

日本標準商品分類番号
871319

持続性 緑内障・高眼圧症治療剤

# ミロル<sup>®</sup>点眼液0.5%

MIROL<sup>®</sup>

レボブノロール塩酸塩点眼液

貯法
遮光、室温保存
使用期限
外箱、ラベルに表示
注意
「取扱い上の注意」の項参照

	ミロル点眼液0.5%
承認番号	21200AMZ00456000
薬価収載	2000年9月
販売開始	2001年2月
再審査結果	2008年12月
国際誕生	1985年1月

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者  
 [β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。]
2. 洞性徐脈、房室ブロック(第Ⅱ、Ⅲ度)、コントロール不十分な心不全、心原性ショックのある患者  
 [β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

有効成分	1mL中にレボブノロール塩酸塩5.0mgを含有する。
添加物	リン酸二水素カリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、等張化剤、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ピロ亜硫酸ナトリウム、エドト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、pH調整剤
性状	無色～微黄色澄明の無菌性の水性点眼液である。
pH	5.5～7.5
識別コード	KC-380(容器に記載)

## 【効能・効果】

緑内障、高眼圧症

## 【用法・用量】

通常、1回1滴を1日1回点眼する。十分な眼圧下降効果が持続しない場合は、1回1滴、1日2回まで点眼可能である。

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1日1回又は2回点眼において、1回2滴以上を点眼しても効果は変わらないため、過量点眼にならないように注意すること。

## 【使用上の注意】

1. **慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) うっ血性心不全のある患者  
 [β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。]
  - (2) コントロール不十分な糖尿病患者  
 [低血糖症の徴候や症状をマスクするおそれがある。]
  - (3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者  
 [アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]
  - (4) 甲状腺中毒症の疑いのある患者  
 [ある種の甲状腺機能亢進症の臨床的徴候(例えば頻脈)をマスクするおそれがある。]
2. **重要な基本的注意**  
 全身的に吸収される可能性があり、β-遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれるおそれがあるので、留意すること(「8. 適用上の注意(3)-1」の項参照)。

## 3. 相互作用

### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ジビペフリン塩酸塩	散瞳が起こる可能性がある。	機序不明
カテコールアミン枯渇剤 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β-遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β-遮断剤(全身投与) アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール等	眼内圧あるいはβ-遮断剤の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン等	房室伝導時間を更に延長することがある。	相加的に作用を増強する可能性がある。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
フェノチアジン関連化合物 クロルプロマジン等	血圧降下を引き起こす可能性がある。	代謝を阻害する。

## 4. 副作用

総症例530例中、副作用が報告されたのは26例(4.9%)で、主な副作用は結膜充血5件(0.9%)、しみる4件(0.8%)、角膜炎3件(0.6%)、頭痛3件(0.6%)、そう痒感2件(0.4%)、眼痛2件(0.4%)、眼瞼発赤2件(0.4%)、霧視2件(0.4%)、めまい2件(0.4%)等であった。(承認時)  
 総症例3,191例中、副作用が報告されたのは133例(4.17%)で、主な副作用は、しみる56件(1.75%)、眼痛25件(0.78%)、眼瞼炎14件(0.44%)、角膜炎13件(0.41%)、結膜充血11件(0.34%)、霧視7件(0.22%)、そう痒感6件(0.19%)、眼瞼発赤4件(0.13%)等であった。(再審査終了時)

### (1) 重大な副作用(類薬)

類薬で、眼類天疱瘡、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全、うっ血性心不全、心ブロック、脳虚血、心停止、脳血管障害、失神、喘息発作、全身性エリテマトーデスがあらわれることが報告されている。

### (2) その他の副作用

分類	頻度
	0.1～5%未満
眼	しみる、眼痛、角膜炎、結膜充血、眼瞼炎、霧視、そう痒感、眼瞼発赤
循環器	徐脈、右脚ブロック
精神神経系	頭痛、めまい

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。

[ヒト母乳中へ移行する可能性がある。]

## 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

## 8. 適用上の注意

### (1) 投与経路

点眼用にのみ使用すること。

### (2) 薬剤交付時

本剤はホウ酸を含有する点眼剤との配合で白濁を生じる可能性があるため、併用する場合は少なくとも5分間以上の点眼間隔をあけるよう指導すること。

### (3) 投与時

1) 点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開瞼させ結膜のうに点眼し、1～5分間閉瞼して涙のう部を圧迫させた後開瞼する。

2) 点眼の時、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。

## 9. その他の注意

(1) アレルギー性結膜炎等に罹患している患者に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

(2) ウサギ催奇形性試験において、臨床用量の200倍又は700倍に相当する量を投与すると、胎児毒性(吸収胚数の増加が確認される)が認められた。

(3) 本剤の添加物であるベンザルコニウム塩化物、ピロ亜硫酸ナトリウムによる過敏症が知られている。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

0.5%レボブノロール塩酸塩を健康成人の片眼に1滴単回点眼した結果、1及び2時間後の採血ポイントにおいて、血漿中濃度は検出限界(1.0ng/mL)未満であった<sup>1)</sup>。

また、0.5%レボブノロール塩酸塩を健康成人の両眼に1日1滴ずつ6日間点眼した結果においても、全ての採血ポイントにおいて、血漿中濃度は検出限界(0.5ng/mL)未満であった<sup>2)</sup>。

### 2. 尿中排泄

健康成人の両眼に0.5%レボブノロール塩酸塩を1日1滴ずつ6日間点眼し、初回点眼以降最終点眼後48時間までの総点眼量に対する累積尿中排泄率は5.5%であった<sup>2)</sup>。

### 3. 吸収・分布

(参考)動物における吸収・分布

- 0.5%<sup>14</sup>C-レボブノロール塩酸塩点眼液を白色ウサギに単回点眼したところ、速やかに眼内に移行した。放射能濃度は外眼部組織である結膜、瞬膜及び角膜で点眼後10分に、前眼部組織である房水及び虹彩・毛様体で点眼後30分に最高に達したが、これらの組織から放射能の消失は点眼後4時間には最高値の10%以下まで減少した。視神経及び硝子体への分布は少なかった<sup>3)</sup>。
- 有色ウサギは白色ウサギに比べメラニン含有組織である虹彩・毛様体及び網膜・脈絡膜に高い放射能濃度が認められ、その消失は遅かった<sup>3)</sup>。

## 【臨床成績】

0.5%レボブノロール塩酸塩を1日1回点眼した多施設共同二重盲検比較試験を含む臨床試験の総症例205例のうち、眼圧下降効果の有効以上の有効率は、原発開放隅角緑内障においては79.6%(82/103)、高眼圧症においては81.4%(83/102)であった<sup>4-6)</sup>。

## 【薬効薬理】

### 1. 眼圧下降作用

(1) ウサギの水負荷高眼圧<sup>7)</sup>、 $\alpha$ -キモトリプシン誘発高眼圧<sup>7)</sup>、フェニレフリン誘発高眼圧<sup>8)</sup>及びサルの線維柱帯障害高眼圧モデルにおいて、レボブノロール塩酸塩の点眼は眼圧を有意に下降させた。

(2) 原発開放隅角緑内障・高眼圧症患者にレボブノロール塩酸塩を単回点眼した場合、瞳孔径にほとんど影響を及ぼすことなく眼圧下降作用を24時間まで持続させた<sup>9)</sup>。

### 2. 眼組織血流量増加作用

健康成人にレボブノロール塩酸塩を単回点眼した場合、視神経乳頭血流量等の有意な増加がみられた<sup>10)</sup>。

### 3. $\beta$ -受容体遮断作用

マウス、イヌにレボブノロール塩酸塩を経口又は静脈内投与した場合、イソプロテレノールにより惹起された心拍数の増加は用量依存的に抑制され、本剤の $\beta$ -受容体遮断作用はプロプラノロールより数倍強力であった。またモルモットの摘出気管及び心房を用いた $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受容体に対する選択性を検討したところ、レボブノロール塩酸塩は両受容体に対し選択性を示さなかった<sup>7)</sup>。

### 4. $\alpha_1$ -受容体遮断作用

レボブノロール塩酸塩は $\alpha_1$ 作動薬フェニレフリンによるウサギの摘出毛様体筋の収縮を濃度依存的かつ競合的に抑制した<sup>8)</sup>。

### 5. 作用機序

高眼圧症患者におけるトノグラフィ試験において、レボブノロール塩酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆された<sup>11)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボブノロール塩酸塩 (Levobunolol Hydrochloride)

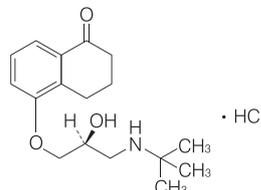
化学名：(-)-(S)-5-[3-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone monohydrochloride

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>・HCl

分子量：327.85

融点：207～212℃

構造式：



※※ 性状：レボブノロール塩酸塩は白色～帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(95)又は酢酸(100)にやや溶けやすく、無水酢酸に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。光によって徐々に変化する。

## 【取扱い上の注意】

注意：点眼ボトルを取り出す際は、包装の先端部分のアルミ箔をはがして取り出すこと。

## 【包装】

ミロル点眼液0.5%：5mL×10

## 【主要文献】

- 恩田鋭治 他：臨床医薬，13，2533～2544(1997)
- 恩田鋭治 他：臨床医薬，13，2545～2557(1997)
- 伊澤成 他：あたらしい眼科，14，287～297(1997)
- 北澤克明 他：あたらしい眼科，16，1025～1034(1999)
- 北澤克明 他：あたらしい眼科，16，1169～1177(1999)
- 北澤克明 他：あたらしい眼科，16，1315～1325(1999)
- 建入徳栄 他：あたらしい眼科，10，1239～1246(1993)
- 光岡康広 他：あたらしい眼科，14，801～806(1997)
- 山本哲也 他：あたらしい眼科，14，1119～1125(1997)
- 小笠原博宣 他：日眼会誌，103，544～550(1999)
- Yablonsky M. E. et al.:Exp. Eye Res., 44，49～54(1987)

## 【文献請求先】

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室  
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8  
電話 0120-519-874



発売元

科研製薬株式会社

東京都文京区本駒込2丁目28-8

※ 製造販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地