

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

非ステロイド性抗炎症点眼剤
日本薬局方 ブロムフェナクナトリウム点眼液
プロナック[®]点眼液0.1%
BRONUCK[®] OPHTHALMIC SOLUTION 0.1%

剤形	水性点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1 mL中 ブロムフェナクナトリウム水和物 1 mg含有
一般名	和名：ブロムフェナクナトリウム水和物（JAN） 洋名：Bromfenac Sodium Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年3月14日 薬価基準収載年月日：2008年7月4日 販売開始年月日：2000年7月3日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：千寿製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室 TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577 受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.senju.co.jp/

※本IFは2026年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販 売 名	3
2. 一 般 名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤 形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力 価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7

7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	21
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 薬理作用	21
VII. 薬物動態に関する項目	26
1. 血中濃度の推移	26
2. 薬物速度論的パラメータ	26
3. 母集団（ポピュレーション）解析	27
4. 吸 収	27
5. 分 布	27
6. 代 謝	29
7. 排 泄	30
8. トランスポーターに関する情報	30
9. 透析等による除去率	30
10. 特定の背景を有する患者	30
11. その他	30

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31
1. 警告内容とその理由	31
2. 禁忌内容とその理由	31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
7. 相互作用	33
8. 副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
10. 過量投与	38
11. 適用上の注意	38
12. その他の注意	39
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	40
1. 薬理試験	40
2. 毒性試験	41
X. 管理的事項に関する項目	45
1. 規制区分	45
2. 有効期間	45
3. 包装状態での貯法	45
4. 取扱い上の注意	45
5. 患者向け資材	45
6. 同一成分・同効薬	45
7. 国際誕生年月日	45
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	46
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	46
11. 再審査期間	46

12. 投薬期間制限に関する情報	46
13. 各種コード	46
14. 保険給付上の注意	46
XI. 文 献	47
1. 引用文献	47
2. その他の参考文献	47
XII. 参考資料	48
1. 主な外国での発売状況	48
2. 海外における臨床支援情報	48
XIII. 備 考	49
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	49
2. その他の関連資料	49

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

千寿製薬株式会社では、この強いプロスタグランジン生成阻害作用に着目し、1987年より点眼剤の開発を進めた。そして、2000年3月、1日2回点眼で有効な、眼瞼炎、結膜炎、強膜炎（上強膜炎を含む）及び術後炎症の対症療法剤として、「プロナック点眼液」が承認された。また、販売名を「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付厚生省医薬安全局長通知医薬発第935号）に従った「プロナック点眼液0.1%」として代替新規申請を行い、2008年3月に承認を取得し、その後、2009年9月に再審査結果が通知された。

2. 製品の治療学的特性

- 術後炎症に対し抗炎症作用を示した。[15～17ページ参照]
- 外眼部炎症性疾患において有効性が認められた。[17～19ページ参照]
- 実験的結膜浮腫（ラット）及び実験的術後炎症（ウサギ）に対して抗炎症作用を示した。[22～24ページ参照]
- シクロオキシゲナーゼを阻害し、プロスタグランジン（PG）E₂をはじめとするPG系の炎症メディエーターの生成を抑制した（*in vitro*）。[21～22ページ参照]
- 重大な副作用として、角膜潰瘍、角膜穿孔（いずれも頻度不明）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。[33ページ参照]

電子添文の副作用の項及びV. 治療に関する項の安全性の結果を参照のこと。

3. 製品の製剤学的特性

1日2回点眼で有効性が認められた。[9ページ参照]

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ブロナック点眼液0.1%

(2) 洋名

BRONUCK OPHTHALMIC SOLUTION 0.1%

(3) 名称の由来

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

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ブロムフェナクナトリウム水和物 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

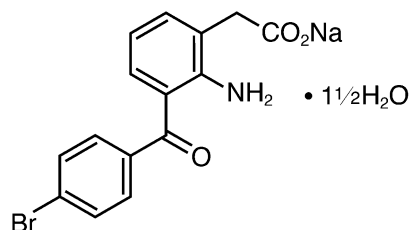
Bromfenac Sodium Hydrate (JAN)

(3) ステム

イブフェナック系抗炎症薬：-ac

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₅H₁₁BrNNaO₃ · 1½H₂O

分子量：383.17

5. 化学名(命名法)又は本質

Sodium 2-[2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenyl]acetate sesquihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：AHR-10282B

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色～橙色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

炭酸水素ナトリウム溶液（21→2500）に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品1.0gを水20mLに溶かした液のpHは8.4～10.2である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：60%RH	24ヵ月	エチレン二重バッグ/ ファイバー製容器	規格内
加速試験	温度：40℃ 湿度：75%RH	6ヵ月	エチレン二重バッグ/ ファイバー製容器	規格内

〔測定項目〕 純度試験、水分、性状、赤外吸収スペクトル、pH、X線回折

(千寿製薬社内資料)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ブロムフェナクナトリウム水和物」の確認試験による。

定量法

日局「ブロムフェナクナトリウム水和物」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

水性点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

黄色澄明の無菌水性点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 8.0~8.6

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ブロナック点眼液0.1%
有効成分	1 mL中 ブロムフェナクナトリウム水和物 1 mg
添加剤	ホウ酸、ホウ砂、乾燥亜硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、ポビドン、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱 量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ブロムフェナクナトリウム水和物由来の分解生成物を認めた。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：60%RH	24ヵ月	5 mLポリエチレン容器＋シュリンクラベル包装＋紙箱	規格内
加速試験	温度：40℃ 湿度：75%RH	6ヵ月	5 mLポリエチレン容器＋シュリンクラベル包装＋紙箱	規格内

〔測定項目〕性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、定量法（含量）、不溶性異物、不溶性微粒子

（千寿製薬社内資料）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プラスチック点眼容器5mL×10、5mL×50

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器本体：ポリエチレン

ノズル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、1回1～2滴、1日2回点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

後期第Ⅱ相試験において、封筒法による比較試験により1日2回点眼と1日4回点眼を比較検討した。その結果、有効性において、1日2回点眼と1日4回点眼では有意な差を認めなかった。一方、副作用発現率では、1日4回点眼が5.2%（3/28例）に対して1日2回点眼は1例も認めず、4回点眼の方が2回点眼よりも副作用発現率が高い傾向を示したことから、点眼回数は1日2回と設定した。

引き続き、0.01%、0.1%、0.2%濃度を用いて1日2回点眼により至適濃度について比較検討した。本剤の有効性と安全性を確認した結果、0.1%、0.2%濃度は0.01%濃度に比べ有意に高い臨床効果を示し、0.1%と0.2%濃度では有意な差は認めなかった。また、副作用発現率においては濃度依存性を認めなかった。これらのことから、至適濃度として0.1%濃度を設定した。

更に、設定した用法及び用量にて0.1%プラノプロフェン点眼液との二重遮蔽比較試験を実施した結果、本剤は各炎症性疾患に対して0.1%プラノプロフェン点眼液と同等以上の有効性並びに安全性を有することが確認できた。

以上の結果より、本剤の用法及び用量を上記のとおり設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

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

<注意> ・本剤の承認濃度は0.1%である。
・本剤の承認された用法及び用量は「通常、1回1～2滴、1日2回点眼する。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 後期第Ⅱ相試験（点眼回数の検討）²⁾

非ステロイド性抗炎症（NSAID）点眼液に共通した特異的な副作用として角膜上皮障害が報告されており、臨床ではその副作用を回避する手段として、角膜上皮障害の兆候が見られたときには点眼回数を減らす等の方法が用いられている。そこで、前期第Ⅱ相試験において有用性が示唆された0.1%濃度での1日4回点眼と2回点眼の比較により、点眼回数を減らすことによる抗炎症効果への影響と副作用の軽減の可能性について検討するために、術後炎症^{*}に対する0.1%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液（本剤）の至適点眼回数について、封筒法により比較検討した。

本試験計画の設定根拠は以下のとおり。

- ・ウサギぶどう膜炎モデルを対象とした非臨床試験において、0.1%濃度の1日4回点眼と2回点眼はほぼ同等の抗炎症作用が認められた。
- ・非臨床試験での点眼毒性試験において、0.4%濃度の1回1滴、1日4回、13週間点眼で、眼局所及び全身に及ぼす影響はみられなかった。
- ・前期第Ⅱ相試験の術後炎症において、本剤は0.1%濃度の1日4回点眼で0.1%プラノプロフェン点眼液の1日4回点眼よりも有意な臨床効果を示したことから、本剤の点眼回数を減らしても0.1%プラノプロフェン点眼液と同等以上の抗炎症効果を有する可能性が示唆された。

- ・第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験において、1日4回点眼で特記すべき副作用は報告されておらず、1日の点眼回数を減じることによって、更に安全性が高まる可能性が考えられた。
- ・対象疾患をプロスタグランジンの関与が明らかな手術侵襲に伴う眼内炎症である術後炎症とすることにより、本剤の抗炎症効果が明確に評価できると考えた*。

i) 試験デザイン

多施設共同無作為化並行群間比較試験

ii) 対象

術後炎症患者116例

iii) 試験方法

0.1%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液（本剤）を術後1日目より1回1滴1日2回又は1日4回、2週間点眼した。

iv) 評価項目

- ・主要評価項目：術後15±3日目の担当医判定による全般改善度、概括安全度
- ・副次評価項目：術後3日目の委員会判定による全般改善度

v) 評価方法

・主要評価項目

レーザーフレアセルメーターによる前房内所見の改善度及び臨床所見全般の推移を基に、担当医師が「著明改善」（自覚症状及び他覚的所見が1週間で消失）、「改善」（自覚症状及び他覚的所見が2週間で消失）、「やや改善」（自覚症状及び他覚的所見が2週間でやや消失）、「不変」（自覚症状及び他覚的所見に変化が見られない）、「悪化」（自覚症状及び他覚的所見が悪化）の5段階で評価した。

・副次評価項目

レーザーフレアセルメーターの測定値を基にした統一判定基準*により「著効」「有効」「無効」「悪化」の4段階で評価した。

*レーザーフレアセルメーターによる術後1日目（F1）と3日目（F3）のフレア値の比（F3/F1）が「 $F3/F1 \leq 0.50$ ：著効」、「 $0.50 < F3/F1 \leq 0.75$ ：有効」、「 $0.75 < F3/F1 \leq 1.00$ ：無効」、「 $1.00 < F3/F1$ ：悪化」として4段階で評価した。

vi) 解析計画

有意水準は両側5%とし、10%の場合は傾向ありとし、臨床的意義を考慮して評価、解析した。

vii) 試験結果

有効性

・主要評価項目

担当医判定による全般改善度は、2回点眼群で改善以上が59.3% (32/54例)、4回点眼群で58.8% (30/51例) であり、両群に有意な差はなかった (Mann-WhitneyのU検定、 $p=0.8773$)。

・副次評価項目

委員会判定は2回点眼群で有効以上が76.3% (29/38例)、4回点眼群で70.7% (29/41例) であり、両群に有意な差はなかった (Mann-WhitneyのU検定、 $p=0.8923$)。

安全性

副作用の発現率は、4回点眼群で5.2% (3/58例) であり、2回点眼群では副作用の発現はなかった。副作用は、2例が角膜上皮剥離で、1例は角膜びらん・黄斑部浮腫の合併症で投与を中止した。

以上の結果から、4回点眼群の方が2回点眼群よりも副作用の発現率は高い傾向を示した (χ^2 検定、 $p=0.0793$) ことから、本剤の点眼回数は1日2回が妥当であると考えた。

<注意> ・本剤の承認された用法及び用量は「通常、1回1～2滴、1日2回点眼する。」である。

2) 後期第Ⅱ相試験 (至適濃度の検討) ³⁾

前相の点眼回数の検討結果から示唆された用法を基に、本剤の臨床有効濃度を設定するために、術後炎症[※]に対する0.01%、0.1%、0.2%点眼液の有効性と安全性並びに至適濃度を、比較試験により検討した。

本試験計画の設定根拠は以下のとおり。

- ・点眼回数の検討結果から、本剤の用法として1日2回点眼の妥当性が示唆された。
- ・術後炎症と同じ条件の非臨床試験モデルであるウサギ前房穿刺後の房水蛋白濃度に対する抑制効果を検討した結果、本剤は0.1%以上の濃度で房水蛋白濃度の上昇を抑制したことから、臨床推定有効濃度は0.1%以上と考えた。

- ・低濃度群としては、同じ非臨床試験において0.01%濃度が0.1%プラノプロフェン点眼液とほぼ同等の抗炎症作用を示したことから、臨床の場における本剤の最低有効濃度としては0.01%濃度が妥当と考えた。
- ・高濃度群としては、非臨床試験において0.1%濃度とほぼ同等の抗炎症作用を示し、第Ⅰ相試験において安全性には問題ないと考えられた0.2%濃度を設定した。
- ・0.1%濃度については、前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験（点眼回数の検討）において、その有用性が示唆された。

i) 試験デザイン

多施設共同無作為化並行群間比較試験

ii) 対象

眼内レンズ挿入術後炎症患者226例

iii) 試験方法

0.01、0.1、0.2%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液を術後1日目より1回1滴、1日2回、2週間点眼した。

iv) 評価項目

- ・主要評価項目：術後1週目の担当医判定による全般有効度、概括安全度
- ・副次評価項目：術後3日目の委員会判定による全般改善度

v) 評価方法

- ・主要評価項目

担当医師が、術後1週目の細隙灯顕微鏡による前房蛋白（フレア）の推移を判定し、臨床所見全般の推移を勘案して、「著効」「有効」「無効」「悪化」の4段階で評価した。なお、術後1日目の前房蛋白（フレア）が（－）の場合は臨床所見全般の推移から評価した。

〈細隙灯顕微鏡による前房蛋白（フレア）の判定基準〉

著効	2段階以上の改善、又は（±）が（－）に改善
有効	1段階の改善
無効	術後1日目の所見が（±）以上で不変
悪化	1段階以上悪化

〈前房蛋白（フレア）の観察基準〉

－	蛋白を認めない
±	微量の混濁が認められる
＋	混濁を認めるも、虹彩紋理は明確に観察できる
＋＋	混濁のため、虹彩紋理の観察がやや困難
＋＋＋	強い混濁あるいはフィブリンの析出が認められる

・副次評価項目

レーザーフレアセルメーターの測定値を基にした統一判定基準（P. 11参照）より「著効」「有効」「無効」「悪化」の4段階で評価した。

vi) 解析計画

有意水準は両側5%とし、10%の場合は傾向ありとし、臨床的意義を考慮して評価、解析した。

vii) 試験結果

有効性

・主要評価項目

担当医判定による全般有効度は、0.1%群で有効以上が90.1%（64/71例）及び0.2%群85.5%（59/69例）であり、0.01%群63.9%（46/72例）に比べ有意な差が認められた（Dunn型多重比較、 $p=0.0013$ 、 $p=0.0076$ ）が、0.1%群と0.2%群では有意な差は認められなかった（ $p=0.5431$ ）。

・副次評価項目

委員会判定による有効性以上は0.01%群62.3%（33/53例）、0.1%群76.4%（42/55例）、0.2%群82.0%（41/50例）で、0.01%群に対して0.2%群では有意な差が認められた（Dunn型多重比較、 $p=0.0108$ ）が、0.1%群では有意な差を示すまでには至らなかった（Dunn型多重比較、 $p=0.0176$ ）。なお、0.1%群と0.2%群の間には有意な差は認められなかった（ $p=0.8162$ ）。

安全性

副作用は、角膜上皮障害が0.01%群及び0.2%群で各1例、0.1%群で75例中2例(2.7%)発現したが、濃度依存性はみられなかった。また、副作用による投与中止例は、0.01%群1例(角膜糜爛・角膜浮腫)、0.1%群2例(角膜上皮障害・角膜糜爛)、0.2%群1例(角膜糜爛)であった。

以上の結果から、眼内レンズ挿入術後炎症に対するブロムフェナクナトリウム水和物点眼液の至適濃度としては0.1%濃度が妥当と判断した。

※：ブロムフェナクナトリウム水和物は眼炎症の起炎物質の1つであるプロスタグランジン(PG)が関与した炎症の代表的疾患として術後炎症が挙げられる。手術侵襲により細胞膜のリン脂質から遊離したアラキドン酸は、シクロオキシゲナーゼ(COX)によりPGへと変換され、種々の炎症を惹起する。中でも前房内のフィブリン形成に対してはステロイド薬が必ずしも十分な抑制効果を示さないため、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)はなくてはならない薬剤と言われている。そこで本剤の抗炎症作用を客観的に評価する上で、病因が明らかで炎症のメカニズムが解明されており、かつNSAIDsの抗炎症作用が求められている術後炎症を対象疾患として選定した。

- <注意>
- ・本剤の承認濃度は0.1%である。
 - ・本剤の承認された用法及び用量は「通常、1回1～2滴、1日2回点眼する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①第Ⅲ相比較試験(術後炎症に対する効果)⁴⁾

i) 試験デザイン

多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験

ii) 対象

眼内レンズ挿入術後炎症患者232例(委員会判定については、レーザーフレアセルメーターによる術後1日目のフレア値が20から400フォトンカウント/msec未満の症例)

iii) 試験方法

本剤を1回1滴、1日2回、又は0.1%プラノプロフェン点眼液を1回1滴、1日4回、原則として2週間点眼し、それぞれ臨床所見、細隙灯顕微鏡による前房蛋白(フレア)の観察及びレーザーフレアセルメーターを用いた前房内のフレア値の測定を、術後1日目(本剤投与前)、3(+2)日目、8(±2)日目及び15(±3)日目に行った(ただし、15(±3)日目にはレーザーフレアセルメーターの測定は行っていない)。

iv) 評価項目

- ・ 主要評価項目：術後 1 週目の担当医判定による全般有効度、概括安全度
- ・ 副次評価項目：術後 3 日目の委員会判定による全般有効度

細隙灯顕微鏡所見による前房微塵及び前房蛋白（フレア）、レーザーフレアセルメーターによるセル数、フレア値及びフレア比の経時的推移

v) 評価方法

- ・ 主要評価項目

担当医師が、術後 1 週目の細隙灯顕微鏡による前房蛋白（フレア）の推移を判定し、臨床所見全般の推移を勘案して、「著効」「有効」「無効」「悪化」の 4 段階で評価した。なお、術後 1 日目の前房蛋白（フレア）が（－）の場合は臨床所見全般の推移から評価した。

- ・ 副次評価項目

レーザーフレアセルメーターの測定値を基にした統一判定基準（P. 11参照）より「著効」「有効」「無効」「悪化」の 4 段階で評価した。

vi) 解析計画

有意水準は両側 5 % とし、10% の場合は傾向ありとし、臨床的意義を考慮して評価、解析した。

vii) 試験結果

有効性

- ・ 主要評価項目

担当医判定による術後 1 週目の全般有効率（「有効」以上）は、本剤群では 83.8%（88/105例）、0.1%プラノプロフェン点眼液群の 67.6%（71/105例）と有意な差が認められた（Mann-Whitney U検定、 $p < 0.05$ ）。

- ・ 副次評価項目

術後炎症において、本剤群は、0.1%プラノプロフェン点眼液群に比べ、術後フレア値を術後 3 日目、8 日目に有意に抑制した（独立 2 標本 t 検定、 $p < 0.0167$ ）が、両群間では有意な差は認めなかった。また、術後 3 日目の委員会判定による全般有効率（「有効」以上）は 0.1%プラノプロフェン点眼液群の 60.3%（47/78例）、本剤群では 76.2%（64/84例）と有意な差が認められた（Mann-Whitney U検定、 $p < 0.05$ ）。

安全性

副作用の発現率は、本剤群では0.9%（1/114例）で、結膜充血が認められた。0.1%プラノプロフェン点眼液群では1.8%（2/112例）で、虹彩炎及び角膜浮腫が各1例認められた。また、副作用による投与中止例は2例（虹彩炎、角膜浮腫各1例）であった。

<注意> ・遮蔽性を確保するため、本剤群と0.1%プラノプロフェン点眼液群の点眼回数を合わせる目的で、本剤群にはプラセボを1日2回追加点眼した。

②第Ⅲ相比較試験（外眼部炎症に対する効果）⁵⁾

i) 試験デザイン

多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験

ii) 対象

外眼部炎症性疾患（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎）患者222例

iii) 試験方法

本剤群では1回1滴、1日2回、0.1%プラノプロフェン点眼液群では0.1%プラノプロフェン点眼液を1回1滴、1日4回、原則として2週間点眼し、投与前、投与3（±1）日目、7（±2）日目、14（±3）日目あるいは投与終了時に、概括重症度（自覚症状及び他覚的所見のスコア合計）をスコア化した。

iv) 評価項目

- ・ 主要評価項目：14（±3）日目（それ以前に終了した場合は投与終了時）の担当医判定による全般有効度、概括安全度
- ・ 副次評価項目：14（±3）日目（それ以前に終了した場合は投与終了時）の担当医判定による疾患別全般有効度、概括重症度（自覚症状、他覚的所見のスコア合計）の推移

v) 評価方法

眼瞼炎、結膜炎及び強膜炎（上強膜炎を含む）の全般有効度判定基準

点眼開始前と点眼14日目又は終了時の概括重症度（自覚症状及び他覚的所見のスコア合計）の推移、並びに臨床所見全般を勘案し、全般有効度判定基準に基づき、「著効」「有効」「やや有効」「無効」の4段階で評価した。

(全般有効度判定基準)

S ₀	S _t /S ₀			
	著効	有効	やや有効	無効
S ₀ ≤ 3	—	≤ 0.4	≤ 0.6	> 0.6
3 < S ₀	≤ 0.2	≤ 0.4	≤ 0.6	> 0.6

S₀ : 点眼開始前のスコア合計 S_t : 点眼終了後のスコア合計

(自覚症状及び他覚的所見のスコア化)

観察項目	観察基準	スコア
<u>自覚症状</u> 流涙、羞明、眼脂、異物感、痒痒感、霧視、眼痛 <u>他覚的所見</u> 眼瞼結膜充血、眼瞼結膜浮腫、眼瞼結膜濾胞、 眼瞼結膜乳頭増殖 球結膜充血、球結膜浮腫 びまん性表層角膜炎、角膜糜爛、遷延性角膜上皮欠損	症状を認めない	0
	ごく軽度の症状が認められる	0.5
	軽度の症状が認められる	1
	中等度の症状が認められる	2
	重度の症状が認められる	3

vi) 解析計画

有意水準は両側 5% とし、信頼係数は両側 95% とする。検出力については $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.20$ を基本とする。なお、主要評価項目については、Mann-Whitney U 検定にて群間比較を行い、さらに $\Delta = 0.10$ として同等性の検定を行う。

vii) 試験結果

有効性

・ 主要評価項目

全般有効度は、本剤群で有効以上が 63.4% (59/93 例、承認外効能の角膜炎 1 例を含む)、0.1% プラノプロフェン点眼液群で 54.7% (52/95 例) で、両群間に有意な差は認められなかったが ($Z_0 = 0.3641$ 、 $P_0 = 0.7158$ 、Mann-Whitney U 検定)、同等性検定において本剤群の 0.1% プラノプロフェン点眼液群に対する同等性が $\Delta = 10\%$ で検証された。

・ 副次評価項目

疾患別全般有効度は、眼瞼炎では本剤群で有効以上が 5/8 例、0.1% プラノプロフェン点眼液群で 3/6 例、結膜炎では本剤群で 64.0% (48/75 例)、0.1% プラノプロフェン点眼液群で 51.3% (40/78 例)、強膜炎 (上強膜炎を含む) では本剤群で 6/9 例、0.1% プラノプロフェン点眼液群で 8/10 例であった。また、概括重症度 (スコア合計) は、本剤群、0.1% プラノプロフェン点眼液群ともに投与前と比較して投与 3、7、14 日目のいずれの時点でも有意に改善した (対応のある t 検定

Dunn modulus (5%)、 $p < 0.0018$)。また両群間の比較では、投与7日目までは両群間に有意な差はなかったが、投与14日目では本剤群は0.1%プラノプロフェン点眼液群に比べ有意に低値を示した (対応のないt検定 Dunn modulus (5%)、 $p < 0.0125$)。

安全性

副作用の発現率は、本剤群では6.9% (7/102例) で、点眼時眼痛3件、眼瞼炎2件、結膜充血、結膜濾胞、点眼時刺激各1件が認められた。また副作用による投与中止例は3例 (眼瞼炎2例、結膜充血・結膜濾胞1例) であった。0.1%プラノプロフェン点眼液群では2.9% (3/105例) で、点眼時眼痛2件、点眼時刺激1件が認められた。

<注意> ・本剤の効能又は効果は、「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〕」である。
 ・遮蔽性を確保するため、本剤群と0.1%プラノプロフェン点眼液群の点眼回数を合わせる目的で、本剤群にはプラセボを1日2回追加点眼した。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査⁶⁾ (2000年7月～2004年1月)

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ジクロフェナクナトリウム、ネパフェナク、プラノプロフェン

「注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。」

2. 薬理作用

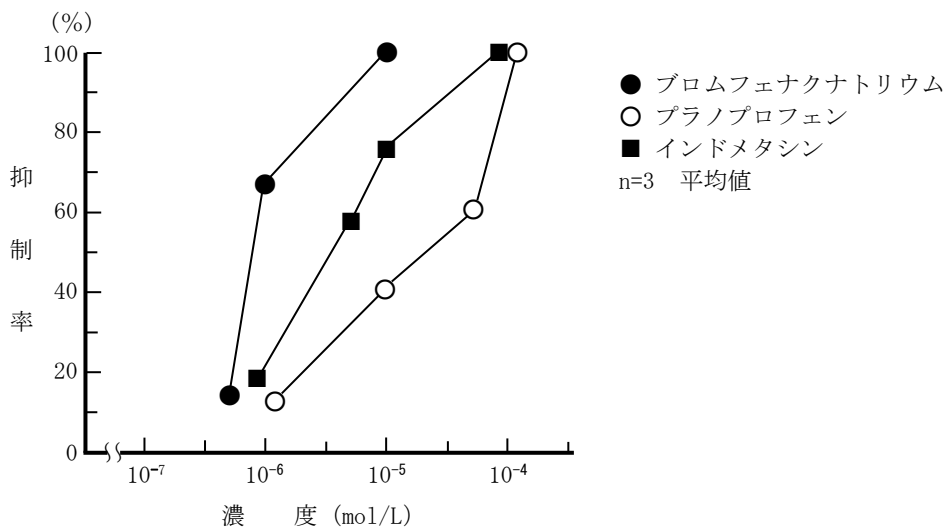
(1) 作用部位・作用機序

作用部位：前眼部

1) 虹彩毛様体プロスタグランジン (PGs) 生成阻害作用 (*in vitro*)⁷⁾

ブロムフェナクナトリウムは、ウサギ虹彩毛様体でのPGs生成を用量依存的に阻害した。また、50%阻害濃度 (IC₅₀) は 1.1×10^{-6} mol/Lで、インドメタシンは 4.2×10^{-6} mol/L、プラノプロフェンは 11.9×10^{-6} mol/Lであった。

<ウサギ虹彩毛様体でのPGs生成に対する阻害作用>



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

2) ヒツジ精嚢腺ミクロソーム由来シクロオキシゲナーゼ (COX-1) 阻害作用及びウサギ肺胞マクロファージ由来シクロオキシゲナーゼ (COX-2) 阻害作用 (*in vitro*)⁸⁾

ブロムフェナクナトリウムは、ヒツジ精嚢腺ミクロソーム由来シクロオキシゲナーゼ (COX-1) 及びウサギ肺胞マクロファージ由来シクロオキシゲナーゼ (COX-2) を阻害した。また、IC₅₀は各々 5.3×10^{-7} mol/L、 2.3×10^{-8} mol/Lであった。

<COX-1及びCOX-2阻害作用>

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

* : ヒツジ精嚢腺ミクロソーム由来、** : ウサギ肺胞マクロファージ由来

実験方法 : シクロオキシゲナーゼ酵素源としてヒツジ精嚢腺ミクロソーム及びウサギ肺胞マクロファージを用い、アラキドン酸からのPGE₂の産生を指標に、ブロムフェナクナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン及びプラノプロフェンのシクロオキシゲナーゼに対する阻害活性を検討した。

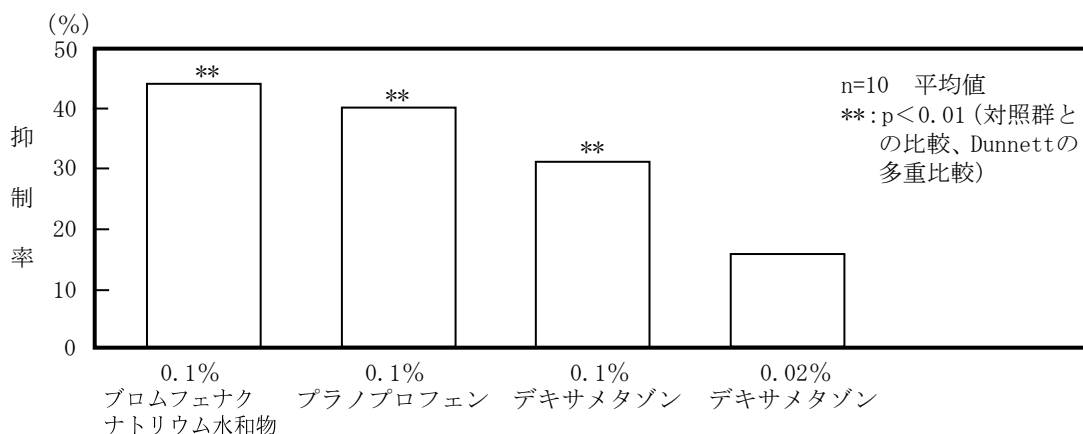
(2) 薬効を裏付ける試験成績⁷⁾

1) 実験的結膜浮腫に対する抗炎症作用 (ラット)

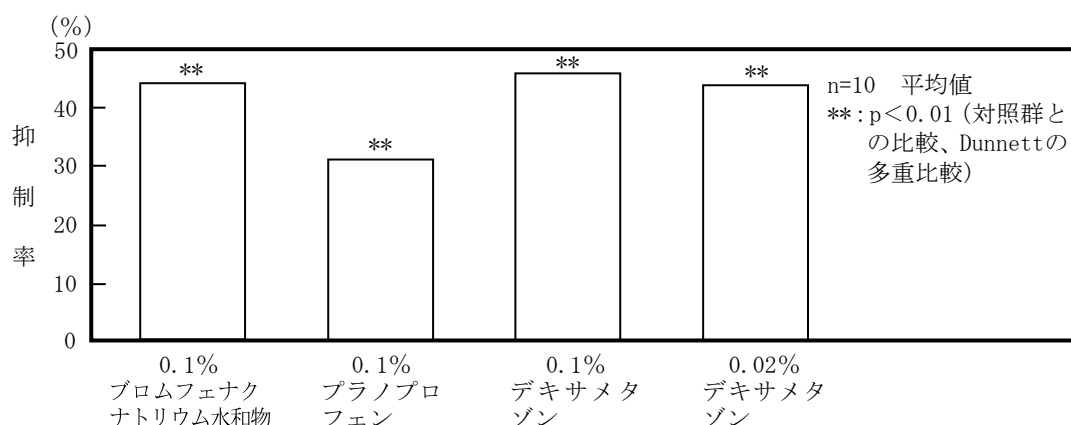
0.1%ブロムフェナクナトリウム水和物は、ラットアラキドン酸結膜浮腫を有意に抑制し、抑制率は44%であった。

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

<ラットアラキドン酸結膜浮腫に対する抑制作用>



<ラットカラゲニン結膜浮腫に対する抑制作用>



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

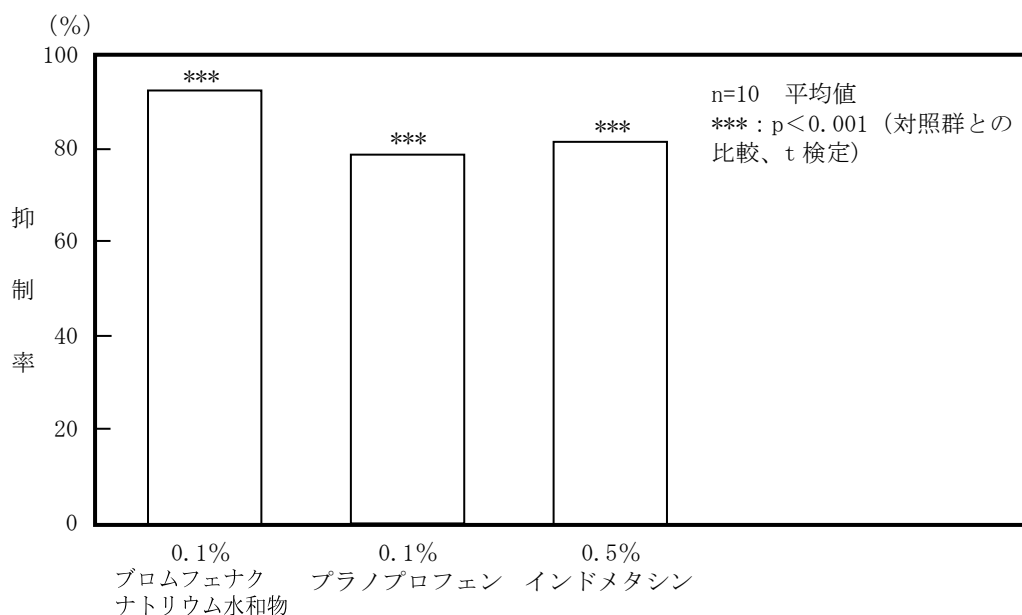
2) 実験的術後炎症に対する抗炎症作用 (ウサギ)

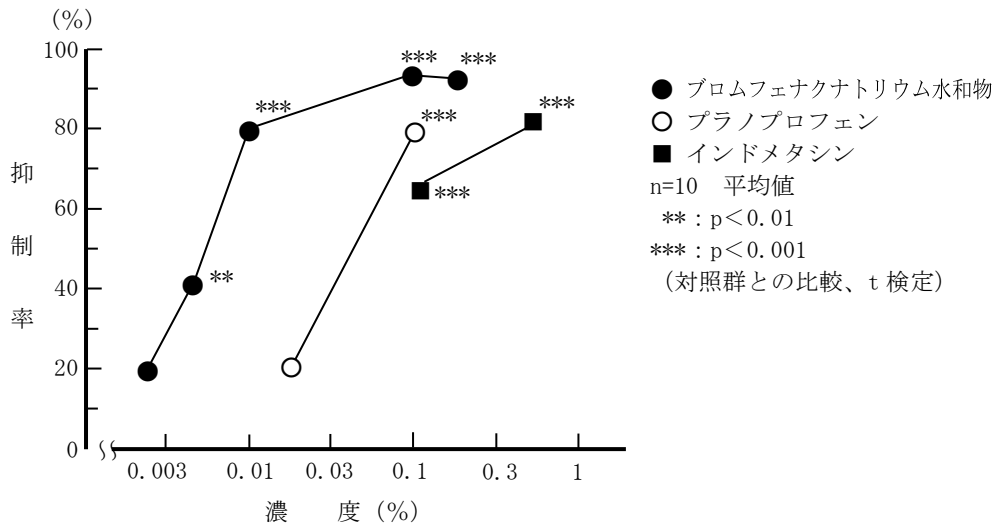
①前房穿刺後の房水蛋白濃度増加に対する抑制作用

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

また、ブロムフェナクナトリウム水和物の50%有効濃度 (ED₅₀) は0.0054%で、プラノプロフェンの約8倍であった。

<ウサギ前房穿刺後の房水蛋白濃度増加に対する抑制作用>



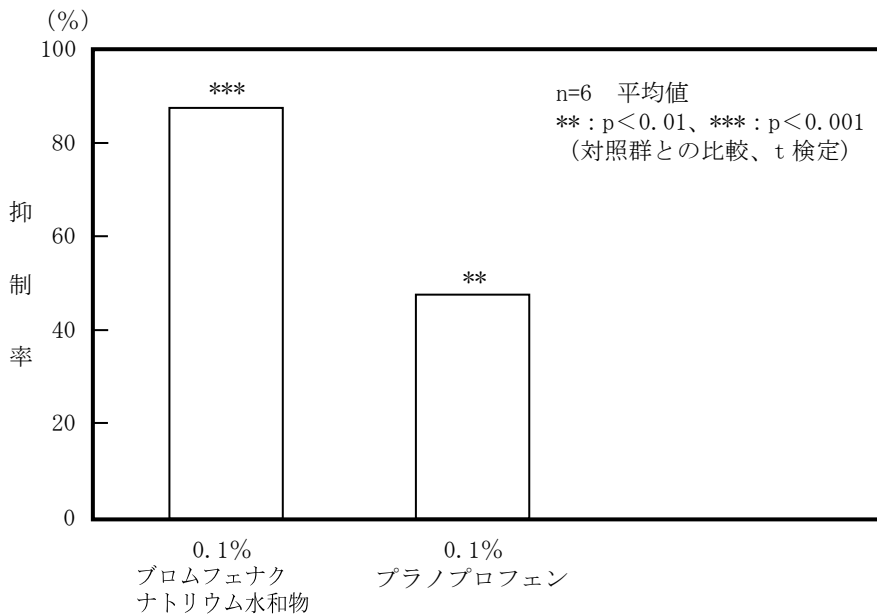


実験方法：ウサギの両眼に散瞳剤を点眼し、さらに前房フィブリン抑制のためにヘパリンを静脈内投与。片眼に0.0025～0.2%のブロムフェナクナトリウム水和物、0.02～0.1%プラノプロフェン又は0.1～0.5%インドメタシンを点眼し、反対眼には生理食塩液を点眼して対照眼とし、1時間後、前房穿刺を行った。レーザーフレアセルメーターで前房フレアを経時的に3時間後まで測定して前房内蛋白濃度に換算し、対照眼に対する抑制率を算出した。

②虹彩レーザー照射後の房水蛋白濃度増加に対する抑制作用（ウサギ）

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

＜ウサギ虹彩レーザー照射後の房水蛋白濃度増加に対する抑制作用＞



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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性の片眼に0.1%又は0.2%ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液を1回2滴点眼し、その翌日から1回2滴、1日4回、4週間反復点眼したとき、点眼後のブロムフェナクナトリウム水和物の血中濃度を測定したところ、いずれの測定時点においても定量下限（50ng/mL）未満であった（n=14）¹⁾。

<注意> ・本剤の承認濃度は0.1%である。
・本剤の承認された用法及び用量は「通常、1回1～2滴、1日2回点眼する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

<外国人データ（経口投与）>⁹⁾

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

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

n=6、平均値 \pm 標準偏差

<ラット>¹⁰⁾

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

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

5. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

<ラット>¹¹⁾

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

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

(3) 乳汁への移行性

<ラット>¹²⁾

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

血漿中放射能のC_{max}は、投与後1時間に10.6 μg eq./mLを示し、以後12時間まで速やかに消失した。乳汁中放射能のC_{max}は、投与後6時間に2.1 μg eq./mL (最高血漿中濃度の25%)を示し、各測定時点における血漿中放射能濃度に対する割合は乳汁中の方が低く、乳汁中での濃縮は起こらなかった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

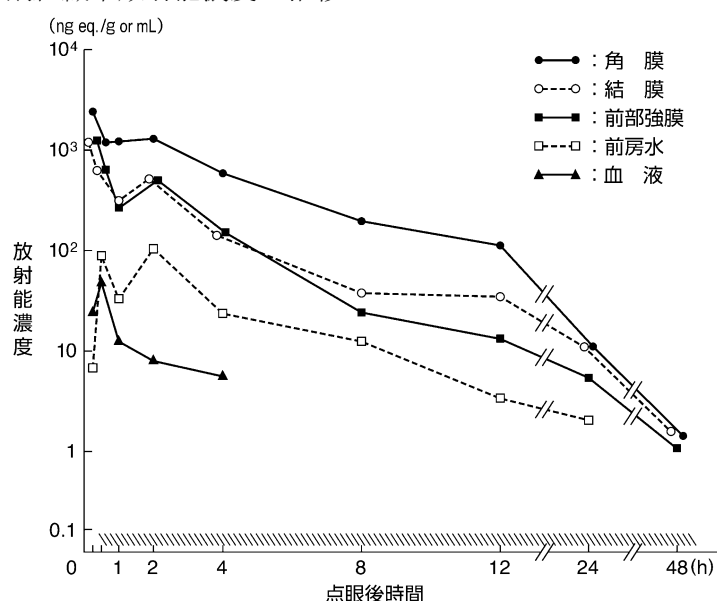
(5) その他の組織への移行性

1) 眼組織移行

<ウサギ>¹³⁾

白色ウサギの両眼結膜囊内に、0.1%¹⁴C-ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液0.05mLを1回点眼し、15、30分、1、2、4、8、12、24、48、72時間後に放射能濃度を測定し、眼組織及び血中への移行性を検討した。その結果、各眼組織内濃度は、点眼後15分に角膜(4,443.2ng eq./g)、結膜(1,697.8ng eq./g)、前部強膜(1,850.7ng eq./g)で高値を示した。点眼後72時間での放射能濃度は、水晶体を除くすべての眼組織で定量下限(0.1ng eq./g or mL)以下であり、特に高い貯留性を示す眼組織は認められなかった。また、血漿中濃度は点眼後30分で最高値(113.2ng eq./mL)を示した後、速やかに消失し、24時間後には定量下限(0.1ng eq./mL)以下となった。

<眼組織中放射能濃度の推移>



||||| : 定量下限(0.1ng eq./g or mL) 以下
平均値、n = 3

2) メラニン親和性 (*in vitro*)¹⁴⁾

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

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

(6) 血漿蛋白結合率

ブロムフェナクナトリウムのヒト血漿に対する血漿蛋白結合率を平衡透析法にて測定した結果は表のとおりである (*in vitro*)¹⁵⁾。

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

n=5、平均値 \pm 標準偏差

※：¹⁴C-ブロムフェナクナトリウムを投与し、放射能濃度を測定し換算した。

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<ウサギ>¹⁶⁾

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

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

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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

7. 排 泄

<外国人データ（経口投与）>¹⁷⁾

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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があるため、投与を避ける必要があるため記載した。

本剤の成分：

有効成分	ブロムフェナクナトリウム水和物
添加剤	ホウ酸、ホウ砂、乾燥亜硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、ポビドン、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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。

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[11.1.1 参照]

9.1.2 眼の感染による炎症のある患者

感染症を不顕性化するおそれがある。

(解説)

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

(参考) 厚生労働省医薬局安全対策課 事務連絡 (2003年4月30日)

9.1.2 本剤は炎症症状を抑えるが、感染性炎症の原因菌に対する抗菌作用は示さない。したがって、重要な基本的注意と同様に原因療法ではないことに留意し、観察を十分に行い、慎重に投与することが必要と考えられることから記載した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊 婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(解説) 承認時までに実施された臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は試験の対象から除外されており、安全性は十分に検討されていないため記載した。また、効能又は効果、用法及び用量、剤形等からみて妊婦・産婦に用いられる可能性があるため記載した。

(6) 授 乳 婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説) 承認時までに実施された臨床試験では、授乳中の婦人は試験の対象から除外しており、安全性は十分に検討されていないため記載した。また、効能又は効果、用法及び用量、剤形等からみて授乳婦に用いられる可能性があるため記載した。

(7) 小 児 等

9.7 小児等

低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説) 承認時までに実施された臨床試験では、低出生体重児又は新生児は試験の対象から除外されており、その安全性は十分に検討されていないため記載した。また、効能又は効果、用法及び用量、剤形等からみて低出生体重児又は新生児に用いられる可能性があるため記載した。

(8) 高 齢 者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 角膜潰瘍、角膜穿孔（いずれも頻度不明）

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。[9.1.1参照]

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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		接触性皮膚炎
眼	結膜炎、眼瞼炎、刺激感、眼痛 [一過性]	角膜糜爛、熱感 [眼瞼]、点状表層角膜炎、角膜上皮剝離、そう痒感

(解説) 国内で実施した臨床試験において発現した副作用に基づき設定した。なお、発現頻度不明については、国内の自発報告及び使用成績調査で認められた副作用に基づいて記載した。

●承認時及び使用成績調査における副作用の発現状況一覧表

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

(再審査終了時集計)

※1：重複を除く施設数。

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

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

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

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

ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液副作用発現状況一覧表

対象例数	719例				
発現例数	21例 (2.92%)				
発現件数	26件				
濃度 用法及び用量	0.1% 1日2回	0.1% 1日4回	0.01% 1日2回	0.2% 1日2回	合計
対象例数	423例	145例	76例	75例	719例
発現例数	16例	3例	1例	1例	21例
発現件数	19件	4件	2件	1件	26件
副作用の種類	副作用の種類別発現件数				
視覚障害	19件	4件	2件	1件	26件
眼瞼炎	3件	—	—	—	3件
結膜充血	3件	—	—	—	3件
刺激感	3件	—	—	—	3件
眼 痛 [一過性]	3件	—	—	—	3件
角膜糜爛	2件	1件	1件	1件	5件
角膜上皮剥離	1件	2件	—	—	3件
点状表層角膜炎	1件	—	—	—	1件
結膜濾胞	1件	—	—	—	1件
癢痒感	1件	—	—	—	1件
熱 感 [眼瞼]	1件	—	—	—	1件
角膜浮腫	—	—	1件	—	1件
黄斑部浮腫	—	1件	—	—	1件

※太枠内は承認された濃度、用法及び用量の安全性評価対象

(承認時社内集計)

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

●承認時における患者背景因子別・副作用発現頻度

背景因子		対象例数	副作用発現			投与中止	
			例数	症例率 (%)	件数	例数	症例率 (%)
性別	男	274	8	2.9	9	2	0.7
	女	445	13	2.9	17	7	1.6
年齢	14～19歳	6*	1	16.7	3	1	16.7
	20～29歳	39	4	10.3	5	2	5.1
	30～39歳	32	1	3.1	1	0	0.0
	40～49歳	48	0	0.0	0	0	0.0
	50～59歳	103	3	2.9	3	1	1.0
	60～64歳	72	6	8.3	6	2	2.8
	65～69歳	133	2	1.5	3	1	0.8
	70～74歳	102	3	2.9	4	2	2.0
	75～93歳	184	1	0.5	1	0	0.0
入院・外来	入院	525	9	1.7	10	4	0.8
	外来	194	12	6.2	13	5	2.6
診断名	術後炎症	521	8	1.5	10	4	0.8
	眼瞼炎	10	1	10.0	1	1	10.0
	結膜炎	105	8	7.6	8	2	1.9
	角膜炎	1	0	0.0	0	0	0.0
	強膜炎(上強膜炎を含む)	12	1	8.3	2	1	8.3
	前部ぶどう膜炎	70	3	4.3	5	1	1.4
基礎疾患・合併症	なし	438	12	2.7	15	5	1.1
	あり	281	9	3.2	11	4	1.4
術中合併症	なし	496	7	1.4	9	4	0.8
	あり	25	1	4.0	1	0	0.0
術式	ECCCE	213	5	2.3	7	2	0.9
	KPE	308	3	1.0	3	2	0.6
前治療薬	なし	173	7	4.0	8	2	1.2
	あり	546	14	2.6	18	7	1.3
併用薬	なし	133	10	4.5	11	3	2.3
	あり	586	11	2.0	15	6	1.0
併用処置	なし	656	20	3.0	25	9	1.4
	あり	63	1	1.6	1	0	0.0
投与期間	0～2日	44	4	9.1	7	3	6.8
	3～7日	73	7	9.6	9	5	6.8
	8～14日	463	8	1.7	8	1	0.2
	15～21日	110	2	1.8	2	0	0.0
	22～98日	29	0	0.0	0	0	0.0

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

*：14歳（小児）2例を含む。

● 使用成績調査における患者背景因子別・副作用発現状況

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

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

* : p₀ < 0.05 ; ** : p₀ < 0.01 ; *** : p₀ < 0.005 ; n. s. : not significant ; d. f. : degree of freedom.

注 : 「不明」は検定に含めない。

※¹ : 承認適応疾患を複数併発した症例。

※² : 承認適応疾患と承認適応疾患以外の組み合わせで複数併発した症例。

※³ : 承認適応疾患以外の単独例あるいは複数例。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、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。
- ・患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

(解説) ・本剤の容器の先端が直接目に触れることにより、薬液が二次汚染されることがある。二次汚染を防ぐため容器の先端が直接目に触れないよう患者へ指導していただくために記載した。

- ・点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉眼及び涙嚢部を圧迫することにより、全身への吸収を抑制して治療効果を高め、また全身性の副作用を防ぐために記載した。
- ・本剤を投与する際には他の点眼剤を併用する可能性があり、他の点眼剤との点眼間隔が短い場合、先に使用した点眼液の吸収が不十分となり効果が現れにくくなる。また、先に使用した点眼液と後に使用した点眼液が配合変化を生じる可能性があるため、少なくとも5分間以上の間隔をあけてから点眼するよう患者へ指導していただくために記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 本剤は添加剤として亜硫酸塩を含有している。喘息患者では非喘息患者よりも亜硫酸塩に対する過敏症が多く認められるとの報告がある。

(解説)

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

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

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

15.1.2 亜硫酸塩は喘息患者において、アナフィラキシー症状や重篤な喘息発作などを含むアレルギー反応を引き起こす可能性が報告されている。本剤は添加剤として乾燥亜硫酸ナトリウムを含有しているため記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項 (P. 21) 参照

(2) 安全性薬理試験¹⁸⁾

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

※：ブロムフェナクナトリウムとしての投与量

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁹⁾

急性毒性（概略の致死量、mg/kg、ブロムフェナクナトリウムとして）

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

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

カニクイザルでは、催吐作用が示唆された。

(2) 反復投与毒性試験²⁰⁾

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

※：ブロムフェナクナトリウムとしての投与量

(3) 遺伝毒性試験²¹⁾

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

(4) がん原性試験²²⁾

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

(5) 生殖発生毒性試験²³⁾

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

※：ブロムフェナクナトリウムとしての投与量

(6) 局所刺激性試験

前眼部刺激性試験（ウサギ）²⁴⁾

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

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

4回投与眼では両点眼液とも何ら異常は認められなかった。

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

(7) その他の特殊毒性

1) 点眼毒性 (ウサギ)

① 4週間点眼毒性試験²⁵⁾

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

② 13週間点眼毒性試験²⁶⁾

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

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

2) 角膜上皮修復に及ぼす影響 (ウサギ)²⁷⁾

角膜上皮修復性試験

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

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

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

※：剥離直後の剥離面積を100としたときの未修復面積の百分率

検定方法：対応のあるt検定

3) 抗原性 (モルモット、マウス)²⁸⁾

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

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ブロナック点眼液0.1% 該当しない

有効成分：毒薬

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ブロムフェナクNa点眼液0.1%「日新」、ブロムフェナクNa点眼液0.1%「日点」、
ブロムフェナクNa点眼液0.1%「ニットー」

同 効 薬：非ステロイド性抗炎症点眼剤として

ジクロード点眼液0.1%、ニフラン点眼液0.1%、ネバナック懸濁性点眼液0.1% 等

7. 国際誕生年月日

1997年7月15日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ブロナック点眼液 0.1%

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
旧販売名 ブロナック点眼液	2000年3月10日	21200AMZ00168000	2000年5月2日	2000年7月3日
販売名変更 ブロナック点眼液0.1%	2008年3月14日	22000AMX01226000	2008年7月4日	2000年7月3日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2009年9月29日

薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年（2000年3月10日～2006年3月9日満了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ブロナック点眼液 0.1%	1319743Q1033	1319743Q1033	1123050010103 (5 mL×10) 1123050010104 (5 mL×50)	620008268

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：健康成人におけるブロムフェナクナトリウム点眼液の単回及び反復点眼試験
(承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要ト 1. (1))
- 2) 清水昊幸 他：あたらしい眼科，1997；14：309-316
- 3) 増田寛次郎 他：眼科臨床医報，1997；91：745-750
- 4) 増田寛次郎 他：日本眼科紀要，1997；48：560-569
- 5) 社内資料：国内第Ⅲ相比較試験（外眼部炎症）（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要ト 1. (4) 2))
澤 充 他：日本眼科紀要，1997；48：717-724
- 6) 北尾尚子 他：あたらしい眼科，2005；22：1299-1308
- 7) 小河貴裕 他：日本眼科学会雑誌，1995；99：406-411
- 8) 社内資料：Bromfenac、Diclofenac、Indomethacin及びPranoprofenのCOX-1及び2に対する
阻害作用
- 9) 社内資料：血漿中放射能濃度（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要へ 3. (1))
- 10) 社内資料：ラット血漿中濃度（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要へ 2. (1) 1))
- 11) 社内資料：ラット胎盤胎仔への移行（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要へ 2.
(2) 5))
- 12) 社内資料：ラット乳汁への移行（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要へ 2. (4) 3))
- 13) 社内資料：ウサギにおけるブロムフェナクナトリウム水和物点眼液を点眼後の眼組織移行
(承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要へ 2. (2) 1))
井坂光良 他：薬物動態，1999；14：32-41
- 14) 社内資料：メラニン親和性（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要へ 2. (5) 2))
- 15) 社内資料：血漿タンパクとの結合（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要へ 2. (2) 4))
- 16) 社内資料：ウサギ血漿及び前房水中代謝物濃度（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要
へ 2. (3) 2))
- 17) 社内資料：尿及び糞への排泄（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要へ 3. (4))
- 18) 社内資料：ブロムフェナクナトリウムの一般薬理作用（承認年月日：2000年3月10日、申請
資料概要ホ 2.)

- 19) 社内資料：ブロムフェナクナトリウムの単回投与毒性（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要ニ 1.）
- 20) 社内資料：ブロムフェナクナトリウムの反復投与毒性（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要ニ 2.）
- 21) 社内資料：ブロムフェナクナトリウムの遺伝毒性（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要ニ 5.）
- 22) 社内資料：ブロムフェナクナトリウムのがん原性（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要ニ 6.）
- 23) 社内資料：ブロムフェナクナトリウムの生殖発生毒性（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要ニ 3.）
- 24) 社内資料：ウサギ前眼部刺激性試験（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要ニ 7. (3) 2)）
- 25) 社内資料：ウサギ4週間点眼毒性試験（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要ニ 7. (1)1)）
- 26) 岡崎啓幸 他：応用薬理，1995；50：367-381
- 27) 社内資料：ウサギ角膜上皮修復性試験（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要ニ 7. (2)）
- 28) 社内資料：ブロムフェナクナトリウムの抗原性（承認年月日：2000年3月10日、申請資料概要ニ 4.）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

BRONUCK（Senju、中国、2009年発売）

BRONUCK（Senju、ベトナム、2015年発売）

NUCKONE（Senju、ロシア、2017年発売）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉 碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

