

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

眼科用表面麻酔剤

ベノキシル[®]点眼液0.4%

Benoxil[®] ophthalmic solution 0.4%

オキシブプロカイン塩酸塩点眼液

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1mL 中オキシブプロカイン塩酸塩 4mg 含有
一般名	和名:オキシブプロカイン塩酸塩(JAN) 洋名:Oxybuprocaine Hydrochloride(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日:2002年6月21日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2003年7月4日(販売名変更による) 発売年月日:1966年7月1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2016年3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 -----4
- 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 -----4
- 5. 製剤の各種条件下における安定性 -----4
- 6. 溶解後の安定性 -----5
- 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) -----5
- 8. 溶出性 -----5
- 9. 生物学的試験法 -----5
- 10. 製剤中の有効成分の確認試験法 -----5
- 11. 製剤中の有効成分の定量法 -----5
- 12. 力価 -----5
- 13. 混入する可能性のある夾雑物 -----5
- 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 -----5
- 15. 刺激性 -----5
- 16. その他 -----5

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 -----6
- 2. 用法及び用量 -----6
- 3. 臨床成績 -----6

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 -----7
- 2. 薬理作用 -----7

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 8
- 2. 薬物速度論的パラメータ ----- 8
- 3. 吸収 -----8
- 4. 分布 -----9
- 5. 代謝 -----9
- 6. 排泄 ----- 10
- 7. トランスポーターに関する情報 ----- 10
- 8. 透析等による除去率 ----- 10

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

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 ----- 15
- 2. 毒性試験 ----- 15

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分-----	17
2.有効期間又は使用期限-----	17
3.貯法・保存条件-----	17
4.薬剤取扱い上の注意点-----	17
5.承認条件等-----	17
6.包装-----	17
7.容器の材質-----	17
8.同一成分・同効薬-----	17
9.国際誕生年月日-----	17
10.製造販売承認年月日及び承認番号-----	17
11.薬価基準収載年月日-----	17
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-----	18
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容-----	18
14.再審査期間-----	18
15.投薬期間制限医薬品に関する情報-----	18
16.各種コード-----	18
17.保険給付上の注意-----	18

X I . 文献

1.引用文献-----	19
2.その他の参考文献-----	19

X II . 参考資料

1.主な外国での発売状況-----	20
2.海外における臨床支援情報-----	20

X III . 備考

1.その他の関連資料-----	21
-----------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オキシブプロカイン塩酸塩は1951年ドイツWander社により開発された局所表面麻酔薬で、表面麻酔効果が強く、効果発現が迅速であり、かつ忍容性にも優れる等の特長を有している。本剤はオキシブプロカイン塩酸塩を主成分とする点眼液で、眼科領域の検査、処置及び手術等における表面麻酔剤として1966年6月に承認され、1977年10月に再評価が終了している。

ベノキシール0.4%液は「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて(平成12年9月19日付医薬発第935号)」に基づき、販売名をベノキシール点眼液0.4%に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

特になし

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベノキシール®点眼液 0.4%

(2) 洋名

Benoxil® ophthalmic solution 0.4%

(3) 名称の由来

アメリカ一般的名称 (USAN) Benoxinate Hydrochlorideより命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

オキシブプロカイン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Oxybuprocaine Hydrochloride (JAN)

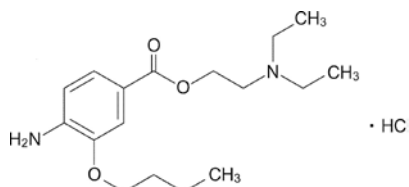
Oxybuprocaine (INN)

Benoxinate Hydrochloride (USAN)

(3) ステム

局所麻酔薬: -caine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{17}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl$

分子量: 344.88

5. 化学名 (命名法)

2-(Diethylamino)ethyl 4-amino-3-butyloxybenzoate monohydrochloride

(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

塩酸オキシブプロカイン、塩酸ベノキシネート

7. CAS登録番号

5987-82-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は塩辛く、舌を麻ひする。

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

溶媒	試料1gを溶解するのに 要する溶媒量(mL)	日局の溶解性表現
水	0.8	極めて溶けやすい
エタノール(95)	—	溶けやすい
クロロホルム	2.5	溶けやすい
ジエチルエーテル	—	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

常温、70%RH 以下では約 4%以上は吸湿しない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点: 158~162°C

(5) 酸塩基解離定数

$pK_1=2.0$

$pK_2=7.7$

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH: 本品 1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 5.0~6.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光照射により徐々に着色(微黄色)し、含量もわずかに低下する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「オキシブプロカイン塩酸塩」による

4. 有効成分の定量法

日局「オキシブプロカイン塩酸塩」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

剤形:水性点眼剤

規格:1mL 中にオキシブプロカイン塩酸塩 4mg を含有する。

性状:無色～わずかに黄かっ色の澄明の液である。

(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:4.0～5.0

浸透圧比:0.9～1.1

(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

1mL 中にオキシブプロカイン塩酸塩 4mg を含有する。

(2) 添加物

添加物としてエドト酸ナトリウム水和物(防腐剤)、塩化ナトリウム(等張化剤)、ベンザルコニウム塩化物(防腐剤)、ポリビニルアルコール(部分けん化物)(粘稠化剤)、pH 調節剤を含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

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

試験	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}
苛酷試験	25℃、1000lx	120万lx・hr	5mLプラスチック点眼容器(ラベル有り)	変化なし ^{※2}
加速試験	40℃、75%RH以下	6ヵ月	最終製品(箱入り)	変化なし ^{※3}

※1 測定項目:性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量

※2 測定項目:性状、pH、浸透圧比、含量

当該容器は旧容器に比べ光を透過しにくいいため、旧容器による試験結果を転載

※3 測定項目:性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、含量

6. 溶解後の安定性	該当しない
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	定性反応(芳香族第一アミン) 本品に各種試液を加えるとき、赤色の沈殿を生じる。
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	該当資料なし
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)眼刺激性の項参照
16. その他	特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

眼科領域における表面麻酔

2. 用法及び用量

通常成人では1～4滴を点眼する。
なお、年齢、体質により適宜増減する。

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¹⁾

白内障囊外摘出術、虹彩切除術、切裂術等の諸種内眼手術施行例22例において、局所麻酔剤として0.4%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液を2分おきに6～7滴点眼し、血管収縮剤として1000倍アドレナリン液を併用して内眼手術を行った。その結果、十分無痛に手術を行うことができた。特に副作用は認められなかった。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

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）

実施していない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

プロカイン塩酸塩、テトラカイン塩酸塩等のアミノ安息香酸エステル系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：結膜及び角膜の知覚神経

作用機序：

結膜及び角膜の知覚神経における神経インパルスの発生と伝導を可逆的に抑制し、一過性に遮断する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 表面麻酔効果の発現及び持続時間

健康人 (n=5) を対象とし0.4%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液を両眼に1回1滴点眼し、Freyの角膜知覚測定法に従い3g/mm²の圧迫力をもつ毛髪で角膜中央部を圧迫したときの角膜知覚消失を基準として麻酔効果を判定した。その結果、麻酔効果発現時間は平均16秒、麻酔持続時間は平均13分51秒であった²⁾。

健康人を対象とし0.4%オキシブプロカイン塩酸塩、3.0%コカイン、4.0%塩酸リドカインの各点眼液をそれぞれ片眼に1回1滴点眼、または1回1滴2分間隔2回点眼し、縫糸糸3号で角膜中央部を垂直に触れたときの痛覚の有無を基準として角膜麻酔効果を判定した。その結果、オキシブプロカイン塩酸塩は他の2剤に比べ麻酔効果発現が迅速で、麻酔持続時間が長く、1回1滴2回点眼時の完全麻酔持続時間は1回点眼時の2倍以上であった³⁾。

麻酔点眼液の麻酔効果比較

	1回点眼 (n=6)			2回点眼 (n=5)		
	完全麻酔 発現時間	完全麻酔 持続時間	無痛状態 持続時間	完全麻酔 発現時間	完全麻酔 持続時間	無痛状態 持続時間
0.4%オキシブプロカイン塩酸塩	24''	9'00''	13'04''	24''	18'24''	21'50''
3.0%コカイン	—	—	2'00''	2'36''	4'00''	8'00''
4.0%塩酸リドカイン	—	—	5'00''	2'36''	8'35''	15'24''

2) 表面麻酔強度⁴⁾

ウサギ角膜麻酔法において、オキシブプロカイン塩酸塩の表面麻酔強度はコカインの20倍であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

VI-2. - (2) - 1) の項参照

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
該当資料なし
- (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⁵⁾
健康志願者(n=5)を対象とし0.06～0.20%のオキシプロカイン塩酸塩液を片眼に20μL点眼後、Cochet-Bonnet角膜知覚計で知覚閾値を1分毎に測定した。その結果、角膜知覚閾値は点眼1～2分後に最大を示し、時間と共に低下した。濃度が高くなるほど知覚閾値は大きくなり、知覚閾値が点眼前の値に回復するまでの麻酔効果持続時間は長くなった。濃度の対数と効果持続時間との間には直線関係が認められ、算出した回帰直線から求めたオキシプロカイン塩酸塩の最小有効濃度は0.059%、角膜上皮からの薬物消失速度定数は0.098/分であった。
- (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⁶⁾
オキシプロカインの*in vitro*におけるウシ血清蛋白との結合率は平衡透析法で以下のとおりであり、結合率は低かった。

薬物濃度 (μg/mL)	25	50	100	200	400
結合率 (%)	56.0	54.4	49.6	42.2	37.4

3. 吸収

該当資料なし

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

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

<参考: *in vitro*>

ウサギ角膜を1%オキシブプロカイン塩酸塩液に3分間浸漬後の組織中濃度を測定した結果、角膜上皮では70.6mg/100mL、角膜実質では7.55mg/100mLとなり、上皮は実質の約10倍の濃度であった。また、浸漬後15分の角膜全体におけるオキシブプロカイン塩酸塩濃度は、浸漬後1分の約1/3まで低下し速やかに消失した⁷⁾。

ウサギ角膜中のオキシブプロカイン塩酸塩濃度

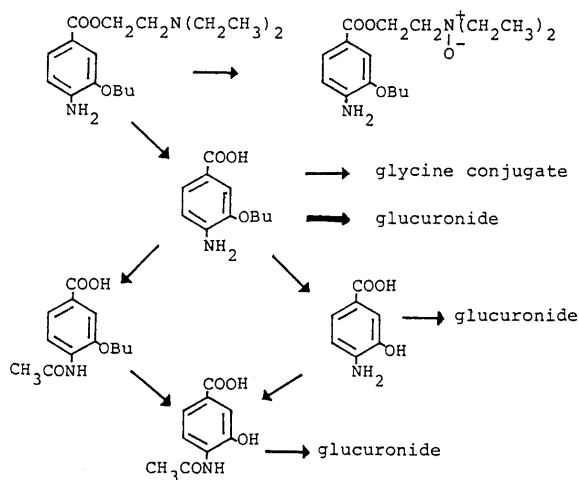
浸漬後の時間	濃度 (mg/100mL)
1分	21.95
15分	7.39
30分	4.24

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁸⁾

点眼では該当資料なし

健康人 (n=4) にオキシブプロカイン塩酸塩100mgを経口投与した場合、累積尿中排泄率は投与後9時間において、投与量の83.4%が3-ブトキシ-4-アミノ安息香酸のグルクロン酸抱合体、3.45%が3-ブトキシ-4-アミノ安息香酸、0.18%が未変化体であった。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

6. 排泄

(4) 代謝物の活性の有無及び比率⁹⁾

3-ブトキシ-4-アミノ安息香酸の局所麻酔作用は不活性である。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率⁸⁾

点眼では該当資料なし

健康人 (n=4) にオキシブプロカイン塩酸塩 100mg を経口投与した場合、投与後 9 時間までに投与量の 92.1% (うち未変化体は 0.18%) が尿中に排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

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）〕

本剤の成分又は安息香酸エステル(コカインを除く)系局所麻酔剤に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の副作用としてショック、アナフィラキシーが報告されているため、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。

また、コカインを除く安息香酸エステル系局所麻酔剤による過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合も交叉過敏を起こす可能性があるため、これらの患者にも投与を避ける必要がある。

〔1974年6月より記載、1977年11月第一次再評価により改訂〕

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

該当しない(特に設定されていない)

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

鎮痛のみの目的に使用しないこと。

<解説>

本剤は眼科領域の検査や処置、手術等を行う時の表面麻酔剤として使用する薬剤である。鎮痛のみの目的では使用しないこと。

〔1977年11月第一次再評価により記載〕

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

該当しない(特に設定されていない)

8. 副作用

(1)副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2)重大な副作用と初期症状

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、悪心、顔面蒼白、紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼浮腫等の症状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>

オキシブプロカイン塩酸塩製剤の国内の報告に基づいて記載した。

1992年4月以降、国内で報告された本剤の副作用発現件数は以下の通り(2015年3月末現在)。

報告件数……ショック:26件、アナフィラキシー(アナフィラキシー・ショック、アナフィラキシー反応):11件

[ショック:1987年1月薬安第231号(S61.12.9)により記載、アナフィラキシー:2004年11月より記載]

<症例概要はXⅢ.備考の項参照>

(ショックの資料)

医薬品副作用情報No.82(1986)【50711】

(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。

	頻度	頻度不明
種類		
過敏症		過敏症状
眼		角膜びらん

<解説>

医師からの自発報告、Martindaleの記載に基づいて記載した。また、本剤は使用成績調査等の発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度は不明とした。

1992年4月以降、国内で報告された副作用発現件数は以下の通り(2015年3月末現在)。

過敏症

過敏症状(眼瞼炎、結膜浮腫、結膜炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、眼充血、結膜充血、眼瞼そう痒症、接触性皮膚炎):30件

[1976年2月より記載、1977年11月第一次再評価による改訂]

眼

角膜びらん(角膜上皮欠損、角膜障害、点状角膜炎):23件

[1996年6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

該当資料なし

(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)]

本剤の成分又は安息香酸エステル(コカインを除く)系局所麻酔剤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参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

<解説>

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要である。

本剤は、使用成績調査等を行われておらず、高齢者に投与した場合の安全性を十分検討されていないことから、一般的な注意として記載した。

[1994年2月薬安第30号 (H4.4.1) により記載]

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

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]

<解説>

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。

[1986年4月薬安第214号 (S60.11.20) により記載]

<参考>

XII-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

11. 小児等への投与

該当しない(特に設定されていない)

<参考>

XII-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:注射用として使用しないこと。

2)投与時:(1)頻回に使用しないこと。(角膜障害等の副作用をおこすことがある)

(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こと。

<解説>

1)本剤は眼粘膜に適用する表面麻酔剤であるので、注射用としては用いないこと。

[1977年11月第一次再評価により記載]

2)本剤の使用に際しての注意事項を記載した。

(1)本剤の濫用により重篤な角膜障害を起こした症例が報告されている^{11,12,13}。頻回投与による角膜障害の副作用を防ぐために記載した。

[1977年11月第一次再評価により記載]

(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。

[1999年4月より記載]

15. その他の注意

その他の注意

患者には渡さないこと。

<解説>

本剤は眼科領域の検査や処置、手術等を行う時の表面麻酔剤として使用する薬剤である。鎮痛等を目的とした頻回投与を防止するためにも患者には絶対に渡さないこと。

[1977年11月第一次再評価により記載]

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

1) 呼吸、循環系に対する作用

ウサギ(静脈内投与:1mg/kg)において血圧下降は約6分間持続し、約50mmHg下降する。呼吸は同時に表面的となる。

2) 平滑筋臓器に対する作用

ラットの摘出腸管に対し神経親和性及び筋親和性の鎮痙作用を示し、作用の強さはドランチンに匹敵する。

3) カテコールアミン遊離抑制作用¹⁴⁾

ネコ副腎灌流法によりアセチルコリン及びカルシウムで惹起されるカテコールアミン遊離抑制作用のED₅₀はそれぞれ7.7×10⁻⁶M、4.8×10⁻⁵Mであった。

4) 抗菌作用

0.1%溶液によりブドウ球菌及び大腸菌の増殖は完全に阻害された。

(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

[LD₅₀(mg/kg)]

動物種 \ 投与経路	静脈内	皮下
マウス	6.8	42.5
ラット	5.6	60
モルモット	4.2	21
ウサギ	—	30

急性中毒症状は、血圧下降、呼吸促進、腸緊張の減少を来とし、呼吸麻痺によって死の転帰をとる。

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験

ラットに12.5mg/kgを8週間皮下注射したが、発育の阻害は起こらなかった。18.75mg/kgを投与すると、平均して5週間後に10匹中7匹が死亡した。25mg/kgでは10匹とも約12日間しか生存しなかった。

組織所見は、肉眼的には何ら変化はなかった。病理組織標本を顕微鏡で見ると、まれに、肺臓に軽度の充血が認められたことを除き、肝臓、腎臓、副腎等に病理的な変化はなかった。ただ、注射部位は軽度の充血、浮腫を示したが、くり返し投与したにもかかわらず浸潤性ではなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

眼刺激性¹⁵⁾

ウサギ(0.4%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液を1時間まで5分間隔点眼、その後24時間まで15分間隔点眼)を用いた試験において、瞬目回数が明らかに減少し、点眼開始30分後に眼裂部角膜上皮に異常が出現し、一部の上皮欠損が生じ始め、12時間後には角膜中央部から下方にかけて上皮が大きく欠損ないし壊死に陥り、角膜実質の浮腫性混濁もみられ、実験開始後24時間後には12時間後の所見がより一層明瞭となった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤:該当しない 有効成分:劇薬												
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:無し (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	プラスチック点眼容器:5mL×10本、10mL												
7. 容器の材質	本体:ポリプロピレン 中栓:ポリエチレン キャップ:ポリエチレン ラベル:ポリエチレン シュリンク包装:ポリスチレン 箱:紙												
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬:ラクリミン点眼液 0.05% 同効薬:リドカイン塩酸塩												
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	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%;">製造承認年月日</th> <th style="width: 20%;">承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">ベノキシール点眼液0.4%</td> <td style="text-align: center;">2002年6月21日</td> <td style="text-align: center;">21400AMZ00511000</td> </tr> <tr> <td>旧販売名</td> <td>ベノキシール 0.4%液</td> <td>1966年6月7日</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">(41A)第2520号</td> </tr> </tbody> </table>		製造承認年月日	承認番号	ベノキシール点眼液0.4%	2002年6月21日	21400AMZ00511000	旧販売名	ベノキシール 0.4%液	1966年6月7日			(41A)第2520号
	製造承認年月日	承認番号											
ベノキシール点眼液0.4%	2002年6月21日	21400AMZ00511000											
旧販売名	ベノキシール 0.4%液	1966年6月7日											
		(41A)第2520号											
11. 薬価基準収載年月日	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center;">ベノキシール点眼液0.4%</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">2003年7月4日</td> </tr> <tr> <td>旧販売名</td> <td>ベノキシール 0.4%液</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">1967年7月1日</td> </tr> </tbody> </table>	ベノキシール点眼液0.4%	2003年7月4日	旧販売名	ベノキシール 0.4%液		1967年7月1日						
ベノキシール点眼液0.4%	2003年7月4日												
旧販売名	ベノキシール 0.4%液												
	1967年7月1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

1977年10月28日(再評価結果通知 薬発第1226号)

変更前	変更後
<効能・効果> 眼科領域における局所表面麻酔 1. 前眼部の小手術、角膜異物の除去 2. 眼圧計、隅角鏡等を用いての諸検査 3. コンタクトレンズ挿入 等に際し、麻酔の目的に1～4滴を点 眼する。	<効能・効果> 眼科領域における表面麻酔
<用法・用量> 通常1～4滴(0.05～0.20ml)を点眼する。	<用法・用量> 通常成人では1～4滴を点眼する。な お、年齢、体質により適宜増減する。

14. 再審査期間

該当しない

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

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
(5mL×10本入)1020052010102	1313700Q2070	620000402
(10mL) 1020052010301		

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1 . 引用文献

1. 亀井俊郎:日本眼科学会雑誌68,151(1964)【50662】
2. 岡村治彦:日本眼科学会雑誌66,557(1962)【50663】
3. 今泉亀撤他:眼科臨床医報60,136(1966)【50657】
4. Büchi J. et al.:Helv.Chim.Acta. 34,1002(1951)【50658】
5. Matsumoto S. et al.:Jpn. J. Ophthalmol. 25,335(1981)【50699】
6. Dastugue G. et al.:Thérapie 16,804(1961)【50672】
7. Schlegel H.E. et al.:Arch. Ophthal. 51,663(1954)【50666】
8. Kasuya F. et al.:J. Pharm. Sci. 76,303(1987)【50715】
9. Iselin H. et al.:Schweiz.med.Wschr. 96,219(1966)【50671】
10. 医薬品副作用情報No.82 (1986)【50711】
11. 近藤武久他:臨床眼科29,751(1975)【50712】
12. 坂牧洋子他:臨床眼科35,655(1981)【50713】
13. 高橋章子他:日本眼科紀要47,1169(1996)【50700】
14. Miele E. et al.:J. Pharmacol. Exp. Therap. 161,296(1968)【50670】
15. 谷藤泰寛他:日本眼科紀要30,1782(1979)【52302】

2 . その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2017年7月現在

国名	販売名	会社名	発売年	規格	効能・効果 用法・用量
中国	Benoxil	参天製薬(中国)有限公司	1989年	4mg/mL×20mL	日本と同じ

2. 海外における臨床支援情報

(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、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

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]

FDA: Pregnancy Category	該当資料なし
オーストラリア分類	D(2017年6月現在)

<参考:分類の概要>

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

Category D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(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」の項は特に設定されていない。

(参考)

英国の SPC [※] (2006年8月)	<p>CLINICAL PARTICULARS</p> <p>Posology and method of administration</p> <p><u>Adults (including the Elderly) and Children :</u></p> <p>One drop is sufficient when dropped into the conjunctival sac to anaesthetise the surface of the eye to allow tonometry after one minute. A further drop after 90 seconds provides adequate anaesthesia for the fitting of contact lenses. Three drops at 90 second intervals provides sufficient anaesthesia for a foreign body to be removed from the corneal epithelium or for incision of a meibomian cyst through the conjunctiva. Corneal sensitivity is normal again after about one hour.</p> <p>Instil dropwise into the eye according to the recommended dosage.</p> <p>Each Minims unit should be discarded after use.</p>
-----------------------------------	---

※ MINIMS[®] Oxybuprocaine Hydrochloride 0.4% w/v より引用

XIII. 備考

1. その他の関連資料

◎ 重大な副作用の症例の概要
【アナフィラキシー】

No.	患者		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・ 30代	眼脂採取 (麦粒腫)	2滴 1日間	<p>アナフィラキシーショック</p> <p>投与開始日: 右眼の麦粒腫に対して本剤点眼後、圧迫排膿を施行し、細 (投与終了日) 菌培養検査のため綿棒にて膿を採取。話をしている途中、急 に気分不良を訴え、意識消失。すぐに他院に連絡し、他院より 往診。往診時所見「頻呼吸、四肢冷感あり、両手硬直」、他 院へストレッチャーで搬送となる。</p> <p>10分後、ルート確保。乳酸リンゲル液500mL点滴開始。 過換気に対してビニール袋をかぶせる。</p> <p>血圧110/68mmHg、脈拍76回/min、胸部心雑音・ラ音なし。 13分後、動脈血ガスpO₂47.0mmHg、pCO₂35.0mmHg。 30分後、動脈血ガスpO₂74.7mmHg、pCO₂35.7mmHg。手指 の硬直回復。</p> <p>40分後、pO₂低いためO₂1L/min開始。 55分後、血圧112/72mmHg。 1時間後、O₂止め、点滴抜去。 2時間20分後、本院に独歩にて来院。 2時間40分後、帰宅。 終了1日後: 再診時、回復を確認。</p>
併用薬: セフカペンピボキシル塩酸塩、オフロキサシン眼軟膏、レボフロキサシン水和物点眼液				
2	女・ 50代	眼圧測定 (ぶどう膜炎、 続発性緑内障)	2滴 1日間	<p>アナフィラキシーショックの疑い</p> <p>投与開始日: 本剤を右眼に点眼後、0.05%クロルヘキシジングルコン酸塩 (投与終了日) 水で右眼を洗眼。顕微鏡下で右眼結膜bleb再建術を施行 開始後、嘔気、気分不快感、呼吸困難、冷汗が出現。 酸素投与を開始。 直ちに救急外来へ搬送。 胸部X線、頭部CT、緊急採血施行。呼吸苦は消失したが、 全身に発赤、膨疹、発汗を認めた。 血液検査で血糖値246mg/dLと高値を認め、経過観察、原因 精査のため内科へ入院。 3時間40分後、注射用ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナト リウム200mg点滴静注実施。 5時間10分後、全身の発赤は軽減。 終了1日後: 全身の発赤消失。</p>
併用薬: クロルヘキシジングルコン酸塩水、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼液、チモロールマレイン酸塩点眼液、ラタノプロスト点眼液、レボフロキサシン水和物点眼液、トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩点眼液				