

ドライアイ治療剤(ムチン産生促進剤)

ムコスタ®点眼液UD2%

レバミピド懸濁点眼液

Mucosta® ophthalmic suspension UD2%

承認番号	22300AMX01213
薬価収載	2011年11月
販売開始	2012年1月
再審査結果	2019年3月
国際誕生	1990年9月

※※貯法：室温保存(アルミピロー開封後は遮光して保存すること)。
点眼口を上向きにして保管すること。

[取扱い上の注意]の項参照

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

AD94X2B08

[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

[組成・性状]

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
ムコスタ点眼液UD2%	1mL中 レバミピド20mg	ポリビニルアルコール(部分けん化物)、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム[等張化剤]、塩化カリウム[等張化剤]、塩酸[pH調整剤]、水酸化ナトリウム[pH調整剤]、精製水

2. 製剤の性状

本剤は白色の水性懸濁点眼剤で、無菌製剤である。

pH：5.5～6.5

浸透圧比：0.9～1.1(生理食塩液に対する比)

[効能・効果]

ドライアイ

《効能・効果に関連する使用上の注意》

涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者に使用すること。

[用法・用量]

通常、1回1滴、1日4回点眼する。

※※[使用上の注意]

1. 重要な基本的注意

本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。

2. 副作用

国内臨床試験において、安全性解析対象症例670例中163例(24.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、苦味105例(15.7%)、眼刺激感17例(2.5%)、眼痒痒15例(2.2%)、霧視8例(1.2%)等であった。

(1) 重大な副作用

涙道閉塞(0.1～5%未満)、涙嚢炎(頻度不明*)

涙道閉塞、涙嚢炎があらわれることがあるので、眼科検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、涙道閉塞、涙嚢炎が認められた症例では涙道内に白色物質が認められることがある。([6. 適用上の注意]の項参照)

*：自発報告で認められた副作用のため頻度不明

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満
過敏症		発疹、蕁麻疹
眼		眼脂、眼の充血、眼痛、異物感、刺激感、霧視、不快感、流涙増加、痒痒、眼瞼炎、眼瞼浮腫、結膜炎、乾燥感、角膜障害(角膜炎、潰瘍性角膜炎等)、視神経乳頭出血、視力障害(視力低下等)、複視
消化器	苦味	胃部不快感、悪心、嘔吐、食欲不振、口渇、舌炎、舌変色
その他		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、コレステロール上昇、LDH上昇、白血球減少、カリウム上昇、BUN上昇、尿糖陽性、気管支炎、副鼻腔炎、鼻炎、歯肉腫瘍、浮動性めまい、頭痛

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット：経口)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

5. 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。)

6. 適用上の注意

(1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。

(2) 薬剤交付時：次のことを患者に指導すること。

1) 本剤は懸濁液のため、使用の際には、薬剤を分散させるために、点眼容器の下部を持ち丸くふくらんだ部分をしっかりとしくはじくこと。

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) 点眼後、閉瞼して1～5分間涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。

4) 眼周囲等に流出した液は拭きとること。

5) 二次汚染防止の保存剤を含有しない、1回使い捨ての無菌ディスプレイタイプの製剤であるので、使用後の残液は廃棄すること。

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

7) 点眼口を下向きにして保管しないこと。

8) 眼表面、涙道等に本剤の成分が凝集することがあるので、目や鼻の奥に違和感を感じたときは眼科医に相談すること。

9) 本剤の有効成分はソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、目に違和感を感じたときは眼科医に相談すること。

[薬物動態]

1. 血漿中濃度

健康成人に2%レバミピド点眼液を両眼に単回点眼したときの血漿中薬物動態パラメータを示す¹⁾(表1)。

表1 単回点眼後の血漿中薬物動態パラメータ

t _{max} (時間)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (時間)	AUC _{24h} (ng·h/mL)
6例	6例	4例	6例
1.50(1.0～4.0)	0.79±0.48	11.34±4.76	5.55±2.39

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

健康成人に2%レバミピド点眼液を両眼に1日4回、14日間反復点眼したとき、1日目の1日4回点眼後の最高血漿中濃度は約2.2ng/mL、14日間反復点眼後の最高血漿中濃度は約1.7ng/mLであった。14日間反復点眼後で血漿中レバミピド濃度の上昇は認められなかった²⁾。

2. 動物における眼組織移行

(参考：ウサギ)

ウサギに1%¹⁴C-レバミピド点眼液を単回点眼したとき、点眼15分後には角膜、結膜及び瞬膜に高い放射能が認められた³⁾。

3. 代謝

レバミピドの代謝物である8位水酸化体は、ヒト肝代謝酵素CYP3A4により生成した⁴⁾。

4. 排泄

健康成人に2%レバミピド点眼液を両眼に単回点眼したときのレバミピドの尿中排泄率は、3.95%であった¹⁾。

〔臨床成績〕

1. 後期第Ⅱ相試験(プラセボ点眼液対照無作為化二重盲検群間比較試験)

ドライアイ患者を対象とした後期第Ⅱ相試験において、本剤(シェーグレン症候群患者14例を含む102例)は、プラセボ点眼液(対照薬、シェーグレン症候群患者17例を含む103例)に比較して、角膜におけるフルオレセイン染色スコア^注及び結膜におけるリサミングリーン染色スコア^注を有意に低下させた⁵⁾(表2)。

表2 後期第Ⅱ相試験の成績

	プラセボ	本剤
フルオレセイン角膜染色	-1.8±0.2(103)	-3.7±0.2(102)
	-1.9(-2.51~-1.31)***	
リサミングリーン結膜染色	-1.9±0.3(103)	-4.5±0.3(102)
	-2.6(-3.42~-1.80)***	

上段は4週後又は中止時の変化量の平均値±標準誤差(例数)

下段は群間差(95%信頼区間)

***: p<0.001, Dunnett's t-test

2. 第Ⅲ相検証試験(0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液対照無作為化群間比較試験)

ドライアイ患者を対象に、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を対照薬とした第Ⅲ相検証試験において、本剤(シェーグレン症候群患者17例を含む93例)と対照薬(シェーグレン症候群患者17例を含む95例)の角膜におけるフルオレセイン染色スコア^注で非劣性(群間差の95%信頼区間の上限-0.24は、非劣性マージン0.4を下回った)を示し(表3、図1)、結膜におけるリサミングリーン染色スコア^注で優越性を示した⁶⁾(図2)。

表3 フルオレセイン角膜染色の非劣性の解析

	対照薬	本剤
4週後又は中止時の変化量の平均値±標準誤差(例数)	-2.9±0.2(95)	-3.7±0.3(93)
群間差(95%信頼区間)	-0.9(-1.47~-0.24)	

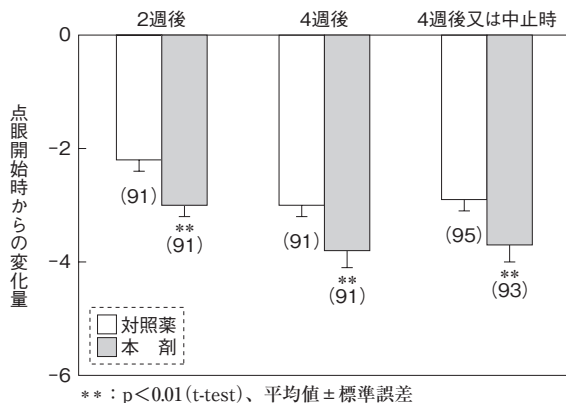


図1 フルオレセイン角膜染色スコアの変化量

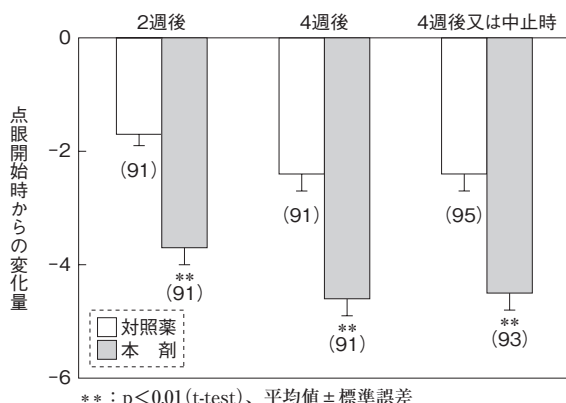


図2 リサミングリーン結膜染色スコアの変化量

3. 長期投与試験(第Ⅲ相試験)

ドライアイ患者(シェーグレン症候群患者26例、ステューブンス・ジョンソン症候群患者5例を含む154例)を対象にした長期投与試験において、本剤投与群の角膜におけるフルオレセイン染色スコア^注及び結膜におけるリサミングリーン染色スコア^注は、点眼開始2週後より低下を示し、その効果は52週後まで維持された⁷⁾。

注 臨床試験でのスコアリング方法

・フルオレセイン角膜染色:

角膜を上側、中央、下側、鼻側及び耳側に5分画し、それぞれ0点から3点で角膜障害の程度をスコア化し、合計15点満点として評価した。

・リサミングリーン結膜染色:

結膜を耳側、上耳側、下耳側、鼻側、上鼻側及び下鼻側に6分画し、それぞれ0点から3点で結膜障害の程度をスコア化し、合計18点満点として評価した。

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1) 結膜ムチン産生促進作用

レバミピド点眼液を正常あるいは眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、用量依存的に結膜組織ムチン量は増加した^{8,9)}。

(2) 角膜ムチン産生促進作用

1%レバミピド点眼液を正常あるいは眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、角膜組織ムチン量は増加した^{9,10)}。

(3) 角結膜上皮障害改善作用

1%レバミピド点眼液を眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、角膜及び結膜上皮障害は改善した⁹⁾。

2. 作用機序

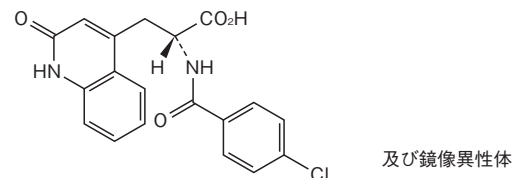
レバミピドは、角膜上皮細胞のムチン遺伝子発現を亢進し、細胞内及び培養上清中のムチン量を増加させた^{11,12)}。また、角膜上皮細胞の増殖を促進し、結膜ゴブレット細胞数を増加させた^{13,14)}。

〔有効成分に関する理化学的見聞〕

一般名: レバミピド〔Rebamipide(JAN)〕

化学名: (2*R*S)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propanoic acid

構造式:



分子式: C₁₉H₁₅ClN₂O₄

分子量: 370.79

性状: 白色の結晶性の粉末であり、味は苦い。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

融点: 約291℃(分解)

〔取扱い上の注意〕

本剤は、保管の仕方によっては振り混ぜても粒子が分散しにくくなる場合があるので、点眼口を上向きにして保管すること。

〔包装〕

ムコスタ点眼液UD2%: 0.35mL×112本(28本×4)

[主要文献及び文献請求先]

主要文献

- 1) 東 純一：社内資料(単回点眼試験), 2004
- 2) 東 純一：社内資料(反復点眼試験), 2005
- 3) 笹辺裕行：社内資料(眼組織への分布試験), 2000
- 4) Koyama, N. et al., : Xenobiotica, 32(7), 573-586, 2002
- 5) 佐渡一成：社内資料(後期第Ⅱ相試験), 2008
- 6) 川北哲也：社内資料(第Ⅲ相試験), 2010
- 7) 佐渡一成：社内資料(52週間長期投与試験), 2010
- 8) 竹治康広：社内資料(ウサギ眼結膜ムチン増加作用), 1998
- 9) Urashima, H. et al., : Cornea., 23(6), 613-619, 2004
- 10) 浦島博樹：社内資料(ウサギ眼角膜ムチン増加作用), 2001
- 11) 浦島博樹：社内資料(ムチン遺伝子発現作用), 2005
- 12) 浦島博樹：社内資料(ムチン増加作用), 2005
- 13) 竹治康広：社内資料(角膜上皮細胞増殖作用), 2000
- 14) 竹治康広：社内資料(結膜ゴブレット細胞数増加作用), 1998

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グラウンドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414