

*2021年8月改訂(第2版)
2021年2月改訂(第1版)

貯 法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号

871319

承認番号 21300AMZ00486

販売開始 2001年9月

緑内障・高眼圧症治療剤

ブナゾシン塩酸塩点眼液

デタントール®0.01%点眼液

Detantol® ophthalmic solution

Santen

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	デタントール0.01%点眼液
有効成分	1mL中 ブナゾシン塩酸塩 0.1mg
添加剤	濃グリセリン、ホウ酸、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	デタントール0.01%点眼液
pH	5.5~6.5
浸透圧比	0.9~1.1
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤

4. 効能・効果

次の疾患において、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合：
緑内障、高眼圧症

5. 効能・効果に関連する注意

他の緑内障治療薬で十分な眼圧下降効果が得られない場合、または副作用等により他の緑内障治療薬の使用が継続不可能な場合に本剤の使用を検討すること。

6. 用法・用量

通常、1回1滴、1日2回点眼する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット：経口)で催奇形作用が報告されている。

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：経口)で乳汁中への移行が報告されている¹⁾。

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

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。

11.2 その他の副作用

	1~5%未満	1%未満	頻度不明
眼	結膜充血	眼の異物感、眼刺激、角膜びらん・びまん性表層角膜炎等の角膜上皮障害、眼のそう痒感、霧視、結膜炎	眼瞼炎、眼痛、眼乾燥感、眼部不快感、術中虹彩緊張低下症候群(IFIS)
その他		頭痛	動悸、頻脈

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。

- ・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ので、ソフトコンタクトレンズを装着している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも5~10分間の間隔をあけて再装着すること。
- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・遮光して保存すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

α_1 遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において、 α_1 遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群(Intraoperative Floppy Iris Syndrome)があらわれるとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人の片眼に0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液^{注1)}を1滴点眼したとき、血漿中濃度は点眼後15分、30分もしくは1時間のいずれかの測定時点で6例中4例に定量下限(1.0ng/mL)をわずかに上回る量(1.1~1.6ng/mL)が検出された。なお、0.05%ブナゾシン塩酸塩点眼液^{注2)}を1滴点眼したときには、すべての測定時点において定量下限未満であった。また、健康成人の片眼に0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液^{注2)}を1日2回、7日間点眼したときの血漿中濃度において、反復点眼による蓄積性はみられなかった²⁾。

16.3 分布

- ・白色ウサギに0.01%¹⁴C-ブナゾシン塩酸塩点眼液を単回点眼すると、角膜、結膜、前部強膜、虹彩・毛様体、房水等に高濃度に分布し、房水では点眼後30分、それ以外の眼組織では点眼後15分に最高濃度を示したのち速やかに消失した。水晶体、硝子体、網脈絡膜への分布はわずかであった。一方、有色ウサギに単回点眼した場合、白色ウサギに比べメラニン含有組織である虹彩・毛様体、網脈絡膜に高濃度に分布し、虹彩・毛様体では点眼後3日目に最高濃度を示したのち緩慢に消失した³⁾。
- ・有色ウサギの両眼に0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液^{注)}を1日1回1滴、12週間反復点眼した結果、房水、角膜及び血漿中濃度はいずれの時点においても検出できなかった。虹彩／毛様体及び網脈絡膜では、点眼回数が増えるに従い組織中濃度は増加し、8週後にほぼ定常に達していると考えられた。12週間反復点眼後の消失半減期は、虹彩／毛様体103日、網脈絡膜152日であった⁴⁾。

16.5 排泄

健康成人の片眼に0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液^{注)}を1回1滴点眼したとき、点眼後24時間までに点眼量の2.5%が尿中に排泄された。また、健康成人の片眼に0.1%ブナゾシン塩酸塩点眼液^{注)}を1日2回、7日間反復点眼したときの1、3及び7日目の未変化体の尿中排出量は1日点眼量の2.3~3.4%となり、8日後には全例定量下限(0.5ng/mL)未満になった²⁾。
注)本剤が承認されている濃度は0.01%である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験①

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者131例を対象に、本剤を1日2回、4週間点眼したときの有効率は68.0%(83/122例)であった。

副作用は127例中2例(1.6%)に認められ、異物感、結膜充血及びアレルギー性結膜炎が各1件(0.8%)であった⁵⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験②

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者35例を対象に、本剤を1日2回、4週間点眼したときの有効率は71.9%(23/32例)であった。

副作用は認められなかった⁶⁾。

17.1.3 国内一般臨床試験(切替)

0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液単剤で効果不十分な原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者40例を対象に、チモロールマレイン酸塩点眼液から切り替えて本剤を1日2回、6週間点眼したときの有効率は44.4%(16/36例)であった。副作用は認められなかった⁷⁾。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(追加併用)

0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液単剤で効果不十分な原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者87例を対象に、本剤を1日2回、4週間追加点眼したときの有効率は50.0%(30/60例)であった。

副作用は86例中8例(9.3%)に認められ、主な副作用は結膜充血・充血5件(5.85%)であった⁸⁾。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験(追加併用)

ラタノプロスト点眼液単剤で効果不十分な原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象に、本剤あるいはプラセボを追加併用した二重盲検比較試験の結果は下表のとおりである。実施計画書に適合した解析対象集団(PPS)及びPPSより除外した点眼遵守違反等の症例を含めた最大の解析対象集団(FAS)における評価対象眼(片眼)の眼圧下降度では群間に有意差は認め

られなかった。しかしながら、評価可能な両眼平均値を用いた追加解析では群間に有意差が認められた。

副作用は102例中19例(18.6%)に認められ、主な副作用は結膜充血7.8%(8/102例)であった⁹⁾。

	併用4週後眼圧下降度 平均±標準偏差(mmHg)		t検定 P値
	本剤群(N)	プラセボ群(N)	
PPS[評価対象眼(片眼)]	-3.2±2.6(88)	-2.6±2.4(47)	0.239
FAS[評価対象眼(片眼)]	-3.2±2.7(97)	-2.5±2.4(55)	0.101
追加解析[両眼平均値]	-3.1±2.1(79)	-1.9±2.2(41)	0.005

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブナゾシン塩酸塩は選択的交感神経 α_1 受容体遮断剤であり、点眼により眼局所に作用し、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進することにより眼圧を下降させる。

- ・上頸部交感神経節切除ウサギにおいて、ブナゾシン塩酸塩のみの点眼では眼圧下降はみられなかったが、ノルアドレナリンの点眼による眼圧上昇はブナゾシン塩酸塩の前投与により完全に抑制された¹⁰⁾。
- ・正常眼圧ウサギへのブナゾシン塩酸塩の点眼は、房水産生及び線維柱帯流出路からの房水流出には影響を及ぼさず、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進することにより眼圧を下降させた¹¹⁾。

18.2 眼圧下降作用

- ・ブナゾシン塩酸塩の点眼は、水負荷誘発高眼圧ウサギにおいて眼圧の上昇を有意に抑制し、またキモトリプシン誘発高眼圧ウサギの眼圧を下降させた¹²⁾。
- ・原発開放隅角緑内障、高眼圧症患者に本剤を単回点眼したとき、点眼後12時間にわたる有意な眼圧下降が認められた¹³⁾。

18.3 眼組織血流量増加作用

正常ウサギにおいて0.005%ブナゾシン塩酸塩点眼液^{注)}は、眼圧下降作用を示すとともに脈絡膜血流量を有意に増加させた¹⁴⁾。

注)本剤が承認されている濃度は0.01%である。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ブナゾシン塩酸塩(Bunazosin Hydrochloride)

化学名：4-Amino-2-(4-butanoyl-1,4-diazepan-1-yl)-6,7-dimethoxyquinazoline monohydrochloride

分子式：C₁₉H₂₇N₅O₃·HCl

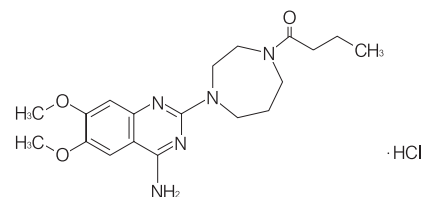
分子量：409.91

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はギ酸に極めて溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約273℃(分解)

構造式：



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

22. 包装

プラスチック点眼容器 5mL×10本

23. 主要文献

- 1) 大和千靱他：応用薬理 1985；30：257-265 [51250]
- 2) 社内資料：第一相臨床試験(2001年6月20日承認、申請資料概要ト.1) [51087]
- 3) 社内資料：白色ウサギにおける単回点眼時の眼組織中濃度(2001年6月20日承認、申請資料概要ヘ.2) [51084]
- 4) 社内資料：有色ウサギにおける反復点眼時の眼組織中濃度(2001年6月20日承認、申請資料概要ヘ.2.(4)) [51085]
- 5) 東郁郎他：眼科臨床医報 1994；88：1280-1285 [51105]
- 6) 瀬川雄三他：眼科臨床医報 1994；88：1386-1390 [51108]
- 7) 土坂寿行他：眼科臨床医報 1994；88：1562-1568 [51110]
- 8) 東郁郎他：あたらしい眼科 2002；19：261-266 [51090]
- 9) 社内資料：PE-001点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験(第IV相、市販後臨床試験)ーラタノプロスト点眼液との併用効果の検討ー [59561]
- 10) Nishimura, K. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1993；34：1761-1766 [51099]
- 11) 景山正明他：日本眼科紀要 1995；46：1066-1070 [51114]
- 12) 西村和夫他：日本眼科学会雑誌 1991；95：746-751 [51096]
- 13) 東郁郎他：あたらしい眼科 1994；11：419-422 [51102]
- 14) 杉山哲也：日本眼科学会雑誌 1991；95：449-454 [51194]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

参天製薬株式会社 製品情報センター
〒530-8552(個別郵便番号) 大阪市北区大深町4-20
TEL 0120-921-839 06-7664-8624
受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

26.2 提携

 **エーザイ株式会社**
東京都文京区小石川4-6-10

