

医薬品インタビューフォーム

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

ドライアイ治療剤（ムチン産生促進剤）

ムコスタ®点眼液UD2%

レバミピド懸濁点眼液

Mucosta® ophthalmic suspension UD2%

剤形	水性懸濁点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1mL 中レバミピド 20mg
一般名	和名：レバミピド（JAN） 洋名：Rebamipide（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：2011年 9月26日 薬価基準収載年月日：2011年 11月25日 販売開始年月日：2012年 1月5日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

本 I F は 2023 年 3 月改訂の添付文書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。

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―

(2020年4月改訂)

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、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

I F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。I F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・表現には薬機法の広告規則や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、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。

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	4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………18
2. 薬理作用……………18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………22
2. 薬物速度論的パラメータ……………22
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………23
4. 吸収……………23
5. 分布……………23
6. 代謝……………23
7. 排泄……………24
8. トランスポーターに関する情報……………24
9. 透析等による除去率……………24
10. 特定の背景を有する患者……………24
11. その他……………25

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……………26
2. 禁忌内容とその理由……………26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………26
5. 重要な基本的注意とその理由……………26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………26
7. 相互作用……………27
8. 副作用……………28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………29
10. 過量投与……………29
11. 適用上の注意……………30
12. その他の注意……………30

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………31
2. 毒性試験……………31

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………33
2. 有効期間……………33
3. 包装状態での貯法……………33
4. 取扱い上の注意……………33
5. 患者向け資材……………33
6. 同一成分・同効薬……………33
7. 国際誕生年月日……………33
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……………33

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	33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
11. 再審査期間	33
12. 投薬期間制限に関する情報	33
13. 各種コード	34
14. 保険給付上の注意	34

XI. 文献

1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	36

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37

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	38
2. その他の関連資料	38

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ムコスタ点眼液UD2%の有効成分であるレバミピドは、大塚製薬で合成・開発されたキノリノン誘導体である。薬理作用として胃粘液（ムチン）増加作用があり、1990年に「ムコスタ錠100」として製造承認を取得して以来、胃炎・胃潰瘍治療剤として臨床の場で広く使用されている。

ドライアイは、様々な要因による涙液及び角結膜上皮の慢性疾患であり、眼不快感や視機能異常を伴う疾患である¹⁾。近年、VDT作業の増加や室内環境の変化によりドライアイ患者数は増加しているが、現在のところ、根本的治療法は無く、新たな薬理作用で涙液を安定化させるドライアイ治療薬が求められていた。

ドライアイは、角膜及び結膜上皮の障害により眼表面のムチン量が減少し、水層を安定化させる機能が障害される。また、この涙液の不安定化が更なる角結膜上皮障害をもたらすと考えられている²⁾。

レバミピドは、薬理作用として胃粘液（ムチン）増加作用を有していることから、眼ムチンに対する作用について検討したところ、非臨床試験において、ムチンを産生する結膜ゴブレット細胞数の増加作用、角膜及び結膜ムチンの増加作用が確認されたことから新たなドライアイ治療剤として開発に着手した。その結果、臨床試験において、角膜上皮障害改善効果、結膜上皮障害改善効果とともに自覚症状改善効果が示され、長期試験により有効性の維持、安全性が確認された。これらの成績を基に、2011年9月に「ドライアイ」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- ① 角結膜上皮障害を改善する。(9～17頁参照)
- ② 異物感・眼痛等の自覚症状を改善する。(10～15頁参照)
- ③ 涙液層破壊時間（BUT）を延長させる。(12～15頁参照)
- ④ ムチン産生促進作用とゴブレット細胞数の増加作用を併せ持つ(18～19頁参照)。
- ⑤ 重大な副作用として、涙道閉塞、涙嚢炎が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

ユニットドーズ（1回使用タイプ）の製剤であり、保存剤を含有していない。

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
医薬品リスク管理計画 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

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ムコスタ点眼液 UD2%

(2) 洋名

Mucosta ophthalmic suspension UD2%

(3) 名称の由来

Mucosal + stabilizer

(粘膜) (安定化)

Gastric Mucosal Prostaglandin Inducer
(胃) (粘膜) (プロスタグランジン) (誘導物質)

UD は Unit Dose の略である。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

レバミピド (JAN)

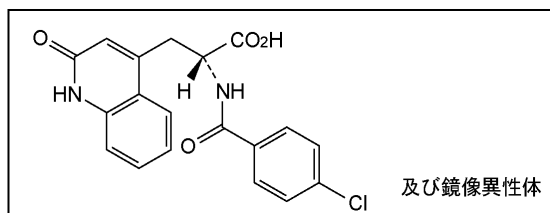
(2) 洋名 (命名法)

Rebamipide (JAN、INN)

(3) ステム (s t e m)

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{19}H_{15}ClN_2O_4$

分子量 : 370.79

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(2*R,S*)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-oxo-1, 2-dihydroquinolin-4-yl)propanoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OPC-12759E (治験番号)

なお、一般名としてプロアミピド (proamipide) が使用されたことがある。

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末であり、味は苦い。

(2) 溶解性

本品は、*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

〔溶解性 (25℃)〕

溶媒	溶解度 (g/mL)
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1.42×10^{-1}
メタノール	1.0×10^{-3}
エタノール (99.5)	6.4×10^{-4}
水	6×10^{-6}

(3) 吸湿性

〔相対湿度とレバミピドの水分の関係 (37℃)〕

相対湿度 (%)	重量増加率 (%)
12	0.9
21	1.3
43	1.7
62	1.9
96	2.1

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 291℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.3 (25℃)

(6) 分配係数

〔Britton-Robinson 緩衝液に対するクロロホルム及びオクタノールの分配係数 (25℃)〕

pH	2.0	4.0	7.0	10.0	12.0
クロロホルム/緩衝液	0.69	0.07	<0.001	<0.001	<0.001
オクタノール/緩衝液	423	38	0.60	0.19	0.17

(7) その他の主な示性値

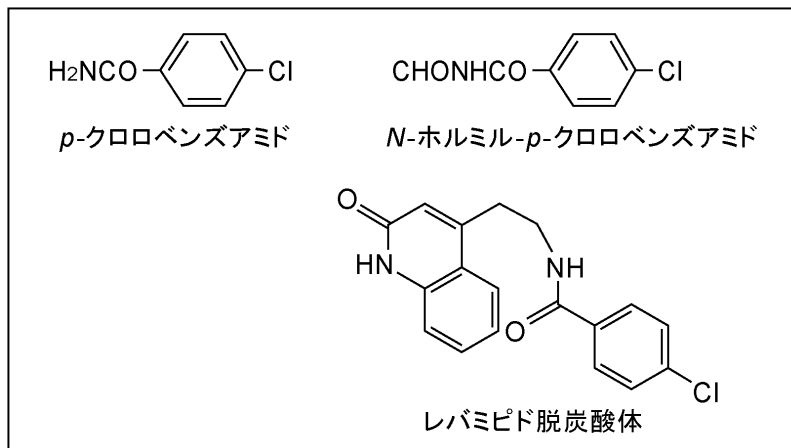
旋光性：なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃ 65%RH	四重袋 (ポリエチレン袋/アルミラミネート袋二重/ポリエチレン袋) /ダンボール箱	60 箇月	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	同上	6 箇月	変化なし
苛酷試験	温度	褐色ガラス瓶 (開放)	1 箇月	変化なし
	湿度		3 箇月	変化なし
	温湿度		1 箇月	変化なし
	光	白色蛍光ランプ/近紫外蛍光ランプ (9,000 lx)	ガラスシャーレ (開放)	200 時間

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、含量、水分、溶状等

日光下（シャーレ開放）保存にて生成した分解物は次の3種である。4週後の生成量は合計で0.43%であった。



〔強制分解における生成物〕

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験法〕

日局「レバミピド」による。

〔定量法〕

日局「レバミピド」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

点眼剤〔ユニットドーズ（1回使用タイプ）の製剤〕

(2) 製剤の外観及び性状

規格：1mL 中レバミピド 20mg 含有

性状：白色の無菌水性懸濁点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.5～6.5

浸透圧比：0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

(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：1mL 中レバミピド 20mg

添加剤：ポリビニルアルコール（部分けん化物）、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム〔等張化剤〕、塩化カリウム〔等張化剤〕、塩酸〔pH 調整剤〕、水酸化ナトリウム〔pH 調整剤〕、精製水

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

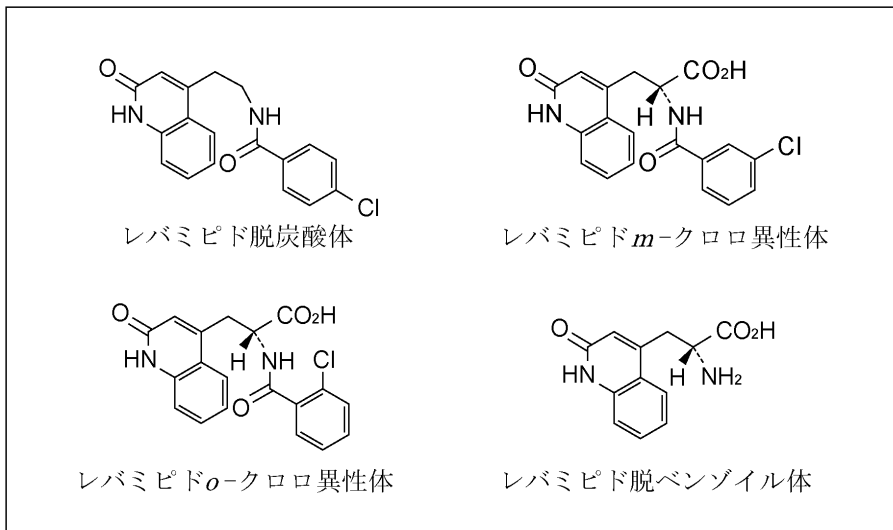
3. 添付溶解液の組成及び容量

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



6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	30℃ 35%RH	ポリエチレン点眼容器/ アルミピロー包装 (正置)	36 箇月	変化なし	
加速試験	40℃ 20%RH	ポリエチレン点眼容器/ アルミピロー包装 (正置)	6 箇月	変化なし	
苛 酷 試 験	温度	60℃	ポリエチレン点眼容器/ アルミピロー包装 (正置)	3 箇月	pH の低下 (2 箇月後は規 格内、3 箇月後は規格外)
		ポリエチレン点眼容器 (正置) ^{a)}	2 週間	水分損失 (1週後4.6%、 2週後9.1%)	
	5℃	ポリエチレン点眼容器/ アルミピロー包装 (正置)	6 箇月	変化なし	
	湿度	25℃ 40%RH	ポリエチレン点眼容器 (正置) ^{a)}	3 箇月	変化なし
	温湿度	40℃ 20%RH	ポリエチレン点眼容器 (正置) ^{a)}	3 箇月	水分損失 (2 箇月後 6.5%、3 箇月後 9.7%)
使 用 時 試 験	光	白色蛍光ランプ/近紫外 蛍光ランプ (3,000 lx、50 μW/cm ²)	ポリエチレン点眼容器 (水平置)	400 時間	外観の変化 (200 時間後 は規格内、400 時間後に 淡黄白色に変化)、類縁 物質の増加 (50 時間後は 規格内、100 時間後に規 格外)
		30℃ 35% RH	ポリエチレン点眼容器 (正置)	3 箇月	変化なし
	25℃ 60% RH	ポリエチレン点眼容器 (正置)	6 箇月	変化なし	

正置：点眼口を上に向けて保存、水平置：容器を水平に置いて保存

測定項目：性状、確認試験*、pH、不溶性微粒子、無菌**、含量等

*：長期保存試験、加速試験、苛酷試験（高温、光）及び使用時試験で実施

**：長期保存試験、加速試験及び使用時試験で実施

a) 質量変化試験のみ実施

アルミピロー開封後は遮光して保存すること。

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）

ムコスタ点眼液 UD2%の配合変化試験結果は「XIII. 2. その他の関連資料」の項に記載。

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

ポリエチレン点眼容器：0.35mL×112本（28本×4）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミピロー：ポリエチレン、アルミ箔

点眼容器：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

ドライアイ

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者に使用すること。

(解説)

診断基準により診断された症例が対象であるため記載した。

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4回点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第Ⅲ相検証試験及び長期投与試験の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

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

試験の種類 (実施地域)	対象 (症例数)	概要	評価資料◎ 参考資料○	引用文献 番号
第Ⅰ相 単回投与試験 (日本)	健康成人男性 (24例)	安全性及び薬物動態の検討(単回、0.5、1、2%) 無作為化単盲検、プラセボ対照	◎	3
第Ⅰ相 反復投与試験 (日本)	健康成人男性 (12例)	安全性及び薬物動態の検討(1日4回14日間、 2%) 無作為化単盲検、プラセボ対照	◎	4
第Ⅱ相試験 (日本)	ドライアイ患者 (290例)	有効性の用量反応性の検討(1日4回12週間、 0.5、1、2%) 無作為化二重盲検、プラセボ対照	◎	5
後期第Ⅱ相試験 (日本)	ドライアイ患者 (308例)	有効性の用量反応性の検討(1日4回4週間、1、 2%) 無作為化二重盲検、プラセボ対照	◎	6、7
第Ⅲ相検証試験 (日本)	ドライアイ患者 (188例)	有効性の検証(1日4回4週間、2%) 無作為化、実薬*対照	◎	8
長期投与試験 (日本)	ドライアイ患者 (154例)	安全性及び有効性の検討(1日4回52週間、 2%) オープン、単用量	◎	9

* : 0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液

(2) 臨床薬理試験

① 第Ⅰ相単回投与試験

健康成人男性を対象に、0.5%、1%及び2%レバミピド点眼液を両眼に1滴単回点眼した(各点眼群6、低用量から順に安全性を確認した後に次の用量に移行した)。その結果、有害事象は、0.5%レバミピド点眼群16.7%(1/6例)、1%レバミピド点眼群33.3%(2/6例)、2%レバミピド点眼群33.3%(2/6例)にみられた。最も多く発現した有害事象は味覚異常(苦味)であり、0.5%、1%

及び2%レバミピド点眼群で、それぞれ16.7% (1/6例)、33.3% (2/6例) 及び33.3% (2/6例) であった。眼における有害事象として1%レバミピド点眼群で眼そう痒症が16.7% (1/6例) にみられた。発現した有害事象の治験薬との因果関係はすべて「関連あり」と判定されたが、いずれも重症度は軽度であり、無処置にて発現後1時間以内に回復した。臨床検査、バイタルサイン、生体顕微鏡検査、眼圧、瞳孔径、視力及び眼底検査については、臨床的に有意な異常や変化は認められなかった³⁾。

東純一：社内資料(単回点眼試験). 2004.

② 第I相反復投与試験

健康成人男性を対象に、2%レバミピド点眼液を両眼に1回1滴、1日4回、14日間点眼した(2%レバミピド点眼群6例)。その結果、有害事象は認められず、臨床検査、バイタルサイン、生体顕微鏡検査、眼圧、瞳孔径、視力及び眼底検査については、臨床的に有意な異常や変化は認められなかった⁴⁾。

東純一：社内資料(反復点眼試験). 2005.

(3) 用量反応探索試験

① 探索試験⁵⁾

目的	ドライアイ患者に0.5%、1%及び2%レバミピド点眼液又はプラセボを1日4回12週間点眼し、ドライアイに対する有効性の用量反応性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間試験
対象	ドライアイ患者 (投与例数：プラセボ群 72例、0.5%群 72例、1%群 72例、2%群 74例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング開始時検査において、ドライアイに関連した眼の自覚症状の発現が20カ月以上前であり、通常のドライアイ治療(人工涙液の点眼など)にもかかわらず十分な効果が得られていない者。 ・スクリーニング開始時検査と点眼開始時検査において、主訴のスコアが2以上。 ・スクリーニング開始時検査と点眼開始時検査において、片眼でも可とするが同一眼で下記3項目すべて合致 <ul style="list-style-type: none"> 1) フルオレセイン角膜染色のスコアが4以上 2) リサミングリーン結膜染色のスコアが5以上 3) 無麻酔下シルマーテスト(5分値)が7mm以下
投与方法・投与期間	両眼に1回1滴(約50μL)、1日4回(約4~5時間ごと)12週間点眼した。
評価項目	1. 有効性 <ul style="list-style-type: none"> (1) 主要評価項目： <ul style="list-style-type: none"> 1) 他覚所見：フルオレセイン角膜染色 2) 自覚症状：主訴 (2) 副次的評価項目： <ul style="list-style-type: none"> 1) 他覚所見：リサミングリーン結膜染色、涙液層破壊時間、シルマーテスト 2) 自覚症状：ドライアイ関連眼症状(異物感、乾燥感、羞明、眼痛及び霧視)、人工涙液の使用頻度、患者の印象 2. 安全性 有害事象、身体的徴候及び症状、眼圧、視力、外眼部検査、生体顕微鏡検査、眼底検査及び臨床検査 3. 薬物動態 血漿中レバミピド濃度

<結果>

【有効性】

主要評価項目であるフルオレセイン角膜染色及び主訴で用量反応性はみられなかった。涙点プラグの挿入あるいは涙点閉鎖術がなく、評価対象眼の点眼開始時のシルマーテストが5mm以下の症例(プラセボ群54例、0.5%群58例、1%群55例及び2%群51例)を対象に探索的解析を行った結果、フルオレセイン角膜染色において、1%レバミピド点眼群は評価期間を通じて最も良い改善を示し、プラセボ点眼群と比較して4週後(P=0.012, Dunnett's t-test) 及び12週後(P=0.020, Dunnett's t-test) で有意な改善がみられた。また、リサミングリーン結膜染色の12

週後又は中止時の変化量では、用量反応性が認められた ($P = 0.030$, 対比による用量反応性の検討)。更に、1%レバミピド点眼群の変化量にプラセボ点眼群と比較して4週後で有意な改善 ($P = 0.008$, Dunnett's t-test) がみられ、この改善はそれ以降も維持された。2%レバミピド点眼群では、12週後でプラセボ点眼群と比較して有意な改善 ($P = 0.029$, Dunnett's t-test) がみられた。0.5%レバミピド点眼群では、プラセボ点眼群と比較してすべての評価項目で改善はみられなかったことから、0.5%濃度の効果は1%及び2%濃度の効果よりも低いと考えられた。

【安全性】

副作用は、プラセボ点眼群、0.5%、1%及び2%レバミピド点眼群でそれぞれ、16.7% (12/72例)、27.8% (20/72例)、33.3% (24/72例) 及び41.9% (31/74例) であった。最も発現率の高い副作用は味覚異常であり、プラセボ点眼群、0.5%、1%及び2%レバミピド点眼群で、それぞれ1.4% (1/72例)、15.3% (11/72例)、20.8% (15/72例) 及び25.7% (19/74例) であった。味覚異常は、用量が増えるに従い発現症例も増加したが、すべて軽度で回復した。副作用を重症度別にみると、軽度が23.8% (69/290例)、中等度が5.9% (17/290例) 及び高度が0.3% (1/290例) であり、中等度以上の副作用はすべて実薬点眼群でみられたが、すべて回復した。

田川義継：社内資料(第II相試験). 2007.

② 無作為化並行用量反応試験^{6,7)}

目的	ドライアイ患者を対象とし、1%及び2%レバミピド点眼液又はプラセボを1日4回4週間点眼し、ドライアイに対する有効性の用量反応性を検討する。
デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間試験
対象	ドライアイ患者 (投与例数：プラセボ群 103例、1%群 103例、2%群 102例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング開始時検査において、ドライアイに関連した眼の自覚症状の発現が20カ月以上前であり、通常のドライアイ治療(人工涙液の点眼など)にもかかわらず十分な効果が得られていない者。 ・スクリーニング開始時検査と点眼開始時検査において、ドライアイ関連眼症状のいずれかのスコアが2以上の患者。 ・スクリーニング開始時検査と点眼開始時検査において、片眼でも可とするが同一眼で下記3項目すべて合致 <ol style="list-style-type: none"> 1) フルオレセイン角膜染色のスコアが4以上 2) リサミングリーン結膜染色のスコアが5以上 3) 無麻酔下シルマーテスト(5分値)が5mm以下
投与方法・投与期間	治験薬は、両眼に1回1滴(約50 μ L)、1日4回(約4~5時間ごと)4週間点眼した。
評価項目・評価基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 有効性 <ol style="list-style-type: none"> (1) 主要評価項目： 他覚所見：フルオレセイン角膜染色 (2) 副次的評価項目： <ol style="list-style-type: none"> 1) 他覚所見：リサミングリーン結膜染色、涙液層破壊時間、シルマーテスト 2) 自覚症状：ドライアイ関連眼症状(異物感、乾燥感、羞明、眼痛及び霧視)、患者の印象 2. 安全性 有害事象、身体的徴候及び症状、眼圧、視力、外眼部検査、生体顕微鏡検査、眼底検査、臨床検査

<結果>

【有効性】

主要評価項目のフルオレセイン角膜染色及び副次的評価項目のリサミングリーン結膜染色、涙液層破壊時間、ドライアイ関連眼症状(5症状)で用量反応性が認められた。さらに、フルオレセイン角膜染色、リサミングリーン結膜染色、涙液層破壊時間、ドライアイ関連眼症状(1%レバミピド点眼群は羞明を除く4症状、2%レバミピド点眼群は全5症状)において、1%及び2%レバミピド点眼群の4週後又は中止時の変化量は、プラセボ点眼群と比較して有意な改善を示した。また、フルオレセイン角膜染色の点眼開始時スコアを、4~6、7~9及び10~15の3層に分類し、各層におけるレバミピド点眼群の4週後又は中止時の変化量を比較したところ、10~15

の層では、2%レバミピド点眼群の変化量の平均値（-5.9）は1%レバミピド点眼群の変化量の平均値（-4.8）を上回った。

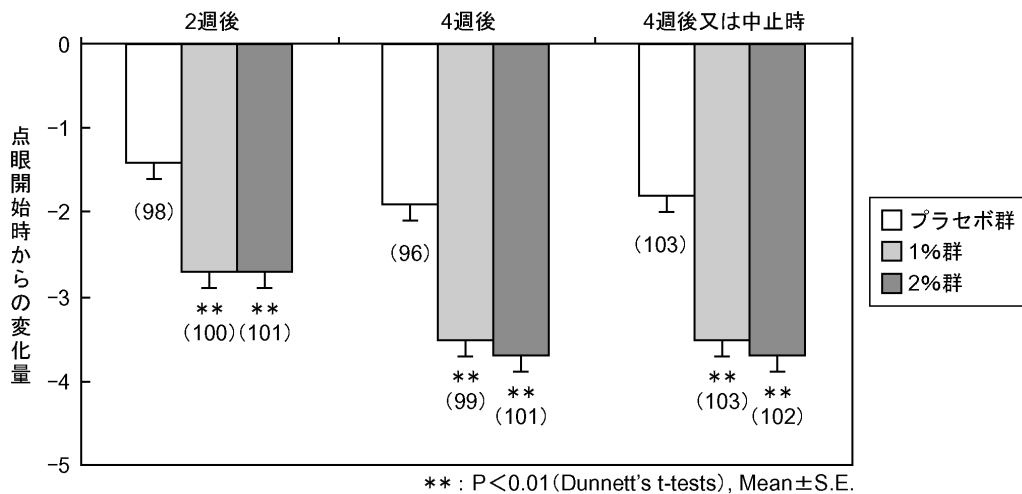
〔成績〕

		プラセボ	1%群	2%群
フルオレセイン角膜染色		-1.8±0.2 (103)	-3.5±0.2 (103)	-3.7±0.2 (102)
			<0.001	<0.001
			<0.001	
リサミングリーン結膜染色		-1.9±0.3 (103)	-4.0±0.3 (103)	-4.5±0.3 (102)
			<0.001	<0.001
			<0.001	
涙液層破壊時間		0.19±0.19 (103)	0.69±0.10 (103)	0.74±0.17 (102)
			0.046	0.028
			0.015	
シルマーテスト		0.5±0.2 (103)	1.0±0.3 (103)	0.9±0.3 (102)
			0.406	0.587
			0.383	
ドライアイ 関連眼症状	異物感	-0.8±0.1 (79)	-1.3±0.1 (77)	-1.3±0.1 (68)
			<0.001	0.001
			<0.001	
	眼 痛	-0.6±0.1 (46)	-1.4±0.1 (49)	-1.4±0.1 (48)
			<0.001	<0.001
			<0.001	
	乾燥感	-0.8±0.1 (93)	-1.5±0.1 (93)	-1.4±0.1 (98)
			<0.001	<0.001
			<0.001	
	羞 明	-0.6±0.1 (58)	-0.9±0.1 (60)	-1.0±0.1 (55)
			0.072	0.025
			0.013	
霧 視	-0.5±0.1 (55)	-0.9±0.1 (52)	-1.0±0.1 (54)	
		0.019	0.009	
		0.004		

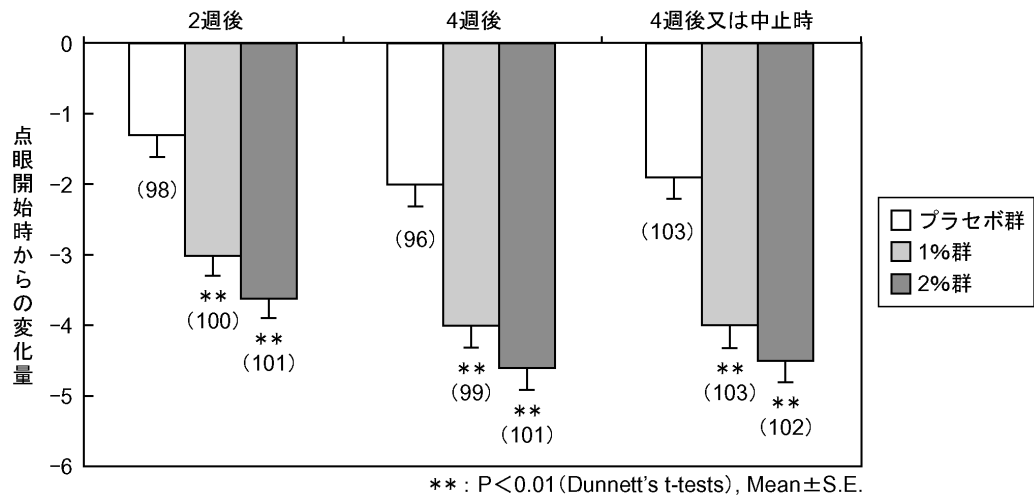
上段は4週後又は中止時の変化量の平均値±標準誤差（例数）

中段はP値（プラセボとの比較 Dunnett's t-test）

下段はP値（対比による用量反応性の検討）



〔フルオレセイン角膜染色スコアの変化量〕



〔リサミングリーン結膜染色スコアの変化量〕

【安全性】

副作用は、プラセボ点眼群、1%及び2%レバミピド点眼群でそれぞれ、7.8% (8/103 例)、17.5% (18/103 例) 及び 18.6% (19/102 例) であった。副作用では、味覚異常が最も発現頻度が高く、プラセボ点眼群、1%及び2%レバミピド点眼群でそれぞれ、1.0% (1/103 例)、13.6% (14/103 例) 及び 15.7% (16/102 例) と実薬点眼群で多くみられたが、すべて軽度で回復した。更に、すべての眼障害の副作用も、軽快あるいは回復が確認された。中等度の副作用が、プラセボ点眼群 1 例 (喘息)、1%レバミピド点眼群 1 例 (眼瞼そう痒症) 及び 2%レバミピド点眼群 3 例 (気管支炎、尿中ブドウ糖陽性及び白血球数減少が各 1 例) にみられたが、これら以外の副作用はすべて軽度であった。

佐渡一成：社内資料(後期第Ⅱ相試験)．2008.
Kinoshita,S. et al.: Ophthalmology. 2012; 119(12): 2471-2478.

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験⁸⁾

目的	ドライアイ患者を対象とし、2%レバミピド点眼液の有効性について、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液と比較して、フルオレセイン角膜染色での非劣性並びにリサミングリーン結膜染色での優越性を検証する。
デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為、並行群間比較試験
対象	ドライアイ患者 (「2006年ドライアイ診断基準」を満たした患者) (投与例数：0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 95 例、2%レバミピド点眼液 93 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング開始時検査において、ドライアイに関連した眼の自覚症状の発現が 20 カ月以上前であり、通常のドライアイ治療 (人工涙液の点眼など) にもかかわらず十分な効果が得られていない者。 スクリーニング開始時検査と点眼開始時検査において、ドライアイ関連眼症状のいずれかのスコアが 2 以上の患者。 スクリーニング開始時検査と点眼開始時検査において、片眼でも可とするが同一眼で下記 3 項目すべて合致 <ol style="list-style-type: none"> フルオレセイン角膜染色のスコアが 4 以上 リサミングリーン結膜染色のスコアが 5 以上 無麻酔下シルマーテスト (5 分値) が 5 mm 以下
投与方法・投与期間	2%レバミピド点眼液は、両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回 (朝、昼、夕、就寝前で約 4～5 時間ごと) 4 週間点眼した。 0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は、両眼に 1 回 1 滴、1 日 6 回 (2～3 時間ごと) 4 週間点眼した。

評価項目・ 評価基準	1. 有効性 (1) 主要評価項目 フルオレセイン角膜染色、リサミングリーン結膜染色 (2) 副次的評価項目 1) 他覚所見 シルマーテスト、涙液層破壊時間 2) 自覚症状 ドライアイ関連眼症状（異物感、乾燥感、羞明、眼痛及び霧視）、患者の印象 2. 安全性 有害事象、身体的徴候及び症状、眼圧、視力、外眼部検査、生体顕微鏡検査、眼底検査及び臨床検査
---------------	--

<結果>

【有効性】

フルオレセイン角膜染色において、4週後又は中止時の変化量の群間差(平均値の差の点推定値)は-0.9、その95%信頼区間は-1.47~-0.24であり、95%信頼区間の上限が非劣性マージンの0.4を下回っていることから本剤の対照薬に対する非劣性が検証された。また、リサミングリーン結膜染色において、本剤の4週後又は中止時の変化量は、対照薬と比較して有意な改善を示し(P<0.001, t-test)本剤の対照薬に対する優越性が検証された(フルオレセイン角膜染色及びリサミングリーン結膜染色の変化量:「(2)臨床効果 ②第Ⅲ相検証試験」の項の図を参照)。また、ドライアイ関連眼症状(異物感及び眼痛)スコアにおいて、本剤の4週後又は中止時の変化量は、対照薬と比較して有意な改善を示した(異物感:P=0.004、眼痛:P=0.014 t-test)。

〔フルオレセイン角膜染色の非劣性の解析〕

	対照薬	本剤
4週後又は中止時の変化量の 平均値±標準誤差(例数)	-2.9±0.2(95)	-3.7±0.3(93)
群間差(95%信頼区間)	-0.9 (-1.47 ~ -0.24)	

〔成績〕

症状		対照薬	本剤
フルオレセイン角膜染色		-2.9±0.2(95)	-3.7±0.3(93)
		0.006	
リサミングリーン結膜染色		-2.4±0.3(95)	-4.5±0.3(93)
		<0.001	
涙液層破壊時間		0.58±0.12(95)	0.80±0.13(93)
		0.218	
シルマーテスト		1.0±0.3(95)	0.5±0.2(93)
		0.229	
ドライアイ 関連眼症状	異物感	-1.0±0.1(68)	-1.4±0.1(69)
		0.004	
	眼 痛	-1.0±0.1(58)	-1.5±0.1(50)
		0.014	
	乾燥感	-1.2±0.1(87)	-1.4±0.1(76)
	0.139		
	羞 明	-0.8±0.1(53)	-1.1±0.1(62)
		0.127	
	霧 視	-0.9±0.1(55)	-1.1±0.1(53)
		0.242	

上段は4週後又は中止時の変化量の平均値±標準誤差(例数)

下段はP値(本剤と対照薬の群間比較 t-test)

【安全性】

副作用は、本剤及び対照薬でそれぞれ、16.1% (15/93 例) 及び 4.2% (4/95 例) であった。副作用では、味覚異常が最も発現頻度が高く、2%レバミピド点眼群でのみ 9.7% (9/188 例) みられたが、すべて軽度で回復した。更に、すべての眼障害の副作用も軽度で回復した。中等度の副作用が、2%レバミピド点眼群 2 例 (腹部不快感及び白血球数減少が各 1 例) にみられたが、これら以外の副作用はすべて軽度であった。

川北哲也：社内資料(第Ⅲ相試験)．2010.

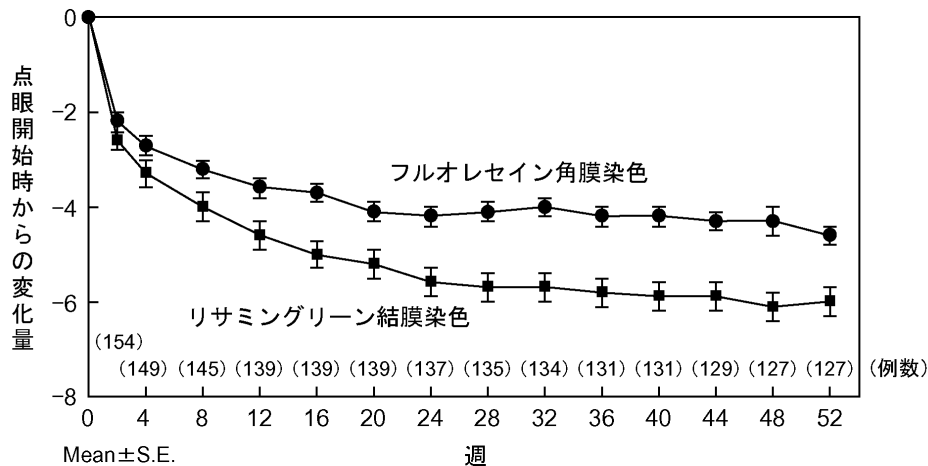
2) 安全性試験⁹⁾

目的	ドライアイ患者を対象とし、2%レバミピド点眼液を 1 日 4 回 52 週間点眼したときの安全性及び有効性を検討する。
デザイン	多施設共同、オープン試験
	ドライアイ患者 (「2006 年ドライアイ診断基準」を満たした患者) (投与例数：2%レバミピド点眼液 154 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング開始時検査において、ドライアイ関連眼症状のいずれかのスコアが 2 以上の患者。 ・スクリーニング開始時検査において、片眼でも可とするが同一眼で下記 3 項目すべて合致 <ul style="list-style-type: none"> 1) フルオレセイン角膜染色のスコアが 3 以上 2) リサミンググリーン結膜染色のスコアが 5 以上 3) 無麻酔下シルマーテスト (5 分値) が 5 mm 以下あるいは涙液層破壊時間が 5 秒以下 ・点眼開始時検査において、フルオレセイン角膜染色のスコアが 3 以上の患者。
投与方法・投与期間	2%レバミピド点眼液を両眼に 1 回 1 滴 (約 50 μL)、1 日 4 回 (朝、昼、夕、就寝前で約 4~5 時間ごと) 52 週間点眼する。
評価項目・評価基準	1. 安全性 有害事象、身体的徴候及び症状、眼圧、視力、外眼部検査、生体顕微鏡検査、眼底検査、臨床検査 2. 有効性 (1) 他覚所見 フルオレセイン角膜染色、リサミンググリーン結膜染色、涙液層破壊時間 (2) 自覚症状 ドライアイ関連眼症状 (異物感、乾燥感、羞明、眼痛及び霧視)

<結果>

【有効性】

2%レバミピド点眼液の点眼により、他覚所見のフルオレセイン角膜染色、リサミンググリーン結膜染色及び涙液層破壊時間、自覚症状のドライアイ関連眼症状 (5 症状) において、2 週後のスコアの平均値は点眼開始時に比べ有意な改善が認められた。また、それらの改善はその後も継続し、4 週後、28 週後及び 52 週後においても有意な改善が認められた。



〔角膜及び結膜染色スコアの変化量〕

【安全性】

副作用は、23.4% (36/154 例) にみられた。最も発現頻度の高い副作用は、味覚異常 13.6% (21/154 例) であり、次いで、霧視 3.2% (5/154 例)、眼刺激 2.6% (4/154 例) であり、すべて回復した。中等度の副作用が、3 例 (潰瘍性角膜炎、視力低下及び味覚異常が各 1 例) にみられたが、これら以外の副作用はすべて軽度であった。

佐渡一成：社内資料 (52 週間長期投与試験) . 2010.

(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)

《使用成績調査》

該当資料なし

《特定使用成績調査 (特別調査)》

特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) を実施した。

【ムコスタ点眼液 UD2% 特定使用成績調査 (長期)】

調査の目的 ドライアイにムコスタ点眼液を使用する症例について、1 年間の観察を行い、使用実態下における安全性及び有効性を検討した。

対象症例数 安全性解析対象症例数：916 例、有効性解析対象症例数：916 例

【結果】

<安全性>

安全性解析対象症例 916 例において、副作用・感染症は 134 例 175 件報告された。副作用・感染症発現症例率は 14.63% であり、承認時の副作用・感染症発現症例率 24.33% (163/670 例) と比較して低かった。主な副作用 (2 件以上) は、味覚異常 85 件、霧視 29 件、アレルギー性結膜炎 6 件、結膜炎、眼瞼炎及び眼痛が各 5 件、眼そう痒症 4 件、悪心 3 件、結膜出血、眼脂及び眼瞼痛が各 2 件であった。承認時と比較して本調査で認められた新たな副作用 (2 件以上) は、結膜出血及び眼瞼痛が各 2 件であった。

<有効性>

効果判定は「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 段階で、担当医師により判定された。その結果、最終評価時の効果判定は、有効 785 例、無効 45 例、判定不能 86 例であり、有効率は 85.7% (785/916 例) であった。

《製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)》

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

① 後期第Ⅱ相試験 (プラセボ点眼液対照無作為化二重盲検群間比較試験)

ドライアイ患者を対象とした後期第Ⅱ相試験において、本剤 (シエーグレン症候群患者 14 例を含む 102 例) は、プラセボ点眼液 (対照薬、シエーグレン症候群患者 17 例を含む 103 例) に比較して、角膜におけるフルオレセイン染色スコア^注及び結膜におけるリサミングリーン染色スコア^注を有意に低下させた⁶⁾。

〔後期第Ⅱ相試験の成績〕

	プラセボ	本 剤
フルオレセイン角膜染色	-1.8±0.2 (103)	-3.7±0.2 (102)
	-1.9 (-2.51 ~ -1.31) ***	
リサミングリーン結膜染色	-1.9±0.3 (103)	-4.5±0.3 (102)
	-2.6 (-3.42 ~ -1.80) ***	

上段は 4 週後又は中止時の変化量の平均値±標準誤差 (例数)

下段は群間差 (95%信頼区間)

*** : P<0.001, Dunnett's t-test

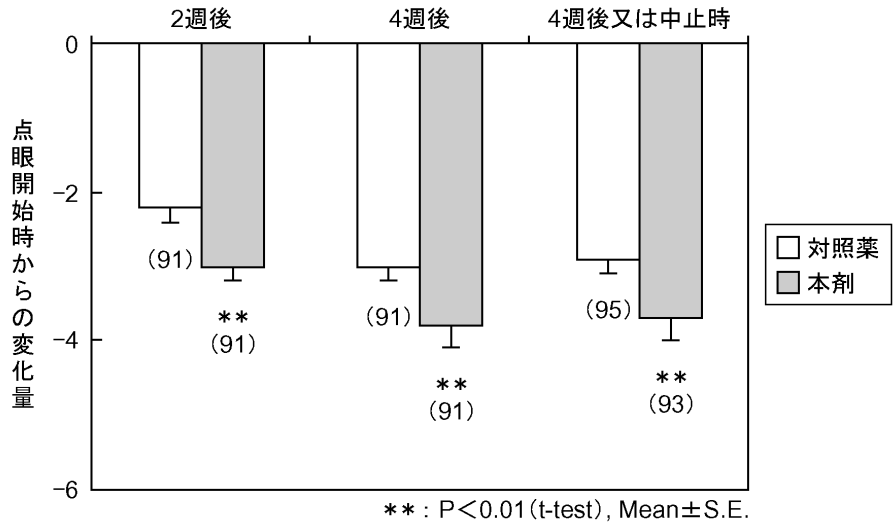
佐渡一成：社内資料 (後期第Ⅱ相試験) . 2008.

② 第Ⅲ相検証試験（0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液対照無作為化群間比較試験）

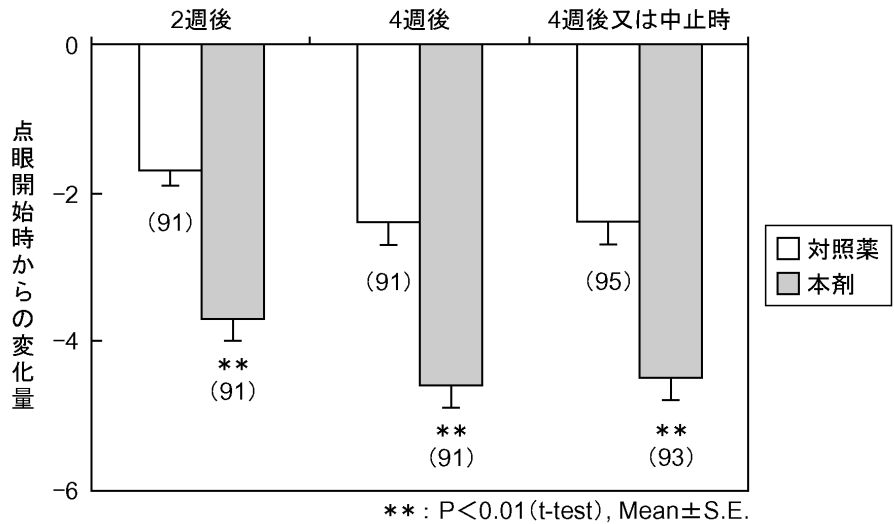
ドライアイ患者を対象に、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を対照薬とした第Ⅲ相検証試験において、本剤（シェーグレン症候群患者 17 例を含む 93 例）と対照薬（シェーグレン症候群患者 17 例を含む 95 例）の角膜におけるフルオレセイン染色スコア^注で非劣性（群間差の 95%信頼区間の上限-0.24 は、非劣性マージン 0.4 を下回った）を示し、結膜におけるリサミンググリーン染色スコア^注で優越性を示した⁸⁾。

〔フルオレセイン角膜染色の非劣性の解析〕

	対照薬	本 剤
4 週後又は中止時の変化量の 平均値±標準誤差（例数）	-2.9±0.2（95）	-3.7±0.3（93）
群間差（95%信頼区間）	-0.9（-1.47 ～ -0.24）	



〔フルオレセイン角膜染色スコアの変化量〕



〔リサミンググリーン結膜染色スコアの変化量〕

川北哲也：社内資料(第Ⅲ相試験). 2010.

③ 長期投与試験（第Ⅲ相試験）

ドライアイ患者（シェーグレン症候群患者 26 例、スティーブンス・ジョンソン症候群患者 5 例を含む 154 例）を対象にした長期投与試験において、本剤投与群の角膜におけるフルオレセイン染色スコア^注及び結膜におけるリサミングリーン染色スコア^注は、点眼開始 2 週後より低下を示し、その効果は 52 週後まで維持された⁹⁾。

佐渡一成：社内資料（52 週間長期投与試験）. 2010.

注) 臨床試験でのスコアリング方法

フルオレセイン角膜染色：角膜を上側、中央、下側、鼻側及び耳側に 5 分画し、それぞれ 0 点から 3 点で角膜障害の程度をスコア化し、合計 15 点満点として評価した。

リサミングリーン結膜染色：結膜を耳側、上耳側、下耳側、鼻側、上鼻側及び下鼻側に 6 分画し、それぞれ 0 点から 3 点で結膜障害の程度をスコア化し、合計 18 点満点として評価した。

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

ジクアホソルナトリウム

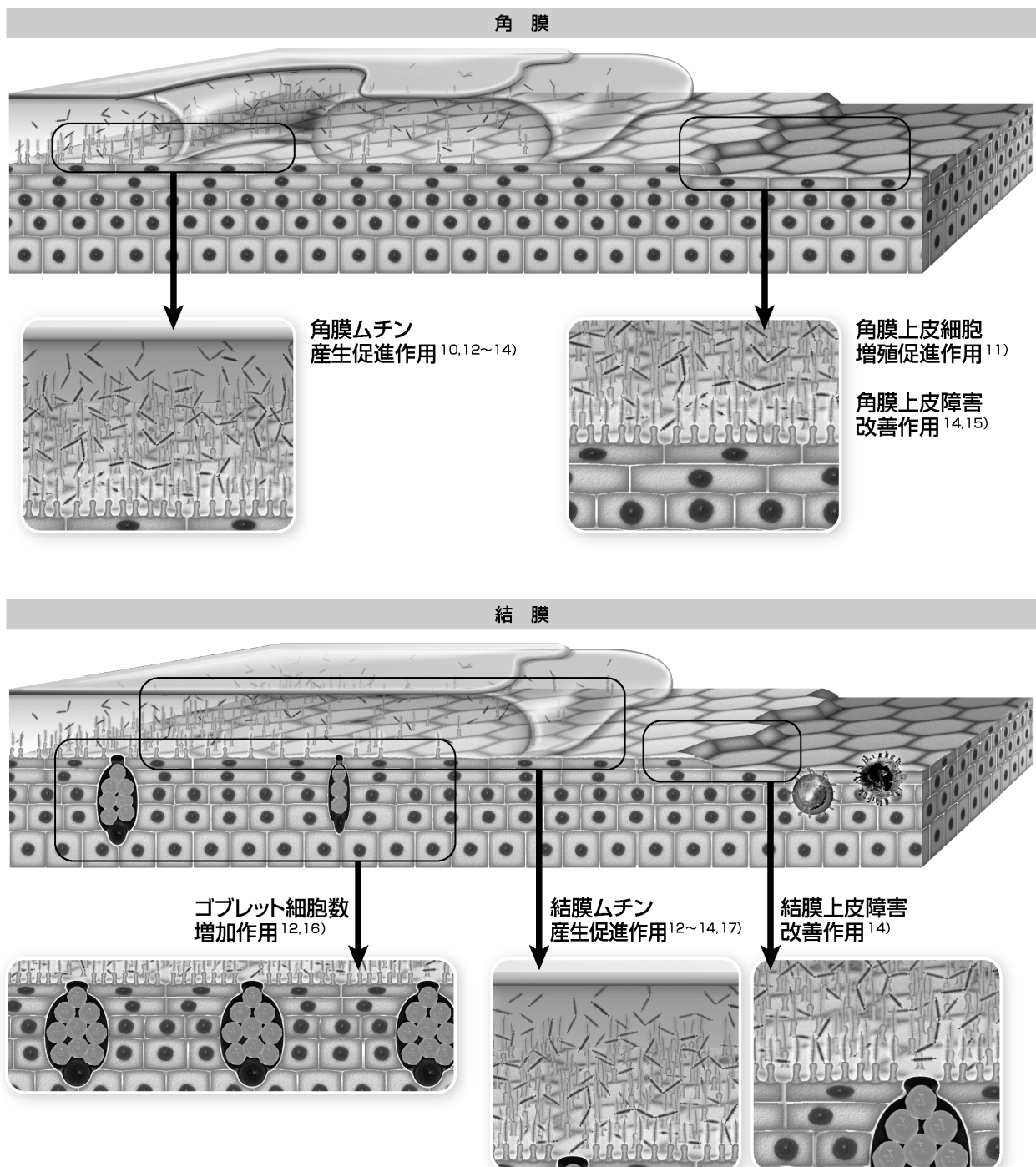
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{10~12)}

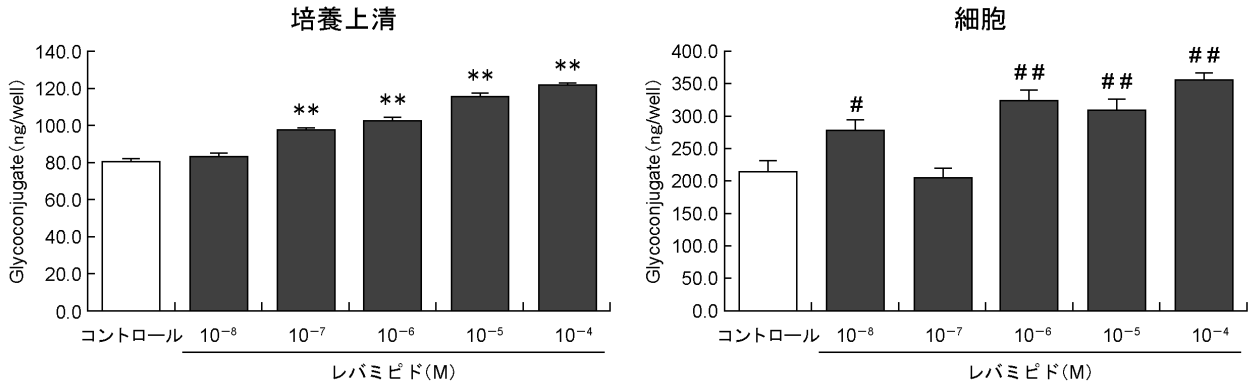
作用部位：角膜上皮細胞および結膜ゴブレット細胞

作用機序：角膜上皮細胞のムチン遺伝子発現を亢進し (*in vitro*)、培養上清中および細胞内のムチン量を増加させる (*in vitro*)。また、角膜上皮細胞の増殖を促進する (*in vitro*)。結膜ゴブレット細胞数を増加させる (ウサギ)。



〔角膜上皮細胞におけるレバミピドのムチン産生促進作用〕

培養ヒト角膜上皮細胞を用いて、レバミピドのムチン産生促進作用を検討した結果、レバミピドは、添加 24 時間後の培養上清中および細胞内の Glycoconjugate (ムチン) 量を有意に増加させた¹⁰⁾。



Glycoconjugate : ウシ顎下腺ムチン(BSM)換算

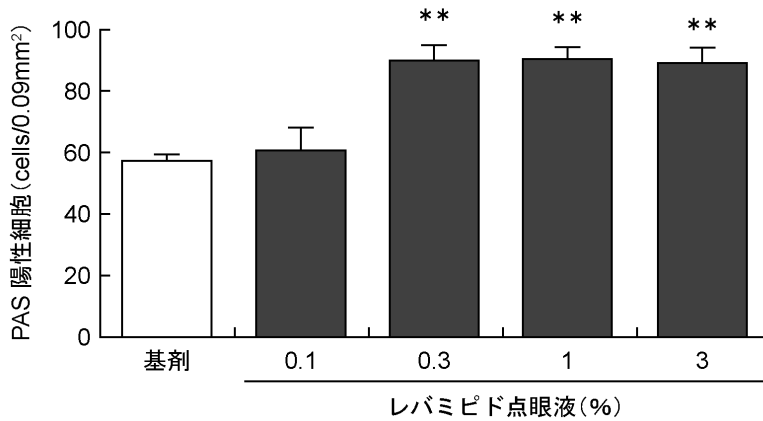
Mean±S.E., n=10

** : P<0.01 コントロールに対して Williams 検定(上側)

: P<0.05, ## : P<0.01 コントロールに対して Dunnett 検定(両側)

〔結膜ゴブレット細胞数増加作用〕

正常白色ウサギに、レバミピド点眼液を 1 日 6 回、14 日間、さらに 15 日目に 1 回点眼した結果、結膜 PAS 陽性(ゴブレット)細胞数は 0.3%以上の濃度で基剤に比べ有意に増加した¹²⁾。



Mean±S.E., n=7~8

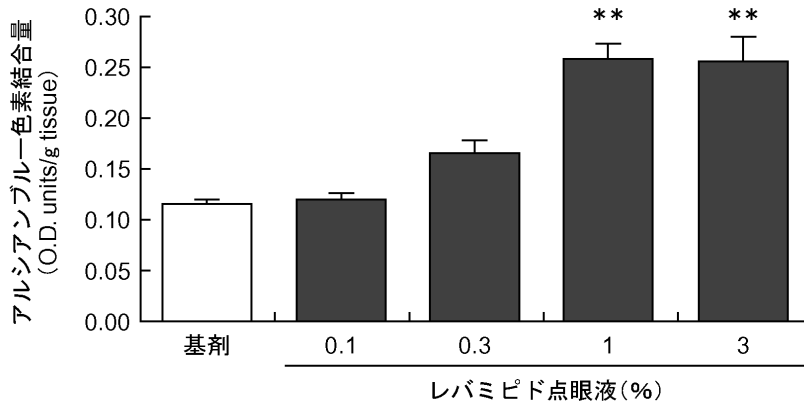
** : P<0.01 基剤に対して Dunnett 検定(両側)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 結膜ムチン産生促進作用

i) 正常眼における結膜ムチン産生促進作用¹²⁾

正常白色ウサギに、レバミピド点眼液を 1 日 6 回、14 日間、さらに 15 日目に 1 回点眼した結果、結膜ムチン量の指標となるアルシアンブルー色素結合量は 1%以上の濃度で基剤に比べ有意に増加した。

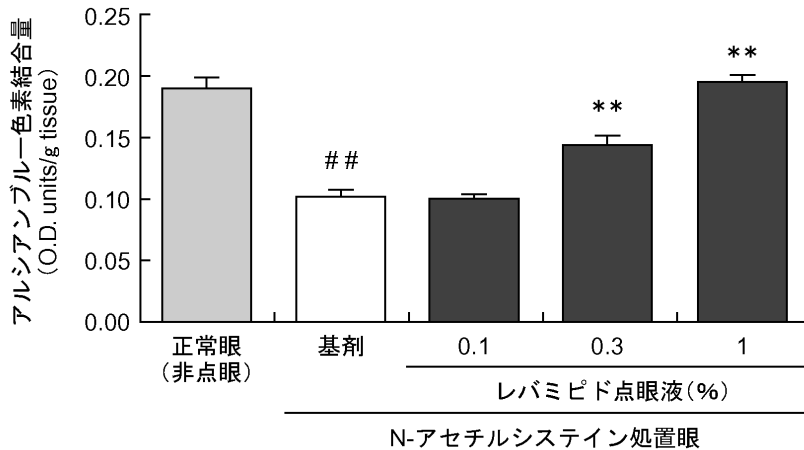


Mean±S.E., n=8

** : P<0.01 基剤に対して Dunnett 検定(両側)

ii) 眼ムチン減少モデルにおける結膜ムチン産生促進作用¹⁴⁾

N-アセチルシステインにより角膜・結膜のムチンを減少させた白色ウサギに、レバミピド点眼液を1日6回、14日間、さらに15日目に1回点眼した結果、結膜ムチン量は0.3%以上の濃度で基剤に比べ有意に増加した。



Mean±S.E., n=8

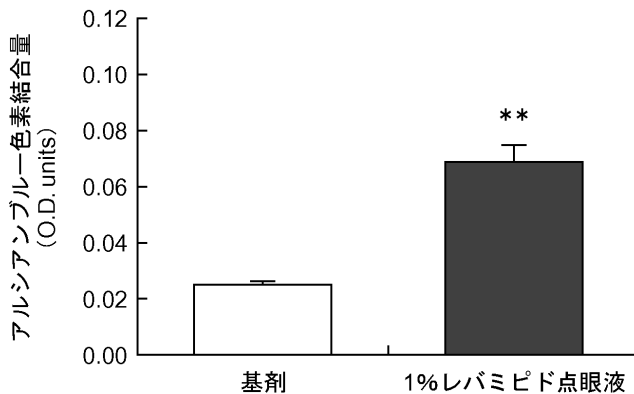
: P<0.01 正常眼に対して対応のない t 検定(両側)

** : P<0.01 基剤に対して Dunnett 検定(両側)

②角膜ムチン産生促進作用

i) 正常眼における角膜ムチン産生促進作用¹²⁾

正常白色ウサギに、1%レバミピド点眼液を1日6回、14日間、さらに15日目に1回点眼した結果、角膜ムチン量は基剤に比べ有意に増加した。

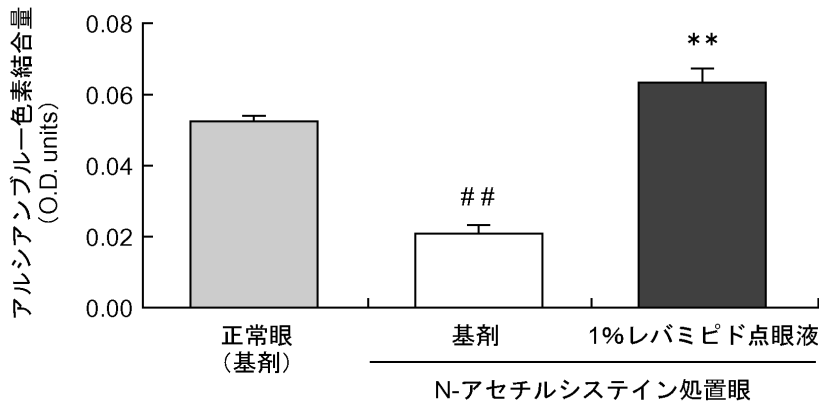


Mean±S.E., n=10

** : P<0.01 基剤に対して対応のない t 検定(両側)

ii) 眼ムチン減少モデルにおける角膜ムチン産生促進作用¹⁴⁾

N-アセチルシステインにより角膜・結膜のムチンを減少させた白色ウサギに、1%レバミピド点眼液を1日6回、14日間、さらに15日目に1回点眼した結果、角膜ムチン量は基剤に比べ有意に増加した。



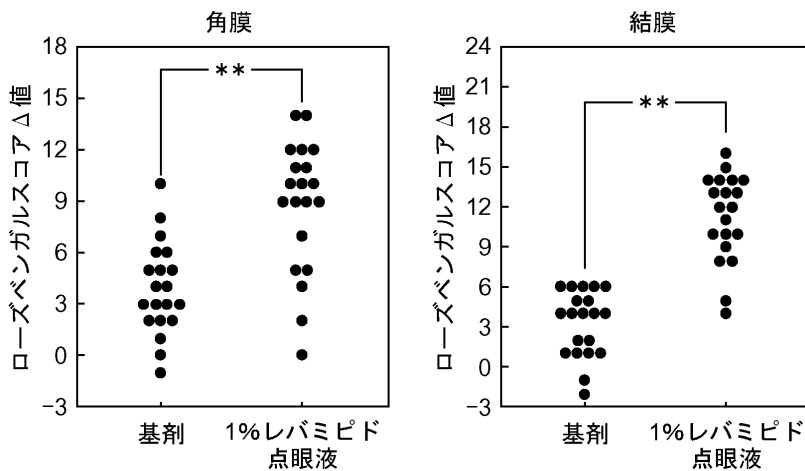
Mean±S.E., n=10

: P<0.01 基剤(正常眼)に対して対応のないt検定(両側)

** : P<0.01 基剤(N-アセチルシステイン処置眼)に対して対応のないt検定(両側)

③ 角膜及び結膜上皮障害改善作用¹⁴⁾

N-アセチルシステインにより白色ウサギの角膜・結膜のムチンを減少させたモデルに、1%レバミピド点眼液を1日6回、14日間、さらに15日目に1回点眼し、ローズベンガルスコアを指標に角膜結膜上皮障害に対する作用を検討した。その結果、レバミピド点眼液は角膜および結膜の上皮障害を有意に改善した。



各値は、20例の値を示す。

Δ値=(被験物質投与開始前のスコア)-(被験物質最終投与後のスコア)

** : P<0.01 基剤に対して Wilcoxon 順位和検定(両側)

(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

最高血中濃度到達時間：点眼後約 1.5 時間³⁾

① 第 I 相単回投与試験³⁾

健康成人男性に 2% レバミピド点眼液を両眼に 1 滴単回点眼した時の血漿中薬物動態パラメータを示す。

t_{\max} (時間)	C_{\max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (時間)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
6 例	6 例	4 例	6 例
1.50 (1.0～4.0)	0.79±0.48	11.34±4.76	5.55±2.39

平均値±標準偏差, t_{\max} は中央値 (範囲)

② 第 I 相反復投与試験⁴⁾

健康成人男性 6 例に 2% レバミピド点眼液を両眼に 1 回 1 滴 1 日 4 回、14 日間反復点眼した時、1 日目の 1 日 4 回点眼後の最高血漿中濃度は約 2.2ng/mL、14 日間反復点眼後の最高血漿中濃度は約 1.7ng/mL であった。14 日間反復点眼後で血漿中レバミピド濃度の上昇は認められなかった。

③ 第 II 相試験⁵⁾

0.5%、1% 及び 2% レバミピド点眼液をドライアイ患者の両眼に 1 日 4 回、12 週間点眼したところ、レバミピド点眼群の血漿中レバミピド濃度は、4.39ng/mL 以下であった。

(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

1%¹⁴C-レバミピド点眼液を白色ウサギに 50 μL/眼の用量でそれぞれ両眼に単回点眼したとき、血漿中放射能は点眼後 15 分に最高濃度 36ng eq./mL を示した後、おおよそ 8 時間の $t_{1/2}$ で減衰した¹⁸⁾。

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

妊娠ラットに ¹⁴C-レバミピドを経口投与したときの胎盤通過性試験において、投与後 15 分の放射能の胎児への分布は母体血漿中濃度に比較して約 10% であり、その消失は速やかであった¹⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

動物実験にて、哺育中の雌性ラットに ¹⁴C-レバミピドを経口投与したとき、乳汁中へ移行することが報告されている¹⁹⁾。

(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

ウサギに 1% ¹⁴C-レバミピド点眼液を単回点眼したとき、組織内放射能濃度は結膜が最も高い濃度を示し、次いで瞬膜及び角膜が高濃度であった。放射能は迅速な眼内分布を示し、結膜、瞬膜、角膜、網膜／脈絡膜、虹彩、強膜、毛様体及び硝子体では点眼後 15 分に C_{max} に達した。視神経及び房水では点眼後 2 時間に、水晶体では点眼後 4 時間に C_{max} に達した。点眼後 24 時間には、血液、硝子体及び房水中には放射能は検出されなかった¹⁸⁾。

有色ウサギに単回点眼したとき、メラニン含有組織である虹彩、毛様体及び網膜／脈絡膜中放射能濃度の $t_{1/2}$ は 10～13 時間であり、白色ウサギの $t_{1/2}$ 5～6 時間よりも長く、減衰が遅延していることから、レバミピドがメラニンに結合していると考えられたが、その結合は少ないと推察された²⁰⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

レバミピドのヒト血漿蛋白結合率を *in vitro* で検討した結果、0.05～5 μg/mL の濃度において 98.4～98.6% であった²¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

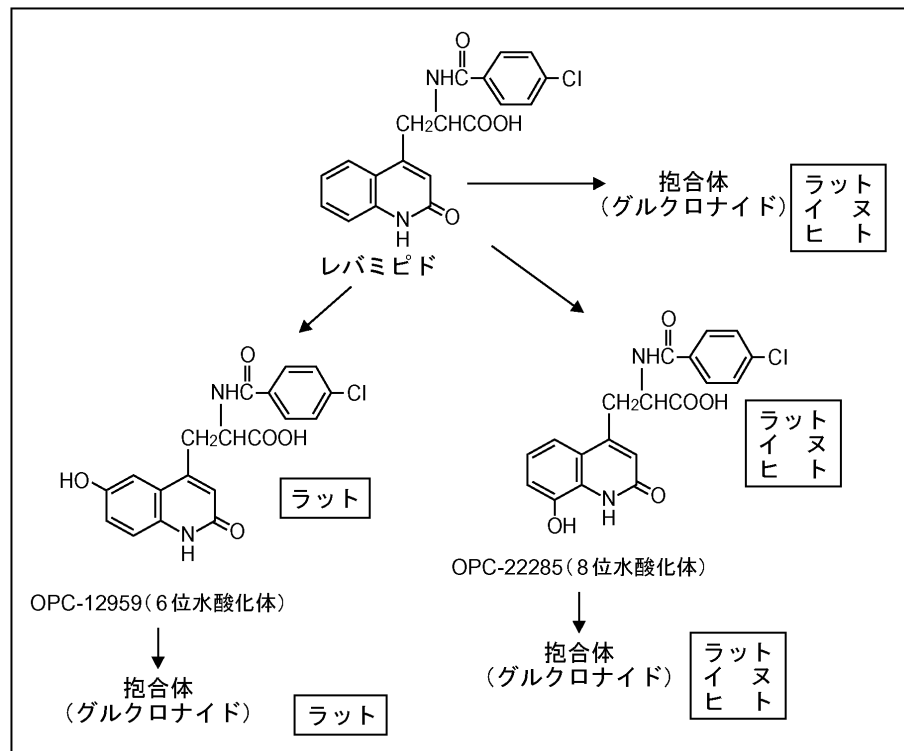
代謝部位：肝

雄性有色ウサギに 1%レバミピドあるいは ¹⁴C-レバミピド点眼液を単回点眼したとき、代謝物は眼組織内及び房水中に検出されなかった²²⁾。

代謝経路：健康成人男性にレバミピドを経口投与したとき、OPC-22285 (8 位水酸化体) が尿中に投与量の 0.026% 排泄された。

また、わずかではあるが、OPC-22285 のグルクロナイドの存在も推測された²³⁾。

ラット、イヌ及びヒトにレバミピドあるいは¹⁴C-レバミピドを経口投与し、血漿中及び尿中、糞中の代謝物を検討した。同定された主な代謝物の構造式及び推定代謝経路を下図に示す^{23, 24)}。



〔レバミピドの推定代謝経路〕

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

CYP3A4により、8位水酸化体が生成した²⁵⁾。

(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

8位水酸化体のラット胃潰瘍モデルに対する抗潰瘍作用は、レバミピドより弱かった²⁶⁾。

7. 排泄

排泄部位及び経路：健康成人男性に点眼した時、レバミピドは尿中に排泄される³⁾。

排泄率：健康成人男性に2%レバミピド点眼液を両眼に1滴単回点眼した時のレバミピドの尿中排泄は、3.95%であった³⁾。また、2%レバミピド点眼液を健康成人男性の両眼に1日4回、14日間点眼したときの1日目と14日目のレバミピドの尿中排泄率の平均値は、それぞれ2.58%及び3.29%であった⁴⁾。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験の結果、レバミピドはMRP4 (Multidrug Resistance-Associated Protein 4) トランスポーターで輸送されることが示された²⁷⁾。

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

活性代謝物の速度論的パラメータ

① 第 I 相単回投与試験

健康成人男性に 0.5%、1%及び 2%レバミピド点眼液を両眼に単回点眼したとき、血漿中の代謝物（8 位水酸化体）濃度は定量下限（0.03ng/mL）未満であり、その尿中排泄率の平均値は 0.03～0.09%の範囲であった³⁾。

② 第 I 相反復投与試験

健康成人男性に 2%レバミピド点眼液を両眼に 1 日 4 回、14 日間点眼したとき、血漿中の代謝物 8 位水酸化体が 2 例で検出され、最高 0.05ng/mL であり、1 日目と 14 日目の尿中排泄率の平均値は、それぞれ 0.021%及び 0.023%であった⁴⁾。

③ 経口製剤臨床試験

健康成人男性にレバミピド 600mg を経口投与した場合、血漿中には主に未変化体として存在し、代謝物として 8 位水酸化体が尿中に確認されたが、その量は投与量の約 0.03%であった²³⁾。

注意：経口製剤の承認されている用量は「1 回 100mg、1 日 3 回」です。

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられるため、一般的事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

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

8.1 本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。

8.2 涙道閉塞、涙嚢炎があらわれることがあるので、眼科検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
[11.1.1 参照]

（解説）

8.1 本剤は白色の水性懸濁点眼剤のため、一時的に目の前が白くなること又は目がかすむこと等の症状が認められることがある。

なお、承認時までの国内臨床試験において、副作用として「霧視」が8例/670例（1.2%）報告されている。

8.2 「VIII. 8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照

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。

(解説)

「VII. 5. (2)血液－胎盤関門通過性」の項参照

(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。動物実験（ラット：経口）で乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

「VII. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照

分娩後 10 日前後の哺育中ラットに 10mg/kg の用量で経口投与した結果、哺育中ラットにおける乳汁中濃度は同時に測定した血漿中濃度より高く、投与後 2 時間では 3.5 倍、8 時間では 6.3 倍であった。投与後 24 時間以降はいずれも検出限界以下であった¹⁹⁾。

(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。

(解説)

ドライアイと診断され本剤を新たに投与開始した患者を対象とした製造販売後調査における安全性解析対象症例 916 例のうち、15 歳未満の小児は 3 例登録されたが副作用の報告はなかった。

(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)

ドライアイと診断され本剤を新たに投与開始した患者を対象とした製造販売後調査における安全性解析対象症例 916 例のうち、65 歳以上の高齢者は 484 例登録され、うち 80 例で副作用が報告された（副作用発現率 16.5%）。

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 涙道閉塞（0.1～5%未満）、涙嚢炎（頻度不明）

涙道閉塞、涙嚢炎が認められた症例では涙道内に白色物質が認められることがある。[8.2、14.2 参照]

(解説)

国内市販後において、重篤な「涙道閉塞」及び「涙嚢炎」関連の副作用症例が集積されたため追記した。

「涙道閉塞」、「涙嚢炎」の発現機序は不明であるが、涙道内に白色物質が認められることがあり、流涙や疼痛・腫脹などの症状から涙道閉塞や涙嚢炎の診断に至ることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満
過敏症		発疹、蕁麻疹
眼		眼脂、眼の充血、眼痛、異物感、刺激感、霧視、不快感、流涙増加、そう痒、眼瞼炎、眼瞼浮腫、結膜炎、乾燥感、角膜障害、角膜炎、潰瘍性角膜炎、視神経乳頭出血、視力障害、視力低下、複視
消化器	苦味	胃部不快感、悪心、嘔吐、食欲不振、口渇、舌炎、舌変色
その他		AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、コレステロール上昇、LDH 上昇、白血球減少、カリウム上昇、BUN 上昇、尿糖陽性、気管支炎、副鼻腔炎、鼻炎、歯肉膿瘍、浮動性めまい、頭痛

◆副作用頻度一覧表等

〔副作用の発現状況一覧表〕

調査症例 670 例中 163 例（24.3%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

	承認時
調査症例数	670
副作用発現症例数	163
副作用発現症例率(%)	24.3

副作用名	副作用発現例数(%)
眼障害	
眼瞼炎	3 (0.4)
結膜炎	2 (0.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.1)
複視	1 (0.1)
眼乾燥	1 (0.1)
眼脂	4 (0.6)
眼刺激	17 (2.5)
眼痛	4 (0.6)
眼瞼浮腫	2 (0.3)
角膜炎	1 (0.1)
流涙増加	1 (0.1)
眼充血	4 (0.6)
視神経乳頭出血	1 (0.1)
霧視	8 (1.2)
視力低下	1 (0.1)
視力障害	3 (0.4)
眼の異物感	1 (0.1)
眼瞼そう痒症	3 (0.4)
眼そう痒症	12 (1.8)
眼部不快感	1 (0.1)
後天性涙道狭窄	1 (0.1)
角膜障害	1 (0.1)
潰瘍性角膜炎	1 (0.1)
胃腸障害	
腹部不快感	3 (0.4)
舌炎	1 (0.1)
悪心	3 (0.4)
舌変色	1 (0.1)
嘔吐	1 (0.1)

副作用名	副作用発現例数(%)
全身障害および投与局所様態	
口渇	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	
気管支炎	1 (0.1)
慢性副鼻腔炎	1 (0.1)
鼻炎	1 (0.1)
歯肉膿瘍	1 (0.1)
臨床検査	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
血中コレステロール増加	2 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)
血中カリウム増加	5 (0.7)
血中尿素増加	4 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.1)
白血球数減少	4 (0.6)
代謝および栄養障害	
食欲減退	1 (0.1)
神経系障害	
浮動性めまい	3 (0.4)
味覚異常	105 (15.7)
頭痛	4 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
アレルギー性鼻炎	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	
そう痒性皮疹	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)

副作用発現例数(%)は、(副作用発現例数/調査症例数)×100

MedDRA 基本語による集計 (MedDRA Ver. 13.0)

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 薬剤投与時の注意

点眼用にのみ使用すること。

14.2 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。

- ・本剤は懸濁液のため、使用の際には、薬剤を分散させるために、点眼容器の下部を持ち丸くふくらんだ部分をしっかりとはじくこと。
- ・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した後、開瞼すること。
- ・眼周囲等に流出した液は拭きとること。
- ・二次汚染防止の保存剤を含有しない、1回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤であるので、使用後の残液は廃棄すること。
- ・他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・本剤は、保管の仕方によっては振り混ぜても粒子が分散しにくくなる場合があるので、点眼口を下向きにして保管しないこと。
- ・眼表面、涙道等に本剤の成分が凝集することがあるので、目や鼻の奥に違和感を感じたときは眼科医に相談すること。[11.1.1 参照]
- ・本剤の有効成分はソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、目に違和感を感じたときは眼科医に相談すること。

(解説)

- ・容器の先端をちぎるように開封する時、容器の先端が伸びることがあるので目を傷つけないように注意する。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて、中枢神経系、呼吸及び循環器系、消化器系、平滑筋臓器、末梢神経系、水及び電解質代謝、血液凝固系等に及ぼす影響を検討した結果、レバミピドはほとんど影響を及ぼさなかった²⁸⁾。

(3) その他の薬理試験

眼圧及び瞳孔径に及ぼす影響

1%、3%及び6%のレバミピド点眼液をウサギに単回点眼あるいは1日6回で14日間、更に15日目に1回の反復点眼をしたときの眼圧及び瞳孔径に及ぼす影響を検討した結果、レバミピド点眼液は影響を及ぼさなかった²⁹⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁰⁾

〔LD₅₀ (mg/kg)〕

動物種	性	経口	筋肉内	皮下	静脈内
マウス (ICR系)	雄	>5,000	1,353	2,637	500~700
	雌	>5,000	1,574	2,000~4,000	572
ラット (SD系)	雄	>5,000	>2,000	2,000~4,000	807
	雌	>5,000	>2,000	>4,000	約700
ウサギ (NZW種)	雄	>3,000	—	—	—
	雌	>3,000	—	—	—
イヌ (ビーグル)	雄	>2,000	—	—	—
	雌	>2,000	—	—	—

(2) 反復投与毒性試験

① 点眼毒性試験

有色ウサギ (Dutch 種) を用いた4週間反復点眼毒性試験 (1%、3%、6%、1日6回点眼) では、眼ならびに全身に毒性変化は認められなかった³¹⁾。26週間反復点眼毒性試験 (1%、3%、6%、1日6回点眼) では、雌の6%群のみに軽微な眼刺激性がみられたものの、眼組織に異常は認められなかった。3%までの濃度では眼並びに全身に毒性変化は認められなかった³²⁾。

ビーグル犬を用いた4週間及び39週間反復点眼毒性試験 (1%、3%、6%、1日6回点眼) では、いずれの試験においても眼並びに全身に毒性変化は認められなかった^{33,34)}。

② 経口投与毒性試験

52週間反復経口投与毒性試験では、SD系ラット、ビーグル犬ともにいずれの測定、検査にも本剤に起因する変化は認められず、無毒性量は1,000mg/kg/日と推定された^{35,36)}。

(3) 遺伝毒性試験

微生物を用いたDNA損傷修復試験³⁷⁾及び微生物又はマウス由来培養細胞を用いた遺伝子変異試験^{38~41)}では、代謝活性下の有無に関係なく陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験の代謝活性化しない条件下では陰性であったが、代謝活性化した条件下において、463µg/mL以上の濃度で染色体異常が誘発された^{42,43)}。SD系ラットを用いた経口投与による小核試験では陰性であった⁴⁴⁾。

(4) がん原性試験

B6C3F1 系マウス及び F344 系ラットにそれぞれ最高 1,500 及び 2,000mg/kg/日を 2 年間混餌投与した結果、いずれの動物種においてもがん原性は認められなかった^{45,46)}。

(5) 生殖発生毒性試験

経口投与による妊娠前及び妊娠初期投与試験 (SD 系ラット : 100~1,000mg/kg/日)⁴⁷⁾、器官形成期投与試験 (SD 系ラット : 30~1,000mg/kg/日、NZW 種ウサギ : 30~300mg/kg/日)^{37,48)} 並びに周産期及び授乳期投与試験 (SD 系ラット : 10~1,000mg/kg/日)⁴⁹⁾ とも特記すべき所見は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

① 眼刺激性試験

有色ウサギ (Dutch 種) を用いた眼一次刺激性試験 (1%、3%、6%、1 日 6 回及び 15 回点眼) の結果、眼刺激性は認められなかった^{50,51)}。

有色ウサギ (Dutch 種) を用いた苛酷条件保存品の眼一次刺激性試験 (1%、2%、1 日 15 回点眼) の結果、眼刺激性は認められなかった⁵²⁾。

② 皮膚感作性試験

Hartley 系モルモットを用いた皮膚感作性試験 (1%、3%、6%、皮内及び閉塞貼付で隔週 2 回感作) の結果、皮膚感作性は認められなかった⁵³⁾。

(7) その他の特殊毒性

① 点眼液の毒性試験

i) 皮膚光毒性試験

Hartley 系モルモットを用いた皮膚光毒性試験 (1%、3%、6%、単回開放塗付) の結果、皮膚光毒性は認められなかった⁵⁴⁾。

② 原薬の毒性試験

i) 抗原性試験

Hartley 系モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応、シュルツ・デール反応、受身皮膚アナフィラキシー反応及びゲル内免疫拡散法のいずれの試験においても抗原性は認められなかった⁵⁵⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ムコスタ点眼液 UD2% 該当しない
有効成分：レバミピド 該当しない

2. 有効期間

36 箇月

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

アルミピロー開封後は遮光して保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ムコスタ錠 100mg、ムコスタ顆粒 20%
同 効 薬：ジクアホソルナトリウム点眼液

7. 国際誕生年月日

1990 年 9 月 28 日（日本）

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
ムコスタ点眼液 UD2%	2011年9月26日	22300AMX01213000	2011年11月25日	2012年1月5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：2019 年 3 月 7 日

再審査結果の内容：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 号イからハまでのいずれにも該当しない。[効能・効果及び用法・用量に変更なし]

11. 再審査期間

6 年（2011 年 9 月 26 日～2017 年 9 月 25 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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	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
ムコスタ点眼液 UD2%	1319760Q1029	1319760Q1029	121049101	622104901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 島崎潤：あたらしい眼科. 2007; 24(2): 181-184.
- 2) 渡辺仁：眼科診療プラクティス. 41 ドライアイのすべて (編集/渡辺仁ほか), P76-80, 文光堂, 1998.
- 3) 東純一：社内資料 (単回点眼試験) . 2004.
- 4) 東純一：社内資料 (反復点眼試験) . 2005.
- 5) 田川義継：社内資料 (第Ⅱ相試験) . 2007.
- 6) 佐渡一成：社内資料 (後期第Ⅱ相試験) . 2008.
- 7) Kinoshita, S. et al. : *Ophthalmology*. 2012; 119(12): 2471-2478. (PMID: 23009892)
- 8) 川北哲也：社内資料 (第Ⅲ相試験) . 2010.
- 9) 佐渡一成：社内資料 (52 週間長期投与試験) . 2010.
- 10) Takeji, Y. : *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28(3): 259-263. (PMID: 22335446)
- 11) 竹治康広：社内資料 (角膜上皮細胞増殖作用) . 2000.
- 12) Urashima, H. : *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28(3): 264-270. (PMID: 22304618)
- 13) 中嶋英雄ほか：あたらしい眼科. 2012; 29(8): 1147-1151.
- 14) Urashima, H. et al. : *Cornea*. 2004; 23(6): 613-619. (PMID: 15257002)
- 15) 浦島博樹：社内資料 (角膜バリア機能障害に対する作用) . 2005.
- 16) Rios, J. D. et al. : *Cornea*. 2006; 25(5): 573-581. (PMID: 16783146)
- 17) 浦島博樹：社内資料 (ウサギ眼結膜ムチン増加作用：ヒアルロン酸ナトリウムとの比較) . 1998.
- 18) 笹辺裕行：社内資料 (白色ウサギにおける眼組織への分布試験) . 2000.
- 19) 江角凱夫：社内資料 (ラットにおける胎仔移行および乳汁移行) . 1984.
- 20) 笹辺裕行：社内資料 (有色ウサギにおける眼組織への分布試験) . 2000.
- 21) 塩屋良秀ほか：医薬品研究. 1989; 20(2): 522-533.
- 22) 笹辺裕行：社内資料 (有色ウサギにおける点眼後の代謝物の検索試験) . 2001.
- 23) 清永城右：社内資料 (ヒト尿中代謝産物の検索) . 1989.
- 24) 清水剛文：社内資料 (代謝産物の同定) . 1988.
- 25) Koyama, N. et al. : *Xenobiotica*. 2002; 32(7): 573-586. (PMID: 12162853)
- 26) Uchida, M. et al. : *Chem Pharm Bull*. 1986; 34(11): 4821-4824. (PMID: 3829195)
- 27) Uchida, Y. et al. *Pharm Res*. 2007; 24(12): 2281-2296. (PMID: 17939016)
- 28) 新谷成之ほか：医薬品研究. 1989; 20(2): 499-521.
- 29) 浦島博樹：社内資料 (副次的薬理試験) . 2000.
- 30) 尾崎 敦ほか：医薬品研究. 1989; 20(2): 362-372.
- 31) 下村雄一：社内資料 (ウサギにおける 4 週間反復点眼毒性試験) . 2000.
- 32) 下村雄一：社内資料 (ウサギにおける 26 週間反復点眼毒性試験) . 2001.
- 33) 下村雄一：社内資料 (イヌにおける 4 週間反復点眼毒性試験) . 2000.
- 34) 下村雄一：社内資料 (イヌにおける 39 週間反復点眼毒性試験) . 2001.
- 35) 尾崎 敦ほか：医薬品研究. 1989; 20(2): 406-415.
- 36) 尾崎 敦ほか：医薬品研究. 1989; 20(2): 416-435.
- 37) 斉藤 実ほか：医薬品研究. 1989; 20(2): 448-469.
- 38) 金子悦子ほか：医薬品研究. 1989; 20(2): 492-498.
- 39) 伊藤俊明：社内資料 (復帰突然変異試験) . 2000.
- 40) Lloyd, J.M. : 社内資料 (前進突然変異試験) . 1997.
- 41) 青儀 巧：社内資料 (前進突然変異試験(2)) . 2003.
- 42) 白菊敏之：社内資料 (染色体異常試験) . 2000.
- 43) 白菊敏之：社内資料 (染色体異常試験(2)) . 2000.
- 44) 青儀 巧：社内資料 (小核試験) . 1996.
- 45) Holmes, P. : 社内資料 (マウスにおけるがん原性試験) . 1988.
- 46) Holmes, P. : 社内資料 (ラットにおけるがん原性試験) . 1988.

- 47) 大井明英ほか：医薬品研究. 1989; 20(2): 436-447.
- 48) 殊才孝則ほか：医薬品研究. 1989; 20(2): 470-477.
- 49) 殊才孝則ほか：医薬品研究. 1989; 20(2): 478-491.
- 50) 中桐直人：社内資料（ウサギにおける眼刺激性試験）. 2000.
- 51) 中桐直人：社内資料（ウサギにおける眼刺激性試験(2)）. 2000.
- 52) 中桐直人：社内資料（苛酷条件保存品のウサギにおける眼刺激性試験）. 2005.
- 53) 中桐直人：社内資料（皮膚感作性試験）. 2004.
- 54) 中桐直人：社内資料（光毒性試験）. 2003.
- 55) 中桐直人：社内資料（抗原性試験）. 1984.

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
該当しない

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

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

この配合変化試験は、ムコスタ点眼液 UD2%が他の薬剤と同時投与されることが予想されるため、予想される処方について社内で実施された配合変化試験結果をまとめたものです。他剤との同時投与については各薬剤の添付文書をご確認ください。

保存条件：室温、室内散光下

観察期間：配合直後

試験項目：外観、pH、浸透圧比（配合変化試験 3 は外観のみ）

試験時期：2011 年（配合変化試験 1）、2014 年（配合変化試験 2）、2015 年（配合変化試験 3）、なお、製品の販売名及び会社名は試験実施時点の名称です。

■配合変化試験 1

● 試験 1-1

各種薬剤と本剤を 1 : 1 の容量比で配合した。

● 試験 1-2

試験 1-1 において外観に変化が認められた 5 品目について、配合薬剤の投与 5 分後に本剤を投与する場合を想定して、配合薬剤を人工涙液*で 10 倍希釈した液と本剤を 1 : 5 の容量比で配合した。

■配合変化試験 2

配合変化試験 1 を実施した配合薬剤のうち、ホウ酸又はホウ砂を含有する薬剤 16 品目について、本剤投与 5 分後に配合薬剤を投与することを想定して、本剤を人工涙液*で 10 倍希釈した液と配合薬剤を 1 : 5 の容量比で配合した。

■配合変化試験 3

ホウ酸を含有する薬剤投与 5 分後に本剤を投与することを想定し、0.22~2.2%のホウ酸溶液**と本剤を 1 : 5 の容量比で配合した。

*：塩化ナトリウム 8.5mg/mL、塩化カリウム 1.8mg/mL、塩化カルシウム二水和物 0.22mg/mL を含む水溶液

**：医薬品添加物として使用前例最大量のホウ酸 20mg/mL 及びホウ砂 4mg/mL（ホウ酸として 2mg/mL）を含む pH7.4 の液を 2.2%ホウ酸溶液とし、2.0%以下の濃度のホウ酸溶液は人工涙液*で希釈調製した。

■配合変化試験 1 及び 2 の結果

分類	配合薬剤名	製造販売元	配合変化試験 1						配合変化試験 2		
			試験 1-1			試験 1-2			外観	pH	浸透圧比
			外観	pH	浸透圧比	外観	pH	浸透圧比			
角結膜上皮障害治療用点眼剤	ヒアレイン点眼液 0.1%	参天製薬	変化なし	5.94	1.0	—	—	—	—	—	—
	ヒアレイン点眼液 0.3%	参天製薬	変化なし	5.94	1.0	—	—	—	—	—	—
	ヒアレインミニ点眼液 0.1%	参天製薬	変化なし	5.94	1.0	—	—	—	—	—	—
	ヒアレインミニ点眼液 0.3%	参天製薬	変化なし	5.94	1.0	—	—	—	—	—	—
	ティアバランス点眼液 0.1%	千寿製薬	変化なし	6.02	1.0	—	—	—	白色の沈殿を認めた	6.75	1.0
	アイケア点眼液 0.1%	科研製薬	変化なし	6.12	1.0	—	—	—	白色の沈殿を認めた	6.98	1.0
	アイケアミニ点眼液 0.3%	科研製薬	変化なし	5.95	1.0	—	—	—	—	—	—
	ヒアロンサン点眼液 0.1%	東亜薬品	変化なし	5.91	1.0	—	—	—	変化なし	5.76	1.0
	ヒアロンサンミニ点眼液 0.3%	東亜薬品	変化なし	5.95	1.0	—	—	—	—	—	—
	ヒアール点眼液 0.1	キョーリンリメディオ	変化なし	5.94	1.0	—	—	—	—	—	—
	ヒアールミニ点眼液 0.3%	キョーリンリメディオ	変化なし	5.94	1.0	—	—	—	—	—	—
ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1%「日新」	日新製薬	変化なし	6.10	1.0	—	—	—	—	—	—	
ドライアイ治療剤	ジクアス点眼液 3%	参天製薬	変化なし	6.37	1.0	—	—	—	—	—	—
人工涙液	人工涙液マイティア点眼液	千寿製薬	白色の沈殿を認めた	6.75	1.2	変化なし	5.89	1.0	白色の沈殿を認めた	7.46	1.4
	ソフトサンティア(第3類医薬品)	参天製薬	変化なし	6.41	1.1	—	—	—	白色半透明に変化	7.13	1.1
角膜保護点眼剤	コンドロン点眼液 1%	科研製薬	変化なし	5.77	0.9	—	—	—	—	—	—
	コンドロン点眼液 3%	科研製薬	変化なし	5.76	1.0	—	—	—	—	—	—
	アイドロイチン 1%点眼液	参天製薬	変化なし	5.71	1.0	—	—	—	—	—	—
	アイドロイチン 3%点眼液	参天製薬	変化なし	5.66	1.1	—	—	—	—	—	—
補酵素型ビタミン B ₂ 製剤	フラビタン点眼液 0.05%	トーアエイヨー	変化なし	5.78	1.0	—	—	—	白色の沈殿を認めた	5.65	1.0
	FAD 点眼液 0.05%「サンテン」	参天製薬	変化なし	5.64	1.0	—	—	—	白色の沈殿を認めた	5.43	1.1
ニューキノロン系抗菌剤	ロメフロ点眼液 0.3%	千寿製薬	変化なし	5.65	1.1	—	—	—	—	—	—
エリスロマイシン・コリスチン点眼剤	エコリシン点眼液	参天製薬	変化なし	6.22	1.2	—	—	—	—	—	—
セフェム系抗生物質製剤	ベストロン点眼用 0.5%	千寿製薬	変化なし	6.56	1.0	—	—	—	白色半透明に変化	7.05	1.0
抗生物質製剤	オフサロン点眼液	わかもと製薬	変化なし	6.29	1.1	—	—	—	変化なし	7.08	1.1
広範囲抗菌点眼剤	タリビッド点眼液 0.3%	参天製薬	変化なし	6.14	1.0	—	—	—	—	—	—
	オフテクター点眼液 0.3%	富士薬品	変化なし	6.25	1.0	—	—	—	—	—	—
	オフロキサシゲル化点眼液 0.3%「わかもと」	わかもと製薬	変化なし	6.37	1.3	—	—	—	—	—	—
	クラビット点眼液 0.5%	参天製薬	変化なし	6.22	1.0	—	—	—	—	—	—
	ガチフロ点眼液 0.3%	千寿製薬	変化なし	5.88	1.0	—	—	—	—	—	—
	ベガモックス点眼液 0.5%	日本アルコン	変化なし	6.29	1.0	—	—	—	変化なし	6.62	1.0
	トスフロ点眼液 0.3%	日東メディック	変化なし	5.69	1.0	—	—	—	—	—	—
	オゼックス点眼液 0.3%	富山化学工業	変化なし	5.65	1.0	—	—	—	変化なし	4.90	1.0
	ノフロ点眼液 0.3%	日医工	変化なし	5.45	1.0	—	—	—	—	—	—
タリキサシン点眼液 0.3%	日新製薬	変化なし	6.15	1.0	—	—	—	—	—	—	

注) 配合薬剤の色による着色は外観変化から除外した。

— : 試験対象外

■配合変化試験 1 及び 2 の結果 (つづき)

分類	配合薬剤名	製造販売元	配合変化試験 1						配合変化試験 2		
			試験 1-1			試験 1-2			外観	pH	浸透圧比
			外観	pH	浸透圧比	外観	pH	浸透圧比			
抗炎症ステロイド点眼剤	フルメトロン点眼液 0.1%	参天製薬	変化なし	6.67	1.0	—	—	—	—	—	—
	フルメトロン点眼液 0.02%	参天製薬	変化なし	6.66	1.0	—	—	—	—	—	—
	オドメール点眼液 0.02%	千寿製薬	変化なし	6.09	1.0	—	—	—	—	—	—
	オドメール点眼液 0.05%	千寿製薬	変化なし	6.09	1.0	—	—	—	—	—	—
	オドメール点眼液 0.1%	千寿製薬	変化なし	6.09	1.0	—	—	—	—	—	—
	フルオロメトロン 0.02%点眼液T	日東メディック	変化なし	6.54	1.1	—	—	—	—	—	—
	フルオロメトロン 0.1%点眼液T	日東メディック	変化なし	6.55	1.1	—	—	—	—	—	—
	フルオメソロン 0.02%点眼液	日本点眼薬研究所	変化なし	6.56	1.1	—	—	—	—	—	—
	フルオメソロン 0.1%点眼液	日本点眼薬研究所	変化なし	6.56	1.1	—	—	—	—	—	—
	ピトス点眼液 0.02%	わかもと製薬	変化なし	6.55	1.0	—	—	—	—	—	—
ピトス点眼液 0.1%	わかもと製薬	変化なし	6.55	1.0	—	—	—	—	—	—	
非ステロイド性抗炎症点眼	ニフラン点眼液 0.1%	千寿製薬	白色の沈殿を認めた	7.15	1.2	変化なし	6.00	1.0	澄明に変化	7.66	1.1
	ブロナック点眼液 0.1%	千寿製薬	白色の沈殿を認めた	7.48	1.1	変化なし	6.10	1.0	澄明に変化	8.30	1.1
	プロラノン点眼液 0.1%	参天製薬	懸濁が希薄になった	7.54	1.0	変化なし	6.17	1.0	—	—	—
	ジクロード点眼液 0.1%	わかもと製薬	白色の沈殿を認めた	6.85	1.2	変化なし	5.90	1.0	白色半透明に変化	7.41	1.1
眼科用合成副腎皮質ホルモン剤	リンデロン点眼液 0.01%	塩野義製薬	変化なし	7.05	1.0	—	—	—	—	—	—
H ₁ ブロッカー点眼剤	リボスチン点眼液 0.025%	ヤンセンファーマ	変化なし	6.26	1.0	—	—	—	—	—	—
抗アレルギー点眼剤	パタノール点眼液 0.1%	日本アルコン	変化なし	6.66	1.0	—	—	—	—	—	—
	ザジテン点眼液 0.05%	ノバルティスファーマ	変化なし	5.88	1.0	—	—	—	—	—	—
アレルギー性結膜炎治療剤	インターール点眼液 2%	サノフィ・アベンティス	変化なし	5.74	0.6	—	—	—	—	—	—
調節機能改善点眼剤	サンコバ点眼液 0.02%	参天製薬	変化なし	5.76	1.0	—	—	—	白色の沈殿を認めた	5.64	1.0
老人性白内障治療点眼剤	カリーユニ点眼液 0.005%	参天製薬	変化なし	5.80	1.0	—	—	—	—	—	—
緑内障・高眼圧症治療剤	キサラタン点眼液 0.005%	ファイザー	変化なし	6.54	1.0	—	—	—	—	—	—
	ハイパジールコーワ点眼液 0.25%	興和	変化なし	6.45	1.0	—	—	—	—	—	—
	タプロス点眼液 0.0015%	参天製薬	変化なし	5.83	1.0	—	—	—	—	—	—
	チモプトール点眼液 0.5%	MSD	変化なし	6.69	1.1	—	—	—	—	—	—
	ミケラン点眼液 1%	大塚製薬	変化なし	6.01	1.0	—	—	—	—	—	—
	ミケラン点眼液 2%	大塚製薬	変化なし	5.94	1.0	—	—	—	—	—	—
	ミケランLA 点眼液 1%	大塚製薬	変化なし	6.00	1.0	—	—	—	—	—	—
	ミケランLA 点眼液 2%	大塚製薬	変化なし	5.91	1.0	—	—	—	—	—	—
	コソプト配合点眼液	MSD	変化なし	5.67	1.1	—	—	—	—	—	—
	ザラカム配合点眼液	ファイザー	変化なし	5.95	1.0	—	—	—	—	—	—
デュオトラバ配合点眼液	日本アルコン	変化なし	6.46	1.0	—	—	—	白色半透明に変化	6.75	1.0	

注) 配合薬剤の色による着色は外観変化から除外した。

— : 試験対象外

■配合変化試験 3 の結果

ホウ酸溶液の濃度 (ホウ酸として、%)	ホウ酸溶液と本剤を 1 : 5 で配合したときの外観変化
2.20	変化なし
1.56	変化なし
1.32	変化なし
1.10	変化なし
0.88	変化なし
0.66	変化なし
0.44	変化なし
0.22	変化なし

