

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 6 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕	アイラミド配合懸濁性点眼液
〔一 般 名〕	ブリモニジン酒石酸塩、布林ゾラミド
〔申 請 者 名〕	千寿製薬株式会社
〔申請年月日〕	令和元年 5 月 24 日

〔審 議 結 果〕

令和 2 年 2 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年2月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] アイラミド配合懸濁性点眼液
[一 般 名] ブリモニジン酒石酸塩、布林ゾラミド
[申 請 者] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年5月24日
[剤形・含量] 1 mL 中にブリモニジン酒石酸塩 1 mg 及び布林ゾラミド 10 mg を含有する点眼剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、他の緑内障治療薬が効果不十分な緑内障、高眼圧症に対する本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症

[用法及び用量]

1回1滴、1日2回点眼する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年 12 月 12 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] アイラミド配合懸濁性点眼液
[一 般 名] ブリモニジン酒石酸塩、布林ゾラミド
[申 請 者] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年 5 月 24 日
[剤形・含量] 1 mL 中にブリモニジン酒石酸塩 1 mg 及び布林ゾラミド 10 mg を含有する点眼剤
[申請時の効能・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
[申請時の用法・用量] 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、 α_2 作動薬であるブリモニジン酒石酸塩（ブリモニジン酒石酸塩として 0.1%含有）及び CAI である布林ゾラミド（布林ゾラミドとして 1%含有）を有効成分とする配合点眼剤である。本邦において、布林ゾラミドを有効成分とする単剤の点眼剤（エイゾプト懸濁性点眼液 1%）は、2002 年 10 月に「次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症」を効能・効果として承認されている。また、ブリモニジン酒石酸塩を有効成分とする単剤の点眼剤（アイファガン点眼液 0.1%）も、2012 年 1 月に同様の効能・効果で承認されている。

本邦において 20 年 月から本剤の臨床試験が開始され、今般、申請者は、緑内障及び高眼圧症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請を行った。

なお、海外において本剤が承認されている国又は地域はないが、配合成分が本剤と同様でブリモニジン酒石酸塩の濃度のみが異なる配合点眼剤¹⁾が 2013 年 4 月に米国で、2014 年 7 月に欧州で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本剤の有効成分のうち、ブリモニジン酒石酸塩は、 により原薬等登録原簿（登録番号 ）に登録されており、既承認製剤で用いられている原薬と同一である。

もう 1 つの有効成分である布林ゾラミドは、 により原薬等登録原簿（登録番号 ）に登録されており、以下のとおりである。

2.1.1 特性

原薬（布林ゾラミド）は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、 、 、 及び について検討されている。

原薬（布林ゾラミド）の化学構造は、 、 、 （ ） 、 及び により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬（布林ゾラミド）の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ 、 ）、純度試験〔 、 （ ） 、 （ ）〕、乾燥減量、強熱残分、定量法（ ）、無菌及び が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬（布林ゾラミド）で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、原薬（布林ゾラミド）は光に安定であった。

1) ブリモニジン酒石酸塩として 0.2%、布林ゾラミドとして 1%含有

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット /3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋／ アルミニウム袋／ファイバー ドラム	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬（プリンゾラミド）の有効期間は、ポリエチレン袋、さらにアルミニウム袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL 中にブリモニジン酒石酸塩 1 mg 及びプリンゾラミド 10 mg を含有する懸濁性点眼剤である。製剤には、チロキサポール、濃グリセリン、塩化ナトリウム、ホウ酸、カルボキシビニルポリマー、エデト酸ナトリウム水和物、濃ベンザルコニウム塩化物液 50、水酸化ナトリウム及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、及び及び及び及び包装・表示・保管・試験からなり、工程及び工程が重要工程とされている。なお、工程及び工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、pH、浸透圧比、純度試験〔類縁物質（HPLC）、光学異性体（HPLC）〕、不溶性微粒子、無菌、粘度、粒子径及び定量法〔ブリモニジン酒石酸塩（HPLC）、プリンゾラミド（HPLC）〕が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、緑色ポリエチレン製容器に充てんされた製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット /3 ロット	25℃	40%RH	緑色ポリエチレン製容器/ シュリンクラベル包装/紙箱	12 カ月
加速試験		40℃	25%RH 以下		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、緑色のポリエチレン製容器に入れ、シュリンクラベル包装し、これを紙箱に入れ室温で保存するとき、12 カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続される予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、チロキサポールが使用されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、チロキサポールは米国薬局方適合品であり、日本薬局方外医薬品規格によるほか、別紙規格が設定されていることから、規格及び試験方法並びに安定性に特段の問題はないものと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、チロキサポールの米国における使用実績等を踏まえ、今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

以上、機構は製剤におけるチロキサポールの使用において、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤としての申請であるが、本剤の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩及び布林ゾラミドはいずれも既承認の成分であり、各単剤の「非臨床薬理試験に関する資料」は既に評価済みであることに加え、両薬剤を併用することで相加効果が得られることが臨床上報告されていることから（JAMA Ophthalmol 2013; 131: 724-30、Ophthalmology 2014; 121: 2348-55）、新たな非臨床薬理試験の成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請においては、ウサギにおける吸収及び分布に関する試験成績が提出された。なお、代謝及び排泄に関しては、ブリモニジン酒石酸塩及び布林ゾラミドは主に代謝によって消失するが、それぞれアルデヒドオキシダーゼ並びにチトクローム P450 3A4、2A6、2B6、2C8 及び 2C9 によって代謝され、代謝経路が異なることから、本剤点眼時に体内に吸収された後の両薬物の薬物動態は各単剤点眼時と大きく異ならないと判断され、新たな非臨床薬物動態試験は実施されていない。

ウサギ血液中の布林ゾラミド濃度は、HPLC（定量下限: 0.100 µg/mL）により、血漿及び房水中のブリモニジン濃度並びに房水中の布林ゾラミド濃度は LC-MS/MS（ブリモニジンの定量下限: 血漿 2.00 pg/mL、房水 40.0 pg/mL、布林ゾラミドの定量下限: 房水 0.500 ng/mL）により測定され、ブリモニジン酒石酸塩の薬物動態パラメータは遊離塩基濃度に基づき算出された。

4.1 吸収及び分布（CTD4.2.2.2-1）

雄性ウサギ（3～4 例/薬剤）に本剤、BMD 又は BZM 30 µL を片眼に単回点眼したとき、血漿中ブリモニジン及び血液中布林ゾラミドの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。血漿中ブリモニジンの C_{max} 及び AUC_{0-6h} は BMD 投与時と比較して本剤投与時に低値を示した。この理由として、本剤は BMD と比較して粘性が高いことから、眼組織への吸収量が多くなり、全身循環へ

の吸収量が少なくなった可能性がある（6.R.1 参照）と申請者は説明している。また、血液中プリ
ンゾラミドの薬物動態パラメータに薬剤間で大きな違いは認められなかった。

表3 雄性ウサギに本剤、BMD 又は BZM を単回点眼したときの血漿中プリモニジン
及び血液中プリンゾラミドの薬物動態パラメータ

測定対象	投与薬剤	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)	AUC _{0-672h} (ng・h/mL)
血漿中プリモニジン	本剤	4	1.02 ± 0.180	0.500	1.14 ± 0.130	- ^{b)}
	BMD	3	1.42 ± 0.160	0.500	1.42 ± 0.180	- ^{b)}
血液中プリンゾラミド	本剤	4	1770 ± 200	24.0	- ^{b)}	668000 ± 34000
	BZM	4	1620 ± 360	24.0	- ^{b)}	589000 ± 101000

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) 算出されず

雄性ウサギ（4 例/評価時点）の片眼に本剤 30 µL を単回点眼するとともに、反対眼に BMD 又
は BZM 30 µL を単回点眼したとき、房水中プリモニジン及びプリンゾラミドの薬物動態パラメー
タは表 4 のとおりであった。房水中プリモニジンの薬物動態パラメータは各薬剤投与時で大きな
違いは認められなかった。一方、房水中プリンゾラミドの C_{max} は BZM 投与時と比較して本剤投
与時に低値を示したものの、t_{max} 及び AUC_{0-6h} は BZM 投与時と本剤投与時で大きな違いは認めら
れなかった。

表4 雄性ウサギに本剤、BMD 又は BZM を単回点眼したときの房水中プリモニジン
及びプリンゾラミドの薬物動態パラメータ

測定対象	投与薬剤	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)
房水中プリモニジン	本剤	481	0.50	862
	BMD	472	1.0	748
房水中プリンゾラミド	本剤	671	1.0	2400
	BZM	1100	1.0	2630

平均値、評価例数: 4 例/評価時点

a) 中央値

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績に特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分であるプリモニジン酒石酸塩及びプリンゾラミドはいずれも既承認の成分であ
り、各単剤投与時の安全性については既に評価されている。本申請においては、本剤の毒性評価
を補完する目的で遺伝毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（不純物の安全性評価）
の成績が提出された。

5.1 遺伝毒性試験

本剤の原薬の 1 つであるプリンゾラミドの 製造方法* として 申請法* が選択されたことから、申
請法* プリンゾラミドの遺伝毒性について評価するため、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類
培養細胞を用いた染色体異常試験及びげっ歯類を用いた骨髓小核試験が実施された（表 5）。その
結果、申請法* /非申請法* プリンゾラミドを用いたマウス骨髓小核試験において、申請法* 及び 非申請
法* プリンゾラミドでそれぞれ 500 及び 250 mg/kg 以上の用量で陽性の結果が示された。また、
小核誘発機序解明のための試験（表 6）が実施され、マウスに 申請法* プリンゾラミドを投与した
とき、小核出現とともに低血液 pH 及び低体温が認められた。

表 5 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌株：WP2uvrA	S9－／＋ 申請法 *プリンゾラミド 0 ^{a)} 、156、313、625、1250、 2500、5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
	哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター 肺由来細胞	S9－ (6 時間) 申請法 *プリンゾラミド 0 ^{a)} 、96、192、384 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9－ (24 時間) 申請法 *プリンゾラミド 0 ^{a)} 、96、192、384 (µg/mL)		
			S9＋ (6 時間) 申請法 *プリンゾラミド 0 ^{a)} 、96、192、384 (µg/mL)		
in vivo	げっ歯類を用いた骨髄小核試験	雄マウス (CD1) 骨髄	申請法 *プリンゾラミド 0 ^{b)} 、250、500、1000 (mg/kg) (経口、単回)	陽性 (≥500)	4.2.3.3.2-1
		雄マウス (CD1) 骨髄	非申請法 *プリンゾラミド 0 ^{b)} 、250、500、1000 (mg/kg) 申請法 *プリンゾラミド A ^{c)} 1000 (mg/kg) 申請法 *プリンゾラミド B ^{c)} 1000 (mg/kg) (経口、単回)	非申請法 *プリンゾラミド：陽性 (≥250) 申請法 *プリンゾラミド A 及び B：陽性	参考 4.2.3.3.2-2
		雄マウス (CD1) 骨髄	申請法 *プリンゾラミド 0 ^{b)} 、1000 (mg/kg) (経口、単回)	染色体構造異常及び倍数性異常誘発性は認められなかった ^{d)}	参考 4.2.3.3.2-3

a) 溶媒：注射用水

b) 溶媒：コーン油

c) プリンゾラミド A 及び B はそれぞれ異なる施設で申請法 *が行われた。

d) 1 個体あたり 1000 細胞中の分裂中期細胞の割合、並びに 1 個体あたり 150 個の分裂中期像における構造異常細胞及び倍数性異常細胞の出現率を評価した。

表 6 小核誘発機序解明のための試験の概略

試験の種類	試験方法	主な所見	CTD
マウスを用いた小核誘発機序解明試験	雄マウス (CD1) に申請法 *プリンゾラミド 1000 mg/kg を単回経口投与し、小核を有する幼若赤血球の出現率、全赤血球に占める幼若赤血球の割合、動原体を有する幼若赤血球の出現率等を算出した。また、一般状態、体重、体温、血液ガス測定、血液学的検査、剖検及び脾臓の病理組織学的検査を実施した。	1000 mg/kg において小核出現率の増加及び動原体を有する幼若赤血球の増加が認められた。また、体温の低下、体重の減少、血中 pH の低下、血中二酸化炭素分圧の上昇、血中重炭酸イオン濃度の低下、赤血球の増加、ヘモグロビン濃度の上昇、血小板数の増加、網赤血球数の低下、脾臓の萎縮、髄外造血の減少、可溶性マクロファージの増加、リンパ球の減少等が認められた。	参考 4.2.3.3.2-4

5.2 局所刺激性試験

本剤を用いたウサギを用いた局所刺激性試験が実施され (表 7)、本剤は眼刺激性を有しないと判断された。

表 7 局所刺激性試験の概略

試験系	適用箇所	試験方法	主な所見	CTD
ウサギ (日本白色種)	眼	雄ウサギに本剤 50 µL を 1 日 4 回 7 日間 反復点眼投与	眼の異常は認められなかった。	4.2.3.6-1

5.3 その他の試験

5.3.1 不純物の安全性評価

本剤の原薬の 1 つであるプリンゾラミドの不純物について評価するため、プリンゾラミド由来の不純物 (類縁物質 B ■■■%、類縁物質 C ■■■%、類縁物質 D ■■■%、類縁物質 E ■■■%) を含有する本剤を用い、ウサギ 13 週間反復点眼投与毒性試験 (表 8) が実施されたが、不純物に起因する新たな毒性変化は認められなかった。

表 8 不純物に関するウサギ 13 週間反復点眼投与毒性試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
ウサギ (Dutch)	雌雄ウサギの左眼に、プリンゾラミド由来の不純物（類縁物質 B ■■■%、類縁物質 C ■■■%、類縁物質 D ■■■%、類縁物質 E ■■■%）を含有する本剤を 1 日 4 回 13 週間反復点眼投与	特記所見なし	4.2.3.7.6-2

プリンゾラミド由来の不純物（類縁物質 B ■■■%、類縁物質 C ■■■%、類縁物質 D ■■■%、類縁物質 E ■■■%）を含有する本剤により、細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が実施された（表 9）。その結果、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において、染色体構造異常及び倍数性異常作用が認められた。申請者は、マウスを用いた骨髄小核試験（CTD4.2.3.3.2-1）の 250 mg/kg 群におけるプリンゾラミド由来の不純物の投与量は ■■■μg/kg であり、規格値から算出した臨床使用時²⁾におけるプリンゾラミド由来の不純物の推定投与量（約 ■■■μg/kg/日）と比べて約 750 倍であるが陰性を示していること、マウスを用いた骨髄小核試験（CTD4.2.3.3.2-3）の 1000 mg/kg 群において染色体構造異常及び倍数性異常誘発性は認められていないこと等から、本剤の臨床使用において不純物に起因する遺伝毒性の懸念はないと説明している。

表 9 不純物の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	液量又は濃度	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いた 復帰突然変異 試験 ^{a)}	ネズミチフス菌 TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌株：WP2uvrA	S9－／＋	0 ^{b)} 、3 ^{c)} 、6、13、25、50、 100 (μL/plate)	陰性	4.2.3.7.6-3
	哺乳類培養細胞を用いた染 色体異常試験 ^{a)}	チャイニーズ・ハムスター 肺由来細胞	S9－ (6 時間)	0 ^{b)} 、96、193、385 (μg/mL)	陽性 (S9＋ (6 時 間) の 385 μg/mL)	4.2.3.7.6-4
			S9－ (24 時間)	0 ^{b)} 、96、193、385 (μg/mL)		
			S9＋ (6 時間)	0 ^{b)} 、96、193、385 (μg/mL)		

a) 類縁物質 B ■■■%、類縁物質 C ■■■%、類縁物質 D ■■■%及び類縁物質 E ■■■%を含有する本剤を使用

b) 溶媒：基剤

c) 3 μL/plate 群は、代謝活性化系非存在下（S9－）の TA98 株及び TA1537 株でのみ設定された。

また、本剤及び原薬（プリンゾラミド）中の不純物について、*in silico* において変異原性が評価され、変異原性情報が陽性の物質イ* 及び変異原性の警告構造を有する物質ロ* について、許容摂取量（1.5 μg/日）を下回るレベルで管理されている。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、申請法* /非申請法* プリンゾラミドを用いたマウス骨髄小核試験において、申請法* 及び非申請法* プリンゾラミドでそれぞれ 500 及び 250 mg/kg 以上の用量で陽性の結果が示されたが（5.1 参照）、以下の理由から、本剤の臨床使用において遺伝毒性の懸念はないと説明している。

- マウスを用いた骨髄小核試験（CTD4.2.3.3.2-2）で陽性が認められた 250 mg/kg の用量は、臨床使用時²⁾におけるプリンゾラミドの用量（0.033 mg/kg）と比べて約 7500 倍であること。
- マウスを用いた骨髄小核試験（参考 CTD4.2.3.3.2-3）において染色体構造異常及び倍数性異常誘発性は認められなかったこと、並びに小核誘発機序解明のための試験（参考 CTD4.2.3.3.2-4）において 申請法* プリンゾラミド 1000 mg/kg をマウスへ投与したとき、動原体を有する幼若赤血球の増加が認められたことから、プリンゾラミド投与による小核誘発は染色体断片

2) 60 kg のヒトに本剤 50 μL/眼/回を 1 日 2 回両眼へ点眼投与を想定

によるものではなく異数性の関与によるものであり、非 DNA 損傷性の機序に由来すると考えられること。また、小核誘発機序解明のための試験において、小核出現とともに低血液 pH 及び低体温が認められたが、培養細胞及びげっ歯類では低血液 pH、低体温等の生理学的変化に伴い小核出現率が増加することはよく知られていることから、当該試験で認められた小核出現率の増加は急激な生理学的変化に起因するものと考えられること。

- 本剤に含まれる不純物については「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号)に基づき適切に評価されており(5.3.1 参照)、不純物による遺伝毒性の懸念は認められなかったこと。

機構は、以上について了承し、本剤の安全性について毒性学的観点から特段の問題はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1: 1-01 試験) 及び国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2: 3-03 試験) の成績が提出された。

血漿中ブリモニジン及び血液中プリンゾラミド濃度は、LC-MS/MS (定量下限: 血漿中ブリモニジン 2.00 pg/mL、血液中プリンゾラミド 2.00 ng/mL) により測定され、ブリモニジン酒石酸塩の薬物動態パラメータは遊離塩基濃度に基づき算出された。

6.1 国内第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1: 1-01 試験)

日本人健康成人 (薬物動態評価例数 18 例) を対象に、本剤、BMD 又は BZM を両眼に単回点眼したとき、血漿中ブリモニジン及び血液中プリンゾラミドの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。血漿中ブリモニジンの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、BMD 群と比較して本剤群で低値を示した。また、血液中プリンゾラミド濃度は、本剤群及び BZM 群で緩やかに上昇し、投与後 24~96 時間において同程度で推移しており、 C_{max} 及び AUC_{0-t} に大きな違いは認められなかった。

表 10 日本人健康成人に本剤、BMD 又は BZM を単回点眼したときの血漿中ブリモニジン及び血液中プリンゾラミドの薬物動態パラメータ

測定対象	投与薬剤	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
血漿中ブリモニジン	本剤	6	0.0170 ± 0.0087	0.50	2.0 ± 0.1	0.0453 ± 0.0270
	BMD	6	0.0249 ± 0.0072	0.50	2.7 ± 1.2	0.125 ± 0.055
血液中プリンゾラミド	本剤	6	21.9 ± 13.4	48	^{b)}	1930 ± 1180
	BZM	6	24.1 ± 14.9	84	^{b)}	2140 ± 1360

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) 算出されず

6.2 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2: 3-03 試験)

日本人原発開放隅角緑内障 (広義) 又は高眼圧症患者 (薬物動態評価例数 50 例) を対象に、本剤、BZM 又は BMD+BZM を 1 回 1 滴、1 日 2 回 (9 時及び 21 時) 両眼に 4 週間点眼したとき、各測定時点における血液中プリンゾラミド濃度は表 11 のとおりであり、各測定時点における血液中プリンゾラミド濃度に群間で大きな違いは認められなかった。

表 11 日本人原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者に本剤、BZM 又は BMD+BZM を

反復点眼したときの血液中プリンゾラミド濃度

測定対象	投与薬剤	例数	治療期開始日の 投与直前	治療期 4 週の 投与直前	治療期 4 週の 投与 2 時間後
血液中プリンゾ ラミド($\mu\text{g/mL}$)	本剤	21	1.99 ± 0.843	2.69 ± 0.488	2.73 ± 0.712
	BZM	21	1.92 ± 0.699	2.89 ± 0.769	2.99 ± 0.773
	BMD+BZM	8	1.93 ± 0.821	2.62 ± 0.425	2.80 ± 0.700

平均値 $\pm$ 標準偏差

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤及び BMD 単剤投与時における薬物動態の差異について

機構は、国内第 I 相試験（1-01 試験）において、血漿中プリモニジン濃度が BMD 群と比較して本剤群で低値を示した理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤は BMD より粘性が高く眼表面における滞留性が高いため、点眼投与時におけるプリモニジンの眼組織、特に結膜への吸収量が多く、全身循環への吸収量が相対的に少なくなった結果、BMD 群と比較して本剤群で血漿中プリモニジンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} が低値を示した可能性が考えられる。以上から、BMD と比較して本剤で眼組織中のプリモニジン濃度が高値を示す可能性があるものの、国内第 III 相試験（3-02 試験及び 3-03 試験）において、BMD と比較して本剤の安全性に特段の問題は認められなかったこと（7.R.2 参照）を踏まえると、当該差異が本剤の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以上について了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 12 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 III 相試験 2 試験の成績が提出された。また、参考資料として、アイファガン点眼液 0.1% の使用成績調査³⁾の結果が提出された。

表 12 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象被験者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	1-01	I	健康成人	18	本剤、BMD 又は BZM を 1 回 1 滴、単回点眼投与	安全性 薬物動態
		3-02	III	原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者	355	観察期: BMD を 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼投与 治療期: 本剤又は BMD を 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼投与	有効性 安全性
		3-03	III	原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者	423	観察期: BZM を 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼投与 治療期: 本剤、BZM 又は BMD+BZM を 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼投与	有効性 安全性 薬物動態

3) 各症例における観察期間は原則 1 年間以上、最長 2 年間とされ、3 カ月毎の観察所見が収集された。主な観察（調査）項目は、患者背景、アイファガン点眼液 0.1% の使用状況、併用薬・併用療法、眼科的検査（眼圧検査、視野検査）、有害事象、有効性評価とされた。

7.1 国内第Ⅰ相試験（CTD5.3.3.1-1: 1-01 試験＜20■■年■■月～■■月＞）

日本人健康成人（目標被験者数 18 例、各群 6 例）を対象に、本剤、BMD 又は BZM を単回点眼したときの安全性及び薬物動態を検討することを目的とした実薬対照無作為化非遮蔽並行群間比較試験が実施された（薬物動態は 6.1 参照）。

用法・用量は、本剤、BMD 又は BZM を 1 回 1 滴、1 日 1 回（9 時）両眼に単回点眼すると設定された。

治験薬の投与を受けた 18 例（本剤群 6 例、BMD 群 6 例、BZM 群 6 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされ、中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁴⁾は、本剤群の 33.3%（2/6 例）、BMD 群の 16.7%（1/6 例）、BZM 群の 33.3%（2/6 例）に認められた。死亡例、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、BZM 群 1 例に結膜炎が認められた。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 国内第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験①（CTD5.3.5.1-1: 3-02 試験＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

原発開放隅角緑内障（広義）⁵⁾又は高眼圧症の患者と診断され、観察期として BMD を 4 週間点眼し、観察期終了日（治療期開始日）の眼圧が以下のすべてを満たす患者（目標被験者数 320 例、本剤群 160 例、BMD 群 160 例、以下同順）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした実薬対照無作為化評価者遮蔽⁶⁾の並行群間比較試験が実施された。

- BMD 投与前及び投与 2 時間後の有効性評価対象眼⁷⁾における眼圧値が 18.0 mmHg 以上及び 31.0 mmHg 以下であること。
- BMD 投与前及び投与 2 時間後の有効性評価対象眼⁷⁾における眼圧値の差が 3.0 mmHg 以内であること。
- 両眼の眼圧値が 31.0 mmHg 以下であること。

用法・用量は、観察期に BMD を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）両眼に 4 週間点眼した後、治療期では、本剤又は BMD を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）両眼に 4 週間点眼すると設定された。

観察期に BMD の投与を受けた 438 例のうち、無作為化され、治療期に治験薬の投与を受けた 355 例（178 例、177 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち、治療期開始日以降の有効性評価が可能な観察データがない本剤群の 4 例及び除外基準に抵触した本剤群の 1 例を除いた 350 例（173 例、177 例）が FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 10 例（6 例、4 例）であり、主な中止理由は有害事象 3 例（2 例、1 例）、同意撤回及び治験実施計画書からの逸脱各 1 例（いずれも本剤群）であった。

4) MedDRA/J version 21.0

5) 国内診療ガイドラインの定義に基づく、原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障の患者

6) 本剤は懸濁性点眼液であるが、BMD は水性点眼液であり、投与薬剤を被験者に対して厳密に遮蔽することが困難であったこと、品質保証の観点から本剤と BMD の容器を同一にできなかったことから、本試験は評価者遮蔽で実施されたが、外見が同一で識別不能な小箱に治験薬を入れる等の対策が講じられた。

7) 有効性評価対象眼は、観察期終了日（治療期開始日）の眼圧値（0 時間値）が高い方の眼、左右の眼圧値（0 時間値）が同一の場合は右眼と設定された。なお、安全性評価対象眼は両眼とされた。

主要評価項目である治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）は表 13 のとおりであり、本剤群の BMD 群に対する統計学的な有意差が認められた（ $p = 0.0109$ 、 t 検定）。

表 13 3-02 試験の治療期 4 週における眼圧値及び眼圧変化値（2 時間値）（FAS、LOCF）

投与群	評価例数	眼圧値（2 時間値） ^{a)}		眼圧変化値 ^{c)}	群間比較	
		治療期開始日	治療期 4 週 ^{b)}		群間差 ^{d)}	p 値 ^{e)}
本剤	173	19.9 ± 2.1	16.9 ± 2.9	-2.9 ± 2.0	-0.6 [-1.0, -0.1]	$p = 0.0109$
BMD	177	19.8 ± 2.1	17.5 ± 2.9	-2.4 ± 2.0		

平均値±標準偏差（mmHg）

a) 欠測値の補完は実施されていない

b) 評価例数：本剤群 172 例、BMD 群 173 例

c) 治療期 4 週における眼圧値（2 時間値）－治療期開始日における眼圧値（2 時間値）

d) 本剤群－BMD 群 [95%信頼区間]

e) t 検定（有意水準：両側 5%）

有害事象⁸⁾⁹⁾は、本剤群の 28.1%（50/178 例）、BMD 群の 18.1%（32/177 例）（以下同順）に認められた。死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は 1.1%（2/178 例：アデノウイルス結膜炎、結膜炎）、0.6%（1/177 例：強膜炎）に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、12.9%（23/178 例）、1.1%（2/177 例）に認められ、主な事象は霧視（12 例、0 例）、眼刺激（5 例、0 例）、味覚異常（4 例、0 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）では、臨床上問題となるような変動や所見は認められなかった。

7.2.2 国内第Ⅲ相試験②（CTD5.3.5.1-2: 3-03 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

原発開放隅角緑内障（広義）⁹⁾又は高眼圧症の患者と診断され、観察期として BZM を 4 週間点眼し、観察期終了日（治療期開始日）の眼圧が以下のすべてを満たす患者（目標被験者数 376 例、本剤群 160 例、BZM 群 160 例、BMD+BZM 群 56 例、以下同順）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした実薬対照無作為化評価者遮蔽¹⁰⁾並行群間比較試験が実施された。

- BZM 投与前及び投与 2 時間後の有効性評価対象眼⁷⁾における眼圧値が 18.0 mmHg 以上及び 31.0 mmHg 以下であること。
- BZM 投与前及び投与 2 時間後の有効性評価対象眼⁷⁾における眼圧値の差が 3.0 mmHg 以内であること。
- 両眼の眼圧値が 31.0 mmHg 以下であること。

用法・用量は、観察期に BZM を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）両眼に 4 週間点眼した後、治療期では、本剤又は BZM を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）両眼に 4 週間点眼すると設定された。また、BMD+BZM 群では、観察期終了後、BMD 及び BZM を 1 回 1 滴¹¹⁾、1 日 2 回（9 時及び 21 時）両眼に 4 週間点眼すると設定された。

観察期に BZM の投与を受けた 483 例のうち、無作為化され、治療期に治験薬の投与を受けた 423 例（182 例、177 例、64 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち、治療期開始以降の有効性評価が可能な観察データがない 3 例（各群 1 例）と除外基準に抵触した 2 例（BMD+BZM 群）

8) MedDRA/J version20.1

9) 本試験では臨床検査は実施されていない。

10) 品質保証の観点から本剤と BZM の容器を同一にできなかったこと等から、本試験は評価者遮蔽で実施されたが、外見が同一で識別不能な小箱に治験薬を入れる等の対策が講じられた。

11) 治験薬の点眼順序は問わないが、1 剤目と 2 剤目の点眼間隔は 10 分以上 15 分以内とされた。

を除く 418 例（181 例、176 例、61 例）が FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 9 例（2 例、4 例、3 例）であり、主な中止理由は有害事象（1 例、2 例、2 例）であった。

主要評価項目である治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）は表 14 のとおりであり、本剤群の BZM 群に対する統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、 t 検定）。また、本剤群の眼圧変化値（2 時間値）は BMD+BZM 群と同程度であった。

表 14 3-03 試験の治療期 4 週における眼圧値及び眼圧変化値（2 時間値）（FAS、LOCF）

投与群	評価例数	眼圧値（2 時間値） ^{a)}		眼圧変化値 ^{d)}	群間比較	
		治療期開始日	治療期 4 週 ^{b)}		群間差 ^{c)}	p 値 ^{e)}
本剤	181	20.1 ± 2.0	16.4 ± 2.5	-3.7 ± 2.1	-2.0 [-2.4, -1.5]	$p < 0.0001$
BZM	176	20.0 ± 1.9	18.3 ± 2.6	-1.7 ± 1.9		
BMD+BZM	61	19.8 ± 1.8	16.5 ± 2.7	-3.4 ± 2.4		

平均値 ± 標準偏差（mmHg）

a) 欠測値の補完は実施されていない

b) 評価例数：本剤群 180 例、BZM 群 173 例、BMD+BZM 群 59 例

c) 治療期 4 週における眼圧値（2 時間値）－治療期開始日における眼圧値（2 時間値）

d) 本剤群－BZM 群 [95%信頼区間]

e) t 検定（有意水準：両側 5%）

有害事象⁹⁾¹²⁾は、本剤群の 25.8%（47/182 例）、BZM 群の 24.3%（43/177 例）、BMD+BZM 群の 18.8%（12/64 例）（以下同順）に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は BZM 群の 4 例（肝細胞癌、再発乳癌、顔面骨折・肩甲骨骨折、蜂巣炎各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。投与中止に至った有害事象は、0.5%（1/182 例：インフルエンザ）、1.1%（2/177 例：再発乳癌、蜂巣炎）、3.1%（2/64 例：霧視、眼瞼紅斑）に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、8.8%（16/182 例）、10.2%（18/177 例）、10.9%（7/64 例）に認められ、主な事象は霧視（6 例、11 例、1 例）、点状角膜炎（5 例、4 例、0 例）、味覚異常（1 例、3 例、0 例）及び眼刺激（1 例、0 例、2 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）では、臨床上問題となるような変動や所見は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 眼圧の日内変動を踏まえた有効性について

機構は、本剤の眼圧下降効果の 1 日を通じた持続性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（3-02 試験及び 3-03 試験）において 1 日を通じた眼圧下降効果を検討するために、主要評価項目として設定した 2 時間値（ピーク値）に加えて、トラフ値として 0 時間値、ピーク値とトラフ値の中間時点として 7 時間値を設定することとした¹³⁾。

3-02 試験及び 3-03 試験における治療期 4 週における眼圧変化値はそれぞれ表 15 及び表 16 のとおりであり、両試験のいずれの測定時点においても各単剤群に対して本剤群で眼圧変化値が大きい傾向が認められた。また、3-03 試験では本剤群と BMD+BZM 群との間で明らかな差異は認められなかった。以上から、本剤は 1 日を通して各単剤を上回る眼圧下降効果を維持したと考える。

12) MedDRA/Jversion20.1

13) 0 時間値：朝の治験薬点眼前かつ 9:00 ± 1 時間、2 時間値：朝の治験薬点眼後 2 時間 ± 30 分以内かつ 12:30 まで、7 時間値：朝の治験薬点眼後 7 時間 ± 1 時間以内かつ 18:00 まで。なお、7 時間値については原則測定することとされ、3-02 試験及び 3-03 試験のいずれにおいても、全体集団と 7 時間値が測定された患者集団で患者背景に大きな差異は認められなかった。

表 15 3-02 試験の各測定時点における眼圧値及び眼圧変化値 (FAS^{a)}、OC)

投与群	本剤群			BMD 群		
評価例数 ^{a)}	163			164		
測定時点	0 時間値	2 時間値	7 時間値	0 時間値	2 時間値	7 時間値
治療期開始日の眼圧値	21.2 ± 2.3	19.9 ± 2.1	19.6 ± 2.6	21.0 ± 2.4	19.9 ± 2.1	19.5 ± 2.7
治療期 4 週の眼圧値 ^{b)}	18.6 ± 2.8	17.0 ± 2.8	17.3 ± 2.8	19.5 ± 3.2	17.5 ± 2.9	18.2 ± 3.1
眼圧変化値 ^{b,c)}	-2.5 ± 2.0	-2.9 ± 2.0	-2.3 ± 1.9	-1.6 ± 2.1	-2.4 ± 2.1	-1.3 ± 2.1
眼圧変化値の群間差 ^{d)}	-1.0 [-1.4, -0.5]	-0.5 [-0.9, 0]	-1.0 [-1.5, -0.6]			

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)

a) FAS のうち、7 時間値が測定された患者集団

b) 0 時間値及び 2 時間値は本剤群 162 例、BMD 群 160 例、7 時間値は本剤群 161 例、BMD 群 158 例

c) 治療期 4 週における眼圧値－治療期開始日における眼圧値

d) 本剤群－BMD 群 [95%信頼区間]

表 16 3-03 試験の各測定時点における眼圧値及び眼圧変化値 (FAS^{a)}、OC)

投与群	本剤群			BZM 群			BMD+BZM 群		
評価例数 ^{a)}	164			157			55		
測定時点	0 時間値	2 時間値	7 時間値	0 時間値	2 時間値	7 時間値	0 時間値	2 時間値	7 時間値
治療期開始日の眼圧値	20.7 ± 2.0	20.2 ± 2.0	19.1 ± 2.1	20.6 ± 2.0	20.0 ± 2.0	19.2 ± 2.1	20.6 ± 2.0	19.9 ± 1.9	19.0 ± 2.3
治療期 4 週の眼圧値 ^{b)}	18.2 ± 2.8	16.4 ± 2.4	16.8 ± 2.5	19.0 ± 2.7	18.3 ± 2.7	17.8 ± 2.7	18.2 ± 2.1	16.6 ± 2.5	16.7 ± 2.2
眼圧変化値 ^{b,c)}	-2.5 ± 2.1	-3.7 ± 2.1	-2.2 ± 2.1	-1.7 ± 1.9	-1.8 ± 1.8	-1.4 ± 1.9	-2.4 ± 1.9	-3.3 ± 2.3	-2.3 ± 1.7
眼圧変化値の群間差 ^{d)}	-0.8 [-1.3, -0.4]	-1.9 [-2.4, -1.5]	-0.8 [-1.2, -0.4]						

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)

a) FAS のうち、7 時間値が測定された患者集団

b) 本剤群 163 例、BZM 群 154 例、BMD+BZM 群 53 例

c) 治療期 4 週における眼圧値－治療期開始日における眼圧値

d) 本剤群－BZM 群 [95%信頼区間]

機構は、治療期 4 週における眼圧変化値の各単剤群と本剤群との群間差について、3-02 試験では 2 時間値と比較して 0 及び 7 時間値で大きい傾向が認められ (表 15)、3-03 試験では 2 時間値と比較して 0 及び 7 時間値で小さい傾向が認められることから (表 16)、当該理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ブリモニジン酒石酸塩 0.2% 及び ブリンゾラミド 1% を含有する配合点眼剤の海外臨床試験¹⁴⁾において、ブリモニジン酒石酸塩 0.2% と ブリンゾラミド 1% の各単剤を 1 日 3 回点眼したとき、0 時間値及び 7 時間値ではブリンゾラミドはブリモニジン酒石酸塩を上回る眼圧下降効果を示す傾向にあり、2 時間値ではブリモニジン酒石酸塩はブリンゾラミドを上回る眼圧下降効果を示す傾向にあった。以上より、ブリモニジン酒石酸塩とブリンゾラミドは日内眼圧下降プロファイルが異なり、当該差異が 3-02 試験及び 3-03 試験における各測定時点の群間差の違いに影響したと考えられる。

7.R.1.2 BMD 単剤効果不十分例に対する有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (3-02 試験) における主要評価項目である、治療期 4 週における眼圧変化値 (2 時間値) について、本剤群と BMD 群の群間差 [95%信頼区間] が -0.6 [-1.0, -0.1] mmHg であったことを踏まえて、BMD 単剤効果不十分例に対する本剤の有効性の臨床的意義について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

14) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204251Orig1s000StatR.pdf (最終確認日: 2019 年 12 月 6 日)

国内診療ガイドラインでは緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧下降であるとされており、また緑内障では眼圧が 1.0 mmHg 下降するごとに視機能障害の進行リスクが約 10%低下する等、眼圧下降により視機能障害の進行を抑制することができると報告されている (Arch Ophthalmol. 2003; 121: 48-56)。緑内障による視機能障害は進行性かつ非可逆的であるため、少しでも眼圧を下げることで視機能障害の進行リスクを可能な限り低下させることが重要と考える。BMD 単剤では効果不十分な患者を対象とした 3-02 試験の主要評価項目である、治療期 4 週における眼圧変化値 (2 時間値) において、本剤は BMD 単剤と比較して $-0.6 [-1.0, -0.1]$ mmHg のさらなる眼圧下降効果を示すとともに、0 時間値及び 7 時間値においても BMD 単剤と比較してより大きい眼圧下降効果を示す傾向が認められた (表 15)。以上より、BMD では効果不十分な患者に対して本剤を投与することで、1 日を通じて追加の眼圧下降効果が得られることから、緑内障及び高眼圧症患者における視機能障害の進行リスクのさらなる軽減につながると考えられる。したがって、BMD 効果不十分例に対する本剤の有効性に臨床的意義はあると考える。

7.R.1.3 長期投与時における有効性について

申請者は、長期投与時における本剤の有効性について、以下のように説明している。

アイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査における BMD 及び BZM 併用例の眼圧値及び眼圧変化値は表 17 のとおりであり、BMD と BZM を併用したとき、長期にわたり安定した眼圧下降効果が得られていることから、本剤でも長期にわたり安定した眼圧下降効果が期待できると考える。

表 17 BMD 及び BZM 併用例^{a)}の各測定時期における眼圧値及び眼圧変化値 (アイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査)

測定時期	投与前	3～6 カ月	6～9 カ月	9～12 カ月	12～15 カ月	15～18 カ月	18～21 カ月	21 カ月～
評価例数	17	17	15	16	15	14	12	15
眼圧値	18.0 ± 3.6	15.3 ± 2.2	15.5 ± 2.8	14.6 ± 2.5	14.9 ± 3.1	14.2 ± 2.6	14.7 ± 3.5	13.8 ± 2.5
眼圧変化値		-2.6 ± 2.7	-2.4 ± 2.7	-3.5 ± 2.9	-2.6 ± 4.5	-3.8 ± 3.9	-3.1 ± 4.5	-4.1 ± 3.4

平均値±標準偏差 (mmHg)

a) BMD 及び BZM 以外の緑内障治療薬を併用している患者を除く

機構は、上記 7.R.1.1 項、7.R.1.2 項及び 7.R.1.3 項における申請者の説明を踏まえ、本剤の有効性について以下のように考える。

BMD 又は BZM で効果不十分な患者を対象とした 3-02 試験及び 3-03 試験において、主要評価項目である治療期 4 週における眼圧変化値 (2 時間値) について、本剤群の BMD 群又は BZM 群に対する優越性が示され、かつ本剤群と BMD+BZM 群との間で大きな差異はないことが確認されたが、3-02 試験における主要評価項目の群間差は小さく、BMD 効果不十分例に対する本剤の有効性は限定的であることが示唆された。しかしながら、3-02 試験の投与対象は、BMD で効果不十分な患者であったこと、眼圧下降は現時点の緑内障治療における唯一確実な治療法であり、本剤は 1 日の各測定時点のいずれにおいても BMD 単剤に対する追加の眼圧下降効果を示したことを踏まえると、本剤で認められた有効性の臨床的意義は否定されるものではないと判断する。その上で、本剤の眼圧下降効果の 1 日を通じた持続性に関する申請者の説明は受入れ可能である。

また、BMD 及び BZM は既に国内で一定の使用経験があるが、継続投与により効果が減弱することは知られておらず、アイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査における BMD 及び BZM 併用例においても長期投与時に効果が持続することが示唆されていること等から、本剤の長期投与時の有効性は期待できると判断する。

以上より、本剤の BMD 又は BZM で効果不十分な緑内障又は高眼圧症患者に対する本剤の有効性は示されたと判断するが、以上の機構の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 BMD 及び BZM の各単剤、並びにこれらの併用療法と比較した本剤の安全性について

機構は、BMD 及び BZM の各単剤、並びにこれらの併用療法と比較した本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（3-02 試験及び 3-03 試験）における主な有害事象の発現状況は表 18 のとおりであった。3-03 試験では本剤群、BZM 群及び BMD+BZM 群の有害事象の発現割合は同程度であった。また、3-02 試験では、BMD 群と比較して、本剤群で有害事象の発現割合が高かったものの、本剤群で発現割合が高かった霧視、眼刺激、点状角膜炎及び味覚異常については、BZM 単剤の副作用として既知のものであり、これらの事象はいずれも軽度であった。以上より、BMD、BZM 及び BMD+BZM と比較して、本剤の安全性に特段の問題は認められていないと考える。

表 18 臨床試験における主な有害事象の発現状況（3-02 試験及び 3-03 試験、安全性解析対象集団）

試験	3-02 試験		3-03 試験		
投与群	本剤群	BMD 群	本剤群	BZM 群	BMD+BZM 群
評価例数	178	177	182	177	64
すべての有害事象	50 (28.1)	32 (18.1)	47 (25.8)	43 (24.3)	12 (18.8)
重篤な有害事象	0	0	0	4 (2.3)	0
投与中止に至った有害事象	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (3.1)
主な有害事象（いずれかの群で 2 例以上に認められた事象）					
霧視	12 (6.7)	0	6 (3.3)	11 (6.2)	1 (1.6)
上咽頭炎	8 (4.5)	7 (4.0)	6 (3.3)	7 (4.0)	0
眼刺激	6 (3.4)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	2 (3.1)
点状角膜炎	4 (2.2)	2 (1.1)	8 (4.4)	8 (4.5)	2 (3.1)
味覚異常	4 (2.2)	0	1 (0.5)	3 (1.7)	0
結膜出血	3 (1.7)	3 (1.7)	1 (0.5)	1 (0.6)	0
眼の異常感	3 (1.7)	0	0	0	0
結膜充血	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (1.6)
結膜炎	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	0
視力低下	2 (1.1)	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	1 (1.6)
背部痛	1 (0.6)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0
季節性アレルギー	1 (0.6)	4 (2.3)	1 (0.5)	0	1 (1.6)
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.7)	0
視野欠損	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0
視野検査異常	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0
頭痛	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0
靱帯捻挫	0	0	2 (1.1)	0	0
挫傷	0	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.1)	0
アレルギー性皮膚炎	0	2 (1.1)	0	0	0

MedDRA/J version 21.1、発現例数（発現割合（%））

7.R.2.2 アイファガン点眼液 0.1%の製造販売後安全性情報について

機構は、BMD 及び BZM に加えて他の緑内障治療薬を併用したときの安全性を含め、アイファガン点眼液 0.1%の製造販売後に安全性の懸念が認められていないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

アイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査における主な有害事象の発現状況は表 19 のとおりであった。死亡が 4 例認められたが、いずれもブリモニジン酒石酸塩との因果関係は否定された。また、BMD 単剤投与例と比較して全併用例では眼圧上昇及び視野欠損の発現割合が高い傾向が認められた。BMD 及び BZM のみが投与された患者の評価例数は限られているものの、BMD 単剤投与例と BMD 及び BZM のみが投与された患者で眼圧上昇及び視野欠損の発現割合に顕著な違いは認められなかったこと、BMD 及び BZM に加えて他の緑内障治療薬が投与された患者において眼圧上昇及び視野欠損の発現割合が高かったことから、全併用例には眼圧のコントロール又は視野の維持が難しい患者集団が含まれていたことがその原因として考えられる。一方、全併用例で認められたその他の事象の多くは、併用されている各単剤の添付文書上で既に注意喚起されている事象であり、それ以外の事象についても発現割合は低かった。また、BMD 及び BZM に加えて併用された緑内障治療薬の種類別の有害事象の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

表 19 アイファガン点眼液 0.1%使用成績調査における主な有害事象の発現状況

	全例	BMD 単剤	全併用例 ^{a)}	BMD +BZM	BMD+BZM+他剤		
					PG 関連薬 ^{b)}	β 遮断薬 ^{c)}	その他 ^{d)}
評価例数	4666	887	687	30	140	29	488
すべての有害事象	1547 (33.2)	217 (24.5)	309 (45.0)	9 (30.0)	48 (34.3)	12 (41.4)	240 (49.2)
重篤な有害事象	123 (2.6)	10 (1.1)	26 (3.8)	0	6 (4.3)	0	20 (4.1)
投与中止に至った有害事象	639 (13.7)	123 (13.9)	107 (15.6)	5 (16.7)	14 (10.0)	4 (13.8)	84 (17.2)
主な有害事象（全併用例で 1.0%以上に認められた事象）							
眼圧上昇	462 (9.9)	29 (3.3)	139 (20.2)	3 (10.0)	23 (16.4)	4 (13.8)	109 (22.3)
視野欠損	197 (4.2)	13 (1.5)	64 (9.3)	0	11 (7.9)	4 (13.8)	49 (10.0)
アレルギー性結膜炎	306 (6.6)	66 (7.4)	49 (7.1)	4 (13.3)	7 (5.0)	3 (10.3)	35 (7.2)
眼瞼炎	113 (2.4)	15 (1.7)	26 (3.8)	1 (3.3)	3 (2.1)	1 (3.4)	21 (4.3)
結膜充血	110 (2.4)	16 (1.8)	17 (2.5)	0	1 (0.7)	0	16 (3.3)
白内障	69 (1.5)	6 (0.7)	16 (2.3)	0	4 (2.9)	2 (6.9)	10 (2.0)
結膜炎	89 (1.9)	19 (2.1)	14 (2.0)	1 (3.3)	0	1 (3.4)	12 (2.5)
ドライアイ	46 (1.0)	11 (1.2)	8 (1.2)	0	0	0	8 (1.6)
視力低下	17 (0.4)	2 (0.2)	7 (1.0)	0	2 (1.4)	0	5 (1.0)
点状角膜炎	61 (1.3)	7 (0.8)	7 (1.0)	0	1 (0.7)	0	6 (1.2)

MedDRA/J Version 21.1、発現例数（発現割合（%））

a) BMD 及び BZM が併用されたすべての患者

b) BMD、BZM 及び PG 関連薬からなる 3 成分の併用例

c) BMD、BZM 及び β 遮断薬からなる 3 成分の併用例

d) 上記 b) 及び c) 以外の併用例（4 成分以上が併用されている PG 関連薬又は β 遮断薬の併用例を含む）

さらに、アイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査における発現時期別の主な有害事象の発現状況は表 20 のとおりであり、個々の事象のうち、眼圧上昇、視野欠損、白内障、アレルギー性結膜炎、結膜炎等については投与を継続することで発現割合が増加する傾向が認められたものの、顕著なものではなかった。

表 20 アイファガン点眼液 0.1%使用成績調査における発現時期別の主な有害事象の発現状況

発現時期	90 日以下			90 日超 180 日以下			180 日超 360 日以下			360 日超		
投与群	BMD	BMD+BZM	BMD+BZ M+他剤 ^{a)}	BMD	BMD+BZM	BMD+BZ M+他剤 ^{a)}	BMD	BMD+BZM	BMD+BZ M+他剤 ^{a)}	BMD	BMD+BZM	BMD+BZ M+他剤 ^{a)}
評価例数	1033	29	283	918	23	244	813	22	213	690	17	168
すべての有害事象	70 (6.8)	1 (3.4)	19 (6.7)	47 (5.1)	0	15 (6.1)	92 (11.3)	3 (13.6)	35 (16.4)	95 (13.8)	3 (17.6)	24 (14.3)
重篤な有害事象	0	0	2 (0.7)	2 (0.2)	0	3 (1.2)	3 (0.4)	0	1 (0.5)	5 (0.7)	0	5 (3.0)
投与中止に至った有害事象	42 (4.1)	0	9 (3.2)	25 (2.7)	0	7 (2.9)	52 (6.4)	1 (4.5)	12 (5.6)	42 (6.1)	0	6 (3.6)
主な有害事象 (BMD+BZM 又は BMD+BZM+他剤でいずれかの発現時期において 1.0%以上に認められた事象)												
眼圧上昇	14 (1.4)	1 (3.4)	5 (1.8)	8 (0.9)	0	5 (2.0)	14 (1.7)	1 (4.5)	12 (5.6)	15 (2.2)	1 (5.9)	10 (6.0)
視野欠損	1 (0.1)	0	2 (0.7)	3 (0.3)	0	1 (0.4)	8 (1.0)	0	7 (3.3)	6 (0.9)	1 (5.9)	8 (4.8)
白内障	1 (0.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	5 (0.7)	0	3 (1.8)
アレルギー性結膜炎	12 (1.2)	0	3 (1.1)	12 (1.3)	0	2 (0.8)	28 (3.4)	0	7 (3.3)	34 (4.9)	1 (5.9)	2 (1.2)
流涙増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (1.2)
結膜炎	1 (0.1)	0	0	6 (0.7)	0	1 (0.4)	9 (1.1)	1 (4.5)	0	7 (1.0)	0	1 (0.6)
後嚢部混濁	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (4.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.6)
眼瞼炎	5 (0.5)	0	1 (0.4)	4 (0.4)	0	0	7 (0.9)	0	3 (1.4)	4 (0.6)	0	0
視力低下	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)

MedDRA/J Version 21.1、発現例数（発現割合（%））

a) BMD、BZM 及び他の緑内障治療薬の併用（4 成分以上の併用例を含む）

以上より、BMD 及び BZM に加えて他の緑内障治療薬を長期に併用したときを含めて、安全性上の重大な懸念は認められておらず、本剤を単独投与又は他の緑内障治療薬と併用投与した際に、未知の事象が発現する可能性及び既知の事象の発現割合が増加する可能性は低いと考える。

機構は、上記 7.R.2.1 項及び 7.R.2.2 項における申請者の説明を踏まえ、本剤の安全性について以下のように考える。

本剤の 3-02 試験及び 3-03 試験、並びにアイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査における主な有害事象の発現状況を踏まえると、本剤投与時に、BMD 及び BZM の各単剤、並びにこれらの併用療法と比較して、臨床上的新たな問題が生じる可能性は低い。また、アイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査における主な有害事象の発現状況を踏まえると、本剤と他の緑内障治療薬併用時においても臨床上的問題が生じる可能性は低い。したがって、BMD 及び BZM 各単剤と同様に本剤の安全性は許容可能であり、BMD 及び BZM 各単剤の添付文書において注意喚起されている内容を本剤でも同様に注意喚起することで本剤の安全性は管理可能と判断した。

7.R.3 配合意義について

機構は、本剤の配合意義について、本邦における緑内障及び高眼圧症に対する薬物治療の実態を踏まえ説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

現在の国内診療ガイドラインにおいて、緑内障及び高眼圧症に対しては点眼剤による薬物治療が第一選択であり、まずは単剤療法から開始し、目標眼圧に達していない等、有効性が十分でない場合には多剤併用療法を行うとされている。株式会社 JMDC の健康保険データベースを用いた 2017 年 4 月～2018 年 3 月の使用実態調査では、眼圧下降剤が 2 成分以上処方されている緑内障及び高眼圧症患者の割合は 46%（3 成分以上：21%）と推測されている。なお、多剤併用療法特有の問題点として、アドヒアランスの低下や点眼剤に含まれる保存剤による角膜上皮障害、点眼間隔

を十分に空けずに投与することによる治療効果の減弱（洗い流し効果）等が認められ（薬局 2014; 65: 1835-9 等）、国内診療ガイドラインでは、多剤併用療法の際にはアドヒアランスの向上のために配合点眼剤の使用を考慮するとされている。上述の使用実態調査によると、本剤の配合成分の一つであるブリモニジン酒石酸塩が処方されている緑内障及び高眼圧症患者のうち、約 85%が他剤と併用されており、このうち約 56%で CAI が併用され、CAI のうちブリンゾラミドの併用割合は 46%を占める。このようにブリモニジン酒石酸塩とブリンゾラミドを含む CAI は一定の併用実態があるものの、本邦ではブリモニジン酒石酸塩及び CAI が配合された点眼剤は承認されていない。したがって、本剤により両薬剤を併用している患者の併用薬剤数が低減されることで、患者の利便性及びアドヒアランスの向上が期待できることから、本剤の配合意義はあると考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験（3-02 試験及び 3-03 試験）において、BMD 又は BZM で効果不十分な緑内障又は高眼圧症患者に対する本剤の有効性は示されたこと（7.R.1 参照）、BMD 及び BZM の各単剤と同様に本剤の安全性は許容可能であること（7.R.2 参照）、医療現場においてブリモニジン酒石酸塩と CAI は一定程度併用されている一方、両成分を含む配合点眼剤は承認されていないこと、点眼剤の併用療法においては、洗い流し効果等の懸念から、投与間隔を一定期間空けることが必要であり、配合点眼剤である本剤は患者の利便性及びアドヒアランスの向上に資するものであることを踏まえると、本剤の配合意義の科学的合理性は説明可能と判断する。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4. 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、想定される本剤の臨床的位置付けを踏まえて、申請効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

BMD 又は BZM で効果不十分な患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（3-02 試験及び 3-03 試験）において、本剤は BMD 及び BZM と比較し統計学的に有意な眼圧下降効果を示すとともに、その効果は BMD+BZM と同程度であったことから、 α_2 作動薬又は CAI で効果不十分な患者に対してさらなる眼圧下降効果を期待して本剤に切り替える、又はアドヒアランスの向上を期待して BMD 及び BZM 各単剤の併用療法から本剤に切り替えることが想定される。

また、国内診療ガイドラインでは併用療法を行う際に、薬理学的な作用点等を考慮して、併用薬剤を選択するとされており、使用実態調査（7.R.3 参照）でも α_2 作動薬又は CAI と他の緑内障治療薬が併用されていることから、PG 関連薬、 β 遮断薬等で効果不十分である患者に対しても、薬理学的な作用点異なる本剤への切替えや本剤の併用投与が考慮される可能性がある。ブリモニジン酒石酸塩は単剤療法に加えて PG 関連薬との併用療法における有効性が示されていること、ブリンゾラミドは β 遮断薬で効果不十分な患者における有効性が示されていることを以て、他の緑内障治療薬で効果不十分又は使用できない緑内障及び高眼圧症患者が投与対象とされている。以上を踏まえると、本剤の投与対象についても、 α_2 作動薬又は CAI からの切替え例のみに限定せずに、PG 関連薬、 β 遮断薬等の他の緑内障治療薬で効果不十分な場合もさらなる眼圧下降効果を期待して本剤に切り替えることは可能と考える。

さらに、現在の国内診療ガイドラインにおいて、PG 関連薬又は β 遮断薬が第一選択薬とされているものの、PG 関連薬については色素沈着等の副作用によって使用を中止する患者が存在し（臨眼 2011; 65: 1563-8 等）、 β 遮断薬については心疾患や呼吸器疾患のある患者は禁忌とされている。一方、本邦で承認されている緑内障及び高眼圧症に対する配合点眼剤は、いずれも β 遮断薬が配合されていることから、 β 遮断薬を使用できない患者に対して投与することが困難である。また、ブリモニジン酒石酸塩及び布林ゾラミドは、現在の国内診療ガイドラインにおいて第二選択薬とされており、PG 関連薬又は β 遮断薬を使用できない患者に対してそれぞれを各単剤で投与した場合に、PG 関連薬又は β 遮断薬を単剤で投与した場合と比較すると、期待される眼圧下降効果が得られない可能性がある。本剤はブリモニジン酒石酸塩及び布林ゾラミド各単剤よりも高い有効性が期待できるため、PG 関連薬又は β 遮断薬が使用できない患者で、目標眼圧を達成するためには単剤では不十分と判断できる場合には本剤が投与されることが想定される。

以上の本剤の想定される臨床的位置付けを踏まえると、本剤の効能・効果について「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」と設定することが適切であると考ええる。なお、国内診療ガイドラインにおいて、原則として初回は単剤から開始することが望ましい旨や単剤での効果が不十分であるときには多剤併用療法（配合点眼薬を含む）を行う旨が記載されていることを踏まえると、配合剤である本剤よりもまずは単剤療法を優先すべきと考えられることから、効能・効果に関連する使用上の注意において、単剤での治療を優先する旨の注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、以下のよう考える。

7.R.1～7.R.3 における検討を踏まえると、本剤は緑内障及び高眼圧症治療における選択肢の一つとなり得る。また、本剤の主な投与対象は、ブリモニジン酒石酸塩と CAI 各単剤で効果不十分な患者又はブリモニジン酒石酸塩と CAI を併用している患者と考えられるが、本邦における併用実態や配合成分であるブリモニジン酒石酸塩及び布林ゾラミドの承認状況等を考慮すると本剤の投与対象を α_2 作動薬又は CAI からの切替え例に限定しないことについては受入れ可能である。ただし、本剤は第二選択薬同士の配合点眼剤であること、国内診療ガイドラインにおいて、単剤での効果が不十分であるときに配合点眼剤を含む多剤併用療法を行うことが推奨されていること、臨床試験において他の緑内障治療薬で未治療の患者に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていないこと等を踏まえると、他の緑内障治療薬で未治療の患者に対して本剤を最初の緑内障治療薬として投与することは一般に推奨されない。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果は「次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症」とすることが適切と判断する。なお、緑内障及び高眼圧症に対する薬物治療では単剤療法が優先されるべきであることから、効能・効果に関連する使用上の注意において、単剤での治療を優先する旨の注意喚起を行うとする申請者の対応は適切である。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量について以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（3-02 試験及び 3-03 試験）における本剤の各成分の配合濃度について、ブリモニジン酒石酸塩及び布林ゾラミドともに、それぞれの既承認濃度である 0.1%及び 1%とした。また用法について、ブリモニジン酒石酸塩は 1 日 2 回点眼の用法で承認されていること、布林ゾラミドのみを有効成分とする単剤の点眼剤では、1 日 2 回点眼し、十分な効果が得られない場合は 1 日 3 回点眼することができるとされているものの、エイゾプト懸濁性点眼液 1%の特定使用成績調査において、患者の 98.3%（402/409 例）が 1 日 2 回の用法で点眼されていたことから、1 日 2 回点眼することとした。

上記の用法・用量で実施した国内第Ⅲ相試験（3-02 試験及び 3-03 試験）において、本剤の有効性及び安全性が確認されたこと等から、ブリモニジン酒石酸塩 0.1%及び布林ゾラミド 1%を含む本剤の用法・用量を「1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する」とすることは適切と考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験（3-02 試験及び 3-03 試験）における本剤の各成分の配合濃度及び用法の設定理由は理解可能であり、7.R.1 及び 7.R.2 における検討も踏まえると、本剤の用法・用量を「1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する」と設定することに特段の問題はないものとする。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、以下の点を踏まえると、現時点では、本剤の製造販売後において追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出した上で、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

- 本剤の効能・効果及び用法・用量は、本剤の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩及び布林ゾラミドの承認効能・効果及び用法・用量の範囲内と考えられること。
- ブリモニジン酒石酸塩及び布林ゾラミドの併用療法は、既に国内で一定程度の使用経験があると考えられること（7.R.3 参照）。
- 国内第Ⅲ相試験（3-02 試験及び 3-03 試験）成績等から、本剤投与時に、ブリモニジン酒石酸塩単剤、布林ゾラミド単剤及びこれらの併用療法と比較して、臨床上の新たな問題が生じる可能性は低いと考えられること（7.R.2 参照）。
- ブリンゾラミドは国内での使用経験が豊富にあると判断できること。
- アイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査等において、ブリモニジン酒石酸塩単剤、ブリモニジン酒石酸塩と布林ゾラミドとの併用療法、並びに当該併用療法と他の緑内障治療薬との併用において、安全性上の重大な懸念は認められていないことから、本剤投与時及び本剤に加え他の緑内障治療薬を投与したときに臨床上の新たな問題が生じる可能性は低いと考えられること（7.R.2 参照）。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、他の緑内障治療薬が効果不十分な緑内障及び高眼圧症に対する本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は α_2 作動薬及び CAI が配合された初めての配合点眼剤であり、緑内障及び高眼圧症における新たな治療の選択肢を提供するものとして、臨床的意義があると考え。なお、機構は、有効性、配合意義、臨床的位置付け及び効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和2年2月5日

申請品目

〔販売名〕 アイラミド配合懸濁性点眼液
〔一般名〕 ブリモニジン酒石酸塩、ブリンゾラミド
〔申請者〕 千寿製薬株式会社
〔申請年月日〕 令和元年5月24日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 配合意義について」、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」並びに「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表21に示す安全性検討事項を設定すること、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出することが適切と判断した。

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1、CTD5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果を以下のように整備し、以下の用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は 6 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BMD		ブリモニジン酒石酸塩を 0.1%含有する点眼剤
BMD+BZM		ブリモニジン酒石酸塩を 0.1%含有する点眼剤と布林ゾラミドを 1%含有する懸濁性点眼剤の併用
BZM		布林ゾラミドを 1%含有する懸濁性点眼剤
CAI	Carbonic anhydrase inhibitor	炭酸脱水酵素阻害薬
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析法
LOCF	Last observation carried forward	
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OC	Observed case	
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
RH	Relative humidity	相対湿度
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
α ₂ 作動薬		アドレナリン α ₂ 受容体作動薬
β 遮断薬		交感神経 β 受容体遮断薬
1-01 試験		SJP0125/1-01 試験
3-02 試験		SJP0125/3-02 試験
3-03 試験		SJP0125/3-03 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		緑内障診療ガイドライン（第4版）（日眼会誌 2018; 122: 5-53）
本剤		アイラミド配合懸濁性点眼液