

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

緑内障・高眼圧症治療剤
ニプラジロール点眼液

ハイパジール^{ユーワ}点眼液0.25%

HYPADIL^{Kowa} Ophthalmic Solution 0.25%

剤形	無菌水性点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1mL中 ニプラジロール 2.5mg
一般名	和名：ニプラジロール（JAN） 洋名：Nipradilol（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年1月18日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年6月9日（販売名変更による） 販売開始年月日：1999年8月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興和株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL： FAX：
問い合わせ窓口	興和株式会社 くすり相談センター 電話 0120-508-514 03-3279-7587 受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kowa.co.jp/product/

本IFは2022年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会— (2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページ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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

IFを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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	16
3. 製品の製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	20
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 血中濃度の推移	20
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 薬物速度論的パラメータ	20
6. RMPの概要	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	21
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収	21
1. 販売名	2	5. 分布	21
2. 一般名	2	6. 代謝	22
3. 構造式又は示性式	2	7. 排泄	23
4. 分子式及び分子量	2	8. トランスポーターに関する情報	23
5. 化学名（命名法）又は本質	2	9. 透析等による除去率	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 特定の背景を有する患者	23
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他	23
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 警告内容とその理由	24
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	2. 禁忌内容とその理由	24
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
1. 剤形	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
2. 製剤の組成	5	5. 重要な基本的注意とその理由	24
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
4. 力価	5	7. 相互作用	25
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	8. 副作用	26
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	10. 過量投与	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	11. 適用上の注意	29
9. 溶出性	6	12. その他の注意	29
10. 容器・包装	6	IX. 非臨床試験に関する項目	30
11. 別途提供される資材類	6	1. 薬理試験	30
12. その他	6	2. 毒性試験	31
V. 治療に関する項目	7	X. 管理的事項に関する項目	33
1. 効能又は効果	7	1. 規制区分	33
2. 効能又は効果に関連する注意	7	2. 有効期間	33
3. 用法及び用量	7	3. 包装状態での貯法	33
4. 用法及び用量に関連する注意	7		
5. 臨床成績	7		

4. 取扱い上の注意	33
5. 患者向け資材	33
6. 同一成分・同効薬	33
7. 国際誕生年月日	33
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、 販売開始年月日	33
9. 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	33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	33
11. 再審査期間	33
12. 投薬期間制限に関する情報	34
13. 各種コード	34
14. 保険給付上の注意	34
XI. 文献	35
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35
XII. 参考資料	36
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
XIII. 備考	37
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	37
2. その他の関連資料	37

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、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、眼血流に対する関心が高まってきており、眼循環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^{ユー}錠」として使用されているが、房水産生を抑制する β 遮断作用に加え房水流出を促進する α_1 遮断作用を持つことから、眼圧下降作用が期待でき、さらに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望まれてきた。これらの疾患に対する有用性が確認され、「ハイパジール^{ユー}点眼液」として1999年に上市した。

その後、医療事故防止を目的とした厚生省医薬安全局長通知第935号に準拠し、2006年に販売名を「ハイパジール^{ユー}点眼液 0.25%」に変更し、2009年3月に再審査結果が通知された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 世界で初めての $\alpha\beta$ ブロッカー点眼液であり、 β 受容体遮断作用による房水の産生抑制と α_1 受容体遮断作用による房水の流出促進により眼圧下降を示すことが示唆されている（ヒト、ウサギ）。(16 頁参照)
- (2) 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国内4臨床試験において、改善率（中等度改善以上：眼圧下降率20%以上）は77.4%（168/217例）であった。(14 頁参照)
- (3) 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者67例に本剤を1回1滴、1日2回、52週間点眼した長期投与試験において、試験期間52週後まで眼圧は有意な下降を示し、ほぼ一定の値で推移し減弱することはなかった。(10 頁参照)
- (4) 重大な副作用として喘息発作、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あらわれることがある。(26 頁参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ハイパジール_{ユーロ}点眼液 0.25%

(2) 洋名

HYPADIL_{Kowa} Ophthalmic Solution 0.25%

(3) 名称の由来

Hypertension (高血圧) **dilatation** (拡張)

高血圧症に対して、血管拡張作用を併せもつ β 受容体遮断薬という意味で、上記の部分から HYPADIL と名称をつけた。(ハイパジール_{ユーロ}錠上市時)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ニプラジロール (JAN)

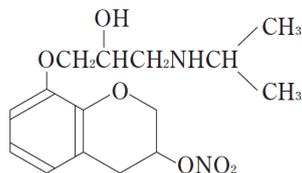
(2) 洋名 (命名法)

Nipradilol (JAN、INN)

(3) ステム

vasodilators (血管拡張薬) : -dilol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{15}H_{22}N_2O_6$

分子量 : 326.34

5. 化学名 (命名法) 又は本質

3,4-Dihydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy-3-nitroxy-2H-1-benzopyran (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : KT-210

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 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

メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。

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
クロロホルム	16.5	やや溶けやすい
メタノール	38.5	やや溶けにくい
アセトン	56.6	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	112.0	溶けにくい
酢酸エチル	126.0	溶けにくい
水	1753.3	極めて溶けにくい
ヘキサン	10706.7	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

ニプラジロールを 40℃、75%RH および 93%RH に保った容器中 6 ヶ月間保存したが、いずれも重量変化を示さず、吸湿性はなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 127℃

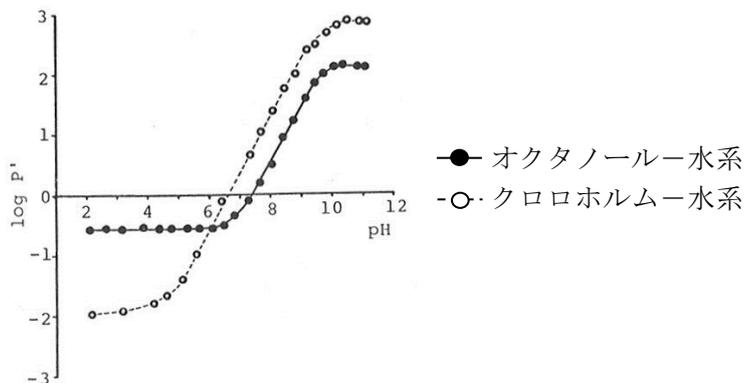
ニプラジロールは融け始めから融け終わりまでの温度幅が 110℃～128℃と広く、明瞭な融点を示さなかった。

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 9.58 (pH 滴定法)

(6) 分配係数

オクタノールー水系およびクロロホルムー水系 (水相 : Britton-Robinson 緩衝液) におけるニプラジロールの分配係数を下図に示す。



(7) その他の主な示性値

旋光性：0.2mol/L 塩酸試液溶液（1→20）は旋光性を示さない。

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ：59～60

2. 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
長期保存試験	室温	39 ヶ月	遮光 気密容器	規格内
苛酷試験	50℃	6 ヶ月	遮光 気密容器	規格内
	40℃ 75%RH	6 ヶ月	遮光 開放容器	規格内
	40℃ 93%RH	6 ヶ月	遮光 開放容器	規格内
	室内散光	12 ヶ月	気密容器	外観（色）の経時的変化
	直射日光	10 時間	開放容器	外観及び溶状（色）の経時的変化、吸光度の経時的増加、TLC のスポット増加、含量の経時的減少

測定項目：性状、UV、IR、吸光度、溶状、TLC、乾燥減量、異性体比、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 紫外吸収スペクトル

(2) 赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
無菌水性点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ハイパジール _{ユー} 点眼液 0.25%
性状	無色澄明な液（無菌水性点眼剤）である。
pH	6.5～7.5
浸透圧比	0.9～1.1

- (3) 識別コード
該当しない

- (4) 製剤の物性
該当資料なし

- (5) その他
該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ハイパジール _{ユー} 点眼液 0.25%
有効成分	1mL 中 ニプラジロール 2.5mg
添加剤	リン酸水素 Na、リン酸二水素 K、希塩酸、塩化 Na、ベンザルコニウム塩化物液

- (2) 電解質等の濃度
該当しない

- (3) 熱量
該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分ニプラジロールの類縁物質
HIPB : 8-(2-hydroxy-3-isopropylamino) propoxy-2H-1-benzopyran

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存状態	保存形態	保存期間	結果
長期保存 試験	25℃ 60%RH	ポリプロピレン製 容器	36 ヶ月	規格内
	自然経日			

試験の種類	保存状態	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃ 75%RH	ポリプロピレン製 容器	6 ヶ月	規格内
苛酷試験 (曝光)	蛍光灯下	ポリプロピレン製 容器	158 万 lx・hr	115 万 lx・hr で性状変化 (着色)
		ポリプロピレン製 容器+紙箱		規格内
	室内散光下	ポリプロピレン製 容器	4 週	規格内

測定項目：性状、含量、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、浸透圧比、無菌試験、不溶性異物、不溶性微粒子（確認試験及び無菌試験は加速試験及び苛酷試験のみ、不溶性微粒子試験は加速試験のみ）

本剤の包装状態での貯法は室温保存、有効期間は 3 年である。（「X.管理的事項に関する項目」参照）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「XIII.備考 その他の関連資料 配合変化試験」の項参照

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プラスチック点眼瓶：5mL×10 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容 器：ポリプロピレン

中 栓：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

シュリンクラベル：ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

1 滴量及び総滴下数量について試験した結果は以下のとおりであり、両眼 1 日 2 回点眼した場合、30 日分滴下可能であった。

繰り返し	総滴下数 (滴)	1 滴量 (μL)		
		平均値	最大値	最小値
1 回目	144	37.18	41.83	31.32
2 回目	142	36.89	39.91	33.46
3 回目	145	36.87	41.31	34.01

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、1回1滴、1日2回点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

健康成人男性に本剤0.25%を1回1滴、1日2回、8日間反復点眼した臨床薬理試験の結果、投与期間中の眼圧下降は維持され、その下降の程度は対照薬のチモロール点眼液0.5%と同程度であることが確認された。

また原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に本剤0.06%、0.125%及び0.25%を1回1滴、1日2回、8週間反復点眼した後期第II相試験の結果、3用量間で副作用発現率に差がみられず、改善率で有意な用量反応関係が認められたことから、本剤の至適臨床用量は0.25%と判断された。

以上の結果から、本剤の用法及び用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する」と設定された。
 (「V.5. (3) 用量反応探索試験」「V.5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分		試験の種類	対象	用法・用量（症例数） [投与期間]
第I相試験	単回投与	オープン	健康成人男性	ニプラジロール点眼液0.06%(6), 0.125%(6), 0.25%(6) 又は0.5%(6) 1回1滴点眼 [単回]
	反復投与	オープン	健康成人男性	ニプラジロール点眼液0.25%(12) 1回1滴、1日2回点眼 [第I期1日間 第II期7日間]
前期第II相試験		オープン	OH	ニプラジロール点眼液0.25%(37) 1回1滴、1日2回点眼 [4週間又は8週間]
後期第II相試験		二重盲検群間比較	POAG及びOH	ニプラジロール点眼液0.06%(42), 0.125%(41)又は0.25%(41) 1回1滴、1日2回点眼 [4週間]
第III相比較試験		二重盲検群間比較	POAG及びOH	ニプラジロール点眼液0.25%(96) 又はチモロール点眼液0.5%(100) 1回1滴、1日2回点眼 [8週間]
一般臨床試験		オープン	各種緑内障及びOH	ニプラジロール点眼液0.25%(54) 1回1滴、1日2回点眼 [8週間]
長期投与試験		オープン登録法	POAG及びOH	ニプラジロール点眼液0.25%(68) 1回1滴、1日2回点眼 [52週間]

試験区分		試験の種類	対象	用法・用量（症例数） [投与期間]
臨床薬理試験	眼圧下降の検討	単回	健康成人男性	ニプラジロール点眼液 0.125%(12), 0.25%(12) またはチモロール点眼液 0.5%(12) 1回1滴点眼 [単回]
		反復	健康成人男性	ニプラジロール点眼液 0.25%(6) 又はチモロール点眼液 0.5%(6) 1回1滴、1日2回点眼 [8日間]
	網膜血流量の検討 (1)		健康成人男性	ニプラジロール点眼液 0.25%(6) 又はチモロール点眼液 0.5%(6) 1回1滴点眼 [単回]
	網膜血流量の検討 (2)		健康成人男性	ニプラジロール点眼液 0.25%(4) 又はチモロール点眼液 0.5%(4) 1回1滴点眼 [単回]
	房水流量の検討 (健康成人男性)		健康成人男性	ニプラジロール点眼液 0.25%(12) 又はチモロール点眼液 0.5%(12) 1回1滴点眼 [単回]
	房水流量の検討 (患者)		POAG 及びOH	ニプラジロール点眼液 0.25%(10) 1回1滴点眼 [単回]
	作用機序の検討		健康成人男性	ニプラジロール点眼液 0.25%(12) 1回1滴点眼 [単回]

POAG：原発開放隅角緑内障、OH：高眼圧症 症例数は実薬投与症例数を示す。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験（第I相試験：単回投与）¹⁾

健康成人男性 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 例見られた。0.06%、0.125%、0.25%では「結膜充血」が見られた以外臨床上問題となる眼科的及び内科的所見は認められなかった。その他の安全性検査では異常は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は 0.25%点眼液、「通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。」である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

2) 反復投与試験（第I相試験：反復投与）²⁾

健康成人男性を対象に 0.25%ニプラジロール点眼液を第I期試験（11 例）では 1 回 1 滴、1 日 2 回 1 日間、第II期試験では（12 例）1 回 1 滴、1 日 2 回 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」が見られたが、一般眼科検査、その他の安全性検査では変化は見られなかった。

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

3) 眼圧下降作用機序に関する臨床薬理試験（臨床薬理試験：作用機序の検討）³⁾

健康成人男性 12 例を対象に 0.25%ニプラジロール点眼液を 1 滴単回点眼し、眼房水流量に対する影響を検討した結果、点眼後 2 時間を最大とする眼圧下降作用が示された。

房水流量は点眼前 $2.80 \pm 0.87 \mu\text{L}/\text{min}$ (Mean \pm S.D.、以下同様)、点眼後 $2.25 \pm 0.29 \mu\text{L}/\text{min}$ と有意な減少が認められ、房水中蛋白質濃度は点眼前 $24.8 \pm 5.5 \text{mg}/\text{dL}$ 、点眼後 $28.6 \pm 4.5 \text{mg}/\text{dL}$ と有意な増加が認められた（各 $p < 0.05$ 、対応のある t 検定）。また基剤点眼側と比較しても同様に有意な差が見られた（ $p < 0.05$ 、対応のある t 検定）。

前房内蛋白質流入係数に対し 0.25%ニプラジロール点眼液は影響を与えなかった。

このことより、房水中蛋白質濃度の増加は房水柵の障害によるものではなく、房水産生の抑制

によるものであると判断された。

房水流出率、上強膜静脈圧に対して 0.25%ニプラジロール点眼液がほとんど影響を与えなかったこと、また眼圧下降及び房水流量の減少の程度から、他にぶどう膜強膜流出路からの流出の増加も関与するものと考えられた。

4) 眼血流量増加作用に関する臨床薬理試験（臨床薬理試験：網膜血流量の検討(2)）

健康成人男性 4 例（網膜血管 12 ヶ所）を対象に 0.25%ニプラジロール点眼液を点眼し、レーザースペックル原理を応用した眼底血流計（BF-1000α）により網膜血管の血流量を測定した結果、点眼の前後において網膜血流量の有意な増加がみられた。

(n=4)

薬 剤	血管数	点眼前 (nL/sec)	点眼後 (nL/sec)
生理食塩液	12	210.7±54.6	214.6±57.5
ハイパジールユーロ点眼液 0.25%	12	206.8±52.0	227.9±56.9*

* : p<0.05 (vs 点眼前) 対応のある t 検定

Mean±S.D.

(承認時評価資料)

(3) 用量反応探索試験

臨床薬理試験：眼圧下降の検討⁴⁾

健康成人男性 12 例を対象に 0.125%、0.25%ニプラジロール点眼液又は 0.5%チモロール点眼液（対照）を単回及び 1 日 2 回 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%チモロール点眼液と同等であり、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%チモロール点眼液 3.7mmHg であった。反復点眼試験では、1 日目、5 日目、8 日目ともにいずれもほぼ全測定時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「しみる感じ」「結膜充血」が観察されたが、いずれも軽度で、臨床特問題となるものではなかった。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は 0.25%点眼液、「通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。」である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

注 2) チモロール点眼液の承認された用法及び用量は「通常、0.25%製剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合は 0.5%製剤を用いて 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する臨床試験（後期第 II 相試験）⁵⁾

目的	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対するニプラジロール点眼液の至適用量の検討
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験
対象	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 124 例 (0.06%群 42 例、0.125%群 41 例、0.25%群 41 例)
試験方法	0.06%、0.125%、0.25%ニプラジロール点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼

評価項目	<p>全般改善度、副作用等 <判定基準> 全般改善度：以下の計算式から outflow pressure 下降率（眼圧下降率：△）を求め、下記の基準により判定した。</p> $\triangle = \frac{IOP_{PRE} - IOP_{POST}}{IOP_{PRE} - P_V} \times 100(\%)$ <p style="text-align: right;"> IOP_{PRE} : 開始時の眼圧 IOP_{POST} : 終了（又は中止）時の眼圧 P_V : 10mmHg（上強膜静脈圧）</p> <p>〔改善度〕 〔眼圧下降率：△〕 著明改善 : $30\% \leq \triangle$ 中等度改善 : $20\% \leq \triangle < 30\%$ 軽度改善 : $10\% \leq \triangle < 20\%$ 不変 : $-10\% \leq \triangle < 10\%$ 悪化 : $\triangle < -10\%$</p>																
結果	<p>有効性 眼圧は、いずれの時点においても開始時の眼圧に比べ有意な眼圧下降が認められた。3 群間の眼圧推移に有意差は認められなかった（Tukey の多重比較）。</p> <p style="text-align: center;">眼圧の推移（mmHg）</p> <table border="1" data-bbox="411 853 1366 1028"> <thead> <tr> <th></th> <th>開始時</th> <th>2 週</th> <th>4 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.06%群</td> <td>23.1 ± 1.9 (37)</td> <td>20.6 ± 2.6* (35)</td> <td>19.8 ± 2.2* (34)</td> </tr> <tr> <td>0.125%群</td> <td>22.4 ± 2.0 (36)</td> <td>19.1 ± 3.1* (34)</td> <td>18.4 ± 3.5* (33)</td> </tr> <tr> <td>0.25%群</td> <td>22.8 ± 1.5 (37)</td> <td>19.5 ± 2.7* (36)</td> <td>18.9 ± 2.7* (34)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : $p < 0.05$ (vs.点眼開始前) Dunnett 型の多重比較 Mean ± S.D. (例数)</p> <p>全般改善度は、中等度改善以上が 0.06%群で 34 例中 19 例 (55.9%)、0.125%群で 33 例中 21 例 (63.6%)、0.25%群で 34 例中 26 例 (76.5%) であった。</p> <p>安全性 副作用は 0.06%群で 42 例中 2 例 (4.8%) に 3 件、0.125%群で 40 例中 2 例 (5.0%) に 2 件、0.25%群で 41 例中 2 例 (4.9%) に 4 件発現した。内訳は、0.06%群で眼瞼が重い、眼を開けにくい、全身のピリピリ感（皮膚）が各 1 件、0.125%群でかゆみ、結膜充血が各 1 件、0.25%群でまぶたのかぶれ、ビマン性表層角膜炎、結膜充血、異物感が各 1 件認められ、そのうち 0.06%群の全身のピリピリ感（皮膚）1 件が点眼中止に至った。これらの症状は点眼中止（試験終了）あるいは点眼継続中に消失し、重篤と判定された副作用はなかった。</p>		開始時	2 週	4 週	0.06%群	23.1 ± 1.9 (37)	20.6 ± 2.6* (35)	19.8 ± 2.2* (34)	0.125%群	22.4 ± 2.0 (36)	19.1 ± 3.1* (34)	18.4 ± 3.5* (33)	0.25%群	22.8 ± 1.5 (37)	19.5 ± 2.7* (36)	18.9 ± 2.7* (34)
	開始時	2 週	4 週														
0.06%群	23.1 ± 1.9 (37)	20.6 ± 2.6* (35)	19.8 ± 2.2* (34)														
0.125%群	22.4 ± 2.0 (36)	19.1 ± 3.1* (34)	18.4 ± 3.5* (33)														
0.25%群	22.8 ± 1.5 (37)	19.5 ± 2.7* (36)	18.9 ± 2.7* (34)														

注) 本剤の承認された用法及び用量は 0.25%点眼液、「通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。」である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

第Ⅲ相比較試験⁶⁾

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 194 例を対象に 0.25%ニプラジロール点眼液及び 0.5%チモロール点眼液を比較対照として 1 日 2 回、8 週間点眼による二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性、安全性及び有用性が認められた。

2) 安全性試験

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する長期投与試験⁷⁾

目的	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する 0.25%ニプラジロール点眼液の長期投与における安全性及び有効性の検討
試験デザイン	多施設共同

対象	試験開始時の両眼の眼圧が 21mmHg 以上 30mmHg 未満 (平均眼圧 22.9±1.70mmHg) の原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 67 例
試験方法	1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間点眼
評価項目	眼圧推移、副作用、血圧、脈拍数等
結果	<p>有効性</p> <p>点眼後の観察日における眼圧は 4 週後から 52 週後まで、点眼開始前に比べいずれも有意な下降を示し、ほぼ一定の値で推移し減弱することはなかった。</p> <p>[mmHg]</p> <p>25 20 15 10</p> <p>眼 圧</p> <p>前 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52[週] (64)(63)(61)(59)(55)(57)(56)(54)(55)(56)(56)(56)(54)(55)</p> <p>点眼期間 ():症例数</p> <p>* : p<0.05 (vs.点眼開始前) Dunnett型の多重比較 Mean±S.D.</p>
	<p>安全性</p> <p>副作用は 67 例中 8 例 (11.9%) に 15 件発現し、内訳はいずれも眼局所症状でかゆみ 3 件、眼瞼縁炎、結膜充血、眼瞼浮腫、結膜充血、結膜濾胞、点状表層角膜炎、角膜びらん、眼瞼炎、眼痛、コロコロする感じ、眼瞼発赤、眼脂各 1 件が認められ、そのうち 3 例 (眼瞼浮腫/結膜充血、角膜びらん/眼痛、眼瞼充血/かゆみ各 1 例) が点眼中止に至った。これらの症状は点眼中止 (試験終了含む) あるいは点眼継続中に消失し、重篤と判定された副作用はなかった。</p> <p>血圧及び脈拍数については、以下のとおりであった。</p> <p>[mmHg]</p> <p>150 100 50 0</p> <p>血 圧</p> <p>前 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52[週] (67)(66)(63)(60)(57)(59)(58)(58)(56)(56)(57)(56)(53)(54)</p> <p>点眼期間 ():症例数</p> <p>* : p<0.05 (vs.点眼開始前) 対応のある t-検定 Mean±S.D.</p> <p>[bpm]</p> <p>100 75 50 25 0</p> <p>脈 拍 数</p> <p>前 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52[週] (67)(66)(63)(60)(57)(59)(58)(58)(56)(55)(57)(56)(53)(54)</p> <p>点眼期間 ():症例数</p>

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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、安全性及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（調査施設数 566 施設、中央登録方式、登録症例数 3,233 例、標準的な観察期間 8 週間、投与方法 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼）。その結果、以下のとおり安全性・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

副作用発現症例率は、6.73% (206/3,062 例) で、承認時までの調査での発現率 8.56% (32/374 例) と比べて若干低く、副作用の種類と頻度に大きな違いはなかった。副作用の症状は、眼刺激、眼の充血、角膜びらん、点状角膜炎などの眼障害が主であった。副作用の程度は、「軽微でない」以上の副作用発現症例率が 1.01% (31/3,062 例) であり、承認時までの調査での中等度以上の副作用発現症例率 3.74% (14/374 例) と比べて低く、問題となる副作用も認めなかった（副作用症状の内訳は、「VIII.8. (2) その他の副作用 副作用の種類別発現頻度一覧表」参照）。

・有効性

全症例での平均眼圧は、点眼開始時 $20.1 \pm 5.9 \text{ mmHg}$ (平均±標準偏差) が最終観察時には $16.3 \pm 4.4 \text{ mmHg}$ と有意に低下した ($n=2729$, $p<0.001$ 、対応のある t 検定)。また、観察期間中の平均眼圧の推移では、2 週時には有意な低下を認め 10 週時まで持続した ($p<0.001$ 、対応のある t 検定)。対象疾患別では、高眼圧症は $23.3 \pm 3.4 \text{ mmHg}$ から $18.5 \pm 3.3 \text{ mmHg}$ ($n=365$)、緑内障が $19.6 \pm 6.1 \text{ mmHg}$ から $16.0 \pm 4.5 \text{ mmHg}$ ($n=2364$)、緑内障の種類別では正常眼圧緑内障が $15.3 \pm 2.8 \text{ mmHg}$ から $13.3 \pm 2.6 \text{ mmHg}$ ($n=877$) とそれぞれ有意に低下 ($p<0.001$ 、対応のある t 検定) し、観察期間中の平均眼圧の推移でも同様の結果であった。

評価を「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、「コントロールできた」を「有効」として有効率を算出した結果、有効率は 71.8% (2,181/3,039 例) で、承認時までの臨床試験と比較して大きな乖離はないと考えられた。

(再審査申請資料)

②特定使用成績調査（特別調査）

長期使用に関する特別調査⁸⁾

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（調査施設数 66 施設、中央登録方式、登録症例数 550 例、投与方法 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼）。

・有効性

眼圧の推移は、投与開始 2 ヶ月後以降、眼圧下降が維持され、投与開始時と最終観察時との間には平均 (95%信頼区間) 2.5 ($2.1-2.9$) mmHg の眼圧下降が認められた ($n=415$ 、1 標本 t 検定、 $p<0.0001$)。病型別の眼圧集計でも同様の結果で、眼圧下降幅は、高眼圧症で 3.7 ($2.7-4.6$) mmHg ($n=45$)、原発開放隅角緑内障（狭義）で 2.3 ($1.6-3.0$) mmHg ($n=140$)、正常眼圧緑内障で 1.9 ($1.5-2.3$) mmHg ($n=170$) であった（いずれも 1 標本 t 検定、 $p<0.0001$)。担当医による眼圧推移に対する評価（前治療又は未治療時と比較し「コントロールできた」、「コントロールできなかった」、「判定不能」）が「コントロールできた」を「有効」として有効率を算出した結果、有効率は 73.5% (305/415 例) であった。

・安全性

519 例中 83 例 (16.0%) に 101 件の副作用が認められ、うち 90 件は眼局所に発現した副作用で、主な症状は眼瞼炎、眼刺激及び眼の充血であった。重篤な副作用は脈絡膜剥離 1 件であった。主な症状のうち、眼刺激、眼の充血はそのほとんどが 6 ヶ月以内に発現していた。

一方、投与開始後 6 ヶ月以降に副作用が発現した症例の割合は 8.4% (35/415 例) であった。主な症状は眼瞼炎、眼瞼そう痒症、点状角膜炎、角膜びらん及び眼瞼接触性湿疹であった。

眼局所に発現した副作用についてリスク因子の検討を行った結果、「女性」と「ドライアイの合併あり」がリスク候補因子となった。

角膜上皮障害の発現率についてリスク因子の検討を行った結果、「同時期に併用した点眼薬数の多い患者」がリスク候補因子となった。

眼圧日内変動に対する特別調査⁹⁾

眼圧日内変動に対する効果及び安全性を検討する目的で、正常眼圧緑内障患者を対象に特別調査を実施した（中央登録方式、登録症例数 28 例、投与方法 1 回 1 滴、1 日 2 回（7～8 時、19～20 時）両眼に点眼）。治療開始前（無治療時）、治療開始 1 日目及び 3 ヶ月目について、3 時間ごとに自己測定空気眼圧計で測定した眼圧の比較、線形混合効果モデルを用いた最高眼圧の推定、時刻×時期（測定日）の交互作用項を含む線形モデルを用いた日内変動パターンの変化の検討及びコサインカーブに薬剤効果を表すパラメータを加えた周期線形混合効果モデルで解析を行った。

その結果、眼圧は無治療時と比較して、1 日目においては 21、3、9、12 時の時点で、3 ヶ月目においては 21、0、9、12 時の時点で有意に低下した（一標本 t 検定、 $p < 0.05$ ）。一方、点眼後 1 日目と 3 ヶ月目との比較では、いずれの時刻においても有意な差は認められなかった（一標本 t 検定）。

線形混合モデルから推定された 1 日の最高眼圧は無治療時、1 日目、3 ヶ月目においてそれぞれ 16.5mmHg、15.5mmHg、15.7mmHg であり、1 日目と 3 ヶ月目の最高眼圧は無治療時と比較して有意に低下していた（無治療時対 1 日目： $p = 0.001$ 、無治療時対 3 ヶ月目： $p = 0.016$ 、一標本 t 検定）。1 日目と 3 ヶ月目との比較では、最高眼圧に有意な差は認められなかった（ $p = 0.685$ 、一標本 t 検定）。

交互作用項を含む線形モデルの当てはめでは、無治療時対 1 日目及び無治療時対 3 ヶ月目の比較においていずれも交互作用が有意となり（ $p < 0.001$ ）、眼圧日内変動の形状が変化していることが示された。一方、1 日目対 3 ヶ月目の比較では、交互作用は有意とならず（ $p = 0.317$ ）、時期効果も認められなかった（ $p = 0.965$ ）ことより、3 ヶ月継続使用でも効果が減弱しないことが示された。

無治療時の眼圧にコサインカーブを当てはめ、点眼後（1 日目、3 ヶ月目）の眼圧に周期線形混合モデルを当てはめ解析した結果、点眼直後の眼圧の変化量及び経時的に眼圧下降が減弱する割合について、夜と朝点眼との比較で有意差は認められず（ $p = 0.71$ 及び $p = 1.00$ 、一標本 t 検定）、昼夜で薬剤効果に差がないことが示された。

安全性については、28 例中 3 例（10.7%）に 3 件の副作用が認められ、発現した副作用は点状表層角膜症 2 件、眼瞼炎 1 件であった。

③製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）¹⁰⁾

チモロールを対照とした視野変化検討のための市販後臨床試験

正常眼圧緑内障患者 158 例を本剤又は対照薬（0.5%チモロール）に無作為に割り付け（各 79 例）それぞれ 1 回 1 滴、1 日 2 回、3 年間投与し、二重盲検並行群間比較試験により視野に対する影響を検討した。

その結果、有効性解析対象症例（本剤群 72 例、チモロール群 74 例）において主要評価項目である O'Brien スコアは、本剤群が 436 ± 186 、チモロール群が 428 ± 168 であり（Mean \pm S.D.）、有意差は認められなかった（ $p = 0.791$ 、t 検定統計量に基づく並べ替え検定）。

副次評価項目である MD slope（視野全体の感度指標である mean deviation の年当たりの変化量。dB/年）の平均値（中央値）はそれぞれ 0.002（-0.094）、-0.171（-0.082）であり、いずれも投与前と比較して有意な差は認められず（Wilcoxon 符号付順位検定）、群間でも有意差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定）。

CPSD slope（視野全体の歪みの指標である Corrected Pattern Standard Deviation の年当たりの変化量）は、両群とも正となり有意な変動が認められたが（ $p < 0.05$ 、Wilcoxon 符号付順位検定）、両群間に有意差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定）。

眼圧は本剤群が投与前 14.1 ± 1.7 mmHg から最終時 13.2 ± 1.9 mmHg に、チモロール群が 14.3 ± 1.6 mmHg から 13.6 ± 2.0 mmHg に低下した（Mean \pm S.D.）。両群とも約 1.0mmHg の有意な低下であり（ $p < 0.05$ 、繰り返し測定共分散分析）、両群間では有意差は認められなかった（繰り返し測定共分散分析）。

乳頭出血発現率は、本剤群 15.3%、チモロール群 18.9%であり、乳頭出血既往を調整した乳頭出

血の発現時間は、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.677$ 、層別 log rank test)。また、3年間の視神経乳頭形態変化の発現率は本剤群 20.7%、チモロール群 21.0%であり、乳頭形態変化発現時間は、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.923$ 、log rank test)。

安全性については、安全性解析対象症例 158 例 (本剤群 79 例、チモロール群 79 例) 中、副作用発現率はそれぞれ 36.7% (29/79 例) 及び 22.8% (18/79 例) であった。全ての副作用は軽微であり、主な副作用は、本剤群が眼瞼炎 (8 例)、結膜炎、点状角膜炎 (各 4 例)、アレルギー性眼瞼炎、眼充血 (各 3 例) であり、チモロール群が点状角膜炎 (4 例)、眼瞼炎、結膜出血、眼刺激症状 (各 3 例) であった。

注) チモロール点眼液の承認された用法及び用量は「通常、0.25%製剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合は 0.5%製剤を用いて 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。」である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内臨床試験

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 臨床試験において、改善率 (中等度改善以上: 眼圧下降率 20%以上) は 77.4% (168/217 例) であった。⁵⁾
6) 7) 11)

国内 4 臨床試験における背景別全般改善度一覧表

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 [※]	(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)
治験開始前 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)

背景因子		中等度改善以上（例数）
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）

国内一般臨床試験

各種緑内障及び高眼圧症の未治療（前治療なし）及び治療中の患者 54 例に、休薬期間を設けずに本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回、8 週間点眼して眼圧コントロールの良否を検討した一般臨床試験において、未治療患者で全例（17 例）が「未治療時と比べ良くコントロールできた」であった。切り替え（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%（26/34 例）であった。副作用は 6/54 例（11.1%）に認められ、いずれも眼局所の症状であった。主な副作用は結膜充血 3 件（5.6%）であった。¹²⁾

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

β遮断薬：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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

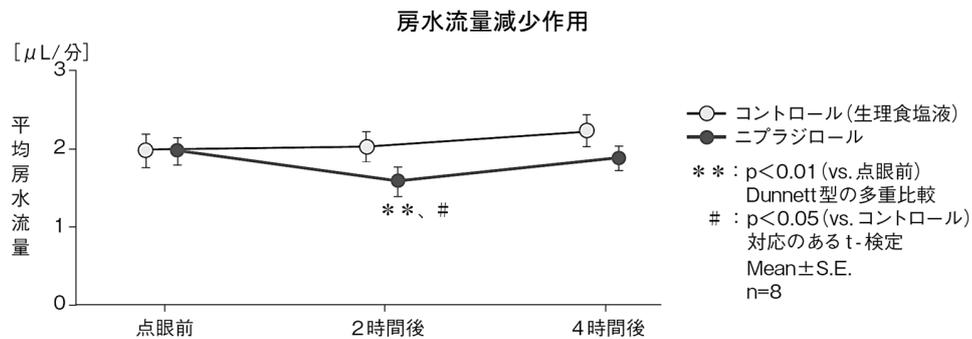
本剤の眼圧下降作用はβ受容体遮断作用による房水産生抑制、及びα₁受容体遮断作用による房水流出促進によることが示唆されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 房水動態に対する作用¹³⁾

①ウサギにニプラジロール（0.25%）及び生理食塩液を点眼した時の房水流量に対する作用について、角膜及び前房中のフルオレセイン濃度を指標として検討した。

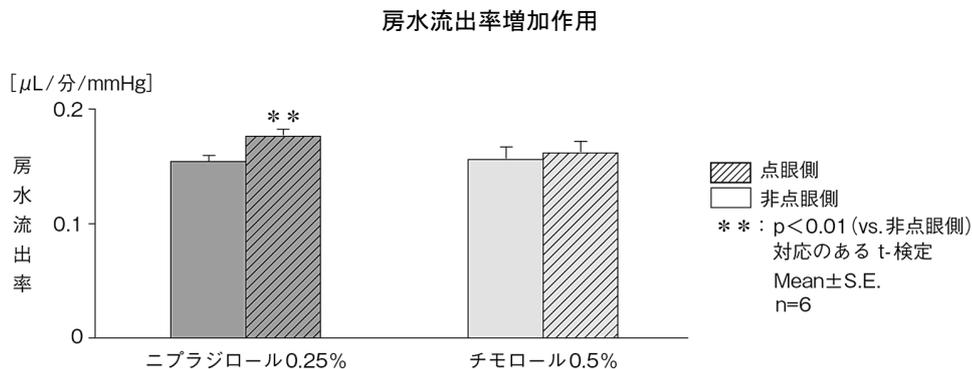
ニプラジロール点眼により点眼後2時間までの平均房水流量は有意な減少を示した。



(原著より作図)

②ウサギにニプラジロール（0.25%）及びチモロール（0.5%）を点眼し、10分後に麻酔下で両眼前房内を灌流し、その灌流量から房水流出率を求めた。

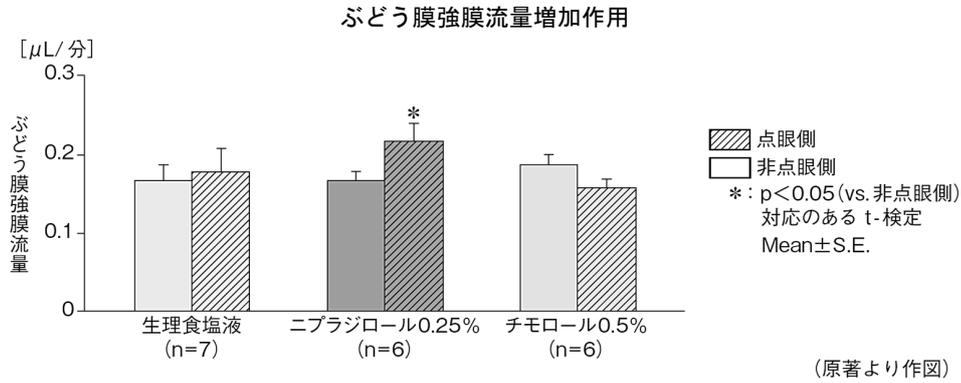
非点眼側に比べニプラジロール点眼側での房水流出率は約15%の有意な増加を示した。



(原著より作図)

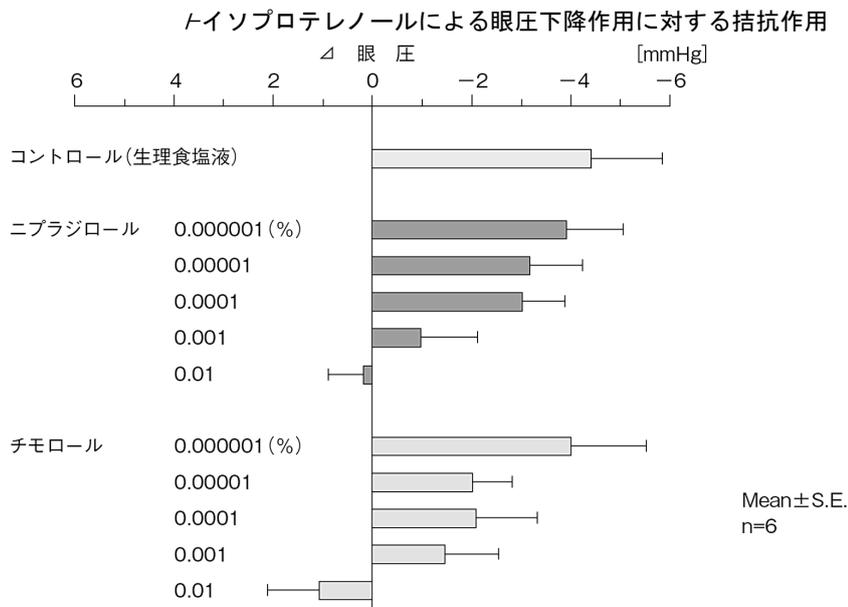
③ウサギにニプラジロール（0.25%）、チモロール（0.5%）及び生理食塩液を点眼し、30分後に麻酔下で前房内に刺入した注射針を介してフルオレセインイソチオシアネート標識デキストラン（FITC-デキストラン）を30分間灌流し、眼組織中のFITC-デキストラン濃度をフルオロフォトメーターで測定することにより、ぶどう膜強膜流量を測定した。また、対照として非点眼側のぶどう膜強膜流量も同時に測定した。

ぶどう膜強膜流量は、ニプラジロール点眼側で非点眼側に比べ約34%の有意な増加を示した。



2) β 受容体遮断作用

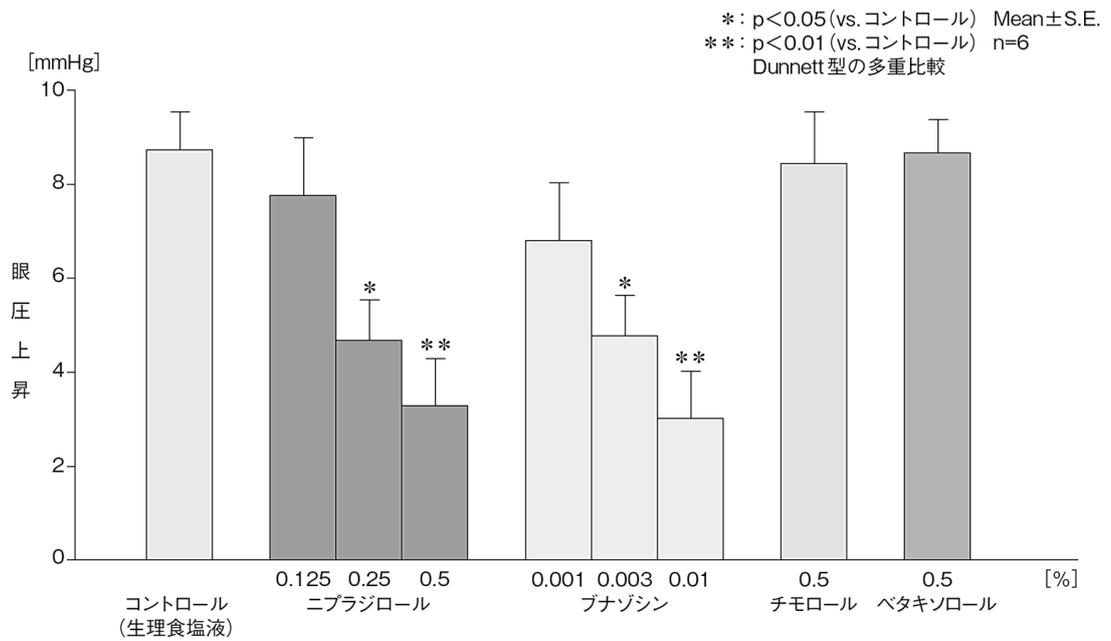
- ①本剤の β 受容体遮断作用は非選択的で内因性交感神経刺激作用を有さない (モルモット *in vitro*)。¹⁴⁾
- ②ニブラジロール及びチモロールのウサギ眼局所における β 受容体遮断作用について、*l*-イソプロテレノールによる眼圧下降作用を指標として検討した。
その結果、ニブラジロール及びチモロールは用量依存的に *l*-イソプロテレノールの作用に拮抗した。50%抑制濃度はニブラジロールが 0.000094%、チモロールが 0.000042%であった。¹⁵⁾



3) α_1 受容体遮断作用

- ①本剤の α_1 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*)。^{14) 16)}
- ②ウサギ眼局所における α_1 受容体遮断作用について、フェニレフリン点眼による眼圧上昇に対する抑制作用を指標として検討した。対照薬としてブナゾシン、チモロール、ベタキソロールを用いた。
その結果、 α_1 受容体遮断剤であるニブラジロールならびにブナゾシン点眼群では濃度依存的にフェニレフリンによる眼圧の上昇を抑制した。
50%抑制濃度はニブラジロール 0.34%、ブナゾシン 0.004%であった。¹⁷⁾

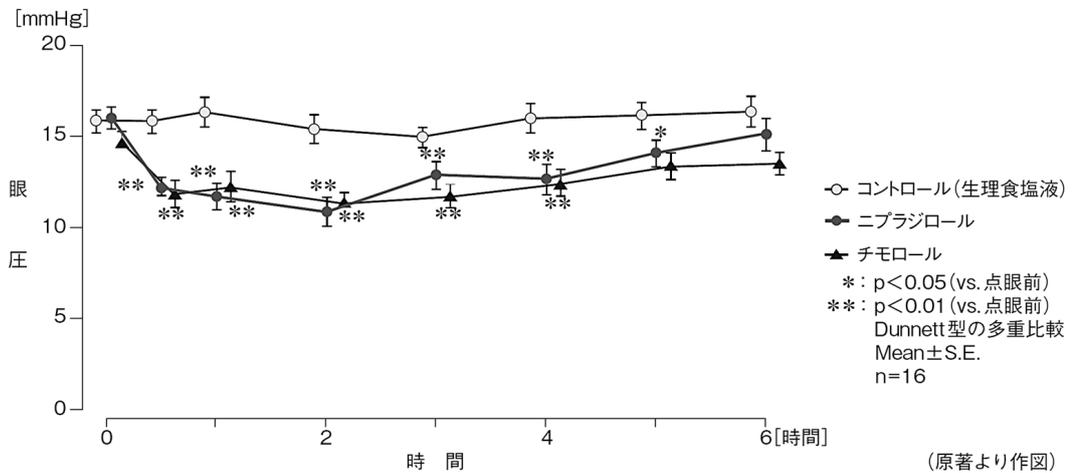
フェニレフリン点眼による眼圧上昇に対する抑制作用



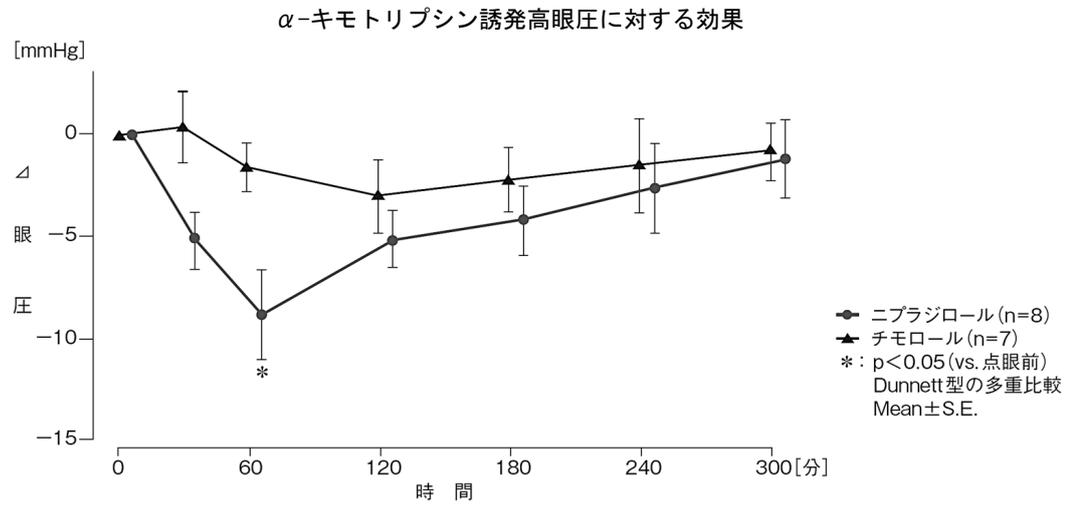
4) 眼圧下降作用

- ①正常眼圧のウサギの右眼にニプラジロール (0.25%)、チモロール (0.5%)、生理食塩液をそれぞれ 100 μ L 点眼し、空圧平式眼圧計により点眼後 6 時間まで眼圧を測定した。ニプ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、投与から 5 時間後まで有意に低い眼圧を示した。チモロールでは点眼後 2 時間を最大 (3.4mmHg) とする眼圧下降作用を示し、投与から 4 時間後まで有意に低い眼圧を示した。¹⁵⁾

正常眼圧に対する効果



- ②高眼圧のウサギ^{*}にニプラジロール (0.25%)、チモロール (0.5%) を片眼あたり 100 μ L 点眼し、点眼後 5 時間までの眼圧を測定した。ニプラジロールでは点眼後 60 分に有意な眼圧下降作用を認めた。(承認時評価資料)
^{*}片眼の後房内に α -キモトリプシン 150U を投与し、それから 3~5 日後の眼圧の安定したウサギを高眼圧モデルとした。



(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回点眼¹⁾

健康成人男性 6 例に本剤 1 滴を単回片眼点眼し血漿中ニプラジロール濃度を測定した結果、検出限界 (0.15ng/mL) 以下であった。

2) 反復点眼²⁾

健康成人男性 12 例に本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回、7 日間反復片眼点眼し血漿中ニプラジロール濃度を測定した結果、検出限界 (0.1ng/mL) 以下であった。

<参考>ウサギ 1%¹⁴C-ニプラジロール点眼液 1 日 1 回 7 日間反復 50 μ L (0.5mg) 点眼後における成績¹⁸⁾

C_{max}	T_{max}	$T_{1/2}$	AUC (μ g eq. \cdot hr/mL)
115ng eq./mL	1 時間	1.7 時間 (2-8hr) 32 時間 (8-48hr)	0.545 (0-48hr)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 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ころと考えられる。

単回点眼時の吸収（ウサギ）¹⁸⁾

白色ウサギに 1%¹⁴C-ニプラジロール点眼液を単回点眼した結果、角膜から速やかに吸収された。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

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

単回点眼時の組織分布（ウサギ）^{19) 20)}

白色ウサギに 1%¹⁴C-ニプラジロール点眼液を単回点眼した結果、点眼 15 分後より角膜、虹彩、前部強膜、毛様体、前房水等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膜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。

反復点眼時の組織分布（ウサギ）¹⁸⁾

1%¹⁴C-ニプラジロール点眼液をウサギの片眼に 1 日 1 回 50 μ L 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 \pm 911 ng eq./g) > 虹彩 (3043 \pm 512 ng eq./g) > 結膜 (2317 \pm 253 ng eq./g) > 瞬膜 (1707 \pm 158 ng eq./g) > 毛様体 (1662 \pm 360 ng eq./g) > 前部強膜 (1507 \pm 207 ng eq./g) > 外眼筋 (1484 \pm 437 ng eq./g) > 眼房水 (775 \pm 382 ng eq./mL) > 網膜・脈絡膜 (379 \pm 57 ng eq./g) > 後部強膜 (365 \pm 55 ng eq./g) などの順に高い分布が認められた。大脳 (10 \pm 2 ng eq./g)、小脳 (11 \pm 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%以下にまで減少した。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。

(6) 血漿蛋白結合率

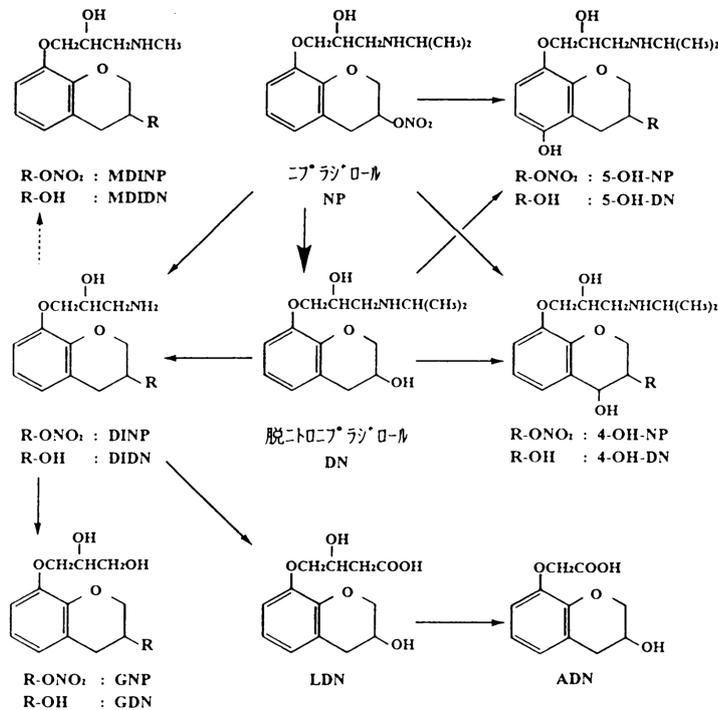
該当資料なし

<参考>ハイパジール_{ユーワ錠} : 34%^{参1)}

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²¹⁾

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。



(抱合体は省略、……▶ はイヌのみ)

略語

NP : ニプラジロール

DN : 脱ニトロニプラジロール

DINP : N-脱イソプロピルニプラジロール

DIDN : N-脱イソプロピル脱ニトロニプラジロール

MDINP : N-メチル脱イソプロピルニプラジロール

MDIDN : N-メチル脱イソプロピル脱ニトロニプラジロール

GNP : グリコール型ニプラジロール

GDN : グリコール型脱ニトロニプラジロール

LDN : 乳酸型脱ニトロニプラジロール

ADN : 酢酸型脱ニトロニプラジロール

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

単回点眼¹⁾

健康成人男性 6 例に 0.25%ニプラジロール点眼液 50 μ 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約 6%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。

反復点眼²⁾

健康成人男性 12 例に本剤を 1 回 50 μ L (1 滴)、1 日 2 回、1 日又は 7 日間反復片眼点眼した結果、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。

試験	投与量に対する排泄率 (%)			
	遊離体		遊離体+抱合体	
	NP	DN	NP	DN
1 日間投与	4.43 \pm 0.30	6.38 \pm 0.35	6.85 \pm 0.47	8.22 \pm 0.55
7 日間投与	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)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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 [喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。] [11.1.1 参照]

2.3 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）又は心原性ショックのある患者 [これらの症状を増悪させるおそれがある。] [11.1.3 参照]

(解説)

本剤の有効成分は非選択性の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。

2.1 防腐剤であるベンザルコニウム塩化物液による過敏症が既に知られているため設けた。

2.2 臨床試験で喘息が認められている。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 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、留意すること。

(解説)

本剤の有効成分は非選択性の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. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺高血圧症による右心不全のある患者

肺高血圧症による右心不全の症状を増悪させるおそれがある。[11.1.3 参照]

9.1.2 うっ血性心不全のある患者

うっ血性心不全の症状を増悪させるおそれがある。[11.1.3 参照]

9.1.3 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。

9.1.4 コントロール不十分な糖尿病のある患者

血糖値に注意すること。低血糖症状をマスクすることがある。

(解説)

9.1.1-9.1.4 本剤の有効成分は非選択性の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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

- (3) 肝機能障害患者
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

(解説)

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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。動物実験において、経口投与で母乳中へ移行することが報告されている。

(解説)

ニプラジロール経口投与の試験結果をもとに設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

1997年4月25日付厚生省薬務局長通知 薬発第606号（医療用医薬品添付文書の記載要領について）に準じて設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

1992年4月1日付厚生省薬務局通知 薬安第30号（高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載）に準じ、一般的な理由を設定し、記載した。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	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、眩暈、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（チモロールマレイン酸塩点眼液）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性の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

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 喘息発作（0.1～5%未満）

β受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作を誘発することがある。[2.2 参照]

11.1.2 眼類天疱瘡（頻度不明）

11.1.3 心ブロック、うっ血性心不全、心停止、洞不全症候群（いずれも頻度不明）

β受容体遮断による陰性変時・変力作用により、心ブロック、うっ血性心不全、心停止、洞不全症候群があらわれることがある。[2.3、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.4 脳虚血、脳血管障害（いずれも頻度不明）

11.1.5 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

（解説）

11.1.1 臨床試験で副作用として発現している。

11.1.2-11.1.5 2001年4月自主改訂に基づく。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
眼	結膜充血、表層角膜炎、角膜びらん、眼瞼炎、眼瞼発赤、眼瞼浮腫、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、結膜炎	結膜浮腫、結膜濾胞、虹彩炎、眼乾燥感、眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注2)}	
肝臓		ALT、LDHの上昇	
代謝系		CKの上昇	
循環器		動悸、胸痛	
その他	頭痛	呼吸困難	発疹

注1) 発現頻度は使用成績調査及び特別調査（長期使用に関する調査）の結果を含む。

注2) 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。

（解説）

結膜充血、表層角膜炎、角膜びらん、眼瞼炎、眼瞼発赤、眼瞼浮腫、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、結膜浮腫、結膜濾胞、虹彩炎、頭痛：臨床試験で副作用として発現している。

眼底黄斑部に浮腫、混濁：類薬で副作用として記載してある。

ALT、LDHの上昇、CKの上昇：ニブラジロール経口剤の臨床試験で臨床検査値異常変動として発現が認められている。

霧視：2000年7月自主改訂に基づく。

眼乾燥感、胸痛、動悸、発疹：2001年4月自主改訂に基づく。

結膜炎：2003年1月自主改訂に基づく。

呼吸困難：2008年5月自主改訂に基づく。

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
調査施設数	160	566	66
評価対象症例数	374	3,062	519
副作用発現症例数	32	206	83
副作用発現件数	51	257	101
副作用発現症例率 (%)	8.56	6.73	15.99

副作用等の種類 ^{注1)}	承認時まで		使用成績調査		長期使用に関する特別調査	
	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%) ^{注2)}					
胃腸障害			4	0.13	1	0.19
悪心			1	0.03		
口の感覚鈍麻			1	0.03	1	0.19
口腔内不快感			1	0.03		
舌浮腫			1	0.03		
眼障害	30	8.02	189	6.17	73	14.07
アレルギー性眼瞼炎					1	0.19
角膜びらん	2	0.53	19	0.62	4	0.77
角膜炎	2	0.53	12	0.39	3	0.58
角膜浸潤					1	0.19
角膜上皮欠損	1	0.27	1	0.03		
角膜上皮障害			1	0.03		
角膜潰瘍			1	0.03		
眼そう痒症					1	0.19
眼の異常感	3	0.80	6	0.20	2	0.39
眼の充血	4	1.07	30	0.98	13	2.50
眼乾燥			3	0.10		
眼刺激	7	1.87	62	2.02	14	2.70
眼脂	1	0.27	1	0.03	1	0.19
眼精疲労			2	0.07		
眼痛	3	0.80	5	0.16	6	1.16
眼部不快感			3	0.10		
眼瞼そう痒症	4	1.07	8	0.26	5	0.96
眼瞼炎	2	0.53	11	0.36	17	3.28
眼瞼下垂	3	0.80	1	0.03	2	0.39
眼瞼紅斑	2	0.53	1	0.03	1	0.19
眼瞼接触性湿疹	1	0.27			3	0.58
眼瞼浮腫	1	0.27	6	0.20	1	0.19
結膜濾胞	1	0.27				
巨大乳頭結膜炎			1	0.03		
結膜炎			1	0.03	2	0.39
結膜充血	5	1.34	13	0.42		
結膜浮腫	1	0.27	2	0.07		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類 ^{注1)}	承認時まで		使用成績調査		長期使用に関する特別調査	
	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%） ^{注2)}					
視力低下			1	0.03	1	0.19
点状角膜炎	2	0.53	19	0.62	7	1.35
霧視			15	0.49	3	0.58
流涙増加	1	0.27	3	0.10		
睫毛眉毛脱落症			1	0.03		
羞明			1	0.03		
虹彩炎	1	0.27			1	0.19
脈絡膜剥離					1	0.19
血管障害			2	0.07		
潮紅			2	0.07		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.27	3	0.10	4	0.77
咽喉不快感			1	0.03		
鼻漏			1	0.03		
喘息	1	0.27	1	0.03		
咳嗽					1	0.19
呼吸困難					2	0.39
痰貯留					1	0.19
耳および迷路障害			1	0.03		
耳鳴			1	0.03		
心臓障害			3	0.10	2	0.39
徐脈					1	0.19
動悸			2	0.07	1	0.19
不整脈			1	0.03		
神経系障害	3	0.80	9	0.29	2	0.39
感覚減退			1	0.03	1	0.19
第3脳神経麻痺			1	0.03		
頭痛	2	0.53	4	0.13	1	0.19
浮動性めまい			3	0.10		
錯感覚	1	0.27				
全身障害および投与局所様態			2	0.07	1	0.19
胸痛					1	0.19
胸部不快感			2	0.07		
皮膚および皮下組織障害			1	0.03	1	0.19
顔面浮腫			1	0.03		
そう痒性皮疹					1	0.19
臨床検査			2	0.07		
血圧上昇			2	0.07		

注1) MedDRA/J ver.7.1のPT（基本語）で集計

注2) SOC（器官別大分類）は症例数、PTは件数で集計

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

背景因子/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歳	250	24	9.60%	35
	65歳～	124	8	6.45%	16
診断名	高眼圧症	227	16	7.05%	27
	原発開放隅角緑内障	133	14	10.53%	21
	POAG+OH ^{*1}	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 ^{*2}	1	0	0.00%	0

背景因子/要因		調査例数	副作用発現		
			例数	率	件数
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	14.3%	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
治験開始前一ヵ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 原発開放隅角緑内障（POAG）＋片眼 高眼圧症（OH） (承認時データ)

※2：片眼 原発開放隅角緑内障（POAG）＋片眼 続発緑内障（SG）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<p>14.1 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。 ・点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。 ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
--

(解説)

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

点眼による血圧・心拍数への影響²²⁾

イヌに0.25%ニブラジロール、生理食塩液をペントバルビタール麻酔下で左眼に点眼し、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た。また、心電図から心拍数を測定した。ニブラジロール点眼群においては生理食塩液点眼群と同様、点眼後3時間まで血圧・心拍数に有意な変化が見られなかった。

(3) その他の薬理試験

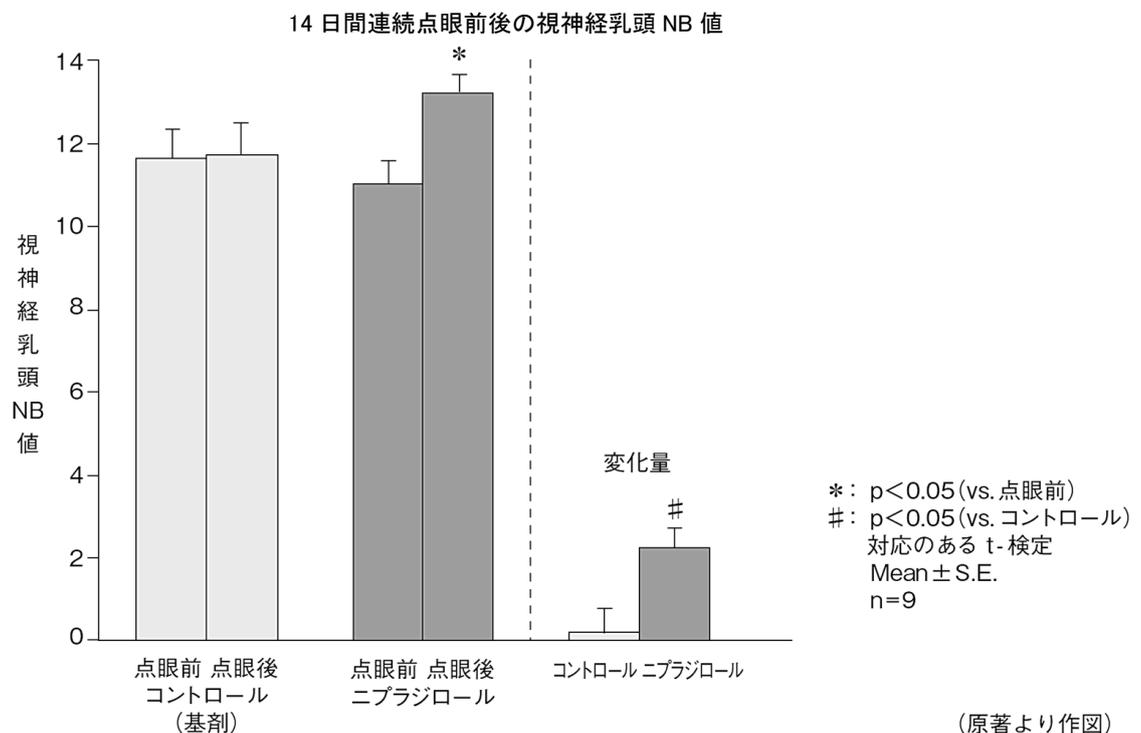
眼血流量増加作用(ネコ)²³⁾

ネコにニブラジロール(0.25%)を任意の片眼に点眼し、その1時間後に眼組織血流量をマイクロスフェア法により測定した結果、非点眼側と比較して眼血流量及び網膜血流量の有意な増加($p < 0.05$ 、対応のあるt検定)が認められた。

眼血流量増加作用(ウサギ)^{22) 24)}

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スペックル法により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. 毒性試験

(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²⁵⁾

ウサギに 0.125%、0.25%、0.5%、1.0%、2.0% のニプラジロールを 100 μ 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及び閉眼が認められたが、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 μ 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^{26) 27)}

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 μ 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見られたことから、有色家兎に 0.25%ニプラジロール点眼液 50 μ L を 1 日 2 回、6 ヶ月反復点眼投与し、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。

(一部承認時評価資料を含む)

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

<参考>経口投与による試験^{参2) 参3)}

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、分娩率の低下及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見られた。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。

<参考>経口投与時の試験結果の点眼投与への適用

ウサギに 1%¹⁴C-ニプラジロール点眼液を 50 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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ニプラジロール濃度は、0.25% 50 μ L 点眼時では検出されず、0.5% 50 μ 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 μ 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トロニプラジロールの総排泄量は約 200 μ 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験²⁸⁾

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。

<参考>急性毒性 (経口・皮下・静脈内投与) ^{参4)}

動物種 /投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)					
	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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ハイパジール^{ユー}点眼液 0.25% 該当しない

有効成分：ニプラジロール 劇薬^{注)}

注) 劇薬指定はニプラジロール及びその製剤。ただし、次に掲げるものを除く。

(1) 1錠中ニプラジロールとして6mg以下を含有するもの

(2) ニプラジロールとして0.25%以下を含有する点眼剤

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

(解説)

本剤をポリプロピレン製容器のみで蛍光灯下で保存したとき、性状変化(着色)を認めた。〔IV.6.製剤の各種条件下における安定性〕の項参照)

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

一物二名称：ニプラノール点眼液 0.25%

7. 国際誕生年月日

1988年9月20日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ハイパジール ^{ユー} 点眼液	1999年6月16日	21100AMZ00512000	1999年8月13日	1999年8月18日
販売名変更 ハイパジール ^{ユー} 点眼液 0.25%	2006年1月18日 (代替新規承認)	21800AMX10015000	2006年6月9日	2006年6月9日

9. 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

10. 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：2009年3月30日

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。

11. 再審査期間

6年

1999年6月16日～2005年6月15日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ハイパジールコーワ 点眼液 0.25%	1319740Q1056	1319740Q1056	102250603	620003864

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 新家眞他.: 薬理と治療. 1996; 24 (Suppl.8) : S1177-92.
- 2) 新家眞他.: 薬理と治療. 1996; 24 (Suppl.8) : S1193-208.
- 3) 新家眞他.: 眼科臨床医報. 1997; 91: 414-8.
- 4) 新家眞他.: 薬理と治療. 1996; 24: 2235-43.
- 5) 増田寛次郎他.: 臨床医薬. 1996; 12: 3025-42.
- 6) 増田寛次郎他.: あたらしい眼科. 1996; 13: 1771-83.
- 7) 増田寛次郎他.: 臨床医薬. 1996; 12: 3043-58.
- 8) 山崎芳夫他.: あたらしい眼科, 2006; 23: 93-103.
- 9) 桑山泰明他.: あたらしい眼科, 2008; 25: 1426-32.
- 10) Araie M, et al.: Jpn J Ophthalmol. 2008; 52: 255-64. (PMID : 18773262)
- 11) 増田寛次郎他.: 臨床医薬. 1996; 12: 3011-24.
- 12) 東郁郎他.: あたらしい眼科. 1996; 13: 1937-46.
- 13) 沢登公勇他.: 眼科臨床医報. 1997; 91: 51-5.
- 14) Uchida Y, et al.: Arch Int Pharmacodyn. 1983; 262: 132-49. (PMID : 6135395)
- 15) 小森誠一他.: 眼科臨床医報. 1996; 90: 1468-72.
- 16) Ohira A, et al.: Arch Int Pharmacodyn. 1985; 278: 61-71. (PMID : 2869737)
- 17) 西尾健一他.: 日本眼科紀要. 1999; 50: 655-60.
- 18) 小出高志他.: 薬理と治療. 1996; 24 (Suppl.8) : S1153-65.
- 19) 小出高志他.: 薬理と治療. 1996; 24 (Suppl.8) : S1167-70.
- 20) 小出高志他.: 薬理と治療. 1996; 24 (Suppl.8) : S1171-6.
- 21) 吉村三夫他.: Chem Pharm Bull. 1985; 33: 3456-68.
- 22) 水野憲他.: 薬理と治療. 1996; 24 (Suppl.8) : S1149-52.
- 23) 沢登公勇他.: 薬理と治療. 1996; 24 (Suppl.8) : S1139-43.
- 24) 富田憲他.: 薬理と治療. 1996; 24 (Suppl.8) : S1145-8.
- 25) 大久保正人他.: 薬理と治療. 1996; 24 (Suppl.8) : S1105-13.
- 26) 大久保正人他.: 薬理と治療. 1996; 24 (Suppl.8) : S1115-25.
- 27) 浅沼章宗他.: 薬理と治療. 1996; 24 (Suppl.8) : S1127-33.
- 28) 大久保正人他.: 薬理と治療. 24 (Suppl.8) : S1135-8.

2. その他の参考文献

薬物動態に関する参考文献

- 参1) Yoshimura M, et al.: Jpn Clin Pharmacol Ther. 1985; 16.: 679-91.

非臨床試験に関する参考文献

- 参2) 古賀照二他.: 応用薬理. 1985; 29: 747-59.
参3) 菅沢学他.: 応用薬理. 1985; 30: 1-11.
参4) 大久保正人他.: 応用薬理. 1985; 29: 725-31.

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	韓国
販売名	Hypadil ophthalmic solution
会社名	Hyundai Pharm
発売年	2002
剤形	点眼剤
有効成分	1mL 中 ニプラジロール 2.5mg
効能又は効果	緑内障、高眼圧症
用法及び用量	通常、成人に1回1滴、1日2回点眼する

(2022年1月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

ハイパジールコーワ点眼液 0.25%の配合変化試験結果

容量比：1:1、条件：25℃で共栓付ガラス容器に保存

観察項目：外観、pH、残存率（%）

本試験は2004年7月に実施した。（配合点眼剤名は2022年1月時点の名称）

本配合変化試験は、一定の条件下において実施されており、条件により異なる結果が現れることがある。

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
アレギサル 点眼液 0.1%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.27	7.26	7.27	7.26	7.28
	残存率 (%)	100.0	99.1	99.9	99.0	99.0
エイゾプト 懸濁性点眼液 1%	外観※	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 (%)	100.0	99.4	99.1	99.1	99.3
キサラタン 点眼液 0.005%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.87	6.86	6.84	6.87	6.89
	残存率 (%)	100.0	100.1	99.9	99.5	100.0
ケタス点眼液 0.01%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.00	7.00	7.01	7.00	7.00
	残存率 (%)	100.0	99.6	99.7	99.2	99.6
ザジテン 点眼液 0.05%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.07	7.07	7.08	7.08	7.09
	残存率 (%)	100.0	99.4	100.9	101.4	101.0
サンピロ 点眼液 2%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.99	5.99	5.99	6.01	5.99
	残存率 (%)	100.0	99.4	100.8	101.0	101.2

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
サンコバ 点眼液 0.02%	外観※	紅色澄明	紅色澄明	紅色澄明	紅色澄明	紅色澄明
	pH	6.81	6.81	6.79	6.81	6.82
	残存率 (%)	100.0	100.2	99.8	99.7	99.2
ゼペリン 点眼液 0.1%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.76	6.75	6.74	6.74	6.75
	残存率 (%)	100.0	100.3	100.3	100.1	100.2
タリビッド 点眼液 0.3%	外観※	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	6.90	6.89	6.88	6.89	6.91
	残存率 (%)	100.0	99.7	99.7	99.7	99.3
チモプトール 点眼液 0.5%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.89	6.88	6.89	6.88	6.89
	残存率 (%)	100.0	99.3	99.0	99.1	99.7
デタントール 0.01%点眼液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.81	6.80	6.79	6.80	6.81
	残存率 (%)	100.0	100.6	100.4	101.4	101.9
トルソプト 点眼液 0.5%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.30	6.31	6.28	6.33	6.35
	残存率 (%)	100.0	100.2	100.7	99.5	100.0
ニフラン 点眼液 0.1%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.87	7.87	7.87	7.85	7.87
	残存率 (%)	100.0	100.0	99.8	99.9	99.4
ピバレフリン 点眼液 0.1%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.85	6.84	6.84	6.84	6.83
	残存率 (%)	100.0	99.7	101.7	101.1	101.5
ベトプティック 点眼液 0.5%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.05	7.05	7.02	7.06	7.07
	残存率 (%)	100.0	100.3	100.0	99.8	99.6
ミケラン 点眼液 2%	外観※	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	6.95	6.94	6.92	6.94	6.95
	残存率 (%)	100.0	100.1	100.1	101.2	101.8

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
ミドリン M 点眼液 0.4%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.47	6.47	6.47	6.48	6.49
	残存率 (%)	100.0	99.6	101.2	101.4	101.6
リザベン 点眼液 0.5%	外観※	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	7.62	7.62	7.62	7.61	7.62
	残存率 (%)	100.0	99.9	102.3	102.0	101.7
リボスチン 点眼液 0.025%	外観※	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 (%)	100.0	99.6	100.1	99.6	100.3
レスキュラ 点眼液 0.12%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.04	7.04	7.02	7.03	7.04
	残存率 (%)	100.0	100.2	100.7	101.7	102.1

※：外観の色調については配合剤自体の有する色調に由来するものである

残存率 (%)：各測定時間におけるニプラジロールの含量／配合直後のニプラジロール含量×100

