

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

 α_2 作動薬／炭酸脱水酵素阻害薬配合剤

緑内障・高眼圧症治療剤

アイラミド®配合懸濁性点眼液

AILAMIDE® COMBINATION OPHTHALMIC SUSPENSION

| | |
|---------------------------------|--|
| 剤形 | 水性懸濁点眼剤 |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること) |
| 規格・含量 | 1 mL中 ブリモニジン酒石酸塩 1 mg ブリンゾラミド 10mg 含有 |
| 一般名 | 和名：ブリモニジン酒石酸塩 (JAN) ブリンゾラミド (JAN) 洋名：Brimonidine Tartrate (JAN) Brinzolamide (JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2020年3月25日 薬価基準収載年月日：2020年5月20日 販売開始年月日：2020年6月16日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：千寿製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社 提 携：大塚製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室 TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577 受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.senju.co.jp/ 大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-189-840 FAX 03-6717-1414 医療関係者向けホームページ http://www.otsuka.co.jp/medical/ |

※本IFは2022年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

| | |
|------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 2 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 |
| 6. RMPの概要 | 2 |
| | |
| II. 名称に関する項目 | 4 |
| 1. 販 売 名 | 4 |
| 2. 一 般 名 | 4 |
| 3. 構造式又は示性式 | 4 |
| 4. 分子式及び分子量 | 5 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 5 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 5 |
| | |
| III. 有効成分に関する項目 | 6 |
| 1. 物理化学的性質 | 6 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 7 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 7 |
| | |
| IV. 製剤に関する項目 | 9 |
| 1. 剤 形 | 9 |
| 2. 製剤の組成 | 9 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 9 |
| 4. 力 価 | 9 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 10 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 10 |

| | |
|------------------------|-----------|
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 10 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 10 |
| 9. 溶出性 | 10 |
| 10. 容器・包装 | 11 |
| 11. 別途提供される資材類 | 11 |
| 12. その他 | 11 |
| V. 治療に関する項目 | 12 |
| 1. 効能又は効果 | 12 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 12 |
| 3. 用法及び用量 | 12 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 13 |
| 5. 臨床成績 | 13 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 28 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 28 |
| 2. 薬理作用 | 28 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 31 |
| 1. 血中濃度の推移 | 31 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 32 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 33 |
| 4. 吸収 | 33 |
| 5. 分布 | 33 |
| 6. 代謝 | 35 |
| 7. 排泄 | 35 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 35 |
| 9. 透析等による除去率 | 35 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 35 |
| 11. その他 | 35 |

| | |
|--|----|
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 36 |
| 1. 警告内容とその理由 | 36 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 36 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 36 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 36 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 37 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 37 |
| 7. 相互作用 | 40 |
| 8. 副作用 | 41 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 42 |
| 10. 過量投与 | 42 |
| 11. 適用上の注意 | 43 |
| 12. その他の注意 | 43 |
| | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 44 |
| 1. 薬理試験 | 44 |
| 2. 毒性試験 | 44 |
| | |
| X. 管理的事項に関する項目 | 45 |
| 1. 規制区分 | 45 |
| 2. 有効期間 | 45 |
| 3. 包装状態での貯法 | 45 |
| 4. 取扱い上の注意 | 45 |
| 5. 患者向け資材 | 45 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 45 |
| 7. 国際誕生年月日 | 46 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 46 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 46 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 46 |
| 11. 再審査期間 | 46 |

| | |
|---------------------------------|----|
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 46 |
| 13. 各種コード | 46 |
| 14. 保険給付上の注意 | 46 |
| XI. 文 献 | 47 |
| 1. 引用文献 | 47 |
| 2. その他の参考文献 | 47 |
| XII. 参考資料 | 48 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 48 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 49 |
| XIII. 備 考 | 51 |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 51 |
| 2. その他の関連資料 | 51 |

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

緑内障は、視野欠損を伴う進行性の視神経障害を特徴とする疾患であり、適切に治療されなければ失明に至る重篤な視機能障害をもたらす。日本国内では40歳以上の5.0%が罹患しており、常に失明原因の上位を占めている。

緑内障の治療は患者の視機能を維持させることが目的であるが、現時点で緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧下降療法のみであるため、眼圧を下降させる薬物療法は欠かせないものとなっている。

薬物治療を行う場合、日本緑内障学会により作成された緑内障診療ガイドラインでは、まず単剤（単薬）での治療が推奨されており、「単剤（単薬）での効果が不十分であるときには多剤併用療法（配合点眼薬を含む）を行い、追加眼圧下降効果とともに副作用に留意する」ととされている¹⁾。併用療法においては様々な系統の緑内障治療薬から個々の患者に応じて薬剤が選択されるが、多剤併用による点眼回数の増加はアドヒアランスの低下につながる可能性があるとして、同ガイドラインでは「多剤併用療法の際には配合点眼薬の使用により、患者のアドヒアランスやQOLの向上も考慮すべきである」とされている¹⁾。

このような背景から、多剤併用する際の選択肢として、異なる系統の有効成分を新たに組み合わせ合わせた配合点眼薬が望まれている。

ブリモニジン酒石酸塩は、日本では2012年に千寿製薬株式会社が承認を取得した緑内障・高眼圧症治療薬^{*1}で日本唯一のアドレナリン α_2 受容体作動薬である。房水産生を抑制するとともに、ぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進し、眼圧下降効果を示すと考えられている。海外では、ブリモニジン酒石酸塩と炭酸脱水酵素阻害薬である布林ゾラミドの配合点眼薬が、2013年に米国で承認されている^{*2}。

千寿製薬株式会社では、以上のような背景に着目して、日本国内において開発に着手し、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象とした臨床試験を実施した。その結果、本剤による有効性・安全性が確認されたことから、「次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症」を効能又は効果として承認申請し、 β 遮断薬を含まない、アドレナリン α_2 受容体作動薬と炭酸脱水酵素阻害薬を配合した日本初の緑内障・高眼圧症治療薬として、2020年3月に「アイラミド配合懸濁性点眼液」の販売名で承認を取得した。

*1 アイファガン点眼液0.1%

【効能又は効果】次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

*2 ブリモニジン酒石酸塩（ブリモニジン酒石酸塩として0.2%含有）と布林ゾラミド（布林ゾラミドとして1%含有）の配合点眼液が承認されている。

2. 製品の治療学的特性

- ブリモニジンは、アドレナリン α_2 受容体に作用し、房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進することにより、またプリンゾラミドは炭酸脱水酵素を阻害し、房水産生を抑制することにより、それぞれ眼圧を下降させると考えられている。(28～29ページ参照)
- 原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験において、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液単剤に対する眼圧下降効果の優越性が検証された($p=0.0109$, t検定)。(14～19ページ参照)
- 原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験において、1%プリンゾラミド懸濁性点眼液単剤に対する眼圧下降効果の優越性が検証された($p<0.0001$, t検定)。(20～26ページ参照)
- 主な副作用は、霧視(5%以上)、眼刺激、点状角膜炎、味覚異常(いずれも1～5%未満)であった(承認時)。(41～42ページ参照)
添付文書の副作用の項及びV. 治療に関する項の安全性の結果を参照のこと。

3. 製品の製剤学的特性

- 日本初のアドレナリン α_2 受容体作動薬と炭酸脱水酵素阻害薬を配合した緑内障・高眼圧症治療剤*である。
* 他の緑内障治療薬が効果不十分な場合

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| | |
|--------------------------|-----------------------|
| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
| RMP | 有(「I. 6. RMPの概要」の項参照) |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 無 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | |
|---------------|---------------------|-----------|
| 安全性検討事項 | | |
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的なリスク】 | 【重要な不足情報】 |
| 該当なし | スルホンアミド過敏症反応に関連する事象 | 該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| ・ 該当なし | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| |
|---|
| 医薬品安全性監視計画 |
| 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） |
| 追加の医薬品安全性監視活動 ・ 該当なし |
| 有効性に関する調査・試験の計画 ・ 該当なし |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| |
|---|
| リスク最小化計画 |
| 通常のリスク最小化活動 ・ 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 ・ 該当なし |

※各項目の最新の内容は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アイラミド配合懸濁性点眼液

(2) 洋名

AILAMIDE COMBINATION OPHTHALMIC SUSPENSION

(3) 名称の由来

本剤はブリモニジン酒石酸塩と布林ゾラミドを含有する配合点眼液である。ブリモニジン酒石酸塩の単剤であるアイファガン点眼液0.1%の「アイ」と、布林ゾラミドの「ラミド」とを組み合わせ「アイラミド」とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ブリモニジン酒石酸塩（JAN）

布林ゾラミド（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Brimonidine Tartrate (JAN)

Brinzolamide (JAN)

(3) ステム

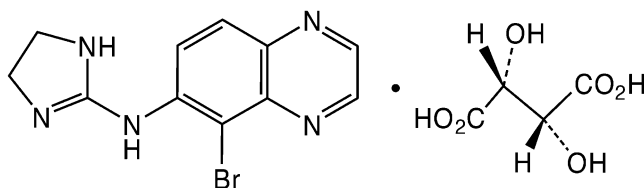
クロニジン系降圧薬：-onidine

炭酸脱水酵素阻害薬：-zolamide

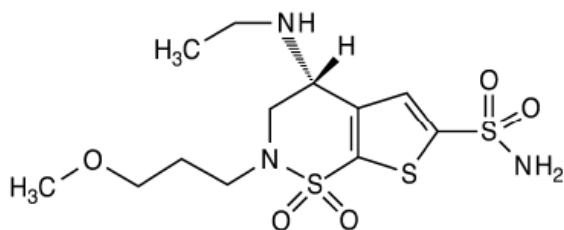
3. 構造式又は示性式

構造式：

ブリモニジン酒石酸塩



ブリンゾラミド



4. 分子式及び分子量

ブリモニジン酒石酸塩

分子式：C₁₁H₁₀BrN₅・C₄H₆O₆

分子量：442.22

ブリンゾラミド

分子式：C₁₂H₂₁N₃O₅S₃

分子量：383.51

5. 化学名（命名法）又は本質

ブリモニジン酒石酸塩

5-Bromo-*N*-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)quinoxalin-6-amine mono-(2*R*,3*R*)-tartrate (IUPAC)

ブリンゾラミド

(*R*)-4-(ethylamino)-3,4-dihydro-2-(3-methoxypropyl)-2*H*-thieno[3,2,*e*]-1,2-thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ブリモニジン酒石酸塩：白色～微黄色の粉末である。

ブリンゾラミド：白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ブリモニジン酒石酸塩：水にやや溶けやすく、ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けにくく、アセトン、塩化メチレン又は酢酸エチルにほとんど溶けない。

ブリンゾラミド：メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）又はイソプロパノールに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

ブリモニジン酒石酸塩：なし

ブリンゾラミド：なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ブリモニジン酒石酸塩：融点 207～210℃

ブリンゾラミド：融点 125～127℃

(5) 酸塩基解離定数

ブリモニジン酒石酸塩：7.8（電位差滴定）

ブリンゾラミド：該当資料なし

(6) 分配係数

ブリモニジン酒石酸塩：0.17（オクタノール／水、室温、水相のpH7.4）

ブリンゾラミド：0.65（オクタノール／水、pH5.0）、6.56（オクタノール／水、pH7.4）

(7) その他の主な示性値

ブリモニジン酒石酸塩：旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：+4.0～+5.0°

ブリンゾラミド：旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+10～+13°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ブリモニジン酒石酸塩

| 保存条件 | | 保存期間 | 保存形態 | 結 果 |
|--------|--------------|--|--|-----|
| 長期保存試験 | 25℃ 60%RH | 48 ヶ月 | 一次容器： ポリエチレン袋の二重包装 二次容器： 高密度ポリエチレン容器 | 規格内 |
| 加速試験 | 40℃ 75%RH | 6 ヶ月 | | |
| 苛酷試験 | 光 | 25℃ 総照度 120 万 lux・hr 以上及 び総近紫外放射エネルギー として 200W・h/m ² 以上を曝光 | 一次容器： ポリエチレン袋の二重包装 二次容器： 高密度ポリエチレン容器又は高密度ポリ エチレン容器を遮光したもの又はガラス 容器又はガラス容器を遮光したもの | 規格内 |

長期保存・加速試験：〔測定項目〕性状、純度試験（類縁物質）、水分、定量法

苛酷試験：〔測定項目〕性状、純度試験（類縁物質）、水分、含量

（千寿製薬社内資料）

プリンゾラミド

| 保存条件 | | 保存期間 | 保存形態 | 結 果 |
|--------|--------------|--|------------------------------------|-----|
| 長期保存試験 | 25℃ 60%RH | 36 ヶ月 | 二重の低密度ポリエチレン袋+アルミニ ウム袋+ファイバードラム | 規格内 |
| 加速試験 | 40℃ 75%RH | 6 ヶ月 | | |
| 苛酷試験 | 光 | 25℃ 総照度 120 万 lux・hr 以上及 び総近紫外放射エネルギー として 200W・h/m ² 以上を曝光 | ガラスシャーレ | 規格内 |

長期保存試験：〔測定項目〕性状、確認試験、乾燥減量、純度試験、定量法

加速試験：〔測定項目〕性状、確認試験、乾燥減量、純度試験、定量法

苛酷試験：〔測定項目〕純度試験

（千寿製薬社内資料）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ブリモニジン酒石酸塩

（1）赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

判定：本品のスペクトルとブリモニジン酒石酸塩標準品のスペクトルを比較する
とき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

（2）液体クロマトグラフィー法

判定：試料溶液から得られたブリモニジン酒石酸塩のピークの保持時間と標準溶
液から得られたブリモニジン酒石酸塩のピークの保持時間は等しい。

ブリンゾラミド

(1) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

判定：本原薬のスペクトルと本原薬の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 液体クロマトグラフィー法

判定：試料溶液から得られたブリンゾラミドのピークの保持時間と標準溶液から得られたブリンゾラミドのピークの保持時間は等しい。

定量法

ブリモニジン酒石酸塩：液体クロマトグラフィー法

ブリンゾラミド：液体クロマトグラフィー法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

水性懸濁点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

振り混ぜるとき、白色～微黄白色の無菌性懸濁点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.3～6.8

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.2

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| | |
|-------|--|
| 販 売 名 | アイラミド配合懸濁性点眼液 |
| 有効成分 | 1 mL 中 ブリモニジン酒石酸塩 1 mg ブリンゾラミド 10mg |
| 添 加 剤 | チロキサポール、濃グリセリン、ホウ酸、カルボキシビニルポリマー、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH 調節剤 |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱 量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ブリモニジン酒石酸塩及びブリンゾラミド由来の分解生成物を認めた。

6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試 験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結 果 |
|--------|---|---|--|-----------------------------------|
| 長期保存試験 | 温度：25℃ 湿度：40%RH | 36 ヶ月 | 5 mL 緑色ポリエチレン製 容器＋シュリンクラベル 包装＋紙箱包装 | 規格内 |
| 加速試験 | 温度：40℃ 湿度：25%RH 以下 | 6 ヶ月 | | 規格内 |
| 苛酷試験 | 温度：60℃ 湿度：成り行き | 4 週間 | 5 mL 緑色ポリエチレン製 容器＋シュリンクラベル 包装＋紙箱包装 | 類縁物質及び光学異性体 の増加を認め規格外と なった。 |
| | 温度：成り行き 湿度：成り行き 光：3000lx D65 ランプ | 総照度として 120 万 lx・h 以 上及び総近紫 外放射エネル ギーとして 200W・h/m ² 以上 を満たす期間 | 5 mL 緑色ポリエチレン製 容器 | 規格内 |
| | | | 5 mL 緑色ポリエチレン製 容器＋シュリンクラベル 包装 | 規格内 |
| | | | 5 mL 緑色ポリエチレン製 容器＋シュリンクラベル 包装＋紙箱包装 | |
| | | 5 mL 緑色ポリエチレン製 容器＋シュリンクラベル 包装＋アルミホイル遮光 | | |

長期保存試験・加速試験・苛酷試験（光）：〔測定項目〕性状、確認試験、pH、浸透圧比、純度試験（類縁物質、光学異性体）、不溶性微粒子、無菌、定量法（含量）、粘度、粒子径

苛酷試験（温度）：〔測定項目〕性状、確認試験、pH、浸透圧比、純度試験（類縁物質、光学異性体）、不溶性微粒子、定量法（含量）、粘度

（千寿製薬社内資料）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

9. 溶 出 性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包 装

プラスチック点眼容器 5 mL× 5、 5 mL×10

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

本 体：ポリエチレン

ノ ズ ル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

投薬袋

12. そ の 他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

単剤での治療を優先すること。

(解説) 効能又は効果に関連する注意については、本邦の緑内障診療ガイドライン¹⁾では、配合点眼液の位置づけ及び意義について、それぞれ「薬物治療は眼圧下降点眼薬の単剤(単薬)療法から開始し、有効性が確認されない場合には他剤に変更し、有効性が十分でない場合には多剤併用(配合点眼薬を含む)を行う。」及び「原則として配合点眼薬は多剤併用時のアドヒアランス向上が主目的であり、第一選択薬ではない。」と述べている。したがって本剤も、原則として単剤治療を優先すべきと考えられることから、「単剤での治療を優先すること」を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1回1滴、1日2回点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

各配合成分の本邦での承認用量(濃度)は、ブリモニジン酒石酸塩は0.1%、布林ゾラミドは1%であるため、両配合成分共に本邦で承認されている濃度を選択した。

用法は0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液と1%布林ゾラミド懸濁性点眼液はともに1回1滴、1日2回のため、同様に1回1滴、1日2回とし、有効性及び安全性を確認した。

原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者を対象とした臨床試験において、第Ⅲ相比較試験(3-02 試験)では、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液に対する本剤の優越性が検証された。また、第Ⅲ相比較試験(3-03 試験)では、1%布林ゾラミド懸濁性点眼液に対する本剤の優越性が検証され、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液と1%布林ゾラミド懸濁性点眼液の併用療法と同程度の眼圧下降効果が確認された。いずれの試験においても、本剤について安全性上の問題は認められなかった。

本剤の長期投与時の有効性及び安全性は、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液として承認されているアイファガン点眼液0.1%の使用成績調査の成績から考察可能と判断した。当該使用成績調査における、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液と1%布林ゾラミド懸濁性点眼液の併用成績を検討したところ、投与開始以降21ヵ月超(630日超745日以下)まで眼圧下降効果の維持が確認され、安全性について特段の懸念は認められなかった。

以上の結果より、設定した用法及び用量が適切であると判断した。

(千寿製薬社内資料)

<注意>・本剤の承認された効能又は効果は1. 効能又は効果の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料 ○：参考資料

| 地域 | 試験区分 | 試験番号 | 試験目的 | | | 試験デザイン | 対象 |
|----|------------------------------------|--------------------|------|-----|------|-----------------------------|--|
| | | | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | | |
| 国内 | 第Ⅰ相試験 | 1-01 ²⁾ | | ◎ | ◎ | 単施設無作為化実薬対照非遮蔽並行群間比較試験 | 健康成人 18 例 (本剤、BMD 群、BZM 群、各群 6 例) |
| | 第Ⅲ相試験 | 3-02 ³⁾ | ◎ | ◎ | | 多施設共同無作為化単遮蔽（評価者遮蔽）並行群間比較試験 | 原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者 355 例 (本剤：178 例、BMD 群：177 例) |
| | 第Ⅲ相試験 | 3-03 ⁴⁾ | ◎ | ◎ | | 多施設共同無作為化単遮蔽（評価者遮蔽）並行群間比較試験 | 原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者 423 例 (本剤：182 例、BZM 群：177 例、併用群：64 例) |
| | 「アイファガン®点眼液 0.1%使用成績調査」データに基づく集計解析 | | ○ | ○ | | 製造販売後調査 | 全安全性評価対象症例 4666 例、有効性解析対象患者 856 例、安全性解析対象患者 1345 例 |

本剤：0.1%プリモニジン酒石酸塩／1%プリンゾラミド配合懸濁性点眼液

BMD：0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液

BZM：1%プリンゾラミド懸濁性点眼液

併用群：0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液及び1%プリンゾラミド懸濁性点眼液併用群

アイファガン：アイファガン®点眼液 0.1%（0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液）

(2) 臨床薬理試験

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項 (P. 31) 参照

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症を対象とした 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液対照比較試験（国内第Ⅲ相試験：3-02）³⁾

i) 対象

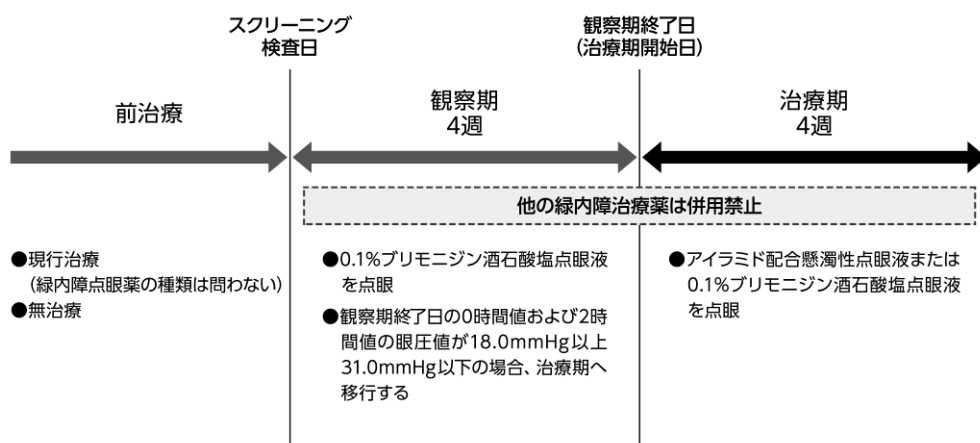
同意取得時（スクリーニング時）に満 20 歳以上で両眼の眼圧値が 31.0mmHg 以下の原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者

観察期：438 例、治療期：355 例

ii) 試験デザイン

多施設共同無作為化単遮蔽（評価者遮蔽）並行群間比較試験

試験デザインの概要



iii) 試験方法

観察期：0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を両眼に1回1滴、1日2回〔朝及び夜（9：00±1時間及び21：00±1時間）〕、4週間点眼〔観察期開始日の夜から観察期終了日（治療期開始日）の朝まで〕した。観察期終了日（治療期開始日）に下記を確認した場合、治療期に移行した。

- ・ 有効性評価対象眼^{*1}の0時間値及び2時間値の眼圧値が18.0mmHg以上31.0mmHg以下
- ・ 有効性評価対象眼の0時間値及び2時間値の眼圧値の差が3.0mmHg以内
- ・ 両眼とも眼圧値が31.0mmHg以下
- ・ 両眼とも観察期の0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の点眼遵守率が75%以上

*1 選択基準を満たし、除外基準に抵触せず、かつ観察期終了日（治療期開始日）に測定した0時間値の眼圧値が高い方の眼を対象とし、治療期投与4週（又は中止脱落時）まで同じ眼で評価した。左右の眼圧値が同じ場合は、右眼を採用した。

治療期：アイラミド配合懸濁性点眼液又は0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を両眼に1回1滴、1日2回[朝及び夜(9:00±1時間及び21:00±1時間)]、観察期終了日(治療期開始日)の夜から点眼を開始し、4週間点眼(治療期終了日の朝まで)し、有効性(眼圧下降効果*²)及び安全性を評価した。治験薬以外の点眼薬を併用する場合は治験薬を最後に点眼し、点眼間隔を10分以上とした。

* 2 眼圧測定は、観察期終了日(治療期開始日)、治療期投与2週及び4週(治療期終了日)の下記各3時点で行った。7時間値は原則実施した。

0時間値：朝の点眼前かつ9:00±1時間

2時間値：朝の治験薬点眼後2時間±30分以内かつ12:30まで

7時間値：朝の治験薬点眼後7時間±1時間以内かつ18:00まで

iv) 評価項目

■ 有効性

主要評価項目：治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値(2時間値)

副次評価項目：主要評価項目を除く、治療期投与2週及び4週における治療期開始日からの眼圧変化値、眼圧値、眼圧変化率

■ 安全性：有害事象の程度及び発現頻度 等

v) 解析計画

FAS (Full Analysis Set) を主要な有効性解析対象集団とした。

主要評価項目：t 検定によりアイラミド配合懸濁性点眼液群及び0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群の2群間で比較した(優越性の検証)。治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値(2時間値)の要約統計量を投与群ごとに示し、治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値(2時間値)についての差とその95%信頼区間、p値を求めた。なお、治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値(2時間値)の欠測値に対してLOCF (Last Observation Carried Forward) によりデータを補完した。

副次評価項目：t 検定によりアイラミド配合懸濁性点眼液群及び0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群の2群間で比較した。眼圧値については、治療期開始日と治療期投与2週及び4週を対応のあるt検定により比較した。

<注意>・アイラミド配合懸濁性点眼液の承認された[効能又は効果]は、「次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症」である。

・0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の承認された[効能又は効果]は、「次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症」である。

vi) 試験結果

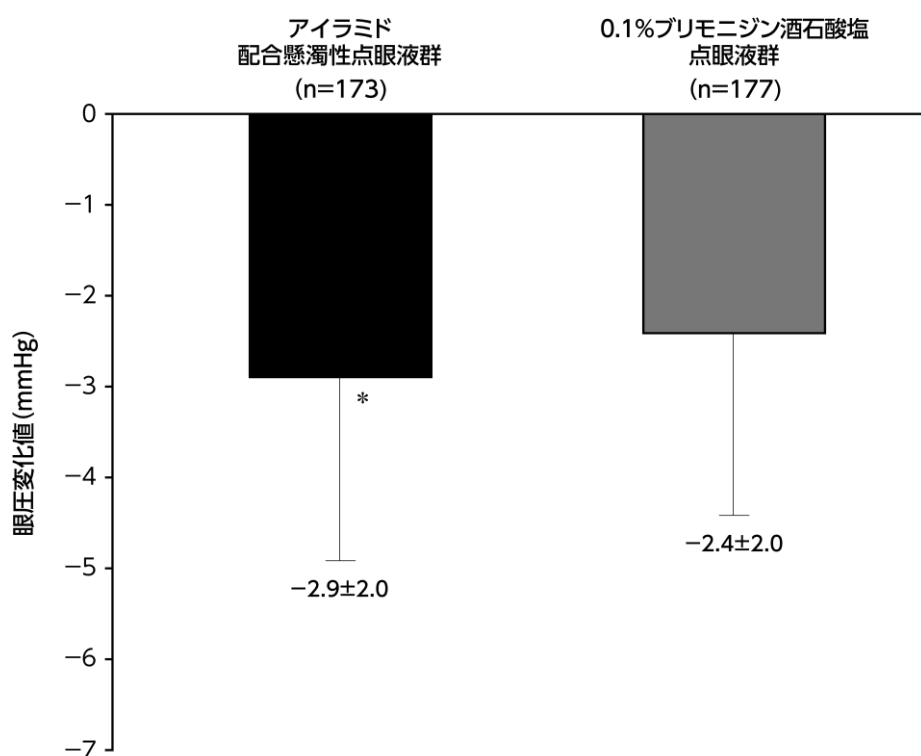
■ 有効性

(1) 主要評価項目

・ 治療期投与 4 週の眼圧変化値 (2 時間値)

治療期開始日の眼圧値(2時間値、平均値±標準偏差)は、アイラミド配合懸濁性点眼液群 19.9±2.1mmHg、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群 19.8±2.1mmHg であった。治療期投与 4 週における治療期開始日からの眼圧変化値(2時間値)(LOCF)は、アイラミド配合懸濁性点眼液群 -2.9±2.0mmHg、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群 -2.4±2.0mmHg であり、アイラミド配合懸濁性点眼液群の 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群に対する統計学的に有意な差が認められ(点推定値: -0.6mmHg、95%両側信頼区間: -1.0~-0.1mmHg、p=0.0109、t 検定)、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群に対するアイラミド配合懸濁性点眼液群の優越性が検証された。

・ 治療期投与 4 週の眼圧変化値 (2 時間値) (有効性評価対象眼) (FAS)



* : p=0.0109、t 検定、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群との比較

平均値±標準偏差

(2) 副次評価項目

・ 治療期投与 2 週及び 4 週における眼圧値

アイラミド配合懸濁性点眼液群は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群に対し、治療期投与 2 週の 0 時間値、2 時間値及び 0 時間値と 2 時間値の平均値並びに治療期投与 4 週の 0 時間値及び 0 時間値と 2 時間値の平均値について、統計学的に有意な差を認めた (p<0.05、t 検定)。

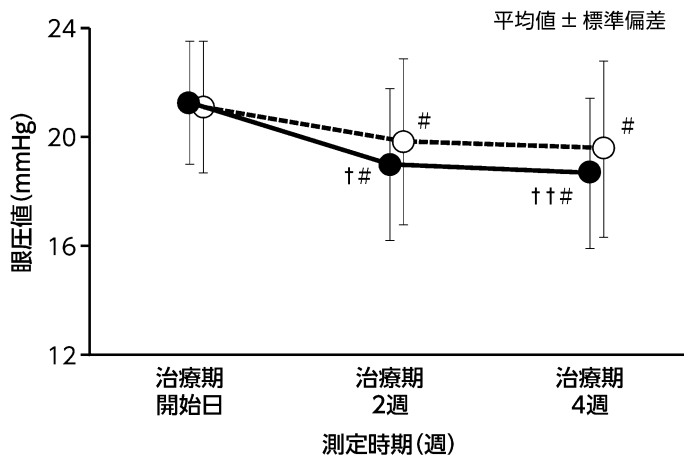
治療期眼圧値（有効性評価対象眼）（FAS）

| 測定時期 | 測定ポイント | アイラミド配合懸濁性点眼液群 | 0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液群 | p 値* |
|-------------|-------------------|----------------|--------------------|--------|
| 治療期 開始日 | 0時間値 | 21.2±2.3 (173) | 21.1±2.4 (177) | 0.5826 |
| | 2時間値 | 19.9±2.1 (173) | 19.8±2.1 (177) | 0.9004 |
| | 0時間値と2時間 値の平均値 | 20.5±2.1 (173) | 20.5±2.2 (177) | 0.7194 |
| 治療期 投与2週 | 0時間値 | 19.0±2.8 (171) | 19.8±3.1 (173) | 0.0082 |
| | 2時間値 | 17.1±2.8 (171) | 17.8±2.9 (173) | 0.0165 |
| | 0時間値と2時間 値の平均値 | 18.0±2.6 (171) | 18.8±2.9 (173) | 0.0081 |
| 治療期 投与4週 | 0時間値 | 18.6±2.8 (172) | 19.5±3.2 (173) | 0.0045 |
| | 2時間値 | 16.9±2.9 (172) | 17.5±2.9 (173) | 0.0841 |
| | 0時間値と2時間 値の平均値 | 17.8±2.7 (172) | 18.5±2.9 (173) | 0.0159 |

単位：mmHg ()：例数 平均値±標準偏差
*：t検定、アイラミド配合懸濁性点眼液群と0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液群との比較

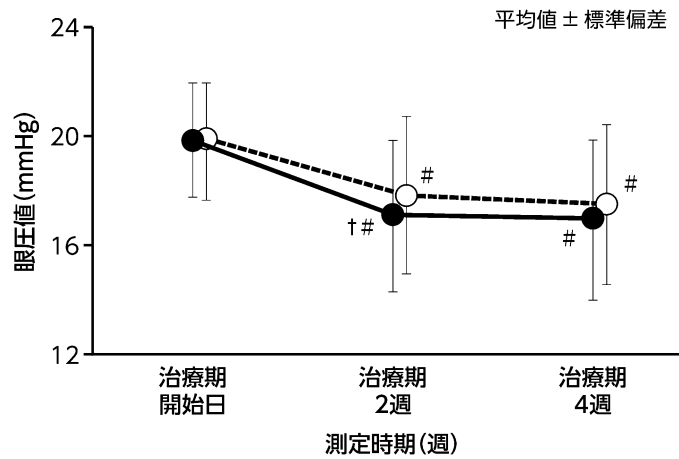
また、治療期開始日との比較では、治療期投与2週及び4週の全ての測定ポイントにおいて、いずれの投与群も統計学的に有意な差を認めた（p<0.0001、対応のあるt検定）。

治療期眼圧値（0時間値）（有効性評価対象眼）（FAS）



●— アイラミド配合懸濁性点眼液群
 ○- - 0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液群
 †：p=0.0082、††：p=0.0045、
 t検定、0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液群との比較
 #：p<0.0001、対応のあるt検定、治療期開始日との比較

治療期眼圧値（2時間値）（有効性評価対象眼）（FAS）



●— アイラミド配合懸濁性点眼液群
 ○- - 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群
 † : p=0.0165、
 t検定、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群との比較
 # : p<0.0001、対応のあるt検定、治療期開始日との比較

・ 治療期投与2週及び4週における眼圧変化値

アイラミド配合懸濁性点眼液群は0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群に対し、治療期投与2週及び4週の全ての測定ポイントにおいて統計学的に有意な差を認めた (p<0.05、t検定)。

治療期眼圧変化値（有効性評価対象眼）（FAS）

| 測定時期 | 測定ポイント | アイラミド配合懸濁性点眼液群 | 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群 | p値* |
|---------|---------------|----------------|--------------------|---------|
| 治療期投与2週 | 0時間値 | -2.2±1.9 (171) | -1.3±1.9 (173) | <0.0001 |
| | 2時間値 | -2.7±1.9 (171) | -2.0±2.1 (173) | 0.0008 |
| | 0時間値と2時間値の平均値 | -2.5±1.6 (171) | -1.6±1.8 (173) | <0.0001 |
| 治療期投与4週 | 0時間値 | -2.6±2.0 (172) | -1.6±2.0 (173) | <0.0001 |
| | 2時間値 | -2.9±2.0 (172) | -2.4±2.1 (173) | 0.0162 |
| | 0時間値と2時間値の平均値 | -2.7±1.8 (172) | -2.0±1.8 (173) | <0.0001 |

単位：mmHg ()：例数 平均値±標準偏差

*：t検定、アイラミド配合懸濁性点眼液群と0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群との比較

・治療期投与2週及び4週における眼圧変化率

アイラミド配合懸濁性点眼液群は0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群に対し、治療期投与2週及び4週の全ての測定ポイントにおいて統計学的に有意な差を認めた (p<0.05、t検定)。

治療期眼圧変化率（有効性評価対象眼）（FAS）

| 測定時期 | 測定ポイント | アイラミド配合懸濁性点眼液群 | 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群 | p値* |
|---------|---------------|------------------|--------------------|---------|
| 治療期投与2週 | 0時間値 | -10.5±8.8 (171) | -6.1±9.3 (173) | <0.0001 |
| | 2時間値 | -14.0±9.9 (171) | -10.2±10.4 (173) | 0.0007 |
| | 0時間値と2時間値の平均値 | -12.2±8.1 (171) | -8.2±8.9 (173) | <0.0001 |
| 治療期投与4週 | 0時間値 | -12.2±9.4 (172) | -7.6±9.9 (173) | <0.0001 |
| | 2時間値 | -14.8±10.3 (172) | -12.1±10.5 (173) | 0.0153 |
| | 0時間値と2時間値の平均値 | -13.5±8.7 (172) | -9.8±9.0 (173) | 0.0001 |

単位：mmHg (): 例数

平均値±標準偏差

*：t検定、アイラミド配合懸濁性点眼液群と0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群との比較

■ 安全性

副作用は、アイラミド配合懸濁性点眼液群で安全性評価対象症例178例中23例(12.9%)、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群では177例中2例(1.1%)に発現した。

主な副作用は、アイラミド配合懸濁性点眼液群で霧視12例(6.7%)、眼刺激5例(2.8%)、味覚異常4例(2.2%)、結膜充血2例(1.1%)、眼の異常感2例(1.1%)、結膜炎2例(1.1%)、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群で結膜充血1例(0.6%)、アレルギー性結膜炎1例(0.6%)であった。

本試験において、治験薬点眼の中止を必要とした副作用は、アイラミド配合懸濁性点眼液群で1例(0.6%)1件(結膜炎)に認められた。

②原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症を対象とした1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液対照比較試験（国内第Ⅲ相試験：3-03）⁴⁾

i) 対象

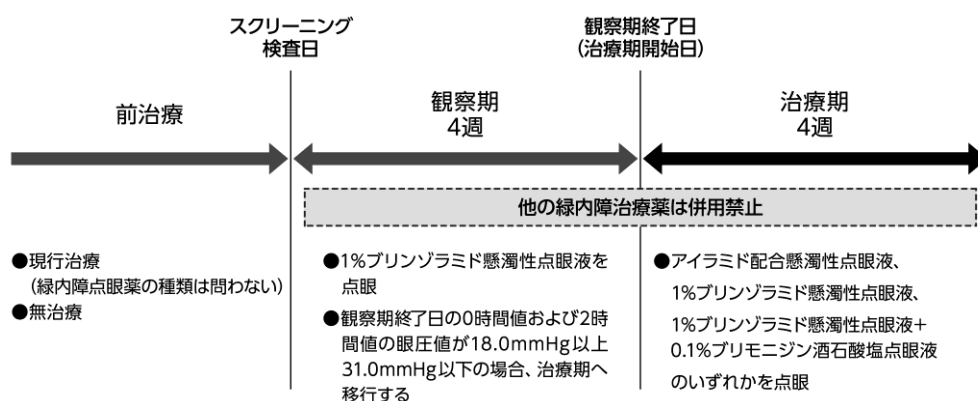
同意取得時（スクリーニング時）に満20歳以上で両眼の眼圧値が31.0mmHg以下の原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者

観察期：483例、治療期：423例

ii) 試験デザイン

多施設共同無作為化単遮蔽（評価者遮蔽）並行群間比較試験

試験デザインの概要



iii) 試験方法

観察期：1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液を両眼に1回1滴、1日2回〔朝及び夜（9:00±1時間及び21:00±1時間）〕、4週間点眼〔観察期開始日の夜から観察期終了日（治療期開始日）の朝まで〕した。

観察期終了日（治療期開始日）に下記を確認した場合、治療期に移行した。

- ・有効性評価対象眼*¹の0時間値及び2時間値の眼圧値が18.0mmHg以上31.0mmHg以下
- ・有効性評価対象眼の0時間値及び2時間値の眼圧値の差が3.0mmHg以内
- ・両眼とも眼圧値が31.0mmHg以下
- ・両眼とも観察期の1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液の点眼遵守率が75%以上

*1 選択基準を満たし、除外基準に抵触せず、かつ観察期終了日（治療期開始日）に測定した0時間値の眼圧値が高い方の眼を対象とし、治療期投与4週（又は中止脱落時）まで同じ眼で評価した。左右の眼圧値が同じ場合は、右眼を採用した。

治療期：アイラミド配合懸濁性点眼液、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液、0.1%ブ
リモニジン酒石酸塩点眼液及び1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液のいずれ
かを両眼に1回1滴、1日2回〔朝及び夜（9:00±1時間及び21:00±1時
間）〕、観察期終了日（治療期開始日）の夜から点眼を開始し、4週間点眼（治
療期終了日の朝まで）し、有効性（眼圧下降効果*²）及び安全性を評価した。
治験薬を2剤点眼する場合は、治験薬の点眼順序は問わないが、1剤目と2
剤目の点眼間隔を10分以上15分以内とした。治験薬以外の点眼薬を併用
する場合は治験薬を最後に点眼し、点眼間隔を10分以上とした。

* 2 眼圧測定は、観察期終了日（治療期開始日）、治療期投与2週及び4週（治療期
終了日）の下記各3時点で行った。7時間値は原則実施した。

0時間値：朝の点眼前かつ9:00±1時間

2時間値：朝の治験薬点眼後2時間±30分以内^aかつ12:30まで

7時間値：朝の治験薬点眼後7時間±1時間以内^aかつ18:00まで

a：治療期投与2週及び4週の併用群においては、1剤目の治験薬点眼後からの
時間とした。

iv) 評価項目

■ 有効性

主要評価項目：治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値（2時間値）

副次評価項目：主要評価項目を除く、治療期投与2週及び4週における治療期開
始日からの眼圧変化値、眼圧値、眼圧変化率

■ 安全性：有害事象の程度及び発現頻度 等

v) 解析計画

FAS（Full Analysis Set）を主要な有効性解析対象集団とした。

主要評価項目：t検定によりアイラミド配合懸濁性点眼液群及び1%ブリンゾラミ
ド懸濁性点眼液群の2群間で比較した（優越性の検証）。治療期投与
4週における治療期開始日からの眼圧変化値（2時間値）の要約統
計量を投与群ごとに示し、治療期投与4週における治療期開始日か
らの眼圧変化値（2時間値）についての差とその95%信頼区間、p値
を求めた。なお、治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧
変化値（2時間値）の欠測値に対してLOCF（Last Observation
Carried Forward）によりデータを補完した。

副次評価項目：t検定によりアイラミド配合懸濁性点眼液群及び1%ブリンゾラミ
ド懸濁性点眼液群の2群間で比較した。眼圧値については、治療期
開始日と治療期投与2週及び4週を対応のあるt検定により比較
した。

- <注意>・アイラミド配合懸濁性点眼液の承認された〔効能又は効果〕は、「次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症」である。
- ・1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液の承認された〔効能・効果〕は、「次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症」である。

vi) 試験結果

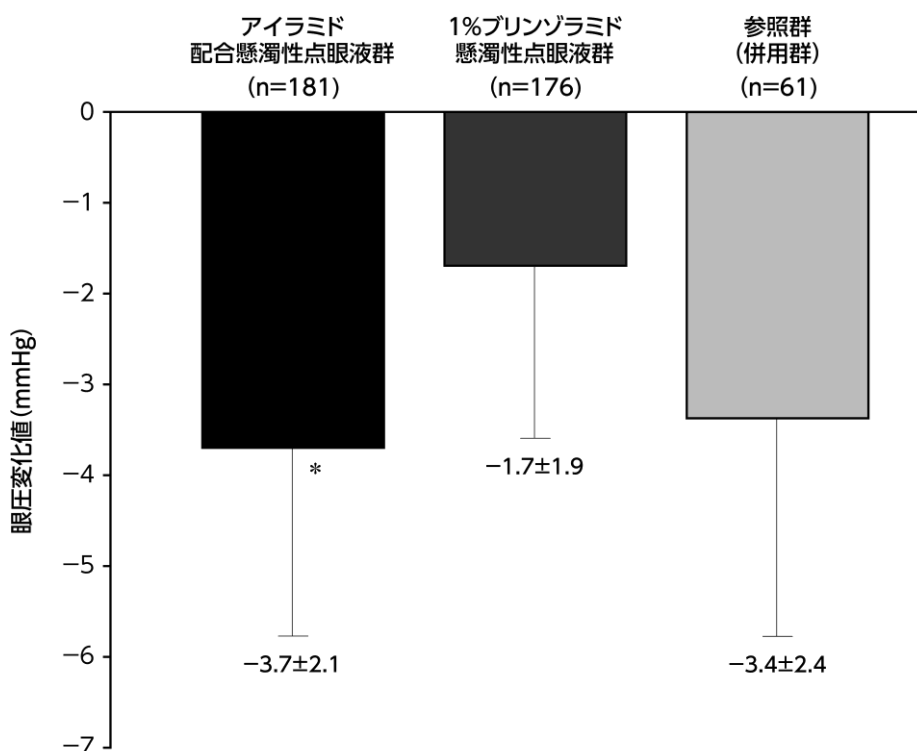
■ 有効性

(1) 主要評価項目

- ・治療期投与4週の眼圧変化値（2時間値）

治療期開始日の眼圧値（2時間値、平均値±標準偏差）は、アイラミド配合懸濁性点眼液群 20.1±2.0mmHg、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群 20.0±1.9mmHg であった。治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値（2時間値）(LOCF)は、アイラミド配合懸濁性点眼液群 -3.7±2.1mmHg、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群 -1.7±1.9mmHg であり、アイラミド配合懸濁性点眼液群の1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群に対する統計学的に有意な差が認められ（点推定値：-2.0mmHg、95%両側信頼区間：-2.4~-1.5mmHg、 $p < 0.0001$ 、t検定）、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群に対するアイラミド配合懸濁性点眼液群の優越性が検証された。

- ・治療期投与4週の眼圧変化値（2時間値）（有効性評価対象眼）（FAS）



* : $p < 0.0001$ 、t検定、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群との比較

平均値±標準偏差

(2) 副次評価項目

・治療期投与2週及び4週における眼圧値

アイラミド配合懸濁性点眼液群は1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群に対し、治療期投与2週及び4週の全ての測定ポイントにおいて、統計学的に有意な差を認めた ($p < 0.01$ 、t 検定)。

治療期眼圧値 (有効性評価対象眼) (FAS)

| 測定時期 | 測定ポイント | アイラミド配合懸濁性点眼液群 | 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群 | 参照群 (併用群) | p 値* |
|------------|-------------------|------------------|------------------|-----------------|----------|
| 治療期開始日 | 0 時間値 | 20.7 ± 2.0 (181) | 20.6 ± 1.9 (176) | 20.5 ± 2.0 (61) | 0.4836 |
| | 2 時間値 | 20.1 ± 2.0 (181) | 20.0 ± 1.9 (176) | 19.8 ± 1.8 (61) | 0.6547 |
| | 0 時間値と 2 時間値の 平均値 | 20.4 ± 1.9 (181) | 20.3 ± 1.9 (176) | 20.2 ± 1.8 (61) | 0.5482 |
| 治療期 投与 2 週 | 0 時間値 | 18.5 ± 2.5 (180) | 19.3 ± 2.4 (174) | 18.2 ± 2.4 (60) | 0.0008 |
| | 2 時間値 | 16.5 ± 2.4 (180) | 18.5 ± 2.4 (174) | 16.7 ± 2.6 (60) | < 0.0001 |
| | 0 時間値と 2 時間値の 平均値 | 17.5 ± 2.3 (180) | 18.9 ± 2.3 (174) | 17.4 ± 2.3 (60) | < 0.0001 |
| 治療期 投与 4 週 | 0 時間値 | 18.2 ± 2.8 (180) | 19.0 ± 2.7 (173) | 18.1 ± 2.1 (59) | 0.0056 |
| | 2 時間値 | 16.4 ± 2.5 (180) | 18.3 ± 2.6 (173) | 16.5 ± 2.7 (59) | < 0.0001 |
| | 0 時間値と 2 時間値の 平均値 | 17.3 ± 2.5 (180) | 18.7 ± 2.6 (173) | 17.3 ± 2.2 (59) | < 0.0001 |

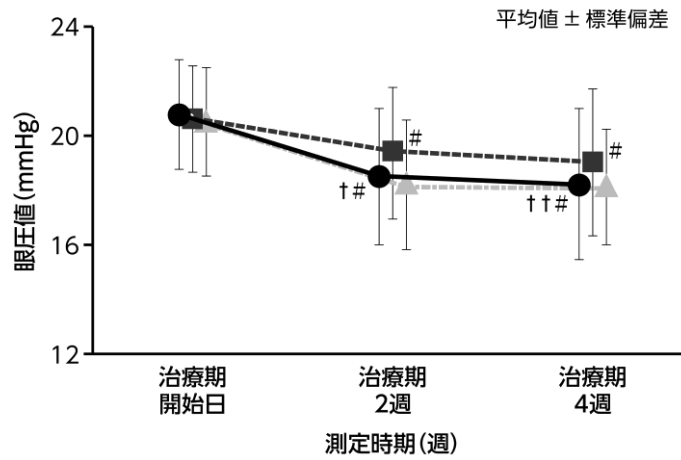
単位: mmHg (): 例数 平均値 ± 標準偏差

*: t 検定、アイラミド配合懸濁性点眼液群と1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群との比較

また、治療期開始日との比較では、治療期投与2週及び4週の全ての測定ポイントにおいてアイラミド配合懸濁性点眼液群、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群とも統計学的に有意な差を認めた ($p < 0.0001$ 、対応のある t 検定)。

治療期眼圧値（0時間値）（有効性評価対象眼）（FAS）

参照群と当該薬との比較を示したものではありません

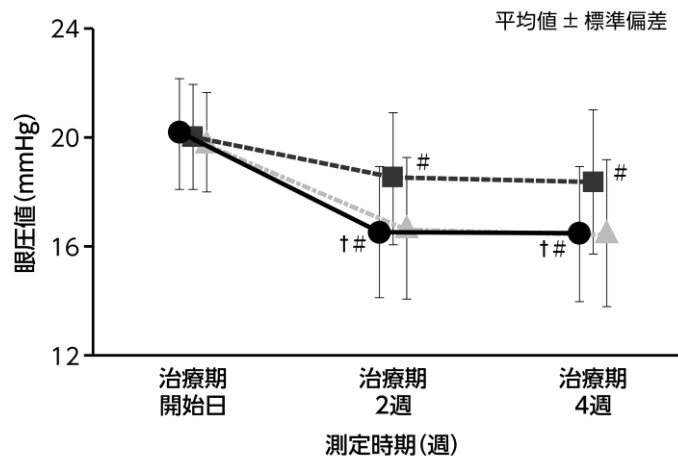


- アイラミド配合懸濁性点眼液群
- 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群
- ▲ 参照群 (併用群)

t: p=0.0008, ††: p=0.0056, t検定、
 アイラミド配合懸濁性点眼液群と1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群との比較
 #: p<0.0001, 対応のあるt検定、治療期開始日との比較

治療期眼圧値（2時間値）（有効性評価対象眼）（FAS）

参照群と当該薬との比較を示したものではありません



- アイラミド配合懸濁性点眼液群
- 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群
- ▲ 参照群 (併用群)

t: p<0.0001, t検定、
 アイラミド配合懸濁性点眼液群と1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群との比較
 #: p<0.0001, 対応のあるt検定、治療期開始日との比較

・治療期投与2週及び4週における眼圧変化値

アイラミド配合懸濁性点眼液群は1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群に対し、治療期投与2週及び4週のすべての測定ポイントにおいて統計学的に有意な差を認めた (p<0.0001、t 検定)。

治療期眼圧変化値 (有効性評価対象眼) (FAS)

| 測定時期 | 測定ポイント | アイラミド配合懸濁性点眼液群 | 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群 | 参照群 (併用群) | p 値* |
|---------|---------------|----------------|------------------|--------------|---------|
| 治療期投与2週 | 0時間値 | -2.3±2.0(180) | -1.2±1.9(174) | -2.3±2.1(60) | <0.0001 |
| | 2時間値 | -3.6±2.2(180) | -1.5±1.6(174) | -3.2±2.1(60) | <0.0001 |
| | 0時間値と2時間値の平均値 | -2.9±1.8(180) | -1.4±1.5(174) | -2.7±1.9(60) | <0.0001 |
| 治療期投与4週 | 0時間値 | -2.5±2.1(180) | -1.6±2.0(173) | -2.4±1.9(59) | <0.0001 |
| | 2時間値 | -3.7±2.1(180) | -1.7±1.9(173) | -3.4±2.4(59) | <0.0001 |
| | 0時間値と2時間値の平均値 | -3.1±1.9(180) | -1.6±1.7(173) | -2.9±1.9(59) | <0.0001 |

単位: mmHg (): 例数 平均値±標準偏差
*: t 検定、アイラミド配合懸濁性点眼液群と1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群との比較

・治療期投与2週及び4週における眼圧変化率

アイラミド配合懸濁性点眼液群は1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群に対し、治療期投与2週及び4週のすべての測定ポイントにおいて統計学的に有意な差を認めた (p<0.0001、t 検定)。

治療期眼圧変化率 (有効性評価対象眼) (FAS)

| 測定時期 | 測定ポイント | アイラミド配合懸濁性点眼液群 | 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群 | 参照群 (併用群) | p 値* |
|---------|---------------|-----------------|------------------|----------------|---------|
| 治療期投与2週 | 0時間値 | -10.9±9.7(180) | -5.9±9.2(174) | -10.9±9.9(60) | <0.0001 |
| | 2時間値 | -17.7±10.3(180) | -7.7±7.8(174) | -15.9±10.2(60) | <0.0001 |
| | 0時間値と2時間値の平均値 | -14.3±8.7(180) | -6.9±7.3(174) | -13.4±8.9(60) | <0.0001 |
| 治療期投与4週 | 0時間値 | -12.3±10.2(180) | -7.7±9.7(173) | -11.6±8.4(59) | <0.0001 |
| | 2時間値 | -18.1±10.3(180) | -8.5±9.3(173) | -17.1±11.6(59) | <0.0001 |
| | 0時間値と2時間値の平均値 | -15.2±9.2(180) | -8.2±8.5(173) | -14.4±8.8(59) | <0.0001 |

単位: % (): 例数 平均値±標準偏差
*: t 検定、アイラミド配合懸濁性点眼液群と1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群との比較

■ 安全性

副作用は、アイラミド配合懸濁性点眼液群で安全性評価対象症例 182 例中 16 例 (8.8%)、1% ブリンゾラミド懸濁性点眼液群では 177 例中 18 例 (10.2%)、併用群では 64 例中 7 例 (10.9%) に発現した。

主な副作用は、アイラミド配合懸濁性点眼液群で霧視 6 例 (3.3%)、点状角膜炎 5 例 (2.7%)、1% ブリンゾラミド懸濁性点眼液群で霧視 11 例 (6.2%)、点状角膜炎 4 例 (2.3%)、味覚異常 3 例 (1.7%)、併用群で眼刺激 2 例 (3.1%) であった。

本試験において、治験薬点眼の中止を必要とした副作用は、併用群で 2 例 (3.1%) 2 件 (霧視、眼瞼紅斑各 1 件) に認められた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

<参考>

「アイファガン点眼液 0.1%使用成績調査に関するまとめ」

| | |
|-------|--|
| 調査の目的 | 製造販売後の使用実態下におけるアイファガン点眼液 0.1% (以下、本剤) の安全性、有効性の確認及び問題点の検出 |
| 調査症例数 | 調査症例数 4,666 例* *本剤の添付文書に記載された【効能又は効果】または【用法及び用量】に該当しない症例を含む |
| 調査期間 | 調査期間：2012年12月1日～2017年12月31日 |
| 評価項目 | 安全性：副作用発現状況 他 有効性：有効性評価 他 |
| 調査結果 | <p>安全性：</p> <p>本調査の副作用発現症例率は、15.43% (720/4,666 例) であり、製造販売後の使用実態下において、承認時迄の臨床試験と比較して副作用発現症例率が上昇する等の問題は認められなかった (承認時迄の副作用発現症例率 27.48% (122/444 例))。</p> <p>本調査で認められた副作用 845 件のうち、重篤な副作用は 11 例 12 件 (「眼圧上昇」4 件、「視野欠損」2 件、「脳血栓症」「糖尿病」「糖尿病網膜症」「大腿骨骨折」「上腕骨骨折」及び「糖尿病性腎症」各 1 件) 認められたが、本剤との因果関係が明確に示された事象はなかった。</p> <p>10 例以上の発現を認めた主な副作用は眼局所においては「アレルギー性結膜炎」「結膜充血」「眼瞼炎」「結膜炎」「点状角膜炎」「霧視」「眼の異常感」「眼圧上昇」「眼乾燥」「眼そう痒症」「眼痛」及び「アレルギー性眼瞼炎」であり、全身においては、「浮動性めまい」及び「傾眠」であった。</p> <p>有効性：</p> <p>有効性評価対象症例 3,432 例における有効性評価は、有効 2,707 例、不変 647 例、悪化 78 例であった。また、眼圧推移評価対象症例 (全例：4,603 例、長期観察可能症例：2,625 例) の眼圧推移を検討したところ、いずれの症例群についても投与開始以降の全ての観察時点において、投与開始時と比較し有意な眼圧下降が認められた ($p < 0.0001$、t 検定)。</p> |

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブリモニジン酒石酸塩：アプラクロニジン、クロニジン

布林ゾラミド：アセタゾラミド、ドルゾラミド塩酸塩等

「注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。」

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ブリモニジン酒石酸塩

ブリモニジンは、アドレナリン α_2 受容体に作用し、房水産生の抑制及びびぶどう膜強膜流出路を介した房水流出の促進により眼圧を下降させると考えられている。⁵⁾

1) 受容体に対する作用 (*in vitro*)⁶⁾

受容体結合実験において、ブリモニジンは α_1 受容体よりも α_2 受容体が高い選択性を示し、そのサブタイプの中でも α_{2A} 受容体に対する親和性が高かった。

また、各種 α 受容体関連標本を用いた検討において、ブリモニジンは α_2 受容体に対する高い選択性を有することが示された。

2) 房水動態に及ぼす影響

<ウサギ>⁷⁾

ウサギの片眼に0.3%ブリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼した試験（フルオロフォトメトリー法）では、点眼1時間後に点眼前に比べて最大43.9%の有意な房水産生の抑制が認められた（ $p < 0.05$ 、対応のあるt検定）。

<海外データ>⁸⁾

高眼圧症患者の片眼に0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を点眼した試験（フルオロフォトメトリー法）において、房水産生の抑制及びびぶどう膜強膜流出路からの房水流出の促進が認められた。

ブリンゾラミド

作用部位：眼毛様体

作用機序：ブリンゾラミドは毛様体突起部のⅡ型炭酸脱水酵素を特異的に阻害して

HCO_3^- の生成を抑制し、それに伴い Na^+ 及び水の後房への輸送を抑えることで、房水産生を抑制して眼圧下降作用を示すと考えられている。^{9)、10)}

1) 房水動態に及ぼす影響

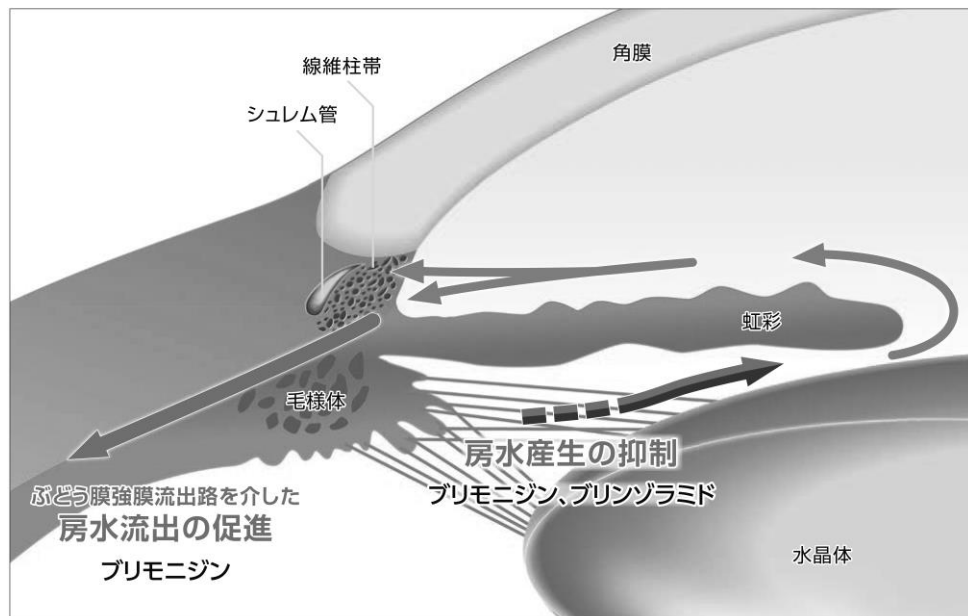
<有色ウサギ、サル>¹¹⁾

有色ウサギ及びカニクイザルを用いたレーザー誘発高眼圧モデルにおいて、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液の点眼投与によって房水産生が抑制されたことが示されている。一方で、ブリンゾラミドは房水流出には影響を及ぼさなかったことから、ブリンゾラミドの眼圧下降作用は房水産生の抑制によるものと考えられている。

<海外データ>¹²⁾

健康成人の片眼に1%ブリンゾラミド懸濁液を点眼した試験（フルオロフォトメトリー法）において、房水産生の抑制が認められた。

<注意>・本剤のブリモニジン酒石酸塩濃度は0.1%である。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

眼圧下降作用（ウサギ、サル）

ブリモニジン酒石酸塩¹³⁾

ウサギに0.000015～0.15%ブリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼投与した結果、濃度依存的な眼圧下降作用が認められた。

ブリンゾラミド¹⁴⁾

カニクイザルを用いたレーザー誘発高眼圧モデルにおいて、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液の点眼投与によって有意な眼圧下降作用が認められた（ $p=0.01$ 、対応のあるt検定）。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

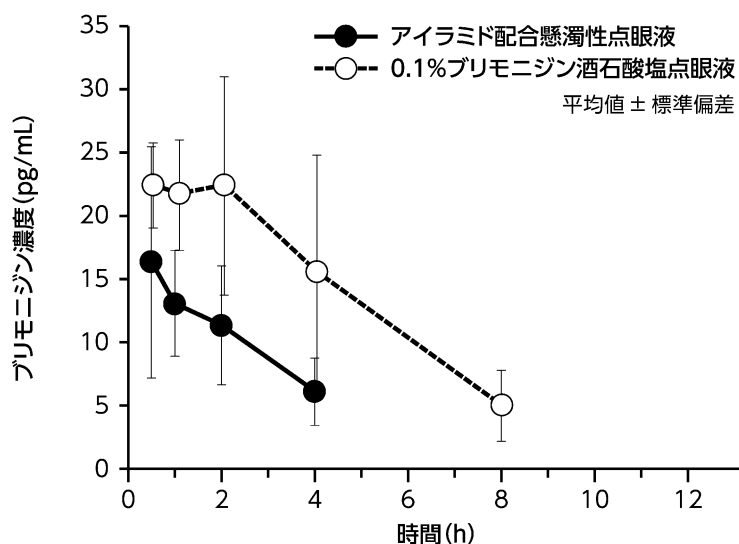
該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度²⁾

健康成人（各6例）に本剤、0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液又は1%プリンゾラミド懸濁性点眼液をそれぞれ両眼に1滴ずつ単回点眼したときの血漿中プリモニジン濃度及び血液中プリンゾラミド濃度は以下のとおりであった。

<注意>・アイラミド配合懸濁性点眼液の承認された用法及び用量は「1回1滴、1日2回点眼する。」である。

血漿中プリモニジン濃度の推移



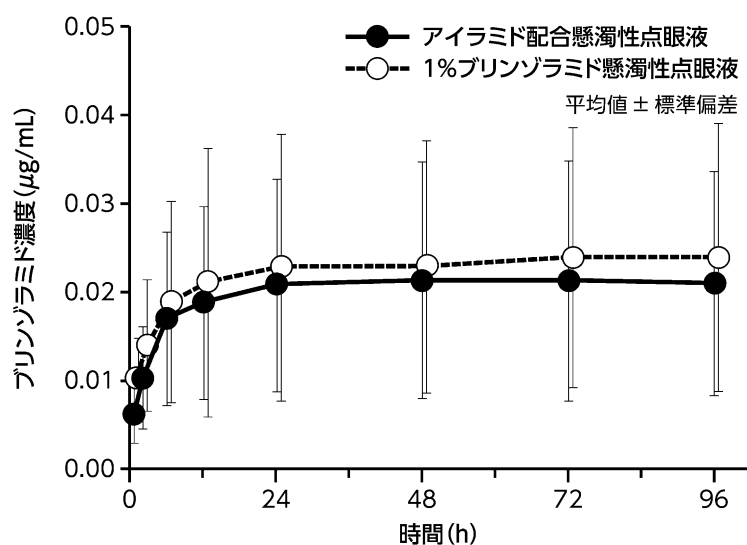
血漿中プリモニジンの薬物動態パラメータ

| 投与群 | T _{max} (h) | C _{max} (pg/mL) | T _{1/2} (h) | AUC _{0-t} (pg・h/mL) | AUC _{0-∞} (pg・h/mL) |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| アイラミド配合点眼液 (n=6) | 0.5 | 17.0±8.7 | 2.0±0.1 | 45.3±27.0 | 60.4±31.6 |
| 0.1%プリモニジン酒石酸塩 点眼液 (n=6) | 0.5 | 24.9±7.2 | 2.7±1.2 | 125±55 | 139±56 |

T_{max}：中央値、その他は平均値±標準偏差

T_{max}：最高濃度到達時間、C_{max}：最高濃度、T_{1/2}：消失半減期、AUC_{0-t}：時間0から最終測定可能時間t時間までの薬物濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞}：時間0から最終測定可能時間∞時間までの薬物濃度-時間曲線下面積

血液中ブリンゾラミド濃度の推移



血液中ブリンゾラミドの薬物動態パラメータ

| 投与群 | T_{max} (h) | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) |
|--------------------------|------------------|-----------------------------------|--|
| アイラミド配合点眼液 (n=6) | 48 | 0.0219 ± 0.0134 | 1.93 ± 1.18 |
| 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液 (n=6) | 84 | 0.0241 ± 0.0149 | 2.14 ± 1.36 |

T_{max} : 中央値、その他は平均値 ± 標準偏差

T_{max} : 最高濃度到達時間、 C_{max} : 最高濃度、 AUC_{0-t} : 時間 0 から最終測定可能時間 t 時間までの薬物濃度 - 時間曲線下面積

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

該当資料なし

5. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

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。ブリンゾラミドでは、動物実験（ラット：経口投与）で胎盤を通過することが報告されている。

（解説）国内で実施した臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は対象から除外されており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。なお、使用上の注意の記載に際しては、動物実験よりヒト点眼でも胎児毒性は認められないと推定されたことから、「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」とした。

(3) 乳汁への移行性

<参考：ラット>

プリモニジン酒石酸塩は、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている¹⁵⁾。また、布林ゾラミドは、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている。

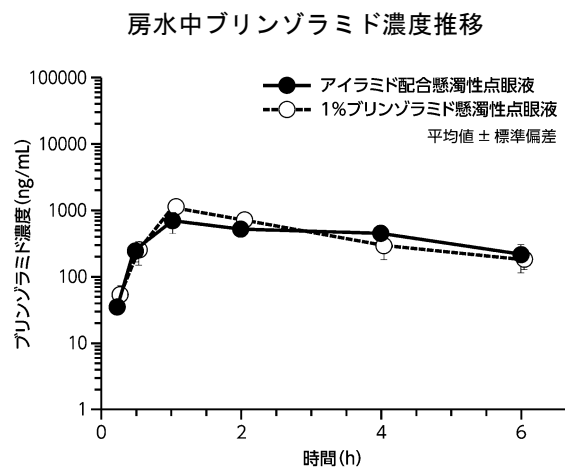
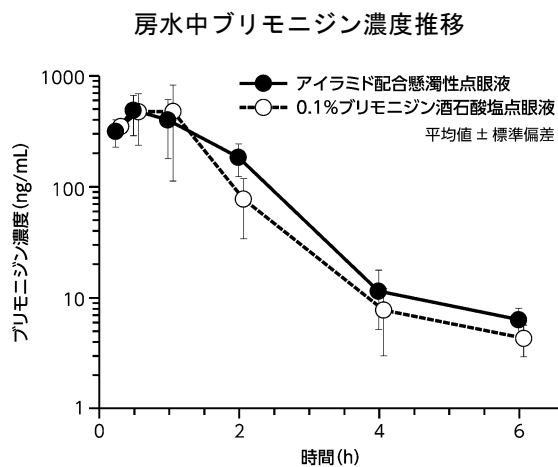
(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

房水中への移行性（ウサギ）¹⁶⁾

有色ウサギの片眼に本剤、0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液又は1%布林ゾラミド懸濁性点眼液を30 μ L単回点眼したときの房水中プリモニジン及び布林ゾラミド濃度は以下のとおりであった。



房水中プリモニジンの薬物動態パラメータ

| 投与群 | T _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | AUC ₀₋₆ (ng・h/mL) |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| アイラミド配合懸濁性点眼液 (n=4) | 0.50 | 481±189 | 862±101 |
| 0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液 (n=4) | 1.0 | 472±359 | 748±145 |

房水中布林ゾラミドの薬物動態パラメータ

| 投与群 | T _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | AUC ₀₋₆ (ng・h/mL) |
|----------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| アイラミド配合懸濁性点眼液 (n=4) | 1.0 | 671±232 | 2400±190 |
| 1%布林ゾラミド懸濁性点眼液 (n=4) | 1.0 | 1100±310 | 2630±190 |

T_{max}：平均値、C_{max}：平均値±標準偏差、AUC₀₋₆：平均値±標準誤差、T_{max}：最高濃度到達時間、C_{max}：最高濃度、AUC₀₋₆：時間0から最終測定可能時間6時間までの薬物濃度－時間曲線下面積

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

ブリモニジン酒石酸塩：ブリモニジンの主要な代謝経路は哺乳動物の肝アルデヒドオキシダーゼによる酸化であると考えられる¹⁷⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ブリモニジン酒石酸塩：前項（1）参照

ブリンゾラミド：該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当しない

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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
- 2.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児 [9.7.2参照]
- 2.3 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1参照]

(解説)

- 2.1 本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があるため、投与を避ける必要があるため記載した。

本剤の成分：

| | |
|------|---|
| 有効成分 | ブリモニジン酒石酸塩 布林ゾラミド |
| 添加剤 | チロキサポール、濃グリセリン、ホウ酸、カルボキシビニルポリマー、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH調節剤 |

- 2.2 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。海外のブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書では、新生児及び乳幼児（2歳未満）は投与禁忌となっていることから記載した。
- 2.3 ブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。布林ゾラミド及びその代謝物は、主に腎より排泄されるため、排泄遅延により副作用があらわれるおそれがあるので設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項（P.12）参照

(解説) 効能又は効果に関連する注意については、本邦の緑内障診療ガイドライン¹⁾では、配合点眼液の位置づけ及び意義について、それぞれ「薬物治療は眼圧下降点眼薬の単剤（単薬）療法から開始し、有効性が確認されない場合には他剤に変更し、有効性が十分でない場合には多剤併用（配合点眼薬を含む）を行う。」及び「原則として配合点眼薬は多剤併用時のアドヒアランス向上が主目的であり、第一選択薬ではない。」と述べている。したがって本剤も原則、単剤治療を優先すべきと考えられることから、「単剤での治療を優先すること」を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 全身的に吸収される可能性があり、 α_2 -作動剤又はスルホンアミド系薬剤の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。
- 8.2 眠気、めまい、霧視等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合は注意させること。

(解説)

- 8.1 ブリモニジン酒石酸塩点眼液及びプリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。点眼液は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることから、本剤においても全身投与時と同様の副作用が発現する可能性があるため記載した。
- 8.2 ブリモニジン酒石酸塩点眼液及びプリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩の点眼後に傾眠、回転性めまい、浮動性めまい、霧視等が発現しており、これらの症状が生じた場合、危険を伴う作業による事故を誘引する可能性がある。また、本剤の配合成分であるプリンゾラミド懸濁性点眼液の点眼後に、一過性の霧視の発現が認められており、本剤を点眼した後は症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転を行う場合には注意する必要がある。以上のことから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳血管障害、起立性低血圧のある患者

血圧低下により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 心血管系疾患のある患者

血圧及び脈拍数の変動により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 角膜障害（角膜内皮細胞の減少等）のある患者

安全性は確立していない。角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。

9.1.4 急性閉塞隅角緑内障の患者

薬物治療以外に手術療法などを考慮すること。

(解説)

- 9.1.1 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩の投与により「血圧低下」が起こる可能性があり、脳血管障害及び起立性低血圧のある患者の症状が悪化するおそれがあるため記載した。
- 9.1.2 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩点眼液投与による「血圧及び脈拍数の変動」に関する副作用（徐脈、頻脈、低血圧、高血圧）が認められており、心血管系疾患が悪化するおそれがあるため記載した。
- 9.1.3 プリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。ヒトの角膜内皮細胞には炭酸脱水酵素のアイソザイムI型とII型が存在し、これらのアイソザイムは角膜の水分の流入調節をしているが、炭酸脱水酵素の阻害により、角膜のポンプ機能が低下し、角膜の含水量が増加する。このことから角膜障害（特に角膜内皮細胞の減少等）の患者へプリンゾラミドを配合した本剤を投与した場合、角膜浮腫の発現が増加する可能性があるため記載した。
- 9.1.4 プリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。急性閉塞隅角緑内障は治療時期が遅れると視神経障害をきたすため、早急な眼圧低下が必要であり、薬物治療以外に手術療法などを考慮すべきであることから記載した。

(2) 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。ブリンゾラミド及びその代謝物は、主に腎より排泄されるため、排泄遅延により副作用があらわれるおそれがある。[2.3参照]

(解説)

9.2.1 ブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。ブリンゾラミド及びその代謝物は、主に腎より排泄されるため、排泄遅延により副作用があらわれるおそれがあるので設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説) ブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊 婦

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。ブリンゾラミドでは、動物実験（ラット：経口投与）で胎盤を通過することが報告されている。

(解説)

9.5 プリモニジン酒石酸塩点眼液及びブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。承認時までに実施された国内臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は試験の対象から除外しており、安全性は十分に検討されていないために記載した。ブリンゾラミドの動物実験（ラット：経口投与）で胎盤を通過することが報告されている。（「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照）

(6) 授乳婦

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。ブリモニジン酒石酸塩は、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている¹⁵⁾。また、プリンゾラミドは、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている。

(解説)

9.6 ブリモニジン酒石酸塩点眼液及びプリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。承認時まで実施された国内臨床試験では、授乳中の女性は試験の対象から除外しており、安全性は十分に検討されていないため記載した。また、ブリモニジン酒石酸塩及びプリンゾラミドの動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている。（「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

- 9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児には投与しないこと。外国での市販後において、ブリモニジン酒石酸塩点眼液を投与した乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。[2.2参照]
- 9.7.3 外国での臨床試験において、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合、2～7歳の幼児及び小児に高頻度（25～83%）で傾眠が認められている¹⁹⁾。

(解説)

- 9.7.1 ブリモニジン酒石酸塩点眼液及びプリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。国内で実施した臨床試験では、小児等は対象から除外しており、安全性は十分に検討されていないため記載した。
- 9.7.2 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。海外のブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書では、新生児及び乳幼児（2歳未満）は投与禁忌であることから記載した。また、海外のブリモニジン酒石酸塩点眼液の市販後において、乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告があるため記載した。
- 9.7.3 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。海外のブリモニジン酒石酸塩点眼液の臨床試験において、2～7歳の幼児及び小児に0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与したところ、傾眠が高頻度（25～83%）に認められたとの報告があることから記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説) 一般的に高齢者は生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあるため記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 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 |
| 降圧剤 | 降圧作用を増強する可能性がある。 | 相加的に降圧作用が増強されると考えられる。 |
| 中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 オピオイド系鎮痛剤 鎮静剤 麻酔剤 等 アルコール | 鎮静作用を増強する可能性がある。 | 相加的に鎮静作用が増強されると考えられる。 |
| モノアミン酸化酵素阻害剤 | 血圧変動に影響する可能性がある。 | ノルアドレナリンの代謝及び再取り込みに影響すると考えられる。 |

(解説)・ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|------------------------------|---|--|
| 炭酸脱水酵素阻害剤（全身投与） アセタゾラミド 等 | 炭酸脱水酵素阻害剤の全身的な作用に対して相加的な作用を示す可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止すること。 | 作用が相加的にあらわれる可能性がある。 |
| アスピリン（大量投与） | ブリンゾラミドとアスピリンの双方又は一方の薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止すること。 | 炭酸脱水酵素阻害剤の血漿蛋白結合と腎からの排泄を抑制し、炭酸脱水酵素阻害剤は血液のpHを低下させ、サリチル酸の血漿から組織への移行を高める可能性がある。 |

(解説)・ブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | | |
|--------------|------|-----------|--|--|
| | 5%以上 | 1～5%未満 | 0.1～1%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 | | | | 接触皮膚炎、丘疹、発疹、紅斑、蕁麻疹 |
| 眼 | 霧視 | 眼刺激、点状角膜炎 | アレルギー性結膜炎 ^{注)} 、眼の異常感、眼の異物感、眼乾燥、眼脂、眼瞼炎、結膜炎、結膜充血、結膜浮腫、硝子体浮遊物 | 眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、眼瞼障害、アレルギー性眼瞼炎 ^{注)} 、眼瞼辺縁痂皮、マイボーム腺梗塞、結膜濾胞、結膜蒼白、結膜出血、角結膜炎、乾性角結膜炎、角膜炎、角膜上皮障害(角膜びらん等)、角膜浮腫、角膜混濁、麦粒腫、虹彩炎、白内障、硝子体剝離、眼そう痒症、不快感、眼痛、灼熱感、羞明、眼精疲労、流涙増加、視覚障害、視野欠損、視力低下、複視、縮瞳、べとつき感 |
| 循環器 | | | | 低血圧、高血圧、動悸、頻脈、徐脈 |
| 呼吸器 | | | | 鼻刺激感、鼻乾燥、鼻炎、鼻出血、副鼻腔炎、咳嗽、呼吸困難、気管支炎、咽頭炎 |
| 精神神経系 | | | | 浮動性めまい、回転性めまい、耳鳴、頭痛、失神、うつ病、傾眠、不眠症 |
| 消化器 | | 味覚異常 | | 口内乾燥、口渇、悪心、胃腸障害、下痢、消化不良、嘔気 |
| 感染症 | | | | インフルエンザ症候群、感冒、呼吸器感染 |
| その他 | | | 視野検査異常 | 脱毛、皮膚炎、胸部痛、腎疼痛、疣贅、貧血、無力症、疲労、気分不良、緊張亢進、感覚鈍麻、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加、高コレステロール血症、赤血球数の減少 |

注) プリモニジン酒石酸塩の長期投与において、アレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

(解説) 国内で実施した臨床試験360例中に発現した副作用に基づいて設定した。なお、頻度不明については、プリモニジン酒石酸塩点眼液及びプリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書の副作用を記載した。

副作用発現状況一覧表

| | | | |
|-------------|-----------|--------|-------|
| 安全性評価対象症例数 | | 360例 | |
| 副作用発現症例数 | | 39例 | |
| 副作用発現頻度 (%) | | 10.83% | |
| 副作用の種類 | | 発現例数 | |
| 眼 | 霧視 | 18 | 5.00% |
| | 点状角膜炎 | 8 | 2.22% |
| | 眼刺激 | 6 | 1.67% |
| | 結膜充血 | 3 | 0.83% |
| | 眼脂 | 2 | 0.56% |
| | 結膜炎 | 2 | 0.56% |
| | 眼の異常感 | 2 | 0.56% |
| | 結膜浮腫 | 1 | 0.28% |
| | 硝子体浮遊物 | 1 | 0.28% |
| | アレルギー性結膜炎 | 1 | 0.28% |
| | 眼の異物感 | 1 | 0.28% |
| | 眼乾燥 | 1 | 0.28% |
| | 眼瞼炎 | 1 | 0.28% |
| 消化器 | 味覚異常 | 5 | 1.39% |
| その他 | 視野検査異常 | 1 | 0.28% |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

- ・ 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。
- ・ 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10分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・ 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することがあるので、コンタクトレンズを装着している場合は点眼前にレンズを外し、点眼15分以上経過後に再装着すること。

(解説)

- ・ 懸濁性点眼液の使用時における一般的な注意事項を記載した。本剤は懸濁性点眼液であり、保存中に容器内有効成分が沈殿する可能性があるため、使用時にはキャップを閉じたままよく振ってから使用していただくために記載した。
- ・ 本剤の容器の先端が直接目に触れることにより、薬液が二次汚染されることがある。二次汚染を防ぐため、容器の先端が直接目に触れないよう患者へ指導していただくために記載した。
- ・ 点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉眼及び涙嚢部を圧迫することにより、全身への吸収を抑制して治療効果を高め、また全身性の副作用を防ぐために記載した。
- ・ 他の点眼剤との点眼間隔が短い場合、先に使用した点眼液の吸収が不十分となり効果が現れにくくなる。また、先に使用した点眼液と後に使用した点眼液が配合変化を生じる可能性があるため、少なくとも10分以上の間隔をあけてから点眼するよう患者へ指導していただくために記載した。
- ・ ソフトコンタクトレンズを装着したまま点眼すると、点眼剤に含まれているベンザルコニウム塩化物がソフトコンタクトレンズ内に吸着されることがある。ソフトコンタクトレンズを装着したまま本剤を点眼することは避けること。点眼に際しては、コンタクトレンズを外してから点眼し、コンタクトレンズを再度装着する場合には、点眼後15分以上間隔をあけてから点眼するよう患者へ指導していただくために記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項 (P. 28) 参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験²⁰⁾

<ウサギ>

ウサギに本剤を1回50 μ L、1日4回、約3時間間隔で7日間反復点眼投与した試験では、被験物質投与に関連した眼の異常は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アイラミド配合懸濁性点眼液 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：アイラミド配合懸濁性点眼液を使用される患者さまへ

「ⅩⅦ. 備考 その他の関連資料」の項 (P. 52) 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：(配合剤)

アイベータ配合点眼液、アゾルガ配合懸濁性点眼液、コソプト配合点眼液、コソプトミニ配合点眼液、ザラカム配合点眼液、タブコム配合点眼液、デュオトラバ配合点眼液、トラチモ配合点眼液「ニットー」、ドルモロール配合点眼液「センジュ」、ドルモロール配合点眼液「ニットー」、ドルモロール配合点眼液「日点」、ドルモロール配合点眼液「わかもと」、ドルモロール配合点眼液「TS」、ミケルナ配合点眼液、ラタチモ配合点眼液「センジュ」、ラタチモ配合点眼液「ニッテン」、ラタチモ配合点眼液「ニットー」、ラタチモ配合点眼液「TS」等 (単剤)

炭酸脱水酵素阻害薬

エイゾプト懸濁性点眼液1%、トルソプト点眼液0.5%・1%

アドレナリン α_2 受容体作動薬

アイファガン点眼液0.1% 等

7. 国際誕生年月日

2020年3月25日

日本

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2020年3月25日

承認番号：30200AMX00436000

薬価基準収載年月日：2020年5月20日

販売開始年月日：2020年6月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6年（2020年3月25日～2026年3月24日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT（13桁）番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-------------------|-----------------------|---------------------|---|----------------------|
| アイラミド配合 懸濁性点眼液 | 1319825Q1025 | 1319825Q1025 | 1279511010101（5mL×5） 1279511010102（5mL×10） | 622795101 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会. 緑内障診療ガイドライン第4版: 日本眼科学会雑誌, 2018; 122: 5-53
- 2) 社内資料: 国内第Ⅰ相試験 (承認年月日: 2020年3月25日、CTD2.7.6.1)
- 3) 社内資料: 国内第Ⅲ相比較試験 (承認年月日: 2020年3月25日、CTD2.7.6.2)
相原 一 他: あたらしい眼科, 2020; 37: 1289-1298
- 4) 社内資料: 国内第Ⅲ相比較試験 (承認年月日: 2020年3月25日、CTD2.7.6.3)
相原 一 他: あたらしい眼科, 2020; 37: 1299-1308
- 5) Burke J, et al.: Surv Ophthalmol, 1996; 41 (S-1): S9-S18 (PMID: 8970245)
- 6) 社内資料: ブリモニジン酒石酸塩の各種アドレナリン受容体に対する作用 (承認年月日: 2020年3月25日、CTD2.4.2.1)
- 7) 社内資料: ブリモニジン酒石酸塩溶液のウサギ房水産生に及ぼす影響 (承認年月日: 2012年1月18日、アイファガン点眼液0.1% CTD2.6.2.2)
- 8) Toris CB, et al.: Arch Ophthalmol, 1995; 113: 1514-1517 (PMID: 7487618)
- 9) 中島正之: あたらしい眼科, 1993; 10: 959-964
- 10) Iester M: Clin Ophthalmol, 2008; 2: 517-523
- 11) Toris CB, et al.: J Ocul Pharmacol Ther, 2003; 19: 397-404 (PMID: 14583132)
- 12) Ingram CJ, et al.: Am J Ophthalmol, 1999; 128: 292-296
- 13) 社内資料: ブリモニジン酒石酸塩溶液の正常眼圧ウサギにおける用量反応性 (承認年月日: 2012年1月18日、アイファガン点眼液0.1% CTD2.6.2.2)
- 14) Toris CB, et al.: J Ocul Pharmacol Ther, 2003; 19: 397-404 (PMID: 14583132)
- 15) 社内資料: ブリモニジン酒石酸塩の排泄 (承認年月日: 2012年1月18日、アイファガン点眼液0.1% CTD2.6.4.6)
- 16) 社内資料: ウサギに 0.1%ブリモニジン酒石酸塩/1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼液及び各単剤を単回点眼投与後の眼組織移行の比較 (承認年月日: 2020年3月25日、CTD2.6.4.3)
- 17) 社内資料: ウサギ肝画分及びキサンチンオキシダーゼによるブリモニジン酒石酸塩の代謝 (承認年月日: 2012年1月18日、アイファガン点眼液0.1% CTD2.6.4.5)
- 18) 眼科診療プラクティス、32. 眼疾患診療ガイドライン、東京. 文光堂. 1997; 556-557
- 19) 社内資料: 0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の海外第Ⅲ相試験 (承認年月日: 2012年1月18日、アイファガン点眼液0.1% CTD2.7.6.27)
- 20) 社内資料: 0.1%ブリモニジン酒石酸塩/1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼液の局所刺激性試験 (承認年月日: 2020年3月25日、CTD2.6.6.7)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

（参考）

海外では、ブリモニジン酒石酸塩の濃度及び添加物は異なるが、本邦と同じ有効成分を配合した SIMBRINZA[®]（1%ブリンゾラミド/0.2%ブリモニジン酒石酸塩配合懸濁性点眼剤、米国 AlconReserch, Ltd.）が 2013 年 4 月に米国で初めて承認された。

米国での効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

効果・効果

SIMBRINZA[®]（1%ブリンゾラミド/0.2%ブリモニジン酒石酸塩）は炭酸脱水酵素阻害薬とアドレナリン α_2 受容体作動薬の配合点眼液であり、開放隅角緑内障患者又は高眼圧症患者的の眼圧上昇の下降を適応とする。

用法・用量

推奨用量は SIMBRINZA[®]は使用前によく振り、1 滴 1 日 3 回、罹患眼に点眼する。SIMBRINZA[®]は眼圧を下げるための他の点眼剤と併用することができ、複数の点眼剤を併用する場合には、5 分間の間隔をあけて点眼すること。

国内における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。
国内の承認内容の範囲内で本剤を使用すること。

効能又は効果

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症

効能又は効果に関連する注意

単剤での治療を優先すること。

用法及び用量

1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書記載内容及びオーストラリアの分類とは異なる。

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。ブリンゾラミドでは、動物実験（ラット：経口投与）で胎盤を通過することが報告されている。

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。ブリモニジン酒石酸塩は、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている¹⁵⁾。また、ブリンゾラミドは、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている。

米国の添付文書を以下に示す。

米国の添付文書（2021年5月）[SIMBRINZA®]

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C: Developmental toxicity studies with brinzolamide in rabbits at oral doses of 1, 3, and 6 mg/kg/day (20, 60, and 120 times the recommended human ophthalmic dose) produced maternal toxicity at 6 mg/kg/day and a significant increase in the number of fetal variations, such as accessory skull bones, which was only slightly higher than the historic value at 1 and 6 mg/kg. In rats, statistically decreased body weights of fetuses from dams receiving oral doses of 18 mg/kg/day (180 times the recommended human ophthalmic dose) during gestation were proportional to the reduced maternal weight gain, with no statistically significant effects on organ or tissue development. Increases in unossified sternebrae, reduced ossification of the skull, and unossified hyoid that occurred at 6 and 18 mg/kg were not statistically significant. Notreatment-related malformations were seen. Following oral administration of C¹⁴-brinzolamide to pregnant rats, radioactivity was found to cross the placenta and was present in the fetal tissues and blood.

Developmental toxicity studies performed in rats with oral doses of 0.66 mg brimonidine base/kg revealed no evidence of harm to the fetus. Dosing at this level resulted in a plasma drug concentration approximately 100 times higher than that seen in humans at the recommended human ophthalmic dose. In animal studies, brimonidine crossed the placenta and entered into the fetal circulation to a limited extent.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. SIMBRINZA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

オーストラリアの分類：

An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3 [SIMBRINZA® Eye Drops 2022年3月]

参考：分類の概要

オーストラリアの分類

Category B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

<小児等への投与に関する情報>

国内における添付文書の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

- | |
|--|
| <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児には投与しないこと。外国での市販後において、ブリモニジン酒石酸塩点眼液を投与した乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。[2.2 参照]</p> <p>9.7.3 外国での臨床試験において、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合、2～7歳の幼児及び小児に高頻度（25～83%）で傾眠が認められている¹⁹⁾。</p> |
|--|

米国の添付文書を以下に示す。

- | |
|---|
| <p>米国の添付文書（2021年5月）[SIMBRINZA®]</p> <p>4 CONTRAINDICATIONS</p> <p>4.1 Hypersensitivity</p> <p>SIMBRINZA is contraindicated in patients who are hypersensitive to any component of this product.</p> <p>4.2 Neonates and Infants (under the age of 2 years)</p> <p>SIMBRINZA is contraindicated in neonates and infants (under the age of 2 years) [see Use in Specific Populations (8.4)].</p> |
|---|

XII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

患者向け資料（点眼方法）：「アイラミド配合懸濁性点眼液を使用される患者さまへ」

使用にあたっての注意

- ◆ 点眼によって、かすむ・目が赤くなる・しみる・かゆい・痛いなどの症状があらわれることがあります。このような症状に気づいたら、すぐに医師または薬剤師にご相談ください。
- ◆ この薬は、自己判断で使用を中止したり、使用量を加減したりすると病気が悪化することがあります。医師の指示どおりに使用し続けることが重要です。
- ◆ この薬を使っている間は、眠気、めまい、目のかすみなどが起こることがありますので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作には十分注意してください。
- ◆ その他、点眼後に異常を感じた際には、すぐに医師または薬剤師にご相談ください。

千寿製薬株式会社 大塚製薬株式会社

2020年4月作成
03317/057-567 8102003002/110631/SC

アイラミド® 配合懸濁性点眼液を 使用される患者さまへ



この点眼液は、緑内障・高眼圧症を治療するお薬です。
2つの薬を主成分として配合しています。

α-作動薬
(プリモニジン)

+


炭酸脱水酵素阻害薬
(アリンラミド)

点眼方法

- 1 点眼前には石けんで手をきれいに洗いましょう。
- 2 この点眼液はキャップを閉じたまま、よく振ってからお使いください。
- 3 容器の先をさわらないでください。
- 4 原則として仰向けになり、指で下まぶたを軽く引き、容器の先が、目やまぶた、まつ毛に触れないように、1滴点眼してください。
液が容器の中に逆流して点眼液の中に細菌などが入ることがあります。これを防ぐため容器の先端を目から離してください。
- 5 点眼後は、目を1～5分間静かに閉じ目がしらを軽く押さえてください。
- 6 目の縁や皮膚についた余分な点眼液は、ティッシュペーパーなどですくひにふき取ってください。


上手に1滴点眼するコツ

持ち方



点眼容器は、平らな面をはさむように3本の指で、軽く持ちましょう。

1滴点眼の方法



はさんだ指で容器を軽く押すと、1滴点眼できます。

注意事項

点眼時の注意

- この点眼液は1回1滴、1日2回の点眼です。
- 2回続けて点眼はしないでください。
- 他の点眼液も使用している場合には、10分以上の間隔をあけてから点眼してください。
- コンタクトレンズを使用している場合にはレンズを外してから点眼し、15分以上経過してからレンズをつけてください。

保管上の注意

- キャップはしっかりと閉めてください。
- 室温で保管してください。
- 高温や直射日光を避けてください。
- 外出時に携帯してかまいません。

