

**2008年6月改訂(第8版、第15改正日本薬局方に伴う改訂を含む)
*2007年6月改訂

日本標準商品分類番号
871319

緑内障・高眼圧症治療剤

貯法	室温保存
使用期限	外箱及びラベルに表示(3年)

指定医薬品 * **ベトプティック® エス懸濁性点眼液0.5%**
* **Betoptic® S Ophthalmic Suspension 0.5%**

*承認番号	21900AMX00767000
*薬価基準収載年月	2007年6月
販売開始年月	2002年9月

** (ベタキソロール塩酸塩懸濁性点眼液)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) コントロール不十分な心不全のある患者 [症状を増悪させるおそれがある。]
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

*販売名	ベトプティック® エス懸濁性点眼液0.5%
**有効成分の名称	ベタキソロール塩酸塩
1mL中含量	5.6mg (ベタキソロールとして5.0mg)
**添加物	ベンザルコニウム塩化物 ポリスチレンスルホン酸ナトリウム カルボキシビニルポリマー D-マンニトール エデト酸ナトリウム水和物 pH調節剤2成分
pH	7.0~7.8
*浸透圧比	0.9~1.2 (0.9%塩化ナトリウム液に対する比)
色調・性状	白色~灰白色 無菌懸濁性点眼液

【効能・効果】

緑内障、高眼圧症

【用法・用量】

通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、症状により適宜増減する。

【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) 洞性徐脈、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、心原性ショック、うっ血性心不全のある患者 [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のある患者 [低血糖症状を隠蔽することがあるので血糖値に注意すること。]
- (3) 喘息、気管支痙攣、あるいはコントロール不十分な閉塞性肺疾患のある患者 [喘息発作の誘発、増悪がみられることがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 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ことがあるので、留意すること。
- (2) 本剤の投与を受けている患者で、全身麻酔を施す場合、**過度の心機能抑制**があらわれることがあるので、本剤を徐々に減量し、全身麻酔を行う前には投与を休止すること。
- (3) 本剤の投与により、**血圧が下降**することがあるので、長期投与する場合には、定期的に血圧測定を行うこと。

** 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・措置方法等	機序・危険因子
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、徐脈等があらわれる可能性があるため、観察を十分に行うなど注意する。	β遮断作用を相加的に増強すると考えられる。
β遮断剤(全身投与)：プロプラノロール塩酸塩等	眼圧下降あるいはβ遮断剤の全身的な作用が増強される可能性があるため、観察を十分に行うなど注意する。	作用が相加的にあらわれると考えられる。
カルシウム拮抗剤：ベラパミル塩酸塩等	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こす可能性があるため、観察を十分に行うなど注意する。	相互に作用が増強されると考えられる。

4. 副作用

国内で実施された健常成人男子を対象とした臨床試験において、評価対象例数24例中、3例(12.5%)に軽度の点状表層角膜炎が認められた。(承認時)

(参考)

ベトプティック®点眼液0.5%

承認時までの緑内障、高眼圧症を対象とした臨床試験における安全性評価対象症例数122例中、17例(13.9%)に35件の副作用が認められた。主な症状は点眼時の不快感11件(9.0%)、眼痛8件(6.6%)、流涙5件(4.1%)、異物感3件(2.5%)であった。(承認時)

市販後調査における副作用評価対象症例2,408例中、副作用が報告されたのは245例(10.17%)であった。主な副作用は、点眼時の眼刺激症状(しみる感じ、眼痛、不快

感、異物感及び灼熱感) 182件 (7.56%)、角膜びらん、角膜炎等の角膜障害36件 (1.50%)、その他、流涙、結膜充血、羞明、霧視、眼瞼炎、眼瞼痒痒感、頭痛、めまい等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用 (類薬)

類薬で、眼類天疱瘡、全身性エリテマトーデス、脳虚血、脳血管障害、心不全、洞不全症候群があらわれたとの報告があるので、症状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。

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
眼	眼刺激症状(しみる感じ、灼熱感、眼痛、異物感、不快感等)	流涙、羞明感、霧視、かゆみ、眼瞼炎、結膜充血、角膜障害(角膜知覚低下、角膜炎、角膜びらん等)	眼の乾燥感、眼脂	眼底黄斑部の浮腫、混濁 ^{注1}
循環器		徐脈、低血圧		
呼吸器			喘息症状	呼吸困難
その他		めまい、頭痛	蕁麻疹	不眠症、接触皮膚炎

注1：無水晶体眼または眼底に病変のある患者等に長期連用した場合(定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。)

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ので、注意すること。また、心血管系疾患のためにβ遮断剤の全身投与を受けている患者に対しては、注意すること。

〔相互作用〕の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 動物実験で、胚・胎児の死亡の増加が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- (2) 動物実験で、乳汁中へ移行することが報告されているので、授乳婦に投与する場合は、投与中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児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

点眼用により使用すること。

(2) 投与時

- 1) 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。
- 2) 点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開眼させ、結膜嚢内に点眼する。
- 3) 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。

9. その他の注意

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(使用経験がない)。

【薬物動態】

健常人の両眼にベトプティック®点眼液0.5%を1回1滴、1日2回、15日間点眼し、点眼1、8、15日における点眼前、点眼30分、及び2時間後の血漿中β₁、β₂受容体遮断活性をRadioligand binding法で測定したところ、ベースライン値との間に差は認められなかった¹⁾。また、健常人の両眼にベトプティック®点眼液0.5%を1滴ずつ点眼し、点眼1時間後の血漿中濃度を測定したところ、検出限界(2ng/mL)以下であった²⁾。

(参考)

- * * 1. 白色家兎の両結膜嚢内に0.5%ベタキソロール塩酸塩50μLを点眼して眼内組織濃度を測定したところ、角膜内、虹彩/毛様体、前房水、水晶体の順に高く、いずれも30~45分後に最高となり、60分後には水晶体を除く他の組織では最高値と比べて著しく減少し、以後緩やかに低下した。
- 2. 有色家兎に³H-ベタキソロール0.5%点眼液を点眼して網膜及び脈絡膜の組織内の最大平均濃度を測定したところ、下記のとおりであった。

	単回点眼	9回点眼 [†]
網膜	2.45 μmol/L	2.47 μmol/L
脈絡膜	6.90 μmol/L	17.5 μmol/L

†: 1日2回点眼

【臨床成績】

- 1. 健常成人男子を対象に実施された単盲検クロスオーバー試験において、本剤の点眼時眼刺激の程度はベトプティック®点眼液0.5%に比べ有意に低かった³⁾。
- * * 2. チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液を対照薬とした眼圧24mmHg以上を示す緑内障、高眼圧症患者71例を対象に実施されたベトプティック®点眼液0.5%での二重盲検比較試験において、改善度及び安全度を指標とした有用度は85.7% (60/70)であった⁴⁾。
- * * 3. 呼吸機能への影響
ベトプティック®点眼液0.5%において、チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液を対照薬として、60歳以上の緑内障または高眼圧症患者174例を対象に12週間点眼し、呼吸機能に及ぼす影響を多施設無作為比較試験法により検討した。ベタキソロール塩酸塩群では呼吸機能の有意な変動は認められなかった⁵⁾。
- * * 4. 視野機能の維持・改善作用
ベトプティック®点眼液0.5%において、チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液を対照薬として、原発開放隅角緑内障または正常眼圧緑内障患者95例を対象に各群1日2回2年間単独投与による視野への影響を比較検討した。ベタキソロール塩酸塩群は、チモロールマレイン酸塩群と比較し、セクター解析では15セクター中、下方の2つの

セクターにおいてTD スロープの有意 (P<0.05) な上昇が認められた。

【薬効薬理】

1. 眼圧下降作用

- (1) カニクイザル高眼圧モデルを用いて本剤の眼圧下降作用及びその持続時間をベトプティック®点眼液0.5%と比較した結果、投与後1、3及び6時間後の眼圧は、本剤投与群では14.9%、24.2%及び18.8%、ベトプティック®点眼液0.5%投与群では13.0%、23.1%及び18.9%下降し、両剤の眼圧下降作用及びその持続時間は同等であった⁷⁾。また、ニュージーランド白ウサギ高眼圧モデルを用いた試験でも両剤の眼圧下降作用は同等であることが示唆された⁸⁾。
- (2) ベトプティック®点眼液0.5%を緑内障患者及び高眼圧症患者に点眼した場合、瞳孔径、視力にほとんど影響を及ぼすことなく眼圧を下降させ⁴⁾、また眼圧下降作用は12時間持続することが認められた⁹⁾。

2. β_1 受容体選択性

モルモット摘出心筋標本 (β_1 受容体) と気管標本 (β_2 受容体) でのイソプロテレノール (イソプレナリン) に対するベタキソロールの拮抗作用から、ベタキソロールは β_2 受容体より β_1 受容体に対する親和性が高いことが認められた¹⁰⁾。Radioligand binding法によるラット大脳皮質¹¹⁾及びウシ気管筋と心筋における結合実験¹²⁾の結果、ベタキソロールはいずれの組織においても β_1 受容体に対する選択性がみられた。

3. 心血管系に対する作用

健常人を対象として行われたベトプティック®点眼液0.5%の運動後の血圧と脈拍数に及ぼす影響についての試験において、ベトプティック®点眼液0.5%はプラセボと比較して負荷後の脈拍に有意な影響を及ぼさなかった²⁾。

** 4. 作用機序

健常人におけるフルオロフォトメトリー試験の結果から1%ベタキソロール塩酸塩は房水産生の抑制により眼圧を下降させることが示唆されている¹³⁾。

5. その他

ウシ摘出網膜微小動脈¹⁴⁾及びブタ摘出後毛様動脈¹⁵⁾を用いた実験において、直接的な血管拡張作用が認められた。なお、同様の血管拡張作用は、ラット摘出大動脈を用いた実験¹⁶⁾において、 K^+ 及び Ca^{++} による収縮作用を抑制し、高濃度 K^+ 存在下で細胞内への Ca^{++} の流入を抑制した。また、イヌを用いた実験¹⁷⁾でも直接的な血管拡張作用が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

** 一般名: ベタキソロール塩酸塩 (betaxolol hydrochloride)

化学名: (±)-1-[4-[2-(cyclopropylmethoxy) ethyl]phenoxy]-3-(isopropylamino)-2-propanol hydrochloride

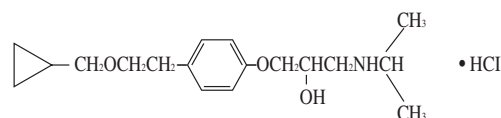
分子式: $C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$

分子量: 343.89

融点: 約116°C

** 性状: ベタキソロール塩酸塩は白色ないし微黄白色の粉末で、水に極めて溶けやすく、エタノール (95)、メタノール及びクロロホルムに溶けやすい。

構造式:



【包装】

* 5mL × 10本

【主要文献】

- 1) Polansky JR: Inter. Ophthalmol. Clin., **29** (Suppl), S17-S18, 1989
- 2) 中島光好 他: 臨床眼科, **43** (11), 1777-1785, 1989
- 3) 社内資料: 日本人健康成人を対象とした点眼時刺激感検討試験
- 4) 北澤克明 他: 臨床評価, **17** (2), 243-274, 1989
- 5) 北澤克明 他: あたらしい眼科, **19** (10), 1379-1389, 2002
- 6) Araie M, et al: Jpn.J.Ophthalmol., **47**(2), 199-207, 2003
- 7) 社内資料: 高眼圧サルにおける単回点眼投与による眼圧下降作用
- 8) 社内資料: 高眼圧ウサギにおける反復点眼投与による眼圧下降作用
- 9) Virno M, et al.: New Trends in Ophthalmology, **2** (1), 131-139, 1987
- 10) Cavero I, et al.: In Morselli PL, et al. eds, L. E. R. S., **1**, 31-42, Raven Press, New York, 1983
- 11) Tsuchihashi H, et al.: Japan. J. Pharmacol., **52** (2), 195-200, 1990
- 12) Satoh E, et al.: Br. J. Pharmacol., **108** (2), 484-489, 1993
- 13) Reiss GR, et al.: Ophthalmol., **90** (11), 1369-1372, 1983
- 14) Hoste AM, et al.: Curr. Eye Res., **13** (7), 483-487, 1994
- 15) Hester RK, et al.: Surv. Ophthalmol., **38** (Suppl), S125-S134, 1994
- 16) Bessho H, et al.: Japan. J. Pharmacol., **55** (3), 351-358, 1991
- 17) 別所秀樹 他: 日本薬理学雑誌, **95** (6), 355-360, 1990

【文献請求先】

【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下さい。

* 日本アルコン株式会社 学術情報室

〒107-0052 東京都港区赤坂2-17-7

電話 03-3588-3221

FAX 03-3588-3229

受付時間 9:00~17:30 (土、日、祝日、社休日を除く)