

## ネバナック懸濁性点眼液 0.1%に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は日本アルコン株式会社に帰属するものであり、当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

日本アルコン株式会社

# ネバナック懸濁性点眼液 0.1%

## 1.4 特許状況

日本アルコン株式会社



# ネバナック懸濁性点眼液 0.1%

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

日本アルコン株式会社

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起源又は発見の経緯

眼科における手術には、内眼手術として白内障手術、緑内障手術（線維柱帯切除術等）、硝子体手術等、レーザー手術としてレーザー後嚢切開術、レーザー虹彩切開術、レーザー線維柱帯形成術、網膜光凝固術、光線力学的療法等がある。なかでも白内障手術は、硝子体手術等との同時手術も含めると、眼科手術の大部分を占めている。

手術侵襲による物理的刺激後、眼内組織が損傷部位の修復を開始するため炎症反応が起こる。術後炎症及び眼痛には、プロスタグランジンが重要なケミカルメディエーターの一つとして関与している。生合成されたプロスタグランジンにより、痛覚過敏（末梢性感作）、血管拡張、毛細血管透過性亢進等の炎症反応が引き起こされ、臨床的には、フレア及びセルの房水中浮遊、眼痛、羞明、充血、結膜浮腫、縮瞳等が認められる。術後炎症が強い場合、フィブリンの析出、虹彩炎、虹彩後癒着、眼圧の上昇、緑内障の悪化、硝子体混濁、嚢胞様黄斑浮腫（CME）等の術後合併症に陥る危険性がある<sup>参考文献1), 2)</sup>。

眼科手術は、手術手技の進歩に伴い過去 10 年の間で比較的手術侵襲の少ないものになってきたが、糖尿病、高血圧、緑内障、ぶどう膜炎、落屑症候群、糖尿病網膜症等の因子が術後炎症に深く関わっており<sup>参考文献3), 4)</sup>、眼痛及び炎症に対する治療・予防は依然として必要不可欠なものである。特にこれらの危険因子が存在する患者が眼科手術を受けた場合、術後炎症は強く、重大な術後合併症として知られる CME が高頻度で発現する。黄斑には視機能を掌る細胞が集中しており、この黄斑部に浮腫などの異常が生じた場合、視力低下が現れる。一般に視力予後は良好な場合が多いが、CME が長期間続いた場合、表層又は全層の黄斑円孔が起こることがあり、また、CME が消退しても、黄斑部にしわが生じ変視症の原因になることもある<sup>参考文献5)</sup>。また遷延化した場合、恒久的な視力障害に陥ることがあることから、CME は術後合併症として特に注意を要するものである。

現在、眼科手術の術後炎症に対して、副腎皮質ステロイド剤（ステロイド）及び非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）の点眼液が一般的に用いられている。ステロイドはホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の活性を阻害し、アラキドン酸の遊離を抑制する抗炎症作用を有するものの、眼圧上昇や創傷治癒の遅延、感染症の悪化等の副作用が危惧されている。またステロイドは、白内障術後の CME の防止効果が NSAIDs より劣ることが報告されている<sup>参考文献6)~9)</sup>。一方、NSAIDs による角膜上皮障害の副作用が多数報告されおり、プラノプロフェン点眼液、ジクロフェナクナトリウム点眼液、ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液による角膜潰瘍、角膜穿孔、角膜融解等の重大な副作用報告も散見される<sup>参考文献10)~16)</sup>。これらの角膜障害が重症化した場合、失明に至り角膜移植を行わなければならないこともある。そのため抗炎症作用及び鎮痛作用が強く、しかも角膜に対する毒性の低い抗炎症薬の点眼剤が、臨床の場から望まれている。

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）を阻害しプロスタグランジンの産生を抑制する<sup>参考文献17)</sup>。そのナトリウム塩のアンフェナクナトリウムは、フェナゾックス®カプセル（1 日 200mg を 4 回にわけ経口投与）として、「慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、顎関節症、手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛」を適応症とし、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、アンフェナクをプロドラッグ化したネパフェナクを見出し、速やかに眼内へ移行させることに成功した。非臨床試験で、ネパフェナクの角膜透過性、PGE<sub>2</sub>の産生阻害が、同種同効薬のジクロフェナクより優ることが示され、臨床的な抗炎症効果がジクロフェナクナトリウムより強力なことが期待された。また、ネパフェナクはプロドラッグの形で角膜を通過するため、角膜に対する安全性でも優れていると考えられた。

以上のことより、米国アルコン社は、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た。

## 1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-1 及び図 1.5-2 に示す。

### 1.5.2.1 海外の開発の経緯

#### (1) 品質に関する試験

原薬ネパフェナクは CARBOGEN AMCIS AG により MF 申請(システム受付番号 [REDACTED]、平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日) されている。得られた安定性試験結果より、本原薬は 25 °C/60%RH で密閉容器に遮光して保存するとき、吸湿性はなく、少なくとも [REDACTED] 年間安定であることが示されたことから、リテスト期間を [REDACTED] 年とした。

製剤は、物理的及び化学的試験により規格及び試験方法を設定した。安定性については苛酷試験(光及び凍結解凍)、長期保存試験(25 °C/40%RH、4 °C/35%RH 及び 30 °C/65%RH) 及び加速試験(40 °C/25%RH 以下) を実施した。長期保存試験結果より、製剤の有効期間を室温(1~30 °C) で保存するとき 2 年(24 箇月) と設定した。

#### (2) 非臨床試験

##### 1) 薬理試験

効力を裏付ける試験では、ネパフェナクの抗炎症作用を検討した。*in vitro* 試験では、ネパフェナク及びその活性代謝物であるアンフェナクの内因性シクロオキシゲナーゼ(COX) 阻害作用を評価し、その阻害形式についても検討した。また、*ex vivo* 試験でネパフェナクの眼組織によるプロスタグランジン生合成抑制作用及び点眼投与時の作用持続時間を検討した。*in vivo* の抗炎症作用及び作用持続時間の評価はウサギ穿刺モデルを用いて、外傷で誘発された血液-房水関門の破壊(房水中たんぱく質滲出) 及び房水中 PGE<sub>2</sub> の蓄積を評価した。コンカナバリン A 誘発網膜浮腫モデルを用いた試験では、硝子体中及び房水中 PGE<sub>2</sub> の蓄積阻害作用、網膜浮腫の抑制作用並びに血液-網膜関門及び血液-房水関門損傷に対する保護作用を評価した。ネパフェナクの鎮痛作用は、ネコ角膜モデルの化学的及び機械的刺激に対する応答を電気生理学的に評価した。さらに、ネパフェナクの角膜透過性及び眼組織に存在する加水分解酵素によるネパフェナクから活性代謝物アンフェナクへの変換について、*in vitro* にて評価した。安全性薬理試験では、一般症状及び行動、中枢及び自律神経系、呼吸器系、循環器系、消化器系、腎機能及び網膜電位に及ぼす影響を評価

した。また、摘出モルモット回腸運動及び HERG 電流に対する *in vitro* 試験を行った。さらに、ステロイド受容体を始めとする受容体結合スクリーニング試験も実施した。

## 2) 薬物動態試験

ネパフェナクの血中薬物動態及び体内動態はラット（静脈内及び経口）、ウサギ（静脈内及び点眼）、サル（静脈内）にて評価した。ヒトの全身曝露量に対する十分な安全域があることを確認するため、ウサギ（点眼）、サル（点眼）、ラット（経口）におけるトキシコキネティクス試験も行った。放射能標識体の薬物動態試験ではネパフェナクを代謝的に安定な芳香環を  $^{14}\text{C}$  で標識して用いた。分布試験では、ウサギに単回点眼投与したときの眼組織及び血漿中分布並びに正常又は妊娠ラットに経口投与したときの母獣或いは胎児組織分布について検討した。また、妊娠及び授乳ラットをもちいて胎盤通過性及び乳汁移行性を検討した。さらに、ネパフェナク及びアンフェナクの *in vitro* 蛋白結合をラット、サル、ヒト血漿を用いて評価した。代謝試験では、ラット（静脈内）、サル（静脈内）又はヒト（経口）の代謝物プロファイルを *in vivo* で評価した。また、ネパフェナクをウサギに点眼投与して眼内で活性代謝物アンフェナクへ加水分解されることを示す *in vivo* 試験も実施した。排泄試験では、ラット（静脈内）を用いて尿及び糞中排泄を評価した。さらに、ネパフェナクの薬物相互作用の可能性を検討するため、ヒトチトクロム P450 (CYP) 発現系や肝ミクロソームを用いてネパフェナクやアンフェナクの CYP 阻害作用を検討したほか、ラットにネパフェナクを経口投与して肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響について評価した。

## 3) 毒性試験

ICH ガイドラインに従い、2 種のげっ歯類を用いた単回投与毒性試験ではラット及びマウスに経口又は腹腔内投与して行った。また、臨床投与経路である点眼投与によるウサギを用いた単回点眼投与試験の実施、1 日頻回点眼投与してネパフェナク及び安全性試験 (30°C、130 週) に用いた劣化検体の毒性も評価した。全身の反復投与毒性を検討するため、2 週間、3 ヶ月間、6 ヶ月間のラット経口投与試験を行った。眼の反復投与毒性を検討するため、ウサギ (1 ヶ月間、3 ヶ月間、6 ヶ月間、9 ヶ月間) およびサル (3 ヶ月間) の反復点眼投与試験を実施した。遺伝毒性試験では *in vitro* 試験系 (細菌を用いる復帰突然変異試験とほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験) 及び *in vivo* 試験系 (マウス小核試験) にて実施した。生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて評価した。ネパフェナク及びアンフェナクの皮膚感作性及びネパフェナクの光毒性の可能性についても評価した。また、ネパフェナクの製剤不純物であるケトアンフェナク (AL-39187A) について、ウサギを用いた 1 ヶ月点眼投与毒性試験並びに *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験を行った。

## (3) 臨床試験

米国での承認申請に用いた臨床試験の概略を以下に示す。

## 1) 第 I 相試験

### (a) 単回投与 ( C-15\* )

外国人の健康被験者を対象に、ネパフェナク点眼液 0.1%、ネパフェナク点眼液 0.3%、ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%又はプラセボ点眼液を非優位眼(利き目でない眼)に1滴点眼し、ネパフェナク点眼液の単回点眼における使用感及び安全性について、4期クロスオーバー法(各期の間隔を24時間以上)による無作為化二重遮蔽試験により検討した。

その結果、ネパフェナク点眼液 0.1%及び0.3%とも、点眼時の不快感及び灼熱感の程度は、ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%に比べて低く、有意な差が認められた。また、ネパフェナク点眼液 0.1%及び0.3%の単回点眼における健康被験者での安全性が確認された。

### (b) 反復投与 ( C-16\* )

外国人の健康被験者を対象に、ネパフェナク点眼液 0.1%、ネパフェナク点眼液 0.3%又はプラセボ点眼液を両眼に1回1~2滴、1日4回、14日間点眼し、ネパフェナク点眼液の安全性について、無作為化二重遮蔽試験により検討した。

その結果、ネパフェナク点眼液 0.1%及び0.3%の1日4回、14日間点眼における健康被験者での安全性が確認された。

### (c) 薬物動態試験 ( C-02\* )

外国人の健康被験者を対象に、ネパフェナク点眼液 0.1%又はプラセボ点眼液を両眼に1回1滴、1日3回、4日間点眼し、ネパフェナク点眼液 0.1%の安全性、及び定常状態における未変化体(ネパフェナク)及び活性代謝物(アンフェナク)の薬物動態について、無作為化二重遮蔽試験により検討した。

その結果、定常状態下での薬物動態は極めて低い血漿中濃度で推移し、ネパフェナク及びアンフェナクの問題となる蓄積性は認められなかった。また、有害事象、眼科所見等よりネパフェナク点眼液 0.1%の1日3回点眼における健康被験者での安全性が確認された。

## 2) 用法用量設定試験

### (a) C-11\* 試験

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術後の炎症発現症例を対象に、ネパフェナク点眼液 0.03%、ネパフェナク点眼液 0.1%、ネパフェナク点眼液 0.3%又はプラセボ点眼液を手術の翌日から1日4回14日間点眼し、ネパフェナク点眼液の有効性と安全性について、無作為化二重遮蔽試験により検討した。

有効性の主要評価項目をセルスコアの変化量、フレアスコアの変化量、炎症スコアの変化量とし、術前(スクリーニング)、手術日、術後1日目(ベースライン)、術後4、8及び15日目に経過・観察及び有害事象の評価を行った。

その結果、ネパフェナク点眼液の 0.03%~0.3%のいずれの濃度においても、プラセボ点眼液に

対し、有意な炎症治療効果が認められたが、ネパフェナク点眼液 0.03%～0.3%内での用量反応性はみられなかった。また、有害事象及び眼科所見から、白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行患者におけるネパフェナク点眼液 0.03%～0.3%の 1 日 4 回点眼の安全性が確認された。

#### (b) C-09\* 試験

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術後の炎症発現患者を対象に、ネパフェナク点眼液 0.003%、ネパフェナク点眼液 0.01%、ネパフェナク点眼液 0.03%、ネパフェナク点眼液 0.1%又はプラセボ点眼液を手術の翌日から 1 日 4 回 14 日間点眼し、ネパフェナク点眼液の有効性と安全性について、無作為化二重遮蔽試験により検討した。

有効性の主要評価項目をセルスコアの変化量、フレアスコアの変化量、炎症スコアの変化量とし、術前（スクリーニング）、術後 1 日目（ベースライン）、術後 4、8 及び 15 日目に検査・観察及び有害事象の評価を行った。

その結果、ネパフェナク点眼液の 0.003%～0.1%のいずれの濃度においても、プラセボ点眼液に対し、有意な炎症治療効果が認められたが、ネパフェナク点眼液 0.003%～0.1%内での用量反応性はみられなかった。また、ネパフェナク点眼液 0.003%～0.1%の 1 日 4 回点眼の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行患者に対する安全性が確認された。

一方、C-11\* 試験及び C-09\* 試験と同時期に実施された製剤の安定性試験（2.3.P.2.2.1 製剤設計 参照）で、0.03%以下のネパフェナク点眼液は長期の安定性に問題が認められたため、臨床推奨用量（濃度）を 0.1%と設定した。

#### (c) C-10\* 試験

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定の患者を対象に、手術前日から術後 14 日目まで計 16 日間、ネパフェナク点眼液 0.1%を 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回点眼し、臨床における至適点眼回数について、プラセボ点眼液を対照に無作為化二重遮蔽試験により検討した。手術時に本剤が眼内組織に存在した場合、炎症抑制効果を高めると考えられたため、手術前日より点眼を開始した。

有効性の主要評価項目を無効率とし、術前（ベースライン）、手術日（0 日目）、術後 1、3、7 及び 14 日目に検査・観察及び有害事象の評価を行った。

その結果、いずれの点眼回数でもプラセボ群に比し有意な術後炎症及び眼痛の治療効果がみられ、また 1 日 3 回投与群は 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与群に比べて無効率及び治癒率において効果が最も高かったことから、臨床推奨用法を手術前日からの 1 日 3 回点眼と設定した。さらに、ネパフェナク点眼液 0.1%（1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回点眼）の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行患者に対する安全性が確認された。

### 3) End of phase II meeting

次の臨床試験の開始に先立ち、FDA と米国アルコン社との間で End of phase II meeting が行わ

れ、米国アルコン社は、設定用量及び用法の妥当性を示した<sup>参考文献18)</sup>。

#### 4) 用法用量の検証試験 ( C-12\* )

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定の患者を対象に、プラセボ点眼液を対照に、手術前日から術後 14 日目まで計 16 日間 1 日 3 回点眼し、ネパフェナク点眼液 0.1% の術後炎症及び眼痛に対する有効性及び安全性を無作為化二重遮蔽試験により比較検討した。

有効性の主要評価項目を術後 14 日目における治癒率とし、術前 (ベースライン)、手術日 (0 日目)、術後 1、3、7 及び 14 日目に検査・観察及び有害事象の評価を行った。

その結果、術後の全観察時において、ネパフェナク 0.1% 群はプラセボ群に比し治癒率が高く、有意な差が認められた。また術後の無痛率でもプラセボ群に比し高く、有意な差が認められた。さらに、ネパフェナク点眼液 0.1% (1 日 3 回点眼) の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行患者に対する安全性が確認された。

#### 5) 申請する適応症以外の臨床試験 ( C-17\* 、 C-18\* 、 C-19\* 、 C-20\* 、 C-21\* )

さらに複数の探索的試験を実施し、嚢胞様黄斑浮腫 ( C-17\* )、糖尿病黄斑浮腫 ( C-18\* 、 C-19\* )、光線力学療法に伴う炎症 ( C-20\* )、エキシマレーザー屈折矯正術後の眼痛及び羞明 ( C-21\* ) の治療におけるネパフェナク点眼液の有効性と安全性を検討した。これらの試験では、最大 0.3% までの濃度で最長 6 ヶ月間点眼した場合の評価が行われた。

このうち本剤の作用機序及び薬物動態より、後眼部における有効性が期待されたため、米国アルコン社は、後眼部疾患に対する有効性を検討する臨床試験として、C-17\*、C-18\*、C-19\* 及び C-20\* を開始した。2 試験 ( C-17\* 及び C-18\* ) は、対象となる患者数が少なく、患者登録が困難となり、早期に中止された。

その後、米国アルコン社は、本剤の効能・効果を、米国及びヨーロッパにおいて有効性が認められた白内障手術後の炎症及び眼痛を対象とすることにした。現在は、白内障手術患者を対象とした本剤の黄斑浮腫に対する治療効果を検討する試験を実施中である ( C-22\* 試験：20 年 月 日～実施中、 C-23\* 試験：20 年 月 日～実施中)。

米国アルコン社は、これらの 12 試験より臨床データパッケージを構築し、2005 年 2 月に承認申請を行い、2005 年 8 月に承認された。EU では米国での臨床データパッケージに使用した試験に、5 つの臨床試験 ( C-01\* 、 C-04\* 、 C-03\* 、 C-13\* 、 C-14\* ) の成績を加え、2006 年 12 月に承認申請を行い、2007 年 12 月に承認された。なお、2010 年 4 月現在までに 73 カ国で、本剤は承認されている。

#### 1.5.2.2 国内の開発の経緯

日本アルコン株式会社は、本剤の非臨床試験及び海外臨床試験の成績を検討した結果、本剤の優れた抗炎症作用と高い眼内移行性といった特徴から、白内障手術に加え他の眼科手術に伴う術後炎症及び眼痛、並びに結膜炎、眼瞼炎等の外眼部炎症も視野に入れ、海外臨床試験の成績を利

用し本邦において開発することとした。

米国で日本人の健康被験者を対象とした第 I 相試験 ( C-01\* ) を終了し、本邦での臨床試験開始前に医薬品医療機器総合機構 (以下、総合機構) へ治験相談を行い、その結果を踏まえて臨床試験を開始した。以下に、本邦における臨床試験の概略並びに治験相談での総合機構からの主要な助言を示す。

#### (4) 第 I 相試験及び薬物動態試験 ( C-01\* )

米国において、日本人健康被験者に対するネパフェナク点眼液 0.1% 及び 0.3% の単回点眼、及び 1 日 3 回反復点眼 (15 日間) における安全性並びに未変化体 (ネパフェナク) 及び活性代謝物 (アンフェナク) の薬物動態を、プラセボ点眼液を対照に無作為化二重遮蔽試験にて検討した。

その結果、ネパフェナク点眼液 0.1% 及び 0.3% を単回点眼又は 1 日 3 回反復点眼した場合、未変化体と活性代謝物の AUC 及び  $C_{max}$  は用量依存的に増加し、ネパフェナク点眼液 0.1% 及び 0.3% を 1 日 3 回両眼反復点眼したときの定常状態は、点眼後 2 日目までに到達し、未変化体及び活性代謝物の蓄積性は認められなかった。また、有害事象、眼科所見等からネパフェナク点眼液 0.1% 及び 0.3% を 1 日 3 回両眼に 15 日間点眼した場合の日本人健康被験者における安全性が確認された。

#### (5) 医薬品第 I 相試験開始前相談 (20 年 月 日) 参考文献<sup>19)</sup>

本邦での臨床試験を開始する前に、海外臨床試験の結果から日本人の用法用量を外国人と同じ「0.1%濃度、手術前日から 1 日 3 回点眼」と設定しプラセボとの比較試験で検証するといった開発戦略及び臨床データパッケージ並びに第 II 相試験 ( C-05\* ) 実施計画案の妥当性について相談した。

その結果、

と助言した。

と併せて助言した。

また、 C-05\* 試験について、総合機構は、

と助言した。また、

助言した。

そこで、術後炎症を対象とした開発を先行させることとし、日本人対象の C-01\* 試験と外国人対象の C-02\* 試験の成績より、臨床上日本人と外国人との間の全身における薬物動態に差異が認められず、眼内の薬物動態に差異がないと推測し、また非臨床試験の成績（2.6.4.4.1 組織分布参照）から本剤はメラニン組織に結合しないことが示唆されたため、本剤の有効性及び安全性へ影響しないと判断し、第Ⅱ相試験を実施した。

#### (6) 第Ⅱ相試験 C-05\* 試験

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者を対象に、ネパフェナク点眼液 0.1%又はプラセボ点眼液を手術前日から術後 14 日目まで対象眼に 1 日 3 回点眼し、術後炎症及び眼痛に対する有効性及び安全性の検討を無作為化二重遮蔽試験にて行った。

有効性の主要評価項目を術後 14 日目における治癒率及び眼無痛率とし、術前（ベースライン）、手術日（0 日目）、術後 1、3、7 及び 14 日目に、検査・観察及び有害事象の評価を行った。

その結果、治癒率、眼無痛率ともにネパフェナク点眼液 0.1%はプラセボ点眼液よりも有意に高く、術後炎症並びに眼痛に対する本剤の有効性が認められた。また、ネパフェナク点眼液 0.1%は、安全性上問題ないことが確認された。

#### (7) 第Ⅲ相試験 C-06\* 試験

水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者を対象に、ネパフェナク点眼液 0.1%又はジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%を術後 14 日目まで対象眼に 1 日 3 回点眼し、術後炎症に対する有効性及び安全性の検討を無作為化二重遮蔽試験にて行った。

ネパフェナク点眼液 0.1%は手術前日から、ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%は手術日から点眼を開始した。

有効性の主要評価項目を術後 14 日目における治癒率とし、術前（ベースライン）、手術日（0 日目）、術後 1、3、7 及び 14 日目に、検査・観察及び有害事象の評価を行った。

その結果、治癒率において、ネパフェナク点眼液 0.1%のジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%に対する非劣性が示され、術後炎症に対する本剤の有効性が認められた。また、ネパフェナク点眼液 0.1%は、安全性上問題ないことが確認された。

#### (8) 第Ⅲ相試験 C-07\* 試験

20■■年■■月■■日の医薬品第Ⅰ相試験開始前治験相談での総合機構からの助言を受け、白内障手術以外の眼科手術におけるネパフェナク点眼液 0.1%の有効性及び安全性を検討した。

眼科手術予定患者（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、レーザー後嚢切開術）を対象に、ネパフェナク点眼液 0.1%を手術前日から術後 28 日目まで対象眼に 1 日 3 回点眼し、ネパフェナク点眼液 0.1%の術後炎症及び眼痛に対する有効性及び安全性の検討をオープン試験にて行った。

有効性の主要評価項目を治癒率及び眼無痛率とし、術前（ベースライン）、手術日（0日目）、術後1、3、7、14、21及び28日目に、検査・観察及び有害事象の評価を行った。術後14日目以降、炎症の治癒及び眼痛の消失が確認された症例は、その時点で早期完了（早期治癒）として治験を終了した。

その結果、内眼手術の硝子体手術、レーザー手術のレーザー虹彩切開術、レーザー後嚢切開術において高い治癒率と眼無痛率が得られたことから、ネパフェナク点眼液 0.1%は眼科手術後の炎症及び眼痛に対して有効な薬剤であることが示唆された。また、ネパフェナク点眼液 0.1%は、内眼手術又はレーザー手術施行患者に対しても、安全性上問題のないことが確認された。

### (9) 第Ⅲ相試験 C-08\* 試験

「術後の嚢胞様黄斑浮腫の防止」に関して、本剤の効能効果としての取得可能性について、20 年 月 日に医薬品追加相談を行った。総合機構より と回答を受けたが、以下の臨床試験を行った。

水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術の施行予定患者を対象に、ネパフェナク点眼液 0.1%又はフルオロメトロン点眼液 0.1%を手術前日から術後5週目まで対象眼に1日3回点眼し、術後のCMEの防止効果及び安全性の検討を無作為化二重遮蔽試験にて行った。

有効性の主要評価項目をCMEの発症率とし、術前（ベースライン）、手術日（0日目）、術後1日目、術後1週目、術後2週目及び術後5週目に、検査・観察及び有害事象の評価を行った。

その結果、水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術後のCMEの防止効果は、フルオロメトロン点眼液 0.1%よりネパフェナク点眼液 0.1%の方が高く、ネパフェナク点眼液 0.1%は、白内障手術後のCMEに対する優れた防止効果を有することが確認された。また、ネパフェナク点眼液 0.1%は、安全性上問題のないことが確認された。

以上の試験の成績より、本剤の眼科手術における術後炎症及び眼痛に対する有効性及び安全性が確認されたため、「効能・効果」及び「用法・用量」を以下の通り設定した。なお、本剤の薬効薬理から効能効果として結膜炎、眼瞼炎等の外眼部炎症も考えられるが、外眼部炎症を対象とした臨床試験は実施されていないため、今般の申請には含めないこととした。

申請者	日本アルコン株式会社
申請品目	ネバナック懸濁性点眼液 0.1%
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。

図1.5-1 開発の経緯図(品質及び非臨床)

項目		1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
		H.4	H.5	H.6	H.7	H.8	H.9	H.10	H.11	H.12	H.13	H.14	H.15	H.16	H.17	H.18	H.19	H.20	
品質に関する試験																			
薬理試験	効力を裏付ける試験																		
	安全性薬理試験																		
吸収、分布、代謝、排泄の試験																			
毒性試験	単回投与毒性試験																		
	反復投与毒性試験																		
	遺伝毒性試験																		
	生殖発生毒性試験																		
	その他の毒性試験																		

図 1.5-2 開発の経緯図（臨床）

項目		1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
臨床試験	海外	健康被験者	第I相												
			C-01*												
			C-02*												
			C-15*												
			C-16*												
		C-03*													
		その他申請する適応症以外の疾患	第II相												
			C-17*												
			C-21*												
			C-18*												
	C-19*														
	C-20*														
	申請する適応症に関する疾患	第II相	C-04*												
			C-09*												
C-24*															
第II/III相		C-10*													
第III相		C-11*													
		C-12*													
		C-13*													
C-14*															
国内		第II相	C-05*												
	C-06*														
	第III相	C-08*													
		C-07*													

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 参考文献

- 1) Solomon KD, Vroman DT, Barker D, Gehlken J. Comparison of ketorolac tromethamine 0.5% and rimexolone 1% to control inflammation after cataract extraction. Prospective randomized double-masked study. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2001;27(8):1232-7.
- 2) Simone JN, Whitacre MM. Effects of anti-inflammatory drugs following cataract extraction. *Current opinion in ophthalmology*. 2001;12(1):63-7.
- 3) 三宅謙作. 1. 術後早期 9) 眼底病変 嚢胞様黄斑浮腫 (CME) . 眼科診療プラクティス 52. 文光堂, 東京, 1999; pp 48-50.
- 4) 三宅謙作, 増田寛次郎, 白土城照, 大鹿哲郎, 江口甲一郎, 星兵仁 他. ジクロフェナク点眼液の白内障手術後の嚢胞様黄斑浮腫の抑制効果. *日本眼科学会雑誌*. 1998;102(8):522-30.
- 5) 加藤聡, 大鹿哲郎. 3. 白内障術後黄斑浮腫. 眼科診療プラクティス 59. 文光堂, 東京, 2000; pp 14-7.
- 6) Miyake K. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (I). A preliminary report. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 1977;203(2):81-8.
- 7) Miyake K. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin II: A control study in bilateral extractions. *Japanese journal of ophthalmology*. 1978;22(1):80-94.
- 8) 太田一郎, 三宅千佳子, 三宅芳子, 三宅三平, 前久保久美子, 三宅謙作. 最近の術式と抗炎症治療方法における後房レンズ挿入術後炎症. *あたらしい眼科*. 1993;10(10):1773-8.
- 9) Asano S, Miyake K, Ota I, Sugita G, Kimura W, Sakka Y, et al. Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation. Multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethasone 0.1%. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2008;34(1):57-63.
- 10) 岩佐芳夫, 門井千春, 早坂征次, 長木康典. 角膜穿孔部から大部分の眼球内容物が流出した 1 例. *眼科臨床医報*. 2003;97(9):744-5.
- 11) Flach A. Topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corneal problems: An interim review and comment. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1224-6.
- 12) Lin JC, Rapuano CJ, Laibson PR, Eagle RC, Cohen EJ. Corneal melting associated with use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after ocular surgery. *Archives of ophthalmology*. 2000;118(8):1129-32.
- 13) O'Brien TP, Li QJ, Sauerburger F, Reviglio VE, Rana T, Ashraf MF. The role of matrix metalloproteinases in ulcerative keratolysis associated with perioperative diclofenac use. *Ophthalmology*. 2001;108(4):656-9.
- 14) Guidera AC, Luchs JI, Udell IJ. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology*. 2001;108(5):936-44.
- 15) 氏岡晶子, 松本光希, 宮嶋聖也, 谷原秀信. ジクロフェナクナトリウム点眼が原因と考えられる角膜潰瘍の 2 例. *臨床眼科*. 2002;56(5):852-6.

- 16) 望月美奈, 中神哲司, 浅井竜彦, 畑徳昌, 土屋貴子, 堀田喜裕. ブロムフェナクナトリウム点眼が原因と疑われた角膜潰瘍の 2 例. 臨床眼科. 2003;57(5):675-9.
- 17) Gamache DA, Graff G, Brady MT, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: I. Assessment of anti-inflammatory efficacy. Inflammation. 2000;24(4):357-70.
- 18) FDA End-of-Phase 2 Meeting Minutes (August 11, 2003) for IND 49,924 AL-6515 Nepafenac Ophthalmic Suspension 0.1%.
- 19) 医薬品第 I 相試験開始前相談記録 (薬機審長発第 [REDACTED] 号 平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)

# ネバナック懸濁性点眼液 0.1%

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本アルコン株式会社

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

ネバナック懸濁性点眼液 0.1%は、2010年4月現在、世界73カ国で承認されている。

主要国における申請・承認状況の概要を表 1.6-1 に示す。また、米国及び欧州の添付文書の概要を表 1.6-2 及び表 1.6-3 に示し、米国及びEUの原文を添付する。

表 1.6-1 主要国における申請・承認状況の概要

国名	販売名	承認年月	含量	効能・効果	用法・用量
米国 (開発国)	Nevanac	2005.8.19	ネバフェナク 0.1%	白内障手術に伴う術後炎症及び眼痛の治療	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。
EU	Nevanac	2007.12.12	ネバフェナク 0.1%	白内障手術に伴う術後炎症及び眼痛の予防及び治療	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。

表 1.6-2 米国の添付文書 (Nevanac) の概要

販売名	Nevanac
会社名	Alcon Laboratories, Inc.
含量	ネパフェナク 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。
使用上の注意	<p><b>&lt;禁忌&gt;</b> 本剤のいずれかの成分又は他の非ステロイド性抗炎症薬に対して過敏症の既往のある患者</p> <p><b>&lt;警告・使用上の注意&gt;</b></p> <p><b>出血時間延長</b> 本剤を含む一部の非ステロイド性抗炎症薬では、血小板凝集阻害作用を持つため、非ステロイド性抗炎症薬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いう報告もある。</p> <p>出血傾向を有する患者や出血時間の延長をもたらす可能性のある薬剤を投与している患者へは本剤を慎重に投与する。</p> <p><b>治癒の遅延</b> 本剤を含む非ステロイド性抗炎症薬点眼液はいずれも治癒を遅延させる可能性がある。同じく、コルチコステロイド点眼液も治癒を遅延させることで知られている。非ステロイド性抗炎症薬点眼液とステロイド点眼液の併用によって、治癒を遅延させる可能性が高くなる。</p> <p><b>角膜への影響</b> 非ステロイド性抗炎症薬点眼液の投与により角膜炎が生じる場合がある。一部の感受性例では、非ステロイド性抗炎症薬点眼液の連続投与により、角膜上皮損傷や角膜菲薄化、角膜びらん、角膜潰瘍、角膜穿孔が生じることがあり、そのために視力が損なわれる恐れがある。角膜上皮損傷が明らかな場合には、直ちに本剤を含む非ステロイド性抗炎症薬点眼液を中止し、角膜の状態を注意深く観察する必要がある。</p> <p>非ステロイド性抗炎症薬点眼液の市販後データでは、複合眼科手術、角膜神経除去、角膜上皮欠損、糖尿病、眼表面部の疾患（ドライアイ症候群など）、関節リウマチ、短期間に眼科再手術を行っている患者において、角膜の有害事象のリスクが上昇し、視力が損なわれる恐れのあることが示唆されている。このような患者への非ステロイド性抗炎症薬点眼液の使用は慎重に行うべきである。</p> <p>さらに非ステロイド性抗炎症薬点眼液の市販後データでは、手術2日以上前又は術後14日以降に使用した場合、角膜の有害事象発現リスクや重篤度が上昇する可能性があることも示唆されている。</p> <p><b>コンタクトレンズの装用</b> コンタクトレンズ装用時には本剤を使用してはならない。</p> <p><b>&lt;有害事象&gt;</b></p> <p><b>眼局所</b> 白内障手術後の眼の有害事象として最も多く報告されたのは、後嚢部混濁、視力低下、眼の異物感、眼圧上昇、眼の異常感であり、その発現率は5~10%であった。</p> <p>上記以外に、発現率1~5%の眼局所の有害事象として、結膜浮腫、角膜浮腫、眼乾</p>

乾燥、眼瞼縁痂皮、眼部不快感、眼充血、眼痛、眼そう痒症、羞明、流涙増加、硝子体剥離が報告された。

上記事象の一部は白内障手術に起因するものであった。

#### 眼局所以外

発現率 1～4%の眼以外の有害事象として、頭痛、高血圧、悪心・嘔吐、副鼻腔炎が報告された。

#### <特定の患者への投与>

##### 妊婦

##### 催奇形性作用

##### 妊娠カテゴリーC:

本剤を最大用量 10mg/kg/日まで経口投与したウサギ及びラットにおける生殖試験では、ネパフェナックに起因する催奇形性は認められなかったが、母体への毒性は認められた。ヒトへの点眼液の推奨用量におけるネパフェナック及びアンフェナックに曝露されたラットの血漿中濃度は、約 260 倍と 2400 倍であった。また、ウサギにおいては、各々、80 倍と 680 倍であった。ラットにおける母体の毒性投与量にあたる 10mg/kg 以上の投与では、難産、着床後胚損失、胎児重量の低下及び発育不良、胎児生存率の低下が生じた。

ネパフェナックはラットにおいて血液-胎盤関門から胎児に移行した。妊娠中の女性に対し十分な試験は行われていない。動物を用いた生殖試験から必ずしもヒトにおける反応が予測できるわけではないことから、胎児に対するリスクよりも利益の方が優先される場合を除き、妊娠中は本剤の使用を避けること。

##### 催奇系性以外の作用

プロスタグランジン合成を阻害する薬剤は、胎児の心血管系に影響を及ぼすことが知られている（動脈管閉塞）ため、妊娠後期の本剤の使用は避けること。

##### 授乳婦

ラットにおいて乳汁中への移行が確認されているが、本剤がヒトにおいても同様に母乳中へ移行するかは不明である。多くの薬剤はヒトにおいて乳汁中へ移行するため、授乳中の婦人へは慎重に投与する。

##### 小児への投与

10 歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

##### 高齢者への投与

高齢者と若年者との間で、全般的な安全性及び有効性に差は認められていない。

##### <毒性>

##### がん原性、変異原性、生殖毒性

ネパフェナックのがん原性試験は行われていない。in vitro にてチャイニーズハムスター卵巣細胞をネパフェナックに曝露した結果、染色体異常の増加が認められた。エームズ試験及びマウスのリンパ腫を用いた変異原性試験において、ネパフェナックに変異原性は認められなかった。さらに、骨髄における in vivo 小核試験では、最大 5,000mg/kg を経口投与したが、小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。

3mg/kg のネパフェナック経口投与による雌雄のラットへの生殖障害は認められなかった。(人への点眼液の推奨用量におけるネパフェナック、活性代謝物のアンフェナック各々の約 90 倍と 380 倍の血漿中への曝露である)

表 1.6-3 欧州の添付文書 (NEVANAC 1 mg/ml eye drops, suspension) の概要

販売名	NEVANAC 1 mg/ml eye drops, suspension
会社名	Alcon Laboratories (UK) Ltd.
含量	ネパフェナク 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週間まで延長できる。 追加投与は手術の30～120分前にすること。
使用上の注意	<p><b>&lt;禁忌&gt;</b> 有効成分、添加物または他の非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) に対する過敏症。</p> <p>他の NSAIDs と同様に、本剤はアセチルサリチル酸または他の NSAIDs によって喘息発作、蕁麻疹または急性鼻炎を生じる患者にも禁忌である。</p> <p><b>&lt;警告・使用上の注意&gt;</b> 注射しないこと。本剤を飲み込まないように患者に指導すること。</p> <p>本剤投与中は日光を避けるように患者に指導すること。</p> <p>局所 NSAIDs の使用により角膜炎が生じる場合がある。一部の感受性例では、局所 NSAIDs の連続投与により角膜上皮損傷、角膜菲薄化、角膜びらん、角膜潰瘍または角膜穿孔を生じることがあり、そのために視力損なわれる恐れがある。角膜上皮損傷が明らかな場合には、直ちに本剤を中止し、角膜の状態を注意深く観察する必要がある。</p> <p>局所 NSAIDs は治癒を遅延させることがある。局所コルチコステロイドも治癒を遅延させることが知られている。局所 NSAIDs と局所ステロイドの併用によって、治癒を遅延させる可能性が高くなる。</p> <p>局所 NSAIDs の市販後データでは、複合眼科手術、角膜神経除去、角膜上皮欠損、糖尿病、眼表面部の疾患 (ドライアイ症候群など)、関節リウマチ、短期間に眼科再手術を行っている患者において、角膜の有害事象のリスクが上昇し、視力が損なわれる恐れのあることが示唆されている。このような患者への局所 NSAIDs の使用は慎重に行うべきである。局所 NSAIDs の長期使用は角膜の有害事象発現リスクや重症度が上昇する可能性があることも示唆されている。</p> <p>眼科用 NSAIDs が眼科手術に関連した眼組織の出血 (前房出血を含む) の増加を引き起こすことがあるという報告がある。既知の出血傾向のある患者または出血時間を延長させる他の薬剤を使用している患者には本剤を注意して使用すること。</p> <p>プロスタグランジン類縁体と本剤の併用に関するデータはない。作用機序を考慮すると、これらの薬剤の併用は推奨されない。</p> <p>本剤は刺激を引き起こすことがあり、ソフトコンタクトレンズを変色させることが知られているベンザルコニウム塩化物を含有している。白内障手術後の術後期間中はコンタクトレンズ装用は推奨されない。したがって、本剤投与中はコンタクトレンズを装用しないように患者に指導すること。</p> <p>眼科用製剤の防腐剤として汎用されているベンザルコニウム塩化物は点状角膜症または中毒性潰瘍性角膜症を引き起こすことが報告されている。本剤はベンザルコニウム塩化物を含有しているため、頻用または長期使用の際は注意深く観察する必要がある。</p>

抗炎症薬の眼局所使用によって急性眼感染症がマスクされることがある。NSAIDs は抗菌作用を持たない。眼感染症が発生した場合は、注意を払いながら抗感染薬との併用を行うこと。

#### 交差感受性

ネパフェナクはアセチルサリチル酸、フェニル酢酸誘導体および他の NSAIDs に対する交差感受性を示すことがある。

#### <有害事象>

本剤を投与した 800 例以上の患者を対象とした臨床試験において、約 5% の患者が有害事象を経験した。これらの事象は 0.5% の患者で使用中止に至ったが、これは同じ試験におけるプラセボ投与患者の中止率 (1.3%) より低かった。これらの試験では本剤に関連した重篤な有害事象は報告されていない。

投与に関連すると判定された副作用を以下に示す。これらを以下の基準に従って分類する：「非常に多い」(≥1/10)、「多い」(≥1/100～<1/10)、「少ない」(≥1/1,000～<1/100)、「まれ」(≥1/10,000～<1/1,000)、「非常にまれ」(<1/10,000)。各頻度分類内で重症度の高いものから順に副作用を示す。

#### 神経系障害

多い： 頭痛

#### 眼障害

多い： 点状角膜炎、眼痛、霧視、眼そう痒症、眼乾燥、眼の異物感、眼瞼縁痂皮  
少ない： 虹彩炎、角膜炎、角膜沈着物、脈絡膜滲出、眼脂、羞明、眼刺激、アレルギー性結膜炎、眼部不快感、眼瞼障害、流涙増加、結膜充血

#### 胃腸障害

少ない： 悪心、口内乾燥

#### 皮膚および皮下組織障害

少ない： 皮膚弛緩症

#### 免疫系障害

少ない： 過敏症

本剤の臨床試験ではこれまでに報告されていなかったが市販後経験から明らかになった有害事象を以下に示す。これらの有害事象の発現頻度の分類は不明であり、現有データから推定することはできない。

眼障害： 潰瘍性角膜炎、角膜上皮欠損／障害、角膜擦過傷、前房の炎症、治癒不良 (角膜)、視力低下、角膜瘢痕、角膜混濁

角膜上皮損傷が明らかかな場合には、直ちに本剤を中止し、角膜の状態を注意深く観察する必要がある。

局所 NSAIDs の市販後データでは、複合眼科手術、角膜神経除去、角膜上皮欠損、糖尿病、眼表面部の疾患 (ドライアイ症候群など)、関節リウマチ、短期間に眼科再手術を行っている患者において、角膜の有害事象のリスクが上昇し、視力が損なわれる恐れのあることが示唆されている。

#### <特定の患者への投与>

#### 妊娠

妊娠女性におけるネパフェナクの使用に関する十分なデータはない。動物試験によって生殖毒性が明らかになっている。ヒトにおける潜在リスクは不明である。非妊娠女性における本剤投与後の全身曝露は無視可能であるため、妊娠中のリスクは低

いと考えられる。しかし、プロスタグランジン合成の阻害は妊娠、胚／胎児発生、分娩または生後発育に有害な影響を与えることがあるため、ベネフィットが潜在リスクを上回らない限り妊娠中は本剤は推奨されない。

#### **授乳**

ネパフェナクがヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。動物試験から、ネパフェナクがラットの乳汁中に排泄されることが明らかになっている。しかし、授乳中の女性のネパフェナクへの全身曝露は無視可能であるため、乳児への影響は予想されない。本剤は授乳中に使用することができる。

#### **小児**

安全性および有効性に関するデータがないため、本剤は18歳未満の小児には推奨されない。

#### **肝障害・腎障害**

肝障害または腎障害のある患者を対象とした本剤の評価は行われていない。ネパフェナクは主に生体内変化によって消失し、局所点眼後の全身曝露は非常に低い。これらの患者における用量調節は不要である。

#### **<毒性>**

非臨床データから、安全性薬理、反復投与毒性および遺伝毒性に関する標準的試験に基づいてヒトへの特別な危険がないことが明らかになっている。

長期発癌性試験におけるネパフェナクの評価は行われていない。

ラットを用いて実施したネパフェナクの生殖試験において、母体毒性用量 $\geq 10$  mg/kgが難産、着床後胚損失率の増加、胎児の体重増加および成長低下、ならびに胎児生存率の低下に関連していた。妊娠ウサギにおいて、母親に軽度の毒性を生じる30 mg/kgの母体用量が胎児奇形の発生率の統計的に有意な上昇を示した。

米国の添付文書原文

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use NEVANAC<sup>®</sup> safely and effectively. See full prescribing information for NEVANAC<sup>®</sup>.

NEVANAC<sup>®</sup> (nepafenac ophthalmic suspension) 0.1%, topical ophthalmic

Initial U.S. Approval: 2005

### INDICATIONS AND USAGE

NEVANAC ophthalmic suspension is a nonsteroidal, anti-inflammatory prodrug indicated for the treatment of pain and inflammation associated with cataract surgery (1).

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

One drop of NEVANAC ophthalmic suspension should be applied to the affected eye(s) three-times-daily beginning 1 day prior to cataract surgery, continued on the day of surgery and through the first 2 weeks of the postoperative period. (2)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Sterile ophthalmic suspension: 0.1% (3)

3 mL in a 4 mL bottle

### CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to any of the ingredients in the formula or to other NSAIDs. (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

Increased bleeding time due to increased thrombocyte aggregation (5.1)

Delayed healing (5.2)

Corneal effects including keratitis (5.3)

### ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (5 to 10%) are capsular opacity, decreased visual acuity, foreign body sensation, increased intraocular pressure, and sticky sensation. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Alcon Laboratories, Inc. at 1-800-757-9195 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA approved patient labeling.

Revised: 9/2007

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
  - 2.1 Recommended Dosing
  - 2.2 Use with Other Topical Ophthalmic Medications
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
  - 5.1 Increased Bleeding Time
  - 5.2 Delayed Healing
  - 5.3 Corneal Effects
  - 5.4 Contact Lens Wear
- 6 ADVERSE REACTIONS
  - 6.1 Ocular Adverse Events
  - 6.2 Non-Ocular Adverse Events
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
  - 8.1 Pregnancy
  - 8.3 Nursing Mothers
  - 8.4 Pediatric Use
  - 8.5 Geriatric Use

- 11 DESCRIPTION
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY
  - 12.1 Mechanism of Action
  - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
  - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
  - 17.1 Slow or Delayed Healing
  - 17.2 Avoiding Contamination of the Product
  - 17.3 Contact Lens Wear
  - 17.4 Intercurrent Ocular Conditions
  - 17.5 Concomitant Topical Ocular Therapy
  - 17.6 Shake Well Before Use

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

NEVANAC<sup>®</sup> ophthalmic suspension is indicated for the treatment of pain and inflammation associated with cataract surgery.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Recommended Dosing

One drop of NEVANAC<sup>®</sup> should be applied to the affected eye(s) three-times-daily beginning 1 day prior to cataract surgery, continued on the day of surgery and through the first 2 weeks of the postoperative period.

#### 2.2 Use with Other Topical Ophthalmic Medications

NEVANAC<sup>®</sup> may be administered in conjunction with other topical ophthalmic medications such as beta-blockers, carbonic anhydrase inhibitors, alpha-agonists, cycloplegics, and mydriatics.

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Sterile ophthalmic suspension: 0.1%

3 mL in a 4 mL bottle

### 4 CONTRAINDICATIONS

NEVANAC<sup>®</sup> is contraindicated in patients with previously demonstrated hypersensitivity to any of the ingredients in

the formula or to other NSAID.

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Increased Bleeding Time

With some nonsteroidal anti-inflammatory drugs including NEVANAC<sup>®</sup>, there exists the potential for increased bleeding time due to interference with thrombocyte aggregation. There have been reports that ocularly applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs may cause increased bleeding of ocular tissues (including hyphemas) in conjunction with ocular surgery.

It is recommended that NEVANAC<sup>®</sup> ophthalmic suspension be used with caution in patients with known bleeding tendencies or who are receiving other medications which may prolong bleeding time.

#### 5.2 Delayed Healing

Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including NEVANAC<sup>®</sup>, may slow or delay healing. Topical corticosteroids are also known to slow or delay healing. Concomitant use of topical NSAIDs and topical steroids may increase the potential for healing problems.

#### 5.3 Corneal Effects

Use of topical NSAIDs may result in keratitis. In some susceptible patients, continued use of topical NSAIDs may

result in epithelial breakdown, corneal thinning, corneal erosion, corneal ulceration or corneal perforation. These events may be sight threatening. Patients with evidence of corneal epithelial breakdown should immediately discontinue use of topical NSAIDs including NEVANAC<sup>®</sup> and should be closely monitored for corneal health.

Postmarketing experience with topical NSAIDs suggests that patients with complicated ocular surgeries, corneal denervation, corneal epithelial defects, diabetes mellitus, ocular surface diseases (e.g., dry eye syndrome), rheumatoid arthritis, or repeat ocular surgeries within a short period of time may be at increased risk for corneal adverse events which may become sight threatening. Topical NSAIDs should be used with caution in these patients.

Postmarketing experience with topical NSAIDs also suggests that use more than 1 day prior to surgery or use beyond 14 days post surgery may increase patient risk and severity of corneal adverse events.

#### 5.4 Contact Lens Wear

NEVANAC<sup>®</sup> should not be administered while using contact lenses.

### 6 ADVERSE REACTIONS

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to the rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

#### 6.1 Ocular Adverse Reactions

The most frequently reported ocular adverse reactions following cataract surgery were capsular opacity, decreased visual acuity, foreign body sensation, increased intraocular pressure, and sticky sensation. These events occurred in approximately 5 to 10% of patients.

Other ocular adverse reactions occurring at an incidence of approximately 1 to 5% included conjunctival edema, corneal edema, dry eye, lid margin crusting, ocular discomfort, ocular hyperemia, ocular pain, ocular pruritus, photophobia, tearing and vitreous detachment.

Some of these events may be the consequence of the cataract surgical procedure.

#### 6.2 Non-Ocular Adverse Reactions

Non-ocular adverse reactions reported at an incidence of 1 to 4% included headache, hypertension, nausea/vomiting, and sinusitis.

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

#### 8.1 Pregnancy Teratogenic Effects.

**Pregnancy Category C:** Reproduction studies performed with nepafenac in rabbits and rats at oral doses up to 10 mg/kg/day have revealed no evidence of teratogenicity due to nepafenac, despite the induction of maternal toxicity. At this dose, the animal plasma exposure to nepafenac and amfenac was approximately 260 and 2400 times human plasma exposure at the recommended human topical ophthalmic dose for rats and 80 and 680 times human plasma exposure for rabbits, respectively. In rats, maternally toxic doses  $\geq 10$  mg/kg were associated with dystocia, increased postimplantation loss, reduced fetal weights and growth, and reduced fetal survival.

Nepafenac has been shown to cross the placental barrier in rats. There are no adequate and

well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, NEVANAC<sup>®</sup> should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

#### Non-teratogenic Effects.

Because of the known effects of prostaglandin biosynthesis inhibiting drugs on the fetal cardiovascular system (closure of the ductus arteriosus), the use of NEVANAC<sup>®</sup> during late pregnancy should be avoided.

#### 8.3 Nursing Mothers

NEVANAC<sup>®</sup> is excreted in the milk of lactating rats. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when NEVANAC<sup>®</sup> ophthalmic suspension is administered to a nursing woman.

#### 8.4 Pediatric Use

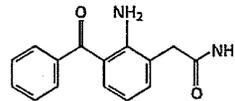
The safety and effectiveness of NEVANAC<sup>®</sup> in pediatric patients below the age of 10 years have not been established.

#### 8.5 Geriatric Use

No overall differences in safety and effectiveness have been observed between elderly and younger patients.

### 11 DESCRIPTION

NEVANAC<sup>®</sup> (nepafenac ophthalmic suspension) 0.1% is a sterile, topical, nonsteroidal anti-inflammatory (NSAID) prodrug for ophthalmic use. Each mL of NEVANAC<sup>®</sup> suspension contains 1 mg of nepafenac. Nepafenac is designated chemically as 2-amino-3-benzoylbenzeneacetamide with an empirical formula of  $C_{15}H_{14}N_2O_2$ . The structural formula of nepafenac is:



Nepafenac is a yellow crystalline powder. The molecular weight of nepafenac is 254.28. NEVANAC<sup>®</sup> ophthalmic suspension is supplied as a sterile, aqueous 0.1% suspension with a pH approximately of 7.4.

The osmolality of NEVANAC<sup>®</sup> ophthalmic suspension is approximately 305 mOsmol/kg.

Each mL of NEVANAC<sup>®</sup> contains: Active: nepafenac 0.1% Inactives: mannitol, carbomer

974P, sodium chloride, tyloxapol, edetate disodium, benzalkonium chloride 0.005% (preservative), sodium hydroxide and/or hydrochloric acid to adjust pH and purified water, USP.

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

#### 12.1 Mechanism of Action

After topical ocular dosing, nepafenac penetrates the cornea and is converted by ocular tissue hydrolases to amfenac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Amfenac is thought to inhibit the action of prostaglandin H synthase (cyclooxygenase), an enzyme required for prostaglandin production.

#### 12.3 Pharmacokinetics

Low but quantifiable plasma concentrations of nepafenac and amfenac were observed in the majority of subjects 2 and 3 hours post dose, respectively, following bilateral topical ocular three-times-daily dosing of nepafenac

ophthalmic suspension, 0.1%. The mean steady-state  $C_{max}$  for nepafenac and for amfenac were  $0.310 \pm 0.104$  ng/ml and  $0.422 \pm 0.121$  ng/ml, respectively, following ocular administration.

Nepafenac at concentrations up to 300 ng/ml did not inhibit the *in vitro* metabolism of 6 specific marker substrates of cytochrome P450 (CYP) isozymes (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4). Therefore, drug-drug interactions involving CYP mediated metabolism of concomitantly administered drugs are unlikely. Drug-drug interactions mediated by protein binding are also unlikely.

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

#### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Nepafenac has not been evaluated in long-term carcinogenicity studies. Increased chromosomal aberrations were observed in Chinese hamster ovary cells exposed *in vitro* to nepafenac suspension. Nepafenac was not mutagenic in the Ames assay or in the mouse lymphoma forward mutation assay. Oral doses up to 5,000 mg/kg did not result in an increase in the formation of micronucleated polychromatic erythrocytes *in vivo* in the mouse micronucleus assay in the bone marrow of mice.

Nepafenac did not impair fertility when administered orally to male and female rats at 3 mg/kg (approximately 90 and 380 times the plasma exposure to the parent drug, nepafenac, and the active metabolite, amfenac, respectively, at the recommended human topical ophthalmic dose).

### 14 CLINICAL STUDIES

In two double-masked, randomized clinical trials in which patients were dosed three-times-daily beginning one day prior to cataract surgery, continued on the day of surgery and for the first two weeks of the postoperative period, NEVANAC<sup>®</sup> ophthalmic suspension demonstrated clinical efficacy, compared to its vehicle in treating postoperative inflammation.

Patients treated with NEVANAC<sup>®</sup> ophthalmic suspension were less likely to have ocular pain and measurable signs of inflammation (cells and flare) in the early postoperative period through the end of treatment than those treated with its vehicle.

For ocular pain in both studies a significantly higher percentage of patients (approximately 80%) in the nepafenac group reported no ocular pain on the day following cataract surgery (Day 1) compared to those in the vehicle group (approximately 50%).

Results from clinical studies indicated that NEVANAC<sup>®</sup> has no significant effect upon intraocular pressure; however, changes in intraocular pressure may occur following cataract surgery.

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

NEVANAC<sup>®</sup> (nepafenac ophthalmic suspension) is supplied in a natural, oval, low density polyethylene DROP-TAINER<sup>®</sup> dispenser with a natural low density polyethylene dispensing plug and gray polypropylene cap. Tamper evidence is provided with a shrink band around the closure and neck area of the package.

3 mL in 4 mL bottle      NDC 0065-0002-03

Storage: Store at 2 - 25°C (36 - 77°F).

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

#### 17.1 Slow or Delayed Healing

Patients should be informed of the possibility that slow or delayed healing may occur while using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

#### 17.2 Avoiding Contamination of the Product

Patients should be instructed to avoid allowing the tip of the dispensing container to contact the eye or surrounding structures because this could cause the tip to become contaminated by common bacteria known to cause ocular infections. Serious damage to the eye and subsequent loss of vision may result from using contaminated solutions.

#### 17.3 Contact Lens Wear

NEVANAC<sup>®</sup> should not be administered while wearing contact lens.

#### 17.4 Intercurrent Ocular Conditions

Patients should be advised that if they develop an intercurrent ocular condition (e.g., trauma, or infection) or have ocular surgery, they should immediately seek their physician's advice concerning the continued use of the multi-dose container.

#### 17.5 Concomitant Topical Ocular Therapy

If more than one topical ophthalmic medication is being used, the medicines must be administered at least 5 minutes apart.

#### 17.6 Shake Well Before Use

Patients should be advised to shake the bottle well.

U.S. Patent No; 5,475,034

**Alcon**<sup>®</sup>

ALCON LABORATORIES, INC.  
Fort Worth, Texas 76134 USA

© 2007, 2008 Alcon, Inc.

9003776-0708

EU の添付文書原文

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

NEVANAC 1 mg/ml eye drops, suspension

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

1 ml of suspension contains 1 mg nepafenac.

Excipients: benzalkonium chloride 0.05 mg.

For a full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Eye drops, suspension (eye drops)

Light yellow to dark yellow uniform suspension, pH 7.4 (approximately).

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Prevention and treatment of postoperative pain and inflammation associated with cataract surgery (see section 5.1).

### **4.2 Posology and method of administration**

#### Use in adults, including the elderly

The dose is one drop of NEVANAC in the conjunctival sac of the affected eye(s) 3 times daily beginning 1 day prior to cataract surgery, continued on the day of surgery and for the first 2 weeks of the postoperative period. Treatment can be extended to the first 3 weeks of the postoperative period, as directed by the clinician. An additional drop should be administered 30-120 minutes prior to surgery.

#### Paediatric patients

NEVANAC is not recommended for use in children below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

#### Use in hepatic and renal impairment

NEVANAC has not been studied in patients with hepatic disease or renal impairment. Nepafenac is eliminated primarily through biotransformation and the systemic exposure is very low following topical ocular administration. No dose adjustment is warranted in these patients.

#### Method of administration

For ocular use.

Instruct patients to shake the bottle well before use.

If more than one topical ophthalmic medicinal product is being used, the medicines must be administered at least 5 minutes apart.

To prevent contamination of the dropper tip and solution, care must be taken not to touch the eyelids, surrounding areas or other surfaces with the dropper tip of the bottle. Instruct patients to keep the bottle tightly closed when not in use.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance, to any of the excipients, or to other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Like other NSAIDs, NEVANAC is also contraindicated in patients in whom attacks of asthma, urticaria, or acute rhinitis are precipitated by acetylsalicylic acid or other NSAIDs.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Do not inject. Instruct patients not to swallow NEVANAC.

Instruct patients to avoid sunlight during treatment with NEVANAC.

Use of topical NSAIDs may result in keratitis. In some susceptible patients, continued use of topical NSAIDs may result in epithelial breakdown, corneal thinning, corneal erosion, corneal ulceration or corneal perforation. These events may be sight threatening. Patients with evidence of corneal epithelial breakdown should immediately discontinue use of NEVANAC and should be monitored closely for corneal health.

Topical NSAIDs may slow or delay healing. Topical corticosteroids are also known to slow or delay healing. Concomitant use of topical NSAIDs and topical steroids may increase the potential for healing problems.

Post-marketing experience with topical NSAIDs suggests that patients with complicated ocular surgeries, corneal denervation, corneal epithelial defects, diabetes mellitus, ocular surface diseases (e.g., dry eye syndrome), rheumatoid arthritis or repeat ocular surgeries within a short period of time may be at increased risk for corneal adverse reactions which may become sight threatening. Topical NSAIDs should be used with caution in these patients. Prolonged use of topical NSAIDs may increase patient risk for occurrence and severity of corneal adverse reactions.

There have been reports that ophthalmic NSAIDs may cause increased bleeding of ocular tissues (including hyphaemas) in conjunction with ocular surgery. Use NEVANAC with caution in patients with known bleeding tendencies or who are receiving other medicinal products which may prolong bleeding time.

There are no data on the concomitant use of prostaglandin analogues and NEVANAC. Considering their mechanisms of action, the concomitant use of these medicinal products is not recommended.

NEVANAC contains benzalkonium chloride which may cause irritation and is known to discolour soft contact lenses. Additionally, contact lens wear is not recommended during the postoperative period following cataract surgery. Therefore, patients should be advised not to wear contact lenses during treatment with NEVANAC.

Benzalkonium chloride, which is commonly used as a preservative in ophthalmic products, has been reported to cause punctate keratopathy and/or toxic ulcerative keratopathy. Since NEVANAC contains benzalkonium chloride, close monitoring is required with frequent or prolonged use.

An acute ocular infection may be masked by the topical use of anti-inflammatory medicines. NSAIDs do not have any antimicrobial properties. In case of ocular infection, their use with anti-infectives should be undertaken with care.

#### Cross-sensitivity

There is a potential for cross-sensitivity of nepafenac to acetylsalicylic acid, phenylacetic acid derivatives, and other NSAIDs.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

*In vitro* studies have demonstrated a very low potential for interaction with other medicinal products and protein binding interactions (see section 5.2).

#### 4.6 Pregnancy and lactation

##### Pregnancy

There are no adequate data from the use of nepafenac in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Since the systemic exposure in non-pregnant women is negligible after treatment with NEVANAC, the risk during pregnancy could be considered low. Nevertheless, as inhibition of prostaglandin synthesis may negatively affect pregnancy and/or embryonal/foetal development and/or parturition and/or postnatal development, NEVANAC is not recommended during pregnancy unless the benefit outweighs the potential risk.

##### Lactation

It is unknown whether nepafenac is excreted in human milk. Animal studies have shown excretion of nepafenac in the milk of rats. However, no effects on the suckling child are anticipated since the systemic exposure of the breastfeeding woman to nepafenac is negligible. NEVANAC can be used during lactation.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

As with any eye drops, temporary blurred vision or other visual disturbances may affect the ability to drive or use machines. If blurred vision occurs at instillation, the patient must wait until the vision clears before driving or using machinery.

#### 4.8 Undesirable effects

In clinical studies involving over 800 patients receiving NEVANAC eye drops, approximately 5% of patients experienced adverse reactions. These events led to discontinuation in 0.5% of patients, which was less than placebo-treated patients (1.3%) in these same studies. No serious adverse events related to NEVANAC were reported in these studies.

The following undesirable effects were assessed to be treatment-related and are classified according to the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), or very rare  $< 1/10,000$ ). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

##### Nervous system disorders

*Common:* headache

##### Eye disorders

*Common:* punctate keratitis, eye pain, blurred vision, eye pruritus, dry eye, foreign body sensation in eyes, eyelid margin crusting

*Uncommon:* iritis, keratitis, corneal deposits, choroidal effusion, eye discharge, photophobia, eye irritation, allergic conjunctivitis, ocular discomfort, eyelid disorder, increased lacrimation, conjunctival hyperaemia

##### Gastrointestinal disorders

*Uncommon:* nausea, dry mouth

##### Skin and subcutaneous tissue disorders

*Uncommon:* cutis laxa (dermatochalasis)

##### Immune system disorders

*Uncommon:* hypersensitivity

Adverse reactions identified from post-marketing experience that have not been reported previously in clinical trials with NEVANAC include the following. The frequency category in which these adverse reactions occur is not known and cannot be estimated from the available data.

Eye disorders: ulcerative keratitis, corneal epithelium defect/disorder, corneal abrasion, anterior chamber inflammation, impaired healing (cornea), reduced visual acuity, corneal scar, corneal opacity

Patients with evidence of corneal epithelial breakdown should immediately discontinue use of NEVANAC and should be monitored closely for corneal health (see section 4.4).

Post-marketing experience with topical NSAIDs suggests that patients with complicated ocular surgeries, corneal denervation, corneal epithelial defects, diabetes mellitus, ocular surface diseases (e.g., dry eye syndrome), rheumatoid arthritis or repeat ocular surgeries within a short period of time may be at increased risk for corneal adverse reactions which may become sight threatening.

#### **4.9 Overdose**

There is no experience of overdose with ocular use. The application of more than one drop per eye is unlikely to lead to unwanted side-effects. There is practically no risk of adverse effects due to accidental oral ingestion.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antiinflammatory agents, non-steroids, ATC code: S01BC10

#### Mechanism of action

Nepafenac is a non-steroidal anti-inflammatory and analgesic prodrug. After topical ocular dosing, nepafenac penetrates the cornea and is converted by ocular tissue hydrolases to amfenac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Amfenac inhibits the action of prostaglandin H synthase (cyclooxygenase), an enzyme required for prostaglandin production.

#### Secondary Pharmacology

In rabbits, nepafenac has been shown to inhibit blood-retinal-barrier breakdown, concomitant with suppression of PGE<sub>2</sub> synthesis. *Ex vivo*, a single topical ocular dose of nepafenac was shown to inhibit prostaglandin synthesis in the iris/ciliary body (85%-95%) and the retina/choroid (55%) for up to 6 hours and 4 hours, respectively.

#### Pharmacodynamic effects

The majority of hydrolytic conversion is in the retina/choroid followed by the iris/ciliary body and cornea, consistent with the degree of vascularised tissue.

Results from clinical studies indicate that NEVANAC eye drops have no significant effect on intraocular pressure.

#### Clinical Effects

Three pivotal studies were conducted to assess the efficacy and safety of NEVANAC dosed 3 times daily as compared to placebo and/or ketorolac trometamol in the prevention and treatment of postoperative pain and inflammation in patients undergoing cataract surgery. In these studies, study medication was initiated the day prior to surgery, continued on the day of surgery and for up to 2-4 weeks of the postoperative period. Additionally, nearly all patients received prophylactic treatment with antibiotics, according to clinical practice at each of the clinical trial sites

In two double-masked, randomised placebo-controlled studies, patients treated with NEVANAC had significantly less inflammation (aqueous cells and flare) from the early postoperative period through the end of treatment than those treated with placebo.

In one double-masked, randomised, placebo-and active-controlled study, patients treated with NEVANAC had significantly less inflammation than those treated with placebo. Additionally, NEVANAC was non-inferior to ketorolac 5 mg/ml in reducing inflammation and ocular pain, and was slightly more comfortable upon instillation.

A significantly higher percentage of patients in the NEVANAC group reported no ocular pain following cataract surgery compared to those in the placebo group.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

### Absorption

Following three-times-daily dosing of NEVANAC eye drops in both eyes, low but quantifiable plasma concentrations of nepafenac and amfenac were observed in the majority of subjects 2 and 3 hours post-dose, respectively. The mean steady-state plasma  $C_{max}$  for nepafenac and for amfenac were  $0.310 \pm 0.104$  ng/ml and  $0.422 \pm 0.121$  ng/ml, respectively, following ocular administration.

### Distribution

Amfenac has a high affinity toward serum albumin proteins. *In vitro*, the percent bound to rat albumin, human albumin and human serum was 98.4%, 95.4% and 99.1%, respectively.

Studies in rats have shown that radioactive labelled active substance-related materials distribute widely in the body following single and multiple oral doses of  $^{14}C$ -nepafenac.

### Metabolism

Nepafenac undergoes relatively rapid bioactivation to amfenac via intraocular hydrolases. Subsequently, amfenac undergoes extensive metabolism to more polar metabolites involving hydroxylation of the aromatic ring leading to glucuronide conjugate formation. Radiochromatographic analyses before and after  $\beta$ -glucuronidase hydrolysis indicated that all metabolites were in the form of glucuronide conjugates, with the exception of amfenac. Amfenac was the major metabolite in plasma, representing approximately 13% of total plasma radioactivity. The second most abundant plasma metabolite was identified as 5-hydroxy nepafenac, representing approximately 9% of total radioactivity at  $C_{max}$ .

Interactions with other medicinal products: Neither nepafenac nor amfenac inhibit any of the major human cytochrome P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4) metabolic activities *in vitro* at concentrations up to 300 ng/ml. Therefore, interactions involving CYP-mediated metabolism of concomitantly administered medicinal products are unlikely. Interactions mediated by protein binding are also unlikely.

### Excretion/Elimination

After oral administration of  $^{14}C$ -nepafenac to healthy volunteers, urinary excretion was found to be the major route of radioactive excretions, accounting for approximately 85% while faecal excretion represented approximately 6% of the dose. Nepafenac and amfenac were not quantifiable in the urine.

Following a single dose of NEVANAC in 25 cataract surgery patients, aqueous humour concentrations were measured at 15, 30, 45 and 60 minutes post-dose. The maximum mean aqueous humour concentrations were observed at the 1 hour time-point (nepafenac 177 ng/ml, amfenac 44.8 ng/ml). These findings indicate rapid corneal penetration.

### **5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based upon conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and genotoxicity.

Nepafenac has not been evaluated in long-term carcinogenicity studies.

In reproduction studies performed with nepafenac in rats, maternally toxic doses  $\geq 10$  mg/kg were associated with dystocia, increased postimplantation loss, reduced foetal weights and growth, and reduced foetal survival. In pregnant rabbits, a maternal dose of 30 mg/kg that produced slight toxicity in the mothers showed a statistically significant increase in the incidence of litter malformations.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Mannitol (E421)  
Carbomer  
Sodium chloride  
Tyloxapol  
Disodium edetate  
Benzalkonium chloride  
Sodium hydroxide and/or hydrochloric acid (for pH adjustment)  
Purified water

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf-life**

2 years.

Discard 4 weeks after first opening.

### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C.

### **6.5 Nature and content of container**

5 ml round low density polyethylene bottle with a dispensing plug and white polypropylene screw cap containing 5 ml suspension.

Carton containing 1 bottle.

### **6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

**7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Alcon Laboratories (UK) Ltd.  
Boundary Way  
Hemel Hempstead  
Herts HP2 7UD  
United Kingdom

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

# ネバナック懸濁性点眼液 0.1%

## 1.7 同種同効薬一覧表

日本アルコン株式会社

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ジクロフェナクナトリウム）

一般的名称	ジクロフェナクナトリウム						
販売名	ジクロード®点眼液 0.1%						
会社名	わかもと製薬株式会社						
承認番号	21800AMX10747						
承認年月日	2006.8.9						
再審査年月日 再評価年月日	1998.3 -						
規制区分	指定医薬品						
化学構造式							
禁忌	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者						
剤型・含量	点眼剤・1mL 中にジクロフェナクナトリウム 1mg を含有						
貯法	遮光、10℃以下に保存						
効能・効果	白内障手術時における下記症状の防止 術後の炎症症状、術中・術後合併症						
用法・用量	通常、眼手術前 4 回（3 時間前、2 時間前、1 時間前、30 分前）、眼手術後 1 日 3 回、1 回 1 滴点眼する。						
使用上の注意	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 点状表層角膜症のある患者 [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。]</p> <p>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。</p> <p>3.副作用 総症例 7,596 例中 117 例（1.54%）に副作用が認められた。主な副作用として、びまん性表層角膜炎 56 件（0.74%）、角膜びらん 40 件（0.53%）が認められた。（承認時～再審査終了時）</p> <p>(1)重大な副作用（頻度不明） 角膜潰瘍、角膜穿孔 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。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～1%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼</td> <td>びまん性表層角膜炎、角膜びらん</td> <td>一過性の疼痛、痒痒感、乾燥感</td> </tr> </tbody> </table> <p>4.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>5.適用上の注意 (1)投与経路 点眼用のみに使用すること。 (2)投与時 1)本剤は in vitro 試験にてポリビニルアルコールを含有する製剤との配合で沈殿を生じる場合があるので、併用は避けることが望ましい。 2)容器の先端が直接眼に触れないように注意すること。</p> <p>6.その他の注意 (1)海外の添付文書において、非ステロイド性抗炎症薬は、血小板凝集の阻害作用を持つため、眼手術時に眼組織における出血時間を延長させる可能性があるとの記載がある。 (2)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薬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。</p>		0.1～1%未満	0.1%未満	眼	びまん性表層角膜炎、角膜びらん	一過性の疼痛、痒痒感、乾燥感
	0.1～1%未満	0.1%未満					
眼	びまん性表層角膜炎、角膜びらん	一過性の疼痛、痒痒感、乾燥感					
添付文書の 作成年月日	2006 年 12 月改訂（第 5 版）						
備考	承認年月日は販売名変更による						

表 1.7-2 同種同効品一覧表（ブロムフェナクナトリウム水和物）

一般的名称	ブロムフェナクナトリウム水和物						
販売名	プロナック®点眼液 0.1%						
会社名	千寿製薬株式会社						
承認番号	22000AMX01226						
承認年月日	2008.3.14						
再審査年月日	—						
再評価年月日	—						
規制区分	指定医薬品						
化学構造式							
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者						
剤型・含量	水性点眼剤・1mL中にブロムフェナクナトリウム水和物 1mg を含有						
貯法	室温保存						
効能・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〕						
用法・用量	通常、1回 1～2 滴、1日 2 回点眼する。						
使用上の注意	<p><b>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b>          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。〕</p> <p><b>2.重要な基本的注意</b>          (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ので、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。</p> <p><b>3.副作用</b>          承認時及び使用成績調査での総症例 3,848 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%）、角膜上皮剥離 1 件（0.03%）、熱感〔眼瞼〕1 件（0.03%）であった（使用成績調査終了時：2004 年 3 月）。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。</p> <p><b>(1)重大な副作用</b>          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。</p> <p><b>(2)その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼<sup>注)</sup></td> <td>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</td> <td>角膜上皮剥離、熱感〔眼瞼〕</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 発現した場合には、投与を中止すること。</p> <p><b>4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>          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。〕</p> <p><b>5.小児等への投与</b>          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）。</p> <p><b>6.適用上の注意</b>          (1)投与経路：点眼用のみ使用すること。          (2)投与时：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。</p> <p><b>7.その他の注意</b>          外国において、ブロムフェナクナトリウムの経口剤を 1 ヶ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。</p>		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	角膜上皮剥離、熱感〔眼瞼〕
	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	角膜上皮剥離、熱感〔眼瞼〕					
添付文書の作成年月日	2008 年 7 月改訂（第 6 版）						
備考	承認年月日は販売名変更による						

表 1.7-3 同種同効品一覧表（インドメタシン）

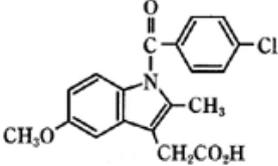
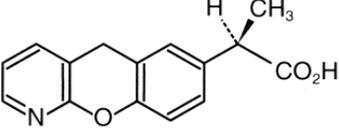
一般的名称	インドメタシン							
販売名	インドメロール®点眼液 0.5%							
会社名	千寿製薬株式会社							
承認番号	21900AMX01416							
承認年月日	2007.9.14							
再審査年月日	1992.12							
再評価年月日	-							
規制区分	-							
化学構造式								
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者							
剤型・含量	油性点眼剤・1mL中にインドメタシン 5mg を含有							
貯法	1.室温保存 2.外箱開封後は、遮光して保存すること。							
効能・効果	白内障手術時における下記症状の防止 術中の縮瞳、術後の炎症症状、術中・術後合併症							
用法・用量	通常、1回1滴を眼手術前4回（3時間前、2時間前、1時間前、30分前）、眼手術後1日3回点眼する。							
使用上の注意	<p><b>1.重要な基本的注意</b> 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には、投与を中止すること。</p> <p><b>2.副作用</b> 承認時及び使用成績調査での総症例 1,172 例中 8 例（0.68%）に副作用が認められた。主な副作用は、眼の疼痛 2 件（0.17%）、角膜糜爛 2 件（0.17%）、眼脂 1 件（0.09%）、眼瞼発疹 1 件（0.09%）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。</p> <table border="1" data-bbox="395 1227 1348 1317"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼</td> <td>疼痛、角膜糜爛</td> <td>眼脂、眼瞼発疹</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>3.適用上の注意</b> (1)投与経路：点眼用のみ使用すること。 (2)投与时：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。</p>			0.1～5%未満	0.1%未満	眼	疼痛、角膜糜爛	眼脂、眼瞼発疹
	0.1～5%未満	0.1%未満						
眼	疼痛、角膜糜爛	眼脂、眼瞼発疹						
添付文書の作成年月日	2007年11月改訂（第3版）							
備考	承認年月日は販売名変更による							

表 1.7-4 同種同効品一覧表（プラノプロフェン）

一般的名称	プラノプロフェン																
販売名	ニフラン®点眼液 0.1%																
会社名	千寿製薬株式会社																
承認番号	21900AMX01531																
承認年月日	2007.9.14																
再審査年月日 再評価年月日	1996.3 -																
規制区分	指定医薬品																
化学構造式	 <p>及び鏡像異性体</p>																
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者																
剤型・含量	水性点眼剤・1mL中にプラノプロフェン1mgを含有																
貯法	1.室温保存 2.外箱開封後は、遮光して保存すること。																
効能・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、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、前眼部ブドウ膜炎、術後炎症）																
用法・用量	通常、1回1～2滴を1日4回点眼する。なお、症状により適宜回数を増減する。																
使用上の注意	<p><b>1.重要な基本的注意</b>                      (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ので、感染による炎症に対して用いる場合には観察を十分行い、慎重に投与すること。</p> <p><b>2.副作用</b>                      承認時及び使用成績調査での総症例 5,843 例中 79 例（1.35%）に副作用が認められた。                      主な副作用は、刺激感 29 件（0.50%）、結膜充血 16 件（0.27%）、痒痒感 14 件（0.24%）、眼瞼発赤・腫脹 11 件（0.19%）、眼瞼炎 7 件（0.12%）、眼脂 6 件（0.10%）、流涙 5 件（0.09%）、びまん性表層角膜炎 4 件（0.07%）、異物感 3 件（0.05%）、結膜浮腫 3 件（0.05%）、接触性皮膚炎 1 件（0.02%）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。</p> <table border="1" data-bbox="395 1249 1348 1489"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>過敏症<sup>注)</sup></b></td> <td>発疹、蕁麻疹</td> <td></td> <td>接触性皮膚炎</td> </tr> <tr> <td><b>眼<sup>注)</sup></b></td> <td></td> <td>刺激感、結膜充血、痒痒感、眼瞼発赤・腫脹、眼瞼炎、眼脂</td> <td>流涙、びまん性表層角膜炎、異物感、結膜浮腫</td> </tr> <tr> <td><b>呼吸器<sup>注)</sup></b></td> <td>気道狭窄</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 発現した場合には、投与を中止すること。</p> <p><b>3.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>                      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。なお、動物実験（ラット）で分娩遅延が認められている。]</p> <p><b>4.小児等への投与</b>                      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（使用経験が少ない）。</p> <p><b>5.適用上の注意</b>                      (1)投与経路：点眼用にのみ使用すること。                      (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。                      (3)薬剤交付時：患者に渡すときは、必ず添付の投薬袋に入れて保存するよう指導すること。</p>		頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満	<b>過敏症<sup>注)</sup></b>	発疹、蕁麻疹		接触性皮膚炎	<b>眼<sup>注)</sup></b>		刺激感、結膜充血、痒痒感、眼瞼発赤・腫脹、眼瞼炎、眼脂	流涙、びまん性表層角膜炎、異物感、結膜浮腫	<b>呼吸器<sup>注)</sup></b>	気道狭窄		
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満														
<b>過敏症<sup>注)</sup></b>	発疹、蕁麻疹		接触性皮膚炎														
<b>眼<sup>注)</sup></b>		刺激感、結膜充血、痒痒感、眼瞼発赤・腫脹、眼瞼炎、眼脂	流涙、びまん性表層角膜炎、異物感、結膜浮腫														
<b>呼吸器<sup>注)</sup></b>	気道狭窄																
添付文書の 作成年月日	2007年11月改訂（第5版）																
備考	承認年月日は販売名変更による																

# ネバナック懸濁性点眼液 0.1%

## 1.8 添付文書（案）

日本アルコン株式会社

日本標準商品分類番号
871319

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

承認番号	
薬価基準収載年月	
販売開始年月	
国際誕生年月	

貯法	室温保存
使用期限	外箱及びラベルに表示 (○年)

**【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】**

販売名	ネバナック®懸濁性点眼液 0.1%
有効成分の名称	ネパフェナク
1 mL 中の含量	1 mg
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
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)
色調・性状	淡黄色～うすいだいだい色の無菌懸濁性点眼液

**【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恐れがある。]

**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。

### 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。

### 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 <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。

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<sup>1)</sup>

#### (1) 妊婦

- 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、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。〕
- 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。]

## 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。

## 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持つため、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。

### 【薬物動態】

#### 1. 血漿中濃度<sup>2)</sup>

健康被験者にネパフェナク点眼液 0.1%を1日3回4日間点眼投与後の血漿中ネパフェナク及びその活性代謝物のアンフェナクの定常状態における平均  $C_{max}$  はそれぞれ  $0.203 \pm 0.119$  ng/mL、 $0.382 \pm 0.170$  ng/mL であった。また、血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの  $T_{max}$  はそれぞれ  $0.31 \pm 0.14$  時間及び  $0.60 \pm 0.21$  時間、 $t_{1/2}$  は  $0.7 \pm 0.2$  時間及び  $3.3 \pm 1.3$  時間であった。

#### 2. 房水中濃度<sup>3)</sup>

ウサギにネパフェナク点眼液 0.1%を右眼に単回点眼投与後の房水中ネパフェナク及びアンフェナク濃度の  $T_{max}$  はそれぞれ15分及び2時間であり、 $C_{max}$  はそれぞれ  $448$  ng/mL、 $29.7$  ng/mL であ

った。

### 【臨床成績】

#### 1. 第Ⅱ相プラセボ対照比較試験<sup>4)</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>5)</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>6)</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嚢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)
レーザー後嚢切開術	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>7)</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 週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）。

**【薬効薬理】****1. 抗炎症作用<sup>8)</sup>**

ウサギの前房穿刺誘発血管透過性モデルにおいて、ネパフェナク 0.1%の点眼投与は房水へのタンパク流入量を 61%抑制した。また、組織損傷に伴う PGE<sub>2</sub> 蓄積も阻害した。

**2. 鎮痛作用<sup>9)</sup>**

ネコ角膜を CO<sub>2</sub>により化学的な反復刺激をして角膜のポリモーダル侵害受容器応答に及ぼすネパフェナクの影響を検討したところ、ネパフェナク 0.1%の点眼投与は角膜の刺激誘発性ポリモーダル侵害受容器刺激応答を速やかに低下した。

**3. 作用機序<sup>8)</sup>**

ネパフェナクは、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代謝される。したがって、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生合成阻害であると考えられる。

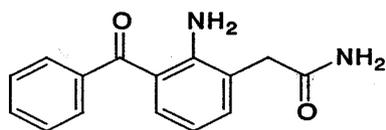
ネパフェナクの COX-1 に対する IC<sub>50</sub> 値は 64.3 μM であった。ネパフェナクの活性代謝物であるアンフェナクの IC<sub>50</sub> 値は COX-1 に対しては 0.25 μM、COX-2 に対しては 0.15 μM であった。

**【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<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：254.28

性状：黄色の結晶または粉末で、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。

**【包装】**

5 mL×10 本

**【主要文献】**

- 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
- 2) 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
- 3) 社内資料：ウサギ眼組織分布試験
- 4) 社内資料：患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（国内）
- 5) 社内資料：患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（国内）
- 6) 社内資料：患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（国内）
- 7) 社内資料：患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（国内）
- 8) Gamache DA, Graff G, Brady MT, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: I. Assessment of anti-inflammatory efficacy. *Inflamm* 2000;24(4):357-70.
- 9) 社内資料：ネコ角膜侵害受容器刺激試験

**【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下さい。

日本アルコン株式会社 学術情報室

〒107-0052 東京都港区赤坂 2-17-7

電話 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)

### 1.8.1 「効能・効果」案、及び設定根拠

#### (1) 効能・効果

内眼部手術における術後炎症

#### (2) 設定根拠

ネパフェナク点眼液 0.1%の効能・効果は、以下の臨床試験の成績及び抗炎症薬の使用実態に関する調査の結果から設定した。

##### 1) 術後炎症

術後炎症に対する有効性については、主に治癒率（前房内のセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合）を用いて検討した。白内障手術における治癒率及び白内障手術以外の眼科手術における治癒率を表 1.8.1-1 及び表 1.8.1-2 に示す。

白内障手術患者を対象とした海外試験におけるネパフェナク 0.1%群の治癒率は、C-10\* 試験（1日3回点眼）46.4%（26/56） C-12\* 試験 62.6%（152/243） C-13\* 試験 76.3%（58/76） C-14\* 試験 43.1%（53/123）であった。プラセボ点眼液を対照とした試験では、全ての試験で有意な差が認められた。

白内障手術患者を対象とした国内における C-05\* 試験の治癒率は、ネパフェナク 0.1%群が 71.4%（75/105）、プラセボ群が 28.6%（30/105）で両群間に有意な差が認められた。C-06\* 試験では、ネパフェナク 0.1%群 82.7%（187/226）、ジクロフェナク 0.1%群 80.7%（184/228）で、非劣性が検証された。眼科手術患者を対象とした C-07\* 試験では、内眼手術における治癒率は 79.3%（46/58）、レーザー手術における治癒率は 92.5%（49/53）であった。

以上のことから、ネパフェナク点眼液 0.1%の眼手術における術後炎症に対する効果が確認された。

表 1.8.1-1 白内障手術の治癒率

試験番号	投与群	点眼回数	評価日	治癒率		p 値 <sup>a)</sup>	2 群間の差の CI	非劣性マージン	
				例数	%				
C-10* ITT	ネバフェナク 0.1%	1 回/日	14 日目	23/48	47.9	0.0083 <sup>b)</sup>			
	ネバフェナク 0.1%	2 回/日		23/50	46.0				0.0133 <sup>b)</sup>
	ネバフェナク 0.1%	3 回/日		26/56	46.4				
	プラセボ	1、2、3 回/日		13/58	22.4				
C-12* ITT	ネバフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	152/243	62.6	<0.0001 <sup>c)</sup>			
	プラセボ			40/233	17.2				
C-13* ITT	ネバフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	58/76	76.3	0.2851 <sup>d)</sup>			
	ketorolac0.5%			50/73	68.5				
	プラセボ			45/76	59.2				0.0241 <sup>d)</sup>
C-14* PP	ネバフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	53/123	43.1	0.2610 <sup>d)</sup>			
	ketorolac0.4%	4 回/日	44/122	36.1					
C-05* ITT	ネバフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	75/105	71.4	<0.0001 <sup>d)</sup>			
	プラセボ			30/105	28.6				
C-06* PP	ネバフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	187/226	82.7	0.5736 <sup>d)</sup>	-5.1-9.1	-15%	
	ジクロフェナク 0.1%			184/228	80.7				

a) : p 値は、各ネバフェナク点眼液群と対照薬群の検定

b) : 反復測定ロジスティック回帰 (SAS GENMOD Procedure) による来院日毎の群間比較

c) : Fisher の正確な検定

d) :  $\chi^2$  検定

表 1.8.1-2 白内障手術以外の眼科手術の治癒率

試験番号	手術	投与群/ 点眼回数	評価日	合計 <sup>a)</sup>	治癒率		95%両側信頼区間	
					例数 <sup>a)</sup>	%	下限	上限
C-07* ITT	内眼手術	ネバフェナク 0.1%	28 日目	58	46	79.3	68.9	89.7
	レーザー手術	3 回/日		53	49	92.5	85.3	99.6
	合計			111	95	85.6	79.1	92.1

a) : 術後 14 日目又は 21 日目に治癒のため早期完了となった症例も含まれる。

## 2) 眼痛

眼痛に対する有効性については、主に眼無痛率（全ての術後検査において眼痛スコアが 0 であった症例の割合）又は無痛率（各来院日の術後検査において眼痛スコアが 0 であった症例の割合）を用いて検討した。白内障手術における眼無痛率又は無痛率及び白内障手術以外の眼科手術における眼無痛率を表 1.8.1-3 及び表 1.8.1-4 に示す。

白内障手術患者を対象とした海外で実施された C-10\* 試験（1 日 3 回点眼）におけるネバフェナク 0.1%群の眼無痛率は 76.8%（43/56）であった。また、試験終了時における無痛率は、C-12\* 試験 93.0%（226/243）、C-13\* 試験 93.4%（71/76）、C-14\* 試験 89.5%（102/114）であった。プラセボ点眼液を対象とした試験では、プラセボ群と有意な差が認められた。

白内障手術患者を対象とした国内における C-05\* 試験の眼無痛率は、ネバフェナク 0.1%群 96.2%（102/106）、プラセボ群 67.6%（71/105）で、両群間に有意な差が認められた。C-06\* 試験では、ネバフェナク 0.1%群 98.7%（223/226）、ジクロフェナク 0.1%群 98.2%（223/227）で、統計的な差は認められなかった。眼科手術患者を対象とした C-07\* 試験の眼無痛率は、内眼手術 86.2%（50/58）、レーザー手術 96.2%（51/53）であった。

以上のことから、ネバフェナク点眼液 0.1%の眼手術における眼痛に対する効果が確認された。

表 1.8.1-3 白内障手術の眼無痛率

試験番号	投与群	点眼回数	評価日	眼無痛率		p 値
				例数	%	
C-10* ITT	ネパフェナク 0.1%	1 回/日	14 日目	30/48	62.5	0.0880 <sup>b)</sup>
	ネパフェナク 0.1%	2 回/日		35/50	70.0	0.0004 <sup>b)</sup>
	ネパフェナク 0.1%	3 回/日		43/56	76.8	<0.0001 <sup>b)</sup>
	プラセボ	1,2,3 回/日		23/58	39.7	
C-12* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	226/243	93.0 <sup>a)</sup>	<0.0001 <sup>c)</sup>
	プラセボ			105/233	45.1 <sup>a)</sup>	
C-13* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	28 日目	71/76	93.4 <sup>a)</sup>	0.0033 <sup>d)e)</sup>
	ketorolac 0.5%			66/73	90.4 <sup>a)</sup>	0.4997 <sup>d)f)</sup>
	プラセボ			58/76	76.3 <sup>a)</sup>	
C-14* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	28 日目	102/114	89.5 <sup>a)</sup>	0.9116 <sup>d)</sup>
	ketorolac 0.4%	4 回/日		107/119	89.9 <sup>a)</sup>	
C-05* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	102/106	96.2	<0.0001 <sup>d)</sup>
	プラセボ			71/105	67.6	
C-06* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	223/226	98.7	1.0000 <sup>b)</sup>
	ジクロフェナク 0.1%			223/227	98.2	

- a) : 試験終了時における無痛率
- b) : Fisher の正確な検定
- c) : 非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較
- d) :  $\chi^2$  検定
- e) : ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較
- f) : ネパフェナク 0.1%群と ketorolac 0.5%群の比較

表 1.8.1-4 白内障手術以外の眼科手術の眼無痛率

試験番号	手術	投与群/ 点眼回数	評価日	合計 <sup>a)</sup>	眼無痛率		95%両側信頼区間	
					例数 <sup>a)</sup>	%	下限	上限
C-07* ITT	内眼手術	ネパフェナク 0.1% 3 回/日	28 日目	58	50	86.2	77.3	95.1
	レーザー手術			53	51	96.2	91.1	100.0
	合計			111	101	91.0	85.7	96.3

a) : 術後 14 日目又は 21 日目に治癒のため早期完了となった症例も含まれる。

### 3) 嚢胞様黄斑浮腫（CME）の発症防止に対する効果

CME の発症率、三宅分類<sup>注)</sup>による CME の重症度別の分布及び中心窩網膜厚を表 1.8.1-5、表 1.8.1-6 及び表 1.8.1-7 に示す。

白内障手術患者を対象とした C-08\* 試験において、術後 5 週間までの CME の発症率はネパフェナク 0.1%群 14.3% (4/28)、フルオロメトロン 0.1%群 81.5% (22/27) であった。両群間に有意な差が認められ、ネパフェナク点眼液 0.1%の CME の発症防止効果は、フルオロメトロン点眼液 0.1%に比べて優れていることが示された。また、発症した CME の程度分類（三宅分類）を用いた程度ごとの例数は、ネパフェナク 0.1%群はⅡ° の症例が 4 例であったのに対し、フルオロメトロン 0.1%群はⅠ° の症例が 6 例、Ⅱ° の症例が 11 例、Ⅲ° の症例が 5 例であり、CME の重症度による両群の比較においても有意な差が認められた。また、白内障術後 1 週目～5 週目における中心窩網膜厚の平均値は、ネパフェナク 0.1%群がフルオロメトロン 0.1%群より薄く、術後 2 週目

注) 三宅謙作, 増田寛次郎, 白土城照, 大鹿哲郎, 江口甲一郎, 星兵仁 他. ジクロフェナク点眼液の白内障手術後の嚢胞様黄斑浮腫の抑制効果. 日本眼科学会雑誌. 1998;102(8):522-30.

及び5週目で有意な差が認められた。

表 1.8.1-5 CME の発症率 (ITT)

	合計 <sup>a)</sup>	CME の発症率		両側 95%信頼区間	
		例数	%	下限	上限
ネパフェナク 0.1%	28	4	14.3	1.3	27.2
フルオロメトロン 0.1%	27	22	81.5	66.8	96.1

$\chi^2$  検定 p<0.0001

a) : 4 症例が欠測

表 1.8.1-6 三宅分類による CME の重症度別の分布 (ITT)

	合計 <sup>a)</sup>	0°		I°		II°		III°	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	28	24	85.7	0	0.0	4	14.3	0	0.0
フルオロメトロン 0.1%	27	5	18.5	6	22.2	11	40.7	5	18.5

Wilcoxon の順位和検定 p<0.0001

a) : 4 症例が欠測

表 1.8.1-7 中心窩網膜厚 (ITT)

(単位 :  $\mu\text{m}$ )

		ベースライン	術後 1 週目	術後 2 週目	術後 5 週目
ネパフェナク 0.1%	例数	29	30	30	30
	最小二乗平均	188.0	190.4	191.2	194.3
	95%信頼区間下限	180.0	177.7	178.5	181.6
	95%信頼区間上限	196.0	203.1	203.9	206.9
フルオロメトロン 0.1%	例数	25	29	29	29
	最小二乗平均	190.6	193.0	211.7	220.1
	95%信頼区間下限	183.9	180.1	198.8	207.2
	95%信頼区間上限	197.2	205.9	224.6	233.0
差	最小二乗平均	-2.6	-2.6	-20.5	-25.9
	95%信頼区間下限	-12.9	-20.7	-38.6	-44.0
	95%信頼区間上限	7.8	15.5	-2.4	-7.8
	p 値	0.6216	0.7788	0.0266	0.0055

反復測定分散分析

ベースラインの p 値 : 対応のない t 検定

p 値 : 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果 : p=0.0447 治療と来院日の交互作用 : p=0.0081

#### 4) 抗炎症薬の使用実態に関する調査

##### (a) 調査方法

NSAIDs 点眼剤、ステロイド点眼剤等の使用実態については計 23 施設に調査対象とした。

アンケート用のフォームを作成し、白内障手術、硝子体手術、緑内障手術（レーザー手術を含む）、YAG レーザーによる後発白内障手術、PRK、LASIK などのレーザーによる屈折矯正術等の眼手術施行前後に使用される NSAIDs 点眼剤、ステロイド点眼剤、鎮痛剤の使用の有無等に関する情報を収集した。

**(b) 調査結果**

術後炎症の治療を必要とする内眼手術における NSAIDs 点眼剤及びステロイド点眼剤の基本的な使い分けは、「白内障手術を伴わない単独の眼手術に対してはステロイド点眼剤を使用し、白内障手術単独又は白内障手術を同時に施行する場合にはステロイド点眼剤と NSAIDs 点眼剤を併用する」に要約される。従来、術後炎症に対してはステロイド点眼剤が使用されてきたが、ジクロフェナクナトリウム点眼液が白内障手術後の重要な合併症とされる嚢胞様黄斑浮腫（CME）の発症防止効果を有することが示されてから、白内障手術に関しては、ステロイド点眼剤に加え、NSAIDs 点眼剤が使用されるようになった経緯があり<sup>参考文献1)</sup>、白内障手術後の NSAIDs 点眼剤（ジクロフェナクナトリウム）の使用は、白内障診療ガイドラインの術後管理の項でも推奨されている<sup>参考文献2)</sup>。

一方で、白内障手術を伴わない単独の内眼手術に対して NSAIDs 点眼単独投与又は NSAIDs 点眼剤とステロイド点眼剤の併用を行っている施設も認められた。

NSAIDs 経口剤は手術後、特に手術時間が長く、侵襲も大きな硝子体手術後の眼痛の治療を目的として、眼部の刺激症状（腫れや疼痛）が強くあらわれた場合に処方される屯用の薬剤である。

**a) 白内障手術**

NSAIDs 点眼は、超音波乳化吸引術（PEA）及び囊外摘出術（ECCE）の際にすべての施設において用いられており、ステロイドを一切使用せずに NSAIDs 点眼のみを行っている施設も認められた（PEA：23 施設中 4 施設、ECCE：19 施設中 1 施設）。これらの施設以外では、ステロイド点眼、ステロイド結膜下注射のいずれか又は両者が行われていた。NSAIDs 点眼とステロイド（点眼及び結膜下注射）の使用実態を表 1.8.1-8 に示す。

表 1.8.1-8 白内障手術における抗炎症薬の使用実態

	PEA (23 施設)	ECCE (19 施設)
NSAIDs 点眼	4 (17.4%)	1 (5.3%)
NSAIDs 点眼+ステロイド点眼+ステロイド結膜下注射	10 (43.5%)	10 (52.6%)
NSAIDs 点眼+ステロイド点眼	7 (30.4%)	7 (36.8%)
NSAIDs 点眼+ステロイド結膜下注射	2 (8.7%)	1 (5.3%)

この結果から、ステロイド結膜下注射を併用している施設もみられたが、23 施設中 17 施設で NSAIDs 点眼とステロイド点眼の併用が行われており、白内障手術後の炎症に対して核となる療法は NSAIDs 点眼とステロイド点眼の併用であることが確認された。

NSAIDs 点眼薬の投与期間は最短 10 日間、最長 180 日間であったが、60～90 日間の点眼を行う施設がもっとも多かった。一方、ステロイド点眼薬の投与期間は最短 3 日間、最長 90 日間であり、

30 日間がもっとも多かった。これらのことから、術直後の炎症治療に NSAIDs 点眼薬とステロイドの 2 剤を用い、遅発性の CME 発症防止に NSAIDs 点眼薬を用いている実態が示された。

術後の鎮痛を目的として NSAIDs 経口剤を処方している施設は 23 施設中 5 施設であった。そのうちの 3 施設における使用法は、屯用であった。

#### b) 硝子体手術

硝子体手術は、疾患ごとに治療部位がやや異なることから、「黄斑上膜、黄斑浮腫、黄斑円孔」、「網膜剥離」、「増殖硝子体網膜症（PVR）、増殖糖尿病網膜症（PDR）」の 3 種類について調査し、さらに硝子体手術単独と硝子体手術に白内障手術を同時に実施する場合（硝子体トリプル手術）に分けて調査を行った。硝子体手術におけるステロイドの投与法は、点眼のほか、眼軟膏、硝子体内注入、結膜下注射、テノン嚢下注射が存在するが、眼軟膏は点眼として扱った。また、硝子体手術では、白内障手術と異なり、ステロイド点眼が使用されないケースはなかったため、NSAIDs 点眼とステロイド点眼に焦点を当てた。

同一施設内の硝子体手術後に使用する NSAIDs 点眼とステロイド点眼の使い分けは、疾患によらずほぼ同一であったため、疾患ごとの集計は省略し、硝子体手術として記載した。硝子体手術単独の場合、抗炎症薬の使用法は NSAIDs 点眼とステロイド点眼の併用及びステロイド点眼のみの 2 通りに分類され、これらの療法を実施している施設数は拮抗していた（NSAIDs 点眼とステロイド点眼の併用：19 施設中 10 施設、ステロイド点眼のみ：19 施設中 9 施設）。硝子体トリプル手術の場合においては、すべての施設で NSAIDs 点眼とステロイド点眼の併用が行われていた。硝子体手術における抗炎症薬の使用実態を表 1.8.1-9 に示す。

硝子体手術における NSAIDs 点眼とステロイド点眼の投与期間は白内障手術の場合と同様であり、NSAIDs 点眼で 60～90 日間、ステロイド点眼で 30 日間がもっとも多かった。

硝子体手術は白内障手術よりも侵襲が大きく、眼痛の発現がより多いためか、屯用を含めて 19 施設中 7 施設で術後に NSAIDs 経口を処方しており、NSAIDs 経口を処方する施設数は白内障手術の場合よりも多かった。

表 1.8.1-9 硝子体手術における抗炎症薬の使用実態

	硝子体手術単独 (19 施設)	硝子体トリプル 手術 (19 施設)
ステロイド点眼	9 (47.4%)	0 (0.0%)
NSAIDs 点眼+ステロイド点眼	10 (52.6%)	19 (100%)

#### c) 硝子体手術と網膜光凝固術の同時手術

網膜光凝固術は、糖尿病網膜症や網膜裂孔などの眼底疾患において病変部を凝固させ、疾患の進行を停止させるために行われるもので、硝子体手術と同時に進行することが多い。調査の結果、硝子体手術単独、硝子体トリプル手術ともに、網膜光凝固術を同時に行った場合においても、各施設の抗炎症薬の使用法に変更はなかった。

## d) 緑内障手術

緑内障手術は緑内障の病態ごとに術式が異なり、大別すると観血的手術とレーザー手術に分類される。アンケートでは、緑内障診療ガイドライン（第2版）<sup>参考文献3)</sup>に記載され、比較的良好に行われている観血的手術の周辺虹彩切開術、房水流出路再建術及び濾過手術について、レーザー手術ではレーザー虹彩切開術、レーザー隅角形成術及び毛様体光凝固術について調査を行った。観血的手術では白内障手術との同時手術（緑内障トリプル手術）も行われているため、緑内障トリプル手術施行時の抗炎症薬の使用法の変更の有無及びその内容についても調査した。

## 観血的手術（周辺虹彩切開術、房水流出路再建術、濾過手術）

手術ごとの抗炎症薬の使用実態を表 1.8.1-10 に示す。緑内障の観血的手術のいずれかと白内障手術との同時手術の場合、緑内障トリプル手術を行っている 18 施設であり、そのうちの 1 施設はステロイド点眼のみを行っていたのに対し、17 施設は NSAIDs 点眼とステロイド点眼の併用を行っていた。一方、緑内障の観血的手術単独の場合、ステロイド点眼を行っている施設がもっとも多く、次いで NSAIDs 点眼とステロイド点眼の併用が多かった。わずかであったが、NSAIDs 点眼のみを行っている施設も認められた。

投与期間は白内障手術、硝子体手術と同様に、NSAIDs 点眼薬では 60～90 日間、ステロイド点眼薬では 30 日間がもっとも多かった。

鎮痛を目的とした NSAIDs 経口を行っている施設は 3 施設であった。

表 1.8.1-10 緑内障の観血的手術における抗炎症薬の使用実態

	周辺虹彩切開術 (16 施設)	房水流出路 再建術 (16 施設)	濾過手術 (17 施設)	緑内障トリプル手 術 (18 施設)
NSAIDs 点眼	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
NSAID 点眼+ ステロイド点眼	5 (31.3%)	6 (37.5%)	7 (41.2%)	17 (94.4%)
ステロイド点眼	10 (62.5%)	9 (56.3%)	10 (58.8%)	1 (5.6%)

## レーザー手術

手術ごとの抗炎症薬の使用実態を表 1.8.1-11 に示す。緑内障診療ガイドライン（第2版）<sup>参考文献3)</sup>では、炎症の程度によってはステロイドを投与するとの記載があり、実際ステロイド点眼を行っている施設がもっとも多かった。次いで NSAIDs 点眼とステロイド点眼の併用が多く、NSAIDs 点眼のみを行っている施設も認められた。毛様体光凝固を除き、レーザー手術に対して抗炎症薬を使用しない施設も 1 施設認められた。

NSAIDs 点眼の投与期間は 4～120 日間と施設によって大きく異なった。ステロイド点眼薬の投与期間は 2～30 日間であり、7 日間がもっとも多かった。

鎮痛を目的とした NSAIDs 経口を行っている施設はなかった。

表 1.8.1-11 緑内障のレーザー手術における抗炎症薬の使用実態

	虹彩切開術 (17 施設)	線維柱帯形成術 (14 施設)	隅角形成術 (14 施設)	毛様体光凝固術 (10 施設)
NSAIDs 点眼	2 (11.8%)	3 (21.4%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)
NSAID 点眼+ ステロイド点眼	5 (29.4%)	3 (21.4%)	4 (28.5%)	3 (30.0%)
ステロイド点眼	9 (52.9%)	6 (42.9%)	7 (50.0%)	7 (70.0%)
未使用	1 (5.9%)	2 (14.2%)	2 (14.2%)	0 (0.0%)

## e) 後発白内障手術

後発白内障手術はレーザー手術の一種である。このレーザー手術は 23 施設すべてで実施されており、1 施設を除くすべての施設で術後に抗炎症薬が使用されていた。

後発白内障手術における抗炎症薬の使用実態を表 1.8.1-12 に示す。他のレーザー手術と異なり、後発白内障手術でもっとも多く使用されている抗炎症薬は NSAIDs 点眼であり、次いでステロイド点眼が多かった。

NSAIDs 点眼の投与期間は 5～30 日間で 7 日間がもっとも多く、ステロイド点眼の投与期間は 2～14 日間で、NSAIDs 同様 7 日間がもっとも多く、後発白内障手術に関しては NSAIDs 点眼とステロイド点眼の投与期間はほぼ同様であることが示された。

NSAIDs 経口については、1 施設が患者の希望によって処方する方法をとっていた。

表 1.8.1-12 後発白内障手術における抗炎症薬の使用実態

	後発白内障手術 (23 施設)
NSAIDs 点眼	13 (56.5%)
NSAIDs 点眼+ステロイド点眼	1 (4.3%)
ステロイド点眼	8 (34.8%)
未使用	1 (4.3%)

## f) レーザー屈折矯正術

レーザー屈折矯正術については、レーザー屈折矯正角膜切除術 (PRK)、レーザー角膜内切削形成術 (LASIK) 及びその他のレーザー屈折矯正術における抗炎症薬の使用実態について調査した。

レーザー屈折矯正術における抗炎症薬の使用実態を表 1.8.1-13 に示す。レーザー屈折矯正術においてもっとも多く使用されている抗炎症薬はステロイド点眼であり、いずれの手術においても 50%を超えていた。NSAIDs 点眼とステロイド点眼の併用及び NSAIDs 点眼も使用されていた。

NSAIDs 点眼の投与期間は 1～30 日間であり、ステロイド点眼は 7～180 日間であった。今回調査を行った施設においてレーザー屈折矯正術を行っている施設は少なく、各抗炎症薬の投与期間に一定の傾向を見出すことは困難であるが、今回得られた結果では NSAIDs 点眼は 14 日間、ステロイド点眼は 7～21 日間が多かった。

NSAIDs 経口を使用している施設はなかった。

表 1.8.1-13 レーザー屈折矯正術における抗炎症薬の使用実態

	PRK (5 施設)	LASIK (8 施設)	その他 (4 施設)
NSAIDs 点眼	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (25.0%)
NSAIDs 点眼+ステロイド点眼	2 (40.0%)	2 (25.0%)	1 (25.0%)
ステロイド点眼	3 (60.0%)	5 (62.5%)	2 (50.0%)

### (c) 調査結果の医療現場への一般化

23 施設を対象としたアンケート結果から、施設によって眼手術時に使用される抗炎症薬の組み合わせに若干の相違が認められたが、基本的にはステロイド点眼が消炎治療の核となり、白内障診療ガイドライン<sup>参考文献 2)</sup>に示されているように、白内障手術単独又は白内障手術を含めた同時手術の場合には消炎及び CME の発症防止を目的として NSAIDs 点眼が加えられていることが確認された。また、白内障手術を含まない内眼手術においても NSAIDs 点眼はステロイド点眼と併用されており、レーザー手術では NSAIDs 点眼が単剤で用いられるケースも少なくないことが判明した。

アンケート調査を行った施設の多くは、眼手術のために近隣の医療機関から紹介されて来院する患者も多く、地域の眼科治療において中核的な役割を担っている施設である。また、23 施設中 11 施設は日本眼科学会専門医制度研修施設であり、日本眼科学会専門医の養成に関わる役割を担っている施設である。これらのことから、アンケートの対象とした施設で行われている眼手術や術後管理の一環である術後炎症に対する措置の内容は、日本眼科学会で認知され、かつ医学的に妥当なものであると考えられる。よって、アンケート結果から得られた抗炎症薬の使用実態は、国内の医療現場全体へ一般化できうるものであると判断した。

### (d) 症例数の少ない眼手術について

アンケートの項目に含めなかった眼手術については、NSAIDs 点眼剤、ステロイド点眼剤の使用の有無に関する情報を、協力の得られた施設で聞き取り調査により収集した。厚生労働省編集の平成 19 年社会医療診療行為別調査をもとに作成した表 1.8.1-14 及び表 1.8.1-15 にその結果及び手術件数を示した。

平成 19 年社会医療診療行為別調査では、眼手術を「涙道」、「眼瞼」、「結膜」、「眼窩、涙腺」、「眼球、眼筋」、「角膜、強膜」、「ぶどう膜」、「眼房、網膜」、「水晶体、硝子体」の 9 カテゴリーに大別している。調査の結果、術後に抗炎症薬が使用されるカテゴリーは「眼窩、涙腺」を除く

8 カテゴリーであった。ステロイド点眼はこれら 8 カテゴリーすべてで、NSAIDs 点眼は「眼瞼」、「眼球、眼筋」、「角膜、強膜」、「ぶどう膜」、「眼房、網膜」、「水晶体、硝子体」の 6 カテゴリーで使用されていた。

この調査結果から抗炎症薬を使用する眼手術の種類及び使用法の傾向を読み取るまでに至らず、抗炎症薬を適用させる眼手術の種類や抗炎症薬の使用法は各施設の裁量によるところが大きいと推測された。文献調査を試みたが、白内障手術以外の眼手術に伴う炎症に対する抗炎症薬の標準的な使用法に関する情報を得ることはできなかった。しかしながら、ステロイド点眼はほとんどの眼手術で、NSAIDs 点眼も白内障手術以外の多くの眼手術で使用されていることが確認された。

表 1.8.1-14 「涙道」、「眼瞼」、「結膜」、「眼窩・涙腺」、「眼球・眼筋」各部の手術に使用される抗炎症薬（1/2）

	件数*	宮田眼科病院		東京都健康長寿医療センター病院		杉田眼科		
		197765	ステロイド*	NSAIDs	ステロイド*	NSAIDs	ステロイド*	NSAIDs
<b>(涙道)</b>								
涙点, 涙小管形成術	1160	○	×					
涙嚢切開術	99	○	×					
涙点プラグ挿入術	717							
先天性鼻涙管閉塞開放術	1966							
涙管チューブ挿入術	254	○	×					
涙嚢摘出術	-	○	×					
涙嚢鼻腔吻合術	228	○	×					
涙嚢瘻管閉鎖術	-							
涙小管形成手術	20	○	×					
<b>(眼瞼)</b>								
瞼縁縫合術(瞼板縫合術を含む)	-	○	×					
麦粒腫切開術	9070							
眼瞼膿瘍切開術	-							
外眥切開術	-							
睫毛電気分解術(毛根破壊)	288							
兔眼矯正術	-	○	×					
マイボーム腺梗塞摘出術, マイボーム腺切開術	12129	○	×					
霰粒腫摘出術	6164	○	×					
瞼板切除術(巨大霰粒腫摘出)	915	○	×					
眼瞼結膜腫瘍手術	40	○	×	○	○			
眼瞼結膜悪性腫瘍手術	-	○	×	×	○			
眼瞼内反症手術	1533	○	×	×	○			
眼瞼外反症手術	-	○	×					
眼瞼下垂症手術 眼瞼挙筋前転法	2323	○	×	×	○	○	×	
眼瞼下垂症手術 筋膜移植法	95	○	×			○	×	
眼瞼下垂症手術 その他のもの	1024	○	×	×	○	○	×	
<b>(結膜)</b>								
結膜縫合術	45	○	×					
結膜結石除去術 少数のもの(1眼瞼ごと)	12922							
結膜結石除去術 多数のもの	3747							
結膜下異物除去術	278							
結膜嚢形成手術 部分形成	112	○	×					
結膜嚢形成手術 皮膚及び結膜の形成	-							
結膜嚢形成手術 全部形成(皮膚又は粘膜の移植を含む)	-							
内眥形成術	92							
翼状片手術(弁の移植を要するもの)	1524	○	×	○	×	○	×	
結膜腫瘍冷凍凝固術	-	○	×					
結膜腫瘍摘出術	2	○	×					
結膜肉芽腫摘除術	202	○	×					

\*:平成19年社会医療診療行為別調査から引用  
 ○:使用、×:未使用、-:手術未実施、空欄:不明

表 1.8.1-14 「涙道」、「眼瞼」、「結膜」、「眼窩・涙腺」、「眼球・眼筋」各部の手術に使用される抗炎症薬 (2/2)

	件数*	宮田眼科病院		東京都健康長寿医療センター病院		杉田眼科	
		197765	ステロイド*	NSAIDs	ステロイド*	NSAIDs	ステロイド*
(眼窩, 涙腺)							
眼窩膿瘍切開術	-						
眼窩骨折観血の手術(眼窩フローアウト骨折手術を含む)	-						
眼窩骨折整復術	-						
眼窩内異物除去術(表在性)	-						
眼窩内異物除去術(深在性) 視神経周囲, 眼窩尖端	-						
眼窩内異物除去術(深在性) その他	-						
眼窩内容除去術	-						
眼窩内腫瘍摘出術(表在性)	43						
眼窩内腫瘍摘出術(深在性)	-						
眼窩悪性腫瘍手術	-						
眼窩縁形成手術(骨移植によるもの)	-						
(眼球, 眼筋)							
眼球内容除去術	-						
眼球摘出術	-			○	○		
斜視手術 前転法	2	○	×	○	○		
斜視手術 後転法	229	○	×	○	○		
斜視手術 前転法及び後転法の併施	230	○	×	○	○		
斜視手術 斜筋手術	25	○	×	○	○		
斜視手術 直筋の前後転法及び斜筋手術の併施	-	○	×				
義眼台包埋術	-						
眼筋移動術	3	○	×				
眼球摘出及び組織又は義眼台充填術	-						

\*:平成19年社会医療診療行為別調査から引用  
 ○:使用、×:未使用、-:手術未実施、空欄:不明

表 1.8.1-15 「角膜・強膜」、「ぶどう膜」、「眼房・網膜」、「水晶体・硝子体」各部の手術に使用される抗炎症薬 (1/4)

	件数*	宮田眼科病院		東京都健康長寿医療センター病院		杉田眼科		
		197765	ステロイド*	NSAIDs	ステロイド*	NSAIDs	ステロイド*	NSAIDs
<b>(角膜, 強膜)</b>								
角膜・強膜縫合術	544	○	×					
角膜新生血管手術(冷凍凝固術を含む)	360							
顕微鏡下角膜抜糸術	559	○	×					
角膜潰瘍搔爬術, 角膜潰瘍焼灼術	4710							
角膜切開術	-	○	×					
角膜・強膜異物除去術	20746	○	×					
角膜切除術	-	○	×					
強角膜瘻孔閉鎖術	-	○	×					
角膜潰瘍結膜被覆術	-	○	×					
角膜表層除去併用結膜被覆術	-	○	×					
角膜移植術	45	○	×					
強膜移植術	-	○	×					
角膜形成手術	-	○	×					
<b>(ぶどう膜)</b>								
虹彩腫瘍切除術	-							
毛様体腫瘍切除術, 脈絡膜腫瘍切除術	-							
緑内障手術 虹彩切除術【周辺虹彩切除術】	8	○	×	○	×	-	-	
緑内障手術 流出路再建術, 濾過手術【房水流出路再建術、濾過手術】	1724	○	×	○	×	-	-	
虹彩整復・瞳孔形成術	74	○	×					
虹彩光凝固術【レーザー虹彩切開術】	2473	○	×	○	×	×	○	
毛様体光凝固術【毛様体光凝固術】	45	○	×	-	-	-	-	
毛様体冷凍凝固術	-	○	×	○	○			
隅角光凝固術【レーザー繊維柱帯形成術、レーザー隅角形成術】	740	○	×	○	×	×	○	
<b>(眼房, 網膜)</b>								
前房, 虹彩内異物除去術	92	○	×					
網膜復位術【硝子体手術】	754	○	×	○	○	-	-	
網膜光凝固術 通常のもの【硝子体手術】	12345	○	×	○	○	-	-	
網膜光凝固術 その他特殊なもの【硝子体手術】	9810	○	×	○	○	-	-	
網膜冷凍凝固術【硝子体手術】	360	○	×	○	○	-	-	
黄斑下手術	94	○	×					
<b>(水晶体, 硝子体)</b>								
硝子体注入・吸引術【硝子体手術】	402	○	×	○	○	-	-	
硝子体切除術【硝子体手術】	219	○	×	○	○	-	-	
硝子体茎頭顕微鏡下離断術 網膜付着組織を含むもの【硝子体手術】	4348	○	×	○	○	-	-	
硝子体茎頭顕微鏡下離断術 その他のもの【硝子体手術】	371	○	×	○	○	-	-	
増殖性硝子体網膜症手術【硝子体手術】	1646	○	×	○	○	-	-	
水晶体再建術 眼内レンズを挿入する場合【超音波乳化吸引術、ECCE】	57894	○	○	○	○	×	○	
水晶体再建術 眼内レンズを挿入しない場合【超音波乳化吸引術、ECCE】	274	○	○	○	○	×	○	
後発白内障手術【後発白内障手術】	19608	○	×	×	○	×	○	
硝子体置換術【硝子体手術】	37	○	×	○	○	-	-	

\*:平成19年社会医療診療行為別調査から引用

【】:アンケートで聞き取りを行った術式

○:使用、×:未使用、-:手術未実施、空欄:不明

表 1.8.1-15 「角膜・強膜」、「ぶどう膜」、「眼房・網膜」、「水晶体・硝子体」各部の手術に使用される抗炎症薬 (2/4)

	件数*	伊野田眼科 クリニック		遠谷眼科		菊川眼科		
		197765	ステロイド <sup>§</sup>	NSAIDs	ステロイド <sup>§</sup>	NSAIDs	ステロイド <sup>§</sup>	NSAIDs
<b>(角膜, 強膜)</b>								
角膜・強膜縫合術	544			○	○	○	×	
角膜新生血管手術(冷凍凝固術を含む)	360							
顕微鏡下角膜抜糸術	559							
角膜潰瘍搔爬術, 角膜潰瘍焼灼術	4710							
角膜切開術	-							
角膜・強膜異物除去術	20746					○	×	
角膜切除術	-							
強角膜瘻孔閉鎖術	-							
角膜潰瘍結膜被覆術	-							
角膜表層除去併用結膜被覆術	-							
角膜移植術	45					○	×	
強膜移植術	-							
角膜形成手術	-							
<b>(ぶどう膜)</b>								
虹彩腫瘍切除術	-							
毛様体腫瘍切除術, 脈絡膜腫瘍切除術	-							
緑内障手術 虹彩切除術【周辺虹彩切除術】	8	-	-	○	×	○	×	
緑内障手術 流出路再建術, 濾過手術【房水流出路再建術、濾過手術】	1724	○	×	○	×	-	-	
虹彩整復・瞳孔形成術	74							
虹彩光凝固術【レーザー虹彩切開術】	2473	○	×	○	○	×	○	
毛様体光凝固術【毛様体光凝固術】	45	-	-	-	-	-	-	
毛様体冷凍凝固術	-							
隅角光凝固術【レーザー繊維柱帯形成術、レーザー隅角形成術】	740	○	×	○	○	×	○	
<b>(眼房, 網膜)</b>								
前房, 虹彩内異物除去術	92	○	×			○	×	
網膜復位術【硝子体手術】	754	○	×	○	○	○	×	
網膜光凝固術 通常のもの【硝子体手術】	12345	○	×	○	○	○	×	
網膜光凝固術 その他特殊なもの【硝子体手術】	9810	○	×	○	○	○	×	
網膜冷凍凝固術【硝子体手術】	360	○	×	○	○	○	×	
黄斑下手術	94							
<b>(水晶体, 硝子体)</b>								
硝子体注入・吸引術【硝子体手術】	402	○	×	○	○	○	×	
硝子体切除術【硝子体手術】	219	○	×	○	○	○	×	
硝子体茎頭顕微鏡下離断術 網膜付着組織を含むもの【硝子体手術】	4348	○	×	○	○	○	×	
硝子体茎頭顕微鏡下離断術 その他のもの【硝子体手術】	371	○	×	○	○	○	×	
増殖性硝子体網膜症手術【硝子体手術】	1646	○	×	○	○	○	×	
水晶体再建術 眼内レンズを挿入する場合【超音波乳化吸引術、ECCE】	57894	○	○	○	○	○	○	
水晶体再建術 眼内レンズを挿入しない場合【超音波乳化吸引術、ECCE】	274	○	○	○	○	○	○	
後発白内障手術【後発白内障手術】	19608	○	×	×	○	×	○	
硝子体置換術【硝子体手術】	37	○	×	○	○	○	×	

\*:平成19年社会医療診療行為別調査から引用

【】:アンケートで聞き取りを行った術式

○:使用、×:未使用、-:手術未実施、空欄:不明

表 1.8.1-15 「角膜・強膜」、「ぶどう膜」、「眼房・網膜」、「水晶体・硝子体」各部の手術に使用される抗炎症薬 (3/4)

	件数*	大橋眼科		中島眼科クリニック		むらまつ眼科医院	
		197765	ステロイド*	NSAIDs	ステロイド*	NSAIDs	ステロイド*
<b>(角膜, 強膜)</b>							
角膜・強膜縫合術	544			○	○	○	○
角膜新生血管手術(冷凍凝固術を含む)	360						
顕微鏡下角膜抜糸術	559			○	○	○	×
角膜潰瘍搔爬術, 角膜潰瘍焼灼術	4710			○	×		
角膜切開術	-						
角膜・強膜異物除去術	20746			×	○		
角膜切除術	-						
強角膜瘻孔閉鎖術	-						
角膜潰瘍結膜被覆術	-						
角膜表層除去併用結膜被覆術	-						
角膜移植術	45						
強膜移植術	-						
角膜形成手術	-						
<b>(ぶどう膜)</b>							
虹彩腫瘍切除術	-						
毛様体腫瘍切除術, 脈絡膜腫瘍切除術	-						
緑内障手術 虹彩切除術【周辺虹彩切除術】	8	○	×	-	-	-	-
緑内障手術 流出路再建術, 濾過手術【房水流出路再建術、濾過手術】	1724	-	-	-	-	-	-
虹彩整復・瞳孔形成術	74	○	○				
虹彩光凝固術【レーザー虹彩切開術】	2473	○	○	○	×	-	-
毛様体光凝固術【毛様体光凝固術】	45	-	-	-	-	-	-
毛様体冷凍凝固術	-						
隅角光凝固術【レーザー繊維柱帯形成術、レーザー隅角形成術】	740	-	-	○	×	×	○
<b>(眼房, 網膜)</b>							
前房, 虹彩内異物除去術	92	○	○	○	×		
網膜復位術【硝子体手術】	754	○	○	-	-	-	-
網膜光凝固術 通常のもの【硝子体手術】	12345	○	○	-	-	-	-
網膜光凝固術 その他特殊なもの【硝子体手術】	9810	○	○	-	-	-	-
網膜冷凍凝固術【硝子体手術】	360	○	○	-	-	-	-
黄斑下手術	94						
<b>(水晶体, 硝子体)</b>							
硝子体注入・吸引術【硝子体手術】	402	○	○	-	-	-	-
硝子体切除術【硝子体手術】	219	○	○	-	-	-	-
硝子体茎頭顕微鏡下離断術 網膜付着組織を含むもの【硝子体手術】	4348	○	○	-	-	-	-
硝子体茎頭顕微鏡下離断術 その他のもの【硝子体手術】	371	○	○	-	-	-	-
増殖性硝子体網膜症手術【硝子体手術】	1646	○	○	-	-	-	-
水晶体再建術 眼内レンズを挿入する場合【超音波乳化吸引術、ECCE】	57894	○	○	○	○	○	○
水晶体再建術 眼内レンズを挿入しない場合【超音波乳化吸引術、ECCE】	274	○	○	○	○	○	○
後発白内障手術【後発白内障手術】	19608	×	○	○	×	×	○
硝子体置換術【硝子体手術】	37	○	○	-	-	-	-

\*:平成19年社会医療診療行為別調査から引用

【】:アンケートで聞き取りを行った術式

○:使用、×:未使用、-:手術未実施、空欄:不明

表 1.8.1-15 「角膜・強膜」、「ぶどう膜」、「眼房・網膜」、「水晶体・硝子体」各部の手術に使用される抗炎症薬 (4/4)

	件数*	眼科三宅病院	
		ステロイド*	NSAIDs
(角膜, 強膜)	197765		
角膜・強膜縫合術	544		
角膜新生血管手術(冷凍凝固術を含む)	360		
顕微鏡下角膜抜糸術	559		
角膜潰瘍掻爬術, 角膜潰瘍焼灼術	4710		
角膜切開術	-		
角膜・強膜異物除去術	20746		
角膜切除術	-		
強角膜瘻孔閉鎖術	-		
角膜潰瘍結膜被覆術	-		
角膜表層除去併用結膜被覆術	-		
角膜移植術	45	○	×
強膜移植術	-		
角膜形成手術	-		
(ぶどう膜)			
虹彩腫瘍切除術	-		
毛様体腫瘍切除術, 脈絡膜腫瘍切除術	-		
緑内障手術 虹彩切除術【周辺虹彩切除術】	8	○	○
緑内障手術 流出路再建術, 濾過手術【房水流出路再建術、濾過手術】	1724	○	○
虹彩整復・瞳孔形成術	74		
虹彩光凝固術【レーザー虹彩切開術】	2473	○	○
毛様体光凝固術【毛様体光凝固術】	45	○	○
毛様体冷凍凝固術	-		
隅角光凝固術【レーザー繊維柱帯形成術、レーザー隅角形成術】	740	○	○
(眼房, 網膜)			
前房, 虹彩内異物除去術	92		
網膜復位術【硝子体手術】	754	○	○
網膜光凝固術 通常のもの【硝子体手術】	12345	○	○
網膜光凝固術 その他特殊なもの【硝子体手術】	9810	○	○
網膜冷凍凝固術【硝子体手術】	360	○	○
黄斑下手術	94		
(水晶体, 硝子体)			
硝子体注入・吸引術【硝子体手術】	402	○	○
硝子体切除術【硝子体手術】	219	○	○
硝子体茎顕微鏡下離断術 網膜付着組織を含むもの【硝子体手術】	4348	○	○
硝子体茎顕微鏡下離断術 その他のもの【硝子体手術】	371	○	○
増殖性硝子体網膜症手術【硝子体手術】	1646	○	○
水晶体再建術 眼内レンズを挿入する場合【超音波乳化吸引術、ECCE】	57894	○	○
水晶体再建術 眼内レンズを挿入しない場合【超音波乳化吸引術、ECCE】	274	○	○
後発白内障手術【後発白内障手術】	19608	×	○
硝子体置換術【硝子体手術】	37	○	○

\*:平成19年社会医療診療行為別調査から引用

【】:アンケートで聞き取りを行った術式

○:使用、×:未使用、-:手術未実施、空欄:不明

## 5) 本剤の眼手術における必要性

国内試験において対象とした内眼手術のうちの白内障手術及び硝子体手術並びにレーザー手術における炎症の程度及びアンケート調査で得られた術後に使用される抗炎症薬を表 1.8.1-16 に示す。内眼手術、レーザー手術ともに、術後炎症対策として、副腎皮質ステロイド剤（ステロイド）や NSAIDs が使用されている。NSAIDs 経口剤は、内眼手術において術後の眼部の腫れや疼痛が強い場合や患者が痛みを訴えた場合に用いられることがある。

内眼手術における NSAIDs 点眼とステロイド点眼の使い分けは、眼手術の種類によって異なる。白内障手術単独又は白内障手術を含めた同時手術の場合、ほぼ 100%NSAIDs 点眼が使用されている。これは、NSAIDs 点眼に術直後の炎症を抑える作用があるのに加え、術後合併症のひとつである CME の発症防止作用を有することが明らかになっているためである<sup>参考文献 1) 参考文献 2)</sup>。CME は、視力低下を引き起こす可能性のある臨床上重要な術後合併症であり、その発症予防は医学的に重要である。白内障診療ガイドライン<sup>参考文献 2)</sup> は、術後炎症の発生防止にステロイドを、また、術後炎症及び CME の発生予防に NSAIDs の一種であるジクロフェナクナトリウムの使用を推奨しており、医療現場ではガイドラインに示された療法が実践されていることが確認された。白内障以外の代表的な内眼手術である硝子体手術及び緑内障手術を単独で行う場合、ステロイド点眼の単独投与が汎用されているが、一部の緑内障手術（周辺虹彩切開術、房水流出路再建術）に対して NSAIDs 点眼を単独で用いている施設も認められた。

レーザー手術も内眼手術と同様に抗炎症薬の使用法は手術の種類によって異なる。緑内障に対するレーザー手術後の炎症に対しては、通常ステロイド点眼の単独投与又は NSAIDs 点眼とステロイド点眼の併用が行われており、少ないながら NSAIDs 点眼の単独投与も行われている。緑内障のレーザー手術後に現れる術後炎症に関し、緑内障診療ガイドライン（第 2 版）<sup>参考文献 3)</sup> は炎症の程度によってはステロイドの使用を推奨しているが、医療現場ではステロイド点眼のほか NSAIDs 点眼も行われていることが確認された。後発白内障のレーザー治療であるレーザー後囊切開術は、レーザー手術の中でも侵襲の程度は小さいが、術後に抗炎症薬を用いている施設は多い。もっとも使用されている抗炎症薬は、緑内障のレーザー手術と異なり、NSAIDs 点眼の単独投与であった。次いでステロイド点眼が多かった。

前述のように、アンケート調査の結果、同時手術を含む白内障手術及び後発白内障に対するレーザー後囊切開術では NSAIDs 点眼が術後炎症対策の中核となっており、他の眼手術ではステロイド点眼が中心となっていることが確認された。また、白内障手術を含めない眼手術においても NSAIDs 点眼とステロイド点眼の併用が比較的多く行われていることが判明したが、両者の投与期間をみると、白内障手術を含む同時手術と同様に、ステロイド点眼を 30 日間程度、NSAIDs 点眼を 60~90 日間使用していることから、白内障手術以外の手術においても、NSAIDs 点眼に CME の発症予防を期待していると考えられた。これらのことから、NSAIDs 点眼、ステロイド点眼ともに、術後炎症対策に欠かせない薬剤であると考えられる。

ステロイド点眼は切れ味が良く、高い抗炎症作用を有していることから、単独の眼手術においては NSAIDs 点眼よりも使用される機会が多いが、ステロイド緑内障や感染症の誘発が問題になることもあり<sup>参考文献 4)</sup>、安全性上の問題を有している。

一方、NSAIDs 点眼は、ステロイド点眼に比べて抗炎症作用は弱いと言われているものの、軽度から中等度の術後炎症に対してはステロイド点眼に遜色のない消炎効果を発揮し<sup>参考文献5)参考文献6)</sup>、また、前述のステロイド点眼にみられる安全性上の懸念はない。また、NSAIDs 点眼（ジクロフェナクナトリウム）は、白内障手術後の CME の発症防止に有効であるというエビデンスが得られており、ステロイド点眼にない大きな利点を有する。

本剤の開発にあたっては、白内障手術に伴う術後炎症だけでなく、白内障手術以外の内眼手術に伴う術後炎症に対する有効性及び CME の発症防止効果についても検討した。白内障手術以外の眼手術に伴う術後炎症に対する有効性については C-07\* 試験にて治癒率を指標に検討した。その結果、本剤は、白内障手術と同程度以上の侵襲をもたらす内眼手術に対しても治癒率 79.3% (46/58) と高い有効性を示した。また、白内障手術後の CME の発症防止については C-08\* 試験にて検討し、その結果、対照薬のフルオロメトロン 0.1%群の CME 発症率が 81.5% (22/27) であったのに対し、ネパフェナク 0.1%群の CME 発症率は 14.3% (4/28) とフルオロメトロン 0.1%群に比べて有意に低く ( $p<0.0001$ )、ネパフェナク 0.1%が CME の発症防止に有効であることが示唆されている。

以上より、術後の炎症が強い又は強く現れる可能性が高いなどステロイド点眼を使用せざるを得ない場合を除き、本剤は、ステロイド点眼に代わることのできる有用な薬剤であると考えられる。

表 1.8.1-16 主な眼手術における抗炎症薬の使用実態

主な手術の種類（術後炎症の程度*）	点眼			NSAIDs 経口	薬剤の使用法
	NSAIDs 単剤	ステロイド 単剤	NSAIDs ステロイド 併用		
内眼手術	白内障手術 (軽度～中等度)	○	○	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイド点眼と NSAIDs 点眼の併用が行われる。白内障診療ガイドラインにおいても、両薬剤の使用が推奨されている。</li> <li>NSAIDs 経口は、眼部の刺激症状（腫れや疼痛）が強く現れた場合に使用されることがあるが、屯用である。</li> </ul>
	硝子体手術 (軽度～重度)	×	○	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイド点眼の単剤投与又は併用が行われる。</li> <li>NSAIDs 経口は、眼部の刺激症状（腫れや疼痛）が強く現れた場合に使用されることがあるが、屯用である。</li> </ul>
レーザー手術	レーザー虹彩切開術 (軽度～中等度)	○	○	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイド点眼、NSAIDs 点眼及びステロイド点眼と NSAIDs 点眼の併用のいずれかが行われる。</li> </ul>
	レーザー線維柱帯形成術 (軽微～軽度)	○	○	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイド点眼、NSAIDs 点眼及びステロイド点眼と NSAIDs 点眼の併用のいずれかが行われる。</li> </ul>
	レーザー後嚢切開術 (軽微)	○	○	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイド点眼又は NSAIDs 点眼が行われるが、これらの抗炎症薬を処方しないケースも認められる。</li> </ul>

\*：医学専門家の臨床経験による判定

○：使用、×：未使用、△：屯用

## 6) 効能・効果の眼手術への一般化について

眼手術による侵襲の程度を評価するための標準的な基準はないため、各手術による侵襲及び炎症の程度を一概に比較すること、及び治験で実施していない眼手術への本剤の適用については具体的な根拠をもって説明することは困難であると考え。主な眼手術による侵襲の程度は表 1.8.1-16 に示したとおりであるが、当該表に含めた眼手術以外の眼手術による侵襲の程度に関する情報を得ることはできなかった。

前述のとおり、各眼手術の侵襲の程度等に関する情報は得られないため、外挿可能性について根拠をもって説明することは困難である。

既存の術後炎症を効能・効果にもつ NSAIDs 点眼薬やステロイド点眼薬は、もつとも件数が多く、かつ炎症に関する知見が豊富な白内障手術を対象とした治験で得られた有効性及び安全性の成績をもとに承認を受け、医療現場では白内障手術以外のエビデンスの得られていない眼手術による炎症に対して汎用されているが、有効性又は安全性上の問題は発生していない。このことから、白内障手術を対象として得られた有効性及び安全性に関する評価結果は、他の眼手術にも適用可能であると推測される。しかしながら、当社では白内障手術以外の比較的件数の多い内眼手術（硝子体手術、線維柱体切除術）及びレーザー手術を対象とした C-07\* 試験を実施し、本剤が白内障手術以外の内眼手術及びレーザー手術によって引きこされる炎症に対しても有効であり、かつ安全性上も問題のないことが示唆された。

本剤も現在汎用されている NSAIDs 点眼薬及びステロイド点眼薬同様、個々の眼手術による炎症に対する成績は得られていないものの、代表的な内眼手術及びレーザー手術を対象とした治験を実施し、白内障手術を対象とした臨床試験で得られた濃度及び点眼回数が他の内眼手術及びレーザー手術による炎症に対しても有効であり、安全性上も問題のないことが示唆されている。以上のことから、今回申請した本剤の用法・用量は、治験で対象とした内眼手術及びレーザー手術以外の眼手術に対しても外挿可能であると考えられる。

### (3) まとめ

以上より、ネパフェナク点眼液 0.1%の眼手術における術後炎症及び眼痛に対する効果が確認されたが、外眼部手術を対象とする本剤の臨床試験は実施されていないこと、「眼痛」は術後炎症の主な徴候の一つであり「術後炎症」に包含されると考えられたため、効能・効果を「内眼部手術における術後炎症」と設定した。

## 1.8.2 「用法・用量」案、及び設定根拠

### (1) 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) 設定根拠

ネパフェナク点眼液 0.1%の用法・用量は、以下の非臨床試験、安定性試験及び臨床試験の成績から設定した。

#### 1) 米国における点眼液濃度の推定

ウサギの炎症モデルを用いた非臨床試験において、炎症に対する点眼液濃度の検討を行った。その結果、ネパフェナク点眼液はプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 産生を阻害し、また濃度依存的に血管透過性（タンパク滲出）は抑制され、その作用は 0.03%以上でプラトーに達した。(2.6.2.2)

一方、臨床試験で用いられた 0.1%～0.5%濃度の点眼液は加速試験において、含量が 90%を下回り安定性に問題が認められた。0.1%濃度の点眼液は、加速試験及び長期保存試験において、製剤の安定性が確認された。(2.3.P.2.2.1)

白内障手術患者を対象とした C-11\* 試験 (5.3.5.1.1) 及び C-09\* 試験 (5.3.5.1.2) で点眼液濃度の検討を行った。セルスコア、フレアスコア及び炎症スコアの変化量は経時的に減少し、プラセボ群と比較して有意な差が認められた。しかし、各濃度群間でのセルスコア、フレアスコア及び炎症スコアの変化量に差は認められなかった (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2)。

以上の非臨床試験及び臨床試験の結果より、ネパフェナク点眼液の 0.1%～0.5%までの有効性は確認されたが、各濃度間での用量反応性に統計学的な差が認められなかったため、安定性を確認した濃度のうち、最も低い 0.1%濃度が臨床推奨用量（濃度）であると考えた。

#### 2) 手術前日からの点眼について

手術前日から点眼を開始し、シクロオキシゲナーゼの作用を阻害することで、術中術後の炎症性のプロスタグランジンの合成を阻害することができる。また、非ステロイド性抗炎症剤を術前から点眼することで、術後1日目のフレア値の上昇を軽減できることが報告されている<sup>参考文献7)</sup>。

以上のことから、本剤の点眼は手術の前日から行うこととした。

#### 3) 米国における点眼回数の推定

ウサギを用いた角膜穿孔モデルにより、炎症効果の持続時間について検討を行った。ネパフェナク点眼液 0.1%は点眼 15 分後より炎症の抑制効果を示し、点眼 8 時間後でも約 50%の抑制率を示した。また、ウサギにネパフェナク点眼液 0.1%を単回点眼し、虹彩・毛様体中の PGE<sub>2</sub> 産生抑制作用を検討した結果、6 時間にわたり PGE<sub>2</sub> 産生を有意に抑制した。(2.6.2.2.2)

白内障手術患者を対象とした C-10\* 試験で 1 回、2 回、3 回群を設け、ネパフェナク点眼液 0.1%の至適点眼回数の検討を行った。各来院日における無効率を表 1.8.2-1 に示す。ネパフェナク点眼液 0.1%の各点眼回数群はプラセボ群と比較して術後 14 日目における無効率が高く有意な差が認められた。

められた。また、いずれの評価時点においても1日1回群及び2回群と比較して、1日3回点眼群の無効率が最も低かった。各来院日における治癒率を表 1.8.2-2 に示す。術後14日目における治癒率についても1日3回群は高かった。

以上のことから、本剤の臨床推奨用法は1日3回であると考えた。

表 1.8.2-1 C-10\* 試験 各来院日における無効率（ITT）

		合計	無効率		LSMeans p-value	J-T p-value
			例数	%		
術後1日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	8	16.7	0.7575	0.5582
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	9	18.0	0.8974	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	8	14.3	0.5010	
	プラセボ	58	11	19.0		
術後3日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	11	22.9	0.0582	0.0122
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	12	24.0	0.0758	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	10	17.9	0.0080	
	プラセボ	58	23	39.7		
術後7日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	12	25.0	0.0008	0.0001
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	14	28.0	0.0029	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	11	19.6	<0.0001	
	プラセボ	58	32	55.2		
術後14日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	12	25.0	<0.0001	<0.0001
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	15	30.0	0.0009	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	11	19.6	<0.0001	
	プラセボ	58	35	60.3		

反復測定ロジスティック回帰分析：治療の主効果  $p=0.0026$ 、治療と来院日の交互作用  $p=0.0011$

LSMeans p-value：ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較（SAS GENMOD Procedure）

J-T p-value：Jonckheere-Terpstra 検定

表 1.8.2-2 C-10\* 試験 各来院日における治癒率（ITT）

		合計	治癒率		LSMeans p-value	J-T p-value
			例数	%		
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	1	2.1	0.7517	0.0741
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	0	0.0	1.0000	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	3	5.4	0.5850	
	プラセボ	58	0	0.0		
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	3	6.3	0.4627	0.0159
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	1	2.0	0.9610	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	8	14.3	0.0602	
	プラセボ	58	1	1.7		
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	8	16.7	0.4166	0.0106
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	7	14.0	0.6247	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	17	30.4	0.0144	
	プラセボ	58	6	10.3		
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	23	47.9	0.0083	0.0132
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	23	46.0	0.0133	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	26	46.4	0.0092	
	プラセボ	58	13	22.4		

反復測定ロジスティック回帰分析：治療の主効果  $p=0.0128$ 、治療と来院日の交互作用  $p=0.6567$

LSMeans p-value：ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較（SAS GENMOD Procedure）

J-T p-value：Jonckheere-Terpstra 検定

#### 4) 手術日の 4 回点眼の検討

ウサギを用いた非臨床試験（2.6.2.2.1、2.6.2.3）でネパフェナク点眼液 0.1%を単回点眼した後の虹彩・毛様体内のシクロオキシゲナーゼ阻害作用及び  $PGE_2$  産生抑制作用を検討した。その結果、いずれに対しても 60 分以内にその作用は最大に達した。また、術前に 1 回追加点眼することで、点眼液の薬効作用が最大に達したときに手術を行うことができ、効果的であると考えたため手術日は 4 回点眼することとした。

#### 5) 米国における用法・用量の検証

用量設定（C-11\*、C-09\*）及び用法設定（C-10\*）の検討により、0.1%濃度、1 日 3 回を手術前日から点眼し、手術当日のみ 4 回点眼することが本剤の臨床推奨用法・用量であると推定されたことから、白内障患者を対象にプラセボ点眼液を対照薬として用いた試験として C-12\* 試験を実施した。各来院日における治癒率、無痛率、セルスコア、フレアスコア及び無効率を表 1.8.2-3、表 1.8.2-4、表 1.8.2-5、表 1.8.2-6 及び表 1.8.2-7 に示す。ネパフェナク 0.1%群の治癒率及び無痛率は、術後の全ての来院日においてプラセボ群との間に有意な差が認められた。また、術後のセルスコア、フレアスコアの推移及び各来院日における無効率にも有意な差が認められた。

以上のように「1 日 3 回、手術の前日から点眼を開始し、手術当日は 4 回点眼する」の用法・用量における術後炎症及び眼痛についてプラセボ点眼液に対する優越性が検証された。

表 1.8.2-3 C-12\* 試験 各来院日における治癒率（ITT）

	合計 <sup>a)</sup>	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	243	1	0.4	16	6.6	72	29.6	152	62.6
プラセボ	233	0	0.0	7	3.0	7	3.0	40	17.2
p 値	-	p=0.0050		p=0.0012		p<0.0001		p<0.0001	

非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 治療の主効果 p=0.0038

a)：無効中止例を含む

表 1.8.2-4 C-12\* 試験 無痛率（ITT）

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	243	202	83.1	221	90.9	217	89.3	226	93.0
プラセボ	233	97	41.6	108	46.4	103	44.2	105	45.1
p 値	-	p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001	

非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 治療の主効果 p<0.0001

表 1.8.2-5 C-12\* 試験 セルスコア（ITT）

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.0	1.6	1.3	1.0	0.6
	標準偏差	0.0	0.6	0.8	0.9	1.0
	例数	243	243	243	243	243
プラセボ	平均値	0.0	1.9	2.0	2.1	2.0
	標準偏差	0.0	0.8	1.0	1.0	1.2
	例数	233	233	233	233	233
p 値		N/A	p=0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

ベースラインの p 値：対応のない t 検定

ベースライン以外の p 値：来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

反復測定分散分析 治療の主効果 p<0.0001

表 1.8.2-6 C-12\* 試験 フレアスコア（ITT）

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.0	0.8	0.6	0.3	0.2
	標準偏差	0.0	0.5	0.6	0.5	0.5
	例数	243	243	243	243	243
プラセボ	平均値	0.0	1.1	1.2	1.2	1.1
	標準偏差	0.0	0.8	0.9	0.9	1.0
	例数	233	233	233	233	233
p 値		N/A	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

ベースラインの p 値：対応のない t 検定

ベースライン以外の p 値：来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

反復測定分散分析 治療の主効果 p<0.0001

表 1.8.2-7 C-12\* 試験 無効率 (ITT)

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	243	11	4.5	15	6.2	19	7.8	20	8.2
プラセボ	233	52	22.3	100	42.9	133	57.1	142	60.9
p 値	-	p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001	

非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 治療の主効果 p<0.0001

## 6) 国内における用法・用量の設定

米国で実施された薬物動態試験及び臨床試験結果より、国内においても点眼液濃度を 0.1%とし、1 日 3 回、手術前日から点眼を開始し、手術当日は 4 回点眼することが本剤の臨床推奨用量であると予想された。そこで、国内においてもプラセボ点眼液を対照とした用法・用量の検証試験 (C-05\*) を行った。

白内障手術患者を対象とした C-05\* 試験では、治癒率及び眼無痛率を主要な評価項目として評価を行った。各来院日における治癒率及び眼無痛率を表 1.8.2-8 及び表 1.8.2-9 に示す。治癒率は、術後 7 日目以降にプラセボ群との間で有意な差が認められた。術後 14 日目の治癒率は、ネパフェナク 0.1%群が 71.4% (75/105)、プラセボ群が 28.6% (30/105) であった。眼無痛率についても有意な差が認められ、ネパフェナク 0.1%群が 96.2% (102/106)、プラセボ群が 67.6% (71/105) であった。

白内障手術以外の眼科手術 (C-07\*) に対しても、術後炎症及び眼痛に対する効果を確認するため、内眼手術及びレーザー手術患者を対象に有効性の検討をした。治癒率及び眼無痛率を表 1.8.2-10 及び表 1.8.2-11 に示す。内眼手術に対する治癒率は 79.3% (46/58)、レーザー手術に対する治癒率は 92.5% (49/53) であった。眼無痛率は、内眼手術 86.2% (50/58)、レーザー手術 96.2% (51/53) であった。

以上の結果より、内眼手術及びレーザー手術に対しても高い治癒率及び眼無痛率が得られたことから、白内障手術以外の眼科手術による術後炎症及び眼痛に対しても、白内障手術時の用法・用量と同様であると考えられた。

表 1.8.2-8 C-05\* 試験 各来院日における治癒率 (ITT)

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	105 <sup>a)</sup>	2	1.9	22	21.0	53	50.5	75	71.4
プラセボ	105	2	1.9	16	15.2	20	19.0	30	28.6
p 値		1.0000		0.2822		<0.0001		<0.0001	

p 値： $\chi^2$  検定 (術後 1 日目は Fisher の正確な検定)

a) : 症例番号 1109 は欠測

表 1.8.2-9 C-05\* 試験 眼無痛率（ITT）

	合計	眼無痛率	
		例数	%
ネバフェナク 0.1%	106	102	96.2
プラセボ	105	71	67.6

$\chi^2$  検定：p<0.0001

表 1.8.2-10 C-07\* 試験 内眼手術及びレーザー手術における治癒率（ITT）

手術分類	合計	治癒率		95%両側信頼区間	
		例数	%	下限	上限
内眼手術	58	46	79.3	68.9	89.7
レーザー手術	53	49	92.5	85.3	99.6

表 1.8.2-11 C-07\* 試験 内眼手術及びレーザー手術における眼無痛率（ITT）

手術分類	合計	眼無痛率		95%両側信頼区間	
		例数	%	下限	上限
内眼手術	58	50	86.2	77.3	95.1
レーザー手術	53	51	96.2	91.1	100.0

### 7) 手術前日からの点眼の有効性

海外及び国内で実施された臨床試験の治癒率を表 1.8.2-12 及び表 1.8.2-13 に示す。また海外及び国内で実施された臨床試験の眼無痛率を表 1.8.2-14 及び表 1.8.2-15 に示す。米国で開発初期に行われた 2 試験（C-11\*、C-09\*）は術後 1 日目から点眼を開始し、それ以降に実施された試験（C-10\*、C-12\*、C-14\*、C-13\*）は手術前日から点眼が開始された。術後点眼で実施した試験の治癒率は低く、期待されたものではなかった。そこで、米国では手術前日から点眼を開始することで手術時に高い眼内薬物濃度を得ることができ、さらに、このことによって高い治癒率が得られるであろうという仮説を立てた。C-10\* 試験では、この仮説に従って手術前日から点眼が開始された。その結果、高い治癒率が得られ、手術前日からの点眼は本剤の用法として最適であると思われた。その後実施された C-12\* 試験、C-14\* 試験及び C-13\* 試験においても術前点眼の用法が採用され、高い治癒率が得られた。また、C-10\* 試験以降に実施された試験では、併せて眼痛に対する効果も評価され、全ての試験で高い眼無痛率が得られた。以上の経緯によって米国では、手術前日からの点眼が採用されることとなった。

また、白内障の手術の 1～2 日前から NSAIDs の点眼を開始することを推奨した報告もされている参考文献8)。

海外の C-12\* 試験等によって術前点眼で、高い有効性の結果が得られたことをうけ、国内においても術前点眼の用法で本剤の開発が進められた。C-05\* 試験においては、治癒率及び眼無痛率でプラセボとの有意な差が認められた。さらに、C-06\* 試験では、治癒率においてジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%との非劣性が検証され、眼無痛率に対しては有意な差は認められなかった。白内障以外の眼科手術を対象とした C-07\* 試験においても、高い治癒率及び眼無痛率が得られた。米国と同様に術前から点眼を開始し本剤の高い有効性が確認されたため、国内におい

でも手術の前日からの点眼は有効であると考えられた。

表 1.8.2-12 海外及び国内で実施された臨床試験の治癒率

試験番号	投与群	点眼回数	評価日	治癒率		p 値 <sup>a)</sup>	2 群間の差の CI	非劣性マージン	用法	
				例数	%					
C-11* ITT	ネパフェナク 0.1%	4 回/日	14 日目	23/70	32.9	— <sup>e)</sup>			術後 1 日目から術後 14 日目まで	
	プラセボ			13/72	18.1					
C-09* ITT	ネパフェナク 0.1%	4 回/日	14 日目	6/40	15.0	— <sup>e)</sup>				
	プラセボ			3/39	7.7					
C-10* ITT	ネパフェナク 0.1%	1 回/日	14 日目	23/48	47.9	0.0083 <sup>b)</sup>			C-10* C-12* C-05* C-06*	
	ネパフェナク 0.1%	2 回/日		23/50	46.0	0.0133 <sup>b)</sup>				
	ネパフェナク 0.1%	3 回/日		26/56	46.4	0.0092 <sup>b)</sup>				
	プラセボ	1、2、3 回/日		13/58	22.4					
C-12* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	152/243	62.6	<0.0001 <sup>c)</sup>			手術前日から術後 14 日目まで	
	プラセボ			40/233	17.2					
C-13* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	58/76	76.3				C-14*	
	ketorolac0.5%			50/73	68.5					0.2851 <sup>d)</sup>
	プラセボ			45/76	59.2					0.0241 <sup>d)</sup>
C-14* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	53/123	43.1	0.2610 <sup>d)</sup>			手術前日から最長術後 28 日目まで	
	ketorolac0.4%	4 回/日		44/122	36.1					
C-05* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	75/105	71.4	<0.0001 <sup>d)</sup>			C-13*	
	プラセボ			30/105	28.6					
C-06* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	187/226	82.7	0.5736 <sup>d)</sup>	-5.1~9.1	-15%	手術前日から術後 21 日目まで	
	ジクロフェナク 0.1%			184/228	80.7					

a) : p 値は、各ネパフェナク点眼液群と対照薬群の検定

b) : 反復測定ロジスティック回帰 (SAS GENMOD Procedure) による来院日毎の群間比較

c) : Fisher の正確な検定

d) :  $\chi^2$  検定

e) : 2 群間の検定は行われていない

表 1.8.2-13 国内で実施された白内障以外の眼科手術の治癒率

試験番号	手術	投与群/ 点眼回数	評価日	合計 <sup>a)</sup>	治癒率		95%両側信頼区間		用法
					例数 <sup>a)</sup>	%	下限	上限	
C-07* ITT	内眼手術	ネパフェナク 0.1% 3 回/日	28 日目	58	46	79.3	68.9	89.7	手術前日から最長術後 28 日目まで
	レーザー手術			53	49	92.5	85.3	99.6	
	合計			111	95	85.6	79.1	92.1	

a) : 術後 14 日目又は 21 日目に治癒のため早期完了となった症例も含まれる。

表 1.8.2-14 海外及び国内で実施された臨床試験の眼無痛率

試験番号	投与群	点眼回数	評価日	眼無痛率		p 値	用法	
				例数	%			
C-10* ITT	ネパフェナク 0.1%	1 回/日	14 日目	30/48	62.5	0.0880 <sup>b)</sup>	C-10* C-12* C-05* C-06* 手術前日から 術後 14 日目 まで	
	ネパフェナク 0.1%	2 回/日		35/50	70.0	0.0004 <sup>b)</sup>		
	ネパフェナク 0.1%	3 回/日		43/56	76.8	<0.0001 <sup>b)</sup>		
	プラセボ	1、2、3 回/日		23/58	39.7			
C-12* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	226/243	93.0 <sup>a)</sup>	<0.0001 <sup>c)</sup>	手術前日から 術後 14 日目 まで	
	プラセボ			105/233	45.1 <sup>a)</sup>			
C-13* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	28 日目	71/76	93.4 <sup>a)</sup>	0.0033 <sup>d)e)</sup>	C-14* 手術前日から 最長術後 28 日目 まで	
	ketorolac 0.5%			66/73	90.4 <sup>a)</sup>			0.4997 <sup>d)f)</sup>
	プラセボ			58/76	76.3 <sup>a)</sup>			
C-14* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	28 日目	102/114	89.5 <sup>a)</sup>	0.9116 <sup>d)</sup>	手術前日から 最長術後 28 日目 まで	
	ketorolac 0.4%	4 回/日		107/119	89.9 <sup>a)</sup>			
C-05* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	102/106	96.2	<0.0001 <sup>d)</sup>	C-13* 手術前日から 術後 21 日目 まで	
	プラセボ			71/105	67.6			
C-06* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	223/226	98.7	1.0000 <sup>b)</sup>	手術前日から 術後 21 日目 まで	
	ジクロフェナク 0.1%			223/227	98.2			

- a) : 試験終了時における無痛率
- b) : Fisher の正確な検定
- c) : 非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較
- d) :  $\chi^2$  検定
- e) : ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較
- f) : ネパフェナク 0.1%群と ketorolac 0.5%群の比較

表 1.8.2-15 国内で実施された白内障以外の眼科手術の眼無痛率

試験番号	手術	投与群/ 点眼回数	評価日	合計 <sup>a)</sup>	眼無痛率		95%両側信頼区間		用法
					例数 <sup>a)</sup>	%	下限	上限	
C-07* ITT	内眼手術	ネパフェナク 0.1% 3 回/日	28 日目	58	50	86.2	77.3	95.1	手術前日から 最長術後 28 日 目まで
	レーザー手術			53	51	96.2	91.1	100.0	
	合計			111	101	91.0	85.7	96.3	

- a) : 術後 14 日目又は 21 日目に治癒のため早期完了となった症例も含まれる。

### 8) 手術日の 4 回点眼の有効性

海外及び国内で実施された臨床試験の治癒率を表 1.8.2-16 及び表 1.8.2-17 に示す。また海外及び国内で実施された臨床試験の眼無痛率を表 1.8.2-18 及び表 1.8.2-19 に示す。米国では C-10\* 試験以降、1 日 3 回の点眼を基本として開発が進められた。但し、臨床試験においては 1 日 3 回の用法に加え、手術直前に 1 回の追加点眼を行った。これは、白内障手術が早朝に行われる場合、手術当日に本剤が 1 度も点眼されることなく手術が行われることが懸念された為であった。これを避けるためにプロトコールでは、術前に追加点眼を設定し、最低 1 回の点眼を義務づけることとした。術前の追加点眼は、手術時の薬剤の作用を確実にするために行われたものであった。米国では本剤の薬効に対しては 1 日 3 回の点眼で十分であると考えており、臨床試験で行った術前の追加点眼は、特に有効性等のデータに基づいて設定されたものではない。そのため添付文書の記載は、「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。」となった。

国内では、海外で実施された臨床試験の結果を基に開発が計画された。特に C-10\* 試験 (CTD

5.3.5.1.3) 及び C-12\* 試験 (CTD 5.3.5.1.4) において、ネパフェナク 0.1%群の治癒率及び無痛率で高い効果が示され、さらにプラセボ群に対して有意な差が認められたことから、国内でも手術日の4回点眼を採用した。C-05\* 試験 (CTD 5.3.5.1.5) においても、海外試験と同様に治癒率及び無痛率で高い効果が示され、プラセボ群に対しても有意な差が認められた。さらに C-06\* 試験では、治癒率においてジクロフェナク 0.1%点眼液に対する非劣性が検証された。白内障以外の眼科手術を対象とした C-07\* 試験においても、高い治癒率及び眼無痛率が得られた。このことから国内においても、手術日の4回点眼は有効であると思われた。

また C-05\* 試験では手術当日の点眼は原則4回とした。手術前及び手術後は必ず点眼することとし、残りの2回については特に点眼の時期を規定しなかった。眼科手術では術直後に治験薬と抗菌薬を点眼し、その後眼部は眼帯によって覆われる。眼帯は翌日の診察まではずさることはないため、実際に C-05\* 試験のほとんどの症例は術前3回、術後1回の点眼となった。これをもとに C-06\* 試験と C-07\* 試験では手術当日の点眼は4回とし、その内訳を術前3回、術後1回とした。以上のことにより、本剤の日本における臨床試験の用法は実際にはすべて同様であった。

このように本剤の臨床試験において、実際にはほとんどの症例が術前3回、術後1回の点眼であったことや、類薬であるジクロフェナク点眼液の手術当日の用法・用量は明確な記載となっていることから、本剤についても手術当日の用法・用量を「手術日は術前3回、術後1回点眼する。」と明確に記載することとした。

表 1.8.2-16 海外及び国内で実施された臨床試験の治癒率

試験番号	投与群	点眼回数	評価日	治癒率		p 値 <sup>a)</sup>	2 群間の差の CI	非劣性マージン	
				例数	%				
C-10* ITT	ネパフェナク 0.1%	1 回/日	14 日目	23/48	47.9	0.0083 <sup>b)</sup>			
	ネパフェナク 0.1%	2 回/日		23/50	46.0				0.0133 <sup>b)</sup>
	ネパフェナク 0.1%	3 回/日		26/56	46.4				
	プラセボ	1,2,3 回/日		13/58	22.4				
C-12* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	152/243	62.6	<0.0001 <sup>c)</sup>			
	プラセボ			40/233	17.2				
C-13* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	58/76	76.3				
	ketorolac0.5%			50/73	68.5				0.2851 <sup>d)</sup>
	プラセボ			45/76	59.2				
C-14* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	53/123	43.1				
	ketorolac0.4%	4 回/日		44/122	36.1				0.2610 <sup>d)</sup>
C-05* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	75/105	71.4	<0.0001 <sup>d)</sup>			
	プラセボ			30/105	28.6				
C-06* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	187/226	82.7	0.5736 <sup>d)</sup>	-5.1-9.1	-15%	
	ジクロフェナク 0.1%			184/228	80.7				

a) : p 値は、各ネパフェナク点眼液群と対照薬群の検定

b) : 反復測定ロジスティック回帰 (SAS GENMOD Procedure) による来院日毎の群間比較

c) : Fisher の正確な検定

d) :  $\chi^2$  検定

表 1.8.2-17 国内で実施された白内障以外の眼科手術の治癒率

試験番号	手術	投与群/ 点眼回数	評価日	合計 <sup>a)</sup>	治癒率		95%両側信頼区間	
					例数 <sup>a)</sup>	%	下限	上限
C-07* ITT	内眼手術	ネパフェナク	28 日目	58	46	79.3	68.9	89.7
	レーザー手術	0.1%		53	49	92.5	85.3	99.6
	合計	3 回/日		111	95	85.6	79.1	92.1

a) : 術後 14 日目又は 21 日目に治癒のため早期完了となった症例も含まれる。

表 1.8.2-18 海外及び国内で実施された臨床試験の眼無痛率

試験番号	投与群	点眼回数	評価日	眼無痛率		p 値
				例数	%	
C-10* ITT	ネパフェナク 0.1%	1 回/日	14 日目	30/48	62.5	0.0880 <sup>b)</sup>
	ネパフェナク 0.1%	2 回/日		35/50	70.0	0.0004 <sup>b)</sup>
	ネパフェナク 0.1%	3 回/日		43/56	76.8	<0.0001 <sup>b)</sup>
	プラセボ	1、2、3 回/日		23/58	39.7	
C-12* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	226/243	93.0 <sup>a)</sup>	<0.0001 <sup>c)</sup>
	プラセボ			105/233	45.1 <sup>a)</sup>	
C-13* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	28 日目	71/76	93.4 <sup>a)</sup>	0.0033 <sup>d)e)</sup>
	ketorolac 0.5%			66/73	90.4 <sup>a)</sup>	0.4997 <sup>d)f)</sup>
	プラセボ			58/76	76.3 <sup>a)</sup>	
C-14* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	28 日目	102/114	89.5 <sup>a)</sup>	0.9116 <sup>d)</sup>
	ketorolac 0.4%	4 回/日		107/119	89.9 <sup>a)</sup>	
C-05* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	102/106	96.2	<0.0001 <sup>d)</sup>
	プラセボ			71/105	67.6	
C-06* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	223/226	98.7	1.0000 <sup>b)</sup>
	ジクロフェナク 0.1%			223/227	98.2	

a) : 試験終了時における無痛率

b) : Fisher の正確な検定

c) : 非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較

d) :  $\chi^2$  検定

e) : ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

f) : ネパフェナク 0.1%群と ketorolac 0.5%群の比較

表 1.8.2-19 国内で実施された白内障以外の眼科手術の眼無痛率

試験番号	手術	投与群/ 点眼回数	評価日	合計 <sup>a)</sup>	眼無痛率		95%両側信頼区間	
					例数 <sup>a)</sup>	%	下限	上限
C-07* ITT	内眼手術	ネパフェナク	28 日目	58	50	86.2	77.3	95.1
	レーザー手術	0.1%		53	51	96.2	91.1	100.0
	合計	3 回/日		111	101	91.0	85.7	96.3

a) : 術後 14 日目又は 21 日目に治癒のため早期完了となった症例も含まれる。

## 9) 用法・用量の眼手術への一般化について

眼手術の種類によって侵襲や炎症の程度は異なり、白内障手術による炎症に対する用法・用量をすべての眼手術に対して適用可能か否かについては、本剤の開発当初から模索していた。既存の「術後炎症」を効能・効果にもつステロイド点眼薬及び NSAIDs 点眼薬に関する調査や今回実施したアンケート結果（表 1.8.1-16）から、これらは主に白内障手術を対象とした治験で術後炎症に対する有効性及び安全性が評価され、承認後は他の眼手術による炎症に対して広く使用されていることが示された。よって、白内障手術による炎症に対する有効性及び安全性が確認された

用法・用量を他の眼手術に対して適用することは可能であると考えられた。

以下に既存の抗炎症薬の各種眼手術における使用実態及び本剤の治験結果等をまとめた。これらのことから、本剤の申請用法・用量を他の眼手術へも一般化することは可能であると考えられた。

- ・ 既存の点眼用抗炎症薬は、基本的に眼手術の種類によって濃度や 1 日当たりの点眼回数などの用法・用量が変更されることはなく、医療現場においては、通常、眼手術の種類に応じて投与期間を調整している。本剤の場合であっても、同様の方法で各眼手術に対応することが可能であると考えられる。なお、C-07\* 試験の実実施計画ではこの点を考慮して投与期間を柔軟にし、治癒までの期間に応じて、最短で術後 2 週間目まで、最長で術後 4 週間目まで点眼することとした。試験の結果、本剤は、内眼手術に比べて侵襲の小さいレーザー手術に対しても高い有効性を示し、安全性についても問題のないことが確認されている。
- ・ C-07\* 試験の結果、本剤は白内障手術のみならず白内障手術に比べて侵襲の大きいとされている硝子体手術による炎症及び侵襲の小さなレーザー手術に対して有効かつ安全に使用できることが示されている。また、安定性試験の結果、本剤 0.1%を下回る濃度の製剤については安定性が確保できないことが判明しており、白内障手術に伴う術後炎症及び眼痛に対して至適濃度とされた 0.1%を下回る濃度製剤を白内障手術よりも侵襲の小さいレーザー手術用に開発することは困難であると考えられた。

### (3) まとめ

以上より、ネパフェナク点眼液 0.1%の用法・用量を「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。」と設定することは妥当であると判断した。

1.8.3 「使用上の注意」案、及び設定根拠

使用上の注意（案）		設定根拠									
<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>		本剤の成分に対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る。類薬の添付文書を参考に設定した。									
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>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恐れがある。]</p> <p>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。</p> <p>3. 相互作用 <b>【併用注意】（併用に注意すること）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>		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。	海外における添付文書を参考に設定した。			
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。									
<p>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。</p> <p><b>(1)重大な副作用</b> <b>角膜潰瘍、角膜穿孔（頻度不明）</b>：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。</p> <p><b>(2)その他の副作用</b> 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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/ 頻度</th> <th>0.1～1%未満</th> <th>頻度不明<sup>注)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼</td> <td>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</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>過敏症、悪心、皮膚弛緩症</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：海外において認められている副作用のため頻度不明。</p>		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	承認時まで国内で実施した臨床試験を参考に記載した。
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									
		海外における市販後自発報告及び添付文書を参考に設定した。									
		承認時まで国内及び海外で実施した臨床試験を参考に記載した。									

使用上の注意（案）（続き）	設定根拠（続き）
<p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p><b>(1)妊婦</b> 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、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。]</p> <p>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。]</p> <p><b>(2)授乳婦</b> 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。]</p> <p><b>6. 小児等への投与</b> 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）。</p> <p><b>7. 適用上の注意</b></p> <p><b>(1)投与経路</b> 点眼のみに使用すること。</p> <p><b>(2)投与时</b> 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。</p> <p><b>8. その他の注意</b></p> <p>(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。</p> <p>(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持つため、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。</p>	<p>使用経験がなく安全性は確立していないが、妊婦、産婦等に用いられる可能性があるため設定した。</p> <p>海外における添付文書を参考に設定した。</p> <p>使用経験がなく安全性は確立していないが、授乳婦に用いられる可能性があるため設定した。</p> <p>使用経験がなく安全性は確立していないが、小児等に用いられる可能性があるため設定した。</p> <p>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設定した。</p> <p>本剤は懸濁性点眼液であり、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。</p> <p>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設定した。</p> <p>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ため設定した。</p> <p>類薬及び海外における添付文書を参考に設定した。</p> <p>類薬及び海外における添付文書を参考に設定した。</p>

## 参考文献

- 1) 内尾英一. 特集 薬物選択の論点 8.非ステロイド性抗炎症薬 – Non-steroidal anti-inflammatory drugs -. 眼科. 2006;48:223-32.
- 2) 白内障診療ガイドライン . 手術 3.術後管理. 2002.
- 3) 緑内障診療ガイドライン（第2版） . レーザー手術. 2006.
- 4) 柏木賢治. 特集 眼科における薬剤副作用 ステロイド点眼薬の眼科的副作用. あたらしい眼科. 2008; 25:437-42.
- 5) 宮田和典. 非ステロイド性抗炎症薬による白内障手術の術後管理. Ocular Surgery News. 2007;7:1.
- 6) Flach AJ, Jaffe NS, Akers WA. The effect of ketorolac tromethamine in reducing postoperative inflammation: double-mask parallel comparison with dexamethasone. Ann Ophthalmol. 1989;21:407-11.
- 7) Roberts CW. Pretreatment with topical diclofenac sodium to decrease postoperative inflammation. Ophthalmology. 1996;103(4):636-9.
- 8) O'Brien, TP. Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care. Curr Med Res Opin. 2005;21(7):1131-7.

# ネバナック懸濁性点眼液 0.1%

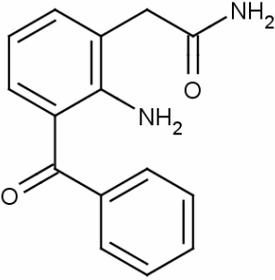
## 1.9 一般的名称に係る文書

日本アルコン株式会社

**1.9 一般的名称に係る文書**

ネパフェナク

医薬品名称調査会において以下のとおり決定され、平成 20 年 9 月 5 日付薬食審査発第 0905002 号により通知された。

JAN	(日本名) ネパフェナク
	(英名) Nepafenac
化学名	(英名) 2-(2-Amino-3-benzoylphenyl)acetamide
構造式及び分子式	 C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

# ネバナック懸濁性点眼液 0.1%

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本アルコン株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	2-amino-3-benzoylbenzeneacetamide (ネパフェナク)					
構造式						
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1日4回点眼する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	市販名：ネバナック懸濁性点眼液 0.1% 原体：ネパフェナク 製剤：1.0 mL 中の含有量 (ネパフェナクとして 1 mg 含有)					
毒性	<b>急性</b>					
	動物種	投与経路		LD <sub>50</sub>		
	マウス ICR	経口		>2000 mg/kg		
	マウス ICR	腹腔内		>1000 mg/kg		
	ラット Sprague-Dawley	経口		>100 mg/kg		
	ラット Sprague-Dawley	腹腔内		>100 mg/kg		
	<b>亜急性</b>					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 <sup>a</sup> (%)	無毒性量 (%)	主な所見
	ウサギ NZW	1 ヶ月	点眼 (角膜切開術時) (右眼)	0, 0.1, 0.3, 1% 1日4回 1回2滴	1% (3.2 mg/日)	試験 14 日目、切開箇所にて軽微な (grade 1) 角膜混濁がシヤム対照群に 3 例、溶媒対照群とネパフェナク 0.1% に各 2 例、ネパフェナク 0.3% に 3 例観察された。
	ウサギ NZW	1 ヶ月	点眼 (両眼)	0, 0.1, 0.3, 1% 1日4回 1回1滴	1% (3.2 mg/日)	特になし
ウサギ NZW	3 ヶ月	点眼 (両眼)	0, 0.1, 0.3, 1% 1日4回 1回1滴	1% (3.2 mg/日)	特になし	
サル Cynomolgus	3 ヶ月	点眼 (右眼)	0, 0.1, 0.3, 1% 1日4回 1回2滴	1% (3.2 mg/日)	特になし	
ラット Sprague-Dawley	2 週間	経口	0, 2.5, 7.5, 25 mg/kg/日	7.5 mg/kg/日	赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値の減少 (25 mg/kg 群)。病理組織所見 (腸管 (空腸) 漿膜炎、腸間膜リンパ系過形成、脾臓と肝臓 EMH や子宮拡張) (雌、高用量群)。	
ラット Sprague-Dawley	3 ヶ月	経口	0, 1, 5, 15 mg/kg/日	1 (♂), 5 (♀) mg/kg/日	体重減少 (10%未満) (雄、中用量及び高用量群)。腎乳頭壊死 (10 例中 2 例) (雌、15 mg/kg/日投与群)。	

ネバナック懸濁性点眼液 0.1% 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	慢性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 <sup>a</sup> (%)	無毒性量 (%)	主な所見
	ウサギ NZW ×NZR	6ヵ月	点眼 (右眼)	0, 0.3, 1, 1.5% 1日3回 1回2滴	1.5% (3.6 mg/日)	特になし
	ウサギ NZW ×NZR	9ヵ月	点眼 (両眼)	0, 0.1, 0.5, 1% 1日4回 1回1滴	1% (3.2 mg/日)	特になし
	ラット Fischer 344	6ヵ月	経口	0, 1, 3, 10 mg/kg/日	10 mg/kg/日	赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値の正常範囲内でのわずかな減少(雄、高用量群)。血液学検査値(アルカリフォスファターゼ、カルシウム)や血液生化学値(網状赤血球、リンパ球)の統計学的有意な変化が散見された。腎臓及び肝臓の絶対重量増加(雌、高用量群)。胸腺重量の統計学的有意な軽量化(雌、低用量及び中用量群)
	<sup>a</sup> 点眼液の1滴あたりの容量は約40 µL					
	副作用発現率	0/484 = 2.1 (%)		臨床検査異常発現件数	6件	
副作用	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数/評価例数		
	アレルギー性結膜炎	2	白血球数増加	1/219		
	眼の異物感	2	ALT増加	1/219		
	眼瞼炎	1	尿中ブドウ糖陽性	2/219		
	結膜炎	1	尿中ウロビリן陽性	1/219		
	眼そう痒症	1	尿中蛋白陽性	1/219		
	眼脂	1				
	角膜炎	1				
	角膜障害	1				
会社	日本アルコン株式会社			製剤：輸入		

# ネバナック懸濁性点眼液 0.1%

## 1.12 添付資料一覧

日本アルコン株式会社

## 第3部 品質に関する文書

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
<b>3.2.S 原薬（ネパフェナク、<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>）</b>				
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1.1	Tests and Specifications for Nepafenac Drug Substance – Japan (RP-01* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1
<b>3.2.P 製剤（ネバナック懸濁性点眼液 0.1%、点眼剤）</b>				
3.2.P.2.1.2	3.2.P.2.1.2.1	AL06515 Preformulation Stability and Solubility Profiles (RP-02* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1
	3.2.P.2.1.2.2	AL06515 Prototype Formulation Development (RP-03* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1
3.2.P.2.2.3	3.2.P.2.2.3.1	Particle Size Distribution of AL-6515 in Nepafenac Eye Drop Suspension (RP-04* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1
	3.2.P.2.2.3.2	Drop Content Uniformity Determination for Nevanac 0.1% LotLN-01* (RP-05* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5.1	Antimicrobial Preservative Effectiveness Evaluation of Nepafenac 0.1% Ophthalmic Suspension (F-01* Lots LN-02* LN-01* and LN-03* (Initial Stability) Based Upon Japanese Pharmacopoeia (RP-06* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1
	3.2.P.2.5.2	Antimicrobial Preservative Effectiveness Evaluation of Nepafenac 0.1% Ophthalmic Suspension (F-01* Lots LN-02* LN-01* LN-03* (156 Week Stability Program) Based Upon Japanese Pharmacopoeia (RP-07* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1
	3.2.P.2.5.3	Validation of a USP/EP/JP Direct Sterility Test for Nepafenac Ophthalmic Suspension, 0.1% (F-01* )(RP-08* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	参考資料	M3 Vol.1
3.2.P.5.2.	3.2.P.5.2.1	Tests and Specifications for Nepafenac 0.1% Ophthalmic Suspension for Japan (RP-09* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5.1	Degradation Pathway Study Results of 0.1% Nepafenac Aqueous Suspension (RP-10* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1
	3.2.P.5.5.2	Nepafenac 0.1% Ophthalmic Suspension European Package Leachate Study (RP-11* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3.1	Stability Data Tables for Nevanac Ophthalmic Suspension 0.1% Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1

	3.2.P.8.3.2	Product Stability of Nevanac® Ophthalmic Suspension 0.1% filled to 5 mL in 8 mL Round Natural Drop-Tainers for Japan (RP-12*) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1
	3.2.P.8.3.3	In-Use Study for Nevenac 0.1% Ophthalmic Suspension Stability Lots LN-02* and LN-01* (RP-13*) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1
	3.2.P.8.3.4	Total Viable Microbial Count of Nepafenac Ophthalmic Suspension, 0.1% (F-01* Lots LN-02* and LN-01* in a Simulated In-Use Test (RP-14*)) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1
<b>3.2.R 各極の要求資料</b>				
3.2.R	3.2.R.1	Nevanac® Ophthalmic Suspension 0.1% – Compatibility With Marketed Ophthalmic Japanese Products and pH Adjustment Study (RP-15*) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M3 Vol.1

### 3.3 参考文献

CTD 番号	識別子	表題	巻
3.3	3.3.1	Toyos R, Kulshreshtha A, Cagle M. A comparison of the settling characteristics for NEVANACTM, AZOPT® and PRED FORTE ophthalmic suspensions. Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2006 April 29 – May 4; Fort Lauderdale, FL	M3 Vol.1

## 第4部 非臨床試験報告書

## 4.2.1 薬理試験

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
<b>4.2.1.1 効力を裏付ける試験</b>				
4.2.1.1	4.2.1.1.1	Gamache, DA et al., Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: I. Assessment of anti-inflammatory efficacy. <i>Inflammation</i> 2000;24(4):357-70.	評価資料	M4 Vol.1
	4.2.1.1.2	PGHS-1 and -2 Cyclooxygenase Inhibition by Nepafenac (AL-6515-01), Amfenac (AL-6295A-02), or Ketorolac (AL-15157A-03) (RP-16* [redacted] 資料)	評価資料	M4 Vol.1
	4.2.1.1.3	PGHS-1 and -2 Inhibition by Amfenac (AL-6295A), Bromfenac (AL-3051A), and Nepafenac(AL-6515), A COX-1 and COX-2 Study (RP-17* [redacted] 資料)	評価資料	M4 Vol.1
	4.2.1.1.4	AL-6515 (AHR-9434): Summary of Preclinical Pharmacology Evaluation (RP-18* Alcon Research, Ltd. 社内資料)	評価資料	M4 Vol.1
	4.2.1.1.5	Kapin MA et al., Inflammation-mediated retinal edema in the rabbit is inhibited by topical nepafenac. <i>Inflammation</i> 2003;27(5):281-91.	評価資料	M4 Vol.1
	4.2.1.1.6	Effects of NSAID-type compounds on the neural activity of corneal nociceptive units: Contract study report from Professor Carlos Belmonte (RP-19* [redacted] 資料)	評価資料	M4 Vol.1
	4.2.1.1.7	Ke T-L et al., Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: II. <i>In Vitro</i> bioactivation and permeation of external ocular barriers. <i>Inflammation</i> 2000;24(4):371-84.	評価資料	M4 Vol.1
	4.2.1.1.8	<i>In Vitro</i> Corneal Drug Penetration of Preserved and Un-preserved Nepafenac Formulations (RP-20* Alcon Research, Ltd. 社内資料)	評価資料	M4 Vol.1
<b>4.2.1.2 副次的薬理試験</b>				
4.2.1.2		該当なし		M4 Vol.1
<b>4.2.1.3 安全性薬理試験</b>				
4.2.1.3	4.2.1.3.1	<i>In Vitro</i> Receptor Binding Profile of the Non-steroidal Anti-inflammatory Agent, AL-6515 (RP-21* [redacted] 社内資料)	参考資料	M4 Vol.1

4.2.1.3.2	AL-6515: Neuopharmacological profile in mice (RP-22* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.1
4.2.1.3.3	AL-6515: Evaluation of proconvulsant potential in a submaximal electroshock assay.(RP-23* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.1
4.2.1.3.4	AL06515: Effect on phenylquinone-induced writhing in mice (RP-24* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.1
4.2.1.3.5	AL06515: Effect of barbiturate-induced sleep time in mice. (RP-25* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.1
4.2.1.3.6	Effect of 50 µg and 500 µg of AL-6515 on corneal reflex in New Zealand albino rabbits following single topical ocular instillation. (RP-26* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	参考資料	M4 Vol.1
4.2.1.3.7	Acute hemodynamic effects of the subcutaneous administration of AL-6515 in the open-chest anesthetized dog.(RP-27* ) 社内資料	参考資料	M4 Vol.1
4.2.1.3.8	Cardiovascular (hemodynamic) and QTc prolongation evaluation of AL-6295A in dogs. (RP-28* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.1
4.2.1.3.9	Effect of AL-6295A on HERG tail current recorded from stably transfected HEK293 cells. (RP-29* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.1
4.2.1.3.10	AL-6515: Effect on airway resistance and dynamic lung compliance in the guinea pig. ( RP-30* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.1
4.2.1.3.11	AL06515: Evaluation of antagonism to acetylcholine, histamine and barium chloride using the isolated guinea pig ileum. (RP-31* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.1
4.2.1.3.12	AL-6515: Gastrointestinal propulsion study in male mice.(RP-32* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.1
4.2.1.3.13	AL-6515: Ulcerogenic study in intact rats. (RP-33* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.1
4.2.1.3.14	AL-6515: Determination of electrolyte concentrations and volume diuresis in rats. (RP-34* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.1

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
<b>4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書</b>				
4.2.2.1	4.2.2.1.1	Validation of an HPLC/MS/MS Method for the Determination of Nepafenac (AL-6515) and Amfenac in Rat Plasma (RP-35* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.2
	4.2.2.1.2	Validation of an HPLC/MS/MS Method for the Determination of Nepafenac (AL-6515) and Amfenac in Rabbit Plasma (RP-36* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.2
	4.2.2.1.3	Validation of an HPLC/MS/MS Method for the Determination of Nepafenac (AL-6515) and Amfenac in Cynomolgus Monkey Plasma (RP-37* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.2
<b>4.2.2.2 吸収</b>				
4.2.2.2	4.2.2.2.1	Pharmacokinetics of Amfenac and Amfenac Amide in Male Rats Following 0.5 mg/kg Intravenous and 3, 10 and 30 mg/kg Oral Doses (RP-38* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.2
	4.2.2.2.2	Pharmacokinetics of Radioactivity in Male Sprague Dawley Rats Following Administration of a Single 0.5 mg/kg Intravenous Dose or a Single 3 mg/kg Oral Dose of <sup>14</sup> C-AL-6515 (RP-39* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.2
	4.2.2.2.3	Plasma Pharmacokinetics of Amfenac and Amfenac Amide in Rabbits Following Intravenous and Topical Ocular Dosing (RP-40* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.2
	4.2.2.2.4	Pharmacokinetics of AL-6515 and Amfenac Following a 0.5 mg/kg Intravenous Dose of AL-6515 and Pharmacokinetics and Metabolism of <sup>14</sup> C-AL-6515 Following a Single 0.5 mg/kg Intravenous Dose to Male Cynomolgus Monkeys (RP-41* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.2
	4.2.2.2.5	Toxicokinetics of Nepafenac and Amfenac in Toxicology Study N-01* : Six-Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of Nepafenac Ophthalmic Suspension in Pigmented Rabbits (RP-42* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.2
	4.2.2.2.6	Toxicokinetics of AL-6515 (Nepafenac) and AL-6295 (Amfenac) in Toxicology Study N-02* : 9-Month Topical Ocular Safety Evaluation of Nepafenac Ophthalmic Suspension in Pigmented Rabbits (RP-43* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.2

	4.2.2.2.7	Toxicokinetics of Nepafenac and Amfenac in Toxicology Study N-03* : Three-Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL-6515 Ophthalmic Suspension in Nonhuman Primates (RP-44* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.2
	4.2.2.2.8	Toxicokinetics of Nepafenac (AL-6515) and Amfenac (AL-6295) in Toxicology Study N-04* : Six-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of AL-6515 in Rats (RP-45* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.2
	4.2.2.2.9	Retrospective Toxicokinetic Study of Nepafenac and Amfenac in Pregnant Rats Following Repeated Oral Doses of AL-6515 (N-05* (RP-46* ) ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.2
	4.2.2.2.10	Retrospective Toxicokinetic Study of Nepafenac and Amfenac in Pregnant Rabbits Following Repeated Oral Doses of AL-6515 (N-06* (RP-47* ) ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.2
<b>4.2.2.3 分布</b>				
4.2.2.3	4.2.2.3.1	Distribution of Nepafenac and Amfenac in Ocular Tissues and Plasma Following a Single Topical Ocular Administration of a 0.1% Nepafenac Ophthalmic Suspension to Male New Zealand White Rabbits (RP-48* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.3
	4.2.2.3.2	Distribution of Radioactivity in Ocular Tissues Following a Single Topical Ocular Dose of 0.3% <sup>14</sup> C-AL-6515 Ophthalmic Suspension to Male New Zealand White and Dutch Belted Rabbits (RP-49* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.3
	4.2.2.3.3	Distribution of Radioactivity in Tissues of Sprague Dawley Rats Following Single and Multiple Oral Doses of <sup>14</sup> C-AL-6515 (RP-50* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.3
	4.2.2.3.4	Distribution of Radioactivity in Dams and Fetal Rats Following a Single Oral Dose of <sup>14</sup> C-AL-6515 (RP-51* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.3
	4.2.2.3.5	The <i>In Vitro</i> Protein Binding of <sup>14</sup> C-AL-6515 in Rat, Monkey and Human Plasma (RP-52* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.3
<b>4.2.2.4 代謝</b>				
4.2.2.4	4.2.2.4.1	Chromatographic Profiles of Radioactivity in Ocular Tissues Following a Single Bilateral Topical Ocular Dose of 0.3% <sup>14</sup> C-Amfenac Amide (Nepafenac, AL-6515) Ophthalmic Suspension to New Zealand White Rabbits. (RP-53* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.3

	4.2.2.4.2	Chromatographic Profiles of Radioactivity in Plasma and Urine Following a 0.5 mg/kg Intravenous Dose of <sup>14</sup> C-Amfenac Amide (Nepafenac, AL-6515) in Sprague-Dawley Rats. (RP-54* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.3
	4.2.2.4.3	Chromatographic Profiles of Radioactivity in Plasma and Urine Following an 0.5 mg/kg Intravenous Dose of <sup>14</sup> C-Amfenac Amide (Nepafenac, AL-6515) in Cynomolgus Monkeys. (RP-55* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.3
	4.2.2.4.4	Chromatographic Profiles of Radioactivity in Plasma and Urine Following an Oral Dose of <sup>14</sup> C-Nepafenac (AL-6515) in Healthy Human Male Volunteers from StudyC-03* (RP-56* ) [redacted] 及び [redacted] 社内資料	評価資料	M4 Vol.3
	4.2.2.4.5	The Identification of Metabolites in Human Plasma and Urine Following an Oral Dose of <sup>14</sup> C-Nepafenac (AL-6515) to Healthy Human Male Volunteers (RP-57* ) [redacted] 社内資料	評価資料	M4 Vol.3
<b>4.2.2.5 排泄</b>				
4.2.2.5	4.2.2.5.1	Excretion and Mass Balance of Radioactivity in Male Sprague Dawley Rats Following a Single Intravenous Dose of <sup>14</sup> C-AL-6515 (RP-58* ) [redacted]	評価資料	M4 Vol.3
	4.2.2.5.2	Secretion of Radioactivity in Milk of Lactating Rats Following a Single Oral Dose of <sup>14</sup> C-AL-6515 (RP-59* ) [redacted]	評価資料	M4 Vol.3
<b>4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）</b>				
4.2.2.6	4.2.2.6.1	Evaluation of Inhibitory Potential of AL-6515 Towards Metabolic Activities of cDNAexpressed Human Cytochrome P450 Isozymes (RP-60* ) [redacted] 社内資料	評価資料	M4 Vol.3
	4.2.2.6.2	Inhibitory Potential of AL-6295 (Amfenac) on Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Isozyme Activities (RP-61* ) [redacted] 社内資料	評価資料	M4 Vol.3
	4.2.2.6.3	The Effects of Nepafenac on Hepatic Microsomal Enzyme Activities in Rats (RP-62* ) [redacted] 社内資料	評価資料	M4 Vol.3
<b>4.2.2.7 その他の薬物動態試験</b>				
4.2.2.7		該当なし		M4 Vol.3

## 4.2.3 毒性試験

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
<b>4.2.3.1 単回投与毒性試験</b>				
4.2.3.1	4.2.3.1.1	Single-Dose Topical Ocular Study in Pigmented Rabbits with Nepafenac Ophthalmic Suspension (AL-6515) (RP-63* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.4
	4.2.3.1.2	Acute Oral Toxicity of AL06515 in Mice (Up and Down Procedure) (RP-64* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.4
	4.2.3.1.3	Acute Oral Toxicity of AL06515 in Rats (Up and Down Procedure) (RP-65* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.4
<b>4.2.3.2 反復投与毒性試験</b>				
4.2.3.2	4.2.3.2.1	Acute Study to Assess Local Irritation and Tolerance in New Zealand White Rabbits Exposed to Aged Nepafenac Drug Product (RP-66* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.4
	4.2.3.2.2	Topical Ocular Irritation Evaluation of Nepafenac Ophthalmic Suspension Used in Conjunction with Corneal Incisions in New Zealand White Rabbits (RP-67* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.4
	4.2.3.2.3	Three-Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL06515 Ophthalmic Suspension in Rabbits (One-Month Interim) ( RP-68* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.4
	4.2.3.2.4	Three-Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL06515 Ophthalmic Suspension in Rabbits (RP-69* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.4
	4.2.3.2.5	Six-Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of Nepafenac Ophthalmic Suspension in Pigmented Rabbits (RP-70* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.4
	4.2.3.2.6	9-Month Topical Ocular Safety Evaluation of Nepafenac Ophthalmic Suspension in Pigmented Rabbits (RP-71* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.5
	4.2.3.2.7	Three- Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL-6515 Ophthalmic Suspension in Nonhuman Primates (RP-72* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.5

	4.2.3.2.8	Two-Week Oral Toxicity Evaluation of AL06515 in Rats (RP-73* Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.5
	4.2.3.2.9	Three Month Oral Toxicity Evaluation of AL06515 in Rats (RP-74* Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.5
	4.2.3.2.10	Six-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of AL-6515 in Rats (RP-75* 社内資料	評価資料	M4 Vol.5
<b>4.2.3.3 遺伝毒性試験</b>				
	4.2.3.3.1.1	Mutagenicity Test with AL-6515 in the Salmonella - Escherichia coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay (RP-76* 社内資料	評価資料	M4 Vol.6
4.2.3.3.1	4.2.3.3.1.2	<i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test with an Independent Repeat Assay with AL-6515 (RP-77* 社内資料	評価資料	M4 Vol.6
	4.2.3.3.1.3	<i>In Vitro</i> Mammalian Cytogenetic Test with an Independent Repeat Assay with AL-6515 (RP-78* 社内資料	評価資料	M4 Vol.6
4.2.3.3.2	4.2.3.3.2.1	Micronucleus Cytogenetic Assay in Mice with AL-6515 (RP-79* 社内資料	評価資料	M4 Vol.6
<b>4.2.3.4 がん原性試験</b>				
4.2.3.4		該当なし		M4 Vol.6
<b>4.2.3.5 生殖発生毒性試験</b>				
4.2.3.5.1	4.2.3.5.1.1	A Fertility and General Reproduction Study in Rats with AL-6515 (RP-80* 社内資料	評価資料	M4 Vol.7
	4.2.3.5.2.1	A Range-Finding Developmental Toxicity Study in Rats with AL-6515 (RP-81* 社内資料	評価資料	M4 Vol.7
4.2.3.5.2	4.2.3.5.2.2	A Developmental Toxicity Study in Rats with AL-6515 (RP-82* 社内資料	評価資料	M4 Vol.7
	4.2.3.5.2.3	A Range-Finding Developmental Toxicity Study in Rabbits with AL-6515 (RP-83* 社内資料	評価資料	M4 Vol.7
	4.2.3.5.2.4	A Developmental Toxicity Study in Rabbits with AL-6515 (RP-84* 社内資料	評価資料	M4 Vol.8
4.2.3.5.3	4.2.3.5.3.1	A Perinatal and Postnatal Study in Rats with AL-6515 (RP-85* 社内資料	評価資料	M4 Vol.8

4.2.3.6 局所刺激性試験				
4.2.3.6		該当なし		M4 Vol.8
4.2.3.7 その他の毒性試験				
4.2.3.7.1	4.2.3.7.1.1	A Skin Sensitization Study of AL-6515 (Nepafenac) in Guinea Pigs Using the Maximization Method (RP-86* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.9
4.2.3.7.2		該当なし		M4 Vol.9
4.2.3.7.3		該当なし		M4 Vol.9
4.2.3.7.4		該当なし		M4 Vol.9
4.2.3.7.5	4.2.3.7.5.1	Four-Week Topical Ocular Irritation and Toxicity Evaluation of Nepafenac (AL-6515) Ophthalmic Suspension Degradation Product (AL-39187A) in New Zealand White Rabbits (RP-87* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.9
	4.2.3.7.5.2	Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay Using AL-39187A (ketoamfenac) a Degradation Product of AL-6515 (Nepafenac) (RP-88* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.9
	4.2.3.7.5.3	L5178Y TK+/- Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay Using AL-39187A (ketoamfenac) a Degradation Product of AL-6515 (Nepafenac) (RP-89* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.9
	4.2.3.7.5.4	<i>In Vivo</i> Micronucleus Assay in CD-1® Mice Using AL-39187A (Ketoamfenac), a degradation product of AL-6515 (Nepafenac) (RP-90* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.9
4.2.3.7.6		該当なし		M4 Vol.9
4.2.3.7.7	4.2.3.7.7.1	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of Amfenac Amide and Amfenac in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts (RP-91* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.9
	4.2.3.7.7.2	Three-month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity of AL04862 in Rabbits ( RP-92* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.9
	4.2.3.7.7.3	Six-month Chronic Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of Carbomer Ophthalmic Gels in Primates (RP-93* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	評価資料	M4 Vol.9
	4.2.3.7.7.4	Six-month Chronic Topical Ocular Evaluation of Carbomer 934P Ophthalmic Gel in Monkeys ( RP-94* ) 社内資料	評価資料	M4 Vol.9

## 4.3 参考文献

CTD 番号	識別子	表題	巻
4.3	4.3.1	村田ら：Amfenac Sodium の吸収、分布、代謝、排泄に関する研究（第1報）－ラットの吸収、分布および排泄－基礎と臨床 1984;18(4):256-68.	M4 Vol.9
	4.3.2	Sasaki H, et al.: Toxicological studies on amfenac sodium (AHR-5850) – (I) Acute toxicities in mice and rats. J Toxicol Sci 1984; 9: 87-99.	M4 Vol.9
	4.3.3	佐々木ら：Amfenac Sodium (AHR-5850) の毒性学的研究（第2報）－ラットおよびウサギにおける亜急性毒性試験－，薬理と治療 12 (2), 13-65 (1984)	M4 Vol.9
	4.3.4	佐々木ら： Amfenac Sodium (AHR-5850) の毒性学的研究（第3報）－ラットおよびイヌにおける慢性毒性試験－，薬理と治療 12(2):67-103 (1984)	M4 Vol.9
	4.3.5	暮部ら：Amfenac sodium の生殖試験（第1報）ラットの妊娠前および妊娠初期経口投与試験， 30(1):117-26 (1985)	M4 Vol.9
	4.3.6	暮部ら：Amfenac sodium の生殖試験（第2報）ラットの胎仔器官形成期における経口投与試験， 30(1):127-43 (1985)	M4 Vol.9
	4.3.7	暮部ら：Amfenac sodium の生殖試験（第3報）ラットの周産期および授乳期における経口投与試験， 30(2):185-201 (1985)	M4 Vol.9

## 第5部 臨床試験報告書

## 5.3 試験報告書及び関連情報

CTD 番号	識別子	表題、施設	巻
<b>5.3.1 生物薬剤学試験報告書</b>			
5.3.1		該当なし	M5 Vol.1
<b>5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書</b>			
5.3.2		該当なし	M5 Vol.1
<b>5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書</b>			
5.3.3.1	5.3.3.1.1	A Double-Masked, Multiple-Dose, Safety and Pharmacokinetic Study of AL-6515 Ophthalmic Suspensions in Healthy Japanese Subjects (試験番号C-01* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.1
	5.3.3.1.2	A Double-Masked, Multiple-Dose, Safety and Pharmacokinetic Study of 0.1% Nepafenac Ophthalmic Suspension TID in Healthy Subjects (試験番号C-02* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.1
	5.3.3.1.3	Single Dose Comfort Evaluation of Amfenac Amide (AL-6515) Compared to diclofenac* and Placebo in Normal Volunteers (試験番号C-15* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.1
	5.3.3.1.4	Ocular Safety Evaluation of Amfenac Amide (AL-6515) 0.1% and 0.3% ophthalmic Suspensions Dosed QID in Normal Volunteers for 14 Days (試験番号C-16* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.1
	5.3.3.1.5	An Open-Label Excretion Study of Nepafenac (AL-6515) Following Administration of a Single Oral Dose of Radiolabeled Nepafenac in Healthy Subjects (試験番号C-03* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.1
5.3.3.2	5.3.3.2.1	An Open-Label, Single-Dose, Pharmacokinetic Study of Nepafenac and Amfenac, or Ketorolac, in Human Aqueous Humor Following Administration of NEVANAC™ or <sup>ketorolac</sup> * Respectively (試験番号C-04* ) Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.1
5.3.3.3		該当なし	M5 Vol.1
5.3.3.4		該当なし	M5 Vol.1
5.3.3.5		該当なし	M5 Vol.1
<b>5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書</b>			
5.3.4.1		該当なし	M5 Vol.2
5.3.4.2		該当なし	M5 Vol.2

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1	5.3.5.1.1	A Dose-Response Placebo Controlled Clinical Study of Amfenac Amide (AL-6515) 0.03%, 0.1% and 0.3% Ophthalmic Suspensions in Controlling Post-cataract Surgical Inflammation (試験番号 C-11* )  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.2
	5.3.5.1.2	A Two-Week, Triple-Masked, Placebo-Controlled Dose-Response Study of AL-6515 0.003%, 0.01%, 0.03% and 0.1% Ophthalmic Suspensions in Controlling Postcataract Surgical Inflammation (試験番号C-09* )  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.2
	5.3.5.1.3	Topical Preoperative and Postoperative Use of Nepafenac Ophthalmic Suspension, 0.1% for Treatment of Anterior Segment Inflammation after Cataract/IOL Surgery (試験番号C-10* )  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.2
	5.3.5.1.4	Preoperative and Postoperative Use of Nepafenac Ophthalmic Suspension, 0.1% for the Treatment of Ocular Inflammation Associated with Cataract Surgery (試験番号C-12* )  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.3
	5.3.5.1.5	AL-6515 点眼液の術後炎症及び眼痛に対するプラセボ点眼液を対照とした第Ⅱ相比較試験 (試験番号C-05* )  日本アルコン株式会社 社内資料	M5 Vol.3
	5.3.5.1.6	Nepafenac 0.1% Eye Drops, Suspension Compared to Ketorolac Trometamol 0.5% Eye Drops, Solution and Placebo (Nepafenac Vehicle) for the Prevention and Treatment of Ocular Inflammation and Ocular Pain Associated with Cataract Surgery: European Study (試験番号C-13* )  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.3
	5.3.5.1.7	A 3-Month Clinical Safety Comparison of Nevanac 0.1% to <sup>ketorolac*</sup> 0.4% and Vehicle Following Cataract Surgery (試験番号 C-24* )  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.3
	5.3.5.1.8	AL-6515 点眼液 0.1%の水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術後の術後炎症に対するジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%を対照薬とした第Ⅲ相比較試験 (試験番号C-06* )  日本アルコン株式会社 社内資料	M5 Vol.4
	5.3.5.1.9	AL-6515 点眼液 0.1%の水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術後の嚢胞様黄斑浮腫 (CME) の防止効果 - フルオロメトロン点眼液 0.1%を対照薬とした二重遮蔽比較試験 - (試験番号 C-08* )  日本アルコン株式会社 社内資料	M5 Vol.4
	5.3.5.1.10	Preoperative and Postoperative Nevanac® (Nepafenac Ophthalmic Suspension) 0.1% Compared to <sup>ketorolac*</sup> for the Treatment of Ocular Inflammation Associated with Cataract Surgery (試験番号 C-14* )  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.4
5.3.5.2	5.3.5.2.1	AL-6515 点眼液 0.1%の眼科手術後の炎症及び眼痛に対する第Ⅲ相臨床試験 (試験番号C-07* )  日本アルコン株式会社 社内資料	M5 Vol.4

5.3.5.3		該当なし	M5 Vol.4
5.3.5.4	5.3.5.4.1	The Safety and Efficacy of 0.1% AL06515 vs. Placebo in Patients Experiencing Cystoid Macular Edema Following Cataract Surgery (試験番号C-17* )  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.5
	5.3.5.4.2	Evaluation of Safety and Efficacy of Amfenac Amide 0.03% and 0.1% Ophthalmic Suspensions Versus Diclofenac Sodium 0.1% Ophthalmic Solution for the Reduction of Postoperative Ocular Pain and Photophobia Associated with Excimer Laser Surgery (試験番号C-21* )  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.5
	5.3.5.4.3	A Phase II Study to Assess the Efficacy of TID-Dosed Nepafenac (AL-6515) 0.3% vs. Placebo in Patients with Clinically Significant Diabetic Macular Edema Affecting the Fovea (試験番号C-18* )  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.5
	5.3.5.4.4	A Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of TID-Dosed Nepafenac (AL-6515) 0.3% vs. Placebo for Delaying Laser Photocoagulation in Patients with Persistent or Recurrent Clinically Significant Diabetic Macular Edema Affecting the Fovea (試験番号C-19* )  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.5
	5.3.5.4.5	A Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of TID-Dosed AL-6515 0.3% vs. Placebo for Inhibition of Macular Edema in Patients receiving Photodynamic Therapy (PDT) with Visudyne (試験番号C-20* )  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.5
<b>5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書</b>			
5.3.6	5.3.6.1	21-862 NEVANAC (nepafenac 0.1%) SUSPENSION FORMS FDA-3500A For Periodic ADE Reports Received During the time period of 19 August 2005 to 31 October 2005, 1 November 2005 to 31 January 2006, 1 February 2006 to 30 April 2006, 1 May 2006 to 31 July 2006 and 1 August 2006 to 31 October 2006  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.6
	5.3.6.2	Periodic Safety Update Report NEPAFENAC 0.1% Eye Drops 01 September 2006 to 28 February 2007  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.6
	5.3.6.3	Periodic Safety Update Report NEPAFENAC 0.1% Eye Drops 01 March to 31 August 2007  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.6
	5.3.6.4	Periodic Safety Update Report NEPAFENAC 0.1% Eye Drops 01 September 2007 to 29 February 2008  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.6
	5.3.6.5	Periodic Safety Update Report NEPAFENAC 0.1% Eye Drops 01 December 2007 to 31 May 2008  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.6
	5.3.6.6	Periodic Safety Update Report NEPAFENAC 0.1% Eye Drops 01 March to 31 August 2008  Alcon Research, Ltd. 社内資料	M5 Vol.6

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録			
5.3.7	5.3.7.1	ネバナック懸濁性点眼液 0.1% 症例一覧表	M5 Vol.6
	5.3.7.2	ネバナック懸濁性点眼液 0.1% 重篤な有害事象及びその他の有害事象一覧表	M5 Vol.6
	5.3.7.3	ネバナック懸濁性点眼液 0.1% 臨床検査値異常変動一覧	M5 Vol.6
	5.3.7.4	ネバナック懸濁性点眼液 0.1% 臨床検査値散布図	M5 Vol.6

## 5.4 参考文献

CTD 番号	識別子	表題	巻
5.4	5.4.1	Gamache DA, Graff G, Brady MT, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: I. Assessment of anti-inflammatory efficacy. <i>Inflammation</i> . 2000;24(4):357-70.	M5 Vol.6
	5.4.2	Solomon KD, Vroman DT, Barker D, Gehlken J. Comparison of ketorolac tromethamine 0.5% and rimexolone 1% to control inflammation after cataract extraction. Prospective randomized double-masked study. <i>Journal of cataract and refractive surgery</i> . 2001;27(8):1232-7.	M5 Vol.6
	5.4.3	Simone JN, Whitacre MM. Effects of anti-inflammatory drugs following cataract extraction. <i>Current opinion in ophthalmology</i> . 2001;12(1):63-7.	M5 Vol.6
	5.4.4	Miyake K, Mibu H, Horiguchi M, Shirasawa E. Inflammatory mediators in postoperative aphakic and pseudophakic baboon eyes. <i>Archives of ophthalmology</i> . 1990;108(12):1764-7.	M5 Vol.6
	5.4.5	Nishi O, Nishi K, Imanishi M. Synthesis of interleukin-1 and prostaglandin E2 by lens epithelial cells of human cataracts. <i>British journal of ophthalmology</i> . 1992;76(6):338-41.	M5 Vol.6
	5.4.6	三宅謙作. 1. 術後早期 9) 眼底病変 嚢胞様黄斑浮腫 (CME) . 眼科診療プラクティス 52. 文光堂, 東京, 1999; pp 48-50.	M5 Vol.6
	5.4.7	三宅謙作, 増田寛次郎, 白土城照, 大鹿哲郎, 江口甲一郎, 星兵仁 他. ジクロフェナク点眼液の白内障手術後の嚢胞様黄斑浮腫の抑制効果. <i>日本眼科学会雑誌</i> . 1998;102(8):522-30.	M5 Vol.6
	5.4.8	加藤聡, 大鹿哲郎. 3. 白内障術後黄斑浮腫. 眼科診療プラクティス 59. 文光堂, 東京, 2000; pp 14-7.	M5 Vol.6
	5.4.9	Miyake K. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (I). A preliminary report. <i>Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie</i> . 1977;203(2):81-8.	M5 Vol.6
	5.4.10	Miyake K. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin II: A control study in bilateral extractions. <i>Japanese journal of ophthalmology</i> . 1978;22(1):80-94.	M5 Vol.6



5.4.24	村田信二郎、藤垣正夫、松元隆、神義容、江角凱夫、大藪新太郎 他. Amfenac sodium の吸収、分布、代謝、排泄に関する研究 (第1報) -ラットの吸収、分布および排泄-. 基礎と臨床. 1984;18(4):1376-88.	M5 Vol.6
5.4.25	フェナゾックス®カプセル (アンフェナクナトリウムカプセル) 添付文書. 第4版. 明治製菓株式会社, 2006年12月改訂.	M5 Vol.6
5.4.26	Brideau C, Kargman S, Liu S, Dallob AL, Ehrich EW, Rodger IW, et al. A human whole blood assay for clinical evaluation of biochemical efficacy of cyclooxygenase inhibitors. Inflammation research. 1996;45(2):68-74.	M5 Vol.6
5.4.27	市側稔博, 坂井潤一. 5. 消炎薬 (副腎皮質ステロイド薬) . 眼科診療プラクティス 42. 文光堂, 東京, 2000; pp 20-5.	M5 Vol.6