

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



剤形	懸濁性点眼液
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1mL中 ネパフェナク 1mg
一般名	和名：ネパフェナク (JAN) 洋名：Nepafenac (JAN、INN)
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：2010年10月27日 薬価基準収載年月日：2010年12月10日 販売開始年月日：2010年12月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝祭日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.drugs-net.novartis.co.jp/

本IFは2023年11月改訂の電子化された添付文書（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ください。

専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



00114987443374505

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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「X II. 参考資料」、「X III. 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を利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) 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	7
I-1. 開発の経緯	1	(2) 包装	7
I-2. 製品の治療学的特性	1	(3) 予備容量	7
I-3. 製品の製剤学的特性	1	(4) 容器の材質	7
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-11. 別途提供される資材類	7
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-12. その他	7
(1) 承認条件	2		
(2) 流通・使用上の制限事項	2		
I-6. RMPの概要	2		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	8
II-1. 販売名	3	V-1. 効能又は効果	8
(1) 和名	3	V-2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2) 洋名	3	V-3. 用法及び用量	8
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	8
II-2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(1) 和名(命名法)	3	V-4. 用法及び用量に関連する注意	8
(2) 洋名(命名法)	3	V-5. 臨床成績	9
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	9
II-3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	10
II-4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	11
II-5. 化学名(命名法)又は本質	3	(4) 検証的試験	11
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(5) 患者・病態別試験	12
		(6) 治療的使用	12
		(7) その他	13
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	14
III-1. 物理化学的性質	4	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
(1) 外観・性状	4	VI-2. 薬理作用	14
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	14
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	17
(5) 酸塩基解離定数	4		
(6) 分配係数	4	VII. 薬物動態に関する項目	18
(7) その他の主な示性値	4	VII-1. 血中濃度の推移	18
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	18
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	18
		(3) 中毒域	18
		(4) 食事・併用薬の影響	18
IV. 製剤に関する項目	5	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	18
IV-1. 剤形	5	(1) 解析方法	18
(1) 剤形の区別	5	(2) 吸収速度定数	18
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 消失速度定数	19
(3) 識別コード	5	(4) クリアランス	19
(4) 製剤の物性	5	(5) 分布容積	19
(5) その他	5	(6) その他	19
IV-2. 製剤の組成	5	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	19
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	5	(1) 解析方法	19
(2) 電解質等の濃度	5	(2) パラメータ変動要因	19
(3) 熱量	5	VII-4. 吸収	19
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	5	VII-5. 分布	19
IV-4. 力価	5	(1) 血液-脳関門通過性	19
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	5	(2) 血液-胎盤関門通過性	19
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	6	(3) 乳汁への移行性	19
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	6	(4) 髄液への移行性	19
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	(5) その他の組織への移行性	20
IV-9. 溶出性	7	(6) 血漿蛋白結合率	21
IV-10. 容器・包装	7		

VII-6.	代謝	21	X.	管理的事項に関する項目	33
(1)	代謝部位及び代謝経路	21	X-1.	規制区分	33
(2)	代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	21	X-2.	有効期間	33
(3)	初回通過効果の有無及びその割合	21	X-3.	包装状態での貯法	33
(4)	代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	21	X-4.	取扱い上の注意	33
VII-7.	排泄	22	X-5.	患者向け資材	33
VII-8.	トランスポーターに関する情報	22	X-6.	同一成分・同効薬	33
VII-9.	透析等による除去率	22	X-7.	国際誕生年月日	33
VII-10.	特定の背景を有する患者	22	X-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	33
VII-11.	その他	22	X-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	33
VIII.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	23	X-10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
VIII-1.	警告内容とその理由	23	X-11.	再審査期間	33
VIII-2.	禁忌内容とその理由	23	X-12.	投薬期間制限に関する情報	33
VIII-3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	23	X-13.	各種コード	33
VIII-4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	23	X-14.	保険給付上の注意	33
VIII-5.	重要な基本的注意とその理由	23	XI.	文献	34
VIII-6.	特定の背景を有する患者に関する注意	23	X I -1.	引用文献	34
(1)	合併症・既往歴等のある患者	23	X I -2.	その他の参考文献	35
(2)	腎機能障害患者	23	XII.	参考資料	36
(3)	肝機能障害患者	23	X II -1.	主な外国での発売状況	36
(4)	生殖能を有する者	23	X II -2.	海外における臨床支援情報	37
(5)	妊婦	24	XIII.	備考	39
(6)	授乳婦	24	X III -1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつての参考情報	39
(7)	小児等	24	(1)	粉碎	39
(8)	高齢者	25	(2)	崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	39
VIII-7.	相互作用	25	X III -2.	その他の関連資料	39
(1)	併用禁忌とその理由	25			
(2)	併用注意とその理由	25			
VIII-8.	副作用	25			
(1)	重大な副作用と初期症状	25			
(2)	その他の副作用	26			
VIII-9.	臨床検査結果に及ぼす影響	26			
VIII-10.	過量投与	26			
VIII-11.	適用上の注意	27			
VIII-12.	その他の注意	28			
(1)	臨床使用に基づく情報	28			
(2)	非臨床試験に基づく情報	28			
IX.	非臨床試験に関する項目	29			
IX-1.	薬理試験	29			
(1)	薬効薬理試験	29			
(2)	安全性薬理試験	29			
(3)	その他の薬理試験	29			
IX-2.	毒性試験	30			
(1)	単回投与毒性試験	30			
(2)	反復投与毒性試験	30			
(3)	遺伝毒性試験	31			
(4)	がん原性試験	31			
(5)	生殖発生毒性試験	31			
(6)	局所刺激性試験	32			
(7)	その他の特殊毒性	32			

略語表

略語	省略していない表現 (英)	略語内容
ADEC	Australian Drug Evaluation Committee	オーストラリア医薬品評価委員会
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-1h}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 1h)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~1 時間)
BLQ	below the limit of quantitation	定量限界値未満
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CME	cystoid macular edema	嚢胞様黄斑浮腫
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ERG	electroretinography	網膜電位
HEK293	human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞 293
HERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%抑制濃度
LD ₅₀	50% lethal concentration	50%致死濃度
LSC	liquid scintillation counting method	液体シンチレーション計測法
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NSAID (s)	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症剤
PG	prostaglandin	プロスタグランジン
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
RH	relative humidity	相対湿度
t _{1/2}	elimination half life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
T _{max}	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ネバナック® 懸濁性点眼液 0.1% (ネバナック) はネパフェナクを含有する、アリアル酢酸系の非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) に分類される点眼剤である。

ネパフェナクは眼内の加水分解酵素で活性を示すアンフェナクに変換されるプロドラッグである。アンフェナクはシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、プロスタグランジン (PG) の生合成を抑制する¹⁾ ことで抗炎症作用を発揮し、そのナトリウム塩は「フェナゾックスカプセル」として 1986 年から明治製菓株式会社 (現・Meiji Seika ファルマ株式会社) 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、プロドラッグ化したネパフェナクを見出し、速やかに眼内に移行させることに成功した。

ネパフェナクは非臨床試験において、優れた角膜透過性、強力な PG 生合成阻害作用、血液房水関門損傷の抑制作用などが確認された。

米国で基礎的検討及び臨床試験を行ったのち、2006 年より国内臨床試験が実施された。白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者並びに白内障手術以外の眼科手術施行予定患者を対象とした臨床試験成績より、本剤は内眼手術における術後炎症に対する有効性及び安全性が確認され、2010 年 10 月に承認を取得した。また、米国では 2005 年 8 月に、EU では 2007 年 12 月に承認され、2010 年 4 月現在までに 73 カ国で承認されている。

3,562 例の使用成績調査を実施し、2020 年 6 月に再審査報告書が公表されており、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハマまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

I-2. 製品の治療学的特性

(1) 眼科手術後の炎症に対する抗炎症効果を有する。

- 白内障手術患者での術後 14 日目における治癒率*は 82.7% (187/226 例) であった。
- 内眼手術・レーザー手術患者での術後 2~4 週間投与後の治癒率*は 85.6% (95/111 例) であった。

※セルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合
(「V-5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)

(2) 白内障手術後の嚢胞様黄斑浮腫 (CME) 発症を抑制する。

- 白内障手術後 5 週目までの CME 発症率は 14.3% (4/28 例) であった。
(「V-5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)

(3) 高い角膜透過性を有するプロドラッグ製剤である。

- 角膜透過係数は $727 \times 10^{-6} / \text{min}$ であった (*in vitro*) 。
- ネパフェナクは眼組織内で速やかに活性代謝物であるアンフェナクに変換される。
(「VI-2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」、 「VII-6. 代謝」の項参照)

(4) プロスタグランジン (PG) 生合成を速やかかつ長時間阻害する。

- 虹彩-毛様体における総 PG 生合成阻害は投与 5 分後から有意差が認められた (ウサギ) 。
 - 虹彩-毛様体における PGE_2 生合成を 6 時間にわたって阻害した (ウサギ) 。
- (「VI-2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(5) 承認時における副作用は、眼手術患者を対象とした国内臨床試験で総症例 484 例中 10 例 (2.1%) に認められた。

- 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。重大な副作用として角膜潰瘍、角膜穿孔 (頻度不明) があらわれるとの報告がある。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I-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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画 (RMP)	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

I-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

I-6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

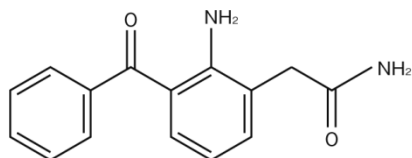
II-1. 販売名

- (1) 和名 ネバナック® 懸濁性点眼液 0.1%
- (2) 洋名 Nevanac® Ophthalmic Suspension 0.1%
- (3) 名称の由来 該当資料なし

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) ネパフェナク (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Nepafenac (JAN、INN)
- (3) ステム -ac : anti-inflammatory agents, ibufenac derivatives

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

- 1) 分子式 : $C_{15}H_{14}N_2O_2$
- 2) 分子量 : 254.28

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

2- (2-Amino-3-benzoylphenyl) acetamide

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : AL-6515

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の結晶又は粉末である。

(2) 溶解性

アセトニトリル、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

▼各種溶媒に対する溶解度

溶媒	溶解度 (mg/mL)
メタノール	3.68
アセトニトリル	3.26
クロロホルム	1.66
1-オクタノール	0.62
トルエン	0.06
水	0.014

(3) 吸湿性

25°C/60%RH（密閉容器、遮光）で保存するとき、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、
沸点、凝固点

融点 約 185°C

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度
光学活性を持たない。

Ⅲ-2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

25°C /60% RH（密閉容器、遮光）で保存するとき、吸湿性はなく、少なくとも5年間安定であることが示された。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
苛酷試験	温度	50°C	12週間	二重ポリエチレン袋及び紙箱	変化なし
	湿度	40°C/75% RH	26週間	二重ポリエチレン袋及び紙箱	変化なし
	光	25°C/40% RH 1.2×10 ⁶ lx・h	6週間	ペトリ皿	変化なし

Ⅲ-3. 有効成分の確認 試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法
定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

- | | |
|---------------|---|
| (1) 剤形の区別 | 点眼剤 |
| (2) 製剤の外観及び性状 | 淡黄色～うすいだいだい色の無菌懸濁性点眼液 |
| (3) 識別コード | 該当しない |
| (4) 製剤の物性 | 1) pH : 7.0～7.8
2) 浸透圧比 : 0.9～1.2 (0.9%塩化ナトリウムに対する比) |
| (5) その他 | 該当しない |

IV-2. 製剤の組成

- | | |
|------------------------|---|
| (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 | 有効成分の含量 : 1mL 中にネパフェナク 1mg (0.1%) を含有する。
添加剤 : 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 |
| (2) 電解質等の濃度 | 該当しない |
| (3) 熱量 | 該当しない |

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

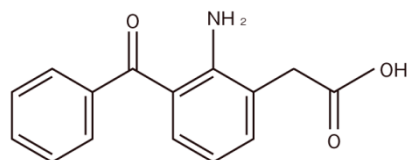
該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

主な分解生成物



アンフェナク

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	光	25℃	40% RH	可視光 1.2×10 ⁶ lx ・h以上 紫外線 200W・h/ m ² 以上	低密度ポリエチレン製透明容器 (ラベル付、紙箱なし)	6週間	全ての規格に適合
					低密度ポリエチレン製透明容器 (ラベル付、紙箱入り)	6週間	全ての規格に適合
	凍結解凍	-20℃、 30℃サイクル ^a	—	暗所	低密度ポリエチレン製透明容器 (ラベル付、紙箱入り)	1週間	全ての規格に適合
長期保存試験		25℃	40% RH	暗所	低密度ポリエチレン製透明容器 (ラベル付、紙箱入り)	156週間	全ての規格に適合
		4℃	35% RH	暗所	低密度ポリエチレン製透明容器 (ラベル付、紙箱入り)	156週間	全ての規格に適合
		30℃	65% RH	暗所	低密度ポリエチレン製透明容器 (ラベル付、紙箱入り)	156週間	104週まで規格に適合
加速試験		40℃	25% RH	暗所	低密度ポリエチレン製透明容器 (ラベル付、紙箱入り)	26週間	全ての規格に適合

RH：相対湿度

a：-20℃で28時間、30℃で28時間の凍結解凍サイクルを3回繰り返した。

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

本剤を他の眼科製品と 1:1 の比で配合し、配合直後及び 1 時間後に混合物の物理的特性を評価した。配合後も全ての場合で混合物は淡黄色の均一な懸濁液であり、大きな粒子や塊などの形成は認められなかった。pH の変化はみられたが、配合後の pH は点眼剤 pH の許容範囲内であった。

製品名	配合前			配合直後			配合 1時間後
	pH	色	澄明性	pH	色	澄明性	pH
ベガモックス点眼液 0.5%	6.76	黄色	澄明	6.30	淡黄色	均一な懸濁液	6.31
ガチフロ点眼液 0.3%	6.01	無色	澄明	6.94	淡黄色	均一な懸濁液	6.97
クラビット点眼液 0.5%	6.58	無色	澄明	7.01	淡黄色	均一な懸濁液	7.03
ベストロン点眼用 0.5%	7.17	無色	澄明	6.73	淡黄色	均一な懸濁液	6.79
フルメトロン点眼液 0.02%	7.31	白色	懸濁剤	7.34	淡黄色	均一な懸濁液	7.33
リンデロン点眼液 0.01%	7.87	無色	澄明	7.71	淡黄色	均一な懸濁液	7.71
点眼・点鼻用 リンデロンA液	7.03	無色	澄明	7.16	淡黄色	均一な懸濁液	7.17
アイオピジンUD 点眼液1%	5.46	無色	澄明	7.33	淡黄色	均一な懸濁液	7.32
ネオシネジンコーワ 5%点眼液	5.43	無色	澄明	5.90	淡黄色	均一な懸濁液	5.90
ミドリンP点眼液	5.57	無色	澄明	5.84	淡黄色	均一な懸濁液	5.83

注：現時点では製品名及び製剤の処方を変更されている製品もある。

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-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

5mL×10本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル：低密度ポリエチレン
プラグ：低密度ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン

IV-11. 別途提供される資料類

該当資料なし

IV-12. その他

保存効力：
本剤の保存効力試験を日局参考情報保存効力試験法に従って実施したところ、本剤は日本薬局方の基準に適合した。

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果	4. 効能又は効果 内眼部手術における術後炎症
V-2. 効能又は効果に関連する注意	設定されていない
V-3. 用法及び用量	
(1) 用法及び用量の解説	6. 用法及び用量 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) 用法及び用量の設定経緯・根拠	<p>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ことから、プラセボ点眼液を対照とした用法及び用量の検証試験（国内第Ⅱ相プラセボ対照比較試験²⁾）を行った。</p> <p>白内障手術患者を対象とした検証試験²⁾では、治癒率（セルスコア及びフレアスコアが0であった症例の割合）及び眼無痛率（眼痛スコアが0であった症例の割合）を主要な評価項目として評価を行った。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。この結果より、本剤の用法及び用量は「通常、手術前日より、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。」であると考えられた。</p> <p>白内障手術以外の眼科手術（国内第Ⅲ相非対照試験）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を検討した。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。</p> <p>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及び用量と同様であると考えられた。</p>
V-4. 用法及び用量に関連する注意	設定されていない

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	試験デザイン	対象 ^{a)}	投与群	資料区分
日本人対象				
第I相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	健康被験者19例	ネパフェナク0.1% ネパフェナク0.3%* プラセボ	評価
第II相	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術施行予定患者215例	ネパフェナク0.1% プラセボ	評価
第III相	無作為化、二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	白内障手術施行予定患者477例	ネパフェナク0.1% ジクロフェナク0.1%	評価
第III相	オープン	眼科手術予定患者114例	ネパフェナク0.1%	評価
第III相	無作為化、二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	白内障手術施行予定患者60例	ネパフェナク0.1% フルオロメトロン0.1%	評価
外国人対象				
第I相 米国	無作為化、二重遮蔽 実薬・プラセボ対照 並行群間比較	健康被験者20例	ネパフェナク0.1% プラセボ	評価
第I相 米国	無作為化、二重遮蔽 4期クロスオーバー	健康被験者24例	ネパフェナク0.1% ネパフェナク0.3%* プラセボ ジクロフェナク0.1%	評価
第I相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	健康被験者30例	ネパフェナク0.1% ネパフェナク0.3%* プラセボ	評価
第I相 米国	オープン	健康被験者8例	¹⁴ C-ネパフェナク 懸濁液0.1%	評価
第II相 米国	無作為化、オープン 実薬対照 並行群間比較	白内障手術施行予定患者54例	ネパフェナク0.1% ketorolac ^{b)} 0.4%	評価
第III相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術施行患者280例	ネパフェナク0.03%* ネパフェナク0.1% ネパフェナク0.3%* プラセボ	評価
第II相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術施行患者197例	ネパフェナク0.003% * ネパフェナク0.01%* ネパフェナク0.03%* ネパフェナク0.1% プラセボ	評価
第II/III相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術施行予定患者228例	ネパフェナク0.1% プラセボ	評価
第III相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術施行予定患者522例	ネパフェナク0.1% プラセボ	評価
第III相 欧州	無作為化、 評価者・患者遮蔽 並行群間比較	白内障手術施行予定患者227例	ネパフェナク0.1% ketorolac ^{b)} 0.5% プラセボ	評価

a) 総登録症例数

b) 本邦未承認

※：本剤は0.1%製剤であり、1mL中にネパフェナクとして1mgを含有する

(1) 臨床データパッケージ
(続き)

	試験デザイン	対象 ^{a)}	投与群	資料区分
外国人対象 (続き)				
第Ⅱ相 米国	無作為化、二重遮蔽 実薬・プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術施行予定 患者160例	ネパフェナク0.1% ketorolac ^{b)} 0.4% プラセボ	評価
第Ⅲ相 米国	無作為化、 評価者・患者遮蔽 実薬対照 並行群間比較	白内障手術施行予定 患者283例	ネパフェナク0.1% ketorolac ^{b)} 0.4%	評価
第Ⅱ相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	白内障手術後の嚢胞 様黄斑浮腫を有する 患者 ^{***} 2例	ネパフェナク0.1% プラセボ	評価 ^{c)}
第Ⅱ相 フランス	無作為化、二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	エキシマレーザー屈 折矯正手術施行予定 患者60例	ネパフェナク0.03% ^{**} ネパフェナク0.1% ジクロフェナク0.1%	評価 ^{d)}
第Ⅱ相 米国 カナダ	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	糖尿病黄斑浮腫を有 する患者 ^{***} 25例	ネパフェナク0.3% ^{**} プラセボ	評価 ^{c)}
第Ⅱ相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	糖尿病黄斑浮腫を有 する患者 ^{***} 10例	ネパフェナク0.3% ^{**} プラセボ	評価 ^{c)}
第Ⅱ相 米国	無作為化、二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	光線力学療法が適応 可能な中心窩下脈絡 膜新生血管を有する 滲出型加齢黄斑変性 の患者 ^{***} 16例	ネパフェナク0.3% ^{**} プラセボ	評価 ^{c)}

a) 総登録症例数

b) 本邦未承認

c) 安全性：評価資料、有効性：非該当

d) 安全性：評価資料、有効性：参考資料

※：本剤は0.1%製剤であり、1mL中にネパフェナクとして1mgを含有する。

※※：本剤の効能又は効果は「内眼部手術における術後炎症」である。

(2) 臨床薬理試験

第Ⅰ相反復点眼試験⁶⁾

日本人健康被験者8例に対して、本剤を両眼に1回1滴、1日3回15日間反復点眼した(15日目は朝1回のみ点眼)結果、関連性を否定できない有害事象は10件に認められ、主なものは霧視、眼痛、各2件であった。また、血液学的検査項目に異常変動を認めた症例はなかった。

(3) 用量反応探索試験

1) 第Ⅲ相及び第Ⅱ相用量反応性試験（外国人データ）^{7,8)}

白内障手術施行患者を対象として第Ⅲ相用量反応性試験では 280 例（ネパフェナク 0.03%群 70 例、ネパフェナク 0.1%群 70 例、ネパフェナク 0.3%群 68 例、プラセボ群 72 例）、第Ⅱ相用量反応性試験では 197 例（ネパフェナク 0.003%群 40 例、ネパフェナク 0.01%群 41 例、ネパフェナク 0.03%群 37 例、ネパフェナク 0.1%群 40 例、プラセボ群 39 例）※、いずれも 1 日 4 回※※、術後 1 日目から 14 日間点眼を行った。2 つの試験結果より、ネパフェナク点眼液 0.003%～0.3%の各濃度においては、術後のセルスコア、フレアスコア及び炎症スコアの減少に差は認められず、用量反応性は認められなかった。

第Ⅲ相用量反応性試験で発現率の高い副作用は、ネパフェナク 0.03%群で結膜充血及び眼痛が各 2 例（2.9%）、0.1%群で 2 例（2.9%）、0.3%群で 3 例（4.4%）に眼の異物感が、0.3%群で 2 例（2.9%）に結膜充血が認められた。第Ⅱ相用量反応性試験で発現率の高い副作用は、ネパフェナク 0.003%群において眼痛、眼の異物感及び眼刺激が各 1 例（2.5%）、0.01%群において着色尿 1 例（2.4%）、0.03%群において眼脂及び流涙増加が各 1 例（2.7%）、0.1%群において流涙増加、虹彩炎及び眼瞼縁痂皮が各 1 例（2.5%）であった。

※：本剤は 0.1%製剤であり、1mL 中にネパフェナクとして 1mg を含有する。

※※：本剤の用法及び用量は「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。」である。

2) 第Ⅱ/Ⅲ相点眼回数設定試験（外国人データ）⁹⁾

外国人の白内障手術予定患者 228 例を対象に各点眼回数（ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回群 52 例、1 日 2 回群 55 例、1 日 3 回群 60 例、プラセボ群 61 例）※で、手術前日から術後 14 日目まで投与した結果、1 日 3 回投与群が治癒率において効果が高く、また無効率も低かったことから、最も有効であることが示唆された。安全性については投与回数による差は認められなかった。

※：本剤の用法及び用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 国内第Ⅱ相プラセボ対照比較試験²⁾

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	χ^2 検定：p<0.0001	χ^2 検定：p<0.0001

本剤群の副作用発現頻度は 1.9%（2/107 例）であった。本剤群の副作用は、眼の異物感及び眼脂が各 0.9%（1/107 例）であった。

2) 国内第Ⅲ相実薬対照比較試験^{3,39)}

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]

本剤群の副作用発現頻度は 3.0%（7/235 例）であった。本剤群の副作用は、眼そう痒症、眼の異物感、結膜炎、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、角膜炎及び角膜障害が各 0.4%（1/235 例）であった。

1) 有効性検証試験
(続き)

3) 国内第Ⅲ相非対照試験⁴⁾

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)

副作用発現頻度は0.9% (1/112例)であった。副作用はアレルギー性結膜炎0.9% (1/112例)であった。

4) 国内フルオロメトロン点眼液を対照とする第Ⅲ相比較試験⁵⁾

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 (χ^2 検定: $p < 0.0001$)。

本剤群で副作用の報告はなかった。

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、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査: 終了

目的	内眼部手術患者を対象に本剤を日常診療下で点眼したときの、安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	内眼部手術における術後炎症に本剤を使用する患者
実施期間	2011年7月~2018年8月
観察期間	本剤投与開始から1~3ヵ月間
主な評価結果	<p>収集症例数は、3,562例で、安全性解析対象症例数及び有効性解析対象症例数はそれぞれ3,551例及び3,533例であった。</p> <p>安全性 副作用発現割合は1.7% (62/3,551例)であり、承認時までの臨床試験 (第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の4試験) における副作用発現割合2.1% (10/484例)と比べて高くなかった。主な副作用 (基本語別で2例以上) は、角膜障害12例 (0.3%)、点状角膜炎7例 (0.2%)、角膜びらん、霧視及び眼圧上昇が各4例 (0.1%)、眼の異常感、角膜浮腫、眼刺激、眼痛、虹彩炎、角膜炎、結膜充血及び結膜炎が各2例 (0.1%)であった。また、承認時までの臨床試験で検討されていなかった点眼剤との併用や術式患者においても、特段安全性上の問題は認められなかった。</p> <p>有効性 調査責任/分担医師により、本調査の観察期間中の臨床所見の結果が総合的に判断され、「有効」、「無効」及び「判定不能」と判定された症例はそれぞれ3,439例、15例及び79例であった。有効性解析対象3,533例のうち、「有効」と判定された症例の割合 (有効割合) は97.3%であった。</p>

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

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フェニル酢酸系化合物
アンフェナク

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ネパフェナクはプロドラッグであり、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速やかに変換される。従って、ネパフェナク的作用機序は、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 (PG) 生合成阻害であると考えられる。

1) シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用 (*in vitro*)¹⁾

ネパフェナクの COX 阻害作用は弱く、その活性代謝物であるアンフェナクは COX 活性を強力に阻害することが確認された。

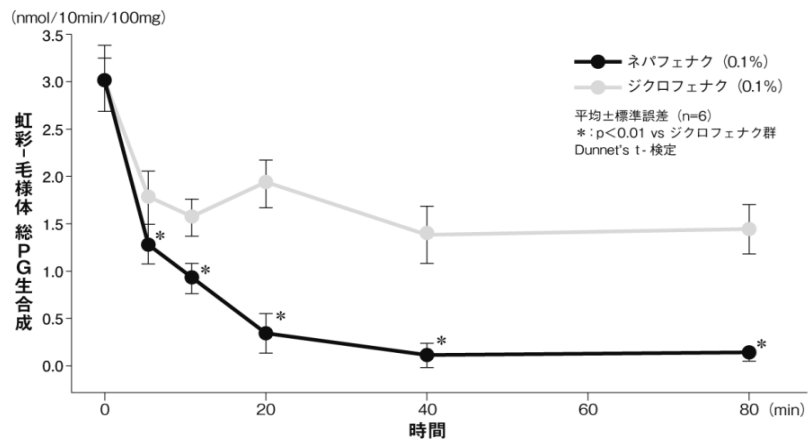
▼COX 阻害活性

COX	試験薬剤	濃度範囲 (μM)	IC ₅₀ (μM)
COX-1	ネパフェナク	3.9 - 260	64.3
	アンフェナク	0.12 - 0.60	0.25
COX-2	アンフェナク	0.012 - 1.2	0.15

2) プロスタグランジン (PG) 生合成阻害作用 (ウサギ)¹⁾

ネパフェナクは、虹彩-毛様体における総 PG 生合成を阻害した。総 PG 生合成阻害はネパフェナク投与 5~10 分後から観察され、投与後 40~80 分の間に最大 (90%以上の阻害) に達した。また、虹彩-毛様体における PGE₂ 生合成阻害作用は、投与後 6 時間まで持続し、その阻害率は 80%以上であった。

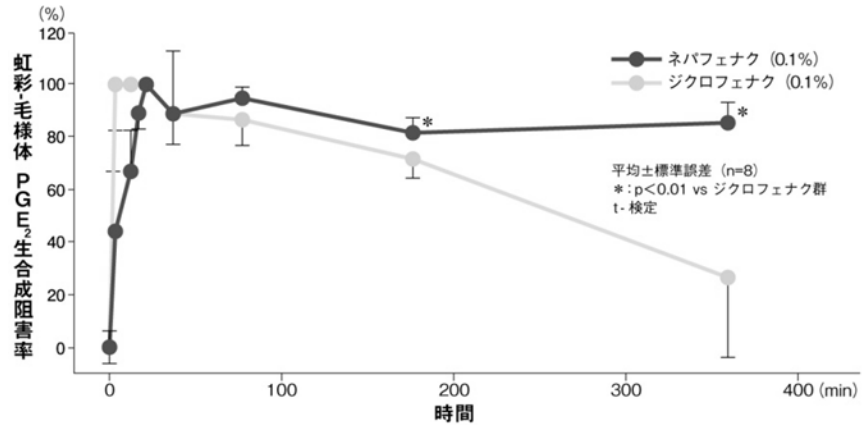
▼ネパフェナクの虹彩-毛様体における総 PG 生合成阻害作用



試験方法：ニュージーランド白色種ウサギを用い、試験薬剤 (ネパフェナク 0.1%、ジクロフェナク 0.1%) を 1 滴両眼に点眼し、一定の時点で虹彩-毛様体組織を採取した。リン酸-フェノール緩衝液中の組織ホモジネートに [1-¹⁴C]アラキドン酸を添加し、10 分間のインキュベート後、抽出液中の PG を HPLC で定量した。

(1) 作用部位・作用機序
(続き)

▼ネパフェナクの虹彩-毛様体における PGE₂ 生合成阻害作用

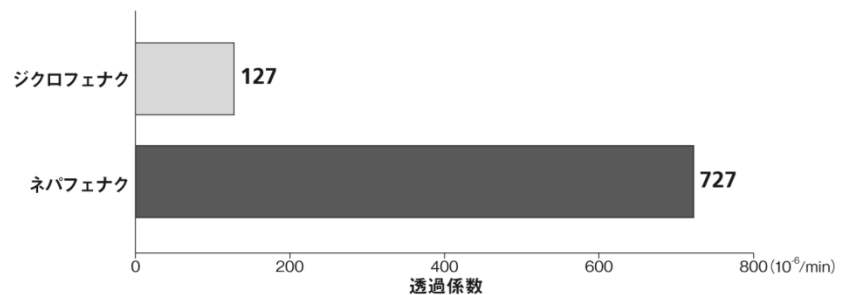


試験方法：ニュージーランド白色種ウサギを用い、ネパフェナク 0.1%又はジクロフェナク 0.1%を単回点眼後、一定の時点で虹彩-毛様体組織を採取した。リン酸-フェノール緩衝液中の組織ホジネートにアラキドン酸を添加し、10分間のインキュベート後、^[125I]-標識ラジオイムノアッセイを用い、PGE₂ 生合成阻害作用を検討した。

3) 角膜透過性 (*in vitro*)¹⁰⁾

ネパフェナクの眼組織移行性を *in vitro* で検討した結果、ジクロフェナクの約6倍の角膜透過性を示した。ネパフェナクの眼組織におけるアンフェナクへの変換は、網膜-脈絡膜 > 虹彩-毛様体 > 角膜の順に大きいことが確認された。

▼ネパフェナクの角膜透過係数



Ke T-L et al.: Inflammation. 2000 ; 24 (4) : 371-384 より作図

試験方法：ニュージーランド白色種ウサギの角膜を摘出し、緩衝液中で平衡化した後、種々の濃度の試験薬剤（ネパフェナク 7、60、117μM、ジクロフェナク 17、160、1,000、1,200μM）を緩衝液に加え、持続灌流を行い、HPLC分析を行った。

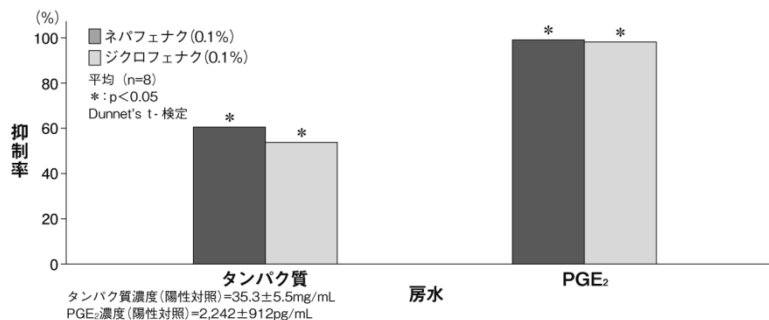
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗炎症作用

①房水タンパク増加抑制作用 (ウサギ)¹⁾

ウサギの両眼にネパフェナク 0.1%を単回点眼投与後角膜穿刺し、房水を採取した結果、房水中タンパク質量で評価される外傷誘発による血管透過性を 61%抑制した。また、組織損傷に伴って起こる PGE₂の蓄積も抑制した。

▼ネパフェナクの血液房水関門障害に及ぼす影響

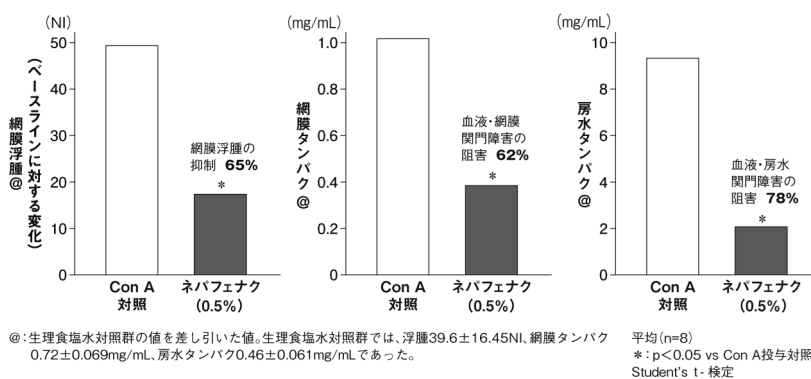


試験方法：ニュージーランド白色種ウサギの両眼に、試験薬剤 (ネパフェナク 0.1%、ジクロフェナク 0.1%、溶媒) を単回点眼し、45 分後角膜穿刺し房水を採取した (外傷前の検体)。穿刺 30 分後に再度房水を採取し (外傷後の検体)、PGE₂ 及びタンパク質量を測定した。

②網膜浮腫抑制作用 (ウサギ)¹⁾

ウサギにネパフェナク 0.5%をコンカナバリン A (ConA) 投与前日から投与 72 時間後まで、1 日 5 回点眼投与した結果、ConA 誘発による網膜浮腫、血液網膜関門障害及び血液房水関門障害をいずれも有意に抑制し、その抑制作用はそれぞれ 65%、62%及び 78%であった。

▼ネパフェナクの網膜浮腫に及ぼす作用



試験方法：ダッチベルトウサギにコンカナバリン A (ConA) を硝子体内投与した。試験薬剤 (ネパフェナク 0.5%、溶媒) を 1 日 5 回、ConA 投与前日から投与 72 時間後まで点眼投与した。一定時間後、摘出した眼球から、房水及び硝子体を採取し、タンパク濃度算出を行った。網膜浮腫はハイデルベルグ網膜断層計を用いて、網膜厚の変化を定量化した。

2) 鎮痛作用 (in vitro)¹²⁾

一般的に NSAID は鎮痛作用を有することから、ネパフェナクの鎮痛作用の可能性について、ネコ角膜の多モード侵害受容器応答を電気生理学的に評価した。ネパフェナク 0.1%の単回点眼投与は、化学的刺激 (CO₂ を 98.5%含むエアジェット) により誘発された角膜神経刺激に対する侵害受容器応答を速やかに低下させた。

(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

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

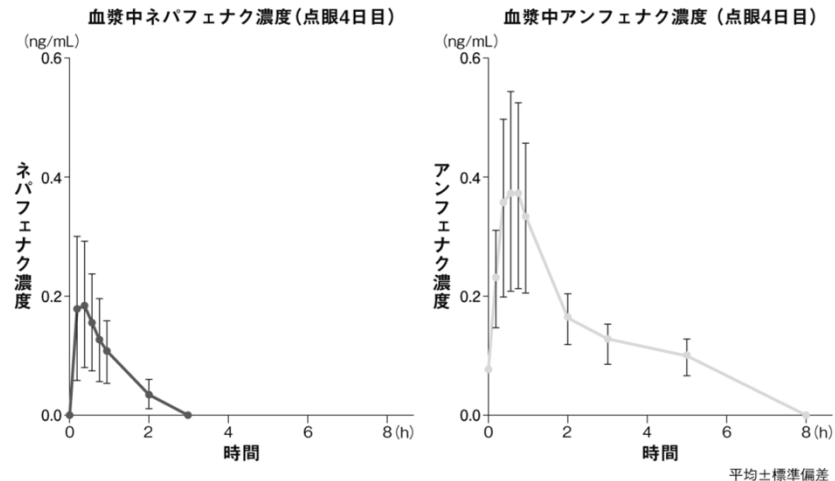
1) 単回点眼投与

健康成人（日本人）8例に、本剤を両眼に1回1滴単回点眼したところ、 T_{max} は平均 0.25 ± 0.12 時間であった⁶⁾。

2) 反復点眼投与

健康成人（日本人）8例に、本剤を両眼に1回1滴、1日3回15日間反復点眼投与したところ、投与2日目で血漿中濃度は定常状態に達し、ネパフェナク、アンフェナク共に蓄積は認められなかった。定常状態（投与4日目）における血漿中ネパフェナクの平均 C_{max} は $0.203 \pm 0.119 \text{ ng/mL}$ 、平均 T_{max} は 0.31 ± 0.14 時間、血漿中アンフェナクの平均 C_{max} は $0.382 \pm 0.170 \text{ ng/mL}$ 、平均 T_{max} は 0.60 ± 0.21 時間であった。その後、ネパフェナク、アンフェナク濃度共に低下し、平均消失半減期はそれぞれ 0.7 ± 0.2 時間及び 3.3 ± 1.3 時間であった⁶⁾。

▼血漿中ネパフェナク及びアンフェナク濃度（点眼4日目）



対象：健康成人 8例

方法：ネパフェナクを両眼に1回1滴、1日3回15日間反復点眼投与

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

併用薬の影響

健康成人（外国人）における定常状態での血漿中ネパフェナクの平均 C_{max} ($0.310 \pm 0.104 \text{ ng/mL}$)¹³⁾より3,000倍高い濃度までCYPアイソザイムの特異的基質代謝阻害を検討したが、影響は認められなかった。このことから、ネパフェナクは、CYP代謝に関わる併用薬と薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

VII-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

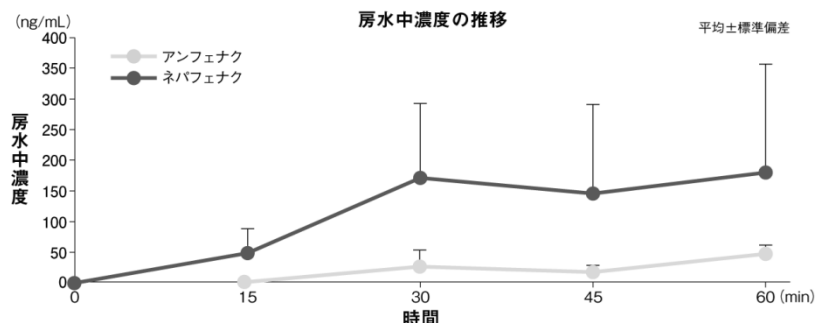
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) その他	該当資料なし
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
VII-4. 吸収	該当資料なし
VII-5. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	<p>該当資料なし 〈参考：ラット、経口投与¹⁶⁾〉 ラットに ¹⁴C-ネパフェナクを反復経口投与したとき、放射能は速やかに全身に分布し、C_{max} 及び AUC に軽度な蓄積が認められた。脳における放射能濃度は非常に低く、ネパフェナク及び代謝物は血液－脳関門をほとんど通過しないことが示唆される。</p>
(2) 血液－胎盤関門通過性	<p>該当資料なし 〈参考：ラット、経口投与¹⁷⁾〉 妊娠 12 又は 18 日の妊娠ラット (n=3/時点) に ¹⁴C-ネパフェナク 3mg/kg を単回経口投与し、各組織の放射能濃度を LSC 法で定量した結果、低濃度の放射能が胎児にも検出され、胎盤移行性が確認された。胎児の全身の放射能濃度の C_{max} は妊娠 12 日と 18 日で共に投与後 0.5 時間 (T_{max}) で達した。T_{max} 後全身放射能濃度は時間の経過とともに低下したが、投与後 24 時間でも定量可能であった。血漿 C_{max} の胎児/母体比は 1 未満 (0.509) であること、また、胎児の放射能の $t_{1/2}$ (7.0 時間) は母体血漿の $t_{1/2}$ (6.9 時間) と同様であったことから、蓄積性の可能性は低いものと考えられる。</p>
(3) 乳汁への移行性	<p>該当資料なし 〈参考：ラット、経口投与¹⁸⁾〉 授乳ラット (n=3/時点) に ¹⁴C-ネパフェナク 3mg/kg を単回経口投与し、乳汁中放射能濃度を LSC 法で定量した結果、乳汁/血漿比は全ての採血時間で 1 より小さかった。乳汁/血漿比の最大値は 0.624 ± 0.072 であり、投与後 0.5 時間に認められた。放射能房水中濃度の乳汁中濃度は血漿中濃度と異なる傾きで低下し、乳汁の $t_{1/2}$ は 8.4 時間、血漿の $t_{1/2}$ は 10.0 時間であった。乳汁/血漿比は 1 よりも小さく、乳汁と血漿中濃度の $t_{1/2}$ はほぼ同様であったことから、放射能は乳汁中には蓄積しないものと推察される。</p>
(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) 房水中濃度¹⁹⁾

白内障手術施行予定患者（外国人）25例に、術前本剤を1滴単回点眼し、房水中ネパフェナク及びアンフェナク濃度を測定したところ、 T_{max} はいずれも1時間であった。房水中ネパフェナクの平均 C_{max} は、アンフェナクの約4倍高く、 AUC_{0-1h} 値（ $112\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ ）は、アンフェナクの6倍以上高かった。

▼房水中濃度の推移



対象：白内障手術施行予定患者 25例
方法：術前にネパフェナクを1滴単回点眼投与

2) 眼組織内濃度

〈参考：ウサギ²⁰⁾〉

ウサギにネパフェナク 0.1%を単回点眼投与したとき、ネパフェナク及びアンフェナクの眼組織内濃度の経時変化は次の表のとおりであった。

時間 (h)	眼組織内濃度 (ng/mL又はg)			
	房水	結膜	角膜	虹彩-毛様体
ネパフェナク				
0.25	448±200	747±479	817±380	478±223
0.5	122±55	172±157	162±142	23.2±6.3
1	44.3±25.7	40.2±26.2	52.7±27.2	7.54±4.97
2	4.04±1.32	45.6±43.2	12.7±5.2	0.873±0.191
4	0.341±0.069	23.0±27.0	7.03±3.07	0.127±0.009
8	0.272±0.298	11.2±12.9	4.47±3.78	0.191±0.205
12	BLQ	14.7±6.3	13.2±6.1	0.170±0.057
24	BLQ	1.56±1.96	1.84±1.58	BLQ
48	BLQ	1.15±1.01	0.643±0.438	BLQ
アンフェナク				
0.25	4.97±0.92	1,200±538	248±32	22.2±9.3
0.5	14.0±5.9	527±132	251±120	4.69±0.96
1	29.4±15.9	375±60	280±150	6.20±3.81
2	29.7±10.5	285±98	241±67	5.65±1.20
4	25.7±5.8	106±37	214±50	3.93±0.50
8	3.04±0.81	14.9±9.2	26.7±5.5	1.42±0.30
12	1.62±0.12	13.8±4.3	24.6±9.8	1.10±0.15
24	BLQ	4.33±0.95	3.88±1.70	1.68±0.15
48	BLQ	1.84±0.36	1.33±0.54	0.607±0.143

平均±標準偏差

BLQ：定量下限値未満

(6) 血漿蛋白結合率

〈参考：in vitro〉

ラット、サル及びヒトの血漿に ¹⁴C-ネパフェナクを 10~1,000ng/mL の濃度になるよう添加し、ネパフェナクの血漿蛋白結合を遠心限界濾過法により検討した結果、ネパフェナクの血漿蛋白結合は中等度であり、薬物濃度に依存しなかった¹⁴⁾。

▼ネパフェナクの血漿蛋白結合率

試験濃度		血漿蛋白結合率 (%)		
(ng/mL)	(nmol/L)	ラット	サル	ヒト
10	39.3	71.8±0.5	78.9±0.2	84.1±0.6
30	118	73.0±0.8	78.6±1.3	84.2±0.8
100	393	72.4±1.5	80.6±0.7	81.9±0.06
300	1,180	72.8±0.9	80.4±0.2	83.6±0.4
1,000	3,930	73.8±0.7	80.3±0.6	83.7±0.5
平均		72.8±0.7	79.8±0.8	83.5±0.8

平均±標準偏差 n=各3

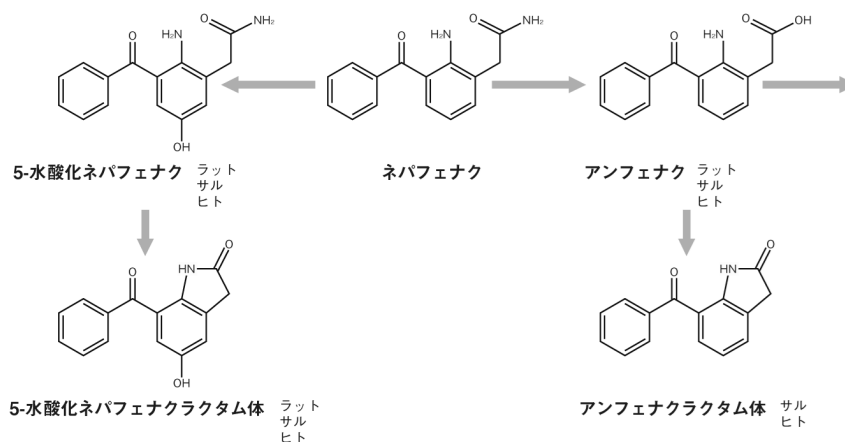
また、アンフェナクのラットアルブミン、ヒトアルブミン及びヒト血清の蛋白結合はそれぞれ 98.4%、95.4%及び 99.1%であり、アルブミンでは 2 つの結合部位が報告されている¹⁵⁾。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ネパフェナクの主要な代謝物はアンフェナクであり、さらに芳香環の水酸化体及びグルクロン酸抱合体といったより極性の高い代謝物に変換される。

▼ネパフェナク及びアンフェナクの水酸化過程における推定代謝経路



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

〈参考：経口投与²¹⁾〉

ネパフェナクは眼組織で変換されて強い抗炎症作用を示すプロドラッグである。ヒトに ¹⁴C-ネパフェナクを 10mg (98µCi) の用量で単回経口投与したとき、活性代謝物であるアンフェナクは総血漿中放射能の約 13.5%を占めたが、他の全ての代謝物は 10%未満であった。

VII-7. 排泄	排泄部位及び経路 〈参考：経口投与 ²²⁾ 〉 健康成人（外国人）8例に ¹⁴ C-ネパフェナク（10mg/10mL [98 μ Ci]）を単回経口投与した結果、投与された放射能のほとんどは投与24時間後までに尿中から回収され、平均尿中排泄率は投与量の82.6%、投与168時間後までの平均尿中排泄率は85.5%であった。また、投与168時間後までの平均糞中排泄率は6.2%であった。
VII-8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
VII-9. 透析等による除去率	該当資料なし
VII-10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
VII-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

VIII-1. 警告内容とその理由	設定されていない				
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>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</p> </div> <p>〈解説〉 薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。本剤の成分（有効成分、添加剤）に対し過敏症の既往歴のある患者への投与は避けること。</p> <p>ネバナック®懸濁性点眼液 0.1%の成分</p> <table border="1"> <tr> <td>有効成分</td> <td>ネバフェナク</td> </tr> <tr> <td>添加剤</td> <td>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</td> </tr> </table>	有効成分	ネバフェナク	添加剤	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
有効成分	ネバフェナク				
添加剤	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				
VIII-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				
VIII-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				
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>8. 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> </div> <p>〈解説〉 本剤は抗炎症剤であり、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ない。従って、発生原因を取り除く薬剤ではなく、原因療法とはならないことに留意し投与する必要があることや、本剤の海外添付文書の注意記載を参考に設定した。</p>				
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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> </div> <p>〈解説〉 類薬である非ステロイド性抗炎症点眼剤の投与により、角膜上皮障害が悪化することが報告されている。非ステロイド性抗炎症点眼剤を継続して点眼した場合、角膜上皮障害など角膜に対する副作用が発現し、角膜潰瘍や角膜穿孔など視機能に影響する重大な副作用に発展することがあることや、本剤の海外添付文書の注意記載を参考に設定した。</p>				
(1) 合併症・既往歴等のある患者					
(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

9.5.1 妊娠後期の女性

投与しないことが望ましい。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）が報告されている。

9.5.2 妊婦（妊娠後期を除く）又は妊娠している可能性のある女性

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。動物実験（ラット）では、胎盤移行性が認められている。経口投与したラットでは生存率の低下に至る難産・分娩異常、着床後胚死亡率の増加、胎児の体重・成長低下、生存胎児数の減少等が、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、肋軟骨の奇形が認められている²³⁾。

〈解説〉

9.5.1 妊娠後期の本剤投与は、プロスタグランジン生合成阻害剤による胎児の循環器系への作用（動脈管の閉鎖）の危険性が考えられることから、妊娠後期の女性には投与しないことが望ましいため設定した。

ネパフェナク 30mg/kg/日を経口投与したウサギの胎児において、心臓及び尿管系を含む循環器の奇形並びに骨格の奇形がみられている。

また、妊娠後期にかけての非ステロイド性抗炎症剤の曝露は、胎児の動脈管早期閉塞の発生率を増加させ、肺高血圧症と呼吸障害のリスクを高めることが知られている。

従って、非ステロイド性抗炎症剤のプロスタグランジン生合成阻害による胎児の循環器系への影響（動脈管の閉鎖）等の危険性が懸念されることから、妊娠後期の女性に対する本剤投与は避けること。

9.5.2 承認時まで実施した本剤の臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした試験は実施していない。また、試験の対象から除外したため、使用経験がない。従って、妊娠中に関する安全性は確立していないことから設定した。

ラットにおいて、ネパフェナクの胎盤移行性が確認されている。また、ネパフェナク 30mg/kg/日を経口投与した際、ラットでは生存率の低下に至る難産・異常分娩、着床後死亡の増加、胎児の体重・成長低下、生存胎児の減少等がみられており、ウサギでは臍帯ヘルニア並びに心臓、大血管、頭蓋骨、椎骨、胸骨分節、肋軟骨の奇形がみられている。

従って、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（「VII. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性」の項、「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」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。動物実験（ラット）では、乳汁中への移行が認められている。ラットで授乳期間中の出生児の体重低下及び死亡率増加が用量依存的に認められた²³⁾。

〈解説〉

承認時まで実施した本剤の臨床試験では、授乳中の女性を対象とした試験は実施していない。また、試験の対象から除外したため、使用経験がない。従って、授乳中に関する安全性は確立していないことから設定した。

ラットにおいて、乳汁中への移行が確認されている。また、ラットで授乳期間中の出生児体重低下及び出生児死亡率増加が用量依存的に認められている。

従って、授乳中の女性への投与は、治療上の有益性を考慮すること（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項、「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

承認時まで実施された本剤の臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がない。従って、小児等に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

VIII-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
ヒダントイン系抗てんかん剤 フェニトイン等 クマリン系抗凝固剤 ワルファリン等 サルファ剤 スルファメトキサゾール等 スルホニル尿素系血糖降下剤 グリベンクラミド グリクラジド グリメピリド等	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。

<解説>

本剤の活性代謝物であるアンフェナクのラットアルブミン、ヒトアルブミン及びヒト血清の蛋白結合率は、それぞれ 98.4%、95.4%及び 99.1%であり、アルブミンに高親和性を有することが報告されている。

蛋白結合率の高い薬剤との併用により、これら併用薬剤の蛋白結合率を減少させ、遊離型を増加させる可能性があり、これらの薬剤の作用を増強するおそれがあることから設定した。

VIII-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。

<解説>

本剤の国内臨床試験において、角膜潰瘍や角膜穿孔などの重大な副作用は認められなかったが、海外の市販後等において、これらの事象が報告されており、本剤の海外添付文書でもこれらの副作用が発現する可能性があることが示されている。

また、類薬である非ステロイド性抗炎症点眼剤の投与により角膜上皮障害が悪化することが報告されている。非ステロイド性抗炎症点眼剤を継続して点眼した場合、角膜上皮障害など角膜に対する副作用が発現し、角膜潰瘍や角膜穿孔など視機能に影響する重大な副作用に発展することがある。

以上より、本剤による角膜潰瘍や角膜穿孔などの重大な副作用の発現リスクを否定できないことから設定した。

本剤の投与に際しては、これらの副作用の発現に注意し、副作用が発現した場合には早期に適切に対処すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
種類/頻度	0.1～1%未満	頻度不明
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、霧視
その他	—	過敏症、悪心、皮膚弛緩症、頭痛

〈解説〉

承認時までに実施した、本剤の国内臨床試験で認められた副作用、本剤発売開始以降に認められた市販後の副作用集積状況及び、本剤の海外臨床試験で認められた副作用に基づき設定した。なお、市販後の副作用集積状況及び、海外において認められた副作用については、「頻度不明」として記載した。本剤の投与に際しては、これらの副作用の発現に注意し、副作用が発現した場合には早期に適切に対処すること。

日本人の眼手術患者における副作用発現状況一覧表

安全性評価症例数	484例
副作用発現症例数（発現率）	10例（2.1%）
副作用発現件数	10件

副作用名		発現件数（%）
眼局所	眼の異物感	2（0.4）
	アレルギー性結膜炎	2（0.4）
	眼そう痒症	1（0.2）
	眼脂	1（0.2）
	結膜炎	1（0.2）
	眼瞼炎	1（0.2）
	角膜炎	1（0.2）
	角膜障害	1（0.2）

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

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。

- ・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。
- ・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。
- ・本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるため、本剤投与時にコンタクトレンズを装着しないこと。

〈解説〉

- ・懸濁性点眼剤の使用時における一般的な注意事項である。本剤は懸濁性点眼剤であり、保存中に容器内に有効成分が沈殿する可能性があるため設定した。使用時にはキャップを閉じたままよく振ってから使用すること。
- ・点眼時に容器の先端が眼や周囲の組織に触れると、眼脂や雑菌等により本剤が汚染され、細菌汚染された点眼剤の使用が原因で眼に重篤な障害をもたらしたり、さらには視力障害を引き起こすおそれがあることから設定した。
- ・閉眼により全身性の副作用発現の可能性を軽減するとともに、眼内移行を増加させ本剤の有効性を高めることができると考えられる。
- ・一般的に、点眼するとその薬剤は結膜嚢内に溜まるが、複数の点眼剤を短い間隔で点眼すると、初めに点眼された薬剤が後に点眼された薬剤により、結膜嚢から洗い流され、薬剤の有効性が低下すると考えられることから設定した。本剤の他に点眼剤を併用する場合には、5 分以上間隔をあけること。
- ・ベンザルコニウム塩化物を含有する点眼剤に共通の注意事項である。ソフトコンタクトレンズを装着したまま点眼すると、点眼剤に含まれているベンザルコニウム塩化物がソフトコンタクトレンズ内に吸着されるという報告²⁴⁾があるため、ソフトコンタクトレンズを装着したまま本剤を投与することは避けること

VIII-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 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。

<解説>

アセチルサリチル酸、フェニル酢酸誘導体、その他、非ステロイド性抗炎症剤と交叉感受性をもつ可能性があるため、これらの薬剤に過敏な患者に対して本剤を使用する場合、注意が必要であることや、本剤の海外添付文書における注意記載を参考に設定した。

15.1.2 海外の添付文書において、非ステロイド性抗炎症剤では、血小板凝集阻害作用をもつため、非ステロイド性抗炎症剤を眼に投与することにより、眼手術時に前房出血を含む眼組織の出血時間を延長させる可能性があるとの記載がある。

<解説>

非ステロイド性抗炎症剤は、血小板凝集阻害作用を有する。そのため、眼科手術時、特に観血的手術である内眼手術時に出血時間を延長させる可能性がある。国内外の試験及び市販後において、本剤使用時の出血時間の延長に関連する有害事象の報告はないが、本剤は出血を伴う眼科手術の前後に使用される薬剤であるため、出血時間の延長を引き起こす可能性が否定できないことや、本剤の海外添付文書における注意記載を参考に設定した。

(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

IX-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

安全性薬理試験において、ネパフェナクの中枢及び自律神経系、心血管系、呼吸器系、消化器系並びに腎臓系に対する作用の検討を行った²⁵⁾。

試験項目	動物種	投与量	投与経路	結果	
受容体親和性	各種受容体 21種	1、10、100 μ M	<i>in vitro</i>	いずれの受容体とも親和性なし	
中枢神経系	一般症状及び行動へ及ぼす影響	マウス	0.1、0.3、1.0、3.0mg/kg	経口	影響なし
	電撃けいれん試験	マウス	3mg/kg	腹腔内	影響なし
	フェニルキノン誘発ライジングに対する影響	マウス	3mg/kg	腹腔内	平均ライジング回数36%抑制
	ペントバルビタール睡眠時間に対する影響	マウス	3mg/kg	腹腔内	ペントバルビタール誘発睡眠時間70%延長
心・循環器系	心・循環器系に対する作用	麻酔開胸イヌ	1mg/kg	皮下	影響なし
	心・循環器系に対する作用	麻酔開胸イヌ	アンフェナクナトリウム0.108、0.36、1.08mg/kg	静脈内	0.36mg/kg：投与30分後にQTc間隔の短縮
	HERG電流に対する作用	HEK293細胞	アンフェナクナトリウム10、30、100ng/mL	<i>in vitro</i>	影響なし
呼吸器系	気道抵抗へのコンプライアンス作用	モルモット	1mg/kg	静脈内	影響なし
体性神経系	角膜反射に対する作用 (局所麻酔効果)	ウサギ	50、500 μ g	点眼	影響なし
自律神経系	アセチルコリン、ヒスタミン、又は塩化バリウムによる収縮に対する拮抗作用	モルモット 摘出回腸	0.25、2.5 μ g/mL	<i>in vitro</i>	影響なし
消化器系	炭末輸送能に対する影響	マウス	0.1、0.3、1.0、3.0mg/kg	経口	高濃度で輸送能低下傾向
	潰瘍誘発性試験	ラット	0.1、0.3、1.0、3.0mg/kg	経口	影響なし
水・電解質代謝に及ぼす影響	ラット	0.1、0.3、1.0、3.0mg/kg	経口	影響なし	
網膜電位 (ERG) に及ぼす影響	ウサギ	0.1、0.5、1.0%	点眼	影響なし	

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) ネパフェナク²⁶⁾

・点眼投与（ウサギ）

動物種	試験期間	用法用量	ネパフェナク点眼液 ^a (総投与量/日) ^b
ウサギ	14日	2滴（右眼） 単回投与	0.1、1、 <u>2</u> % (0.008、0.08、0.16mg/日)

a：下線を施した投与量は無毒性量（NOAEL）を示す

b：1滴約40μLとして計算

・経口及び腹腔内投与（マウス、ラット）

ネパフェナクの単回投与毒性試験

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	経口	2,000以上
	腹腔内	1,000以上
ラット	経口	雄：100以上 雌：500以上
	腹腔内	雄：250以上 雌：100以上

本剤の臨床用法及び用量（1日3回）による投与量は、1日総量で約0.15mg、又は3.0μg/kg/日、体重50kgの患者の片眼に投与時、1滴当たりの容量50μL

2) アンフェナクナトリウム²⁷⁾

アンフェナクナトリウムの単回投与毒性試験

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)		動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	
		雄	雌			雄	雌
マウス	経口	1,190	1,450	ラット	経口	518	439
	静脈内	550	630		静脈内	293	277
	筋肉内	540	610		筋肉内	345	345
	腹腔内	790	710		腹腔内	259	240
	皮下	580	625		皮下	470	443

(2) 反復投与毒性試験

1) 点眼投与毒性試験²⁸⁾

ネパフェナクの反復点眼投与毒性試験

動物種	試験期間	ネパフェナク 点眼液 ^a	投与方法 点眼容量 ^b ；総投与量/日
ウサギ	1日	溶媒、0.1%、 <u>劣化検体0.1%</u>	1日10回1回2滴（右眼） 約0.08mL/回；0.8mg/日
	1ヵ月	溶媒、0.1%、 <u>0.3%、1%</u>	1日4回1回2滴（角膜切開術時）/右眼 約0.32mL；0.32、0.96、3.2mg/日
	1ヵ月	溶媒、0.1%、 <u>0.3%、1%</u>	1日4回1回1滴（両眼） 約0.32mL；0.32、0.96、3.2mg/日
	3ヵ月	溶媒、0.1%、 <u>0.3%、1%</u>	1日4回1回1滴（両眼） 約0.32mL；0.32、0.96、3.2mg/日
	6ヵ月	溶媒、0.3%、 <u>1%、1.5%</u>	1日3回1回2滴（右眼）約0.24mL；0.72、 2.4、3.6mg/日
	9ヵ月	溶媒、0.1%、 <u>0.5%、1%</u>	1日4回1回1滴（両眼）約0.32mL；0.32、 1.6、3.2mg/日
カニクイ ザル	3ヵ月	溶媒、0.1%、 <u>0.3%、1%</u>	1日4回1回2滴（右眼）約0.32mL；0.32、 0.96、3.2mg/日

a：下線を施した投与量は無毒性量（NOAEL）を示す

b：1滴約40μLとして計算

(2) 反復投与毒性試験
(続き)

2) 経口投与毒性試験

ネパフェナクを用いた反復全身毒性試験²⁹⁾

動物種	試験期間	投与量 ^a (mg/kg/日)
ラット	2週	0、2.5、 <u>7.5</u> 、25
	3ヵ月	0、 <u>1</u> (雄)、 <u>5</u> (雌)、15
	6ヵ月	0、0、1、3、 <u>10</u>

a: 下線を施した投与量は無毒性量 (NOAEL) を示す

アンフェナクナトリウムを用いた反復全身毒性試験^{30,31)}

動物種	試験期間	投与量 ^a (mg/kg/日)
ラット	1ヵ月	0.5、1、 <u>2</u> (雌)、 <u>4</u> (雄)、8、16、32、64
	6ヵ月	0.5、1、 <u>2</u> (雌)、 <u>4</u> (雄)、8、16
ウサギ	1ヵ月	2、4、8、16、 <u>32</u> (雄)、 <u>64</u> (雌)、128
イヌ	6ヵ月	0.5、 <u>1</u> 、2、4

a: 下線を施した投与量は無毒性量 (NOAEL) を示す

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験³⁶⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames)、マウスリンフォーマ TK 試験、小核試験の結果はいずれも陰性であった。CHO 細胞を用いた染色体異常試験においては、313µg/mL 以上の濃度で 44 時間薬物曝露において陽性反応を示した。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

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。また、ラットで授乳期間中の出生児体重低下及び出生児死亡率増加が用量依存的に認められた。

1) ネパフェナクを用いた生殖発生毒性試験³²⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与期間	投与量 ^a (mg/kg/日)
受胎能・初期胚発生に関する試験	ラット	経口	雄: 交尾4週間前より 雌: 交尾4週間前より妊娠6日まで	<u>3</u> 、10、15、30
胚・胎児発生に関する試験	ラット	経口	妊娠6-17日	<u>3</u> 、 <u>10</u> 、30
	ウサギ	経口	妊娠6-18日	3、 <u>10</u> 、30
出産前及び出産後の発生に関する試験	ラット	経口	妊娠6日-授乳21日	<u>3</u> 、10、15、30

a: 下線を施した投与量は無毒性量 (NOAEL) を示す

2) アンフェナクナトリウムを用いた生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与経路	投与期間	投与量 ^a (mg/kg/日)
受胎能及び胎児発生に関する試験 ³³⁾	ラット	経口	雄: 交尾63日前から 雌: 交尾14日前から 妊娠7日まで	2、 <u>4</u> (胎児発生)、 <u>8</u> (受胎能)、16、32
胚・胎児発生に関する試験 ³⁴⁾	ラット	経口	妊娠7-17日	0.1、1、2、8 [*]
出産前及び出産後の発生に関する試験 ³⁵⁾	ラット	経口	妊娠17日-授乳21日	0.1、 <u>1</u> 、2、4

a: 下線を施した投与量は無毒性量 (NOAEL) を示す

※2mg/kg/日まで催奇形性なし

(6) 局所刺激性試験

眼刺激性²⁸⁾

ネパフェナク点眼液による有色ウサギ及びカニクイザルを用いた反復点眼投与において、弱い眼刺激性を示したが、眼毒性又は全身毒性を誘発しなかった。ウサギを用いた劣化検体の頻回点眼投与試験では、眼刺激性は示さなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 皮膚感作性試験³⁷⁾

モルモットを用いたネパフェナクの遅延型皮膚感作性試験 (Maximization 試験) において、感作性は認められなかった。

2) 光毒性試験³⁸⁾

Balb/c3T3 を用いたニュートラルレッド取り込み細胞毒性試験において、ネパフェナク及びアンフェナクの光毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製剤：ネバナック® 懸濁性点眼液 0.1% 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ネパフェナク 劇薬										
X-2. 有効期間	24 ヶ月										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-4. 取扱い上の注意	該当しない										
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：なし くすりのしおり：あり（日本語・英語）										
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：ジクロフェナクナトリウム、ブロムフェナクナトリウム水和物、インドメタシン、プラノプロフェン等										
X-7. 国際誕生年月日	2005 年 8 月 19 日（米国）										
X-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	製造販売承認年月日：2010 年 10 月 27 日 承認番号：22200AMX00948000 薬価基準収載年月日：2010 年 12 月 10 日 販売開始年月日：2010 年 12 月 10 日										
X-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										
X-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：令和 2 年 6 月 25 日（薬生薬審発 0625 第 9 号） 再審査結果：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。										
X-11. 再審査期間	8 年（2010 年 10 月 27 日～2018 年 10 月 26 日）										
X-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。										
X-13. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th> <th>個別医薬品コード (YJコード)</th> <th>HOT (13桁) 番号</th> <th>レセプト電算処理コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ネバナック 懸濁性点眼液 0.1%</td> <td>1319759Q1026</td> <td>1319759Q1026</td> <td>1203851020101</td> <td>622038501</td> </tr> </tbody> </table>	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	レセプト電算処理コード	ネバナック 懸濁性点眼液 0.1%	1319759Q1026	1319759Q1026	1203851020101	622038501
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	レセプト電算処理コード							
ネバナック 懸濁性点眼液 0.1%	1319759Q1026	1319759Q1026	1203851020101	622038501							
X-14. 保険給付上の注意	該当しない										

XI. 文献

XI-1. 引用文献

社内文献 No.

- 1) Gamache DA, et al.: Inflammation. 2000; 24(4): 357-370 [20161012]
(PMID : 10850857)
- 2) 社内資料：第Ⅱ相プラセボ対照比較試験（国内）（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.2.5） [20170407]
- 3) 社内資料：第Ⅲ相実薬対照比較試験（国内）（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.2.8） [20170408]
- 4) 沼賀二郎, 他：日本眼科学会雑誌. 2012; 116(2): 86-94 [20161010]
- 5) Miyake K, et al.: J Cataract Refract Surg. 2011; 37(9): 1581-1588 (PMID : 21855758) [20161011]
- 6) 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（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.1） [20170409]
- 7) 社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅲ相用量反応性試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.2.1） [20170410]
- 8) 社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅱ相用量反応性試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.2.2） [20170411]
- 9) 社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 点眼回数による有効性と安全性の検討（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.2.3） [20170412]
- 10) Ke T-L, et al.: Inflammation. 2000; 24(4): 371-384 (PMID : 10850858) [20180376]
- 11) Kapin MA, et al.: Inflammation. 2003; 27(5): 281-291 (PMID : 14635785) [20190122]
- 12) 社内資料：ネコ角膜侵害受容器刺激試験（2010年10月27日承認、CTD2.6.2.2.4.1） [20170413]
- 13) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした反復点眼による第Ⅰ相体内動態試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.1.2） [20170414]
- 14) 社内資料：*in vitro* における血漿蛋白結合率（ラット、サル、ヒト）（2010年10月27日承認、CTD2.6.4.4.2） [20170415]
- 15) 村田信二郎, 他：基礎と臨床. 1984; 18(4): 1376-1388 [20190124]
- 16) 社内資料：ラットにおける全身分布（2010年10月27日承認、CTD2.6.4.4.1） [20170416]
- 17) 社内資料：ラット胎盤移行試験（2010年10月27日承認、CTD2.6.4.4.3） [20170417]
- 18) 社内資料：ラット乳汁移行試験（2010年10月27日承認、CTD2.6.4.4.3） [20170418]
- 19) 社内資料：外国人白内障手術患者を対象とした単回点眼時の第Ⅱ相房水中薬物動態試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.2） [20170419]
- 20) 社内資料：ウサギ眼組織分布試験（2010年10月27日承認、CTD2.6.4.4.1） [20170420]
- 21) 社内資料：¹⁴C-ネパフェナクを用いた経口投与後の血漿中及び尿中代謝物 [20170421]
- 22) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした単回経口投与における第Ⅰ相体内動態（排泄）試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.1.5） [20170422]
- 23) 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（2010年10月27日承認、CTD2.6.4.4.3、2.6.6.6.2） [20170423]
- 24) Christensen MT, et al.: CLAO J. 1998; 24(4): 227-231 (PMID : 9800062) [20161037]
- 25) 社内資料：安全性（一般）薬理試験（2010年10月27日承認） [20170424]

認、CTD2.6.2.4)

- 26)社内資料：単回投与毒性試験（ウサギ、マウス、ラット） [20170425]
（2010年10月27日承認、CTD2.6.6.2）
- 27)Sasaki H, et al.: J Toxicol Sci. 1984; 9(1): 87-99 (PMID : [20190123]
6471132)
- 28)社内資料：反復点眼投与毒性試験（ウサギ、サル）（2010 [20170426]
年10月27日承認、CTD2.6.6.3）
- 29)社内資料：反復経口投与毒性試験（ラット）（2010年10月 [20170427]
27日承認、CTD2.6.6.3.2）
- 30)佐々木斉, 他: 薬理と治療. 1984; 12(2): 475-527 [20190125]
- 31)佐々木斉, 他: 薬理と治療. 1984; 12(2): 529-565 [20190126]
- 32)社内資料：生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）（2010年 [20170428]
10月27日承認、CTD2.6.6.6）
- 33)暮部勝, 他: 応用薬理. 1985; 30(1): 117-126 [20190127]
- 34)暮部勝, 他: 応用薬理. 1985; 30(1): 127-143 [20190128]
- 35)暮部勝, 他: 応用薬理. 1985; 30(2): 185-201 [20190129]
- 36)社内資料：遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス）（2010年10月 [20170429]
27日承認、CTD2.6.6.4）
- 37)社内資料：モルモットを用いた接触感作性試験（2010年10 [20170430]
月27日承認、CTD2.4.4.6.1）
- 38)社内資料：*in vitro*における光毒性試験（2010年10月27日 [20170431]
承認、CTD2.4.4.6.3）
- 39)比較対照試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.3.2.1.2）

該当資料なし

X I -2. その他の参考文献

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2023年11月現在、ネバナック懸濁性点眼液0.1%は米国、欧州（EU）など75カ国以上で承認されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果 内眼部手術における術後炎症
--

6. 用法及び用量 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。
--

主要国における承認状況（2023年11月時点）

国名	米国（開発国）
販売名	NEVANAC
剤形・規格	Sterile ophthalmic suspension 0.1%
販売企業名	Novartis
承認年月	2005年8月
効能又は効果	白内障手術に伴う術後炎症及び眼痛の治療
用法及び用量	推奨用量 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、術眼に本剤1滴を投与する。投与前に容器をよく振ること。 他の眼科用剤との併用 本剤は、β遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、α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。 複数の眼科用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投与すること。

（2021年9月改訂）

国名	EU
販売名	Nevanac
剤形・規格	1mg/mL eye drops, suspension
販売企業名	Novartis
承認年月	2007年12月
効能又は効果	白内障手術に伴う術後炎症及び眼痛の予防及び治療 糖尿病患者の白内障手術に伴う術後黄斑浮腫のリスクの軽減
用法及び用量	高齢者を含む成人 白内障手術に伴う術後炎症及び眼痛の予防及び治療には、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。 糖尿病患者における白内障手術に伴う術後黄斑浮腫のリスク軽減には、白内障手術前日、手術日及び医師の指示により術後60日にわたり、1日3回、術眼の結膜嚢に本剤1滴を投与する。追加投与は手術の30～120分前にすること。

（2021年11月改訂）

ⅩⅡ-2. 海外における臨床
支援情報

1) 妊婦に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠後期の女性

投与しないことが望ましい。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）が報告されている。

9.5.2 妊婦（妊娠後期を除く）又は妊娠している可能性のある女性

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。動物実験（ラット）では、胎盤移行性が認められている。経口投与したラットでは生存率の低下に至る難産・分娩異常、着床後胚死亡率の増加、胎児の体重・成長低下、生存胎児数の減少等が、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、肋軟骨の奇形が認められている²³⁾。

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。動物実験（ラット）では、乳汁中への移行が認められている。ラットで授乳期間中の出生児の体重低下及び死亡率増加が用量依存的に認められた²³⁾。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年9月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Teratogenic Effects</u> <i>Pregnancy Category C:</i> 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 greater than or equal to 10 mg/kg were associated with dystocia, increased post-implantation 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 0.1% should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p><u>Non-Teratogenic Effects</u> Because of the known effects of prostaglandin biosynthesis inhibiting drugs on the fetal cardiovascular system (closure of the ductus arteriosus), the use of NEVANAC 0.1% during late pregnancy should be avoided.</p> <p>8.3 Nursing Mothers Nepafenac 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 0.1% ophthalmic suspension is administered to a nursing woman.</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2020年10月改訂)

オーストラリアの分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び EU 共通の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年9月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of NEVANAC 0.1% in pediatric patients below the age of 10 years have not been established.
欧州の添付文書 (2021年11月)	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of NEVANAC in children and adolescents have not been established. No data are available. Its use is not recommended in these patients until further data become available.

XIII. 備考

XIII-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
XIII-2. その他の関連資料	該当資料なし

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

NEV00005ZG0002