

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

緑内障・高眼圧症治療剤

デタントール[®]0.01%点眼液

Detantol[®] 0.01% ophthalmic solution

ブナゾシン塩酸塩点眼液

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1mL 中ブナゾシン塩酸塩 0.1mg 含有
一般名	和名:ブナゾシン塩酸塩 (JAN) 洋名: Bunazosin Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日:2001年6月20日 薬価基準収載年月日:2001年8月31日 発売年月日:2001年9月4日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:参天製薬株式会社 提携:エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室 TEL:0120-921-839 06-6321-7056 受付時間:9時~17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2013年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領 2008 が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 -----1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 -----1

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 -----2
- 2. 一般名 ----- 2
- 3. 構造式又は示性式 -----2
- 4. 分子式及び分子量 -----2
- 5. 化学名(命名法) -----2
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 -----2
- 7. CAS 登録番号 -----2

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 -----3
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 -----3
- 3. 有効成分の確認試験法 -----4
- 4. 有効成分の定量法 -----4

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 -----5
- 2. 製剤の組成 -----5
- 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 -----5
- 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 -----5
- 5. 製剤の各種条件下における安定性 -----5
- 6. 溶解後の安定性 -----6
- 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) -----6
- 8. 溶出性 -----7
- 9. 生物学的試験法 -----7
- 10. 製剤中の有効成分の確認試験法 -----7
- 11. 製剤中の有効成分の定量法 -----7
- 12. 力価 -----7
- 13. 混入する可能性のある夾雑物 -----7
- 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 -----7
- 15. 刺激性 -----7
- 16. その他 -----7

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 -----7
- 2. 用法及び用量 -----7
- 3. 臨床成績 -----7

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 ----- 17
- 2. 薬理作用 ----- 17

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 19
- 2. 薬物速度論的パラメータ ----- 19
- 3. 吸収 ----- 20
- 4. 分布 ----- 20
- 5. 代謝 ----- 22
- 6. 排泄 ----- 23
- 7. トランスポーターに関する情報 ----- 23
- 8. 透析等による除去率 ----- 23

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 ----- 24
- 2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) ----- 24
- 3. 効能・効果に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 24
- 4. 用法・用量に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 24
- 5. 慎重投与内容とその理由 ----- 24
- 6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 ----- 24
- 7. 相互作用 ----- 24
- 8. 副作用 ----- 25
- 9. 高齢者への投与 ----- 28
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 28
- 11. 小児等への投与 ----- 29
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 29
- 13. 過量投与 ----- 29
- 14. 適用上の注意 ----- 29
- 15. その他の注意 ----- 30
- 16. その他 ----- 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-----	34
2.有効期間又は使用期限-----	34
3.貯法・保存条件-----	34
4.薬剤取扱い上の注意点-----	34
5.承認条件等-----	34
6.包装-----	34
7.容器の材質-----	34
8.同一成分・同効薬-----	34
9.国際誕生年月日-----	34
10.製造販売承認年月日及び承認番号-----	34
11.薬価基準収載年月日-----	34
12.効能・効果追加、用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容-----	34
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容-----	35
14.再審査期間-----	35
15.投薬期間制限医薬品に関する情報-----	35
16.各種コード-----	35
17.保険給付上の注意-----	35

X I . 文献

1.引用文献-----	36
2.その他の参考文献-----	37

X II . 参考資料

1.主な外国での発売状況-----	38
2.海外における臨床支援情報-----	38

X III . 備考

1.その他の関連資料-----	39
-----------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

交感神経 α_1 受容体遮断剤が眼圧下降作用を有することは知られており、緑内障治療剤としての可能性を求めて多くの α_1 遮断剤の眼圧下降作用が検討されてきたが、強い眼局所に対する刺激性や縮瞳作用などの理由で臨床応用されるまでに至らなかった。

ブナゾシン塩酸塩はエーザイ(株)で合成された α_1 遮断剤で、 α_1 受容体に高い選択性を有しており、血管緊張緩和・血圧降下剤としてデタントール錠が1985年に発売されている。

本剤はブナゾシン塩酸塩を主成分とする点眼剤である。眼局所の α_1 受容体を選択的に遮断し眼圧を下降させるという既存の緑内障治療薬とは異なる作用機序を有する緑内障治療薬として開発され、有用性が認められたことから、2001年6月に承認され発売に至った。

6年間の再審査期間を経て、2009年9月再審査結果通知を受け、再審査を終了した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. はじめての選択的 α_1 遮断点眼剤である。
2. ぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進により眼圧を下降させる。
(VI-2. 薬理作用 の項参照)
3. 眼血流の増加作用が認められている(ウサギ)。
(VI-2-(2)-5)眼組織血流量増加作用 の項参照)
4. 長期点眼において安定した眼圧下降効果を維持する。
(V-3-(5)-3)安全性試験 の項参照)
5. 副作用発現率は、4.25%(308/7,251例)であった【承認時までの調査：3.30%(17/515例)、使用成績調査・特定使用成績調査(再審査終了時)：4.32%(291/6,736例)】。
(VIII-8. 副作用 の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デタントール®0.01%点眼液

(2) 洋名

Detantol® 0.01% ophthalmic solution

(3) 名称の由来

「国際関係における緊張緩和(デタント)をもたらす道具(ツール)」よりデタントールと命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ブナゾシン塩酸塩(JAN)

(2) 洋名 (命名法)

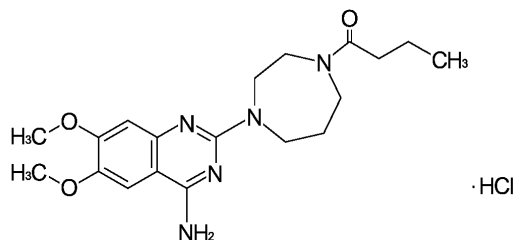
Bunazosin Hydrochloride (JAN)

Bunazosin (INN)

(3) ステム

ブラゾシン誘導体系抗高血圧剤:-azosin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{19}H_{27}N_5O_3 \cdot HCl$

分子量: 409.91

5. 化学名 (命名法)

4-Amino-2-(4-butanoyl-1,4-diazepan-1-yl)-6,7-dimethoxyquinazoline
monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、
記号番号

DE-070

7. CAS登録番号

72712-76-2

80755-51-7(ブナゾシン)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

測定温度:20℃		
溶媒	試料1gを溶解するのに要する溶媒量(mL)	日局の溶解性表現
ギ酸	0.8	極めて溶けやすい
水	110~130	溶けにくい
メタノール	130~160	溶けにくい
エタノール(99.5)	1000~1200	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	—	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿平衡を測定したところ 90%RH 以下の状態では、ほとんど吸湿性を示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点:約 273℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa:7.7(電位差滴定法)

(6) 分配係数

測定温度:25℃	
溶媒	分配率
1-オクタノール:水=1:1	0.215
クロロホルム:水=1:1	0.334

(7) その他の主な示性値

旋光性:旋光性を示さない。

吸光度 λ max:244~246nm、328~332nm(0.1mol/L 塩酸溶液)

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	
粉末状態	長期保存試験	室温	36ヵ月	無色ガラス瓶	変化なし
	苛酷試験	45℃	3ヵ月	無色ガラス瓶	変化なし
		40℃、90%RH	3ヵ月	無色ガラス瓶・開放	変化なし
		白色蛍光灯 1000 lx	3ヵ月	石英製容器	外観がごくわずかに淡紅色に変化した。
褐色ガラス瓶	変化なし				
水溶液	苛酷試験	60℃	10日	各種pH溶液(0.05%)	pH2~10の範囲では安定であった。強酸性域及び強アルカリ性域で分解物が確認された。

3. 有効成分の確認試験法

日局「ブナゾシン塩酸塩」による

4. 有効成分の定量法

日局「ブナゾシン塩酸塩」による

IV. 製剤に関する項目

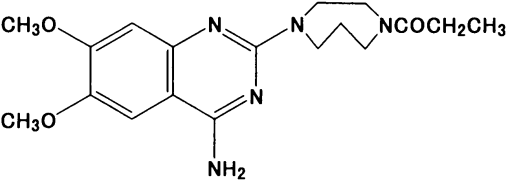
<p>1. 剤形</p>	<p>(1) 投与経路 点眼</p> <p>(2) 剤形の区別、規格及び性状 剤形:水性点眼剤 規格:1mL 中にブナゾシン塩酸塩 0.1mg を含有する。 性状:無色澄明の液である。</p> <p>(3) 製剤の物性 該当資料なし</p> <p>(4) 識別コード 該当しない</p> <p>(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 pH:5.5~6.5 浸透圧比:0.9~1.1</p> <p>(6) 無菌の有無 無菌製剤である。</p>
<p>2. 製剤の組成</p>	<p>(1) 有効成分（活性成分）の含量 1mL 中にブナゾシン塩酸塩 0.1mg を含有する。</p> <p>(2) 添加物 添加物としてベンザルコニウム塩化物(防腐剤)、濃グリセリン(等張化剤)、ホウ酸(緩衝剤)、pH 調節剤を含有する。</p> <p>(3) 添付溶解液の組成及び容量 該当しない</p>
<p>3. 用時溶解して使用する製剤の調製法</p>	<p>該当しない</p>
<p>4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意</p>	<p>該当しない</p>
<p>5. 製剤の各種条件下における安定性</p>	

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	36ヵ月	最終製品(箱入り)	変化なし※ ¹
苛酷試験	60℃	1ヵ月	5mLプラスチック点眼容器	水分透過による含量の上昇がみられた。※ ²
	1000 lx	60万lx・hr	5mLプラスチック点眼容器 (シュリンクラベルなし)	含量の低下がみられた。※ ³
		60万lx・hr	5mLプラスチック点眼容器 (シュリンクラベル有り、遮光用透明投薬袋入り)	変化なし※ ³
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	最終製品(箱入り)	変化なし※ ¹

※1 測定項目:性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量

※2 測定項目:性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、無菌、含量

※3 測定項目:性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、含量

6. 溶解後の安定性	該当しない
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	—
8. 溶出性	該当しない
9. 生物学的試験法	該当しない
10. 製剤中の有効成分の 確認試験法	(1) 蛍光反応 紫外線を照射するとき、青色の蛍光を発する。 (2) 紫外可視吸光度測定法 紫外可視吸収スペクトル 特定の波長に吸収の極大を示す。 (3) 薄層クロマトグラフィー 紫外線(主波長254nm)を照射するとき、本品の試料溶液および標準溶 液から得られるスポットのRf値は等しい。
11. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
12. 力価	該当しない
13. 混入する可能性のある夾雑物	4-Amino-2-(4-propylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)-6,7- dimethoxyquinazoline 
14. 注意が必要な容器・外観が 特殊な容器に関する情報	該当しない
15. 刺激性	Ⅸ-2-(4)-5)眼刺激性・眼毒性 の項参照
16. その他	特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

次の疾患において、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合：
緑内障、高眼圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

他の緑内障治療薬で十分な眼圧下降効果が得られない場合、または副作用等により他の緑内障治療薬の使用が継続不可能な場合に本剤の使用を検討すること。

<解説>

緑内障治療薬としての本剤の位置付けおよびその使用方法を明確にするために設定した。また、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合をより具体的にするため他の緑内障治療薬で十分な眼圧下降効果が得られない場合とした。

〔承認時より記載〕

2. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日2回点眼する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者（コンタクトレンズ非装用時、以下同様）を対象に実施した二重盲検比較試験を含む4つの臨床試験において、2mmHgを超える眼圧下降効果を有効としたときの本剤の有効率は68.6%（153/223例）であった^{1,2,3,4}。チモロールマレイン酸塩点眼液で効果不十分な緑内障、高眼圧症患者を対象とし、チモロールマレイン酸塩点眼液から切り替えて使用した一般臨床試験における有効率は44.4%（16/36例）であった⁵。また、チモロールマレイン酸塩点眼液で効果不十分な緑内障、高眼圧症患者に本剤を追加併用したときの有効率は50.0%（30/60例）であった⁶。以下に臨床試験での各使用方法（単独・切り替え・併用）における背景因子別有効率一覧を示す。

東郁郎他：原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対する塩酸ブナゾシン点眼液の至適濃度の検討－多施設二重盲検比較試験社内資料¹

東郁郎他：あたらしい眼科11,423(1994)²

東郁郎他：眼科臨床医報88,1280(1994)³

瀬川雄三他：眼科臨床医報88,1386(1994)⁴

土坂寿行他：眼科臨床医報88,1562(1994)⁵

東郁郎他：あたらしい眼科19,261(2002)⁶

承認用法・用量における背景因子別有効率一覧表(承認時社内集計)－単独使用例

背景因子		症例数	評価例数	下降以上例数	有効率 (%)
性別	男		93	56	60.2
	女		130	97	74.6
年齢	65歳未満		150	106	70.7
	65歳以上		73	47	64.4
診断名	原発開放隅角緑内障(POAG)		117	86	73.5
	高眼圧症(OH)		106	67	63.2
合併症	あり		39	30	76.9
	なし		184	123	66.8
隅角*	Shaffer分類4		131	99	75.6
	Shaffer分類3		91	53	58.2
0週眼圧	22mmHg未満		3	1	33.3
	22mmHg以上24mmHg未満		103	66	64.1
	24mmHg以上26mmHg未満		74	54	73.0
	26mmHg以上		43	32	74.4
合計			223	153	68.6

*: 記載なしの1例を除く

承認用法・用量における背景因子別有効率一覧表(承認時社内集計)－切り替え使用例

背景因子		症例数	評価例数	下降以上例数	有効率 (%)
性別	男		7	1	14.3
	女		29	15	51.7
年齢	65歳未満		22	9	40.9
	65歳以上		14	7	50.0
診断名	原発開放隅角緑内障(POAG)		18	6	33.3
	高眼圧症(OH)		18	10	55.6
合併症	あり		11	4	36.4
	なし		25	12	48.0
隅角	Shaffer分類4		28	14	50.0
	Shaffer分類3		8	2	25.0
0週眼圧	22mmHg以上24mmHg未満		23	8	34.8
	24mmHg以上26mmHg未満		7	3	42.9
	26mmHg以上		6	5	83.3
合計			36	16	44.4

承認用法・用量における背景因子別有効率一覧表(承認時社内集計)－併用使用例

背景因子		症例数	評価例数	下降以上例数	有効率 (%)
性別	男		37	17	46.0
	女		23	13	56.5
年齢	65歳未満		39	18	46.2
	65歳以上		21	12	57.1
診断名	原発開放隅角緑内障(POAG)		29	14	48.3
	高眼圧症(OH)		31	16	51.6
合併症	あり		41	21	51.2
	なし		19	9	47.4
隅角	Shaffer分類4		44	20	45.5
	Shaffer分類3		16	10	62.5
0週眼圧	22mmHg以上24mmHg未満		35	18	51.4
	24mmHg以上26mmHg未満		17	7	41.2
	26mmHg以上		8	5	62.5
合計			60	30	50.0

(3) 臨床薬理試験

第 I 相試験⁷⁾

健康人(6例)を対象とし0.025~0.2%のブナゾシン塩酸塩点眼液を片眼(他眼は無処置)に単回投与した結果、0.2%濃度で全例に刺激感、3例に眼重感がみられた。瞳孔径、血圧及び脈拍に臨床上問題となる症状はみられなかった。また、同様に0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液を片眼(他眼は無処置)に1回1滴、1日2回1週間連続投与した結果、瞳孔径に有意な減少(paired t検定)がみられたが臨床上問題となる症状ではなかった。3例に点眼時刺激や眼重感がみられたが、いずれも軽度であり点眼の継続に問題はなかった。以上の結果より、0.1%濃度までの単回点眼投与及び1日2回1週間連続投与時の安全性、忍容性に問題のないことが確認された。

東郁郎他:塩酸ブナゾシン点眼液の健常者および高眼圧症患者での安全性ならびに眼圧下降作用の検討 社内資料⁷⁾

注)本剤の承認されている用法・用量は0.01%濃度で1回1滴、1日2回である。

(4) 探索的試験

前期第 II 相試験⁸⁾

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(6例9眼)を対象に、0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液を単回点眼した結果、眼圧下降作用は12時間持続し、臨床用法として1日2回点眼が妥当であると考えられた。

目的:原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対する作用持続性及び安全性の検討

試験デザイン	オープン試験	
対象	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(6例9眼)	
試験方法	0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液を1回1滴点眼	
主要評価項目	非点眼時、点眼時の眼圧の推移(点眼前、点眼後1、3、5、7、9、12、24時間)	
結果	作用持続性	<p>●:非点眼時 ○:0.01%塩酸ブナゾシン点眼時</p> <p>図2 眼圧の推移(平均値±標準誤差) # : p<0.05, ## : p<0.01. 点眼時刻(9時)との群内比較(Paired t-test). * : p<0.05, ** : p<0.01. 同一時刻における非点眼時と0.01%塩酸ブナゾシン点眼時との群間比較(Paired t-test).</p> <p>点眼後1時間から12時間にかけて、非点眼時の眼圧と比較して有意な眼圧下降作用が示された。</p>
	安全性	眼局所の他覚所見や自覚症状に異常はみられなかった。

東郁郎他:あたらしい眼科 11,419(1994)⁸⁾

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

後期第Ⅱ相試験²⁾

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(136例270眼)を対象に、0.001%、0.01%及び0.05%ブナゾシン塩酸塩点眼液を1回1滴、1日2回4週間点眼した結果、臨床至適濃度は0.01%と考えられた。

目的: 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対する至適濃度の検討

試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験																																									
対象	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(136例270眼)																																									
主な登録基準	観察期終了時の眼圧が22mmHg以上30mmHg以下等																																									
試験方法	0.001%、0.01%及び0.05%ブナゾシン塩酸塩点眼液を1回1滴、1日2回(朝、夕)4週間点眼																																									
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・眼圧下降効果 観察期終了時(0週)と治療期終了時(4週)の眼圧を比較し、次の3段階に判定 ①下降(2mmHgを超える下降) ②不変(2mmHg以内の変動) ③上昇(2mmHgを超える上昇) ・安全度 副作用および合併症・偶発症の発現を考慮し、次の4段階に判定 ①安全である ②ほぼ安全である(継続投与できる) ③安全性に問題あり(減量又は投与中止すべき) ④安全でない(他剤による治療を要する) ・有用度 眼圧下降効果と安全度を総合的に判断し、次の5段階に判定 ①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④どちらとも言えない ⑤好ましくない 																																									
結果	眼圧下降効果	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">濃度</th> <th colspan="3">判定(眼数)</th> <th rowspan="2">計</th> <th rowspan="2">有効率</th> <th rowspan="2">Kruskal-Wallis検定</th> <th rowspan="2">Scheffé型多重比較</th> </tr> <tr> <th>下降</th> <th>不変</th> <th>上昇</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.001%</td> <td>25</td> <td>58</td> <td>5</td> <td>88</td> <td>28.4%</td> <td rowspan="3">p=0.000**</td> <td rowspan="3">p=0.000** p=0.041*</td> </tr> <tr> <td>0.01%</td> <td>49</td> <td>25</td> <td>4</td> <td>78</td> <td>62.8%</td> </tr> <tr> <td>0.05%</td> <td>35</td> <td>48</td> <td>3</td> <td>86</td> <td>40.7%</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効率:「下降」の比率 ** : p<0.01 * : p<0.05</p> <p>0.01%群の有効率は他の2群に比べ有意に高かった。</p>	濃度	判定(眼数)			計	有効率	Kruskal-Wallis検定	Scheffé型多重比較	下降	不変	上昇	0.001%	25	58	5	88	28.4%	p=0.000**	p=0.000** p=0.041*	0.01%	49	25	4	78	62.8%	0.05%	35	48	3	86	40.7%									
	濃度	判定(眼数)			計	有効率					Kruskal-Wallis検定	Scheffé型多重比較																														
		下降	不変	上昇																																						
0.001%	25	58	5	88	28.4%	p=0.000**	p=0.000** p=0.041*																																			
0.01%	49	25	4	78	62.8%																																					
0.05%	35	48	3	86	40.7%																																					
安全度	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">濃度</th> <th colspan="4">判定(例数)</th> <th rowspan="2">計</th> <th rowspan="2">安全率</th> <th rowspan="2">Kruskal-Wallis検定</th> <th rowspan="2">Scheffé型多重比較</th> </tr> <tr> <th>安全である</th> <th>ほぼ安全である</th> <th>安全性に問題あり</th> <th>安全でない</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.001%</td> <td>43</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>46</td> <td>93.5%</td> <td rowspan="3">p=0.888(N.S.)</td> <td rowspan="3">検定せず</td> </tr> <tr> <td>0.01%</td> <td>42</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>45</td> <td>93.3%</td> </tr> <tr> <td>0.05%</td> <td>43</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>45</td> <td>95.6%</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全率:「安全である」の比率 N.S.:Not Significant</p> <p>濃度間で安全率に有意差は認められなかった。副作用は0.001%群で3例(眼脂、結膜充血、灼熱感)、0.01%群で3例(しみる、結膜充血、刺激感)、0.05%群で2例(異物感、結膜充血など)に認められたが、いずれも投与を継続又は中止することで軽減又は消失した。</p>	濃度	判定(例数)				計	安全率	Kruskal-Wallis検定	Scheffé型多重比較	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題あり	安全でない	0.001%	43	2	1	0	46	93.5%	p=0.888(N.S.)	検定せず	0.01%	42	2	1	0	45	93.3%	0.05%	43	1	1	0	45	95.6%					
濃度	判定(例数)				計	安全率					Kruskal-Wallis検定	Scheffé型多重比較																														
	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題あり	安全でない																																						
0.001%	43	2	1	0	46	93.5%	p=0.888(N.S.)	検定せず																																		
0.01%	42	2	1	0	45	93.3%																																				
0.05%	43	1	1	0	45	95.6%																																				
有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">濃度</th> <th colspan="5">判定(例数)</th> <th rowspan="2">計</th> <th rowspan="2">有用率</th> <th rowspan="2">Kruskal-Wallis検定</th> <th rowspan="2">Scheffé型多重比較</th> </tr> <tr> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>どちらともいえない</th> <th>好ましくない</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.001%</td> <td>2</td> <td>9</td> <td>5</td> <td>27</td> <td>3</td> <td>46</td> <td>23.9%</td> <td rowspan="3">p=0.006**</td> <td rowspan="3">p=0.006** N.S.</td> </tr> <tr> <td>0.01%</td> <td>8</td> <td>16</td> <td>4</td> <td>12</td> <td>2</td> <td>42</td> <td>57.1%</td> </tr> <tr> <td>0.05%</td> <td>5</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>21</td> <td>2</td> <td>44</td> <td>34.1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>有用率:「極めて有用」及び「有用」の比率 ** : p<0.01 N.S.:Not Significant</p> <p>0.01%群の有用率は0.001%群に比べ有意に高かった。0.01%群と0.05%群の間には有意差は認められなかった。</p>	濃度	判定(例数)					計	有用率	Kruskal-Wallis検定	Scheffé型多重比較	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	好ましくない	0.001%	2	9	5	27	3	46	23.9%	p=0.006**	p=0.006** N.S.	0.01%	8	16	4	12	2	42	57.1%	0.05%	5	10	6	21	2	44	34.1%
濃度	判定(例数)					計	有用率					Kruskal-Wallis検定	Scheffé型多重比較																													
	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	好ましくない																																					
0.001%	2	9	5	27	3	46	23.9%	p=0.006**	p=0.006** N.S.																																	
0.01%	8	16	4	12	2	42	57.1%																																			
0.05%	5	10	6	21	2	44	34.1%																																			

東郁郎他:あたらしい眼科 11,423(1994)²⁾

2) 比較試験

第Ⅲ相試験

チモロールマレイン酸塩点眼液との比較試験³⁾

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(259例259眼)を対象に、0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液又は0.1%チモロールマレイン酸塩点眼液を1回1滴、1日2回4週間点眼した結果、眼圧下降効果において、臨床的に同等性は示されなかった。安全度においてはブナゾシン塩酸塩点眼液が有意に優れており、有用度は両群間に有意差は認められなかった。

目的: 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対する有効性、安全性及び有用性の検討

試験デザイン	0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液対照、多施設共同二重盲検比較試験																																	
対象	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(259例259眼)																																	
主な登録基準	観察期終了時の眼圧が22mmHg以上30mmHg以下等																																	
試験方法	0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液(BZ)又は0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液(TM)を1回1滴、1日2回(朝、夕)4週間点眼																																	
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・眼圧下降効果 観察期終了時(0週)と治療期終了時(4週)の眼圧を比較し、次の4段階に判定 ①著明下降(5mmHg以上の下降) ②下降(2mmHgを超え5mmHg未満の下降) ③不変(2mmHg以内の変動) ④上昇(2mmHgを超える上昇) ・安全度 副作用および合併症・偶発症の発現を考慮し、次の4段階に判定 ①安全である ②ほぼ安全である(継続投与できる) ③安全性に問題あり(減量又は投与中止すべき) ④安全でない(他剤による治療を要する) ・有用度 眼圧下降効果と安全度を総合的に判断し、次の5段階に判定 ①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④どちらとも言えない ⑤好ましくない 																																	
結果	眼圧下降効果	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤</th> <th colspan="4">判定</th> <th rowspan="2">計</th> <th rowspan="2">有効率</th> <th rowspan="2">2標本 Wilcoxon 検定</th> <th rowspan="2">Fisher 検定</th> </tr> <tr> <th>著明下降</th> <th>下降</th> <th>不変</th> <th>上昇</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BZ</td> <td>42</td> <td>41</td> <td>38</td> <td>1</td> <td>122</td> <td>68.0%</td> <td rowspan="2">p=0.047*</td> <td rowspan="2">P=0.400 (N.S.)</td> </tr> <tr> <td>TM</td> <td>59</td> <td>28</td> <td>32</td> <td>0</td> <td>119</td> <td>73.1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効率の差(BZ-TM)とその90%信頼区間 -5.1%(-14.7%~4.6%) 有効率:「著明下降」及び「下降」の比率 * :p<0.05 N.S.:Not Significant</p> <p>BZ群はTM群に比べ、Wilcoxon2標本検定では有意に劣っており、Fisher直接確立法では有意差が認められなかった。また有効率の差の90%信頼区間から同等性は示されなかった。</p>	薬剤	判定				計	有効率	2標本 Wilcoxon 検定	Fisher 検定	著明下降	下降	不変	上昇	BZ	42	41	38	1	122	68.0%	p=0.047*	P=0.400 (N.S.)	TM	59	28	32	0	119	73.1%			
	薬剤	判定				計	有効率					2標本 Wilcoxon 検定	Fisher 検定																					
		著明下降	下降	不変	上昇																													
BZ	42	41	38	1	122	68.0%	p=0.047*	P=0.400 (N.S.)																										
TM	59	28	32	0	119	73.1%																												
安全度	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤</th> <th colspan="4">判定</th> <th rowspan="2">計</th> <th rowspan="2">安全率</th> <th rowspan="2">2標本 Wilcoxon 検定</th> <th rowspan="2">Fisher 検定</th> </tr> <tr> <th>安全である</th> <th>ほぼ安全である</th> <th>安全性に問題あり</th> <th>安全でない</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BZ</td> <td>125</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>127</td> <td>98.4%</td> <td rowspan="2">p=0.004**</td> <td rowspan="2">p=0.006**</td> </tr> <tr> <td>TM</td> <td>119</td> <td>9</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>132</td> <td>90.2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全率:「安全である」の比率 ** :p<0.01</p> <p>BZ群はTM群に比べ有意に優れていた。 副作用はBZ群で2例3件(異物感、結膜充血、アレルギー結膜炎の眼局所症状)、TM群では13例17件で認められた。</p>	薬剤	判定				計	安全率	2標本 Wilcoxon 検定	Fisher 検定	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題あり	安全でない	BZ	125	2	0	0	127	98.4%	p=0.004**	p=0.006**	TM	119	9	4	0	132	90.2%				
薬剤	判定				計	安全率					2標本 Wilcoxon 検定	Fisher 検定																						
	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題あり	安全でない																														
BZ	125	2	0	0	127	98.4%	p=0.004**	p=0.006**																										
TM	119	9	4	0	132	90.2%																												
有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤</th> <th colspan="5">判定</th> <th rowspan="2">計</th> <th rowspan="2">有用率</th> <th rowspan="2">2標本 Wilcoxon 検定</th> <th rowspan="2">Fisher 検定</th> </tr> <tr> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>どちらとも言えない</th> <th>好ましくない</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BZ</td> <td>42</td> <td>41</td> <td>0</td> <td>36</td> <td>3</td> <td>122</td> <td>68.0%</td> <td rowspan="2">p=0.307 N.S.</td> <td rowspan="2">p=0.890 N.S.</td> </tr> <tr> <td>TM</td> <td>54</td> <td>31</td> <td>2</td> <td>28</td> <td>7</td> <td>122</td> <td>69.7%</td> </tr> </tbody> </table> <p>有用率の差(BZ-TM)とその90%信頼区間 -17%(-11.4%~8.1%) 有用率:「極めて有用」及び「有用」の比率 N.S.:Not Significant</p> <p>両群間に有意差は認められなかった。</p>	薬剤	判定					計	有用率	2標本 Wilcoxon 検定	Fisher 検定	極めて有用	有用	やや有用	どちらとも言えない	好ましくない	BZ	42	41	0	36	3	122	68.0%	p=0.307 N.S.	p=0.890 N.S.	TM	54	31	2	28	7	122	69.7%
薬剤	判定					計	有用率					2標本 Wilcoxon 検定	Fisher 検定																					
	極めて有用	有用	やや有用	どちらとも言えない	好ましくない																													
BZ	42	41	0	36	3	122	68.0%	p=0.307 N.S.	p=0.890 N.S.																									
TM	54	31	2	28	7	122	69.7%																											

ジピペフリン塩酸塩点眼液との比較試験⁴⁾

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(66例66眼)を対象に、0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液又は0.1%ジピペフリン塩酸塩点眼液を1回1滴、1日2回4週間点眼した結果、眼圧下降効果において、両剤間に有意差は認められず臨床的に同等と考えられた。安全度及び有用度においてはブナゾシン塩酸塩点眼液が有意に優れていた。

目的:原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対する有効性、安全性及び有用性の検討

試験デザイン	0.1%ジピペフリン塩酸塩点眼液対照、多施設共同無作為化群間比較試験(封筒法)																																	
対象	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(66例66眼)																																	
主な登録基準	観察期終了時の眼圧が22mmHg以上30mmHg以下等																																	
試験方法	0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液(BZ)又は0.1%ジピペフリン塩酸塩点眼液(DPE)を1回1滴、1日2回(朝、夕)4週間点眼																																	
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・眼圧下降効果 観察期終了時(0週)と治療期終了時(4週)の眼圧を比較し、次の4段階に判定 ①著明下降(5mmHg以上の下降) ②下降(2mmHgを超え5mmHg未満の下降) ③不変(2mmHg以内の変動) ④上昇(2mmHgを超える上昇) ・安全度 副作用および合併症・偶発症の発現を考慮し、次の4段階に判定 ①安全である ②ほぼ安全である(継続投与できる) ③安全性に問題あり(減量又は投与中止すべき) ④安全でない(他剤による治療を要する) ・有用度 眼圧下降効果と安全度を総合的に判断し、次の5段階に判定 ①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④どちらとも言えない ⑤好ましくない 																																	
結果	眼圧下降効果	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤</th> <th colspan="4">判定</th> <th rowspan="2">計</th> <th rowspan="2">有効率</th> <th rowspan="2">2標本 Wilcoxon 検定</th> <th rowspan="2">Fisher 検定</th> </tr> <tr> <th>著明下降</th> <th>下降</th> <th>不変</th> <th>上昇</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BZ</td> <td>6</td> <td>17</td> <td>8</td> <td>1</td> <td>32</td> <td>71.9%</td> <td rowspan="2">p=0.770 (N.S.)</td> <td rowspan="2">P=0.282 (N.S.)</td> </tr> <tr> <td>DPE</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>0</td> <td>26</td> <td>57.7%</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効率の差(BZ-DPE)とその90%信頼区間 14.2%(-6.5%~34.8%) 有効率:「著明下降」及び「下降」の比率 N.S.:Not Significant</p> <p>両群間に有意差は認められなかった。有効率の差の90%信頼区間の下限が-10%より大きいことから、両剤は臨床的に同等と考えられた。</p>	薬剤	判定				計	有効率	2標本 Wilcoxon 検定	Fisher 検定	著明下降	下降	不変	上昇	BZ	6	17	8	1	32	71.9%	p=0.770 (N.S.)	P=0.282 (N.S.)	DPE	7	8	11	0	26	57.7%			
	薬剤	判定				計	有効率					2標本 Wilcoxon 検定	Fisher 検定																					
		著明下降	下降	不変	上昇																													
BZ	6	17	8	1	32	71.9%	p=0.770 (N.S.)	P=0.282 (N.S.)																										
DPE	7	8	11	0	26	57.7%																												
安全度	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤</th> <th colspan="4">判定</th> <th rowspan="2">計</th> <th rowspan="2">安全率</th> <th rowspan="2">2標本 Wilcoxon 検定</th> <th rowspan="2">Fisher 検定</th> </tr> <tr> <th>安全である</th> <th>ほぼ安全である</th> <th>安全性に問題あり</th> <th>安全でない</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BZ</td> <td>35</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>35</td> <td>100.0%</td> <td rowspan="2">p=0.000**</td> <td rowspan="2">p=0.000**</td> </tr> <tr> <td>DPE</td> <td>18</td> <td>10</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>31</td> <td>58.1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全率:「安全である」の比率 ** :p<0.01</p> <p>BZ群に副作用はみられなかった。BZ群がDPE群に比べ有意に優れていた。</p>	薬剤	判定				計	安全率	2標本 Wilcoxon 検定	Fisher 検定	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題あり	安全でない	BZ	35	0	0	0	35	100.0%	p=0.000**	p=0.000**	DPE	18	10	3	0	31	58.1%				
薬剤	判定				計	安全率					2標本 Wilcoxon 検定	Fisher 検定																						
	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題あり	安全でない																														
BZ	35	0	0	0	35	100.0%	p=0.000**	p=0.000**																										
DPE	18	10	3	0	31	58.1%																												
有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤</th> <th colspan="5">判定</th> <th rowspan="2">計</th> <th rowspan="2">有用率</th> <th rowspan="2">2標本 Wilcoxon 検定</th> <th rowspan="2">Fisher 検定</th> </tr> <tr> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>どちらとも言えない</th> <th>好ましくない</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BZ</td> <td>6</td> <td>17</td> <td>0</td> <td>8</td> <td>1</td> <td>32</td> <td>71.9%</td> <td rowspan="2">p=0.058*</td> <td rowspan="2">p=0.040*</td> </tr> <tr> <td>DPE</td> <td>4</td> <td>9</td> <td>2</td> <td>9</td> <td>5</td> <td>29</td> <td>44.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p>有用率の差(BZ-DPE)とその90%信頼区間 27.1%(6.3%~47.8%) 有用率:「極めて有用」及び「有用」の比率 *:p<0.05 +:p<0.1</p> <p>2標本 Wilcoxon 検定では、両群に有意差は認められなかったが、Fisher 検定では、BZ群がDPE群に比べ有意に優れていた。</p>	薬剤	判定					計	有用率	2標本 Wilcoxon 検定	Fisher 検定	極めて有用	有用	やや有用	どちらとも言えない	好ましくない	BZ	6	17	0	8	1	32	71.9%	p=0.058*	p=0.040*	DPE	4	9	2	9	5	29	44.8%
薬剤	判定					計	有用率					2標本 Wilcoxon 検定	Fisher 検定																					
	極めて有用	有用	やや有用	どちらとも言えない	好ましくない																													
BZ	6	17	0	8	1	32	71.9%	p=0.058*	p=0.040*																									
DPE	4	9	2	9	5	29	44.8%																											

チモロールマレイン酸塩点眼液併用時のジピペフリン塩酸塩点眼液との比較試験⁶⁾

0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液単剤で効果不十分な原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(147例147眼)を対象に、0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液又は0.1%ジピペフリン塩酸塩点眼液を1回1滴、1日2回4週間追加点眼した結果、眼圧下降効果において両剤に有意差は認められず、安全度においてはブナゾシン塩酸塩点眼液が有意に優れていた。

目的:0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液単剤で効果不十分な原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対する併用(上乘せ)点眼時の有効性及び安全性の検討

試験デザイン	0.1%ジピペフリン塩酸塩点眼液対照、多施設共同無作為化並行群間比較試験(電話法)																														
対象	0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液で効果不十分な原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(147例147眼)																														
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液単剤を使用した4週間の観察期終了時の眼圧が、少なくとも片眼は22mmHg以上30mmHg以下 隅角がShafferの分類で3~4等 																														
試験方法	0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液(BZ)又は0.1%ジピペフリン塩酸塩点眼液(DPE)を、基礎薬である0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液とともに1回1滴、1日2回(朝、夕)4週間点眼。																														
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 眼圧下降効果 観察期終了時(0週)と併用治療期終了時(4週)の眼圧を比較し、次の4段階に判定 ①著明下降(5mmHg以上の下降) ②下降(2mmHgを超え5mmHg未満の下降) ③不変(2mmHg以内の変動) ④上昇(2mmHgを超える上昇) 安全度 副作用の発現および臨床検査値の異常変動を考慮し、次の4段階に判定 ①安全である ②ほぼ安全である(継続投与できる) ③安全性に問題あり(減量又は投与中止すべき) ④安全でない(他剤による治療を要する) 																														
結果	眼圧下降効果	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤</th> <th colspan="4">判定</th> <th rowspan="2">計</th> <th rowspan="2">有効率</th> <th rowspan="2">2標本Wilcoxon検定</th> <th rowspan="2">Fisher検定</th> </tr> <tr> <th>著明下降</th> <th>下降</th> <th>不変</th> <th>上昇</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BZ</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>29</td> <td>1</td> <td>60</td> <td>50.0%</td> <td rowspan="2">p=0.291(N.S.)</td> <td rowspan="2">P=0.173(N.S.)</td> </tr> <tr> <td>DPE</td> <td>13</td> <td>17</td> <td>16</td> <td>1</td> <td>47</td> <td>63.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効率の差(BZ-DPE)とその90%信頼区間 13.8%(-29.7%~2.1%) 有効率:「著明下降」及び「下降」の比率 N.S.:Not Significant</p>	薬剤	判定				計	有効率	2標本Wilcoxon検定	Fisher検定	著明下降	下降	不変	上昇	BZ	15	15	29	1	60	50.0%	p=0.291(N.S.)	P=0.173(N.S.)	DPE	13	17	16	1	47	63.8%
	薬剤	判定				計	有効率					2標本Wilcoxon検定	Fisher検定																		
著明下降		下降	不変	上昇																											
BZ	15	15	29	1	60	50.0%	p=0.291(N.S.)	P=0.173(N.S.)																							
DPE	13	17	16	1	47	63.8%																									
両群間に有意差は認められなかった。	安全度	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤</th> <th colspan="4">判定</th> <th rowspan="2">計</th> <th rowspan="2">安全率</th> <th rowspan="2">2標本Wilcoxon検定</th> <th rowspan="2">Fisher検定</th> </tr> <tr> <th>安全である</th> <th>ほぼ安全である</th> <th>安全性に問題あり</th> <th>安全でない</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BZ</td> <td>63</td> <td>12</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>76</td> <td>82.9%</td> <td rowspan="2">p=0.000**</td> <td rowspan="2">p=0.000**</td> </tr> <tr> <td>DPE</td> <td>34</td> <td>28</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>71</td> <td>47.9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全率:「安全である」の比率 ** :p<0.01</p>	薬剤	判定				計	安全率	2標本Wilcoxon検定	Fisher検定	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題あり	安全でない	BZ	63	12	1	0	76	82.9%	p=0.000**	p=0.000**	DPE	34	28	7	2	71	47.9%
薬剤	判定				計	安全率	2標本Wilcoxon検定					Fisher検定																			
	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題あり	安全でない																											
BZ	63	12	1	0	76	82.9%	p=0.000**	p=0.000**																							
DPE	34	28	7	2	71	47.9%																									
BZ群がDPE群に比べ有意に優れていた。 副作用発現率はBZ群9.3%(8/86例)、DPE群47.4%(36/76例)であり、DPE群が有意に高かった。 BZ群の主な副作用は結膜充血・充血5件、異物感3件等であった。																															

東郁郎他:あたらしい眼科 19,261(2002)⁶⁾

3) 安全性試験

長期投与試験⁹⁾

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(72例)を対象に、0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液1回1滴、1日2回52週間連続点眼した結果、眼圧下降効果は良好に維持され、副作用は認められなかった。

目的: 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対する長期点眼での有効性及び安全性の検討

試験デザイン	多施設共同オープン試験												
対象	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(72例)												
主な登録基準	移行期(ブナゾシン塩酸塩点眼液を4週間点眼)終了時において、 ・両眼の眼圧がともに21mmHg以下 ・有用度が「極めて有用」又は「有用」と判定												
試験方法	0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液を1回1滴、1日2回(朝、夕)52週間点眼 (眼圧下降効果が不十分な場合は0.05%ブナゾシン塩酸塩点眼液に変更)												
主要評価項目	・経過良好度 長期点眼期全般における眼圧下降効果ならびに眼圧コントロール状況を次の4段階に判定 ①極めて良好 ②良好 ③やや良好 ④不良 ・安全度 副作用および合併症・偶発症の発現を考慮し、次の4段階に判定 ①安全である ②ほぼ安全である ③安全性に問題あり ④安全でない												
結果	<table border="1"> <thead> <tr> <th>極めて良好</th> <th>良好</th> <th>やや良好</th> <th>不良</th> <th>計</th> <th>良好率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>38</td> <td>22</td> <td>10</td> <td>2</td> <td>72</td> <td>83.3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>良好率: 「極めて良好」及び「良好」の比率</p> <p>0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液は長期点眼期0週から52週までを通じて良好な眼圧下降効果を維持した(グラフ参照)。</p> <p>()内: 例数 ##: p<0.01 (観察期終了時との比較、paired t検定)</p>	極めて良好	良好	やや良好	不良	計	良好率	38	22	10	2	72	83.3%
	極めて良好	良好	やや良好	不良	計	良好率							
38	22	10	2	72	83.3%								
安全度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>安全である</th> <th>ほぼ安全である</th> <th>安全性に問題あり</th> <th>安全でない</th> <th>計</th> <th>安全率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>72</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>72</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全率: 「安全である」の比率</p> <p>長期点眼期間中に瞳孔径や瞼裂幅等の特に問題となる変動や副作用は認められなかった。</p>	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題あり	安全でない	計	安全率	72	0	0	0	72	100.0%
安全である	ほぼ安全である	安全性に問題あり	安全でない	計	安全率								
72	0	0	0	72	100.0%								

東郁郎他: あたらしい眼科 11,631(1994)⁹⁾、他

注) 長期点眼期に0.01%から点眼開始した症例について社内再集計

4) 患者・病態別試験

原発閉塞隅角緑内障患者¹⁰⁾

レーザー周辺虹彩切開術または周辺虹彩切除術施行後の原発閉塞隅角緑内障患者(32例)を対象とし、0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液を1回1滴、1日2回(朝、夕)8週間、無治療の症例には単独投与、β遮断点眼剤1剤にて治療中の症例には併用投与した。その結果、2mmHgを超える眼圧下降を示した場合を有効としたときの有効率は51.6%(16/31例、社内再集計)であった。副作用は認められなかった。

鈴木康之他:眼科臨床医報 88,1708(1994)¹⁰⁾

ぶどう膜炎による続発性緑内障患者¹¹⁾

ぶどう膜炎による続発性緑内障患者(11例)を対象とし、0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液を1回1滴、1日2回(朝、夕)7日間投与した結果、良好な眼圧下降効果を示したが、11例中9例で抗炎症剤が併用されており、その影響も考えられた。前房フレア値の増加や虹彩炎の悪化などの炎症増悪や副作用はみられなかった。

湖崎弘他:眼科臨床医報 88,1557(1994)¹¹⁾

偽落屑症候群による続発緑内障患者¹¹⁾

偽落屑症候群による続発性緑内障患者(14例)を対象とし、0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液を1回1滴、1日2回(朝、夕)8週間投与した結果、2mmHgを超える眼圧下降値を示した場合を有効としたときの有効率は42.9%(6/14例)であった。前房フレア値や偽落屑物質の変化や副作用はみられなかった。

湖崎弘他:眼科臨床医報 88,1557(1994)¹¹⁾

一般臨床試験⁵⁾

0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液で眼圧が22mmHg以上のコントロール不十分の原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(n=40)を対象とし、0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液へ切り替え1回1滴、1日2回(朝、夕)6週間投与した。その結果、眼圧は有意な下降を示し(p<0.01、paired t検定、0週との比較)、2mmHgを超える眼圧下降値を有効としたときの有効率は44.4%(16/36例、社内再集計)であった。副作用はみられなかった。

土坂寿行他:眼科臨床医報 88,1562(1994)⁵⁾

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

市販後臨床試験¹²⁾

0.005%ラタノプロスト点眼液単剤で眼圧下降効果が不十分な原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象に、本剤あるいはプラセボを1回1滴、1日2回4週間追加併用した(二重盲検法)。実施計画書に適合した解析対象集団(PPS、n=135)及びPPSより除外した点眼遵守違反等の症例を含めた最大の解析対象集団(FAS、n=153)における評価対象眼(片眼)の眼圧下降度では群間に有意差は認められなかった。しかしながら、FASにおいて両眼ともに評価可能な被験者における、両眼平均値を用いた追加解析(n=120)では群間に有意差が認められた(p=0.005、t検定)。

	併用4週後眼圧下降度 平均±標準偏差(mmHg)		t検定 P値
	デタントール群(n)	プラセボ群(n)	
PPS[評価対象眼(片眼)]	-3.2±2.6(88)	-2.6±2.4(47)	0.239
FAS[評価対象眼(片眼)]	-3.2±2.7(97)	-2.5±2.4(55)	0.101
追加解析[両眼平均値]	-3.1±2.1(79)	-1.9±2.2(41)	0.005

副作用についてはプラセボ群と比べて結膜充血、眼そう痒症等が多く認められるものの、その他はプラセボ群と大差はなかった。副作用発現率は本剤群 18.6%(19/102例)、プラセボ群 10.3%(6/58例)であり、群間に有意差は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物
又は化合物群

α_1 遮断薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位: 眼部交感神経系の α_1 受容体に作用する。

作用機序: 眼局所の交感神経 α_1 受容体を選択的に遮断し、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進することにより眼圧を下降させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) α_1 受容体遮断作用 (*in vitro*)

ラット輸精管を用いた *in vitro* の実験で、ブナゾシン塩酸塩は α_1 受容体を選択的に遮断し、 α_2 受容体には影響を与えない¹³⁾。

α 遮断薬	シナプス前 α 受容体親和性			シナプス後 α 受容体親和性			選択性*
	濃度 (mol/L)	pA ₂	例数	濃度 (mol/L)	pA ₂	例数	
ブナゾシン	10 ⁻⁶	6.09±0.05	6	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷	8.63±0.05	10	0.0029
プラゾシン	10 ⁻⁶	6.03±0.07	5	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷	8.54±0.04	10	0.0031
フェントラミン	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶	7.86±0.06	10	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶	7.52±0.04	10	2.19
トラゾリン	10 ⁻⁶	6.55±0.06	5	10 ⁻⁵	5.52±0.09	5	10.7
ヨヒンビン	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶	7.53±0.07	10	10 ⁻⁵	5.80±0.10	5	53.7

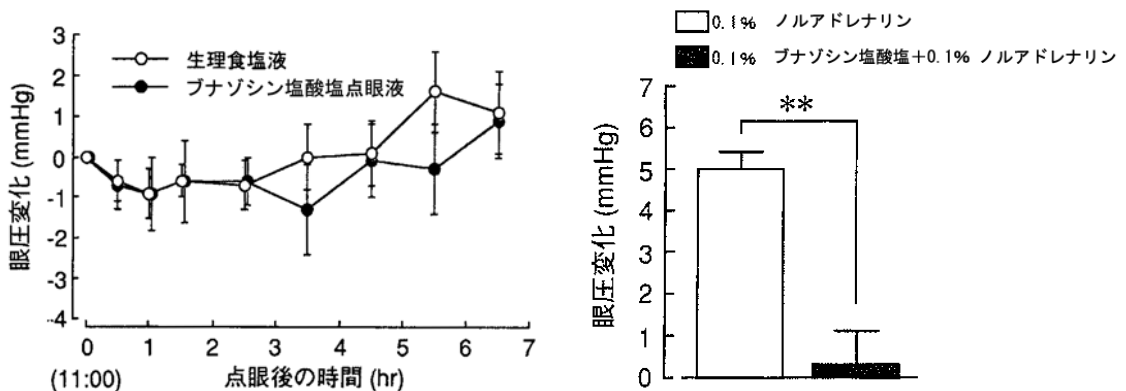
※数字が小さいほど α_1 受容体に対する選択性が高くなる。

モルモット腸間膜動脈及び静脈を用いた *in vitro* の実験で、ブナゾシン塩酸塩は α_1 受容体を選択的に遮断し、高濃度でも α_2 受容体には影響を与えない¹⁴⁾。

2) α_1 受容体遮断作用 (ウサギ)^{15) 16)}

上頸部交感神経節切除白色ウサギにおいて、0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液は眼圧下降作用を示さなかった。さらに、0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液をノルアドレナリン投与 30 分前に前処置した場合、0.1%ノルアドレナリン点眼による眼圧上昇を有意に抑制した (Student t 検定)。

上頸部交感神経節切除白色ウサギにおける眼圧に及ぼす影響



n=7

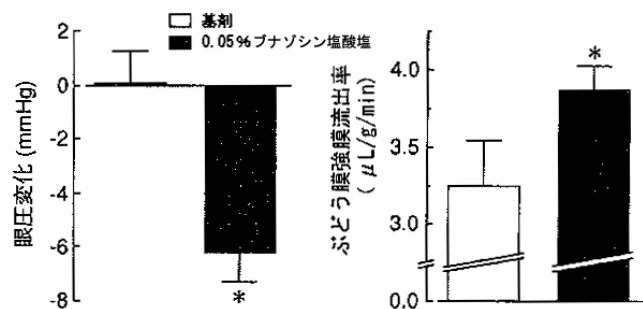
n=7 **p<0.01 (Student t-検定)

白色ウサギに 0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液を片眼点眼した結果、点眼眼では眼圧下降が認められたが、対側眼（非点眼眼）では変化は認められず、ブナゾシン塩酸塩は眼局所に作用して眼圧を下降させたと考えられた。

3) 房水流出促進作用（ウサギ）¹⁶⁾

正常眼圧白色ウサギにおいて、フルオロフォトメリー法により房水動態に及ぼす影響を検討した結果、0.05%ブナゾシン塩酸塩点眼液は房水流量係数及び虹彩透過係数を変化させないことから、房水産生及び線維柱帯流出路からの房水流出に影響を及ぼさないと考えられた。また、同様に前房内デキストラン灌流法により検討した結果では、ぶどう膜強膜房水流出率を有意に増加させたことから、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進が考えられた（paired t検定）。

白色ウサギの眼圧及びぶどう膜強膜流出路に及ぼす影響



n=10, *p<0.05 (paired t検定)

4) 眼圧下降作用（ウサギ）

ブナゾシン塩酸塩の点眼は、白色ウサギにおける水負荷誘発高眼圧に対し眼圧上昇を有意に抑制し、 α -キモトリプシン誘発高眼圧に対し眼圧を下降させることが認められている¹⁷⁾。

α -キモトリプシン誘発高眼圧ウサギにおいて、0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液と4%ピロカルピン塩酸塩点眼液を併用投与した結果、4%ピロカルピン塩酸塩点眼液単独投与と同程度の眼圧下降であった¹⁸⁾。

5) 眼組織血流量増加作用（ウサギ）¹⁹⁾

正常眼圧白色ウサギにおいて、0.005%ブナゾシン塩酸塩点眼液の投与により脈絡膜組織血流量の有意な増加が認められた（熱勾配式組織血流計、paired t検定）。

(3) 作用発現時間・持続時間⁸⁾

前期第Ⅱ相臨床試験において、0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液は点眼後1時間から12時間にかけて、非点眼時の眼圧と比較して有意な眼圧下降作用を示した（paired t検定）。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間⁷⁾

0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液を健康成人男性 (n=6) に 1 回 1 滴、片眼へ単回点眼した時、血漿中濃度は点眼後 0.25~1 時間に 4 例で 1.1~1.6ng/mL を検出した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁷⁾

0.05%ブナゾシン塩酸塩点眼液を健康成人男性 (n=6) に 1 回 1 滴、片眼へ単回点眼し、血漿中濃度を HPLC にて測定した。点眼 0.25~3 時間後の血漿中濃度は、全例定量限界値 (1.0ng/mL) 未満であった。

0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液を健康成人男性 (n=6) に 1 回 1 滴、1 日 2 回、7 日間片眼へ連続点眼し血漿中濃度を HPLC にて測定した。最終点眼終了後 12 時間目には、全例定量限界値 (1.0ng/mL) 未満であった。

0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液1週間連続投与における血漿中濃度

測定日	時間 (hr)	健康成人男性					
		1	2	3	4	5	6
2日目	0.25	N.D.	N.D.	N.D.	1.0	N.D.	N.D.
	0.5	N.D.	1.0	N.D.	N.D.	N.D.	1.1
	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.0
	3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3日目	0.25	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7日目	0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	0.25	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	0.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.2
	1	N.D.	N.D.	N.D.	1.0	1.1	N.D.
	3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
最終点眼後	12	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

ng/mL、N.D.: 検出限界未満、n=6

2. 薬物速度論的パラメータ

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物動態変動要因

該当資料なし

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

血清蛋白結合率: $97.24 \pm 0.16\%$ (平衡透析法)

3. 吸収

<参考: イヌ>

2頭のビーグル犬にブナゾシン塩酸塩水溶液(12mg/1頭)をそれぞれ経口投与及び静注し、経口投与時及び静注時のAUCの比から生物学的利用率を求めると0.33及び0.23であった。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考: ラット、ウサギ>

ラット、ウサギとも脳への移行はきわめて少ない。ラットに ^{14}C -ブナゾシン塩酸塩 4mg/kg 経口投与時の脳中放射能濃度は $0.01\mu\text{g/g}$ 以下(血漿中濃度の 1/10 以下)であった。ウサギの場合は血漿中濃度の 1/10~1/20 であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考: ラット>

妊娠ラットにおける血中ピーク時(0.5時間後、 $0.24\mu\text{g/mL}$)の胎児では $0.10\mu\text{g/g}$ の放射能濃度を示し、低濃度ながら通過性が認められた²⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

<参考: ラット>

自然分娩後13~14日目の雌ラットに ^{14}C -ブナゾシン塩酸塩 4mg/kg を経口投与後、その乳児に吸乳させた。乳児の血中放射能濃度は最高値の4時間後でも $0.004\mu\text{g/mL}$ であり、母ラットの血中濃度(1時間後、 $0.125\mu\text{g/mL}$)に比べて著しく低かったが、乳児の肝には母ラット血中の1/3、乳児血中の約10倍濃度の放射能が存在した²⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

1) 眼組織内分布-単回投与(ウサギ)²¹⁾

有色ウサギに 0.01% ^{14}C -ブナゾシン塩酸塩点眼液 $50\mu\text{L}$ を両眼に計 $100\mu\text{L}$ 点眼し、各眼組織中濃度を測定した。房水及び結膜では点眼後15分~1時間の間に最高濃度を示した後、白色ウサギと同様に速やかに消失したが、組織中にメラニンを含有する虹彩/毛様体、網脈絡膜及び前部強膜では、白色ウサギに比べて緩慢に消失した。

有色ウサギにおける0.01%¹⁴C-ブナゾシン塩酸塩点眼液単回投与時の眼組織中濃度

組織	組織中濃度 (ng eq./g or mL)								
	0.25hr	1hr*	2hr	4hr*	8hr	1day	3day	7day	14day
血漿	3.2	2.9**	1.1	0.4**	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
結膜	468.7	98.2	24.7	15.3	N.D.	N.D.	8.1	N.D.	N.D.
外眼筋	84.9	24.4	8.2	3.6	N.D.	3.0	N.D.	N.D.	N.D.
角膜	1098.8	1286.4	265.5	81.4	3.0	11.0*	46.1*	16.4	14.9
房水	20.2	76.1	18.3	6.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
虹彩／毛様体	79.3	747.2	382.3	786.2	455.4	532.2	1813.9	1405.0	712.6
水晶体	N.D.	1.8	1.9	1.3	0.4	0.6	1.3	N.D.	N.D.
前部硝子体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
後部硝子体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
網脈絡膜	7.5	11.5	11.6	9.3	5.8	6.2	6.4	7.3	5.9
前部強膜	296.3	331.6	82.9	88.1	55.1	64.9	111.9	95.3	50.0
後部強膜	4.0	3.1	1.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.: 検出限界未満、n=4 (*:n=3、血漿:n=2、**:n=1)

2) 眼組織内分布－反復投与（ウサギ）²²⁾

同様に有色ウサギに 0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液を両眼に 1日1回1滴 12週間反復点眼した結果、房水、角膜及び血漿中濃度はいずれの時点においても検出できなかった。虹彩／毛様体及び網脈絡膜では、点眼回数が増えるに従い組織中濃度は増加し、8週後にほぼ定常に達していると考えられた。12週間反復点眼後の消失半減期は、虹彩／毛様体 103日、網脈絡膜 152日であった。

有色ウサギにおける0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液反復投与時の眼組織中濃度

最終点眼後時間 (day)	組織中濃度 (µg/g)				
	単回点眼	4週間点眼	8週間点眼	12週間点眼	
虹彩 ／ 毛様体	1	4.71	35.90	42.69	52.01
	7	3.49	29.02	40.23	44.50
	14	1.53	21.63	35.58	31.81
	56	1.28	7.55	21.85	20.99
	112	1.03	5.93	17.69*	15.09
	224	—	—	—	7.40
網脈絡膜	1	0.20	0.86	3.53	6.10
	7	0.14	1.77	5.01	5.75
	14	N.D.	0.73	4.69	4.68
	56	N.D.	0.96	6.08	4.90
	112	N.D.	—	3.05	4.35
	224	—	—	—	2.34

N.D.: 検出限界未満、n=4 (*:n=3)

3)メラニンに対する親和性 (*in vitro*)²¹⁾

ウシ眼球から調整したメラニンを用いた*in vitro*での試験において、ブナゾシン塩酸塩はメラニンに高い親和性を示すことが認められた。

薬物名	結合率(%)	解離率(%)
ブナゾシン塩酸塩	80.7	32.0
クロロキンニリン酸	85.3	9.4
塩酸ベフノロール	61.0	44.3
ノルフロキサシン	60.1	46.4
チモロールマレイン酸塩	28.0	80.7
オフロキサシン	29.1	84.6

n=3

4)経口及び点眼時の眼球中濃度 (ラット)²³⁾

有色ラットに経口(4mg/kg)及び点眼(0.01%点眼液5μL)単回投与し、¹⁴C-ブナゾシン塩酸塩の眼球中組織濃度を測定した結果、点眼では投与薬物量に対する眼球への移行率は高いものの、絶対的な移行量は経口投与よりもいずれの時点でも低かった。

有色ラットにおける¹⁴C-ブナゾシン塩酸塩点眼あるいは経口投与時の眼球中濃度

	眼球中濃度 (ng eq./g)							
	0.25hr	0.5hr	1hr	2hr	8hr	1day	7day	28day
点眼	110.5	75.3	67.7	64.9	46.2	69.0	56.6	41.1
経口	82.4	175.3	216.2	494.5	760.3	528.1	432.2	275.0

n=3

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

点眼では該当資料なし

<参考:外国人データ>

¹⁴C-ブナゾシン塩酸塩 2.0mg を健康成人男子(n=3)に投与した際の代謝物の観察結果から、ブナゾシン塩酸塩は他のキナゾリン誘導体同様、一次代謝経路において脱メチル化、脱水化されていた。尿中に回収された代謝物は、N-グルクロン酸抱合体などであった。糞中には、6位あるいは7位の脱メチル体などさまざまな代謝物が見出された。O-グルクロン酸抱合体は尿中及び糞中に同程度の量が存在する一方で、N-グルクロン酸抱合体は尿中に豊富であった²⁴⁾。

(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び比率

<参考:ラット>

ラットを用いた*in vitro*及び*in vivo*における6-デスマチルブナゾシン及び7-デスマチルブナゾシンの活性は、未変化体であるブナゾシンの1/10~1/500であった。

	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし
6. 排泄	(1) 排泄部位及び経路 該当資料なし (2) 排泄率 ⁷⁾ 健康人 (n=6) を対象とし 0.1% ブナゾシン塩酸塩点眼液を片眼に 1 回 1 滴投与した際の未変化体の尿中排出量を測定した結果、点眼後 24 時間までに点眼量の 2.5% が尿中に排泄された。同様に 1 日 2 回 1 週間連続投与した時の 1、3 及び 7 日目の未変化体の尿中排出量は 1 日点眼量の 2.3~3.4% となり、8 日後には全例定量限界値 (0.5ng/mL) 未満になった。 (3) 排泄速度 該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない(特に設定されていない)

2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の副作用として眼瞼炎、眼瞼皮膚炎が報告されている。本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者に本剤を使用した場合、過敏症を起こす可能性があるため、本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者には使用しないこと。

〔承認時より記載〕

3. 効能・効果に関連する
使用上の注意とその理由

V-1. 効能又は効果 の項参照

4. 用法・用量に関連する
使用上の注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない(特に設定されていない)

6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法

該当しない(特に設定されていない)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない(特に設定されていない)

(2) 併用注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時

総症例515例中、副作用が認められたのは17例(3.30%)であった。主な副作用は結膜充血11件(2.14%)、眼の異物感4件(0.78%)、眼刺激感4件(0.78%)等であった。

使用成績調査・特定使用成績調査（再審査終了時）

総症例6,736例中、副作用が認められたのは291例(4.32%)であった。主な副作用は結膜充血121件(1.80%)、角膜びらん、びまん性表層角膜炎等の角膜上皮障害52件(0.77%)、眼瞼炎19件(0.28%)、眼刺激感18件(0.27%)、霧視18件(0.27%)等であった。

<解説>

承認時迄の調査、使用成績調査及び特定使用成績調査(長期使用に関する調査)における副作用発現状況に基づいて記載した。

〔2011年6月改訂〕

<参考>

処置方法

副作用はほとんどが軽度から中等度であり、本剤の投与継続中又は投与中止により消失した。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない(特に設定されていない)

(3) その他の副作用

その他の副作用
副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度 種類	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	—	眼瞼炎、眼瞼皮膚炎	—
眼	術中虹彩緊張低下症候群(IFIS)	結膜充血、異物感、刺激感、角膜びらん、びまん性表層角膜炎等の角膜上皮障害、そう痒感、霧視、眼痛、結膜炎	乾燥感、不快感
その他	—	頭痛	動悸、頻脈

<解説>

承認時迄の調査、使用成績調査及び特定使用成績調査における副作用発現状況、医師からの自発報告に基づいて記載した。発現頻度は承認時迄の調査及び再審査申請時の使用成績調査・特定使用成績調査結果における副作用発現状況に基づいて記載した。

総症例7,251例中に認められた副作用発現件数は以下の通り。

過敏症

眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎・眼瞼紅斑・眼瞼浮腫):19件(0.26%)

[2002年4月より記載]

眼瞼皮膚炎(眼瞼湿疹):10件(0.14%)

[2002年4月より記載]

<症例概要はXⅢ. 備考 の項参照>

眼

術中虹彩緊張低下症候群(IFIS):0件(自発報告4件、2013年3月現在)

[2007年12月より記載]

<症例概要はXⅢ. 備考 の項参照>

結膜充血(眼充血):132件(1.82%)

[承認時より記載]

異物感:18件(0.25%)

[承認時より記載]

刺激感:22件(0.30%)

[承認時より記載]

角膜びらん、びまん性表層角膜炎等の角膜上皮障害(角膜上皮欠損・角膜炎・点状角膜炎・角膜障害):53件(0.73%)

[2002年4月より記載]

<症例概要はXⅢ. 備考 の項参照>

そう痒感(眼瞼そう痒症・眼そう痒症):16件(0.22%)

[2002年9月より記載]

霧視:19件(0.26%)

[2002年9月より記載]

眼痛:15件(0.21%)

[2004年11月より記載]

結膜炎(アレルギー性結膜炎・結膜濾胞・結膜浮腫):12件(0.17%)

[2004年11月より記載]

乾燥感(眼乾燥):4件(0.06%)

[2004年11月より記載]

不快感(眼の違和感・眼部不快感):4件(0.06%)〔2004年11月より記載〕

その他

頭痛:9件(0.12%)〔2002年4月より記載〕

<症例概要はXⅢ.備考の項参照>

動悸:5件(0.07%)〔2003年2月より記載〕

<症例概要はXⅢ.備考の項参照>

頻脈:1件(0.01%)〔2003年2月より記載〕

<症例概要はXⅢ.備考の項参照>

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表(再審査終了時社内集計)

時期	承認時迄の状況	使用成績調査、特定使用成績調査			合計
		使用成績調査	長期使用に関する調査	小計	
安全性解析対象症例数	515	6,178	558	6,736	7,251
副作用等の発現症例数	17	254	37	291	308
副作用等の発現件数	27	308	46	354	381
副作用等の発現症例率	3.30%	4.11%	6.63%	4.32%	4.25%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)				
精神障害	—	1(0.02)	—	1(0.01)	1(0.01)
不眠症	—	1(0.02)	—	1(0.01)	1(0.01)
神経系障害	2(0.39)	11(0.18)	—	11(0.16)	13(0.18)
脳梗塞	—	1(0.02)	—	1(0.01)	1(0.01)
浮動性めまい	—	1(0.02)	—	1(0.01)	1(0.01)
頭痛	2(0.39)	7(0.11)	—	7(0.10)	9(0.12)
頭皮異常感覚	—	1(0.02)	—	1(0.01)	1(0.01)
異臭感	—	1(0.02)	—	1(0.01)	1(0.01)
眼障害	16(3.11)	233(3.77)	36(6.45)	269(3.99)	285(3.93)
眼の違和感	—	3(0.05)	—	3(0.04)	3(0.04)
眼の乾燥感	—	3(0.05)	—	3(0.04)	3(0.04)
眼部熱感	—	—	1(0.18)	1(0.01)	1(0.01)
眼圧迫感	—	1(0.02)	—	1(0.01)	1(0.01)
眼精疲労	1(0.19)	1(0.02)	—	1(0.01)	2(0.03)
眼瞼炎	—	12(0.19)	2(0.36)	14(0.21)	14(0.19)
眼瞼皮膚炎	—	8(0.13)	1(0.18)	9(0.13)	9(0.12)
眼瞼湿疹	—	1(0.02)	—	1(0.01)	1(0.01)
アレルギー性眼瞼炎	—	1(0.02)	—	1(0.01)	1(0.01)
結膜濾胞	1(0.19)	1(0.02)	—	1(0.01)	2(0.03)
結膜出血	—	2(0.03)	—	2(0.03)	2(0.03)
結膜浮腫	—	1(0.02)	—	1(0.01)	1(0.01)
結膜炎	—	1(0.02)	2(0.36)	3(0.04)	3(0.04)
アレルギー性結膜炎	1(0.19)	5(0.08)	—	5(0.07)	6(0.08)
角膜上皮欠損	—	2(0.03)	1(0.18)	3(0.04)	3(0.04)
角膜びらん	—	14(0.23)	4(0.72)	18(0.27)	18(0.25)
角膜浸潤	—	1(0.02)	1(0.18)	2(0.03)	2(0.03)
眼乾燥	—	1(0.02)	—	1(0.01)	1(0.01)
眼瞼紅斑	—	1(0.02)	—	1(0.01)	1(0.01)
眼刺激	4(0.78)	16(0.26)	2(0.36)	18(0.27)	22(0.30)
眼の灼熱感	—	—	1(0.18)	1(0.01)	1(0.01)
眼痛	—	10(0.16)	5(0.90)	15(0.22)	15(0.21)
眼瞼浮腫	—	2(0.03)	1(0.18)	3(0.04)	3(0.04)

時期	承認時迄の 状況	使用成績調査、特定使用成績調査			合計
		使用成績 調査	長期使用に 関する調査	小計	
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(つづき)					
眼瞼下垂	—	2 (0.03)	1 (0.18)	3 (0.04)	3 (0.04)
虹彩毛様体炎	—	2 (0.03)	—	2 (0.03)	2 (0.03)
角膜炎	1 (0.19)	15 (0.24)	1 (0.18)	16 (0.24)	17 (0.23)
乾性角結膜炎	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
涙液分泌低下	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
流涙増加	—	3 (0.05)	—	3 (0.04)	3 (0.04)
眼充血	3 (0.58)	37 (0.60)	8 (1.43)	45 (0.67)	48 (0.66)
点状角膜炎	—	10 (0.16)	2 (0.36)	12 (0.18)	12 (0.17)
網膜静脈閉塞	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
強膜炎	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ブドウ膜炎	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
霧視	1 (0.19)	16 (0.26)	2 (0.36)	18 (0.27)	19 (0.26)
眼の異物感	4 (0.78)	14 (0.23)	—	14 (0.21)	18 (0.25)
結膜充血	8 (1.55)	70 (1.13)	6 (1.08)	76 (1.13)	84 (1.16)
眼瞼そう痒症	—	2 (0.03)	—	2 (0.03)	2 (0.03)
眼そう痒症	1 (0.19)	12 (0.19)	1 (0.18)	13 (0.19)	14 (0.19)
眼部不快感	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
結膜乳頭状増殖	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
角膜障害	—	2 (0.03)	1 (0.18)	3 (0.04)	3 (0.04)
結膜弛緩症	—	—	1 (0.18)	1 (0.01)	1 (0.01)
心臓障害	—	4 (0.06)	2 (0.36)	6 (0.09)	6 (0.08)
動悸	—	4 (0.06)	1 (0.18)	5 (0.07)	5 (0.07)
頻脈	—	—	1 (0.18)	1 (0.01)	1 (0.01)
血管障害	—	2 (0.03)	—	2 (0.03)	2 (0.03)
潮紅	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
高血圧	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器、胸郭及び縦隔 障害	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
喘息	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃腸障害	—	2 (0.03)	—	2 (0.03)	2 (0.03)
悪心	—	2 (0.03)	—	2 (0.03)	2 (0.03)
全身障害及び投与局所様態	—	2 (0.03)	—	2 (0.03)	2 (0.03)
気分不良	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
浮遊感	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
臨床検査	—	6 (0.10)	—	6 (0.09)	6 (0.08)
血圧低下	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血圧上昇	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
眼圧上昇	—	4 (0.06)	—	4 (0.06)	4 (0.06)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

背景因子別・副作用の発現頻度一覧表(承認時社内集計)

背景因子		要因	評価 例数	副作用発現			中止	
				例数	率(%)	件数	例数	率(%)
性別	男		232	7	3.0	10	0	0
	女		283	10	3.5	17	4	40.0
年齢	65歳未満		324	13	4.0	18	3	23.1
	65歳以上		191	4	2.1	9	1	25.0
診断名	原発開放隅角緑内障(POAG)		242	8	3.3	10	2	25.0
	高眼圧症(OH)		216	9	4.2	17	2	22.2
	原発閉塞隅角緑内障(PACG)		32	0	0	0	0	0
	続発緑内障(SG)		25	0	0	0	0	0
使用法 (診断名)	単独使用(POAG、OH)		333	9	2.7	13	3	33.3
	単独使用(PACG、SG)		57	0	0	0	0	0
	併用使用(POAG、OH)		86	8	9.3	14	1	12.5
	切り替え使用(POAG、OH)		39	0	0	0	0	0
合計			515	17	3.3	27	4	23.5

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

VIII-2. 禁忌内容とその理由 の項<解説>参照

〔承認時より記載〕

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

<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。

承認までの臨床試験成績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。

〔承認時より記載〕

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット:経口)で催奇形作用が報告されている。〕

2)授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない。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>

1)妊産婦への使用経験がないことから記載した。

なお、ラットを用いた器官形成期投与試験において、妊娠12～17日の期間を12～13日、13～14日、14～15日及び15～17日目に分割し、各時期に200mg/kgを短期投与したところ、各投与群において催奇形性が認められたとの報告がある。

[承認時より記載]

2)授乳中の婦人への使用経験がないことから記載した。

なお、¹⁴C-ブナゾシン塩酸塩経口投与後のラットの母乳中への移行試験において、乳児の胃内乳汁中には母獣血中濃度より高い放射能が認められたとの報告がある²⁰⁾。

[承認時より記載]

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

<解説>

小児への使用経験がなく、安全性が確立されていないことから記載した。

[承認時より記載]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

適用上の注意

1)投与経路:点眼用にのみ使用すること。

2)投与時:

(1)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。

(2)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

(3)含水性ソフトコンタクトレンズ装用時の点眼は避けるよう指導すること。

<解説>

1)点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。

本剤は点眼剤であるので、その他の投与経路では用いないようにすること。

[承認時より記載]

2)薬剤交付時の患者さんへの指導事項を記載した。

(1)点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。

〔承認時より記載〕

(2)本剤は他の点眼剤と併用して使用することが想定される。他の点眼剤と併用する場合には、後で点眼した薬剤による洗い流しがないよう、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

〔承認時より記載〕

(3)ベンザルコニウム塩化物などの成分がコンタクトレンズに吸着することが知られており²⁶⁾、一般的には、ソフトコンタクトレンズ装用時にベンザルコニウム塩化物を含む点眼薬の点眼は避けたほうがよいと考えられている。本剤は防腐剤としてベンザルコニウム塩化物を含有するため、含水性ソフトコンタクトレンズ装用時の点眼は避けるよう指導すること。

〔承認時より記載、2002年9月一部改訂〕

15. その他の注意

その他の注意

α_1 遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において、 α_1 遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群 (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) があらわれるとの報告がある。

<解説>

α_1 遮断内服薬による術中虹彩緊張低下症候群 (IFIS) 発現の報告に基づき記載した。

〔2008年1月より記載〕

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢作用

中枢神経系に対する抑制作用がある(マウス、ラット)。

すなわち、マウスではブナゾシン塩酸塩は10mg/kg (p.o.)以上でメタンフェタミン拮抗を示し、さらに40mg/kg (p.o.)以上でgrooming行動抑制、ペントバルビタール麻酔延長、抗酢酸writhing作用、自発運動抑制作用及びモルヒネによる挙尾、鎮痛に拮抗した。ブナゾシン塩酸塩は160mg/kg (p.o.)以上で体温下降を示した。

2) 消化器系に対する影響

血圧低下によると考えられる膵液分泌抑制作用がみられる(100 μg/kg、i.v.、イヌ)。幽門結紮ラットの胃酸、ペプシン分泌に対し経口1mg/kgは影響しないが10mg/kgで30～40%抑制した。

3) 血液系に対する影響

ウサギ血小板のADPによる凝集に対して抑制作用がある(1.25 × 10⁻⁵g/mL)。凝固、線溶系には作用しない。

4) 脂質代謝に対する影響

コレステロール負荷SHRに1及び10mg/kg (p.o.、8週間)を投与し検査したが、特に影響はみられない。

5) 抗アセチルコリン作用、抗バリウム作用、抗セロトニン作用、抗ヒスタミン作用、抗オキシトシン作用及びβ遮断作用はない。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁷⁾

ブナゾシン塩酸塩による主な症状は、マウス及びラットとも経口、筋肉、皮下投与では自発運動の低下、鎮静、呼吸数の減少、振戦がみられ、高投与量では眼瞼を閉鎖する例もみられた。静脈内投与では投与中または直後に痙攣がみられた後、他の経路とほぼ同様の症状がみられた。

LD₅₀ (mg/kg)

動物種		経口	筋肉内	静脈内	皮下
マウス (ICR)	雄	1201	660	57.0	730
	雌	1250	598	80.0	630
ラット (Wistar)	雄	980	205	51.2 ～64.0	430
	雌	1280	152	50.0	365

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験²⁸⁾

SD系ラットにおけるブナゾシン塩酸塩の最大無作用量は、5週間経口投与で1mg/kg/dayであった。10mg/kg/day以上では肝の重量増加、100mg/kg/dayでは肝細胞の腫大、血漿中コレステロールの増加などが認められたが、休薬により回復した。

ビーグルにおけるブナゾシン塩酸塩の最大無作用量は、5週間経口投与で10mg/kg/dayであった。3mg/kg/day以上で眼瞼下垂がみられ、30mg/kg/day以上では嘔吐、流涎、自発運動低下がみられたが、血液学的検査、臓器重量、病理組織学的検査では異常は認められなかった。

2) 慢性毒性試験

SD系ラットにおけるブナゾシン塩酸塩の最大無作用量は、12カ月間経口投与で1mg/kg/dayであった。10mg/kg/day以上では脾臓の重量増加、肝細胞の腫大、30mg/kg/dayでは腎臓、副腎の重量増加などの変化が認められた²⁹⁾。

ビーグルにおけるブナゾシン塩酸塩の最大無作用量は、54週間経口投与で5mg/kg/dayであった。25mg/kg/dayでは嘔吐、自発運動抑制、瞬膜弛緩、流涎がみられたが、休薬により回復し、血液学的検査、臓器、病理組織学的検査などでは影響を認めなかった³⁰⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期³¹⁾

SD系ラットを用いた経口投与(6.25~100mg/kg/day)では、親動物の25mg/kg/day以上で妊娠率の低下が認められた。しかし、雌雄への単独投与ではその低下が実現しないことから、その影響は軽微なものと考えられた。胎児発生には異常はみられなかった。

2) 器官形成期

妊娠SD系ラットを用いた経口投与(6.25~400mg/kg/day)では25mg/kg/day以上で母動物の肝、腎への影響とともに新生児の発育遅延作用が示唆された。また、100mg/kg/day以上で胚致死が認められた²⁵⁾。妊娠12~17日の期間を12~13日、13~14日、14~15日及び15~17日目に分割し、各時期に200mg/kgを短期投与したところ、各投与群において催奇形性が認められた。

3) 周産期・授乳期³²⁾

妊娠SD系ラットを用いた経口投与(6.25~100mg/kg/day)では新生児の行動並びに機能発達、形態及び生殖能に異常は認められなかった。また、25mg/kg/day以上で母動物の肝及び腎への影響と50mg/kg/day以上で哺育への影響が認められた。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

ブナゾシン塩酸塩はフロインド完全アジュバント処理免疫によってもモルモット及びウサギにおいて抗原性は認められなかった。

2) 変異原性

DNA修復能試験では*Bacillus subtilis* (H17,M45)及び*Escherichia coli* (W3110,P3478)の両指標菌で抗菌性や致死感受性に差は認められなかった。復帰変異性試験では、*Salmonella typhimurium* (TA100,TA1535,TA98,TA1537,TA1358)及び*Escherichia coli* (WP₂/uvr)を用いた代謝活性化法でも復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。また、マウスを用いた小核試験(200~800mg/kg)でも小核を有する赤血球の増加は認められなかった。

3) 癌原性

ラット及びマウスを用いた104週間投与による癌原性試験(1~100mg/kg/day)を実施したが、薬物投与による腫瘍発生率の増加は認められなかった。

4) 皮膚感作性³³⁾

モルモットを用いたマキシマイゼーション試験において、0.5%皮内投与および25%皮膚塗布により感作した場合に陰性であった。

5) 眼刺激性・眼毒性

白色ウサギ(0.1及び1.0%点眼液を1回1滴、30分間隔1日10回点眼)を用いた試験において、軽度かつ一過性の結膜充血が認められた以外、眼科学的検査、一般状態に変化は認められなかった³³⁾。

白色ウサギ(0.1及び1.0%点眼液を1回1滴、2時間間隔1日4回点眼を4週間)を用いた試験において、軽度の結膜充血が認められた以外、眼科学的検査、病理組織学的検査、一般状態、体重に変化は認められなかった³³⁾。

有色ウサギ(0.1,1.0,3.0%点眼液を1回1滴、1日2回点眼を26週間)を用いた試験において、眼科学的検査、病理組織学的検査、一般状態、体重に変化は認められなかった³⁴⁾。

また、白色ウサギにおいて、光によるブナゾシン塩酸塩点眼液の強制劣化品(30万および120万lx・hr、0.01%点眼液を1回1滴、30分間隔1日10回点眼)を用いた試験においても眼科学的検査、一般状態に変化は認められなかった³³⁾。

6) 網膜電位図に及ぼす影響^{34,35)}

ネコ(0.1%点眼液を1回50 μ L、1日2回点眼を4週間)及びウサギ(1.0,3.0%点眼液を1回1滴、1日2回点眼を26週間)において網膜電位図に及ぼす影響は認められなかった。

7) 角膜上皮創傷治癒に及ぼす影響³⁶⁾

ウサギ角膜上皮にn-ヘプタノールを接触させ直径6mmの上皮を剥離した直後より、基剤、0.01%又は0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液を1回50 μ L、1日2回点眼した。その結果、いずれの群も点眼無処置群と比較して剥離12時間後から28時間後までの治癒速度及び72時間後までの損傷面積の変化に有意な差は認められず、ブナゾシン塩酸塩は角膜上皮の創傷治癒に影響を及ぼさなかった。

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. 有効期間又は使用期限	使用期限: 3年(安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件	気密容器、遮光、室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 薬局での取扱い上の留意点について 特になし (2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等) Ⅷ-14. 適用上の注意 の項参照 ・患者向医薬品ガイド : 無し ・くすりのしおり : 有り ・服薬指導箋 : 無し (3) 調剤時の留意点について 特になし
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	プラスチック点眼容器: 5mL×10本
7. 容器の材質	本 体: ポリエチレン キャップ: ポリプロピレン 投 薬 袋: ポリエチレン ラ ベ ル: ポリエチレンテレフタレート 箱 : 紙
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬: デタントール錠0.5mg/錠1mg/錠3mg/細粒0.5%、 デタントールR錠3mg/錠6mg 同 効 薬: プリンゾラミド(次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果 不十分又は使用できない場合: 緑内障、高眼圧症) ドルゾラミド塩酸塩(次の疾患で、他の緑内障治療薬で 効果不十分な場合の併用療法: 緑内障、高眼圧症)
9. 国際誕生年月日	1985年4月16日
10. 製造販売承認年月日及び 承認番号	製造承認年月日: 2001年6月20日 承認番号: 21300AMZ00486000
11. 薬価基準収載年月日	2001年8月31日

12. 効能・効果追加、用法・用量
変更追加等の年月日及び
その内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容

2009年9月29日(再審査結果通知 薬食発 0929 第3号)
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(効能・
効果、用法・用量等、承認内容に変更はない)。

14. 再審査期間

6年:2001年6月20日～2007年6月19日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する
情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
1139808010101	1319747Q1023	660451004

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1 . 引用文献

- 1) 東郁郎他:原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対する塩酸ブナゾシン点眼液の至適濃度の検討—多施設二重盲検比較試験 社内資料【51089】
- 2) 東郁郎他:あたらしい眼科11,423(1994)【51103】
- 3) 東郁郎他:眼科臨床医報88,1280(1994)【51105】
- 4) 瀬川雄三他:眼科臨床医報88,1386(1994)【51108】
- 5) 土坂寿行他:眼科臨床医報88,1562(1994)【51110】
- 6) 東郁郎他:あたらしい眼科19,261(2002)【51090】
- 7) 東郁郎他:塩酸ブナゾシン点眼液の健常者および高眼圧症患者での安全性ならびに眼圧下降作用の検討 社内資料【51087】
- 8) 東郁郎他:あたらしい眼科11,419(1994)【51102】
- 9) 東郁郎他:あたらしい眼科11,631(1994)【51104】
- 10) 鈴木康之他:眼科臨床医報88,1708(1994)【51111】
- 11) 湖崎弘他:眼科臨床医報88,1557(1994)【51109】
- 12) PE-001点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験(第IV相、市販後臨床試験)—ラタノプロスト点眼液との併用効果の検討— 社内資料【59561】
- 13) Shouji T.: Jpn. J. Pharmacol. 31,361(1981)【51159】
- 14) Suzuki H. et al.: Gen. Pharmac. 18,171(1987)【51253】
- 15) Nishimura K. et al.: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 34,1761(1993)【51099】
- 16) 景山正明他:日本眼科紀要46,1066(1995)【51114】
- 17) 西村和夫他:日本眼科学会雑誌95,746(1991)【51096】
- 18) 白澤栄一他:キモトリプシン誘発高眼圧ウサギの眼圧に対する塩酸ブナゾシンおよびピロカルピンの併用効果 社内資料【51071】
- 19) 杉山哲也:日本眼科学会雑誌95,449(1991)【51194】
- 20) 大和千靱他:応用薬理30,257(1985)【51250】
- 21) 高階秀男他:ウサギにおける¹⁴C-塩酸ブナゾシン点眼液単回点眼時の眼内動態 社内資料【51084】
- 22) 高階秀男他:有色ウサギにおける0.1%塩酸ブナゾシン点眼液反復点眼時の眼内動態 社内資料【51085】
- 23) 高階秀男他:有色ラットにおける¹⁴C-塩酸ブナゾシン単回投与時の組織内濃度測定 社内資料【51086】
- 24) Morishita N. et al.: Drug Invest. 5,296(1993)【51258】
- 25) 見上孝他:基礎と臨床17,914(1983)【51136】
- 26) 崎元卓:日本コンタクトレンズ学会誌 35,177(1993)【55502】
- 27) 中尾啓造他:基礎と臨床17,843(1983)【51122】
- 28) 中尾啓造他:基礎と臨床17,849(1983)【51129】
- 29) 中尾啓造他:基礎と臨床17,866(1983)【51131】

- 30) 知本忠士他:基礎と臨床 17,885(1983)【51126】
- 31) 岡田文弘他:基礎と臨床17,907(1983)【51134】
- 32) 見上孝他:基礎と臨床17, 930(1983)【51140】
- 33) 細井一弘他:基礎と臨床29,75(1995)【51112】
- 34) Auletta C. S. et al.:あたらしい眼科12,469(1995)【51113】
- 35) 白澤栄一他:塩酸ブナゾシンの長期点眼によるネコ*in vivo* ERGに及ぼす影響 社内資料【51078】
- 36) 壬生寛之他:塩酸ブナゾシンのウサギ角膜上皮創傷治癒に及ぼす影響 社内資料【51083】

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書

X II . 参考資料

1 . 主な外国での発売状況

該当しない(発売されていない)

2 . 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. その他の関連資料

◎その他の副作用の症例の概要

【眼瞼炎、眼瞼皮膚炎】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男・ 60代	続発緑内障 (なし)	2回 15日間	<p>眼瞼縁炎、術後虹彩炎の再燃、結膜充血</p> <p>投与11日前:右眼白内障手術+眼内レンズ挿入術を行う。ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩眼・耳科用液(6回/日)、レボフロキサシン水和物点眼液0.5%(6回/日)、ジクロフェナクナトリウム点眼液(4回/日)使用。</p> <p>投与7日前:炎症も消失し、術後経過良好だが、眼圧は27mm Hgのため、さらにラタノプロスト点眼液追加。</p> <p>投与開始日:眼圧上昇以外に術後経過は問題ないが、眼圧18-20mmHgのため本剤追加。ジクロフェナクナトリウム点眼液中止。ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩眼・耳科用液及びレボフロキサシン水和物点眼液0.5%を(6回/日)→(4回/日)に減量。</p> <p>投与8日目:定期診察にて再来。充血の訴えあり。球結膜の軽度充血と虹彩炎(術後)の再燃を認めたため、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩眼・耳科用液及びレボフロキサシン水和物点眼液0.5%(4回/日)→(6回/日)に増量。</p> <p>投与15日目:定期診察にて再来。球結膜・瞼結膜の充血及び眼瞼縁炎を認(投与中止日)め、術後虹彩炎も軽快しないため、本剤投与中止。</p> <p>中止7日後:定期診察にて再来。球・瞼結膜の充血消失、眼瞼縁炎消失。虹彩炎もほぼ沈静化していた。</p>
併用薬:チモロールマレイン酸塩点眼液、ラタノプロスト点眼液、ジクロフェナクナトリウム点眼液、レボフロキサシン水和物点眼液0.5%、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩眼・耳科用液、アセタゾラミド錠、L-アスパラギン酸カリウム錠				
2	女・ 70代	緑内障 (老人性白内障)	2回 60日間	<p>接触性皮膚炎</p> <p>投与開始日:右眼の緑内障に対し、本剤投与開始。</p> <p>投与5-16日目:次第に右眼の内眼角部分の皮膚が赤く腫脹し、かゆくなってきた。</p> <p>投与32日目:受診時、右眼内眼角部に眼瞼炎を認めたが、本剤との因果関係不明にて点眼続行。</p> <p>投与60日目:右眼眼瞼及びその周囲の皮膚は発赤・腫脹・痂皮形成。本剤(投与中止日)投与中止。ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩眼軟膏2回/日塗布。</p> <p>中止5日後:回復。</p>
併用薬:ピレノキシ点眼液、チモロールマレイン酸塩点眼液				

【術中虹彩緊張低下症候群 (IFIS)】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女・ 70代	緑内障 (白内障) (便秘)	2回 2~3年	術中虹彩緊張低下症候群(IFIS) 投与開始日:両眼に本剤投与開始。 中止33日前:近医より白内障手術目的で当院へ紹介受診。 手術日:両眼に対して白内障手術施行。両眼にIFIS発症。虹彩の縮 (中止1日後) 瞳、動揺、脱出、また水流による虹彩のうねりが認められた。こ のため、手術時間の延長となった。手術後、IFISは回復。 術後経過に問題なし。
併用薬:ピレノキシン点眼液、マグネシウム塩製剤、大建中湯				

【角膜びらん、びまん性表層角膜
炎等の角膜上皮障害】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女・ 20代	開放隅角 緑内障 (なし)	2回 2日間	両眼点状表層角膜炎 投与開始日:開放隅角緑内障に対し、本剤投与開始。 投与2日目:両眼痛、充血、刺激症状あり。本剤投与中止し、処置として副腎 (投与中止日) 皮質ホルモン点眼剤投与。 中止4日後:軽快。
併用薬:ラタノプロスト点眼液				
2	女・ 70代	高眼圧症 (白内障)	2回 23日間	角膜びらん 投与開始日:高眼圧症に対し、本剤投与開始。 投与21日目:軽度の角膜障害を認める。 投与23日目:患者が眼の痛みを訴えたため、本剤投与中止。角膜びらんを認 (投与中止日) めた。 中止25日後:角膜障害はほぼ完治。痛みも訴えなくなった。 中止31日後:軽快。
併用薬:ピレノキシン点眼液、クロモグリク酸ナトリウム点眼液				

【頭痛】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女・ 70代	開放隅角 緑内障 (結膜炎)	2回 3日間 2回 21日間	後頭部頭重感 投与開始日:開放隅角緑内障に対し、本剤投与開始。 投与3日目:本剤点眼約2時間後より起床不可、ふらつき(+)、後頭部痛(+) (投与中止日) 近医救急外来受診するも原因不明。 中止1日後:近医脳外科受診。血圧正常。自己判断にて本剤使用せず。 中止3日後:本剤点眼の上、当院受診。前眼部、中間透光体に異常なし。本 (再投与日) 剤点眼続行の上、様観を指示。 再投与14日目:MRI施行。 再投与19日目:脳外科受診。MRIの結果、著変なし。 再投与21日目:当院受診。本剤点眼にて後頭部頭重感(+)のため、点眼中止 (再中止日) を指示。 再中止17日後:当院受診。頭重感軽快。
併用薬:プラノプロフェン点眼液				

臨床検査値

	中止1日後	中止3日後
血圧(mmHg)	135/-	132/70
眼圧(mmHg)	-	R=14, L=12

【動悸】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女・ 60代	両眼正常眼 圧緑内障 (眼精疲労)	2回 29日間	<p>動悸 投与開始日:左眼視野狭窄進行したため、本剤、メコバラミン内服(1.5mg/日)処方。 投与29日目:夜、本剤点眼後動悸を強く感じ、平常脈拍70回/分位なのが(投与中止日)80回/分になるとの訴えあり。以前よりイソプロピルウノプロストン点眼(2回/日)後も、少し動悸を感じていたが、本剤にて増強したとのこと。担当医師が以前にイソプロピルウノプロストン点眼の副作用につき患者に尋ねたが、その時はしみるとの訴えのみであったため、イソプロピルウノプロストン点眼続行していた。同日、両剤点眼中止。ラタノプロスト点眼液に変更。 中止14日後:ラタノプロスト点眼液では動悸(-)、現在のところ特に問題なく点眼できている。回復。</p>
併用薬:イソプロピルウノプロストン点眼液、シアノコバラミン点眼液、メコバラミン錠				

【頻脈】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男・ 60代	両眼高眼圧 症 (喘息) (アレルギー性 結膜炎)	2回 1日間	<p>頻脈 投与開始日:喘息のため当日朝よりツロブテロールテープ(2mg)を貼り、使用(投与中止日)開始。平常時脈拍は70回/分程度。夕刻に本剤点眼後、約100回/分の頻脈を生じた。その後患者は本剤点眼中止。 中止1日後:脈拍は72回/分に軽減、正常となっていた。回復。</p>
併用薬:ペミロラスタカリウム点眼液、ドルゾラミド塩酸塩点眼液、ツロブテロールテープ				