

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

流涙症治療点眼剤

ラクリミン[®]点眼液0.05%

Lacrimin[®] ophthalmic solution 0.05%

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 0.5mg 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:2007年 1月 23日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2007年 6月 15日(販売名変更による) 発売年月日:1973年 1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 2013 年 7 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 -----9
- 2. 薬理作用 -----9

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 10
- 2. 薬物速度論的パラメータ ----- 10
- 3. 吸収 ----- 11
- 4. 分布 ----- 11
- 5. 代謝 ----- 11
- 6. 排泄 ----- 12
- 7. トランスポーターに関する情報 ----- 12
- 8. 透析等による除去率 ----- 12

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 ----- 13
- 2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) ----- 13
- 3. 効能・効果に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 13
- 4. 用法・用量に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 13
- 5. 慎重投与内容とその理由 ----- 13
- 6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 ----- 13
- 7. 相互作用 ----- 13
- 8. 副作用 ----- 13
- 9. 高齢者への投与 ----- 16
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 16
- 11. 小児等への投与 ----- 16
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 16
- 13. 過量投与 ----- 16
- 14. 適用上の注意 ----- 16
- 15. その他の注意 ----- 17
- 16. その他 ----- 17

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 ----- 18
- 2. 毒性試験 ----- 18

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分-----	20
2.有効期間又は使用期限-----	20
3.貯法・保存条件-----	20
4.薬剤取扱い上の注意点-----	20
5.承認条件等-----	20
6.包装-----	20
7.容器の材質-----	20
8.同一成分・同効薬-----	20
9.国際誕生年月日-----	20
10.製造販売承認年月日及び承認番号-----	20
11.薬価基準収載年月日-----	20
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-----	20
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容-----	20
14.再審査期間-----	21
15.投薬期間制限医薬品に関する情報-----	21
16.各種コード-----	21
17.保険給付上の注意-----	21

X I . 文献

1.引用文献-----	22
2.その他の参考文献-----	22

X II . 参考資料

1.主な外国での発売状況-----	23
2.海外における臨床支援情報-----	23

X III . 備考

1.その他の関連資料-----	24
-----------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、オキシブプロカイン塩酸塩を主成分とする流涙症治療点眼剤である。オキシブプロカイン塩酸塩は0.4%濃度の点眼液が眼科用表面麻酔剤として用いられている。表面麻酔剤を点眼することにより、結膜及び角膜の知覚麻痺ならびに涙液分泌を支配する三叉神経弓の一過性遮断による涙液の分泌抑制が起こるが、通常用いる表面麻酔剤の濃度では角膜障害を起こしやすく、重篤化することもあり、頻回使用はできなかった。本剤は0.05%と低濃度になっており、用法・用量に従った適正な使用において分泌性流涙症に対して安全性及び有用性が認められたため1972年12月承認され、翌年1月に発売に至り、1989年3月に再評価が終了している。

2007年6月、ラクリミン点眼液は「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、販売名をラクリミン点眼液0.05%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

ラクリミン®点眼液 0.05%

(2) 洋名

Lacrimin® ophthalmic solution 0.05%

(3) 名称の由来

lacrimation(流涙)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)

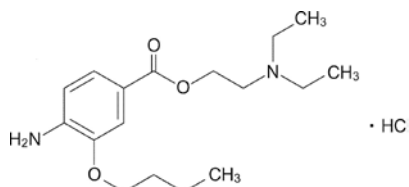
oxybuprocaine (INN)

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

別名: 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。

光によって徐々に着色する。

(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℃

(5) 酸塩基解離定数

pK₁=2.0

pK₂=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

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	48ヵ月	実包装容器のミニチュア版 (内装:ポリエチレン製 2重袋、外装:ブリキ缶)	変化なし

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0.5mgを含有する。

性状:無色澄明の液である。

(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: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

1mL中にオキシブプロカイン塩酸塩 0.5mgを含有する。

(2) 添加物

添加物としてエデ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	50℃	7日間	最終製品(箱入り)	変化なし ^{*2}
	25℃、1000 lx	120万 lx・hr	5mLプラスチック点眼容器 (シュリンクラベルなし)	変化なし ^{*3}
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	最終製品(箱入り)	変化なし ^{*1}

※1 測定項目:性状、確認試験、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

※3 測定項目:性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、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	芳香族第一アミンの定性反応 液は赤色を呈し、徐々に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) の項参照
16. その他	

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

分泌性流涙症

2. 用法及び用量

1日2～5回、1回1～2滴を点眼する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

角膜障害等の副作用を起こすことがあるので、「用法・用量」を厳守するよう患者に対して注意を与えること。

<解説>

0.4%濃度のオキシブプロカイン塩酸塩点眼液だけでなく、本剤においても濫用による重篤な角膜障害を起こした症例が報告されている¹⁾。角膜障害等の副作用を防ぐため、本剤の投与に際しては「用法・用量」を厳守するよう患者さんに対して指導すること。

〔承認時より記載〕

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

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。分泌性流涙症の患者72例を対象として6施設で実施した二重盲検法による比較臨床試験において有効率(有効以上)は77.8%であり、対照群の偽薬に対して危険率0.5%で有意差が認められた²⁾。一般臨床試験は全国6施設で実施され、分泌性流涙症患者において61.8%(176/285例)の有効性を示した³⁻⁸⁾。

2) 生井浩他:眼科臨床医報67,758(1973)

3) 生井浩:眼科臨床医報63,403(1969)

4) 辻克夫:眼科臨床医報63,479(1969)

5) 吉村節:眼科臨床医報63,670(1969)

6) 大村博他:眼科臨床医報64,1031(1970)

7) 調枝寛治:眼科臨床医報66,1007(1972)

8) 内田幸男他:流涙症に対するラクリミン点眼液の効果の検討 社内資料

(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²⁾

分泌性流涙症患者(135例)を対象に、0.05%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液、あるいは基剤点眼液を1回1~2滴、1日3~5回、約1ヵ月間点眼した結果、改善度において0.05%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液が有意に優れていた。また全ての症例において副作用は認められなかった。

目的:分泌性流涙症患者に対する流涙阻止効果の検討

試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験																										
対象	分泌性流涙症患者(135例)																										
試験方法	0.05%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液(A)、あるいは基剤点眼液(P)を1回1~2滴、1日3~5回、約1ヵ月間点眼																										
評価項目	改善度(自覚症状、他覚所見から評価)を次の4段階で判定 ① 著効:流涙が著しく軽快し、流涙による眼瞼縁の諸症状も著しく改善 ② 有効:流涙および眼瞼縁の諸症状がともにかなり軽快 ③ やや有効:流涙および眼瞼縁の諸症状がやや軽快 ④ 無効:流涙が続き、眼瞼縁の諸症状も不変																										
結果	改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>有効性 薬剤</th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや 有効</th> <th>無効</th> <th>計</th> <th rowspan="4">χ^2検定 P<0.005</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>13</td> <td>43</td> <td rowspan="2">12</td> <td rowspan="2">4</td> <td rowspan="2">72</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">77.8%</td> </tr> <tr> <td>P</td> <td>4</td> <td>9</td> <td rowspan="2">20</td> <td rowspan="2">30</td> <td rowspan="2">63</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">20.6%</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効率(「有効」以上)は、P群に比較しA群が有意に優れていた。</p>	有効性 薬剤	著効	有効	やや 有効	無効	計	χ^2 検定 P<0.005	A	13	43	12	4	72		77.8%		P	4	9	20	30	63		20.6%	
	有効性 薬剤	著効	有効	やや 有効	無効	計	χ^2 検定 P<0.005																				
A	13	43	12	4	72																						
	77.8%																										
P	4	9	20	30	63																						
	20.6%																										
安全性	両群ともに副作用は認められなかった。																										

2) 生井浩他:眼科臨床医報67,758(1973)

3) 安全性試験

一般臨床試験³⁻⁸⁾

全国6施設において、分泌性流涙症患者(285例)を対象に実施された一般臨床試験の概要は以下のとおりである。

0.05%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液を1日2~5回、6日~6ヵ月間点眼した結果、61.8%(176/285例)の有効性を示した。副作用発現率は2.1%(6/285例)で、主な副作用は角膜障害2件、眼瞼そう痒感2件であった。

3) 生井浩:眼科臨床医報63,403(1969)

4) 辻克夫:眼科臨床医報63,479(1969)

5) 吉村節:眼科臨床医報63,670(1969)

6) 大村博他:眼科臨床医報64,1031(1970)

7) 調枝寛治:眼科臨床医報66,1007(1972)

8) 内田幸男他:流涙症に対するラクリミン点眼液の効果の検討 社内資料

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、三叉神経反射弓

作用機序：結膜及び角膜の知覚麻痺並びに三叉神経反射弓の一過性遮断により涙液分泌を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 涙液分泌抑制（ウサギ）⁹⁾

白色ウサギに0.05%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液及び生理食塩液を1回1滴5分毎に6回連続点眼し、最終投与2分後に涙液分泌量を毛細管比色法で測定した結果、生理食塩液に比べ涙液分泌量が約30%抑制された。

2) 角膜知覚麻痺（ウサギ、ヒト）

白色ウサギを用い局所知覚麻痺作用を角膜反射により調べたところ、0.05%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液1回点眼ではほとんど知覚麻痺が認められなかったが、5分毎に連続投与すると3回目から効果が認められ、6回連続投与後では約6分間持続した⁹⁾。

ヒトに0.05%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液を1回2滴点眼し、角膜知覚計を用いて知覚閾値を測定した結果、点眼3分後には既に知覚低下が認められ、点眼後約10～15分間持続した後点眼20分後に回復した。

(3) 作用発現時間・持続時間

VI-2.(2)、VII-2.(4) 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¹⁰⁾
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¹¹⁾
<参考: *in vitro*>
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¹²⁾。

ウサギ角膜中のオキシブプロカイン濃度

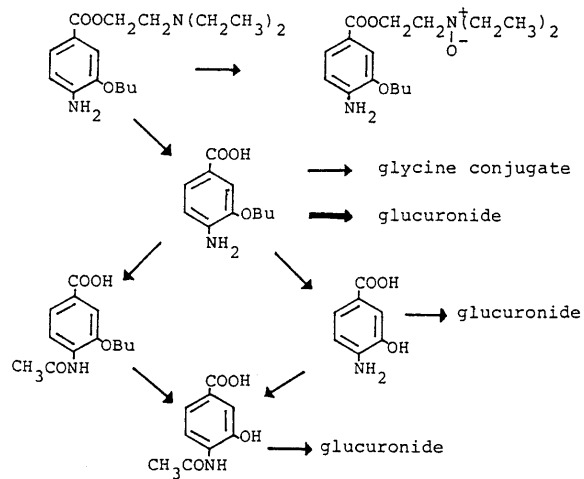
浸漬後の時間	濃度 (mg/100mL)
1分	21.95
15分	7.39
30分	4.24

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹³⁾

点眼では該当資料なし

健康成人(4例)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

(4) 代謝物の活性の有無及び比率¹⁴⁾

3-ブトキシ-4-アミノ安息香酸の局所麻酔作用はない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

7. トランスポーターに関する
情報

8. 透析等による除去率

(2) 排泄率¹³⁾

点眼では該当資料なし

健康成人(4例)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

該当資料なし

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>

本剤及び0.4%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液の副作用としてショック、アナフィラキシー様症状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。

〔承認時より記載〕

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

V. 治療に関する項目の項参照

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

該当しない(特に設定されていない)

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

承認時迄の調査及び副作用調査の総症例1,511例中、副作用が認められたのは19例(1.26%)であった。主な副作用は角膜障害12件(0.79%)、眼瞼炎4件(0.26%)、眼瞼そう痒感4件(0.26%)等であった。(副作用調査時)

<解説>

承認時迄の調査及び承認時以降 1979年9月30日までに行なった副作用調査の結果に基づいて記載した。

〔1999年3月より記載〕

(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)

ショック:ショックを起こすことがあるので、症状があらわれた場合には投
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
(2013年3月末現在)。

ショック……0件

[1987年1月薬安第231号(S61.12.9)により記載]

(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 種類	頻度不明	0.1~5%未満
過敏症	眼瞼皮膚炎	眼瞼発赤
眼	—	糜爛、混濁、剥離等の角膜障害、結 膜充血、そう痒感

<解説>

承認時迄の調査及び承認時以降の副作用調査における副作用発現
状況、0.4%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液の添付文書の記載に基
づいて記載した。発現頻度は承認時迄の調査及び承認時以降の副
作用調査に基づいている。総症例1,511例中に認められた副作用発現
件数は以下の通り(次頁に副作用発現頻度一覧表を掲載)。

過敏症

眼瞼皮膚炎(眼瞼炎):4件(0.26%)(自発報告8件、1992年4月以
降、2013年3月末現在)

[1973年1月より記載、1977年1月に「過敏症状」へ記載変更、
1989年3月再評価により「過敏症状」の記載変更]

眼瞼発赤:0件(自発報告0件、1992年4月以降、2013年3月末現在)

[1989年3月再評価により眼の項に記載、
1999年3月過敏症の項に記載変更]

<症例概要はⅩⅢ.備考の項参照>

眼

角膜障害(角膜炎):12件(0.79%) [承認時より記載]

結膜充血:3件(0.20%) [承認時より記載]

そう痒感(眼瞼そう痒感):4件(0.26%)

[1977年1月より「過敏症状」記載、
1989年3月再評価により「過敏症状」の記載変更]

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度一覧表(再評価申請時社内集計)

	承認時迄の調査	承認時以降の副作用調査	計
調査症例数	359	1,152	1,511
副作用発現症例数	5 (1.39)	14 (1.22)	19 (1.26%)
副作用発現件数	6 (1.67)	17 (1.48)	23 (1.52%)
副作用の種類	副作用の種類別発現件数 (%)		
角膜障害	2 (0.56)	10 (0.87)	12 (0.79%)
結膜充血	0 (0.00)	3 (0.26)	3 (0.20%)
眼瞼炎	2 (0.56)	2 (0.17)	4 (0.26%)
眼瞼そう痒感	2 (0.56)	2 (0.17)	4 (0.26%)

承認時から3年間の調査では角膜障害と結膜充血を発現した1例が報告されたが、調査症例数が不明であったため、その後2年間の再調査を行なった。

また、承認時以降の臨床試験^{1),7)}において、角膜障害が3例報告されている。これらを合計すると角膜障害は16例、結膜充血は4例となる。

(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

背景因子別副作用発現頻度一覧表(承認時以降の副作用調査社内集計)

背景因子		要因	調査症例数	副作用発現例数 (%)
性別	男		336	2(0.60)
	女		816	12(1.47)
年齢	20		52	0
	21~30		95	0
	31~40		69	0
	41~50		126	0
	51~60		198	2(1.01)
	61~70		335	10(2.99)
	71~		267	2(0.75)
	不明		10	0
疾患名	老人性流涙症		509	4(0.79)
	症候性流涙症		355	9(2.54)
	コンタクトレンズによる分泌性流涙症		112	0
	その他の分泌性流涙症		176	1(0.57)
	使用期間	1ヵ月未満		323
	1ヵ月~3ヵ月未満		310	8(2.58)
	3ヵ月~6ヵ月未満		182	2(1.10)
	6ヵ月~1年未満		237	0
	1年~2年		100	2(2.0)
合計			1,152	14(1.22)

(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<解説>参照

〔承認時より記載〕

9. 高齢者への投与

該当しない(特に設定されていない)

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6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:点眼用にのみ使用すること。
- 2)投与時: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。

<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ようにすること。

〔1999年3月より記載〕

2)薬剤交付時の患者さんへの指導事項を記載した。

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3月より記載〕

15. その他の注意

該当しない(特に設定されていない)

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¹⁵⁾

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、呼吸促迫、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

白色ウサギ(0.05%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液を1回1滴、1時間間隔1日9回点眼を1ヵ月間)を用いた試験において、角膜及び結膜の病理組織検査、眼科学的検査に変化は認められなかった¹⁶⁾。

健康成人2例に0.05%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液を1回2滴、15分間隔1日8回2日間点眼した結果、細隙灯顕微鏡による角膜の異常はなく結膜充血等の他覚的及び自覚的所見も認められなかった¹⁷⁾。

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												
7. 容器の材質	本体 :ポリエチレン 中栓 :ポリエチレン キャップ:ポリプロピレン ラベル :ポリエチレンテレフタレート 投薬袋 :ポリエチレン 箱 :紙												
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬:ベノキシール点眼液 0.4% 同効薬: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	<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>ラクリミン点眼液0.05%</td> <td>2007年 1月 23日</td> <td>21900AMX00023000</td> </tr> <tr> <td>旧販売名</td> <td>ラクリミン点眼液</td> <td>1972年12月 26日</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>14700AMZ02817000</td> </tr> </tbody> </table>		製造承認年月日	承認番号	ラクリミン点眼液0.05%	2007年 1月 23日	21900AMX00023000	旧販売名	ラクリミン点眼液	1972年12月 26日			14700AMZ02817000
	製造承認年月日	承認番号											
ラクリミン点眼液0.05%	2007年 1月 23日	21900AMX00023000											
旧販売名	ラクリミン点眼液	1972年12月 26日											
		14700AMZ02817000											
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%;">ラクリミン点眼液0.05%</td> <td style="width: 40%;">2007年 6月 15日</td> </tr> <tr> <td>旧販売名</td> <td>ラクリミン点眼液</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1974年 2月 1日</td> </tr> </tbody> </table>	ラクリミン点眼液0.05%	2007年 6月 15日	旧販売名	ラクリミン点眼液		1974年 2月 1日						
ラクリミン点眼液0.05%	2007年 6月 15日												
旧販売名	ラクリミン点眼液												
	1974年 2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

1989年3月1日(再評価結果通知 薬発第170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

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
(10本入)1020069010102	1313700Q3034	620005305

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1 . 引用文献

1. 谷藤泰寛他:日本眼科紀要 30,1782(1979)【52302】
2. 生井浩他:眼科臨床医報 67,52(1973)【52287】
3. 生井浩:眼科臨床医報 63,403(1969)【52285】
4. 辻克夫:眼科臨床医報 63,479(1969)【52289】
5. 吉村節:眼科臨床医報 63,670(1969)【52291】
6. 大村博他:眼科臨床医報 64,1031(1970)【52290】
7. 調枝寛治:眼科臨床医報 66,1007(1972)【52288】
8. 内田幸男他:流涙症に対するラクリミン点眼液の効果の検討 社内資料【52305】
9. 宇田弘三:ラクリミン点眼液の局所麻酔作用および涙液分泌におよぼす影響 社内資料【52284】
10. Matsumoto S. et al.: Jpn. J. Ophthalmol. 25,335(1981)【50699】
11. Dastugue G. et al.:Thérapie 16,804(1961)【50672】
12. Schlegel Jr. H. E. et al.:Arch. Ophthalmol. 51,663(1954)【50666】
13. Kasuya F. et al.:J. Pharm. Sci. 76,303(1987)【50715】
14. Iselin H. et al.:Schweiz. Med. Wochenschr. 96,219(1966)【50671】
15. Miele E. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther. 161,296(1968)【50670】
16. 宇田弘三:ラクリミン点眼液の連続投与による局所障害について 社内資料【52293】
17. 生井浩:ラクリミン点眼液の頻回点眼による眼障害の有無についての実験 社内資料【52294】

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
台湾	Lacrimin	台湾参天製薬股份有限公司	1976	0.5mg/mLx5mL	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おらず、英国の SPC とは異なる。

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

◎その他の副作用の症例の概要

【眼瞼皮膚炎】

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 ・ 70代	(両)流涙症 (両)緑内障、 高脂血症)	3回 1011日間	<p>接触皮膚炎</p> <p>投与開始日:本剤、イソプロピル ウノプロストン点眼液及びチモロールマレイン酸塩点眼液の投与開始。</p> <p>投与897日目:両眼周囲の紅斑。クロモグリク酸ナトリウム点眼液、0.1%フルオロメトロン点眼液、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩軟膏外用。</p> <p>投与911日目:皮疹は消失。</p> <p>投与944日目:眼囲のかゆみと紅斑。</p> <p>投与991日目:改善しないため、皮膚科紹介受診となる。ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩軟膏中止。アゼラスチン塩酸塩2錠/朝夕後/7日分を処方。</p> <p>投与993日目:本剤、チモロールマレイン酸塩点眼液及びイソプロピル 宇野プロストン点眼液にてパッチテスト施行。</p> <p>投与995日目:パッチテスト48時間後判定:全て陰性。プレドニゾロン酢酸エステル眼軟膏を両眼周囲に対して処方。</p> <p>投与997日目:パッチテスト96時間後判定:本剤(+)、チモロールマレイン酸塩点眼液(±)、イソプロピル ウノプロストン点眼液(±)。アゼラスチン塩酸塩2錠/1日2回/14日分を処方。</p> <p>投与1011日目:本剤を中止。アゼラスチン塩酸塩2錠/1日2回/14日分を処方。(投与中止日)</p> <p>中止14日後:かゆみ、皮疹は改善あり。色素沈着を残す。</p> <p>中止16日後:軽快。</p> <p>中止42日後:両内眼角にかゆみ伴う紅斑あり。</p> <p>成分パッチテストにてオキシンプロカイン塩酸塩陽性。</p>
併用薬:イソプロピル ウノプロストン点眼液、チモロールマレイン酸塩点眼液、プラバスタチンナトリウム、ロルメタゼパム				