



非ステロイド性抗炎症点眼剤

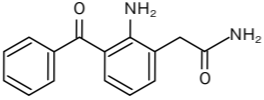
ネバナック®懸濁性点眼液0.1%

投与期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)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ます。

【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

商品名	和名	ネバナック®懸濁性点眼液0.1%	日本標準商品分類番号	871319
	洋名	Nevanac® Ophthalmic Suspension 0.1%	承認番号	22200AMX00948000
一般名	和名	ネパフェナク	承認年月	2010年10月
	洋名	Nepafenac	製造販売元	日本アルコン株式会社
			規制区分	処方せん医薬品 ^{注)}
			薬価基準収載年月	2010年12月
			販売開始年月	2010年12月

組成・性状	1.製剤の組成・性状 ネバナック®懸濁性点眼液0.1%は、1mL中ネパフェナク1mgを含有する淡黄色〜うすいだいだい色の無菌懸濁性点眼液 pH : 7.0~7.8 浸透圧比: 0.9~1.2 (0.9%塩化ナトリウムに対する比) 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、エド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	2.有効成分に関する理化学的知見 一般名: ネパフェナク 化学名: 2-(2-amino-3-benzoylphenyl)acetamide 構造式:  分子式: C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ 分子量: 254.28 性状: 黄色の結晶又は粉末で、メタノール、又はアセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。
-------	---	--

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。
-------	--

使用上の注意	1. 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。]	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (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系への作用(動脈管の閉鎖)が明らかになっている。]
	2. 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、感染を起した場合は投与を中止すること。 3. 相互作用 【併用注意】(併用に注意すること)	(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。]

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。

4. 副作用 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。 (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。 (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 ^{注)}
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	眼瞼縁痙攣、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。

取扱い上の注意	貯法: 室温保存 使用期限: 外箱及びラベルに表示(2年)	包装	5mL×10本
---------	----------------------------------	----	---------

●その他詳細は製品添付文書をご参照ください。 ●禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご留意ください。

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

Alcon®

日本アルコン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂2-17-7

製造販売元(輸入元)(資料請求先)メディカル統括部学術情報部 03-3588-3221)

PMM004

NEV-10-12D-1-2,20SIF
2010年12月 作成

2010年12月作成

市販直後調査

平成22年12月~平成23年6月

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。 —

新医薬品の「使用上の注意」の解説

非ステロイド性抗炎症点眼剤

処方せん医薬品^{注)}ネバナック®懸濁性点眼液0.1%

Nevanac® Ophthalmic Suspension 0.1%
(ネパフェナク懸濁性点眼液)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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

製造販売元(輸入元) 日本アルコン株式会社

はじめに

ネバナック® 懸濁性点眼液 0.1% (以下、「本剤」という。) は、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) であるアンフェナクをプロドラッグ化したネパフェナクを 0.1%含有する非ステロイド系抗炎症点眼剤です。

ネパフェナクは眼内の加水分解酵素によって、活性を示すアンフェナクに変換されるプロドラッグです。アンフェナクは、インドメタシン、ジクロフェナクと同じアリアル酢酸系の NSAID で、シクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、炎症の重要なケミカルメディエーターであるプロスタグランジン (PG) の生合成を抑制することで抗炎症作用を發揮します。

米国アルコン社は、アンフェナクの抗炎症作用に着目し、アンフェナクをプロドラッグ化したネパフェナクを開発し、速やかに眼内へ移行させることに成功しました。非臨床試験において、ネパフェナクの優れた角膜透過性、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ました。よって、ネパフェナクの抗炎症剤としての眼科への応用が可能と考え、点眼剤としての開発に着手しました。

本剤は 2005 年 8 月に米国で承認され、続いて 2007 年 12 月に欧州で承認されており、2010 年 4 月現在までに、73 カ国で承認されています。

本邦におきましても本剤の開発に着手し、非臨床試験成績や国内及び海外臨床試験成績を検討した結果、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ました。

以上の結果から、本剤の製造販売承認を 2010 年 10 月に取得しました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項目ごとに解説いたしました。つきましては、本剤をご使用いただく前に必ず本冊子をご精読の上、適正使用にご留意くださいますようお願い申し上げます。

目次

	頁
効能・効果	1
用法・用量	1
禁忌	1
使用上の注意	
1. 慎重投与	3
2. 重要な基本的注意	3
3. 相互作用	5
4. 副作用	7
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	11
6. 小児等への投与	13
7. 適用上の注意	13
8. その他の注意	15

【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。

【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

本剤は白内障手術を含む内眼部手術施行患者に対する、国内及び海外臨床試験成績より、本剤の術後炎症に対する有効性及び忍容性が確認されたことに基づき、日本における効能・効果を「内眼部手術における術後炎症」と設定しました。

本剤は懸濁性点眼剤であるため、用時よく振り混ぜた後、使用することが望ましいことから設定しました。また、本剤の用法・用量は、国内及び海外臨床試験成績等に基づき設定しました。

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す。
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さんへの投与は避けてください。

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

【使用上の注意】**1. 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。〕

2. 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。

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ます。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ました。

本剤は抗炎症剤であり、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。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ました。

3. 相互作用

【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。

【併用注意】（併用に注意すること）

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蛋白結合率は、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ます。

蛋白結合率の高い薬剤との併用により、これら併用薬剤の蛋白結合率を減少させ、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ました。

4. 副作用

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。

承認時までに実施した、眼手術患者を対象にした本剤の国内臨床試験で、総症例 484 例中 10 例に認められた副作用に基づき設定しました。副作用の発現頻度は以下のとおりです。これらの副作用のうち、重篤な副作用は認められておりません。

副作用発現状況一覧表

	国内で実施した眼手術患者を対象とした臨床試験
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)

(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。

(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 ^{注)}
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。

(1) 重大な副作用

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ませんでした。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ます。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ます。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ります。

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ました。

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してください。

(2) その他の副作用

承認時までに実施した、本剤の国内臨床試験で認められた副作用（「4. 副作用」の項 副作用発現状況一覧表（8頁）をご参照ください）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ました。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」として記載しました。

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してください。

なお、承認時までに実施した、本剤の海外臨床試験で認められた副作用の件数は以下のとおりです。これらの副作用のうち、重篤な副作用は認められておりません。

副作用名		発現件数	副作用名		発現件数
眼局所	眼瞼縁痂皮	4	その他	過敏症	1
	眼痛	2		悪心	1
	眼の異物感	2		皮膚弛緩症	1
	角膜炎	2			
	結膜充血	1			
	流涙増加	1			
	虹彩炎	1			
	眼部不快感	1			
	角膜沈着物	1			
	脈絡膜滲出	1			
	アレルギー性結膜炎	1			
眼脂	1				

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与¹⁾

(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。]

(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。]

(1) 妊婦

- 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おりません。また、試験の対象から除外したため、使用経験がありません。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ました。
ラットにおいて、ネパフェナク[®]の胎盤移行性が確認されています。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ます。
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いただくようお願いします。

- 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ました。
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ます。
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ます。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ていただくようお願いします。

(2) 授乳婦

承認時までに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おりません。また、試験の対象から除外したため、使用経験がありません。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ました。
ラットにおいて、乳汁中への移行が確認されています。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ます。
従って、授乳中の婦人への投与は、治療上の有益性を考慮いただくようお願いします。

【参考文献】

- 1) 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

6. 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）。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路

点眼のみに使用すること。

(2) 投与时

- 1) 使用时、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。

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ありません。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ました。

(1) 投与経路

点眼剤の使用時における一般的な注意事項です。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ました。

(2) 投与时

- 1) 懸濁性点眼剤の使用時における一般的な注意事項です。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ました。使用时にはキャップを閉じたままよく振ってからご使用ください。
- 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ました。
- 3) 一般的に、点眼するとその薬剤は結膜囊内に溜まりますが、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、結膜囊から洗い流され、薬剤の有効性が低下すると考えられることから設定しました。本剤の他に点眼剤を併用する場合には、5分以上間隔をあけてください。

8. 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。

(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。

(1) 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ました。

(2) 非ステロイド性抗炎症剤は、血小板凝集阻害作用を有します。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ります。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ありませんが、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ました。