アイラミド®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、千寿製薬株式会社に帰するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

千寿製薬株式会社

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

日本緑内障学会により作成された緑内障診療ガイドライン [1]において、緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善若しくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患と定義されている。

2000 年～2002 年に行われた緑内障疫学調査である多治見スタディ [2)3)]では、40 歳以上の日本人の緑内障有病率は 5.0%であり、2016 年の人口統計をもとに計算すると緑内障患者数は 465 万人と推計される。緑内障による視機能障害は進行性であり非可逆的であることから、適切な治療が行われないと失明に至る疾患であり、我が国において視覚障害原因の第 1 位を占めている [4]。緑内障は早期発見と早期治療による視機能障害の進行抑制が重要となるが、自覚症状に乏しいことから点眼治療のアドヒアランスが悪いことが報告されている [5)6)7)]。

緑内障治療の目的は、患者の視機能を維持させることであり、現在、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 [1]。眼圧下降には、薬物治療、レーザー治療及び手術治療があるが、副作用や合併症を考慮し、通常は点眼剤による薬物治療が第一選択となっている。現在、本邦では、β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、交感神経非選択性作動薬、副交感神経作動薬、Rho キナーゼ阻害薬、プロスタグランジン関連薬、α_1 遮断薬、α_2 作動薬が承認されている。緑内障診療ガイドラインでは、薬物治療を行う場合、まず単剤（単薬）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（配合点眼剤を含む）を行うとされており、多剤併用治療されている患者は年々増えている [8)9)10)11)12)]。

多剤併用治療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点眼することによる治療効果の減弱（洗い流し効果）等が発生しており [14)15)16)]、それらを軽減又は回避するため、本邦においても配合点眼剤が承認されている。現在、承認されている配合点眼剤の有効成分の組合せはプロスタグランジン関連薬と β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬と β 遮断薬の組合せのみであることから、新たな有効成分の組合せの配合剤が望まれている。

1.5.2 開発の経緯

本剤は、0.1%ブリモニジン酒石酸塩及び 1%ブリンゾラミドを配合する懸濁性点眼剤である。

有効成分の一つであるブリモニジン酒石酸塩は米国 Allergan, Inc.が開発した眼圧下降薬であり、緑内障治療薬として唯一の α_2 作動薬である。本邦では 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤として、千寿製薬株式会社が 2012 年にアイファガン®点眼液 0.1%の承認を取得した。ブリモニジン酒石酸塩は α_2 受容体を選択的に刺激して、毛様体上皮において cyclic AMP 産生を抑制して房水の産生を抑制し、更に、ぶどう膜強膜流出路を介して房水流出を促進することで眼圧下降効果を示す。臨床試験においては他の緑内障治療薬と併用することにより更なる眼圧下降効果が得られている [17)]。また、眼圧下降効果に相応しない視野維持効果があることも報告されている [18)]。

もう一方の有効成分であるブリンゾラミドは炭酸脱水酵素阻害薬であり、II 型炭酸脱水酵素を特異的に阻害して、HCO_3^-の生成を抑制することにより、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 [19)20)]。炭酸脱水酵素阻害薬は、古くから経口剤として眼圧下降治療に用いられてきたが、全身性の副作用のため長期の連用に支障を来すことが多かった。

米国 Alcon Research, Ltd.は全身性の副作用を軽減する目的でブリンゾラミド点眼剤を開発し、本邦では 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤として、日本アルコン株式会社が 2002 年にエイゾプト® 懸濁性点眼液 1%の承認を取得した。

本邦では、両剤は良好な眼圧下降効果と忍容性により、PG 関連薬又はβ遮断薬の単剤では目標眼圧に達しない患者に対し、第二選択薬として併用されることが多い。また、両剤はβ遮断薬及び PG 関連薬が禁忌又は副作用の理由から使用できない患者に対して単剤で使用されることもある[13]。本剤は本邦で初めてのβ遮断薬を含まない配合点眼剤であることから、β遮断薬が使用できない患者に使用できる配合剤として期待される。また、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤と 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤を併用している患者のアドヒアランス向上や 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤又は 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤で効果不十分な患者に使用することができる。更に第一選択薬として使用されている PG 関連薬、β遮断薬又はこれらの配合点眼剤で効果不十分な患者へ使用することができる配合剤である。海外では、ブリモニジン酒石酸塩の濃度及び添加物は異なるが、本剤と同じ有効成分を配合した SIMBRINZA®（1%ブリンゾラミド／0.2%ブリモニジン酒石酸塩配合懸濁性点眼剤、米国 Alcon Research, Ltd.）が 2013 年に米国で初めて承認された。

ブリモニジン酒石酸塩とブリンゾラミドは異なる作用機序を有することから、相加的な眼圧下降効果が期待できる。海外で販売されている SIMBRINZA®は 0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の各単剤よりも強い眼圧下降効果を示し、相加効果が得られることが報告されている[21)22)]。また、SIMBRINZA®の眼圧下降効果は、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の併用と比べて同程度であることも報告されている[18)23)]。以上の点から、本剤は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の単剤よりも強い眼圧下降効果を示す可能性が示唆された。

本剤はブリモニジン酒石酸塩点眼剤及びブリンゾラミド点眼剤を併用している患者のアドヒアランス向上に寄与し、多剤併用から配合剤に変更することで点眼剤に含まれる保存剤の曝露量が低減されることから患者の安全性向上が期待できると考えられる。更に配合剤では単剤と点眼回数が異なることがあり、配合剤を使用する場合と単剤を併用する場合で、眼圧下降効果は同程度であるという報告がある一方で、眼圧下降効果に差があるという報告もある[18)24)]。本剤は有効成分の単剤の点眼回数が同じであり、単剤から配合剤に変更した場合の点眼回数の違いによる効果減弱の懸念はない。

以上より、千寿製薬株式会社は本剤の開発に着手した。

1.5.2.1 開発の経緯図

アイラミド配合懸濁性点眼液の開発の経緯図を図 1.5-1 に示した。

図 1.5-1 アイラミド配合懸濁性点眼液の開発の経緯図

			資料番号	実施期間	
				開始時期	終了時期
品質	原薬	原薬の管理	3.2.S.4.3-1～3		
	製剤	製造及び処方	3.2.P.1		
		製剤開発の経緯	3.2.P.2.1～5		
		製造	3.2.P.3.1～5		
		添加剤の管理	3.2.P.4.1		
		製剤の管理	3.2.P.5.1～6		
		標準品および標準物質	3.2.P.6		
		容器及び施栓系	3.2.P.7		
		安定性	3.2.P.8.3.1～13		
	その他		3.2.A.3		
非臨床試験	薬物動態試験	分析方法及びバリデーション報告書	4.2.2.1-1～3		
		吸収	4.2.2.2-1		
	毒性試験	In Vitro試験	4.2.3.3.1～2		
		In Vivo試験	4.2.3.3.2-1～4		
	局所刺激性試験		4.2.3.6-1		
	不純物の毒性試験		4.2.3.7.6-1～4		
臨床試験	生物学的及び理化学分析法検討報告書		5.3.1.4-1～2		
	PK試験	第I相臨床薬理試験	5.3.3.1-1		
	有効性及び安全性試験報告書	国内比較対照試験(3-02)	5.3.5.1-1		
		国内比較対照試験(3-03)	5.3.5.1-2		
	その他の報告書	使用成績調査に基づく解析報告書	5.3.5.4-1		

1.5.3 非臨床開発の経緯

1.5.3.1 品質に関する試験

「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603001 号）の別添「安定性試験ガイドライン」及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日薬審第 422 号）の別添「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」に準拠して安定性試験を実施した。

本品は長期保存試験で 12 ヵ月まで安定であった。加速試験では経時的に類縁物質及び光学異性体の増加を認めた。苛酷条件下では、[redacted]で類縁物質及び光学異性体の増加を認めた。また、光及び[redacted]に対しては安定であった。実使用を想定して 25℃、40%RH 条件下で試験を実施したところ、[redacted]週間まで安定であった。以上より本品の有効期間は室温にて 12 ヵ月とした。

1.5.3.2 薬理試験

本剤に配合されているブリモニジン酒石酸塩及びブリンゾラミドはともに、緑内障及び高眼圧症の治療において汎用されている。海外で実施された SIMBRINZA®の臨床試験において、両成分を配合することにより相加効果が得られることが報告されており [21)22)]、その効果は、両成分の併用による眼圧下降効果と同程度であったことが示されている [23)]。また、ブリモニジンは眼圧下降作用とは別に直接的な神経保護作用を有しており、網膜神経節細胞（以下、RGC）を保護することによっても緑内障の視野障害の進行を抑止できると考えられている [18)]。

緑内障の発症及び視野障害の進行に眼血流障害が関与していると報告されており [24)]、眼血流障害の改善が期待できる点眼剤の選択は臨床的に意義があると考えられている [25)]。ブリンゾラミドは視神経乳頭血流増加作用を有していることから [40)41)]、眼血流障害を改善することによっても緑内障の視野障害の進行を抑止できると期待される。

以上の点から、本剤は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩及び 1%ブリンゾラミドの配合により相加的な眼圧下降作用を示し、緑内障及び高眼圧症治療剤になり得ると考えられたため、本承認申請にあたり効力を裏付ける試験は実施しなかった。また、両成分の薬理作用も既に明らかになっており臨床使用にあたって懸念すべき事項はないことから、副次的薬理試験及び安全性薬理試験も実施しなかった。

1.5.3.2.1 効力を裏付ける試験

本剤の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩及びブリンゾラミドについて、アイファガン®点眼液 0.1%の承認申請概要 [26)27)]及び公表文献に基づき、作用機序及び眼圧下降作用に関する試験成績を総括した。

1.5.3.2.1.1 ブリモニジン酒石酸塩

1) 作用機序

ブリモニジンは α_2 受容体を選択的に刺激して、毛様体上皮における cyclic AMP 産生を抑制することで房水産生を抑制し、更に、ぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進させることにより眼圧下降作用を示すと考えられている [28)29)30)]。

(1) 各種アドレナリン受容体に対する作用

受容体結合実験において、ブリモニジンは類薬である p-アミノクロニジンに比較して、α_1 受容体よりも α_2 受容体に高い親和性を示し、そのサブタイプの中でも特に α_{2A} 受容体に対する選択性が高かった。

各種 α 受容体関連標本を用いた検討において、α_1 受容体関連標本であるウサギ大動脈及び虹彩散大筋の収縮に対するブリモニジンの EC_{50} は p-アミノクロニジンより高く、接合部前 α_2 受容体関連標本であるウサギ精輸管及び接合部後 α_2 受容体関連標本であるウサギ伏在静脈の弛緩に対するブリモニジンの EC_{50} は p-アミノクロニジンよりも低かった。このように受容体結合実験の結果に一致して、ブリモニジンは p-アミノクロニジンに比べて α_2 受容体に対する高い選択性を有することが示された。

(2) 房水動態に及ぼす影響

有色ウサギにおける房水産生に及ぼす影響を検討した結果、0.3%ブリモニジン酒石酸塩溶液は単回点眼投与により房水産生を投与前に比べて最大 43.9%減少させた（フルオロフォトメトリー法）。また、ウサギにおいてぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進することも報告されていることから [31]、ブリモニジンの眼圧下降作用は房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出の促進の 2 つの作用機序によるものと考えられた。

2) 眼圧下降作用

正常眼圧の白色ウサギに 0.000015%–0.15%ブリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼投与した結果、最低用量から最高用量まで用量依存的な眼圧下降作用がみられた。

白色ウサギを用いた飲水負荷による高眼圧モデルにおいて、0.15%ブリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼投与した結果、基剤投与群に比べて有意な眼圧下降作用を示し、更に、2 度目の飲水負荷による眼圧上昇も抑制した。

正常眼圧の白色ウサギに 0.5%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤を 1 日 2 回 28 日間点眼投与した結果、α_2 作動に基づく眼圧下降作用の減弱は認められなかった。

正常眼圧の白色ウサギに 0.08%–0.8%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤を 1 日 2 回 3 ヵ月間及び 6 ヵ月間点眼投与した結果、3 ヵ月目及び 6 ヵ月目のいずれの測定時点においても基剤投与群に比べて有意な眼圧下降が認められ、薬剤耐性を疑わせる作用の減弱は認められなかった。

1.5.3.2.1.2 ブリンゾラミド

1) 作用機序

ブリンゾラミドは毛様体突起部の II 型炭酸脱水酵素を特異的に阻害して HCO_3^- の生成を抑制し、それに伴い Na^+ 及び水の後房への輸送を抑えることで、房水産生を抑制して眼圧下降作用を示すと考えられている [19) 32)33)20) 34)]。

有色ウサギを用いたフルオロフォトメトリー試験では、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の点眼投与によって房水産生が抑制されることが示されている [34)]。また、サルを用いたレーザー誘発高眼圧モデルにおいても、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の点眼投与によって房水産生が抑制されることが示されている [34)]。一方で、ブリンゾラミドは房水流出には影響を及ぼさなかったことから、ブリンゾラミドの眼圧下降作用は房水産生の抑制によるものと考えられている [34)]。

2) 眼圧下降作用

マウスを用いたマイクロビーズの前房内投与による高眼圧モデルにおいて、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の単回点眼投与によって、有意な眼圧下降作用が認められている[35]。また、有色ウサギにおいても、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の点眼投与によって有意な眼圧下降作用が認められている[34]。更に、サルを用いたレーザー誘発高眼圧モデルにおいて、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の点眼投与によって有意な眼圧下降作用が認められている[34]。

1.5.3.2.2 副次的薬理試験

本剤の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩及びブリンゾラミドについて、アイファガン®点眼液 0.1%の承認申請概要[26)27)]及び公表文献に基づき、神経保護作用及び視神経乳頭血流増加作用に関する試験成績を総括した。

1.5.3.2.2.1 ブリモニジン酒石酸塩

1) 神経保護作用

EAAC1 ノックアウトマウスの正常眼圧緑内障モデルにおいて、1.0%ブリモニジン酒石酸塩溶液を 1 日 1 回 4 週間点眼投与した結果、眼圧非依存的に進行する RGC 死が抑制されることが確認されている[36]。

ラットを用いた視神経挫滅モデルにおいて、部分的に与えた傷害は直接傷害されなかった RGC にも二次的に細胞死を誘導する。ブリモニジン酒石酸塩を 0.15 mg/kg の用量で腹腔内投与した結果、この二次的な傷害が抑制され、基剤に比べて約 2 倍の数の RGC を生存させることが確認されている[37]。その作用は α_2 受容体を介しており、β 遮断薬では RGC の減少は抑制されなかった。

ラットを用いた TNF 誘発視神経変性モデルにおいて、1、10 及び 100 μM ブリモニジン酒石酸塩溶液を硝子体内投与した結果、TNF に誘導される軸索変性が用量依存的に抑制されることが確認されている[38]。

RGC 及びその軸索の消失は緑内障性視神経障害の本質であり[39]、ブリモニジンが有する神経保護作用は緑内障の視野障害の進行抑止につながると期待される。更に、正常眼圧緑内障患者を対象とした臨床試験において、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤が 0.5%チモロール点眼剤よりも有意に視野障害の進行を抑制することが確認されている[18]。

1.5.3.2.2.2 ブリンゾラミド

1) 視神経乳頭血流増加作用

有色ウサギにおいて、レーザースペックルフローグラフィー法[40]及びレーザードップラーフローメトリー法[41]を用いて視神経乳頭血流量を測定した結果、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤[40]及び 2%ブリンゾラミド懸濁液[41]の点眼投与によって有意な視神経乳頭血流量の増加が認められている。

緑内障の発症及び視野障害の進行に眼血流障害が関与していると報告されており[24]、眼血流障害の改善が期待できる点眼剤の選択は臨床的に意義があると考えられている[25]。したがって、ブリンゾラミドが有する視神経乳頭血流増加作用は緑内障の視野障害の進行抑止につながると期待される。

1.5.3.2.3 安全性薬理試験

本剤は、α_2 受容体活性化作用を有するブリモニジン酒石酸塩と炭酸脱水酵素阻害作用を有するブリンゾラミドの配合剤である。ブリモニジン酒石酸塩及びブリンゾラミドの各単剤は本邦において十分な併用実績があるため[13]、本剤は医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（平成 22 年 2 月 19 日薬食審査発 0219 第 4 号、以下、ICH M3 ガイダンス）の「臨床での十分な併用投与経験がある後期開発ステージの 2 つの被験薬による配合剤」に該当する。当該配合剤について、ICH M3 ガイダンスでは「臨床試験あるいは製造販売承認のための配合剤としての毒性試験は、毒性学的に大きな懸念がない限り、一般的に必要ない」とされている。薬理作用として、ブリモニジン酒石酸塩では中枢神経系、心血管系及び膵臓への影響[42]が、ブリンゾラミドを含む炭酸脱水酵素阻害剤では水・電解質代謝への影響[43]が一般的に知られている。両有効成分の作用機序の違いから、これらを配合した際に薬理作用の相加的あるいは相乗的な増強による安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられた。

以上のことから、本剤の安全性薬理試験は実施しなかった。

1.5.3.3 薬物動態試験

本剤の点眼投与における薬物動態を明らかにするため、ウサギに単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジン及び血液中ブリンゾラミド濃度について、各単剤を単回点眼投与したときと比較した。同様に、本剤又は各単剤を単回点眼投与したときの房水中ブリモニジン及びブリンゾラミド濃度についても比較した。

ブリモニジンの主要な代謝酵素はアルデヒドオキシダーゼであり、その大部分が代謝された後に腎排泄されることが報告されている[26]。一方、ブリンゾラミドの主要な代謝酵素は CYP3A4 であり、その他に少なくとも 4 種の CYP 分子種、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 が代謝に関与すること、さらにブリンゾラミドは肝代謝のほか、腎排泄によっても消失することがエイゾプト®懸濁性点眼液 1%の製造承認申請時に報告されている。以上のことから、代謝及び排泄過程におけるブリモニジン及びブリンゾラミドの薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考え、本剤の代謝及び排泄に関しては新たな検討を実施しなかった。

1.5.3.3.1 分析法

ウサギ血漿及び房水中ブリモニジン並びに血液及び房水中ブリンゾラミド濃度は、HPLC 法又は LC/MS/MS 法より測定した（2.6.4.2）。

1.5.3.3.2 吸収

ウサギに本剤を単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジン及び血液中ブリンゾラミド並びに房水中ブリモニジン及びブリンゾラミド濃度を、各単剤を単回点眼投与したときと比較した。これらの濃度は、いずれも本剤と各単剤で同程度であった（2.6.4.3）。

1.5.3.4 毒性試験

ブリモニジン酒石酸塩及びブリンゾラミドをそれぞれ有効成分とする点眼剤は既に国内で上市されており、両点眼剤の安全性は評価されている。また、ブリモニジン酒石酸塩及びブリンゾラミドの各単剤は本邦において十分な併用実績があるため[13]、本剤はICH M3ガイダンスの「臨床での十分な併用投与経験がある後期開発ステージの2つの被験薬による配合剤」に該当する。当該配合剤について、ICH M3ガイダンスでは「臨床試験あるいは製造販売承認のための配合剤としての毒性試験は、毒性学的に大きな懸念がない限り、一般的に必要ない」とされている。さらに、米国ではブリモニジン酒石酸塩を本剤の2倍量含有する1%ブリンゾラミド／0.2%ブリモニジン酒石酸塩配合懸濁性点眼剤であるSIMBRINZA®が既に上市されている。

以上のことから、本剤の開発においては、臨床における併用投与実績に基づき配合剤としての慢性毒性試験は必要ないと判断し、製剤の評価としては本剤の眼刺激性試験のみを実施した。また、本剤の原薬であるブリンゾラミドの製造方法*として　申請法*　を選択したことから（2.3.S.2.2）、　申請法*　ブリンゾラミドの遺伝毒性を評価した。さらに、その他の試験として、*in silico* 予測による不純物の変異原性及び発がん性評価、並びにブリンゾラミド原薬の不純物について、一般毒性試験、細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を実施した。

1.5.3.4.1 ブリンゾラミドの毒性試験

1) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験において、　申請法*　ブリンゾラミドを156～5000 μg/プレートの計6用量で試験した結果、代謝活性化の有無に関わらず遺伝子突然変異誘発性は認められなかった（2.6.6.4.1.1）。また、CHL/IU細胞を用いた染色体異常試験では、384 μg/mL（1 mM）を最高濃度とし、以下192及び96.0 μg/mLの計3濃度について染色体異常を観察した結果、代謝活性化の有無に関わらず　申請法*　ブリンゾラミドは染色体異常を誘発しなかった（2.6.6.4.1.2）。

マウスを用いた小核試験において、1000 mg/kgを最高用量として以下500及び250 mg/kgの計3用量を単回経口投与し、投与24、48及び72時間後に骨髄塗抹標本を作製した。その結果、小核を有する多染性赤血球の出現頻度は250 mg/kg群では陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかったが、500及び1000 mg/kg群では統計学的に有意な増加が認められた（2.6.6.4.2.1）。

ブリンゾラミドへの　申請法*　と小核誘発との関連性を明らかにするために、　申請法*　及び非申請法ブリンゾラミド*を用いた*in vivo*小核試験を実施した。　申請法*　ブリンゾラミドは1000 mg/kgの1用量、　非申請法*　ブリンゾラミドは1000 mg/kgを最高用量として以下500及び250 mg/kgの計3用量をマウスに単回経口投与し、それぞれ投与48及び72時間後に骨髄塗抹標本を作製した。その結果、　申請法*　の有無に関わらずブリンゾラミドは小核誘発性を示した（2.6.6.4.2.2）。

ブリンゾラミドの小核誘発機序を明らかにするため、*in vivo*染色体異常試験及び抗動原体抗体を用いた検討を行った。*In vivo*染色体異常試験では　申請法*　ブリンゾラミド1000 mg/kgをマウスに単回経口投与し、投与24、48及び72時間後に染色体異常の有無を確認した。その結果、　申請法*　ブリンゾラミドは骨髄細胞への染色体構造異常及び倍数性異常誘発作用を有さなかった（2.6.6.4.2.3）。また、抗動原体抗体を用いた検討では、　申請法*　ブリンゾラミド1000 mg/kg

＊新薬承認情報提供時に置換

をマウスに単回経口投与し、投与 48 及び 72 時間後に骨髄塗抹標本を作製した。その結果、　申請法*　ブリンゾラミドの投与により動原体を有する幼若赤血球の有意な増加が認められたことから、異数性変化により小核が誘発されていることが示唆された。なお、　申請法*　ブリンゾラミドを投与したマウスでは、小核を誘発することが知られている血中 pH 及び体温の低下も認められた。このことから、ブリンゾラミドの小核誘発性は生理的変化に伴う二次的な反応であり、染色体構造への直接的な作用ではないと考えられた（2.6.6.4.2.4）。

1.5.3.4.2 ブリモニジン酒石酸塩／ブリンゾラミドの毒性試験

1) 局所刺激性試験

白色ウサギに本剤を 1 回 50 µL、1 日 4 回、約 3 時間間隔で 7 日間反復点眼投与し眼刺激性を評価した試験では、被験物質投与に関連した眼の異常は認められなかった（2.6.6.7）。

2) 不純物の毒性試験

本剤及びその原薬であるブリンゾラミドの不純物について、変異原性不純物の評価及び管理に関するガイドライン（平成 30 年 6 月 27 日薬生薬審発 0627 第 1 号）に従い、*in silico* 予測による不純物の変異原性及び発がん性評価を実施した結果、評価した不純物のうち 物質イ* をクラス 2 に、物質ロ* をクラス 3 に分類した。これらの不純物の許容限度値は [redacted] µg/day に設定した。その他の不純物は、いずれもクラス 5 に分類した（2.6.6.8.1.1）。

0.1%ブリモニジン酒石酸塩／1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼剤にブリンゾラミド原薬の不純物（類縁物質 B [redacted]%、類縁物質 C [redacted]%、類縁物質 D [redacted]%及び類縁物質 E [redacted]%）を添加した投与液、並びに 0.1%ブリモニジン酒石酸塩／1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼剤を有色ウサギに 1 日 4 回、13 週間反復点眼投与した試験では、不純物の存在による毒性プロファイルの違いは認められなかった（2.6.6.8.1.2）。

0.1%ブリモニジン酒石酸塩／1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼剤にブリンゾラミド原薬の不純物（類縁物質 B [redacted]%、類縁物質 C [redacted]%、類縁物質 D [redacted]%及び類縁物質 E [redacted]%）を添加した被験液を、細菌を用いた復帰突然変異試験により評価した結果、代謝活性化の有無に関わらずいずれの菌株においても、遺伝子突然変異誘発性は認められなかった（2.6.6.8.1.3）。また、0.1%ブリモニジン酒石酸塩／1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼剤にブリンゾラミド原薬の不純物（類縁物質 B [redacted]%、類縁物質 C [redacted]%、類縁物質 D [redacted]%及び類縁物質 E [redacted]%）を添加した被験液を、CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験により評価した結果、385 µg/mL（ブリンゾラミド量として）の濃度では代謝活性化の存在下で染色体異常を誘発したが、193 µg/mL（ブリンゾラミド量として）の濃度では染色体異常を誘発しなかった（2.6.6.8.1.4）。

1.5.4 臨床開発の経緯

1.5.4.1 国内臨床試験の経緯

本剤の本邦での臨床開発に関して、これまで 2 回の治験相談を実施し、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）から助言を得て、臨床開発計画を立案した。治験相談の内訳は、[redacted]相談及び[redacted]相談である。

＊新薬承認情報提供時に置換

1.5.4.1.1 [redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日 薬機審長発第[redacted]号）

[redacted]試験を開始するにあたり、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日にPMDAと[redacted]（[redacted]及び[redacted]）の[redacted]及び[redacted]について治験相談（相談区分：[redacted]、受付番号#[redacted]）を行った。

その結果、[redacted]については、[redacted]［[redacted]、[redacted]］に特に異論はないとの見解を得た。[redacted]についての機構の見解は次に示すとおりであった。

1) [redacted]試験

- [redacted]を対象とすることは受け入れ可能である。
- [redacted]にかかわらず[redacted]する必要がある。
- [redacted]である[redacted]についても可能な限りデータが得られるように工夫する必要がある。

2) [redacted]試験

- [redacted]を対象とすることは適切ではないと考える。
- 臨床現場において[redacted]のであれば、[redacted]では[redacted]も組入れ可能とすることが望ましい。
- [redacted]については再度検討することが望ましい。
- [redacted]である[redacted]についても可能な限りデータが得られるように工夫する必要がある。

3) [redacted]試験

- 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の[redacted]には、[redacted]の検討を行うことが適切である。
- ブリンゾラミドの[redacted]を考慮すると、[redacted]の[redacted]試験に加え、[redacted]及び1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤単剤を[redacted]したときに[redacted]が[redacted]を確認することが必要と考える。
- [redacted]の[redacted]試験において、[redacted]の[redacted]を測定するとの計画は可能と考える。
- [redacted]試験を[redacted]試験と[redacted]ことについては、特に異論はない。

以上の相談結果を受けて、臨床試験（[redacted]、[redacted]、[redacted]）の計画を立案した。

1.5.4.1.2 第III相比較試験（3-02試験）

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者を対象として、本剤を1日2回、4週間点眼したときの有効性（眼圧下降効果）について、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤を対照として優越性を検証した。

その結果、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）で、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤群に対する本剤群の優越性が検証された。また、他の測定ポイントにおける眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率の投与群間比較では、ほぼすべての測定ポイントで本剤群の

0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤群に対する統計学的に有意な差を認めた。更に、7 時間値及び 7 時間値を含む評価項目においても、本剤群の 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤群に対する有効性が示され、1 日を通して良好な眼圧下降効果を確認した。

本剤群の有害事象の発現割合は 28.1%、副作用は 12.9%であった。本剤群で比較的よくみられる（2%以上）有害事象は、眼局所では霧視、眼刺激、点状角膜炎、眼局所以外では上咽頭炎、味覚異常であった。本剤群で比較的よくみられる（2%以上）副作用は、霧視、眼刺激、味覚異常であった。

1.5.4.1.3 第 III 相比較試験（3-03 試験）

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者を対象として、本剤を 1 日 2 回、4 週間点眼したときの有効性（眼圧下降効果）について、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤を対照として優越性を検証した。また、参照群として 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の併用群（以下、併用群）を設定し、本剤の有効性が併用群と同程度であるかどうか確認した。更に、各群の被験者の血液中ブリンゾミラミド濃度を測定した。

その結果、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）で、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤群に対する本剤群の優越性が検証された。また、他の測定ポイントにおける眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率の投与群間比較では、すべての測定ポイントで本剤群の 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤群に対する統計学的に有意な差を認めた。更に、7 時間値及び 7 時間値を含む評価項目においても、本剤群の 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤群に対する有効性が示され、1 日を通して良好な眼圧下降効果を確認した。更に、本剤群と併用群の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率から、本剤群の結果が併用群と同程度であることを確認した。

本剤群の有害事象の発現割合は 25.8%、副作用は 8.8%であった。本剤群で比較的よくみられる（2%以上）有害事象は、眼局所では点状角膜炎、霧視であった。眼局所以外では、上咽頭炎であった。本剤群で比較的よくみられる（2%以上）副作用は、霧視、点状角膜炎であった。

血液中ブリンゾラミド濃度は、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤を投与したとき、並びに、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤を併用投与したときと等しかった。

1.5.4.1.4 健康成人における薬物動態（1-01 試験）

健康成人に本剤又は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤のいずれかを両眼に 1 滴ずつ単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジン濃度は、いずれも投与後約 1 時間で C_{max} に到達し、その後速やかに消失した。$T_{1/2}$（平均値）は本剤群で 2.0 時間、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤群で 2.7 時間であった。C_{max}（平均値±標準偏差）は、本剤群で 17.0±8.7 pg/mL、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤群で 24.9±7.2 pg/mL であり、本剤群は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤群と比較してやや低値を示した。$AUC_{0\text{-}t}$（平均値±標準偏差）及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（平均値±標準偏差）は、本剤群でそれぞれ 45.3±27.0 pg·h/mL 及び 60.4±31.6 pg·h/mL、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤群でそれぞれ 125±55 pg·h/mL 及び 139±56 pg·h/mL であり、本剤群が 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤群と比較して低値を示した。

健康成人に本剤又は 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤のいずれかを両眼に 1 滴ずつ単回点眼投与したときの血液中ブリンゾラミド濃度は、いずれも投与後緩やかに上昇し、投与後 24 時間から

96 時間までほぼ同程度で推移した。C_{max} は本剤群で 0.0219±0.0134 μg/mL、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤群で 0.0241±0.0149 μg/mL、AUC_{0-t} は本剤群で 1.93±1.18 μg·h/mL、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤群で 2.14±1.36 μg·h/mL であり、いずれも群間で同程度であった。いずれの群も消失せず、$T_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は算出されなかった。

1.5.4.1.5 [redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日 薬機審長発第[redacted]号）

承認申請にあたり、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに PMDA と[redacted]について治験相談（相談区分：[redacted]相談、受付番号#[redacted]）を書面により行った。その結果、[redacted]%[redacted]が、[redacted]と[redacted]を前提として、[redacted]、[redacted]の[redacted]を[redacted]について、特に異論はないとの見解を得た。

以上の相談結果を受けて、[redacted]を決定した。

1.5.4.1.6 アイファガン®点眼液 0.1%の使用成績調査データに基づく集計解析

アイファガン®点眼液 0.1%の使用成績調査では、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤以外の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない緑内障［原発開放隅角緑内障（広義）以外も含む］又は高眼圧症の患者を対象とした。当該調査から、緑内障・高眼圧症治療薬として 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤のみを投与した患者、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤を併用した患者並びに 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤と 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤に加え他の緑内障・高眼圧症治療薬を併用した患者を対象にデータを集計し、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を評価した。

その結果、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の 360 日以上の長期併用投与における眼圧変化値の推移から、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤を併用することで長期にわたり安定した眼圧下降効果を得られることを確認した。また、効果の減弱はみられなかった。有害事象発現割合は、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤のみを投与した患者で 26.0%、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤を併用した患者で 20.7%、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤と 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤に加え他の緑内障・高眼圧症治療薬を併用した患者で 30.4%であり、副作用の発現割合はそれぞれ 15.4%、3.4%及び 12.4%であった。比較的よくみられる（2%以上かつ 2 例以上）有害事象は、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤のみを投与した患者でアレルギー性結膜炎、眼圧上昇、結膜炎、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤を併用した患者で眼圧上昇、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤と 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤に加え他の緑内障・高眼圧症治療薬を併用した患者で眼圧上昇、視野欠損、アレルギー性結膜炎及び白内障であった。比較的よくみられる（2%以上かつ 2 例以上）副作用は、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤を併用した患者ではなく、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤のみを投与した患者及び 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤と 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤に加え他の緑内障・高眼圧症治療薬を併用した患者ではアレルギー性結膜炎であった。これらの有害事象及び副作用は投与を続けることによりわずかに増加する傾向が認められたが、いずれも顕著ではなかった。

これらのことから、本剤でも長期の安定した眼圧下降効果が得られ、また本剤の長期投与時の

安全性について特段の懸念はないと考える。

1.5.5 効能又は効果、用法及び用量

【効能又は効果】

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症

【効能又は効果に関連する注意】

単剤での治療を優先すること。

【用法及び用量】

1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

1.5.6 参考文献

1)日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会．緑内障診療ガイドライン 第 4 版．日眼会誌．2018; 122: 5-53.

2)The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi study. Ophthalmology 2004; 111: 1641-8.

3)Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. Ophthalmology 2005; 112: 1661-9.

4)Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, Kawasaki R, Yamashita H, Ogura Y, Shiraga F. Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. Jpn J Ophthalmol. In press 2018.

5)Gray TA, Orton LC, Henson D, Harper R, Waterman H. Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD006132, 2009.

6)Quigley HA, Friedman DS, Hahn SR. Evaluation of practice patterns for the care of open-angle glaucoma compared with claims data: the glaucoma adherence and persistency study. Ophthalmology. 2007; 114: 1599-1606.

7)Tsai JC, McClure CA, Ramos SE, Schlundt DG, Pichert JW: Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. J Glaucoma. 2003; 12: 393-8.

8)佐藤　章子、栁橋　さつき、武田　夏子. 当科における緑内障外来患者の実態. 眼科臨床医報. 2006; 100: 4-8.

9)吉川　啓司．点眼液の処方状況．In：吉川　啓司、松元　俊．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; 215.

10)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．札幌医科大学およびその関連病院における緑内障治療薬の実態調査．あたらしい眼科．2006; 23: 529-32.

11)新井　ゆりあ、井上　賢治、塩川　美菜子、石田　恭子、富田　剛司．多施設による緑内障患者の治療実態調査 2016 年版－正常眼圧緑内障と原発解放隅角緑内障．臨眼．2017; 71: 1541-7.

12)石澤　聡子、近藤　雄司、山本　哲也. 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; 60: 1679-84.

13)2014 年 4 月～2018 年 3 月における縮瞳薬及び緑内障治療剤：局所用の使用状況．株式会社 JMDC.

14)溝上　志朗．点眼アドヒアランスに影響する要因とその対処法．薬局．2014; 65: 1835-9.

15)Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, Robinson JR. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. J Pharm Sci. 1974; 63: 333-8.

16)Fukuchi T, Wakai K, Suda K, Nakatsue T, Sawada H, Hara H, Ueda J, Tanaka T, Yamada A, Abe H. Incidence, severity and factors related to drug-induced keratoepitheliopathy with glaucoma medications. Clin Ophthalmol. 2010; 4: 203-9.

17)新家　眞、山崎　芳夫、杉山　和久、桑山　泰明、谷原　秀信．ブリモニジン点眼液の原発開放隅角緑内障および高眼圧症を対象とした臨床第 III 相試験―チモロールとの比較試験またはプロスタグランジン関連薬併用下におけるプラセボとの比較試験．日眼会誌．2012; 116: 955-66.

18)Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the low-pressure glaucoma treatment study. Am J Ophthalmol. 2011; 151: 671-81.

19)中島　正之．新しい緑内障治療薬：点眼用炭酸脱水酵素阻害剤．あたらしい眼科．1993; 10:

959-64.
20)Iester M. Brinzolamide ophthalmic suspension: a review of its pharmacology and use in the treatment of open angle glaucoma and ocular hypertension. Clin Ophthalmol. 2008; 2: 517-23.
21)Katz G, Dubiner H, Samples J, Vold S, Sall K. Three-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2%. JAMA Ophthalmol. 2013;131:724-30.
22)Aung T, Laganovska G, Hernandez Paredes TJ, Branch JD, Tsorbatzoglou A, Goldberg I. Twice-daily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension. Ophthalmology. 2014;121:2348-55.
23)Gandolfi SA, Lim J, Sanseau AC, Parra Restrepo JC, Hamacher T. Randomized trial of brinzolamide/brimonidine versus brinzolamide plus brimonidine for open-angle glaucoma or ocular hypertension. Adv Ther. 2014;31:1213-27.
24)Nakazawa T. Ocular Blood Flow and Influencing Factors for Glaucoma. Asia Pac J Ophthalmol 2016;5: 38-44
25)安樂礼子．緑内障点眼薬の持つ血流改善作用．眼科グラフィック．2017;6: 332-44.
26)アイファガン点眼液 0.1% CTD 2.4 非臨床に関する概括評価．千寿製薬株式会社.
27)アイファガン点眼液 0.1% CTD 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 2.6.2 薬理試験の概要文．千寿製薬株式会社.
28)Burke J, Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. Surv Ophthalmol. 1996;41 Suppl 1:S9-18.
29)Burke JA, Potter DE. Ocular effects of a relatively selective α2 agonist (UK-14, 304-18) in cats, rabbits and monkeys. Curr Eye Res. 1986;5:665-76.
30)Toris CB, Gleason ML, Camras CB, Yablonski ME. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. Arch Ophthalmol. 1995;113:1514-7.
31)Lee PY, Serle JB, Podos SM, Severin C. Time course of the effect of UK 14304-18 (brimonidine tartrate) on rabbit uveoscleral outflow. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1992;33 Suppl:1118.
32)Gabelt BT, Kaufman PL. Production and flow of aqueous humor. In: Levin LA, Nilsson SFE, Hoeve JV, Wu SM, Kaufman PL, Alm A. Adler's physiology of the eye. 11th ed. Amsterdam: Elsevier; 2011. 274-307.
33)DeSantis L. Preclinical overview of brinzolamide. Surv Ophthalmol. 2000;44 Suppl 2: S119-29.
34)Toris CB, Zhan GL, McLaughlin MA. Effects of brinzolamide on aqueous humor dynamics in monkeys and rabbits. J Ocul Pharmacol Ther. 2003;19:397-404.
35)Yang Q, Cho KS, Chen H, Yu D, Wang WH, Luo G, et al. Microbead-Induced Ocular Hypertensive Mouse Model for Screening and Testing of Aqueous Production Suppressants for Glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012;53:3733-41.
36)Semba K, Namekata K, Kimura A, Harada C, Mitamura Y, Harada T. Brimonidine prevents neurodegeneration in a mouse model of normal tension glaucoma. Cell Death Dis. 2014;5:e1341.
37)Yoles E, Wheeler LA, Schwartz M. α2-adrenoreceptor agonists are neuroprotective in a rat model of optic nerve degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999;40:65-73.
38)Kitaoka Y, Kojima K, Munemasa Y, Sase K, Takagi H. Axonal protection by brimonidine with modulation of p62 expression in TNF-induced optic nerve degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253:1291-6.
39)三宅　誠司、稲谷　大．緑内障の病態．Frontiers in Glaucoma, 2017;53:44-50.
40)Dong YR, Huang SW, Cui JZ, Yoshitomi T. Effects of brinzolamide on rabbit ocular blood flow in vivo and ex vivo. Int J Ophthalmol. 2018;11:719-25.
41)Barnes GE, Li B, Dean T, Chandler ML. Increased Optic Nerve Head Blood Flow After 1 Week of Twice Daily Topical Brinzolamide Treatment in Dutch-Belted Rabbits. Surv Ophthalmol.

2000;44.Suppl 2: S131-40.
42)アイファガン®点眼液 0.1% CTD2.6.2 薬理試験の概要文 2.6.2.4 安全性薬理試験 千寿製薬株式会社.
43)Edwin KJ. 第 28 章 利尿薬. In: 高折 修二、福田 英臣、赤池 昭紀、石井 邦雄、監訳. グッドマン・ギルマン薬理書［上巻］薬物治療の基礎と臨床. 第 11 版. 東京：廣川書店；2007. p. 929-34.