

# 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

<p>緑内障・高眼圧症治療剤 レボブノロール塩酸塩点眼液</p> <p><b>レボブノロール塩酸塩 点眼液0.5%「ニッテン」</b></p> <p>Levobunolol Hydrochloride Ophthalmic Solution</p>
--

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1mL中 レボブノロール塩酸塩 5.0mg
一般名	和名：レボブノロール塩酸塩（JAN） 洋名：Levobunolol Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年3月14日 薬価基準収載年月日：2008年7月4日 販売開始年月日：2008年7月8日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：ロートニッテン株式会社 製造販売元：ロートニッテンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ロートニッテン株式会社 医薬情報問合せ窓口 TEL 0120(691)910 FAX 052(823)9115 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.rohto-nitten.co.jp/">https://www.rohto-nitten.co.jp/</a>

本IFは2022年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。  
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。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－ 日本病院薬剤師会 －

## 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「X II. 参考資料」、「X III. 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 IF 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、IF を活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。

(2020 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性..... 1
3. 製品の製剤学的特性..... 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性... 1
5. 承認条件  
及び流通・使用上の制限事項..... 1
6. RMPの概要..... 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）又は本質..... 2
6. 慣用名、別名、略号、  
記号番号..... 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、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. 添付溶解液の組成及び容量..... 4
4. 力価..... 4
5. 混入する可能性のある  
夾雑物..... 4
6. 製剤の各種条件下における  
安定性..... 5
7. 調製法及び溶解後の安定性..... 5
8. 他剤との配合変化  
（物理化学的変化）..... 5
9. 溶出性..... 5
10. 容器・包装..... 5
11. 別途提供される資材類..... 5
12. その他..... 5

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 6
2. 効能又は効果に関連する注意..... 6
3. 用法及び用量..... 6
4. 用法及び用量に関連する注意..... 6
5. 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..... 8
2. 薬理作用..... 8

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移..... 10
2. 薬物速度論的パラメータ..... 10
3. 母集団（ポピュレーション）解析.. 10
4. 吸収..... 10
5. 分布..... 11
6. 代謝..... 12
7. 排泄..... 12
8. トランスポーターに関する  
情報..... 12
9. 透析等による除去率..... 12
10. 特定の背景を有する患者..... 12
11. その他..... 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..... 13
3. 効能又は効果に関連する  
注意とその理由..... 13
4. 用法及び用量に関連する  
注意とその理由..... 13
5. 重要な基本的注意とその理由..... 13
6. 特定の背景を有する患者に関する  
注意..... 13
7. 相互作用..... 15
8. 副作用..... 16
9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 16
10. 過量投与..... 16
11. 適用上の注意..... 17
12. その他の注意..... 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 ..... 19
2. 有効期間 ..... 19
3. 包装状態での貯法 ..... 19
4. 取扱い上の注意 ..... 19
5. 患者向け資材 ..... 19
6. 同一成分・同効薬 ..... 19
7. 国際誕生年月日 ..... 19
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 ..... 19
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 ..... 19

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ..... 20
11. 再審査期間 ..... 20
12. 投薬期間制限に関する情報 ..... 20
13. 各種コード ..... 20
14. 保険給付上の注意 ..... 20

## X I. 文献

1. 引用文献 ..... 21
2. その他の参考文献 ..... 21

## X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ..... 22
2. 海外における臨床支援情報 ..... 22

## X III. 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 ..... 23
2. その他の関連資料 ..... 23

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

レボブノロール塩酸塩は $\beta$ 受容体遮断薬であり、 $\alpha_1$ 受容体遮断作用も有する。主代謝物であるジヒドロレボブノロールがレボブノロール塩酸塩と同程度の眼圧下降作用を有するため、持続的な眼圧下降効果を示す。なお、レボブノロール塩酸塩はブノロールをL-(+)-酒石酸の塩とすることにより光学分割した1-体である。

レボブノロール塩酸塩点眼液 0.5%「ニッテン」は、レボブノロール塩酸塩を有効成分とする緑内障・高眼圧症治療剤である。規格及び試験方法を設定し、生物学的同等性試験（薬力学的試験）、加速試験を行い、後発医薬品として 2008 年 3 月に承認を取得、2008 年 7 月に販売開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

#### (1) 有効性

$\beta$ 受容体遮断作用により房水の産生を抑制し、 $\alpha_1$ 受容体遮断作用により房水の流出を促進することで眼圧下降作用を示す。主代謝物であるジヒドロレボブノロールがレボブノロール塩酸塩と同程度の眼圧下降作用を有するため、持続的な眼圧下降効果を示し、1 日 1 回点眼で 24 時間にわたる眼圧コントロールが可能である。

#### (2) 安全性

レボブノロール塩酸塩点眼液の主な副作用として、しみる、眼痛、角膜炎、結膜充血、眼瞼炎、霧視、そう痒感、眼瞼発赤等（0.1～5%未満）が報告されている。

### 3. 製品の製剤学的特性

なし

### 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料、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されている資料	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

該当資料なし

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

レボブノロール塩酸塩点眼液 0.5% 「ニッテン」

#### (2) 洋名

Levobunolol Hydrochloride Ophthalmic Solution

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

レボブノロール塩酸塩 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

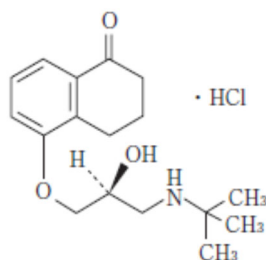
Levobunolol hydrochloride (JAN)

#### (3) ステム

β遮断薬: -olol

### 3. 構造式又は示性式

構造式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{17}H_{25}NO_3 \cdot HCl$

分子量: 327.85

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(-)-(S)-5-[3-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone monohydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名: 塩酸レボブノロール

### 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～帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

溶 媒	日本薬局方の表現
水	溶けやすい
メタノール	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	溶けやすい
酢酸(100)	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けにくい
2-プロパノール	溶けにくい

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：207～212℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に変化する。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### (1) 確認試験法

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法
- 3) 日局塩化物の定性反応(2)

##### (2) 定量法

電位差滴定法



## 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  
無色～微だいたい色澄明、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 : 5.5 ~ 7.5  
浸透圧比 : 0.9 ~ 1.1
- (5) その他  
無菌製剤である。

### 2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤  
有効成分の含量：1mL 中 レボブノロール塩酸塩を 5.0mg 含有  
添加剤：ホウ酸、ホウ砂、ポリソルベート 80、  
ベンザルコニウム塩化物、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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における  
安定性

加速試験<sup>1)</sup>

試験条件：5mL プラスチック製点眼容器(茶色)、40°C、75%RH

3ロット、n=3 で試験を実施

	開始時	2ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
性状 (無色～微だいたい色澄明 の液で、においはない)	無色澄明の液で においがない	無色澄明の液で においがない	無色澄明の液で においがない	無色澄明の液で においがない
pH (5.5～7.5)	6.5	6.5	6.4	6.5
浸透圧比 (0.9～1.1)	1.0	1.0	1.0	1.0
含量 (%) ※	100.6～101.1	99.3～99.7	98.9～99.5	99.4～99.8

※表示量に対する割合

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	中栓	キャップ
プラスチック容器	ポリプロピレン	ポリエチレン	ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

投薬袋

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滴を1日1回点眼する。十分な眼圧下降効果が持続しない場合は1回1滴、1日2回まで点眼可能である。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

1日1回又は2回点眼において、1回2滴以上を点眼しても効果は変わらないため、過量点眼にならないように注意すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

[0.25%チモロールマレイン酸塩点眼液を対照とした国内第Ⅲ相比較試験]<sup>2)</sup>

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の患者236名を対象に、0.5%レボブノロール塩酸塩点眼液を1回1滴、1日1回(朝)及びプラセボ点眼液を1回1滴、1日1回(夕)(LV群)、又は0.25%チモロールマレイン酸塩点眼液を1回1滴、1日2回(朝・夕)(TM群)、8週間両眼に点眼する二重盲検比較試験を実施した。

眼圧下降効果の有効以上の有効率は、LV群81.7%(94/115例)、TM群80.5%(91/113例)であった。ハンディキャップ方式( $\Delta=0.1$ )で両群間の同等性が検証された( $P=0.0144$ 、90%信頼区間： $-0.0731\sim0.0973$ )。

副作用は115例中5例(4.3%)に認められ、角膜炎3例(2.6%)、結膜充血1例(0.9%)、結膜浮腫1例(0.9%)、眼瞼発赤1例(0.9%)、顔面紅斑1例(0.9%)であった。

[0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を対照とした国内第Ⅲ相比較試験] 3)

0.25%チモロールマレイン酸塩点眼液等で十分な効果が得られなかったか、又は得られないと考えられ、かつ0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液1日2回点眼で眼圧がコントロールされている原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の患者92例を対象とした。0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液の点眼を中止後にwashout期間を設けずに0.5%レボブノロール塩酸塩点眼液 (LV群)、又は0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液 (TM群) を1回1滴、1日2回 (朝・夕)、12週間両眼に点眼する二重盲検比較試験を実施した。

点眼終了時の眼圧について、ハンディキャップ方式 ( $\Delta=0.05$ 、 $0.9\text{mmHg}$ ) で両群間の同等性が検証された ( $P=0.013$ 、90%信頼区間 (mmHg) :  $-0.6711\sim0.5823$ )。「コントロール可」とされた症例は、LV群95.6% (43/45例)、TM群97.8% (44/45例) であり、眼圧コントロールに有意な差は認められなかった ( $P=1.000$ 、Fisherの直接確率法)。

副作用は46例中2例 (4.3%) に認められ、しみる1例 (2.2%)、徐脈1例 (2.2%) であった。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 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 (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

該当資料なし

### 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

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

$\beta$  受容体遮断作用のある薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等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

作用部位：眼組織

作用機序：高眼圧症患者におけるトノグラフィー試験において、レボブノロール塩酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆された。<sup>4)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

[眼圧下降作用]

ウサギの水負荷高眼圧<sup>5)</sup>、 $\alpha$ -キモトリプシン誘発高眼圧<sup>5)</sup>、フェニレフリン誘発高眼圧<sup>6)</sup> 及びサル線維柱帯障害高眼圧モデルにおいて、レボブノロール塩酸塩の点眼は眼圧を有意に下降させた。

原発開放隅角緑内障・高眼圧症患者にレボブノロール塩酸塩を単回点眼した場合、瞳孔径にほとんど影響を及ぼすことなく眼圧下降作用を24時間まで持続させた。<sup>7)</sup>

[眼組織血流量増加作用]

健康成人にレボブノロール塩酸塩を単回点眼した場合、視神経乳頭血流量等の有意な増加がみられた。<sup>8)</sup>

[ $\beta$ -受容体遮断作用]

マウス、イヌにレボブノロール塩酸塩を経口又は静脈内投与した場合、イソプロテレノールにより惹起された心拍数の増加は用量依存的に抑制され、レボブノロール塩酸塩の $\beta$ -受容体遮断作用はプロプラノロールより数倍強力であった。<sup>9)</sup> またモルモットの摘出気管及び心房を用いた $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受容体に対する選択性を検討したところ、レボブノロール塩酸塩は両受容体に対し選択性を示さなかった。<sup>5)</sup>

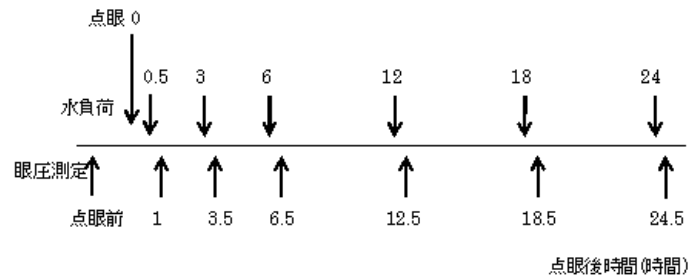
[ $\alpha_1$ -受容体遮断作用]

レボブノロール塩酸塩は $\alpha_1$ 作動薬フェニレフリンによるウサギの摘出毛様体筋の収縮を濃度依存的かつ競合的に抑制した。<sup>6)</sup>

[生物学的同等性試験 (家兎実験的高眼圧モデルに対する効果) ]<sup>10)</sup>

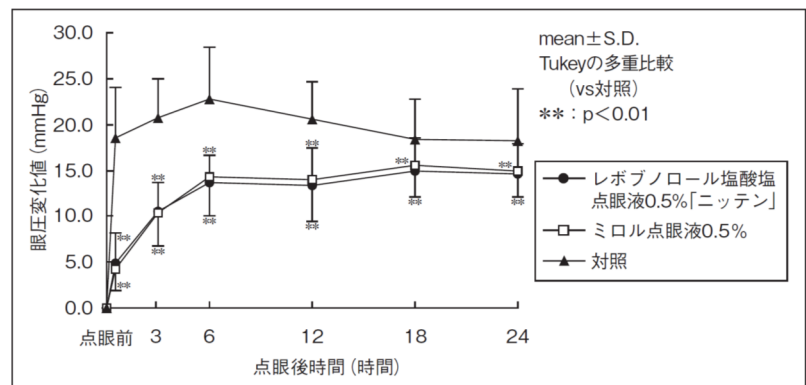
家兎に 37℃に加温した精製水 120mL をカテーテルにより強制経口投与し、実験的高眼圧を惹起した。

家兎の両下眼瞼結膜嚢内に、各薬剤50 $\mu$ Lを以下のスケジュールで点眼、眼圧を測定した。



各群の各眼圧測定時点における点眼前の眼圧値からの平均眼圧変化値をグラフに示した。

レボブノロール塩酸塩点眼液0.5%「ニッテン」およびミロル点眼液0.5%は対照 (本剤の基剤溶液) との間に有意差を認め、レボブノロール塩酸塩点眼液0.5%「ニッテン」とミロル点眼液0.5%の間に有意差は認められず、生物学的同等性が認められた。(Tukeyの多重比較)



### (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

##### 1) 単回投与

0.5%レボブノロール塩酸塩を健康成人 (n=6) の片眼に1滴単回点眼した結果、1及び2時間後の採血ポイントにおいて、血漿中濃度は検出限界 (1.0ng/mL) 未満であった。<sup>11)</sup>

##### 2) 反復投与

0.5%レボブノロール塩酸塩を健康成人 (n=6) の両眼に1日1滴ずつ6日間点眼した結果、全ての採血ポイントにおいて、血漿中濃度は検出限界 (0.5ng/mL) 未満であった。<sup>12)</sup>

#### (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

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

0.5%<sup>14</sup>C-レボブノロール塩酸塩点眼液を白色ウサギに単回点眼したところ、速やかに眼内に移行した。放射能濃度は外眼部組織である結膜、瞬膜及び角膜で点眼後10分に、前眼部組織である房水及び虹彩・毛様体で点眼後30分に最高に達した。<sup>13)</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

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

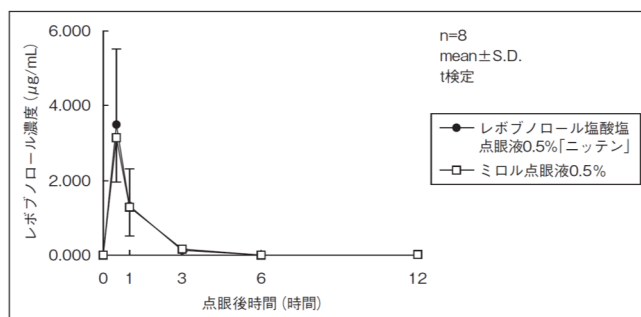
該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

0.5%<sup>14</sup>C-レボブノロール塩酸塩点眼液を白色ウサギに単回点眼した後に前眼部組織で確認された放射能は、点眼後4時間には最高値の10%以下まで減少した。視神経及び硝子体への分布は少なかった。一方、有色ウサギは白色ウサギに比べメラニン含有組織である虹彩・毛様体及び網膜・脈絡膜に高い放射能濃度が認められ、その消失は遅かった。<sup>13)</sup>

[生物学的同等性試験 (家兎眼房水移行性試験)]<sup>15)</sup>

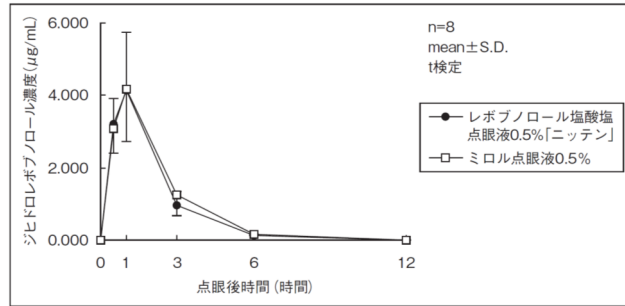
家兎の結膜嚢内にレボブノロール塩酸塩点眼液 0.5%「ニッテン」とミロル点眼液 0.5%をそれぞれ 100 μL 点眼投与して、家兎眼房水中のレボブノロール (未変化体) 濃度及びジヒドロレボブノロール (代謝物) 濃度を測定した結果、いずれもすべての測定時点において両剤に有意差は認められず、生物学的に同等であると判断された。



眼房水中レボブノロール濃度時間曲線下面積 (AUC)

	AUC (μg/mL・hr)
レボブノロール塩酸塩点眼液 0.5%「ニッテン」	3.740
ミロル点眼液 0.5%	3.547





眼房水中ジヒドロレボブノロール濃度時間曲線下面積 (AUC)

	AUC ( $\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$ )
レボブノロール塩酸塩 点眼液 0.5% 「ニッテン」	9.802
ミロル点眼液 0.5%	10.612

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

健康成人の両眼に0.5%レボブノロール塩酸塩を1日1滴ずつ6日間点眼し、初回点眼以降最終点眼後48時間までの総点眼量に対する累積尿中排泄率は5.5%であった。<sup>12)</sup>

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

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 気管支喘息又はその既往歴のある患者、気管支痙攣又は重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者 [喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。] [11.1.2 参照]

2.3 コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（第II、III度）又は心原性ショックのある患者 [これらの症状を増悪させるおそれがある。] [11.1.3 参照]

### 3. 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

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

全身的に吸収される可能性があり、 $\beta$ -遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれるおそれがあるため、留意すること。

### 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

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 うっ血性心不全のある患者

うっ血性心不全の症状を増悪させるおそれがある。[11.1.3参照]

##### 9.1.2 コントロール不十分な糖尿病患者

低血糖症の徴候や症状をマスクするおそれがある。

##### 9.1.3 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者

アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。

##### 9.1.4 甲状腺中毒症の疑いのある患者

ある種の甲状腺機能亢進症の臨床的徴候（例えば頻脈）をマスクするおそれがある。

#### (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。[15.2 参照]

(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。

(7) 小児等

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

**9.8 高齢者**

一般に生理機能が低下していることが多い。

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ジピペフリン塩酸塩	散瞳が起こる可能性がある。	機序不明
カテコールアミン枯渇剤 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、 $\beta$ -遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
$\beta$ -遮断剤(全身投与) アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メプロロール等	眼内圧あるいは $\beta$ -遮断剤の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン等	房室伝導時間を更に延長することがある。	相加的に作用を増強する可能性がある。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
フェノチアジン関連化合物 クロルプロマジン等	血圧降下を引き起こす可能性がある。	代謝を阻害する。

## 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

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 眼類天疱瘡（頻度不明）

結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。

###### 11.1.2 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全、喘息発作（いずれも頻度不明）

$\beta$ -受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがある。[2.2参照]

###### 11.1.3 心ブロック、うっ血性心不全、心停止（いずれも頻度不明）

$\beta$ -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、心ブロック、うっ血性心不全、心停止があらわれることがある。[2.3、9.1.1参照]

###### 11.1.4 脳虚血、脳血管障害（いずれも頻度不明）

###### 11.1.5 失神（頻度不明）

###### 11.1.6 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満
眼	しみる、眼痛、角膜炎、結膜充血、眼瞼炎、霧視、そう痒感、眼瞼発赤
循環器	徐脈、右脚ブロック
精神神経系	頭痛、めまい

## 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。
- ・点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 アレルギー性結膜炎等に罹患している患者に対する使用経験は少なく、安全性は確立していない。
- 15.1.2 本剤の添加物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。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ウサギ催奇形性試験において、臨床用量の200倍又は700倍に相当する量を投与すると、胎児毒性（吸収胚数の増加が確認される）が認められた。[9.5 参照]

## 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  
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験  
該当資料なし
- (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  
該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験  
眼粘膜刺激性試験<sup>14)</sup>  
レボブノロール塩酸塩点眼液 0.5%「ニッテン」をウサギに1回  
50 $\mu$ L、1日2回、7日間連日点眼投与した結果、前眼部におい  
て刺激性を示唆する変化は認められなかった。
- (7) その他の特殊毒性  
該当資料なし

## 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	<b>20. 取扱い上の注意</b> 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：無 くすりのしおり：有 その他の患者向け資材：無
6. 同一成分・同効薬	同一成分：レボブノロール塩酸塩 PF 点眼液 0.5%「日点」 (ロートニッテン) 同 効 薬：ラタノプロスト、タフルプロスト、トラボプロスト、 ビマトプロスト、イソプロピル ウノプロストン、 チモロールマレイン酸塩、カルテオロール塩酸塩、 ベタキシロール塩酸塩、ニプラジロール、 ピロカルピン塩酸塩等
7. 国際誕生年月日	1985年1月2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	製造販売承認年月日：2008年3月14日 承認番号：22000AMX01068000 薬価基準収載年月日：2008年7月4日 販 売 開 始 年 月：2008年7月8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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名：レボブノロール塩酸塩点眼液0.5%「ニッテン」

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
1319744Q1038	1319744Q1038	118798401	620008278

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) ロートニッテンファーマ株式会社 社内資料〔安定性試験〕
- 2) 臨床試験成績のまとめ（ミロル点眼液 0.5%：2000年7月3日承認、申請資料概要ト. I.4）
- 3) 臨床試験成績のまとめ（ミロル点眼液 0.5%：2000年7月3日承認、申請資料概要ト. I.5）
- 4) Yablonsky M. E. et al. : Exp. Eye Res. 1987 ; 44 : 49-54
- 5) 健入徳栄 他：あたらしい眼科. 1993 ; 10 : 1239-1246
- 6) 光岡康広 他：あたらしい眼科. 1997 ; 14 : 801-806
- 7) 山本哲也 他：あたらしい眼科. 1997 ; 14 : 1119-1125
- 8) 小笠原博宣 他：日眼会誌. 1999 ; 103 : 544-550
- 9)  $\beta$  受容体遮断作用（ミロル点眼液 0.5%：2000年7月3日承認、申請資料概要ホ. I.3）
- 10) ロートニッテンファーマ株式会社 社内資料〔生物学的同等性試験II〕
- 11) 恩田鋭治 他：臨床医報. 1997 ; 13:2533-2544
- 12) 恩田鋭治 他：臨床医報. 1997 ; 13 : 2545-2557
- 13) 伊澤成 他：あたらしい眼科. 1997 ; 14 : 287-297
- 15) ロートニッテンファーマ株式会社 社内資料〔生物学的同等性試験I〕
- 14) ロートニッテンファーマ株式会社 社内資料〔眼粘膜刺激性試験〕

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 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 該当しない

### XⅢ. 備考

- |   |  |
|---|--|
| 1. 調剤・服薬支援に際して<br>臨床判断を行うに<br>あたっての参考情報 | (1) 粉碎<br>該当しない<br>(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<br>該当しない |
| 2. その他の関連資料                             | 該当資料なし   |

N00446