6.75
	残存率 (%) *2	100.0	100.3	100.3	100.1	100.2
リザベン点眼液0.5% (トラニラスト)	性状 *1	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液	微黄色透明の液
	pH	7.62	7.62	7.62	7.61	7.62
	残存率 (%) *2	100.0	99.9	102.3	102.0	101.7
リボスチン点眼液0.025% (塩酸レボカバスチン)	性状 *1	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
	pH	6.99	6.98	6.99	6.98	6.97
	残存率 (%) *2	100.0	99.6	100.1	99.6	100.3
ニフラン点眼液0.1% (プラノプロフェン)	性状 *1	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
	pH	7.87	7.87	7.87	7.85	7.87
	残存率 (%) *2	100.0	100.0	99.8	99.9	99.4

\* 1 性状は配合点眼剤自体の有する性状に由来するものである。

各測定時間におけるニブラジロールの含量 (%)

$$* 2 \text{ 残存率 } (\%) = \frac{\text{配合直後のニブラジロールの含量}}{\text{配合直後のニブラジロールの含量}} \times 100$$

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分ニブラジロールの類縁物質

H I P B : 8-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy-2H-1-benzopyran

## 6. 製剤中の有効成分の確認試験法

- ジフェニルアミン試液による呈色反応
- 紫外吸収スペクトル (吸収最大波長 : 273~277 nm、極小吸収波長 : 247~251 nm)

## 7. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC法

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 274 nm)

カラム : 液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲル充填

移動相 : 水 / アセトニトリル / 10%テトラメチルアンモニウムヒドロキシドリン酸混液 (100 : 40 : 1 : 1)

## 8. 容器の材質

容器 : ポロプロピレン

中栓 : ポリエチレン

キャップ : ポリプロピレン

## 9. 刺激性

ウサギにおける眼粘膜の刺激性試験結果

観察期間	単回	頻回	長期	3年保存品
投与量	100 μL	50 μL、 1時間間隔 8回	50 μL、 1日2回、 12ヶ月間	50 μL、 1時間間隔 8回
動物数	5	5	8	5
結果	—	—	—	—

— : 前眼部刺激症状、角膜上皮損傷はいずれにおいても認められなかった。  
(P29~P31「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性」を参照)

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

緑内障・高眼圧症

### 2. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日2回点眼する

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果<sup>1)~5)</sup>

- ① 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象に実施した二重盲検比較試験を含む計4臨床試験<sup>1)~4)</sup>において、中等度改善以上（眼圧の outflow pressure 下降率20%以上）の改善率は77.4%（168例/217例）であった（0.25%ニプラジロール点眼液での臨床成績。）

		投与量	投与時間	中等度改善以上	摘 要
第Ⅱ相	前期 <sup>1)</sup>	0.25%	4週～8週	64.7%(22/34)	安全性と有効性
	後期 <sup>2)</sup>	0.06%	4週	55.9%(19/34)	至適臨床用量試験
		0.125%	4週	63.6%(21/33)	
		0.25%	4週	76.5%(26/34)	
第Ⅲ相	比較 <sup>3)</sup>	0.25%	8週	78.0%(71/91)	0.5%マレイン酸チモロール点眼液との比較試験
	長期 <sup>4)</sup>	0.25%	52週	84.5%(49/58)	安全性と有効性

(評価方法)

全般改善度 : 点眼終了時又は試験終了時又は観察終了時（又は中止時）に眼圧下降率を算出し、5段階で評価

5段階評価 : 著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化

全般安全度 : 点眼終了時又は試験終了時又は観察終了時（又は中止時）に副作用（眼所見、全身症状）、随伴症状及び臨床検査等から前期第Ⅱ相は6段階、他の試験は4段階で評価

6段階評価: 副作用なし、問題なし、やや問題あり、問題あり、非常に問題あり、判定不能

4段階評価: 副作用なし、問題なし、やや問題あり、問題あり

有用性 : 点眼終了時又は試験終了時又は観察終了時（又は中止時）に全般改善度、全般安全度を総合的に判断し5段階で評価

但し前期第Ⅱ相は患者の印象も含め、6段階で評価

6段階評価: 極めて有用、かなり有用、やや有用、有用とはいえない、禁使用、判定不能

5段階評価: 極めて有用、かなり有用、やや有用、有用とはいえない、禁使用

- ②各種緑内障及び高眼圧症の未治療及び治療中の患者54例を対象に休薬期間を設けずに本剤を投与して眼圧コントロールの良否を検討した一般臨床試験<sup>5)</sup>において、未治療患者で全例が「未治療時と比べ良くコントロールできた」であった。前治療ありの患者では、「前治療時と比べ同程度であった」以上の割合は76.5%であった。

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

##### ①単回投与試験<sup>6)</sup>

健常成人14例を対象に0.06%、0.125%、0.25%、0.5%のニプラジロール点眼液を1滴単回点眼し、安全性を検討した結果、0.5%点眼液では本薬の血管拡張

張作用に基づくと考えられる「結膜充血」、軽度の「眼部疼痛感」が1例みられた。0.06%、0.125%、0.25%では「結膜充血」がみられた以外臨床上問題となる眼科的及び内科的所見はみられなかった。その他の安全性検査では異常は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は0.25%点眼液、1回1滴、1日2回点眼である。

## ②反復投与試験<sup>7)</sup>

健常成人12例を対象に0.25%ニプラジロール点眼液を第Ⅰ期試験1回1滴1日2回及び第Ⅱ期試験1回1滴、1日2回を7日間点眼し、安全性を検討した結果、第Ⅰ期試験においては軽度の「しみる感じ」、「異物感」、が、また軽度の「結膜充血」がみられたが、一般眼科検査、その他の安全性検査では変化はみられなかった。

第Ⅱ期試験においては軽度の「しみる感じ」、「異物感」、「流涙感」、「痒痒感」、が、また軽度の「結膜充血」がみられたが炎症症状は認められず、また反復投与による憎悪傾向は認められず、その他の安全性検査では変化はみられなかった。

## (3) 探索的試験・用量反応探索試験

健常成人12例を対象に、0.125%、0.25%のニプラジロール点眼液の眼圧下降作用を0.5%マレイン酸チモロール点眼液を対照として単回及び8日間反復点眼した結果、いずれも眼圧下降は投与期間中維持された。0.25%ニプラジロール点眼液の眼圧下降作用は0.5%マレイン酸チモロールと同等であり、その作用は点眼後2時間を最大として12時間持続した。単回点眼試験における最大眼圧下降度は0.125%ニプラジロール点眼液3.2mmHg、0.25%ニプラジロール点眼液4.1mmHg、0.5%マレイン酸チモロール点眼液3.7mmHgであった。

反復投与試験では、1日目、5日目、8日目ともにいずれもほぼ全測定期間で有意な眼圧下降を認めた。

眼科領域の自・他覚所見としての「しみる感じ」、「結膜充血」、が観察されたが、いずれも軽度で、臨床上特に問題となるものではなかった。

0.25%ニプラジロール点眼液は0.5%マレイン酸チモロール点眼液と同等の眼圧下降作用を有し、その作用は点眼後12時間持続することが確認された。

注) 本剤の承認されている用法・用量は0.25%点眼液、1回1滴、1日2回点眼である。

## (4) 検証的試験

### 1) 無作為化平行用量反応試験<sup>2)</sup>

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者124例を対象に0.06%、0.125%、0.25%ニプラジロール点眼液の1日2回、4週間点眼による比較試験の結果、全般改善度

0.06%群：55.9% (19/34例)、0.125%群：63.6% (21/33例)、

0.25%群：76.5% (26/34例)

副作用発現度

0.06%群：4.8% (2/42例)、0.125%群：5.0% (2/40例)、

0.25%群：4.9% (2/41例)

有用度

0.06%群：53.4% (19/35例)、0.125%群：60.6% (20/33例)

0.25%群：70.6% (24/34例)

の成績が得られ、ニプラジロール点眼液の臨床至適用量は 0.25%が妥当と判断された。

注) 本剤の承認されている用法・用量は0.25%点眼液、1回1滴、1日2回点眼である。

## 2) 比較試験<sup>3)</sup>

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 196 例を対象に 0.25%ニプラジロール点眼液及び 0.5%マレイン酸チモロール点眼液を比較対照と 1 日 2 回、8 時間点眼による二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性、安全性および有用性が認められた。

## 3) 安全性試験<sup>4)</sup>

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 167 例を対象に、本剤を 5 2 週間投与した結果、タキフィラキシスは認められなかった。副作用は 11.9% (8/67 例) 15 件 (結膜充血、結膜濾胞、眼涙充血、かゆみなど) がみられ、いずれも眼局所症状であり、長期投与による発現頻度の増加や程度の増強、また重篤な副作用の発現はみられなかった。

## 4) 患者・病態別試験

背景因子	中等度改善以上 (例数)	
年 齢	～64 歳	76.7% (155/202)
	65 歳～	64.6% (53/82)
診 断 名	高眼圧症	73.6% (142/193)
	原発開放隅角緑内障	72.2% (65/90)
	POAG+OH*	100.0% (1/1)
罹 病 期 間	～1 年未満	77.3% (51/66)
	1～5 年未満	69.7% (69/99)
	5～10 年未満	72.7% (32/44)
	10 年以上	70.6% (12/17)
	不明	75.9% (44/58)
合 併 症 (眼科)	あり	65.6% (42/64)
	なし	75.5% (166/220)
合 併 症 (全身)	あり	69.6% (55/79)
	なし	74.6% (153/205)
併 用 薬 (眼科)	あり	80.0% (40/50)
	なし	71.8% (168/234)
併 用 薬 (全身)	あり	75.0% (45/60)
	なし	72.8% (163/224)
治療開始前 1 ヶ月以内 の薬剤使用歴	あり	69.1% (96/139)
	なし	77.2% (112/145)
投 与 期 間	0 週 < ≤ 4 週	64.0% (64/100)
	4 週 < ≤ 8 週	76.5% (78/102)
	8 週 <	80.5% (66/82)
開 始 時 眼 圧 (mmHg)	21～24 未満	74.8% (154/206)
	24 以上	69.2% (54/78)

\*片眼原発開放隅角緑内障 (POAG) + 片眼高眼圧症 (OH)

## (5) 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)

#### ① 使用成績調査

本剤の副作用の検出、使用実態下での副作用発現状況の把握、安全性および有効性に影響を与えると考えられる要因の検出を目的に、使用成績調査を実施した。中央登録方式にて全国延べ 50 施設から安全解析対象症例として 325 例、

有効性解析対象症例として324例を収集した（観察期間は8週間、投与方法1回1滴、1日2回点眼）。その結果、以下の通り安全性・有効性に関して特記すべき問題点は認められなかった。

#### ・安全性

副作用の発現症例率は3.38% (11/325)であり、承認時までの調査の8.56%と比較して低かった。副作用は合計12件収集されたが、そのうち点眼による適用部位障害は「眼瞼炎」「眼刺激」「結膜充血」が各2件、「眼の異常感」「霧視」が各1件であり、適用部位以外に発現した副作用は「徐脈」が2件、「喘息」「血圧低下」が各1件であったが、重篤な副作用はなかった。本調査においては、承認時までの臨床試験結果と比較して、問題となる副作用の発現は認められなかった。

#### ・有効性

有効性の指標として、前治療または未治療時からの眼圧推移に対する担当医の総合的評価（「コントロールできた」、「コントロール不良」、「判定不能」の3種類にて判定）が「コントロールできた」であった症例の割合を算出し、有効率とした。その結果、本調査における有効率は79.3% (257/324例)であった。

## ②特定使用成績調査（特別調査）

### 長期使用に関する調査

長期使用（最長2年間）時の有効性、安全性を調査する目的で、担当医が本剤による長期治療が適当と判断した緑内障又は高眼圧症患者を対象に特別調査を実施した。中央登録方式にて全国8施設から安全解析対象症例として30例、有効性解析対象症例として25例を収集した（投与方法1回1滴、1日2回点眼）。その結果、以下の通り安全性・有効性に関して特記すべき問題点は認められなかった。

#### ・安全性

副作用発現率は10.0% (3/30)であり、承認までの調査の8.56% (32/374)とほぼ同等であった。副作用発現件数は3件であり、その内訳は、眼局所に発現したものとしては、眼瞼皮膚炎1件、点状表層角膜炎1件、また、眼局所以外に発現したものとしては、胸部痛1件であった。いずれも重篤な副作用ではなかった。点眼開始後90日までの副作用発現率は6.7% (2/30)であった。症状は眼瞼皮膚炎1件、胸部痛1件であった。361日以上点眼した症例の副作用発現率は4.8% (1/21)であった。症状は点状表層角膜炎1件であった。本調査においては、30症例全てを安全性評価可能な症例として検討したが、承認時までの臨床試験結果と比較して、特記すべき副作用の発現は認められなかった。

#### ・有効性

投与期間が180日未満であった5例を除く25例を解析対象とした。効果判定は担当医による「コントロールできた」、「コントロール不良」、「判定不能」の3段階で行い、有効率、無効率を算出した。その結果、有効性主解析対象症例における有効率は76.0% (19/25)であった。なお、本調査結果からは、各要因毎の例数も少なく、特記すべき知見は得られていない。

## 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



# V I . 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

$\beta$  遮断薬 (マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸カルテオロール、塩酸ベタキソロール)

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

作用部位

眼局所

作用機序<sup>9) 10)</sup>

本剤の眼圧下降作用は房水産性の抑制及び房水流出の促進によることが示唆されている。

- 1) ウサギに本剤を点眼した場合、房水流量の減少、房水流出率の増加及びぶどう膜強膜流量の増加を示す。
- 2) 健常成人男子に本剤を点眼した場合、房水流量の低下を示し、ぶどう膜強膜流量の増加も推定されている。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 眼圧下降作用<sup>8) 11)</sup>

①健常成人に対し点眼した場合、0.5%マレイン酸チモロールを点眼した場合と同等の眼圧下降作用を示す。

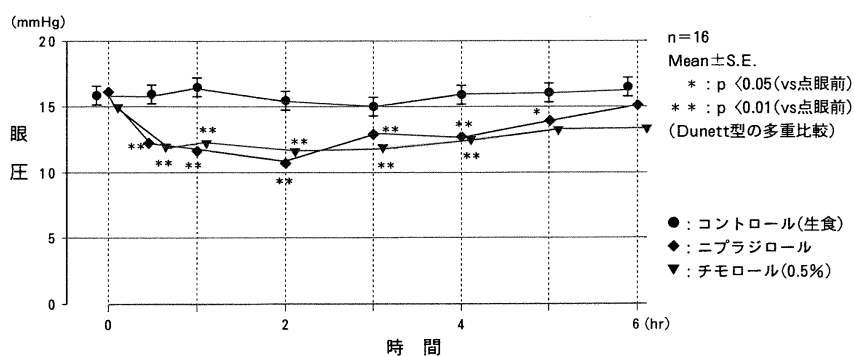
(単回点眼)

0.125%、0.25%ニブラジロール点眼液で、眼圧は点眼後12時間まで有意に下降した。

(反復投与)

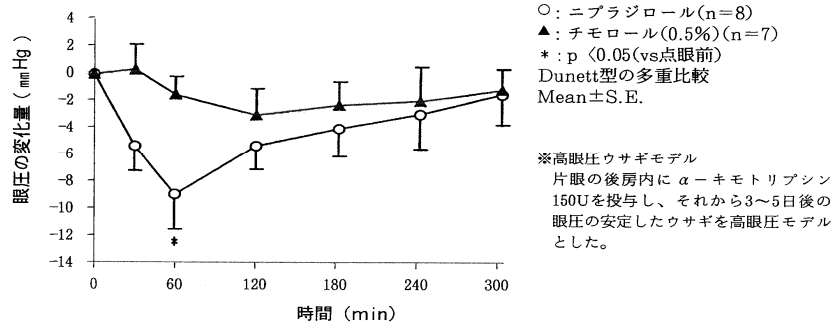
0.125%、0.25%ニブラジロール点眼液で、1, 5, 8日目とも点眼後2時間を最大とする眼圧下降を示し、全測定時間で有意な下降を示した。

②正常眼圧のウサギにニブラジロールを点眼した場合、用量依存的な眼圧下降を示し、0.25%点眼の効果は0.5%マレイン酸チモロールを点眼した場合よりも大きい



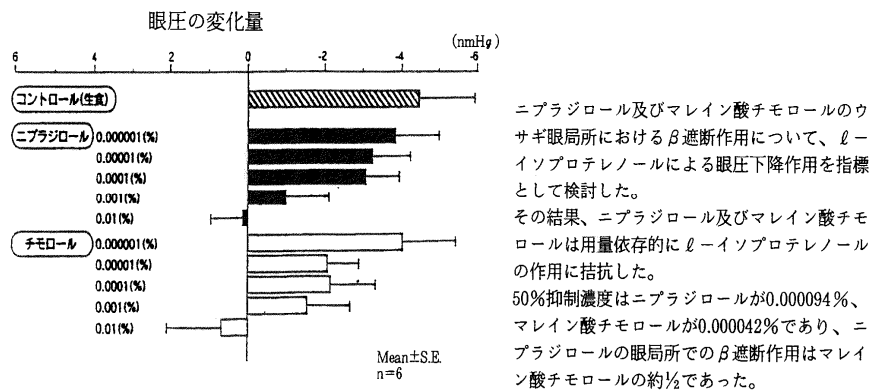
ニブラジロールでは点眼後2時間を最大(5.1mmHg)とする眼圧下降作用を示し、マレイン酸チモロールも点眼後2時間を最大(3.4mmHg)とする眼圧下降作用を示した。  
 なお、作用の持続はニブラジロールでは、投与から5時間後まで、マレイン酸チモロールでは投与から4時間後まで有意に低い眼圧を示した。

③ 高眼圧のウサギ<sup>※</sup>に0.25%ニブラジロール点眼液の単回点眼により、点眼60分後有意な眼圧下降作用を認めた。



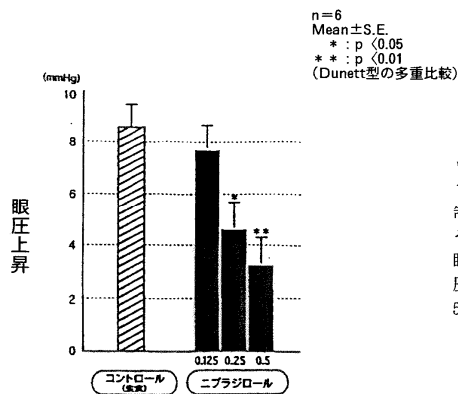
## 2) β受容体遮断作用<sup>1) 12)</sup>

- ① 本剤のβ受容体遮断作用は非選択的で内因性交感神経刺激作用を有さない (モルモット in vitro)。
- ② ウサギに点眼した場合、眼局所におけるβ受容体遮断作用はマレイン酸チモロールの1/2である。



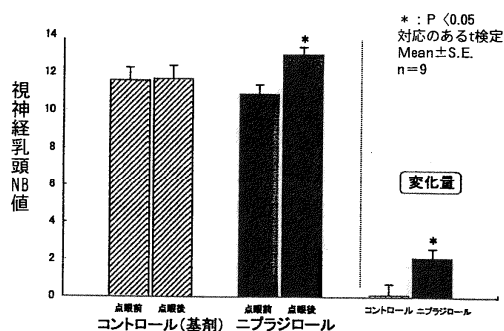
## 3) α<sub>1</sub>受容体遮断作用<sup>12) 13)</sup>

本剤のα<sub>1</sub>受容体遮断作用はフェントラミンの1/3~1/5である (モルモット、ラット、ウサギ、イヌ in vitro)。



#### 4) 眼血流量増加作用<sup>14) 15) 16)</sup>

- ① ネコに本剤を点眼した場合、眼血流量及び網膜血流量を増加させる。  
ウサギにおいても視神経乳頭部血流量を増加させる。



ウサギにニブラジロール(0.25%)及びその基剤をそれぞれ片眼ずつ1日2回14日間反復点眼した。点眼開始前と点眼終了2時間後に視神経乳頭末梢血流量をレーザーベックル法によりNB(normalized blur)値として測定した。  
その結果、ニブラジロール14日間点眼後では点眼開始前と比較して有意にNB値の上昇が見られた。また、そのNB値の変化量は基剤点眼側と比較して有意な増加であった。

- ②本剤を健常成人男子に点眼した場合、網膜血流量を増加させる。

#### 健常成人男子における網膜血流量

点 眼	血管数	点眼前 (n L/sec)	点眼後 (n L/Sec)
生理食塩液	1 2	210.7±54.6	214.6±57.5
ニブラジロール点眼液	1 2	206.8±52.0	227.9±56.9*

\* : P < 0.05 V S点眼前 (paired t-test)  
n=4

## V II. 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

該当しない

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

#### (3) 通常用量での血中濃度

健常成人 (n=12) に本剤1回1滴、1日2回、7日間点眼し血漿中ニプラジロール濃度を測定したところ、検出限界 (0.1 ng/mL) 以下であった。

<参考>ウサギ1% [<sup>14</sup>C]ニプラジロール点眼液1日1回7日間反復50 μL (0.5 mg)

点眼投与における成績

Cmax	Tmax	T <sub>1/2</sub>	AUC (μg eq. · hr/mL)
115 ng eq./mL	1時間	1.7時間 (2-8hr)	0.545 (0-48hr)

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 吸収速度定数

該当資料なし

<参考>ハイパジールコーワ内服: 1.546 hr<sup>-1</sup> (T<sub>1/2</sub>=0.45 hr) <sup>参1)</sup>

#### (2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>ハイパジールコーワ内服: 35% <sup>参1)</sup>

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>ハイパジールコーワ内服: 0.191 hr<sup>-1</sup> (T<sub>1/2</sub>=3.7 hr) <sup>参1)</sup>

#### (4) クリアランス

該当資料なし

<参考>ハイパジールコーワ内服: 1.04L/min <sup>参1)</sup>

#### (5) 分布容積

該当資料なし

<参考>ハイパジールコーワ内服: 5.62L/kg <sup>参1)</sup>

#### (6) 血漿蛋白結合率

<参考>ハイパジールコーワ内服: 34% <sup>参1)</sup>

### 3. 吸収

#### 吸収部位

点眼後、一部は角膜を透過し、眼内に移行する。その他は結膜、鼻涙管及び鼻粘膜から吸収されると考えられる。

<参考>白色ウサギに1% [<sup>14</sup>C]ニプラジロール点眼液を単回投与した場合、角膜から速やかに吸収され、点眼15分後より角膜、虹彩、前部強膜、毛様体、前房水などの前眼部に高度に分布した。有色ウサギでは、メラニン色素を含むぶどう糖への分布が認められたが、メラニン色素を含まない組織での分布は白色ウサギと同様であった。<sup>17)~19)</sup>

### 4. 分布

#### <参考>反復点眼投与時の組織分布 (ウサギ)

1% [<sup>14</sup>C]ニプラジロール点眼液をウサギの片目に1日1回50μLずつ7日間反復点眼し、眼球及び主要組織内放射能濃度を測定した。点眼後1時間の眼球組織内濃度は非点眼側に比べて高く、角膜 (9429±911 ng eq. /g) >虹彩 (3043±512 ng eq. /g) >結膜 (2317±253 ng eq. /g) >瞬膜 (1707±158 ng eq. /g) >毛様体 (1662±360 ng eq. /g) >前部強膜 (1507±207 ng eq. /g) >外眼筋 (1484±437 ng eq. /g) >眼防水 (775±382 ng eq. /mL) >後部強膜 (365±55 ng eq. /g) >網膜・脈絡膜 (379±57 ng eq. /g) などの順に高い分布が認められた。大脳 (10±2 ng eq. /g)、小脳 (11±1 ng eq. /g) への分布はわずかであった。

眼球内組織に分布した放射能は経時的に減少し、点眼後72時間には点眼側の結膜及び瞬膜がそれぞれ最高濃度の16%及び5%まで減少し、他の点眼側眼球組織も3%以下までに減少した。同様に主要組織中濃度は1~5%に減少するか、あるいは検出限界以下であり、反復点眼による蓄積残留性は比較的少ないものと推察された。<sup>17)</sup>

#### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 胎児への移行性

該当資料なし

#### (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

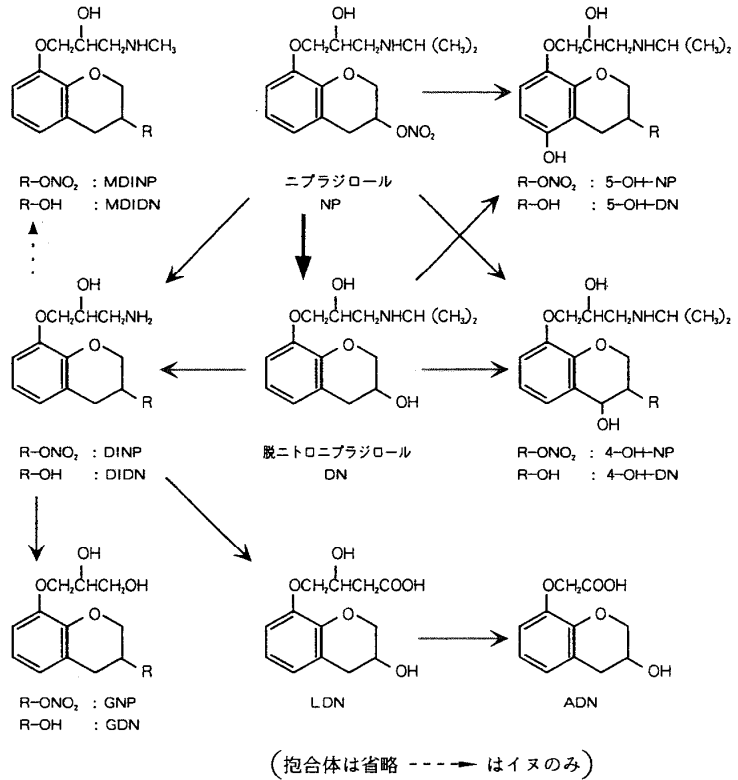
#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>20)</sup>

主に肝臓で代謝され、その主な代謝物は脱ニトロ体であった。



略語

- NP : ニブラジロール
- DN : 脱ニトロニブラジロール
- DINP : N-脱イソプロピルミブラジロール
- DIDN : N-脱イソプロピル脱ニトロニブラジロール
- MDINP : N-メチル脱イソプロピルミブラジロール
- MDIDN : N-メチル脱イソプロピル脱ニトロニブラジロール
- GNP : グリコール型ニブラジロール
- GDN : グリコール型脱ニトロニブラジロール
- LDN : 乳酸型脱ニトロニブラジロール
- ADN : 酢酸型脱ニトロニブラジロール

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

主に腎

### (2) 排泄率<sup>7)</sup>

#### 1) 単回投与

健常成人 (n=6) に0.25%ニプラジロール点眼液50 $\mu$ L点眼した際の尿中総排泄率はニプラジロール及び脱ニトロニプラジロールの遊離型と抱合型を合わせて6~7%であった。

またニプラジロール尿中排泄速度から求めた生物学的半減期は約4時間であった。

#### 2) 反復投与

健常成人に本剤を1回50 $\mu$ L1滴、1日2回、1日又は7日間点眼した際、最終点眼36時間後までのニプラジロール (NP) 及び脱ニトロニプラジロール (DN) の尿中排泄率は表に示すとおりであった。また、投与期間中1日目から7日目までのニプラジロール及び代謝物の尿中排泄量はほぼ一定に推移し、反復点眼による薬物動態の変動はほとんど観察されなかった。

表 ヒトにおけるニプラジロール点眼液反復点眼後の尿中代謝物

試験	投与量に対する排泄物 (%)			
	遊離体		遊離体+抱合体	
	NP	DN	NP	DN
1日試験	4.43 $\pm$ 0.30	6.38 $\pm$ 0.35	6.85 $\pm$ 0.47	8.22 $\pm$ 0.55
7日試験	3.77 $\pm$ 0.30	5.45 $\pm$ 0.30	5.39 $\pm$ 0.34	5.98 $\pm$ 0.27

平均値 $\pm$ 標準誤差 (1日試験n=11、7日試験n=12)

### (3) 排泄速度

排泄速度定数 0.1891 h r<sup>-1</sup> (T<sub>1/2</sub>=3.7 h r)

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## V III. 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

該当する記載なし

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 気管支喘息、気管支痙攣、又はそれらの既往歴のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔β受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕
- (2) コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）心原性ショックのある患者〔β受容体遮断による陰性変事・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：本剤の有効成分は非選択制のβ遮断薬であり、類薬に共通してもうけられている注意である。

(1) は臨床試験で喘息が認められている。

(3) は防腐剤である塩化ベンザルコニウムによる過敏症がすでに知られているため設けた。

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当する記載なし

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当する記載なし

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肺高血圧による右心不全の患者〔β受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
- (2) うっ血性心不全の患者〔β受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕
- (4) コントロール不十分な糖尿病の患者〔低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。〕

解説：本剤の有効成分は非選択制のβ遮断薬であり、類薬に共通して設けられている注意である。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

全身的に吸収される可能性があり、β遮断薬全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、注意すること。

解説：本剤の有効成分は非選択制のβ遮断薬であり、類薬に共通して設けられている注意である。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当する記載なし



## (2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・処置方法	機序・危険因子
カテコラミン枯渇剤 レセルピン等	交感神経系に対し過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、咳暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコラミンの枯渇を起こす薬剤は、β遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β遮断薬（全身投与） プロプラノロール塩酸塩 アテノロール メトプロロール酒石酸塩	眼圧下降あるいはβ遮断薬の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗薬 ジルチアゼム塩酸塩 ベラパミル塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強されることがある。
アドレナリン	類薬（マレイン酸チモロール点眼液）において散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明

解説：本剤の有効成分は非選択制のβ遮断薬であり、類薬に共通して設けられている注意である。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

承認時までに実施された臨床試験において 374 例中、32 例（8.56%）に副作用がみられた。主なものは眼症状として結膜充血 8 件（2.14%）、しみる感じ 6 件（1.60%）、表層角膜炎 5 件（1.34%）、かゆみ 4 件（1.07%）、等がみられ、全身症状として頭痛 2 件（0.53%）等がみられた。また、臨床検査が実施された 324 例中、6 例（1.83%）に検査値異常変動が認められた。その項目はLDH 3 件、CK（CPK）、ALT（GPT）、A1-P 各 2 件、白血球数 1 件であった。（承認時）  
市販後の使用成績調査及び特別調査（長期使用に関する調査）において副作用集計の対象となった 355 例中 14 例（3.94%）に副作用が認められた。その主なものは眼瞼炎が 3 件（0.85%）、眼刺激、結膜充血が各 2 件（0.56%）、霧視が 1 件（0.28%）であった。（再審査終了時）

#### 1) 重大な副作用と初期症状

##### (1) 重大な副作用

**喘息発作**（0.1～0.5%未満）を誘発することがある。これらの症状があらわれたときは投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### (2) 重大な副作用（類薬）

類薬で以下の副作用があらわれたとの報告がある

###### 1) 眼類天疱瘡

###### 2) 心ブロック、うっ血性心不全、心停止、洞不全症候群、脳虚血、脳血管障害

###### 3) 全身性エリテマトーデス

解説：1. 臨床試験で副作用として発現している。

2. 類薬に副作用の報告がある。

2) その他の副作用

種類/頻度	0. 1～5%未満	0. 1%未満	頻度不明
眼	結膜充血、結膜浮腫、結膜濾胞、表層角膜炎、角膜びらん、眼瞼炎、眼瞼発赤、眼瞼浮腫、虹彩炎、眼刺激症状（しみる感じ、灼熱感）、かゆみ、異物感、疼痛感、眼瞼が重い、かぶれ、流涙、充血、霧視		眼乾燥感、結膜炎
眼（無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合）		眼底黄斑部に浮腫、混濁*	
肝臓	ALT（GPT）、LDHの上昇		
代謝系	CK（CPK）の上昇		
循環器	胸痛		動悸
その他	頭痛		発疹、呼吸困難

\*定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

【副作用の種類別発現頻度一覧表】

	承認時まで	使用成績調査	長期使用に関する特別調査	合計
調査施設数	160	50	8	218
評価対象症例数	374	325	30	729
副作用発現症例数	32	11	3	46
副作用発現件数	51	12	3	66
副作用発現症例率 (%)	8.56	3.38	10.0	6.31

副作用等の種類	承認時まで	使用成績調査	長期使用に関する特別調査	合計
	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
心臓障害	—	2例 (0.62)	—	2例 (0.27)
徐脈	—	2 (0.62)	—	2 (0.27)
眼障害	30例 (8.02)	8例 (2.46)	2例 (6.66)	40例 (5.49)
角膜びらん	2 (0.53)	—	—	2 (0.27)
角膜炎	2 (0.53)	—	—	2 (0.27)
角膜上皮欠損	1 (0.27)	—	—	1 (0.14)
眼の異常感	3 (0.80)	1 (0.31)	—	4 (0.55)
眼の充血	4 (1.07)	—	—	4 (0.55)
眼刺激	7 (1.87)	2 (0.62)	—	9 (1.23)
眼脂	1 (0.27)	—	—	1 (0.14)
眼痛	3 (0.80)	—	—	3 (0.41)
眼瞼そう痒症	4 (1.07)	—	—	4 (0.55)
眼瞼炎	2 (0.53)	2 (0.62)	1 (3.33)	5 (0.69)
眼瞼下垂	3 (0.80)	—	—	3 (0.41)
眼瞼紅斑	2 (0.53)	—	—	2 (0.27)
眼瞼接触性湿疹	1 (0.27)	—	—	1 (0.14)
眼瞼浮腫	1 (0.27)	—	—	1 (0.14)
結膜濾胞	1 (0.27)	—	—	1 (0.14)
結膜充血	5 (1.34)	2 (0.62)	—	7 (0.96)

副作用等の種類	承認時まで	使用成績調査	長期使用に関する特別調査	合計
	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
<b>眼障害 (つづき)</b>				
結膜浮腫	1 (0.27)	—	—	1 (0.14)
点状角膜炎	2 (0.53)	—	1 (3.33)	3 (0.41)
霧視	—	1 (0.31)	—	1 (0.14)
流涙増加	1 (0.27)	—	—	1 (0.14)
虹彩炎	1 (0.27)	—	—	1 (0.14)
<b>神経系障害</b>	<b>3例 (0.80)</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>3例 (0.41)</b>
頭痛	2 (0.53)	—	—	2 (0.27)
錯感覚	1 (0.27)	—	—	1 (0.14)
<b>全身障害</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>1例 (3.33)</b>	<b>1例 (0.14)</b>
胸痛	—	—	1 (3.33)	1 (0.14)
<b>呼吸器、胸郭 および縦隔障害</b>	<b>1例 (0.27)</b>	<b>1例 (0.31)</b>	<b>—</b>	<b>2例 (0.27)</b>
喘息	1 (0.27)	1 (0.31)	—	2 (0.27)
<b>臨床検査</b>	<b>—</b>	<b>1例 (0.31)</b>	<b>—</b>	<b>1例 (0.14)</b>
血圧低下	—	1 (0.31)	—	1 (0.14)

MedDRA/J ver. 7.1 の PT (基本語) で集計

**[臨床検査値異常変動一覧表]**

	承認時まで
調査施設数	160
評価対象症例数	328
臨床検査値異常発現症例数	6
臨床検査値異常発現件数	10
臨床検査値異常発現症例率 (%)	1.83

臨床検査異常値の種類	発現例数/前・後実施例数 (%)
白血球数	1/318 (0.31%)
CK (CPK)	2/257 (0.78%)
ALT (GPT)	2/326 (0.61%)
AL-P	2/319 (0.63%)
LDH	3/316 (0.95%)

### (3) 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

背景因数		要 因	調査 例数	副作用発現		
				例数	率	件数
合 計			374	32	8.56%	51
性 別	男		172	11	6.40%	19
	女		202	21	10.40%	32
年 齢	～64		250	24	9.60%	35
	65～		124	8	6.45%	16
診 断 名	高眼圧症		227	16	7.05%	27
	原発解放隅角緑内障		133	14	10.53%	21
	POAG+OH* <sup>1</sup>		2	0	0.00%	0
	原発閉塞隅角緑内障		4	0	0.00%	0
	続発緑内障		7	2	28.57%	3
	POAG+SG* <sup>2</sup>		1	0	0.00%	0
罹病期間	～1年未満		75	8	10.67%	8
	1～5年未満		119	10	8.40%	17
	5～10年未満		54	2	3.70%	2
	10年以上		22	2	9.09%	3
	不 明		104	13	12.50%	21
合併症 (眼科)	あり		95	8	8.42%	13
	なし		279	24	8.60%	38
合併症 (全身)	あり		112	11	9.82%	20
	なし		262	21	8.02%	31
併用薬 (眼科)	あり		70	10	14.30%	19
	なし		304	22	7.24%	32
併用薬 (全身)	あり		94	10	10.64%	19
	なし		280	22	7.86%	32
治験開始前1ヶ月 以内の薬剤使用歴	あり		191	15	7.85%	23
	なし		183	17	9.29%	28
投与期間	0週< ≤4週		128	7	5.47%	11
	4週< ≤8週		152	16	10.53%	23
	8週<		94	9	9.57%	17
開始時眼圧 (mmHg)	～21未満		12	1	8.33%	1
	21～24未満		264	22	8.33%	38
	24以上		98	9	9.18%	12
投与量	0.06%		42	2	4.76%	3
	0.125%		40	2	5.00%	2
	0.25%		292	28	9.59%	46

\*1：片眼 原発解放隅角緑内障(POAG) + 片眼 高眼圧症(OH) (承認時データ)

\*2：片眼 原発解放隅角緑内障(POAG) + 片眼 続発緑内障(SG)

### (3) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

解説：薬安第30号（H4.4.1）通知に準じ、一般的な理由を設定し記載した。

なお、臨床試験等の結果からは、高齢者へ投与した場合の問題は示唆されていない。

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、動物実験で高用量の経口投与により胎児の死亡率増加及び発育抑制、死亡児数の増加、新生児生存率の低下が報告されている。]

(2) 本剤投与中は授乳を避けること。[動物実験で、経口投与で母乳中へ移行することが報告されている。]

(参考) 器官形成期のラットに200mg/g/kg/日、ウサギに10mg/kg/日を経口投与した試験で死亡胎児数の増加が認められている。また、週産期及び授乳期のラットに100mg/g/kg/日を経口投与し試験で、眼瞼開裂の遅延がラットに200mg/g/kg/日を経口投与し試験で、生産児数の減少、生後7日目生存率の低下などが認められている。

解説：(1) ニプラジロール経口投与の生殖試験結果及び本点眼の薬物動態試験結果をもとに設定した。

(2) ニプラジロール経口投与の試験結果をもとに設定した。

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（使用経験がない）

解説：薬安第180号（S58.12.15）通知に準じた。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当する記載なし

13. 過量投与

該当する記載なし

14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

適用部位：点眼用にのみ使用すること。

点眼時：(1) 原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開瞼させ結膜囊内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼する。

(2) 容器の先端が直接目に触れないように注意すること。

解説：(1)、(2)については点眼薬及び類薬に共通した注意であることから、本剤についても設定した。

15. その他の注意

該当する記載なし

16. その他

該当する記載なし

# I X. 非臨床試験に関する項目

## 1. 一般薬理

### 点眼による血圧・心拍数による作用<sup>2 1)</sup>

イヌにニプラジロール 0.25%、生理食塩水をペントバルビタール麻酔下に左眼に点眼し、右大腿動脈にカテーテルを挿入し圧トランスデューサーにより血圧を測定し、心電図から心拍数を測定した。ニプラジロール点眼群においては生理食塩水点眼群と同様、血圧・心拍数に有意な変化はみられなかった。

### <参考>経口投与による一般薬理<sup>参5)</sup>

$\beta$ 受容体遮断薬に共通する作用が循環器系で認められた他に、異常は認められなかった。特に中枢神経系に対する作用及び局所麻酔作用はプロプラノロールに比べ弱いことが推察された。

## 2. 毒性

### (1) 単回投与毒性試験

#### ウサギ単回点眼投与眼粘膜刺激試験<sup>2 2)</sup>

ウサギに0.125%、0.25%、0.5%、1.0%、2.0%のニプラジロールを100 $\mu$ L単回点眼投与した結果、0.5%以上の濃度で瞬目回数の増加又は開眼が認められたが、前眼部刺激症状及び角膜上皮損傷はいずれの濃度でも認められなかった。また、50 $\mu$ Lを1時間間隔8回の頻回点眼した結果、2.0%の濃度でごく軽度の結膜充血と分泌物が一過性に認められたが、1.0%以下の濃度では何ら刺激性は認められなかった。

### (2) 反復投与毒性試験

#### ウサギ反復点眼投与眼粘膜刺激試験<sup>2 3) ~2 7)</sup>

ウサギにおける7日間、1ヶ月間、3ヶ月間及び12ヶ月間、有色家兎における6ヶ月間の反復投与毒性試験を1日2回、1回50 $\mu$ Lの点眼投与により実施した。

ウサギの7日間(0.125%、0.25%、0.5%、1.0%、2.0%)、1ヶ月間(0.125%、0.25%、0.5%、1.0%、2.0%)、3ヶ月間(0.125%、0.5%、2.0%)及び12ヶ月間投与試験(0.25%、0.5%、2.0%)では、いずれの検査項目においても何ら毒性学的変化は認められず、すべての試験で無毒性量は2.0%と判断された。

更に、ニプラジロールがメラニン含有眼球組織に親和性を示すことが薬物動態試験でみられたことから、有色家兎の0.25%ニプラジロール点眼液の50 $\mu$ Lを1日2回、6ヶ月間反復点眼投与し、メラニン含有眼球組織に対する影響を検討した結果、何ら毒性学的変化は認められなかった。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### <参考>経口投与による試験<sup>参2) 参3)</sup>

器官形成期投与試験において、ラット200mg/kg以上の投与群で自発運動の減少、母体の体重増加の抑制、死亡胎児数の増加、胎児の化骨抑制が認められた。400mg/kg投与群で胎児ならびに育成児体重の増加抑制、妊娠期間の延長、分娩率の低下および母体の死亡が認められた。

ウサギ10mg/kg以上の投与群に死亡胎児数の増加が認められ、20mg/kg投与群では子宮重量の減少が観察された。

ラット及びウサギのいずれにもニプラジロールによる胎児の外形、骨格ならびに内臓に催奇形作用は認められなかった。

周産期授乳期投与試験において、ラット100mg投与以上で生後16日の

眼瞼の開裂の遅延がみられた。育成児の発育に対する影響が示唆された。200mg投与で生後7日目における育成児生存率の低下が認められた。育成児の情動性、学習能力、各種機能及び生殖能力には何ら影響が認められなかった。

「使用上の注意」の「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の〈参考〉に対する補足

ウサギに1%<sup>[14C]</sup>ニプラジロール点眼液を50 $\mu$ L点眼投与（ニプラジロールとして0.5mg/rabbit）した後の血漿中ニプラジロール濃度から算出された血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）は0.0283 $\mu$ g $\cdot$ hr/mLであり、この値はウサギに3mg/kg及び10mg/kg経口投与したときに得られたAUC（0.010及び0.088 $\mu$ g $\cdot$ hr/mLの中間値であり、ウサギの生殖・発生試験の無影響量の5mg/kgに相当すると考えられた。

一方、ヒトに0.25%ニプラジロール点眼液を両眼にそれぞれ50 $\mu$ Lを1日2回点眼したときのニプラジロールの総投与量は0.5mgで、ヒトの体重を50kgとすると0.01mg/kgに相当し、ウサギの無影響量5mg/kgを大きく下回った。

ヒトに0.25%ニプラジロール点眼液を点眼したときの血漿中のニプラジロール濃度は、0.25%50 $\mu$ L点眼時では検出されず、0.5%50 $\mu$ L点眼時に最高濃度として約0.2ng/mL認められた。この濃度はヒト6mg内服後のニプラジロール最高血漿中濃度（5.72ng/mL）の1/30であった。

ヒトに0.25%ニプラジロール点眼液50 $\mu$ Lを1日2回、7日間反復点眼したときの尿中へのニプラジロールと脱ニプラジロールの排出量は約200 $\mu$ Lであり、ニプラジロール6mgを1日2回、7日間反復経口投与したときの総排泄量約40mgの1/200であった。

また、ウサギ血漿中代謝物についても点眼投与により新しい代謝物は検出されなかった。

以上の検討を踏まえ、点眼投与時のニプラジロールの吸収量が極めて少ないことが予測され、また代謝物においても相違点はなく、ニプラジロール経口投与時の生殖・発生毒性、周産期毒性試験の結果を点眼投与に適用できると判断した。

よって、ニプラジロール経口投与時の生殖・発生毒性、周産期毒性試験の結果をもとに、使用上の注意に「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を設けた。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 抗原性試験<sup>2B)</sup>

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性は認められなかった。

##### 経日品の毒性（眼粘膜刺激性）

ニプラジロール点眼液の3年経日品（0.25%、長期保存試験品、38ヶ月保存品）を用い、ウサギに50 $\mu$ Lを1時間間隔で8回頻回点眼投与し、眼粘膜に対する刺激性を検討した。その結果、製造直後品と同様に眼粘膜に対する刺激性は認められなかった。

<参考>急性毒性（経口・皮下・静脈内投与）<sup>参4</sup>

動物種 \ 経口投与	経 口		皮 下		静 脈 内	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	540	461	605	416	74	68
ラット	1150	1040	920	850	87	78

LD<sub>50</sub> (mg/kg)



## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
2. 貯法・保存条件	気密容器、遮光、室温保存、
3. 薬剤取扱い上の注意点	なし
4. 承認条件	なし
5. 包装	5mL×10
6. 同一成分・同効薬	同一成分：ハイパジールコーワ点眼液0.25% 同効薬：チモロールマレイン酸塩、カルテオロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩、ジピペフリン塩酸塩、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、ドルゾラミド塩酸塩
7. 国際誕生年月日	1988年9月20日
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	承認年月日：2005年11月30日 承認番号：21700AMX00170000
9. 薬価基準収載年月日	2006年6月9日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 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：2009年3月30日付厚生労働省発薬食第0330001号 内容：薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。
12. 再審査期間	6年（1999年6月16日～2005年6月15日）
13. 長期投与の可否	本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	1319740Q1048
15. 保険給付上の注意	該当しない

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 増田寛次榔他：臨床医薬、12. 3011. 1996
- 2) 増田寛次榔他：臨床医薬、12. 3025. 1996
- 3) 増田寛次榔他：あたらしい眼科、13, 1771, 1996
- 4) 増田寛次榔他：臨床医薬、12, 3043, 1996
- 5) 東 郁郎 他：あたらしい眼科、13, 1937, 1996
- 6) 新家 眞 他：薬理と治療、24 (suppl. 8) 1177, 1996
- 7) 新家 眞 他：薬理と治療、24 (suppl. 8) 1193, 1996
- 8) 新家 眞 他：薬理と治療、24. 2235, 1996
- 9) 沢登 公勇 他：眼科臨床医報、91. 51. 1997
- 10) 新家 眞 他：眼科臨床医報、91. 414. 1997
- 11) 小森 誠一 他：眼科臨床医報、90. 1468. 1996
- 12) Uchida, Y, et al : Arch, int. Pharmacodyn., 262. 132. 1983
- 13) Ohhira, A. et al : Arch, int. Pharmacodyn., 278. 61. 1985
- 14) 沢登 公勇 他：薬理と治療、24 (Suppl. 8). 1139. 1996
- 15) 富田 憲 他：薬理と治療、24 (Suppl. 8). 1145. 1996
- 16) 社 内 資 料
- 17) 小出 高志 他：薬理と治療、24 (Suppl. 8). 1153. 1996
- 18) 小出 高志 他：薬理と治療、24 (Suppl. 8). 1167. 1996
- 19) 小出 高志 他：薬理と治療、24 (Suppl. 8). 1171. 1996
- 20) 鈴木準之助他：応用薬理、31. 409. 1986
- 21) 水野 憲 他：薬理と治療、24 (Suppl. 8). 1149. 1996
- 22) 大久保正人他：薬理と治療、24 (Suppl. 8). 1105. 1996
- 23) 社 内 資 料
- 24) 社 内 資 料
- 25) 社 内 資 料
- 26) 大久保正人他：薬理と治療、24 (Suppl. 8). 1115. 1996
- 27) 大久保正人他：薬理と治療、24 (Suppl. 8). 1127. 1996
- 28) 大久保正人他：薬理と治療、24 (Suppl. 8). 1135. 1996

## 2. その他の参考文献

- 参1) Yoshimura, M., et al : jpn. Clin. Pharmacol. Ther., 16. 679. 1985
- 参2) 古賀 照二 他：応用薬理、28. 747. 1985
- 参3) 菅沢 学 他：応用薬理、30, 1, 1985
- 参4) 大久保正人 他：応用薬理、29. 725. 1985
- 参5) 清水 貞広 他：薬理と治療、14. 625. 1986

## X II. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況	なし
---------------	----

## X III. 備考

---

その他の関連資料	なし
----------	----