

アゾルガ配合懸濁性点眼液に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は
日本アルコン株式会社に帰属するものであり、当該製品の
適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

日本アルコン株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ブリンゾラミド 1%/チモロール 0.5%配合懸濁性点眼液（以下、本剤）は、炭酸脱水酵素阻害剤（以下、CAI）であるブリンゾラミドと β 受容体遮断薬（以下、 β 遮断薬）であるチモロールマレイン酸塩の配合剤である。

(1) ブリンゾラミド

ブリンゾラミドは、II 型炭酸脱水酵素の働きを特異的に阻害して、 HCO_3^- の生成を抑制することにより、 Na^+ の能動輸送機構を抑制し、その結果房水の産生を抑制して眼圧を下降させると考えられている。ブリンゾラミド懸濁性点眼液 1%（以下、ブリンゾラミド 1%点眼液）はアルコン社によって開発され、米国で 1998 年、EU で 2000 年に承認されて以来、世界 90 ヶ国以上で承認されている。本邦においても 2002 年にブリンゾラミド点眼液が承認されて以来、着実に医療現場での使用実績は増え、現在では本邦で 1999 年に先行して承認された同種のドルゾラミド塩酸塩点眼液と並んで緑内障及び高眼圧症の治療に汎用されている。

表 1.5.1-1 ブリンゾラミド懸濁性点眼液 1%の国内承認内容

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
用法・用量	通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼することができる。

(2) チモロールマレイン酸塩

チモロールマレイン酸塩は、毛様体無色素上皮細胞に存在する β_2 受容体を遮断することによって房水産生を抑制し、眼圧を低下させると考えられている。チモロールマレイン酸塩点眼液（以下、チモロール点眼液）は欧米で 1970 年代後半に承認されて以来、世界各国で緑内障治療薬として汎用されている。本邦においても、チモロール点眼液（0.25%及び 0.5%製剤）は 1981 年に承認され、現在までに緑内障治療薬としての安全性と有効性が確立されている。また、チモロール点眼液は β 遮断薬点眼液の中で現在最も使用されている。

表 1.5.1-2 チモロールマレイン酸塩点眼液 0.25%・0.5%の国内承認内容

効能・効果	緑内障、高眼圧症
用法・用量	通常、0.25%製剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合は 0.5%製剤を用いて 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

(3) 本剤の開発

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を下降させることであり^{参考文献 1)2)3)4)5)}、通常は患者毎に目標眼圧を設定し、薬物療法による眼圧下降治療が試みられる。現在までに、緑内障及び高眼圧症の治療薬として、作用機序の異なる多くの眼圧下降薬（ α 作動薬、 $\alpha\beta$ 作動薬、縮瞳薬、CAI、 α 遮断薬、 β 遮断薬、PG製剤）が本邦にて承認されており、これらの中から個々の患者に応じて薬剤が選択されている。

薬物治療は、一般的に 1 剤での治療から開始されるが、1 剤で長期的に眼圧をコントロールすることがしばしば困難であるため^{参考文献 6)7)}、更なる眼圧下降を期待して他剤との併用療法が行われることも少なくない^{参考文献 8)9)}。一方で、複数の点眼剤を使用する際には、1 剤目の点眼後、5 分以上間隔を空けて点眼するよう指導されている。結膜嚢内の容量には限りがあり、複数の点眼薬を連続して点眼すると、先に点眼した薬剤が結膜嚢からあふれ出て眼内への移行量が減少するためである^{参考文献 1)10)11)}。そのため、併用処方された複数の薬剤を 1 度に服用可能な内服剤とは異なり、点眼剤の併用は利便性の面で患者の負担が大きい。更に、多剤併用療法では点眼アドヒアランスの低下につながることもあり^{参考文献 12)13)}、眼圧コントロールに影響を及ぼす可能性がある。したがって、複数の薬剤を 1 製剤に配合した配合剤の開発は、患者の利便性や点眼アドヒアランスの面から緑内障治療に利益をもたらすと考えられる。

多剤併用療法における薬剤の組み合わせは、個々の患者の状態にあわせて選択されている。β遮断薬とCAIの組み合わせについては、石澤らの報告^{参考文献 8)}では約 3 割、中井らの報告^{参考文献 14)}では約 2 割と、その割合は少なくなく、チモロール点眼液に対する布林ゾラミド点眼液の併用効果が報告されている^{参考文献 15)16)}。以上より、β遮断薬とCAIの組み合わせの配合剤は、患者の利便性や点眼アドヒアランスの面から新たな選択肢の一つとして緑内障治療に貢献できるものと考え、β遮断薬のチモロールとCAIの布林ゾラミドの配合剤の国内開発に着手することとした。

海外では、外国人を対象に実施された臨床試験の結果から、本剤のチモロール 0.5%点眼液に対する優越性並びにドルゾラミド塩酸塩 2.0%/チモロールマレイン酸塩 0.5%配合点眼液に対する非劣性が示された。これらの成績から 2008 年 11 月に EU で承認され以来、現在までに 100 カ国以上で承認されている。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.2-1 及び図 1.5.2-2 に示す。

(1) 品質に関する試験

原薬布林ゾラミドは、エイゾプト懸濁性点眼液 1%（承認番号：21900AMX00906000、承認年月日：平成 14 年 10 月 8 日）に配合されている有効成分と同一規格であるため、新たな試験は実施していない。ただし、継続中の安定性試験については、新たに得られた結果に基づき、リテスト期間を 5 年間と設定した。また、原薬チモロールマレイン酸塩は日本薬局方の規格であり、XXXXXXXXXX（MF 登録番号 XXXXXXXXXX、平成 XX 年 XX 月 XX 日 第 XX 回 MF 登録）によりマスターファイル（MF）登録されている。

製剤は、物理的及び化学的試験により規格及び試験方法を設定した。安定性については苛酷試験（光、凍結解凍及び湿度）、長期保存試験（25°C / 40%RH、30°C / 65%RH）及び加速試験（40°C / ≤25%RH）を実施した。長期保存試験は継続中であり、製剤の有効期間を暫定的に室温（1～30°C）で遮光して保存するとき 24 ヶ月と設定した。

(2) 非臨床試験

1) 薬理試験

2.4.1 非臨床試験の概括評価の項参照

2) 薬物動態試験

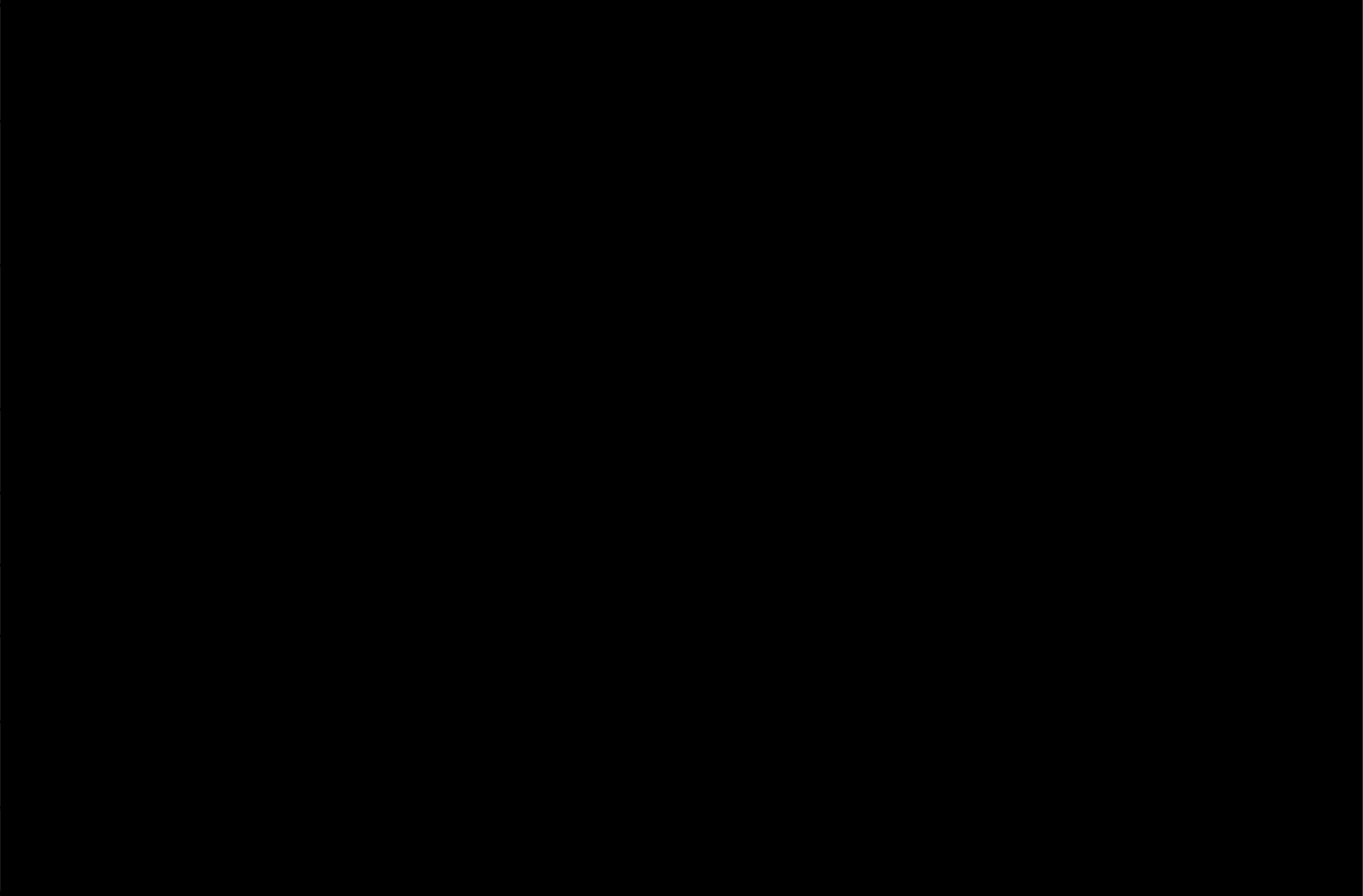
3) 毒性試験

(3) 臨床試験

国内３試験の結果及び██████相談（平成██年██月██日）での助言を踏まえて効能・効果、用法・用量を以下の通り設定し、今般の製造販売承認申請を行うに至った。

申請者	日本アルコン株式会社
申請品目	アゾルガ配合懸濁性点眼液
効能・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・効果に関連する使用上の注意＞ 単剤での治療を優先すること
用法・用量	1回1滴、1日2回点眼する。

図 1.5.2-1 開発の経緯図（品質及び非臨床）

項目			
品質に関する試験	規格及び試験方法		
	安定性		
薬理試験	薬効を裏付ける試験		
吸収、分布、代謝、排泄試験	吸収		
	分布		
毒性試験	反復投与毒性		
	局所刺激性		
	その他の毒性		

(→は試験期間、表内の数字は月)

図 1.5.2-2 開発の経緯図（臨床）

項目												
臨床試験	国内	C-001										
		C-027										
		C-025										
	海外	C-27										
		C-22										
		C-24										
		C-10										
		C-49										
		C-47										

(→は試験期間、表内の数字は月)

1.5.3 引用文献の一覧表

- 1) 日本緑内障学会：緑内障診療ガイドライン、日眼会誌 2012; 116(1): 6-46
- 2) 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: 429-440
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Leske MC et al.: Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The early manifest glaucoma trial. Archives of Ophthalmology 2003; 121: 48-56
- 6) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. 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 Jun;120:701-13.
- 7) Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. Ophthalmology. 2001 Nov;108:1943-53.
- 8) 石澤聡子. 一大学附属病院における緑内障治療薬選択の実態調査. 臨床眼科. 2006 Sep;60(9):1679-84.
- 9) 小林博, 岩切亮, 小林かおり, 沖波聡. 緑内障患者の点眼状況. 臨床眼科. 2006 Jan;60(1): 43-7.
- 10) 北澤克明. 緑内障. 東京: 医学書院; 2004;305-11.
- 11) 本田孔士. 点眼薬の使い方ー多剤点眼処方での点眼インターバルー. 東京: 文光堂; 1999;92-3.
- 12) Weinreb RN. Therapeutics and techniques: Compliance with medical treatment of glaucoma. J Glauc. 1992 Summer;1:134-6.
- 13) Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. Ophthalmic Surgery. 1995 May/Jun;26:233-6.
- 14) 中井義幸：多施設による緑内障患者の実態調査ー薬物治療ー、あたらしい眼科 2008; 25(11): 1581-1585
- 15) Jean-Eric Michaud: Comparison of topical brinzolamide 1% and dorzolamide 2 % eye drops given twice daily in addition to timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. Am J Ophthalmol. 2001 Aug: 132(2): 235-243
- 16) Dong Shin: Adjunctive therapy with brinzolamide 1% ophthalmic suspension (Azopt) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension maintained on timolol therapy. Surv Ophthalmol. 2000 Jan;44 Suppl 2:S163-8.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ブリンゾラミド 1%/チモロール 0.5%配合懸濁性点眼液は、2013 年 5 月現在、世界 111 カ国で承認されている。

主要国における申請・承認状況の概要を表 1.6-1 に示す。また、EU の添付文書及び企業中核データシート（CCDS）の概要をそれぞれ表 1.6-2 及び表 1.6-3 に示すとともに原文を添付する。

表 1.6-1 主要国における申請・承認状況の概要

国名	販売名	承認年月	含量
EU イギリス、フランス、イタリア、ドイツ、デンマーク、スペイン、スウェーデン、オランダ 他	Azarga	2008 年 11 月	ブリンゾラミド 1% チモロール 0.5%
<p><効能・効果> 単剤治療による眼圧下降が十分でない開放隅角緑内障又は高眼圧症の成人患者における眼圧下降</p> <p><用法・用量> <u>高齢者を含む成人への投与</u> 罹患眼（片眼もしくは両眼）の結膜嚢に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。 2 分間眼を閉じるか涙嚢部を圧迫することで、薬剤の全身吸収が抑制され、その結果、全身性の副作用の発現が低減し、局所作用を高める可能性がある。 他の点眼剤を併用する場合は、少なくとも 5 分以上間隔をあけること。 点眼し忘れた場合は、点眼し忘れた分を 1 回飛ばして、次の点眼から正しく点眼すること。罹患眼（片眼もしくは両眼）に 1 回 1 滴、また、1 日 2 回を超えて点眼しないこと。 別の緑内障治療点眼剤を AZARGA に切り換えるときは、その点眼剤を中止した翌日から AZARGA の点眼を開始すること。</p> <p><u>小児等への投与</u> AZARGA の 18 歳未満の小児等への投与については、安全性及び有効性に関するデータがないため推奨されない。</p> <p><u>腎障害及び肝障害患者への投与</u> AZARGA もしくはチモロール点眼液 0.5%を腎障害及び肝障害患者に投与した試験は実施されていない。肝障害患者及び軽度～中等度の腎障害患者については、投与量の調節は必要ない。 重篤な腎障害患者（クレアチニンクリアランス値<30 mL/min）又は高クロール血症性アシドーシスのある患者への AZARGA の投与については研究されていない。ブリンゾラミドとその主要な代謝物は主に腎臓で排出されるため、重篤な腎障害のある患者への AZARGA の投与は禁忌である。</p> <p>用法： 眼科用剤 使用前に容器をよく振るよう患者に指導する。 点眼瓶の先端及び本剤の汚染を防止するため、容器の先端が眼瞼やその周辺の組織あるいは他の部位の表皮に触れないよう注意すること。使用しないときはキャップをしっかりと閉めておくよう患者に指導する。</p>			

表 1.6-2 EU の添付文書 (Azarga) の概要

販売名	Azarga
会社名	Alcon Laboratories (UK) Ltd.
含量	ブリンゾラミド 1% チモロール 0.5%
効能・効果	単剤治療による眼圧下降が十分でない開放隅角緑内障又は高眼圧症の成人患者における眼圧下降
用法・用量	<p><u>高齢者を含む成人への投与</u> 罹患眼（片眼もしくは両眼）の結膜嚢に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。 2 分間眼を閉じるか涙嚢部を圧迫することで、薬剤の全身吸収が抑制され、その結果、全身性の副作用の発現が低減し、局所作用を高める可能性がある。 他の点眼剤を併用する場合は、少なくとも 5 分以上間隔をあけること。 点眼し忘れた場合は、点眼し忘れた分を 1 回飛ばして、次の点眼から正しく点眼すること。罹患眼（片眼もしくは両眼）に 1 回 1 滴、また、1 日 2 回を超えて点眼しないこと。 別の緑内障治療点眼剤を AZARGA に切り換えるときは、その点眼剤を中止した翌日から AZARGA の点眼を開始すること。</p> <p><u>小児等への投与</u> AZARGA の 18 歳未満の小児等への投与については、安全性及び有効性に関するデータがないため推奨されない。</p> <p><u>腎障害及び肝障害患者への投与</u> AZARGA もしくはチモロール点眼液 0.5%を腎障害及び肝障害患者に投与した試験は実施されていない。肝障害患者及び軽度～中等度の腎障害患者については、投与量の調節は必要ない。 重篤な腎障害患者（クレアチニンクリアランス値<30 mL/min）又は高クロール血症性アシドーシスのある患者への AZARGA の投与については研究されていない。 ブリンゾラミドとその主要な代謝物は主に腎臓で排出されるため、重篤な腎障害のある患者への AZARGA の投与は禁忌である。</p> <p>用法： 眼科用剤 使用前に容器をよく振るよう患者に指導する。 点眼瓶の先端及び本剤の汚染を防止するため、容器の先端が眼瞼やその周辺の組織あるいは他の部位の表皮に触れないよう注意すること。使用しないときはキャップをしっかり閉めておくよう患者に指導する。</p>
使用上の注意	<p><禁忌></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の有効成分又は添加物のいずれかに対して過敏症の既往歴がある患者 他の β 遮断剤に対して過敏症の既往歴がある患者 スルホンアミド系薬剤に対する過敏症の既往歴がある患者 気管支喘息患者、又はその既往歴、重篤な慢性閉塞性肺疾患を含む反応性気道疾患のある患者 洞性徐脈、洞不全症候群、洞房ブロック、房室ブロック（II、III 度（ペースメーカーでのコントロール不可のもの）、顕性心不全、又は心原性ショックのある患者 重篤なアレルギー性鼻炎 高クロール血症性アシドーシスのある患者 重篤な腎障害のある患者 <p><警告及び使用上の注意> <u>全身作用</u></p>

他の局所投与の点眼剤と同様、布林ゾラミドやチモロールも全身的に吸収される。チモロールは β アドレナリン受容体に作用する成分であるため、全身性の β アドレナリン遮断剤で認められるものと同種の心血管系、呼吸器系及びその他の副作用が発現する場合がある。眼局所投与後の全身性副作用の発生率は、全身投与に比べて低い。薬剤の全身吸収抑制については、「用法・用量」の項参照。

心臓障害

循環器疾患（冠動脈性心疾患、プリンスメタル狭心症、心不全など）や低血圧の患者への β 遮断剤での治療は十分検討すべきであり、他の有効成分での治療を考慮すること。循環器疾患の患者では、疾患や副作用の悪化の兆候について観察すること。

β 遮断剤は、伝導時間を抑制するため、第 I 度心ブロックの患者には慎重に投与すること。

血管障害

重篤な末梢循環障害（レイノー病又はレイノー症候群の重症例など）の患者には慎重に投与すること。

また、 β 遮断剤は、甲状腺機能亢進症の症状をマスクする場合がある。

呼吸器障害

喘息患者における気管支痙攣による死亡を含む呼吸器系反応が、何種類かの β 遮断剤含有点眼剤において、点眼投与後に報告されている。

軽度／中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者においては、潜在的な利益が危険性を上回る場合に限り、AZARGA を慎重に投与すること。

低血糖／糖尿病

自発性低血糖を起こしやすい患者や不安定糖尿病患者への β 遮断剤の投与は急性低血糖症の兆候や症状をマスクする場合があるため、慎重に投与すること。

酸塩基平衡異常

AZARGA は、スルホンアミド系薬剤である布林ゾラミドを含有する。AZARGA の局所投与により、スルホンアミド系に起因する同種の好ましくない事象が発現する場合がある。経口の炭酸脱水酵素阻害剤では酸塩基平衡異常が報告されている。重篤な反応又は過敏症の兆候が発現した場合は、炭酸脱水酵素阻害剤の服用を中止すること。

集中力（mental alertness）

高齢者においては、経口の炭酸脱水酵素阻害剤の投与により、集中力（mental alertness）及び／又は身体の協調性を必要とする作業の実施能力が低下する場合がある。AZARGA は全身的に吸収されるため、局所投与でもこのようなことが起きる場合がある。

アナフィラキシー反応

アトピーの既往歴又は多種のアレルゲンに対する重篤なアナフィラキシー反応の既往歴がある患者が β 遮断剤を服用している場合、これらアレルゲンの反復暴露に対する反応性が強まり、アナフィラキシー反応の治療に常用量のアドレナリンを投与しても応答が得られないことがある。

脈絡膜剥離

濾過手術後の房水産生抑制剤（チモロール、アセタゾラミドなど）投与による、脈絡膜剥離が報告されている。

外科麻酔

β 遮断作用を持つ眼科用剤は、全身の β アゴニスト作用（例えば、アドレナリン）

を阻害することがある。患者がチモロールを投与している場合は、麻酔専門医へ情報提供すること。

併用治療

すでに 1 種類の全身性 β 遮断剤を投与している患者にチモロールを投与すると、眼圧への作用又は既知の全身性 β 遮断作用が増強される場合がある。これらの患者への作用を注意深く観察すること。2 種類の β アドレナリン遮断剤の局所投与又は 2 種類の炭酸脱水酵素阻害剤の局所投与は推奨されない（「相互作用」の項参照）。経口の炭酸脱水酵素阻害剤と AZARGA を併用している患者では、炭酸脱水酵素の既知の全身作用が増強される可能性がある。AZARGA と経口の炭酸脱水酵素阻害剤の併用については研究されていないため、推奨されない（「相互作用」の項参照）。

眼に対する作用

落屑緑内障又は色素緑内障の患者の治療に関する経験は限られている。これらの患者への治療は慎重に行うこと。また、眼圧の注意深い観察が推奨される。

AZARGA の狭隅角緑内障患者に対する投与については研究されていないため、投与は推奨されない。

β 遮断剤を含有する点眼液により眼乾燥を引き起こすことがある。角膜疾患のある患者へは慎重に投与すること。

角膜障害のある患者（特に、角膜内皮細胞数が低値の患者）では、プリンゾラミドが角膜内皮機能に果たす潜在的な役割について調査されていない。とりわけ、コンタクトレンズを装着している患者については研究されていないため、炭酸脱水酵素阻害剤が角膜の水分量調整に影響を及ぼし、コンタクトレンズ装着によりその影響が増強されることがあることから、プリンゾラミドを使用するにあたっては注意深い観察が推奨される。糖尿病患者及び角膜ジストロフィ患者など角膜障害のある患者では、注意深い観察が推奨される。

点眼剤の防腐剤として一般的に用いられるベンザルコニウム塩化物が点状表層角膜症及び／又は薬剤性角膜潰瘍を惹起させるとの報告がなされている。AZARGA はベンザルコニウム塩化物を含有するため、頻回投与もしくは長期投与する場合は注意深く観察すること。

AZARGA が含有するベンザルコニウム塩化物は眼刺激を惹起させる場合があり、またソフトコンタクトレンズを変色させることが知られている。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。AZARGA の点眼に際しては、コンタクトレンズをはずしてから点眼し、コンタクトレンズを再度装着する場合には、点眼後 15 分以上間隔をあけるよう患者に指導すること。

<相互作用（薬剤、その他）>

AZARGA の薬剤相互試験は実施されていない。

AZARGA は炭酸脱水酵素阻害剤であるプリンゾラミドを含有し、局所投与しても全身的に吸収される。経口の炭酸脱水酵素阻害剤では酸塩基平衡異常が報告されている。AZARGA を使用している患者では、相互作用の可能性を考慮すること。プリンゾラミドの代謝に関与するチトクロム P-450 アイソザイムは、CYP3A4（主要酵素）、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、及び CYP2C9 である。ケトコナゾール、イトラコナゾール、クロトリマゾール、リトナビル及びトロレアンドマイシンなどの CYP3A4 阻害剤は、CYP3A4 によるプリンゾラミドの代謝も阻害するものと考えられる。CYP3A4 阻害剤を併用する場合は慎重に投与する。しかし、プリンゾラミドは主に腎より排出されるため、本剤が体内に蓄積するとは考えにくい。なお、プリンゾラミドはチトクロム P-450 アイソザイムを阻害しない。

β 遮断剤を含有する点眼液を経口カルシウム拮抗剤、 β アドレナリン遮断剤、抗不整脈剤（アミオダロンを含む）、ジギタリス製剤、副交感神経作動剤、グアネチジンと併用した場合、相加効果として低血圧及び／又は著しい徐脈が発現する可能性がある。

β 遮断剤を服用する場合は、クロニジンを急に中止すると昇圧反応が増強する場合

	<p>もある。</p> <p>CYP2D6 阻害剤（キニジン、フルオキセチン、パロキセチンなど）とチモロールの併用中に全身性の β 遮断作用（心拍数減少、抑うつなど）が増強したという報告がある。</p> <p>β 遮断剤は、抗糖尿病剤の血糖降下作用を増強させる場合がある。また、β 遮断剤は低血糖症の兆候及び症状をマスクすることがある（「警告及び使用上の注意」の項参照）。</p> <p>β 遮断剤を含有する点眼液とアドレナリン（エピネフリン）の併用により、散瞳が生じるとの報告もある。</p> <p><受胎能、妊婦、授乳婦></p> <p><u>妊婦</u></p> <p>布林ゾラミド又はチモロールの妊婦への投与については十分なデータが得られていない。妊娠中は、明確な必要性が認められない限り AZARGA を使用しないこと。全身吸収の軽減については、「用法・用量」の項参照。</p> <p>疫学的研究において催奇形作用は明らかになっていないが、β 遮断剤の経口投与により、子宮内発育遅延の危険性が示されている。加えて、β 遮断剤が出生時までに投与された新生児において、β 遮断剤の兆候及び症状（徐脈、低血圧、呼吸困難及び低血糖など）が認められている。出生時までに AZARGA を投与する場合、生後 1 日目は新生児を注意深く観察すること。</p> <p><u>授乳婦</u></p> <p>布林ゾラミドがヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。動物実験では、布林ゾラミドの乳汁への移行が認められている。</p> <p>β 遮断剤は母乳中へ移行する。しかしながら、点眼でチモロールを治療量投与する場合、母乳中への移行量は、乳児に対し β 遮断作用に伴う臨床症状が発現するほどではないと見込まれる。全身吸収の軽減については、「用法・用量」の項参照。</p> <p><u>受胎能</u></p> <p>男性・女性生殖能に対する布林ゾラミド又はチモロールの影響を示す非臨床試験データはない。AZARGA の投与による、男性・女性生殖能への影響はないと見込まれる。</p> <p><運転及び機械操作能力への影響></p> <p>あらゆる点眼剤と同様、運転及び機械操作能力に影響を及ぼす一過性の霧視又は他の視覚障害が発現する場合がある。点眼時に霧視が発現した場合は、視界がはっきりするまで運転及び機械操作をしないこと。</p> <p>高齢者においては、経口の炭酸脱水酵素阻害剤の投与により、集中力及び／又は身体の協調性を必要とする作業の実施能力が低下する場合がある（「警告及び使用上の注意」の項参照）。</p> <p><好ましくない事象></p> <p><u>安全性プロファイルの概要</u></p> <p>AZARGA を投与した患者 394 例を対象とした試験期間 6 カ月及び 12 カ月の 2 つの臨床試験において、最も高い頻度で報告された副作用は、点眼後数秒から数分持続する一過性の霧視（3.6%）であった。</p> <p><u>副作用の概要表</u></p> <p>表中の副作用は、以下の規定によって分類した：</p> <p>非常に多く認められた（$\geq 1/10$）、多く認められた（$\geq 1/100 \sim < 1/10$）、あまり認められなかった（$\geq 1/1,000 \sim < 1/100$）、まれに認められた（$\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$）、非常にまれに認められた（$< 1/10,000$）、頻度不明（得られたデータから推定不可）。好ましくない事象をそれぞれ頻度でグループ分けし、重篤度順に記載する。</p>
--	--

器官別大分類 (SOC)	MedDRA 基本語 (PT)
精神障害	<u>あまり認められなかった</u> ：不眠症 頻度不明：抑うつ
神経障害	<u>多く認められた</u> ：味覚異常
眼障害	<u>多く認められた</u> ：霧視、眼痛、眼刺激、眼の異物感 <u>あまり認められなかった</u> ：角膜びらん、点状角膜炎、ドライアイ、眼脂、眼そう痒症、眼充血、眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、角膜障害、前房のフレア、結膜充血、眼瞼縁痂皮、眼精疲労、眼の異常感、眼瞼そう痒症、アレルギー眼瞼炎、眼瞼紅斑
血管障害	<u>あまり認められなかった</u> ：血圧低下
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	<u>あまり認められなかった</u> ：慢性閉塞性肺疾患、咽喉頭疼痛、鼻漏、咳嗽
皮膚及び皮下組織障害	<u>あまり認められなかった</u> ：毛髪障害、扁平苔癬

特記すべき副作用の説明

臨床試験中に AZARGA の使用にともなって発現した全身性の副作用では、味覚異常（点眼後の口腔内の苦味又は通常と異なる味覚）が頻繁に報告された。これは、ブリンゾラミドに起因するもので、点眼剤が鼻涙管を経て鼻咽頭に達したことが原因だと考えられる。点眼後ゆっくりと眼をとじるか涙嚢部を圧迫することで、この副作用の発現が低減できる場合がある（「用法・用量」の項参照）。

AZARGA が含有しているブリンゾラミドは、スルホンアミド系の炭酸脱水素酵素阻害剤であり、全身的に吸収される。胃腸、神経系、血液、腎臓、及び代謝に関する副作用は、一般に炭酸脱水素阻害剤の全身投与によるものである。局所投与によっても、経口炭酸脱水素酵素剤による同種の副作用が発現する場合がある。

AZARGA は、ブリンゾラミド及びチモロール（チモロールマレイン酸塩として）を含有する。局所投与される他の点眼剤と同様に、チモロールは全身循環系へ吸収される。このため、β 遮断剤の全身投与で認められるものと同種の好ましくない事象が発現する場合がある。副作用として記載した事象には、眼科用の β 遮断剤類で認められる事象が含まれている。

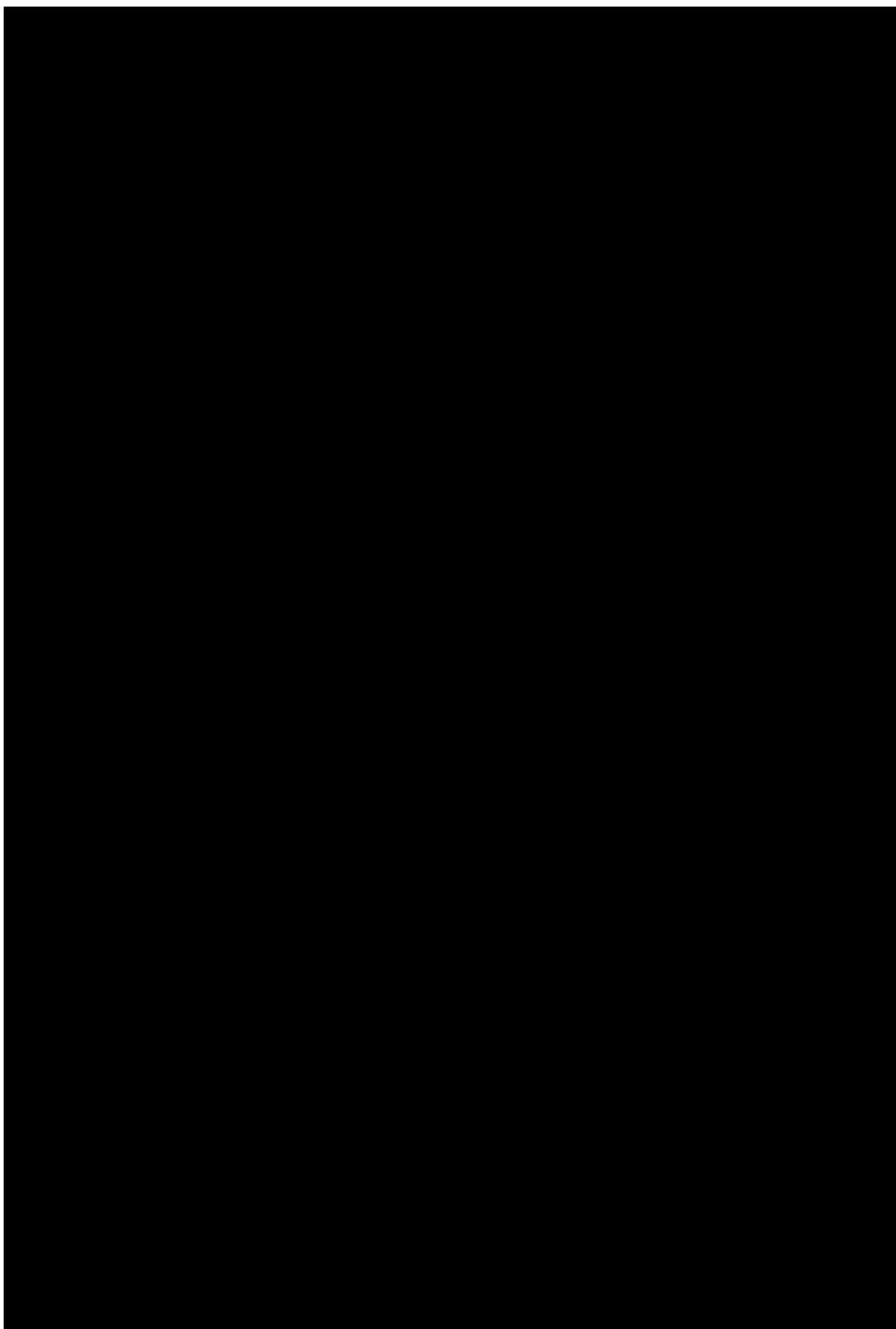
臨床試験及び市販後の経験で個々の成分の使用に伴い認められたその他の副作用について、AZARGA により発現する可能性のあるものを以下に示す。個々の成分の使用に伴い認められたその他の副作用について、AZARGA により発現する可能性のあるものの詳細を以下に示す。眼への局所投与後の全身性の副作用の発生率は、全身投与に比べて低い。全身吸収の軽減については、「用法・用量」の項参照。

	ブリンゾラミド 10 mg/mL	チモロール 5 mg/mL
器官別大分類	MedDRA 基本語	
感染症及び 寄生虫症	鼻咽腔炎、咽頭炎、静脈洞炎、鼻炎	
血液及びリンパ系 障害	赤血球数減少、 血中クロール増加	
免疫系障害		血管性浮腫・蕁麻疹・ 局所性及び全身性浮腫・ 発疹・そう痒症・アナフィ ラキシー等の全身性アレルギー反応
代謝及び栄養障害		低血糖症

	精神障害	無関心、鬱病、抑うつ気分、性欲減退、悪夢、神経過敏	悪夢、記憶喪失
	神経系障害	傾眠、運動機能不全、健忘、記憶障害、錯感覚、振戦、知覚鈍麻、味覚消失	脳虚血、脳血管発作、失神、重症筋無力症の症状悪化、錯感覚、頭痛、浮動性めまい
	眼障害	角膜炎、角膜症、視神経乳頭陥凹／乳頭比増加、角膜上皮欠損、角膜上皮障害、眼圧上昇、眼沈着物、角膜着色、角膜浮腫、結膜炎、瞼板腺炎、複視、グレア、羞明、光視症、視力低下、翼状片、眼部不快感、乾性角結膜炎、眼の知覚低下、強膜色素沈着、結膜下嚢胞、流涙増加、視覚障害、眼部腫脹、眼のアレルギー、睫毛眉毛脱落症、眼瞼障害、眼瞼浮腫	眼刺激症状・所見（灼熱感、刺痛感、そう痒、流涙、充血等）、角膜炎、濾過手術後の脈絡膜剥離（「使用上の注意」の項参照）、結膜の感度低下、眼瞼下垂、複視
	耳及び迷路障害	耳鳴、回転性めまい	
	心臓障害	心肺機能窮迫、狭心症、徐脈、心拍数不整、不整脈、動悸、頻脈、心拍数増加	徐脈、胸痛、動悸、浮腫、不整脈、うっ血性心不全、房室ブロック、心停止、心不全
	血管障害	高血圧	低血圧、レイノー症状、四肢の冷感
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、喘息、気管支反応性亢進、鼻出血、咽喉刺激感、鼻閉、上気道うっ血、後鼻漏、くしゃみ、鼻乾燥	気管支痙攣（主に気管支痙攣の既往歴のある患者）、呼吸困難
	胃腸障害	口内乾燥、食道炎、嘔吐、消化不良、腹部不快感、胃不快感、排便回数増加、胃腸障害、口の感覚鈍磨、口の錯感覚、鼓腸	悪心、消化不良、下痢、口内乾燥、嘔吐を伴う腹痛
	肝胆道系障害	肝機能検査異常	
	皮膚及び皮下組織障害	蕁麻疹、斑状丘疹状発疹、全身性そう痒症、脱毛症、皮膚のつっぱり感、皮膚炎、紅斑	脱毛症、乾癬状発疹／乾癬の増悪、皮疹
	筋骨格及び結合組織障害	背部痛、筋痙攣、筋肉痛、関節痛、四肢痛	筋肉痛
	腎及び尿路障害	腎臓痛、頻尿	
	生殖系及び乳房障害	勃起不全	性的機能不全、性欲減退
	全身障害及び投与局所様態	疼痛、無力症、胸部不快感、疲労、異常感、びくびく感、易刺激性、胸痛、末梢性浮腫、倦怠感、薬剤残留	無力症／倦怠感
	傷害、中毒及び処置合併症	眼内異物	

	<p><u>小児等への投与</u></p> <p>AZARGA の 18 歳未満の小児等への投与については、安全性及び有効性に関するデータがないため推奨されない。</p> <p><過剰投与></p> <p>過剰投与の症例は報告されていない。</p> <p>AZARGA 点眼剤の過剰投与を認めた場合は、対症療法及び支持療法を行うこと。電解質異常、アシドーシス状態が発現し、中枢神経系への影響を認めることもある。血清電解質濃度（特にカリウム濃度）及び血清 pH 値を観察すること。試験により、チモロールは透析によって直ちに排出されないことが明らかになっている。</p>
--	---

表 1.6-3 CCDS の概要



EU の添付文書

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml eye drops, suspension

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One ml of suspension contains 10 mg brinzolamide and 5 mg timolol (as timolol maleate).

Excipients:

One ml of suspension contains 0.10 mg benzalkonium chloride.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Eye drops, suspension (eye drops)

White to off-white uniform suspension, pH 7.2 (approximately).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Decrease of intraocular pressure (IOP) in adult patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension for whom monotherapy provides insufficient IOP reduction. (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Use in adults, including the elderly

The dose is one drop of AZARGA in the conjunctival sac of the affected eye(s) twice daily.

When using nasolacrimal occlusion or closing the eyelids for 2 minutes, the systemic absorption is reduced. This may result in a decrease in systemic side effects and an increase in local activity.

If more than one topical ophthalmic medicinal product is being used, the medicines must be administered at least 5 minutes apart.

If a dose is missed, treatment should be continued with the next dose as planned. The dose should not exceed one drop in the affected eye (s) twice daily.

When substituting another ophthalmic antiglaucoma agent with AZARGA, the other agent should be discontinued and AZARGA should be started the following day.

Paediatric patients

AZARGA is not recommended for use in children below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

Use in hepatic and renal impairment

No studies have been conducted with AZARGA or with timolol 5 mg/ml eye drops in patients with hepatic or renal impairment. No dosage adjustment is necessary in patients with hepatic impairment or in patients with mild to moderate renal impairment.

AZARGA has not been studied in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min) or in patients with hyperchloraemic acidosis. Since brinzolamide and its main metabolite are excreted predominantly by the kidney, AZARGA is therefore contraindicated in patients with severe renal impairment (see section 4.3).

Method of administration

For ocular use.

Instruct patients to shake the bottle well before use.

To prevent contamination of the dropper tip and solution, care must be taken not to touch the eyelids, surrounding areas or other surfaces with the dropper tip of the bottle. Instruct patients to keep the bottle tightly closed when not in use.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substances, or to any of the excipients.
- Hypersensitivity to other beta-blockers.
- Hypersensitivity to sulphonamides (see section 4.4).
- Reactive airway disease including bronchial asthma or a history of bronchial asthma, severe chronic obstructive pulmonary disease.
- Sinus bradycardia, sick sinus syndrome, sino-atrial block, second or third degree atrioventricular block not controlled with pace-maker. Overt cardiac failure, cardiogenic shock.
- Severe allergic rhinitis
- Hyperchloraemic acidosis (see section 4.2).
- Severe renal impairment.

4.4 Special warnings and precautions for use

Systemic effects

Like other topically applied ophthalmic agents, brinzolamide and timolol are absorbed systemically. Due to the beta-adrenergic component, timolol, the same types of cardiovascular, pulmonary and other adverse reactions seen with systemic beta-adrenergic blocking agents may occur. The incidence of systemic ADRs after topical ophthalmic administration is lower than for systemic administration. To reduce the systemic absorption, see section 4.2.

Cardiac disorders

In patients with cardiovascular diseases (e.g. coronary heart disease, Prinzmetal's angina and cardiac failure) and hypotension, therapy with beta-blockers should be critically assessed and the therapy with other active substances should be considered. Patients with cardiovascular diseases should be watched for signs of deterioration of these diseases and of adverse reactions.

Due to its negative effect on conduction time, beta-blockers should only be given with caution to patients with first degree heart block.

Vascular disorders

Patients with severe peripheral circulatory disturbance/disorders (i.e. severe forms of Raynaud's disease or Raynaud's syndrome) should be treated with caution.

Beta-blockers may also mask the signs of hyperthyroidism.

Respiratory disorders

Respiratory reactions, including death due to bronchospasm in patients with asthma have been reported following administration of some ophthalmic beta-blockers.

AZARGA should be used with caution, in patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and only if the potential benefit outweighs the potential risk.

Hypoglycaemia/diabetes

Beta-blockers should be administered with caution in patients subject to spontaneous hypoglycaemia or to patients with labile diabetes, as beta-blockers may mask the signs and symptoms of acute hypoglycaemia.

Acid/base disturbances

AZARGA contains brinzolamide, a sulphonamide. The same types of undesirable effects that are attributable to sulphonamides may occur with topical administration. Acid-base disturbances have been reported with oral carbonic anhydrase inhibitors. If signs of serious reactions or hypersensitivity occur, discontinue the use of this medicinal product.

Mental alertness

Oral carbonic anhydrase inhibitors may impair the ability to perform tasks requiring mental alertness and/or physical coordination in elderly patients. AZARGA is absorbed systemically and therefore this may occur with topical administration.

Anaphylactic reactions

While taking beta-blockers, patients with a history of atopy or a history of severe anaphylactic reaction to a variety of allergens may be more reactive to repeated challenge with such allergens and unresponsive to the usual doses of adrenaline used to treat anaphylactic reactions.

Choroidal detachment

Choroidal detachment has been reported with administration of aqueous suppressant therapy (e.g. timolol, acetazolamide) after filtration procedures.

Surgical anaesthesia

Beta-blocking ophthalmological preparations may block systemic beta-agonist effects e.g. of adrenaline. The anaesthesiologist should be informed when the patient is receiving timolol.

Concomitant therapy

The effect on intra-ocular pressure or the known effects of systemic beta-blockade may be potentiated when timolol is given to the patients already receiving a systemic beta-blocking agent. The response of these patients should be closely observed. The use of two topical beta-adrenergic blocking agents or two local carbonic anhydrase inhibitors is not recommended (see section 4.5).

There is potential for an additive effect on the known systemic effects of carbonic anhydrase inhibition in patients receiving an oral carbonic anhydrase inhibitor and AZARGA. The concomitant administration of AZARGA and oral carbonic anhydrase inhibitors has not been studied and is not recommended (see section 4.5).

Ocular effects

There is limited experience with AZARGA in the treatment of patients with pseudoexfoliative glaucoma or pigmentary glaucoma. Caution should be utilised in treating these patients and close monitoring of IOP is recommended.

AZARGA has not been studied in patients with narrow-angle glaucoma and its use is not recommended in these patients.

Ophthalmic β -blockers may induce dryness of eyes. Patients with corneal diseases should be treated with caution.

The possible role of brinzolamide on corneal endothelial function has not been investigated in patients with compromised corneas (particularly in patients with low endothelial cell count). Specifically, patients wearing contact lenses have not been studied and careful monitoring of these patients when using brinzolamide is recommended, since carbonic anhydrase inhibitors may affect corneal hydration and wearing contact lenses might increase the risk for the cornea. Careful monitoring of patients with compromised corneas, such as patients with diabetes mellitus or corneal dystrophies, is recommended.

Benzalkonium chloride, which is commonly used as a preservative in ophthalmic products, has been reported to cause punctate keratopathy and/or toxic ulcerative keratopathy. Since AZARGA contains benzalkonium chloride, close monitoring is required with frequent or prolonged use

AZARGA contains benzalkonium chloride which may cause eye irritation and is known to discolour soft contact lenses. Contact with soft contact lenses is to be avoided. Patients must be instructed to remove contact lenses prior to the application of AZARGA and wait 15 minutes after instillation of the dose before reinsertion.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No specific drug interaction studies have been performed with AZARGA.

AZARGA contains brinzolamide, a carbonic anhydrase inhibitor and, although administered topically, is absorbed systemically. Acid-base disturbances have been reported with oral carbonic anhydrase inhibitors. The potential for interactions must be considered in patients receiving AZARGA.

The cytochrome P-450 isozymes responsible for metabolism of brinzolamide include CYP3A4 (main), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C9. It is expected that inhibitors of CYP3A4 such as ketoconazole, itraconazole, clotrimazole, ritonavir and troleandomycin will inhibit the metabolism of brinzolamide by CYP3A4. Caution is advised if CYP3A4 inhibitors are given concomitantly. However, accumulation of brinzolamide is unlikely as renal elimination is the major route. Brinzolamide is not an inhibitor of cytochrome P-450 isozymes.

There is a potential for additive effects resulting in hypotension and/or marked bradycardia when ophthalmic beta-blockers solution is administered concomitantly with oral calcium channel blockers, beta-adrenergic blocking agents, antiarrhythmics (including amiodarone), digitalis glycosides, parasympathomimetics, guanethidine.

The hypertensive reaction to sudden withdrawal of clonidine can be potentiated when taking beta-blockers.

Potentiated systemic beta-blockade (e.g. decreased heart rate, depression) has been reported during combined treatment with CYP2D6 inhibitors (e.g. quinidine, fluoxetine, paroxetine) and timolol.

Beta-blockers may increase the hypoglycaemic effect of antidiabetic agents. Beta-blockers can mask the signs and symptoms of hypoglycaemia (see section 4.4).

Mydriasis resulting from concomitant use of ophthalmic beta-blockers and adrenaline (epinephrine) has been reported occasionally.

4.6 Fertility, Pregnancy and lactation

Pregnancy

Pregnancy

There are no adequate data for the use of brinzolamide or timolol in pregnant women. AZARGA should not be used during pregnancy unless clearly necessary. To reduce the systemic absorption, see section 4.2.

Epidemiological studies have not revealed malformative effects but show a risk for intra uterine growth retardation when beta-blockers are administered by the oral route. In addition, signs and symptoms of beta-blockade (e.g. bradycardia, hypotension, respiratory distress and hypoglycaemia) have been observed in the neonate when beta-blockers have been administered until delivery. If AZARGA is administered until delivery, the neonate should be carefully monitored during the first days of life.

Lactation

It is not known whether brinzolamide is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of brinzolamide in breast milk.

Beta-blockers are excreted in breast milk. However, at therapeutic doses of timolol in eye drops it is not likely that sufficient amounts would be present in breast milk to produce clinical symptoms of beta-blockade in the infant. To reduce the systemic absorption, see section 4.2.

Fertility

Non clinical data do not show any effects of either brinzolamide or timolol on male or female fertility. No effects on male or female fertility are anticipated from the use of AZARGA.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

As with any eye drops, temporary blurred vision or other visual disturbances may affect the ability to drive or use machines. If blurred vision occurs at instillation, the patient must wait until the vision clears before driving or using machines.

Oral carbonic anhydrase inhibitors may impair the ability of elderly patients to perform tasks requiring mental alertness and/or physical coordination (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In two clinical trials of 6 and 12 months duration involving 394 patients treated with AZARGA, the most frequently reported adverse reaction was transient blurred vision upon instillation (3.6%), lasting from a few seconds to a few minutes.

Tabulated summary of adverse reactions

The following adverse reactions are classified according to the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), or not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Classification	MedDRA Preferred Term
Psychiatric disorders	<u>Uncommon</u> : insomnia Not known: depression
Nervous system disorders	<u>Common</u> : dysgeusia
Eye disorders	<u>Common</u> : blurred vision, eye pain, eye irritation, foreign body sensation in eyes <u>Uncommon</u> : corneal erosion, punctate keratitis, dry eye, eye discharge, eye pruritus, ocular hyperaemia, blepharitis, allergic conjunctivitis, corneal disorder, anterior chamber flare, conjunctival hyperaemia, eyelid margin crusting, asthenopia, abnormal sensation in eye, eyelids pruritus, allergic blepharitis, erythema of eyelid
Vascular disorders	<u>Uncommon</u> : decreased blood pressure
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	<u>Uncommon</u> : chronic obstructive pulmonary disease, pharyngolaryngeal pain, rhinorrhoea, cough
Skin and subcutaneous tissue disorders	<u>Uncommon</u> : hair disorder, lichen planus

Description of selected adverse reactions

Dysgeusia (bitter or unusual taste in the mouth following instillation) was a frequently reported systemic adverse reaction associated with the use of AZARGA during clinical trials. It is likely to be caused by passage of the eye drops in the nasopharynx via the nasolacrimal canal and is attributable to brinzolamide. Nasolacrimal occlusion or gently closing the eyelid after instillation may help reduce the occurrence of this effect (see section 4.2).

AZARGA contains brinzolamide which is a sulphonamide inhibitor of carbonic anhydrase with systemic absorption. Gastrointestinal, nervous system, haematological, renal and metabolic effects are generally associated with systemic carbonic anhydrase inhibitors. The same type of adverse reactions attributable to oral carbonic anhydrase inhibitors may occur with topical administration.

AZARGA contains brinzolamide and timolol (as timolol maleate). Like other topically applied ophthalmic drugs, timolol is absorbed into the systemic circulation. This may cause similar undesirable effects as seen with systemic beta-blocking agents. Listed adverse reactions include reactions seen within the class of ophthalmic beta-blockers. Additional adverse reactions associated with the use of the individual components that may potentially occur with AZARGA include those detailed below. The incidence of systemic ADRs after topical ophthalmic administration is lower than for systemic administration. To reduce the systemic absorption, see 4.2.

	Brinzolamide 10 mg/ml	Timolol 5 mg/ml
System Organ Classification	MedDRA Preferred Term	
Infections and infestations	nasopharyngitis, pharyngitis, sinusitis, rhinitis	
Blood and lymphatic system disorders	decreased red blood cell count, increased blood chloride	
Immune system disorders:		Systemic allergic reactions including angioedema, urticaria, localized and generalized rash, pruritus, anaphylaxis
Metabolism and nutrition disorders		hypoglycaemia
Psychiatric disorders	apathy, depression, depressed mood, decreased libido, nightmare, nervousness	Nightmares, memory loss
Nervous system disorders	somnolence, motor dysfunction, amnesia, memory impairment, paraesthesia, tremor, hypoesthesia, ageusia	cerebral ischaemia, cerebrovascular accident, syncope, increases in the signs and symptoms of myasthenia gravis, paresthesia, headache, dizziness
Eye disorders	keratitis, keratopathy, increased optic nerve cup/disc ratio, corneal epithelium defect, corneal epithelium disorder, increased intraocular pressure, eye deposit, corneal staining, corneal oedema, conjunctivitis, meibomianitis, diplopia, glare, photophobia, photopsia, reduced visual acuity, pterygium, ocular discomfort, keratoconjunctivitis sicca, hypoesthesia of the eye, scleral pigmentation, subconjunctival cyst, increased lacrimation, visual disturbance, eye swelling, eye allergy, madarosis, eyelid disorder, eyelid oedema	Signs and symptoms of ocular irritation (e.g. burning, stinging, itching, tearing, redness), keratitis, choroidal detachment following filtration surgery (see section 4.4 Special warnings and precautions for use), decreased corneal sensitivity, ptosis, diplopia
Ear and labyrinth disorders	tinnitus, vertigo	
Cardiac disorders	cardio-respiratory distress, angina pectoris, bradycardia, irregular heart rate, arrhythmia, palpitations, tachycardia, increased heart rate	Bradycardia, chest pain, palpitations, oedema, arrhythmia, congestive heart failure, atrioventricular block, cardiac arrest, cardiac failure
Vascular disorders	hypertension	Hypotension , Raynaud's phenomenon, cold hands and feet
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	dyspnoea, asthma, bronchial hyperactivity, epistaxis, throat irritation, nasal congestion, upper respiratory tract congestion, postnasal drip, sneezing, nasal dryness	Bronchospasm (predominantly in patients with pre-existing bronchospastic disease), dyspnoea

Gastrointestinal disorders	dry mouth, oesophagitis, vomiting, dyspepsia, abdominal discomfort, stomach discomfort, frequent bowel movements, gastrointestinal disorder, oral hypoaesthesia, oral paraesthesia, flatulence	Nausea, dyspepsia, diarrhoea, dry mouth, abdominal pain vomiting
Hepato-biliary disorders	abnormal liver function test	
Skin and subcutaneous tissue disorders	urticaria, maculo-papular rash, generalised pruritus, alopecia, skin tightness, dermatitis, erythema	Alopecia, psoriasiform rash or exacerbation of psoriasis, skin rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	back pain, muscle spasms, myalgia, arthralgia, pain in extremity	Myalgia
Renal and urinary disorders	renal pain, pollakiuria	
Reproductive system and breast disorders	erectile dysfunction	Sexual dysfunction, decreased libido
General disorders and administrative site conditions	pain, asthenia, chest discomfort, fatigue, feeling abnormal, feeling jittery, irritability, chest pain, peripheral oedema, malaise, medication residue	Asthenia/fatigue,
Injury, poisoning and procedural complications	foreign body in eye	

Paediatric population

AZARGA is not recommended for use in children below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported.

If overdose with AZARGA eye drops occurs, treatment should be symptomatic and supportive. Electrolyte imbalance, development of an acidotic state, and possibly central nervous system effects may occur. Serum electrolyte levels (particularly potassium) and blood pH levels should be monitored. Studies have shown that timolol does not dialyse readily.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiglaucoma preparation and miotics

ATC code: S01ED51

Mechanism of action

AZARGA contains two active substances: brinzolamide and timolol maleate. These two components decrease elevated IOP primarily by reducing aqueous humour secretion, but do so by different mechanisms of action. The combined effect of these two active substances results in additional IOP reduction compared to either compound alone.

Brinzolamide is a potent inhibitor of human carbonic anhydrase II (CA-II), the predominant iso-enzyme in the eye. Inhibition of carbonic anhydrase in the ciliary processes of the eye decreases aqueous humour secretion, presumably by slowing the formation of bicarbonate ions with subsequent reduction in sodium and fluid transport.

Timolol is a non-selective adrenergic-blocking agent that has no intrinsic sympathomimetic, direct myocardial depressant or membrane-stabilising activity. Tonography and fluorophotometry studies in man suggest that its predominant action is related to reduced aqueous humour formation and a slight increase in outflow facility.

Pharmacodynamic effects

Clinical effects:

In a twelve-month, controlled clinical trial in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension who, in the investigator's opinion could benefit from a combination therapy, and who had baseline mean IOP of 25 to 27 mmHg, the mean IOP-lowering effect of AZARGA dosed twice daily was 7 to 9 mmHg. The non-inferiority of AZARGA as compared to dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml in the mean IOP reduction was demonstrated across all time-points at all visits.

In a six-month, controlled clinical study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension and baseline mean IOP of 25 to 27 mmHg, the mean IOP-lowering effect of AZARGA dosed twice daily was 7 to 9 mmHg, and was up to 3 mmHg greater than that of brinzolamide 10 mg/ml dosed twice daily and up to 2 mmHg greater than that of timolol 5 mg/ml dosed twice daily. A statistically superior reduction in mean IOP was observed compared to both brinzolamide and timolol at all time-points and visits throughout the study.

In three controlled clinical trials, the ocular discomfort upon instillation of AZARGA was significantly lower than that of dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following topical ocular administration, brinzolamide and timolol are absorbed through the cornea and into the systemic circulation. In a pharmacokinetic study, healthy subjects received oral brinzolamide (1 mg) twice daily for 2 weeks to shorten the time to reach steady-state prior to starting AZARGA administration. Following twice daily dosing of AZARGA for 13 weeks, red blood cell (RBC) concentrations of brinzolamide averaged $18.8 \pm 3.29 \mu\text{M}$, $18.1 \pm 2.68 \mu\text{M}$ and $18.4 \pm 3.01 \mu\text{M}$ at weeks 4, 10 and 15, respectively, indicating that steady-state RBC concentrations of brinzolamide were maintained.

At steady state, following administration of AZARGA, the mean plasma C_{max} and $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ of timolol were 27% and 28% lower (C_{max} : $0.824 \pm 0.453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4.71 \pm 4.29 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$), respectively, in comparison to the administration of timolol 5 mg/ml (C_{max} : $1.13 \pm 0.494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6.58 \pm 3.18 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$). The lower systemic exposure to timolol following AZARGA administration is not clinically relevant. Following administration of AZARGA, mean C_{max} of timolol was reached at 0.79 ± 0.45 hours.

Distribution

Plasma protein binding of brinzolamide is moderate (about 60%). Brinzolamide is sequestered in RBCs due to its high affinity binding to CA-II and to a lesser extent to CA-I. Its active N-desethyl metabolite also accumulates in RBCs where it binds primarily to CA-I. The affinity of brinzolamide and metabolite to RBC and tissue CA results in low plasma concentrations.

Ocular tissue distribution data in rabbits showed that timolol can be measured in aqueous humour up to 48 hours after administration of AZARGA. At steady-state, timolol is detected in human plasma for up to 12 hours after administration of AZARGA.

Metabolism

The metabolic pathways for the metabolism of brinzolamide involve N-dealkylation, O-dealkylation and oxidation of its N-propyl side chain. N-desethyl brinzolamide is a major metabolite of brinzolamide formed in humans, which also binds to CA-I in the presence of brinzolamide and accumulates in RBCs. *In vitro* studies show that the metabolism of brinzolamide mainly involves CYP3A4 as well as at least four other isozymes (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C9).

Timolol is metabolised by two pathways. One route yields an ethanolamine side chain on the thiadiazole ring and the other giving an ethanolic side chain on the morpholine nitrogen and a second similar side chain with a carbonyl group adjacent to the nitrogen. Timolol metabolism is mediated primarily by CYP2D6.

Excretion

Brinzolamide is eliminated primarily by renal excretion (approximately 60%). About 20% of the dose has been accounted for in urine as metabolite. Brinzolamide and N-desethyl-brinzolamide are the predominant components found in the urine along with trace levels (<1%) of the N-desmethoxypropyl and O-desmethyl metabolites.

Timolol and its metabolites are primarily excreted by the kidneys. Approximately 20% of a timolol dose is excreted in the urine unchanged and the remainder excreted in urine as metabolites. The plasma $t_{1/2}$ of timolol is 4.8 hours after administration of AZARGA.

5.3 Preclinical safety data

Brinzolamide

Non-clinical data reveal no special hazard for humans with brinzolamide based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential.

Developmental toxicity studies in rabbits with oral doses of brinzolamide of up to 6 mg/kg/day (214 times the recommended daily clinical dose of 28 µg/kg/day) revealed no effect on foetal development despite significant maternal toxicity. Similar studies in rats resulted in slightly reduced ossification of skull and sternebrae of foetuses of dams receiving brinzolamide at doses of 18 mg/kg/day (642 times the recommended daily clinical dose), but not 6 mg/kg/day. These findings occurred at doses that caused metabolic acidosis with decreased body weight gain in dams and decreased foetal weights. Dose-related decreases in foetal weights were observed in pups of dams receiving brinzolamide orally ranging from a slight decrease (about 5-6%) at 2 mg/kg/day to nearly 14% at 18 mg/kg/day. During lactation, the no adverse effect level in the offspring was 5 mg/kg/day.

Timolol

Non-clinical data reveal no special hazard for humans with timolol based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential. Reproduction toxicity studies with timolol showed delayed foetal ossification in rats with no adverse effects on postnatal development (at 50 mg/kg/day or 3500 times the daily clinical dose of 14 µg/kg/day) and increased foetal resorptions in rabbits (at 90 mg/kg/day or 6400 times the daily clinical dose).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Benzalkonium chloride
Mannitol (E421)
Carbopol 974P
Tyloxapol
Disodium edetate
Sodium chloride
Hydrochloric acid and/or sodium hydroxide (for pH adjustment)
Purified water

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

4 weeks after first opening

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

5 ml round opaque low density polyethylene bottles with a dispensing plug and white polypropylene screw cap (DROP-TAINER) containing 5 ml suspension.

Cartons containing 1 or 3 bottles. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Alcon Laboratories (UK) Ltd.
Pentagon Park
Boundary Way
Hemel Hempstead
Herts HP2 7UD
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/482/001-002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first Authorisation: 25th November 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website:
<http://www.ema.europa.eu>

企業中核データシート (CCDS)

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品について、効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを表 1.7-1 同種同効品一覧に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

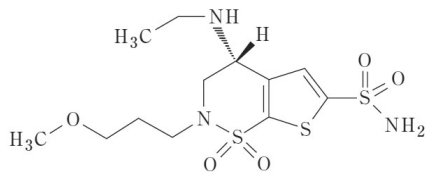
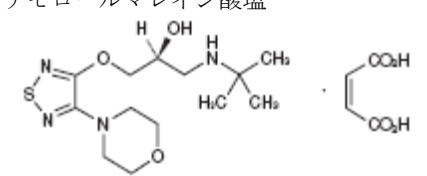
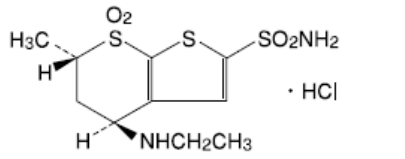
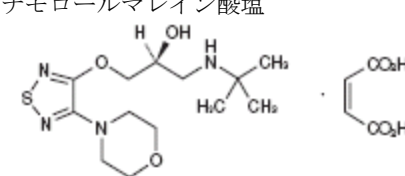
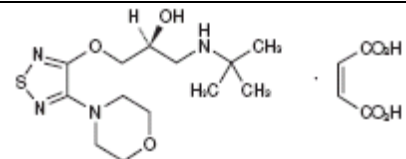
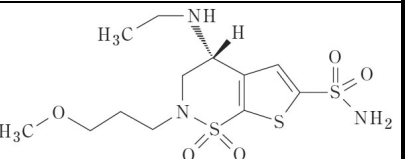
一般の 名称	ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩点 眼液	ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイ ン酸塩点眼液	チモロールマレイン酸塩点眼液	ブリンゾラミド懸濁性点眼液
販売名	アゾルガ配合懸濁性点眼液	コソプト配合点眼液	チモプトール点眼液 0.25% 0.5%	エイゾプト懸濁性点眼液 1%
会社名	製造販売元（輸入元） 日本アルコン株式会社	販売元 参天株式会社 製造販売元 MSD株式会社	製造販売元 MSD株式会社	製造販売元（輸入元） 日本アルコン株式会社
承認年 月日	—	2010年4月16日	1981年6月4日	2002年10月8日 （旧販売名：エイゾプト 1%点眼液）
再審査 年月	—	—	1989年1月	2012年3月
再評価 年月	—	—	—	—
規制区 分	—	処方せん医薬品	—	処方せん医薬品
化学構 造式	<p>ブリンゾラミド</p>  <p>チモロールマレイン酸塩</p> 	<p>ドルゾラミド塩酸塩</p>  <p>チモロールマレイン酸塩</p> 		
剤型・ 含量	無菌懸濁性点眼液・1 mL 中にブリンゾラミ ド/チモロールとして 10 mg/5 mg	点眼剤・1 mL 中にドルゾラミド/チモロー ルとして 10 mg/5 mg	点眼剤・1 mL 中にチモロールとして 2.5 mg 5.0 mg	無菌懸濁性点眼液・1 mL 中にブリン ゾラミドとして 10 mg
効能・ 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・効果に関連する使用上の注意> 単剤での治療を優先すること。	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・効果に関連する使用上の注意> 単剤での治療を優先すること。	緑内障、高眼圧症	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

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一 般 的 名 称	ブリンゾラミド/チモロール マレイン酸塩点眼液	ドルゾラミド塩酸塩/チモロール マレイン酸塩点眼液	チモロールマレイン酸塩点眼液	ブリンゾラミド懸濁性点眼液
用法・用 量	1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。	1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。	通常、0.25%製剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回点 眼する。 なお、十分な効果が得られない場合は 0.5%製剤を用いて 1 回 1 滴、1 日 2 回点 眼する。	通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。 なお、十分な効果が得られない場合に は 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼することがで きる。
禁忌	(1) 気管支喘息、又はその既往歴のある 患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺 疾患のある患者〔β-受容体遮断による気 管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の 誘発・増悪がみられるおそれがある。〕 (2) コントロール不十分な心不全、洞性 徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ 度）、心原 性ショックのある患者〔β-受容体遮断に よる陰性変時・変力作用により、これら の症状を増悪させるおそれがある。〕 (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴の ある患者 (4) 重篤な腎障害のある患者〔使用経験が ない。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。〕	(1) 気管支喘息、又はその既往歴のある 患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺 疾患のある患者〔β-受容体遮断による気 管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の 誘発・増悪がみられるおそれがある。〕 (2) コントロール不十分な心不全、洞性 徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ 度）、心原 性ショックのある患者〔β-受容体遮断に よる陰性変時・変力作用により、これら の症状を増悪させるおそれがある。〕 (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴の ある患者 (4) 重篤な腎障害のある患者〔ドルゾラ ミド塩酸塩及びその代謝物は主に腎より 排泄されるため、体内に蓄積が起こるお それがある。〕	(1) 気管支喘息、又はその既往歴のある 患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺 疾患のある患者〔β-受容体遮断による 気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作 の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕 (2) コントロール不十分な心不全、洞性 徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ 度）、心原 性ショックのある患者〔β-受容体遮断 による陰性変時・変力作用により、これ らの症状を増悪させるおそれがある。〕 (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴の ある患者	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴 のある患者 (2) 重篤な腎障害のある患者〔使用経 験がない。本剤及びその代謝物は、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。
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) 肺高血圧による右心不全のある患者 〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用 により、症状を増悪させるおそれがある。 〕 (2) うっ血性心不全のある患者〔β-受容 体遮断による陰性変時・変力作用により、 症状を増悪させるおそれがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与す ること） (1) 肺高血圧による右心不全のある患者 〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作 用により、症状を増悪させるおそれがある。 〕 (2) うっ血性心不全のある患者〔β-受容 体遮断による陰性変時・変力作用により、 症状を増悪させるおそれがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与す ること） (1) 肺高血圧による右心不全のある患者 〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作 用により、症状を増悪させるおそれがある。 〕 (2) うっ血性心不全のある患者〔β-受容 体遮断による陰性変時・変力作用により、 症状を増悪させるおそれがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与す ること） (1) 肝障害のある患者〔使用経験が少 なく、安全性は確立していない。〕 (2) 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。〕

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一 般 的 名 称	ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸 塩点眼液	ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイ ン酸塩点眼液	チモロールマレイン酸塩点眼液	ブリンゾラミド懸濁性点眼液
使 用 上 の 注 意 (続 き)	<p>(3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕</p> <p>(4) コントロール不十分な糖尿病のある患者〔低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。〕</p> <p>(5) 肝障害のある患者〔使用経験が少なく、安全性は確立していない。〕</p> <p>(6) 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。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は 1 mL 中にブリンゾラミド 10 mg とチモロールマレイン酸塩 6.8 mg (チモロールとして 5 mg) を含む配合点眼液であり、ブリンゾラミドとチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。</p> <p>(2) 本剤は点眼後、全身的に吸収されるため、スルホンアミド系薬剤又はβ-遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれるおそれがあるので注意すること。重篤な副作用や過敏症の兆候があらわれた場合には、投与を中止すること。</p> <p>(3) 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることから、本剤投与の際も注意すること。</p>	<p>(3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕</p> <p>(4) コントロール不十分な糖尿病のある患者〔低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。〕</p> <p>(5) 肝機能障害のある患者〔使用経験がない。〕</p> <p>(6) 眼内手術の既往等のある患者〔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。〕</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は 1mL 中にドルゾラミドとして10mg とチモロールとして5mg を含む配合点眼液であり、ドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。</p> <p>(2) 全身的に吸収され、β-遮断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、注意すること。特に、重篤な副作用もしくは過敏症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>(3) 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることから、本剤投与の際も注意すること。</p>	<p>(3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕</p> <p>(4) コントロール不十分な糖尿病のある患者〔低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。〕</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 縮瞳剤から本剤投与に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがある。また、閉塞隅角緑内障に本剤を単独使用し眼圧上昇を来した例が報告されているので、閉塞隅角緑内障への使用に際しては縮瞳剤との併用が必要である。</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は点眼後、全身的に吸収されるため、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おそれがあるので注意すること。重篤な副作用や過敏症の徴候があらわれた場合には、投与を中止すること。</p> <p>(2) 急性閉塞隅角緑内障患者に対して本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法などを考慮すること。</p> <p>(3) 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。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一 般 的 名 称	ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸 塩点眼液	ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイ ン酸塩点眼液	チモロールマレイン酸塩点眼液	ブリンゾラミド懸濁性点眼液																								
使 用 上 の 注 意 (続 き)	(4) 急性閉塞隅角緑内障患者に対して本剤を用いる場合には、薬物治療以外に手術療法などを考慮すること。 (5) 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。	(4) 急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法などを考慮すること。																										
	3. 相互作用 本剤の配合成分であるブリンゾラミドは、主としてCYP3A4によって代謝され、また CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9によっても代謝される。一方の配合成分であるチモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される。	3. 相互作用 本剤の配合成分であるドルゾラミドは、主としてCYP2C9、2C19 及び 3A4によって代謝される。一方の配合成分であるチモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される。	3.相互作用 本剤は、主として CYP2D6 によって代謝される。	3. 相互作用																								
	〔併用注意〕 (併用に注意すること)	〔併用注意〕 (併用に注意すること)	〔併用注意〕 (併用に注意すること)	〔併用注意〕 (併用に注意すること)																								
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アドレナリン ジピペフリン塩酸塩</td><td>散瞳作用が助長されたとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン ジピペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アドレナリン ジピペフリン塩酸塩</td><td>散瞳作用が助長されたとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン ジピペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アドレナリン ジピペフリン塩酸塩</td><td>散瞳作用が助長されたとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン ジピペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>炭酸脱水酵素阻害剤（全身投与）： アセタゾラミド等</td><td>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。</td><td>作用が相加的にあらわれる可能性がある。</td></tr></table>	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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
アドレナリン ジピペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
アドレナリン ジピペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
アドレナリン ジピペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明																										
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。																										

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一 般 的 使 用 上 の 注 意 (続 き)	ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩点眼液			ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩点眼液			チモロールマレイン酸塩点眼液			ブリンゾラミド懸濁性点眼液		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	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、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β-遮断作用を相加的に増強する可能性がある。	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、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β-受容体遮断作用を相加的に増強する可能性がある。	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、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β-遮断作用を相加的に増強する可能性がある。	アスピリン（大量投与）	本剤を大量のアスピリンと併用すると、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。	アスピリンは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。
	β-遮断剤（全身投与）：アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール	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ことがある。	作用が相加的にあらわれることがある。	β-遮断剤（全身投与）：アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩等	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ことがある。	作用が相加的にあらわれることがある。	β-遮断剤（全身投与）：アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩	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ことがある。	作用が相加的にあらわれることがある。			

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一 般 的 使 用 上 の 注 意 (続 き)	ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩点眼液			ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩点眼液			チモロールマレイン酸塩点眼液			ブリンゾラミド懸濁性点眼液		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子			
	カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。	カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。	カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。			
	ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。	ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。	ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。			
	CYP2D6 阻害作用を有する薬剤： キニジン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	β-遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）の増強が報告されている。	これらの薬剤はチモロールの代謝酵素である P450（CYP2D6）を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP2D6 阻害作用を有する薬剤： キニジン 硫酸塩水和物 選択的セロトニン再取り込み阻害剤等	β-受容体遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）の増強が報告されている。	これらの薬剤は本剤の成分であるチモロールの薬物代謝酵素チトロム P450（CYP2D6）を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	β-遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）の増強が報告されている。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素である P450（CYP2D6）を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。			

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一 般 的 名 称	ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸 塩点眼液			ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイ ン酸塩点眼液			チモロールマレイン酸塩点眼液			ブリンゾラミド懸濁性点眼液		
使 用 上 の 注 意 (続 き)												
	薬剤名等	臨床症状・措 置方法	機序・危険因 子	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 ので、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。	炭酸脱水 酵素阻害 剤(全身投 与)： アセタゾ ラミド	炭酸脱水酵 素阻害剤の 全身的な作 用に対して 相加的な用 を示す可能 性がある。	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)	本剤を大量 のアスピリ ンと併用す ると、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。	アスピリンは 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。	アスピリ ン (大量)	本剤を大量 のアスピリ ンと併用す ると、双方 又は一方の 薬剤の副作 用が増強さ れる可能性 がある。	経口炭酸脱水酵 素阻害剤では次 のようなことが 報告されてい る。アスピリン は炭酸脱水酵素 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。						

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一 般 的 名 称	ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸 塩点眼液	ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイ ン酸塩点眼液	チモロールマレイン酸塩点眼液	ブリンゾラミド懸濁性点眼液
使 用 上 の 注 意 (続 き)	<p>4. 副作用 国内で実施された第Ⅲ相臨床試験において、副作用は432例中46例（10.6%）に認められた。主な副作用は眼刺激 15 例（3.5%）、点状角膜炎 14 例（3.2%）、味覚異常 6 例（1.4%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用 次のような副作用が発現するおそれがあるので、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。 1) 眼類天疱瘡（頻度不明）：結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。 2) 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明） 3) 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明） 4) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）</p>	<p>4. 副作用 臨床試験（治験） 国内で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、副作用が報告されたのは189例中27例（14.3%）であった。主な副作用は眼刺激症状15例（7.9%）、角膜炎、頭痛各3 例（1.6%）、結膜充血、点眼直後にみられる眼のかすみ各2 例（1.1%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用 次のような副作用があらわれることがあるので、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。 1) 眼類天疱瘡（頻度不明）：結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。 2) 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明） 3) 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明） 4) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）</p>	<p>4. 副作用 臨床試験（治験） 総症例 818 例中、副作用が報告されたのは148 例（18.09%）であった。主な副作用は、眼科的には眼刺激症状 81 件（9.90%）、角膜炎・角膜びらん等の角膜障害 36 件（4.40%）、霧視・視力低下等の視力障害 22 件（2.69%）であり、全身的には徐脈等の不整脈 8 件（0.98%）、頭痛 6 件（0.73%）であった。</p> <p>使用成績調査（再審査終了時） 総症例 5,617 例中、副作用が報告されたのは 266 例（4.74%）であった。主な副作用は、眼科的には角膜炎・角膜びらん等の角膜障害 80 件（1.42%）、眼刺激症状 53 件（0.94%）、霧視・視力低下等の視力障害 21 件（0.37%）であり、全身的には徐脈等の不整脈 23 件（0.41%）、頭痛 13 件（0.23%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用 次のような副作用があらわれることがあるので、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。</p>	<p>4. 副作用 国内の第Ⅱ相用量反応試験において、副作用は 8.7%（6/69）に認められた。副作用は、角膜炎（1.4%）、眼充血（1.4%）、眼痛（1.4%）、嘔気（1.4%）、疲労（1.4%）、赤血球の減少（1.4%）であった。</p> <p>また、海外の臨床試験において、副作用は 20.4%（354/1733）に認められ、主な副作用は、眼局所における霧視（5.1%）、不快感（2.8%）、異物感（1.7%）、充血（1.3%）、眼痛（1.0%）であり、眼局所以外では、味覚倒錯（7.9%）、頭痛（1.2%）であった（承認時）。</p> <p>市販後調査において、副作用は 11.5%（56/486）に認められ、主な副作用は、点状角膜炎（2.1%）、眼瞼炎（1.2%）、角膜びらん（1.2%）、霧視（1.2%）、眼刺激（1.0%）、角膜障害（1.0%）であった（再審査申請時）。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一 般 的 名 称	ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸 塩点眼液	ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイ ン酸塩点眼液	チモロールマレイン酸塩点眼液	ブリンゾラミド懸濁性点眼液
使 用 上 の 注 意 (続 き)	<p>(2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>5) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（いずれも頻度不明）</p> <p>(2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>1) 眼類天疱瘡（頻度不明）：結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。 2) 気管支痙攣（0.1%未満）、呼吸困難（0.1%未満）、呼吸不全（頻度不明） 3) 心ブロック（0.1%未満）、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明） 4) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）</p> <p>(2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一 般 的 名 称	ブリンゾラミド/チモロールマレイン 酸塩点眼液				ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイ ン酸塩点眼液				チモロールマレイン酸塩点眼液				ブリンゾラミド懸濁性点眼液			
使 用 上 の 注 意 (続 き)		頻度 不明 ^{注1)}	1～5% 未満	0.1～1% 未満		頻度 不明 ^{注)}	5% 以上	1～5% 未満		頻度不明	0.1%～5%未 満	0.1% 未満		5% 以上	0.1～5%未 満	0.1% 未満
	眼	眼の異物感、 視力低下、視 力障害、角膜 びらん、角膜 上皮障害、眼 瞼炎（アレル ギー性眼瞼 炎を含む）、 眼瞼下垂、眼 脂、角膜知覚 低下、眼底黄 斑部の浮腫、 混濁 ^{注2)} 、複 視、結膜炎 （アレルギー ー性結膜炎 を含む）、結 膜浮腫、眼瞼 浮腫、眼の不 快感、疲れ 目、眼瞼辺縁 痂皮、眼のべ とつき感、流 涙、前房のフ レア、眼充 血、強膜充 血、眼瞼紅斑	眼 刺 激、点 状角膜 炎	霧視、 角 膜 炎、結 膜 充 血、眼 痛、眼 乾 燥、 眼そう 痒症、 羞明	眼	角膜知覚低下、 複視、霧視・視 力低下等の視 力障害、角膜び らん・角膜上皮 障害等の角膜 障害、眼瞼炎 （アレルギー 性眼瞼炎を含 む）、眼乾燥感、 眼痛、眼瞼下 垂、眼脂、羞明、 結膜浮腫、眼瞼 発赤、眼瞼浮 腫、白色の結膜 下沈着物、結膜 炎（アレルギー ー性結膜炎を 含む）	眼刺 激症 状（し み る・灼 熱 感・異 物 感・流 涙・疼 痛・そ う痒 感等）	角膜 炎、結 膜充 血、点 眼直後 にみら れる眼 のかす み	眼	角膜知覚低 下、複視、結 膜炎（アレル ギー性結膜炎 を含む）、結 膜浮腫、眼瞼 浮腫	灼熱感・かゆ み・異物感等 の眼刺激症 状、霧視・視 力低下等の 視力障害、角 膜炎・角膜び らん・角膜上 皮障害等の 角膜障害、結 膜充血、眼瞼 炎（アレルギー ー性眼瞼炎 を含む）、眼 乾燥感、眼 痛、眼瞼下垂	眼脂、 羞明	眼		霧視、眼瞼 炎、乾燥感、 異物感、充 血、眼脂、 不快感、眼 痛、眼刺激、 そう痒感、 結膜炎、疲 れ目、眼瞼 辺縁痂皮、 角膜炎、角 膜上皮障害 （点状角膜 炎、角膜び らん等）、 べとつき 感、流涙	角 結 膜 炎、複視

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一 般 的 使 用 上 の 注 意 (続 き)	ブリンゾラミド/チモロールマレイン 酸塩点眼液				ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン 酸塩点眼液				チモロールマレイン酸塩点眼液				ブリンゾラミド懸濁性点眼液			
		頻度不明 ^{注1)}	1～5% 未満	0.1～1% 未満		頻度不明 ^{注)}	5% 以上	1～5% 未満		頻度不明	0.1%～5%未満	0.1% 未満		5% 以上	0.1～5%未 満	0.1% 未満
	循環器	動悸、徐脈等の不整脈、低血圧、失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感、血圧低下、血圧上昇			眼*	眼底黄斑部に浮腫、混濁（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）			眼*	眼底黄斑部に浮腫、混濁（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）			消化器		下痢、口内乾燥、消化不良、嘔気	
	精神神経系	頭痛、めまい、不眠症、うつ病、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常			循環器	失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感、動悸、徐脈等の不整脈、低血圧			循環器	失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感	動悸、徐脈等の不整脈	低血圧	皮膚		脱毛、皮膚炎	蕁麻疹
	消化器	悪心、口渇、下痢、消化不良、口内乾燥、上腹部痛、腹痛			精神神経系	抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常、浮動性めまい、不眠		頭痛	精神神経系	抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常	頭痛、めまい	不眠	その他	味覚異常（苦味、味覚倒錯等）	頭痛、鼻炎、胸部痛、めまい、呼吸困難、咽頭炎	緊張亢進、腎疼痛
	皮膚	発疹、脱毛症、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑			消化器	下痢、消化不良、悪心、口渇			消化器	下痢、消化不良		悪心、口渇				
					*無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合				*無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合							

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一 般 的 名 称	ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸 塩点眼液				ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイ ン酸塩点眼液				チモロールマレイン酸塩点眼液				ブリンゾラミド懸濁性点眼液			
使 用 上 の 注 意 (続 き)		頻度不明 ^{注1)}	1～5% 未満	0.1～1% 未満		頻度不明 ^{注)}	5% 以上	1～5% 未満		頻度不明	0.1%～5%未満	0.1% 未満				
	そ の 他	不快、胸部圧迫感、脱力感、耳鳴、鼻炎、胸痛、呼吸困難、咽頭炎、緊張亢進、腎疼痛、疲労、過敏症、筋肉痛、鼻出血	味覚異常	異常感、頭位性回転性めまい、咳嗽、倦怠感、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、白血球数減少	そ の 他	脱力感、耳鳴、不快、胸部圧迫感、発疹、倦怠感、咳、苦味、四肢のしびれ			そ の 他	脱力感、耳鳴		不快、胸部圧迫感、発疹、倦怠感、咳				
注 1) 外国で報告がある、又は本剤の個々の成分であるブリンゾラミドもしくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用。 注 2) 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用する場合、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。				注) 本剤の個々の成分であるチモロールマレイン酸塩又はドルゾラミド塩酸塩で報告された副作用を含む。												
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。				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。				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。				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。				

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一 般 的 名 称	プリンゾラミド/チモロールマレイン酸 塩点眼液	ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイ ン酸塩点眼液	チモロールマレイン酸塩点眼液	プリンゾラミド懸濁性点眼液
使 用 上 の 注 意 (続 き)	<p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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。プリンゾラミドでは、動物実験で胎盤を通過することが報告されている。また、チモロールマレイン酸塩では、器官形成期のラットに 500 mg/kg/日を経口投与した場合に化骨遅延、マウスに 1,000 mg/kg/日又はウサギに 200 mg/kg/日を経口投与した場合に死亡胎児数の増加が認められている。〕 (2) 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。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。プリンゾラミドでは、動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。チモロールマレイン酸塩では、ヒト母乳中へ移行することがある。〕</p> <p>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）。</p>	<p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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されていない。なお、本剤の成分であるドルゾラミド塩酸塩の動物実験（ウサギ、経口）において、母動物に代謝性アシドーシスを生じる用量を投与したとき、胎児の中軸骨格奇形が報告されている。〕 (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕 (参考) 本剤の成分であるチモロールマレイン酸塩において、器官形成期のラットに 500 mg/kg/day を経口投与した試験で骨化遅延が、マウスに 1,000 mg/kg/day、ウサギに 200 mg/kg/day を経口投与した試験で死亡胎児数の増加が認められている。</p> <p>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）。</p>	<p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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されていない。〕 (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕 (参考) 器官形成期のラットに 500 mg/kg/day を経口投与した試験で骨化遅延が、マウスに 1,000 mg/kg/day、ウサギに 200 mg/kg/day を経口投与した試験で死亡胎児数の増加が認められている。</p> <p>7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない。</p>	<p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 動物実験で胎盤を通過すること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、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) 動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので、授乳中の婦人には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>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）。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一 般 的 名 称	ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸 塩点眼液	ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイ ン酸塩点眼液	チモロールマレイン酸塩点眼液	ブリンゾラミド懸濁性点眼液
使 用 上 の 注 意 (続 き)	<p>8.適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路 点眼用にのみ使用すること。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>3) 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、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させた後、開瞼すること。</p> <p>4) 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。</p> <p>5) 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、点眼時はコンタクトレンズをはずし、15 分以上経過後装用すること。</p>	<p>8.適用上の注意</p> <p>(1) 点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開瞼させ結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼すること。</p> <p>(2) 本剤投与により高度の流涙を伴う眼刺激症状が発現した場合には、薬剤が洗い流され、所期の効果が得られないことがある。</p> <p>(3) 他の点眼剤と併用する場合には少なくとも 5 分間の間隔をあけて投与すること。</p> <p>(4) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が眼やまわりの組織に触れないように注意すること。</p>	<p>8.適用上の注意</p> <p>点眼時：</p> <p>(1) 点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開瞼させ結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼する。</p> <p>(2) 他の点眼剤と併用する場合には少なくとも 5 分間の間隔をあけて投与すること。</p> <p>(3) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が眼やまわりの組織に触れないように注意すること。</p>	<p>8.適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路 点眼用にのみ使用すること。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>3) 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、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させた後、開瞼すること。</p> <p>4) 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。</p> <p>5) 本剤に含まれている塩化ベンザルコニウムは、ソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、点眼時はコンタクトレンズをはずし、15 分以上経過後装用すること。</p>
添 付 文 書 の 作 成 年 月 日	—	2011 年 7 月改訂（第 5 版、「新医薬品の投薬期間制限に関する情報」削除）	2010 年 10 月改訂（第 10 版：社名変更等に伴う改訂）	2012 年 1 月改訂（第 7 版）
備 考	—	—	—	—

処方せん医薬品[※]炭酸脱水酵素阻害剤／ β 遮断薬配合
緑内障・高眼圧症治療剤**アゾルガ配合懸濁性点眼液**Azorga Combination Ophthalmic Suspension
(ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合懸濁性点眼液)

承認番号	
薬価基準収載年月	
販売開始年月	
国際誕生年月	

貯法	遮光・室温保存
使用期限	外箱及びラベルに表示 (〇ヶ月)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者 [β -受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。]
- (2) コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック (II、III 度)、心原性ショックのある患者 [β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 重篤な腎障害のある患者 [使用経験がない。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。]

【組成・性状】

販売名	アゾルガ配合懸濁性点眼液
有効成分の名称	ブリンゾラミド/日局チモロールマレイン酸塩
1 mL 中の含量	ブリンゾラミド 10 mg / 日局チモロールマレイン酸塩 6.8mg (チモロールとして 5 mg)
添加物	ベンザルコニウム塩化物液、カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、エデト酸ナトリウム水和物、D-マンニトール、塩化ナトリウム、pH 調節剤 2 成分
pH	6.7~7.7
浸透圧比	0.9~1.2 (0.9%生理食塩液に対する比)
色調・性状	白色～微黄白色の無菌懸濁性点眼液

【効能・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・効果に関連する使用上の注意>**

単剤での治療を優先すること。

【用法・用量】

1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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) 肺高血圧による右心不全のある患者 [β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- (2) うっ血性心不全のある患者 [β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- (3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者 [アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]
- (4) コントロール不十分な糖尿病のある患者 [低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。]
- (5) 肝障害のある患者 [使用経験が少なく、安全性は確立していない。]
- (6) 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。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は 1mL 中にブリンゾラミド 10 mg とチモロールマレイン酸塩 6.8mg (チモロールとして 5mg) を含む配合点眼液であり、ブリンゾラミドとチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- (2) 本剤は点眼後、全身的に吸収されるため、スルホンアミド系薬剤又は β -遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれるおそれがあるので注意すること。重篤な副作用や過敏症の兆候があらわれた場合には、投与を中止すること。
- (3) 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。
- (4) 急性閉塞隅角緑内障患者に対して本剤を用いる場合には、薬物治療以外に手術療法などを考慮すること。
- (5) 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。

3. 相互作用

本剤の配合成分であるブリンゾラミドは、主として

CYP3A4 によって代謝され、また CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 によっても代謝される¹⁾。一方の配合成分であるチモロールは、主として CYP2D6 によって代謝される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
アドレナリン ジピペフリン塩 酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
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、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β-遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β-遮断剤（全身投与）： アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール	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ことがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤： キニジン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	β-遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）の増強が報告されている。	これらの薬剤はチモロールの代謝酵素である P450（CYP2D6）を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。
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）	本剤を大量のアスピリンと併用すると、双方又は一方の薬剤の副作用が増強されるおそれ	アスピリンは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

	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。	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。
--	-------------------------------	--

4. 副作用

国内で実施された第Ⅲ相臨床試験において、副作用は 432 例中 46 例（10.6%）に認められた。主な副作用は眼刺激 15 例（3.5%）、点状角膜炎 14 例（3.2%）、味覚異常 6 例（1.4%）であった。

(1) 重大な副作用

次のような副作用が発現するおそれがあるので、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。

- 1) 眼類天疱瘡（頻度不明）：結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。
- 2) 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明）
- 3) 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明）
- 4) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	1～5% 未満	0.1～1% 未満	頻度不明 ^{注1)}
眼	眼刺激、 点状角膜炎	霧視、角膜炎、結膜充血、眼痛、眼乾燥、眼そう痒症、羞明	目の異物感、視力低下、視力障害、角膜びらん、角膜上皮障害、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）、眼瞼下垂、眼脂、角膜知覚低下、眼底黄斑部の浮腫、混濁 ^{注2)} 、複視、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）、結膜浮腫、眼瞼浮腫、眼の不快感、疲れ目、眼瞼辺縁痂皮、眼のべとつき感、流涙、前房のフレア、眼充血、強膜充血、眼瞼紅斑
循環器			動悸、徐脈等の不整脈、低血圧、失神、浮腫、レイノー現象、

			四肢冷感、血圧低下、血圧上昇
精神神経系			頭痛、めまい、不眠症、うつ病、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常
消化器			悪心、口渇、下痢、消化不良、口内乾燥、上腹部痛、腹痛
皮膚			発疹、脱毛症、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑
その他	味覚異常	異常感、頭位性回転性めまい、咳嗽、倦怠感、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、白血球数減少	不快、胸部圧迫感、脱力感、耳鳴、鼻炎、胸痛、呼吸困難、咽頭炎、緊張亢進、腎疼痛、疲労、過敏症、筋肉痛、鼻出血

注 1) 外国で報告がある、又は本剤の個々の成分であるプリンゾラミドもしくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用。

注 2) 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用する場合、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。プリンゾラミドでは、動物実験で胎盤を通過することが報告されている。また、チモロールマレイン酸塩では、器官形成期のラットに 500 mg/kg/日を経口投与した場合に化骨遅延、マウスに 1,000 mg/kg/日又はウサギに 200 mg/kg/日を経口投与した場合に死亡胎児数の増加が認められている。]
- (2) 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。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。プリンゾラミドでは、動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。チモロールマレイン酸塩では、ヒト母乳中へ移行することがある。]

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) 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) 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、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させた後、開瞼すること。
 - 4) 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。
 - 5) 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、点眼時はコンタクトレンズをはずし、15 分以上経過後装用すること³⁾。

【薬物動態】

1. 国内で実施された臨床試験（優越性試験）

日本人患者にチモロール 0.5%点眼液を 1 日 2 回 4 週間点眼した後、本剤又はチモロール 0.5%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回 8 週間点眼したとき、点眼 8 週間後の血漿中チモロール濃度は本剤群（14 例）で点眼前 0.317 ng/mL、点眼 45 分後 1.23 ng/mL、チモロール 0.5%点眼液群（15 例）で点眼前 0.212 ng/mL、点眼 45 分後 1.03 ng/mL であった⁴⁾。

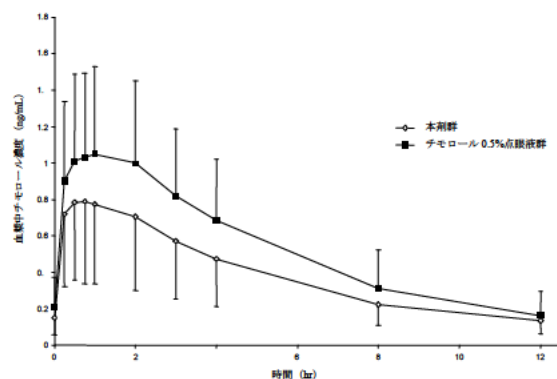
2. 国内で実施された臨床試験（長期投与試験）

日本人患者（33 例）に本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回 52 週間点眼したとき、点眼 52 週間後の赤血球中プリンゾラミド濃度（点眼前）は 23.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、点眼 52 週間後に主代謝物である N-デスエチルプリンゾラミド（点眼前）が 33 例中 32 例に検出され、その赤血球中濃度は 3.20 $\mu\text{mol/L}$ であった⁵⁾。

3. 海外で実施された臨床試験（薬物動態試験）

血漿中チモロール：
外国人健康被験者に本剤又はチモロール 0.5%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回 13 週間点眼したとき、点眼 13 週間後の C_{max} は本剤群（23 例）で 0.824 ng/mL、チモロール 0.5%点眼液群（26 例）で 1.13 ng/mL であった⁶⁾。
また、点眼 13 週間後の T_{max} は本剤群（23 例）で 0.79 時間、チモロール 0.5%点眼液群（26 例）で 1.11 時間であった⁶⁾。

図1 血漿中チモロール濃度の推移

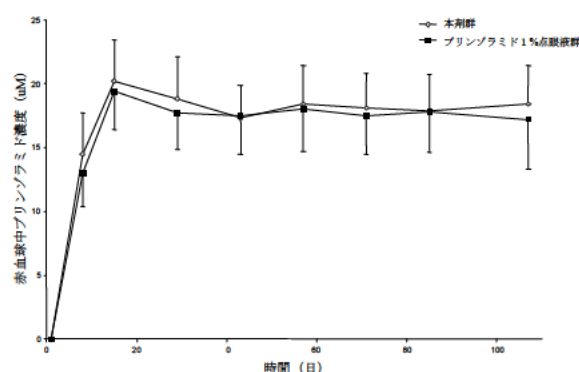


赤血球中プリンゾラミド：

外国人健康被験者にプリンゾラミド 1 mg を 2 週間経口投与した後、本剤又はプリンゾラミド 1 % 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回 13 週間点眼したとき、点眼 13 週間後のプリンゾラミド濃度（点眼前）は本剤群（23 例）で 18.4 $\mu\text{mol/L}$ 、プリンゾラミド 1 % 点眼液群（26 例）で 17.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。

また、赤血球中 N-デスエチルプリンゾラミド濃度（点眼前）は本剤群（23 例）で 1.57 $\mu\text{mol/L}$ 、プリンゾラミド 1 % 点眼液群（26 例）で 1.63 $\mu\text{mol/L}$ であった⁶⁾。

図2 赤血球中プリンゾラミド濃度の推移



【臨床成績】

1. 国内で実施された臨床試験（優越性試験）⁷⁾

緑内障（原発開放隅角緑内障、落屑緑内障）又は高眼圧症患者 301 例を対象とした第Ⅲ相二重遮蔽比較試験において、観察期にチモロール 0.5% 点眼液を 1 日 2 回 4 週間点眼した後、治療期に本剤（1 日 2 回）又は対照薬（チモロール 0.5% 点眼液 1 日 2 回）を 8 週間点眼したとき、主要評価項目である 8 週 11 時（点眼 2 時間後）の本剤群の眼圧変化量は対照薬群よりも有意に大きく（最小二乗平均の群間差：-1.7 mmHg、 $p<0.0001$ 、対応のない t 検定）、本剤のチモロール 0.5% 点眼液に対する眼圧下降効果の優越性が検証された（ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析）（表 1）。

表 1 最終評価時（点眼後 8 週間）における点眼 2 時間後の眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量（ITT：301 例）

	眼圧値 (mmHg)	
	本剤群 (n=150)	チモロール群 (n=151)
ベースラインの眼圧値 ^{a)}	20.7±2.5	20.7±2.7
最終評価時の眼圧値 ^{a)}	17.5±3.3	19.2±3.3
眼圧変化量の最小二乗平均 ^{b)} [95%信頼区間]	-3.2 [-3.6, -2.8]	-1.5 [-1.9, -1.1]
群間差（本剤群-チモロール群） ^{b)} [95%信頼区間]	—	-1.7 [-2.2, -1.2]

a) 平均値±標準偏差

b) ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析

2. 国内で実施された臨床試験（非劣性試験）⁸⁾

緑内障（原発開放隅角緑内障、落屑緑内障、色素緑内障）又は高眼圧症患者 309 例を対象とした第Ⅲ相二重遮蔽比較試験において、観察期にチモロール 0.5% 点眼液を 1 日 2 回 4 週間点眼した後、治療期に本剤（1 日 2 回）又は対照薬（プリンゾラミド 1% 点眼液 1 日 2 回とチモロール 0.5% 点眼液 1 日 2 回の併用療法）を 8 週間点眼したとき、主要評価項目である 8 週 11 時（点眼 2 時間後）における眼圧変化量の投与群間差（本剤群－対照薬群）の 97.5% 片側信頼区間の上限は 0.4 mmHg で、非劣性の限界値である +1.1 mmHg を下回り、本剤の併用療法に対する眼圧下降効果の非劣性が検証された（ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析）（表 2）。

表 2 最終評価時（点眼後 8 週間）における点眼 2 時間後の眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量（PP：309 例）

	眼圧値 (mmHg)	
	本剤群 (n=155)	併用療法群 (n=154)
ベースラインの眼圧値 ^{a)}	20.8±2.6	20.8±2.6
最終評価時の眼圧値 ^{a)}	17.5±3.0	17.6±3.2
眼圧変化量の最小二乗平均 ^{b)} [95%信頼区間]	-3.4 [-3.8, -3.1]	-3.3 [-3.7, -2.9]
群間差（本剤群-併用療法群） ^{b)} [95%信頼区間]	—	-0.1 [-0.7, 0.4]

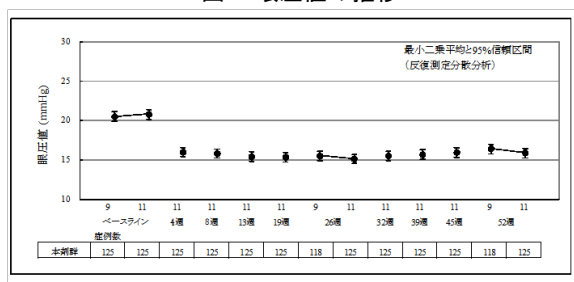
a) 平均値±標準偏差

b) ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析

3. 国内で実施された臨床試験（長期投与試験）⁹⁾

緑内障（原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、落屑緑内障）又は高眼圧症患者 125 例を対象とした第Ⅲ相オープンラベル試験において、前治療薬の休薬の後、本剤を 1 日 2 回 52 週間点眼したとき、4 週から 52 週までの各観察時点における眼圧変化量は -5.7 mmHg～-4.1 mmHg であり、12 ヶ月間を通してベースラインからの眼圧下降を示した（ $p<0.0001$ 、対応のある t 検定）（反復測定分散分析）（図 3）。

図3 眼圧値の推移



【薬効薬理】

1. ブリンゾラミド

(1) 眼圧下降作用¹⁰⁾

レーザー線維柱帯形成術によって高眼圧症を誘発された12匹のカニクイザルにおいて、ブリンゾラミド1%懸濁液を1日2回点眼したところ、投与1、3、6及び12時間後の眼圧は24.7%、35.8%、26.5%及び23.5%下降した。

(2) 炭酸脱水酵素阻害作用¹¹⁾

本剤はⅡ型炭酸脱水酵素(CA-Ⅱ)に親和性が高く、Ⅰ型炭酸脱水酵素に比べ約95倍の結合能を示した。

(3) 作用機序^{12)~15)}

炭酸脱水酵素(CA)は多くの全身組織に存在し、CO₂の加水反応及び炭酸の脱水という可逆性の反応を触媒する。ヒトの眼には複数の炭酸脱水酵素アイソザイムが存在するが、ブリンゾラミドは最も活性の高いCA-Ⅱを選択的に阻害する。ブリンゾラミドは眼の毛様体中のCA-Ⅱを阻害し、HCO₃⁻の生成速度を低下させ、それに伴い、Na⁺及び水の後房への輸送を抑えることにより房水の分泌を抑制し、その結果眼圧を下げると考えられている。

2. チモロールマレイン酸塩

(1) 眼圧下降作用¹⁶⁾

ウサギにおけるα-キモトリプシン惹起高眼圧及び水負荷による眼圧上昇試験において、チモロールマレイン酸塩の点眼は有意に眼圧上昇を抑制することが認められている。

(2) β-受容体遮断作用¹⁷⁾

ラット、イヌ、ネコにおいてイソプロテレノール(イソプレナリン)による心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加はチモロールマレイン酸塩の静注、経口投与により著明に抑制され、その効果はプロプラノロールより3倍及び10倍強い。

(3) 作用機序¹⁸⁾

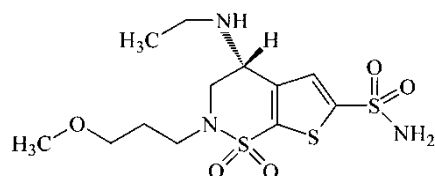
サルにおけるチモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブリンゾラミド (Brinzolamide)

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

構造式：



分子式：C₁₂H₂₁N₃O₅S₃

分子量：383.51

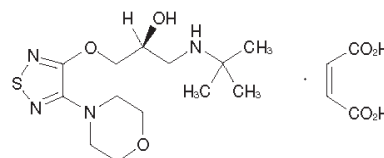
融点：約131℃

性状：白色～微黄白色の結晶又は粉末で、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

一般名：チモロールマレイン酸塩 (Timolol Maleate)

化学名：(2S)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1, 2, 5-thiadiazol-3-yloxy)propan-2-ol monomaleate

構造式：



分子式：C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

分子量：432.49

融点：約197℃(分解)

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けやすい。0.1 mol/L 塩酸試液に溶ける。

【包装】

5mL×10本

【主要文献】

- 社内資料：ブリンゾラミドの代謝に関与するチトクローム P-450 分子種の同定
- Volotinen M et al.: Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther., 35 (7) 1135-1141, 2007
- Christensen MT, et al.: CLAO J., 24(4), 227-231, 1998
- 社内資料：日本人患者を対象とした臨床薬物動態試験(チモロール)
- 社内資料：日本人患者を対象とした臨床薬物動態試験(ブリンゾラミド)
- 社内資料：外国人健康被験者を対象とした臨床薬物動態試験(ブリンゾラミド及びチモロール)
- 社内資料：第Ⅲ相優越性試験(国内)
- 社内資料：第Ⅲ相非劣性試験(国内)
- 社内資料：第Ⅲ相長期投与試験(国内)
- 社内資料：高眼圧サルにおける眼圧下降作用
- 社内資料：ヒトⅠ型及びⅡ型炭酸脱水酵素に対する結合能
- 中島正之：あたらしい眼科, 10(6), 959-964, 1993
- Millar C, et al.: In Tasman W, et al. eds. Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology, Vol.2, Chap.6, 1-51, Lippincott-Raven, New York, 1995
- Maren TH: J. Exp. Zool., 279(5), 490-497, 1997

- 15) 佐藤清二：小児科診療, 54(7), 1513-1520, 1991
- 16) Vareilles P, et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 16 (11), 987-996, 1977
- 17) Hall RA, et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., 213, 251-263, 1975
- 18) Miichi H, et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 24 (9), 1269-1275, 1983

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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
メディカル統括部 学術情報部
〒107-0052 東京都港区赤坂 2-17-7
電話 0120-825-266
FAX 03-3588-3229
受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日、社休日を除く）

Alcon[®] | 製造販売元（輸入元）
日本アルコン株式会社
JAPAN | 東京都港区赤坂 2-17-7

1.8 本配合剤の「効能・効果」「用法・用量」「使用上の注意」案の設定根拠

1.8.1 「効能・効果」案、及び設定根拠

(1) 効能・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・効果に関連する使用上の注意＞

単剤での治療を優先すること。

(2) 設定根拠

ブリンゾラミド 1%/チモロール 0.5%配合点眼液（以下、本剤）は、炭酸脱水酵素阻害薬であるブリンゾラミド 1%と β 遮断薬であるチモロール 0.5%を有効成分として含有する配合剤である。ブリンゾラミド懸濁性点眼液 1%（以下、ブリンゾラミド 1%点眼液）、チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%（以下、チモロール 0.5%点眼液）は、それぞれ本邦において 2002 年 10 月、1981 年 6 月に承認されている。配合成分の本邦における効能・効果は以下のとおりである。

ブリンゾラミド懸濁性点眼液 1%

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

チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%

緑内障、高眼圧症

独立行政法人医薬品医療機器総合機構による[] [] 相談（薬機審長発第 [] 号、及び [] 号）の結果を踏まえ、 β 遮断薬（チモロール 0.5%点眼液）で効果不十分な緑内障、高眼圧症患者を対象とし、本剤のチモロール 0.5%点眼液に対する優越性試験（C-[]-001 試験）、ブリンゾラミド 1%点眼液及びチモロール 0.5%点眼液の併用療法に対する非劣性試験（C-[]-027 試験）、並びに長期投与試験（C-[]-025 試験）を国内で実施した。

1) 本剤のチモロール 0.5%点眼液に対する眼圧下降効果の優越性が検証された（C-[]-001 試験）。

C-[]-001 試験では、チモロール 0.5%点眼液を 1 日 2 回、4 週間以上点眼後の眼圧（ベースライン）が 18mmHg 以上の緑内障又は高眼圧症患者に本剤が投与された。主要評価項目である 8 週 11 時の BRI/TIM 群の眼圧変化量は、TIM 群よりも有意に大きく（最小二乗平均の群間差：-1.7 mmHg、 $p<0.0001$ 、対応のない t 検定）、本剤のチモロール 0.5%点眼液に対する眼圧下降効果の優越性が検証された（2.5.4、2.7.3）。また、その他の観察時点においても本剤はチモロール 0.5%点眼液よりも大きな眼圧下降を認めた（最小二乗平均の群間差：-1.1～-1.6 mmHg、 $P\leq 0.0001$ 、対応のない t 検定）。

2) 本剤のブリンゾラミド 1%点眼液とチモロール 0.5%点眼液の併用療法に対する眼圧下降効果の非劣性が検証された（C-[]-027 試験）。

C-[]-027 試験では、チモロール 0.5%点眼液を 1 日 2 回、4 週間以上点眼後の眼圧（ベースライン）が 18mmHg 以上の緑内障又は高眼圧症患者に本剤が投与された。主要な評価項目である 8 週 11 時におけるベースラインからの眼圧変化量の平均値の投与群間差（BRI/TIM 群－BRI+TIM 群）の 97.5%片側信頼区間の上限は、0.4 mmHg と非劣性のマージンである +1.1 mmHg を下回っており、

本剤の併用療法に対する眼圧下降効果の非劣性が検証された（2.5.4、2.7.3）。また、その他の観察時点においても投与群間差（BRI/TIM 群－BRI+TIM 群）の 97.5%片側信頼区間の上限は非劣性のマージンである +1.1 mmHg を下回った。なお、併用療法と比して、新たな安全性上の問題はみられなかった。

3) 本剤は、1 日 2 回の点眼で 12 ヶ月間を通して安定した眼圧下降効果を有することが示された。
（C-025 試験）。

C-025 試験では、以下の基準を満たした他の緑内障治療薬で眼圧コントロールが不十分な緑内障又は高眼圧症患者を対象に、本剤の有効性を検討した。

- ・既に複数の眼圧下降薬（配合剤を含む）により治療されている
- ・他の緑内障治療薬投与下で眼圧が 18 mmHg 以上のもの
- ・NTG 患者の場合には、「ベースライン検査の眼圧－スクリーニング検査の眼圧／ベースライン検査の眼圧 < 30%」を満たすもの

主要評価項目であるベースラインからの眼圧変化量（反復測定分散分析での最小二乗平均）は、4 週目から 52 週目までの各観察時点で -5.7～-4.1mmHg であり、1 日 2 回の点眼で 12 ヶ月間を通して安定した眼圧コントロールを示した（ $p<0.0001$ 、対応のある t 検定）（2.5.4、2.7.3）。

(3) まとめ

- チモロール 0.5%点眼液は、第一選択薬の一つとして、すべての緑内障又は高眼圧症の患者に使用されている。
- ブリンゾラミド 1%点眼液は、第二選択薬の一つとして、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない緑内障又は高眼圧症患者に使用されている。
- β 遮断薬（チモロール 0.5%点眼液）で効果不十分な患者において、チモロール 0.5%点眼液に対する本剤の優越性が検証された。
- β 遮断薬（チモロール 0.5%点眼液）で効果不十分な患者において、ブリンゾラミド 1%点眼液とチモロール 0.5%点眼液の併用療法に対する本剤の非劣性が検証され、また、併用療法と比して新たな安全性上の問題はみられなかった。
- 複数の緑内障治療薬で治療されていた、又は単一の緑内障治療薬で効果不十分な患者において、本剤は、12 ヶ月間の投与期間を通して良好な眼圧下降効果が維持された。

更に、のべ点眼回数減少（防腐剤曝露量減少）によるベンザルコニウム塩化物の副作用軽減が期待できるほか、2.5.1 に示した類薬であるドルゾラミド 1%/チモロール 0.5%配合点眼液の国内臨床使用実態から、多剤併用患者における利便性向上（PG+ β 遮断薬+CAI の 3 剤併用から PG+本剤への切替等）や、PG 関連薬又は β 遮断薬で効果不十分な患者から本剤に切り替えられる可能性も考えられる。

以上を考慮し、またドルゾラミド 1%/チモロール 0.5%配合点眼液の適応を参考に、ドルゾラミド 1%/チモロール 0.5%配合点眼液と同様の患者（他の緑内障治療薬で効果不十分な緑内障、高眼圧症患者）を対象とすることが妥当と考えた。

なお、緑内障又は高眼圧症の治療では単剤治療が優先されることを明確にするため、「効能・効果に関連する使用上の注意」を設定した。

1.8.2 「用法・用量」案、及び設定根拠

(1) 用法・用量

1回1滴、1日2回点眼する。

(2) 設定根拠

1) 国内第Ⅲ相試験（C-001、C-027、C-025）で用いた用法用量の設定根拠

各配合成分の本邦での承認用量（濃度）は、チモロールは0.5%及び0.25%、ブリンゾラミドは1%である。チモロール点眼液の承認用量0.25%及び0.5%のうち、高用量のチモロール0.5%点眼液はチモロール0.25%点眼液に比べ眼圧下降効果が強いことが報告されており^{参考文献 1)}、臨床現場での使用は高用量のチモロール0.5%点眼液が9割以上を占める（表 1.8.2-1）。また、チモロール点眼液を他の眼圧下降薬と併用する場合、一般に高用量のチモロール0.5%点眼液が使用されており、ブリンゾラミド1%点眼液との併用効果も報告されている^{参考文献 2)3)4)}。

本邦のチモロール0.5%点眼液の承認用法は「1回1滴、1日2回点眼」である。ブリンゾラミド1%点眼液の承認用法は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。」であるが、ブリンゾラミド1%点眼液の市販後に実施された調査結果では、ほとんどの患者（98%）が1日2回点眼であった（2.5.1.3.4）。

また、これまでに海外で実施された本剤の臨床試験（C-05-24：5.3.5.1-4）において、本剤（1日2回点眼）の1日2回点眼は、有効性の面ではチモロール0.5%点眼液（1日2回点眼）及びブリンゾラミド1%点眼液（1日2回点眼）に対する優越性が検証され、安全性上問題となる傾向は認められなかった。

以上より、本剤の用法・用量をチモロール0.5%、ブリンゾラミド1%、1回1滴、1日2回点眼と設定して、国内の検証試験において用法・用量の妥当性を確認することとした。

表 1.8.2-1 チモロール点眼液（0.25%、0.5%）の販売数量及び販売比率

（2011年5月～2012年4月）

一般名		販売数量 （本）	販売比率 （%）
チモロール	0.25%	261,620	4.9%
	0.5%	5,039,795	95.1%

（©2012 IMS ジャパン(株) JPM データ：2012年5月 MAT をもとに作成 無断転載禁止）

2) 検証試験及び長期投与試験における有効性及び安全性

国内第Ⅲ相試験（C-001、C-027、C-025）の結果、本剤のチモロール0.5%点眼液に対する優越性（C-001試験）、ブリンゾラミド1%点眼液とチモロール0.5%点眼液の併用療法に対する非劣性（C-027試験）が検証され、安全性についてもブリンゾラミド1%点眼液とチモロール0.5%点眼液の併用療法と同程度であった。また、長期投与試験（C-025試験）において、12ヵ月間の投与期間を通して安定した眼圧下降効果が維持され、安全性上の問題も認められなかった。

以上より、本剤の至適用量は「ブリンゾラミド1%及びチモロール0.5%」であり、用法は「1回1滴、1日2回点眼する。」が妥当であると判断した。

1.8.3 「使用上の注意」案、及び設定根拠

使用上の注意（案）		設定根拠												
【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 (1) 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕 (2) コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、心原性ショックのある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。〕 (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) 重篤な腎障害のある患者[使用経験がない。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。]		ブリンゾラミド、チモロールの添付文書の記載を参考に設定した。												
【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) 肺高血圧による右心不全のある患者[β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。] (2) うっ血性心不全のある患者[β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。] (3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者[アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。] (4) コントロール不十分な糖尿病のある患者[低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。] (5) 肝障害のある患者〔使用経験が少なく、安全性は確立していない。〕 (6) 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。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は1 mL中にブリンゾラミド10 mgとチモロールマレイン酸塩6.8 mg（チモロールとして5 mg）を含む配合点眼液であり、ブリンゾラミドとチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。 (2) 本剤は点眼後、全身的に吸収されるため、スルホンアミド系薬剤又はβ-遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれるおそれがあるので注意すること。重篤な副作用や過敏症の兆候があらわれた場合には、投与を中止すること。 (3) 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。 (4) 急性閉塞隅角緑内障患者に対して本剤を用いる場合には、薬物治療以外に手術療法などを考慮すること。 (5) 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。 3. 相互作用 本剤の配合成分であるブリンゾラミドは、主としてCYP3A4によって代謝され、またCYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9によっても代謝される。一方の配合成分であるチモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される ^{参考文献5)} 。 【併用注意】（併用に注意すること）		ブリンゾラミド、チモロールの添付文書の記載を参考に設定した。												
<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>アドレナリン</td><td>散瞳作用が助長されたとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>ジピベフリン塩酸塩</td><td></td><td></td></tr><tr><td>カテコールアミン</td><td>交感神経系に対し、過剰</td><td>カテコールアミンの枯</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明	ジピベフリン塩酸塩			カテコールアミン	交感神経系に対し、過剰	カテコールアミンの枯	ブリンゾラミド、チモロールの添付文書の記載を参考に設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
アドレナリン	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明												
ジピベフリン塩酸塩														
カテコールアミン	交感神経系に対し、過剰	カテコールアミンの枯												

枯渴剤：レセルピン等	の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	渴を起こす薬剤は、 β -遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β -遮断剤（全身投与）： アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール	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ことがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	β -遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）の増強が報告されている。	これらの薬剤はチモロールの代謝酵素である P450 (CYP2D6) を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。
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）	本剤を大量のアスピリンと併用すると、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ため、異常が認められた場合には、投与を中止すること。	アスピリンは、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。

4. 副作用

国内で実施された第Ⅲ相臨床試験において、副作用は 432 例中 46 例（10.6%）に認められた。主な副作用は眼刺激 15 例（3.5%）、点状角膜炎 14 例（3.2%）、味覚異常 6 例（1.4%）であった。

(1) 重大な副作用

次のような副作用が発現するおそれがあるので、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。

- 1) 眼類天疱瘡（頻度不明）：結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。
- 2) 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明）
- 3) 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明）
- 4) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	1～5% 未満	0.1～1% 未満	頻度不明 ^{注1)}
眼	眼刺激、点状	霧視、角膜炎、	眼の異物感、視力低下、

国内臨床試験で認められた副作用のうち、1%以上認められた副作用を記載した。

チモロールの添付文書の記載を参考に記載した。

国内第Ⅲ相臨床試験で認められた副作用に加え、ブリンゾラミド及びチモロールの添付文書、CCSI を参考に記載した。
頻度不明欄には、ブリンゾラ

	角膜炎	結膜充血、眼痛、眼乾燥、眼そう痒症、羞明	視力障害、角膜びらん、角膜上皮障害、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）、眼瞼下垂、眼脂、角膜知覚低下、眼底黄斑部の浮腫、混濁 ^{注2)} 、複視、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）、結膜浮腫、眼瞼浮腫、眼の不快感、疲れ目、眼瞼辺縁痂皮、眼のべとつき感、流涙、前房のフレア、眼充血、強膜充血、眼瞼紅斑
循環器			動悸、徐脈等の不整脈、低血圧、失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感、血圧低下、血圧上昇
精神神経系			頭痛、めまい、不眠症、うつ病、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常
消化器			悪心、口渇、下痢、消化不良、口内乾燥、上腹部痛、腹痛
皮膚			発疹、脱毛症、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑
その他	味覚異常	異常感、頭位性回転性めまい、咳嗽、倦怠感、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、白血球数減少	不快、胸部圧迫感、脱力感、耳鳴、鼻炎、胸痛、呼吸困難、咽頭炎、緊張亢進、腎疼痛、疲労、過敏症、筋肉痛、鼻出血

ミド及びチモロールの添付文書、CCSI に記載されているが本剤の国内臨床試験で発現しなかった副作用を記載した。

- 注 1) 外国で報告がある、又は本剤の個々の成分であるブリンゾラミドもしくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用。
 注 2) 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用する場合、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。ブリンゾラミドでは、動物実験で胎盤を通過することが報告されている。また、チモロールマレイン酸塩では、器官形成期のラットに 500 mg/kg/日を経口投与した場合に化骨遅延、マウスに 1,000 mg/kg/日又はウサギに 200 mg/kg/日を経口投与した場合に死亡胎児数の増加が認められている。〕
 (2) 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。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。ブリンゾラミドでは、動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。チモロールマレイン酸塩では、ヒト母乳中へ移行することがある。〕

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

ブリンゾラミド、チモロールの添付文書の記載を参考に設定した。
 ブリンゾラミド、チモロールの添付文書の記載を参考に設定した。

ブリンゾラミド、チモロールの添付文書の記載を参考に

<p>いない（使用経験がない）。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路 点眼用にのみ使用すること。</p> <p>(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</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>3) 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、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させた後、開瞼すること。</p> <p>4) 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。</p> <p>5) 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、点眼時はコンタクトレンズをはずし、15 分以上経過後装用すること <small>参考文献 6)</small>。</p>	<p>設定した。</p> <p>ブリンゾラミド、チモロールの添付文書の記載を参考に設定した。</p>
---	--

- 1) 北澤克明. 緑内障. 東京: 医学書院; 2004. p 333-5.
- 2) Michaud JE, Friren B, The International Brinzolamide Adjunctive Study Group. Comparison of topical Brinzolamide 1% and Dorzolaide 2 % eye drops given twice daily in addition to Timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. Am J Ophthalmol. 2001 Aug; 132 (2): 235-43.
- 3) Shin D, The Brinzolamide Adjunctive Therapy Study Group. Adjunctive therapy with Brinzolamide 1% ophthalmic suspension (Azopt®) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension maintained on Timolol therapy. Surv Ophthalmol. 2000 Jan; 44 (Suppl 2): S163-8.
- 4) 廣岡一行, 馬場哲也, 竹中宏和, 白神史雄. 開放隅角緑内障におけるラタノプロストへのチモロールあるいはブリンゾラミド追加による眼圧下降効果. あたらしい眼科. 2005; 22 (6): 809-11.
- 5) Volotinen M et al.: Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther., 35 (7) 1135-1141, 2007
- 6) Christensen MT, et al. : CLAO J., 24(4), 227-231, 1998

1.9 一般的名称に係る文書

(1) ブリンゾラミド

平成 10 年 10 月 25 日開催の医薬品名称調査会において以下のとおり決定され、平成 11 年 12 月 24 日付医薬審発第 1836 号により通知された。

JAN	(日本名)	ブリンゾラミド
	(英 名)	brinzolamide
化学名	(日本名)	(R)-4-(エチルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2-(3-メトキシプロピル)-2H-チエノ[3,2,e]-1,2-チアジン-6-スルホナミド 1,1-ジオキシド
	(英 名)	(R)-4-(ethylamino)-3,4-dihydro-2-(3-methoxypropyl)-2H-thieno[3,2,e]-1,2-thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxide
構造式及び分子式	<p style="text-align: center;">$C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$</p>	

(2) チモロールマレイン酸塩

第十六改正日本薬局方に以下のように収載されている。

目局	(日本名)	チモロールマレイン酸塩
	(英 名)	Timolol Maleate
化学名	(英 名)	(2S)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)propan-2-ol monomaleate
構造式及び分子式	<p style="text-align: center;">$C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$</p>	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名						
構造式						
効能・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					
用法・用量	1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	市販名：アゾルガ配合懸濁性点眼液 原体：布林ゾラミド及びチモロールマレイン酸塩 製剤:1.0mL 中の含有量　布林ゾラミド 10mg / チモロールマレイン酸塩 6.8mg(チモロールとして 5mg)					
毒性	急性					
	動物種	投与経路	投与量	LD50 (%)	主な所見	
	ウサギ NZW	局所点眼 片眼へ1回2 滴、 30 分間隔で10 回投与	・ 0% ・ ブリンゾラミド 1.0%/チ モロール 0.5% ・ ブリンゾラミド 1.0%/チ モロール 0.5% (加速試験 の検体 a)	>布林ゾラ ミド 1.0%/チ モロール 0.5%	被験物質投与に関連した毒 性所見は認められなかった。	
	a: 加速試験では布林ゾラミド 1.0%/チモロール 0.5%配合懸濁性点眼液を 40℃、相対湿度 25%以下の 条件で 26 週間保存した。					
	亜急性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量 (%)　　主な所見	
	ウサギ NZW	14 日間	局所点眼 両眼へ 1 回 1 滴、1 日 2 回投 与	・ 0% ・ ブリンゾラミド 2.0%/チモ ロール 0.5% ・ ブリンゾラミド 2.0%/チモ ロール 0.5%	布林ゾラミド 2.0%/チモロー ル 0.5% (1 日 2 回投与)	被験物質投与に関 連した毒性所見は 認められなかった。
	慢性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量 (%)　　主な所見	
	ウサギ NZW	6 ヶ月 (3 ヶ月 中間評価)	局所点眼 両眼へ 1 回 1 滴、1 日 3 回投 与	・ 0% ・ ブリンゾラミド 1.0%/チモ ロール 0.5% ・ ブリンゾラミド 2.0%/チモ ロール 0.5%	布林ゾラミド 2.0%/チモロー ル 0.5% (1 日 3 回投与)	被験物質投与に関 連した毒性所見は 認められなかった。
ウサギ 有色 F1	9 ヶ月	局所点眼 両眼へ 1 回 1 滴、1 日 2～3 回 投与	・ 0% ・ ブリンゾラミド 1.0%/チモ ロール 0.5% (1 日 2 回投与) ・ ブリンゾラミド 1.0%/チモ ロール 0.5% (1 日 3 回投与) ・ ブリンゾラミド 2.0%/チモ ロール 0.5% (1 日 3 回投与)	布林ゾラミド 2.0%/チモロー ル 0.5% (1 日 3 回投与)	被験物質投与に関 連した毒性所見は 認められなかった。	
副作用	アゾルガ配合懸濁性点眼液 副作用発現率 46/432 =10.6 (%) <div>臨床検査異常発現件数　3 件</div>					

	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数/評価例数
	眼刺激	15	血中カリウム増加	1/432
	点状角膜炎	14	血中乳酸脱水素酵素増加	1/432
	味覚異常	6	白血球数減少	1/432
	霧視	4		
	角膜炎	4		
	結膜充血	3		
	異常感	2		
		等		
会社	日本アルコン株式会社	製剤：輸入		

CTD番号	識別子	表題	著者	試験実施施設	社内資料/公表論文	評価/参考
3.2.S.1.3	一般特性(ブリンゾラミド、 XXXXXXXXXX)					
3.2.S.1.3-1	XXXXXXXXXX	Physical and Chemical Properties of Brinzolamide-Japan	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.S.3.2	不純物(ブリンゾラミド、 XXXXXXXXXX)					
3.2.S.3.2-1	XXXXXXXXXX	Identification of AL-4682 Drug Substance Impurities	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.S.3.2-2	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX Gas Chromatographic Analysis of XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX , and XXXXXXXXXX and XXXXXXXXXX Residual Solvents in Drug Substances and Raw Materials	Alcon Research, Ltd	<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 100px; transform: rotate(45deg);"></div>	社内資料	評価
3.2.S.3.2-3	XXXXXXXXXX	Validation of XXXXXXXXXX for the Analysis of XXXXXXXXXX , and XXXXXXXXXX in AL-4862 Raw Material	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.S.3.2-4	XXXXXXXXXX	Organic Volatile Impurities (OVIs) by Gas Chromatography	Alcon Research, Ltd	<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 100px; transform: rotate(45deg);"></div>	社内資料	評価
3.2.S.3.2-5	XXXXXXXXXX	Validation of XXXXXXXXXX for the Analysis of XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX , and XXXXXXXXXX in Brinzolamide Drug Substance	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.S.4.1	規格及び試験方法(ブリンゾラミド、 XXXXXXXXXX)					
3.2.S.4.1-1	XXXXXXXXXX	Tests and Specifications for Brinzolamide Drug Substance - Japan	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.S.7.3	安定性データ(ブリンゾラミド、 XXXXXXXXXX)					
3.2.S.7.3-1	XXXXXXXXXX Stability Data-1	XXXXXXXXXX Stability Data Sheets	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	XXXXXXXXXX Stability Data-2	XXXXXXXXXX Stability Data Sheets Continued	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	社内資料	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯(アゾルガ配合懸濁性点眼液、点眼液)					
3.2.P.2-1	XXXXXXXXXX	Extractables and Leachates Studies on Primary Packaging Components for Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Ophthalmic Suspension	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.P.2-2	XXXXXXXXXX	Validation of XXXXXXXXXX for 1.0% AL04862 (Brinzolamide)/0.5% Timolol Ophthalmic Suspension (FID XXXXXXXXXX)	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.P.2-3	XXXXXXXXXX	Antimicrobial Preservative Effectiveness Evaluation of Brinzolamide/Timolol (AZARGA) Ophthalmic Suspension (FID XXXXXXXXXX) Lots XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX , and XXXXXXXXXX at Time Zero Stability Program Based on the Japanese Pharmacopoeia	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.P.2-4	XXXXXXXXXX	Antimicrobial Preservative Effectiveness Evaluation of AZARGA Ophthalmic Suspension (FID XXXXXXXXXX) Lots XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX , and XXXXXXXXXX , 52 Week Time Point Stability Program Based on Japanese Pharmacopoeia	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.P.2-5	XXXXXXXXXX	Validation of a USP/EP/JP Direct Sterility Test for 1% AL04862/0.5% Timolol Suspension (FID XXXXXXXXXX)	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.P.2-6	XXXXXXXXXX	Microbiological Immersion Test Challenge of XXXXXXXXXX Sterilized Oval Natural LDPE Bottles, Natural LDPE Round Tip Plugs, and PP Closures	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.P.2-7	XXXXXXXXXX	Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Ophthalmic Suspension – Compatibility with Marketed Ophthalmic Japanese Products and pH Adjustment Study	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価 (アゾルガ配合懸濁性点眼液、点眼液)					
3.2.P.3.5-1	XXXXXXXXXX	Time Requirements for Brinzolamide XXXXXXXXXX	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法 (分析方法) (アゾルガ配合懸濁性点眼液、点眼液)					

CTD番号	識別子	表題	著者	試験実施施設	社内資料/公表論文	評価/参考
3.2.P.5.2-1		Tests and Specifications for Brinzolamide 1% /Timolol 0.5% Ophthalmic Suspension for Japan	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性 (アゾルガ配合懸濁性点眼液、点眼液)						
3.2.P.5.5-1		Identification of AL-4862 Degradation Products	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.P.5.5-2	3.2.P.5.5-2	Analytical Profiles of Drug Substances (Vol. 16, pp. 641-692, 1987)	David J. Mazzo and Alice E.Loper		公表論文	
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性 (アゾルガ配合懸濁性点眼液、点眼液)						
3.2.P.5.6-1		Effect of 18 Days of Continuous Light Exposure at 800 Lux on Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Ophthalmic Suspension	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ(アゾルガ配合懸濁性点眼液、点眼液)						
3.2.P.8.3-1		Physical and Chemical Stability and Microbiological Studies of Brinzolamide 1% / Timolol 0.5% Ophthalmic Suspension, 5 mL Label Fill, on 4 Primary Stability Lots for Japan with 52 Weeks of Data	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2		Statistical Analysis of Brinzolamide/Timolol Ophthalmic Suspension Stability Data with 5 mL fill in 7.5 mL natural oval LDPE bottles	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.R 各極の要求資料						
3.2.R-1		Total Viable Count of Brinzolamide/Timolol (AZARGA) Ophthalmic Suspension (FID) Performed After Simulated 35 Day In-Use Test of Lot	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
3.2.R-2		In-Use Stability of Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Ophthalmic Suspension - Chemical and Physical Tests	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価

CTD番号	識別子	表題	著者	試験実施施設	社内資料/公表論文	評価/参考
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1		Validation of an Assay for the Determination of Brinzolamide and N-Desethyl-Brinzolamide in Rabbit Whole Blood by UPLC with UV Detection	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
4.2.2.1-2		Validation of an HPLC Tandem Mass Spectrometry (HPLC/MS/MS) Method for the Determination of Timolol in Rabbit Plasma at	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1		Toxicokinetics of Brinzolamide/Timolol in Toxicology Study N-096: Nine-Month Topical Ocular Irritation Evaluation of Brinzolamide/Timolol Ophthalmic Suspension in Pigmented Rabbits	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-1		Distribution of Brinzolamide and Timolol in Pigmented Rabbit Ocular Tissues Following Repeated (BID) Topical Ocular Administration of AZOPT®, Timolol Maleate and a Combination Product Brinzolamide/Timolol	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1		Two-Week Topical Ocular Irritation Study of AL04862/Timolol Ophthalmic Suspension in Rabbits	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
4.2.3.2-2		Six-Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL-4862/Timolol Ophthalmic Suspension in Rabbits With an Interim Evaluation	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
4.2.3.2-3		Nine-Month Topical Ocular Irritation Evaluation of Brinzolamide/Timolol Ophthalmic Suspension in Pigmented Rabbits	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7-1		Azarga (1% Brinzolamide/0.5% Timolol): Evaluation of Potential Ocular Irritation and Toxicity of Aged Azarga Following 1-day Exaggerated Topical Ocular Dosing in NZW Rabbits	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
4.3 参考文献						
4.3-1	REF1-PSUR-2012	Alcon. Periodic Safety Update Report – Brinzolamide 10 mg/mL / timolol 5 mg/mL eye drops, suspension. May 2011-April 2012.	Alcon Research, Ltd		社内資料	
4.3-2	REF2-CVMC-1989-453-469	Adrenergic antagonists. In: Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. Sixth Edition. St. Louis: The C.V. Mosby Co; 1989. Chapter 25, p.453-69.	Hoskins HD Jr, Kass MA.		公表論文	
4.3-3	REF3-DRU-1975-164-177	Timolol: a preliminary report of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in angina and hypertension. Drugs 1975;9:164-77.	Brogden RN, Speight TM, Avery GS.		公表論文	
4.3-4	REF4-PP-1990-221-243	Adrenergic receptor antagonists. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th Edition. New York: Pergamon Press; 1990. Chapter 11, p. 221-43	Hoffman BB, Lefkowitz RJ.		公表論文	
4.3-5	REF5-DMD-1975-361-370	Physiological disposition and metabolism of timolol in man and laboratory animals. Drug Metab Disp 1975; 3 (5): 361-70.	Tocco DJ, Duncan AEW, Deluna FA, Hucker HB, Gruber BF, Vandenheuval WJA.		公表論文	

CTD番号	識別子	表題	著者	試験実施施設	社内資料/公表論文	評価/参考
4.3-6	REF6-DMD-1980-236-240	Timolol metabolism in man and laboratory animals. Drug Metab Disp 1980; 8 (4): 236-40.	Tocco DJ, Duncan AEW, Deluna FA, Smith JL, Walker RW, Vandenheuval WJA.		公表論文	
4.3-7	REF7-IOVS-1977-987-996	Comparison of the effects of timolol and other adrenergic agents on intraocular pressure in the rabbit. Inv Ophth Vis Sci 1977; 16 (11): 987-96.	Vareilles P, Silverstone D, Plazonnet B, Le Douarec JC, Sears ML, Stone CA.		公表論文	
4.3-8	REF8-JPET-2006-530-538	Adenosine A1 Receptor Antagonist Blunts Urinary Potassium Excretion, but Not Renal Hemodynamic Effects, Induced by Carbonic Anhydrase Inh bitor in Rats. J Pharmacol Exp Ther. 2006 Feb;316(2):530-8.	Zhou X, Curtis KK Jr.		公表論文	
4.3-9	REF9-E-2002-1168-1171	Kidney Stones, Carbonic Anhydrase Inhibitors, and the Ketogenic Diet. Epilepsia, 43(10):1168-1171, 2002	Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EPG.		公表論文	
4.3-10	REF10-ANYAS-1984-447-456	Malformations in Nonlimb Structures Induced by Acetazolamide and Other Inhibitors of Carbonic Anhydrase. Ann N Y Acad Sci. 1984;429:447-56.	Scott WJ Jr, Lane PD, Randall JL, Schreiner CM.		公表論文	
4.3-11	REF11-T-1968-51-60	Teratogenic Action of Carbonic Anhydrase. Inh bitors in the Rat. Teratology. 1968 Feb;1(1):51-60.	Wilson JG, Maren TH, Takano K, Ellison A.		公表論文	
4.3-12	REF12-T-1992-629-636	Axial Skeletal Malformations Induced by Acetazolamide in Rabbits. Teratology. 1992 Jun;45(6):629-36.	Nakatsuka T, Komatsu T, Fujii T.		公表論文	
4.3-13	REF13-GSI-1984-255-276	The uses and side effects of adrenergic drugs in the management of intraocular pressure. In: Drance SM, Neufeld AH editors. Glaucoma: Applied Pharmacology in Medical Treatment, New York: Grune and Stratton, Inc; 1984. Chapter 12, p. 255-76.	Krieglstein, GK.		公表論文	
4.3-14	REF14-OPH-1980-164-168	Pharmacology of ocular drugs: timolol maleate. Ophthalmol 1980;87:164-8.	Kaufman HE.		公表論文	
4.3-15	REF15-JOP-1993-373-384	Topical ophthalmic beta-blockers: a comparative review. J Ocular Pharmacol 1993;9:373-84.	Zimmerman, TJ.		公表論文	

CTD番号	識別子	表題	著者	試験実施施設	社内資料/公表論文	評価/参考
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	■■■■■	Validation of an Assay for the Determination of Brinzolamide and N-Desethylbrinzolamide in Human Whole Blood by UPLC with UV Detection	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
5.3.1.4-2	■■■■■	Validation of an Assay for the UPLC-UV Analysis of Brinzolamide and N-Desethylbrinzolamide in Human Whole Blood	Alcon Research, Ltd	米国アルコン社	社内資料	評価
5.3.1.4-3	■■■■■	Validation of an HPLC Tandem Mass Spectrometry (HPLC/MS/MS) Method for the Determination of Timolol in Human Plasma (K2EDTA) at ■■■■■	Alcon Research, Ltd	■■■■■	社内資料	評価
5.3.1.4-4	■■■■■	Validation of an HPLC Tandem Mass Spectrometry (HPLC/MS/MS) Method for the Determination of Timolol in Human Plasma (K2EDTA) at ■■■■■	Alcon Research, Ltd	■■■■■	社内資料	評価
5.3.1.4-5	■■■■■	Timolol (AL-1239) Human Plasma Concentrations for Alcon Study C-■■■■■-001	Alcon Research, Ltd	■■■■■	社内資料	評価
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	C-■■■■■-27 (■■■■■)	A Randomized, Double-Masked, Multiple-Dose, Pharmacokinetic Study of Brinzolamide and Timolol at Steady-State Following Topical Ocular Dosing in Healthy Subjects	Alcon Research, Ltd	/	社内資料	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2-1	■■■■■	Systemic Plasma Concentration of Timolol (AL-1239) After Multiple Topical Ocular Doses of AL-4862-1239 (Brinzolamide 1.0%/Timolol 0.5%) Ophthalmic Suspension or AL-1239 (Timolol 0.5%) Ophthalmic Solution in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension (Study ■■■■■-001)	Alcon Research, Ltd	/	社内資料	評価
5.3.3.2-2	■■■■■	Red Blood Cell (RBC) and Whole Blood Concentrations of Brinzolamide and N-Desethylbrinzolamide from Study C-■■■■■-025	Alcon Research, Ltd	/	社内資料	評価
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	C-■■■■■-001	AL-4862-1239点眼液の緑内障又は高眼圧症を対象とした第Ⅲ相臨床試験—チモロール0.5%点眼液との比較試験—	/	/	社内資料	評価
5.3.5.1-2	C-■■■■■-027	AL-4862-1239点眼液の緑内障又は高眼圧症を対象とした第Ⅲ相臨床試験—ブリンゾラミド1%懸濁性点眼液とチモロール0.5%点眼液の併用療法との比較試験—	/	/	社内資料	評価
5.3.5.1-3	C-■■■■■-22	A Fourteen-Day, Multicenter, Triple-Masked, Parallel Group Study of the Safety and IOP-Lowering Efficacy of BID-Dosed Brinzolamide 1.0%/Timolol 0.5% Ophthalmic Suspension Compared to BID-Dosed Timolol 0.5% Ophthalmic Solution in the Treatment of Patients With Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	/	/	社内資料	参考
5.3.5.1-4	C-■■■■■-24	Safety and Efficacy of Brinzolamide 1.0%/Timolol 0.5% Ophthalmic Suspension Compared to AZOPT® and Timolol 0.5% in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	/	/	社内資料	参考
5.3.5.1-5	C-■■■■■-10	Comparison of Safety and Efficacy of Brinzolamide/Timolol Fixed Combination vs Dorzolamide/Timolol * in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	/	/	社内資料	参考

CTD番号	識別子	表題	著者	試験実施施設	社内資料/公表論文	評価/参考
5.3.5.1-6	C-49	A One-Week Comfort Study of BID Dosed Brinzolamide 1.0%/Timolol 0.5% Ophthalmic Suspension Compared to BID Dosed Dorzolamide/Timolol * in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension			社内資料	参考
5.3.5.1-7	C-47	A Single Dose Patient Preference Comparison of AZARGA vs Dorzolamide/Timolol * in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension			社内資料	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	C-025	AL-4862-1239点眼液の緑内障又は高眼圧症を対象とした第Ⅲ相オープンラベル長期投与試験－中間解析(6ヵ月データ)－			社内資料	評価
5.3.5.2-2	C-025	AL-4862-1239点眼液の緑内障又は高眼圧症を対象とした第Ⅲ相オープンラベル長期投与試験－最終解析(12ヵ月データ)－			社内資料	評価
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	PME-1	Periodic Safety Update Report BRINZOLAMIDE 10 mg/ml / TIMOLOL 5 mg/ml Eye Drops 01 November 2008 to 30 April 2009			社内資料	評価
5.3.6-2	PME-2	Periodic Safety Update Report BRINZOLAMIDE 10 mg/ml / TIMOLOL 5 mg/ml Eye Drops 01 May to 31 October 2009			社内資料	評価
5.3.6-3	PME-3	Periodic Safety Update Report BRINZOLAMIDE 10 mg/ml / TIMOLOL 5 mg/ml Eye Drops, Suspension 01 November 2009 to 30 April 2010			社内資料	評価
5.3.6-4	PME-4	Periodic Safety Update Report BRINZOLAMIDE 10 mg/ml / TIMOLOL 5 mg/ml eye drops, suspension 01 May to 31 October 2010			社内資料	評価
5.3.6-5	PME-5	Periodic Safety Update Report BRINZOLAMIDE 10 mg/ml / TIMOLOL 5 mg/ml eye drops, suspension 01 November 2010 to 30 April 2011			社内資料	評価
5.3.6-6	PME-6	Periodic Safety Update Report BRINZOLAMIDE 10 mg/ml / TIMOLOL 5 mg/ml eye drops, suspension 01 May 2011 to 30 April 2012			社内資料	評価
5.3.6-7	PME-7	エイゾプト®懸濁性点眼液1%再審査申請資料概要			社内資料	評価
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7-1	5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表				評価
5.3.7-2	5.3.7-2	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表				評価/参考
5.3.7-3	5.3.7-3	実施された全ての臨床試験において有害事象が観察された症例の一覧表				評価/参考
5.3.7-4	5.3.7-4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表				評価
5.3.7-5	5.3.7-5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図				評価
5.4 参考文献						
5.4-1	REF1-JJO-2012-3-46	緑内障診療ガイドライン. 日眼会誌. 2012 Jan; 116 (1): 3-46.	日本緑内障学会		公表論文	
5.4-2	REF2-OPH-2004-1641-1648	The prevalence of primary open angle glaucoma in Japanese: The Tajimi study. Ophthalmol. 2004 Sep; 111 (9): 1641-8.	Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al.		公表論文	

CTD番号	識別子	表題	著者	試験実施施設	社内資料/公表論文	評価/参考
5.4-3	REF3-OPH-2005-1661-1669	The Tajimi study report 2: Prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. Ophthalmol. 2005 Oct; 112 (10): 1661-9.	Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al.		公表論文	
5.4-4	REF4-AJO-2000-429-440	The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol. 2000 Oct; 130 (4): 429-40.	The AGIS Investigators		公表論文	
5.4-5	REF5-AJO-1998-487-497	Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol. 1998 Oct; 126 (4): 487-97.	Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group		公表論文	
5.4-6	REF6-AJO-1998-498-505	The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 1998 Oct; 126 (4): 498-505.	Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group		公表論文	
5.4-7	REF7-AO-2003-48-56	Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol. 2003 Jan; 121: 48-56.	Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E		公表論文	
5.4-8	REF8-BJO-2008-1227-1231	Twenty-four-hour intraocular pressure and blood pressure levels with Bimatoprost versus Latanoprost in patients with normal-tension glaucoma. Br J Ophthalmol. 2008 Sep; 92 (9): 1227-31.	Quaranta L, Pizzolante T, Riva I, Haidich AB, Konstas AGP, Stewart WC		公表論文	
5.4-9	REF9-JJCO-2006-1679-1684	一大学附属病院における緑内障治療薬選択の実態調査. 臨眼. 2006 Sep; 60 (9): 1679-84.	石澤聡子, 近藤雄司, 山本哲也		公表論文	
5.4-10	REF10-JE-2008-1581-1585	多施設による緑内障患者の実態調査－薬物治療－. あたらしい眼科. 2008; 25 (11): 1581-5.	中井義幸, 井上賢治, 森山涼, 若倉雅登, 井上次郎, 富田剛司		公表論文	
5.4-11	REF11-AJO-2001-235-243	Comparison of topical Brinzolamide 1% and Dorzolamide 2 % eye drops given twice daily in addition to Timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. Am J Ophthalmol. 2001 Aug; 132 (2): 235-43.	Michaud JE, Friren B, The International Brinzolamide Adjunctive Study Group		公表論文	
5.4-12	REF12-SO-2000-S163-S168	Adjunctive therapy with Brinzolamide 1% ophthalmic suspension (Azopt®) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension maintained on Timolol therapy. Surv Ophthalmol. 2000 Jan; 44 (Suppl 2): S163-8.	Shin D, The Brinzolamide Adjunctive Therapy Study Group		公表論文	
5.4-13	REF13-JE-2005-809-811	開放隅角緑内障におけるラタノプロストへのチモロールあるいはプリンゾラミド追加による眼圧下降. あたらしい眼科. 2005; 22 (6): 809-11.	廣岡一行, 馬場哲也, 竹中宏和, 白神史雄		公表論文	
5.4-14	REF14-IGAKUSHOIN-2004-305-311	緑内障. 東京: 医学書院; 2004. p 305-11.	北澤克明		公表論文	
5.4-15	REF15-BUNKODO-1999-92-93	点眼薬の使い方. 東京: 文光堂; 1999. p 92-3.	本田孔士		公表論文	

CTD番号	識別子	表題	著者	試験実施施設	社内資料/公表論文	評価/参考
5.4-16	REF16-JG-1992-134-136	Therapeutics and techniques: Compliance with medical treatment of glaucoma. J Glaucoma. 1992; 1 (2): 134-6.	Weinreb RN		公表論文	
5.4-17	REF17-OS-1995-233-236	Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. Ophthalmic Surgery 1995 May/June; 26 (3): 233-6	Patel SC, Spaeth GL		公表論文	
5.4-18	REF18-OPH-2006-431-436	Patient-reported behavior and problems in using glaucoma medications. Ophthalmol. 2006 March; 113 (3): 431-6.	Sleath B, Robin AL, Covert D, Byrd JE, Tudor G, Svarstad B		公表論文	
5.4-19	REF19-JJO-2008-317-317	多施設での緑内障患者の点眼治療の実態—手術施行施設と非施行施設. 日眼会誌. 2008; 112 (臨時増刊号): 317.	井上賢治, 森山涼, 塩川美菜子, 若倉雅登, 井上治郎, 富田剛司		公表論文	
5.4-20	REF20-JJCO-2006-43-47	緑内障患者の点眼状況. 臨眼. 2006 Jan; 60 (1): 43-7.	小林博, 岩切亮, 小林かおり, 沖波聡		公表論文	
5.4-21	REF21-JJO-2006-497-503	アンケート調査による緑内障患者のコンプライアンスと背景因子との関連性の検討. 日眼会誌. 2006 Jul; 110 (7): 497-503.	生島徹, 森和彦, 石橋健, 池田陽子, 成瀬繁太, 穂園由佳子, 他		公表論文	
5.4-22	REF22-JE-2006-529-532	札幌医科大学およびその関連病院における緑内障治療の実態調査. あたらしい眼科. 2006; 23 (4): 529-32.	清水美穂, 今野伸介, 片井麻貴, 前田祥恵, 中村聡, 藤原慎太郎, 他		公表論文	
5.4-23	REF23-NAKAYAMASHOTEN-2006-215-215	緑内障3分診療を科学する！症例に学ぶマネジメントの実際. 東京: 中山書店; 2006. p 215.	吉川啓司		公表論文	
5.4-24	REF24-JRCO-2005-832-832	福島県医大における緑内障点眼の使用状況. 眼科臨床医報. 2005; 99 (10): 832.	板垣可奈子, 丸子一朗, 永山大, 齊藤昌晃, 佐柄英人, 鈴木勝浩, 他		公表論文	
5.4-25	REF25-FG-2004-236-238	医師-患者間の関係づくり②—コンプライアンスを上げる—. Frontiers in Glaucoma. 2004; 5 (4): 236-8.	山林茂樹		公表論文	
5.4-26	REF26-JJCO-2003-35-40	開放隅角緑内障の点眼薬使用状況調査. 臨眼. 2003 Jan; 57 (1): 35-40.	吉川啓司		公表論文	
5.4-27	REF27-MJKRH-2003-43-47	緑内障患者の点眼薬アンケート調査. 香川労災病院雑誌. 2003; 9: 43-7.	小見山知之, 国土規子		公表論文	
5.4-28	REF28-FG-2003-132-147	緑内障の薬物治療—抗緑内障点眼薬と角膜—. Frontiers in Glaucoma. 2003; 4 (3): 132-47.	青山裕美子		公表論文	
5.4-29	REF29-FG-2003-223-223	緑内障点眼薬による治療戦略: 2剤使用方法. Frontiers in Glaucoma. 2003; 4 (4): 223.	山上淳吉		公表論文	
5.4-30	REF30-JSPHCS-2003-264-264	当院における緑内障治療薬の使用状況調査. 日本医療薬学会年会講演要旨集. 2003; 13: 264.	林田和久, 前田睦子, 櫻井登代子, 甲良尚子, 杉田直哉, 村上博之, 他		公表論文	
5.4-31	REF31-JHSHP-2000-3-7	広島大学病院における点眼液の処方状況. 広島県病院薬剤師会誌. 2000; 35 (4): 3-7.	佐藤幹子, 池田博昭, 佐藤英治, 木村康治, 木平健治		公表論文	

CTD番号	識別子	表題	著者	試験実施施設	社内資料/公表論文	評価/参考
5.4-32	REF32-JJCO-2004-301-303	ドルゾラミドからブリンゾラミドへの切り替え試験後の眼圧下降効果の比較. 臨眼. 2004 Mar; 58 (3): 301-3.	久保田みゆき, 原岳, 久保田俊介, 橋本尚子, 水流忠彦		公表論文	
5.4-33	REF33-JJCO-2004-205-209	ブリンゾラミド1%とドルゾラミド1%の降圧効果と使用感の比較—切り替え試験. 臨眼. 2004 Feb; 58 (2): 205-9.	小林博, 小林かおり, 沖波聡		公表論文	
5.4-34	REF34-JJCO-2005-215-219	ドルゾラミドからブリンゾラミドへの切り替え効果の検討. 臨眼. 2005 Feb; 59 (2): 215-9.	長谷川公, 高橋知子, 川瀬和秀		公表論文	
5.4-35	REF35-SODANKIROKU-2	相談記録(薬機審長発第 号 平成 年 月 日)			公表論文	
5.4-36	REF36-SODANKIROKU-20	相談記録(薬機審長発第 号 平成 年 月 日)			公表論文	
5.4-37	REF37-CO-2011-291-298	Efficacy and tolerability of the fixed combination of Brinzolamide 1% and Timolol 0.5% in daily practice. Clin Ophthalmol. 2011 Mar; 5: 291-8.	Lanzl I, Raber T		公表論文	
5.4-38	REF38-JE-2012-253-257	β遮断薬／炭酸脱水酵素阻害薬配合点眼液に切り替えた緑内障患者の効果および安全性. あたらしい眼科. 2012; 29 (2): 253-7.	武田桜子, 上村文, 松原正男		公表論文	
5.4-39	REF39-IGAKUSHOIN-2004-333-335	緑内障. 東京: 医学書院; 2004. p 333-5.	北澤克明		公表論文	
5.4-40	REF40-PR-1967-595-781	Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition. Physiolog Rev. 1967 Oct; 47 (4): 595-781.	Maren TH		公表論文	
5.4-41	REF41-CO-2011-1745-1750	Addition of a fixed combination of Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% to prostaglandin monotherapy in patients with glaucoma or ocular hypertension. Clin Ophthalmol. 2011 Dec; 5: 1745-50.	Lorenz K, Rosbach K, Matt A, Pfeiffer N		公表論文	
5.4-42	REF42-TENPUBUNNSHO-2012-7-7	エイゾプト®懸濁性点眼液1% 添付文書. 第7版. 日本アルコン株式会社, 2012年1月改訂.			公表論文	
5.4-43	REF43-TENPUBUNNSHO-2010-10-10	チモプトール®点眼液0.25%, 0.5% 添付文書. 第10版. MSD株式会社, 2010年10月改訂.			公表論文	
5.4-44	REF44-JAMA-1995-1611-1613	Pharmacogenetic explanation for excessive β-blockade following Timolol eye drops: Potential for oral-ophthalmic drug interaction. JAMA. 1995 Nov; 274 (20): 1611-3.	Edeki TI, He H, Wood AJJ		公表論文	
5.4-45	REF45-DOGMA-2008-3-3	Terminology and guidelines for glaucoma. The 3rd Edition. Savona: Dogma; 2008.	European Glaucoma Society		公表論文	
5.4-46	REF46-JJO-1996-352-358	低眼圧緑内障における視野障害の経過と視野障害進行因子. 日眼会誌. 1996 Mar; 96 (3): 352-8.	白井久行, 佐久間毅, 曾賀野茂世, 北澤克明		公表論文	

CTD番号	識別子	表題	著者	試験実施施設	社内資料/公表論文	評価/参考
5.4-47	REF47-KUGLERPUBLICATIONS-2010-51-51	Medical Treatment of glaucoma. Amsterdam: Kugler Publications; 2010. p 51.	Weinreb RN, Araie M, Susanna R, Goldberg I, Migdal C, Liebmann J		公表論文	
5.4-48	REF48-AJO-2001-798-799	Washout periods for Brimonidine 0.2% and Latanoprost 0.005%. Am J Ophthalmol 2001 Jun; 131 (6): 798-9.	Stewart WC, Holmes KT, Johnson MA		公表論文	
5.4-49	REF49-AOS-1997-94-95	Safety of β -adrenergic blocker washout period in clinical trials. Acta Ophthalmol Scand. 1997; 75 (1): 94-5.	Stroman GA, Stewart WC, Stewart JA, Deitz TM		公表論文	
5.4-50	REF50-JOPT-1995-107-112	Intraocular pressure after a two-week washout following long-term Timolol or Levobunolol. Journal of ocular pharmacology and therapeutics. 1995; 11 (2): 107-12.	Hong YJ, Shin DH, AHN BH, Mccarty B.		公表論文	
5.4-51	REF51-OPH-2005-1177-1185	Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ophthalmol. 2005 Jul; 112 (7): 1177-85.	van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendr kse F, Prins MH		公表論文	
5.4-52	REF52-AJO-1998-400-408	Clinical efficacy and safety of Brinzolamide (AzoptTM), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Am J Ophthalmol. 1998 Sep; 126 (3): 400-8.	Silver LH, The Brinzolamide Primary Therapy Study Group		公表論文	
5.4-53	REF53-IOVS-1976-489-492	Intraocular pressure decrease in normal volunteers following Timolol ophthalmic solution. IOVS. 1976 Jun; 15 (6): 489-92.	Katz IM, Hubbard WA, Getson AJ, Gould AL		公表論文	
5.4-54	REF54-JE-2004-389-392	日本人における1%ブリンゾラミド点眼薬と1%ドルゾラミド点眼薬の使用感の比較. あたらしい眼科. 2004; 21 (3): 389-92.	添田祐, 塚本秀利, 野間英孝, 小沢信介, 上恵美, 宇賀潤子, 他		公表論文	
5.4-55	REF55-JJO-2006-689-692	二種類の炭酸脱水酵素阻害点眼薬投与に伴う霧視について. 日眼会誌. 2006 Sep; 110 (9): 689-92.	石橋健, 森和彦		公表論文	