

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



剤形	水性点眼剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1mL中にアプラクロニジン塩酸塩 11.5mg アプラクロニジンとして 10mg を含有
一般名	和名：アプラクロニジン塩酸塩(JAN) 洋名：apraclonidine 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：2007年3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更による） 販売開始年月日：1999年4月14日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス 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	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/

®：登録商標

本IFは2021年12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 ー日本病院薬剤師会ー

(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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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	(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	6
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	6
I-2 製品の治療学的特性	1	(3) 予備容量	6
I-3 製品の製剤学的特性	1	(4) 容器の材質	6
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	1	IV-11 別途提供される資材類	6
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	IV-12 その他	7
(1) 承認条件	1	V. 治療に関する項目	8
(2) 流通・使用上の制限事項	1	V-1 効能又は効果	8
I-6 RMPの概要	1	V-2 効能又は効果に関連する注意	8
II. 名称に関する項目	2	V-3 用法及び用量	8
II-1 販売名	2	(1) 用法及び用量の解説	8
(1) 和名	2	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(2) 洋名	2	V-4 用法及び用量に関連する注意	8
(3) 名称の由来	2	V-5 臨床成績	9
II-2 一般名	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(1) 和名 (命名法)	2	(2) 臨床薬理試験	9
(2) 洋名 (命名法)	2	(3) 用量反応探索試験	9
(3) ステム	2	(4) 検証的試験	10
II-3 構造式又は示性式	2	1) 有効性検証試験	10
II-4 分子式及び分子量	2	2) 安全性試験	10
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	2	(5) 患者・病態別試験	11
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(6) 治療的使用	11
III. 有効成分に関する項目	3	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	11
III-1 物理化学的性質	3	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	11
(1) 外観・性状	3	(7) その他	11
(2) 溶解性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	12
(3) 吸湿性	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	VI-2 薬理作用	12
(5) 酸塩基解離定数	3	(1) 作用部位・作用機序	12
(6) 分配係数	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
(7) その他の主な示性値	3	(3) 作用発現時間・持続時間	12
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	4	VII. 薬物動態に関する項目	13
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII-1 血中濃度の推移	13
IV. 製剤に関する項目	5	(1) 治療上有効な血中濃度	13
IV-1 剤形	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	13
(1) 剤形の区別	5	(3) 中毒域	13
(2) 製剤の外観及び性状	5	(4) 食事・併用薬の影響	13
(3) 識別コード	5	VII-2 薬物速度論的パラメータ	13
(4) 製剤の物性	5	(1) 解析方法	13
(5) その他	5	(2) 吸収速度定数	13
IV-2 製剤の組成	5	(3) 消失速度定数	13
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	5	(4) クリアランス	13
(2) 電解質等の濃度	5	(5) 分布容積	13
(3) 熱量	5	(6) その他	13
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	5	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	13
IV-4 力価	5	(1) 解析方法	13
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	5	(2) パラメータ変動要因	13
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	6	VII-4 吸収	13
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	6		
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	6		
IV-9 溶出性	6		
IV-10 容器・包装	6		

VII-5	分布	13	(6) 局所刺激性試験	19
	(1) 血液-脳関門通過性	13	(7) その他の特殊毒性	19
	(2) 血液-胎盤関門通過性	13		
	(3) 乳汁への移行性	13	X. 管理的事項に関する項目	20
	(4) 髄液への移行性	14	X-1 規制区分	20
	(5) その他の組織への移行性	14	X-2 有効期間	20
	(6) 血漿蛋白結合率	14	X-3 包装状態での貯法	20
VII-6	代謝	14	X-4 取扱い上の注意	20
	(1) 代謝部位及び代謝経路	14	X-5 患者向け資材	20
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	14	X-6 同一成分・同効薬	20
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14	X-7 国際誕生年月日	20
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	14	X-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	20
VII-7	排泄	14	X-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	20
VII-8	トランスポーターに関する情報	14	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	20
VII-9	透析等による除去率	14	X-11 再審査期間	20
VII-10	特定の背景を有する患者	14	X-12 投薬期間制限に関する情報	20
VII-11	その他	14	X-13 各種コード	20
			X-14 保険給付上の注意	21
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		15	XI. 文献	22
VIII-1	警告内容とその理由	15	XI-1 引用文献	22
VIII-2	禁忌内容とその理由	15	XI-2 その他の参考文献	22
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	15	XII. 参考資料	23
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	15	XII-1 主な外国での発売状況	23
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	15	XII-2 海外における臨床支援情報	23
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	15	XIII. 備考	25
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	15	XIII-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	25
	(2) 腎機能障害患者	15	(1) 粉砕	25
	(3) 肝機能障害患者	15	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	25
	(4) 生殖能を有する者	15	XIII-2. その他の関連資料	25
	(5) 妊婦	16		
	(6) 授乳婦	16		
	(7) 小児等	16		
	(8) 高齢者	16		
VIII-7	相互作用	16		
	(1) 併用禁忌とその理由	16		
	(2) 併用注意とその理由	16		
VIII-8	副作用	16		
	(1) 重大な副作用と初期症状	16		
	(2) その他の副作用	17		
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	17		
VIII-10	過量投与	17		
VIII-11	適用上の注意	17		
VIII-12	その他の注意	17		
	(1) 臨床使用に基づく情報	17		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	17		
IX. 非臨床試験に関する項目		18		
IX-1	薬理試験	18		
	(1) 薬効薬理試験	18		
	(2) 安全性薬理試験	18		
	(3) その他の薬理試験	18		
IX-2	毒性試験	18		
	(1) 単回投与毒性試験	18		
	(2) 反復投与毒性試験	18		
	(3) 遺伝毒性試験	19		
	(4) がん原性試験	19		
	(5) 生殖発生毒性試験	19		

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
ED ₁₀	10% effective dose	10%有効量
F1	First Filial Generation	第一世代出生児
IC ₅₀	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
IOP	intraocular pressure	眼圧
IR	infrared spectroscopy	赤外分光法
LD ₅₀	50% lethal dose	50%致死量
mmHg	Millimeters of mercury	水銀柱ミリメートル
RH	relative humidity	相対湿度
UD	Unit Dose	1回投与分

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

アイオピジン[®]UD 点眼液 1%は、中枢性 α_2 受容体刺激性の降圧剤クロニジンの誘導体アプラクロニジンを主成分とする点眼液であり、米国アルコンラボラトリーズ社によって合成・開発されたレーザー手術後の一過性眼圧上昇防止剤である。

クロニジンは、点眼により眼圧を下降させることが知られていたが、同時に作用発現量の点眼で中枢性に作用し、心血管系、特に収縮期・拡張期血圧を低下させ、少なからず眼循環に影響を与えるため、点眼剤として使用することに問題があった。

そこで米国アルコンラボラトリーズ社は、クロニジンの眼圧下降作用のみを得るためにクロニジン誘導体の合成に取組み、1970年代後半、クロニジンのベンゼン環パラ位にアミノ基を導入することにより極性を高め、血液脳関門を通過しにくくすることで中枢性の作用が弱く、かつ良好な眼圧下降作用を持つアプラクロニジンを合成することに成功した。

アプラクロニジンは 1987 年、米国において初のレーザー手術後の一過性眼圧上昇防止剤として 1%点眼液がアイオピジンの商品名で承認されたのを初めとして、本邦においては、日本アルコン株式会社が開発を行い、1998 年 12 月、国内における初のレーザー手術後の一過性眼圧上昇防止剤として承認された。再審査結果は、2008 年 10 月 3 日付薬食発 1003001 号にあるように薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当せず、製造販売承認時の「効能又は効果」「用法及び用量」から変更はなかった。

I-2. 製品の治療学的特性

- α_2 選択性 α 受容体刺激点眼液である(ラット)。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 房水流量を最大 35%減少^{注)}させた(健康成人、外国データ)。
(「VI-2. (3) 作用発現時間・持続時間」の項参照)
注)プラセボと比較した 4 時間後の減少率
- 二重盲検比較試験における眼圧上昇防止効果は 91.3%の有効率であった。
(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 用法は、通常、レーザー照射 1 時間前、及び照射直後に術眼に 1 滴ずつの点眼である。
(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

I-3. 製品の製剤学的特性

本剤は、アプラクロニジンを 1%含有する点眼液が 0.1ml 入った 2 容器を 1 ユニットとし、1 ユニット毎にアルミ袋で梱包している。即ち、レーザー治療の患者の術眼に対し、術前 1 時間に 1 容器より 1 滴と、術直後に別の容器より 1 滴をそれぞれ点眼する。用法及び用量に沿って 1 手術あたり 2 容器各 1 滴の使い捨て包装にデザインしたものである。
(「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

I-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、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

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- 承認条件 該当しない
- 流通・使用上の制限事項 該当しない

I-6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

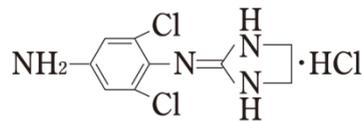
II-1. 販売名

- (1) 和名 アイオピジン®UD 点眼液 1%
- (2) 洋名 IOPIDINE®UD Ophthalmic Solution 1%
- (3) 名称の由来 IOP を下降(decrease)させる

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) アプラクロニジン塩酸塩(JAN)
- (2) 洋名 (命名法) apraclonidine hydrochloride(JAN)
apraclonidine(INN)
- (3) ステム 降圧薬、クロニジン誘導体：-onidine

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式：C₉H₁₀Cl₂N₄ · HCl
分子量：281.57

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-[(4-amino-2,6-dichlorophenyl)imino]-imidazolidine
monohydrochloride(IUPAC)

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：ALO2145

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

(2) 溶解性

メタノールにやや溶けやすく、水、エタノール(95)にやや溶けにくく、クロロホルム、ヘキサンにほとんど溶けない。

各種溶媒に対する溶解性(25±5°C)

溶 媒	1gを溶かすのに要する溶媒量(mL)
メタノール	12.9
水	34.4
エタノール	73.5
クロロホルム	77,000
ヘキサン	10,000×10 ³ 以上

(3) 吸湿性

吸湿性はない(25°C、75%RH下で乾燥減量の増加は認められなかった)

(4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点

分解点：約320°C(変色し、分解する)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.22(紫外吸収スペクトル法による)

(6) 分配係数

オクタノール・0.05mol/Lリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)における分配係数は0.084である(26°C)。

(7) その他の主な示性値

pH：5.0～7.0(水溶液1→100)

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (295nm)：63(0.05mol/Lリン酸塩緩衝液、pH3.0)

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (248nm)：446(0.05mol/Lリン酸塩緩衝液、pH3.0)

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (214nm)：1403(0.05mol/Lリン酸塩緩衝液、pH3.0)

結晶多形：IR及び粉末X線回折で結晶多形は認められなかった。

旋光性及び異性体(光学異性体)：本品は旋光性はない。

本品の分子中には不斉炭素原子はない。

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

		温度	湿度	光	容器	保存期間(週)	結果
苛酷試験	温度条件	55℃	未調整	暗室	二重ポリエチレン袋	0,2,4,6,12	規格内
		45℃				0,4,8,16,26,52	規格内
		35℃			ファイバードラム容器	0,4,8,16,26,52	規格内
	湿度条件	25℃	75%RH	暗室	ペトリ皿	0,12,26,39,52,78,104	78週及び104週の時点で3ロット中1ロットに含有量の低下が認められた(規格外)が、類縁物質の含量、及び他の2ロットに変化は認められなかった(規格内)ことから、一定の傾向を示す変化ではないと考えられた
		40℃	75%RH				0,4,8,16,26
	光条件	25℃	未調整	750~1000 フィート燭光	透明ペトリ皿	0,3,18,26	規格内
長期保存条件	室温	未調整	暗室	二重ポリエチレン袋 ファイバードラム容器	0,8,16,26,52,78,104,130,156	規格内	

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

1) 有効成分の確認試験法

①赤外吸収スペクトル法(KBr法)

吸収波数：3316 cm^{-1} 、3138 cm^{-1} 、1654 cm^{-1} 、1615 cm^{-1} 、及び844 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

②塩化物

水溶液(1→50)は塩化物の定性反応(2)を呈する。

2) 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法(内標準法)

検出器：紫外吸光光度計

カラム：液体クロマトグラフ用オクチルシリル化シリカゲル

移動相：アセトニトリル・メタノール・リン酸塩緩衝液

IV. 製剤に関する項目

IV-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～微黄色澄明の無菌水性点眼液
(3) 識別コード	該当しない
(4) 製剤の物性	pH : 4.5～6.0 浸透圧比 : 0.90～1.10 (0.9%塩化ナトリウム液に対する比)
(5) その他	該当しない
IV-2. 製剤の組成	
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	(1) 有効成分(活性成分)の含量 1mL中にアプラクロニジン塩酸塩11.5mg(アプラクロニジンとして10mg)を含有する (2) 添加剤 酢酸ナトリウム水和物、等張化剤、pH調整剤 2成分
(2) 電解質等の濃度	該当しない
(3) 熱量	該当しない
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	該当しない
IV-4. 力価	該当しない
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験方法	試験条件	観察期間	結果	
苛酷試験	温度	55℃遮光 (アルミ袋入り)	12週間	規格内
		45℃遮光 (アルミ袋入り)	26週間	規格内
		35℃遮光 (アルミ袋入り)	26週間	規格内
	光	室温にて室内散光下 で露光 (アルミ袋入り)	4週間	規格内
		室温にて室内散光下 で露光(開封)	4週間	含量の低下及びHPLC,TLCで 検出される分解物の生成など は認められなかったが、以下 の変化を認めた ・3週、4週時点で浸透圧がわ ずかに上昇し、pHがわずかに 酸性側へ変化が認められた が、規格の範囲内であった ・4週時点において3ロット中 1ロットに溶液の色調が黄色 に変化した(規格外)
長期保存試験	室温・遮光 (アルミ袋入り)	168週間	規格内	
	4℃遮光 (アルミ袋入り)	156週間	規格内	
加速試験	40℃75%相対湿度 下	26週間	規格内	

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-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

0.1mL×10本 [2本/アルミ袋×5]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリエチレン

IV-11. 別途提供される資材
類

該当しない

IV-12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

アルゴンレーザー線維柱帯形成術、アルゴンレーザー虹彩切開術、及びNd-ヤグレーザー後嚢切開術後に生じる眼圧上昇の防止

V-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

5.1 本剤はレーザー手術後における眼圧上昇の予防を目的とする薬剤であるため、本剤の使用にあたっては、以下を参考に対象となる患者の選択を行うこと。

5.1.1 アルゴンレーザー線維柱帯形成術、アルゴンレーザー虹彩切開術

・術前に観察された視神経障害が、術後の眼圧上昇により悪化することが予想される患者

5.1.2 Nd-ヤグレーザー後嚢切開術

・後発白内障の程度により、照射レーザーのスポット数、出力が通常よりも増し、術後の眼圧上昇が強く現れることが予想される患者
・合併症もしくは既往歴として、緑内障、高眼圧症、網膜疾患、硝子体疾患又はぶどう膜炎を有し、術後の眼圧上昇により重大なリスクをもたらすことが予想される患者

(解説)

本剤は、レーザー手術後の眼圧上昇予防を目的とする薬剤であるが、術後の一過性眼圧上昇はすべての患者において発現するわけではないと同時に眼圧上昇を起こした患者すべてにその影響が現れるわけではない。そのため、本剤の不必要な患者への投与できる限り避け、本剤の適正使用をうながすために、術後の眼圧上昇により重大なリスクが予想される患者を選択するように「効能又は効果に関連する注意」を設定した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、レーザー照射1時間前、及び照射直後に術眼に1滴ずつ点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 用法

レーザー術後の最大眼圧上昇は通常0.5～5時間に認められること、健康成人において点眼後1時間で有意に下降し3～5時間後で最大下降を示すこと¹⁾から、「術前1時間及び術直後に各1滴点眼」と設定し、レーザー線維柱帯形成術を必要とする患者を対象とした用量反応探索試験（第II相臨床試験³⁾）において十分な安全性が得られると判断された。その後、検証的試験である第III相臨床試験^{4,6)}において、本剤の臨床的な有用性が認められた。

2) 用量

忍容性試験（5日間連続点眼、第I相臨床試験）以降の臨床試験において1.5%点眼液の使用が中止されたため（室温及び35℃保存条件下3カ月後に結晶析出）、レーザー線維柱帯形成術を必要とする患者を対象とした用量反応探索試験（第II相臨床試験³⁾）における薬剤の最高濃度を1.0%に設定し、用量作用関係が十分証明されるよう公比を1/5、つまり0.2%及び0.04%を設定した。眼圧上昇抑制効果は用量依存的であり、いずれの濃度においても十分な安全性が得られると判断され、最大眼圧抑制効果を示す1.0%を至適濃度とした。その後、検証的試験である第III相臨床試験^{4,6)}において、本剤1.0%の臨床的な有用性が認められた。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V-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

忍容性試験（5日間連続点眼、第I相臨床試験）²⁾

健康成人男子 17 名を対象として、片眼にプラセボ（基剤）、1.0%、あるいは 1.5%アブラクロニジン点眼液を、他眼にはプラセボ点眼液を 1 回 1 滴、1 時間間隔で 2 回投与後^{注)} 2 日目から 5 日目は 1 日 2 回、午前及び午後 9 時に投与し、二重盲検比較試験を実施した結果、1.5%点眼液までの健康成人に対する忍容性は良好と考えられた。なお全身循環系では投与 6 日目に 1.0 及び 1.5%群でベースラインに比較して収縮血圧の有意な低下が認められたが、平均血圧（拡張期血圧+1/3（収縮期血圧－拡張期血圧））、及び群間の比較から臨床的に問題になる変化ではないとされた。また、眼局所では 1.0%群で最終検査日（投与開始 13 日後）に軽度の羞明感（すぐに消失）及び投与終了後に 10mm 以上の基礎涙液分泌減少が、1.5%群で投与 2 日目の他眼に瞳孔径の有意な変化及び投与終了後の基礎涙液分泌減少（20mm 以上）が認められた。また、1.0%群では瞳孔径に影響を及ぼすことなく眼圧を下降させた。

注) 承認外の用法及び用量

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「1.0%点眼液をレーザー照射 1 時間前、及び照射直後に術眼に 1 滴ずつ点眼する。」である。

(3) 用量反応探索試験

無作為化用量反応試験（第II相臨床試験）³⁾

レーザー線維柱帯形成術を必要とする患者 153 例を対象に、0.04%、0.2%及び 1.0%点眼液^{注)}をレーザー照射前及び照射後に各 1 滴ずつ計 2 回投与し、プラセボ点眼液（基剤）を対照に二重盲検比較試験を実施したところ、眼圧上昇抑制効果は用量依存的であり、いずれの濃度においても十分な安全性が得られると判断され、最大眼圧抑制効果を示す 1.0%を至適濃度とした。

なお、レーザー手術後の眼圧上昇は手術方法やレーザー光源にかかわらず発現機序は同一であるとされているため、照射条件の設定を統一しやすいレーザー線維柱帯形成術を採用した。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「1.0%点眼液をレーザー照射 1 時間前、及び照射直後に術眼に 1 滴ずつ点眼する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化比較試験(第Ⅲ相臨床試験)

レーザー手術を必要とする緑内障、又は後発白内障患者を対象に、全国16施設で実施されたプラセボとの二重盲検比較試験^{4,6)}によって、91.3%(115/126例)の有効率を示した。

各試験における有効率(眼圧上昇抑制効果、有効以上)は以下の通りである。

試験方法	効能又は効果	有効率(有効以上)
二重盲検比較試験	アルゴンレーザー線維柱帯形成術 ⁴⁾	93.3% (42/45)
	アルゴンレーザー虹彩切開術 ⁵⁾	82.5% (33/40)
	Nd-ヤグレーザー後嚢切開術 ⁶⁾	97.6% (40/41)
合 計		91.3%(115/126)

※眼圧上昇抑制効果の基準

点眼後0.5、1、2、3及び4時間後に眼圧を測定し、そのうち最高眼圧とベースライン眼圧との差より、下記の5段階で眼圧上昇防止効果を評価し、「有効」以上を有効率とした。

(mmHg)

術 式	著効	有効	やや有効	どちらとも いえない	無効
アルゴンレーザー線維柱帯形成術 ⁴⁾ Δ IOP	≤ 0	1、2	3、4	5、6	≥ 7
アルゴンレーザー虹彩切開術 ⁵⁾ Δ IOP	≤ 0	1、2、3	4、5、6	7、8、9	≥ 10
Nd-ヤグレーザー後嚢切開術 ⁶⁾ Δ IOP	≤ 0	1、2	3、4	5、6	≥ 7

①アルゴンレーザー線維柱帯形成術⁴⁾

アルゴンレーザー線維柱帯形成術を施行する緑内障眼89眼(89例)を対象に、本剤又はプラセボを術前1時間及び術直後に各1滴点眼した結果、本剤投与群45例(有効性解析対象症例)において眼圧上昇抑制効果が有効以上(ベースライン眼圧と術後4時間までの最高眼圧の差3mmHg以上を認めなかった)と判定された割合は93.3%(42/45例)であった。

本剤投与群46例(安全性解析対象症例)で副作用は認められなかった。

②アルゴンレーザー虹彩切開術⁵⁾

アルゴンレーザー虹彩切開術を施行する緑内障眼78眼(78例)を対象に、本剤又はプラセボを術前1時間及び術直後に各1滴点眼した結果、本剤投与群40例(有効性解析対象症例)において眼圧上昇抑制効果が有効以上(ベースライン眼圧と術後4時間までの最高眼圧の差4mmHg以上を認めなかった)と判定された割合は82.5%(33/40例)であった。

本剤投与群40例(安全性解析対象症例)で副作用は認められなかった。

③Nd-ヤグレーザー後嚢切開術⁶⁾

Nd-ヤグレーザー後嚢切開術を施行する後発白内障眼83眼(83例)を対象に、本剤又はプラセボを術前1時間及び術直後に各1滴点眼した結果、本剤投与群41例(有効性解析対象症例)において眼圧上昇抑制効果が有効以上(ベースライン眼圧と術後4時間までの最高眼圧の差3mmHg以上を認めなかった)と判定された割合は97.6%(40/41例)であった。

本剤投与群41例(安全性解析対象症例)で副作用は認められなかった。

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	<p>使用成績調査 全国 201 施設、3,016 人の患者について本剤の使用成績調査を実施したところ、8 例、10 件(0.27%)に副作用がみられた。 (「Ⅷ-8. 副作用」 (2) その他の副作用 参照)</p>
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	該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	クロニジン塩酸塩、ブリモニジン酒石酸塩 注意：関連ある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。
VI-2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	作用部位：眼部交感神経 α 受容体 作用機序：主として毛様体上皮細胞における α 受容体、特に α_2 受容体の選択的刺激に基づく房水産生抑制作用により眼圧の下降をもたらすとされている。健康成人に点眼したとき、投与4時間後の眼房水流量は、プラセボに比べて35%低下したことがフルオロフォトメトリーで確認されており、アプラクロニジン塩酸塩の眼圧下降作用機序は、房水産生の抑制によることが示唆されている ⁷⁾ 。
(2) 薬効を裏付ける試験成績	1) 眼圧下降作用の検討 正常眼圧及び高眼圧眼モデルに対する作用 ⁸⁾ 右眼をレーザー照射によって高眼圧とし左眼は未処置のまま正常眼圧としたサル眼にアプラクロニジン 1%液 2 滴投与した場合(アプラクロニジン 125~500 μ g に相当)、眼圧を 14~28% 下降させた。 2) α 受容体作動作用 ①ラット摘出動脈標本における作用 ⁹⁾ ラット摘出動脈標本の収縮反応に基づく用量-反応曲線より求めた pD_2 (50%の動脈収縮を起こすモル濃度の負対数)より、アプラクロニジンの α 刺激作用(作動性)はクロニジンの約3,000倍強力であることが認められた。 ②麻酔ラットにおける心血管作用 ¹⁰⁾ 麻酔ラットへの頸静脈内投与後に記録された大腿動脈圧及び心拍数から求めた初期血圧を40%上昇させる用量 ED_{40} 、血圧を20%低下させる用量 ED_{20} 及び心拍数を10%減少させる用量 ED_{10} より、アプラクロニジンによる初期の一過性血圧上昇はクロニジンの2.5倍強力であることが認められた。またアプラクロニジンの血圧低下作用及び心拍数減少作用(中枢性 α 受容体を介した作用)はクロニジンより弱いことが認められた。 ③ α 受容体に対する親和性 ¹¹⁾ 凍結ウシ大脳皮質組織、新鮮ラット腎臓・脾臓の組織標本を用いた放射性リガンド結合試験により求めた IC_{50} (リガンド結合を50%抑制する濃度)より、アプラクロニジンの α 受容体に対する親和性はクロニジンの約2倍~2.5倍強力であることが認められた。 ④ α_2 受容体に対する選択性 ¹¹⁾ α_1 、 α_2 及び β 受容体と結合している放射性リガンドに対する阻害作用から、アプラクロニジンは α_2 受容体と結合しているリガンドに対してのみ50%以上の阻害作用を示し、 α_2 受容体に選択的に結合することが示唆された。
(3) 作用発現時間・持続時間	1)健康成人に点眼した場合、眼圧は点眼 1 時間以内に急速に下降し、最大下降は 3~5 時間後にみられ、20%以上の眼圧下降作用は 12 時間に及んでいる ¹⁾ 。 2)健康成人に点眼したとき、投与 4 時間後の眼房水流量は、プラセボに比べて35%低下したことがフルオロフォトメトリーで確認されている ⁷⁾ 。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-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

該当資料なし

(参考) 承認外の用量

健康成人片眼にアプラクロニジン 1%及び 1.5%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、5 日間反復点眼し、試験終了後 24 時間までの血漿中濃度をガスクロマトグラフィーにて測定したところ、1%群の 7 例中 3 例及び 1.5%群の 7 例中 6 例で散発的に低い値のアプラクロニジンが認められた以外は、検出限界(0.4ng/mL)以下であった。また、血漿中濃度はいずれも点眼終了後 2 時間にそれぞれ 1.23 及び 1.24ng/mL の最高濃度を示した²⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「1.0%点眼液をレーザー照射 1 時間前、及び照射直後に術眼に 1 滴ずつ点眼する。」である。

(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

VII-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

VII-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

VII-4. 吸収

該当資料なし

VII-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	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	約23%(ヒト血漿 <i>in vitro</i> 、平均透析法) 約27%(ヒト血漿 <i>in vitro</i> 、限外濾過法) (³ H-アプラクロニジン添加濃度：1～50ng/mL)
VII-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
VII-7. 排泄	該当資料なし
VII-8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
VII-9. 透析等による除去率	(1) 腹膜透析 該当資料なし (2) 血液透析 該当資料なし (3) 直接血管灌流 該当資料なし
VII-10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
VII-11. その他	特になし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分又はクロニジンに対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 モノアミン酸化酵素阻害剤の投与を受けている患者 [10.1 参照]</p> </div> <p>（解説）</p> <p>2.1 薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項であり、一般的な注意として記載した。</p> <p>2.2 本剤は、直接的な血管収縮作用を有するため、ノルアドレナリンの代謝を抑制する薬剤との併用により、過度の血管収縮を起こすことが考えられる。</p>
VIII-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」を参照すること。
VIII-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。
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 本剤の投与を行った場合であっても、レーザー照射後の眼圧の観察を頻回に行い、手術直後の眼圧上昇については十分に注意すること。なお、効果不十分で眼圧上昇が認められた場合は、本剤の再投与を行わず速やかに他の適切な処置を行うこと。</p> <p>8.2 本剤投与後、眼圧が過度に下降した患者については、観察を十分に行うこと。</p> <p>8.3 本剤はレーザー手術後の一過性の眼圧上昇の防止を目的として使用される薬剤であるため、緑内障あるいは高眼圧症の治療の目的では使用しないこと。</p> </div>
VIII-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	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 重篤な心血管系疾患のある患者 投与の際には心電図検査等により十分な観察を行うこと。動物実験で心拍数の減少が認められているので、症状が悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.2 不安定な高血圧症の患者 動物実験で投与直後の血圧の上昇とそれに続く血圧の低下が認められているので、症状が悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.3 血管迷走神経発作の既往歴のある患者 発作を誘発するおそれがある。</p> </div>
	（解説） 国内において実施された臨床試験においては、合併症・既往歴等のある患者のいずれに関してもその根拠となる結果は認められていないが、米国の添付文書に記載されているため記載した。
(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。ウサギに 3.0mg/kg を経口投与して胎児に影響があったことが報告されている。

(解説)

臨床試験における使用経験はない。動物試験における生殖試験（ラット、ウサギ）において、ラットでは胎児に対する毒性は認められていないが、妊娠ウサギに 0.25～3.0mg/kg/日を妊娠 6 日目から 18 日まで経口投与した結果、3.0mg/kg/日投与群で着床後死亡率の増加及び生存胎児数の減少が認められている。

(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。ヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。

(解説)

臨床試験における使用経験はないため設定した。

(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)

承認時までには実施された国内臨床試験では、小児を対象とした試験は実施していないため設定した。

(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)

国内で実施した臨床試験においては副作用の発現が認められていないため、高齢者と 65 歳未満で安全性に差がみられていないが、投与症例が 239 例と限られていた。また高齢者の場合、一般的に代謝・排泄などの生理機能が低下していることが考えられ、安全性の面から本項を設定した。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤 [2.2 参照]	急激な血圧上昇を起こすおそれがある。	本剤は、直接的な血管収縮作用を有するため、ノルアドレナリンの代謝を抑制する薬剤との併用により、過度の血管収縮を起こすことが考えられる。

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

VIII-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		
	1%未満	頻度不明
眼	角膜炎・角膜びらん等の 角膜障害	散瞳、眼瞼後退、充血、炎症、 結膜蒼白、眼部不快感
循環器	-	血圧上昇、心拍数異常
その他	頭痛	鼻乾燥感

注) 使用成績調査を含む

◆承認時及び使用成績調査における副作用の種類別発現頻度一覧

	承認時		使用成績調査時	
	件数	割合	件数	割合
調査施設数	15施設		201施設	
調査症例数	239例		3016例	
副作用等発現症例数	0例(0.00%)		8例(0.27%)	
副作用等発現件数	0件		10件	
眼障害	0件	0.00%	6件	0.20%
眼乾燥	0件	0.00%	1件	0.03%
角膜びらん	0件	0.00%	2件	0.07%
虹彩炎	0件	0.00%	2件	0.07%
点状角膜炎	0件	0.00%	1件	0.03%
角膜障害	0件	0.00%	1件	0.03%
胃腸障害	0件	0.00%	1件	0.03%
腹痛	0件	0.00%	1件	0.03%
悪心	0件	0.00%	1件	0.03%
神経系障害	0件	0.00%	1件	0.03%
頭痛	0件	0.00%	1件	0.03%

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

本剤は患者本人が点眼するものではなく、レーザー手術時に術者等により術眼に投与する。1容器あたり1回1滴限りの使用とし、残った薬液は容器とともに廃棄する。

(解説)

本剤はレーザー手術の前後に1滴ずつ投与されるものであり、一般の緑内障の治療等に用いられる眼圧降下剤ではない。

VIII-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

IX-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

アプラクロニジンは、高用量を静脈内、腹腔内あるいは経口投与した場合、うずくまり姿勢、反応鈍麻などの一般症状、自発運動の低下、睡眠時間の延長、血圧・心拍数の低下等の循環器系、及び消化器系への作用が認められたが、これらは α 刺激薬の特徴を示すものと考えられる。

(1) 一般症状及び行動

マウス静脈内投与により、高用量投与群でうずくまり姿勢、立毛、接触反応の亢進、眼瞼下垂、感覚鈍麻、呼吸低下、異常姿勢、自発運動能の低下が認められた。

(2) 体性神経系

特記すべき作用なし

(3) 中枢神経系

マウスへの腹腔内投与により、ヘキソバルビタール誘発性の睡眠を50%延長させる効果に必要な用量ED₅₀を求めた場合、アプラクロニジンの1250 μ g/kgに対しクロニジンは77 μ g/kgであり、アプラクロニジンの中枢を介する作用はクロニジンの1/16の強さであることが示された。

(4) 自律神経系及び平滑筋

α 作動性以外の該当資料なし

(5) 呼吸・循環器系

イヌへ点眼した場合、1000 μ gの高用量投与群でのみ心拍数の減少がみられた。

参考(点眼以外の投与経路)

麻酔ラットに静脈内投与した場合の心拍数減少及び血圧低下作用は、対照薬であるクロニジンのそれぞれ1/3及び1/10の強さであった。なお投与初期にみられる血圧上昇作用はクロニジンの2.5倍の強さであった。

(6) 消化器系

マウスあるいはラットにおける静脈内投与及び経口投与した場合、腸管内炭末輸送能に対する抑制が認められた。

(7) 腎機能

ラットへ 0.315～3.15mg/kg を経口投与した場合、尿量及び尿中ナトリウムの増加がみられた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀(単位：mg/kg、カッコ内は95%信頼限界)

種	投与経路	
	経口投与	静脈内投与
ラット	63.9 (38.14～107.16)	14.14(9.39～21.27)
マウス	5.04(3.29～7.73)	7.35(5.71～9.44)

(2) 反復投与毒性試験

1)ラットに 1.0mg/kg または 5.0mg/kg を 14 日間静脈内投与した結果(雌ラットには 15 日間)、一般状態及び体重に用量依存性の変化が認められ、高用量群で死亡例が認められたものの、低用量群では死亡例はなく一過性の嗜眠と対照群に比し体重増加抑制が観察された。毒性学的無影響量は 1.0mg/kg/日以下と推定した。

2)イヌに 0.5mg/日または 1.0mg/日を 14 日間静脈内投与した結果、中枢への直接関与と考えられる流涎・嘔吐が観察された。毒性学的無影響量は 0.5mg/日(約 0.05mg/kg に相当)以下であった。

	<p>3)サルに 0.5mg/kg、1.0mg/kg または 2.0mg/kg を 1日 2回 90日間経鼻的胃内注入した結果、いずれの投与群においても重大な毒性は見られなかった。</p> <p>4)ウサギに 0.5%、1%または 1.5%液 1回 2滴を 1日 3回 1カ月点眼した結果、無処置対照群(他眼)を含む全群で結膜の充血が観察され、また、微量の結膜の分泌物と腫脹などが散見された。対光反射の鈍化が全投与群にみられたが、これは本剤の薬理作用(α作動性)による散瞳効果と考えられた。</p> <p>5)サルに 0.5%、1%または 1.5%液 1回 2滴を 1日 3回 1年間点眼した結果、いずれの投与群においても局所的・全身的障害は認められなかった。</p>
(3) 遺伝毒性試験	<p>復帰突然変異試験、染色体異常試験、及びマウス小核試験の結果、変異原性は認めなかった。</p>
(4) がん原性試験	<p>該当資料なし</p>
(5) 生殖発生毒性試験	<p>1)妊娠前及び妊娠期及び授乳期投与試験 (Segment I) ラットに 0.05mg/kg～0.5mg/kg を経口投与した結果、F₁ 出生児において 0.1mg/kg 以上で体重増加抑制が、0.5mg/kg で死亡例がみられたが、F₁ 出生児の親の生殖能及び胎仔子宮内生存性への影響、あるいは催奇形性は高用量群でも観察されなかった。無影響量は親動物の生殖能に関し 0.5mg/kg/日、F₁ 出生児の発育に関し 0.05mg/kg/日、F₁、F₂ 胎仔に対しては 0.5mg/kg/日と推定した。</p> <p>2)胎仔の器官形成期投与試験 (Segment II) 妊娠 6～17 日のラットに 0.05～0.3mg/kg を経口投与した結果、母動物の生殖能や胎仔の子宮内生存性、F₁ 胎仔に催奇形性や出生児の発育等に関する異常、及び F₂ 出生児の生存胎仔数、生存率あるいは催奇形性に関する異常は認められず、無影響量は、母動物の生殖能、F₁ 胎仔や出生児、及び F₂ 出生児のいずれに関しても 0.3mg/kg/日と推定した。 また妊娠 6～18 日のウサギに 0.25～3.0mg/kg を経口投与した結果、高用量のみ胎仔着床後死亡率の増加と生存胎児数の減少をみた。全群で奇形や変異が散見されたが、これらはウサギで通常にみられるものであり、また頻度は対照群と比較してほぼ同程度であった。無影響量は胎仔の子宮内生存性に関して 1.25mg/kg/日、及び胎仔への催奇形性に関し 3.0mg/kg/日と推定した。</p> <p>3)周産期及び授乳期投与試験 (Segment III) 妊娠 16 日から授乳 20 日のラットに 0.05mg/kg～0.25mg/kg を経口投与した結果、妊娠期間、分娩異常、出産率に異常はなかった。出生児では F₁ 世代の高用量群でのみ薬物投与に関連すると思われる 4 日生存率の低下と F₁ 出生児の分化及び反射機能の遅れが授乳期間で認められたが、離乳後異常は認められなかった。以上より無影響量は、母動物の生殖能に関し 0.25mg/kg/日、F₁ 出生児の生存率、成長、分化に関し 0.1mg/kg/日、F₁ 出生児の生殖能及び F₁、F₂ 出生児の催奇形性に関し 0.25mg/kg/日と推定した。</p>
(6) 局所刺激性試験	<p>眼粘膜刺激性 サルに 1.5%点眼液 1回 2滴を 1日 3回 3カ月間点眼した結果、眼科学的検査における異常所見は認められず、無影響量は 1.5%液 1回 2滴、1日 3回 (アブラクロニジンおよそ 600 μg/kg/日に相当)とされた。ウサギに 0.5%点眼液 1回 2滴を 1日 3回 2週間点眼した結果、結膜充血(無処置対照眼と同様)が観察されたほか、薬理作用による散瞳効果に基づく対光反射の鈍化が認められ、無影響量は 0.5%液 1回 2滴、1日 3回(アブラクロニジンおよそ 300 μg/kg/日に相当)以下とされた。</p>
(7) その他の特殊毒性	<p>皮膚感作性試験 モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、Buehler test では陰性であったが、Maximization test において中等度の皮膚反応が認められ、継続的に本薬に接触する場合には感作の起きる可能性が示唆された。</p>

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製剤 : アイオピジン®UD 点眼液 1% 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること 有効成分 : アプラクロニジン塩酸塩 毒薬										
X-2. 有効期間	3 年										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-4. 取扱い上の注意	20. 取扱い上の注意 遮光のためアルミ袋のまま保存すること。 「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照										
X-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										
X-6. 同一成分・同効薬	(1)同一成分薬 該当なし (2)同効薬 該当なし										
X-7. 国際誕生年月日	1987 年 12 月 31 日 (米国)										
X-8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、薬価 基準記載年月日、販 売開始年月日	アイオピジン®UD 点眼液 1% 製造販売承認年月日：2007 年 3 月 22 日 (販売名変更による) 承認番号：21900AMX00766000 薬価基準記載年月日：2007 年 6 月 15 日 (販売名変更による) 販売開始年月日：1999 年 4 月 14 日 (旧販売名) アイオピジン® 1% 製造販売承認年月日：1998 年 12 月 25 日 承認番号：21000AMY00290000 薬価基準記載年月日：1999 年 2 月 19 日 販売開始年月日：1999 年 4 月 14 日										
X-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	該当なし										
X-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：2008 年 10 月 3 日付(薬食発 1003001 号) 再審査結果：薬事法第 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。										
X-11. 再審査期間	6 年：1998 年 12 月 25 日～2004 年 12 月 4 日										
X-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。										
X-13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省薬価 基準記載医薬品 コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品 コード (YJコード)</th> <th style="width: 20%;">HOT (13桁) 番号</th> <th style="width: 25%;">レセプト 電算処理 コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アイオピ ジン®UD 点眼液1%</td> <td>1319737Q1038</td> <td>1319737Q1038</td> <td>1022452020101</td> <td>620005244</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省薬価 基準記載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト 電算処理 コード	アイオピ ジン®UD 点眼液1%	1319737Q1038	1319737Q1038	1022452020101	620005244
販売名	厚生労働省薬価 基準記載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト 電算処理 コード							
アイオピ ジン®UD 点眼液1%	1319737Q1038	1319737Q1038	1022452020101	620005244							

X-14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1)Abrams DA et al. : Arch. Ophthalmol. 1987; 105(9): 1205-1207 (PMID : 3307716) | [20160863] |
| 2)北澤克明 他 : 眼科臨床医報 1993; 87(4): 773-781 | [20161025] |
| 3)北澤克明 他 : 眼科臨床医報 1993; 87(5): 1047-1057 | [20190130] |
| 4)北澤克明 他 : 眼科臨床医報 1993; 87(6): 1252-1262 | [20161026] |
| 5)北澤克明 他 : 眼科臨床医報 1993; 87(7): 1508-1518 | [20161027] |
| 6)北澤克明 他 : 眼科臨床医報 1993; 87(9): 1958-1966 | [20161028] |
| 7)Gharagozloo NZ, et al. : Ophthalmology. 1988; 95(9): 1217-1220 (PMID : 3062536) | [20161029] |
| 8)社内資料 : レーザー照射高眼圧カニクイザルに対する作用 | [20170236] |
| 9)社内資料 : ラット摘出動脈標本及び生体位標本での α 受容体作動作用 | [20170239] |
| 10)社内資料 : ラットの心血管への作用 | [20170237] |
| 11)社内資料 : 各種受容体リガンドに対する結合試験 $\alpha 2$ 受容体リガンド結合試験 | [20170238] |

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2021年11月現在、アイオピジン®UD点眼液1%は、欧米、中近東、アジア、オセアニア諸国で広く発売されている。
 なお、本邦におけるアイオピジン®UD点眼液1%の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果
 アルゴンレーザー線維柱帯形成術、アルゴンレーザー虹彩切開術、及びNd-ヤグレーザー後嚢切開術後に生じる眼圧上昇の防止

6. 用法及び用量
 通常、レーザー照射1時間前、及び照射直後に術眼に1滴ずつ点眼する。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

米国の添付文書（2021年10月）の概略

販売名	IOPIDINE 1%
剤形・規格	Ophthalmic solution, apraclonidine hydrochloride 11.5 mg equivalent to apraclonidine base 10 mg. 0.1 mL (packaged two per pouch)
販売企業名	Novartis
発売年	1987年12月承認
効能又は効果	IOPIDINE 1% Ophthalmic Solution is indicated to control or prevent post-surgical elevations in IOP that occur in patients after argon laser trabeculoplasty, argon laser iridotomy or Nd:YAG posterior capsulotomy.
用法及び用量	One drop of IOPIDINE 1% Ophthalmic Solution should be instilled in the scheduled operative eye one hour before initiating anterior segment laser surgery and a second drop should be instilled to the same eye immediately upon completion of the laser surgical procedure. Use a separate container for each single-drop dose and discard each container after use.

英国の添付文書（2020年1月）の概略

販売名	IOPIDINE 1%
剤形・規格	IOPIDINE 1%w/v Eye Drops, Solution
販売企業名	Novartis
発売年	1993年3月承認
効能又は効果	IOPIDINE 1% is indicated to control or prevent post surgical elevations in intraocular pressure that occur in patients after anterior segment laser surgery. (Clinical trials have been conducted in trabeculoplasty, iridotomy and capsulotomy).
用法及び用量	One drop of IOPIDINE 1% should be instilled into the eye scheduled for operation one hour before initiating anterior segment laser surgery. A second drop should be instilled into the same eye immediately upon completion of the laser surgical procedure.

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

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。ウサギに3.0mg/kgを経

口投与して胎児に影響があったことが報告されている。

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。ヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年10月)	<p>Pregnancy : Apraclonidine HCl has been shown to have an embryocidal effect in rabbits when given in an oral dose of 3 mg/kg/day (150 times the maximum recommended human dose). Dose related maternal toxicity was observed in pregnant rats at 0.3 mg/kg/day (15 times the maximum recommended human dose). There are no adequate and well controlled studies in pregnant women. IOPIDINE 1% Ophthalmic Solution should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>Nursing Mothers : It is not known if topically applied IOPIDINE 1% Ophthalmic Solution is excreted in human milk. Decision should be made to discontinue nursing temporarily for the one day on which IOPIDINE 1% Ophthalmic Solution is used.</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2020年11月改訂)

<参考>オーストラリアの分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

2) 小児に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び英国の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年10月)	<p>Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p>
英国の添付文書 (2020年1月)	<p>Paediatric population Safety and effectiveness of IOPIDINE in children have not been established and therefore IOPIDINE 1% is not recommended for use in children.</p>

XIII. 備考

XIII-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
XIII-2. その他の関連資料	該当資料なし

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1