

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2008に準拠して作成

抗アレルギー点眼剤

アイビナル[®] 点眼液 0.01%

EYEVINAL[®] Ophthalmic Solution 0.01%

イブジラスト点眼液

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1mL中に日本薬局方イブジラスト0.1mg含有
一般名	和名：イブジラスト（JAN） 洋名：Ibuprofen（JAN, INN）
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：2007年07月10日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年12月21日（販売名変更による） 販売開始年月日：2000年04月14日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.msd.co.jp/hcp/home.aspx

本IFは2010年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.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 年が経過した現在、医薬品情報の造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新たな IF 記載要領が策定された。

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も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、製薬企業が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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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〕

- ①IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体での 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用を充実させ、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 を薬剤師等が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利用して頂きたい。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材料であり、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。(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1
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	2
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	3
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	4
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	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 用事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	6
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)	7
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. 治療上注意が必要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	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8

3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸収	15
4. 分布	15
5. 代謝	16
6. 排泄	16
7. 透析等による除去率	17
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	18
8. 副作用	18
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上の注意	22
15. その他の注意	22
16. その他	22
IX. 非臨床試験に関する項目	23
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23
X. 管理的事項に関する項目	25
1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
5. 承認条件等	25
6. 包装	25

7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	26
12. 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	26
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	26
17. 保険給付上の注意	26
XI. 文献	27
1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27
XII. 参考資料	28
1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28
XIII. 備考	29
1. その他の関連資料	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イブジラストは、気管支喘息・脳血管障害の2領域の経口治療剤として発売されている。イブジラストは、IgEあるいはIgG関与のI型アレルギー反応及びIII型アレルギー反応の抑制作用、炎症細胞からのロイコトリエン遊離抑制作用及びSRS-A拮抗作用等の薬理学的特性を有している。眼科領域においても、砂田ら^{1) 2)}により、実験的ぶどう膜炎に対しイブジラストの0.018%濃度の結膜注射でインドメタシンよりも抗炎症効果があることが示唆された。

そこで1987年より動物モデルを用いて本剤のアレルギー性眼炎症に対する効果を検討した。その結果、本剤はアレルギー性結膜炎に対して有効であることを確認したので、点眼剤としての開発を進めることとし、非臨床試験が実施され、有効性と安全性が示唆された。引き続き臨床試験を実施し、アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）に対して有効性と安全性が確認され、2000年1月承認を得た。その後、厚生労働省医薬食品局通知に基づき、濃度を追記表示した販売名「アイビナール®点眼液0.01%」へ、又、第十五改正日本薬局方追補の告示に伴い、有効成分名称の表示を「イブジラスト」から「日本薬局方イブジラスト」へ変更し、2008年1月発売された。

®：登録商標

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 実験的アレルギー性結膜炎モデルにおいて、抗原単回点眼による即時相反応及び抗原反復点眼による遅発相反応を有意に抑制する。
- (2) ケミカルメディエーター遊離抑制作用を有し、ロイコトリエンの遊離及び好酸球、好中球の浸潤を抑制する。
- (3) PGE₁の作用増強により、好酸球及び好中球の活性酸素産生を抑制する。
- (4) 臨床試験における改善率は77.4%（中等度改善以上、277/358例）であり、そう痒感、結膜充血などの自他覚症状を改善する。
- (5) 副作用発現頻度は4.9%（26/533例）で、主な副作用は点眼時「しみる」2.3%、痒痒感1.1%などの眼局所性であった。

使用成績調査（再審査終了時）

総症例3,207例中、副作用が報告されたのは53例（1.7%）であった。主な副作用は、しみる28件（0.9%）、痒痒感5件（0.2%）、結膜充血3件（0.1%）、異物感3件（0.1%）、眼瞼炎3件（0.1%）、結膜浮腫3件（0.1%）であった。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名 : アイビナール®点眼液 0.01%
(2) 洋名 : EYEVINAL® Ophthalmic Solution 0.01%
(3) 名称の由来 : 目(eye)が美しくなる(美なる)より命名された。

2. 一般名

- (1) 和名(命名法) : イブジラスト (JAN)
(2) 洋名(命名法) : Ibudilast (JAN, INN)
(3) ステム : 抗喘息・抗アレルギー薬 (主作用が抗ヒスタミン作用でないもの) : -ast

3. 構造式又は示性式



(日局)

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₄H₁₈N₂O (日局)

分子量 : 230.31 (日局)

5. 化学名(命名法)

1- [2-(1-Methylethyl)pyrazolo[1,5-*a*] pyridin-3-yl]-2-methylpropan-1-one (日局)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : KC-404

7. CAS 登録番号

CAS No. : 50847-11-5

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。メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)、又は無水酢酸に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解性

(20℃)

溶媒	1gを溶かすに要する溶媒量(mL)	日局による用語
メタノール	<1	極めて溶けやすい
エタノール(99.5)	2	溶けやすい
無水酢酸	2	溶けやすい
水	9300	極めて溶けにくい

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

(25℃)

溶媒の pH	溶解度 (mg/100mL)
水	16.0
pH 1.3 ^{*1}	16.4
pH 3.7 ^{*1}	14.2
pH 7.2 ^{*2}	14.9
pH 9.4 ^{*3}	14.6
pH 12.9 ^{*3}	14.7

*1:0.1mol/L グリシン+0.1mol/L 塩化ナトリウム-0.1mol/L 塩酸緩衝液

*2:1/30mol/L リン酸二水素カリウム-1/30mol/L リン酸一水素ナトリウム緩衝液

*3:0.1mol/L グリシン+0.1mol/L 塩化ナトリウム-0.1mol/L 水酸化ナトリウム緩衝液

(3) 吸湿性

イブジラストを 40℃、各種相対湿度 (53~100%RH) で 30 日間保存したが、ほとんど吸湿は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点: 54~58℃(日局)

(5) 酸塩基解離定数

解離しないので、pKa は存在しない。

(6) 分配係数

イブジラストの分配係数

(25℃)

水相	有機溶媒相	分配係数
水	オクチルアルコール	2.57×10^{-3}
水	クロロホルム	2.40×10^{-4}

(7) その他の主な示性値

なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保 存 条 件		保存方法の内容	保存期間	結 果
	保存方法	保 存 形 態			
長期保存試験	室 温	無色のガラス瓶に入れ密栓	室内散光下	36 カ月	変化なし
加速試験	室 温	無色のガラス瓶に入れ密栓	室内散光下	6 カ月	変化なし
	加 温 加 湿	無色のガラス瓶に入れ密栓	40℃ 75%RH	6 カ月	
苛酷試験	加 温	無色のガラス瓶に入れ密栓	40℃	12 カ月	変化なし
			50℃	12 カ月	
	加 温 加 湿	無色のガラス瓶に入れ開栓	40℃ 75%RH	12 カ月	
			50℃ 65%RH	6 カ月	
	光線照射	無色透明の石英ガラス管に入れ密栓	自然光下	30 日	
		シャーレに入れ開放	蛍光灯下 (5000~8000 lx)	90 日	
水溶液	アンプル密閉	中性(水・メタノール混液中)、100℃	5 時間		

3. 有効成分の確認試験法

日局「イブジラスト」による。

4. 有効成分の定量法

日局「イブジラスト」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、規格及び性状

- 1) 剤形の区別 : 点眼剤
- 2) 規 格 : 1mL 中に日本薬局方イブジラスト 0.1mg 含有
- 3) 性 状 : 無色澄明、無菌水性点眼剤

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

なし

(5) pH、浸透圧比、比重、安定な pH 域等

pH : 5.5~7.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比） : 約 1

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1mL 中に日本薬局方イブジラストを 0.1mg 含有

(2) 添加物

ベンザルコニウム塩化物液(防腐剤)、ヒドロキシエチルセルロース(粘稠剤)、塩化ナトリウム(等張化剤)、塩酸、水酸化ナトリウム(pH 調節剤)

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
苛酷試験	温度	60℃	-	暗所	無色ガラスアンプル、密封	3 カ月	明らかな経時変化は認められなかった。
	光	-	-	蛍光灯 1000 lx	無色ガラスアンプル、密封 (アンプルは横倒しで保存)	120 万 lx・hr	明らかな経時変化は認められなかった。
加速試験		40℃	75% RH	暗所	ブリスター包装 (容器は横倒しで保存)	6 カ月	含量の低下が認められた。平均含量は87%であった。含量の低下は容器にイブジラストが収着**されたためと思われる。その他の明らかな経時変化は認められなかった。
長期保存試験		25℃	60% RH	暗所	ブリスター包装 (容器は横倒しで保存)	25 カ月	含量の低下が認められた。平均含量は97%であった。また、重量変化(約2.5%減少)がみられた。その他の明らかな経時変化は認められなかった。

*ブリスター包装 : ポリアリレート・ポリエチレンテレフタレート樹脂製容器に5mL 充填し、塩化ビニリデン加工ポリ塩化ビニルフィルムと、はり合わせアルミ箔でブリスター包装したもの。

**収着 : 吸着と吸収が同時に起きること。

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

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)吸光度測定法による確認

(2)TLCによる確認

11. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC法による

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物(副生成物、分解物)

該当資料なし

14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

IX-2-(4)-1)を参照のこと。

16. その他

水蒸気透過防止のためブリスター包装(塩化ビニリデン加工ポリ塩化ビニルフィルム、はり合わせアルミ箔)による二次包装としたので、使用直前までブリスター包装を開封しないこと。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）

2. 用法及び用量

通常、1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）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

比較試験を含む臨床試験における疾患別全般改善度、症状別改善度及び患者背景因子別全般改善度は表1～3の通りである。

自覚症状では癢痒感、羞明、流涙、眼脂、異物感、眼痛、他覚症状では眼球及び眼瞼結膜の充血、浮腫が改善された。

表1. 疾患別全般改善度臨床効果

疾患名	評価対象 例数	中等度改善 以上例数*	改善率 (%)
アレルギー性結膜炎	254	206	81.1
花粉症	104	71	68.3
合計	358	277	77.4

*：長期投与試験の「改善」を含む

承認時社内集計

表2. 症状別改善度

自覚症状	評価対象 例数*	中等度改善 以上例数	改善率 (%)
癢痒感	211	140	66.4
羞明	59	43	72.9
流涙	101	75	74.3
眼脂	115	82	71.3
異物感	121	81	66.9
眼痛	37	26	70.3

他覚症状	評価対象 例数*	中等度改善 以上例数	改善率 (%)
眼球結膜充血	141	98	69.5
眼球結膜浮腫	69	44	63.8
眼瞼結膜充血	193	88	45.6
眼瞼結膜浮腫	121	63	52.1
眼瞼結膜濾胞	161	45	28.0
眼瞼結膜乳頭	137	27	19.7
角膜病変びらん	17	8	47.1
輪部病変	12	8	66.7

承認時社内集計

*：無作為化並行用量反応試験及び比較試験を集計

（適応外の春季カタルを除くイブジラスト点眼液0.01%投与群）

表 3. 患者背景因子別全般改善度

背景因子		症例数	評価対象例数*	中等度改善以上例数**	改善率(%)
性別	男		112	83	74.1
	女		246	194	78.9
年齢	5～9		14	10	71.4
	10～19		37	22	59.5
	20～29		105	84	80.0
	30～39		78	64	82.1
	40～49		55	42	76.4
	50～59		35	29	82.9
	60～69		26	20	76.9
	70～77		8	6	75.0
		65歳未満 65歳以上		336 22	260 17
診断名	通年性アレルギー性結膜炎		254	206	81.1
	花粉症		104	71	68.3
好発期	季節性(冬)		3	3	100.0
	季節性(秋)		1	0	0.0
	季節性(夏)		2	2	100.0
	季節性(夏秋)		0	-	-
	季節性(春)		115	82	71.3
	季節性(春冬)		2	1	50.0
	季節性(春秋)		7	5	71.4
	季節性(春夏秋冬)		1	1	100.0
	季節性(春夏)		7	6	85.7
	季節性(春夏冬)		1	0	0.0
	季節性(春夏秋)		1	1	100.0
	非季節性		194	156	80.4
	不明		24	20	83.3
	罹病期間	不明		16	12
1年未満			51	40	78.4
2年未満			40	33	82.5
5年未満			97	75	77.3
10年未満			75	52	69.3
10年以上			79	65	82.3
合併症		眼科的	無	319	243
	有		39	34	87.2
	全身的	無	158	120	75.9
		有	200	157	78.5
併用薬	無		330	256	77.6
	有		28	21	75.0
前治療薬	無		260	207	79.6
	有		98	70	71.4
投与期間	不明		3	0	0
	≤4週		133	95	71.4
	4週< ≤8週		184	145	78.8
	8週< ≤12週		1	0	0
	12週<		37	37	100.0
合計			358	277	77.4

承認時社内集計

*: 適応外の春季カタル患者への投与例は除く

** : 長期投与試験は改善以上

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 1日4回点眼試験

健康成人12名に0.005%又は0.01%イブジラスト点眼液を1回2滴、1日4回(2時間間隔)点眼した結果、外眼部及び前眼部に対し特記すべき変化は認められなかった。また、自覚症状は主に「刺激感」であった³⁾。

北野 周作 他：診療と新薬 31(5)：931-938, 1994

(注意) 本剤の承認された用法・用量は「0.01%、1回1~2滴を1日4回点眼する。」である。

2) 2週間連続点眼試験

健康成人18名に0.005%又は0.01%イブジラスト点眼液を1回2滴、1日4回(朝、昼、夕及び就寝前)を2週間連続点眼した結果、外眼部及び前眼部に対し、特記すべき異常は認められなかった。また、自覚症状は主に「刺激感」であった³⁾。

北野 周作 他：診療と新薬 31(5)：931-938, 1994

(注意) 本剤の承認された用法・用量は「0.01%、1回1~2滴を1日4回点眼する。」である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

0.01%のイブジラスト点眼液を用いて、アレルギー性結膜炎(花粉症を含む)及び春季カタル患者120名を対象に、1回2滴、1日4回(朝、昼、夕及び就寝前)14日~28日間点眼し有効性、安全性を検討した結果、本剤の有用性が示されたため、今後本剤の至適用量を検討することとした⁴⁾。

北野 周作 他：あたらしい眼科 16(11)：1611-1621, 1999

(注意) 本剤の承認された用法・用量は「0.01%、1回1~2滴を1日4回点眼する。」である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

通年性アレルギー性結膜炎、花粉症及び春季カタル患者205名を対象にイブジラスト点眼液の0.001%、0.005%及び0.01%の濃度を両眼に、1回2滴、1日4回(朝、昼、夕及び就寝前)28日間点眼した結果、有効性及び安全性から本点眼液の至適用量は0.01%が妥当であることが示された⁵⁾。

北野 周作 他：あたらしい眼科 16(11)：1599-1609, 1999

(注意) 本剤の承認された用法・用量は「0.01%、1回1~2滴を1日4回点眼する。」である。

2) 比較試験

通年性アレルギー性結膜炎、花粉症及び春季カタル患者344名に、0.01%の濃度のイブジラスト点眼液または対照薬である2%のクロモグリク酸ナトリウム(DSCG)点眼液を1回2滴、1日4回(朝、昼、夕及び就寝前)28日間点眼の無作為割付けによる多施設共同群間比較試験を実施した。その結果、対照薬との同等性が検証された⁶⁾。

北野 周作 他：あたらしい眼科 16(10)：1449-1465, 1999

(注意) 本剤の承認された用法・用量は「0.01%、1回1~2滴を1日4回点眼する。」である。

3) 安全性試験（長期投与試験）

アレルギー性結膜炎及び春季カタル患者 57 名に 0.01%イブジラスト点眼液 1 回 2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕及び就寝前）2 週間点眼し、引き続き薬剤の投与継続が可能と判断された 45 名に平均 22 週間（12～30 週間）点眼した。その結果、自他覚症状の改善に有効であり、長期投与により新たに発現した副作用も認められず、イブジラスト点眼液の長期投与時の安全性及び忍容性が確認された⁷⁾。

北野 周作 他：あたらしい眼科 16(10)：1467-1475, 1999

（注意）本剤の承認された用法・用量は「0.01%、1 回 1～2 滴を 1 日 4 回点眼する。」である。

4) 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・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）

平成 12 年(2000 年)1 月 17 日より平成 18 年(2006 年)1 月 16 日にわたり全国 573 施設、3207 例の患者について本剤の使用成績調査を実施したところ、53 例、66 件(1.65%)に副作用がみられた（VIII-8 副作用の項参照）

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

該当資料なし

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

(1) 経口抗アレルギー薬

日本薬局方クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、日本薬局方ケトチフェンフマル酸塩、アゼラスチン塩酸塩、オキサトミド、アンレキサノクス、レピリナスト、ペミロラストカリウム等

(2) 抗アレルギー点眼剤

日本薬局方クロモグリク酸ナトリウム、日本薬局方ケトチフェンフマル酸塩、トラニラスト、アンレキサノクス、ペミロラストカリウム、オロパタジン塩酸塩、アシタザノラスト水和物、レボカバスチン塩酸塩等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

結膜

2) 作用機序

①IgE あるいは IgG 関与の I 型アレルギー反応の抑制作用

イブジラストはモルモットにおける IgE 及び IgG 関与の PCA*¹ 反応（受動皮膚アナフィラキシー反応）を抑制した⁸⁾。

②ケミカルメディエーター遊離抑制作用（in vitro）

イブジラストはモルモット肺⁹⁾及びヒト末梢白血球からの SRS-A*²（LT*³：ロイコトリエン）遊離を抑制した¹⁰⁾。

③好酸球及び好中球遊走抑制作用（in vitro）

イブジラストは fMLP*⁴、PAF*⁵（血小板活性化因子）、ZAS*⁶（ザイモザン活性化血清）、LTB₄によって誘発されたモルモット腹腔好酸球及び好中球の遊走を抑制した¹¹⁾。

④好酸球及び好中球活性酸素産生抑制作用（in vitro）

イブジラストは PGE₁によるモルモット腹腔好酸球及び好中球の活性酸素産生抑制作用を増強した¹²⁾。

⑤ホスホジエステラーゼIV（PDEIV）阻害作用（in vitro）

イブジラストはヒトホスホジエステラーゼIVを選択的に阻害した¹³⁾。

*1: passive cutaneous anaphylaxis

*2: slow reacting substance of anaphylaxis

*3: leukotriene

*4: N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine

*5: platelet activating factor

*6: zymosan activated serum

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 点眼投与による実験的アレルギー性結膜炎に対する効果

① 抗原単回点眼モデル（即時相反応）に対する効果

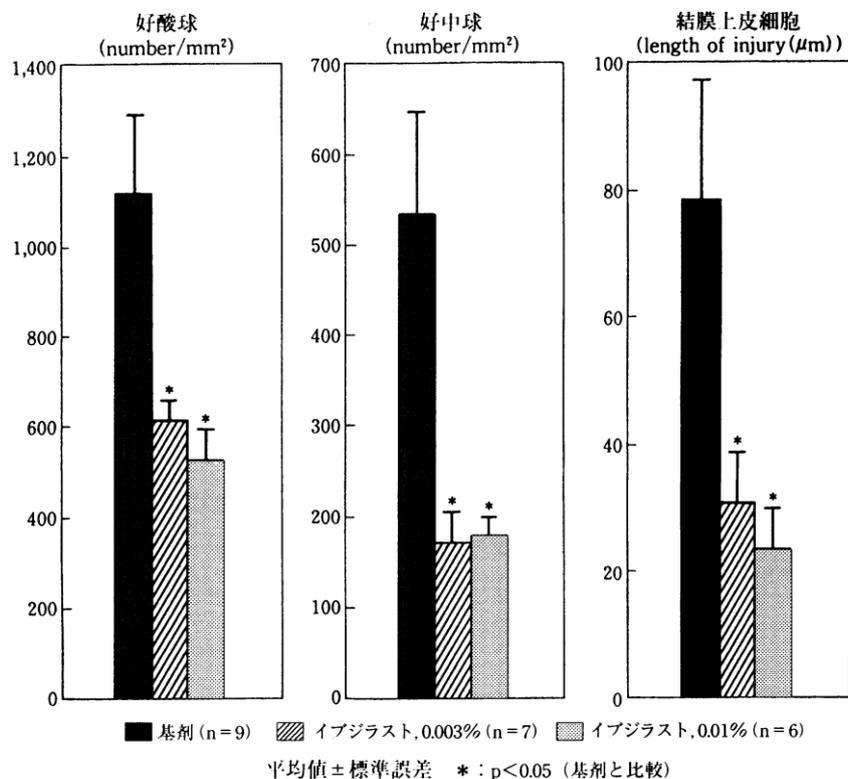
モルモットにおいてイブジラスト点眼液は、結膜浮腫及び結膜肥満細胞の脱顆粒度（%）を抑制した¹⁴⁾。

薬 剤	濃 度 (%)	浮 腫			肥満細胞の脱顆粒度		
		スコア	動物数	抑制率 (%)	脱顆粒度 (%)	動物数	抑制率 (%)
コントロール (生理食塩液)	-	4.46±0.31	13	-	73.6±2.27	13	-
イブジラスト	0.01	3.23±0.34*	13	27.6	61.6±3.19**	13	16.3
DSCG	2	3.69±0.26	13	17.3	74.1±2.27	13	-0.7

平均値±標準誤差、*：p<0.05、**：p<0.01、Newman-Keuls test (対コントロール)

② 抗原反復点眼モデル（遅発相反応）に対する効果

モルモットにおいて0.003~0.01%イブジラスト点眼液は、好酸球と好中球の浸潤を抑制し、結膜上皮細胞の脱落も抑制した¹⁴⁾。



(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(参考)

健康成人 20 名にイブジラストカプセル 10mg を経口投与した時の血清中未変化体濃度は平均 4 時間で最高に達した¹⁵⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人 18 名に 0.005%又は 0.01%イブジラスト点眼液を 1 回 2 滴、1 日 4 回連日点眼し、8 日目の 2 回目点眼 30 分後の血中濃度は、検出限界 (2ng/mL) 以下であった³⁾。

(参考)

健康成人 20 名にイブジラストカプセル 10mg を経口投与した時の薬物速度論的パラメータは以下の通りであった¹⁵⁾。

Tmax (h)	Cmax (ng / mL)	t _{1/2}	AUC _{0→30} (ng・h / mL)
4	25	12	334

(4) 中毒域

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体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 生物学的利用率 (バイオアベラビリティ)

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

(参考)

ヒト血清アルブミンとの結合率は約 97%であった (in vitro)。

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(参考)

ラットに ¹⁴C-イブジラスト 2.0mg/kg を経口投与した時の脳内濃度を血中濃度と比較すると、投与後 0.5 時間では血中濃度と同等であったが、10 時間後では約 17%、1 日後では約 10%、3 日後では約 4%と減少し、投与 7 日後では検出限界以下であった¹⁶⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考)

胎児への移行性 (ラット)

妊娠ラットに ¹⁴C-イブジラスト 2.0mg/kg を経口投与し、3~48 時間の推移を比較した結果、子宮内濃度は血中濃度の 40~110%、羊水中濃度は 5~21%であった。胎児への移行量は最高値が投与後 24 時間にあり、1 匹あたり投与量の 0.18%、同腹全胎児で 2.34%であった¹⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考)

授乳期ラットに ¹⁴C-イブジラスト 2.0mg/kg を経口投与し、1~72 時間の推移を比較した結果、乳汁中濃度は血中濃度の 43~79%であった¹⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考)

眼内移行

① 結膜のう内滞留性<ウサギ>

0.01%イブジラスト点眼液を白色ウサギ正常眼に 1 回 50 μ L、2 分間隔で 5 回点眼した時の結膜のう内の涙液中濃度は、点眼後 30 分で 6.58 μ g/mL、1 時間で 3.21 μ g/mL であり、3 時間では 1.12 μ g/mL であった¹⁷⁾。

② 眼組織内濃度<ウサギ>

0.01%¹⁴C-イブジラスト点眼液を白色ウサギ正常眼に 1 回 50 μ L、1 日 3 回 4 時間間隔で 8 日間投与し、眼組織

及び血中への移行性を検討した。最終点眼後 10 分では、角膜 (1020ng eq./g) が最も高く、次いで虹彩・毛様体 (204ng eq./g)、眼瞼 (169ng eq./g)、瞬膜 (140ng eq./g) 眼房水 (89ng eq./g)、結膜 (51ng eq./g) の順であった。また、点眼後の眼組織における放射能の消失は速やかであった。

最終点眼終了後の血清中濃度は点眼後 10 分を最高値 (7ng eq./mL) として速やかに消失し、1 時間後では検出限界 (2ng eq./mL) 以下であった。また、白色及び有色ウサギの反復点眼投与時のメラニン親和性について検討したところ、イブジラストはメラニンに対して親和性がないことが確かめられた¹⁸⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

ヒトリンパ芽球由来の P450 発現系において、¹⁴C-イブジラストは CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 で代謝された。

(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比率

ヒト血清中に認められている代謝物 6,7-ジヒドロジオール体の 10 μg (動脈内投与) は、イヌの椎骨及び大腿動脈血流量を増加させた (効力はイブジラストの約 1/5)。

また、PGF_{2α} で収縮させた摘出イヌ脳底動脈標本を 10⁻⁷g/mL 以上の濃度で弛緩させた (効力はイブジラストの約 1/300)。

(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

該当資料なし

(参考)

1) 健康成人にイブジラストカプセル 10mg を経口投与した結果、72 時間までに投与量の約 60% が尿中に排泄された¹⁹⁾。

2) ウサギに 0.01%¹⁴C-イブジラスト点眼液 1 回 50 μL を 1 日 3 回 8 日間反復投与し、最終点眼後 5 日目までに総投与量の 87.2% が尿中に、3.2% が糞中に排泄され、累積総排泄率 90.4% であった¹⁸⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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) 直接血液灌流

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

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）

本剤投与により過敏症の既往歴のある患者では、再投与により症状が再発するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

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

7. 相互作用

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

臨床試験（治験）

総症例 533 例中 26 例（4.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、しみる 12 件（2.3%）、痒痒感 6 件（1.1%）、眼痛 4 件（0.8%）、結膜充血 4 件（0.8%）、眼瞼腫脹 3 件（0.6%）、眼瞼発赤 2 件（0.4%）、異物感 2 件（0.4%）であった。

使用成績調査（再審査申請時）

総症例 3,207 例中、副作用が報告されたのは 53 例（1.7%）であった。主な副作用は、しみる 28 件（0.9%）、痒痒感 5 件（0.2%）、結膜充血 3 件（0.1%）、異物感 3 件（0.1%）、眼瞼炎 3 件（0.1%）、結膜浮腫 3 件（0.1%）であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

(1) その他の副作用
 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
眼	しみる、痒痒感、眼痛、 結膜充血、異物感、眼瞼炎	結膜浮腫、眼瞼腫脹、眼瞼発赤

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期	承認時迄の状況	使用成績調査 (調査期間：H12. 1. 17～H18. 1. 16)	合計
調査施設数	110	573	676
調査症例数	533	3207	3740
副作用等の発現症例数	26	53	79
副作用等の発現件数	43	66	109
副作用等の発現症例率	4.88%	1.65%	2.11%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
感染症および寄生虫症	1例 (0.19%)	0例 (0%)	1例 (0.03%)
咽喉頭炎	1 (0.19%)	0 (0%)	1 (0.03%)
神経系障害	0例 (0%)	3例 (0.09%)	3例 (0.08%)
頭痛	0 (0%)	2 (0.06%)	2 (0.05%)
傾眠	0 (0%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
眼障害	15例 (2.81%)	26例 (0.81%)	41例 (1.10%)
眼の異常感	0 (0%)	2 (0.06%)	2 (0.05%)
眼瞼炎	1 (0.19%)	3 (0.09%)	4 (0.11%)
結膜濾胞	1 (0.19%)	1 (0.03%)	2 (0.05%)
結膜浮腫	0 (0%)	3 (0.09%)	3 (0.08%)
角膜びらん	1 (0.19%)	2 (0.06%)	3 (0.08%)
上強膜炎	0 (0%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
眼瞼紅斑 ^{注1)}	2 (0.38%)	1 (0.03%)	3 (0.08%)
眼脂	1 (0.19%)	1 (0.03%)	2 (0.05%)
眼刺激	1 (0.19%)	1 (0.03%)	2 (0.05%)
眼痛	4 (0.75%)	1 (0.03%)	5 (0.13%)
眼瞼浮腫 ^{注1)}	3 (0.56%)	0 (0%)	3 (0.08%)
角膜炎	1 (0.19%)	2 (0.06%)	3 (0.08%)
流涙増加	1 (0.19%)	1 (0.03%)	2 (0.05%)
眼充血 ^{注1)}	2 (0.38%)	1 (0.03%)	3 (0.08%)
結膜充血 ^{注1)}	2 (0.38%)	2 (0.06%)	4 (0.11%)
高眼圧症	0 (0%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
点状角膜炎	0 (0%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
霧視	0 (0%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
眼の異物感 ^{注1)}	2 (0.38%)	3 (0.09%)	5 (0.13%)
眼そう痒症 ^{注1)}	6 (1.13%)	5 (0.16%)	11 (0.29%)
眼瞼痛	1 (0.19%)	0 (0%)	1 (0.03%)
結膜障害	0 (0%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
全身障害および投与局所様態	12例 (2.25%)	28例 (0.87%)	40例 (1.07%)
投与部位刺激感 ^{注1)}	12 (2.25%)	28 (0.87%)	40 (1.07%)
投与部位熱感	0 (0%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
胃腸障害	1例 (0.19%)	0例 (0%)	1例 (0.03%)
口の感覚鈍麻	1 (0.19%)	0 (0%)	1 (0.03%)

注1) 一覧中の眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、眼充血および結膜充血、眼の異物感、眼そう痒症、投与部位刺激感は、それぞれ添付文書のその他の副作用の項において眼瞼発赤、眼瞼腫脹、結膜充血、異物感、痒痒感、しみるとして記載。

調査期間：平成12年1月17日から18年1月16日(承認後6年間)

2) 臨床検査値異常一覧

臨床検査項目		異常件数/測定件数 (発現頻度%)
血液	赤血球	1/184 (0.5)
	白血球	4/184 (2.2)
血液生化学	AST (GOT)	2/196 (1.0)
	ALT (GPT)	2/196 (1.0)
	Al-P	1/194 (0.5)
	総ビリルビン	1/191 (0.5)
	BUN	1/197 (0.5)
尿	クレアチニン	1/194 (0.5)
	糖	2/152 (1.3)
	ウロビリノーゲン	1/151 (0.7)

承認時社内集計

(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

使用成績調査（再審査申請時）の総症例、3,207例における副作用発現率を、患者性別、年齢別、使用理由別、1日投与量別、併用薬剤有無別、合併症有無別で解析した結果を下表に示す。その結果、合併症のある患者では、副作用発現率が高くなることが認められた。

背景因子別・副作用の発現頻度

背景因子		症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数*	副作用発現症例率(%)	検定結果 χ^2 検定
全体		3,207	53	66	1.65%	
性別	男	971	13	19	1.34%	P=0.443
	女	2,236	40	47	1.79%	
	不明	0	0	0	-	
年齢別	15歳未満	596	5	7	0.84%	P=0.058
	15歳～64歳	1,743	27	36	1.55%	
	65歳以上	868	21	23	2.42%	
	不明	0	0	0	-	
使用理由別	アレルギー性結膜炎	2,767	45	56	1.63%	P=0.938
	花粉症	386	7	9	1.81%	
	効能・効果外	42	1	1	2.38%	
	使用理由複数	12	0	0	0%	
	不明	0	0	0	-	
1日投与量別 (全体)	4滴未満	475	10	12	2.11%	P=0.707
	4滴	2,467	37	48	1.50%	
	4滴超8滴以下	241	5	5	2.07%	
	8滴超	10	0	0	0%	
	不明	14	1	1	7.14%	
併用薬剤 有無別	無	1,015	14	21	1.38%	P=0.497
	有	2,191	39	45	1.78%	
	不明	1	0	0	0%	
合併症有無別	無	1,642	20	25	1.22%	P=0.039 *
	有	1,223	28	36	2.29%	
	不明	342	5	5	1.46%	

※同一症例に同一副作用が複数発現した場合は1件とカウントした

* : P<0.05

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤投与により過敏症の既往歴のある患者では、再投与により症状が再発するおそれがある。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 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。〔動物実験（ラット、経口）において、新生児の発育遅延が報告されている。〕
(2) 本剤投与中は、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット、経口）で母乳中へ移行することが報告されている。〕

(解説)

本剤の有効成分であるイブジラストの経口剤（カプセル）の記載を参考にした。なお、第 I 相試験において点眼後のイブジラストの血中濃度測定*の結果、全例とも検出限界（2 ng/mL）以下であった。

*：0.01%もしくは0.005%イブジラスト点眼液、1回2滴、1日4回点眼の8日目昼点眼30分後採血

(参考)

イブジラスト経口剤（カプセル）の記載：

ケタスカプセル 10mg 添付文書（第9版）記載より抜粋

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投与しないことが望ましい。〔動物実験（ラット）において、新生児の発育遅延等が報告されている。〕
(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳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)

本邦で実施した臨床試験において、5歳以上の小児等に対しては使用経験があるが、5歳未満では使用経験がないため設定した。

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) 点眼用にのみ使用すること。
- (2) 点眼時 : 点眼したときに、点眼液が眼からあふれ出て、眼瞼皮膚等についた場合には、すぐ拭き取ること。

(解説)

- (1) 本剤の有効成分であるイブジラストの経口剤(カプセル)が既に気管支喘息・脳血管障害改善薬として市販されていることを考慮し、本剤は点眼のみに使用することを設定した。
- (2) 本剤の臨床試験において、「眼瞼腫脹」、「眼瞼発赤」、「眼瞼炎」等、眼瞼縁炎の刺激作用に関連した副作用が生じていることから設定した。

15. その他の注意

本剤の保存剤であるベンザルコニウム塩化物による過敏症が知られている。

(解説)

本剤は保存剤としてベンザルコニウム塩化物を含有することから、他の抗アレルギー点眼剤の記載を参考に設定した。

16. その他

該当資料なし

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) 中枢神経系に及ぼす影響

イスにイブジラスト 2mg/kg を経口投与時、悪心症状が観察され、イブジラスト 5mg/kg 経口投与時は、嘔吐が認められた。

サルにイブジラスト 8mg/kg を筋注した時、嘔吐が認められた²⁰⁾。

2) 自律神経系に及ぼす影響

ネコにイブジラスト 1mg/kg を静注し、上頸部交感神経の節前線維の刺激によって生じる節後電位を測定したところ、イブジラストによると思われる影響は認められなかった²¹⁾。

3) 呼吸、循環系に及ぼす影響

ウサギにイブジラスト 0.2 及び 1.0 mg/kg を静注した時、血圧に有意な影響を与えなかったが、心拍数は投与後持続的に増加した。また、それぞれ約 3 分間および約 20 分間持続する呼吸数の増加が認められた²¹⁾。

4) 消化器系に及ぼす影響

16 時間絶食したラットに、イブジラスト 10 及び 30mg/kg を経口投与し、硫酸バリウムの移動距離により、腸管輸送能を測定したところ、用量依存的な抑制作用が認められた。

イブジラスト 3, 10 及び 30mg/kg をラットに経口投与した時、水浸拘束によって生じる潰瘍の数、大きさ及び潰瘍係数に影響を与えなかった²¹⁾。

(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²²⁾

LD₅₀ (mg/kg)

動物種		経口投与	静脈内
マウス	雄	1,880	160
	雌	1,860	146
ラット	雄	1,340	43.2
	雌	1,390	42.5

(Litchfield-Wilcoxon 法、7 日間観察)

中毒症状として、自発運動の低下、呼吸促迫、呼吸抑制、眼瞼下垂及び痙攣が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにイブジラスト 30、90、270、810mg/kg/日を 3 カ月間経口投与した結果、90mg/kg/日以上で肝の腫大、腫脹が、270mg/kg/日以上で腎の退色、腎盂の拡張、体重増加抑制（雄）が、また、810mg/kg/日でヘモグロビン量減少が認められた。臓器重量では、肝及び腎重量の増加が認められた。ラットにおける無作用量は、30mg/kg/日以下と考えられ

た²³⁾。

2) ビーグル犬にイブジラスト 5、10、20mg/kg/日を 13 カ月間経口投与した結果、10mg/kg/日以上で嘔吐及び肝薬物代謝酵素活性の上昇が認められたがいずれも軽度であり、休薬により消失又は回復した²⁴⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠前、妊娠初期及び胎児の器官形成期のマウス及びラット^{25) 26)}に、また、胎児の器官形成期のウサギ²⁷⁾に経口投与した結果、イブジラストによる催奇形作用、胎児致死作用並びに生殖能力への影響は認められなかった。

*投与量… マウス：15、30、45mg/kg/日

ラット：15、30、45mg/kg/日²⁵⁾、10、75、150mg/kg/日²⁶⁾

ウサギ：10、20、40、100mg/kg/日²⁷⁾

また、周産期及び授乳期のラットに経口投与（15、30、45mg/kg/日²⁸⁾、5、15、30mg/kg/日）した結果、イブジラスト 30mg/kg/日以上で母動物の哺育行動の低下並びにそれに起因すると考えられる新生児の発育遅延及び生存率の低下が認められた。

なお、マウスに経口投与（15、30、45mg/kg/日）したが、何ら変化は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 眼刺激性試験

ウサギの眼に臨床使用製剤である 0.01%イブジラスト点眼液を 1 日頻回（8 回）点眼及び 1 日 4 回 4 週、13 週及び 27 週間連続点眼²⁹⁾した眼刺激性試験では、肉眼的観察における一般状態の変化、眼刺激症状、角膜異常のいずれも認められず、また、病理組織学的検査においても角膜及び結膜組織に何ら異常を認めなかった。

2) 抗原性・皮膚感作性試験

モルモット等を用いた抗原性試験において 0.01~1%イブジラストは抗体産生を認めなかった³⁰⁾。

また、0.1~10%イブジラストの皮膚感作性もマキシマイゼイションテストにおいて認められなかった。

3) 変異原性

復帰変異試験等によって検討した結果、変異原性は認められなかった³¹⁾。

4) がん原性

ラットを用いたがん原性試験において、イブジラスト投与（固形飼料に 0.01 又は 0.05%含有のものを自由摂取）に起因したと考えられる特異的な腫瘍の発生及びその促進作用は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アイビナール点眼液 0.01%：該当しない

有効成分：イブジラスト：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期間：2年

使用期限：外箱に表示

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

取扱い上の注意

注意：点眼ボトルを取り出す際は包装の先端部分のアルミ箔をはがして取り出すこと。

その他：点眼ボトルを開封後1カ月経過した場合は、残液を使用しないこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

1瓶5mL (0.01%)：10瓶

7. 容器の材質

容器：ポリアリレート・ポリエチレンテレフタレート

中栓（容器のノズル部分）：①内筒：ポリアリレート・ポリエチレンテレフタレート

②外筒：ポリエチレン

③キャップ：ポリプロピレン

包装材料：水蒸気透過防止のため二次包装とした。

ブリスター包装：塩化ビニリデン加工ポリ塩化ビニルフィルム、はり合わせアルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

内用剤：ケタスカプセル 10mg

外用剤：ケタス点眼液 0.01%

同効薬：日本薬局方クロモグリク酸ナトリウム、日本薬局方ケトチフェンフマル酸塩、トラニラスト、アンレキサノクス、ペミロラストカリウム、オロパタジン塩酸塩、アシタザノラスト水和物、レボカバステチン塩酸塩等

9. 国際誕生年月日

国内開発:1989年1月17日承認

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日:2007年7月10日

承認番号:21900AMX00990000 (旧番号21200AMZ00022000)

製品名の変更:

2007年、旧名アイビナル®点眼液において「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」の4項「医療用医薬品の販売名の取扱いについて」〔平成16年6月2日付け厚生労働省医薬食品局長通知(薬食発第0602009号)〕の通知に基づき製品名をアイビナル®点眼液0.01%へ変更した。これに伴い、製造承認年月日、薬価基準収載年月日、発売年月日及び承認番号が変更になった。

旧名アイビナル®点眼液の承認番号、承認日、薬価基準収載日、発売日:

	アイビナル®点眼液
承認番号	21200AMZ00022000
承認日	2000年1月18日
薬価基準収載日	2000年4月14日
発売日	2000年4月14日

11. 薬価基準収載年月日

2007年12月21日

12. 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

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

14. 再審査期間

6年間(平成12年(2000年)1月~平成18年(2006年)1月)

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

[本剤は厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)による薬剤投与期間の制限を受けない。]

16. 各種コード

HOT(9桁)番号:10瓶包装:112302901

厚生労働省薬価基準医薬品コード:1319741Q1042

レセプト電算コード:620006358

17. 保険給付上の注意

特になし

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 砂田昭信 他：臨床眼科 37(2)：123-129, 1983
- 2) 砂田昭信 他：日眼会誌 88(11)：1341-1349, 1984
- 3) 北野周作 他：診療と新薬 31(5)：931-938, 1994
- 4) 北野周作 他：あたらしい眼科 16(11)：1611-1621, 1999
- 5) 北野周作 他：あたらしい眼科 16(11)：1599-1609, 1999
- 6) 北野周作 他：あたらしい眼科 16(10)：1449-1465, 1999
- 7) 北野周作 他：あたらしい眼科 16(10)：1467-1475, 1999
- 8) 西納啓吾 他：日本薬理学雑誌 83(4)：291-299, 1984
- 9) Ohashi, M., et al.: Int. Arch. Allergy Immunol., 101: 288-296, 1993
- 10) 田村 弦 他：基礎と臨床 20(1)：181-185, 1986
- 11) 並木治美 他：基礎と臨床 29(1)：33-39, 1995
- 12) 並木治美 他：基礎と臨床 29(1)：41-47, 1995
- 13) Huang Z., et al. Life Sci. 78:2663-2668, 2006
- 14) 野口和志 他：あたらしい眼科 11(11)：1747-1754, 1994
- 15) 前田貞正 他：基礎と臨床 23(6)：2349-2355, 1989
- 16) 高木皓一 他：応用薬理 30(6)：967-981, 1985
- 17) 小室正勝 他：あたらしい眼科 12(9)：1445-1448, 1995
- 18) 小室正勝 他：あたらしい眼科 12(9)：1449-1453, 1995
- 19) 内田 広 他：基礎と臨床 19(13)：6220-6228, 1985
- 20) 工藤善隆 他：基礎と臨床 19(11)：5476-5484, 1985
- 21) 工藤善隆 他：基礎と臨床 19(11)：5485-5502, 1985
- 22) 工藤善隆 他：基礎と臨床 19(11)：5503-5506, 1985
- 23) 前田明利 他：基礎と臨床 19(11)：5525-5553, 1985
- 24) 杉本 勉 他：基礎と臨床 19(11)：5555-5590, 1985
- 25) 今井 繁 他：基礎と臨床 19(11)：5591-5601, 1985
- 26) 杉本 勉 他：基礎と臨床 19(11)：5611-5619, 1985
- 27) 杉本 勉 他：基礎と臨床 19(11)：5621-5628, 1985
- 28) 今井 繁 他：基礎と臨床 20(1)：101-115, 1986
- 29) 清水雅良 他：応用薬理 48(6)：493-500, 1994
- 30) 原 三郎 他：応用薬理 30(6)：1045-1056, 1985
- 31) 前田明利 他：基礎と臨床 19(13)：6213-6219, 1985

2. その他の参考文献

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. その他の関連資料

なし