

アイファガン点眼液 0.1%

CTD 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

千寿製薬株式会社

1.8 添付文書（案）

2011 年〇月作成（新様式第 1 版）

日本標準商品分類番号 871319

貯 法：室温保存

使用期限：製造後 3 年（使用期限内であっても、開栓後は速やかに使用すること。）

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	年 月

アドレナリン α_2 受容体作動薬
緑内障・高眼圧症治療剤
処方せん医薬品^注
アイファガン®点眼液 0.1%
AIPHAGAN® OPTHALMIC SOLUTION 0.1%
ブリモニジン酒石酸塩点眼液

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【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) 低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児（「小児等への投与」の項参照）

【組成・性状】

成分・含量 (1mL 中)	ブリモニジン酒石酸塩 1mg
添加物	塩化マグネシウム、ホウ酸、ホウ砂、カルメロースナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩酸、水酸化ナトリウム
剤形	水性点眼剤
色	微黄緑～黄緑色澄明
pH	6.7～7.5
浸透圧比	生理食塩液に対する比：約 1
その他	無菌製剤

【効能・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

効能・効果に関連する使用上の注意

プロスタグランジン関連薬や β 遮断薬等の他の緑内障治療で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること（【臨床成績】の項参照）。

【用法・用量】

通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

【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) 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。〕
(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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 全身的に吸収されるため、アドレナリン α_2 受容体作動薬の全身投与時と同様の副作用(眠気、めまい、徐脈、低血圧等)があらわれることがあるので留意すること。
(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。

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
降圧剤	降圧作用を増強する可能性がある。	本剤による交感神経抑制作用により、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。	本剤による交感神経抑制作用により、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。

4. 副作用

承認時の臨床試験での総症例 444 例中、副作用は 122 例（27.48%）に認められた。主な副作用は結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）38 例（8.56%）、点状角膜炎 30 例（6.76%）、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）20 例（4.50%）、結膜充血 17 例（3.83%）、眼そう痒症 10 例（2.25%）、眼の異常感 5 例（1.13%）、接触性皮膚炎 4 例（0.90%）であった（承認時）。

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。

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	0.1～5%未満
過敏症	発疹、紅斑		接触性皮膚炎、丘疹
眼	眼瞼障害、麦粒腫、角膜炎、角膜びらん、虹彩炎、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物、視野欠損、視力低下、縮瞳、灼熱感、羞明	点状角膜炎、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む） ^{注2)}	眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む） ^{注2)} 、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、マイボーム腺梗塞、結膜充血、結膜浮腫、結膜濾胞、結膜蒼白、結膜出血、乾性角結膜炎、眼脂、眼そう痒症、眼刺激、眼痛、眼の異常感、眼の異物感、霧視、視覚障害、眼精疲労、眼乾燥、流涙増加
循環器	徐脈、頻脈、低血圧、高血圧		
呼吸器	咳嗽、呼吸困難、気管支炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥		鼻刺激感
精神神経系	不眠症、うつ病、失神		浮動性めまい、回転性めまい、頭痛、耳鳴、傾眠

1.8 添付文書（案）

消化器	胃腸障害、悪心、 味覚異常		口内乾燥、口渇
感染症	インフルエンザ 症候群、感冒、 呼吸器感染		
その他	無力症、疲労、 高コレステロー ル血症		疣贅、貧血、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

注1)海外(濃度 0.1%～0.2%)で認められた副作用のため頻度不明。

注2)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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

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) 授乳婦

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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。]

6. 小児等への投与

(1)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（国内における使用経験がない）。

(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、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。]

(3)外国での臨床試験において、0.2%プ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。

7. 適用上の注意

(1)投与経路：点眼用にのみ使用すること。

(2)投与時：

患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

1)点眼に際して、患者は原則として仰向けの状態になり、患眼を開瞼し結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。

2)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。

3)他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。

【薬物動態】

血漿中濃度¹⁾

日本人健康成人男子に0.15%又は0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液²⁾(各6例)を両眼に1回1滴、1日2回7日間反復点眼したとき、7日目の血漿中プリモニジン濃度は0.15%点眼液が点眼後平均1.1時間で最高濃度38.57±11.22pg/mL(平均値±標準偏差)を示し、0.2%点眼液では、0.6時間で最高濃度44.25±14.94pg/mLを示した。血漿中濃度は点眼液の濃度に依存して上昇したが、検出された濃度はわずかであり、最終点眼24時間後には定量限界値(2pg/mL)未満であった。(図1)

注)本剤の承認された濃度は0.1%である。

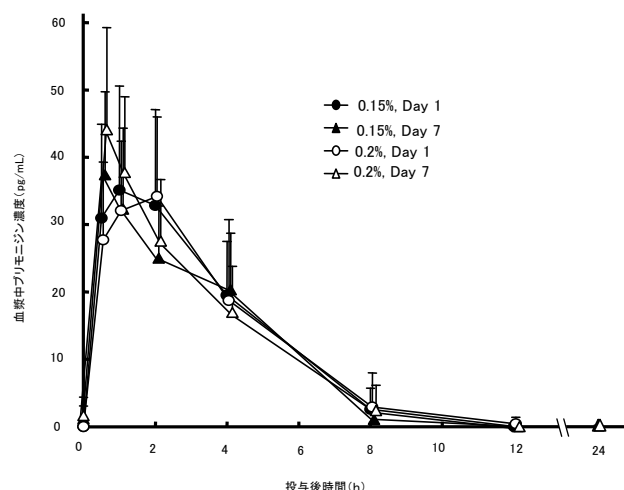


図1 0.15%及び0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日2回7日間反復投与後の血漿中プリモニジン濃度の推移

【参 考】

眼組織内移行(サル)^{2), 3)}

0.5%¹⁴C-プリモニジン酒石酸塩点眼液35μLをサルの両眼に単回点眼したとき、眼組織内放射能の最高濃度は、虹彩、角膜、結膜、強膜、毛様体、網脈絡膜、房水、水晶体、硝子体の順に高かった。また、1日2回2週間反復点眼したとき、最高濃度は虹彩で最も高く、ついで下球結膜、毛様体、網脈絡膜の順であった。虹彩、上強膜、硝子体、毛様体及び網脈絡膜においては、単回点眼時の5～17倍高かった。

【臨床成績】

1. 単剤投与時のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験(国内第Ⅱ相試験)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者85例(本剤群43例、プラセボ群42例)を対象に、本剤又はプラセボを1回1滴、1日2回4週間点眼した試験において、眼圧変化値は表1のとおりであり、主要評価である治療終了時(4週後)の0時間値(朝点眼直前)及び2時間値(朝点眼2時間後)は、いずれも本剤群とプラセボ群の対比較において有意な差が認められた($p < 0.05$, Dunnettの多重比較)。また、副次評価である0時間値と2時間値の平均値も同様の結果を示した⁴⁾。

表1 単剤投与時の眼圧変化値(mmHg)

観察時点	本剤群			プラセボ群		
	0時間値	2時間値	平均	0時間値	2時間値	平均
点眼2週後	-3.1±1.8 (43)	-4.7±2.5 (43)	-3.9±1.9 (43)	-1.5±1.9 (41)	-2.2±2.3 (41)	-1.9±1.8 (41)
点眼4週後	-3.7±2.0 (43)	-5.1±2.5 (43)	-4.4±1.9 (43)	-2.3±2.2 (42)	-2.3±2.4 (42)	-2.3±2.2 (42)

平均値±標準偏差

(): 例数

2. プロスタグランジン関連薬との併用時のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験(国内第Ⅲ相試験)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者266例(本剤群134例、プラセボ群132例)を対象に、本剤又はプラセボを1回1滴、1日2回、プロスタグランジン関連薬と併用して4週間点眼した試験において、眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)は図2のとおりであり、点眼4週後の眼圧変化値は、本剤群とプラセボ群の対比較において有意な差が認められた($p < 0.05$, t検定)⁵⁾。

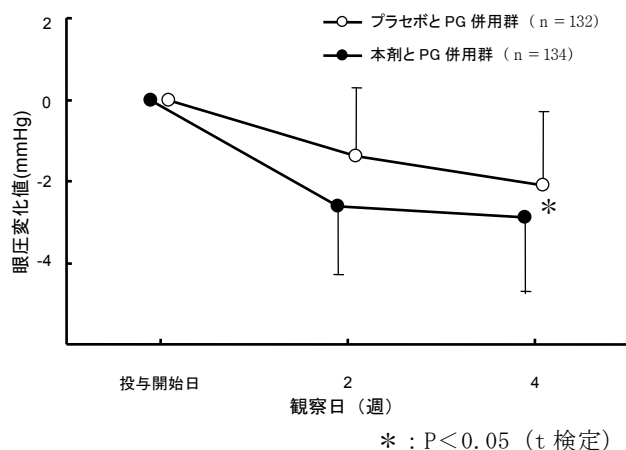


図2 眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)の推移

3. 単剤投与時のチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液対照単盲検並行群間比較試験(国内第Ⅲ相試験)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者196例(本剤群103例、チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液群93例)を対象に、本剤又はチモロールマレイン酸塩0.5%点眼液を1回1滴、1日2回4週間点眼した試験において、眼圧変化値は表2のとおりであり、主要評価である点眼終了時における両群間の差(0時間値と2時間値の平均値、本剤群—チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液群)とその95%信頼区間は0.7 [0.1, 1.3] mmHgで、95%信頼区間の上限値は非劣性限界値($\Delta=1.2$)を上回り、非劣性は検証されなかった⁶⁾。

表2 単剤投与時の眼圧変化値 (mmHg)

観察時点	本剤群			チモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液群		
	0時間値	2時間値	平均	0時間値	2時間値	平均
点眼2週後	-2.7±2.0 (103)	-4.9±2.0 (103)	-3.8±1.7 (103)	-4.3±2.4 (93)	-4.7±2.3 (92)	-4.5±2.1 (92)
点眼4週後	-3.1±2.3 (103)	-4.9±2.0 (103)	-4.0±2.0 (103)	-4.6±2.3 (93)	-4.9±2.3 (93)	-4.7±2.1 (93)
点眼終了時	-3.1±2.3 (103)	-4.9±2.0 (103)	-4.0±2.0 (103)	-4.6±2.3 (93)	-4.9±2.3 (93)	-4.7±2.1 (93)

平均値±標準偏差

(): 例数

4. 国内長期投与試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 128 例〔本剤単剤投与 82 例、プロスタグランジン関連薬併用 46 例〕を対象に、本剤単剤又はプロスタグランジン関連薬と併用して本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回最長 52 週間点眼した試験において、眼圧変化値(0 時間値と 2 時間値の平均値)の推移は、表 3 のとおりであり、52 週間を通して安定した眼圧下降作用を示した⁷⁾。

表3 眼圧変化値(点眼直前と2時間後の平均値)の推移 (mmHg)

	12 週間後	28 週間後	52 週間後
単剤群	-4.7±2.5 (78)	-4.7±2.8 (74)	-4.8±2.7 (62)
PG 併用群*	-3.1±2.1 (45)	-3.3±1.9 (41)	-2.7±1.7 (34)

平均値±標準偏差

(): 例数

※PG 関連薬で治療中の患者に本剤を追加投与した際の本剤による更なる眼圧変化値

5. 心血管系又は呼吸器系への影響を検討したチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液対照単盲検並行群間比較試験(国内臨床薬理試験)

心血管系又は呼吸器系疾患を有さない高齢者 100 例(本剤群 50 例、チモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液群 50 例)を対象に、本剤又はチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回 4 週間点眼した試験において、点眼 4 週後の 1 秒量($FEV_{1.0}$)及び脈拍数は、本剤群及びチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液群のいずれも点眼開始日と比較して有意に低下したが、前後比又は前後差(点眼開始日に対する比又は差)は、本剤群と比較してチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液群で有意に大きかった($p<0.05$, t 検定)。なお、点眼 4 週後の収縮期及び拡張期血圧は、本剤群でのみ点眼開始日と比較して有意に低下した⁸⁾。

【薬効薬理】

1. 眼圧下降作用

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したとき、濃度依存的な眼圧下降効果が認められた⁹⁾。

2. 作用機序

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の促進により眼圧を下降させると考えられている¹⁰⁾。

・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%の有意な房水産生抑制が認められた¹¹⁾。

・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¹²⁾。

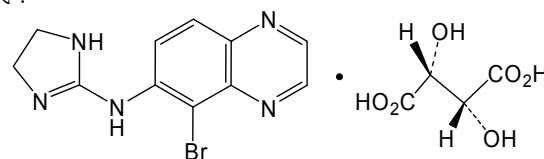
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブリモニジン酒石酸塩

(Brimonidine Tartrate) [JAN]

化学名：5-Bromo-*N*-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)quinoxaline-6-amine mono-(2*R*,3*R*)-tartrate

構造式：



分子式： $C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$

分子量：442.22

性状：ブリモニジン酒石酸塩は白色～淡黄色の粉末である。水にやや溶けやすく、ジメチルホルムアミド及びメタノールに溶けにくく、アセトン、塩化メチレン及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

【包装】

5mL×5、5mL×10

【主要文献】

- 1) 千寿製薬株式会社 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩点眼液の第Ⅰ相臨床試験(7日間点眼試験)
- 2) 千寿製薬株式会社 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩点眼液のサルにおける単回点眼投与後の眼組織内分布試験

1.8 添付文書（案）

- 3) 千寿製薬株式会社 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液のサルにおける反復点眼投与後の眼組織内分布試験
- 4) 千寿製薬株式会社 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液の第Ⅱ相臨床試験（臨床至適濃度探索的試験）
- 5) 千寿製薬株式会社 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液の第Ⅲ相臨床試験（プロスタグランジン関連薬との併用時における比較試験）
- 6) 千寿製薬株式会社 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液の第Ⅲ相臨床試験（チモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液との比較試験）
- 7) 千寿製薬株式会社 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液の第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）
- 8) 千寿製薬株式会社 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液の第Ⅲ相臨床試験（心肺機能への影響を指標としたチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液との比較試験）
- 9) 千寿製薬株式会社 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液の正常眼圧ウサギにおける用量反応性
- 10) Burke, J. et al. : Surv. Ophthalmol., **41** Suppl. 1, S9, 1996.
- 11) 千寿製薬株式会社 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液のウサギ房水産生に及ぼす影響
- 12) Toris, C. B. et al. : Arch. Ophthalmol., **113**, 1514, 1995.

【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。

＜文献請求先・製品情報お問合せ先＞

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室

〒541-0046 大阪府中央区平野町二丁目5番8号

TEL 0120-06-9618 FAX 06-6201-0577

受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日を除く）

製造販売元 千寿製薬株式会社
大阪府中央区平野町二丁目5番8号

販売 武田薬品工業株式会社
大阪府中央区道修町四丁目1番1号

1.8.1 効能・効果及びその設定理由

1.8.1.1 効能・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

効能・効果に関連する使用上の注意

プロスタグランジン関連薬や β 遮断薬等の他の緑内障治療で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること（【臨床成績】の項参照）。

1.8.1.2 効能・効果の設定理由

緑内障治療の目的は、患者の視機能を維持させることである。大規模なランダム化比較試験¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾により緑内障の視野障害と眼圧下降療法の関連性が検討され、眼圧が 1 mmHg 低下すると視神経障害の進行のリスクが約 10% 減少すること、無治療時眼圧からの 20% や 30% の眼圧下降により視神経障害の進行が抑制されること等が明らかとなり、眼圧下降療法が緑内障の視野障害の進行を阻止しうることが証明された。その他近年では、視神経乳頭の血流改善や視神経保護等を目的とした新しい治療も試みられているものの、一定の評価を得るまでには至っていない。

緑内障の治療では眼圧を下降させる薬物療法が欠かせないものの、既存薬にはそれぞれに問題点があり、患者によっては既存薬だけでは十分と言えない。このような背景から、より強力な眼圧下降効果を有する薬剤や新規の作用機序を有する薬剤の開発が望まれている。

ブリモニジン酒石酸塩は、米国アラガン社において開発された眼圧下降薬であり、 α_2 アドレナリン受容体に高い選択性を示し、そのサブタイプの中でも特に α_{2A} アドレナリン受容体に対する選択性が高い薬剤である。

正常眼圧ウサギを用いた薬理試験において、ブリモニジン酒石酸塩は単回点眼により用量依存的な眼圧下降効果を示した。また、反復点眼により、投与期間中安定した眼圧下降効果を示した。更に、非臨床試験において、ブリモニジン酒石酸塩の眼圧下降機序を解明することを目的とし、ウサギを用いて房水動態に及ぼす影響について検討した結果、ブリモニジン酒石酸塩は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排出を促進することが明らかとなった。また、ブリモニジン酒石酸塩が緑内障視神経障害の本態である網膜神経節細胞死を抑制することも、ラット視神経挫滅モデルで示された。一方、ウサギあるいはサルを用いた点眼投与毒性試験において、鎮静、血漿中グルコースの上昇及び縮瞳が認められたが、いずれも一過性の変化であったことから臨床試験開始に際して問題となるものではなかった。以上のように、ブリモニジン酒石酸塩は、新規の作用機序を有する緑内障治療薬となる可能性が示唆された。

第 II 相試験（2-01 試験）において、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象として、0.1%、0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤又はプラセボを 1 日 2 回、4 週間継続点眼した時の眼圧下降効果及び安全性からブリモニジン-Purite 点眼剤の臨床至適濃度を検討した。0.1%及び 0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤の眼圧変化値（0 時間値、2 時間値）は、プラセボと比べて統計学的に有意に大きかったことから、1 日 2 回投与で十分な眼圧下降効果が得られると考えられた。また、0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤と 0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤の眼圧下降効果に違いはみられなかった。治療期の各観察日の眼圧変化値、眼圧変化率、目標眼圧達成率（眼圧値、眼圧変化

率)、ノンレスポンダー率について群間で比較した。その結果、いずれの評価においても 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤、0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤ともにプラセボに比べて統計学的に有意な眼圧下降効果を示し、0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤と 0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤の眼圧下降効果に違いはみられなかった。副作用の発現頻度についても、0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤と 0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤に差はなかった。以上の結果から、ブリモニジン-Purite 点眼剤の臨床至適濃度は 0.1%濃度であると判断した。

第 III 相比較試験 (3-02 試験) において、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象として、0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤を 1 日 2 回、4 週間継続点眼したときの眼圧下降効果及び安全性についてチモロール点眼剤を対照に検討した。投与終了時の眼圧変化値（0 時間と 2 時間の平均値）について、チモロール点眼剤に対するブリモニジン-Purite 点眼剤の非劣性の検証を行った。その結果、ブリモニジン-Purite 点眼剤とチモロール点眼剤の眼圧変化値（0 時間と 2 時間の平均値）の差の 95%信頼区間は 0.1~1.3 で、上限値は非劣性マージン ($\Delta=1.2$) を上回ることから非劣性は検証されなかった。また、投与後の各観察日（2 週間後、4 週間後又は投与終了時）の眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率についてブリモニジン-Purite 点眼剤とチモロール点眼剤の 2 群間で比較した。その結果、0 時間値では、眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率のいずれも、すべての観察日で薬剤群間に統計学的に有意な差が認められたが、2 時間値では眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率のいずれも、すべての観察日で薬剤群間に統計学的に有意な差は認められなかった。更に、7 時間値測定症例においては、0 時間値の眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率は、4 週間後及び投与終了時の眼圧値を除き、薬剤群間で統計学的に有意な差が認められたが、2 時間値及び 7 時間値では眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率のいずれも、すべての観察日で薬剤群間に統計学的に有意な差は認められなかった。以上の結果より、ブリモニジン-Purite 点眼剤は、トラフ時（0 時間）の眼圧下降効果がチモロール点眼剤よりも弱いものの、ピーク時（点眼 2 時間後）及び点眼 7 時間後ではチモロール点眼剤とほぼ同程度の眼圧下降効果を有する薬剤であることが確認できた。

第 III 相比較試験 (3-04 試験) において、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象として、プロスタグランジン関連薬との併用時における、0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤を 1 日 2 回、4 週間継続点眼したときの眼圧下降効果及び安全性についてプラセボを対照に検討した。投与 4 週間後の眼圧変化値（0 時間と 2 時間の平均値）について、プラセボに対するブリモニジン-Purite 点眼剤の優越性の検証を行った。その結果、ブリモニジン-Purite 点眼剤とプラセボの投与 4 週間後の眼圧変化値はそれぞれ -2.9 mmHg、-2.1 mmHg で、統計学的に有意な差を認め ($P=0.0010$)、プラセボに対する 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤の優越性が検証された。また、眼圧値及び眼圧変化率についても 0 時間値と 2 時間値の平均値は、すべての観察日で薬剤群間に統計学的に有意な差が認められた ($P<0.01$)。また、投与後の各観察日（2 週間後、4 週間後）の 0 時間値と 2 時間値について、眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率をブリモニジン-Purite 点眼剤とプラセボの 2 群間で比較した。その結果、0 時間値と 2 時間値それぞれにおけるブリモニジン-Purite 点眼剤とプラセボとの比較では、投与 4 週間後の 0 時間値では薬剤群間に統計学的に有意な差が認められなかったが、その他の観察日、観察時間ではいずれも統計学的に有意な差が認められた。更に、0 時間値、2 時間値及び 7 時間値それぞれにおける、ブリモニジン-Purite 点眼剤とプラセボとの比較では、眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率は投与 2 週間後の 0 時間値を除くすべての観察日、観察時間でいずれも薬剤群間に統計学的に有意な差が認められた。以上の結果より、プラセボに対するブリモニジン-Purite 点眼剤の優越性が検証され、ブリモニジン-Purite 点眼剤はプロスタグ

1.8 添付文書（案）

ランジン関連薬と併用した場合において更なる眼圧下降効果を有することが確認できた。

第 III 相長期投与試験（3-01 試験）において、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象として、0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤を単剤（単剤群）、あるいはプロスタグランジン関連薬と併用（PG 併用群）にて、1 日 2 回、52 週間継続点眼したときの眼圧下降効果を検討した。投与後の各観察日における眼圧変化値（0 時間値と 2 時間値の平均値）は、52 週後まで単剤群で-4.8～-4.7 mmHg、PG 併用群で-3.3～-2.7 mmHg の範囲で推移し、投与開始日と比較してすべての観察日で統計学的に有意な差が認められた。また、投与後の各観察日における眼圧変化値は、単剤群の 0 時間値で-4.5～-4.2 mmHg、2 時間値で-5.4～-4.2 mmHg、PG 併用群の 0 時間値で-2.8～-2.1 mmHg、2 時間値で-3.9～-2.9 mmHg で推移し、投与開始日と比較してすべての観察日、観察時間で統計学的に有意な差が認められた。更に、7 時間値測定症例において、投与後の各観察日における眼圧変化値は、単剤群の 0 時間値で、-4.5～-4.0 mmHg、2 時間値で-5.2～-4.1 mmHg、7 時間値で-4.0～-3.9 mmHg、PG 併用群の 0 時間値で-2.8～-2.1 mmHg、2 時間値で-3.9～-2.9 mmHg、7 時間値で-2.7～-2.0 mmHg で推移し、投与開始日と比較してすべての観察日、観察時間で統計学的に有意な差が認められた。以上のことから、ブリモニジン-Purite 点眼剤の単剤治療、プロスタグランジン関連薬との併用治療はともに、1 日を通して眼圧を良好にコントロールすることが確認できた。また、いずれも 52 週間の長期投与において安定した眼圧下降効果を有し、プロスタグランジン関連薬との併用治療においては本剤による追加効果が確認できた。

以上より、0.1%ブリモニジン酒石酸塩-Purite 点眼剤は新規の作用機序を有し、単剤治療あるいは他の緑内障治療薬との併用治療により良好な眼圧下降効果を有し、全身性の副作用が少ないことから、他の緑内障治療剤が効果不十分又は使用できない緑内障及び高眼圧症患者に対する治療のための新たな選択肢になりえると考え、「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」を効能・効果として承認申請することとした。

なお、本剤の位置付け及び使用方法を明確とするため、「効能・効果に関連する使用上の注意」として「プロスタグランジン関連薬や β 遮断薬等の他の緑内障治療で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること（【臨床成績】の項参照）。」を設定した。

参考文献

- 1) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol. 1998;126(4):487-497.
- 2) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 1998;126(4):498-505.
- 3) The AGIS investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol. 2000;130(4):429-440.
- 4) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al, for the Ocular Hypertension Treatment Study Group. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120(6):701-713, discussion 829-830.

1.8 添付文書（案）

- 5) Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol. 2002;120(10):1268-1279.
- 6) Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol. 2003;121:48-56.

1.8.2 用法・用量及びその設定理由

1.8.2.1 用法・用量

通常、1回1滴、1日2回点眼する。

1.8.2.2 用法・用量の設定理由

1.8.2.2.1 至適濃度の検討

臨床至適濃度は2-01試験の成績をもとに決定した。

2-01試験では、原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者を対象に、0.1%ブリモニジン-Purite点眼剤、0.15%ブリモニジン-Purite点眼剤又はプラセボを無作為に割付け、二重盲検下で1回1滴、1日2回、4週間継続点眼したときの眼圧下降効果及び安全性からブリモニジン-Purite点眼剤の臨床至適濃度を検討した。

各観察日における眼圧変化値を表 1.8.2-1 に、治療期終了時における眼圧変化値に関するDunnettの多重比較の結果を表 1.8.2-2 に示した。

眼圧下降効果については、治療期終了時における投与開始日からの眼圧変化値（0時間値及び2時間値）は、プラセボの0時間値が-2.3 mmHg、2時間値が-2.3 mmHg に対し0.1%ブリモニジン-Purite点眼剤の0時間値は-3.7 mmHg、2時間値は-5.1 mmHg、0.15%ブリモニジン-Purite点眼剤の0時間値は-3.4 mmHg、2時間値は-4.9 mmHg で、0.1%ブリモニジン-Purite点眼剤、0.15%ブリモニジン-Purite点眼剤はともに0時間及び2時間においてプラセボと比較して統計学的に有意な眼圧下降作用を示した（0時間値： $P \leq 0.0230$ 、2時間値： $P < 0.0001$ ）ことから、1日2回投与で十分な眼圧下降効果が得られることが示された。なお、眼圧変化値について0.1%ブリモニジン-Purite点眼剤と0.15%ブリモニジン-Purite点眼剤の間に違いはなかった。

安全性については、有害事象の発現頻度はプラセボで10例（22.7%）11件に対し0.1%ブリモニジン-Purite点眼剤は11例（25.0%）13件、0.15%ブリモニジン-Purite点眼剤は14例（31.1%）21件であった。このうち副作用は、プラセボで2例（4.5%）2件に対し0.1%ブリモニジン-Purite点眼剤は6例（13.6%）7件、0.15%ブリモニジン-Purite点眼剤は6例（13.3%）9件であった。副作用の多くは軽度で、0.1%ブリモニジン-Purite点眼剤に発現した中等度の点状角膜炎も無治療で消失した。死亡例、重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象はなく、また臨床検査及び血圧・脈拍数における異常変動、視力、眼底及び視野の異常もなく、1日2回4週間投与における0.1%ブリモニジン-Purite点眼剤と0.15%ブリモニジン-Purite点眼剤の安全性に問題はないと考えられた。

以上の結果より、ブリモニジン-Purite点眼剤の臨床至適濃度は、0.1%濃度であると判断した。

1.8 添付文書（案）

表 1.8.2-1 2-01 試験における各観察日における眼圧変化値（PPS）

観察時点		0.1%ブリモニジン-P		0.15%ブリモニジン-P		プラセボ	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
投与開始日 (眼圧値)	0 時間	43	22.1±2.1	43	22.4±2.7	42	22.2±2.3
	2 時間	43	21.7±2.5	43	21.8±3.0	42	21.6±2.4
2 週間後	0 時間	43	-3.1±1.8	43	-3.3±2.3	41	-1.5±1.9
	2 時間	43	-4.7±2.5	43	-4.8±2.3	41	-2.2±2.3
4 週間後	0 時間	43	-3.7±2.0	43	-3.4±2.2	42	-2.3±2.2
	2 時間	43	-5.1±2.5	43	-4.9±2.0	42	-2.3±2.4

単位：mmHg

表 1.8.2-2 2-01 試験における眼圧変化値に関する Dunnett の多重比較（PPS）

観察時点		薬剤	差の平均値（最小二乗平均） [ブリモニジン-P-プラセボ]	検定結果
治療期終了時	0 時間	プラセボ vs 0.1%ブリモニジン-P	-1.4	P=0.0055 *
		プラセボ vs 0.15%ブリモニジン-P	-1.2	P=0.0230 *
	2 時間	プラセボ vs 0.1%ブリモニジン-P	-2.9	P<0.0001 *
		プラセボ vs 0.15%ブリモニジン-P	-2.7	P<0.0001 *

単位：mmHg

* : P<0.05

1.8.2.2.2 点眼回数の検討

海外第II相試験の 190342-005 試験（1 日 2 回点眼）及び 190342-004 試験（1 日 3 回点眼）における投与 21 日後及び 28 日後の投与開始日からの眼圧変化値（投与 0 時間、1 時間、2 時間、3 時間、5 時間、7 時間、9 時間、12 時間）を表 1.8.2-3 に、1 日 2 回点眼時と 1 日 3 回点眼時の投与 28 日後の眼圧変化値の日内変動を図 1.8.2-1 に示した。各試験間で 0.1%ブリモニジン-Purite点眼剤、0.2%ブリモニジン-Purite点眼剤のそれぞれについて、点眼回数による眼圧変化値の比較を行い、以下の結果を得た。

0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤、0.2%ブリモニジン-Purite 点眼剤ともに 1 日のうちで薬剤の効果が最も減弱すると考えられる朝のトラフ値である 0 時間値の眼圧変化値においては、1 日 2 回点眼と 1 日 3 回点眼とはほぼ同等であり、1 日 3 回点眼による追加眼圧下降効果は認められなかった。また、0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤、0.2%ブリモニジン-Purite 点眼剤ともに、1 日 2 回点眼と 1 日 3 回点眼の効果に最も差が生じると考えられる 9 時間値及び 12 時間値（1 日 2 回点眼では午後のトラフ、1 日 3 回点眼では午後のピークの時間帯）においては、1 日 2 回点眼と 1 日 3 回点眼との間で効果に差があるものの、1 日 2 回点眼においても投与開始日の眼圧と比べて有意な眼圧下降効果を示していた。

以上のことから、190342-005 試験と 190342-004 試験の比較において 0.1%及び 0.2%ブリモニジン-purite 点眼剤それぞれの 1 日 2 回点眼及び 1 日 3 回点眼の眼圧下降プロファイルはやや異なるものの、2 回点眼でも 1 日を通じて良好な眼圧コントロールを示すことが確認できた。

以上の結果より、ブリモニジン-Purite 点眼剤の至適用法として、1 日 2 回点眼を設定した。

1.8 添付文書（案）

表 1.8.2-3 投与 21 日後及び 28 日後における眼圧変化値の比較（日内変動）

観察時点		0.1%プリモニジン-P		0.2%プリモニジン-P	
		190342-005 試験 1 日 2 回点眼	190342-004 試験 1 日 3 回点眼	190342-005 試験 1 日 2 回点眼	190342-004 試験 1 日 3 回点眼
21 日後	0 時間	-2.57±3.48 (n=29) P<0.001	-2.76±2.18 (n=25) P<0.001	-3.53±3.06 (n=30) P<0.001	-2.68±3.02 (n=25) P<0.001
	1 時間	-4.72±3.84 (n=29) P<0.001	-4.84±2.63 (n=25) P<0.001	-6.93±2.24 (n=30) P<0.001	-4.56±3.52 (n=25) P<0.001
	2 時間	-5.33±2.98 (n=29) P<0.001	-5.02±2.77 (n=25) P<0.001	-6.13±2.55 (n=30) P<0.001	-4.86±2.90 (n=25) P<0.001
	3 時間	-4.22±2.85 (n=29) P<0.001	-3.52±2.26 (n=25) P<0.001	-5.13±2.79 (n=30) P<0.001	-3.66±3.05 (n=25) P<0.001
	5 時間	-2.04±2.99 (n=29) P=0.001	-3.46±2.86 (n=25) P<0.001	-3.53±2.52 (n=30) P<0.001	-3.24±2.44 (n=25) P<0.001
	7 時間	-2.43±3.44 (n=29) P=0.001	-1.76±2.38 (n=25) P=0.001	-2.82±2.34 (n=30) P<0.001	-3.08±3.15 (n=25) P<0.001
	9 時間	-1.97±3.57 (n=29) P=0.006	-3.54±2.20 (n=25) P<0.001	-1.77±2.94 (n=30) P=0.003	-5.54±3.63 (n=25) P<0.001
	12 時間	-2.12±3.56 (n=28) P=0.002	-2.40±2.87 (n=25) P<0.001	-2.60±1.67 (n=30) P<0.001	-4.92±3.29 (n=25) P<0.001
28 日後	0 時間	-3.16±2.99 (n=28) P<0.001	-2.84±2.01 (n=25) P<0.001	-4.48±2.37 (n=30) P<0.001	-3.10±3.27 (n=25) P<0.001
	1 時間	-6.38±2.97 (n=28) P<0.001	-4.58±1.91 (n=25) P<0.001	-6.65±3.04 (n=30) P<0.001	-4.30±3.70 (n=25) P<0.001
	2 時間	-5.30±3.19 (n=28) P<0.001	-4.08±2.32 (n=25) P<0.001	-6.29±2.49 (n=29) P<0.001	-4.26±3.18 (n=25) P<0.001
	3 時間	-4.93±3.66 (n=28) P<0.001	-3.46±1.93 (n=25) P<0.001	-4.93±3.14 (n=30) P<0.001	-3.40±3.10 (n=25) P<0.001
	5 時間	-3.54±2.39 (n=28) P<0.001	-2.28±2.77 (n=25) P<0.001	-3.63±2.37 (n=29) P<0.001	-2.22±2.84 (n=25) P=0.001
	7 時間	-2.54±2.76 (n=28) P<0.001	-1.70±2.87 (n=25) P=0.007	-2.62±2.77 (n=30) P<0.001	-2.22±2.41 (n=25) P<0.001
	9 時間	-1.84±2.90 (n=28) P=0.002	-3.30±2.66 (n=25) P<0.001	-2.48±2.63 (n=30) P<0.001	-4.24±3.43 (n=25) P<0.001
	12 時間	-1.80±2.80 (n=28) P<0.001	-2.90±2.63 (n=25) P<0.001	-2.05±2.50 (n=30) P<0.001	-3.74±3.00 (n=25) P<0.001

平均値 (mmHg) ±標準偏差 (例数)

P 値は投与開始日からの変化値の群内比較の解析結果（対応のある t 検定）を示す。

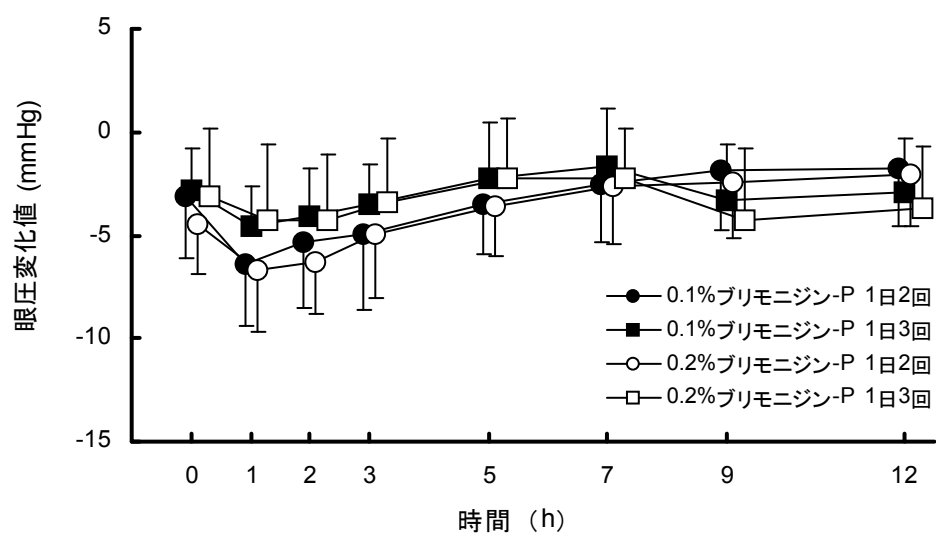


図 1.8.2-1 投与 28 日後における 0.1%及び 0.2%ブリモニジン-Purite 点眼剤の
1 日 2 回及び 1 日 3 回点眼による日内変動（眼圧変化値）の比較
平均値±標準偏差

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定理由

1.8.3.1 使用上の注意（案）

【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)低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児（「小児等への投与」の項参照）

【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)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。〕
 (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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)全身的に吸収されるため、アドレナリン α_2 受容体作動薬の全身投与時と同様の副作用（眠気、めまい、徐脈、低血圧等）があらわれることがあるので留意すること。
 (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。

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
降圧剤	降圧作用を増強する可能性がある。	本剤による交感神経抑制作用により、相加的に降圧作用が増強されることが考えられる。
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	中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。	本剤による交感神経抑制作用により、相加的に鎮静作用が増強されることが考えられる。
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。

4. 副作用

承認時の臨床試験での総症例 444 例中、副作用は 122 例（27.48%）に認められた。主な副作用は結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）38 例（8.56%）、点状角膜炎 30 例（6.76%）、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）20 例（4.50%）、結膜充血 17 例（3.83%）、眼そう痒症 10 例（2.25%）、眼の異常感 5 例（1.13%）、接触性皮膚炎 4 例（0.90%）であった（承認時）。

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。

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	0.1～5%未満
過敏症	発疹、紅斑		接触性皮膚炎、丘疹
眼	眼瞼障害、麦粒腫、角膜炎、角膜びらん、虹彩炎、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物、視野欠損、視力低下、縮瞳、灼熱感、羞明	点状角膜炎、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む） ^{注2)}	眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む） ^{注2)} 、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、マイボーム腺梗塞、結膜充血、結膜浮腫、結膜濾胞、結膜蒼白、結膜出血、乾性角結膜炎、眼脂、眼そう痒症、眼刺激、眼痛、眼の異常感、眼の異物感、霧視、視覚障害、眼精疲労、眼乾燥、流涙増加

1.8 添付文書（案）

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	0.1～5%未満
循環器	徐脈、頻脈、低血圧、高血圧		
呼吸器	咳嗽、呼吸困難、気管支炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、		鼻刺激感
精神神経系	不眠症、うつ病、失神		浮動性めまい、回転性めまい、頭痛、耳鳴、傾眠
胃腸障害	胃腸障害、悪心、味覚異常		口内乾燥、口渇
感染症	インフルエンザ症候群、感冒、呼吸器感染		
その他	無力症、疲労、高コレステロール血症		疣贅、貧血、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

注1)：海外(濃度 0.1%～0.2%)で認められた副作用のため頻度不明。

注2)：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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦

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)授乳婦

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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。]

6. 小児等への投与

(1)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（国内における使用経験がない）。

(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、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。]

(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。

7. 適用上の注意

(1)投与経路：点眼用にのみ使用すること。

(2)投与時：

患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

1)点眼に際して、患者は原則として仰向けの状態になり、患眼を開瞼し結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。

2)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。

3)他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。

1.8.3.2 使用上の注意の設定根拠（案）

禁忌について

(1)について

本剤の成分による過敏症の既往歴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。

(2)について

米国添付文書では、「低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児」は投与禁忌であるため同様に記載した。

使用上の注意について

1. 慎重投与について

(1)について

米国添付文書を参考にして記載した。

(2)について

米国添付文書を参考にして記載した。

2. 重要な基本的注意について

(1)について

本剤が全身移行した場合、アドレナリン α_2 受容体作動薬の全身投与時と同様な副作用が発現する場合があるので記載した。

(2)について

本剤の国内での臨床試験において、傾眠、回転性めまい、浮動性めまい、霧視等が発現しているため、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ため記載した。

3. 相互作用について

米国添付文書を参考にして記載した。

4. 副作用について

本剤の国内での臨床試験 444 例中に発現した副作用に基づいて設定した。また、頻度不明として米国添付文書に記載されている副作用を参考にして記載した。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与について

(1)について

本剤の国内での臨床試験において、妊婦、産婦は対象から除外されており、安全性は確立していないが、効能・効果、用法・用量、剤形等からみて妊婦・産婦等に用いられる可能性があるため記載した。

(2)について

本剤の国内での臨床試験において、授乳中の婦人は対象から除外されており、安全性は確立していないが、効能・効果、用法・用量、剤形等からみて授乳婦に用いられる可能性があり、また、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中へ移行することが報告されているため記載した。

6. 小児等への投与について

(1)について

本剤の国内での臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児は除外されており、安全性は確立していないため記載した。

(2)について

米国添付文書に、「低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児」を禁忌としているため記載した。

(3)について

海外の小児に対する臨床試験結果を参考に記載した。

7. 適用上の注意について

(1)について

本剤は点眼投与の場合にその有効性・安全性が認められており、本剤の点眼以外での方法（点耳、点鼻等）で投与されることを防ぐために記載した。

(2)について

1)について

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り、閉瞼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記載した。

2)について

本剤の容器の先端が直接目に触れ、薬液が二次汚染されることを防ぐために、患者を指導することが必要であることから記載した。

3)について

他の点眼剤と併用する場合、5分間以上の間隔をあげないと薬剤の配合変化や本剤及び他の点眼剤の効果に影響が生じる可能性があるため、これらを防ぐために患者を指導することが必要であることから記載した。