

# 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（1998年9月）に準拠して作成

非ステロイド性抗炎症点眼剤

## ブロナック<sup>®</sup>点眼液0.1%

BRONUCK<sup>®</sup> OPHTHALMIC SOLUTION 0.1%

ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液

剤形	水性点眼剤
規格・含量	1 mL中にブロムフェナクナトリウム水和物 1 mg含有
一般名	和名：ブロムフェナクナトリウム水和物 (JAN) 洋名：Bromfenac Sodium Hydrate (JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年3月14日 薬価基準収載年月日：2008年7月4日 発売年月日：2000年7月3日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：千寿製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	Tel : Fax :

\*本IFは2009年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

## IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. IFの様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	3
1. 販 売 名	3
(1) 和 名	3
(2) 洋 名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一 般 名	3
(1) 和 名 (命名法)	3
(2) 洋 名 (命名法)	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化 学 名 (命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. C A S 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶 解 性	4
(3) 吸 湿 性	4
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	5
(6) 分配係数	5
(7) その他の主な示性値	5

3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	6
5. 有効成分の定量法	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	<b>7</b>
1. 剤形	7
(1) 投与経路	7
(2) 剤形の区別、規格及び性状	7
(3) 製剤の物性	7
(4) 識別コード	7
(5) 無菌の有無	7
(6) 酸価、ヨウ素価等	7
2. 製剤の組成	7
(1) 有効成分（活性成分）の含量	7
(2) 添加物	7
(3) 添付溶解液の組成及び容量	7
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	8
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
8. 混入する可能性のある夾雑物	9
9. 溶出試験	9
10. 生物学的試験法	9
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
12. 製剤中の有効成分の定量法	9
13. 力価	9
14. 容器の材質	10
15. 刺激性	10
16. その他	10

<b>V. 治療に関する項目</b> .....	11
1. 効能又は効果 .....	11
2. 用法及び用量 .....	11
3. 臨床成績 .....	11
(1) 臨床効果 .....	11
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験 .....	11
(3) 探索的試験：用量反応探索試験 .....	12
(4) 検証的試験 .....	12
(5) 治療的使用 .....	13
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	14
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	14
2. 薬理作用 .....	14
(1) 作用部位・作用機序 .....	14
(2) 薬効を裏付ける試験成績 .....	15
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	18
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	18
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	18
(2) 最高血中濃度到達時間 .....	18
(3) 通常用量での血中濃度 .....	18
(4) 中毒症状を発現する血中濃度 .....	18
2. 薬物速度論的パラメータ .....	18
(1) 吸収速度定数 .....	18
(2) バイオアベイラビリティ .....	18
(3) 消失速度定数 .....	18
(4) クリアランス .....	18
(5) 分布容積 .....	19
(6) 血漿蛋白結合率 .....	19
3. 吸　　収 .....	19

4. 分 布	19
(1) 血液－脳関門通過性	19
(2) 胎児への移行性	20
(3) 乳汁中への移行性	20
(4) 髄液への移行性	20
(5) その他の組織への移行性	20
5. 代 謝	21
(1) 代謝部位及び代謝経路	21
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	21
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	21
6. 排 泄	21
(1) 排泄部位	21
(2) 排 泄 率	22
(3) 排泄速度	22
7. 透析等による除去率	22
(1) 腹膜透析	22
(2) 血液透析	22
(3) 直接血液灌流	22
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>23</b>
1. 警告内容とその理由	23
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
7. 相互作用	24

8. 副作用	24
(1) 副作用の概要	24
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	25
(3) 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	27
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験	29
9. 高齢者への投与	29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
11. 小児等への投与	30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
13. 過量投与	30
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	30
15. その他の注意	30
16. その他	30
<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>31</b>
1. 一般薬理	31
2. 毒性	32
(1) 単回投与毒性試験	32
(2) 反復投与毒性試験	32
(3) 生殖発生毒性試験	33
(4) その他の特殊毒性	33
<b>Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	<b>35</b>
1. 有効期間又は使用期限	35
2. 貯法・保存条件	35
3. 薬剤取扱い上の注意点	35
4. 承認条件	35
5. 包装	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	36
9. 薬価基準収載年月日	36
10. 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	36
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
12. 再審査期間	36
13. 長期投与の可否	36
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	36
15. 保険給付上の注意	36
<b>XI. 文 献</b>	37
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	37
3. 文献請求先	37
<b>XII. 参考資料</b>	37
主な外国での発売状況	37
<b>XIII. 備 考</b>	37
その他の関連資料	37

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

眼炎症の治療において、現在ステロイド点眼剤とともに非ステロイド性抗炎症（NSAID）点眼剤が汎用されている。しかし、ステロイド点眼剤に比べNSAID点眼剤は種類が少なく、選択肢が限られている。そこで、外眼部及び前眼部の炎症性疾患に対して広く効能を有し、かつ強い抗炎症作用を有するNSAID点眼剤の開発が望まれている。

ブロムフェナクナトリウム水和物は、炎症メディエーターであるプロスタグランジンの生成を強力に阻害する新規のNSAIDとして、A. H. Robins社（現Pfizer社）により見いだされ、基本骨格であるアムフェナクのベンゾイル基の4位に臭素を修飾することにより、抗炎症作用の増強と鎮痛作用の持続性が図られている。

千寿製薬株式会社では、この強いプロスタグランジン生成阻害作用に着目し、1987年より点眼剤の開発を進めた。そして、2000年3月、1日2回点眼で有効な、眼瞼炎、結膜炎、強膜炎（上強膜炎を含む）及び術後炎症の対症療法剤として、「プロナック点眼液」が承認された。その後、販売名を「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付厚生省医薬安全局長通知医薬発第935号）に従った「プロナック点眼液0.1%」として代替新規申請を行い、2008年3月に承認を取得した。

## 2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 外眼部及び前眼部の炎症性疾患〔眼瞼炎、結膜炎、強膜炎（上強膜炎を含む）、術後炎症〕に対して有効性が認められた（有効率77.3%）。
- (2) 術後炎症に対し抗炎症作用を示し、術後フレア値（前房蛋白）を減少させた。
- (3) 外眼部炎症性疾患において投薬3日目までに症状スコアの改善が認められた。
- (4) 実験的結膜浮腫（ラット）及び実験的術後炎症（ウサギ）に対して抗炎症作用を示した。
- (5) シクロオキシゲナーゼを阻害し、プロスタグランジン（PG）E<sub>2</sub>をはじめとするPG系の炎症メディエーターの生成を抑制した（*in vitro*）。
- (6) 1日2回点眼で有効性が認められた。
- (7) 副作用の発現率は1.87%（72例/3,843例）で、主な副作用は、角膜糜爛16件（0.42%）、結膜炎（結膜充血、結膜濾胞を含む）11件（0.29%）、眼瞼炎9件（0.23%）、刺激感8件（0.21%）、眼痛〔一過性〕8件（0.21%）、点状表層角膜炎6件（0.16%）、癢痒感6件（0.16%）、角膜上皮剝離1件（0.03%）、熱感〔眼瞼〕1件（0.03%）であった。

（再審査終了時）

重大な副作用として、角膜潰瘍、角膜穿孔（頻度不明）があらわれることがあるので、角膜上皮障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ブロナック点眼液0.1%

#### (2) 洋名

BRONUCK OPHTHALMIC SOLUTION 0.1%

#### (3) 名称の由来

本剤の有効成分である“ブロムフェナクナトリウム水和物”の下線部分を組み合わせ、語調を整えて“ブロナック”とした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

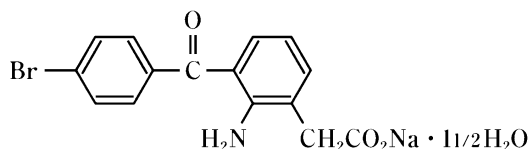
ブロムフェナクナトリウム水和物（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Bromfenac Sodium Hydrate（JAN）

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{15}H_{11}BrNNaO_3 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$

分子量：383.17

### 5. 化学名（命名法）

sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate sesquihydrate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：AHR-10282B

### 7. CAS登録番号

91714-94-2 (bromfenac)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

毒薬

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

ブロムフェナクナトリウム水和物は、黄色～橙色の結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	ブロムフェナクナトリウム水和物 1gを溶かすのに要する溶媒 (mL)	溶解性の表現
水	5.8	溶けやすい
メタノール	19.6	やや溶けやすい
ジメチルスルホキシド	18.1	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	217.2	溶けにくい
アセトニトリル	$1.9 \times 10^4$	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	$8.7 \times 10^5$	ほとんど溶けない
アセトン	$1.7 \times 10^4$	ほとんど溶けない
酢酸エチル	$3.7 \times 10^4$	ほとんど溶けない
クロロホルム	$6.6 \times 10^5$	ほとんど溶けない
ヘキサン	$1.2 \times 10^8$	ほとんど溶けない

###### 2) 各種pH緩衝液に対する溶解性

緩 衝 液	pH	溶解度 (mg/mL)
1.0mol/L塩酸	1.06	0.071
0.1mol/L塩酸	3.74	0.067
0.1mol/L酢酸緩衝液	5.22	0.114
0.1mol/Lリン酸緩衝液	6.54	1.764
0.1mol/Lリン酸緩衝液	7.01	3.85
0.1mol/Lリン酸緩衝液	7.41	95.0
0.1mol/Lリン酸緩衝液	7.82	187.5
0.1mol/Lリン酸緩衝液	8.13	212.5
0.1mol/L炭酸緩衝液	9.58	227.5
1mmol/L水酸化ナトリウム	11.01	229.5

##### (3) 吸湿性

非吸湿性である。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：284～286℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.29

(6) 分配係数

酸性ではオクタノール相に、アルカリ性では水相に分配される。

(7) その他の主な示性値

旋光性：化学構造に不斉炭素原子が存在しないことより旋光性は示さない。

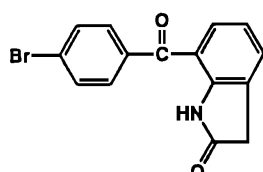
pH：8.4～10.2（1→20）

3. 有効成分の各種条件下における安定性

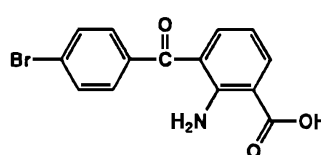
		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		30℃ なりゆき湿度 暗所	原体の最終包装形態として、ポリエチレンバッグに原体を入れて密閉し、これをさらにファイバー製容器に入れて密封した。	3、6、9、12、 24、36ヵ月	24ヵ月保存ではすべての試験項目*に変化は認められず安定であった。 36ヵ月保存では試験に用いた7ロットのうち4ロットは安定であったが、残りの3ロットについては水分含量のみが低下し、規格値から外れたが、その他の各試験項目に変化は認められなかった。 この3ロットのうち2ロットについては、25℃、36ヵ月保存ですべての試験項目に変化は認められず安定であった。
加速試験		40℃ 75%RH 暗所	同上	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃及び51℃ なりゆき湿度 暗所	同上	3ヵ月	水分含量の低下が認められ、粉末X線回析パターンに変化が認められたが、その他の試験項目については変化は認められなかった。
	光	30℃ なりゆき湿度 約500Lux	同上	3ヵ月	含量は残存率で99.0%とわずかに低下が認められ、HPLC法による類縁物質Ⅰ及びⅡの含量はそれぞれ0.07%、及び0.34%と増加し、未知分解物も含めた総類縁物質含量が0.93%と増加したがその他の試験項目には変化は認められなかった。

\*：性状、粉末X線回析、赤外吸収スペクトル、水分、類縁物質（HPLC、TLC）、含量

類縁物質Ⅰ



類縁物質Ⅱ



#### 4. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (3) ナトリウム塩の定性反応(1)

#### 5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 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

水性点眼剤

##### 2) 規 格

1 mL中にブロムフェナクナトリウム水和物 1 mgを含有する。

##### 3) 性 状

色：黄色澄明

#### (3) 製剤の物性

pH：8.0～8.6

#### (4) 識別コード

な し

#### (5) 無菌の有無

無菌製剤

#### (6) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

有効成分の含量：1 mL中 ブロムフェナクナトリウム水和物 1 mg含有

#### (2) 添 加 物

ホウ酸（緩衝剤）、ホウ砂（緩衝剤）、乾燥亜硫酸ナトリウム（安定剤）、エデト酸ナトリウム水和物（安定剤）、ポビドン（安定剤）、ポリソルベート80（溶解補助剤）、ベンザルコニウム塩化物（保存剤）、水酸化ナトリウム（pH調節剤）を含有する。

#### (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

本剤は、室温で製造後24ヵ月間安定であった。

#### ●長期保存試験（25℃、60%RH、暗所、最終製品）

試験項目	保 存 期 間						
	開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月
性 状 (色調)	黄色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	同左
pH*	8.3	8.3	8.3	8.2	8.2	8.2	8.3
不溶性異物	澄明で、不溶性異物なし	同左	同左	同左	同左	同左	同左
無菌試験***	適合	—	—	—	適合	—	—
残存率* (%)	100	101.1	100.7	99.4	98.0	96.8	92.4

※3ロットの平均値

※※試験開始時、12ヵ月目を実施（27ヵ月目にも実施し、適合）

#### ●加速試験、苛酷試験

	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
加速試験	40℃ 75%RH 暗所	最終製品 (容器・包装) 容器の材質：ポリプロピレン(無色) 容器の容量：5 mL 容器の種類：気密容器 包装の形態：紙箱	1、2、3、6ヵ月	6ヵ月で含量は残存率が93.4%と低下が認められ、類縁物質も増加したが、その他の項目ではほとんど変化は認められず安定であった。
苛酷試験	室温 なりゆき湿度 1000Lux	最終製品 (同上)	30万Lux・hr 60万Lux・hr 120万Lux・hr	各試験項目とも変化は認められず、安定であった。
		直接容器のみ (非遮光)		

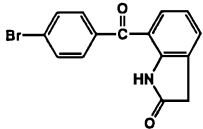
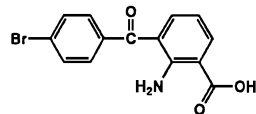
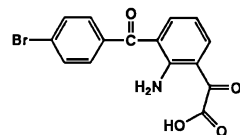
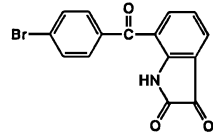
### 6. 溶解後の安定性

該当しない

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

## 8. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の混在物又は分解生成物として、混入する可能性のある主な夾雑物は以下のとおりである。

化学名	構造式及び分子量	由来
7-(4-bromobenzoyl)indoline-2-one	 MW : 316.15	原薬混在物 分解生成物
2-amino-3-(4-bromobenzoyl)benzoic acid	 MW : 320.14	原薬混在物 分解生成物
2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenyloxoacetic acid	 MW : 348.15	分解生成物
7-(4-bromobenzoyl)indoline-2,3-dione	 MW : 330.14	分解生成物

## 9. 溶出試験

該当しない

## 10. 生物学的試験法

該当しない

## 11. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 薄層クロマトグラフィー
- (2) 紫外可視吸光度測定法

## 12. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 13. 力 価

本剤は力価表示に該当しない

## 14. 容器の材質

5 mL点眼瓶

容器本体：ポリプロピレン

ノズル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

## 15. 刺激性

前眼部刺激性試験（ウサギ）

ウサギに0.1%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液（以下正常品）とその劣化品（100℃、90時間保存、残存率81.0%）を3時間間隔で1日4回あるいは30分間隔で1日16回点眼し、前眼部刺激性を検討した。

16回投与群では劣化の有無に関わらず、充血や分泌物が各1眼で、また、フルオレセインによる角膜染色斑の観察でも正常品投与眼の1眼及び劣化品投与眼の2眼において点状染色斑の増加が認められた。

4回投与眼では両点眼液とも何ら異常は認められなかった。

なお、16回点眼で正常品でも観察された異常については、4週間点眼試験（1時間間隔9回/日）、13週間点眼試験（3時間間隔4回/日）で認められておらず、短期に頻回点眼したことによる急性の反応であると考えられた。

## 16. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法〔眼瞼炎、結膜炎、強膜炎（上強膜炎を含む）、術後炎症〕

### 2. 用法及び用量

通常、1回1～2滴、1日2回点眼する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

二重盲検比較対照試験を含む291例についての成績概要は表のとおりである。

なお、1日投与量、投与期間は大部分が1回1滴、1日2回、2週間である。

表. 疾患別臨床効果

疾患名	有効率 (%) 有効以上
眼瞼炎	( 6/ 9)
結膜炎	63.2( 60/ 95)
強膜炎 (上強膜炎を含む)	63.6( 7/ 11)
術後炎症	86.4(152/176)
合計	77.3(225/291)

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

単回投与試験において、健康成人14名に0.1%又は0.2%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液を1回2滴点眼した結果、自他覚所見に異常は認められなかった。また、反復投与試験において、1日4回、4週間の反復投与を行った結果、点眼時刺激感と一過性の眼瞼結膜発赤等の外眼部所見を認めたが、無処置眼と同等であった。血液学的検査においては、血色素の有意な上昇を認めたが、正常範囲内の変動であった。視力、瞳孔径、眼圧、ERG、血圧、脈拍についても特記すべき変化は認めなかった。

- 〈注意〉
- 本剤の承認濃度は0.1%である。
  - 本剤の承認用法・用量は「通常、1回1～2滴、1日2回点眼する。」である。

### (3) 探索的試験：用量反応探索試験

術後炎症、前部ぶどう膜炎\*患者160例に0.1%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液又は0.1%プラノプロフェン点眼液（ニフラン点眼液0.1%）を1日4回、2週間投与した結果、担当医判定での累積改善率は術後炎症においてブロムフェナクナトリウム水和物点眼液投与群は有意に優れた臨床効果を示した。

〈注意〉 \*：前部ぶどう膜炎は本剤の承認効能外である。

●本剤の承認用法・用量は「通常、1回1～2滴、1日2回点眼する。」である。

### (4) 検証的試験

#### 1) 無作為化平行用量反応試験

##### ① 点眼回数の検討<sup>1)</sup>

術後炎症患者116例に対し、0.1%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液の1日2回点眼と4回点眼による比較試験を行った結果、全般改善度（担当医判定）及び委員会判定のいずれにおいても2回点眼と4回点眼の臨床効果に有意差はなく、一方、副作用の発現率は4回点眼群の5.2%（3/58）に対し、2回点眼群では副作用はなく（0/58）、4回点眼群の方が2回点眼群よりも副作用の発現率は高い傾向を示したことから、本剤の点眼回数は1日2回が妥当と考えた。

〈注意〉 ●本剤の承認用法・用量は「通常、1回1～2滴、1日2回点眼する。」である。

##### ② 至適濃度の検討<sup>2)</sup>

術後炎症患者226例に対し、0.01、0.1、0.2%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液の1日2回点眼による比較試験を行った結果、担当医判定による全般有効度は、0.1、0.2%が0.01%に比べ有意に優れた臨床効果を認めたが、0.1%と0.2%では臨床効果に差は認められなかった。安全性については、重篤な副作用はみられず、角膜上皮障害が0.01%及び0.2%で各1例、0.1%で2例発現したが、濃度依存性はみられなかった。

以上の結果から、本剤の眼局所炎症性疾患に対する用法・用量としては0.1%濃度の1日2回点眼が妥当と判断した。

〈注意〉 ●本剤の承認濃度は0.1%である。

#### 2) 比較試験<sup>3,4)</sup>

術後炎症患者232例に対し、0.1%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液1日2回点眼の抗炎症作用について、0.1%プラノプロフェン点眼液（ニフラン点眼液0.1%）1日

4 回点眼を対照として、多施設二重盲検法により比較試験を行った結果、担当医判定による累積有効率はプラノプロフェン群の67.6% (71/105) に対し、ブロムフェナクナトリウム水和物群は83.8% (88/105) と有意に優れた臨床効果を示した。

外眼部炎症性疾患（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎\*、強膜炎・上強膜炎）患者222例に対し、同様に比較検討した結果、累積有効率はプラノプロフェン群の54.7% (52/95) に対し、ブロムフェナクナトリウム水和物群は63.4% (59/93)（承認効能外である角膜炎（0/1）を含む）であり、対照薬と同等性が検証された。なお、角膜炎を除く外眼部炎症性疾患（眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、上強膜炎）に対する本剤の累積有効率は64.1% (59/92) であった。

〈注意〉 \*：角膜炎は本剤の承認効能外である。

### 3) 安全性試験

な し

### 4) 患者・病態別試験

な し

## (5) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査<sup>5)</sup>（2000年3月～2004年3月）

疾患名	症例数	改善率 (%) (改善以上)
眼瞼炎	172	88.37 ( 152/ 172)
結膜炎	1,552	87.50 (1,358/1,552)
強膜炎	51	88.24 ( 45/ 51)
上強膜炎	152	88.82 ( 135/ 152)
術後炎症	1,012	91.90 ( 930/1,012)

### 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

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

非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID)

分 類		一 般 名
カルボン酸系	サリチル酸系 フェナム酸系	アスピリン メフェナム酸 フルフェナム酸
酢酸系	フェニル酢酸系 インドール系 その他	ジクロフェナク フェンブフェン インドメタシン スリンダク エトドラク トルメチン
プロピオン酸系	フェニル系 その他	イブプロフェン ロキソプロフェン ナプロキセン プラノプロフェン
エノール系	ピラゾロン系 オキシカム系	ケトフェニルブタゾン ピロキシカム
非酸性系		エピリゾール チアラミド

### 2. 薬理作用

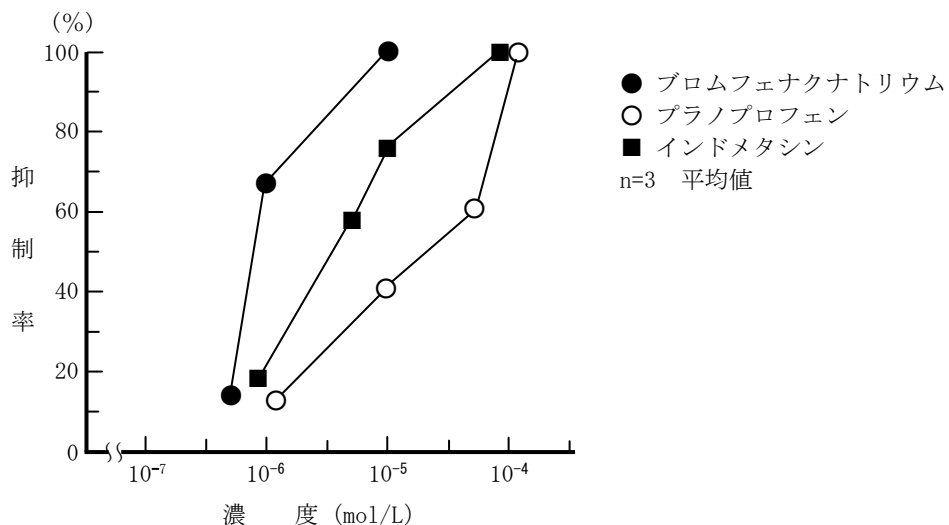
#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：前眼部

#### 1) 虹彩毛様体プロスタグランジン (PGs) 生成阻害作用 (*in vitro*)<sup>6)</sup>

ブロムフェナクナトリウムは、ウサギ虹彩毛様体でのPGs生成を用量依存的に阻害した。また、50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は $1.1 \times 10^{-6}$ mol/Lで、インドメタシン ( $4.2 \times 10^{-6}$ mol/L) 及びプラノプロフェン ( $11.9 \times 10^{-6}$ mol/L) より強かった。

〈ウサギ虹彩毛様体でのPGs生成に対する阻害作用〉



実験方法：ウサギ虹彩毛様体から得た酵素液に試験薬剤とアラキドン酸などを添加して反応させた後、エチルエーテルを加えてPGsを抽出し、ラット胃底部条片を用いたマグヌス法で定量した。

2) ヒツジ精囊腺マイクロソーム由来シクロオキシゲナーゼ (COX-1) 阻害作用及びウサギ肺胞マクロファージ由来シクロオキシゲナーゼ (COX-2) 阻害作用 (*in vitro*) ブロムフェナクナトリウムは、ヒツジ精囊腺マイクロソーム由来シクロオキシゲナーゼ (COX-1) 及びウサギ肺胞マクロファージ由来シクロオキシゲナーゼ (COX-2) を阻害した。また、IC<sub>50</sub>は各々  $5.3 \times 10^{-7}$  mol/L、 $2.3 \times 10^{-8}$  mol/Lであった。

<COX-1及びCOX-2阻害作用>

	IC <sub>50</sub> (mol/L)	
	COX-1*	COX-2**
ブロムフェナクナトリウム	$5.3 \times 10^{-7}$	$2.3 \times 10^{-8}$
ジクロフェナクナトリウム	$9.5 \times 10^{-7}$	$8.5 \times 10^{-8}$
インドメタシン	$4.1 \times 10^{-6}$	$1.7 \times 10^{-6}$
プラノプロフェン	$8.2 \times 10^{-6}$	$6.3 \times 10^{-5}$

\*: ヒツジ精囊腺マイクロソーム由来、\*\*: ウサギ肺胞マクロファージ由来

実験方法: シクロオキシゲナーゼ酵素源としてヒツジ精囊腺マイクロソーム及びウサギ肺胞マクロファージを用い、アラキドン酸からのPGE<sub>2</sub>の産生を指標に、ブロムフェナクナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン及びプラノプロフェンのシクロオキシゲナーゼに対する阻害活性を検討した。

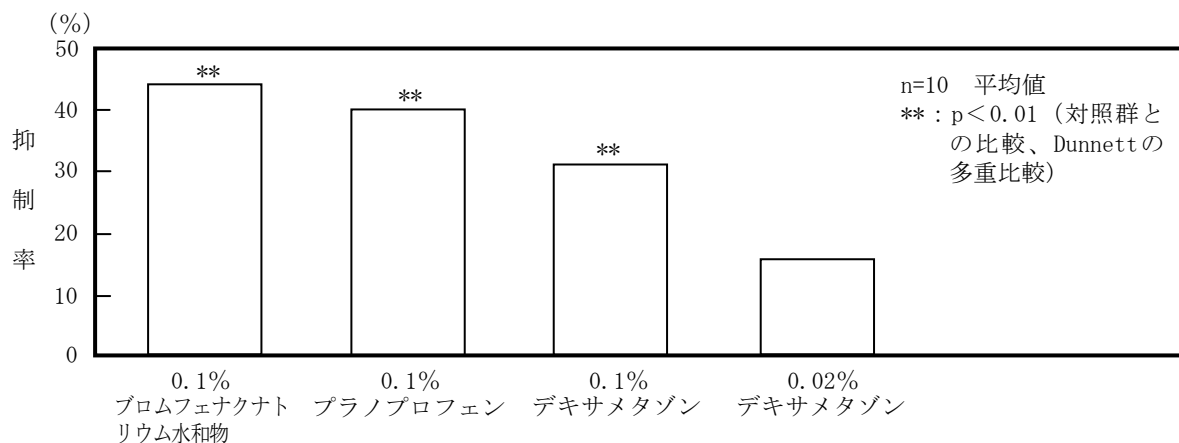
## (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>6)</sup>

### 1) 実験的結膜浮腫に対する抗炎症作用 (ラット)

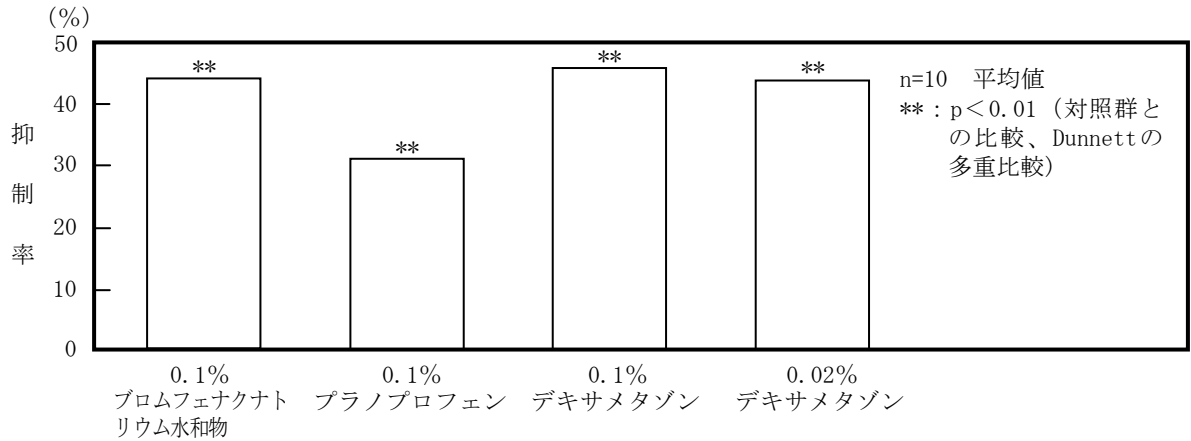
0.1%ブロムフェナクナトリウム水和物は、ラットアラキドン酸結膜浮腫を有意に抑制し、抑制率は44%であった。

また、ラットカラゲニン結膜浮腫に対しても有意に抑制し、抑制率は45%であった。

<ラットアラキドン酸結膜浮腫に対する抑制効果>



〈ラットカラゲニン結膜浮腫に対する抑制効果〉



実験方法：ラットの両眼に0.1%ブロムフェナクナトリウム水和物、0.1%プラノプロフェン、0.02%又は0.1%デキサメタゾンを点眼し、15分後に2%アラキドン酸又は1%カラゲニンを上眼瞼結膜に注射した。4時間後に屠殺し、眼瞼縁に沿って浮腫部位を切り離し、その重量を測定。生理食塩液を点眼した対照眼に対する抑制率を算出した。

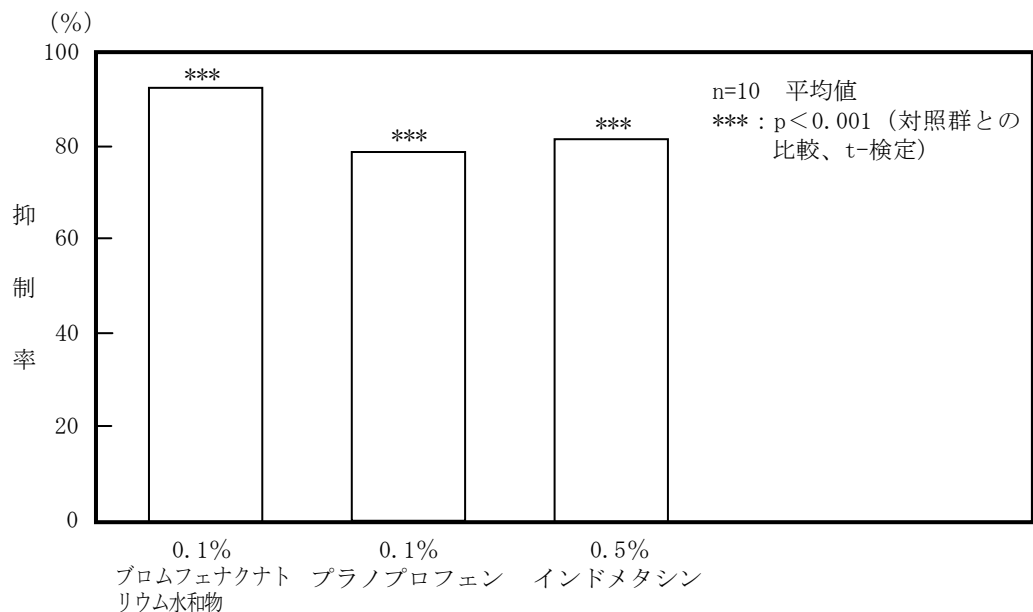
2) 実験的術後炎症モデルに対する効果 (ウサギ)

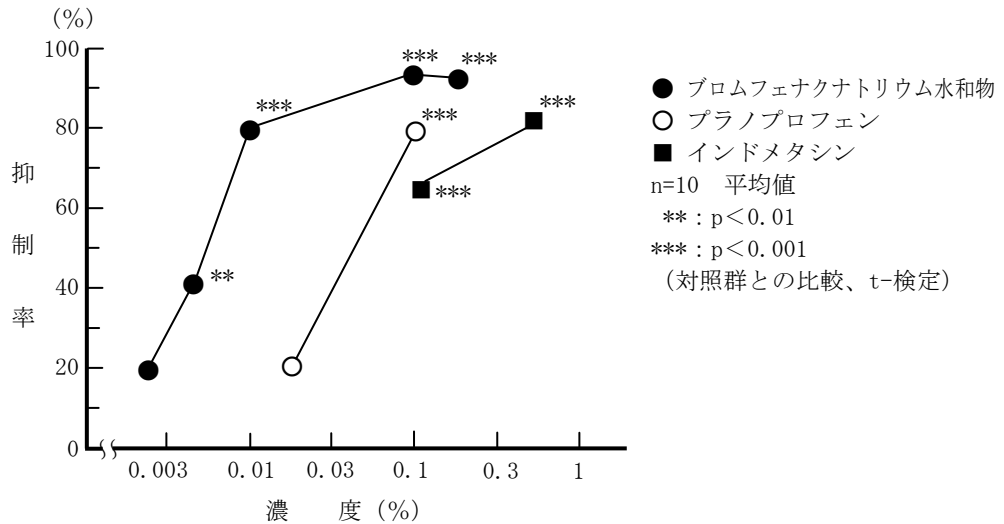
① 前房穿刺後の房水蛋白濃度増加に対する抑制効果

0.1%ブロムフェナクナトリウム水和物は、ウサギ前房穿刺後の房水蛋白濃度の増加を有意に抑制し、抑制率は93%であった。

また、ブロムフェナクナトリウム水和物の50%有効濃度 (ED<sub>50</sub>) は0.0054%で、プラノプロフェンの約8倍であった。

〈前房穿刺後の房水蛋白濃度増加に対する抑制作用〉



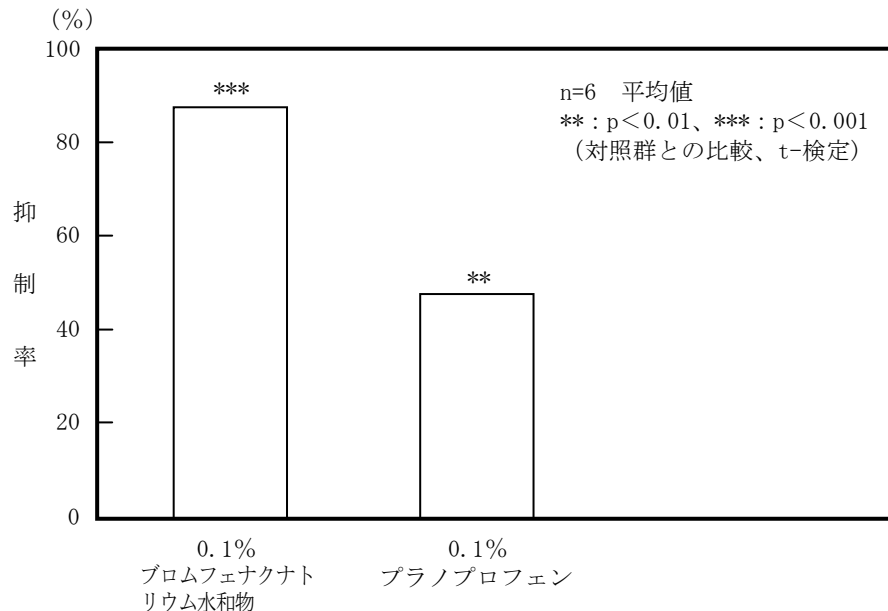


実験方法：ウサギの両眼に散瞳剤を点眼し、さらに前房フィブリン抑制のためにヘパリンを静脈内投与。片眼に0.0025～0.2%のブロムフェナクナトリウム水和物、0.02～0.1%プラノプロフェン又は0.1～0.5%インドメタシンを点眼し、反対眼には生理食塩液を点眼して対照眼とし、1時間後、前房穿刺を行った。レーザーフレアセルメータで前房フレアを経時的に3時間後まで測定して前房内蛋白濃度に換算し、対照眼に対する抑制率を算出した。

② 虹彩レーザー照射後の房水蛋白濃度増加に対する抑制効果 (ウサギ)

0.1%ブロムフェナクナトリウム水和物は、ウサギ虹彩レーザー照射後の房水蛋白濃度を有意に抑制し、抑制率は88%であった。

〈レーザー照射後の房水蛋白濃度増加に対する抑制効果〉



実験方法：ウサギの片眼に0.1%ブロムフェナクナトリウム水和物又は0.1%プラノプロフェンを点眼、反対眼には生理食塩液を点眼して対照眼とし、1時間後、両眼にアルゴンレーザー照射を行った。レーザーフレアセルメータで前房フレアを経時的に3時間後まで測定して前房内蛋白濃度に換算し、対照眼に対する抑制率を算出して効果を検討した。なお、照射30分前に、前房フィブリン抑制のためヘパリンの静脈内投与を行った。

## 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 (経口投与、外国人データ)

健康な男性に<sup>14</sup>C-ブロムフェナクナトリウム50mgを経口投与した後の血漿中放射能濃度について検討したところ、最高血中濃度到達時間は $1.00 \pm 0.52$ 時間であった (n=6)。

参 考 (単回点眼、ウサギ)<sup>7)</sup>

白色ウサギの両眼結膜嚢内に、0.1%<sup>14</sup>C-ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液0.05 mLを1回点眼し、15、30分、1、2、4、8、12、24、48、72時間後までの血中放射能濃度を測定した結果、点眼30分後に71.7ng eq./mLを示した後速やかに消失し、点眼8時間以降ではいずれの測定時点においても検出限界 (0.1ng eq./mL) 以下であった。

#### (3) 通常用量での血中濃度

健康成人に0.1%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液を1回2滴、1日4回\*、4週間連続して点眼し、点眼後のブロムフェナクナトリウム水和物の血中濃度を測定したところ、いずれの測定時点においても検出限界 (50ng/mL) 以下であった (n=7)。

<注意> \*本剤の用法・用量は「通常、1回1～2滴、1日2回点眼する。」である。

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (2) バイオアベイラビリティ

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) 血漿蛋白結合率

ブロムフェナクナトリウムのヒト血漿に対する血漿蛋白結合率を平衡透析法にて測定した結果は表のとおりである (*in vitro*)。

血漿中濃度※ ( $\mu\text{g eq. /mL}$ )	結合率 (%) (非結合率 (%))
1.4	99.84 $\pm$ 0.01 (0.16 $\pm$ 0.01)
9.8~10.1	99.84 $\pm$ 0.01 (0.16 $\pm$ 0.01)
50.5~53.2	99.79 $\pm$ 0.03 (0.21 $\pm$ 0.03)

n=5、平均値 $\pm$ 標準偏差

※： $^{14}\text{C}$ -ブロムフェナクナトリウムを投与し、放射能濃度を測定し換算した。

## 3. 吸 収

参 考：外国人データ

健康な男性に $^{14}\text{C}$ -ブロムフェナクナトリウム50mgを経口投与した後の血漿中放射能濃度について検討した結果は表のとおりである。

$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g eq. /mL}$ )	$T_{\text{max}}$ (hr)	AUC ( $\mu\text{g eq. hr/mL}$ )	$T_{1/2}$ (hr)
4.87 $\pm$ 1.78	1.00 $\pm$ 0.52	12.5 $\pm$ 2.40	4.54 $\pm$ 0.61

n=6、平均値 $\pm$ 標準偏差

参 考：ラット

ブロムフェナクナトリウムを絶食したラットに経口投与したのちの血漿中濃度は、投与1時間後に最高濃度を示した後、速やかに消失した。

また、摂食時の血漿中放射能の $C_{\text{max}}$ 及び血漿中濃度曲線下面積 ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) はそれぞれ絶食時の43%及び60%であった。

## 4. 分 布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

## (2) 胎児への移行性

参 考：ラット

妊娠28日目のラットに<sup>14</sup>C-ブロムフェナクナトリウム0.9mg/kg単回経口投与した際の母体・胎児の胎盤及び血漿中濃度を測定した。

母体及び胎児ともに投与後0.5時間に最高濃度を示し、胎盤中最高濃度は母体で500ng eq./g、胎児で208ng eq./gを示し、血漿中最高濃度は母体で3,897ng eq./mL、胎児で517ng eq./mLを示した後、各々消失していった。

## (3) 乳汁中への移行性

参 考：ラット

分娩後2週間の授乳期ラットに<sup>14</sup>C-ブロムフェナクナトリウム2.35mg/kg単回経口投与した際の乳汁及び血漿中濃度を測定した。

血漿中放射能のC<sub>max</sub>は、投与1時間後に10.6 μg eq./mLを示し、以後12時間まで速やかに消失した。

乳汁中放射能のC<sub>max</sub>は、投与6時間後に2.1 μg eq./mL（最高血漿中濃度の25%）を示し、各測定時点における血漿中放射能濃度に対する割合は乳汁中の方が低く、乳汁中での濃縮は起こらなかった。

## (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

### 1) 眼内移行

参 考：ウサギ<sup>7)</sup>

白色ウサギの両眼結膜嚢内に、0.1%<sup>14</sup>C-ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液0.05 mLを1回点眼し、15、30分、1、2、4、8、12、24、48、72時間後に放射能濃度を測定し、眼組織及び血中への移行性を検討した。その結果、各眼組織内濃度は、点眼15分後に角膜(4443.2ng eq./g)、結膜(1697.8ng eq./g)、前部強膜(1850.7ng eq./g)で高値を示した。点眼後72時間での放射能濃度は、水晶体を除くすべての眼組織で検出限界(0.1ng eq./g or mL)以下であり、特に高い貯留性を示す眼組織は認められなかった。また、血漿中濃度は点眼後30分で最高値(113.2ng eq./mL)を示した後、速やかに消失し、24時間後には検出限界(0.1ng eq./mL)以下となった。

### 2) メラニン親和性 (*in vitro*)

メラニン10mgにリン酸緩衝液を用いて調整した1mmol/Lブロムフェナクナトリウム溶液又は1mmol/Lプロカイン塩酸塩溶液10mLを加え、37°Cで24時間インキュベートしたのちのメラニンと各薬剤の結合量を比較した。

その結果、プロカイン塩酸塩は580.6nmol/mgメラニンで、添加量に対する結合率は58.1%であったのに対し、ブロムフェナクナトリウムは74.0nmol/mgメラニンで、添加量に対する結合率は7.4%であった。

## 5. 代 謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

参 考：ウサギ

白色ウサギに0.1%<sup>14</sup>C-ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液を単回点眼したのちの血漿及び前房水中の代謝物を検索した。

血漿及び前房水中にはいずれも未変化体が70~80%を占めた。代謝物については、ブロムフェナクナトリウムのcarboxymethyl基が酸化されてbenzoic acid誘導体に変換された物質及びその前駆体、また分子内環化して2-oxyindole誘導体に変換された物質及びisatine誘導体がそれぞれ検出された。

### (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

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物活性はブロムフェナクナトリウムの約350~670分の1程度で極めて弱いものであり、薬効への寄与は少ないものと考えられる。

### (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

参 考（経口投与、外国人データ）

健康男性に<sup>14</sup>C-ブロムフェナクナトリウム50mgを経口投与した際の、投与後4日間の尿及び糞中への排泄は、各々82.5及び13.2%で、主要排泄経路は尿であった。尿中の放射能は投与後8時間までにはほぼ回収され、尿中への排泄が急速に行われることが推察された。また、投与後96時間までに投与量の95.7%が排泄されることが確認された（n=4）。

(2) 排泄率

(1) 排泄部位の項参照

(3) 排泄速度

(1) 排泄部位の項参照

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

#### 禁 忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解 説）本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性がありますので投与を避ける必要があります。

なお、本剤にはブロムフェナクナトリウム水和物の他に、添加物としてホウ酸、ホウ砂、乾燥亜硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、ポビドン、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物、水酸化ナトリウムが含まれています。

### 3. 効能・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・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

角膜上皮障害のある患者〔角膜糜爛、さらに角膜潰瘍、角膜穿孔へと進行するおそれがある。〕

（解 説）本剤投与後に重篤な角膜障害が発現した症例について、患者背景等の要因について調査したところ、原疾患や合併症に角膜糜爛等の角膜障害が多かったことから、これらの要因を持つ患者に対して本剤を投与した場合は重篤な角膜障害を引き起こす可能性があり慎重に投与すべきであることから記載しました。

（参 考）厚生労働省医薬局安全対策課 事務連絡（2003年4月30日）

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

(2) 眼の感染症を不顕性化するおそれがあるため、感染による炎症に対して用いる場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。

（解 説）

第(1)項：本剤は抗炎症剤であり、炎症の発生原因を改善する薬剤ではないことから、対症療法であることに留意する旨を記載しました。

第(2)項：本剤は炎症症状を抑えますが、感染性炎症の原因菌に対する抗菌作用はありません。したがって、重要な基本的注意の(1)項と同様に原因療法ではないことに留意し、観察を十分に行い、慎重に投与することが必要と考えられることから記載しました。

## 7. 相互作用

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

承認時及び使用成績調査での総症例3,843例中72例（1.87％）に副作用が認められた。主な副作用は、角膜糜爛16件（0.42％）、結膜炎（結膜充血、結膜濾胞を含む）11件（0.29％）、眼瞼炎9件（0.23％）、刺激感8件（0.21％）、眼痛〔一過性〕8件（0.21％）、点状表層角膜炎6件（0.16％）、痒痒感6件（0.16％）、角膜上皮剝離1件（0.03％）、熱感〔眼瞼〕1件（0.03％）であった（再審査終了時）。以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

#### 1) 重大な副作用と初期症状

**角膜潰瘍、角膜穿孔**（頻度不明）があらわれることがあるので、角膜上皮障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解 説）本剤の使用により角膜上皮障害等があらわれた場合、角膜潰瘍、角膜穿孔へと進行するおそれがあることから記載しました。

#### 2) その他の副作用

	0.1～5％未満	0.1％未満
眼 <sup>注</sup>	角膜糜爛、結膜炎、眼瞼炎、刺激感、眼痛〔一過性〕、点状表層角膜炎、痒痒感	角膜上皮剝離、熱感〔眼瞼〕

注）発現した場合には、投与を中止すること。

（解 説）承認時及び使用成績調査における副作用発現状況に基づき記載しました。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

●承認時及び使用成績調査における副作用の発現状況一覧表

時 期	承認時まで	使用成績調査	合 計
調査施設数 <sup>※1</sup>	53	604	655
調査症例数	423	3,420	3,843
副作用発現症例数	16	56	72
副作用発現件数	19	66	85
副作用発現症例率	3.78%	1.64%	1.87%
副作用の種類 <sup>※2</sup>	副作用の種類別発現症例〔件数〕率(%) <sup>※4</sup>		
眼障害	10 (2.36)	45 (1.32)	55 (1.43)
角膜糜爛	2 (0.47)	14 (0.41)	16 (0.42)
眼瞼炎	3 (0.71)	6 (0.18)	9 (0.23)
結膜充血	3 (0.71)	3 (0.09)	6 (0.16)
点状表層角膜炎	1 (0.24)	5 (0.15)	6 (0.16)
表層角膜炎	—	4 (0.12)	4 (0.10)
眼脂	—	3 (0.09)	3 (0.08)
結膜濾胞	1 (0.24)	1 (0.03)	2 (0.05)
眼の異常感	—	2 (0.06)	2 (0.05)
アレルギー性結膜炎	—	2 (0.06)	2 (0.05)
ブドウ膜炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
虹彩炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
結膜炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
角膜上皮欠損 <sup>※3</sup>	1 (0.24)	—	1 (0.03)
眼瞼腫脹	—	1 (0.03)	1 (0.03)
眼の異物感	—	1 (0.03)	1 (0.03)
デスメ膜皺襞	—	1 (0.03)	1 (0.03)
霧視	—	1 (0.03)	1 (0.03)
角膜炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
眼球重感	—	1 (0.03)	1 (0.03)
前房内細胞	—	1 (0.03)	1 (0.03)
全身障害および投与局所様態	7 (1.65)	13 (0.38)	20 (0.52)
投与部位疼痛	3 (0.71)	5 (0.15)	8 (0.21)
投与部位刺激感	3 (0.71)	5 (0.15)	8 (0.21)
投与部位掻痒感	1 (0.24)	5 (0.15)	6 (0.16)
投与部位熱感	1 (0.24)	—	1 (0.03)
臨床検査	—	1 (0.03)	1 (0.03)
眼圧上昇	—	1 (0.03)	1 (0.03)

(再審査終了時集計)

※1：重複を除く施設数。

※2：「副作用の種類」はMedDRA (Ver. 8.1) LLTで示した。

※3：MedDRA (Ver. 8.1) LLTに、報告名である「角膜上皮剥離」がないため、「角膜上皮欠損」としている。

※4：器官別大分類は発現症例数(率)、副作用の種類は発現件数(率)で示した。

- 承認時における社内集計の結果、比較試験を含む臨床試験（第Ⅱ相、第Ⅲ相試験）で承認用法・用量以外も含む安全性が評価された全症例の副作用発生状況について、下表に示します。

ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液副作用発現状況一覧表

対象例数	719例
発現例数	21例 (2.92%)
発現件数	26件

濃度 用法・用量	0.1% 1日2回	0.1% 1日4回	0.01% 1日2回	0.2% 1日2回	合計
対象例数	423例	145例	76例	75例	719例
発現例数	16例	3例	1例	1例	21例
発現件数	19件	4件	2件	1件	26件
副作用の種類	副作用の種類別発現件数				
視覚障害	19件	4件	2件	1件	26件
眼瞼炎	3件	—	—	—	3件
結膜充血	3件	—	—	—	3件
刺激感	3件	—	—	—	3件
眼痛 [一過性]	3件	—	—	—	3件
角膜糜爛	2件	1件	1件	1件	5件
角膜上皮剝離	1件	2件	—	—	3件
点状表層角膜炎	1件	—	—	—	1件
結膜濾胞	1件	—	—	—	1件
痒痒感	1件	—	—	—	1件
熱感 [眼瞼]	1件	—	—	—	1件
角膜浮腫	—	—	1件	—	1件
黄斑部浮腫	—	1件	—	—	1件

※太枠内は承認濃度、用法・用量の安全性評価対象

(承認時社内集計)

- 臨床試験で臨床検査を実施した症例において、本剤との因果関係が示唆された臨床検査値異常は認められませんでした。

(3) 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

●承認時における患者背景因子別・副作用発現頻度

背 景 因 子		対象例数	副作用発現			投与中止	
			例 数	症例率 (%)	件 数	例 数	症例率 (%)
性 別	男	274	8	2.9	9	2	0.7
	女	445	13	2.9	17	7	1.6
年 齢	14～19歳	6*	1	16.7	3	1	16.7
	20～29歳	39	4	10.3	5	2	5.1
	30～39歳	32	1	3.1	1	0	0.0
	40～49歳	48	0	0.0	0	0	0.0
	50～59歳	103	3	2.9	3	1	1.0
	60～64歳	72	6	8.3	6	2	2.8
	65～69歳	133	2	1.5	3	1	0.8
	70～74歳	102	3	2.9	4	2	2.0
入 院 ・ 外 来	入 院	525	9	1.7	10	4	0.8
	外 来	194	12	6.2	13	5	2.6
診 断 名	術 後 炎 症	521	8	1.5	10	4	0.8
	眼 瞼 炎	10	1	10.0	1	1	10.0
	結 膜 炎	105	8	7.6	8	2	1.9
	角 膜 炎	1	0	0.0	0	0	0.0
	強膜炎(上強膜炎を含む)	12	1	8.3	2	1	8.3
基礎疾患・合併症	前部ぶどう膜炎	70	3	4.3	5	1	1.4
	な し	438	12	2.7	15	5	1.1
術 中 合 併 症	あ り	281	9	3.2	11	4	1.4
	な し	496	7	1.4	9	4	0.8
術 式	あ り	25	1	4.0	1	0	0.0
	E C C E	213	5	2.3	7	2	0.9
前 治 療 薬	K P E	308	3	1.0	3	2	0.6
	な し	173	7	4.0	8	2	1.2
併 用 薬	あ り	546	14	2.6	18	7	1.3
	な し	133	10	4.5	11	3	2.3
併 用 処 置	あ り	586	11	2.0	15	6	1.0
	な し	656	20	3.0	25	9	1.4
投 与 期 間	あ り	63	1	1.6	1	0	0.0
	0～2日	44	4	9.1	7	3	6.8
	3～7日	73	7	9.6	9	5	6.8
	8～14日	463	8	1.7	8	1	0.2
	15～21日	110	2	1.8	2	0	0.0
22～98日	29	0	0.0	0	0	0.0	

比較試験を含む臨床試験（第Ⅱ相、第Ⅲ相試験）で承認用法・用量以外も含む安全性が評価された全症例の背景因子別・副作用発現頻度である。

\*：14歳（小児）2例を含む。

● 使用成績調査における患者背景因子別・副作用発現状況

要因		区分	安全性評価 対象症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現症例率	検定結果 (H検定)
性別	男性		1,258	17	1.35%	d. f. = 1 p <sub>0</sub> = 0.3146 n. s.
	女性		2,162	39	1.80%	
年齢	28日未満		0	0	—	d. f. = 4 p <sub>0</sub> = 0.3476 n. s.
	28日以上1歳未満		8	0	0.00%	
	1歳以上7歳未満		120	0	0.00%	
	7歳以上15歳未満		120	0	0.00%	
	15歳以上65歳未満		1,400	25	1.79%	
	65歳以上		1,772	31	1.75%	
妊娠の有無	あり		1	0	0.00%	d. f. = 1 p <sub>0</sub> = 0.8921 n. s.
	なし		2,160	39	1.81%	
	不明		1	0	0.00%	
使用理由	眼瞼炎		176	1	0.57%	d. f. = 7 p <sub>0</sub> = 0.0036***
	結膜炎		1,570	26	1.66%	
	強膜炎		52	1	1.92%	
	上強膜炎		152	3	1.97%	
	術後炎症		1,022	15	1.47%	
	使用理由複数 <sup>※1</sup>		72	3	4.17%	
	効能・効能外 <sup>※2</sup>		65	5	7.69%	
	効能外使用 <sup>※3</sup>		311	2	0.64%	
合併症の有無	眼合併症	あり	1,613	27	1.67%	d. f. = 1 p <sub>0</sub> = 0.8870 n. s.
		なし	1,799	29	1.61%	
		不明	8	0	0.00%	
	肝(機能)障害	あり	39	1	2.56%	d. f. = 1 p <sub>0</sub> = 0.5742 n. s.
		なし	2,859	42	1.47%	
		不明	522	13	2.49%	
	腎(機能)障害	あり	20	2	10.00%	d. f. = 1 p <sub>0</sub> = 0.0016***
		なし	2,866	41	1.43%	
		不明	534	13	2.43%	
医薬品の副作用歴の有無	あり	64	5	7.81%	d. f. = 1 p <sub>0</sub> < 0.0001***	
	なし	3,144	48	1.53%		
	不明	212	3	1.42%		
アレルギー歴の有無	あり	271	7	2.58%	d. f. = 1 p <sub>0</sub> = 0.1555 n. s.	
	なし	2,934	43	1.47%		
	不明	215	6	2.79%		
1日投与量(平均)	2滴未満	5	1	20.00%	d. f. = 2 p <sub>0</sub> = 0.0043***	
	2滴以上4滴以下	3,311	52	1.57%		
	4滴超	88	2	2.27%		
	不明	16	1	6.25%		

要因	区分	安全性評価対象症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率	検定結果 (H検定)
投与期間	1日～3日未満	3,402	12	0.35%	累積症例数で集計しているため検定はしていない
	3日～7日未満	3,360	12	0.36%	
	7日～14日未満	2,921	14	0.48%	
	14日～21日未満	2,179	8	0.37%	
	21日～28日未満	1,554	3	0.19%	
	28日以上	1,102	4	0.36%	
	投与期間不明	15	0	0.00%	
	副作用発現日不明	3	3	100.00%	
併用薬剤の有無	あり	2,502	38	1.52%	d. f. = 1 p <sub>0</sub> = 0.3668 n. s.
	なし	918	18	1.96%	
合計		3,420	56	1.64%	

\* : p<sub>0</sub> < 0.05 ; \*\* : p<sub>0</sub> < 0.01 ; \*\*\* : p<sub>0</sub> < 0.005 ; n. s. : not significant ; d. f. : degree of freedom.

注 : 「不明」は検定に含めない。

※1 : 承認適応疾患を複数併発した症例。

※2 : 承認適応疾患と承認適応疾患以外の組み合わせで複数併発した症例。

※3 : 承認適応疾患以外の単独例あるいは複数例。

#### (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

##### 2. 禁忌内容とその理由の項 (p. 23) 参照

#### 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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の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。

[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

(解説) 承認時まで実施された臨床試験において、妊婦は対象から除外されており、安全性は確立していません。また、効能・効果、用法・用量、剤形等からみて妊婦・産婦・授乳婦等に用いられる可能性があるため記載しました。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児又は新生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）使用成績調査では、乳児（28日以上1歳未満）8例、幼児（1歳以上7歳未満）120例、小児（7歳以上15歳未満）120例の投与症例が集積されましたが、いずれも副作用の発現が認められませんでした。一方、「低出生体重児」及び「新生児」については使用経験がないため、安全性が確立していない旨を記載しました。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当しない

## 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

(1) 投与経路：点眼用によりのみ使用すること。

(2) 投 与 時：点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。

（解 説）第(1)項：本剤は点眼投与によりその有効性・安全性が認められており、本剤の点眼以外での使用（点耳、点鼻等）による投与を防ぐため記載しました。

第(2)項：本剤の容器の先端が直接目に触れ、薬液が二次汚染されることを防ぐため記載しました。

## 15. その他の注意

外国において、ブロムフェナクナトリウムの経口剤を1ヵ月以上の長期にわたり総投与量として1,500mg以上投与した患者に重篤な肝障害（死亡を含む）が認められたとの報告があることから、肝障害の初期症状に関連すると考えられる異常所見が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解 説）本剤と同じブロムフェナクナトリウムを有効成分とする経口剤で、外国（米国）において承認の用法・用量を超えた1ヵ月以上の長期投与で、総投与量が1,500mg\*以上の患者に死亡を含む重篤な肝障害が認められたとの報告があります。

本剤の使用においても肝障害の初期症状に関連すると考えられる異常所見が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うことが必要です。

\*1,500mgは、本剤を1滴0.05mL、1回2滴、1日2回、両眼点眼した場合、3,750日分に相当します。

## 16. その他

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

試験項目	動物種 (n)	適用経路	投与量** (mg/kg)	試験成績	
一般症状・ 中枢神経系	1. 一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (6)	経口	10、30、100	作用なし
	2. 自発運動量に及ぼす影響	マウス (10)	経口	10、30、100	作用なし
	3. 正常体温に及ぼす影響	ラット (6)	経口	10、30、100	作用なし
	4. hexobarbital睡眠に対する作用	マウス (10)	経口	10、30、100	作用なし
	5. 抗痙攣作用 (pentetrazol法及び最大電撃痙攣法)	マウス (10)	経口	10、30、100	作用なし
	6. 痙攣誘発作用 (pentetrazol法及び電撃痙攣法)	マウス (10)	経口	10、30、100	閾値以下の電撃又はpentetrazolとの併用で作用なし
	7. 鎮痛作用 (酢酸ライジン法)	マウス (10)	経口	1、3、10、30、100	3 mg/kg以上で鎮痛作用
自律神経・ 平滑筋	8. 摘出回腸の自動運動に及ぼす影響 (マグヌス法)	ウサギ (3)	摘出組織に添加	$10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ mol/Lを添加	作用なし
	9. 摘出回腸の各種spasmogen (アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム) 収縮に及ぼす影響 (マグヌス法)	モルモット (3)	摘出組織に添加	$10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ mol/Lを添加	各 spasmogen 収縮に対し作用なし
呼吸・ 循環器系	10. 平均呼吸数、平均血圧、収縮期血圧、拡張期血圧、平均心拍数、平均大腿動脈血流量及び心電図に及ぼす影響	イヌ (3)	静脈内	1、3、10	10mg/kgの投与では収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇と大腿動脈血流量の増加が認められた。
消化器系	11. 小腸輸送能に及ぼす影響 (炭末法)	マウス (10)	経口	10、30、100	作用なし
水及び電解質代謝	12. 水及び電解質代謝に及ぼす影響 (尿量、尿中 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 排泄量の測定)	ラット (6)	経口	0.01、0.1、1、10、30、100	0.01及び0.1mg/kgの投与で影響は認められなかった。1及び3 mg/kgの投与で尿量及び尿中電解質 ( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ ) の減少が認められた。10及び100mg/kgの投与では尿量及び尿中 $\text{Na}^+$ 及び $\text{Cl}^-$ の減少が認められた。30mg/kgの投与では尿量及び尿中電解質排泄量に影響は認められなかった。

※：ブロムフェナクナトリウムとしての投与量

## 2. 毒 性

### (1) 単回投与毒性試験

急性毒性（概略の致死量、mg/kg、ブロムフェナクナトリウムとして）

動物種		経口投与
ラット	♂	約25
	♀	約25
カニクイザル	♂	>1,000

単回投与した場合の急性毒性変化として、ラットでは出血性の消化管障害（皮膚の蒼白化、腹腔内諸器官の線維性癒着、小腸粘膜の潰瘍等）が認められた。

カニクイザルでは、催吐作用が示唆された。

### (2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路・期間	投与量※ (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
(1) ラット	経口、13週間	0.1、0.5、2.5	0.1
	2.5mg/kg/日投与群に腸管毒性に起因する高い死亡率が認められ、小腸粘膜の肥厚、壊死、穿孔、漿膜癒着、腸間膜リンパ節の腫大、腹膜炎等の肉眼的変化及び壊死性潰瘍形成、腸間膜リンパ節炎及び腹膜炎等の病理組織学的変化が認められた。0.5mg/kg/日投与群の少数例においても盲腸炎が認められた。		
(2) アカゲザル	経口、13週間	15、45、135	45
	135mg/kg/日投与群で死亡が1例認められ、同群の他の動物にも、胃、回腸、結腸の炎症と回腸のリンパ管拡張といった胃腸管病変が認められた。		
(3) ラット	経口、6ヵ月	0.05、0.3、0.6	0.3
	0.6mg/kg/日投与群で死亡が認められ、その剖検において空腸の穿孔及び腹腔内における混濁液貯留（腹膜炎）が認められた。		
(4) ラット	経口、12ヵ月	0.05、0.3、0.6	0.05
	0.3mg/kg/日投与群で投与7ヵ月から12ヵ月の間に死亡が1例認められた。また、0.6mg/kg/日投与群で雌の生存率が試験37週から52週に低下した。0.3mg/kg/日投与群の雌において腹膜炎及び腺胃の炎症、0.6mg/kg/日投与群の雌雄において胃腸管の炎症、空腸壁全域の壊死及び腎乳頭壊死等が認められた。		
(5) カニクイザル	経口、12ヵ月	3、10、30	3
	10及び30mg/kg/日投与群において死亡例が各1例認められ、腸管潰瘍、腸重積による空腸壊死等のブロムフェナクナトリウムに起因すると考えられる病理学的所見が認められた。		
(6) ラット	経口、4週間	1.5、2.5	回復性あり
	消化管障害が誘発されたが、その障害は休薬により2あるいは4週間の回復期間中に回復した可逆的変化であった。		

※：ブロムフェナクナトリウムとしての投与量

### (3) 生殖発生毒性試験

	動物種	投与経路	投与量※ (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
(1) 受胎能及び一般生殖能試験	ラット	経口	0.06、0.3、0.9	一般毒性学的：雄0.9、雌0.06 生殖能：雄0.9、雌0.3
	0.3及び0.9mg/kg/日投与群で体重増加抑制がみられ、また0.9mg/kg/日投与群で消化管障害による死亡及び母ラットに対する毒性の影響と考えられる着床後胚損失率の増加が認められた。			
(2) 催奇形性試験	ラット	経口	0.06、0.3、0.9	妊娠動物：0.9 胎児：0.9
	ウサギ	経口	1.0、2.5、7.5	妊娠動物：2.5 胎児：2.5 催奇形性：7.5
	7.5mg/kg/日投与群で体重増加抑制傾向、消化管障害による死亡及び着床後死亡率の軽度増加が認められた。			
(3) 周産期及び授乳期試験	ラット	経口	0.06、0.3、0.9	母動物：0.06 出生児：0.3
	いずれの用量でも妊娠期間、分娩、哺育行動及び出生児の生存能に異常は認められなかった。しかし、0.3mg/kg/日投与群で軟便及び体重増加抑制、0.9mg/kg/日投与群で下腹部・四肢の汚れ、眼及び皮膚の蒼白化、消化管障害による死亡及び母ラットに対する毒性の影響と考えられる出生児の体重増加抑制が認められた。			

※：ブロムフェナクナトリウムとしての投与量

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 点眼毒性（ウサギ）

##### ① 4週間点眼毒性試験

ウサギに0.5%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液を1時間間隔で1日9回、両眼に2滴ずつ4週間連日点眼投与し、前眼部の肉眼観察、フルオレセイン染色による角膜染色斑の観察、走査型電子顕微鏡による角膜上皮及び内皮の観察、瞳孔径、眼圧の測定を行ったところ、異常は認められなかった。

##### ② 13週間点眼毒性試験<sup>8)</sup>

ウサギに0.1、0.2及び0.4%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液を3時間間隔で1日4回、両眼に1滴ずつ13週間連日点眼投与し、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理組織学的検査を行ったところ、ブロムフェナクナトリウム投与に起因した変化は認められなかった。

また、角膜について透過型及び走査型電子顕微鏡による検査を実施したが、ブロムフェナクナトリウム投与による影響はみられなかった。

## 2) 角膜上皮修復に及ぼす影響（ウサギ）

### 角膜上皮修復性試験

ウサギ角膜上皮剝離眼に0.2%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液を角膜上皮剝離日には剝離1時間後から1時間間隔で6回、翌日以降は1時間間隔で1日8回合計5日間、1回1滴ずつ点眼し、反対眼には対照として生理食塩液を点眼したところ、0.2%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液投与眼の修復の速度は、対照の生理食塩液投与眼と差はなく、影響は認められなかった。

また、修復完了後の角膜上皮について病理組織学的評価を行ったが、対照眼と差はなく影響は認められなかった。

動物種（品種）・性・体重		ウサギ（日本白色種）、♂、2.05～2.27kg		
投与経路・投与方法		角膜上皮剝離日には剝離1時間後から、1時間間隔で6回、翌日以降は1時間間隔で1日8回合計5日間、1回1滴ずつ点眼瓶でウサギの片眼に0.2%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液を、対照眼には生理食塩液を点眼した。		
角膜上皮剝離方法		替刃メスを用いて角膜輪部より1mmのリング状領域を残し、その内側の角膜上皮を剝離した。		
投与眼及び例数		対照眼（6例）	投与眼（6例）	
角膜 上皮	未 修 復 率 (%)	剝離6時間後	94.3	95.3
		2日後	48.1	48.8
		3日後	9.4	7.4
		4日後	0.2	0.1
		5日後	0	0
病理組織学的検査		特記すべき所見なし	特記すべき所見なし	

※：剝離直後の剝離面積を100としたときの未修復面積の百分率  
 検定方法：対応のあるt-検定

## 3) 抗原性

モルモットのPCA（受動皮膚アナフィラキシー）試験において疑陽性反応が、ASA（能動的全身アナフィラキシー）試験においても陽性反応が認められたが、総合的に判断すると観察された反応は軽度であり、その頻度も低くブロムフェナクナトリウムのモルモットに対する抗原性は弱いものと考えられた。

また、マウスのPCA試験ではブロムフェナクナトリウムに特異的な抗体の産生は認められなかった。

## 4) 変異原性

復帰突然変異試験等によって検討した結果、ブロムフェナクナトリウムに変異原性は認められなかった。

## 5) がん原性

マウス及びラットを用いたがん原性試験において、ブロムフェナクナトリウム投与群は対照群と比較して腫瘍発生率に差はなく、がん原性は認められなかった。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後2年

外箱に表示の使用期限内に使用すること（使用期限内であっても、開栓後は速やかに使用すること）。

### 2. 貯法・保存条件

室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

なし

### 4. 承認条件

なし

### 5. 包装

5 mL×10

5 mL×50

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：非ステロイド性抗炎症点眼剤として

プラノプロフェン

インドメタシン

ジクロフェナクナトリウム

### 7. 国際誕生年月日

1997年7月15日

**8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号**

製造販売承認年月日：2008年3月14日

承認番号：22000AMX01226000

**9. 薬価基準収載年月日**

2008年7月4日

**10. 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**

なし

**11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果通知年月日：2009年9月29日

**12. 再審査期間**

6年（2000年3月10日～2006年3月9日満了）

**13. 長期投与の可否**

本剤は平成18年3月6日、厚生労働省告示第107号（改正：平成20年3月19日付 厚生労働省告示第97号）、第10、2「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

**14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード**

1319743Q1033

**15. 保険給付上の注意**

なし

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 清水 昊幸 他：あたらしい眼科, **14**, 309, 1997.
- 2) 増田寛次郎 他：眼科臨床医報, **91**, 745, 1997.
- 3) 増田寛次郎 他：日本眼科紀要, **48**, 560, 1997.
- 4) 澤 充 他：日本眼科紀要, **48**, 717, 1997.
- 5) 北尾 尚子 他：あたらしい眼科, **22**, 1299, 2005.
- 6) 小河 貴裕 他：日本眼科学会雑誌, **99**, 406, 1995.
- 7) 井坂 光良 他：薬物動態, **14**, 32, 1999.
- 8) 岡崎 啓幸 他：応用薬理, **50**, 367, 1995.

### 2. その他の参考文献

な し

### 3. 文献請求先

〈文献請求先・製品情報お問合せ先〉

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室

〒541-0046 大阪市中央区平野町二丁目5番8号

TEL ☎ 0120-06-9618 FAX 06-6201-0577

受付時間 9:00~17:30 (土、日、祝日を除く)

## XII. 参考資料

主な外国での発売状況

## XIII. 備 考

その他の関連資料