

貯法：室温保存

有効期間：3年

緑内障・高眼圧症治療剤

ニブラジロール点眼液

承認番号 21900AMX00559000

販売開始 2007年7月

ニブラジロール点眼液0.25%「ニッテン」

Nipradilol Ophthalmic Solution

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ニブラジロール点眼液0.25%「ニッテン」
有効成分	1mL中 ニブラジロール 2.5mg
添加剤	ホウ酸、ホウ砂、ポリソルベート80、ベンザルコ ニウム塩化物、等張化剤、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	ニブラジロール点眼液0.25%「ニッテン」
pH	6.5~7.5
浸透圧比	0.9~1.1
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤

4. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

6. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日2回点眼する。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺高血圧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。

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。

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。

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

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

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。

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)

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・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、患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回点眼

健康成人男性6例に0.25%ニブラジロール点眼液1滴を単回片眼点眼し血漿中ニブ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。¹⁾

16.1.2 反復点眼

健康成人男性12例に0.25%ニブラジロール点眼液を1回1滴、1日2回、7日間反復片眼点眼し血漿中ニブ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。²⁾

16.2 吸収

白色ウサギに1%¹⁴C-ニブ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。³⁾

16.3 分布

白色ウサギに1%¹⁴C-ニブ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。^{4)、5)}

16.5 排泄

健康成人男性12例に0.25%ニブラジロール点眼液を1回1滴、1日2回、7日間反復片眼点眼した結果、最終点眼36時間後までの尿中排泄率はニブラジロール遊離型3.8%、同抱合型1.6%、脱ニトロニブラジロール遊離型5.5%、同抱合型0.5%であった。²⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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。^{6)~9)}

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者67例に0.25%ニブラジロール点眼液を1回1滴、1日2回、52週間点眼した結果、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($p < 0.05$, Dunnett型の多重比較)を示し、ほぼ一定の値で推移し減弱することはなかった。

副作用は8/67例(11.9%)に認められ、いずれも眼局所の症状であった。主な副作用はかゆみ2例(3.0%)であった。⁹⁾

17.1.3 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0.25%ニブラジロール点眼液を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「未治療時と比べよくコントロールできた」以上であった。切り替え(前治療あり)の患者では、「前治療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。¹⁰⁾

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニブラジロールの眼圧下降作用は β 受容体遮断作用による房水産生抑制、及び α_1 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。

18.1.1 ウサギに0.25%ニブラジロール点眼液を点眼した結果、房水流量の有意な減少、房水流出率の有意な増加及びぶどう膜強膜流量の有意な増加を示した。¹¹⁾

18.1.2 健康成人男性12例に0.25%ニブラジロール点眼液を点眼した結果、房水流量の有意な減少を示し、ぶどう膜強膜流量の増加も推定された。¹²⁾

18.2 β 受容体遮断作用

ニブラジロールの 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*)。¹³⁾

ウサギにニブラジロールを点眼した結果、眼局所における β 受容体遮断作用はチモロールマレイン酸塩の約1/2であった。¹⁴⁾

18.3 α_1 受容体遮断作用

ニブラジロールは α_1 受容体に対して選択的な遮断作用を示す(イヌ *in vitro*, モルモット *in vitro*)。^{13)、15)}

18.4 眼圧下降作用

18.4.1 正常眼圧ウサギにニブラジロールを点眼した結果、用量依存的な眼圧下降を示し、0.25%点眼の効果は、0.5%チモロールマレイン酸塩を点眼した場合より大きかった。¹⁴⁾

18.4.2 健康成人男性に0.25%ニブラジロール点眼液を単回(12例)又は反復(6例)点眼した結果、0.5%チモロールマレイン酸塩を点眼した場合と同等の眼圧下降作用を示した。¹⁶⁾

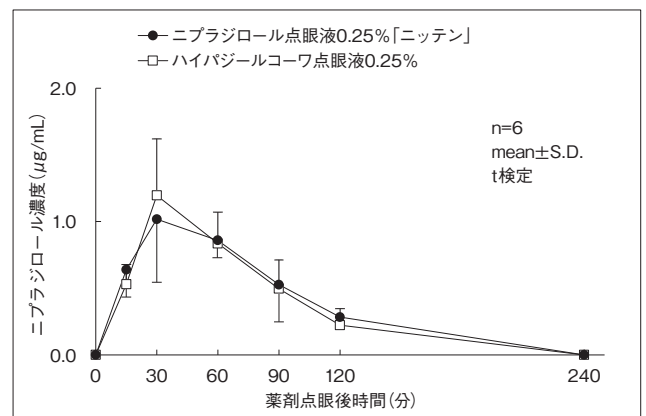
18.5 眼血流量増加作用

18.5.1 ネコに0.25%ニブラジロール点眼液を点眼した結果、眼血流量及び網膜血流量の増加が認められた。¹⁷⁾ ウサギにおいても視神経乳頭部血流量の増加が認められた。¹⁸⁾

18.6 生物学的同位性試験

18.6.1 家兎眼房水移行性試験

家兎の結膜嚢内にニブラジロール点眼液0.25%「ニッテン」とハイバジールコーワ点眼液0.25%をそれぞれ100 μ L点眼投与して、家兎眼房水中のニブラジロール濃度を測定した結果、すべての測定時点において両剤に有意差は認められず、生物学的に同等であると判断された。¹⁹⁾

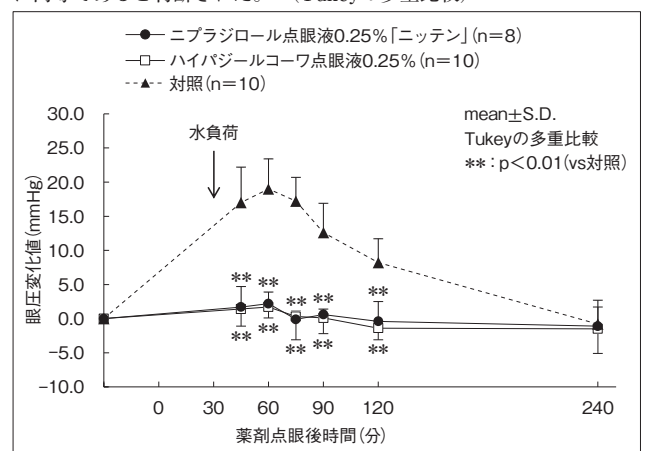


眼房水中濃度時間曲線下面積(AUC)

	AUC ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$)
ニブラジロール点眼液0.25%「ニッテン」	95.239
ハイバジールコーワ点眼液0.25%	91.466

18.6.2 家兎実験的高眼圧モデルに対する効果

家兎の水負荷による実験的高眼圧モデルを用いて、ニブラジロール点眼液0.25%「ニッテン」とハイバジールコーワ点眼液0.25%の眼圧上昇抑制・下降作用を比較した結果、両剤に有意差は認められず、生物学的に同等であると判断された。²⁰⁾ (Tukeyの多重比較)



19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ニブラジロール(Nipradilol)

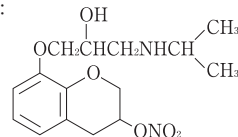
化学名: 3,4-Dihydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy-3-nitroxy-2H-1-benzopyran

分子式: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$

分子量: 326.34

性状: 白色~微黄白色の結晶性の粉末である。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。光によって着色する。0.2mol/L塩酸試液溶液(1→20)は旋光性を示さない。

構造式:



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

プラスチック点眼容器 5mL×10本

23. 主要文献

- 1) 新家真 他: 薬理と治療. 1996; 24(Suppl.8): S1177-1192
- 2) 新家真 他: 薬理と治療. 1996; 24(Suppl.8): S1193-1208
- 3) 小出高志 他: 薬理と治療. 1996; 24(Suppl.8): S1153-1165
- 4) 小出高志 他: 薬理と治療. 1996; 24(Suppl.8): S1167-1170
- 5) 小出高志 他: 薬理と治療. 1996; 24(Suppl.8): S1171-1176
- 6) 増田寛次郎 他: 臨床医薬. 1996; 12: 3011-3024
- 7) 増田寛次郎 他: 臨床医薬. 1996; 12: 3025-3042
- 8) 増田寛次郎 他: あたらしい眼科. 1996; 13: 1771-1783
- 9) 増田寛次郎 他: 臨床医薬. 1996; 12: 3043-3058
- 10) 東郁郎 他: あたらしい眼科. 1996; 13: 1937-1946
- 11) 沢登公勇 他: 眼科臨床医報. 1997; 91: 51-55
- 12) 新家真 他: 眼科臨床医報. 1997; 91: 414-418
- 13) Uchida Y, et al.: Arch Int Pharmacodyn. 1983; 262: 132-149
- 14) 小森誠一 他: 眼科臨床医報. 1996; 90: 1468-1472
- 15) Ohira A, et al.: Arch Int Pharmacodyn. 1985; 278: 61-71

- 16) 新家真 他：薬理と治療. 1996；24：2235-2243
- 17) 沢登公勇 他：薬理と治療. 1996；24(Suppl.8)：S1139-1143
- 18) 富田憲 他：薬理と治療. 1996；24(Suppl.8)：S1145-1148
- 19) 社内資料：生物学的同等性試験 I
- 20) 社内資料：生物学的同等性試験 II

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ロートニッテン株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒457-0038 名古屋市南区桜本町40番地の2
TEL：0120-691-910 FAX：052-823-9115

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ロートニッテンファーマ株式会社
名古屋市南区桜本町40番地の2

26.2 販売元

 ロートニッテン株式会社
名古屋市南区桜本町40番地の2