

2025年4月(第1版)

日本標準商品分類番号 871319

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

近視進行抑制点眼剤

アトロピン硫酸塩水和物点眼液

劇薬

リジュセア[®]ミニ点眼液0.025%RYJUSEA[®] Mini ophthalmic solution

| | |
|-----------------------------|--|
| 剤形 | 点眼剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 |
| 規格・含量 | 1mL 中アトロピン硫酸塩水和物 0.25mg 含有 |
| 一般名 | 和名:アトロピン硫酸塩水和物 (JAN) 洋名: Atropine Sulfate 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:2024年12月27日 薬価基準収載年月日:薬価基準未収載 販売開始年月日:2025年4月21日 |
| 製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元:参天製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 参天製薬株式会社 製品情報センター TEL:0120-921-839 06-7664-8624 受付時間:9時~17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.santen.co.jp/medical-channel/ |

本IFは2024年12月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

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。



(01)04987084010681

リジュセアミニ点眼液0.025%

「添文ナビ(アプリ)」を使ってGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文を閲覧いただけます。

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・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、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、IF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

IF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。IF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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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IF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、IF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 | 2 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 3 |
| 6. RMPの概要 | 3 |
| II. 名称に関する項目 | 4 |
| 1. 販売名 | 4 |
| 2. 一般名 | 4 |
| 3. 構造式又は示性式 | 4 |
| 4. 分子式及び分子量 | 4 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 4 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 |
| 1. 物理化学的性質 | 5 |
| 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 | 6 |
| 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（物理化学的変化） | 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 | 20 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 20 |
| 2. 薬理作用 | 20 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 23 |
| 1. 血中濃度の推移 | 23 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 23 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 23 |
| 4. 吸収 | 24 |

| | |
|--|-----------|
| 5. 分布 | 26 |
| 6. 代謝 | - 28 - |
| 7. 排泄 | 29 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 29 |
| 9. 透析等による除去率 | 29 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 29 |
| 11. その他 | 29 |
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 30 |
| 1. 警告内容とその理由 | 30 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 30 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 30 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 30 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 30 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 31 |
| 7. 相互作用 | 32 |
| 8. 副作用 | 32 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | - 32 - |
| 10. 過量投与 | 32 |
| 11. 適用上の注意 | 33 |
| 12. その他の注意 | 33 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 34 |
| 1. 薬理試験 | 34 |
| 2. 毒性試験 | 34 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 36 |
| 1. 規制区分 | 36 |
| 2. 有効期間 | 36 |
| 3. 包装状態での貯法 | 36 |
| 4. 取扱い上の注意 | 36 |
| 5. 患者向け資材 | 36 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 36 |
| 7. 国際誕生年月日 | 36 |
| 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 | 36 |
| 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 | 36 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 37 |
| 11. 再審査期間 | 37 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 37 |
| 13. 各種コード | 37 |
| 14. 保険給付上の注意 | 37 |
| X I. 文献 | 38 |
| 1. 引用文献 | 38 |
| 2. その他の参考文献 | 38 |
| X II. 参考資料 | 39 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 39 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 39 |
| X III. 備考 | 41 |
| 1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 41 |
| 2. その他の関連資料 | 41 |

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

リジュセア®ミニ点眼液0.025%(一般名:アトロピン硫酸塩点眼液、以下本剤)は、日本で初めて製造販売承認を取得した近視進行抑制点眼剤である。

近視は、「平行光線が無調節状態の眼に入射したとき、網膜の前方に像を結ぶか、又は眼前有限距離にある点から発散する光線が網膜上に結像する眼の屈折状態をいう」^{A)}と定義されている。2030年には近視(≤-0.5D)の患者数が世界人口の39.9%、2050年には49.8%に達すると予想されている^{B)}。

近視の進行に影響すると考えられる眼軸長伸長の原因は完全には解明されていないが、予測されている近視患者の増加には、屋外活動時間の減少と近業作業活動の増加が組み合わさることによるライフスタイルの変化が関与していると考えられている^{B)・C)}。

一方、近視は進行性で不可逆的な疾患であり、概して学童期に発現する。日本においては裸眼視力1.0未満の者の割合は年々増加しており、令和5年度の調査では小学生で37.8%、中学生で60.9%、高校生で67.8%に至り^{D)}生活の質(QOL)への影響が懸念される^{E)}。

さらに、近視が進行すると網膜剥離、近視性黄斑症及び緑内障等の視力障害を伴う眼合併症の発症リスクが増加する^{F)}。

世界保健機関によるWorld report on vision^{G)}では、小児期の予防的なライフスタイルへの変化が近視の進行を遅らせ、強度近視やその合併症リスクを下げるとともに、強度近視等の急速に出現している慢性眼疾患の課題に対処するためには新たな戦略も必要と述べられている。このように、近視は視覚障害に関する世界的に主要な課題といえる。

近視進行抑制治療としては、海外では低濃度アトロピン点眼(0.01%、0.025%、0.05%)を含め、さまざまな治療法が検討されているもの^{H)}、2024年11月時点において、国内では近視の進行抑制を効能・効果として承認された治療法はなかった。

アトロピンは、海外で実施された「Atropine for the Treatment of Myopia 1 (ATOM1) Study」(1%アトロピン)^{I)・J)}、「ATOM2 Study」(0.5%、0.1%、0.01%アトロピン)^{K)・L)}、「Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study」(0.05%、0.025%、0.01%アトロピン)^{M)・N)}、日本で実施された「ATOM-J Study」(0.01%アトロピン)^{O)}等で小児の近視進行抑制効果が検討されてきた。

参天製薬では、有効かつ安全な低濃度アトロピン点眼液の国内初の承認に向けて薬効ターゲット想定部位である後部強膜への移行性を考慮した製剤設計と防腐剤フリーの新規アトロピン点眼液製剤である「リジュセア®ミニ点眼液0.025%」について、Singapore Eye Research Institute及び南洋理工大学との共同開発に着手した。5歳以上15歳以下の日本人近視患者を対象として忍容性及び薬物動態を評価項目とした第I相試験が実施された。さらに、第II/III相プラセボ対照二重遮蔽比較試験を実施した結果、投与24ヵ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量について、プラセボ群に対し優越性が検証されたことから、2024年12月、日本で初めて近視の進行抑制を効能・効果として製造販売承認された。

A) 日本近視学会webサイト: <https://www.myopiasociety.jp/member/guideline/>[最終アクセス日:2024年7月5日]

B) Holden BA, et al.: Ophthalmology. 2016; 123: 1036-1042

C) Morgan IG, et al.: Lancet. 2012; 379: 1739-48

D) 文部科学省: 令和5年度学校保健統計(学校保健統計調査の結果)確定:

https://www.mext.go.jp/content/20241127-mxt_chousa02-000038854_1.pdf[最終アクセス日:2024年12月3日]

E) Sankaridurg P, et al.: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2021; 62: 2-15

F) Haarman AEG, et al.: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2020; 61: 49-67

G) WHO: World report on vision: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516570>[最終アクセス日:2024年11月7日]

H) 日本近視学会, 日本小児眼科学会, 日本視能訓練士協会 編: 小児の近視—診断と治療 第2版, 2023年, 第

2版, 三輪書店

I) Chua WH, et al.: Ophthalmology. 2006; 113: 2285-2291

J) Tong L, et al.: Ophthalmology. 2009; 116: 572-579

K) Chia A, et al.: Ophthalmology. 2012; 119: 347-354

L) Chia A, et al.: Ophthalmology. 2016; 123: 391-399

M) Yam JC, et al.: Ophthalmology. 2019; 126, 113-124

N) Yam JC, et al.: Ophthalmology. 2022; 129, 308-321

O) Hieda O, et al.: Ophthalmology. 2021; 65, 315-325

2. 製品の治療学的特性

1. 日本で初めての近視進行抑制点眼剤である。

2. 5～15歳の近視患者対象の調節麻痺下他覚的等価球面度数及び眼軸長を指標とした第II/III相試験における近視進行抑制効果が認められた。

・調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量[主要評価項目・検証的解析項目]

投与24ヵ月後の調節麻痺下の他覚的等価球面度数の投与前からの変化量において、プラセボ群に対する優越性が検証された。

・眼軸長の投与前からの変化量[副次評価項目]

投与24ヵ月後の眼軸長の投与前からの変化量は、プラセボ群に対して有意差が認められた($p < 0.0001$ 、名目上のp値、MMRM分散分析)。

(V.5.(4).1)有効性検証試験 の項参照)

3. 36ヵ月の長期的な近視進行抑制効果が認められた。

・投与36ヵ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量は、プラセボ継続群との群間差の95%信頼区間に0を含まなかったことから、プラセボ継続群に対して有意性が認められた(群間差の平均値±標準偏差[95%信頼限界]: $0.559 \pm 1.1942D$ [0.038, 1.081]、探索的解析結果)。

・投与36ヵ月後における眼軸長の投与前からの変化量は、プラセボ継続群との群間差の95%信頼区間に0を含まなかったことから、プラセボ継続群に対して有意差が認められた(群間差の平均値±標準偏差[95%信頼限界]: $-0.246 \pm 0.4915\text{mm}$ [-0.460, -0.033]、探索的解析結果)。

(V.5.(4).1)有効性検証試験 の項参照)

4. 主な副作用は、羞明(5%以上)であった。

(VIII.8 副作用 の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

防腐剤を含まない1回使い切りの点眼剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有 無 | タイトル、参照先 |
|--------------------------|--------|--------------------|
| RMP | 有 | (「I.6.RMPの概要」の項参照) |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 無 | 該当資料なし |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | 該当資料なし |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | 該当資料なし |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

| | | |
|---------------|-------------|-----------|
| 安全性検討事項 | | |
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| なし | なし | なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| なし | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| |
|--------------------------|
| 医薬品安全性監視計画 |
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 |
| 有効性に関する調査・試験の概要 なし |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| |
|-------------------------------|
| リスク最小化計画 |
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 |
| |

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リジュセア®ミニ点眼液 0.025%

(2) 洋名

RYJUSEA® Mini ophthalmic solution 0.025%

(3) 名称の由来

「リジュセア」は、育てる(=raise)、小児(=junior)、見る(=see)を意味し、子供の成長と視覚に関連したイメージで命名された。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アトロピン硫酸塩水和物(JAN)

(2) 洋名(命名法)

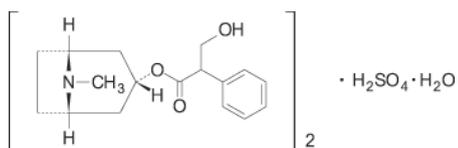
Atropine Sulfate Hydrate(JAN)

Atropine Sulfate(USAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: (C₁₇H₂₃NO₃)₂ · H₂SO₄ · H₂O

分子量: 694.83

5. 化学名(命名法)又は本質

(1*R*,3*r*,5*S*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl[(2*RS*)-3-hydroxy-2-phenyl]propanoate hemisulfate hemihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

アトロピン硫酸塩、硫酸アトロピン

企業コード: STN1012700、DE-127

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、においはない。光によって変化する。

(2) 溶解性

| 溶媒 | 局方の溶解性表現 |
|------------|----------|
| 水 | 極めて溶けやすい |
| 酢酸 (100) | 極めて溶けやすい |
| エタノール (95) | 溶けやすい |
| ジエチルエーテル | ほとんど溶けない |

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：188～194℃（分解）。乾燥後、180℃の浴液中に挿入し、1分間に約3℃上昇するように加熱を続ける。

(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

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-0.60～+0.10°（乾燥物に換算したものの1g、水、10mL、100mm）

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 | 25℃、60%RH | 36 ヶ月 | PE 袋二重、アルマイト缶 | 規格内 |
| 加速試験 | 40℃、75%RH | 6 ヶ月 | PE 袋二重、アルマイト缶 | 規格内 |

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

日局「アトロピン硫酸塩水和物」による

<定量法>

日局「アトロピン硫酸塩水和物」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明、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: 4.0~4.6

浸透圧比: 0.9~1.1

(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 | リジュセアミニ点眼液 0.025% |
| 有効成分 | 1mL 中アトロピン硫酸塩水和物 0.25mg |
| 添加剤 | 濃グリセリン、リン酸二水素ナトリウム水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ヒドロキシエチルセルロース、pH 調節剤 |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験の種類 | | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|-----------------|----|------------------|---------------------------|---|-------------------|
| 長期保存試験 | | 30°C/35%RH | 24 ヶ月 (継続試験中) | アルミピロー包装 | 規格内 ^{※2} |
| 加速試験 | | 40°C/25%RH 以下 | 6 ヶ月 | アルミピロー包装 | 規格内 ^{※2} |
| 苛酷試験 | 温度 | 60°C 成り行き湿度 | 1 ヶ月 | アルミピロー包装 | 規格内 ^{※3} |
| | 光 | 25°C 成り行き湿度 | 120 万 lx・hr ^{※1} | デイスポーザブル用点眼容器 (箱・アルミピロー包装・投薬袋なし) | 規格外 ^{※3} |
| | | | 60 万 lx・hr | デイスポーザブル用点眼容器 (箱・アルミピロー包装なし、遮光用投薬袋入り) | 規格内 ^{※3} |
| アルミピロー包装開封後の安定性 | | 30°C/35%RH | 3 ヶ月 | デイスポーザブル用点眼容器 (箱・投薬袋なし、開封したアルミピロー包装入り) | 規格内 ^{※4} |
| | | | | デイスポーザブル用点眼容器 (箱・アルミピロー包装なし、遮光用投薬袋入り) | 規格内 ^{※3} |

※1: 総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m² 以上

※2: 測定項目: 性状、確認試験、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、純度試験(類縁物質)、含量、無菌等

※3: 測定項目: 性状、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、純度試験(類縁物質)、含量等

※4: 測定項目: 性状、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、純度試験(類縁物質)、含量、無菌等

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 0.3mL×30 本(アルミピロー1 袋 30 本入り) (遮光用投薬袋同梱)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

点眼容器: ポリエチレン、ラベル: ポリプロピレン、遮光用透明投薬袋: ポリエチレン、アルミピロー包装: ポリエチレン + ポリエチレンテレフタレート + アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

近視の進行抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能・効果に関連する注意

5.1 適切な調節の低減下で近視と診断された患者に投与すること(調節緊張により偽近視を呈していることがある)。また弱視等の治療を優先すべき他の眼科疾患を合併していないことを確認すること。

5.2「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(年齢、近視の状態等)を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.1 参照]

〈解説〉

5.1本剤の治療開始にあたって、適切な患者選択を行うために設定した。調節緊張により偽近視を呈していることがあるため、適切な調節の低減下で近視と診断され、かつ弱視等の治療を優先すべき他の眼科疾患を合併していない患者に投与すること。

〔承認時より記載〕

5.2本剤を処方するにあたり、医師が注意すべき事項として設定した。臨床試験に組み入れられた患者の年齢及び近視の状態を参考に投与対象を選択すること。なお、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、5歳～15歳の調節麻痺下における他覚的等価球面度数が-1.0D～-6.0Dで、目安として1年以内に等価球面度数が0.5D以上近視の進行が認められた近視患者を対象としている。

〔承認時より記載〕

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、1回1滴、1日1回就寝前に点眼する。

〈解説〉

本剤の点眼後、散瞳の影響により羞明、霧視があらわれることがあるので、その影響を避けるよう就寝前の点眼を指示すること。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5.(4)検証的試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法・用量に関連する注意

定期的に検査を行い近視の進行状況を確認すること。本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。

〈解説〉

本剤による治療継続にあたって注意すべき事項として設定した。本剤の投与後は定期的に検査を行い近視の進行状況を確認すること。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤投与群で、投与12ヵ月時点における調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量がベースラインから-1.0D以上悪化した被験者の割合は16.7%、投与24ヵ月時点で-2.0D以上悪化した被験者の割合は13.8%であり、一部の患者で本剤が無効であった。本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与を継続しないこと。

〔承認時より記載〕

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

| 試験名 | 試験デザイン (投与期間) | 被験薬及び対照薬 用法・用量、投与期間、投与方法 | 対象(年齢)及び 目標症例数 | 目的 |
|-----------------|---|---|-------------------------|--------------------|
| 第 I 相 試験 | 非遮蔽単群試験 (治験薬点眼 I 期: 7 日) (治験薬点眼 II 期: 12 ヶ月) | I 期: 0.025%アトロピン点眼液(本剤) 1回1滴、1日1回、7日間、両眼点眼 | 近視患者 (5~15歳) 10例 | 薬物動態の検討 |
| | | II 期: 0.025%アトロピン点眼液(本剤) 1回1滴、1日1回、約12ヵ月間、就寝前、両眼点眼 | | 安全性の検討 |
| 第 II/III 相試験 | 無作為化二重遮蔽比較試験 (治療 I 期: 24 ヶ月) (治療 II 期: 12 ヶ月) | I 期: ・プラセボ点眼液 ・0.01%アトロピン点眼液 ・0.025%アトロピン点眼液(本剤) 1回1滴、1日1回、24ヵ月間、就寝前、 両眼点眼 II 期 (I 期からの継続もしくはクロスオーバー試験): ・プラセボ点眼液 ・0.01%アトロピン点眼液 ・0.025%アトロピン点眼液(本剤) 1回1滴、1日1回、12ヵ月間、就寝前、 両眼点眼 | 近視患者 (5~15歳) 288例 | 有効性(臨床至適用量)、安全性の検討 |

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相試験¹⁾

近視患者における血漿中薬物動態

本剤を近視患者(10例)の両眼に1回1滴、1日1回、7日間点眼したときの血漿中アトロピン濃度は、1日目及び7日目のほぼすべての被験者において点眼後30分又は60分に T_{max} を示した。点眼1日目及び7日目における全被験者の C_{max} の平均値は19.7及び16.5pg/mL、 AUC_{0-60m} の平均値は939及び798pg・min/mLであり、反復点眼による全身曝露の増加はみられず、点眼7日目で既に定常状態に達していたものと考えられた。

点眼されたアトロピンが全身で薬理作用を示す可能性について、次のように考察する。アトロピンはムスカリン受容体の M_1 から M_5 のサブタイプすべてに結合する。これらのサブタイプの中で最も低い濃度で10%拮抗作用を示す受容体は M_1 受容体であり、 M_1 受容体に対して10%拮抗作用を示す濃度は約 $2.0 \times 10^{-10}M$ (グラフ²⁾からの読み取り値、約57.8pg/mLであった。アトロピンの血漿蛋白結合率は50%であることから、近視患者の両眼に0.025%アトロピン点眼液を反復点眼したときの定常状態での非結合型アトロピン濃度の C_{max} は8.25pg/mL(16.5pg/mL×50%)付近と推定された。この値は M_1 受容体に対して10%拮抗作用を示す濃度(約57.8pg/mL)の約1/7と十分に低かった。以上のことから、反復点眼により全身に曝露される濃度はすべてのサブタイプにおいて拮抗作用を示す濃度よりも低く、全身で薬理作用を示す可能性は低いと考えられた。

副作用としてグレア及び視力障害が認められたものの、すべて軽度で、点眼継続可能な程度であり、これらの事象による治験中止はなかった。また、全身の安全性に問題点も認められなかった。

以上より、本剤を1回1滴、1日1回、最長12ヵ月点眼した際の安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

(3) 用量反応探索試験

V.5.(4) 検証的試験 の項参照

(4) 検証的試験

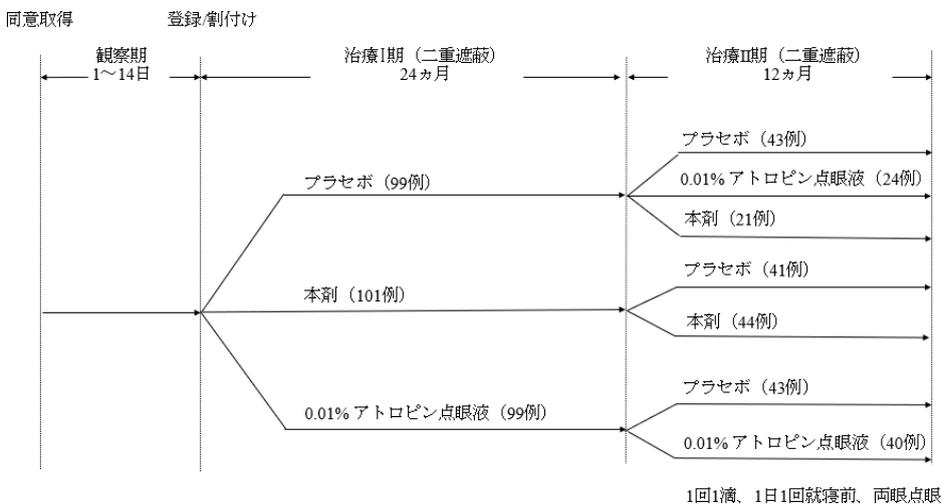
1) 有効性検証試験

国内第II/III相無作為化二重遮蔽比較試験³⁾

両眼ともに近視と診断された患者を対象に観察期(1~14日間)の後、年齢を層(5歳~7歳、8歳及び9歳、10歳及び11歳、12歳~15歳)とした層別割付法により被験薬(0.01%アトロピン点眼液及び本剤)及びプラセボ点眼液(プラセボ:アトロピン硫酸塩水和物を含有しない基剤)にランダムに割付け、二重遮蔽下で、1回1滴、1日1回、36ヵ月間点眼した。その結果、本剤の有効性について、主要評価項目である投与24ヵ月後の本剤の調節麻痺下における他覚的等価球面度数の投与前からの変化量がプラセボと比較して有意な差が認められた。また、0.01%アトロピン点眼液及び本剤の用量依存的な近視進行抑制効果が認められた。以上の結果から、本剤の推奨用量は0.025%、推奨用法は1回1滴、1日1回点眼を選択した。

副作用は、本剤群122例中19例(15.6%)に認められ、主な副作用は羞明9.0%(11/122例)であった。

目的: 近視患者を対象とした本剤のプラセボに対する優越性、臨床至適用量及び安全性の検討

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 無作為化二重遮蔽比較試験 |
| 対象 | 5~15歳の近視患者299例。主な選択基準: ①観察期中又は観察期終了時の調節麻痺下における両眼の他覚的等価球面度数が-1.0Dから-6.0D、②両眼において試験開始前1年以内に屈折検査で近視の進行が認められる(目安として等価球面度数が0.5D以上悪化)。 |
| 試験方法 | <p>観察期間(1~14日間)後、年齢を層(5歳~7歳、8歳及び9歳、10歳及び11歳、12歳~15歳)とした層別割付法により、プラセボ群、0.01%アトロピン点眼液群、本剤群に無作為に1:1:1に割付け、両眼に1回1滴、1日1回、就寝前に24ヵ月点眼した(治療I期)。治験薬にはすべて同一の基剤を使用した。治療I期を完了した患者は、治療II期に移行した。治療II期では、プラセボ群はプラセボ群(以下、プラセボ継続群)、0.01%アトロピン点眼液群(以下、プラセボ-0.01%切替群)、本剤群(以下、プラセボ-本剤切替群)に2:1:1に、本剤群はプラセボ群(以下、本剤-プラセボ切替群)、本剤群(以下、本剤継続群)に1:1に、0.01%アトロピン点眼液群はプラセボ群(以下、0.01%-プラセボ切替群)、0.01%アトロピン点眼液群(以下、0.01%継続群)に1:1に無作為に割付け、両眼に1回1滴、1日1回、就寝前に12ヵ月点眼した。調節麻痺下他覚的等価球面度数及び眼軸長を投与36ヵ月まで4ヵ月ごとに測定した。</p>  <p style="text-align: center;">試験デザイン</p> |
| 評価項目 | <p>■有効性 (主要評価項目) 投与24ヵ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量(優越性の解析項目)(下降閉手順による多重性の調整)</p> |

〈副次評価項目〉

- ① 投与 24 ヶ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数が投与前から 0.5D 以上進行した割合（下降閉手順による多重性の調整）
- ② 投与 24 ヶ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数が投与前から 0.75D 以上進行した割合
- ③ 投与 24 ヶ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数が投与前から 1.0D 以上進行した割合
- ④ 投与 24 ヶ月後における眼軸長の投与前からの変化量
- ⑤ 各観察時点における調節麻痺下他覚的等価球面度数及び眼軸長の投与前からの変化量の推移

- ⑥ 投与 36 ヶ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与 24 ヶ月後からの変化量（治療 II 期、休薬後の悪化）
- ⑦ 投与 36 ヶ月後における眼軸長の投与 24 ヶ月後からの変化量（治療 II 期、休薬後の悪化）

■ 安全性

有害事象、眼科的検査（非調節麻痺下 遠見最高矯正視力検査、非調節麻痺下近見最高矯正視力検査、瞳孔径検査、眼圧測定、調節麻痺下角膜曲率半径測定、調節麻痺下自覚的屈折度数測定、調節麻痺下遠見最高矯正視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、眼底写真、前房深度及び中心角膜厚測定、光干渉断層計検査）、臨床検査値（採血、採尿）

結果

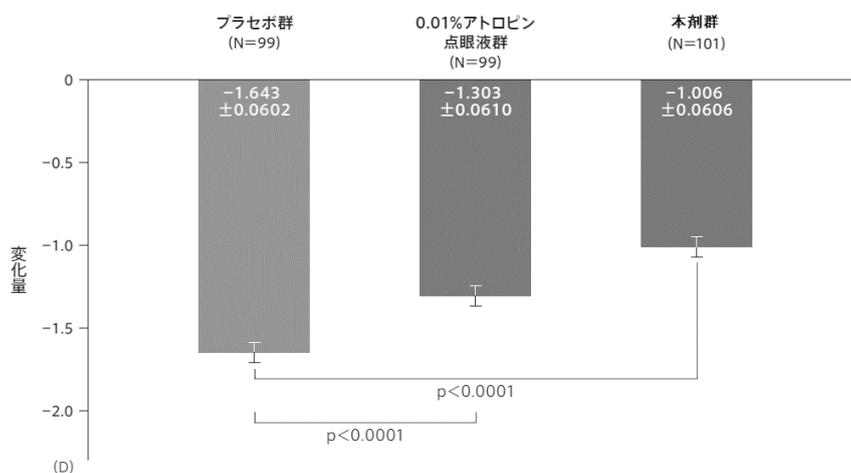
■ 有効性

〈主要評価項目〉

投与 24 ヶ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量

本剤群は投与 24 ヶ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量をプラセボ群と比べて有意に抑制した（ $p < 0.0001$ 、MMRM 分散分析）ことから、プラセボ群に対する優越性が検証された。また、0.01%アトロピン点眼液群もプラセボ群と比べて有意に抑制した（ $p < 0.0001$ 、MMRM 分散分析）。

■ 投与24ヵ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量



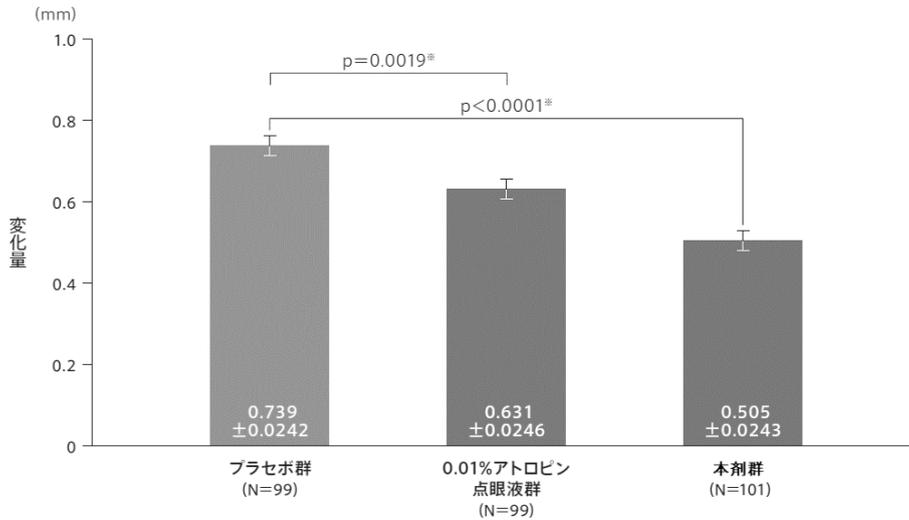
(D) 最小二乗平均±標準誤差、MMRM分散分析、共変量：投与前の調節麻痺下他覚的等価球面度数

〈副次評価項目④〉

投与 24 ヶ月後における眼軸長の投与前からの変化量

本剤群は投与 24 ヶ月後における眼軸長の投与前からの変化量をプラセボ群と比べて有意に抑制した ($p < 0.0001$ 、名目上の p 値、MMRM 分散分析)。また、0.01%アトロピン点眼液群もプラセボ群と比べて有意に抑制した ($p = 0.0019$ 、名目上の p 値、MMRM 分散分析)。

■ 投与24ヵ月後における眼軸長の投与前からの変化量



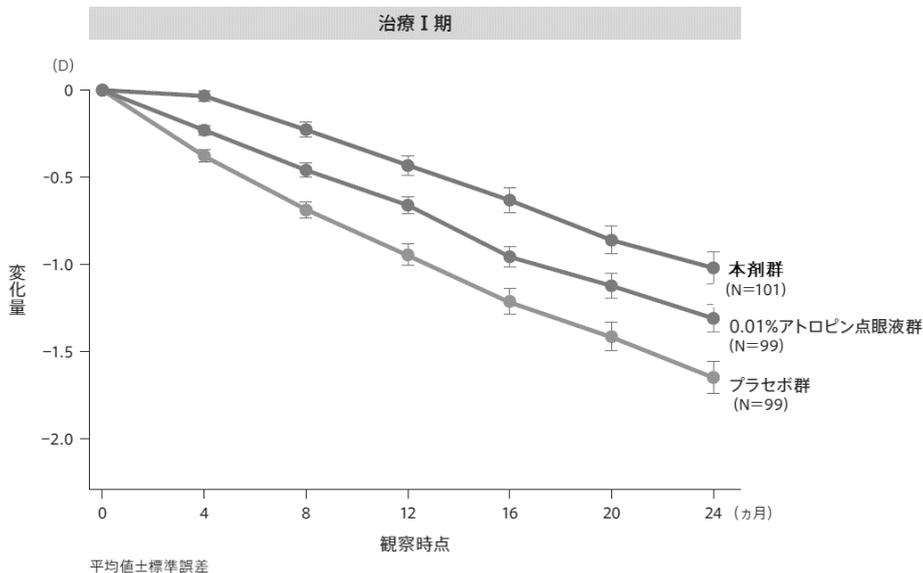
最小二乗平均±標準誤差、※: 名目上の p 値、MMRM 分散分析、共変量: 投与前の眼軸長

〈副次評価項目⑤〉

各観察時点における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化の推移 (治療 I 期)

本剤群の調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量は、いずれの観察時点 (投与 4、8、12、16、20、24 ヶ月後) においてもプラセボ群との群間差の 95% 信頼区間に 0 を含まなかったことから、プラセボ群に対して有意差が認められた (探索的解析結果)。0.01%アトロピン点眼液群においても同様に、いずれの観察時点 (投与 4、8、12、16、20、24 ヶ月後) においてもプラセボ群との群間差の 95% 信頼区間に 0 を含まなかったことから、プラセボ群に対して有意差が認められた (探索的解析結果)。

■ 各観察時点における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量の推移 (治療 I 期)



各観察時点における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量のプラセボ群との群間差(治療I期)

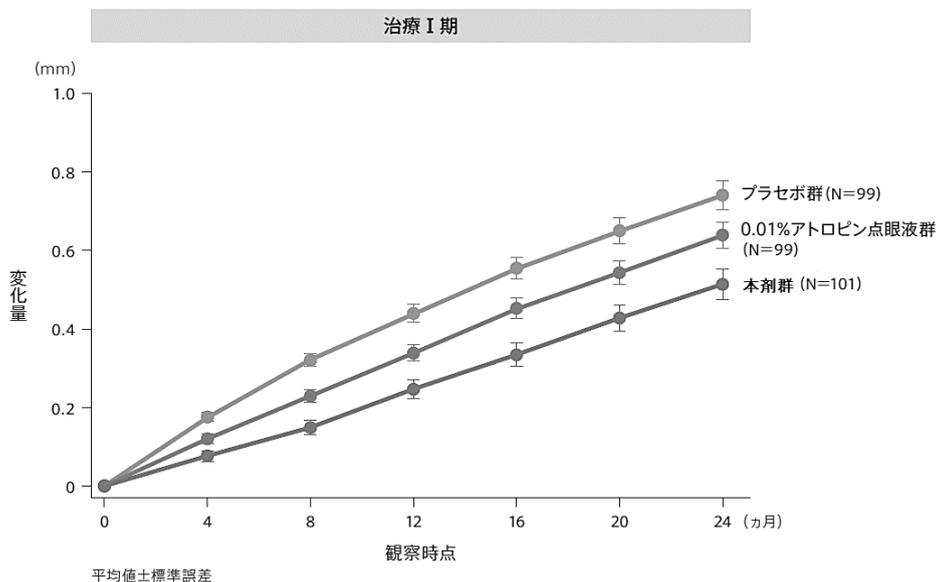
| | | 4ヵ月 | 8ヵ月 | 12ヵ月 | 16ヵ月 | 20ヵ月 | 24ヵ月 |
|------------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 0.01%アトロピン 点眼液群 (N=99) | 推定値± 標準偏差(D) | 0.146± 0.2966 | 0.228± 0.4123 | 0.284± 0.5350 | 0.255± 0.6619 | 0.290± 0.7288 | 0.336± 0.8119 |
| | 95%信頼限界 | 0.063, 0.229 | 0.112, 0.343 | 0.132, 0.436 | 0.065, 0.445 | 0.077, 0.502 | 0.097, 0.576 |
| | 推定値± 標準偏差(D) | 0.342± 0.3067 | 0.460± 0.4292 | 0.510± 0.5595 | 0.581± 0.7012 | 0.551± 0.7683 | 0.622± 0.8810 |
| 本剤群 (N=101) | 95%信頼限界 | 0.256, 0.428 | 0.339, 0.582 | 0.351, 0.669 | 0.380, 0.781 | 0.329, 0.773 | 0.363, 0.882 |

〈副次評価項目⑤〉

各観察時点における眼軸長の投与前からの変化量の推移(治療I期)

本剤群の眼軸長の投与前からの変化量は、いずれの観察時点(投与4、8、12、16、20、24ヵ月後)においてもプラセボ群との群間差の95%信頼区間に0を含まなかったことから、プラセボ群に対して有意差が認められた(探索的解析結果)。0.01%アトロピン点眼液群においても同様に、いずれの観察時点(投与4、8、12、16、20、24ヵ月後)においてもプラセボ群との群間差の95%信頼区間に0を含まなかったことから、プラセボ群に対して有意差が認められた(探索的解析結果)。

■ 各観察時点における眼軸長の投与前からの変化量の推移(治療I期)



各観察時点における眼軸長の投与前からの変化量のプラセボ群との群間差(治療I期)

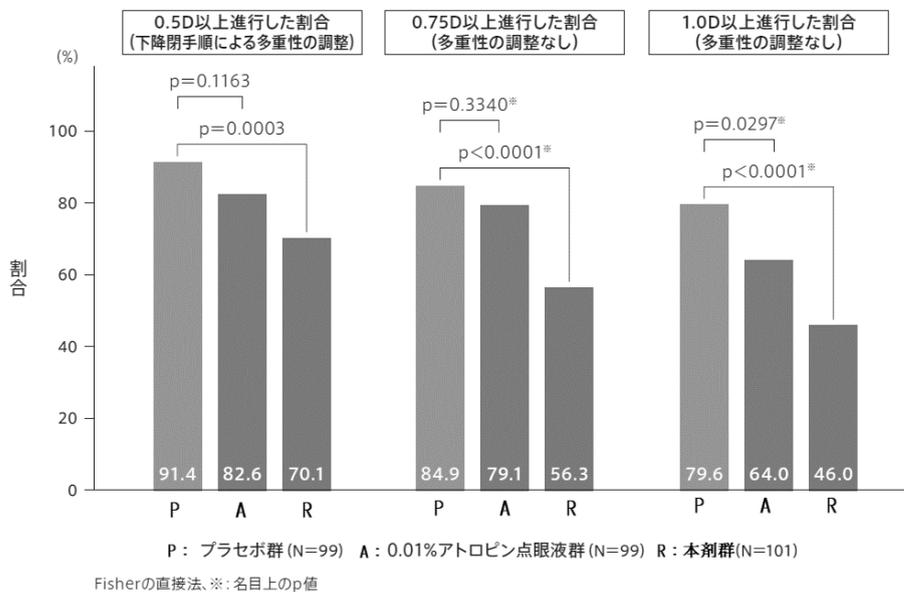
| | | 4ヵ月 | 8ヵ月 | 12ヵ月 | 16ヵ月 | 20ヵ月 | 24ヵ月 |
|------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 0.01%アトロピン 点眼液群 (N=99) | 推定値± 標準偏差(mm) | -0.055± 0.1036 | -0.090± 0.1592 | -0.100± 0.2054 | -0.103± 0.2565 | -0.106± 0.2940 | -0.103± 0.3351 |
| | 95%信頼限界 | -0.084, -0.026 | -0.135, -0.045 | -0.158, -0.041 | -0.177, -0.029 | -0.192, -0.020 | -0.202, -0.004 |
| | 推定値± 標準偏差(mm) | -0.099± 0.1242 | -0.171± 0.1617 | -0.191± 0.2207 | -0.220± 0.2777 | -0.221± 0.3178 | -0.227± 0.3602 |
| 本剤群 (N=101) | 95%信頼限界 | -0.134, -0.065 | -0.216, -0.125 | -0.254, -0.129 | -0.299, -0.140 | -0.313, -0.129 | -0.333, -0.121 |

〈副次評価項目①、②、③〉

投与 24 ヶ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数が投与前から 0.5D 以上、0.75D 以上、1.0D 以上進行した割合

各群の投与 24 ヶ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数が投与前と比較して 0.5D 以上、0.75D 以上、1.0D 以上進行した割合を図に示した。0.5D 以上進行した割合について、本剤群はプラセボ群と比べて有意に少ないことが示された ($p=0.0003$ 、Fisher の直接法)。0.01%アトロピン点眼液群では、プラセボ群との間に有意差は認められなかった ($p=0.1163$ 、Fisher の直接法)。

■ 投与24ヵ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数が投与前と比較して0.5D、0.75D、1.0D以上進行した割合

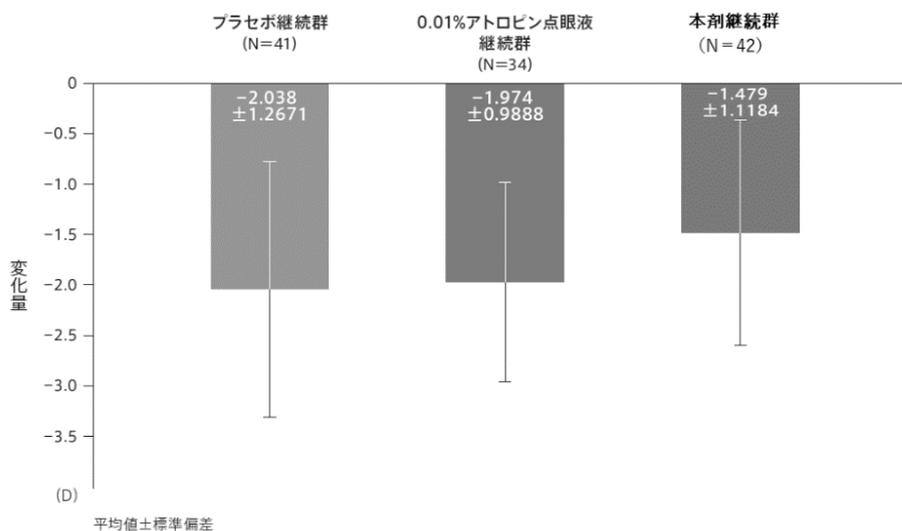


〈副次評価項目⑤〉

各測定時点における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量 (投与 36 ヶ月後)

本剤継続群の投与 36 ヶ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量は、プラセボ継続群との群間差の 95%信頼区間に 0 を含まなかったことから、プラセボ継続群に対して有意差が認められた (群間差の平均値±標準偏差 [95%信頼限界]: $0.559 \pm 1.1942D$ [0.038, 1.081]、探索的解析結果)。

■ 投与36ヵ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量



| | 投与前の 実測値 (D) ^{a)} | 投与 36 ヶ月 後の実測値 (D) ^{a)} | 投与前からの 変化値 (D) ^{a)} | 変化量のプラセ ボ継続群との群 間差 (D) ^{a),b)} | 群間差の 95%信頼限界 |
|-----------------------------|-------------------------------|--|---------------------------------|---|------------------|
| プラセボ継続群 (N=43) | -3.169± 1.2106 | -5.206± 1.6785 | -2.038± 1.2671 | - | - |
| 0.01%アトロピン点眼 液継続群 (N=40) | -3.091± 1.2430 | -5.117± 1.5506 | -1.974± 0.9888 | 0.064± 1.1497 | -0.467, 0.596 |
| 本剤継続群 (N=44) | -3.107± 1.0460 | -4.577± 1.6510 | -1.479± 1.1184 | 0.559± 1.1942 | 0.038, 1.081 |

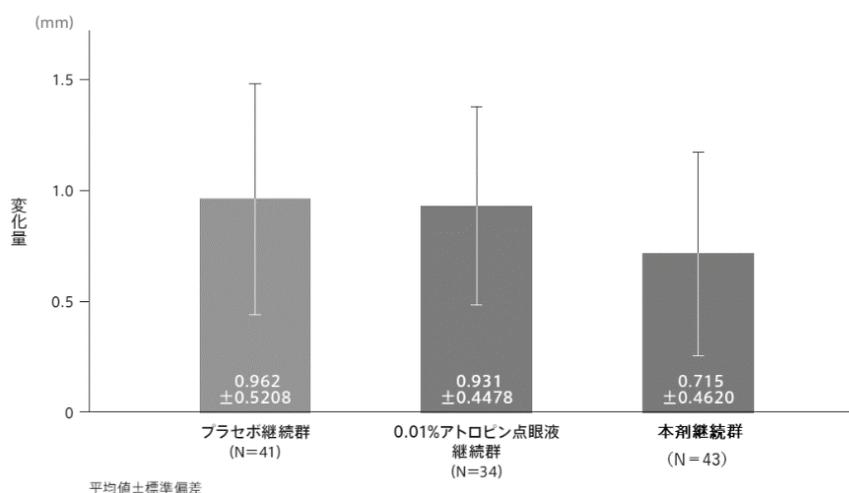
a) 平均値±標準偏差、b) 治験薬継続群-プラセボ継続群

〈副次評価項目⑤〉

各測定時点における眼軸長の投与前からの変化量 (投与 36 ヶ月後)

本剤継続群の投与 36 ヶ月後における眼軸長の投与前からの変化量は、プラセボ継続群との群間差の 95%信頼区間に 0 を含まなかったことから、プラセボ継続群に対して有意差が認められた (群間差の平均値±標準偏差 [95%信頼限界]: $-0.246 \pm 0.4915 \text{ mm}$ [-0.460, -0.033]、探索的解析結果)。

■ 投与36ヵ月後における眼軸長の投与前からの変化量



| | 投与前の実 測値 (mm) ^{a)} | 投与 36 ヶ月 後の実測値 (mm) ^{a)} | 投与前からの 変化値 (mm) ^{a)} | 変化量のプラ セボ継続群と の群間差 (mm) ^{a),b)} | 群間差の 95%信頼限界 |
|--------------------------------|--------------------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------|
| プラセボ継続群 (N=43) | 24.652± 0.8802 | 25.629± 0.9727 | 0.962± 0.5208 | - | - |
| 0.01%アトロピン点眼液 継続群 (N=40) | 24.581± 0.7061 | 25.533± 0.8204 | 0.931± 0.4478 | -0.031± 0.4891 | -0.257, 0.196 |
| 本剤継続群 (N=44) | 24.624± 0.8616 | 25.360± 0.9465 | 0.715± 0.4620 | -0.246± 0.4915 | -0.460, -0.033 |

a) 平均値±標準偏差、b) 治験薬継続群-プラセボ継続群

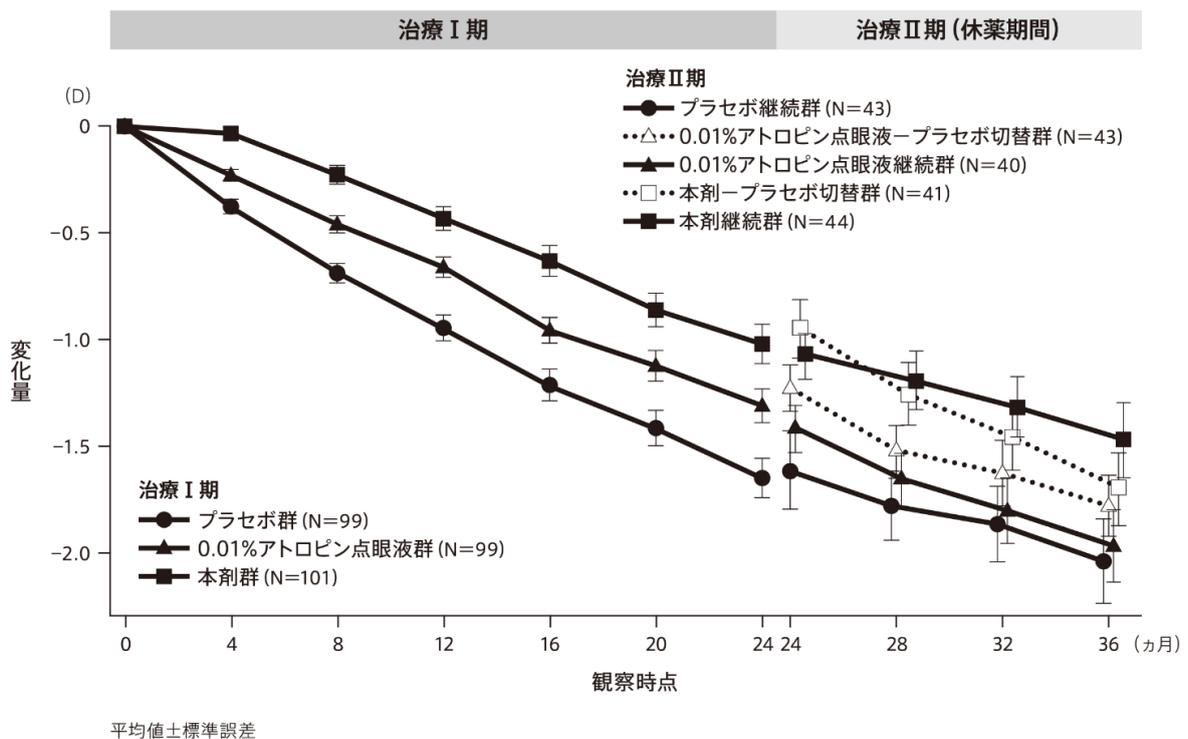
〈副次評価項目⑥〉

投与 36 ヶ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与 24 ヶ月後からの変化量（治療Ⅱ期、休薬後の近視の進行）

本剤-プラセボ切替群の投与 36 ヶ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与 24 ヶ月後からの変化量は、プラセボ継続群に対して有意差が認められた（最小二乗平均±標準誤差： $-0.750 \pm 0.0700D$ 、 $p = 0.0006$ 、名目上の p 値）。0.01%アトロピン点眼液-プラセボ切替群の投与 36 ヶ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与 24 ヶ月後からの変化量は、プラセボ継続群に対して有意差が認められた（最小二乗平均±標準誤差： $-0.612 \pm 0.0691D$ 、 $p = 0.0313$ 、名目上の p 値）。

本剤の投与中止後に近視が急激に進行する可能性がある。そのため、投与中止後の近視の進行を継続的に確認するため、屈折検査または眼軸長の測定を定期的に行うことが望ましい。

各観察時点における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与前からの変化量の推移



投与 36 ヶ月後における調節麻痺下他覚的等価球面度数の投与 24 ヶ月後からの変化量

| | 最小二乗平均±標準誤差 (D) | 群間差の 95%信頼限界 | p 値 ^{a)} |
|------------------------------|---------------------|----------------|-------------------|
| プラセボ継続群 (N=43) | -0.396 ± 0.0701 | - | - |
| 0.01%アトロピン点眼液-プラセボ切替群 (N=43) | -0.612 ± 0.0691 | -0.413, -0.020 | 0.0313 |
| 本剤-プラセボ切替群 (N=41) | -0.750 ± 0.0700 | -0.552, -0.156 | 0.0006 |

a) ANCOVA の対比較、固定効果：治療、共変量：投与前の調節麻痺下他覚的等価球面度数、名目上の p 値

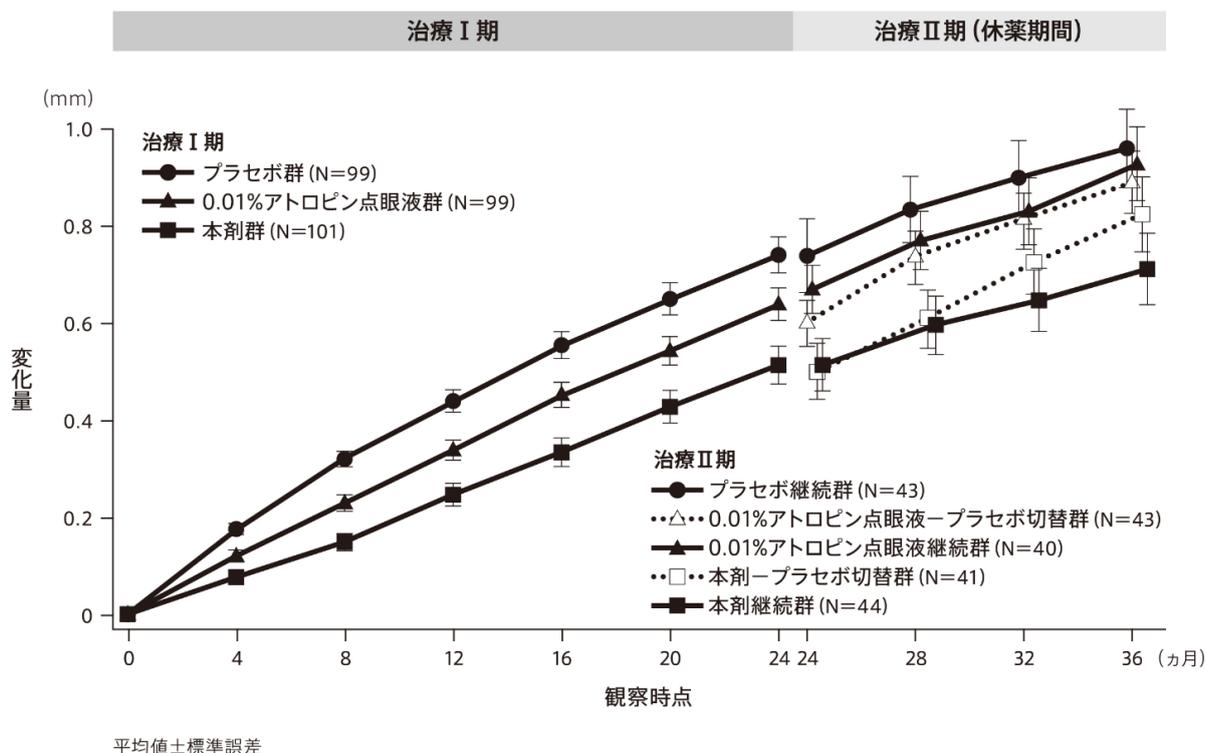
〈副次評価項目⑦〉

投与 36 ヶ月後における眼軸長の投与 24 ヶ月後からの変化量の推移 (治療Ⅱ期、休業後の近視の進行)

本剤-プラセボ切替群の投与 36 ヶ月後における眼軸長の投与 24 ヶ月後からの変化量は、プラセボ継続群に対して有意差が認められた (最小二乗平均±標準誤差: $0.322 \pm 0.0308 \text{mm}$ 、 $p = 0.0127$ 、名目上の p 値)。0.01%アトロピン点眼液-プラセボ切替群の投与 36 ヶ月後における眼軸長の投与 24 ヶ月後からの変化量は、プラセボ継続群に対して有意差が認められた (最小二乗平均±標準誤差: $0.303 \pm 0.0303 \text{mm}$ 、 $p = 0.0351$ 、名目上の p 値)。

本剤の投与中止後に近視が急激に進行する可能性がある。そのため、投与中止後の近視の進行を継続的に確認するため、屈折検査または眼軸長の測定を定期的に行うことが望ましい。

各観察時点における眼軸長の投与前からの変化量の推移



投与 36 ヶ月後における眼軸長の投与 24 ヶ月後からの変化量

| | 最小二乗平均 ±標準誤差 (mm) | 群間差の 95%信頼限界 | p 値 ^{a)} |
|-------------------------------------|----------------------|-----------------|-------------------|
| プラセボ継続群 (N=43) | 0.212 ± 0.0305 | - | - |
| 0.01%アトロピン点眼液- プラセボ切替群 (N=43) | 0.303 ± 0.0303 | 0.007, 0.177 | 0.0351 |
| 本剤-プラセボ切替群 (N=41) | 0.322 ± 0.0308 | 0.024, 0.196 | 0.0127 |

a) ANCOVA の対比較、固定効果: 治療、共変量: 投与前の眼軸長、名目上の p 値

■ 安全性

本試験の治療Ⅰ期において、副作用は、0.01%アトロピン点眼液群で 99 例中 5 例 (5.1%)、本剤群で 101 例中 17 例 (16.8%)、プラセボ群で 99 例中 1 例 (1.0%) に認められた。副作用の内訳は 0.01%アトロピン点眼液群で羞明 4 例 (4.0%)、調節障害 1 例 (1.0%)、頭痛 1 例 (1.0%)、多汗症 1 例 (1.0%)、本剤群で羞明 11 例 (10.9%)、視力障害 3 例 (3.0%)、調節障害 1 例 (1.0%)、霧視 2 例 (2.0%)、眼瞼湿疹 1 例 (1.0%)、グレア 1 例 (1.0%)、瞳孔反射障害 1

例(1.0%)、頭痛2例(2.0%)、プラセボ群で羞明1例(1.0%)であった。治療I期において、投与中止に至った副作用は、本剤群で101例中グレア、羞明、視力障害がそれぞれ1例(1.0%)、0.01%アトロピン点眼液群で99例中羞明1例(1.0%)及びプラセボ群で99例中羞明1例(1.0%)であり、いずれも治験中止時又は治験終了時にいずれも回復した。重篤な副作用及び死亡に至った副作用は認められなかった。

治療II期で新たに発現した副作用は、0.01%アトロピン点眼液継続群で40例中1例(2.5%)、プラセボ-本剤切替群で21例中2例(9.5%)に認められた。副作用の内訳は0.01%アトロピン点眼液継続群で羞明1例(2.5%)、プラセボ-本剤切替群で瞳孔障害1例(4.8%)、視力障害1例(4.8%)であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は認められなかった。

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実施していない

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

特になし

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

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁾

近視の進行メカニズムは、遠視性デフォーカスなどの刺激が網膜及び強膜に伝達され、強膜における遺伝子発現、細胞増殖、リモデリングが起こり眼軸長伸長を促進すると考えられている。

アトロピンは、網膜又は強膜に存在するムスカリン受容体を介して直接的又は間接的に強膜のリモデリングに関与することで眼軸の伸長を抑制すると考えられている。

■ 近視発症メカニズムとアトロピンの作用機序



ムスカリン受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)⁵⁾

ヒトムスカリン受容体 M₁～M₅ に対する結合親和性試験において、アトロピンはリガンドである[³H]N-メチルスコポラミンの結合阻害作用を示した。アトロピンは、M₁、M₂、M₃、M₄、M₅ 受容体に対して親和性を示したが、特定のムスカリン受容体サブタイプに対して選択性を示さなかった。

ヒトムスカリン受容体サブタイプに対するアトロピンの親和性 (Ki 値)

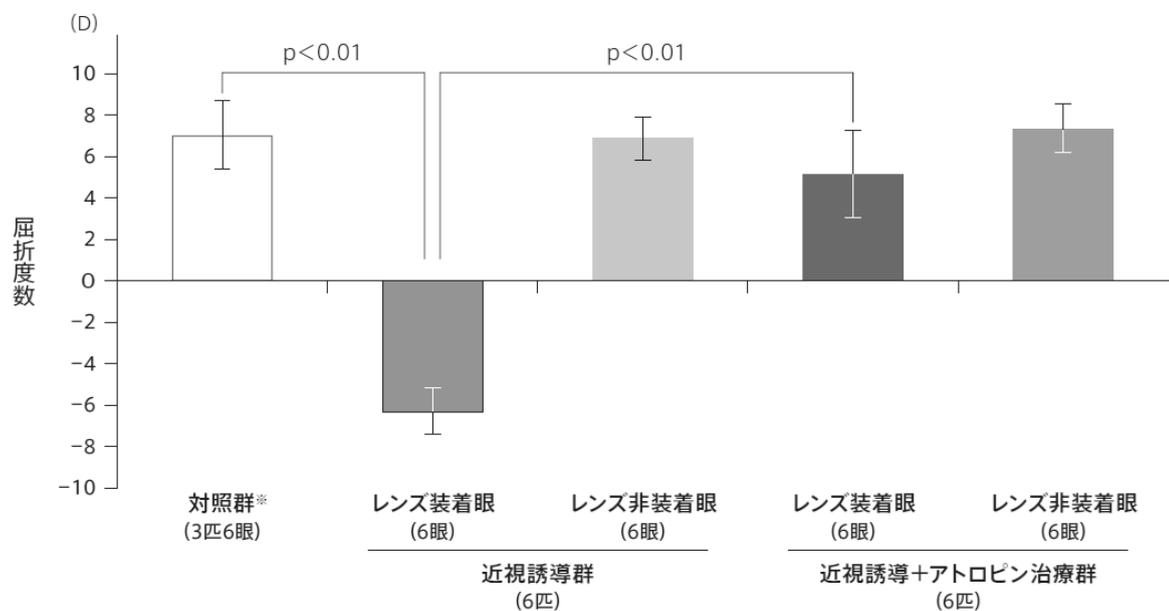
| ヒトムスカリン受容体 | アトロピンのKi値(nM) |
|----------------|---------------|
| M ₁ | 0.28 |
| M ₂ | 0.76 |
| M ₃ | 0.19 |
| M ₄ | 0.13 |
| M ₅ | 0.24 |

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 近視の進行抑制作用 (マウス)⁶⁾

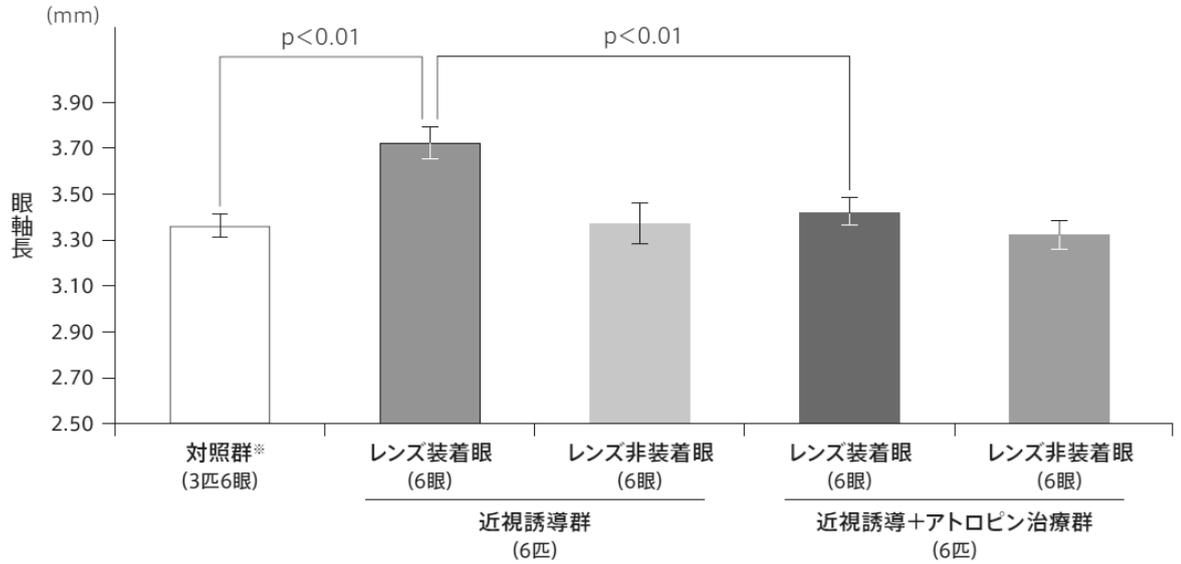
マウスのレンズ誘導近視モデルに1%アトロピン硫酸塩を1日1回4週間点眼した。その結果、アトロピン硫酸塩は、レンズで誘導された屈折度及び眼軸長の変化を有意に抑制した ($p < 0.01$, vs. レンズ装着群、one way ANOVA及びTukey検定)。

■ レンズ誘導近視モデルの屈折度に対する1%アトロピン硫酸塩の作用 (マウス)



平均値±標準偏差、one way ANOVAおよびTukey検定
※週齢調整済み

■ レンズ誘導近視モデルの眼軸長に対する1%アトロピン硫酸塩の作用 (マウス)



平均値±標準偏差、one way ANOVAおよびTukey検定
 ※週齢調整済み

(3) 作用発現時間・持続時間

第 II/III 相試験において、本剤は 1 日 1 回点眼で近視患者の投与前からの調節麻酔下の他覚的等価球面度数及び眼軸長の進行に対して、プラセボ群と比較して投与 4 ヶ月後から有意な抑制効果が認められた。

(V.5.(4).1)有効性検証試験 の項参照)

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

本剤を5歳以上15歳以下の男女の近視患者10例の両眼に1回1滴、1日1回7日間反復点眼したときの薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾。

本剤点眼時の血漿中アトロピンの薬物動態パラメータ

| 測定日 | 例数 | C _{max} (pg/mL) | T _{max} (min) ^{a)} | AUC _{0-60min} (pg・min/mL) |
|-----|----|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1日目 | 10 | 19.7±7.0 | 60 (5.0, 60) | 939±370 |
| 7日目 | 10 | 16.5±3.6 | 60 (30, 60) | 798±188 |

平均値±標準偏差、a):中央値(最小値、最大値)

(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

特になし

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

反復点眼時の血漿中アトロピン濃度(トキシコキネティクス試験)(ウサギ)⁷⁾

雌雄幼若有色ウサギの片眼に本剤と同様の基剤を含有する0.05%、0.18%及び1%アトロピン点眼液50 μ Lを1日1回39週間反復点眼したとき、血漿中アトロピン濃度は、点眼後0.0830~0.500時間でC_{max}に達した後、0.570~4.40時間のT_{1/2}で消失した。投与量の増加に伴い、血漿中アトロピン濃度のC_{max}の増加、T_{max}の遅延及びT_{1/2}の延長が認められ、AUC_{0-24h}及びAUC_{inf}において用量比を上回る増加が認められた。いずれの投与量においても、T_{max}は反復投与により変化を受けず、C_{max}、AUC_{0-24h}及びAUC_{inf}は反復投与により増加する傾向が認められたが、点眼後4週後には定常状態に達していた。また、血漿中アトロピン濃度に雌雄差は認められなかった。

雄性幼若有色ウサギに0.05%、0.18%及び1%アトロピン点眼液を1日1回39週間反復投与時の血漿中アトロピンの薬物動態パラメータ

| 投与液濃度 | 0.05% | 0.18% | 1% |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| C _{max} (ng/mL) | | | |
| 第1日 | 0.446±0.108 | 1.63±0.41 | 8.45±2.55 |
| 第4週 | 0.586±0.055 | 2.03±0.56 | 14.3±4.1 |
| 第12週 | 0.702±0.160 | 2.39±0.63 | 13.9±2.4 |
| 第24週 | 0.633±0.068 | 2.39±0.55 | 13.0±2.5 |
| 第36週 | 1.13±0.66 | 2.84±0.35 | 14.2±1.1 |
| T _{max} (h) | | | |
| 第1日 | 0.0830(0.0830, 0.0830) | 0.167(0.0830, 0.250) | 0.250(0.0830, 0.500) |
| 第4週 | 0.0830(0.0830, 0.0830) | 0.0830(0.0830, 0.250) | 0.500(0.250, 1.00) |
| 第12週 | 0.0830(0.0830, 0.0830) | 0.0830(0.0830, 0.250) | 0.0830(0.0830, 0.500) |
| 第24週 | 0.0830(0.0830, 0.0830) | 0.0830(0.0830, 0.0830) | 0.292(0.0830, 0.500) |
| 第36週 | 0.0830(0.0830, 0.0830) | 0.0830(0.0830, 0.0830) | 0.250(0.0830, 0.250) |
| T _{1/2} (h) | | | |
| 第1日 | 0.570±0.170 | 1.32±1.33 | 3.18±1.06 |
| 第4週 | 0.811±0.055 | 1.97±1.83 | 3.36±0.42 |
| 第12週 | 0.851±0.100 | 2.25±3.56 | 2.76±0.21 |
| 第24週 | 0.804±0.056 | 0.762±0.032 | 3.11±1.00 |
| 第36週 | 0.896±0.108 | 0.911±0.071 | 2.92±0.23 |
| AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | | | |
| 第1日 | 0.465±0.060 | 2.23±0.56 | 17.3±6.9 |
| 第4週 | 0.619±0.076 | 2.97±0.66 | 39.2±8.8 |
| 第12週 | 0.651±0.061 | 4.72±4.92 | 35.3±7.0 |
| 第24週 | 0.623±0.087 | 2.50±0.39 | 34.0±8.3 |
| 第36週 | 0.812±0.172 | 2.74±0.49 | 37.4±7.9 |
| AUC _{inf} (ng·h/mL) | | | |
| 第1日 | 0.372±0.063 | 1.97±0.61 | 17.2±7.0 |
| 第4週 | 0.516±0.072 | 2.61±0.51 | 39.7±9.4 |
| 第12週 | 0.527±0.066 | 4.99±6.68 | 35.3±7.0 |
| 第24週 | 0.527±0.086 | 2.14±0.33 | 34.4±8.8 |
| 第36週 | 0.654±0.123 | 2.17±0.39 | 37.5±7.9 |

結果は平均値±標準偏差(6、7又は8例)、T_{max} は中央値(最小値,最大値)(6、7又は8例)

雌性幼若有色ウサギに 0.05%、0.18%及び 1%アトロピン点眼液を 1 日 1 回 39 週間反復投与時の血漿中アトロピンの薬物動態パラメータ

| 投与液濃度 | 0.05% | 0.18% | 1% |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| C_{max} (ng/mL) | | | |
| 第1日 | 0.479±0.136 | 1.36±0.24 | 8.40±2.82 |
| 第4週 | 0.604±0.117 | 2.05±0.48 | 10.5±2.7 |
| 第12週 | 0.622±0.184 | 1.93±0.33 | 12.0±2.2 |
| 第24週 | 0.530±0.126 | 1.81±0.19 | 11.9±3.0 |
| 第36週 | 0.878±0.158 | 2.04±0.41 | 12.8±2.3 |
| T_{max} (h) | | | |
| 第1日 | 0.0830(0.0830, 0.250) | 0.167(0.0830, 0.500) | 0.375(0.0830, 1.00) |
| 第4週 | 0.0830(0.0830, 0.250) | 0.167(0.0830, 0.250) | 0.0830(0.0830, 1.00) |
| 第12週 | 0.167(0.0830, 0.250) | 0.0830(0.0830, 0.250) | 0.375(0.0830, 0.500) |
| 第24週 | 0.0830(0.0830, 0.0830) | 0.0830(0.0830, 0.250) | 0.500(0.0830, 0.500) |
| 第36週 | 0.0830(0.0830, 0.0830) | 0.0830(0.0830, 0.0830) | 0.500(0.0830, 0.500) |
| T_{1/2} (h) | | | |
| 第1日 | 0.621±0.122 | 0.668±0.029 | 3.02±1.13 |
| 第4週 | 0.831±0.060 | 0.826±0.105 | 2.98±0.17 |
| 第12週 | 0.812±0.036 | 1.76±1.46 | 3.08±0.42 |
| 第24週 | 0.838±0.057 | 4.40±0.53 | 3.64±0.50 |
| 第36週 | 0.936±0.084 | 1.38±1.20 | 2.93±0.28 |
| AUC_{0-24h} (ng·h/mL) | | | |
| 第1日 | 0.517±0.184 | 1.87±0.63 | 22.7±10.4 |
| 第4週 | 0.700±0.146 | 3.06±0.83 | 25.9±10.5 |
| 第12週 | 0.830±0.263 | 2.65±0.90 | 34.7±12.4 |
| 第24週 | 0.659±0.237 | 2.83±0.38 | 39.8±13.0 |
| 第36週 | 1.09±0.36 | 2.82±0.43 | 40.6±10.4 |
| AUC_{inf} (ng·h/mL) | | | |
| 第1日 | 0.477±0.155 | 1.55±0.52 | 22.1±11.7 |
| 第4週 | 0.574±0.111 | 2.52±0.70 | 23.3±8.1 |
| 第12週 | 0.683±0.218 | 2.40±1.03 | 34.9±12.4 |
| 第24週 | 0.540±0.179 | 2.94±0.36 | 40.3±13.2 |
| 第36週 | 0.842±0.247 | 2.33±0.40 | 40.7±10.4 |

結果は平均値±標準偏差(5、6、7又は8例)、T_{max} は中央値(最小値,最大値)(6又は8例)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

血液-脳関門を通過する⁸⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性⁹⁾

健康な妊婦にアトロピン0.01mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後6分で臍帯静脈と母体の肘正中静脈における血漿中アトロピン濃度はほぼ同じであったことから、アトロピンは速やかに胎盤を通過するものと考えられた。

健康な妊婦にアトロピン0.01mg/kgを単回静脈投与したときの母体及び臍帯静脈における血漿中アトロピン濃度

| 投与後時間 | 例数 | 血漿中アトロピン濃度(nmol/L) | | 血漿中アトロピン濃度比 (臍帯静脈/肘正中静脈) |
|-------|----|--------------------|-----------|-----------------------------|
| | | 母体(肘正中静脈) | 臍帯静脈 | |
| <1分 | 3 | 198.3±76.3 | < 9 | NC |
| 1-2分 | 5 | 100.4±23.0 | 24.1±6.3 | 0.27±0.11 |
| 3-4分 | 7 | 22.4±2.7 | 18.1±3.0 | 0.88±0.12 |
| 5分 | 7 | 38.2±7.9 | 17.8±1.5 | 0.54±0.10 |
| 6分 | 5 | 17.0±2.2 | 21.6±2.0 | 1.27±0.12 |
| 7分 | 2 | 16.8, 18.2 | 11.9, < 9 | 0.71, NC |
| 8.5分 | 1 | 18.6 | 23.1 | 1.24 |
| 11分 | 1 | 16.1 | 17.5 | 1.09 |

結果は平均値±標準誤差(例数3、5又は7)又は個別値(例数1又は2)

NC: 臍帯静脈の血漿中アトロピン濃度が定量下限界未満(<9nmol/L)のため算出せず

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

単回点眼試験(白色ウサギ)¹⁰⁾

白色ウサギの両眼に2%³H-アトロピン溶液を単回点眼し、眼組織中放射能濃度を測定した。いずれの眼組織においても、放射能濃度は点眼後1時間が最も高く、その後経時的に減少した。放射能濃度は角膜が最も高く、続いて強膜、虹彩毛様体、房水、脈絡膜、網膜、硝子体液の順であった。

2%³H-アトロピン溶液点眼後の眼組織中放射能濃度(白色ウサギ)

| 組織 (単位) | 放射能濃度 | | |
|------------------|------------------------|-------------|------------------------|
| | 採取時間 | | |
| | 点眼後1時間 | 点眼後2時間 | 点眼後4時間 |
| 角膜 (µg eq./g) | 123.78±30.30 | 76.41±43.18 | 27.13±14.77 |
| 房水 (µg eq./mL) | 9.74±2.28 | 7.81±4.28 | 2.76±0.93 |
| 虹彩毛様体 (µg eq./g) | 10.92±2.71 | 8.20±4.63 | 3.02±1.24 |
| 硝子体液 (µg eq./mL) | 0.65±0.26 ^a | 0.42±0.15 | 0.23±0.05 |
| 強膜 (µg eq./g) | 18.95±5.59 | 12.01±5.65 | 6.27±3.54 |
| 脈絡膜 (µg eq./g) | 9.40±2.53 | 6.43±5.45 | 2.87±1.57 |
| 網膜 (µg eq./g) | 1.67±0.66 | 1.34±0.67 | 0.69±0.42 ^b |

結果は平均値±標準偏差(例数12、ただしa:例数10、b:例数11)

eq.: ³H-アトロピン当量

単回点眼試験(白色及び有色ウサギ)¹¹⁾

白色及び有色ウサギの両眼に2%³H-アトロピン溶液100 μ L/眼を単回点眼し、虹彩中放射能濃度を測定した。点眼後96時間における有色ウサギの虹彩中放射能濃度は、白色ウサギに比べ約8倍高く、アトロピンが虹彩中のメラニンに結合することが示唆された。

単回腹腔内投与試験(ラット)¹²⁾

雄性の白色ラットに³H-アトロピン溶液を1.25、2.5、5及び10mg/kgの用量で腹腔内投与し、血漿、脳、脂肪、心臓、肝臓及び腎臓中放射能を測定した。放射能濃度は、いずれの組織においても投与後0.05時間(3分)で最も高くなり、用量の増加に伴い増加した。投与後0.05時間における放射能濃度は腎臓及び肝臓が最も高く、続いて脂肪、心臓、脳、血漿の順であった。消失半減期は血漿が最も短く(40~46分)、次いで心臓及び腎臓(50~58分)、脳及び肝臓(71~82分)となり、脂肪が最も長かった(97~106分)。

³H-アトロピン溶液腹腔内投与後の血漿、脳、脂肪、心臓、肝臓及び腎臓中放射能濃度(白色ラット)

| 組織 | 投与量 (mg/kg) | 放射能濃度(ng eq./g) | | | | T _{1/2} (分) |
|----|----------------|-----------------|---------------|-------------|-------------|-------------------------|
| | | 採取時間 | | | | |
| | | 投与後0.05時間 | 投与後1時間 | 投与後2時間 | 投与後4時間 | |
| 血漿 | 1.25 | 231±37(4) | 91±12(4) | 48±10(4) | 5.6±1.9(4) | 43 |
| | 2.5 | 430±78(3) | 163±37(3) | 93±12(3) | 11±5(3) | 46 |
| | 5 | 857±91(4) | 423±82(4) | 209±36(4) | 21±5(4) | 46 |
| | 10 | 2243(1) | 1015±96(4) | 375±71(3) | 63±9(3) | 40 |
| 脳 | 1.25 | 329±47(3) | 218±39(3) | 85±31(3) | 54±17(3) | 82 |
| | 2.5 | 887±42(4) | 539±57(3) | 309±37(3) | 145±12(3) | 79 |
| | 5 | 1901±76(3) | 1226±109(3) | 794±26(3) | 296±20(3) | 71 |
| | 10 | 3639(1) | 2852±191(4) | 1403±111(3) | 476±28(4) | 71 |
| 脂肪 | 1.25 | 944±111(4) | 453±91(4) | 406±47(3) | 209±27(4) | 106 |
| | 2.5 | 1983±274(3) | 1645±194(3) | 974±93(3) | 511±78(3) | 97 |
| | 5 | 3742±681(3) | 3444±601(3) | 2191±278(3) | 1019±93(3) | 100 |
| | 10 | 8011(1) | 7219±697(4) | 4667±494(4) | 2312±174(3) | 103 |
| 心臓 | 1.25 | 601±93(3) | 257±33(3) | 102±12(3) | 39±13(3) | 53 |
| | 2.5 | 1210±97(4) | 508±66(4) | 219±46(3) | 96±41(4) | 54 |
| | 5 | 2514±271(3) | 997±59(4) | 430±58(4) | 207±60(3) | 56 |
| | 10 | 5279(1) | 2360±537(4) | 808±106(4) | 458±57(4) | 52 |
| 腎臓 | 1.25 | 2917±168(3) | 1015±57(4) | 488±57(4) | 199±27(4) | 58 |
| | 2.5 | 5612±409(4) | 2404±360(3) | 995±93(4) | 411±78(4) | 56 |
| | 5 | 13206±930(3) | 5880±397(4) | 1955±216(4) | 822±302(4) | 50 |
| | 10 | 26645(1) | 11681±944(4) | 3674±378(3) | 1406±271(4) | 53 |
| 肝臓 | 1.25 | 2606±93(3) | 1178±111(4) | 718±76(3) | 346±39(4) | 74 |
| | 2.5 | 5828±306(4) | 2407±371(4) | 1631±134(4) | 649±79(4) | 72 |
| | 5 | 10751±912(4) | 4911±408(4) | 3079±475(4) | 1607±138(4) | 72 |
| | 10 | 26544(1) | 12988±1012(4) | 6214±612(4) | 3240±319(4) | 76 |

結果は平均値±標準偏差(例数3又は4)又は個別値(例数1)、括弧内は例数

eq.: ³H-アトロピン当量

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率 (*In vitro*)¹³⁾

ヒト血漿にアトロピンを添加し、*in vitro* 蛋白結合を評価した。アトロピン濃度 2、5、10 及び 20ng/mL におけるヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ 44%、39%、35%及び 29%であり、アトロピン濃度の増加に伴い減少した。

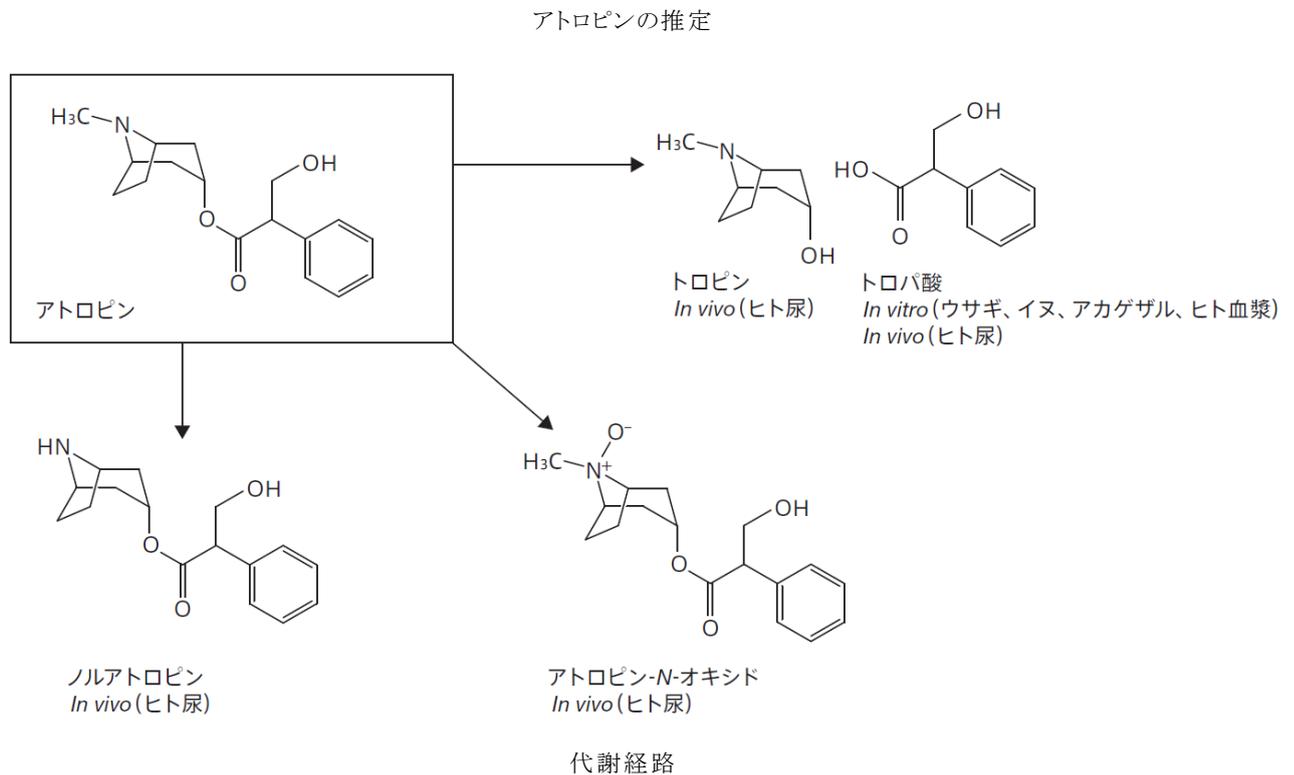
また、ヒトアルブミン溶液及びヒト α -1 酸性糖蛋白溶液にアトロピンを添加し、*in vitro* 蛋白結合を評価した結果、結合率はそれぞれ 2%及び 42%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

推定代謝経路¹⁴⁻¹⁶⁾

アトロピンは、ヒトにおいてN-脱メチル化によりノルアトロピンに、一酸化反応によりアトロピン-N-オキシドに、加水分解によりトロピンとトロパ酸に代謝されることが推測された。



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

当該資料なし

(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

該当資料なし

7. 排泄

〈ヒト単回筋肉内投与試験〉¹⁵⁾

健康成人男性に¹⁴C-アトロピン2mgを筋肉内投与したとき、投与48時間後までに投与された¹⁴Cの88%が尿中に排泄され、このうち投与量の約50%がアトロピンとして、2%未満がトロパ酸として尿中に排泄された。投与された¹⁴Cは呼気中には認められず、糞中にわずかな量(投与量の0.5%未満)が認められた(外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

薬物相互作用(*in vitro*)¹⁷⁾

アトロピンはヒト有機カチオントランスポーター2(OCT2)の基質である。

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

特になし

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)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 緑内障及び狭隅角や前房が浅いなどの眼圧上昇の素因のある患者[急性閉塞隅角緑内障の発作を起こすおそれがある。]

〈解説〉

2.1本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられるので、本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者には本剤の投与を避けること。なお、本剤は有効成分としてアトロピン硫酸塩水和物、添加剤として濃グリセリン、リン酸二水素ナトリウム水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ヒドロキシエチルセルロース、pH 調節剤を含有している。

〔承認時より記載〕

2.2 本剤は副交感神経遮断薬であり、副交感神経終末においてアセチルコリンと競合的に拮抗して神経伝達を遮断し、瞳孔括約筋を弛緩させることにより散瞳を生じ、また毛様体筋の緊張を抑制し調節麻痺を示す。閉塞隅角緑内障、狭隅角や前房が浅いなどの眼圧上昇の素因のある患者に本剤を投与すると、瞳孔括約筋、毛様体筋の弛緩によって隅角が閉塞し、シュレム管からの房水流出が妨げられて眼圧上昇を引き起こす。特に散瞳が持続すると急性閉塞隅角緑内障の発作を起こすおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。また、開放隅角緑内障の患者でも毛様体筋の弛緩による房水流出抵抗の増加により、眼圧が上昇する場合がありますので、投与しないこと。

〔承認時より記載〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 本剤の点眼後、散瞳の影響により羞明、霧視があらわれることがあるため、その症状が回復するまでは落下の恐れがある遊具の使用、自転車・自動車等の運転、機械類の操作は避けるよう注意すること。また、必要に応じてサングラスを着用する等、太陽光や強い光を直接見ないよう指導すること。

〈解説〉

8.1本剤は副交感神経遮断薬であり、副交感神経終末においてアセチルコリンと競合的に拮抗して神経伝達を遮断し、瞳孔括約筋を弛緩させることにより散瞳を生じ、また毛様体筋の緊張を抑制し調節麻痺を示す。本剤の投与後、落下の恐れがある遊具の使用、自転車・自動車等の運転、機械類の操作等を行うと、散瞳の影響による羞明や霧視によって事故等を引き起こすおそれがあること、並びに必要なに応じて

サングラスの使用等により、太陽光や強い光を直接見ないように指導する必要があることから記載した。

〔承認時より記載〕

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

設定されていない

(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

設定されていない

〈参考〉 XII.2.海外における臨床支援情報 の項参照

(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〉

本剤の臨床試験では、妊婦、授乳婦、妊娠の可能性のある女性は選択・除外基準により除外しており、授乳時の安全性に関する情報は得られていない。近視患者の両眼に本剤を反復点眼したときの定常状態における血漿中非結合型アトロピン濃度のC_{max}は8.25pg/mL付近と推察された¹⁾。この値は、アトロピンが最も強い拮抗作用を示すサブタイプであるM₁受容体に対して10%拮抗作用を示す濃度(約57.8pg/mL)の約1/7と低かったことから、本剤点眼後に全身で薬理作用を示す可能性はほぼないと考えられた。しかし、乳汁移行性のデータがないこと、LactMedでは「アトロピンを長期間使用すると、乳量が減少したり、乳汁が減少したりする可能性があるが、全身への単回投与または点眼では母乳育児が妨げる可能性は高くない。長期使用中は、授乳量の減少の兆候がないか観察すること。」と記載があるため設定した。

〔承認時より記載〕

〈参考〉 XII.2.海外における臨床支援情報 の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

本剤の臨床試験は、5歳以上15歳以下の症例を対象としており、低出生体重児、新生児、乳児、5歳未満の幼児への使用経験がないことから設定した。

〔承認時より記載〕

〈参考〉 XII-2.海外における臨床支援情報 の項参照

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

| 10.2 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 |
| 抗コリン作用を有する薬剤(三環系及び四環系抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤、抗ヒスタミン剤等) | 循環器系、精神神経系等の全身性の副作用があらわれるおそれがある。 | 相加的に作用(抗コリン作用)を増強させる。 |

〈解説〉

本剤は副交感神経終末においてアセチルコリンと競合的に拮抗して神経伝達を遮断するため、三環系及び四環系抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤、抗ヒスタミン剤等の抗コリン作用を有する薬剤と併用すると相加的に抗コリン作用を増強し、循環器系、精神神経系等の全身性の副作用があらわれるおそれがあることから記載した。

〔承認時より記載〕

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

設定されていない

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|------|--------------|---------------|
| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 |
| 眼 | 羞明 | 視力障害、霧視、瞳孔障害 | 調節障害、眼瞼湿疹、グレア |
| 精神神経系 | | 頭痛 | |

〈解説〉

国内の承認時までの臨床試験の副作用発現状況に基づき記載した。副作用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。

〔承認時より記載〕

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。

- ・開封時の容器破片除去のため、使用の際は、最初の1～2滴は点眼せずに捨てること。
- ・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。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・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。
- ・保存剤を含有しないため、開封後は1回きりの使用とし、残液は廃棄すること。
- ・遮光して保存すること。

〈解説〉

- ・本剤では、容器を開封したときに生じるプラスチック破片が、容器の開封口に付着している可能性がある。点眼時の破片の混入を回避するため、開封時は最初の1～2滴は捨てるよう指導すること。

〔承認時より記載〕

- ・点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると、眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。

〔承認時より記載〕

- ・点眼液は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉瞼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身性の副作用を防ぎ、また治療効果を高めるために記載した。

〔承認時より記載〕

- ・他の点眼剤と併用する場合の一般的な適用上の注意であることから記載した。併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまう。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

〔承認時より記載〕

- ・本剤は保存剤を含有しない、一回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤である。二次的な感染を防止するため、使用後の残液は必ず廃棄するよう指導すること。

〔承認時より記載〕

- ・本剤は遮光保存が必要な製剤であることから記載した。品質を保つために適切な条件で保存するよう指導すること。

〔承認時より記載〕

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床使用に基づく情報

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 の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

| 動物種 | 投与経路 | 投与量 | 主な所見 | 概略致死量 (LD ₅₀ ±標準誤差) |
|--------------------|------|----------------------------------|--|-----------------------------------|
| マウス ¹⁸⁾ | 経口 | 記載なし | 記載なし | 794.5±52.9mg/kg |
| | 静脈内 | | | 90.85±7.95mg/kg |
| ウサギ ¹⁹⁾ | 筋肉内 | 300、400、500、600、 700、900mg/kg | 死亡動物の半数は投与 25±11 分後 (平均値±標準偏差)に痙攣を呈し死亡。 | 588±85mg/kg |

(2) 反復投与毒性試験

| 動物種 | 投与経路 | 投与期間 | 投与量 | 主な所見 | 無毒性量 |
|--------------------|------------|---------------------|--|---|-----------------|
| ラット ²⁰⁾ | 吸入 | 21日 | 溶液： 0.78、2.5mg/kg/日 懸濁液： 1.4、3.2mg/kg/日 | 全投与群：唾液分泌減少、散瞳。 | 3.2mg/kg/日 |
| イヌ ²⁰⁾ | 吸入 | 21日 | 溶液又は懸濁液： 0.5、1.3mg/kg/日 | 1.3mg/kg/日群：明確な散瞳、唾液分泌減少、心拍数増加。 | 1.3mg/kg/日 |
| ウサギ ¹⁹⁾ | 筋肉内 | 100日 | 44、59、74、88、 118mg/kg/日 | 全投与群：散瞳、摂餌量低下、発育障害、 乏渴感症、乏尿、発熱、貧血、白血球増加、 低コレステロール血症及びアルカリ尿及び死亡。 死亡例の多くは、痙攣又は呼吸困難により死亡。 | 44mg/kg/日 未満 |
| ウサギ ²¹⁾ | 点眼 (片眼) | 39週間 (休薬 4週間) | 基剤、0.05% ^{※1)} 、 0.18% ^{※1)} 、1%、 1日1回(50μL/眼) | 全投与群：散瞳 ^{※2)} 。 | 1% |

※1: トロパ酸を含有した。

※2: 基剤を除く全投与群で散瞳が認められたが、アトロピンの薬理作用に基づく可逆性の変化であると考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

| 試験項目 | 試験系 | 動物種又は試験材料 | 処置又は投与経路 | 結果 |
|---------------------|----------|---|------------|----|
| 遺伝毒性 ²²⁾ | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1537、TA1535) | 直接法・代謝活性化法 | 陰性 |

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

| 試験 | 動物種 | 投与経路 | ① 投与期間 ② 投与量 | 生殖発生に関する主な所見 |
|-----------------|-----------------------|------|------------------------------------|--|
| 受胎能及び着床までの初期胚発生 | ラット(雄) ²³⁾ | 経口 | ① 交配前 10 日間 ② 125mg/kg/日 | 受胎率の低下、精嚢重量の増加、精管内の精子数の増加。 |
| | ラット(雌) ²⁴⁾ | 腹腔内 | ① 30 日間 ② 1、2mg/kg/日 | 子宮血管の充血、子宮上皮壊死、線維の増殖、子宮径、子宮筋層及び内膜の厚みの減少。 |
| 胚・胎児発生 | マウス(雌) ²⁵⁾ | 皮下 | ① 単回、妊娠 8 日目又は 9 日目 ② 50mg/kg/日 | 胎児骨格筋の異常な増加。 |

(6) 局所刺激性試験

| 試験項目 | 動物種 | 試験方法・投与量、投与期間 | 結果 |
|------|--------------------|---|-------------------------------------|
| 眼刺激性 | ウサギ ²⁶⁾ | 基剤、0.01%、0.1%、1%点眼液 1日1回片眼点眼(50 μ L/眼)、4週間 | 基剤を除く全投与群：対光反射の消失、散瞳 [*] 。 |

※基剤を除く全投与群で対光反射の消失、散瞳が認められたが、アトロピンの薬理作用に基づく可逆性の変化であると考えられた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: 劇薬

有効成分: 毒薬

2. 有効期間

3年(安定性試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、添付の遮光用投薬袋に入れて室温で保存し、3ヵ月以内に使用すること。

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド : あり

・くすりのしおり : あり

・その他の患者向け資材 : 服薬指導箋等 (<https://www.santen.co.jp/medical-channel/tools/shizai/?from=glonavi>)

6. 同一成分・同効薬

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

不明

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

承認年月日:2024年12月27日

承認番号:30600AMX00287000

薬価基準収載年月日:薬価基準未収載

販売開始年月日:2025年4月21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

該当しない

11. 再審査期間

4年:2024年12月27日～2028年12月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 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(9桁)番号 | レセプト電算処理システム用コード |
|-------------------|---------------------|-----------|------------------|
| 薬価基準未収載 | 131970BQ1026 | 187909401 | 薬価基準未収載 |

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料: 第 I 相試験 (012703LT) [67003]
- 2) Croy CH et al.: Eur J Pharmacol. 2016; 782:70-6 [67053]
- 3) 社内資料: 第 II/III 相試験 (012702LT) [67008]
- 4) Upadhyay A et al.: Eye Contact Lens.2020; 46:129-135 [67009]
- 5) Moriya H, et al.: Life Sciences 1999; 64:2351-2358 [67010]
- 6) Barathi VA, et al.: J Proteome Res. 2014; 13:4647-4658 [67013]
- 7) 社内資料:ウサギ 39 週間反復点眼時の血漿中アトロピン濃度 (トキシコキネティクス) [67022]
- 8) 日本薬局方 医薬品情報 (JPDI) 2011 (じほう) [67055]
- 9) Kanto J. et al.: Acta anaesth Scand. 1981, 25: 85-88 [67038]
- 10) Tigges M, et al.: Optom Vis Sci. 1999, 76: 397-407 [67004]
- 11) Salazar M, et al: Invest Ophthalmol. 1976, 15: 671-673 [67005]
- 12) Harrison SD et al.: Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1974, 2: 843-845 [67039]
- 13) Ellinwood EH et al.: J Pharmacol and experimental therapeutics. 1990, 255: 1133-1139 [67054]
- 14) Harrison PK. et al.: Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2006, 373: 230- 236 [67024]
- 15) Gosselin RE. et al.: Clin Pharmacol and Ther. 1960, 1: 597-603 [67006]
- 16) M. J. Van der Meer. et al.: Hum Toxicol., 1983, 2: 637-640 [67025]
- 17) Chen J. et al.: Biol Chem. 2017, 398: 237-249 [67007]
- 18) Cazort RJ.: J Pharmacol Exp Ther. 1950; 100: 325-32 [67028]
- 19) Boyd CE et al.: Can Med Assoc. 1961; 85: 1241-44 [67029]
- 20) Lulham G et al.: Drug Chem Toxicol. 1990, 13: 19 [67030]
- 21) 社内資料:ウサギにおける 39 週反復点眼による眼毒性試験 [67032]
- 22) McCann J et al.: Proc Natl Acad Sci USA. 1975, 72: 5135-39 [67033]
- 23) Sato T, et al.: J Toxicol Sci. 2005, 30: 207-212 [67034]
- 24) Patil MM. et al. J Pharmacol Toxicol. 2009, 4: 236-45 [67035]
- 25) Arcuri PA et al. J Pharma Sci. 1973, 62: 1626-1634 [67036]
- 26) 社内資料:ウサギにおける 4 週間反復点眼による局所刺激性試験 [67037]

2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない(発売していない)(2024年9月時点)

2. 海外における臨床支援情報

・妊娠に関する海外情報(オーストラリア分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」の項は設定されていない。また、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。なお、米国では近視進行抑制剤としてアトロピン点眼液 0.025%は発売されていないため、同有効成分を1%含有する ISOPTO® ATROPINE の添付文書を参考とした。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国の添付文書(2022年10月)*

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies with ISOPTO® Atropine 1% administration in pregnant women to inform a drug-associated risk. Adequate animal development and reproduction studies have not been conducted with atropine sulfate. In humans, 1% atropine sulfate is systemically bioavailable following topical ocular administration [see Clinical Pharmacology (12.3)]. ISOPTO® Atropine 1% should only be used during pregnancy if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

8.2 Lactation

There is no information to inform risk regarding the presence of atropine in human milk following ocular administration of ISOPTO® Atropine 1% to the mother. The effects on breastfed infants and the effects on milk production are also unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ISOPTO® Atropine 1% and any potential adverse effects on the breastfed child from ISOPTO® Atropine 1%.

※米国では近視進行抑制剤としてアトロピン点眼液 0.025%は発売されていないため、同有効成分を1%含有する ISOPTO® ATROPINE より引用した。

オーストラリア分類

A(2024年10月現在)*

※ Prescribing medicines in pregnancy database より引用

<参考:分類の概要>

オーストラリア分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Category A: Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

・小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7小児等」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書 英国の SPC とは異なる。なお、米国および英国では近視進行抑制剤としてアトロピン点眼液0.025%は発売されていないため、同有効成分を1%含有する ISOPTO® ATROPINE および、Minims Atropine Sulphate 1%の添付文書を参考とした。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書(2022年10月)※

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

Due to the potential for systemic absorption of atropine sulfate ophthalmic solution the use of ISOPTO® Atropine 1% in children under the age of 3 months is not recommended and the use in children under 3 years of age should be limited to no more than one drop per eye per day. Safety and efficacy in children above the age of 3 months has been established in adequate and well controlled trials.

※米国では近視進行抑制剤としてアトロピン点眼液0.025%は発売されていないため、同有効成分を1%含有する ISOPTO® ATROPINE より引用した。

英国の SPC (2015 年 4 月)※

4 CLINICAL PARTICULARS

4.4 Special warnings and precautions for use

The protracted mydriasis which is difficult to reverse, may be a disadvantage.

Systemic absorption may be reduced by compressing the lacrimal sac at the medial canthus for a minute during and following the instillation of the drops. (This blocks the passage of the drops via the naso-lacrimal duct to the wide absorptive area of the nasal and pharyngeal mucosa. It is especially advisable in children.)

4.8 Undesirable effects

Side effects rarely occur but include anticholinergic effects such as dry mouth and skin, flushing, increased body temperature, urinary symptoms, gastrointestinal symptoms and tachycardia. These effects are more likely to occur in infants and children.

※英国では近視進行抑制剤としてアトロピン点眼液 0.025%は発売されていないため、同有効成分を 1%含有する Minims Atropine Sulphate 1%より引用した。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし