最新の添付文書を参照すること

2019年5月作成（第1版）

日本標準商品分類番号	871319

承認番号	
販売開始	

貯　　法：室温保存
有効期間：1年

α_2作動薬／炭酸脱水酵素阻害薬配合剤
緑内障・高眼圧症治療剤
ブリモニジン酒石酸塩・ブリンゾラミド配合懸濁性点眼液
処方箋医薬品注)

アイラミド配合懸濁性点眼液

AILAMIDE COMBINATION OPHTHALMIC SUSPENSION

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児［9.7.2参照］
2.3 重篤な腎障害のある患者［9.2.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	アイラミド配合懸濁性点眼液
性状	振り混ぜるとき、白色～微黄白色の無菌水性懸濁点眼剤
pH	6.3～6.8
浸透圧比	生理食塩液に対する比：0.9～1.2

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

単剤での治療を優先すること。

6. 用法及び用量

1回1滴、1日2回点眼する。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳血管障害、起立性低血圧のある患者
血圧低下により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 心血管系疾患のある患者
血圧及び脈拍数の変動により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 角膜障害（角膜内皮細胞の減少等）のある患者
角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。

9.1.4 急性閉塞隅角緑内障の患者
薬物治療以外に手術療法などを考慮すること。

9.2 腎機能障害患者

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

9.3 肝機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ブリンゾラミドでは、動物実験（ラット：経口投与）で胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ブリモニジン酒石酸塩は、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている[1]。また、ブリンゾラミドは、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	降圧作用を増強する可能性がある。	相加的に降圧作用が増強されると考えられる。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 オピオイド系鎮痛剤 鎮静剤 麻酔剤　等 アルコール	鎮静作用を増強する可能性がある。	相加的に鎮静作用が増強されると考えられる。
モノアミン酸化酵素阻害剤	血圧変動に影響する可能性がある。	ノルアドレナリンの代謝及び再取り込みに影響すると考えられる。
炭酸脱水酵素阻害剤（全身投与）： アセタゾラミド等	相加的な作用を示す可能性がある。	相加的に作用が増強される可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスピリン（大量投与）	ブリンゾラミドとアスピリンの双方又は一方の薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

・使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。
・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
・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。
・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも10分以上間隔をあけてから点眼すること。
・本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、コンタクトレンズを装用している場合は点眼前にレンズを外し、点眼15分以上経過後に再装用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人（各6例）に本剤、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液又は1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液をそれぞれ両眼に1滴ずつ単回点眼した。本剤を点眼したときの血漿中ブリモニジン濃度は点眼後0.5時間（中央値）で最高濃度17.0±8.7pg/mL（平均値±標準偏差）を示し、消失半減期は平均2.0時間であった。最高濃度は0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液と比較してやや低値であった。また、本剤を点眼したときの血液中ブリンゾラミド濃度は、緩やかに上昇し、点眼後24時間から96時間（最終採血時点）までほぼ同程度で推移した。最高濃度は0.0219±0.0134 μg/mL（平均値±標準偏差）であり、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液を点眼したときと同程度であった[3)]。

16.3 分布

有色ウサギの片眼に本剤を30μL単回点眼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は、各単剤（0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液又は1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液）を同様に点眼したときと同程度であった[4)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験（0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液対照試験）

観察期として0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を4週間投与した後（治療期開始日）の眼圧値が18.0mmHg以上の原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者を対象に、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を対照とした無作為化単遮蔽（評価者遮蔽）並行群間比較試験において、本剤又は対照薬を両眼に1回1滴、1日2回4週間点眼した。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）は表1のとおりであり、本剤群の対照薬群に対する優越性が示された[5)]。

表1　治療期4週における眼圧変化値（2時間値）（FAS）

薬剤（例数）	眼圧変化値（mmHg）	群間差の点推定値（mmHg）［95%両側信頼区間］	検定結果
本剤群(173)	−2.9±2.0	−0.6［−1.0, −0.1］	P=0.0109
0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群(177)	−2.4±2.0		

眼圧変化値：平均値±標準偏差
t検定　有意水準：両側5%

本剤群の副作用は178例中23例（12.9%）に認められ、主な副作用は、霧視12例（6.7%）、眼刺激5例（2.8%）、味覚障害4例（2.2%）、結膜充血2例（1.1%）、眼の異常感2例（1.1%）、結膜炎2例（1.1%）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相比較試験（1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液対照試験）

観察期として1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液を4週間投与した後（治療期開始日）の眼圧値が18.0mmHg以上の原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者を対象に、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液を対照とした無作為化単遮蔽（評価者遮蔽）並行群間比較試験において、本剤又は対照薬を両眼に1回1滴、1日2回4週間点眼した。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）は表2のとおりであり、本剤群の対照薬群に対する優越性が示された[6)]。

表2　治療期4週における眼圧変化値（2時間値）（FAS）

薬剤（例数）	眼圧変化値（mmHg）	群間差の点推定値（mmHg）［95%両側信頼区間］	検定結果
本剤群(181)	−3.7±2.1	−2.0［−2.4, −1.5］	P<0.0001
1%ブリンゾラミド	−1.7±1.9		

懸濁性点眼液群(176)			

眼圧変化値：平均値±標準偏差
t 検定　有意水準：両側 5%

本剤群の副作用は 182 例中 16 例（8.8%）に認められ、主な副作用は、霧視 6 例（3.3%）、点状角膜炎 5 例（2.7%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ブリモニジン酒石酸塩

ブリモニジンは、アドレナリン α_2-受容体に作用し、房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出の促進により眼圧を下降させると考えられている[7]。

ウサギの片眼に 0.3%ブリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼した試験（フルオロフォトメトリー法）では、点眼 1 時間後に点眼前に比べて最大 43.9%の有意な房水産生の抑制が認められた[8]。

高眼圧症患者の片眼に 0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を点眼した試験（フルオロフォトメトリー法）において、房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路からの房水流出の促進が認められた[9]（外国人データ）。

18.1.2 ブリンゾラミド

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[10)11)]。有色ウサギ及びカニクイザルを用いたレーザー誘発高眼圧モデルにおいて、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液の点眼投与によって房水産生が抑制されたことが示されている。一方で、ブリンゾラミドは房水流出には影響を及ぼさなかったことから、ブリンゾラミドの眼圧下降作用は房水産生の抑制によるものと考えられている[12]。また、健康成人の片眼に 1%ブリンゾラミド懸濁液を点眼した試験（フルオロフォトメトリー法）において、房水産生の抑制が認められている[13]。

18.2 眼圧下降作用

18.2.1 ブリモニジン酒石酸塩

ウサギに 0.000015～0.15%ブリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼投与した結果、濃度依存的な眼圧下降作用が認められた[14]。

18.2.2 ブリンゾラミド

カニクイザルを用いたレーザー誘発高眼圧モデルにおいて、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液の点眼投与によって有意な眼圧下降作用が認められている[12]。

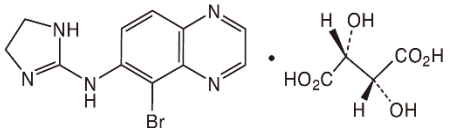
19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ブリモニジン酒石酸塩

一般名：ブリモニジン酒石酸塩
(Brimonidine Tartrate)〔JAN〕

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

構造式：



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

分子量：442.22

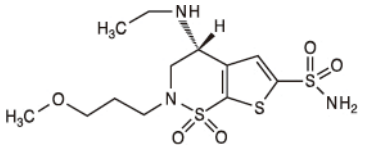
性　状：ブリモニジン酒石酸塩は白色～微黄色の粉末である。水にやや溶けやすく、ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けにくく、アセトン、塩化メチレン又は酢酸エチルにほとんど溶けない。

19.2 ブリンゾラミド

一般名：ブリンゾラミド
(Brinzolamide)〔JAN〕

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

構造式：



分子式：$C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$

分子量：383.51

性　状：ブリンゾラミドは白色の結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）又はイソプロパノールに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

21. 承認条件

22. 包装

プラスチック点眼容器　5mL×5、5mL×10

23. 主要文献

1) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩の排泄（承認年月日：2012 年 1 月 18 日、アイファガン点眼液 0.1% CTD2.6.4.6）
2) 社内資料：0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の海外第Ⅲ相試験（承認年月日：2012 年 1 月 18 日、アイファガン点眼液 0.1% CTD2.7.6.27）
3) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.6.1）
4) 社内資料：ウサギに 0.1%ブリモニジン酒石酸塩/1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼液及び各単剤を単回点眼投与後の眼組織移行の比較（承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.4.3）
5) 社内資料：国内第Ⅲ相比較試験（0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液対照試験）（承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.6.2）
6) 社内資料：国内第Ⅲ相比較試験（1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液対照試験）（承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.6.3）
7) Burke J, et al. : Surv Ophthalmol, 1996 ; 41(S-1) : S9-S18
8) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩溶液のウサギ房水産生に及ぼす影響（承認年月日：2012 年 1 月 18 日、アイファガン点眼液 0.1% CTD2.6.2.2）
9) Toris CB, et al. : Arch Ophthalmol, 1995 ; 113 : 1514-1517
10) 中嶋正之：あたらしい眼科, 1993 ; 10 : 959-964
11) Iester M : Clin Ophthalmol, 2008 ; 2 : 517-523
12) Toris CB, et al. : J Ocul Pharmacol Ther, 2003 ; 19 : 397-404
13) Ingram CJ, et al. : Am J Ophthalmol, 1999 ; 128 : 292-296
14) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩溶液の正常眼圧ウサギにおける用量反応性（承認年月日：2012 年 1 月 18 日、アイファガン点眼液 0.1% CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室
〒541-0048 大阪市中央区瓦町三丁目 1 番 9 号
TEL 0120-069-618　FAX 06-6201-0577
受付時間 9：00～17：30（土、日、祝日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

千寿製薬株式会社
大阪市中央区瓦町三丁目 1 番 9 号

26.2 販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

1.8.1 効能又は効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果及び効能又は効果に関連する注意

4. 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

5. 効能又は効果に関する注意

単剤での治療を優先すること。

1.8.1.2　効能又は効果及び効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本剤はブリモニジン酒石酸塩及びブリンゾラミドを有効成分とする配合懸濁性点眼液である。本剤の有効性は第 III 相比較試験（3-02 試験、3-03 試験）及びアイファガン使用成績調査で検討した。

1) 第 III 相比較試験（3-02 試験）

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者を対象として、本剤の有効性及び安全性について、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を対照に検討した。観察期として全被験者に 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼した後、治療期開始日の眼圧値 18.0 mmHg 以上である患者を治療期に組み入れた。治療期では本剤又は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液をそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼した。主要評価項目である治療期投与 4 週における眼圧変化値（2 時間値）で、本剤は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液に対して統計学的に有意な差を認めたことから（点推定値：−0.6 mmHg、95%両側信頼区間：−1.0〜−0.1 mmHg、P=0.0109）、本剤の 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液に対する優越性が検証された。

副次評価項目である治療期投与 2 週及び 4 週における眼圧変化値及び眼圧変化率はいずれも、本剤群は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液に対して統計学的に有意な差を認めた。

2) 第 III 相比較試験（3-03 試験）

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者を対象として、本剤の有効性及び安全性について、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液単剤又は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液と 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液の併用（以下、併用）を対照に検討した。観察期として全被験者に 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼した後、治療期開始日の眼圧値 18.0 mmHg 以上である患者を治療期に組み入れた。治療期では本剤、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液単剤又は併用をそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼した。主要評価項目である治療期投与 4 週における眼圧変化値（2 時間値）で、本剤は 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液単剤に対して統計学的に有意な差を認めたことから（点推定値：−2.0 mmHg、95%両側信頼区間：−2.4〜−1.5 mmHg、P<0.0001）、本剤の 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液に対する優越性が検証された。

副次評価項目である治療期投与 2 週及び 4 週における眼圧変化値及び眼圧変化率はいずれも、本剤群は 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液群に対して統計学的に有意な差を認めた。また、本剤群の眼圧下降効果は併用群と同程度であった。

3) 長期投与時の有効性

本剤の長期投与時の有効性は、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液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アイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査における、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液と 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液の併用成績から考察した。眼圧変化値は、投与 1 ヵ月未満（1 日超 30 日未満）から 21 ヵ月超（630 日超 745 日以下）までの期間で、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液を併用した患者で−1.6±1.7 mmHg［2〜3 ヵ月（60 日超 90 日以下)］から−4.1±3.4 mmHg［21 ヵ月〜（630 日超 745 日以下)］、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液と 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液に加え他の緑内障治療薬を併用した患者で−2.4±3.2 mmHg［9〜12 ヵ月（270 日超 360 日以下)］から−3.4±2.4 mmHg［〜1 ヵ月（1 日超 30 日以下)］の範囲で推移し、いずれの群においても安定した眼圧下降効果を認めた。また、効果の減弱はみられなかった。

4) まとめ

- 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液は、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及び高眼圧症の患者に使用されている。
- 治療期開始日の眼圧値が 18.0 mmHg 以上であった原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者において、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液に対する本剤の優越性が検証された。
- 治療期開始日の眼圧値が 18.0 mmHg 以上であった原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者において、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液に対する本剤の優越性が検証された。また、本剤は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液と 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液の併用療法と同程度の眼圧下降効果を示した。
- 緑内障又は高眼圧症の患者に 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液を併用することで、長期にわたる安定した眼圧下降効果を得られることが確認された。

以上より、本剤の効能又は効果は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を参考に、「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」と設定した。

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

1.8.2 用法及び用量並びにその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量

6. 用法及び用量

1回1滴、1日2回点眼する。

1.8.2.2 用法及び用量の設定根拠

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

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

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

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

以上の結果より、設定した用法及び用量が適切であると判断した。

1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意（案）

本剤の非臨床試験成績，臨床試験成績に基づき，平成 29 年 6 月 8 日薬生発第 0608 第 1 号通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」及び平成 29 年 6 月 8 日薬生安発第 0608 第 1 号通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」に準拠し，下記のように設定した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児

2.3 重篤な腎障害のある患者

【設定理由】

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

2.2 本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。海外のブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書では、新生児及び乳幼児（2 歳未満）は投与禁忌となっているため、これらを参考にした。

2.3 本剤の配合成分であるブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。ブリンゾラミド及びその代謝物は、主に腎より排泄されるため、排泄遅延により副作用があらわれるおそれがあるので設定した。重篤な腎障害患者（クレアチニンクリアランス ＜30 mL/min）に対する本剤の臨床試験は実施していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 全身的に吸収される可能性があり、α2-作動剤又はスルホンアミド系薬剤の全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。

8.2 眠気、めまい、霧視等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合は注意させること。

【設定理由】

8.1 ブリモニジン酒石酸塩点眼液及びブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収される。本剤においても配合成分のブリモニジン酒石酸塩が α2-作動剤の全身投与時と同様の副作用が発現する可能性がある。また、配合成分のブリンゾラミドはスルホンアミド系薬剤であり、局所投与であっても全身的に吸収される。ブリンゾラミド懸濁性点眼液の臨床試験において、薬剤との関連性が否定できない重篤な副作用は報告されていない。しかしながら、スルホンアミド系薬剤の副作用には、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、Stevens-Johnson 症候群、Lyell 症候群、急性腎不全、腎・尿路結石といった全身性の重大な副作用が報告されている。以上のような安全性の面から設定した。

8.2 ブリモニジン酒石酸塩点眼液及びブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩の国内臨床試験において、傾眠、回転性

めまい、浮動性めまい、霧視等が発現している。これらの症状が生じた場合、危険を伴う作業による事故を誘引する可能性がある。また、本剤の配合成分であるブリンゾラミド懸濁性点眼液点眼後に、一過性の霧視が発現することがあるので、本剤を点眼した後は症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転を行う場合には注意するように記載がある。以上のことから設定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳血管障害、起立性低血圧のある患者

血圧低下により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 心血管系疾患のある患者

血圧及び脈拍数の変動により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 角膜障害（角膜内皮細胞の減少等）のある患者

角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。

9.1.4 急性閉塞隅角緑内障の患者

薬物治療以外に手術療法などを考慮すること。

【設定理由】

9.1.1 本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩の投与により「血圧低下」が起こる可能性があり、脳血管障害及び起立性低血圧のある患者の症状が悪化するおそれがあるため記載した。

9.1.2 本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。海外において、本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩点眼液投与による「血圧及び脈拍数の変動」に関する副作用（徐脈、頻脈、低血圧、高血圧）が認められており、心血管系疾患が悪化するおそれがあるため記載した。

9.1.3 本剤の配合成分であるブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。ヒト角膜の上皮及び内皮細胞には、I 型炭酸脱水酵素（CA-I）と II 型炭酸脱水酵素（CA-II）の両分子種が存在し、角膜中の水分量の恒常性に重要な役割を果たしている。CA-I と CA-II を同じように阻害する化合物は、水分輸送を大幅に阻害し、水の平衡状態を崩すことによって浮腫や角膜混濁を生じる場合があるが、長期投与臨床試験において、角膜内皮細胞への障害を示唆するような成績は認められていない。しかしながら、角膜障害のある患者（特に角膜内皮細胞の減少等がみられる患者）に本剤を投与した場合には、角膜内皮に影響を与える可能性を否定することはできず、安全性は確立していないため設定した。

9.1.4 本剤の配合成分であるブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。急性閉塞隅角緑内障は、瞳孔ブロックにより後房に房水がうっ滞し、その程度が強いと虹彩の根部によって隅角線維柱帯が広範囲にわたり閉塞され、房水の急激な排出障害が起こることで発症する。突然に発症し、急激な眼圧上昇をきたすため、治療の時期が遅れると、眼圧の急激かつ高度な上昇により、速やかに視神経萎縮に至る危険性が高い疾患といわれている[2)]。早急に眼圧を低下させるためには、薬物治療の他に手術療法などを考慮すること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

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

【設定理由】

本剤の配合成分であるブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。ブリンゾラミド及びその代謝物は、主に腎より排泄されるため、排泄遅延により副作用があらわれるおそれがあるので設定した。重篤な腎障害患者（クレアチニンクリアランス＜ 30 mL/min）に対するブリンゾラミド懸濁性点眼液の臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

【設定理由】

本剤の配合成分であるブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。炭酸脱水酵素阻害剤の全身投与薬（代表的な有効成分：アセタゾラミド等）では、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、Stevens-Johnson 症候群、Lyell 症候群、急性腎不全、腎・尿路結石といった重大な副作用が報告されている。

ブリンゾラミド懸濁性点眼液は、これらの全身投与薬に比し、全身への曝露量が極めて低く、また主要排泄経路が腎臓であることからも肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、使用経験がない。肝機能障害を合併する患者には患者の状態を考慮の上、慎重に投与する必要がある。

海外の臨床試験において、肝機能障害を合併する患者に投与された例はない。国内の第 II 相用量反応試験で、4 例の肝機能障害患者にブリンゾラミド懸濁性点眼液が投与されたが、これらの患者に特有な副作用あるいは臨床検査値の異常変動は認められなかった。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ブリンゾラミドでは、動物実験（ラット：経口投与）で胎盤を通過することが報告されている。

【設定理由】

国内で実施した臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のあるものは対象から除外されており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。なお、使用上の注意の記載に際しては、動物実験よりヒト点眼でも胎児毒性は認められないと推定されたことから、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」とした。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ブリモニジン酒石酸塩は、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告さ

れている[3]。また、ブリンゾラミドは、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている。

【設定理由】

国内で実施した臨床試験では、授乳中の女性は対象から除外されており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。なお、ブリモニジン酒石酸塩のラットの経口投与で乳汁中への移行が認められており、ブリンゾラミドも動物実験の経口投与において、低濃度ながら乳汁中に移行することが確認されていることから、使用上の注意の記載に際しては、「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」とした。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児には投与しないこと。外国での市販後において、ブリモニジン酒石酸塩点眼液を投与した乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。

9.7.3 外国での臨床試験において、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合、2～7歳の幼児及び小児に高頻度（25～83%）で傾眠が認められている[4]。

【設定理由】

9.7.1 ブリモニジン酒石酸塩点眼液及びブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。国内で実施した臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児及小児は対象から除外されており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。

9.7.2 本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。海外のブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書では、新生児及び乳幼児（2 歳未満）は投与禁忌であるため、これらを参考に記載した。また、海外のブリモニジン酒石酸塩点眼液の市販後において、乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。

9.7.3 本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。海外のブリモニジン酒石酸塩点眼液の臨床試験において、2～7 歳の幼児及び小児に 0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を 1 日 3 回投与したところ、傾眠が高頻度（25～83%）に認められたとの報告があることから記載した。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

【設定理由】

承認時までに実施した本剤の臨床試験あるいは本剤の配合成分それぞれの製造販売後調査結果において、高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）では、副作用の発現率あるいはその種類に大きな差は認められていないが、高齢者の場合は、一般的に代謝・排泄などの生理

機能が低下していることが考えられ、安全性の面から本項を設定した。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

【設定理由】

本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
炭酸脱水酵素阻害剤（全身投与）： アセタゾラミド等	相加的な作用を示す可能性がある。	相加的に作用が増強される可能性がある。
アスピリン（大量投与）	ブリンゾラミドとアスピリンの双方又は一方の薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	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。

【設定理由】

本剤の配合成分であるブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書に準じて設定した。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

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

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

【設定理由】
国内で実施した臨床試験 360 例中に発現した副作用に基づいて設定した。なお、頻度不明については、本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩点眼液及びブリンゾラミド懸濁性点眼液の添付文書の副作用を記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

－使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。
－薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
－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。
－他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも 10 分以上間隔をあけてから点眼すること。
－本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、コンタクトレンズを装用している場合は点眼前にレンズを外し、点眼 15 分以上経過後に再装用すること。

【設定理由】
－懸濁性点眼液の使用時における一般的な注意事項を記載した。本剤は懸濁性点眼液であり、保存中に容器内有効成分が沈殿する可能性があるので、使用時にはキャップを閉じたままよく振ってから使用すること。
－本剤の容器の先端が直接目に触れることにより、薬液が二次汚染されることがある。二次汚染を防ぐため、容器の先端が直接目に触れないよう患者へ指導していただくために記載した。
－点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉瞼及び涙嚢部を圧迫することにより、全身への吸収を抑制して治療効果を高め、また全身性の副作用を防ぐために記載した。
－他の点眼剤との点眼間隔が短い場合、先に使用した点眼液の吸収が不十分となり効果が現れにくくなる。また、先に使用した点眼液と後に使用した点眼液が配合変化を生じる可能性があるため、少なくとも 10 分間以上の間隔をあけてから点眼するよう患者へ指導していただくために記載した。
－本剤の添加物であるベンザルコニウム塩化物による過敏症が一般的に知られている。ソフトコンタクトレンズを装用したまま点眼すると、点眼剤に含まれているベンザルコニウム塩化物がソフトコンタクトレンズ内に吸着されるという報告があるため、ソフトコンタクトレンズを装用したまま本剤を点眼することは避けること。点眼に際しては、コンタクトレンズを外してから点眼し、コンタクトレンズを再度装用する場合には、点眼後 15 分以上間隔をあけること。

1.8.4 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．日本

眼科学会雑誌．2018; 122: 5-53
2)眼科診療プラクティス、32.眼疾患診療ガイド、東京．文光堂．1997; .556-7.
3)社内資料：ブリモニジン酒石酸塩の排泄（承認年月日：2012 年 1 月 18 日、アイファガン点眼液 0.1%CTD2.6.4.6）
4)社内資料：0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の海外第 III 相試験（承認年月日：2012 年 1 月 18 日、アイファガン点眼液 0.1%CTD2.7.6.27）