

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

開放隅角緑内障・高眼圧症治療点眼剤

劇薬

ピバレフリン®点眼液0.04%

劇薬

ピバレフリン®点眼液0.1%

Pivalephrine® ophthalmic solution 0.04%

Pivalephrine® ophthalmic solution 0.1%

ジピペフリン塩酸塩点眼液

| | |
|---------------------------|--|
| 剤形 | 点眼剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 |
| 規格・含量 | ピバレフリン点眼液0.04% : 溶解液1mL中ジピペフリン塩酸塩 0.4mg 含有 ピバレフリン点眼液0.1% : 溶解液1mL中ジピペフリン塩酸塩 1 mg 含有 |
| 一般名 | 和名 : ジピペフリン塩酸塩 (JAN) 洋名 : Dipivefrin Hydrochloride (JAN, USAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造承認年月日 : 2008年3月13日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日 : 2008年6月20日 (販売名変更による) 発売年月日 : 1988年12月5日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元 : 参天製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室 TEL : 0120-921-839 06-6321-7056 受付時間 : 9時~17時 (土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.santen.co.jp/medical-channel/ |

本IFは2017年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

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

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

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

[IFの発行]

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

3. IFの利用にあたって

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

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 -----1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 -----1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 -----2
2. 一般名 ----- 2
3. 構造式又は示性式 -----2
4. 分子式及び分子量 -----2
5. 化学名(命名法) -----2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 -----2
7. CAS 登録番号 -----2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 -----3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 -----3
3. 有効成分の確認試験法 -----3
4. 有効成分の定量法 -----3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 -----4
2. 製剤の組成 -----4
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 -----5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 -----5
5. 製剤の各種条件下における安定性 -----6
6. 溶解後の安定性 -----6
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) -----6
8. 溶出性 -----6
9. 生物学的試験法 -----6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 -----6
11. 製剤中の有効成分の定量法 -----6
12. 力価 -----6
13. 混入する可能性のある夾雑物 -----6
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 -----6
15. 刺激性 -----7
16. その他 -----7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 -----8
2. 用法及び用量 -----8
3. 臨床成績 -----8

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 ----- 13
2. 薬理作用 ----- 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 15
2. 薬物速度論的パラメータ ----- 15
3. 吸収 ----- 15
4. 分布 ----- 15
5. 代謝 ----- 16
6. 排泄 ----- 17
7. トランスポーターに関する情報 ----- 17
8. 透析等による除去率 ----- 17

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 ----- 18
2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) ----- 18
3. 効能・効果に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 18
4. 用法・用量に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 18
5. 慎重投与内容とその理由 ----- 18
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 ----- 19
7. 相互作用 ----- 20
8. 副作用 ----- 21
9. 高齢者への投与 ----- 24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 24
11. 小児等への投与 ----- 25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 25
13. 過量投与 ----- 25
14. 適用上の注意 ----- 25
15. その他の注意 ----- 26
16. その他 ----- 26

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ----- 27
2. 毒性試験 ----- 27

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|--|----|
| 1.規制区分----- | 29 |
| 2.有効期間又は使用期限----- | 29 |
| 3.貯法・保存条件----- | 29 |
| 4.薬剤取扱い上の注意点----- | 29 |
| 5.承認条件等----- | 29 |
| 6.包装----- | 29 |
| 7.容器の材質----- | 29 |
| 8.同一成分・同効薬----- | 29 |
| 9.国際誕生年月日----- | 29 |
| 10.製造販売承認年月日及び承認番号----- | 30 |
| 11.薬価基準収載年月日----- | 30 |
| 12.効能・効果追加、用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容----- | 30 |
| 13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容----- | 30 |
| 14.再審査期間----- | 30 |
| 15.投薬期間制限医薬品に関する情報----- | 30 |
| 16.各種コード----- | 30 |
| 17.保険給付上の注意----- | 30 |

X I . 文献

| | |
|-----------------|----|
| 1.引用文献----- | 31 |
| 2.その他の参考文献----- | 31 |

X II . 参考資料

| | |
|---------------------|----|
| 1.主な外国での発売状況----- | 32 |
| 2.海外における臨床支援情報----- | 32 |

X III . 備考

| | |
|-----------------|----|
| 1.その他の関連資料----- | 33 |
|-----------------|----|

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジピベフリンは西独クリンゲ社、米国インタークス社において合成されたアドレナリンのカテコール部の2個の水酸基にピバリン酸がエステル結合したプロドラッグである。ジピベフリンは、アドレナリンより脂溶性が100～600倍高く、眼内移行率も10～70倍高いためアドレナリンより低濃度で眼圧下降効果を発揮し、副作用の発現も少ないことが期待された。

ジピベフリンの眼科領域への応用は、米国アラガン社によって行われ、ジピベフリンの塩酸塩を主成分とする点眼液が、西独では1978年、米国では1980年より市販されている。

本邦では、参天製薬(株)が開発を行い、1988年9月にピバレフリン0.04%及びピバレフリン0.1%の販売名で承認を受け、同年12月に発売に至った。6年間の再審査期間の後、1996年12月に再審査結果が公示された。

2008年6月、ピバレフリン0.04%及びピバレフリン0.1%は「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について(平成16年6月2日付薬食発第0602009号)」に基づき、販売名をピバレフリン点眼液0.04%及びピバレフリン点眼液0.1%に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ピバレフリン点眼液0.04%は、市販のアドレナリン点眼液とほぼ同等の眼圧下降効果を示し、副作用の発現はアドレナリン点眼液より少なかった。

ピバレフリン点眼液0.1%は、アドレナリン点眼液より強い眼圧下降効果を示し、副作用の発現はアドレナリン点眼液とほぼ同程度であった。また、ピバレフリン点眼液0.04%で効果が認められないが、ピバレフリン点眼液0.1%で効果が認められる症例もあった。

これらのことより、ピバレフリン点眼液0.04%とピバレフリン点眼液0.1%は2種類の濃度の製剤を患者の症状や感受性に合わせて使い分けることが可能で、従来のアドレナリン点眼液より開放隅角緑内障及び高眼圧症に対して使い易い薬剤であると位置づけられた。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ピバレフリン®点眼液 0.04%

ピバレフリン®点眼液 0.1%

(2) 洋名

Pivalephrine® ophthalmic solution 0.04%

Pivalephrine® ophthalmic solution 0.1%

(3) 名称の由来

dipivalylepinephrine の__線部より命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ジピベフリン塩酸塩 (JAN)

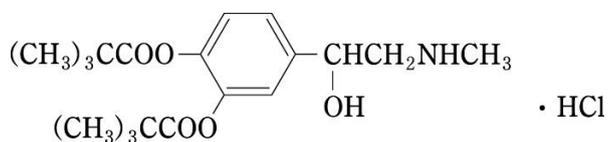
(2) 洋名 (命名法)

Dipivefrin Hydrochloride (JAN, USAN)

(3) ステム

交感神経作用薬: -frine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$

分子量: 387.90

5. 化学名 (命名法)

(±)-2-Methylamino-1-[3,4-bis(pivaloyloxy)phenyl]ethanol hydrochloride
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、
記号番号

略号: DPE

治験番号: DE-016

7. CAS登録番号

64019-93-8

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～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水、エタノール(95)、又は酢酸(100)に溶けやすく、無水酢酸に溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点: 158～161.5℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 9.29[滴定法]

(6) 分配係数

| 水相の pH | n-オクタノール/ 水 | クロロホルム/水 |
|--------|-------------|----------|
| 1.2 | 4.33 | 0.10 |
| 3.0 | 0.03 | 0.01 |
| 5.0 | 2.08 | 0.58 |
| 7.0 | 90.8 | 7.82 |

(7) その他の主な示性値

水溶液(1→50)の pH: 4.5～5.5

紫外吸収スペクトル(λ_{max}): 263nm、268^{sh}nm

旋光性: なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|--------------------------------|-----------|---------|-------------------------|
| 長期保存試験 | 室温 | 30ヵ月 | 褐色透明瓶密栓 | 変化なし |
| 苛酷試験 | 40℃、75%RH | 6ヵ月 | シャーレ開放 | 帯黄白色に着色し、乾燥減量の増加が認められた。 |
| | 40℃、75%RH | 6ヵ月 | 褐色透明瓶密栓 | 変化なし |
| | 1000 lx 白色蛍光灯、 25℃、75%RH | 60万 lx・hr | シャーレ開放 | 帯黄白色に着色し、乾燥減量の増加が認められた。 |

3. 有効成分の確認試験法

局外規「塩酸ジピペフリン」による

4. 有効成分の定量法

局外規「塩酸ジピペフリン」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、外観及び性状

| | ピバレフリン点眼液0.04% | ピバレフリン点眼液0.1% |
|----|---|----------------------------|
| 剤形 | 用時溶解型水性点眼剤 本剤は凍結乾燥により製したバイアル瓶入りの白色の粉末と添付溶剤からなり、用時粉末を添付溶剤で溶解して使用する。 | |
| 規格 | 溶解液1mL中にジピペフリン塩酸塩0.4mgを含有する。 | 溶解液1mL中にジピペフリン塩酸塩1mgを含有する。 |
| 性状 | 無菌に製した白色の粉末と無色澄明の添付溶剤からなり、溶解したとき無色澄明の水溶性点眼剤である。 | |

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH:4.5～5.5 浸透圧比:1.0～1.2

(6) 無菌の有無

無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

| ピバレフリン点眼液0.04% | ピバレフリン点眼液0.1% |
|------------------------------|----------------------------|
| 溶解液1mL中にジピペフリン塩酸塩0.4mgを含有する。 | 溶解液1mL中にジピペフリン塩酸塩1mgを含有する。 |

(2) 添加物

添加物として、D-マンニトール、塩化ナトリウム(等張化剤)、ポビドン、エデト酸ナトリウム水和物(安定剤)、イプシロン-アミノカプロン酸(緩衝剤)、ベンザルコニウム塩化物液、クロロブタノール(防腐剤)、pH調節剤を含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

組成

塩化ナトリウム(等張化剤)、エデト酸ナトリウム水和物(安定剤)、イプシロン-アミノカプロン酸(緩衝剤)、ベンザルコニウム塩化物液、クロロブタノール(防腐剤)

内容量

5mL

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

←緑キャップ
←白キャップ

ガラス瓶 点眼容器

◀1. この目薬は、凍結乾燥粉末(ガラス瓶)と溶解液(点眼容器)の組み合わせになっています。点眼容器は緑・白の二重キャップになっています。

◀2. ガラス瓶は、矢印の部分を親指で強く押し上げ開封してゴム栓をはずしてください。尚、万一あけにくい場合は矢印の部分のミシン目を破ってください。簡単に開封できます。

◀3. 点眼容器の白いキャップをはずしてください。

◀4. 点眼容器内の溶解液をこぼさないように、ガラス瓶の口に固定するまで強くさしこみ、軽く振って溶かしてください。溶解後の液を点眼容器に移してガラス瓶をはずしてください。

◀5. はずしておいた白いキャップを再び点眼容器にセットしてください。

◀6. 緑のキャップのみをはずして点眼してください。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ピバレフリン点眼液0.04%、ピバレフリン点眼液0.1%共通

| | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|----------|-----------|------|---------------|--------|
| 長期保存試験 | 25℃、60%RH | 36ヵ月 | 最終製品 (箱入り) | 変化なし※1 |
| 加速試験 | 40℃、75%RH | 6ヵ月 | 最終製品 (箱入り) | 変化なし※1 |
| 苛酷試験(温度) | 50℃ | 7日間 | 最終製品 (箱入り) | 変化なし※2 |

測定項目:

※1:(凍結乾燥品) 性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性微粒子、無菌、含量
(添付溶剤) 性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌

※2:(凍結乾燥品) 性状、pH、浸透圧比、含量
(添付溶剤) 性状、pH、浸透圧比

6. 溶解後の安定性

ピバレフリン点眼液0.04%、ピバレフリン点眼液0.1%共通

| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|-----------|----------|---------------|------|
| 25℃、75%RH | 30日 | 5mLプラスチック点眼容器 | 変化なし |
| 1000lx、5℃ | 50万lx・hr | | |

測定項目:性状、pH、含量

7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の
確認試験法

- (1) 液体クロマトグラフィー
本品の主ピークの保持時間は標準溶液で得られた保持時間と一致する。
- (2) 紫外可視吸光度測定法 紫外可視吸収スペクトル
本品の凍結乾燥品を添付の溶剤に溶解した液につき、波長263nm付近に吸収の極大、波長268nm付近に吸収の肩を示す。

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

(±)-アドレナリン、アドレナリン-モノピバリン酸エステル

14. 注意が必要な容器・外観が
特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

Ⅸ-2. -(4) - 4) の項参照

16. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

開放隅角緑内障、高眼圧症

2. 用法及び用量

用時、添付溶剤に溶解し、通常1回1滴、1日1～2回点眼する。

なお、通常は低濃度(0.04%)製剤を投与し、効果が不十分な場合は、高濃度(0.1%)製剤を投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

比較試験を含む臨床試験の結果、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対し、1回1滴、1日2回、観察期間2～6週間投与したときの本剤の有効率(「有効」以上)は、ピバレフリン点眼液0.04%で72.4%(113/156例)、ピバレフリン点眼液0.1%では78.5%(117/149例)であった。^{1), 2)}更に病型別有効率は下表に示した通りであった。

ピバレフリン点眼液 0.04%

| 病 型 | 有効率(「有効」以上) |
|-----------|---------------|
| 原発開放隅角緑内障 | 72.5%(74/102) |
| 高眼圧症 | 73.1%(38/52) |

ピバレフリン点眼液 0.1%

| 病 型 | 有効率(「有効」以上) |
|-----------|--------------|
| 原発開放隅角緑内障 | 82.7%(67/81) |
| 高眼圧症 | 75.8%(50/66) |

注) 両眼の診断名が同一の症例のみで集計

(3) 臨床薬理試験

第一相臨床試験³⁾

健康成人男子(13例)を対象に、0.025%、0.05%、0.1%、0.5%ジピペフリン塩酸塩点眼液を点眼した結果、0.5%では全例が強い眼刺激感を訴えた。0.1%以下では軽度の一過性の眼刺激感、深部痛、眉毛部痛が認められ、散瞳に伴う矇視も認められた。また、うち8例は0.025%及び0.1%を3週間連用したが、血圧、心拍数、ECG等に変化はなかった。

3) 東 郁郎他: 日眼会誌 81,1036(1977) 他

注) 本剤の承認濃度は0.04%及び0.1%である。

(4) 探索的試験

後期第二相臨床試験¹⁾

原発開放隅角緑内障あるいは高眼圧症患者(計 60 例)を対象とし、0.04%、0.07%、0.1%ジピペフリン塩酸塩点眼液ならびに 1.25%アドレナリン点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼した結果、安全性の観点からは 0.04%、眼圧下降効果の観点からは 0.1%の濃度が有用であると考えられた。

注) 本剤の承認濃度は 0.04%及び 0.1%である。

目的: 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者における至適濃度の検討

| 試験デザイン | 交叉比較試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---|--|-----|------|-------------|------|----|---|-----------|--------------|--------------|-----------|--------------|-------------|-----------|--------------|-------------|-----------|--------------|-------------|----------|--------------|--------------|----------|--------------|-------------|-----|--------------|-------------|-----|--------------|--------------|---|---|-------------|
| 対象 | 両眼が原発開放隅角緑内障あるいは高眼圧症患者(計 60 例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | 0.04%、0.07%、0.1%ジピペフリン塩酸塩点眼液(DPE)及び 1.25%アドレナリン点眼液(ADR)の 4 剤を 1 組として、第 1 薬から第 4 薬まで順序を無作為に割り付けた。 原則として、1 回 1 滴、1 日 2 回(朝・夕)、第 1 薬は 4 週間、続けて第 2 薬以降は 2 週間点眼。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な評価項目 | 有効性: 同一症例での右眼、左眼の判定結果を組み合わせて症例ごとの評価判定を 4 段階(著効、有効、やや有効、無効)で行う 患眼ごとの評価は点眼 3~5 時間後の眼圧により次の 4 段階で判定 著効: 20mmHg 以下、有効: 21~22mmHg、やや有効: 23~25mmHg、無効: 26mmHg 以上 安全性: 他覚所見、点眼後の問診により 4 段階で判定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | 有効性 | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>無効</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.04% DPE</td> <td>26 (44.8)</td> <td>12 (65.5)</td> <td>15</td> <td>5</td> <td>58 例</td> </tr> <tr> <td>0.07% DPE</td> <td>32 (57.1)</td> <td>9 (73.2)</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>56 例</td> </tr> <tr> <td>0.1% DPE</td> <td>34 (59.6)</td> <td>13 (82.5)</td> <td>7</td> <td>3</td> <td>57 例</td> </tr> <tr> <td>ADR</td> <td>31 (52.5)</td> <td>7 (64.4)</td> <td>15</td> <td>6</td> <td>59 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>() : 累積%</p> <p>有効率は、0.1%DPE 群が最も高く、0.04%DPE 群と ADR 群は同程度であった。</p> | | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 計 | 0.04% DPE | 26 (44.8) | 12 (65.5) | 15 | 5 | 58 例 | 0.07% DPE | 32 (57.1) | 9 (73.2) | 10 | 5 | 56 例 | 0.1% DPE | 34 (59.6) | 13 (82.5) | 7 | 3 | 57 例 | ADR | 31 (52.5) | 7 (64.4) | 15 | 6 | 59 例 | | | |
| | | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 計 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.04% DPE | 26 (44.8) | 12 (65.5) | 15 | 5 | 58 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.07% DPE | 32 (57.1) | 9 (73.2) | 10 | 5 | 56 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.1% DPE | 34 (59.6) | 13 (82.5) | 7 | 3 | 57 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ADR | 31 (52.5) | 7 (64.4) | 15 | 6 | 59 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 安全性 | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">なし</th> <th colspan="3">副作用</th> <th rowspan="2">計</th> </tr> <tr> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>重度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.04% DPE</td> <td>52 (89.7)</td> <td>6 (10.3)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>58 例 (%)</td> </tr> <tr> <td>0.07% DPE</td> <td>51 (89.5)</td> <td>5 (10.5)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>57 例 (%)</td> </tr> <tr> <td>0.1% DPE</td> <td>50 (87.7)</td> <td>7 (12.3)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>57 例 (%)</td> </tr> <tr> <td>ADR</td> <td>46 (78.0)</td> <td>12 (22.0)</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>59 例 (%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>経過観察全症例において、副作用発現率は 0.04%DPE 群が最も低かった。 主な副作用症状としては、「頭痛」、「眉毛部痛」および「動悸」が認められ、発現率はいずれの症状も ADR 群が最も高かった。中等度及び重度と判定された症例における主な副作用症状は、「頭痛」であった。</p> | | | なし | 副作用 | | | 計 | 軽度 | 中等度 | 重度 | 0.04% DPE | 52 (89.7) | 6 (10.3) | 0 | 0 | 58 例 (%) | 0.07% DPE | 51 (89.5) | 5 (10.5) | 0 | 1 | 57 例 (%) | 0.1% DPE | 50 (87.7) | 7 (12.3) | 0 | 0 | 57 例 (%) | ADR | 46 (78.0) | 12 (22.0) | 1 | 0 | 59 例 (%) |
| | なし | 副作用 | | | 計 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 重度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.04% DPE | 52 (89.7) | 6 (10.3) | 0 | 0 | 58 例 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.07% DPE | 51 (89.5) | 5 (10.5) | 0 | 1 | 57 例 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.1% DPE | 50 (87.7) | 7 (12.3) | 0 | 0 | 57 例 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ADR | 46 (78.0) | 12 (22.0) | 1 | 0 | 59 例 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1) 東 郁郎他: 眼科臨床医報 80,1317(1986)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

第三相臨床試験²⁾

原発開放隅角緑内障あるいは高眼圧症患者(計 268 例)を対象とし、0.04%、0.1%ジピペフリン塩酸塩点眼液(DPE)ならびに 1.25%アドレナリン点眼液(ADR)を 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼した結果、有効性については 3 群間に有意差は認められなかったが、平均眼圧下降は 0.1%DPE > ADR > 0.04%DPE の順であった。
安全性については、ADR に比べ、有意に 0.04%DPE の副作用発現率が低かった。

目的: 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者におけるジピペフリン塩酸塩点眼液の臨床的有用性の検討

| 試験デザイン | 交叉比較試験(封筒法) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|--|---|-----------|-----|------|------|-----------|---------------------|------|------|------|-----------|-----------|-----------|----|-----|------|------|-----------|-----------|-----------|----|---|------|-----------|---------------------|-----------|-----------|----|----|------|------|----------|-----------|-----------|----|---|------|-----------|----|------|-----------|----|----|-----|-----|----------|--|-------|-------|--------|--|-------|-------|-----|--|-------|-------|
| 対象 | 原発開放隅角緑内障あるいは高眼圧症患者(計 268 例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | (高濃度群) 0.1%ジピペフリン塩酸塩点眼液(DPE)および 1.25%アドレナリン点眼液(ADR) (低濃度群) 0.04%ジピペフリン塩酸塩点眼液(DPE)および 1.25%アドレナリン点眼液(ADR) の 2 群に、さらにそれぞれ DPE 先行群、ADR 先行群の計 4 群に無作為に割り付けた。 原則として 1 回 1 滴、1 日 2 回(朝・夕)、第 1 薬は 6 週間、続けて第 2 薬は 4 週間点眼。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な評価項目 | 有効性: 同一症例での右眼、左眼の判定結果を組み合わせて症例ごとの評価判定を 4 段階(著効、有効、やや有効、無効)で行う 患眼ごとの評価は各治療期における終わりの 2 点(第 1 薬投与開始後 4 週、6 週、第 2 薬投与開始後 2 週と 4 週)の眼圧平均値により次の 4 段階で判定 著効: 20mmHg 以下、有効: 21~22mmHg、やや有効: 23~25mmHg、無効: 26mmHg 以上 安全性: 他覚所見及び自覚的随伴症状ならびに血圧上昇、頻脈等から 4 段階で判定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | 有効性 | <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>無効</th> <th>計</th> <th>U 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">低濃度群</td> <td>0.04% DPE</td> <td>51 (52.0)</td> <td>24 (76.5)</td> <td>14</td> <td>9</td> <td>98 例</td> <td rowspan="2">NS</td> </tr> <tr> <td>ADR</td> <td>55 (56.1)</td> <td>21 (77.5)</td> <td>15</td> <td>7</td> <td>98 例</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">高濃度群</td> <td>0.1% DPE</td> <td>54 (58.7)</td> <td>16 (76.1)</td> <td>16</td> <td>6</td> <td>92 例</td> <td rowspan="2">NS</td> </tr> <tr> <td>ADR</td> <td>50 (54.3)</td> <td>20 (76.0)</td> <td>15</td> <td>7</td> <td>92 例</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">平均眼圧</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>点眼前</th> <th>点眼後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">0.04%DPE</td> <td>21.50</td> <td>20.60</td> </tr> <tr> <td colspan="2">0.1%PE</td> <td>22.17</td> <td>19.76</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ADR</td> <td>21.84</td> <td>20.12</td> </tr> </tbody> </table> <p>(): 累積%</p> <p>0.04%DPE の投与では点眼前後で眼圧下降の傾向(p<0.1)が、0.1%DPE および ADR の投与では有意差(p<0.01)が認められた。</p> | | | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 計 | U 検定 | 低濃度群 | 0.04% DPE | 51 (52.0) | 24 (76.5) | 14 | 9 | 98 例 | NS | ADR | 55 (56.1) | 21 (77.5) | 15 | 7 | 98 例 | 高濃度群 | 0.1% DPE | 54 (58.7) | 16 (76.1) | 16 | 6 | 92 例 | NS | ADR | 50 (54.3) | 20 (76.0) | 15 | 7 | 92 例 | | | 平均眼圧 | | | | 点眼前 | 点眼後 | 0.04%DPE | | 21.50 | 20.60 | 0.1%PE | | 22.17 | 19.76 | ADR | | 21.84 | 20.12 |
| | | | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 計 | U 検定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 低濃度群 | 0.04% DPE | 51 (52.0) | 24 (76.5) | 14 | 9 | 98 例 | NS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ADR | 55 (56.1) | 21 (77.5) | 15 | 7 | 98 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高濃度群 | 0.1% DPE | 54 (58.7) | 16 (76.1) | 16 | 6 | 92 例 | NS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ADR | 50 (54.3) | 20 (76.0) | 15 | 7 | 92 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 平均眼圧 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 点眼前 | 点眼後 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.04%DPE | | 21.50 | 20.60 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.1%PE | | 22.17 | 19.76 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ADR | | 21.84 | 20.12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 安全性 | <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="4">副作用</th> <th rowspan="2">判定不能</th> <th rowspan="2">計</th> <th rowspan="2">U 検定</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>なし</th> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>重度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">低濃度群</td> <td>0.04% DPE</td> <td>81 (64.3)</td> <td>37</td> <td>4</td> <td>4</td> <td rowspan="2">7</td> <td rowspan="2">133 例 (%)</td> <td rowspan="2">DPE>ADR* (Z=2.8258)</td> </tr> <tr> <td>ADR</td> <td>62 (48.4)</td> <td>45</td> <td>15</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">高濃度群</td> <td>0.1% DPE</td> <td>56 (45.9)</td> <td>59</td> <td>3</td> <td>4</td> <td rowspan="2">13</td> <td rowspan="2">135 例 (%)</td> <td rowspan="2">NS</td> </tr> <tr> <td>ADR</td> <td>58 (48.7)</td> <td>39</td> <td>11</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: p<0.01</p> <p>主な副作用は充血、疼痛感、しみるであった。</p> | | | | 副作用 | | | | 判定不能 | 計 | U 検定 | | | なし | 軽度 | 中等度 | 重度 | 低濃度群 | 0.04% DPE | 81 (64.3) | 37 | 4 | 4 | 7 | 133 例 (%) | DPE>ADR* (Z=2.8258) | ADR | 62 (48.4) | 45 | 15 | 6 | 高濃度群 | 0.1% DPE | 56 (45.9) | 59 | 3 | 4 | 13 | 135 例 (%) | NS | ADR | 58 (48.7) | 39 | 11 | 11 | | | | | | | | | | | | | |
| | | 副作用 | | | | 判定不能 | 計 | U 検定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | なし | 軽度 | 中等度 | 重度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 低濃度群 | 0.04% DPE | 81 (64.3) | 37 | 4 | 4 | 7 | 133 例 (%) | DPE>ADR* (Z=2.8258) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ADR | 62 (48.4) | 45 | 15 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高濃度群 | 0.1% DPE | 56 (45.9) | 59 | 3 | 4 | 13 | 135 例 (%) | NS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ADR | 58 (48.7) | 39 | 11 | 11 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

3) 安全性試験

長期投与試験

原発開放隅角緑内障あるいは高眼圧症患者 45 例[ジピペフリン塩酸塩点眼液(DPE)単独 27 例、併用薬剤あり 18 例]を対象とし、0.04%及び0.1%DPEを1回1滴、1日2回長期点眼した結果、眼圧のコントロールは良好で長期点眼による副作用の増大も認められなかった。

目的: 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者における長期点眼による有効性・安全性の検討

| 試験デザイン | オープン試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|--|---|----------|-----|------|----------|------|----|---|-------|-----------|-----------|----------|-------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---|-----------|----------|---------|---|-----------|-------|-----------|-----------|----------|-------|----------|-----------|----------|---------|---------|----------|----------|----------|---|-----------|----------|---------|---|-----------|---|---|---|----------|
| 対象 | 原発開放隅角緑内障あるいは高眼圧症患者(計 45 例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | 0.04%、0.1%ジピペフリン塩酸塩(DPE)点眼液を1回1滴、1日2回(朝・夕)点眼。 原則として0.04%点眼液を点眼するが、効果が不十分な場合は0.1%点眼液に変えて点眼を継続する。また治療上必要な場合、併用薬剤の使用を可とするが、薬剤の変更、用法・用量の変更は認めない。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な評価項目 | 有効性: 同一症例での右眼、左眼の判定結果を組み合わせる症例ごとの評価判定を4段階(著効、有効、やや有効、無効)で行う 患眼ごとの評価は点眼3~5時間後の眼圧により次の4段階で判定 著効: 20mmHg以下、有効: 21~22mmHg、やや有効: 23~25mmHg、無効: 26mmHg以上 安全性: 他覚所見及び自覚的随伴症状ならびに血圧上昇、頻脈、血液検査、尿検査等から4段階で判定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | 有効性 | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>無効</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">単独点眼例</td> <td>0.04% DPE</td> <td>17 (77.3)</td> <td>2 (86.4)</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>22 例</td> </tr> <tr> <td>0.1% DPE</td> <td>2 (40.0)</td> <td>1 (60.0)</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>5 例</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>19 (70.4)</td> <td>3 (81.5)</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>27 例</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">併用点眼例</td> <td>0.04% DPE</td> <td>10 (71.4)</td> <td>3 (92.9)</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>14 例</td> </tr> <tr> <td>0.1% DPE</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>4 例</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>10 (55.6)</td> <td>3 (72.2)</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>18 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>(): 累積%</p> <p>点眼期間は単独点眼例が平均 24.5 週(6~48 週)、併用点眼例が 33.3 週(14~51 週)であり、それぞれ有効率は、81.5%(22/27 例)、72.2%(13/18 例)であった。</p> | | | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 計 | 単独点眼例 | 0.04% DPE | 17 (77.3) | 2 (86.4) | 3 | 0 | 22 例 | 0.1% DPE | 2 (40.0) | 1 (60.0) | 2 | 0 | 5 例 | 計 | 19 (70.4) | 3 (81.5) | 5 | 0 | 27 例 | 併用点眼例 | 0.04% DPE | 10 (71.4) | 3 (92.9) | 1 | 0 | 14 例 | 0.1% DPE | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 | 3 | 4 例 | 計 | 10 (55.6) | 3 (72.2) | 2 | 3 | 18 例 | | | | |
| | | | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 計 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 単独点眼例 | 0.04% DPE | 17 (77.3) | 2 (86.4) | 3 | 0 | 22 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0.1% DPE | 2 (40.0) | 1 (60.0) | 2 | 0 | 5 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 計 | 19 (70.4) | 3 (81.5) | 5 | 0 | 27 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 併用点眼例 | 0.04% DPE | 10 (71.4) | 3 (92.9) | 1 | 0 | 14 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0.1% DPE | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 | 3 | 4 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 計 | 10 (55.6) | 3 (72.2) | 2 | 3 | 18 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 安全性 | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">副作用</th> <th rowspan="2">計</th> </tr> <tr> <th>なし</th> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>重度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">単独点眼例</td> <td>0.04% DPE</td> <td>16 (72.7)</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>22 例 (%)</td> </tr> <tr> <td>0.1% DPE</td> <td>3 (60.0)</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5 例 (%)</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>19 (70.4)</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>27 例 (%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">併用点眼例</td> <td>0.1% DPE</td> <td>11 (78.6)</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>14 例 (%)</td> </tr> <tr> <td>0.1% DPE</td> <td>3 (75.0)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>4 例 (%)</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>14 (77.8)</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>18 例 (%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>主な副作用は充血、しみるであった。</p> | | | | 副作用 | | | | 計 | なし | 軽度 | 中等度 | 重度 | 単独点眼例 | 0.04% DPE | 16 (72.7) | 5 | 0 | 1 | 22 例 (%) | 0.1% DPE | 3 (60.0) | 2 | 0 | 0 | 5 例 (%) | 計 | 19 (70.4) | 7 | 0 | 1 | 27 例 (%) | 併用点眼例 | 0.1% DPE | 11 (78.6) | 1 | 1 | 1 | 14 例 (%) | 0.1% DPE | 3 (75.0) | 0 | 1 | 0 | 4 例 (%) | 計 | 14 (77.8) | 1 | 2 | 1 | 18 例 (%) |
| | | 副作用 | | | | 計 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | なし | 軽度 | 中等度 | 重度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 単独点眼例 | 0.04% DPE | 16 (72.7) | 5 | 0 | 1 | 22 例 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0.1% DPE | 3 (60.0) | 2 | 0 | 0 | 5 例 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 計 | 19 (70.4) | 7 | 0 | 1 | 27 例 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 併用点眼例 | 0.1% DPE | 11 (78.6) | 1 | 1 | 1 | 14 例 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0.1% DPE | 3 (75.0) | 0 | 1 | 0 | 4 例 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 計 | 14 (77.8) | 1 | 2 | 1 | 18 例 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査

使用成績調査(調査期間:1988年9月20日~1994年9月19日・6年間)で収集した症例は3,428例(312施設)であった。このうち重複症例61例を除いた3,367例を解析対象症例とした。使用理由別の内訳は開放隅角緑内障 2,928例、高眼圧症 263例、正常眼圧緑内障 40例、その他 57例、複数疾患 79例であった。

安全性については3,367例を対象に副作用発現状況の検討を行った。

有効性については承認適応症である開放隅角緑内障 2,928例、高眼圧症 263例について検討を行った。

副作用は3,367例中 260例 340件に認められ、発現率は7.7%であった(Ⅷ-8の項参照)。

主治医の判断による有効度(著効、有効、やや有効、不変、悪化、判定不能の6段階)を指標とした有効率[(著効+有効)/(合計-判定不能)×100]は、開放隅角緑内障 55.4%(1,586/2,861)、高眼圧症 57.0%(147/258)であった。

1年以上の長期にわたって投与された症例の副作用発現率は6.4%(54/850)で、投与が1年未満の症例の副作用発現率8.2%(206/2,517)と有意差は認められなかった(χ^2 検定)。副作用の種類では、結膜色素沈着が長期投与で2例認められた他は長期投与が原因と考えられる特異的な副作用は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物
又は化合物群

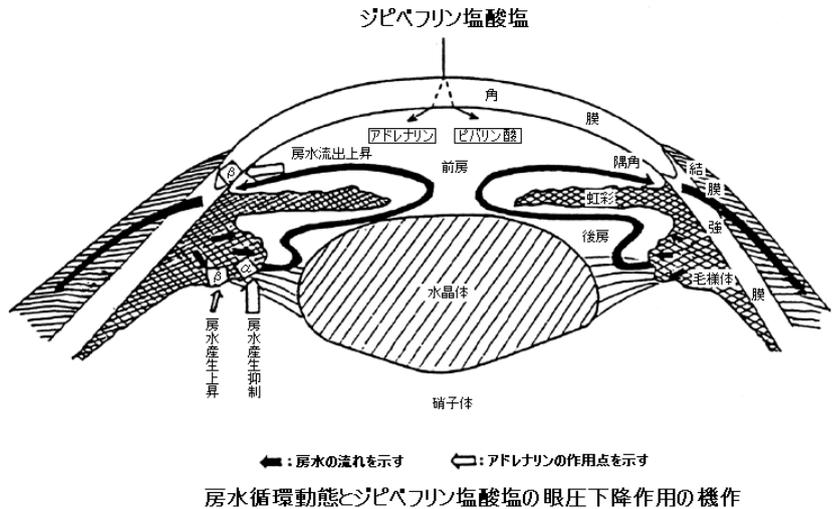
アドレナリン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ジピベフリン塩酸塩はアドレナリンのプロドラッグであり、点眼後眼組織へ移行したジピベフリンは、内因性のエステラーゼによってアドレナリンとピバリン酸に加水分解されることから、その眼圧下降作用の本体は、加水分解により生じたアドレナリンに基づくものと考えられる^{4), 5)}。

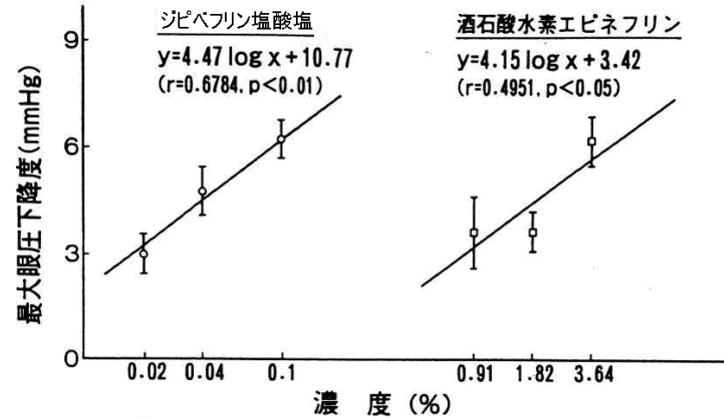
従って、ジピベフリンの作用機序はアドレナリンと同様に、毛様体及び隅角線維柱帯に存在する交感神経受容体を刺激し、房水産生を抑制すると共に房水流出を促進するが、主として流出促進効果によって眼圧を下降させると考えられる。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

ジピペフリン塩酸塩は正常眼圧ウサギにおいて0.02%以上の濃度で眼圧下降作用を示し、その作用は酒石酸水素エピネフリンより約50倍強い⁶⁾。

また、ジピペフリン塩酸塩は自然発症開放隅角緑内障のビーグル犬においても塩酸エピネフリンより強い眼圧下降作用を示す⁷⁾。



ジピペフリン塩酸塩及び酒石酸水素エピネフリンの濃度と眼圧下降作用との関係（各点は5～6眼の平均値±標準誤差を示す。）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

<参考:ウサギ>

白色ウサギの両眼に 0.1%¹⁴C-ジピペフリン塩酸塩(ベンジル部を¹⁴Cで標識したジピペフリン塩酸塩)を 50 μ L ずつ 30 分毎に4回点眼したときの最高血中濃度到達時間(Tmax)は 2.88 hr であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

<参考:ウサギ>

白色ウサギの両眼に 0.1%¹⁴C-ジピペフリン塩酸塩を 50 μ L ずつ 30 分毎に4回点眼したときの血中消失速度定数(Ke)は 0.29 hr⁻¹ であった。

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

主に角膜、球結膜より吸収される。

4. 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

<参考:マウス>

妊娠マウスに¹⁴C-ジピペフリン塩酸塩 3.2mg/kg を皮下投与したとき、胎児内への移行はほとんど認められなかった。

(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

<参考:ウサギ>

点眼での眼内移行性⁸⁾

¹⁴C-ジピペフリン塩酸塩を用いて、ジピペフリン塩酸塩の眼内移行性を白色ウサギで検討した。

点眼後の眼内組織の放射能濃度について経時変化を測定したところ、外眼部の結膜、瞬膜、角膜では放射能濃度は点眼直後に最大であったが、内眼部の房水では1時間後(0.04%点眼液で0.91 nmol/mL)、虹彩、毛様体では1~2時間後(0.04%点眼液で2~4 nmol/g)に最高値となった。しかし、水晶体、硝子体、網脈絡膜への移行は認められなかった。また、点眼2時間後での0.04%及び0.1%点眼液の眼内移行性を比較したところ、組織内濃度はジピペフリン塩酸塩濃度に依存して増大する(点眼2時間後における房水内濃度:0.04%点眼液で0.79 nmol/mL、0.1%点眼液で3.23 nmol/mL)ことが認められた。

¹⁴C-ジピペフリン塩酸塩点眼2時間後の組織内濃度(50µL, 1回点眼)

| | 0.04%ジピペフリン塩酸塩 | 0.1%ジピペフリン塩酸塩 |
|-----|----------------|---------------|
| 結膜 | 2.23±0.55 | 24.36±3.51 |
| 瞬膜 | 3.10±0.92 | 17.14±3.40 |
| 強膜 | 1.35±0.48 | 9.38±1.11 |
| 角膜 | 3.55±1.32 | 16.00±1.96 |
| 房水 | 0.79±0.20 | 3.23±0.29 |
| 虹彩 | 2.93±1.06 | 13.90±1.39 |
| 毛様体 | 1.41±0.39 | 15.88±4.74 |

単位:未変化体としての換算濃度(nmol/g), mean±S.E.(N=5~6)

なお、白色ウサギの0.05%ジピペフリン塩酸塩点眼1時間後の眼内への吸収率は、点眼総量の3.89%であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考:ウサギ>

眼内での代謝⁵⁾

白色ウサギにおける¹⁴C-ジピペフリン塩酸塩点眼15分後の眼内各組織中の放射能の大部分はアドレナリンによるものであった。点眼3時間後における眼内代謝物としては、角膜、房水では主にメタネフリン、ぶどう膜ではアドレナリンが認められた。ジピペフリン塩酸塩のアドレナリンへの加水分解部位を*in vitro*及び*in vivo*で検討したところ、主に角膜であることが判明した。

| | |
|-------------------|--|
| | <p>全身での代謝⁹⁾</p> <p>白色ウサギにおける ¹⁴C-ジピペフリン塩酸塩点眼 24 時間後の尿中主要代謝物は、アドレナリン(主として抱合型)及びメタネフリンであり、その他にジヒドロキシマンデル酸、ジヒドロキシフェニルエチレングリコールも検出された。これらの代謝物の尿中パターンは ¹⁴C-酒石酸水素エピネフリン点眼時とよく一致したことから、全身での代謝はアドレナリンと同一経路をとると考えられる。</p> <p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 該当資料なし</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当資料なし</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率 該当資料なし</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし</p> |
| 6. 排泄 | <p>(1) 排泄部位及び経路 <参考:ウサギ> 白色ウサギに 0.1% ¹⁴C-ジピペフリン塩酸塩を 50μL ずつ 30 分毎に 4 回点眼し、尿及び糞中への排泄について調べたところ、総点眼量に対して 96 時間までに尿中に 64.6%、糞中に 18.7%が排泄され、主要排泄経路は尿であった。</p> <p>(2) 排泄率 <参考:ウサギ> 白色ウサギに 0.1% ¹⁴C-ジピペフリン塩酸塩を 50μL ずつ 30 分毎に 4 回点眼し、尿及び糞中への排泄について調べたところ、総点眼量に対して 96 時間までに尿中に 64.6%、糞中に 18.7%、組織 1.2%、計 84.5%が排泄された。</p> <p>(3) 排泄速度 該当資料なし</p> |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 該当資料なし |
| 8. 透析等による除去率 | 該当資料なし |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない(特に設定されていない)

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 1) 狭隅角や前房が浅いなどの眼圧上昇の素因のある患者
[急性閉塞隅角緑内障の発作を起こすおそれがある]
- 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

- 1) 本剤は交感神経作動薬であるアドレナリンのプロドラッグであり、点眼後、眼組織へ移行したジピベフリンは内因性のエステラーゼによって、アドレナリンとピバリン酸に加水分解される。本剤の眼圧下降作用の本体は、加水分解により遊離したアドレナリンによるものであり、その作用もアドレナリンと同様であると考えられる^{4), 5)}。

以上のことから、本剤により散瞳を生じることがあり、狭隅角や前房が浅いなどの眼圧上昇の素因のある患者に投与すると、急性閉塞隅角緑内障の発作を起こすおそれがある。従って本剤を投与する前には必ず隅角検査を実施し、これらの患者には投与しないこと。

[承認時より記載]

- 2) 本剤の副作用として眼瞼炎、接触皮膚炎、そう痒感が報告されており、海外の添付文書にも記載されていることから記載した。

本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

[1996年12月より記載]

3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

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) 高血圧症の患者[アドレナリンの血圧上昇作用により症状が増悪するおそれがある]
- 2) 動脈硬化症の患者[アドレナリンの血圧上昇作用により症状が増悪するおそれがある]
- 3) 冠不全又は心不全などの心臓疾患のある患者[アドレナリンの β_1 作用により症状が増悪するおそれがある]
- 4) 糖尿病の患者[アドレナリンの糖新生促進作用により症状が増悪するおそれがある]
- 5) 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺機能亢進症の患者では心悸亢進、頻脈等の交感神経刺激症状がみられることがあり、本剤の投与により症状が増悪するおそれがある]

<解説>

1) 本剤はアドレナリンのプロドラッグであり、組織中でアドレナリンとピロバリン酸に加水分解される。従って高血圧症の患者に本剤を投与すると、アドレナリンの血圧上昇作用により症状が増悪するおそれがあることから記載した。

〔承認時より記載〕

2) 動脈硬化症の患者に本剤を投与すると、アドレナリンの血圧上昇作用により症状が増悪するおそれがあることから記載した。

〔承認時より記載〕

3) 冠不全又は心不全などの心臓疾患のある患者に本剤を投与すると、アドレナリンの β_1 作用により症状が増悪するおそれがあることから記載した。

〔承認時より記載〕

4) 糖尿病の患者に本剤を投与すると、アドレナリンの糖新生促進作用により症状が増悪するおそれがあることから記載した。

〔承認時より記載〕

5) 甲状腺機能亢進症の患者では心悸亢進、頻脈等の交感神経刺激症状がみられることがあり、本剤の投与により症状が増悪するおそれがあることから記載した。

〔承認時より記載〕

6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 隅角の診断が未確定のまま本剤を投与しないこと。
- 2) シクロプロパン、ハロタン等で全身麻酔する前には、本剤の投与を中止すること。
- 3) 本剤の投与により散瞳及び調節麻痺を起こすことがあるので、羞明、霧視等を訴える患者には症状が回復するまで自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。また、サングラスを着用する等太陽光や強い光を直接見ないよう指導すること。

<解説>

1) 本剤により散瞳を生じることがあり、狭隅角や前房が浅いなどの眼圧上昇の素因のある患者に投与すると、急性閉塞隅角緑内障の発作を起こすおそれがある。従って本剤を投与する前には必ず隅角検査を実施すること。

〔承認時より記載〕

2) 本剤投与時にシクロプロパン、ハロタン等で全身麻酔を行った症例はないが、本剤投与中に全身麻酔を行うと、アドレナリンによる心室性不整脈や急性肺水腫などの危険性が增大することから記載した。

〔承認時より記載〕

3) 本剤により散瞳や調節麻痺が生じることがあり、それにより霧視、羞明があらわれた場合、自動車の運転等危険を伴う機械の操作を行うと、事故等を引き起こすおそれがあることから記載した。羞明、霧視等を訴える患者には症状が回復するまで、危険を伴う機械の操作を行わないよう指導すること。また、サングラスを着用するなど太陽光や強い光を直接見ないよう指導すること。

〔1996年12月追加改訂〕

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない(特に設定されていない)

(2) 併用注意とその理由

| [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 |
| チモロールマレイン酸塩 | 散瞳作用が助長されたとの報告がある。 | 機序は解明されていない。 |
| MAO阻害剤 (治療中及び治療後 3週間以内) | 急激な血圧上昇を起こす おそれがある。 | 本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。 |
| 三環系及び四環系 抗うつ剤 マプロチリン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 アモキサピン | 急激な血圧上昇を起こす おそれがある。 | 交感神経終末でのノルアドレナリン再取り込みを阻害し、受容体のアドレナリン濃度を上昇させる。 |

<解説>

チモロールマレイン酸塩

チモロールマレイン酸塩との併用により散瞳作用が助長したとの報告があることから記載した。

(散瞳作用の助長の文献)

東 郁郎他:臨床眼科 45,331(1991) 【51596】

[1996年1月より記載]

MAO阻害剤

MAO阻害剤は、アドレナリンの代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性を亢進させると考えられている。従って、併用により急激な血圧上昇を起こすおそれがあることから記載した。なお、承認時迄の調査及び使用成績調査において、本剤とMAO阻害剤を併用していた症例はなかった。

[承認時より記載]

三環系及び四環系抗うつ剤

三環系及び四環系抗うつ剤は交感神経終末でのノルアドレナリン再取り込みを阻害し、受容体のアドレナリン濃度を上昇させるため、併用により急激な血圧上昇を起こすおそれがあることから記載した。なお、承認時迄の調査及び使用成績調査において、本剤と三環系及び四環系抗うつ剤を併用していた症例はなかった。

[承認時より記載]

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時迄の調査及び使用成績調査の総症例3,735 例中、副作用が認められたのは384例(10.28%)であった。主な副作用は結膜充血174件(4.66%)、眼刺激感85件(2.28%)、眼痛80件(2.14%)、頭痛・頭重58件(1.55%)、霧視51件(1.37%)等であった。(再審査終了時)

[1996年12月より記載、1999年5月改訂]

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(まれに:0.1%未満、ときに:0.1~5%未満、副詞なし:5%以上又は頻度不明)

眼類天疱瘡:眼類天疱瘡(結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

本剤を含む抗緑内障点眼薬(ジピペフリン塩酸塩、チモロールマレイン酸塩、ピロカルピン塩酸塩等)の国内外の報告に基づいて記載した。

報告件数(国内)……承認時迄の調査及び使用成績調査0件、自発報告8件(1992年4月以降、2013年3月末現在)

[1998年11月医薬安第133号(H10.11.24)により記載]

<症例概要はXⅢ.備考の項参照>

(眼類天疱瘡の文献)

Patten J.T. et al.:Am. J. Ophthalmol. 82,272 (1976) 【51588】

Pouliquen Y. et al.:Ophthalmology 93, 775 (1986) 【51589】

Fiore P. M. et al.:Arch. Ophthalmol. 105,1660 (1987) 【51590】

Tauber J. et al.: Ophthalmology 96, 33 (1989) 【51591】

Anders N. et al.:Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 205,61 (1994) 【51592】

粉川 範子他:臨床眼科 50, 1105 (1996) 【51593】

山本 憲明他:眼科臨床医報 91, 165 (1997) 【51594】

Butt Z. et al.:Eye 12,285 (1998) 【51595】

(3) その他の副作用

その他の副作用

副作用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。
全身症状があらわれた場合には投与を中止すること。

| 種類 | 頻度 | 5%以上又は 頻度不明 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 |
|---------------------|----|----------------|----------------------------------|--------|
| 過敏症 | | — | 眼瞼炎、接触皮膚炎 | — |
| 眼 | | — | 結膜充血、眼痛、霧視、羞明、散瞳、そう痒感、結膜濾胞、角膜びらん | — |
| 眼 (長期連用した 場合) | | — | — | 結膜色素沈着 |
| 循環器 | | — | 心悸亢進 | — |
| その他 | | 蒼白、発汗、振戦 | 頭痛 | 嘔気・嘔吐 |

<解説>

承認時迄の調査及び使用成績調査における副作用発現状況及び医師からの自発報告等に基づいて記載した。発現頻度は承認時迄の調査及び使用成績調査に基づいている。総症例 3,735 例中に認められた副作用発現件数は以下の通りであった(副作用発現状況一覧は次頁参照)。

過敏症

眼瞼炎:9 件 (0.24%)

眼瞼紅斑 2 件(0.05%)、眼瞼腫脹 4 件(0.11%)

〔承認時より記載、1996 年 12 月追加改訂〕

接触皮膚炎:7 件 (0.19%) 〔承認時より記載、1996 年 12 月追加改訂〕

眼

結膜充血:174 件 (4.66%)

〔承認時より記載〕

眼痛:80 件 (2.14%)

〔承認時より記載〕

霧視:51 件 (1.37%)

〔1992 年 3 月より記載〕

羞明:24 件 (0.64%)

〔1992 年 3 月より記載〕

散瞳:21 件 (0.56%)

〔1996 年 12 月より記載〕

そう痒感:15 件 (0.40%)

〔1996 年 12 月追加改訂〕

結膜濾胞:10 件 (0.27%)

〔1991 年 4 月薬安第 46 号 (H3.4.24) により追記、
1996 年 12 月に改訂〕

角膜びらん:4 件 (0.11%)

〔1996 年 12 月より記載〕

眼 (長期連用した場合)

結膜色素沈着:2 件 (0.05%)

〔1996 年 12 月追加改訂〕

循環器

心悸亢進:6 件 (0.16%)

〔承認時より記載〕

その他

蒼白(適用部位蒼白):0 件(自発報告 1 件、2013 年 3 月末現在)

〔承認時より海外の報告に基づき記載〕

発汗:0 件(自発報告 0 件、2013 年 3 月末現在)

〔承認時より海外の報告に基づき記載〕

振戦:0 件(自発報告 0 件、2013 年 3 月末現在)

〔承認時より海外の報告に基づき記載〕

頭痛(頭重):58 件 (1.55%)

〔承認時より記載〕

嘔気・嘔吐:3 件 (0.08%)

〔1996 年 12 月より記載〕

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
副作用発現状況一覧表(再審査終了時社内集計)

| 時期 | 承認時までの調査(%) | 使用成績調査(%) | 計(%) |
|-------------|----------------|-----------|------------|
| 調査症例数 | 368 | 3367 | 3735 |
| 副作用発現症例数 | 124(33.70) | 260(7.72) | 384(10.28) |
| 副作用発現件数 | 274 | 340 | 614 |
| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現件数(%) | | |
| | 承認時までの調査 | 使用成績調査 | 計 |
| そう痒感 | 8(2.17) | 7(0.21) | 15(0.40) |
| 眼瞼紅斑 | 1(0.27) | 1(0.03) | 2(0.05) |
| 頭痛・頭重 | 22(5.98) | 36(1.07) | 58(1.55) |
| 頭のふらつき | — | 1(0.03) | 1(0.03) |
| めまい感 | — | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 角膜混濁 | 3(0.82) | — | 3(0.08) |
| 角膜浮腫 | 1(0.27) | — | 1(0.03) |
| 角膜びらん | 1(0.27) | 3(0.09) | 4(0.11) |
| 角膜上皮障害 | — | 1(0.03) | 1(0.03) |
| アレルギー性結膜炎 | — | 5(0.15) | 5(0.13) |
| 結膜充血 | 67(18.21) | 107(3.18) | 174(4.66) |
| 結膜濾胞 | 2(0.54) | 8(0.24) | 10(0.27) |
| 結膜浮腫 | — | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 結膜色素沈着 | — | 2(0.06) | 2(0.05) |
| (アレルギー性)眼瞼炎 | — | 9(0.27) | 9(0.24) |
| 眼瞼痙攣 | 1(0.27) | — | 1(0.03) |
| 眼瞼のつっぱり感 | — | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 眼圧上昇 | 2(0.54) | — | 2(0.05) |
| 眼痛 | 44(11.96) | 36(1.07) | 80(2.14) |
| しみる・眼刺激 | 46(12.50) | 39(1.16) | 85(2.28) |
| 流涙 | 9(2.45) | 1(0.03) | 10(0.27) |
| 霧視 | 29(7.88) | 22(0.65) | 51(1.37) |
| 羞明 | 16(4.35) | 8(0.24) | 24(0.64) |
| 異物感 | — | 5(0.15) | 5(0.13) |
| 眼脂 | — | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 近方視困難・視力低下 | 1(0.27) | 4(0.12) | 5(0.13) |
| 散瞳 | — | 21(0.62) | 21(0.56) |
| 視力障害 | — | 3(0.09) | 3(0.08) |
| 瞳孔調節障害 | — | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 類囊胞黄斑浮腫 | — | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 嘔気・嘔吐 | — | 3(0.09) | 3(0.08) |
| 血圧上昇 | 2(0.54) | — | 2(0.05) |
| 心悸亢進 | 6(1.63) | — | 6(0.16) |
| 咽頭異物感 | 1(0.27) | — | 1(0.03) |
| 眼瞼腫脹 | 1(0.27) | 3(0.09) | 4(0.11) |
| 気分不良 | — | 2(0.06) | 2(0.05) |
| 全身倦怠(感) | — | 1(0.03) | 1(0.03) |
| 接触(性)皮膚炎 | 1(0.27) | 6(0.18) | 7(0.19) |
| 眉毛部痛 | 8(2.17) | — | 8(0.21) |
| 鼻根部痛 | 2(0.54) | — | 2(0.05) |

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 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

<解説>

VIII-2. 禁忌内容とその理由 の項<解説>参照

[1996年12月追加改訂]

9. 高齢者への投与

該当しない(特に設定されていない)

使用成績調査では65歳以上の高齢者での副作用発現率は7.0%(110例/1,570例)で、65歳未満の症例の副作用発現率8.4%(150例/1,797例)と有意差は認められなかった(χ^2 検定)。

また、副作用の種類でも高齢者に特に発現率の高い副作用は認められなかった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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していない]
- 2) 授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない]

<解説>

- 1) 妊産婦への使用経験が少なく、安全性が確立されていないことから記載した。

使用成績調査では調査症例3,367例中、妊婦に投与された症例は1例のみであった。24歳で高眼圧症のため本剤の投与を開始したが、投与中に妊娠し、妊娠4週目で本剤の投与を中止した。副作用の発現はなく、母子ともに健康だった。

なお、動物実験においてラット皮下投与では0.5mg/kg までの用量で雌雄の生殖能力、胎児への影響は認められなかった¹⁰⁾。また、ラット皮下投与では0.5mg/kg までの用量で、ウサギの皮下投与では0.45mg/kg までの用量で催奇形性は認められなかった¹¹⁾。

<参考> X II-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

[承認時より記載]

- 2) 授乳中の婦人への使用経験がないことから記載した。

[承認時より記載]

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。

<解説>

小児への使用経験が少なく、安全性が確立されていないことから記載した。

使用成績調査では小児での副作用発現率は1歳～7歳未満0%(0例/11例)、7歳～15歳未満3.1%(1例/32例)で(1歳未満の使用はなし)、15歳以上の症例の副作用発現率7.8%(259例/3,324例)より低かったが、有意差は認められなかった(χ^2 検定)。

〔承認時より記載〕

<参考> X II-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない(特に設定されていない)

13. 過量投与

該当しない(特に設定されていない)

14. 適用上の注意

適用上の注意

- 1) 投与経路:点眼用にのみ使用すること。
- 2) 投与時:(1)点眼に際しては患者は原則として仰臥位をとり、患眼を開眼させ、結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼し、涙嚢部を圧迫させた後開眼する。
(2)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よう指導すること。
- 3) 調製方法:本剤は溶解後1ヵ月以内に使用すること。

<解説>

- 1) 点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。
本剤は点眼剤であるので、その他の投与経路では用いないこと。
〔承認時より記載〕
- 2) 薬剤交付時の患者さんへの指導事項を記載した。
(1)点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。
閉眼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身性の副作用を防ぎ、また治療効果を高めるために記載した。
〔承認時より記載〕
(2)点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。
〔承認時より記載〕
- 3) 本剤の使用に関する注意事項を記載した。
本剤は溶解すると安定性が低下するので用時溶解型製剤にしている。
溶解後は1ヵ月以内に使用すること。
〔承認時より記載〕

15. その他の注意

その他の注意

粉末が変色、又は溶解後、液が変色あるいは沈殿を生じたものを使用しないこと。

<解説>

本剤の使用に関する注意事項を記載した。

本剤は通常の保存条件下では安定であるが、保存の状態によっては加水分解や酸化着色が使用期限内に起こる可能性がある。粉末が変色していたり、溶解後、液が変色あるいは沈殿を生じた場合は使用しないこと。

〔承認時より記載〕

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

ジピペフリン塩酸塩は中枢神経系、骨格筋、末梢神経系、循環器系及び平滑筋等に対してアドレナリンと質的に類似した作用を示すが、その作用はアドレナリンに比べて弱い^{12)~15)}。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁶⁾

LD₅₀(mg/kg)

| 動物種・性 | | 投与経路 | | | |
|-------|---|------|------|-----|------|
| | | 経口 | 皮下 | 静脈内 | 腹腔内 |
| マウス | ♂ | 224 | 43.9 | 4.5 | 36.3 |
| | ♀ | 273 | 35.0 | 4.0 | 32.7 |
| ラット | ♂ | 194 | 24.3 | — | 8.6 |
| | ♀ | 183 | 21.2 | — | 8.5 |

マウス、ラットともに死亡の大部分が投与後24時間以内に認められ、自発運動減少、脱力、呼吸困難、痙攣、腹臥、皮膚の冷感等の症状が認められると共に、消化管出血、肺の水腫ないし出血等の剖検所見が認められた。

(2) 反復投与毒性試験¹⁶⁾

ラットにジピペフリン塩酸塩 0.16、0.63、2.5 及び 10 mg/kg を 1 ヶ月及び 3 ヶ月間皮下投与した試験において、0.16 mg/kg 以下では毒性の発現は認められない。0.63 mg/kg 以上で腎臓の貧血性梗塞像、2.5 mg/kg 以上で過敏症状、体重増加の抑制、注射部位の皮膚障害及び精巢の壊死像、10 mg/kg 群で流涙、腹臥、尿素窒素及び GOT の軽度増加、胃の軽度の糜爛、副腎皮質の壊死、心筋炎などが認められた。

ラットにジピペフリン塩酸塩 0.03、0.3 及び 1.0 mg/kg を 26 週間皮下投与した試験において、0.03 mg/kg では毒性の発現は認められなかった。0.3 mg/kg 以上で投与部位の脱毛及び潰瘍化が見られ、その病理組織学的変化として棘細胞症及び毛嚢の減少が、また、鼠径リンパ節にリンパ腺炎及び類洞鬱血等が認められた。これらの変化は回復試験終了後にはほぼ消失した¹⁷⁾。ラットにジピペフリン塩酸塩 0.0154、0.154 及び 1.54 mg/kg を 2 年間混餌経口投与した試験において、いずれの用量においても毒性の発現は認められなかった。

ビーグル犬にジピペフリン塩酸塩 0.016、0.083 及び 0.16 mg/kg を 1 年間経口投与した試験において、いずれの用量においても毒性の発現は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

〔妊娠前及び妊娠初期投与試験〕

ラット皮下投与では 0.50 mg/kg までの用量で雌雄の生殖能力、胎仔への影響は認められなかった¹⁰⁾。

〔胎仔の器官形成期投与試験〕

ラット皮下投与では 0.50 mg/kg までの用量で、ウサギの皮下投与では 0.45 mg/kg までの用量で催奇形性作用は認められなかった¹¹⁾。

〔周産期及び授乳期投与試験〕

ラット皮下投与では 0.50 mg/kg の用量で出生仔の体重増加抑制が認められたが、0.10 mg/kg までの用量では出生後の仔への影響は認められなかった¹⁸⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性¹⁹⁾

マウス、モルモット、ウサギを用いた PCA 反応、モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応、ウサギを用いた受身赤血球凝集反応及び純系マウスを用いた IgE 抗体産生に関する試験において抗原性は認められなかった。なお、モルモット及びウサギにおいてアドレナリンに基づくと思われる遅延型皮膚反応の認められる場合がある。

2) 変異原性

S. typhimurium 及び *E. coli* を用いた復帰変異試験、チャイニーズハム

スター培養細胞を用いた染色体異常誘発能試験において、変異原性は認められていなかった。

3) 皮膚感作性¹⁹⁾

モルモットでの Maximization 試験において全く皮膚感作能を示さなかった。

4) 眼刺激性、組織障害性

0.04%及び0.1%ジピペフリン塩酸塩点眼液を白色ウサギに1回1滴、1日3回、10日間点眼した試験において、0.1%点眼群において軽度な結膜充血が認められた以外には、その他の眼刺激性及び眼障害性は認められなかった²⁰⁾。

0.04%及び0.1%ジピペフリン塩酸塩点眼液の強制劣化品(ジピペフリン塩酸塩を40℃、75%RHに6ヵ月保存して調製した点眼液及びジピペフリン塩酸塩点眼液を50℃で1ヵ月保存した劣化品)を1回1滴、1日10回白色ウサギに点眼したところ、劣化による眼刺激性及び眼障害性の発現は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|---------------|--|
| 1. 規制区分 | 製 剤:劇薬 有効成分:毒薬 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 3年(安定性試験結果に基づく) |
| 3. 貯法・保存条件 | 気密容器、室温保存 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | (1)薬局での取り扱い上の留意点について 特になし (2)薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等) VIII-14. 適用上の注意 の項参照 ・患者向医薬品ガイド : 無し ・くすりのしおり : 有り ・服薬指導箋 : 有り (3)調剤時の留意点について 特になし |
| 5. 承認条件等 | 該当しない |
| 6. 包装 | ピバレフリン点眼液0.04%:5mL×1本 ピバレフリン点眼液 0.1% :5mL×1本 |
| 7. 容器の材質 | 凍結乾燥粉末の容器 バイアル瓶:ガラス キャップ:ポリエチレン 中栓:ブチルゴム ラベル:ポリエチレンテレフタレート 添付溶剤の容器 本体:ポリプロピレン 下キャップ(白):ポリエチレン 上キャップ(緑):ポリプロピレン ラベル:紙 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 同一成分薬:なし 同効薬:プリモニジン酒石酸塩、アブラクロニジン塩酸塩 [※] ※緑内障の適応なし |
| 9. 国際誕生年月日 | 不明 |

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| | | 製造承認年月日 | 承認番号 |
|----------------|-------------|------------|------------------|
| ピバレフリン点眼液0.04% | | 2008年3月13日 | 22000AMX00787000 |
| 旧販売名 | ピバレフリン0.04% | 1988年9月20日 | (63AM)第962号 |
| ピバレフリン点眼液0.1% | | 2008年3月13日 | 22000AMX00788000 |
| 旧販売名 | ピバレフリン0.1% | 1988年9月20日 | (63AM)第963号 |

11. 薬価基準収載年月日

| | | |
|----------------|-------------|--------------|
| ピバレフリン点眼液0.04% | | 2008年 6月 20日 |
| 旧販売名 | ピバレフリン0.04% | 1988年11月16日 |
| ピバレフリン点眼液0.1% | | 2008年 6月 20日 |
| 旧販売名 | ピバレフリン0.1% | 1988年11月16日 |

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1996年12月12日(再審査結果通知 薬発第1160号)
薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない(効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更はない)。

14. 再審査期間

1988年9月20日～1994年9月19日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

ピバレフリン点眼液 0.04%

| HOT 番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|---|-----------------------|-----------|
| (1本入)1019704010103 (10本入)1019704010104 | 1311707Q1071 | 620007742 |

ピバレフリン点眼液 0.1%

| HOT 番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|---|-----------------------|-----------|
| (1本入)1019759010103 (10本入)1019759010104 | 1311707Q2078 | 620007743 |

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1 . 引用文献

- 1) 東 郁郎他:眼科臨床医報 80,1317(1986) 【52806】
- 2) 東 郁郎他:臨床眼科 40,1089(1986) 【52807】
- 3) 東 郁郎他:日眼会誌 81,1036(1977) 【52803】
- 4) 鬼頭寛和他:眼紀 37,664(1986) 【52820】
- 5) Anderson J. A. et al.:Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 19,817(1980) 【52819】
- 6) Yamauchi H. et al.:Jpn. J. Ophthalmol. 32,187(1988) 【52804】
- 7) Gwin R. M. et al.:Am. J. Vet. Res. 39,83(1978) 【52821】
- 8) 鬼頭寛和他:(±)-3,4-Dihydroxy- α -[(methylamino)methyl]benzylalcohol
3,4-dipivalate hydrochloride(DPE·HCl, 塩酸ジヒペブリン)の眼内移行につい
て 社内資料 【52816】
- 9) Anderson J. A.:Arch. Ophthalmol. 98,350(1980) 【52818】
- 10) Yamamoto Y. et al.:応用薬理 31,1061(1986) 【52810】
- 11) Yamamoto Y. et al.:応用薬理 31,1067(1986) 【52811】
- 12) 山内秀泰他:応用薬理 31,931(1986) 【52823】
- 13) Kamei C. et al.:応用薬理 28,601(1984) 【52824】
- 14) Wang B. C. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther. 203,442(1977) 【52829】
- 15) Bunag R. D. et al.:Gen. Pharmac. 8,269(1977) 【52885】
- 16) 須田 浩他:基礎と臨床 20,25(1986) 【52808】
- 17) Watson M. et al.:応用薬理 31,331(1986) 【52809】
- 18) Yamamoto Y. et al.:応用薬理 31,1083(1986) 【52812】
- 19) 山内秀泰他:基礎と臨床 20,53(1986) 【52813】
- 20) 山内秀泰他:眼紀 37,814(1986) 【52830】

2 . その他の参考文献

日本薬局方外医薬品規格 2002

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当しない(発売されていない)

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米 FDA 分類、オーストラリア分類とは異なる。

〔使用上の注意〕 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していない]
- 2) 授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない]

| | |
|-------------------------|-----------------|
| FDA: Pregnancy Category | B (2010年6月現在) |
| オーストラリア分類 | B2 (2014年12月現在) |

<参考:分類の概要>

FDA: Pregnancy Category

Category B: Adequate, well-controlled studies in pregnant women have not shown increased risk of fetal abnormalities despite adverse findings in animals, or, in the absence of adequate human studies, animal studies show no fetal risk. The chance of fetal harm is remote, but remains a possibility.

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Category B2: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項および米国の添付文書の記載は以下の通りである。

〔使用上の注意〕 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。

米国の添付文書
(2010年6月)

PRECAUTIONS

Pediatric Use:

Clinical studies for safety and efficacy in pediatric patients have not been done.

XIII. 備考

1. その他の関連資料

◎重大な副作用の症例の概要

【眼類天疱瘡】

| No. | 患者 | | 製品名 1日投与量 投与期間 | 副作用 |
|---|-----------|---------------|---------------------------------------|--|
| | 性・ 年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置 |
| 1 | 女・ 50代 | 緑内障 | ピバレフリン 点眼液 不明 不明 | <p>緑内障治療のためチモロールマレイン酸塩点眼液、ピロカルピン塩酸塩点眼液、ピバレフリン点眼液を投与中、角膜上への結膜侵入が認められたため、他院受診。</p> <p>その後約2年間にわたりマイトマイシンにて症状は寛解していたが、悪化したため当科を受診。当科を受診し2ヵ月後、左眼に線維柱帯切開術及び表層角膜移植を施行し、更に5ヵ月後、右眼に毛様体冷凍凝固を施行して、オフロキサシン、スルベニシリンナトリウム点眼液、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、フルオロメロン点眼液(0.1%)等にて経過観察。</p> <p>右眼の術後3年間の経過観察にて変化はみられていない。</p> |
| 併用薬:チモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液、ピロカルピン塩酸塩点眼液 | | | | |
| 2 | 女・ 70代 | 高眼圧症 | ピバレフリン 点眼液 0.1% 2回 4年7ヵ月 | <p>1990年6月高眼圧症治療のためチモロールマレイン酸塩点眼液投与開始。同年8月に白内障術後治療のためジクロフェナクナトリウム点眼液の投与を開始した。</p> <p>1992年4月ジクロフェナクナトリウム点眼液を中止し、プラノプロフェン点眼液に変更。</p> <p>同年9月高眼圧症治療のため、ピバレフリン点眼液(0.1%)、同年11月1%ピロカルピン塩酸塩点眼液の投与を開始した。</p> <p>翌年、点状表層角膜炎が発現。1993年4月角膜障害治療のため、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム点眼液の投与を開始し、同年5月プラノプロフェン点眼液、1994年1月にチモロールマレイン酸塩点眼液、同年2月に1%ピロカルピン塩酸塩点眼液の投与を中止した。</p> <p>同年3月2%ピロカルピン塩酸塩点眼液の投与開始。同年7月にはコンドロイチン硫酸エステルナトリウム点眼液を中止した。</p> <p>1996年9月から結膜炎治療のため、フルオロメロン点眼液を1ヵ月間投与した。1997年2月には角膜上皮剥離、さらに2ヵ月後には眼球癒着が発現した。そのため全ての点眼薬の投与を中止し、ステロイド剤、シクロスポリンの投与を開始、持続閉瞼を実施したが、症状改善はみられず、1998年4月薬剤性偽眼類天疱瘡と診断。後遺症となり現在に至る(同年8月)。</p> |
| 併用薬:ジクロフェナクナトリウム点眼液、プラノプロフェン点眼液、フルオロメロン点眼液、チモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液、ピロカルピン塩酸塩点眼液 | | | | |