

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等シート

1. 候補成分に関連する事項

候補成分の情報	成分名 (一般名)	レバミピド
	スイッチ OTC とした際の 効能・効果	眼の乾燥感、異物感
	OTC としての ニーズ	長期で使用しても特段の問題が感じられないから
	OTC 化された 際の使われ方	
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	ムコスタ点眼液 UD2% (投与経路：点眼) (剤形：水性懸濁点眼剤)
	効能・効果	ドライアイ
	用法・用量	通常、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼する。
	会社名	大塚製薬株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2011 年 9 月 26 日
	再審査期間	2011 年 9 月 26 日～2017 年 9 月 25 日
	再審査結果 通知日	2019 年 3 月 7 日
	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。
	開発の経緯 (インタビューフォーム等 ¹⁾ より)	ムコスタ点眼液 UD2%の有効成分であるレバミピドは、大塚製薬で合成・開発されたキノリノン誘導体である。薬理作用として胃粘液（ムチン）増加作用があり、1990 年に「ムコスタ錠 100」として製造承認を取得して以来、胃炎・胃潰瘍治療剤として臨床の場で広く使用されている。 ドライアイは、様々な要因による涙液及び角結膜上皮の慢性疾患であり、眼不快感や視機能異常を伴う疾患である。近年、Visual Display Terminals（VDT）作業の増加や室内環境の変化によりドライアイ患者数は増加しているが、現在のところ、根本的治療法は無く、新たな薬理作用で涙液を安定化させるドライアイ治療薬が求められていた。 ドライアイは、角膜及び結膜上皮の障害により眼表面のムチン量が減少し、水層を安定化させる機能が障害される。また、この涙液の不安定化が更なる角結膜上皮障害をもたらすと考えられている。 レバミピドは、薬理作用として胃粘液（ムチン）増加作用を有していることから、眼ムチンに対する作用について検討したところ、非臨床試験において、ムチンを産生する結膜ゴブレット細胞数の増加作用、角膜及び結膜ムチンの増加作用が確認されたことから新たなドライアイ治療剤として開発に着手した。その結果、臨床試験において、角膜上皮障害改善効果、結膜上皮障害改善効果とともに自覚症状改善効果が示され、長期試験により有効性の維持、安全性が確認された。これらの成績を基に、2011 年 9 月に「ドライアイ」を効能・効果として製造販売承認を取得した。
	治療学的・製剤学的特性 (インタビューフォーム等 ¹⁾ より)	<治療学的特性> ・角結膜上皮障害を改善する。 ・異物感・眼痛等の自覚症状を改善する。 ・涙液層破壊時間（BUT）を延長させる。

	ム等 ¹⁾ より)	・ムチン産生促進作用とゴブレット細胞数の増加作用を併せ持つ。 ・重大な副作用として、涙道閉塞、涙嚢炎が報告されている。 <製剤学的特性> ・ユニットドーズ（1回使用タイプ）の製剤であり、保存剤を含有していない。					
	臨床での使用 われ方 ²⁾	BUT 短縮型ドライアイは、従来から使用されていた人工涙液やヒアルロン酸点眼では効果が乏しく難治なドライアイを構成するが、ムチン産生を増やす点眼薬であるジクアホソルナトリウムと、レバミピドによって改善することが報告されている。 レバミピドは従来の点眼治療（人工涙液・ヒアルロン酸）に比べて自覚症状、上皮障害を有意に改善させ、治療の選択肢として推奨する。					
	安全性に関する情報（添付文書 ³⁾ より）	<副作用> <table><tr><th>重大な副作用</th><th>高頻度（5%以上）の副作用</th></tr><tr><td>涙道閉塞、涙嚢炎</td><td>苦味</td></tr></table>		重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	涙道閉塞、涙嚢炎	苦味
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用						
涙道閉塞、涙嚢炎	苦味						
	禁忌・注意事項（添付文書 ³⁾ より）	<警告>該当なし <禁忌> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <重要な基本的注意> 1. 本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。 2. 涙道閉塞、涙嚢炎があらわれることがあるので、眼科検査を実施するなど観察を十分に行うこと。 <特定の背景を有する患者に関する注意> 1. 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。 2. 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。 3. 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。					

		4. 高齢者 一般に生理機能が低下している。 <相互作用>該当なし
	習慣性、依存性について	該当なし
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当なし
推定使用者数等	不明 ※日本におけるドライアイ患者は 2,200 万人いるといわれ、さらに増加しつつある。⁴⁾	
同種同効薬・ 類薬のスイッチ OTC 化の 状況について	以下の角結膜上皮障害治療用点眼剤がスイッチ OTC 化されている。 ・精製ヒアルロン酸ナトリウム	
関連するガイドライン等	ドライアイ診療ガイドライン（令和元年 5 月 10 日） 日本のドライアイの定義と診断基準の改訂（2016 年版）	
その他		

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国 での承認状 況	一般用医薬品としての承認状況		
	☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州 [欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	医療用医薬品としての承認状況		
☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州 [備考]			

	食品、サプリメント等としての販売状況 ☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州 〔備考〕

参考資料一覧

1) ムコスタ点眼液 UD2%医薬品インタビューフォーム 2023 年 3 月改訂（第 7 版） 2) ドライアイ研究会診療ガイドライン作成委員会. ドライアイ診療ガイドライン. 令和元年 5 月 10 日、日眼会誌 123 : 489-592, 2019、, p.510, 553 3) ムコスタ点眼液 UD2%添付文書 2023 年 3 月改訂（第 1 版） 4) 公 益 財 団 法 人 日 本 眼 科 学 会 、 https://www.nichigan.or.jp/public/disease/name.html?pdid=9、（参照 2024-10-16）
--

貯法：室温保存

点眼口を上向きにして保管すること。

有効期間：36箇月

ドライアイ治療剤(ムチン産生促進剤)

レバミピド懸濁点眼液

ムコスタ®点眼液UD2%

Mucosta® ophthalmic suspension UD2%

AD94X2B09

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ムコスタ点眼液UD2%	1mL中 レバミピド20mg	ポリビニルアルコール(部分けん化物)、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム[等張化剤]、塩化カリウム[等張化剤]、塩酸[pH調整剤]、水酸化ナトリウム[pH調整剤]、精製水

3.2 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比	性状
ムコスタ点眼液UD2%	5.5～6.5	0.9～1.1 (生理食塩液に対する比)	白色の無菌水性懸濁点眼剤

4. 効能又は効果

ドライアイ

5. 効能又は効果に関連する注意

涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者に使用すること。

6. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日4回点眼する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。

8.2 涙道閉塞、涙嚢炎があらわれることがあるので、眼科検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.1 参照]

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。

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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 涙道閉塞(0.1～5%未満)、涙嚢炎(頻度不明)

涙道閉塞、涙嚢炎が認められた症例では涙道内に白色物質が認められることがある。[8.2、14.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満
過敏症		発疹、蕁麻疹
眼		眼脂、眼の充血、眼痛、異物感、刺激感、霧視、不快感、流涙増加、そう痒、眼瞼炎、眼瞼浮腫、結膜炎、乾燥感、角膜障害、角膜炎、潰瘍性角膜炎、視神経乳頭出血、視力障害、視力低下、複視
消化器	苦味	胃部不快感、悪心、嘔吐、食欲不振、口渇、舌炎、舌変色
その他		AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、コレステロール上昇、LDH上昇、白血球減少、カリウム上昇、BUN上昇、尿糖陽性、気管支炎、副鼻腔炎、鼻炎、菌肉膿瘍、浮動性めまい、頭痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

点眼用にのみ使用すること。

14.2 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。

- ・本剤は懸濁液のため、使用の際には、薬剤を分散させるために、点眼容器の下部を持ち丸くふくらんだ部分をしっかりとはじくこと。
- ・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。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫した後、開瞼すること。
- ・眼周囲等に流出した液は拭きとること。
- ・二次汚染防止の保存剤を含有しない、1回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤であるので、使用後の残液は廃棄すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分間以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・本剤は、保管の仕方によっては振り混ぜても粒子が分散しにくくなる場合があるので、点眼口を下向きにして保管しないこと。
- ・眼表面、涙道等に本剤の成分が凝集することがあるので、目や鼻の奥に違和感を感じたときは眼科医に相談すること。[11.1.1 参照]
- ・本剤の有効成分はソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、目に違和感を感じたときは眼科医に相談すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回点眼

健康成人に2%レバミピド点眼液を両眼に1滴単回点眼した時の血漿中薬物動態パラメータを示す(表16-1)¹⁾。

表16-1 単回点眼後の血漿中薬物動態パラメータ

t _{max} (時間)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (時間)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
6例	6例	4例	6例
1.50 (1.0～4.0)	0.79±0.48	11.34±4.76	5.55±2.39

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

16.1.2 反復点眼

健康成人6例に2%レバミピド点眼液を両眼に1回1滴、1日4回、14日間反復点眼した時、1日目の1日4回点眼後の最高血漿中濃度は約2.2ng/mL、14日間反復点眼後の最高血漿中濃度は約1.7ng/mLであった。14日間反復点眼後で血漿中レバミピド濃度の上昇は認められなかった²⁾。

16.3 分布

ウサギに1%¹⁴C-レバミピド点眼液を単回点眼した時、眼組織内の標識化合物は点眼15分後には角膜、結膜及び瞬膜に高濃度に検出された³⁾。

16.4 代謝

レバミピドの代謝物である8位水酸化体は、ヒト肝代謝酵素CYP3A4により生成した⁴⁾(*in vitro*)。

16.5 排泄

健康成人に2%レバミピド点眼液を両眼に1滴単回点眼した時のレバミピドの尿中排泄率は、3.95%であった¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

ドライアイ患者を対象に、プラセボ点眼液を対照薬とした二重盲検比較試験において、本剤又はプラセボ点眼液を1回1滴、1日4回、4週間点眼した。本剤(シェーグレン症候群患者14例を含む102例)は、プラセボ点眼液(対照薬、シェーグレン症候群患者17例を含む103例)に比較して、角膜におけるフルオレセイン染色スコア^{注)}及び結膜におけるリサミンググリーン染色スコア^{注)}を有意に低下させた(表17-1)⁵⁾。

表17-1 国内後期第Ⅱ相試験の成績

	プラセボ	本剤
フルオレセイン角膜染色	-1.8±0.2(103)	-3.7±0.2(102)
	-1.9(-2.51~-1.31)***	
リサミンググリーン結膜染色	-1.9±0.3(103)	-4.5±0.3(102)
	-2.6(-3.42~-1.80)***	

上段は4週後又は中止時の変化量の平均値±標準誤差(例数)

下段は群間差(95%信頼区間)、***: p<0.001(Dunnett検定)

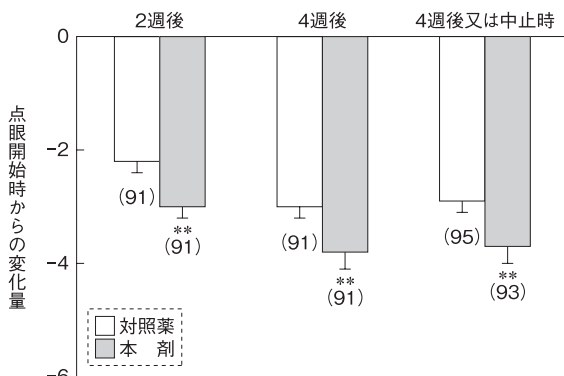
副作用発現頻度は、本剤で102例中19例(18.6%)であった。副作用は、味覚異常16例(15.7%)、眼刺激2例(2.0%)、霧視、眼そう痒症、気管支炎、尿中ブドウ糖陽性及び白血球数減少が各1例(1.0%)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

ドライアイ患者を対象に、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を対照薬とした二重盲検比較試験において、本剤(1回1滴、1日4回)又は対照薬(1回1滴、1日6回)を4週間点眼した。本剤(シェーグレン症候群患者17例を含む93例)と対照薬(シェーグレン症候群患者17例を含む95例)の角膜におけるフルオレセイン染色スコア^{注)}で非劣性(群間差の95%信頼区間の上限-0.24は、非劣性マージン0.4を下回った)を示し(表17-2、図17-1)、結膜におけるリサミンググリーン染色スコア^{注)}で優越性を示した(図17-2)⁶⁾。

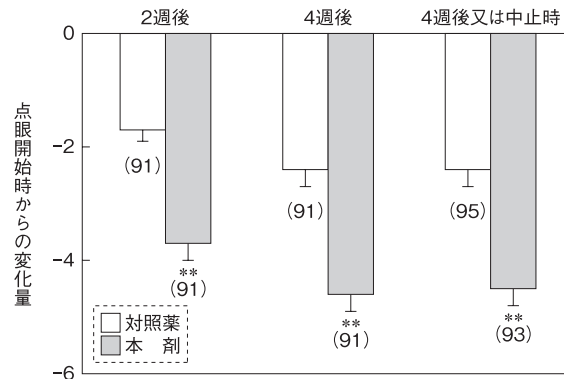
表17-2 フルオレセイン角膜染色の非劣性の解析

	対照薬	本剤
4週後又は中止時の変化量の平均値±標準誤差(例数)	-2.9±0.2(95)	-3.7±0.3(93)
群間差(95%信頼区間)	-0.9(-1.47~-0.24)	



平均値±標準誤差(例数)、**: p<0.01(t検定)

図17-1 フルオレセイン角膜染色スコアの変化量



平均値±標準誤差(例数)、**: p<0.01(t検定)

図17-2 リサミンググリーン結膜染色スコアの変化量

副作用発現頻度は、本剤で93例中15例(16.1%)であった。副作用は、味覚異常9例(9.7%)、視力障害及び白血球数減少が各2例(2.2%)、霧視、眼そう痒症、腹部不快感、口渇及びアスパラギン酸トランスフェラーゼ増加が各1例(1.1%)であった。

17.1.3 国内長期投与試験

ドライアイ患者(シェーグレン症候群患者26例、ステーブンス・ジョンソン症候群患者5例を含む154例)を対象にした長期投与試験において、本剤を1回1滴、1日4回、52週間点眼した。角膜におけるフルオレセイン染色スコア^{注)}及び結膜におけるリサミンググリーン染色スコア^{注)}は、点眼開始2週後より低下を示し、その効果は52週後まで維持された⁷⁾。

副作用発現頻度は、154例中36例(23.4%)であった。主な副作用は、味覚異常21例(13.6%)、霧視5例(3.2%)、眼刺激4例(2.6%)及び血中尿素増加2例(1.3%)であった。

注)臨床試験でのスコアリング方法

・フルオレセイン角膜染色:

角膜を上側、中央、下側、鼻側及び耳側に5分画し、それぞれ0点から3点で角膜障害の程度をスコア化し、合計15点満点として評価した。

・リサミンググリーン結膜染色:

結膜を耳側、上耳側、下耳側、鼻側、上鼻側及び下鼻側に6分画し、それぞれ0点から3点で結膜障害の程度をスコア化し、合計18点満点として評価した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レバミピドは、角膜上皮細胞のムチン遺伝子発現を亢進し、ムチン産生を促進させる^{8,9)}。また、角膜上皮細胞の増殖を促進し、結膜ゴブレット細胞数を増加させる^{10,11)}。

18.2 結膜ムチン産生促進作用

レバミピド点眼液を正常あるいは眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、用量依存的に結膜組織ムチン量は増加した^{12,13)}。

18.3 角膜ムチン産生促進作用

1%レバミピド点眼液を正常あるいは眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、角膜組織ムチン量は増加した^{13,14)}。

18.4 角結膜上皮障害改善作用

1%レバミピド点眼液を眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、角膜及び結膜上皮障害は改善した¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: レバミピド〔Rebamipide (JAN)〕

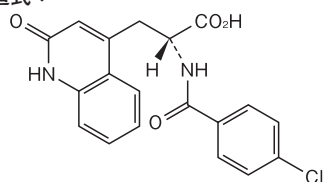
化学名: (2R)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propanoic acid

分子式: C₁₉H₁₅ClN₂O₄

分子量: 370.79

性状: 白色の結晶性の粉末であり、味は苦い。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

化学構造式：



及び鏡像異性体

融 点：約291℃(分解)

20. 取扱い上の注意

アルミビロー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：0.35mL×112本(28本×4)

23. 主要文献

- 1) 東 純一：社内資料(単回点眼試験)．2004．(2011年9月26日承認、CTD2.7.6.1)
- 2) 東 純一：社内資料(反復点眼試験)．2005．(2011年9月26日承認、CTD2.7.6.2)
- 3) 笹辺裕行：社内資料(眼組織への分布試験)．2000．(2011年9月26日承認、CTD2.6.4.4)
- 4) Koyama, N. et al. : Xenobiotica. 2002 ; 32(7) : 573-586.
- 5) 佐渡一成：社内資料(後期第Ⅱ相試験)．2008．(2011年9月26日承認、CTD2.7.6.6)
- 6) 川北哲也：社内資料(第Ⅲ相試験)．2010．(2011年9月26日承認、CTD2.7.6.7)
- 7) 佐渡一成：社内資料(52週間長期投与試験)．2010．(2011年9月26日承認、CTD2.7.6.12)
- 8) 浦島博樹：社内資料(ムチン遺伝子発現作用)．2005．(2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 9) 浦島博樹：社内資料(ムチン増加作用)．2005．(2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 10) 竹治康広：社内資料(角膜上皮細胞増殖作用)．2000．(2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 11) 竹治康広：社内資料(結膜ゴブレット細胞数増加作用)．1998．(2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 12) 竹治康広：社内資料(ウサギ眼結膜ムチン増加作用)．1998．(2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 13) Urashima, H. et al. : Cornea. 2004 ; 23(6) : 613-619.
- 14) 浦島博樹：社内資料(ウサギ眼角膜ムチン増加作用)．2001．(2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **大塚製薬株式会社**
東京都千代田区神田司町2-9