

\*\* 2017年11月改訂（第6版、10本包装販売中止）  
\* 2013年7月改訂

日本標準商品分類番号  
871311

開放隅角緑内障・高眼圧症治療点眼剤

劇薬

**ピバレフリン®点眼液0.04%**

劇薬

**ピバレフリン®点眼液0.1%**

Pivalephrine® ophthalmic solution 0.04%

Pivalephrine® ophthalmic solution 0.1%

ジビペフリン塩酸塩点眼液

貯 法：気密容器、室温保存  
使用期限：外箱及びラベルに記載（3年）

	ピバレフリン点眼液 0.04%	ピバレフリン点眼液 0.1%
承認番号	22000AMX00787000	22000AMX00788000
薬価収載	2008年6月	
販売開始	1988年12月	
再審査結果	1996年12月	

**Santen**

**〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕**

- 1) 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〕
- 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**〔組成・性状〕**

本剤は、凍結乾燥により製したバイアル瓶入りの白色の粉末と添付溶剤からなり、用時粉末を添付溶剤で溶解して使用する。

販売名	ピバレフリン点眼液0.04%	ピバレフリン点眼液0.1%
有効成分	ジビペフリン塩酸塩	
含量 (溶解液1mL中)	0.4mg	1mg
添加物	イプシロン-アミノカプロン酸、エデト酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物液、クロロブタノール、ポビドン、D-マンニトール、pH調節剤	
pH	4.5~5.5	
浸透圧比	1.0~1.2	
性状	無菌に製した白色の粉末と無色澄明の添付溶剤からなり、溶解したとき無色澄明の水溶性点眼剤である	

**〔効能・効果〕**

開放隅角緑内障、高眼圧症

**〔用法・用量〕**

用時、添付溶剤に溶解し、通常1回1滴、1日1~2回点眼する。  
なお、通常は低濃度(0.04%)製剤を投与し、効果が不十分な場合は、高濃度(0.1%)製剤を投与する。

**〔使用上の注意〕**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 1) 高血圧症の患者〔アドレナリンの血圧上昇作用により症状が増悪するおそれがある〕
  - 2) 動脈硬化症の患者〔アドレナリンの血圧上昇作用により症状が増悪するおそれがある〕
  - 3) 冠不全又は心不全などの心臓疾患のある患者〔アドレナリンのβ<sub>1</sub>作用により症状が増悪するおそれがある〕
  - 4) 糖尿病の患者〔アドレナリンの糖新生促進作用により症状が増悪するおそれがある〕
  - 5) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症の患者では心悸亢進、頻脈等の交感神経刺激症状がみられることがあり、本剤の投与により症状が増悪するおそれがある〕
2. 重要な基本的注意
  - 1) 隅角の診断が未確定のまま本剤を投与しないこと。
  - 2) シクロプロパン、ハロタン等で全身麻酔する前には、本剤の投与を中止すること。
  - 3) 本剤の投与により散瞳及び調節麻痺を起こすことがあるので、羞明、霧視等を訴える患者には症状が回復するまで自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注

意すること。また、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。

**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
チモロールマレイン酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序は解明されていない。
MAO阻害剤 (治療中及び治療後3週間以内)	急激な血圧上昇を起こすおそれがある。	本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
三環系及び四環系抗うつ剤 マプロチリン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 アモキサピン	急激な血圧上昇を起こすおそれがある。	交感神経終末でのノルアドレナリン再取り込みを阻害し、受容体のアドレナリン濃度を上昇させる。

**4. 副作用**

承認時迄の調査及び使用成績調査の総症例3,735例中、副作用が認められたのは384例(10.28%)であった。主な副作用は結膜充血174件(4.66%)、眼刺激感85件(2.28%)、眼痛80件(2.14%)、頭痛・頭重58件(1.55%)、霧視51件(1.37%)等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用(まれに:0.1%未満、ときに:0.1~5%未満、副詞なし:5%以上又は頻度不明)

**眼類天疱瘡**：眼類天疱瘡(結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

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。  
全身症状があらわれた場合には投与を中止すること。

種類	頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症	—	—	眼瞼炎、接触皮膚炎	—
眼	—	—	結膜充血、眼痛、霧視、羞明、散瞳、そう痒感、結膜濾胞、角膜びらん	—
眼 (長期連用した場合)	—	—	—	結膜色素沈着
循環器	—	—	心悸亢進	—
その他	—	蒼白、発汗、振戦	頭痛	嘔気・嘔吐

**5. 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していない〕

2)授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない]

## 6. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。

## 7. 適用上の注意

- 1)投与経路：点眼用のみ使用すること。
- 2)投与時：(1)点眼に際しては患者は原則として仰臥位をとり、患眼を開眼させ、結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼し、涙嚢部を圧迫させた後開眼する。  
(2)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よう指導すること。
- 3)調製方法：本剤は溶解後1ヵ月以内に使用すること。

## 8. その他の注意

粉末が変色、又は溶解後、液が変色あるいは沈殿を生じたものを使用しないこと。

## 〔薬物動態〕

### 1. 血中濃度

(参考：ウサギ)

0.1%<sup>14</sup>C-ジピペフリン塩酸塩をウサギに50μLずつ30分毎に4回点眼したときの血中最高濃度到達時間(T<sub>max</sub>)、血中消失速度定数(Ke)及び血中消失半減期(T<sub>1/2e</sub>)は下表のとおりである。

	1回50μLずつ30分毎4回点眼
T <sub>max</sub> (hr.)	2.88
Ke(hr <sup>-1</sup> )	0.29
T <sub>1/2e</sub> (hr.)	2.45

### 2. 眼内移行<sup>1)</sup>

(参考：ウサギ)

0.04%<sup>14</sup>C-ジピペフリン塩酸塩50μLをウサギに1回点眼すると、眼組織内濃度は外眼部では点眼直後に、内眼部では1時間後に最高値を示し、1時間後の房水内濃度は0.91n mol/mLであった。

### 3. 分布<sup>2)</sup>

(参考：ウサギ)

2%<sup>14</sup>C-ジピペフリン塩酸塩点眼液及び2%<sup>14</sup>C-酒石酸水素エピネフリン点眼液をウサギに点眼し、眼内における薬物の分布をオートラジオグラフィーにより調べた結果、ジピペフリン塩酸塩点眼後では角膜、虹彩、毛様体、房水等に高い放射能が認められたが、酒石酸水素エピネフリン点眼ではほとんど眼内には認めることはできなかった。

### 4. 代謝

(参考：ウサギ、ヒト(in vitro))

ジピペフリン塩酸塩は、眼組織内(特に角膜上皮)に存在するエステラーゼによって加水分解される<sup>3)</sup>。加水分解されて遊離したアドレナリンは、内因性のカテコールアミンと同様にMAOやCOMTによって代謝されると考えられる。

### 5. 排泄<sup>4)</sup>

(参考：ウサギ)

0.1%<sup>14</sup>C-ジピペフリン塩酸塩をウサギに50μLずつ30分毎に4回点眼し、尿及び糞中への排泄について調べたところ、総点眼量に対して96時間までに尿中に64.6%、糞中に18.7%が排泄された。

## 〔臨床成績〕<sup>5), 6)</sup>

比較試験を含む臨床試験の結果、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対し、1回1滴、1日2回、観察期間2～6週間投与したときの本剤の有効率は、ピバレフリン点眼液0.04%で72.4%(113/156)、ピバレフリン点眼液0.1%では78.5%(117/149)であった。

## 〔薬効薬理〕

### 1. 眼圧下降作用

高眼圧症患者6名にピバレフリン点眼液0.1%1滴を1回点眼すると、眼圧下降効果は30分後に発現し、3時間～5時間に最大下降(平均-9 mmHg)を示した<sup>7)</sup>。

正常ウサギを用いてジピペフリン塩酸塩の眼圧降下作用をアドレナリンと比較した場合、ジピペフリンの作用は濃度依存性で、モル比で約50倍強い効果が認められた。また、正常ウサギにピバレフリン点眼液0.04%1滴を1回点眼後の眼圧降下効果は2時間で最大となり、6時間以上持続した<sup>8)</sup>。

### 2. 房水産生抑制作用及び流出率増大作用

ジピペフリンは眼内でアドレナリンに変換して薬理効果をあらわす。アドレナリンは房水の産生を抑制、流出促進の効果によって眼圧を低下させるが、その作用は主として房水流出促進効果によるものと考えられる<sup>9), 10)</sup>。

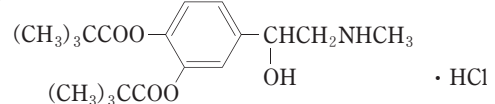
## 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ジピペフリン塩酸塩

(Dipivefrin Hydrochloride)

化学名：(±)-2-Methylamino-1-[3,4-bis(pivaloyloxy)phenyl] ethanol hydrochloride

構造式：



分子式：C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> · HCl

分子量：387.90

性状：本品は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、無水酢酸に溶けにくい。

本品は吸湿性である。

本品の水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

本品の水溶液(1→50)のpHは4.5～5.5である。

## \*\*〔包装〕

ピバレフリン点眼液0.04%

5 mL × 1本

〔凍結乾燥粉末：ガラス瓶  
添付溶剤：5 mLプラスチック点眼容器〕

ピバレフリン点眼液0.1%

5 mL × 1本

〔凍結乾燥粉末：ガラス瓶  
添付溶剤：5 mLプラスチック点眼容器〕

## 〔主要文献及び文献請求先〕

### ＜主要文献＞

- 1) (±)-3,4-Dihydroxy-α-[(methylamino)methyl]benzylalcohol 3,4-dipivalate hydrochloride (DPE·HCl, 塩酸ジピペフリン)の眼内移行について、参天製薬(株)社内資料 [52816]
- 2) 鬼頭寛和他：日本眼科紀要 37, 664(1986) [52820]
- 3) Anderson J. A. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 19, 817(1980) [52819]
- 4) Anderson J. A. : Arch Ophthalmol., 98, 350(1980) [52818]
- 5) 東 郁郎他：眼科臨床医報 80, 1317(1986) [52806]
- 6) 東 郁郎他：臨床眼科 40, 1089(1986) [52807]
- 7) 東 郁郎他：日本眼科学会雑誌 81, 1036(1977) [52803]
- 8) 山内秀泰他：Jpn. J. Ophthalmol., 32, 187(1988) [52804]
- 9) Shields : Textbook of Glaucoma, 3rd. ed., p. 462(1992) Williams & Wilkins [52870]
- 10) 新家 眞他：日本眼科学会雑誌 85, 349(1981) [52805]

### ＜文献請求先・製品に関するお問い合わせ先＞

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。  
参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室  
〒533-8651(個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄3-9-19  
TEL 0120-921-839 06-6321-7056  
受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元 **参天製薬株式会社**  
\* 大阪市北区大深町4-20