

市販直後調査

平成22年12月～平成23年6月

# 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年に準拠して作成

## 非ステロイド性抗炎症点眼剤

処方せん医薬品

# ネバナック<sup>®</sup>懸濁性点眼液0.1%

Nevanac<sup>®</sup> Ophthalmic Suspension 0.1%

(ネパフェナク懸濁性点眼液)

剤形	懸濁性点眼液
製剤の規制区分	処方せん医薬品 (注意—医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	1mL中 ネパフェナク1mg
一般名	和名：ネパフェナク (JAN) 洋名：Nepafenac (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：2010年10月27日 薬価基準収載年月日：2010年12月10日 発売年月日：2010年12月10日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入元)：日本アルコン株式会社
医薬情報担当者の連絡先 (電話番号・FAX番号等)	
問い合わせ窓口	日本アルコン株式会社 メディカル統括部 学術情報部 TEL：03 (3588) 3221 FAX：03 (3588) 3229 受付時間9:00～17:30 (土、日、祝日、社休日を除く) 医療関係者向けホームページ URL：http://www.alcon.co.jp/hcp/index.html

本IFは2010年10月作成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。

## 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

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 年が経過した現在、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持つことを前提としている。

#### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 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]

- ①「IF 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。

(2008 年 9 月)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名	3
2. 一般名	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. CAS 登録番号	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	4
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
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
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	6
6. 溶解後の安定性	7
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	8
14. 治療上注意が必要な容器に関する 情報	8
15. 刺激性	8
16. その他	8
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能・効果	9
2. 用法・用量	9
3. 臨床成績	9
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	16
2. 薬理作用	16
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	20
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 吸収	21
4. 分布	21
5. 代謝	24
6. 排泄	25
7. 透析等による除去率	25
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	26

## 目次

5. 慎重投与内容とその理由	26	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	26	14. 再審査期間	37
7. 相互作用	26	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
8. 副作用	27	16. 各種コード	37
9. 高齢者への投与	29	17. 保険給付上の注意	37
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29		
11. 小児等への投与	30	<b>XI. 文献</b>	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30	1. 引用文献	38
13. 過量投与	30	2. その他の参考文献	38
14. 適用上の注意	30	<b>XII. 参考資料</b>	
15. その他の注意	31	1. 主な外国での発売状況	39
16. その他	31	2. 海外における臨床支援情報	39
		<b>XIII. 備考</b>	
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		その他の関連資料	40
1. 薬理試験	32		
2. 毒性試験	33		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分	36		
2. 有効期間又は使用期限	36		
3. 貯法・保存条件	36		
4. 薬剤取扱い上の注意点	36		
5. 承認条件等	36		
6. 包装	36		
7. 容器の材質	36		
8. 同一成分・同効薬	36		
9. 国際誕生年月日	36		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36		
11. 薬価基準収載年月日	37		
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	37		

# I . 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ネバナック<sup>®</sup> 懸濁性点眼液 0.1% (ネバナック) はネパフェナクを含有する、アリアル酢酸系の非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) に分類される点眼剤である。

ネパフェナクは眼内の加水分解酵素で活性を示すアンフェナクに変換されるプロドラッグである。アンフェナクはシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、プロスタグランジン (PG) の生合成を抑制する<sup>1)</sup> ことで抗炎症作用を発揮し、そのナトリウム塩は「フェナゾックスカプセル」として 1986 年から明治製菓株式会社より販売されている。米国アルコン社はアンフェナクの抗炎症作用に着目し、プロドラッグ化したネパフェナクを見出し、速やかに眼内に移行させることに成功した。

ネパフェナクは非臨床試験において、優れた角膜透過性、強力な PG 生合成阻害作用、血液房水関門損傷の抑制作用などが確認された。

米国で基礎的検討及び臨床試験を行ったのち、2006 年より国内臨床試験が実施された。白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者並びに白内障手術以外の眼科手術施行予定患者を対象とした臨床試験成績より、本剤は内眼部手術における術後炎症に対する有効性及び安全性が確認され、2010 年 10 月に承認を取得した。

また、米国では 2005 年 8 月に、EU では 2007 年 12 月に承認され、2010 年 4 月現在までに 73 カ国で承認されている。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 眼科手術後の炎症に対する抗炎症効果を有する。
  - 白内障手術患者での術後 14 日目における治癒率<sup>\*</sup>は 82.7% (187/226 例) であった。
  - 内眼手術・レーザー手術患者での術後 2～4 週間投与後の治癒率<sup>\*</sup>は 85.6% (95/111 例) であった。  
※セルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合
2. 白内障手術後の嚢胞様黄斑浮腫 (CME) 発症を抑制する。
  - 白内障手術後 5 週目までの CME 発症率は 14.3% (4/28 例) であった。
3. 高い角膜透過性を有するプロドラッグ製剤である。
  - 角膜透過係数は  $727 \times 10^6/\text{min}$  であった (*in vitro*)。
  - ネパフェナクは眼組織内で速やかに活性代謝物であるアンフェナクに変換される。
4. プロスタグランジン (PG) 生合成を速やかかつ長時間阻害する。
  - 虹彩-毛様体における総 PG 生合成阻害は投与 5 分後から有意差が認められた (ウサギ)。
  - 虹彩-毛様体における PGE<sub>2</sub> 生合成を 6 時間にわたって阻害した (ウサギ)。
5. 承認時における副作用は、眼手術患者を対象とした国内臨床試験で総症例 484 例中 10 例 (2.1%) に認められた。
  - 主な副作用は眼の異物感 2 件 (0.4%)、アレルギー性結膜炎 2 件 (0.4%) であった。重大な副作用として角膜潰瘍、角膜穿孔 (頻度不明) があらわれるとの報告がある。



# Ⅲ．有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

### (1) 外観・性状

黄色の結晶又は粉末である。

### (2) 溶解性

アセトニトリル、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

#### ▼各種溶媒に対する溶解度

溶媒	溶解度 (mg/mL)
メタノール	3.68
アセトニトリル	3.26
クロロホルム	1.66
1-オクタノール	0.62
トルエン	0.06
水	0.014

### (3) 吸湿性

25℃ /60% RH (密閉容器、遮光) で保存するとき、吸湿性は認められなかった。

### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

**融点** 約 185℃

### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

### (6) 分配係数

該当資料なし

### (7) その他の主な示性値

#### 旋光度

光学活性を持たない。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

25℃ /60% RH (密閉容器、遮光) で保存するとき、吸湿性はなく、少なくとも5年間安定であることが示された。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
苛酷試験	温度	50℃	12週間	二重ポリエチレン袋及び紙箱	変化なし
	湿度	40℃ /75% RH	26週間	二重ポリエチレン袋及び紙箱	変化なし
	光	25℃ /40% RH 1.2 × 10 <sup>6</sup> lx · h	6週間	ペトリ皿	変化なし

## 3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

## 4. 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) 区別：点眼液

2) 規格：ネバナック<sup>®</sup> 懸濁性点眼液 0.1% 5mL / 本

3) 性状：淡黄色～うすいだいだい色の均一懸濁液

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

1) pH：7.0～7.8

2) 浸透圧比：0.9～1.2 (0.9%塩化ナトリウムに対する比)

(6) 無菌の有無

無菌製剤

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1mL 中にネパフェナク 1mg (0.1%) を含有する。

(2) 添加物

D- マンニトール、カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH 調節剤 2 成分

(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

該当資料なし

5. 製剤の各種条件下における  
安定性

		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
苛酷 試験	光	25℃	40% RH	可視光 1.2 × 10 <sup>6</sup> lx ・h 以上 紫外線 200W・h/ ㎡以上	低密度ポリエチ レン製透明容器 (ラベル付、紙箱 なし)	6 週間	全ての規格 に適合
					低密度ポリエチ レン製透明容器 (ラベル付、紙箱 入り)	6 週間	全ての規格 に適合
	凍結 解凍	-20℃、 30℃サイ クル <sup>a</sup>	—	暗所	低密度ポリエチ レン製透明容器 (ラベル付、紙箱 入り)	1 週間	全ての規格 に適合
長期 保存試験		25℃	40% RH	暗所	低密度ポリエチ レン製透明容器 (ラベル付、紙箱 入り)	156 週間	全ての規格 に適合
		4℃	35% RH	暗所	低密度ポリエチ レン製透明容器 (ラベル付、紙箱 入り)	156 週間	全ての規格 に適合
		30℃	65% RH	暗所	低密度ポリエチ レン製透明容器 (ラベル付、紙箱 入り)	156 週間	104 週まで 規格に適合
加速試験		40℃	25% RH	暗所	低密度ポリエチ レン製透明容器 (ラベル付、紙箱 入り)	26 週間	全ての規格 に適合

RH：相対湿度

a：-20℃で 28 時間、30℃で 28 時間の凍結解凍サイクルを 3 回繰り返した。

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）

本剤を他の眼科製品と 1:1 の比で配合し、配合直後及び 1 時間後に混合物の物理的特性を評価した。配合後も全ての場合で混合物は淡黄色の均一な懸濁液であり、大きな粒子や塊などの形成は認められなかった。pH の変化はみられたが、配合後の pH は点眼剤 pH の許容範囲内であった。

製品名*	配合前			配合直後			配合 1 時間後
	pH	色	澄明性	pH	色	澄明性	pH
ベガモックス点眼液 0.5%	6.76	黄色	澄明	6.30	淡黄色	均一な 懸濁液	6.31
ガチフロ点眼液 0.3%	6.01	無色	澄明	6.94	淡黄色	均一な 懸濁液	6.97
クラビット点眼液 0.5%	6.58	無色	澄明	7.01	淡黄色	均一な 懸濁液	7.03
ベストロン点眼用 0.5%	7.17	無色	澄明	6.73	淡黄色	均一な 懸濁液	6.79
フルメトロン点眼液 0.02%	7.31	白色	懸濁剤	7.34	淡黄色	均一な 懸濁液	7.33
リンデロン点眼液 0.01%	7.87	無色	澄明	7.71	淡黄色	均一な 懸濁液	7.71
点眼・点鼻用 リンデロン A 液	7.03	無色	澄明	7.16	淡黄色	均一な 懸濁液	7.17
アイオピジン UD 点眼液 1%	5.46	無色	澄明	7.33	淡黄色	均一な 懸濁液	7.32
ネオシネジンコーワ 5%点眼液	5.43	無色	澄明	5.90	淡黄色	均一な 懸濁液	5.90
ミドリン P 点眼液	5.57	無色	澄明	5.84	淡黄色	均一な 懸濁液	5.83

\*製品名は本インタビューフォーム作成時の各製品添付文書に準拠した。

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

薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

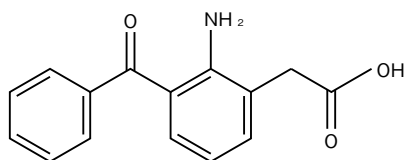
液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

主な分解生成物



アンフェナク

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. 毒性試験」の項 (p.33) 参照

16. その他

保存効力：

本剤の保存効力試験を日局参考情報保存効力試験法に従って実施したところ、本剤は日本薬局方の基準に適合した。

# V. 治療に関する項目

## 1. 効能・効果

## 2. 用法・用量

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

内眼部手術における術後炎症

通常、手術前日より、用時よく振り混ぜた後、1回1滴、1日3回点眼する。但し、手術日は術前3回、術後1回点眼する。

	試験デザイン	対象 <sup>a)</sup>	投与群
日本人対象			
第Ⅰ相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	健康被験者 19 例	ネパフェナク 0.1% ネパフェナク 0.3% <sup>*</sup> プラセボ
第Ⅱ相	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術施行予定 患者 215 例	ネパフェナク 0.1% プラセボ
第Ⅲ相	無作為化、二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	白内障手術施行予定 患者 477 例	ネパフェナク 0.1% ジクロフェナク 0.1%
第Ⅲ相	オープン	眼科手術予定患者 114 例	ネパフェナク 0.1%
第Ⅲ相	無作為化、二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	白内障手術施行予定 患者 60 例	ネパフェナク 0.1% フルオロメトロン 0.1%
外国人対象			
第Ⅰ相 米国	無作為化、二重遮蔽 実薬・プラセボ対照 並行群間比較	健康被験者 20 例	ネパフェナク 0.1% プラセボ
第Ⅰ相 米国	無作為化、二重遮蔽 4期クロスオーバー	健康被験者 24 例	ネパフェナク 0.1% ネパフェナク 0.3% <sup>*</sup> プラセボ ジクロフェナク 0.1%
第Ⅰ相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	健康被験者 30 例	ネパフェナク 0.1% ネパフェナク 0.3% <sup>*</sup> プラセボ
第Ⅰ相 米国	オープン	健康被験者 8 例	<sup>14</sup> C-ネパフェナク懸濁液 0.1%
第Ⅱ相 米国	無作為化、オープン 実薬対照 並行群間比較	白内障手術施行予定 患者 54 例	ネパフェナク 0.1% ketorolac <sup>b)</sup> 0.4%
第Ⅲ相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術施行患者 280 例	ネパフェナク 0.03% <sup>*</sup> ネパフェナク 0.1% ネパフェナク 0.3% <sup>*</sup> プラセボ
第Ⅱ相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術施行患者 197 例	ネパフェナク 0.003% <sup>*</sup> ネパフェナク 0.01% <sup>*</sup> ネパフェナク 0.03% <sup>*</sup> ネパフェナク 0.1% プラセボ

a) 総登録症例数

b) 本邦未承認

※：本剤は0.1%製剤であり、1mL中にネパフェナクとして1mgを含有する。

(1) 臨床データパッケージ  
(続き)

	試験デザイン	対象 <sup>a)</sup>	投与群
外国人対象 (続き)			
第Ⅱ / Ⅲ相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術施行予定 患者 228 例	ネパフェナク 0.1% プラセボ
第Ⅲ相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術施行予定 患者 522 例	ネパフェナク 0.1% プラセボ
第Ⅲ相 欧州	無作為化、 評価者・患者遮蔽 並行群間比較	白内障手術施行予定 患者 227 例	ネパフェナク 0.1% ketorolac <sup>b)</sup> 0.5% プラセボ
第Ⅱ相 米国	無作為化、二重遮蔽 実薬・プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術施行予定 患者 160 例	ネパフェナク 0.1% ketorolac <sup>b)</sup> 0.4% プラセボ
第Ⅲ相 米国	無作為化、 評価者・患者遮蔽 実薬対照 並行群間比較	白内障手術施行予定 患者 283 例	ネパフェナク 0.1% ketorolac <sup>b)</sup> 0.4%
第Ⅱ相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術後の嚢胞 様黄斑浮腫を有する 患者 <sup>***</sup> 2 例	ネパフェナク 0.1% プラセボ
第Ⅱ相 フランス	無作為化、二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	エキシマレーザー屈 折矯正手術施行予定 患者 60 例	ネパフェナク 0.03% <sup>**</sup> ネパフェナク 0.1% ジクロフェナク 0.1%
第Ⅱ相 米国 カナダ	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	糖尿病黄斑浮腫を有 する患者 <sup>***</sup> 25 例	ネパフェナク 0.3% <sup>**</sup> プラセボ
第Ⅱ相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	糖尿病黄斑浮腫を有 する患者 <sup>***</sup> 10 例	ネパフェナク 0.3% <sup>**</sup> プラセボ
第Ⅱ相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	光線力学療法が適応 可能な中心窩下脈絡 膜新生血管を有する 滲出型加齢黄斑変性 の患者 <sup>***</sup> 16 例	ネパフェナク 0.3% <sup>**</sup> プラセボ

a) 総登録症例数

b) 本邦未承認

※：本剤は 0.1% 製剤であり、1mL 中にネパフェナクとして 1mg を含有する。

※※：本剤の効能・効果は「内眼手術における術後炎症」である。

## (2) 臨床効果

### 1) 第Ⅱ相プラセボ対照比較試験<sup>2)</sup>

白内障手術患者を対象にしたプラセボ対照二重遮蔽比較試験において、術後2週間投与後の治癒率（フレアスコア及びセルスコアが0の症例の割合）及び眼無痛率（眼痛スコアが0の症例の割合）は以下のとおりであった。

投与群	治癒率（症例数）	眼無痛率（症例数）
ネパフェナク 0.1%	71.4% (75/105)	96.2% (102/106)
プラセボ	28.6% (30/105)	67.6% (71/105)
検定	$\chi^2$ 検定：p < 0.0001	$\chi^2$ 検定：p < 0.0001

### 2) 第Ⅲ相実薬対照比較試験<sup>3)</sup>

白内障手術患者を対象にした実薬対照二重遮蔽比較試験において、術後2週間投与後の治癒率及び眼無痛率は以下のとおりであった。

投与群	治癒率（症例数）	眼無痛率（症例数）
ネパフェナク 0.1%	82.7% (187/226)	98.7% (223/226)
ジクロフェナク 0.1%	80.7% (184/228)	98.2% (223/227)
群間差とその95%信頼区間	2.0 [-5.1,9.1]	0.4 [-1.8,2.7]

### 3) 第Ⅲ相非対照試験<sup>4)</sup>

硝子体手術、線維柱帯切除術、レーザー虹彩切開術、レーザー線維柱帯形成術及びレーザー後囊切開術患者を対象にした一般臨床試験において、術後2～4週間投与後の治癒率及び眼無痛率は以下のとおりであった。

術式	治癒率（症例数）	眼無痛率（症例数）
硝子体手術	80.4% (45/56)	85.7% (48/56)
線維柱帯切除術	50.0% (1/2)	100.0% (2/2)
レーザー虹彩切開術	93.3% (14/15)	100.0% (15/15)
レーザー線維柱帯形成術	0.0% (0/1)	100.0% (1/1)
レーザー後囊切開術	94.6% (35/37)	94.6% (35/37)

### 4) フルオロメトロン点眼液を対照とする第Ⅲ相比較試験<sup>5)</sup>

白内障手術患者を対象にした二重遮蔽比較試験における術後5日目までの嚢胞様黄斑浮腫（CME）発症率（蛍光眼底造影で嚢腫腔への色素の貯留を認める症例の割合）は本剤で14.3%（4/28）、フルオロメトロン点眼液0.1%で81.5%（22/27）であった（ $\chi^2$  検定：p < 0.0001）。

## (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

### 第Ⅰ相反復点眼試験<sup>6)</sup>

日本人健康被験者8例に対して、本剤を両眼に1回1滴、1日3回15日間反復点眼した（15日目は朝1回のみ点眼）結果、関連性を否定できない有害事象は10件に認められ、主なものは霧視、眼痛、各2件であった。また、血液学的検査項目に異常変動を認めた症例はなかった。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 第Ⅲ相及び第Ⅱ相用量反応性試験（外国人データ）<sup>7,8)</sup>

白内障手術施行患者を対象として第Ⅲ相用量反応性試験では280例（ネパフェナク0.03%群70例、ネパフェナク0.1%群70例、ネパフェナク0.3%群68例、プラセボ群72例）、第Ⅱ相用量反応性試験では197例（ネパフェナク0.003%群40例、ネパフェナク0.01%群41例、ネパフェナク0.03%群37例、ネパフェナク0.1%群40例、プラセボ群39例）<sup>\*</sup>、いずれも1日4回<sup>\*\*</sup>、術後1日目から14日間点眼を行った。2つの試験結果より、ネパフェナク点眼液0.003%～0.3%の各濃度においては、術後のセルスコア、フレアスコア及び炎症スコアの減少に差は認められず、用量反応性は認められなかった。第Ⅲ相用量反応性試験で発現率の高い副作用は、ネパフェナク0.03%群で結膜充血及び眼痛が各2例（2.9%）、0.1%群で2例（2.9%）、0.3%群で3例（4.4%）に眼の異物感が、0.3%群で2例（2.9%）に結膜充血が認められた。第Ⅱ相用量反応性試験で発現率の高い副作用は、ネパフェナク0.003%群において眼痛、眼の異物感及び眼刺激が各1例（2.5%）、0.01%群において着色尿1例（2.4%）、0.03%群において眼脂及び流涙増加が各1例（2.7%）、0.1%群において流涙増加、虹彩炎及び眼瞼縁痂皮が各1例（2.5%）であった。

<sup>\*</sup>：本剤は0.1%製剤であり、1mL中にネパフェナクとして1mgを含有する。

<sup>\*\*</sup>：本剤の用法・用量は「通常、手術前日より、用時よく振り混ぜた後、1回1滴、1日3回点眼する。但し、手術日は術前3回、術後1回点眼する」である。

2) 第Ⅱ / Ⅲ相点眼回数設定試験（外国人データ）<sup>9)</sup>

外国人の白内障手術予定患者228例を対象に各点眼回数（ネパフェナク0.1%1日1回群52例、1日2回群55例、1日3回群60例、プラセボ群61例）<sup>\*</sup>で、手術前日から術後14日目まで投与した結果、1日3回投与群が治癒率において効果が高く、また無効率も低かったことから、最も有効であることが示唆された。安全性については投与回数による差は認められなかった。

<sup>\*</sup>：本剤の用法・用量は「通常、手術前日より、用時よく振り混ぜた後、1回1滴、1日3回点眼する。但し、手術日は術前3回、術後1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

該当資料なし

(5) 検証的試験（続き）

2) 比較試験

①第Ⅲ相比較試験：ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%を対照とした術後炎症に対する検討<sup>3)</sup>

目的：白内障手術施行後の術後炎症に対するネバナックの有効性及び安全性をジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%（ジクロフェナク）と比較検討する。

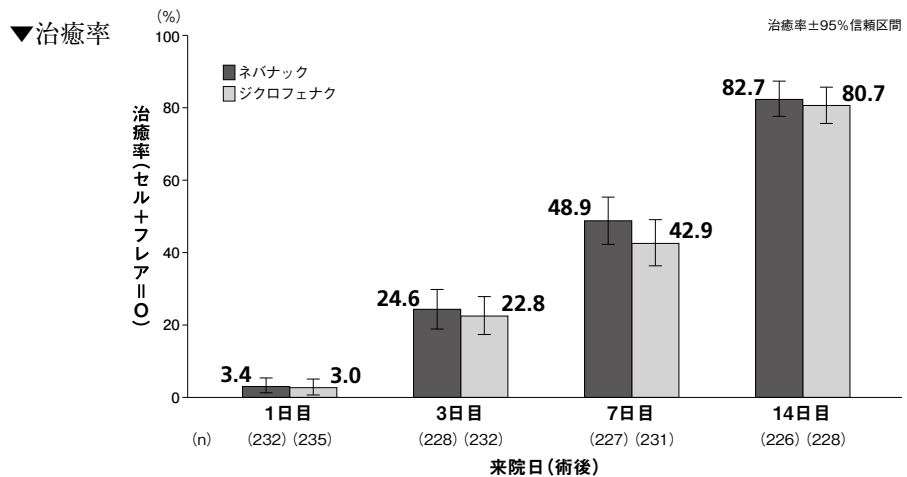
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重遮蔽、並行群間比較
対象	水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定の白内障患者 477 例（有効性評価対象 467 例、安全性評価対象 473 例）
試験方法	手術前日から術後 14 日目まで、ネバナックを 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼した。手術当日は原則 4 回点眼し、術前、術後は必ず 1 回点眼した。ジクロフェナクは手術当日に術前 4 回、術後 1 日目から 14 日目までは 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼した。
主要評価項目	治癒率（セルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合）

結果

主要評価項目

術後 14 日目における治癒率は、ネバナック群で 82.7%、ジクロフェナク群で 80.7%、群間差は 2.0%であった。群間差の 95%両側信頼区間の下限（-5.1%）が非劣性マージン（-15%）を上回っていたことから、ネバナックのジクロフェナクに対する非劣性が示され、治癒率は同程度であることが確認された。

各来院日における治癒率は、いずれの来院日においてもネバナック群とジクロフェナク群で同程度であった。



副作用

副作用はネバナック群で 7 例（3.0%）7 件に認められ、眼そう痒症、眼の異物感、結膜炎、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、角膜障害の各 1 件ずつであった。ジクロフェナク群では 13 例（5.5%）13 件に認められ、主な副作用は眼そう痒症 4 件、点状角膜炎 3 件であった。

(5) 検証的試験 (続き)

②第Ⅲ相比較試験：フルオロメトロン点眼液 0.1%を対照とした嚢胞様黄斑浮腫 (CME) に対する検討<sup>5)</sup>

目的：本剤の水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術後に発現する嚢胞様黄斑浮腫 (CME) の防止効果及び安全性についてフルオロメトロン点眼液 0.1% (フルオロメトロン 0.1%) と比較検討する。

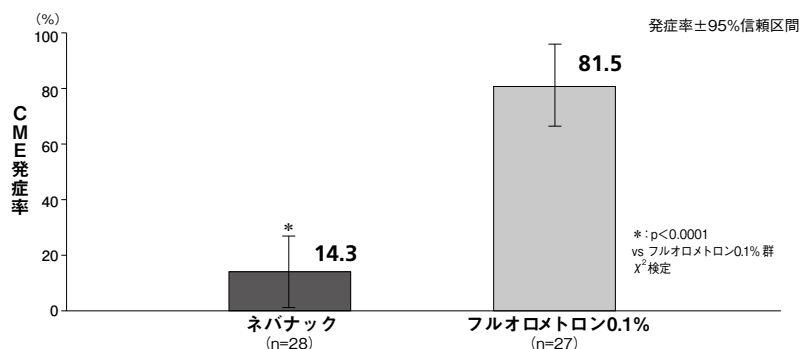
試験デザイン	無作為化、実薬対照、二重遮蔽、並行群間比較
対象	超音波乳化吸引術による水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定の白内障患者 60 例 (有効性評価対象 59 例、安全性評価対象 60 例)
試験方法	手術前日から術後 5 週目まで、本剤又はフルオロメトロン 0.1% を 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼した。手術当日は 4 回点眼し、術前 3 回、術後 1 回点眼した。
主要評価項目	術後 5 週目までの CME の発症率 (蛍光眼底造影で嚢腫腔への色素の貯留を認める症例の割合)

結果

主要評価項目

術後 5 週目までの CME の発症率は、本剤群で 14.3% (4/28)、フルオロメトロン 0.1% 群で 81.5% (22/27) と本剤群の方が低く、有意な差が認められた (p<0.0001)。

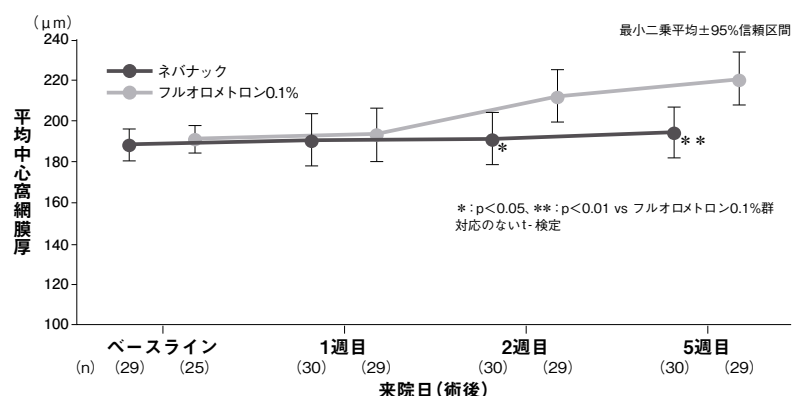
▼ CME の発症率



副次評価項目：中心窩網膜厚

術後 1～5 週目における中心窩網膜厚の平均値はネバナック群で変化が小さく、術後 2 週目及び 5 週目では両群間に有意な差が認められた。

▼平均中心窩網膜厚



副作用

本試験における副作用は、いずれの投与群においても認められなかった。

(5) 検証的試験 (続き)

**3) 安全性試験**

該当資料なし

**4) 患者・病態別試験**

「V. 3. (2). 3) 第Ⅲ相非対照試験」の項 (p.11) 参照

(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)**

該当資料なし

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**

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

フェニル酢酸系化合物  
アンフェナク

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

ネパフェナクはプロドラッグであり、点眼投与後角膜を透過し、加水分解酵素によりアンフェナクへと速やかに変換される。従って、ネパフェナクの作用機序は、アンフェナクのシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害によるプロスタグランジン (PG) 生合成阻害であると考えられる。

#### 1) シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用 (*in vitro*)<sup>1)</sup>

ネパフェナクの COX 阻害作用は弱く、その活性代謝物であるアンフェナクは COX 活性を強力に阻害することが確認された。

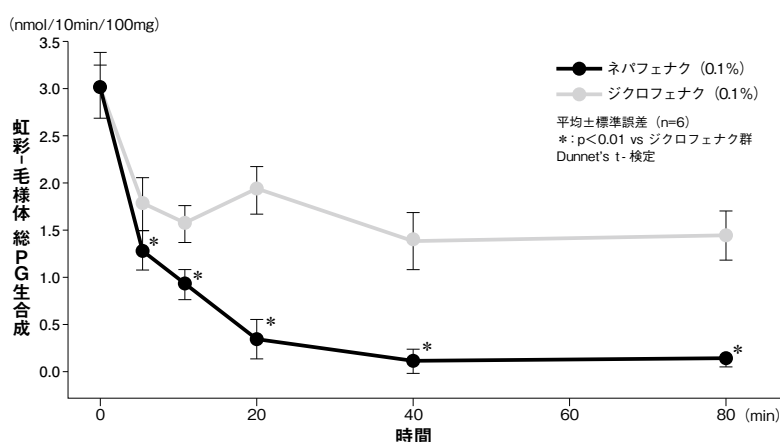
#### ▼ COX 阻害活性

COX	試験薬剤	濃度範囲 (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
COX-1	ネパフェナク	3.9 -260	64.3
	アンフェナク	0.12 - 0.60	0.25
COX-2	アンフェナク	0.012- 1.2	0.15

#### 2) プロスタグランジン (PG) 生合成阻害作用 (ウサギ)<sup>1)</sup>

ネパフェナクは、虹彩-毛様体における総 PG 生合成を阻害した。総 PG 生合成阻害はネパフェナク投与 5～10 分後から観察され、投与後 40～80 分の間に最大 (90% 以上の阻害) に達した。また、虹彩-毛様体における PGE<sub>2</sub> 生合成阻害作用は、投与後 6 時間まで持続し、その阻害率は 80% 以上であった。

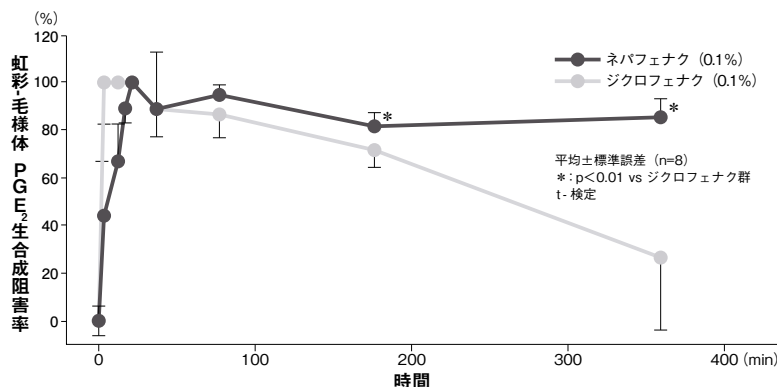
#### ▼ネパフェナクの虹彩-毛様体における総 PG 生合成阻害作用



試験方法：ニュージーランド白色種ウサギを用い、試験薬剤 (ネパフェナク 0.1%、ジクロフェナク 0.1%) を 1 滴両眼に点眼し、一定の時点で虹彩-毛様体組織を採取した。リン酸-フェノール緩衝液中の組織ホモジネートに [1-<sup>14</sup>C] アラキドン酸を添加し、10 分間のインキュベート後、抽出液中の PG を HPLC で定量した。

(1) 作用部位・作用機序  
(続き)

▼ネパフェナクの虹彩-毛様体における PGE<sub>2</sub> 生合成阻害作用



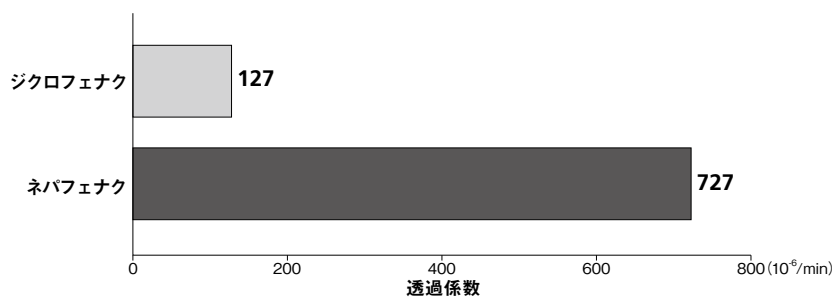
試験方法：ニュージーランド白色種ウサギを用い、ネパフェナク 0.1%又はジクロフェナク 0.1%を単回点眼後、一定の時点で虹彩-毛様体組織を採取した。リン酸-フェノール緩衝液中の組織ホモジネートにアラキドン酸を添加し、10分間のインキュベート後、<sup>125</sup>I]-標識ラジオイムノアッセイを用い、PGE<sub>2</sub>生合成阻害作用を検討した。

3) 角膜透過性 (*in vitro*)<sup>10)</sup>

ネパフェナクの眼組織移行性を *in vitro* で検討した結果、ジクロフェナクの約6倍の角膜透過性を示した。

ネパフェナクの眼組織におけるアンフェナクへの変換は、網膜-脈絡膜>虹彩-毛様体>角膜の順に大きいことが確認された。

▼ネパフェナクの角膜透過係数



Ke T-L et al.: Inflammation, 24 (4) : 371-384, 2000 より作図

試験方法：ニュージーランド白色種ウサギの角膜を摘出し、緩衝液中で平衡化した後、種々の濃度の試験薬剤(ネパフェナク 7, 60, 117 μM、ジクロフェナク 17, 160, 1,000, 1,200 μM)を緩衝液に加え、持続灌流を行い、HPLC分析を行った。

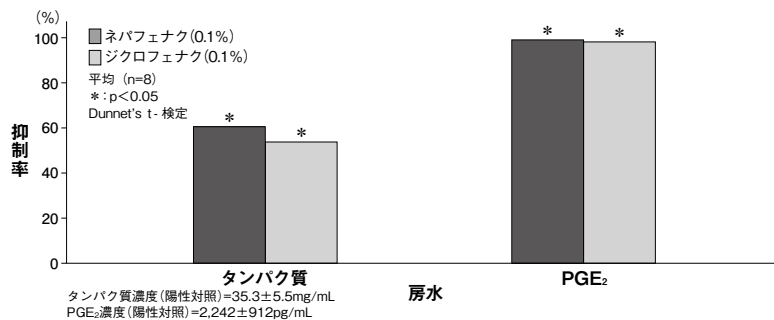
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗炎症作用

①房水タンパク増加抑制作用 (ウサギ)<sup>1)</sup>

ウサギの両眼にネパフェナク 0.1% を単回点眼投与後角膜穿刺し、房水を採取した結果、房水中タンパク質量で評価される外傷誘発による血管透過性を 61% 抑制した。また、組織損傷に伴って起こる PGE<sub>2</sub> の蓄積も抑制した。

▼ネパフェナクの血液房水関門障害に及ぼす影響

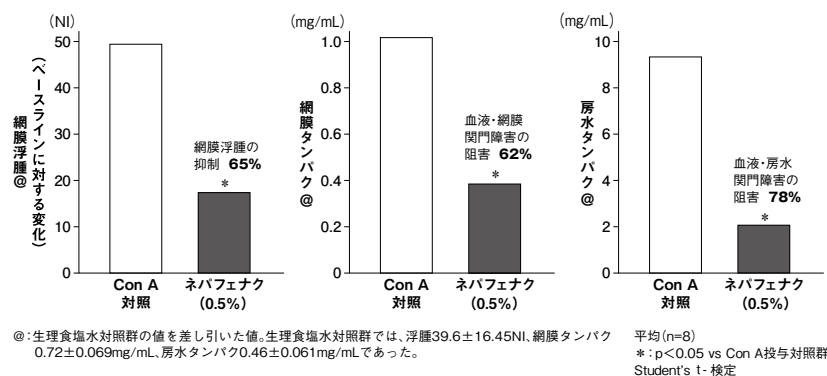


試験方法：ニュージーランド白色種ウサギの両眼に、試験薬剤（ネパフェナク 0.1%、ジクロフェナク 0.1%、溶媒）を単回点眼し、45 分後角膜穿刺し房水を採取した（外傷前の検体）。穿刺 30 分後に再度房水を採取し（外傷後の検体）、PGE<sub>2</sub> 及びタンパク質量を測定した。

②網膜浮腫抑制作用 (ウサギ)<sup>11)</sup>

ウサギにネパフェナク 0.5% をコンカナバリン A (ConA) 投与前日から投与 72 時間後まで、1 日 5 回点眼投与した結果、ConA 誘発による網膜浮腫、血液網膜関門障害及び血液房水関門障害をいずれも有意に抑制し、その抑制作用はそれぞれ 65%、62% 及び 78% であった。

▼ネパフェナクの網膜浮腫に及ぼす作用



試験方法：ダッチベルトウサギにコンカナバリン A (ConA) を硝子体内投与した。試験薬剤 (ネパフェナク 0.5%、溶媒) を 1 日 5 回、ConA 投与前日から投与 72 時間後まで点眼投与した。一定時間後、摘出した眼球から、房水及び硝子体を採取し、タンパク濃度算出を行った。網膜浮腫はハイデルベルグ網膜断層計を用いて、網膜厚の変化を定量化した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (続き)

2) 鎮痛作用 (*in vitro*)<sup>12)</sup>

一般的に NSAID は鎮痛作用を有することから、ネパフェナクの鎮痛作用の可能性について、ネコ角膜の多モード侵害受容器応答を電気生理学的に評価した。ネパフェナク 0.1% の単回点眼投与は、化学的刺激 (CO<sub>2</sub> を 98.5% 含むエアジェット) により誘発された角膜神経刺激に対する侵害受容器応答を速やかに低下させた。

(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

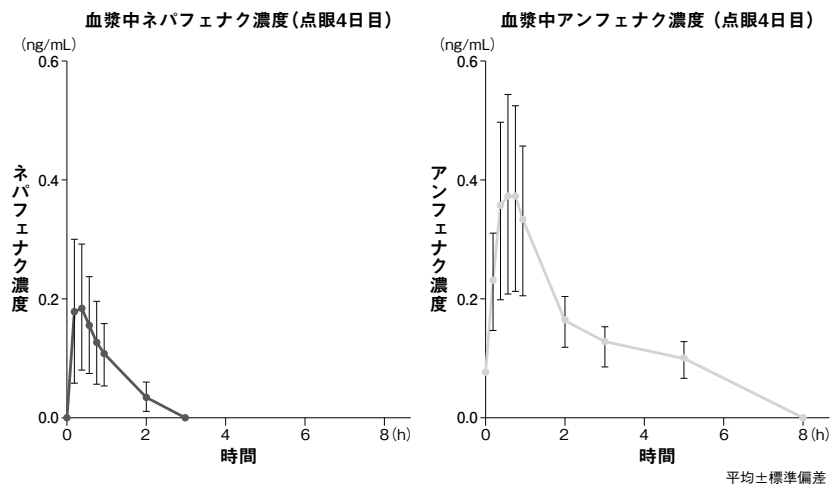
### (2) 最高血中濃度到達時間

健康成人（日本人）8例に、本剤を両眼に1回1滴単回点眼したところ、 $T_{max}$  は平均  $0.25 \pm 0.12$  時間であった<sup>6)</sup>。

### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人（日本人）8例に、本剤を両眼に1回1滴、1日3回15日間反復点眼投与したところ、投与2日目で血漿中濃度は定常状態に達し、ネパフェナク、アンフェナク共に蓄積は認められなかった。定常状態（投与4日目）における血漿中ネパフェナクの平均  $C_{max}$  は  $0.203 \pm 0.119$  ng/mL、平均  $T_{max}$  は  $0.31 \pm 0.14$  時間、血漿中アンフェナクの平均  $C_{max}$  は  $0.382 \pm 0.170$  ng/mL、平均  $T_{max}$  は  $0.60 \pm 0.21$  時間であった。その後、ネパフェナク、アンフェナク濃度共に低下し、平均消失半減期はそれぞれ  $0.7 \pm 0.2$  時間及び  $3.3 \pm 1.3$  時間であった<sup>6)</sup>。

#### ▼血漿中ネパフェナク及びアンフェナク濃度（点眼4日目）



対象：健康成人 8例

方法：ネパフェナクを両眼に1回1滴、1日3回15日間反復点眼投与

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

健康成人（外国人）における定常状態での血漿中ネパフェナクの平均  $C_{max}$  ( $0.310 \pm 0.104$  ng/mL)<sup>13)</sup> より 3,000 倍高い濃度まで CYP アイソザイムの特異的基質代謝阻害を検討したが、影響は認められなかった。このことから、ネパフェナクは、CYP 代謝に関わる併用薬と薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

### (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) 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 <参考：in vitro>  
 ラット、サル及びヒトの血漿に <sup>14</sup>C-ネパフェナクを 10～1,000ng/mL の濃度になるよう添加し、ネパフェナクの血漿蛋白結合を遠心限界濾過法により検討した結果、ネパフェナクの血漿蛋白結合は中等度であり、薬物濃度に依存しなかった<sup>14)</sup>。

### ▼ネパフェナクの血漿蛋白結合率

試験濃度		血漿蛋白結合率 (%)		
(ng/mL)	(nmol/L)	ラット	サル	ヒト
10	39.3	71.8 ± 0.5	78.9 ± 0.2	84.1 ± 0.6
30	118	73.0 ± 0.8	78.6 ± 1.3	84.2 ± 0.8
100	393	72.4 ± 1.5	80.6 ± 0.7	81.9 ± 0.06
300	1,180	72.8 ± 0.9	80.4 ± 0.2	83.6 ± 0.4
1,000	3,930	73.8 ± 0.7	80.3 ± 0.6	83.7 ± 0.5
平均		72.8 ± 0.7	79.8 ± 0.8	83.5 ± 0.8

平均±SD n=各3

また、アンフェナクのラットアルブミン、ヒトアルブミン及びヒト血清の蛋白結合はそれぞれ 98.4%、95.4%及び 99.1%であり、アルブミンでは 2つの結合部位が報告されている<sup>15)</sup>。

3. 吸収 該当資料なし

4. 分布 該当資料なし

(1) 血液-脳関門通過性 <参考：ラット、経口投与<sup>16)</sup>>  
 ラットに <sup>14</sup>C-ネパフェナクを反復経口投与したとき、放射能は速やかに全身に分布し、C<sub>max</sub> 及び AUC に軽度な蓄積が認められた。脳における放射能濃度は非常に低く、ネパフェナク及び代謝物は血液-脳関門をほとんど通過しないことが示唆される。

## (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット、経口投与<sup>17)</sup>〉

妊娠 12 又は 18 日の妊娠ラット (n=3/ 時点) に <sup>14</sup>C- ネパフェナク 3mg/kg を単回経口投与し、各組織の放射能濃度を LSC 法で定量した結果、低濃度の放射能が胎児にも検出され、胎盤移行性が確認された。胎児の全身の放射能濃度の C<sub>max</sub> は妊娠 12 日と 18 日で共に投与後 0.5 時間 (T<sub>max</sub>) で達した。T<sub>max</sub> 後全身放射能濃度は時間の経過とともに低下したが、投与後 24 時間でも定量可能であった。血漿 C<sub>max</sub> の胎児 / 母体比は 1 未満 (0.509) であること、また、胎児の放射能の t<sub>1/2</sub> (7.0 時間) は母体血漿の t<sub>1/2</sub> (6.9 時間) と同様であったことから、蓄積性の可能性は低いものと考えられる。

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット、経口投与<sup>18)</sup>〉

授乳ラット (n=3/ 時点) に <sup>14</sup>C- ネパフェナク 3mg/kg を単回経口投与し、乳汁中放射能濃度を LSC 法で定量した結果、乳汁 / 血漿比は全ての採血時間で 1 より小さかった。乳汁 / 血漿比の最大値は 0.624 ± 0.072 であり、投与後 0.5 時間に認められた。放射能の乳汁中濃度は血漿中濃度と異なる傾きで低下し、乳汁の t<sub>1/2</sub> は 8.4 時間、血漿の t<sub>1/2</sub> は 10.0 時間であった。乳汁 / 血漿比は 1 よりも小さく、乳汁と血漿中濃度の t<sub>1/2</sub> はほぼ同様であったことから、放射能は乳汁中には蓄積しないものと推察される。

## (4) 髄液への移行性

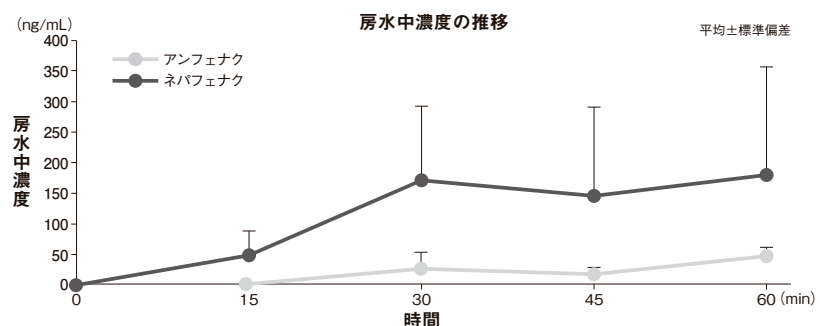
該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

### 1) 房水中濃度<sup>19)</sup>

白内障手術施行予定患者 (外国人) 25 例に、術前本剤を 1 滴単回点眼し、房水中ネパフェナク及びアンフェナク濃度を測定したところ、T<sub>max</sub> はいずれも 1 時間であった。房水中ネパフェナクの平均 C<sub>max</sub> は、アンフェナクの約 4 倍高く、AUC<sub>0-1h</sub> 値 (112 ng·h/mL) は、アンフェナクの 6 倍以上高かった。

### ▼房水中濃度の推移



対象：白内障手術施行予定患者 25 例  
方法：術前にネパフェナクを 1 滴単回点眼投与

(5) その他の組織への移行  
性 (続き)

2) 眼組織内濃度

〈参考：ウサギ<sup>20)</sup>〉

ウサギにネバフェナク 0.1%を単回点眼投与したとき、ネバフェナク及びアンフェナクの眼組織内濃度の経時的变化は次の表のとおりであった。

時間 (h)	眼組織内濃度 (ng/mL 又は g)			
	房水	結膜	角膜	虹彩 - 毛様体
ネバフェナク				
0.25	448 ± 200	747 ± 479	817 ± 380	478 ± 223
0.5	122 ± 55	172 ± 157	162 ± 142	23.2 ± 6.3
1	44.3 ± 25.7	40.2 ± 26.2	52.7 ± 27.2	7.54 ± 4.97
2	4.04 ± 1.32	45.6 ± 43.2	12.7 ± 5.2	0.873 ± 0.191
4	0.341 ± 0.069	23.0 ± 27.0	7.03 ± 3.07	0.127 ± 0.009
8	0.272 ± 0.298	11.2 ± 12.9	4.47 ± 3.78	0.191 ± 0.205
12	BLQ	14.7 ± 6.3	13.2 ± 6.1	0.170 ± 0.057
24	BLQ	1.56 ± 1.96	1.84 ± 1.58	BLQ
48	BLQ	1.15 ± 1.01	0.643 ± 0.438	BLQ
アンフェナク				
0.25	4.97 ± 0.92	1,200 ± 538	248 ± 32	22.2 ± 9.3
0.5	14.0 ± 5.9	527 ± 132	251 ± 120	4.69 ± 0.96
1	29.4 ± 15.9	375 ± 60	280 ± 150	6.20 ± 3.81
2	29.7 ± 10.5	285 ± 98	241 ± 67	5.65 ± 1.20
4	25.7 ± 5.8	106 ± 37	214 ± 50	3.93 ± 0.50
8	3.04 ± 0.81	14.9 ± 9.2	26.7 ± 5.5	1.42 ± 0.30
12	1.62 ± 0.12	13.8 ± 4.3	24.6 ± 9.8	1.10 ± 0.15
24	BLQ	4.33 ± 0.95	3.88 ± 1.70	1.68 ± 0.15
48	BLQ	1.84 ± 0.36	1.33 ± 0.54	0.607 ± 0.143

平均 ± 標準偏差

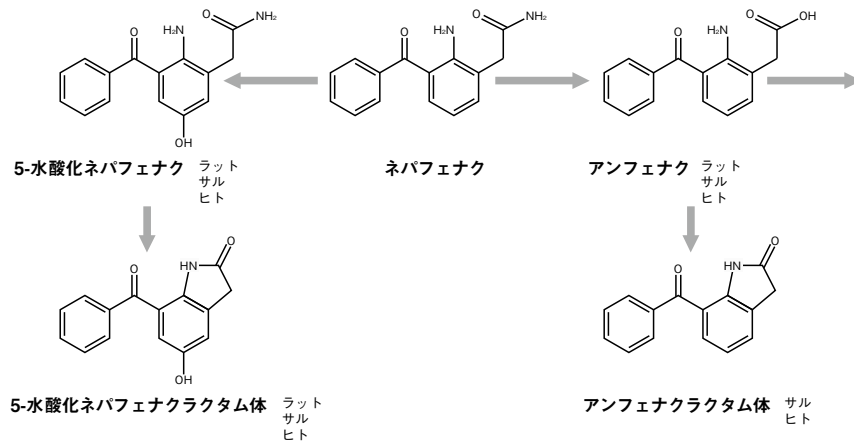
BLQ : 定量下限値未満

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ネパフェナクは主要な代謝物はアンフェナクであり、さらに芳香環の水酸化体及びグルクロン酸抱合体といったより極性の高い代謝物に変換される。

▼ネパフェナク及びアンフェナクの水酸化過程における推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当しない

(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：経口投与<sup>21)</sup>〉

ネパフェナクは眼組織で変換されて強い抗炎症作用を示すプロドラッグである。ヒトに<sup>14</sup>C-ネパフェナクを10mg (98 μ Ci) の用量で単回経口投与したとき、活性代謝物であるアンフェナクは総血漿中放射能の約13.5%を占めたが、他の全ての代謝物は10%未満であった。

(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

〈参考：経口投与<sup>22)</sup>〉

健康成人（外国人）8例に<sup>14</sup>C-ネバフェナク（10mg/10mL [98 μ Ci]）を単回経口投与した結果、投与された放射能のほとんどは投与24時間後までに尿中から回収され、平均尿中排泄率は投与量の82.6%、投与168時間後までの平均尿中排泄率は85.5%であった。また、投与168時間後までの平均糞中排泄率は6.2%であった。

### (2) 排泄率

「Ⅶ.6. (1) 排泄部位及び経路」の項（上記）参照

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅳ．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〉

薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。

本剤の成分（有効成分、添加物）に対し過敏症の既往歴のある患者への投与は避けること。

#### ネバナック®懸濁性点眼液 0.1%の成分

有効成分	ネパフェナク
添加物	D-マンニトール、カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH調節剤2成分

### 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

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

角膜上皮障害のある患者 [角膜びらん、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〉

類薬である非ステロイド性抗炎症点眼剤の投与により、角膜上皮障害が悪化することが報告されている。非ステロイド性抗炎症点眼剤を継続して点眼した場合、角膜上皮障害など角膜に対する副作用が発現し、角膜潰瘍や角膜穿孔など視機能に影響する重大な副作用に発展することがあることや、本剤の海外添付文書の注意記載を参考に設定した。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

眼の感染症を不顕性化するおそれがあるので、観察を十分に行い、感染を起こした場合は投与を中止すること。

〈解説〉

本剤は抗炎症剤であり、炎症症状を抑えるが、感染性炎症の原因菌に対する抗菌作用はない。従って、発生原因を取り除く薬剤ではなく、原因療法とはならないことに留意し投与する必要があることや、本剤の海外添付文書の注意記載を参考に設定した。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

【併用注意】（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヒダントイン系抗てんかん剤 クマリン系抗凝固剤 サルファ剤 スルホニル尿素系血糖降下剤	これらの薬剤の作用を 増強するおそれがある。	本剤は、血漿アルブミンとの結合力が強いので、これらの薬剤の遊離型が増加する。

〈解説〉

本剤の活性代謝物であるアンフェナクのラットアルブミン、ヒトアルブミン及びヒト血清のタンパク結合率は、それぞれ 98.4%、95.4%及び 99.1%であり、アルブミンに高親和性を有することが報告されている。

タンパク結合率の高い薬剤との併用により、これら併用薬剤のタンパク結合率を減少させ、遊離型を増加させる可能性があり、これらの薬剤の作用を増強するおそれがあることから設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内で実施した眼手術患者を対象にした臨床試験で、総症例 484 例中 10 例（2.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、眼の異物感 2 件（0.4%）、アレルギー性結膜炎 2 件（0.4%）であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

**(1) 重大な副作用**  
**角膜潰瘍、角膜穿孔（頻度不明）**：角膜潰瘍、角膜穿孔があらわれることがあるので、角膜びらん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〉

本剤の国内臨床試験において、角膜潰瘍や角膜穿孔などの重大な副作用は認められなかったが、海外の市販後等において、これらの事象が報告されており、本剤の海外添付文書でもこれらの副作用が発現する可能性があることが示されている。

また、類薬である非ステロイド性抗炎症点眼剤の投与により角膜上皮障害が悪化することが報告されている。非ステロイド性抗炎症点眼剤を継続して点眼した場合、角膜上皮障害など角膜に対する副作用が発現し、角膜潰瘍や角膜穿孔など視機能に影響する重大な副作用に発展することがある。

以上より、本剤による角膜潰瘍や角膜穿孔などの重大な副作用の発現リスクを否定できないことから設定した。

本剤の投与に際しては、これらの副作用の発現に注意し、副作用が発現した場合には早期に適切に対処すること。

(3) その他の副作用

(2) 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の適切な処置を行うこと。

種類／頻度	0.1～1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
眼	眼の異物感、アレルギー性結膜炎、眼そう痒症、眼脂、結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、角膜障害	眼瞼縁痂皮、眼痛、結膜充血、流涙増加、虹彩炎、眼部不快感、角膜沈着物、脈絡膜滲出
その他		過敏症、悪心、皮膚弛緩症

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。

〈解説〉

承認時まで実施した、本剤の国内臨床試験で認められた副作用（「Ⅷ.8.(4)項目別副作用発現頻度一覧及び臨床検査値異常一覧」の項（下記）参照）及び、本剤の海外臨床試験で認められた副作用に基づき設定した。なお、海外において認められた副作用については、「頻度不明」として記載した。

本剤の投与に際しては、これらの副作用の発現に注意し、副作用が発現した場合には早期に適切に対処すること。

(4) 項目別副作用発現頻度一覧及び臨床検査値異常一覧

日本人の眼手術患者における副作用発現状況一覧表

安全性評価症例数	484例
副作用発現症例数（発現率）	10例（2.1%）
副作用発現件数	10件

副作用名		発現件数（%）
眼局所	眼の異物感	2（0.4）
	アレルギー性結膜炎	2（0.4）
	眼そう痒症	1（0.2）
	眼脂	1（0.2）
	結膜炎	1（0.2）
	眼瞼炎	1（0.2）
	角膜炎	1（0.2）
	角膜障害	1（0.2）

(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

該当資料なし

(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

## 9. 高齢者への投与

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<sup>23)</sup>

該当資料なし

### (1) 妊婦

- 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。動物実験において、ラットで胎盤移行性が確認されている。また、動物実験において、経口投与によりラットでは生存率の低下に至る難産・異常分娩、着床後死亡の増加、胎児の体重・成長低下、生存胎児の減少等で、ウサギでは臍帯ヘルニア、心臓、大血管、頭蓋骨、椎骨、胸骨分節、肋軟骨の奇形が確認されている。]
- 2) 妊娠後期の婦人には投与を避けること。[プロスタグランジン生合成阻害剤による胎児の循環器系への作用（動脈管の閉鎖）が明らかになっている。]

### 〈解説〉

- 1) 承認時までに実施した本剤の臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を対象とした試験は実施していない。また、試験の対象から除外したため、使用経験がない。従って、妊娠中に関する安全性は確立していないことから設定した。  
ラットにおいて、ネパフェナク<sup>®</sup>の胎盤移行性が確認されている。また、ネパフェナク 30mg/kg/日を経口投与した際、ラットでは生存率の低下に至る難産・異常分娩、着床後死亡の増加、胎児の体重・成長低下、生存胎児の減少等がみられており、ウサギでは臍帯ヘルニア並びに心臓、大血管、頭蓋骨、椎骨、胸骨分節、肋軟骨の奇形がみられている。  
従って、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（「Ⅶ.4.(2) 血液-胎盤関門通過性」の項 (p.22)、「Ⅸ.2.(3) 生殖発生毒性試験」の項 (p.34) 参照）。
- 2) 妊娠後期の本剤投与は、プロスタグランジン生合成阻害剤による胎児の循環器系への作用（動脈管の閉鎖）の危険性が考えられることから、妊娠後期の婦人には投与を避ける必要があるため設定した。  
ネパフェナク 30mg/kg/日を経口投与したウサギの胎児において、心臓及び脈管系を含む循環器の奇形並びに骨格の奇形がみられている。  
また、妊娠後期にかけての非ステロイド性抗炎症剤の曝露は、胎児の動脈管早期閉塞の発生率を増加させ、肺高血圧症と呼吸障害のリスクを高めることが知られている。従って、非ステロイド性抗炎症剤のプロスタグランジン生合成阻害による胎児の循環器系への影響（動脈管の閉鎖）等の危険性が懸念されることから、妊娠後期の婦人に対する本剤投与は避けること。

### (2) 授乳婦

授乳中の婦人への投与は、治療上の有益性を考慮すること。[動物実験において、ラットで乳汁中への移行が確認されている。ラットで授乳期間中の出生児体重低下及び出生児死亡率増加が用量依存的に認められた。]

〈解説〉

承認時までには実施した本剤の臨床試験では、授乳中の婦人を対象とした試験は実施していない。また、試験の対象から除外したため、使用経験がない。従って、授乳中に関する安全性は確立していないことから設定した。

ラットにおいて、乳汁中への移行が確認されている。また、ラットで授乳期間中の出生児体重低下及び出生児死亡率増加が用量依存的に認められている。

従って、授乳中の婦人への投与は、治療上の有益性を考慮すること（「Ⅶ.4. (3) 乳汁への移行性」の項 (p.22)、「Ⅸ.2. (3) 生殖発生毒性試験」の項 (p.34) 参照）。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は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〉

承認時までには実施された本剤の臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がない。従って、小児等に対する安全性は確立していないことから設定した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

### (1) 投与経路

点眼のみに使用すること。

〈解説〉

点眼剤の使用時における一般的な注意事項である。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を避けていただくよう注意を喚起するため設定した。

### (2) 投与时

- 1) 使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。
- 2) 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。
- 3) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

〈解説〉

1) 懸濁性点眼剤の使用時における一般的な注意事項である。本剤は懸濁性点眼剤であり、保存中に容器内に有効成分が沈殿する可能性があるため設定した。使用時にはキャップを閉じたままよく振ってから使用すること。

- 2) 点眼時に容器の先端が眼や周囲の組織に触れると、眼脂や雑菌等により本剤が汚染され、細菌汚染された点眼剤の使用が原因で眼に重篤な障害をもたらしたり、さらには視力障害を引き起こすおそれがあることから設定した。
- 3) 一般的に、点眼するとその薬剤は結膜嚢内に溜まるが、複数の点眼剤を短い間隔で点眼すると、初めに点眼された薬剤が後に点眼された薬剤により、結膜嚢から洗い流され、薬剤の有効性が低下すると考えられることから設定した。本剤の他に点眼剤を併用する場合には、5分以上間隔をあけること。

## 15. その他の注意

(1) 海外の添付文書において、アセチルサリチル酸、フェニル酢酸誘導体、その他、非ステロイド性抗炎症剤と交叉感受性をもつ可能性があるため、これらの薬剤に過敏な患者には本剤の投与に際して注意が必要であるとの記載がある。

### 〈解説〉

アセチルサリチル酸、フェニル酢酸誘導体、その他、非ステロイド性抗炎症剤と交叉感受性をもつ可能性があるため、これらの薬剤に過敏な患者に対して本剤を使用する場合、注意が必要であることや、本剤の海外添付文書における注意記載を参考に設定した。

(2) 海外の添付文書において、非ステロイド性抗炎症剤では、血小板凝集阻害作用をもつため、非ステロイド性抗炎症剤を眼に投与することにより、眼手術時に前房出血を含む眼組織の出血時間を延長させる可能性があるとの記載がある。

### 〈解説〉

非ステロイド性抗炎症剤は、血小板凝集阻害作用を有する。そのため、眼科手術時、特に観血的手術である内眼手術時に出血時間を延長させる可能性がある。国内外の試験及び市販後において、本剤使用時の出血時間の延長に関連する有害事象の報告はないが、本剤は出血を伴う眼科手術の前後に使用される薬剤であるため、出血時間の延長を引き起こす可能性が否定できないことや、本剤の海外添付文書における注意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」P16 参照

### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

### (3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験において、ネパフェナクの中枢及び自律神経系、心血管系、呼吸器系、消化器系並びに腎臓系に対する作用の検討を行った<sup>24)</sup>。

試験項目	動物種	投与量	投与経路	結果	
受容体親和性	各種受容体 21 種	1、10、100 $\mu$ M	<i>in vitro</i>	いずれの受容体とも親和性なし	
中枢神経系	一般症状及び行動へ及ぼす影響	マウス	0.1、0.3、1.0、3.0mg/kg	経口	影響なし
	電撃けいれん試験	マウス	3mg/kg	腹腔内	影響なし
	フェニルキノン誘発ライジングに対する影響	マウス	3mg/kg	腹腔内	平均ライジング回数 36%抑制
	ペントバルビタール睡眠時間に対する影響	マウス	3mg/kg	腹腔内	ペントバルビタール誘発睡眠時間 70%延長
心・循環器系	心・循環器系に対する作用	麻酔開胸イヌ	1mg/kg	皮下	影響なし
	心・循環器系に対する作用	麻酔開胸イヌ	アンフェナクナトリウム 0.108、0.36、1.08mg/kg	静脈内	0.36mg/kg: 投与 30分後にQTc 間隔の短縮
	HERG 電流に対する作用	HEK293 細胞	アンフェナクナトリウム 10、30、100ng/mL	<i>in vitro</i>	影響なし
呼吸器系	気道抵抗へのコンプライアンス作用	モルモット	1mg/kg	静脈内	影響なし
体性神経系	角膜反射に対する作用 (局所麻酔効果)	ウサギ	50、500 $\mu$ g	点眼	影響なし
自律神経系	アセチルコリン、ヒスタミン、又は塩化バリウムによる収縮に対する拮抗作用	モルモット 摘出回腸	0.25、2.5 $\mu$ g/mL	<i>in vitro</i>	影響なし
消化器系	炭末輸送能に対する影響	マウス	0.1、0.3、1.0、3.0mg/kg	経口	高濃度で輸送能低下傾向
	潰瘍誘発性試験	ラット	0.1、0.3、1.0、3.0mg/kg	経口	影響なし
水・電解質代謝に及ぼす影響	ラット	0.1、0.3、1.0、3.0mg/kg	経口	影響なし	
網膜電位 (ERG) に及ぼす影響	ウサギ	0.1、0.5、1.0%	点眼	影響なし	

### (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

#### 1) ネパフェナク<sup>25)</sup>

##### ・点眼投与（ウサギ）

動物種	試験期間	用法用量	ネパフェナク点眼液 <sup>a</sup> (総投与量/日) <sup>b</sup>
ウサギ	14日	2滴（右眼） 単回投与	0.1、1、2% (0.008、0.08、0.16 mg/日)

a：下線を施した投与量は無毒性量（NOAEL）を示す

b：1滴約40μLとして計算

##### ・経口及び腹腔内投与（マウス、ラット）

##### ネパフェナクの単回投与毒性試験

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
マウス	経口	2,000以上
	腹腔内	1,000以上
ラット	経口	雄：100以上 雌：500以上
	腹腔内	雄：250以上 雌：100以上

本剤の臨床用法・用量（1日3回）による投与量は、1日総量で約0.15mg、又は3.0μg/kg/日、体重50kgの患者の片眼に投与時、1滴当たりの容量50μL

#### 2) アンフェナクナトリウム<sup>26)</sup>

##### アンフェナクナトリウムの単回投与毒性試験

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)		動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
		雄	雌			雄	雌
マウス	経口	1,190	1,450	ラット	経口	518	439
	静脈内	550	630		静脈内	293	277
	筋肉内	540	610		筋肉内	345	345
	腹腔内	790	710		腹腔内	259	240
	皮下	580	625		皮下	470	443

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) 点眼投与毒性試験<sup>27)</sup>

##### ネパフェナクの反復点眼投与毒性試験

動物種	試験期間	ネパフェナク 点眼液 <sup>a</sup>	投与方法 点眼容量 <sup>b</sup> ；総投与量/日
ウサギ	1日	溶媒、0.1%、 劣化検体0.1%	1日10回1回2滴（右眼） 約0.08mL/回；0.8mg/日
	1ヵ月	溶媒、0.1%、 0.3%、 <u>1%</u>	1日4回1回2滴（角膜切開術時）/右眼 約0.32mL；0.32、0.96、3.2mg/日
	1ヵ月	溶媒、0.1%、 0.3%、 <u>1%</u>	1日4回1回1滴（両眼） 約0.32mL；0.32、0.96、3.2mg/日
	3ヵ月	溶媒、0.1%、 0.3%、 <u>1%</u>	1日4回1回1滴（両眼） 約0.32mL；0.32、0.96、3.2mg/日

(2) 反復投与毒性試験 (続き)

動物種	試験期間	ネパフェナク 点眼液 <sup>a</sup>	投与方法 点眼容量 <sup>b</sup> ; 総投与量/日
ウサギ	6 ヶ月	溶媒、0.3%、 <u>1%</u> 、 <u>1.5%</u>	1日3回1回2滴 (右眼) 約 0.24mL; 0.72、2.4、3.6mg/日
	9 ヶ月	溶媒、0.1%、 <u>0.5%</u> 、 <u>1%</u>	1日4回1回1滴 (両眼) 約 0.32mL; 0.32、1.6、3.2mg/日
カニクイザル	3 ヶ月	溶媒、0.1%、 <u>0.3%</u> 、 <u>1%</u>	1日4回1回2滴 (右眼) 約 0.32mL; 0.32、0.96、3.2mg/日

a: 下線を施した投与量は無毒性量 (NOAEL) を示す

b: 1 滴約 40 μL として計算

2) 経口投与毒性試験

ネパフェナクを用いた反復全身毒性試験<sup>28)</sup>

動物種	試験期間	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg/日)
ラット	2 週	0、2.5、 <u>7.5</u> 、25
	3 ヶ月	0、 <u>1</u> (雄)、 <u>5</u> (雌)、15
	6 ヶ月	0、0、 <u>1</u> 、 <u>3</u> 、 <u>10</u>

a: 下線を施した投与量は無毒性量 (NOAEL) を示す

アンフェナクナトリウムを用いた反復全身毒性試験<sup>29,30)</sup>

動物種	試験期間	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg/日)
ラット	1 ヶ月	0.5、1、 <u>2</u> (雌)、 <u>4</u> (雄)、8、16、32、64
	6 ヶ月	0.5、1、 <u>2</u> (雌)、 <u>4</u> (雄)、8、16
ウサギ	1 ヶ月	2、4、8、16、 <u>32</u> (雄)、 <u>64</u> (雌)、128
イヌ	6 ヶ月	0.5、 <u>1</u> 、2、4

a: 下線を施した投与量は無毒性量 (NOAEL) を示す

(3) 生殖発生毒性試験

経口投与によりラットでは生存率の低下に至る難産・異常分娩、着床後死亡の増加、胎児の体重・成長低下、生存胎児の減少等、ウサギでは臍帯ヘルニア、心臓、大血管、頭蓋骨、椎骨、胸骨分節、肋軟骨の奇形が確認されている。また、ラットで授乳期間中の出生児体重低下及び出生児死亡率増加が用量依存的に認められた。

1) ネパフェナクを用いた生殖発生毒性試験<sup>31)</sup>

試験項目	動物種	投与経路	投与期間	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg/日)
受胎能・初期胚発生に関する試験	ラット	経口	雄: 交尾 4 週間前より 雌: 交尾 4 週間前より妊娠 6 日まで	<u>3</u> 、10、15、30
胚・胎児発生に関する試験	ラット	経口	妊娠 6-17 日	<u>3</u> 、 <u>10</u> 、30
	ウサギ	経口	妊娠 6-18 日	<u>3</u> 、 <u>10</u> 、30
出産前及び出産後の発生に関する試験	ラット	経口	妊娠 6 日 - 授乳 21 日	<u>3</u> 、10、15、30

a: 下線を施した投与量は無毒性量 (NOAEL) を示す

2) アンフェナクナトリウムを用いた生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与経路	投与期間	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg/日)
受胎能及び胎児発生に関する試験 <sup>32)</sup>	ラット	経口	雄：交尾 63 日前から 雌：交尾 14 日前から 妊娠 7 日まで	2、 <u>4</u> (胎児発生)、 <u>8</u> (受胎能)、16、32
胚・胎児発生に関する試験 <sup>33)</sup>	ラット	経口	妊娠 7-17 日	0.1、1、2、8 <sup>*</sup>
出産前及び出産後の発生に関する試験 <sup>34)</sup>	ラット	経口	妊娠 17 日 - 授乳 21 日	0.1、 <u>1</u> 、2、4

a：下線を施した投与量は無毒性量 (NOAEL) を示す

※ 2mg/kg/日まで催奇形性なし

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験<sup>35)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames)、マウスリンフォーマ TK 試験、小核試験の結果はいずれも陰性であった。CHO 細胞を用いた染色体異常試験においては、313 $\mu$ g/mL 以上の濃度で 44 時間薬物曝露において陽性反応を示した。

2) 皮膚感作性試験<sup>36)</sup>

モルモットを用いたネパフェナクの遅延型皮膚感作性試験 (Maximization 試験) において、感作性は認められなかった。

3) 光毒性試験<sup>37)</sup>

Balb/c3T3 を用いたニュートラルレッド取り込み細胞毒性試験において、ネパフェナク及びアンフェナクの光毒性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：ネバナック® 懸濁性点眼液 0.1% 処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること 有効成分：ネパフェナク 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：外箱及びラベルに表示（2年）
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
（1）薬局での取扱いについて	該当しない
（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	「Ⅷ.14. 適用上の注意」の項（p.30）参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	5mL × 10本
7. 容器の材質	ボトル：低密度ポリエチレン プラグ：低密度ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン
8. 同一成分・同効薬	1) 同一成分薬：なし 2) 同効薬：ジクロフェナクナトリウム、ブロムフェナクナトリウム水和物、インドメタシン、プラノプロフェン等
9. 国際誕生年月日	2005年8月19日（米国）
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	1) 製造販売承認年月日：2010年10月27日 2) 承認番号：22200AMX00948000

11. 薬価基準収載年月日	2010年12月10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	該当しない
14. 再審査期間	8年（2010年10月27日～2018年10月26日）
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は新医薬品であるため、平成18年3月6日付 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）に基づき、2011年12月末日までは、投与は1回14日分が限度とされている。
16. 各種コード	1) 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：1319759Q1026 2) HOT 番号：1203851010101 3) レセプト電算コード：622038501
17. 保険給付上の注意	該当しない

# XI . 文献

## 1. 引用文献

- 1) Gamache DA, et al: Inflammation, 24 (4): 357-370, 2000
- 2) 社内資料：第Ⅱ相プラセボ対照比較試験（国内）
- 3) 社内資料：第Ⅲ相実薬対照比較試験（国内）
- 4) 社内資料：第Ⅲ相非対照試験（国内）
- 5) 社内資料：フルオロメトロン点眼液を対照とする第Ⅲ相比較試験（国内）
- 6) 社内資料：日本人健康被験者を対象とした臨床薬物動態試験
- 7) 社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅲ相用量反応性試験
- 8) 社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅱ相用量反応性試験
- 9) 社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅱ / Ⅲ相試験 点眼回数による有効性と安全性の検討
- 10) Ke T-L, et al: Inflammation, 24 (4): 371-384, 2000
- 11) Kapin MA, et al: Inflammation, 27 (5): 281-291, 2003
- 12) 社内資料：ネコ角膜侵害受容器刺激試験
- 13) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした反復点眼による第Ⅰ相体内動態試験
- 14) 社内資料：*in vitro*における血漿蛋白結合率（ラット、サル、ヒト）
- 15) 村田信二郎, 他: 基礎と臨床, 18 (4): 256-268, 1984
- 16) 社内資料：ラットにおける全身分布
- 17) 社内資料：ラット胎盤移行試験
- 18) 社内資料：ラット乳汁移行試験
- 19) 社内資料：外国人白内障手術患者を対象とした単回点眼時の第Ⅱ相房水中薬物動態試験
- 20) 社内資料：ウサギ眼組織分布試験
- 21) 社内資料：<sup>14</sup>C-ネパフェナクを用いた経口投与後の血漿中及び尿中代謝物
- 22) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした単回経口投与における第Ⅰ相体内動態（排泄）試験
- 23) 社内資料：ラット胎盤移行試験、ラット胚・胎児発生試験、ウサギ胚・胎児発生試験、ラット乳汁移行試験
- 24) 社内資料：安全性（一般）薬理試験
- 25) 社内資料：単回投与毒性試験（ウサギ、マウス、ラット）
- 26) Sasaki H, et al: J Toxicol Sci, 9 (1): 87-99, 1984
- 27) 社内資料：反復点眼投与毒性試験（ウサギ、サル）
- 28) 社内資料：反復経口投与毒性試験（ラット）
- 29) 佐々木斉, 他: 薬理と治療, 12 (2): 475-527, 1984
- 30) 佐々木斉, 他: 薬理と治療, 12 (2): 529-565, 1984
- 31) 社内資料：生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）
- 32) 暮部勝, 他: 応用薬理, 30 (1): 117-126, 1985
- 33) 暮部勝, 他: 応用薬理, 30 (1): 127-143, 1985
- 34) 暮部勝, 他: 応用薬理, 30 (2): 185-201, 1985
- 35) 社内資料：遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス）
- 36) 社内資料：モルモットを用いた接触感作性試験
- 37) 社内資料：*in vitro*における光毒性試験

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

# XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

2010年4月現在、世界73ヵ国で承認されている。

### ▼主要国における申請・承認状況の概要

国名	米国（開発国）
会社名	Alcon Laboratories, Inc.
販売名	Nevanac
承認年月	2005年8月19日
含量	ネバフェナク 0.1%
効能・効果	白内障手術に伴う術後炎症及び眼痛の治療
用法・用量	用時振とう。白内障手術前日、手術日及び術後2週間にわたり、1日3回、術眼に本剤1滴を投与する。 本剤は、 $\beta$ 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、 $\alpha$ 作動薬、毛様体筋麻痺薬、散瞳薬など他の眼科用剤と併用が可能である。
国名	EU
会社名	Alcon Laboratories (UK) Ltd.
販売名	Nevanac
承認年月	2007年12月12日
含量	ネバフェナク 0.1%
効能・効果	白内障手術に伴う術後炎症及び眼痛の予防及び治療
用法・用量	白内障手術前日、手術日及び術後2週間にわたり、1日3回、術眼の結膜嚢に本剤1滴を投与する。 投与は臨床医の指示により術後3週間に延長できる。 追加投与は手術の30～120分前にすること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能・効果：内眼部手術における術後炎症

用法・用量：通常、手術前日より、用時よく振り混ぜた後、1回1滴、1日3回点眼する。但し、手術日は術前3回、術後1回点眼する。

## 2. 海外における臨床支援情報

Pregnancy Category

Category C

Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

## XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

