

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018 (2019年更新版) に準拠して作成

イオンチャネル開口薬  
緑内障・高眼圧症治療剤  
イソプロピル ウノプロストン点眼液

**レスキュラ<sup>®</sup>点眼液0.12%**  
**Rescula<sup>®</sup>Ophthalmic Solution 0.12%**

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| 剤形                          | 水性点眼剤   |
| 製剤の規制区分                     | 該当しない   |
| 規格・含量                       | 1mL中 イソプロピル ウノプロストン 1.2mg含有   |
| 一般名                         | 和名:イソプロピル ウノプロストン(JAN)<br>洋名:Isopropyl Unoprostone(JAN)   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日:2007年3月22日<br>薬価基準収載年月日:2007年6月15日<br>販売開始年月日:1994年10月12日   |
| 製造販売(輸入)・<br>提携・販売会社名       | 製造販売元:日東メディック株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                 |   |
| 問い合わせ窓口                     | 日東メディック株式会社 おくすり相談窓口<br>TEL:03-3523-0345 FAX:03-3523-0346<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://info.nittomedic.co.jp">https://info.nittomedic.co.jp</a> |

本IFは2022年6月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

## 2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日

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

# 目 次

|                      |    |                                      |    |
|----------------------|----|--------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目          | 1  | 8. トランスポーターに関する情報                    | 14 |
| 1. 開発の経緯             | 1  | 9. 透析等による除去率                         | 14 |
| 2. 製品の治療学的特性         | 1  | 10. 特定の背景を有する患者                      | 14 |
| 3. 製品の製剤学的特性         | 1  | 11. その他                              | 14 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性   | 2  | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目             | 15 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2  | 1. 警告内容とその理由                         | 15 |
| 6. RMP の概要           | 2  | 2. 禁忌内容とその理由                         | 15 |
| II. 名称に関する項目         | 3  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由                | 15 |
| 1. 販売名               | 3  | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由                | 15 |
| 2. 一般名               | 3  | 5. 重要な基本的注意とその理由                     | 15 |
| 3. 構造式又は示性式          | 3  | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                 | 15 |
| 4. 分子式及び分子量          | 3  | 7. 相互作用                              | 16 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質      | 3  | 8. 副作用                               | 16 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号    | 3  | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                      | 19 |
| III. 有効成分に関する項目      | 4  | 10. 過量投与                             | 19 |
| 1. 物理化学的性質           | 4  | 11. 適用上の注意                           | 19 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4  | 12. その他の注意                           | 19 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法    | 4  | IX. 非臨床試験に関する項目                      | 21 |
| IV. 製剤に関する項目         | 5  | 1. 薬理試験                              | 21 |
| 1. 剤形                | 5  | 2. 毒性試験                              | 21 |
| 2. 製剤の組成             | 5  | X. 管理的事項に関する項目                       | 23 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量      | 5  | 1. 規制区分                              | 23 |
| 4. 力価                | 5  | 2. 有効期間                              | 23 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物     | 5  | 3. 包装状態での貯法                          | 23 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性   | 6  | 4. 取扱い上の注意                           | 23 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性      | 6  | 5. 患者向け資料                            | 23 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 6  | 6. 同一成分・同効薬                          | 23 |
| 9. 溶出性               | 6  | 7. 国際誕生年月日                           | 23 |
| 10. 容器・包装            | 6  | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 23 |
| 11. 別途提供される資料類       | 6  | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容    | 23 |
| 12. その他              | 6  | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容           | 23 |
| V. 治療に関する項目          | 7  | 11. 再審査期間                            | 23 |
| 1. 効能又は効果            | 7  | 12. 投薬期間制限に関する情報                     | 23 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意     | 7  | 13. 各種コード                            | 24 |
| 3. 用法及び用量            | 7  | 14. 保険給付上の注意                         | 24 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意     | 7  | X 文献                                 | 25 |
| 5. 臨床成績              | 7  | 1. 引用文献                              | 25 |
| VI. 薬効薬理に関する項目       | 10 | 2. その他の参考文献                          | 26 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 10 | XI. 参考資料                             | 27 |
| 2. 薬理作用              | 10 | 1. 主な外国での発売状況                        | 27 |
| VII. 薬物動態に関する項目      | 11 | 2. 海外における臨床支援情報                      | 27 |
| 1. 血中濃度の推移           | 11 | XII. 備考                              | 28 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ       | 11 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報      | 28 |
| 3. 母集団(ポピュレーション)解析   | 11 | 2. その他の関連資料                          | 28 |
| 4. 吸収                | 12 |                                      |    |
| 5. 分布                | 12 |                                      |    |
| 6. 代謝                | 12 |                                      |    |
| 7. 排泄                | 13 |                                      |    |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

プロスタグランジン(以下、PG)は脂溶性生理活性物質であり、1960年代よりその医薬品化が精力的に進められてきた。しかし、PGはオータコイド(局所ホルモン)として、各種臓器や組織で必要に応じて生成され、その部位で生理的役割を果し代謝されていくため、臓器特異性が低く、多彩な全身作用を持つことが多い。PGの持つこの多彩な作用は医薬品化の最大の障害となっている。

プライマリーPGの多彩な生理作用は、代謝型へ変換されることで生体内で不活化されると考えられてきた。上野らは、作用と副作用の分離、局所作用と全身作用の分離したPG関連物質を見出すことを目的とした生理学的、薬理学的研究を行ってきた。その結果、生理・薬理作用がないとされていたPG代謝物の類似物の中に、眼局所投与により微量で眼圧下降作用を発現すると共に、プライマリーPGの臨床適応上の問題点とされていた眼局所及び全身副作用を分離している物質を発見した。そこで、生体内代謝型PGの周辺化合物を多数合成し、それぞれの薬理活性を検討した結果、眼局所刺激作用及び全身薬理作用を伴うことなく選択的に強い眼圧下降作用を示すイソプロピル ウノプロストンが見い出された。

非臨床試験より本剤の有効性及び安全性が推定されたため、1988年4月より健康人を対象に第I相臨床試験を開始した。健康人において眼圧下降効果と安全性が示され、1988年12月より緑内障・高眼圧症、並びにそれらの難治例の患者を対象に臨床試験を実施した結果、本剤の有効性・安全性が確認された<sup>1)~14)</sup>。1994年7月に緑内障及び高眼圧症に対する治療薬として製造承認を得て、同年10月レスキュラ<sup>®</sup>点眼液が発売となった。

発売後、1994年より使用成績調査、1995年より2年間の長期使用成績調査を実施し、2003年6月に再審査結果が通知され、「効能・効果」、「用法・用量」ともに現行どおりの内容で承認された。

2007年6月、「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、販売名をレスキュラ<sup>®</sup>点眼液0.12%に変更した。2009年2月、レスキュラ点眼液0.12%の処方変更が承認され、2010年5月、貯法変更が承認された。また近年、イソプロピル ウノプロストンの作用機序としてイオンチャネル(BKチャネル)を活性化することが明らかとなり、2012年8月、薬効分類を「イオンチャネル開口薬」に変更した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1)イオンチャネル開口型の緑内障・高眼圧症治療剤で、房水流出促進により眼圧を下降させる。(VI.2.薬理作用の項を参照すること)
- (2)開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障など各種緑内障及び高眼圧症に適応を有する。(V.5.臨床成績の項を参照すること)
- (3)1日2回の点眼で眼圧下降作用を示し、使用中の効果減弱は認められない。(V.5.臨床成績の項を参照すること)
- (4)視神経乳頭部などにおいて眼組織血流増加作用が見られる。(VI.2(2)2.眼組織血流に対する作用の項を参照すること)
- (5)副作用の発現率は10.36%(43例/415例)で、主な副作用は結膜充血、角膜炎等であった(承認時)。(VIII.8.副作用の項を参照すること)。

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1)無色澄明の無菌水性点眼剤である。

## I. 概要に関する項目

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|----------|
| RMP                          | 無  | —        |
| 追加のリスク最小化活動として作成<br>されている資材  | 無  | —        |
| 最適使用推進ガイドライン                 | 無  | —        |
| 保険適用上の留意事項通知                 | 無  | —        |

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名

レスキュラ®点眼液 0.12%

## (2) 洋名

Rescula® Ophthalmic Solution 0.12%

## (3) 名称の由来

“ocular”(眼の)高眼圧状態を点眼により眼圧を下降させて“rescue”(救う)することから Rescula®と命名された。

## 2. 一般名

## (1) 和名(命名法)

イソプロピル ウノプロストン(JAN)

## (2) 洋名(命名法)

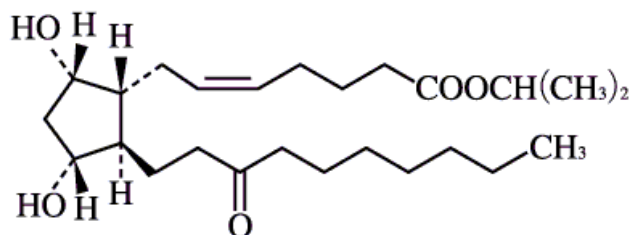
Isopropyl Unoprostone (JAN)

Unoprostone (WHO recommended INN)

## (3) ステム

prostaglandin 類: -prost

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{25}H_{44}O_5$ 

分子量: 424.61

## 5. 化学名(命名法)又は本質

(+)isopropyl (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-(3-oxodecyl)cyclopentyl]hept-5-enoate (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: UF-021

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無色の粘稠性のある液で、におい及び味はない。

##### (2) 溶解性

アセトニトリル、エタノール(95)、2-プロパノール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン又はヘキサンに極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

25℃、相対湿度 84%以上の高湿度条件下に放置するとき、水分量が 3%以上増加し、吸湿性を示した。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

$1.0 \times 10^4$  以上(オクタノール/水系)

##### (7) その他の主な示性値

旋光度:  $[\alpha]_D^{20}$ : +37.0°~+39.0°

#### 2. 有効成分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 | -25℃<br>遮光 | 36 箇月              | 気密容器                      | 変化なし※1 |   |
| 苛酷   | 熱          | 20℃<br>暗所          | 6 箇月                      | 気密容器   | 含量の低下、類縁物質量の増加、クロマトグラム上の変化を認めた※1              |
|      | 熱・湿度       | 30℃<br>75%RH<br>暗所 | 3 箇月                      | 開放容器   | 含量の低下、類縁物質量の増加、クロマトグラム上の変化、水分量及び乾燥減量の増加を認めた※1 |
|      | 光          | 蛍光灯<br>(1000lx)    | 120 万 lx・hr 相当<br>(50 日間) | 開放容器   | 含量の低下、類縁物質量の増加、クロマトグラム上の変化、水分量及び乾燥減量の増加を認めた※1 |

※1 試験項目: 性状、確認試験、旋光度、類縁物質、乾燥減量、定量法、水分

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法: 脱色反応(臭素)、赤外吸収スペクトル測定法

定量法: 液体クロマトグラフィー



## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

水性点眼剤

## (2) 製剤の外観及び性状

性状: 無色澄明の無菌水性点眼剤

## (3) 識別コード

該当しない

## (4) 製剤の物性

pH: 5.0~6.5

浸透圧比: 0.9~1.1

## (5) その他

本剤は無菌製剤である。

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分(活性成分)の含量および添加剤

|      |  |
|------|--|
| 販売名  | レスキュラ点眼液 <sup>®</sup> 0.12%                                |
| 有効成分 | 1mL 中 イソプロピル ウノプロストン 1.2mg                                 |
| 添加剤  | ポリソルベート 80、ベンザルコニウム塩化物、D-マンニトール、濃グリセリン、エドト酸ナトリウム水和物、pH 調節剤 |

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

| 化学名   | 構造式 | 混入経路 |
|---|-----|------|
| isopropyl (E)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-(3-oxodecyl)-cyclopentyl]hept-5-enoate |     | 副生成物 |
| (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-(3-oxodecyl)cyclopentyl]hept-5-enoic acid        |     | 分解物  |

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

レスキュラ点眼液において、各種条件下における安定性は以下であった<sup>1)</sup>。

| 試験          | 保存条件                  | 保存期間                      | 保存形態 | 結果                 |
|-------------|-----------------------|---------------------------|------|--------------------|
| 加速試験        | 40℃<br>25%RH 以下<br>暗所 | 6 箇月                      | 気密容器 | 変化なし <sup>※1</sup> |
| 長期保存試験      | 25℃<br>40%RH<br>暗所    | 36 箇月                     | 気密容器 | 変化なし <sup>※1</sup> |
| 苛酷試験<br>(光) | 蛍光灯                   | 120 万 lx・hr 相当<br>(42 日間) | 気密容器 | 変化なし <sup>※2</sup> |

※1 試験項目:性状、浸透圧比、pH、不溶性異物、無菌試験、含量、重量変化、保存剤の定量

※2 試験項目:性状、浸透圧比、pH、類縁物質、含量、重量変化

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

プラスチック点眼容器:5mL×10 本

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

容 器: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

### 11. 別途提供される資材類

投薬袋

「X. 5. 患者向け資材」を参照すること。

### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、1回1滴、1日2回点眼する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

##### 1. 国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)

全国 18 施設で原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の成人患者を対象に、0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液 70 例及び 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液(対照薬)77 例による無作為割付二重盲検比較試験(1回1滴、1日2回12週間)を実施した。その結果、全般改善度は改善以上<sup>※1</sup>が91.4%(64/70例)であり、対照薬との非劣性が確認された。なお、やや改善以上<sup>※2</sup>が98.6%(69/70例)であった。

0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液の副作用は、75 例中 5 例(6.7%)に認められ、主な副作用は結膜充血 3 件であった<sup>2)</sup>。

※1:眼圧の outflow pressure の下降率 20%以上

※2:眼圧の outflow pressure の下降率 10%以上

##### 2. 国内第Ⅲ相試験(長期投与試験)

全国 20 施設で原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の成人患者を対象に、0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を1回1滴、1日2回52週間点眼した。その結果、全般改善度は改善以上<sup>※1</sup>が70.8%(34/48例)、やや改善以上<sup>※2</sup>が83.3%(40/48例)であった。

副作用は、59 例中 11 例(18.6%)に認められ、主な副作用は結膜充血 7 件であった<sup>3)</sup>。

※1:眼圧の outflow pressure の下降率 20%以上

※2:眼圧の outflow pressure の下降率 10%以上

##### 3. 国内第Ⅲ相試験(低眼圧緑内障患者に対する試験)

全国 1 施設で低眼圧緑内障の成人患者を対象に、オープン試験にて、0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を両眼に1回1滴、1日2回24週間点眼した。その結果、全般改善度は改善以上<sup>※1</sup>が75%(9/12例)、やや改善以上<sup>※2</sup>が83.3%(10/12例)であった。

副作用は、全症例で認められなかった<sup>4)</sup>。

※1:眼圧の outflow pressure の下降率 20%以上

※2:眼圧の outflow pressure の下降率 10%以上

#### 4. 視野への効果

正常眼圧緑内障患者 40 例、40 眼に本剤単独 1 日 2 回 10 年間点眼を行った。全例視野変化解析で

## V. 治療に関する項目

平均偏差(MD)のスロープが有意( $p < 5\%$ )の視野障害進行眼は 9 眼(22.5%)であり、残りの 31 眼(77.5%)において視野障害進行が抑制された。全例における MD の年平均進行度は $-0.16 \pm 0.32\text{dB}$ であり、進行 9 眼においては $-0.56 \pm 0.15\text{dB}$ であった<sup>5)</sup>。

### (3) 用量反応探索試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 34 例に対し、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を 1 日 2 回 2 週間投与することで平準化した後、0.006%、0.06%あるいは 0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液に切り換え 1 日 2 回 3 週間投与したところ、用量依存的な眼圧下降がみられた。軽度一過性の眼局所症状がみられたが薬剤との関連は薄いと思われ、安全性にとくに問題はなかった。

以上の結果より、イソプロピル ウノプロストン点眼液は臨床上有用であることが示された<sup>6)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は 0.12%濃度で 1 回 1 滴、1 日 2 回である。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 1. 無作為化並行用量反応試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 139 例に対し、wash out 後、プラセボ又は 0.03%、0.06%あるいは 0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回 4 週間投与し無作為割付ダブルマスク 4 群比較試験を実施したところ、用量依存的に眼圧が下降し、とくに 0.12%群がプラセボ群に比べ、有意な有効性が確認された。解析対象症例 134 例中 11 例で副作用が見られたが、いずれも無処置で投与継続可能であり、発現頻度に用量依存性もなかった。以上の結果より、至適濃度を 0.12%と設定した<sup>7)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は 0.12%濃度で 1 回 1 滴、1 日 2 回である。

##### 2. 比較試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 158 例に対し、0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液又は 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回 12 週間投与した第Ⅲ相無作為割付ダブルマスク比較試験において、全般改善度、概括安全度に有意差はなく、本剤の有用性が認められた<sup>2)</sup>。

#### 2) 安全性試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 121 例に対し、0.06%又は 0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を 1 年間(52 週間)点眼した。その結果、両群で視力、視野、瞳孔径に影響はみられず、重篤な副作用も認められなかった<sup>3)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は 0.12%濃度で 1 回 1 滴、1 日 2 回である。

### (5) 患者・病態別試験

1. 薬剤難治性原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 15 例に 0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を追加投与したところ眼圧下降がみられ、手術回避例も多く見られた。また、問題となる副作用の発現もなかった<sup>8)</sup>。

2. 複数回の手術及び既存の緑内障治療薬による最大耐容治療によっても眼圧コントロール不十分な重症難治例の緑内障患者又は手術忌避患者 52 例(2 施設において 39 例<sup>9)</sup>、1 施設において 10 例<sup>10)</sup>)に 0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回追加投与したところ、眼圧下降が見られ、問題となる副作用はみられなかった<sup>9)10)</sup>。

3.  $\beta$  遮断薬禁忌である気管支喘息合併患者 8 例に 1 日 2 回 0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を 10 週間または 12 週間投与したところ、副作用はみられず、有用であった<sup>11)</sup>。

### (6) 治療的使用

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

##### 1. 使用成績調査

787 施設から 4,254 例の症例を収集した。

有効性については、眼圧の推移及び視野の変化をもとに主治医判定で「改善、不変、悪化、判定不能」で評価し、無効率は「悪化」を無効として、判定不能例(622 例)を除外し算出した。有効性解

析対象症例 3,110 例における無効率は、3.7% (92/2,488 例) であった。患者背景別に無効率の解析を行った結果、診断名別、前治療薬の有無別、併用薬の有無別において有意差が認められ、それぞれの要因について検討したが、特段の問題点を認めなかった。

安全性については、3,117 例中 427 例 (13.7%) に副作用がみられ、承認時における発現率 10.36% (43/415 例) と比較して高い傾向があったが有意差はみられなかった。主な副作用はしみる等の一過性眼刺激 157 件 (5.04%)、角膜びらん 89 件 (2.86%)、角膜炎 80 件 (2.57%) 及び結膜充血 53 件 (1.70%) であった。

特別な背景を有する患者として、高齢者 1,704 例、小児 22 例、肝機能障害を有する患者 13 例、腎機能障害を有する患者 13 例を収集した。高齢者に副作用が 237 例みられたが、高齢者群と非高齢者群で副作用発現頻度、副作用の種類及び程度に特別な差異は見出されなかった。肝機能障害を有する患者 2 例、腎機能障害を有する患者 1 例に眼局所副作用がみられ、小児に副作用は見られなかった<sup>12)</sup>。

## 2. 特別調査

2年間の長期使用例における有効性及び安全性について検討した。14施設から186例(うち安全性解析対象症例 159 例、有効性解析対象症例 155 例)の症例を収集した。

有効性については、眼圧の推移を検討したところ、投与後早期に眼圧は下降し、2年間有意にコントロールされた。また、投与前及び投与2年後の視野測定が行われた眼について視野を検討したところ、大部分が2年間視野が維持された。

安全性については、副作用発現率は 25.16% (40/159 例) であり、承認時までの長期投与試験 (1 年間) の発現率 18.6% (11/59 例) に比べて有意な差は認められなかった。主な副作用は角膜びらん 20 件 (12.6%)、角膜炎 15 件 (9.4%)、一過性眼刺激 8 件 (5.0%) で長期使用に特有なものはなく、ほとんどの症例は軽症であった。また、患者背景別に副作用発現率の解析を行った結果、性別、診断名別において有意差が認められ、それぞれの要因について検討したが特段の問題点は認められなかった<sup>13)</sup>。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

#### 忍容性試験

0% (基剤)、0.03%、0.06%、0.09% 及び 0.12% イソプロピル ウノプロストン点眼液を健康成人 19 例に対し単回投与<sup>14)</sup>、又は健康成人 15 例に対し 2 週間反復投与<sup>15)</sup>したところ、眼局所及び全身性の重篤な副作用は認められず、用量依存的な眼圧下降を示した。したがって、イソプロピル ウノプロストン点眼液の忍容性に問題ないと考えられた<sup>14)15)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は 0.12% 濃度で 1 回 1 滴、1 日 2 回である。

## 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

プロスタグランジン系化合物

注意：関連のある化合物の効能・効果は最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ウサギ<sup>16)17)</sup>、ネコ<sup>17)18)</sup>、健康人<sup>19)20)</sup>及び緑内障・高眼圧症患者<sup>21)</sup>でのフルオロフォトメトリー試験又はトノグラフィー試験において、イソプロピル ウノプロストン点眼液の眼圧下降作用は主経路又は副経路を介する房水流出の促進によることが示唆された。

1.ウサギ、ネコにおいてイソプロピル ウノプロストン点眼液の点眼後にトノグラフィーにより房水流出率を測定した結果、増加が認められた。ウサギ、ネコ、サルにおいてイソプロピル ウノプロストン点眼液の眼圧下降作用はピロカルピンにより阻害されないことから、各種正常動物にみられるイソプロピル ウノプロストン点眼液の眼圧下降は、主経路における房水流出抵抗の減少が関与すると考えられる<sup>17)18)</sup>。

2.健康人を対象としたフルオロフォトメトリー試験及びトノグラフィー試験においてイソプロピル ウノプロストン点眼液の眼圧下降作用は主に副経路からの房水流出の促進によると考えられる<sup>19)20)</sup>。

3.緑内障・高眼圧症患者を対象としたフルオロフォトメトリー試験においてイソプロピル ウノプロストン点眼液の眼圧下降作用は主経路からの房水流出の促進によると考えられる<sup>21)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1.眼圧下降作用

(1)ウサギ、ネコ、サルにイソプロピル ウノプロストンを点眼した場合、速やかかつ持続的な眼圧下降作用が認められ、ウサギにおいては用量依存的であった<sup>22)</sup>。ウサギにイソプロピル ウノプロストン点眼液を1日2回、50日間反復点眼したところ、眼圧下降作用の減弱は認められなかった<sup>23)</sup>。また、ウサギの水負荷眼圧上昇試験において、イソプロピル ウノプロストン点眼液は有意に眼圧上昇を抑制することが認められた<sup>24)</sup>。

(2)健康人又は緑内障・高眼圧症患者にイソプロピル ウノプロストン点眼液を点眼した場合、1日2回の点眼で瞳孔径や視力及び血圧や脈拍数に影響を及ぼすことなく眼圧コントロールが得られ、長期点眼においても眼圧が良好に維持されることが認められた<sup>23)6)7)9)10)14)15)25)</sup>。

(3)緑内障及び高眼圧症患者においてイソプロピル ウノプロストン点眼液を1日2回、他群では1%ピロカルピン点眼液を1日4回2週間点眼したところ、眼圧下降効果は相加的であると考えられる<sup>26)</sup>。

##### 2.眼組織血流に対する作用

(1)ウサギにイソプロピル ウノプロストンを点眼すると脈絡膜組織血流量を増加させることが認められている<sup>27)</sup>。

(2)健康人に本剤を単回点眼すると、網膜中心動脈・短後毛様動脈の最大流速・平均流速・最低流速<sup>28)</sup>、脈絡膜-網膜NB値(血流速度の指標)<sup>29)</sup>及び視神経乳頭部・後極部網膜の血流<sup>30)31)</sup>が増加したと報告されている。また、健康人に本剤を1日2回、7日間又は21日間点眼すると、視神経乳頭及び脈絡膜-網膜NB値が増加したと報告されている<sup>32)33)</sup>。

(3)正常眼圧緑内障患者に本剤を単回点眼すると、短後毛様動脈の流速<sup>34)</sup>及び視神経乳頭部・後極部網膜の血流<sup>30)31)</sup>が増加したと報告されている。また、早期(湖崎分類I・II期)の正常眼圧緑内障患者に本剤を6カ月間点眼すると、眼動脈血流速度が増加したと報告されている<sup>35)</sup>。

##### 3.BKチャネル活性作用

イソプロピル ウノプロストン及びその活性体(脱エステル体)は、ヒト線維柱帯細胞において、BKチャネル(大コンダクタンスカルシウム依存性カリウムチャネル)に対し活性を示すことが報告されている<sup>36)37)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

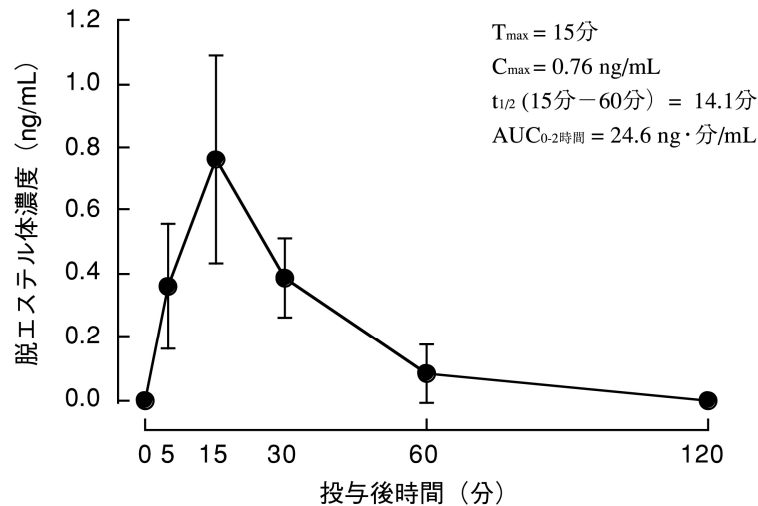
## 1. 血中濃度の推移

## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性 6 例に 0.12% イソプロピル ウノプロストン点眼液を両眼に 1 回 35  $\mu$ L ずつ単回点眼し、血漿中のイソプロピル ウノプロストンの脱エステル体濃度を測定した。その結果、点眼 15 分後に最高濃度 0.76ng/mL に達した後、半減期 14 分で減少し、2 時間後には定量限界以下となった<sup>38)</sup>。



ヒトにおける 0.12% イソプロピル ウノプロストン点眼液点眼後の血漿中脱エステル体濃度  
(平均値  $\pm$  S.D.)

## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) 解析方法

該当資料なし

## (2) 吸収速度定数

該当資料なし

## (3) 消失速度定数

該当資料なし

## (4) クリアランス

該当資料なし

## (5) 分布容積

該当資料なし

## (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析

## (1) 解析方法

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

<参考>

白色ウサギに<sup>3</sup>H-イソプロピル ウノプロストン 0.042mg を点眼したときの眼内移行性は良好で、房水内放射能濃度は点眼 30 分後に最高濃度を示した。その後、点眼 2 時間後まで比較的高い値を保った後減少し、点眼 24 時間後には検出限界未満となった。血液中放射能濃度は点眼 30 分後に最高濃度を示したが、その後速やかに減少し、点眼 6 時間後には検出限界未満となった<sup>39)</sup>。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠 18 日目のラットに<sup>3</sup>H-イソプロピル ウノプロストン 0.1mg/kg を静脈内投与すると、投与 5 分後にいずれの組織も最高の放射能濃度を示し、胎児の濃度は母体血漿の 11%であった。胎児の各組織の濃度は、6 時間後には 5 分後の濃度の 27%以下に、48 時間後には 10%以下に減少した<sup>40)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後 9 日目の授乳中ラットに<sup>3</sup>H-イソプロピル ウノプロストン 0.1mg/kg を静脈内投与すると、乳汁中濃度は、投与 2 時間後に最高濃度 23.2ng/mL を示し、血漿中濃度とほぼ同様に減少し、72 時間後には最高濃度の 2.2%に減少した<sup>41)</sup>。

### (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

該当資料なし

<参考>

白色ウサギの片眼に 0.12%<sup>3</sup>H-イソプロピル ウノプロストン点眼液を点眼したところ、速やかに眼内に移行し、眼組織内放射能濃度は角膜で点眼 15 分後に、房水で 30 分後に最高に達した後、減少した。眼組織内放射能濃度は 30 分後に角膜、前部強膜、結膜、房水、虹彩、毛様体、後部強膜、外眼筋、網脈絡膜の順で高かったが、以後経時的に減少し、24 時間後にはほぼ消失した。水晶体、硝子体、視神経にはほとんど分布しなかった。なお、有色ウサギも同様に行った結果、白色ウサギと差がなく、メラニン色素含有組織への親和性は認められなかった<sup>39)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

<sup>3</sup>H-イソプロピル ウノプロストンの未変化体については該当資料なし。

<sup>3</sup>H-イソプロピル ウノプロストンの脱エステル体のヒト血漿中における蛋白結合率は 98.9～99.4%であった(*in vitro*、限外ろ過法、0.01～1 μg/mL)<sup>42)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(旧記載 IF)

健康人に点眼時、血中に脱エステル体が認められた。

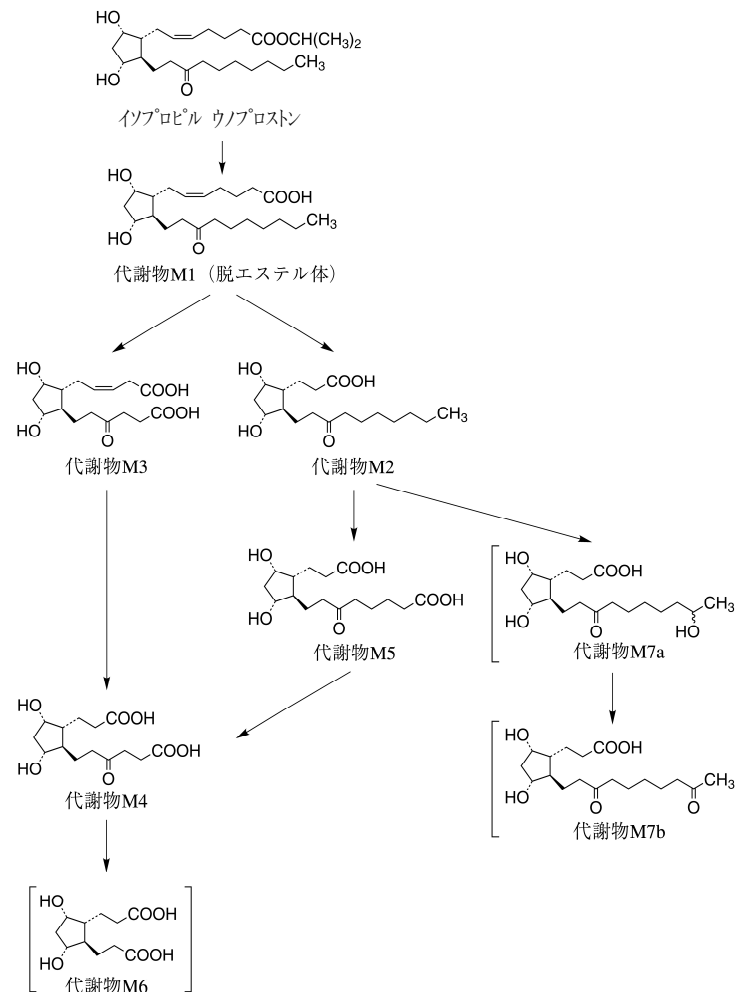
<参考>

<sup>3</sup>H-イソプロピル ウノプロストンをウサギに点眼又は静脈内投与、ラット及びビヌに静脈内投与した際の血漿、尿及び糞中の代謝物を分析したところ、イソプロピル ウノプロストンは動物種及び投与経路によ



らず、以下の図のように脱エステル体に代謝された後、β酸化とω酸化により低分子で高極性の化合物に代謝されると推定された。

イソプロピル ウノプロストンの代謝物 M3、M4 及び M5 は PGF<sub>2α</sub> のヒト及び動物における共通の代謝物として同定されており、内因性の PGF<sub>2α</sub> の代謝経路と同様であることが推定された<sup>43)</sup>。



イソプロピル ウノプロストンの推定代謝経路  
[ ]内は推定構造

**(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率**

該当資料なし

**(3) 初回通過効果の有無及びその割合**

該当資料なし

**(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率**

該当資料なし

**7. 排泄**

ウサギに点眼又は静脈内投与、ラット及びイヌに静脈内投与後の主排泄経路はいずれも尿であった<sup>44)</sup>。なお、健康成人男性 6 例に 0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を両眼に 1 回 35 μL ずつ単回点眼し、尿中のイソプロピル ウノプロストンの脱エステル体濃度を測定した結果、定量限界以下であった<sup>38)</sup>。

**(1) 排泄部位及び経路**

該当資料なし

<参考>

## VII. 薬物動態に関する項目

<sup>3</sup>H-イソプロピル ウノプロストンをウサギ、ラット及びイヌに点眼又は静脈内投与した際の主排泄経路は尿であった<sup>44)</sup>。

### (2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

<sup>3</sup>H-イソプロピル ウノプロストンをウサギに点眼又は静脈内投与、ラット及びイヌに静脈内投与した際の投与後 24 時間及び 168 時間までの尿、糞中への放射能排泄率を次の表に示した<sup>44)</sup>。

ウサギ、ラット及びイヌにおける<sup>3</sup>H-イソプロピル ウノプロストン投与後の尿、糞中への放射能排泄率

| 動物      | 投与経路 | 放射能排泄率 (%) |          |          |          |
|---------|------|------------|----------|----------|----------|
|         |      | 尿          |          | 糞        |          |
|         |      | 0~24 時間    | 0~168 時間 | 0~24 時間  | 0~168 時間 |
| ウサギ     | 点眼   | 87.8±2.0   | 96.1±1.0 | 0.8±0.3  | 1.2±0.3  |
|         | 静脈内  | 92.2±1.1   | 93.6±1.4 | 0.9±0.4  | 1.2±0.4  |
| ラット (雄) | 静脈内  | 45.1±1.9   | 51.6±1.4 | 19.4±5.1 | 30.1±2.3 |
| イヌ      | 静脈内  | 85.2±2.5   | 86.6±2.2 | 8.2±1.1  | 12.7±2.3 |

3 例の平均値±S.D.

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. **警告内容とその理由**  
設定されていない
2. **禁忌内容とその理由**  
設定されていない
3. **効能又は効果に関連する注意とその理由**  
設定されていない
4. **用法及び用量に関連する注意とその理由**  
設定されていない
5. **重要な基本的注意とその理由**

**8. 重要な基本的注意**

本剤投与中に角膜障害があらわれることがあるので、霧視、異物感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分指導すること。

<解説>

緑内障(特に急性閉塞隅角緑内障)自体による霧視、眼痛も知られているが、角膜障害により、霧視、異物感、眼痛等の自覚症状が持続している場合もあるので注意を要する。

6. **特定の背景を有する患者に関する注意**(1) **合併症・既往歴等のある患者**

設定されていない

(2) **腎機能障害患者**

設定されていない

(3) **肝機能障害患者**

設定されていない

(4) **生殖能を有する者**

設定されていない

(5) **妊婦****9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖毒性試験において器官形成期のラットの高用量群(5mg/kg/day)、周産期・授乳期のラットの高用量群(1.25mg/kg/day)及び器官形成期のウサギの高用量群(0.3mg/kg/day)で流産の増加傾向がみられた。

<解説>

妊産婦への使用経験がないことから記載した。

インプロピル ウノプロストンを妊娠前・妊娠初期<sup>45)</sup>、器官形成期<sup>46)</sup>及び周産期・授乳期<sup>47)</sup>のラットに0.2～50mg/kg/day 皮下投与した試験において、器官形成期のラットの高用量群(5mg/kg/day)、周産期・授乳期のラットの高用量群(1.25mg/kg/day)で流産の増加傾向がみられた以外、生殖障害及び催奇形性は認められなかった。

インプロピル ウノプロストンを器官形成期のウサギに0.03～0.3mg/kg/day 皮下投与した試験において、器官形成期のウサギの高用量群(0.3mg/kg/day)で流産の増加傾向がみられた以外、生殖障害及び催奇形性は認められなかった<sup>48)</sup>。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められた。

#### <解説>

授乳婦への使用経験がないことから記載した。

分娩後9日目の授乳中ラットに<sup>3</sup>H-イソプロピル ウノプロストン 0.1mg/kgを静脈内投与すると、乳汁中濃度は、投与2時間後に最高濃度 23.2ng/mLを示し、血漿中濃度とほぼ同様に減少し、72時間後には最高濃度の2.2%に減少した<sup>4)</sup>。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

#### <解説>

小児への使用経験が少なく、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していないことから記載した。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

#### <解説>

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。使用成績調査において、高齢者と非高齢者の間で有効性、安全性に特別な相違は認められなかったが、一般的な注意として記載した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

|   |     | 2%以上 | 1~2%未満 | 0.1~1%未満              | 頻度不明         |
|---|-----|------|--------|-----------------------|--------------|
| 眼 | 結膜  | 結膜充血 |        | 眼脂、結膜浮腫               |              |
|   | 角膜  |      | 角膜炎    | 角膜びらん、角膜点状混濁          |              |
|   | 虹彩  |      |        |                       | 虹彩炎、虹彩色素沈着   |
|   | 眼瞼  |      |        | 眼瞼発赤、眼瞼炎              | 眼瞼色素沈着、眼瞼部多毛 |
|   | 眼刺激 |      |        | 眼痛、一過性眼刺激、灼熱感、異物感、違和感 | かゆみ          |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

|  |     |  |  |  |  |
|--|-----|--|--|--|--|
|  | その他 |  |  | 霧視   | 近見視力障害、複視、視力異常(視力低下、暗黒感、一過性青視症等)、一過性近視 |
|  | その他 |  |  | 頭痛、頭重、頭部圧迫感、<br>口腔内乾燥、鼻閉、舌先の<br>しびれ、悪心、嘔吐、動悸 |  |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

【副作用発現頻度一覧】

| 項目            | 承認時                  | 使用<br>成績調査 | 特別調査       |
|---------------|----------------------|------------|------------|
| 調査施設数         | 38                   | 684        | 14         |
| 安全性解析対象症例数    | 415                  | 3117       | 159        |
| 副作用等の発現症例数    | 43                   | 427        | 40         |
| 副作用等の発現件数     | 62                   | 547        | 52         |
| 副作用等の発現症例率(%) | 10.36                | 13.70      | 25.16      |
| 副作用等の種類       | 副作用等の種類別発現症例(件数)率(%) |            |            |
| 眼障害           |                      |            |            |
| 角膜炎           | 5 (1.20)             | 80 (2.57)  | 15 (9.43)  |
| 角膜びらん         | 4 (0.96)             | 89 (2.86)  | 20 (12.58) |
| 角膜点状混濁        | 2 (0.48)             | 4 (0.13)   | -          |
| 角膜上皮混濁        | -                    | -          | 1 (0.63)   |
| 結膜充血          | 27 (6.51)            | 53 (1.70)  | 5 (3.14)   |
| 結膜浮腫          | 1 (0.24)             | 2 (0.06)   | -          |
| 眼脂            | 1 (0.24)             | 9 (0.29)   | -          |
| 結膜濾胞          | 1 (0.24)             | -          | -          |
| 結膜炎           | -                    | 1 (0.03)   | -          |
| アレルギー性結膜炎     | -                    | 1 (0.03)   | 2 (1.26)   |
| 眼瞼発赤          | 1 (0.24)             | 4 (0.13)   | -          |
| 眼瞼炎           | 1 (0.24)             | 9 (0.29)   | 1 (0.63)   |
| 眼瞼搔痒感         | -                    | 12 (0.38)  | -          |
| 眼瞼色素沈着        | -                    | 1 (0.03)   | -          |
| 眼瞼痙攣          | -                    | 1 (0.03)   | -          |
| アレルギー性眼瞼炎     | -                    | 1 (0.03)   | -          |
| 眼瞼腫脹          | -                    | 1 (0.03)   | -          |
| 灼熱感           | 1 (0.24)             | 21 (0.67)  | -          |
| 異物感           | 1 (0.24)             | 32 (1.03)  | -          |
| 眼痛            | 4 (0.96)             | 26 (0.83)  | -          |
| 一過性眼刺激        | 2 (0.48)             | 157 (5.04) | 8 (5.03)   |
| 霧視            | 1 (0.24)             | 15 (0.48)  | -          |
| 眼違和感          | 1 (0.24)             | 1 (0.03)   | -          |
| 字が読み難い        | -                    | 1 (0.03)   | -          |
| 調節異常          | -                    | 1 (0.03)   | -          |
| 光視症           | -                    | 1 (0.03)   | -          |
| 複視            | -                    | 1 (0.03)   | -          |
| 涙液分泌低下        | -                    | 1 (0.03)   | -          |
| 羞明            | -                    | 1 (0.03)   | -          |
| 近見視力障害        | -                    | 1 (0.03)   | -          |
| その他           |                      |            |            |
| 痂皮            | -                    | 1 (0.03)   | -          |
| 頭痛            | 1 (0.24)             | 6 (0.19)   | -          |

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

|        |          |          |   |
|--------|----------|----------|---|
| 頭重     | 1 (0.24) | 3 (0.10) | - |
| 頭部圧迫感  | 1 (0.24) | -        | - |
| 舌先のしびれ | 1 (0.24) | -        | - |
| 鼻閉     | 1 (0.24) | -        | - |
| くしゃみ   | -        | 2 (0.06) | - |
| 口腔内乾燥  | 1 (0.24) | 1 (0.03) | - |
| 悪心     | 1 (0.24) | 1 (0.03) | - |
| 嘔吐     | 1 (0.24) | 1 (0.03) | - |
| 口内炎    | -        | 1 (0.03) | - |
| 動悸     | 1 (0.24) | 1 (0.03) | - |
| 不整脈    | -        | 1 (0.03) | - |
| 微熱     | -        | 1 (0.03) | - |
| 倦怠感    | -        | 1 (0.03) | - |
| 気分不良   | -        | 1 (0.03) | - |

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開眼して結膜囊内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

<解説>

点眼剤の薬剤交付時に患者さんに指導していただきたい一般的な注意を記載した<sup>49)</sup>。

- ・点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると、脂肌や雑菌等により薬液が汚染される恐れがある。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。
- ・点眼液は鼻涙管を經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への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。
- ・2種類以上の点眼剤を併用する場合には、点眼間隔が短いと先に点眼した薬液は、後に点眼した薬液によって洗い流されてしまい十分な効果が得られないことがあるために記載しました。なお、他の併用薬に指示がある場合にはその指示に従うこととする。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の保存剤であるベンザルコニウム塩化物による過敏症が知られている。

<解説>

ベンザルコニウム塩化物による過敏症が報告されていることから記載した<sup>50)</sup>。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない



Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」を参照すること。

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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<sup>51)~53)</sup>

| 動物種<br>投与経路 | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |          | イヌ<br>雄 |
|-------------|--------------------------|----------|---------|
|             | 雄                        | 雌        |         |
| 静脈内         | 93.5                     | 125.0    | >40*    |
| 皮下投与        | 1,000~2,000              | 2,000 付近 | —       |

※: 致死量

(2) 反復投与毒性試験

<ラット>

3 カ月間反復皮下投与によるイソプロピル ウノプロストンの毒性学的無影響量は、0.5mg/kg/day<sup>54)</sup>、12 カ月間反復皮下投与による毒性学的無影響量は、0.2mg/kg/day<sup>55)</sup>であった。毒性量における主な変化は、投与部位の痂皮形成とそれに伴う血液学的及び血液化学的検査値の変動で、いずれの変化も投与終了後の観察期間に回復した<sup>54)55)</sup>。

<イヌ>

3 カ月間反復皮下投与によるイソプロピル ウノプロストンの毒性学的無影響量は、0.05mg/kg/day<sup>56)</sup>、3 カ月間反復静脈内投与による毒性学的無影響量は、0.2mg/kg/day<sup>57)</sup>であった。毒性量における主な変化は、投与部位の腫脹とそれに伴う血液学的及び血液化学的検査値の変動であった<sup>56)57)</sup>。

12 カ月間反復皮下投与によるイソプロピル ウノプロストンの毒性学的無影響量は、0.05mg/kg/day であった。

毒性量における主な変化は、投与部位の腫脹及び硬結とそれに伴う血液学的及び血液化学的検査値の変動で、いずれの変化も投与終了後の観察期間にほぼ消失した<sup>58)</sup>。

0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を1日2又は4回、イヌに12カ月間点眼した試験では、全身に対する影響は認められなかった<sup>59)</sup>。

<ウサギ>

0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を1日2又は4回、ウサギに3カ月間点眼した試験では、全身に対する影響は認められなかった<sup>60)</sup>。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

<ラット>

イソプロピル ウノプロストンを妊娠前・妊娠初期<sup>45)</sup>、器官形成期<sup>46)</sup>及び周産期・授乳期<sup>47)</sup>のラットに0.2~50mg/kg/day 皮下投与した試験において、器官形成期のラットの高用量群(5mg/kg/day)、周産期・授乳期のラットの高用量群(1.25mg/kg/day)で流産の増加傾向がみられた以外、生殖障害及び催奇形性は認められなかった。

<ウサギ>

イソプロピル ウノプロストンを器官形成期のウサギに0.03~0.3mg/kg/day 皮下投与した試験において、器官形成期のウサギの高用量群(0.3mg/kg/day)で流産の増加傾向がみられた以外、生殖障害及

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

び催奇形性は認められなかった<sup>48)</sup>。

### (6) 局所刺激性試験

<眼粘膜刺激性>

①ウサギに0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を1日2回、3カ月間点眼した試験で、試験開始時に軽度一過性の虹彩充血が認められたが、4週以降消失した。また、ウサギに0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を1日4回、3カ月間点眼した試験では、試験開始時に軽度一過性の虹彩充血が認められたが、時間経過とともに発現頻度が減少した。

その他の眼科的組織学的検査等に異常はみられなかった<sup>60)</sup>。

②ウサギに0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を15分毎に10回点眼した試験で、軽度一過性の刺激が認められたが、点眼終了6時間後には回復した<sup>61)</sup>。

③イヌに0.12%イソプロピル ウノプロストン点眼液を1日2又は4回、1年間点眼した試験で、眼粘膜刺激性は認められなかった<sup>59)</sup>。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性

モルモットの能動的全身性アナフィラキシー反応、モルモット抗血清を用いた同種受身皮膚アナフィラキシー反応、マウス抗血清を用いたラット受身皮膚アナフィラキシー反応およびウサギ抗血清を用いた受身赤血球凝集反応による抗原性は陰性であった<sup>62)</sup>。

#### 2) 変異原性

イソプロピル ウノプロストンは、復帰突然変異試験<sup>63)</sup>、染色体異常試験<sup>64)</sup>、小核試験<sup>65)</sup>のいずれでも陰性で、変異原性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: 該当しない

有効成分: 劇薬

## 2. 有効期間

有効期間: 3 年

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: なし

くすりのしおり: あり

その他の患者向け資材: レスキュラ点眼液 0.12% を使用されている方へ

## 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし

同 効 薬: チモロールマレイン酸塩、カルテオロール塩酸塩、ラタノプロスト

## 7. 国際誕生年月日

1994 年 7 月 1 日

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名             | 製造販売承認年月日       | 承認番号             | 薬価基準収載年月日       | 販売開始年月日          |
|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| レスキュラ®点眼液 0.12% | 2007 年 3 月 22 日 | 21900AMX00775000 | 2007 年 6 月 15 日 | 1994 年 10 月 12 日 |

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日: 2003 年 6 月 27 日

内容: 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号

(承認拒否事由) イからハまでのいずれにも該当しない(カテゴリー1)。

(承認事項に変更はない)

## 11. 再審査期間

6 年(1994 年 7 月 1 日～2000 年 6 月 30 日)

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等(平成 18 年厚生労働省告示第 107 号)の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号(平成 20 年 3 月 19 日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 13. 各種コード

| 販売名             | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|-----------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| レスキュラ®点眼液 0.12% | 1319732Q1035          | 1319732Q1035        | 102237703 | 620005312            |

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料:安定性試験(仮)
- 2) 東郁郎ほか:日本眼科紀要. 1992;43(12):1432-1440
- 3) 東郁郎ほか:あたらしい眼科. 1994;11(9):1435-1444
- 4) 藤森千憲ほか:日本眼科学会雑誌. 1993;97(10):1231-1235
- 5) 小川一郎ほか:日本眼科紀要. 2006;57(2):132-138
- 6) 高瀬正彌ほか:あたらしい眼科. 1992;9(11):1917-1925
- 7) 東郁郎ほか:日本眼科紀要. 1992;43(12):1425-1431
- 8) 東郁郎:日本眼科学会雑誌. 1993;97(2):232-238
- 9) 茂木豊ほか:日本眼科紀要. 1993;44(1):12-18
- 10) 逸見知弘ほか:あたらしい眼科. 1993;10(12):2123-2127
- 11) 宮田博:医報フジ. 1995;92:43-46
- 12) 社内資料:使用成績調査
- 13) 社内資料:特別調査
- 14) 高瀬正彌ほか:日本眼科学会雑誌. 1992;96(10):1261-1267
- 15) 高瀬正彌ほか:あたらしい眼科. 1992;9(6):1055-1059
- 16) Sakurai, M. et al. :Jpn. J. Ophthalmol. 1993;37(3):252-258
- 17) 吉田祥子ほか:基礎と臨床. 1994;28(12):3827-3838
- 18) 吉田祥子ほか:上野生物科学研究所資料(DIR940011)
- 19) Sakurai, M. et al. :Jpn. J. Ophthalmol. 1991;35(2):156-165
- 20) 手塚ひとみほか:日本眼科学会雑誌. 1992;96(4):496-500
- 21) Toris, B. et al. :Arch Ophthalmol. 2004;122:1782-1787
- 22) 上野隆司ほか:日本眼科学会雑誌. 1992;96(4):462-468
- 23) 吉田祥子ほか:上野生物科学研究所資料(DIR940014)
- 24) 吉田祥子ほか:上野生物科学研究所資料(DIR940013)
- 25) 新家真ほか:あたらしい眼科. 1993;10(12):2117-2121
- 26) 山本哲也ほか:日本眼科学会雑誌. 1994;98(2):202-205
- 27) 杉山哲也ほか:あたらしい眼科. 1992;9(8):1430-1434
- 28) 西篤美ほか:あたらしい眼科. 1996;13(9):1422-1424
- 29) 小嶋祥太ほか:日本眼科学会雑誌. 1997;101(7):605-610
- 30) 木村至ほか:厚生省特定疾患 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班 平成 11 年度報告書. 2000;238
- 31) Kimura, I. et al. :Jpn. J. Ophthalmol. 2005;49(4):287-293
- 32) Tamaki, Y. et al. :J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2001;17(6):517-527
- 33) Makimoto, Y. et al. :Jpn. J. Ophthalmol. 2002;46:31-35
- 34) 井戸正史ほか:あたらしい眼科. 1999;16(11):1577-1579
- 35) 西村幸英ほか:あたらしい眼科. 1998;15(2):281-284
- 36) Thieme, H. et al. :Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42(13):3193-3201
- 37) Cuppoletti, J. et al. :Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(9):5178-5189
- 38) 社内資料:薬物動態試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料へ-11)
- 39) 社内資料:ウサギにおける単回点眼投与時の眼組織内濃度(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料へ-8)
- 40) 社内資料:分布(動物)(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料概要へ2(2)4)
- 41) 社内資料:ラットにおける単回投与試験(乳汁への移行)(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料へ-3)
- 42) 社内資料:体内動態試験(血漿蛋白結合率)(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料へ-3)
- 43) 社内資料:代謝(動物)(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料概要へ2(3))

## XI. 文献

---

- 44) 社内資料:排泄(動物)(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料概要へ2(4)1)
- 45) 社内資料:ラットにおける妊娠前及び妊娠初期皮下投与試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-11)
- 46) 社内資料:ラットにおける器官形成期皮下投与試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-12)
- 47) 社内資料:ラットにおける周産期及び授乳期皮下投与試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-14)
- 48) 社内資料:ウサギにおける器官形成期皮下投与試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-13)
- 49) 点眼剤の適正使用ハンドブック-Q&A-(社団法人日本眼科医会監修)
- 50) 医薬品添加物ハンドブック:薬事日報社. 2001:114-117
- 51) 社内資料:ラットにおける静脈内投与による急性毒性試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-1)
- 52) 社内資料:ラットにおける単回皮下投与毒性試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-2)
- 53) 社内資料:ビーグル犬における静脈内投与による急性毒性試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-3)
- 54) 社内資料:ラットにおける3か月間反復皮下投与試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-4)
- 55) 社内資料:ラットにおける12か月間反復皮下投与試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-8)
- 56) 社内資料:ビーグル犬における3か月間反復皮下投与試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-7)
- 57) 社内資料:ビーグル犬における13週間静脈内亜急性毒性試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-6)
- 58) 社内資料:ビーグル犬における1年反復皮下投与毒性試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-10)
- 59) 社内資料:ビーグル犬における連続点眼による慢性毒性試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-9)
- 60) 社内資料:ウサギにおける連続点眼による眼粘膜刺激性試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-5)
- 61) 社内資料:ウサギに用いた短期頻回点眼試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-19)
- 62) 社内資料:抗原性試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-15)
- 63) 社内資料:復帰突然変異試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-22)
- 64) 社内資料:染色体異常試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-23)
- 65) 社内資料:小核試験(1994年7月1日承認、製造承認申請書添付資料ニ-18)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

---

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意:本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

##### (1) 粉碎

該当資料なし

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

#### 2. その他の関連資料

該当資料なし



