

グラアルファ配合点眼液 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の責任は、興和株式会社にあります。本製品の適正使用以外の営利目的に当該情報を利用することはできません。

興和株式会社

グラアルファ配合点眼液

第 1 部（モジュール 1）

1.5

起原又は発見の経緯及び開発の経緯

興和株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2 開発の経緯.....	4
1.5.2.1 開発の経緯図.....	5
1.5.2.2 品質に関する試験.....	5
1.5.2.3 非臨床試験.....	6
1.5.2.3.1 薬理試験.....	6
1.5.2.3.2 薬物動態試験.....	6
1.5.2.3.3 毒性試験.....	6
1.5.2.3.3.1 局所刺激性試験.....	7
1.5.2.3.3.2 その他の毒性試験.....	7
1.5.2.4 臨床試験.....	7
1.5.2.4.1 ██████████相談 (██████████).....	8
1.5.2.4.2 臨床薬理試験 (K-232-04).....	9
1.5.2.4.3 第Ⅲ相リパスジル点眼液対照比較試験 (K-232-01).....	9
1.5.2.4.4 第Ⅲ相ブリモニジン点眼液対照比較試験 (K-232-02).....	9
1.5.2.4.5 第Ⅲ相長期投与試験 (K-232-03).....	10
1.5.2.4.6 海外臨床試験.....	10
1.5.3 効能又は効果、用法及び用量.....	10
1.5.4 参考文献.....	10

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

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

緑内障は、視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることで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である¹⁾。本疾患は適切に治療されずに高い眼圧を放置すると視野狭窄から失明に至る疾患であり、わが国の中途失明原因の第1位となっている²⁾。

緑内障の病型は、眼圧上昇の原因を他の疾患に求めることのできない原発緑内障、他の眼疾患、全身疾患又は薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる続発緑内障、胎生期の隅角發育異常や他の疾患・要因により小児期に眼圧上昇をきたす小児緑内障の3つに分類される。原発緑内障は原発開放隅角緑内障（広義）と原発閉塞隅角緑内障に大別される。

原発開放隅角緑内障（広義）は慢性進行性の視神経症であり、視神経乳頭と網膜神経線維層に形態的特徴（乳頭陥凹の拡大と辺縁部の菲薄化、網膜神経線維層欠損）を有し、他の疾患や先天異常を欠く病型である。原発開放隅角緑内障（広義）は、臨床の場では、便宜的に高眼圧群である原発開放隅角緑内障（狭義）と正常眼圧群である正常眼圧緑内障に区分される。また、眼圧が統計学的に定められた正常上限を超えていながら、視神経、視野に異常のない病態は高眼圧症と呼ばれる。

続発緑内障も開放隅角緑内障と閉塞隅角緑内障に大別され、続発開放隅角緑内障としては、線維柱帯に房水流出抵抗の主座のある落屑緑内障や色素緑内障があげられる。

2000～2001年に行われた詳細な緑内障疫学調査（多治見スタディ）では、40歳以上の日本人における緑内障の有病率は5.0%、その約8割（3.9%）は原発開放隅角緑内障（広義）であった^{3)、4)}。

緑内障の視神経障害及び視野障害は、基本的には進行性であり、非可逆的である。また、緑内障では、患者の自覚なしに障害が徐々に進行するため、その早期発見と早期治療による障害の進行の阻止又は抑制が重要課題となる。

緑内障治療の目的は、患者の視覚の質とそれに伴う生活の質を維持することである。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、薬物治療、レーザー治療、手術治療等の選択肢がある。緑内障の病期、病型及び状態に応じて治療法が選択され、原発開放隅角緑内障（広義）に対しては、薬物治療が第一選択とされている¹⁾。

緑内障診療ガイドライン¹⁾では、多剤の併用は副作用の増加やアドヒアランスの低下につながるがあるので十分に配慮し、原則として初回は、単剤から開始することが望ましいとしている。薬剤の効果が無い場合、効果が不十分な場合又は薬剤耐性が生じた場合は、まず薬剤の変更を考慮して単剤治療を目指し、単剤での効果が不十分であるときには、追加眼圧下降効果と共に副作用や併用禁忌に留意しながら、多剤併用療法（配合剤を含む）を行うとしている。また、アドヒアランス不良は緑内障が進行する重要な要因の一つであり、治療には治療効果だけでなくアドヒアランスが得られやすい薬剤を選択することが望ましく、多剤併用療法の際には、配合剤の使用により患者のアドヒアランスや生活の質の向上も考慮す

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

べきとしている。一方で、併用処方時には2種類の交感神経β受容体遮断薬併用など薬理学的な作用点と同じ薬剤を選択してはならないとしている。

薬物治療では、1剤のみでは眼圧を目標値以下にコントロールすることが困難なために複数薬剤を併用する患者が多く、緑内障・高眼圧症治療薬を使用している患者の5割程度が複数薬剤を併用している現状がある⁵⁾。この報告では、複数薬剤を併用している患者のうち3剤以上を併用している患者が5割程度を占めることも示されており、複数薬剤の併用でも十分な治療効果が得られず、手術等のほかの治療法を考慮しなければならない場合があることがうかがえる。

治療薬は、プロスタグランジン関連薬、交感神経β受容体遮断薬、選択的EP2受容体作動薬が第一選択であり、効果不十分な場合、炭酸脱水酵素阻害薬、交感神経α₂受容体作動薬、Rhoキナーゼ阻害薬等、異なる作用機序の薬剤が併用される。交感神経β受容体遮断薬は、β受容体遮断作用による全身性副作用が知られており、気管支喘息、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患、コントロール不十分な心不全、洞性徐脈等の患者への投与は禁忌であり、また、選択的EP2受容体作動薬は眼内レンズ挿入眼には禁忌であることから、緑内障診療ガイドライン¹⁾では、第一選択にはなりうるものの禁忌、副作用に留意して選択するとしている。既存の配合剤の眼圧下降機序の組合せには、副流出路からの房水流出促進及び房水産生抑制の組合せと、共に房水産生抑制の組合せの2通りが存在する。これまでの多剤併用治療の問題点は、既存の配合剤の多くが交感神経β受容体遮断薬を含んでいるため、交感神経β受容体遮断薬による全身性副作用の懸念があること、配合剤同士を組み合わせた治療ができず、配合剤の種類が多いにもかかわらず患者の1日の点眼回数の減少に貢献できていないことである。したがって、これらと異なる組合せで緑内障・高眼圧症に対する併用治療に寄与し、加えて患者の利便性向上、アドヒアランスの向上が期待される新規配合剤の開発が望まれている。

1.5.2 開発の経緯

リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液（以下、本剤）は、有効成分としてリパスジル塩酸塩水和物とブリモニジン酒石酸塩を配合した点眼液である。

リパスジル塩酸塩水和物は、唯一のRhoキナーゼ阻害作用に基づく緑内障・高眼圧症治療薬として2014年9月に興和株式会社が医薬品製造販売承認を取得しているグラナテック点眼液0.4%の有効成分であり、Rhoキナーゼ阻害作用に基づく線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出を促進することで眼圧下降作用を示すと考えられている⁶⁾。

ブリモニジン酒石酸塩は、唯一のα₂受容体作動作用に基づく緑内障・高眼圧症治療薬として2012年1月に千寿製薬株式会社が医薬品製造販売承認を取得しているアイファガン点眼液0.1%の有効成分であり、毛様体上皮での房水産生を抑制し、更に、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進し、眼圧下降作用を示すと考えられている^{7), 8)}。

本剤は、グラナテック点眼液0.4%及びアイファガン点眼液0.1%の有効成分をそれぞれの承認濃度と同一（リパスジル：0.4%、ブリモニジン酒石酸塩：0.1%）の濃度で配合した点眼

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

液であり、既存の配合剤と異なり、1剤で3種の眼圧下降機序の全てを網羅可能な新規配合剤である。また、本剤は交感神経β受容体遮断薬を含まないため、交感神経β受容体遮断薬による全身性副作用の懸念が無く、更に他の多くの配合剤と作用機序が異なり配合剤同士の組合せが可能なことから、多剤併用時に点眼本数を減らすことができ、患者のアドヒアランス向上に寄与すると考えられる。

以上より、本剤は、多剤併用時の患者の利便性向上、アドヒアランスの向上及び治療選択肢の拡大に寄与する薬剤になり得ると考え、開発を開始した。

1.5.2.1 開発の経緯図

本剤の開発の経緯を表 1.5.2-1 に示した。

表 1.5.2-1 開発の経緯

試験項目		
品質	製剤	長期保存試験
		加速試験
		苛酷試験
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験
	薬物動態	吸収
	毒性	局所刺激性試験
		その他毒性試験
臨床	第 III 相	臨床薬理試験
		リバスジル対照比較試験
		プリモニジン対照比較試験
		長期投与試験

■、□は各四半期に対応（□は予定時期）

臨床試験は、最初の被験者の同意取得日から最終の被験者の検査・観察終了日を試験期間として表示

1.5.2.2 品質に関する試験

原薬のリバスジル塩酸塩水和物は、既承認製剤のグラナテック点眼液 0.4%（承認番号：22600AMX01307）で用いている原薬と同一である。プリモニジン酒石酸塩は、原薬等登録原簿（MF）に登録されている []（MF 登録番号： []）の原薬を用いる。

製剤は、20 [] 年 [] 月より「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）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）に基づき安定性試験（長期保存試験、加速試験及び苛酷試験）を開始した。

なお、製剤の安定性試験（長期保存試験）は継続中である。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.3 非臨床試験

1.5.2.3.1 薬理試験

本剤の薬理試験は20■■年■月から20■■年■月にかけて実施した。

効力を裏付ける試験として、ウサギを用いて本剤を点眼した際の眼圧下降作用をリパスジル塩酸塩水和物点眼液（リパスジル点眼液）0.4%とブリモニジン酒石酸塩点眼液（ブリモニジン点眼液）0.1%の併用点眼と比較した。本剤の眼圧下降作用は、リパスジル点眼液0.4%とブリモニジン点眼液0.1%を併用した際の眼圧下降作用と同程度であると示唆された。

配合剤の安全性薬理試験について、「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）」には、「遺伝毒性、安全性薬理、がん原性について、個々の成分を用いた試験が現在の標準的な試験方法で実施されている場合には、臨床試験の実施や製造販売承認のための配合剤を用いた試験の実施は必要ない」とある。また本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩の薬理作用は既に明らかになっており、両薬剤を配合した本剤の使用に安全性上の懸念事項はないと判断したため、安全性薬理試験は実施しなかった。

1.5.2.3.2 薬物動態試験

本剤の薬物動態試験は20■■年■月から20■■年■月にかけて実施した。

有色ウサギに本剤を単回点眼した際の血漿、眼房水及び虹彩・毛様体中薬物濃度を各単剤（リパスジル点眼液0.4%又はブリモニジン点眼液0.1%）を単回点眼した際と比較した。血漿中リパスジル濃度は同程度であった。血漿中ブリモニジン濃度はブリモニジン点眼液0.1%を点眼した際と比較して、最高濃度到達時間（tmax）の短縮及び最高濃度（Cmax）の高値が認められた。眼房水中リパスジル濃度はリパスジル点眼液0.4%を点眼した際と比較して、時点0から最終測定時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）の高値が認められ、眼房水中ブリモニジン濃度はブリモニジン点眼液0.1%を点眼した際と比較して、Cmax及びAUC_{0-t}の低値が認められた。虹彩・毛様体中リパスジル濃度はリパスジル点眼液0.4%を点眼した際と比較して、Cmaxの高値が認められ、虹彩・毛様体中ブリモニジン濃度はブリモニジン点眼液0.1%を点眼した際と比較して、Cmax及びAUC_{0-t}の低値が認められた。

1.5.2.3.3 毒性試験

本剤の毒性試験は20■■年■月から20■■年■月にかけて実施した。「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」であり、「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）」に従うと非臨床安全性試験の実施は不要であったが、局所刺激性については製剤ごとに確認が必要と判断したため、ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験及び眼粘膜累積刺激性試験を実施した。また、リパスジル点眼液0.4%の副作用として充血が認められるため、ウサギを用いた充血評価試験を実施した。また、「潜在的発がんリス

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

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（平成 30 年 6 月 27 日、薬食審査発 0627 第 1 号）」に基づいて、相補的な 2 種類の（定量的）構造活性相関 [(Q)SAR] 法を用いた不純物の変異原性評価を実施した。

1.5.2.3.3.1 局所刺激性試験

(1) ウサギ眼粘膜一次刺激性試験

本剤をウサギに 2 回/日又は 8 回/日点眼投与し眼粘膜に対する一次刺激性を評価した。その結果、前眼部刺激性の観察では、2 回/日、8 回/日点眼投与共に、投与後 1 時間に結膜の発赤が 4 例で認められたが、それ以降の観察では消失し、眼粘膜刺激性は「實際上刺激性なし」に分類された。また、特記すべき瞬目反応や角膜上皮障害は認められなかった。

(2) ウサギ眼粘膜累積刺激性試験

本剤をウサギに 2 週間（4 回/日）反復点眼投与し、眼粘膜に対する累積刺激性を評価した。その結果、前眼部刺激性の観察では、投与期間を通して結膜の発赤が認められたが、累積刺激性は認められなかった。また、特記すべき瞬目反応の異常や角膜上皮障害は認められず、眼球（含．視神経）及び眼球付属器に対する器質的変化も認められなかった。

1.5.2.3.3.2 その他の毒性試験

(1) 不純物の毒性試験

1) (Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価

本剤の実際の分解生成物である Impurity G [] を対象とし、相補的な 2 種類の(Q)SAR 法を用いて不純物の変異原性評価を実施した結果、クラス 4 に分類され非変異原性不純物と判断した。

(2) ウサギ充血評価試験

本剤をウサギに 2 回/日点眼投与し、眼球結膜に対する充血誘発作用を評価した。その結果、1 回目の点眼投与では、投与後 5 分に「数本の血管拡張」又は「多数の血管拡張」が認められたが、その後は時間と共に弱まり、「多数の血管拡張」は投与後 15 分までに、「数本の血管拡張」は投与後 180 分までに消失した。2 回目の点眼投与では、投与後 5 分に「数本の血管拡張」が認められたが、その後は時間と共に弱まり、投与後 120 分までに消失した。また、充血の程度及び発現時間は、ブリモニジン点眼液 0.1%とリパスジル点眼液 0.4%の併用投与とおおむね同じであった。

1.5.2.4 臨床試験

本剤の臨床試験は 2020 年 2 月より開始した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.4.1 [redacted] 相談 ([redacted])

[redacted] 相談 ([redacted]) (# [redacted]、20 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [redacted]) を行い、[redacted] [redacted]、以下の助言と見解を得た⁹⁾。

- (1) [redacted]
[redacted]
- (2) [redacted]
[redacted]
[redacted]
- (3) [redacted]
 - 1) [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
 - 2) [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
 - 3) [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
- (4) [redacted]
[redacted]

以上の相談結果を受けて [redacted] [redacted] した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.4.2 臨床薬理試験 (K-232-04)

健康成人男性を対象に本剤を両眼に1回1滴ずつ、1日2回、8日間反復投与したときの血漿中薬物動態及び安全性をリパスジル点眼液 0.4%又はブリモニジン点眼液 0.1%の単独投与を対照に検討し、また、眼圧に対する影響を検討した。

本剤投与群のリパスジル未変化体及びリパスジル代謝物 (M1) の C_{max} 及び時点 0 から投与間隔 τ 時間までの濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) の幾何平均値はリパスジル点眼液 0.4%投与群よりも低い傾向を認めた。また、本剤投与群のブリモニジン未変化体はブリモニジン点眼液 0.1%投与群よりも C_{max} の幾何平均値が高く、 $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値は低い傾向を認めた。

安全性では、リパスジル点眼液 0.4%又はブリモニジン点眼液 0.1%の単独投与時と比較して大きな違いはなかった。また、臨床的に問題となる事象及び検査値の変動は認めなかった。

本剤投与群の点眼前からの眼圧変化量は、Day 1 の朝点眼 1 時間後で、リパスジル点眼液 0.4%投与群に対して有意な低下を認めた。また、Day 1 の朝点眼 1、2、6 時間、Day 8 の朝点眼 1、2 時間後では、ブリモニジン点眼液 0.1%投与群に対して有意な低下を認めた。

1.5.2.4.3 第Ⅲ相リパスジル点眼液対照比較試験 (K-232-01)

リパスジル点眼液 0.4%で効果不十分な原発開放隅角緑内障 (広義) 又は高眼圧症患者に対し、本剤を両眼に1回1滴ずつ、1日2回、8週間投与したときの有効性及び安全性を検討し、眼圧下降効果についてリパスジル点眼液 0.4%を比較対照に検証した。

有効性では、リパスジル点眼液 0.4%に対する本剤の眼圧下降効果の優越性が検証された。

安全性では、本剤はリパスジル点眼液 0.4%と比較して有害事象及び副作用の発現頻度は同程度であった。その他に本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めなかった。

1.5.2.4.4 第Ⅲ相ブリモニジン点眼液対照比較試験 (K-232-02)

ブリモニジン点眼液 0.1%で効果不十分な原発開放隅角緑内障 (広義) 又は高眼圧症患者に対し、本剤を両眼に1回1滴ずつ、1日2回、8週間投与したときの有効性及び安全性を検討し、眼圧下降効果についてブリモニジン点眼液 0.1%を比較対照に検証した。また、リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%併用時の眼圧下降効果及び安全性を確認した。

有効性では、ブリモニジン点眼液 0.1%に対する本剤の眼圧下降効果の優越性が検証された。また、本剤の眼圧下降効果は、リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%の併用時と同程度であることが確認された。

安全性では、本剤はブリモニジン点眼液 0.1%と比較して結膜充血の有害事象及び副作用の発現頻度が高いものの、そのほとんどは点眼ごとに発現と消失を繰り返し無処置で回復する軽度の症状であり、リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%の併用と同様であった。その他に本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めず、本剤の安全性はリパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%の併用と同程度であることが確認された。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.4.5 第Ⅲ相長期投与試験（K-232-03）

原発開放隅角緑内障（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症患者に対し（色素緑内障は組入れなし）、本剤を両眼に1回1滴ずつ、1日2回、52週間、プロスタグランジン関連薬、交感神経β受容体遮断薬又は炭酸脱水酵素阻害薬と併用したとき等の安全性及び眼圧下降効果を検討した。

有効性では、本剤の投与において併用薬なしを含めいずれの場合も眼圧下降効果を認め、長期投与においてもその効果が維持された。

安全性では、主な有害事象として、結膜充血並びにアレルギー性結膜炎及び眼瞼炎等のアレルギー・炎症関連の眼障害を認めた。結膜充血は、ほとんどが軽度で、多くが点眼ごとに発現と消失を繰り返す一過性の事象であり、本剤の使用にあたって大きな問題にはならないと考えた。アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎は、本治験での主な中止原因であったものの、多くが軽度であり、高度や重篤な事象はなく、治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象のほとんどは本剤投与開始から概ね10週間後以降に発現し、その後は発現時期に一定の傾向はなかった。また、治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害は全て回復し、可逆性の事象であった。各検査値の変動等も含め、1年間の長期投与では本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めなかった。

1.5.2.4.6 海外臨床試験

海外での臨床試験は実施していない。

1.5.3 効能又は効果、用法及び用量

以上の検討結果を踏まえ、緑内障、高眼圧症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたと判断し、以下の内容で本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

【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

【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。

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等を考慮すること。

【用法及び用量】

1回1滴、1日2回点眼する。

1.5.4 参考文献

- 1) 日本緑内障学会. 緑内障診療ガイドライン(第5版). 日眼会誌. 2022;126(2):85-177.

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

- 2) 厚生労働科学研究研究費補助金 難治性疾患克服研究事業. 網膜脈絡膜・視神経委縮症に関する研究. 平成 17 年度総括・分担研究報告書. 2006;263-7.
- 3) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al.; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: The Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1641-8.
- 4) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al.; 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(10):1661-9.
- 5) 黒田敦美, 井上賢治, 井上順治, 國松志保, 石田恭子, 富田剛司. 多施設による緑内障患者の実態調査 2020 年版 - 薬物治療. *臨床眼科*. 2021;75(3):377-85.
- 6) 興和株式会社. グラナテック点眼液 0.4% 申請資料概要: 非臨床試験 薬理試験(2014 年 9 月 26 日承認, CTD2.6.2.1-8).
- 7) Burke J, Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. *Surv Ophthalmol*. 1996;41 Suppl 1:S9-18.
- 8) Toris CB, Gleason ML, Camras CB, Yablonski ME. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1514-7.
- 9) ██████████ 相談 ██████████ 記録(受付日・番号: ████████ 年 █████ 月 █████ 日・#██████, 薬機審長発第 ████████ 号).

グラアルファ配合点眼液

第 1 部（モジュール 1）

1.6

外国における使用状況等に関する資料

興和株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液は、外国において承認取得及び販売されていない。

グラアルファ配合点眼液

第 1 部（モジュール 1）

1.7

同種同効品一覧表

興和株式会社

1.7 同種同効品一覽表

目次

1.7 同種同効品一覽表3

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液及び同種同効品の一覧を表1.7-1に示した。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	グラアルファ配合点眼液	グラナテック点眼液 0.4%	アイファガン点眼液 0.1%	アイラミド配合懸濁性 点眼液	アイベータ配合点眼液
一般名	リパスジル塩酸塩水和 物/ブリモニジン酒石 酸塩	リパスジル塩酸塩水和 物	ブリモニジン酒石酸塩	ブリモニジン酒石酸塩 /ブリンゾラミド	ブリモニジン酒石酸塩 /チモロールマレイン 酸塩
会社名	興和株式会社	興和株式会社	千寿製薬株式会社	千寿製薬株式会社	千寿製薬株式会社
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	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	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	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	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
添付文書作成・ 改訂日	-	2020年4月改訂(第1 版)	2020年3月改訂(第1 版)	2021年9月改訂(第2 版)	2020年12月改訂(第2 版)

貯法：室温保存

有効期間：3年

Rhoキナーゼ阻害薬-緑内障・高眼圧症治療剤-

リバスジル塩酸塩水和物点眼液

処方箋医薬品^{注)}

承認番号	販売開始
22600AMX01307	2014年12月

グラナテック[®]点眼液0.4%

GLANATEC[®]ophthalmic solution 0.4%

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	グラナテック点眼液0.4%
有効成分	1mL中 リバスジル塩酸塩水和物 4.896mg (リバスジルとして4.0mg)
添加剤	無水リン酸二水素Na、グリセリン、水酸化Na、濃ベンザルコニウム塩化物液50

3.2 製剤の性状

販売名	グラナテック点眼液0.4%
性状	無色～淡黄色澄明の液（無菌水性点眼剤）である。
pH	5.0～7.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

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又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

5.2 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等を考慮すること。

6. 用法及び用量

1回1滴、1日2回点眼する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

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。

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	0.1～5%未満	頻度不明
眼	結膜充血(69.0%) ^{注1)} 、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む） ^{注2)} 、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む） ^{注2)} 、眼刺激	角膜上皮障害（角膜びらん、点状角膜炎等）、眼そう痒、眼の異常感、眼脂、眼痛、結膜濾胞、眼圧上昇	眼瞼浮腫、霧視
過敏症		発疹、紅斑	接触性皮膚炎

注1) 通常、点眼時に一過性に発現するが、持続する場合には注意すること。

注2) 長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

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。

- ・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5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されることがあるので、ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。本剤投与による角膜厚の減少は可逆性であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ウサギ13週間反復点眼投与試験の2.0%（2回/日）投与群及びイヌ13週間反復点眼投与試験の4.0%（4回/日）投与群において、水晶体前部の縫合線部に、混濁を伴った不可逆性の水晶体線維の変性像が認められた。水晶体におけるこれらの変化は、本剤のRhoキナーゼ阻害作用によりアクチンストレスファイバーの形成阻害が起き、水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走が阻害されたため生じた変化であると考えられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性8例に本剤を両眼に1回1滴、1日2回7日間反復点眼したとき、リバスジル及び主代謝物M1（イソキノリン環1位の水酸化体）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次の図表のとおりであり、リバスジルの体循環への移行及び体内からの消失は速やかであった¹⁾。

図 健康成人男性における反復投与時の血漿中濃度推移

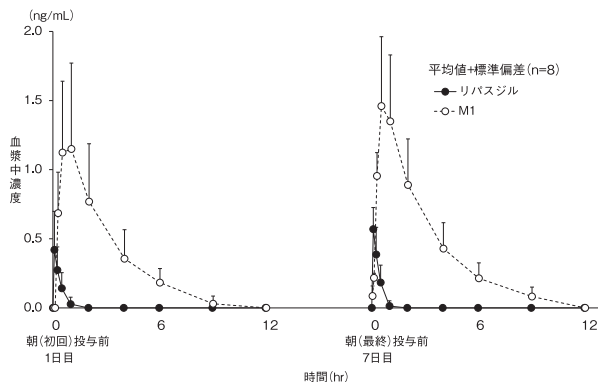


表 健康成人男性における反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ

		t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
リ バ ス ジ ル	点眼 1日目	0.083[0.0] n=7	0.420±0.278 n=8	0.183±0.135 n=8	-
	点眼 7日目	0.083[56.6] n=8	0.622±0.161 n=8	0.231±0.091 n=8	0.455 n=1
M1	点眼 1日目	0.500[37.6] n=8	1.198±0.582 n=8	3.838±2.085 n=8	-
	点眼 7日目	0.500[31.4] n=8	1.465±0.504 n=8	4.761±1.869 n=8	2.189±0.465 n=8

平均値±標準偏差、ただし、 t_{max} は中央値 [変動係数 (%)]

16.2 吸収

一般に、点眼した薬物はそのほとんどが鼻涙管を通り経口投与と同様の経路での移行となるが、雄性白色ウサギにリバスジル塩酸塩水和物点眼液（リバスジルとして1.0%）50 μ Lを単回片眼点眼したときには、最初の採血時点でリバスジルは最高血漿中濃度を示し（ t_{max} :6.26分、 C_{max} :63.9ng/mL）、点眼後の循環血への薬物移行が速やかであることが示された。また、消失半減期は24.9分と短かったが、生物学的利用率は95.8%であり、高い体循環移行性を認めた²⁾。

16.3 分布

16.3.1 眼組織内移行

雄性有色ウサギに本剤（50 μ L）を単回両眼点眼したとき、角膜及び眼房水では0.25時間で最高濃度（68135.4ng/g及び4126.39ng/mL）に達し、その後速やかに消失した。水晶体では0.5時間で最高濃度（154.37ng/g）に達し、その後緩やかに消失した²⁾。

雄性有色ウサギに¹⁴C-リバスジル塩酸塩点眼液1.0%（50 μ L）を単回両眼点眼投与したとき、速やかに各眼組織に移行し、眼組織における放射能濃度は特にメラニン含有組織である虹彩・毛様体及び網膜・脈絡膜が高かった。1日2回7日間反復投与したとき、メラニン含有組織においては単回投与時と比較して放射能濃度が明らかに高くなったが、いずれの眼組織においても放射能濃度が消失する傾向が認められた²⁾。

16.4 代謝

ヒトでは主に肝臓においてアルデヒドオキシダーゼによりM1へ代謝され、またわずかにCYP3A4/5及びアルデヒドオキシダーゼによりM2（ホモピペラジン環5位の酸化体）へ代謝され、続けてアルデヒドオキシダーゼによりM6（イソキノリン環1位の水酸化及びホモピペラジン環5位の酸化体）へと代謝されることが示された。また、リバスジルはCYP2C8、CYP3A4/5によりM4（ホモピペラジン環ニトロン体）へ代謝され、その他M3（イソキノリン環N-オキシド体）及びM2を経由してM5（ホモピペラジン環5位の酸化及びイソキノリン環N-オキシド体）へ代謝される経路が推察された²⁾（*in vitro*、*in vivo*）。

16.5 排泄

健康成人男性8例に本剤1滴を両眼に単回点眼投与したとき、リバスジル及び代謝物M1の48時間までの尿中排泄率（平均値）はそれぞれ1.34%、48.68%であった。リバスジルとしての尿中への排泄はわずかであり、尿中排泄の大部分が代謝物M1であった。それらの尿中排泄量の大部分は単回投与12時間後までに排泄された。また、代謝物M2の総尿中排泄率はごくわずかであった³⁾。

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相プラセボ対照二重盲検比較試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者107例を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであり、プラセボ群に対して本剤群で有意な眼圧下降作用を認めた。

図 単独投与時の眼圧推移

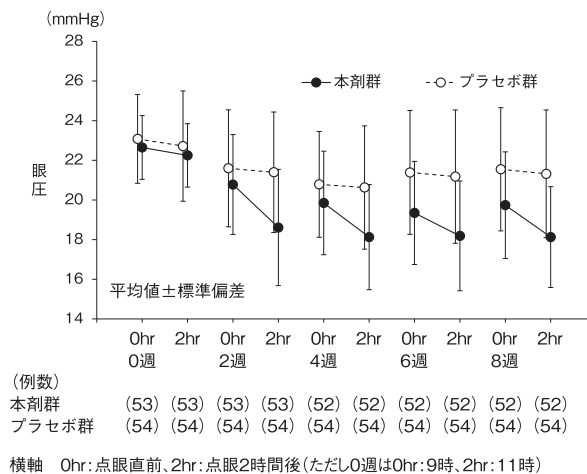


表 単独投与時の眼圧変化量 (mmHg)

	朝点眼直前	点眼2時間後
本剤群 (n=52)	-2.865±0.289 [-3.439, -2.292]	-3.962±0.284 [-4.525, -3.398]
プラセボ群 (n=54)	-1.843±0.284 [-2.405, -1.280]	-1.679±0.279 [-2.232, -1.126]
群間差	-1.023±0.405* [-1.826, -0.219]	-2.283±0.398** [-3.072, -1.493]

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

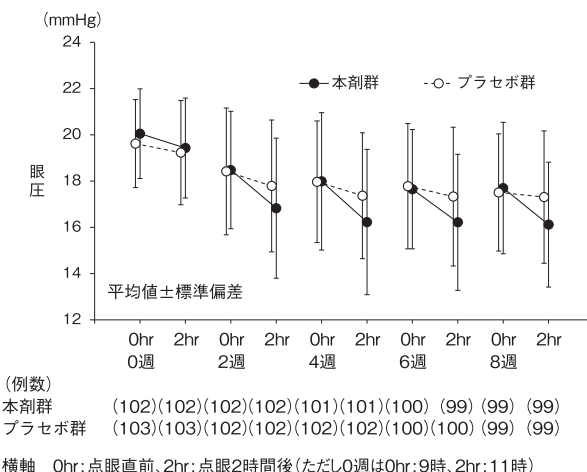
主要評価項目：0週に対する3時点（4週、6週、8週）の眼圧変化量
主解析：3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間（朝点眼直前、点眼2時間後）の多重性は積命題で取り扱うことで調整
*p<0.05, **p<0.01

副作用発現頻度は、本剤群で79.2%（42/53例）であった。最も頻度の高かった副作用は結膜充血73.6%（39/53例）であり、結膜充血以外で2件以上発現した副作用は、眼刺激5.7%（3/53例）、角膜びらん3.8%（2/53例）、眼の異物感3.8%（2/53例）であった⁴⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験

ラタノプロスト点眼液0.005%で効果不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者205例を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、ラタノプロスト点眼液0.005%に追加して8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであった。

図 ラタノプロスト点眼液併用時の眼圧推移



横軸 0hr:点眼直前、2hr:点眼2時間後(ただし0週は0hr:9時、2hr:11時)

表 ラタノプロスト点眼液併用時の眼圧変化量 (mmHg)

	朝点眼直前	点眼2時間後
本剤群 (n=101)	-2.246±0.164 [-2.569, -1.922]	-3.191±0.178 [-3.543, -2.840]
プラセボ群 (n=102)	-1.808±0.163 [-2.129, -1.486]	-1.835±0.177 [-2.184, -1.486]
群間差	-0.438±0.231 [-0.894, 0.018]	-1.356±0.251** [-1.852, -0.861]

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

主要評価項目：0週に対する3時点（4週、6週、8週）の眼圧変化量
主解析：3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間（朝点眼直前、点眼2時間後）の多重性は積命題で取り扱うことで調整

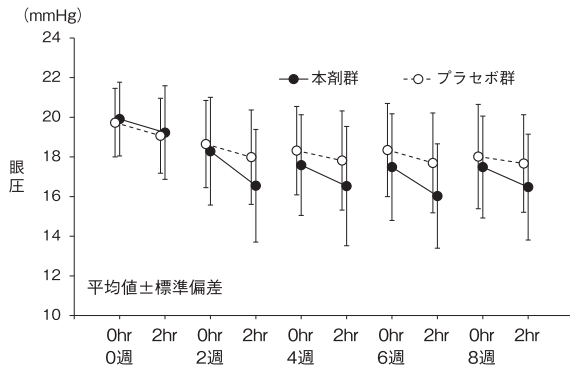
**p<0.01

副作用発現頻度は、本剤群で55.9%（57/102例）であった。最も頻度の高かった副作用は結膜充血54.9%（56/102例）であり、結膜充血以外で2件以上発現した副作用は、眼刺激5.9%（6/102例）、点状角膜炎2.0%（2/102例）であった⁵⁾。

17.1.3 国内第Ⅲ相チモロール点眼液併用試験

チモロールマレイン酸塩点眼液0.5%で効果不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者208例を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、チモロールマレイン酸塩点眼液0.5%に追加して8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであり、プラセボ群に対して本剤群で有意な眼圧下降作用を認めた。

図 チモロールマレイン酸塩点眼液併用時の眼圧推移



(例数)

本剤群 (104)(104)(104)(104)(102)(102)(102)(102)(102)(102)
プラセボ群 (104)(104)(104)(104)(103)(103)(102)(102)(101)(101)

横軸 0hr:点眼直前、2hr:点眼2時間後(ただし0週は0hr:9時、2hr:11時)

表 チモロールマレイン酸塩点眼液併用時の眼圧変化量 (mmHg)

	朝点眼直前	点眼2時間後
本剤群 (n=102)	-2.382±0.161 [-2.700, -2.065]	-2.881±0.172 [-3.220, -2.541]
プラセボ群 (n=103)	-1.485±0.161 [-1.802, -1.169]	-1.301±0.171 [-1.639, -0.963]
群間差	-0.897±0.228** [-1.345, -0.448]	-1.580±0.243** [-2.059, -1.101]

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

主要評価項目：0週に対する3時点（4週、6週、8週）の眼圧変化量
主解析：3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間（朝点眼直前、点眼2時間後）の多重性は積命題で取り扱うことで調整

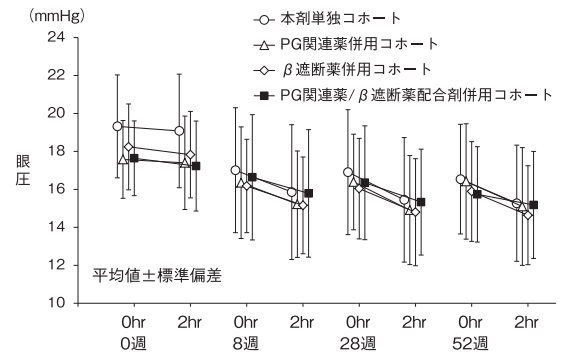
**p<0.01

副作用発現頻度は、本剤群で66.3%（69/104例）であった。最も頻度の高かった副作用は結膜充血65.4%（68/104例）であり、結膜充血以外で2件以上発現した副作用は、眼刺激9.6%（10/104例）、点状角膜炎1.9%（2/104例）であった⁶⁾。

17.1.4 国内第Ⅲ相長期投与試験

原発開放隅角緑内障、落屑緑内障又は高眼圧症患者354例を対象に、本剤を両眼に1回1滴、1日2回、単独及びプロスタグランジン (PG) 関連薬、β遮断薬又はそれらの配合剤に追加して52週間点眼した。眼圧の推移は次の図のとおりであり、単独点眼、併用点眼にかかわらず長期投与で安定した眼圧下降を認め、投与期間の延長による眼圧下降効果の減弱を認めなかった。

図 長期投与時の眼圧推移



(例数)

本剤単独コホート (173) (173) (170) (170) (147) (145) (112) (111)
PG関連薬併用コホート (62) (62) (62) (62) (54) (53) (46) (46)
β遮断薬併用コホート (60) (60) (58) (58) (53) (53) (42) (42)
PG関連薬/β遮断薬配合剤併用コホート (59) (59) (58) (58) (51) (51) (46) (46)

横軸 0hr:点眼直前、2hr:点眼2時間後(ただし0週は0hr:9時、2hr:11時)

副作用発現頻度は、単独コホートで86.7%（150/173例）、併用コホートで83.4%（151/181例）であった。全コホートで2.0%以上発現した副作用は、結膜充血74.3%（263/354例）、眼瞼炎17.8%（63/354例）、アレルギー性結膜炎15.3%（54/354例）、眼刺激10.2%（36/354例）、結膜炎4.5%（16/354例）、眼瞼そう痒症4.0%（14/354例）であった⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リパスジルの眼圧下降作用の機序として、Rhoキナーゼ阻害作用に基づく線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出促進が示唆されている⁸⁾。

18.2 Rhoキナーゼ阻害作用

リパスジルのRhoキナーゼのアイソフォームであるヒトROCK-1及びROCK-2に対して選択的な阻害作用を示した⁸⁾ (in vitro)。

18.3 主流出路からの房水流出促進作用

ウサギに本剤を単回点眼したとき、房水流出率は基剤投与群に比べて有意に増加した。一方、ぶどう膜強膜流量及び房水産生量に影響を及ぼさなかった⁸⁾。

18.4 眼圧下降作用

ウサギにリパスジル塩酸塩水和物点眼液0.0625～0.5%を、サルに0.1～0.4%を単回点眼投与したとき、濃度依存的な眼圧下降効果が認められた⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リパスジル塩酸塩水和物

(Ripasudil Hydrochloride Hydrate)

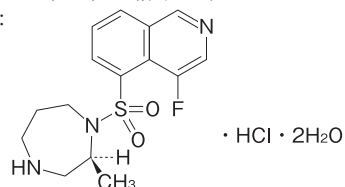
化学名：4-Fluoro-5-[[(2S)-2-methyl-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl]isoquinoline monohydrochloride dihydrate

分子式：C₁₅H₁₈N₃O₂S · HCl · 2H₂O

分子量：395.88

性状：白色～黄白色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

化学構造式：



融点：約255℃（分解）

分配係数 (log P)：-2.33 (pH2)、-2.13 (pH4)、-1.25 (pH6)、-0.155 (pH8)、0.812 (pH10)、1.16 (pH12)
[1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液 (25±1℃)]

22. 包装

プラスチック点眼瓶：5mL×5本、5mL×10本、5mL×30本

23. 主要文献

- 1) 興和(株)社内資料:第Ⅰ相類回・反復投与試験 (2014年9月26日承認、CTD2.7.6.2)
- 2) 興和(株)社内資料:非臨床試験 薬物動態試験 (2014年9月26日承認、CTD2.6.4.1-11)
- 3) 興和(株)社内資料:第Ⅰ相単回投与試験 (2014年9月26日承認、CTD2.7.6.1)
- 4) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (2014年9月26日承認、CTD2.7.6.5)
- 5) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験 (2014年9月26日承認、CTD2.7.6.6)
- 6) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相チモロール点眼液併用試験 (2014年9月26日承認、CTD2.7.6.7)
- 7) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相長期投与試験 (2014年9月26日承認、CTD2.7.6.9)
- 8) 興和(株)社内資料:非臨床試験 薬理試験 (2014年9月26日承認、CTD2.6.2.1-8)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

興和株式会社 くすり相談センター

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00～17:00 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

興和株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

貯法：室温保存
有効期間：3年

アドレナリン α_2 受容体作動薬
緑内障・高眼圧症治療剤
プリモニジン酒石酸塩点眼液
処方箋医薬品^(注)

承認番号	22400AMX00040
販売開始	2012年5月

アイファガン[®]点眼液0.1%

AIPHAGAN[®] OPHTHALMIC SOLUTION 0.1%

(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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アイファガン点眼液0.1%
有効成分	1mL中 プリモニジン酒石酸塩 1mg
添加剤	塩化カルシウム水和物、塩化マグネシウム、ホウ酸、ホウ砂、カルメロースナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、等張化剤、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	アイファガン点眼液0.1%
性状	微黄緑～黄緑色澄明の無菌水性点眼剤
pH	6.7～7.5
浸透圧比	生理食塩液に対する比：0.9～1.1

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又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

プロスタグランジン関連薬や β -遮断剤等の他の緑内障治療で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること。[17.1.2、17.1.3参照]

6. 用法及び用量

通常、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ため、 α_2 -作動剤の全身投与時と同様の副作用(眠気、めまい、徐脈、低血圧等)があらわれることがあるので、留意すること。
- 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。

9.5 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。

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。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⁾。

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、プ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%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合、2～7歳の幼児及び小児に高頻度(25～83%)で傾眠が認められている²⁾。

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。

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	点状角膜炎、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む) ^{注)} 、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む) ^{注)}	結膜充血、眼そう痒症、眼の異常感	眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、マイボーム腺梗塞、結膜浮腫、結膜濾胞、結膜蒼白、結膜出血、乾性角結膜炎、眼脂、眼刺激、眼痛、眼の異常感、霧視、視覚障害、眼精疲労、眼乾燥、流涙増加	眼瞼障害、麦粒腫、角膜炎、角膜びらん、虹彩炎、白内障、硝子体剝離、硝子体浮遊物、視野欠損、視力低下、縮瞳、灼熱感、羞明、角膜混濁
循環器				徐脈、頻脈、低血圧、高血圧、動悸
呼吸器			鼻刺激感	咳嗽、呼吸困難、気管支炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥
精神神経系			浮動性めまい、回転性めまい、頭痛、耳鳴、傾眠	不眠症、うつ病、失神
消化器			口内乾燥、口渇	胃腸障害、悪心、味覚異常
感染症				インフルエンザ症候群、感冒、呼吸器感染
その他			疣贅、貧血、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加	無力症、疲労、高コレステロール血症、気分不良

注) 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。
- ・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5分以上間隔をあけてから点眼すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性に0.15%又は0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液^{注)}(各6例)を両眼に1回1滴、1日2回7日間反復点眼したとき、7日目の血漿中プリモニジン濃度は0.15%点眼液が点眼後平均1.1時間で最高濃度 38.57 ± 11.22 pg/mL(平均値±標準偏差)を示し、0.2%点眼液では、平均0.6時間で最高濃度 44.25 ± 14.94 pg/mLを示した。血漿中濃度は点眼液の

濃度に依存して上昇したが、検出された濃度はわずかであり、最終点眼24時間後には定量下限値(2pg/mL)未満であった³⁾。

注) 本剤の承認された濃度は0.1%である。

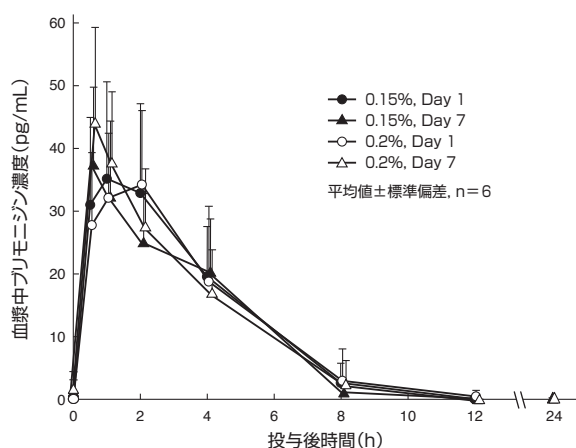


図 0.15%及び0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日2回7日間反復投与後の血漿中プリモニジン濃度の推移

16.3 分布

サルの両眼に0.5%¹⁴C-プリモニジン酒石酸塩点眼液35μLを単回点眼したとき、眼組織内放射能の最高濃度は、虹彩、結膜、角膜、強膜、毛様体、網脈絡膜、房水、水晶体、硝子体の順に高かった。また、1日2回2週間反復点眼したとき、最高濃度は虹彩で最も高く、ついで下結膜、毛様体、網脈絡膜の順であった。虹彩、上強膜、硝子体、毛様体及び網脈絡膜においては、単回点眼時の5～17倍高かった⁴⁾。

ヒト血漿におけるプリモニジン(0.2～200ng/mL)の蛋白結合率は約21%であった⁵⁾(*in vitro*)。

16.4 代謝

プリモニジンは肝臓で迅速に代謝され、それにはアルデヒドオキシダーゼの関与が示唆されている⁶⁾。

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(非劣性試験)

原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者を対象に、本剤又は0.5%チモロール点眼液を両眼に1回1滴、1日2回4週間点眼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、非劣性を検証した。その結果、投与終了時(点眼4週後)の眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)及び両群間の差とその95%信頼区間は表1のとおりであり、95%信頼区間の上限値は非劣性限界値($\Delta = 1.2$)を上回り、非劣性は検証されなかった⁷⁾。

表1 投与終了時の眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)

薬剤(例数)	眼圧変化値(mmHg)	差の平均値(mmHg) [95%両側信頼区間]
本剤群(103)	-4.0 ± 2.0	0.7 [0.1～1.3]
0.5%チモロール点眼液群(93)	-4.7 ± 2.1	

眼圧変化値：平均値±標準偏差

有意水準：片側2.5%、非劣性限界値： $\Delta = 1.2$

本剤群の副作用は109例中20例(18.4%)に認められ、主な副作用は点状角膜炎6例(5.5%)、眼そう痒症3例(2.8%)、結膜充血2例(1.8%)、眼脂2例(1.8%)、眼の異常感2例(1.8%)、眼痛2例(1.8%)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相比較試験(優越性試験)

プロスタグランジン関連薬(PG)の治療期間が90日以上で、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、本剤又はプラセボを両眼に1回1滴、1日2回、PGと併用して4週間点眼した無作為化二重遮蔽並行群間比較試験において、優越性を検証した。その結果、眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)は図のとおりであり、投与4週後の眼圧変化値は両群間で統計学的に有意な差を示し、プラセボに対する優越性が検証された(差の平均値: -0.7mmHg、95%両側信頼区間: -1.2~-0.3mmHg、 $P=0.0010$)⁸⁾。[5.参照]

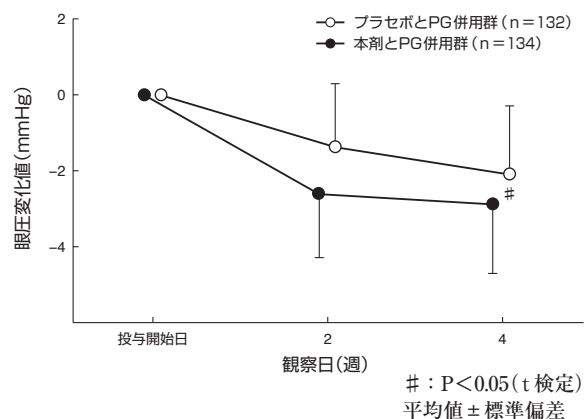


図 眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)の推移

本剤群の副作用は134例中26例(19.4%)で認められ、主な副作用は点状角膜炎10例(7.5%)、眼そう痒症6例(4.5%)、結膜充血2例(1.5%)及び結膜変色2例(1.5%)であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相長期投与試験

原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者を対象に、本剤単剤又はプロスタグランジン関連薬(PG)と併用して本剤を両眼に1回1滴、1日2回最長52週間点眼した非対照非遮蔽試験において、長期投与の有効性及び安全性を検討した。その結果、眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)の推移は表2のとおりであり、52週間を通して安定した眼圧下降作用を示した⁹⁾。[5.参照]

表2 眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)の推移

薬剤	眼圧変化値(mmHg)		
	12週間後	28週間後	52週間後
単剤群	-4.8 ± 2.5 (77)	-4.7 ± 2.8 (74)	-4.8 ± 2.7 (62)
PG併用群	-3.1 ± 2.1 (45)	-3.3 ± 1.9 (41)	-2.7 ± 1.7 (34)

平均値±標準偏差

() : 例数

本剤単剤群の副作用は98例中38例(38.8%)で認められ、主な副作用はアレルギー性結膜炎18例(18.4%)、眼瞼炎9例(9.2%)、点状角膜炎7例(7.1%)、結膜充血7例(7.1%)、結膜炎3例(3.1%)、接触皮膚炎3例(3.1%)、霧視2例(2.0%)、アレルギー性眼瞼炎2例(2.0%)及び結膜濾胞2例(2.0%)であった。また、本剤とPGの併用群の副作用は59例中31例(52.5%)で認められ、主な副作用はアレルギー性結膜炎14例(23.7%)、眼瞼炎9例(15.3%)、結膜充血5例(8.5%)、点状角膜炎3例(5.1%)、結膜炎3例(5.1%)及び頭痛2例(3.4%)であった。

17.3 その他

17.3.1 国内第Ⅲ相比較試験(臨床薬理試験)

循環器系又は呼吸器系疾患を有さない高齢者を対象に、本剤又は0.5%チモロール点眼液を両眼に1回1滴、1日2回

4週間点眼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、循環器系及び呼吸器系への影響を検討した。その結果、投与4週後の1秒量(FEV_{1.0})は、投与開始日と比較して両群とも低下し、その前後比(投与開始日に対する比)は2時間値において本剤群と比較して0.5%チモロール点眼液群で統計学的に有意に低下した($P=0.046$, t検定)。ほとんどの観察時点で脈拍数は投与開始日と比較して両群とも低下しており、その前後差(投与開始日との差)は本剤群と比較して0.5%チモロール点眼液群のほとんどの観察時点で統計学的に有意に低下した($P < 0.05$, t検定)。また、ほとんどの観察時点で、収縮期及び拡張期血圧は本剤群でのみ投与開始日と比較して有意に低下した($P < 0.05$, t検定)¹⁰⁾。本剤群の副作用は50例中25例(50.0%)に認められ、主な副作用は点状角膜炎6例(12.0%)、眼そう痒症5例(10.0%)、徐脈3例(6.0%)、血圧低下3例(6.0%)、眼精疲労2例(4.0%)、眼の異常感2例(4.0%)、肺機能検査異常2例(4.0%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

プリモニジンは、アドレナリン α_2 -受容体に作用し、房水産生の抑制及びび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¹¹⁾。

18.1.1 房水産生抑制作用

ウサギの片眼に0.3%プ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¹²⁾。

18.1.2 房水流出促進作用

高眼圧症患者の片眼に0.2%プ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びどう膜強膜流出路からの房水流出の促進が認められた¹³⁾(外国人データ)。

18.2 眼圧下降作用

ウサギに0.000015%~0.15%プ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⁾。

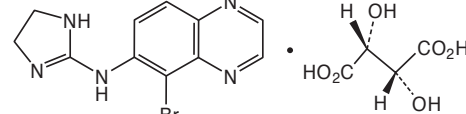
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: プリモニジン酒石酸塩

(Brimonidine Tartrate) [JAN]

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

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：排泄(承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.4.6)
- 2) 社内資料：0.2%プ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、CTD2.7.6.27)
- 3) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.2.2)
- 4) 社内資料：サルにおける単回及び反復点眼投与後の眼組織内分布(承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.4.4)
- 5) 社内資料：プリモニジンの*in vitro*血漿タンパク結合(承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.4.4)
- 6) Acheampong AA, et al. : Xenobiotica, 1996 ; 26 : 1035-1055
- 7) 新家 眞 他：日本眼科学会雑誌, 2012 ; 116 : 955-966
- 8) 社内資料：国内第Ⅲ相比較試験(優越性試験)(承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.4)
- 9) 新家 眞 他：あたらしい眼科, 2012 ; 29 : 679-686
- 10) 新家 眞 他：日本眼科学会雑誌, 2012 ; 116 : 623-634
- 11) Burke J, et al. : Surv Ophthalmol, 1996 ; 41(S-1) : S9-S18
- 12) 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液のウサギ房水産生に及ぼす影響(承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.2.2)
- 13) Toris CB, et al. : Arch Ophthalmol, 1995 ; 113 : 1514-1517
- 14) 社内資料：プ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、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

*2021年9月改訂(第2版)
2020年3月作成

日本標準商品分類番号 871319

承認番号 30200AMX00436

販売開始 2020年6月

貯法：室温保存
*有効期間：3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

プリモニジン酒石酸塩・プ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 プリモニジン酒石酸塩1mg プリンゾラミド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。プ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。プリンゾラミドでは、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。プ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、プリンゾラミドは、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、プ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%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合、2～7歳の幼児及び小児に高頻度(25～83%)で傾眠が認められている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。
アスピリン(大量投与)	プ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

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	頻度不明
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) プ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着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着すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人(各6例)に本剤、0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液又は1%プ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プ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 ± 8.7 pg/mL(平均値 \pm 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%プ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プ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 μ g/mL(平均値 \pm 標準偏差)であり、1%プ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30 μ L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濃度は、各単剤(0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液又は1%プ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%プリモニジン酒石酸塩点眼液対照試験)

観察期として0.1%プ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%プ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%プ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%プリンゾラミド懸濁性点眼液対照試験)

観察期として1%プ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%プ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%プリンゾラミド懸濁性点眼液群(176)	-1.7±1.9		

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 プリモニジン酒石酸塩

プリモニジンは、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口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%プ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%プ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口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 プリモニジン酒石酸塩

ウサギに0.000015~0.15%プ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 プリモニジン酒石酸塩

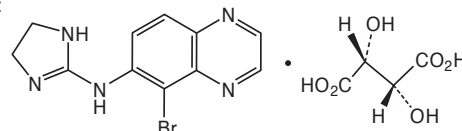
一般名：プリモニジン酒石酸塩

(Brimonidine Tartrate) [JAN]

化学名：5-Bromo-N-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)

quinoxalin-6-amine mono-(2R,3R)-tartrate

構造式：



分子式： $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$

分子量：442.22

性状：プ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

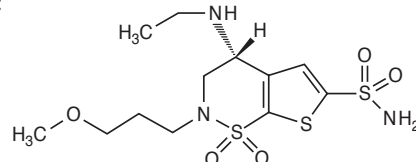
一般名：ブリンゾラミド

(Brinzolamide) [JAN]

化学名：(R)-4-(ethylamino)-3,4-dihydro-2-(3-

methoxypropyl)-2H-thieno[3,2,e]-1,2-thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxide

構造式：



分子式： $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_3$

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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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：プ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%プ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：2020年3月25日、CTD2.7.6.1)
- 4) 社内資料：ウサギに0.1%プリモニジン酒石酸塩/1%プ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：2020年3月25日、CTD2.6.4.3)
- 5) 社内資料：国内第Ⅲ相比較試験(0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液対照試験)(承認年月日：2020年3月25日、CTD2.7.6.2)
- 6) 社内資料：国内第Ⅲ相比較試験(1%プリンゾラミド懸濁性点眼液対照試験)(承認年月日：2020年3月25日、CTD2.7.6.3)
- 7) Burke J, et al. : Surv Ophthalmol, 1996 ; 41 (S-1) : S9-S18
- 8) 社内資料：プ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：プ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)

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

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

26.3 提携

大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

*2020年12月改訂(第2版)
2019年9月作成

日本標準商品分類番号	871319
承認番号	30100AMX00243
販売開始	2019年12月

貯 法：室温保存
*有効期間：3年

α_2 作動薬/ β 遮断薬配合剤
緑内障・高眼圧症治療剤

プリモニジン酒石酸塩・チモロールマレイン酸塩配合点眼液
処方箋医薬品^(注)

アイベータ[®] 配合点眼液

AIBETA[®] COMBINATION OPHTHALMIC SOLUTION

(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 気管支喘息又はその既往歴のある患者、気管支痙攣又は重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者[喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。][11.1.2参照]
- 2.4 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)又は心原性ショックのある患者
[これらの症状を増悪させるおそれがある。][11.1.3参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アイベータ配合点眼液
有効成分	1mL中 プリモニジン酒石酸塩1mg チモロールマレイン酸塩6.8mg (チモロールとして5mg)
添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、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	アイベータ配合点眼液
性状	淡緑黄色～緑黄色の澄明な無菌水性点眼剤
pH	6.9～7.3
浸透圧比	生理食塩液に対する比：0.9～1.1

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 β -遮断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。

8.3 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。

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 肺高血圧による右心不全のある患者

肺高血圧症による右心不全の症状を増悪させるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.4 うっ血性心不全のある患者

うっ血性心不全の症状を増悪させるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.5 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。

9.1.6 コントロール不十分な糖尿病のある患者

血糖値に注意すること。低血糖症状をマスクすることがある。

9.1.7 閉塞隅角緑内障の患者

使用経験がない。

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。チモロールマレイン酸塩では器官形成期のラットに500mg/kg/dayを経口投与した試験で骨化遅延が、マウスに1,000mg/kg/day、ウサギに200mg/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。

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。チモロールマレイン酸塩は、ヒト母乳中へ移行することがある。また、プリモニジン酒石酸塩は、動物実験(ラット：経口投与)で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。

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、プ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%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合、2～7歳の幼児及び小児に高頻度(25～83%)で傾眠が認められている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

チモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される³⁾。

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。
オミデネバグ イソプロピル	チモロールマレイン酸塩との併用例で結膜充血等の眼炎症性副作用の発現頻度の上昇が認められた。	機序不明
アドレナリン ジピベフリン塩酸塩	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。
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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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 キノジン硫酸塩水和物 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)が増強するとの報告がある。	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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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、眼瞼眼球癒着等があらわれることがある。

11.1.2 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全(いずれも頻度不明)

β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがある。[2.3参照]

11.1.3 心ブロック、うっ血性心不全、心停止(いずれも頻度不明)

β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、心ブロック、うっ血性心不全、心停止があらわれることがある。[2.4、9.1.3、9.1.4参照]

11.1.4 脳虚血、脳血管障害(いずれも頻度不明)

11.1.5 全身性エリテマトーデス(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	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	点状角膜炎、結膜充血、眼刺激、眼部不快感、角膜びらん	アレルギー性結膜炎 ^{注1)} 、眼そう痒症、羞明、結膜浮腫、閃輝暗点	眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、眼瞼障害、眼瞼下垂、眼瞼そう痒症、眼瞼炎、アレルギー性眼瞼炎 ^{注1)} 、マイゴーム腺梗塞、結膜炎、結膜濾胞、結膜蒼白、結膜出血、乾性角結膜炎、角膜炎、麦粒腫、虹彩炎、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物、眼の異常感、眼の異物感、眼脂、眼痛、灼熱感、霧視、眼乾燥、眼精疲労、流涙増加、視覚障害、視野欠損、視力低下、縮瞳、角膜知覚低下、複視、眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注2)} 、角膜混濁
循環器			低血圧、高血圧、動悸、頻脈、徐脈等の不整脈、失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感
呼吸器			鼻刺激感、鼻乾燥、鼻炎、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、感覚異常、失神、悪夢、うつ病、抑うつ、傾眠、不眠症、重症筋無力症の増悪

	1～5% 未満	0.1～1% 未満	頻度不明
消化器			味覚異常、口内乾燥、口渇、悪心、胃腸障害、消化不良、腹痛、下痢
感染症			インフルエンザ症候群、感冒、呼吸器感染
その他		耳そう痒症	疣贅、貧血、無力症、疲労、気分不良、不快、倦怠感、脱力感、筋肉痛、胸部圧迫感、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

注1) プ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。
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した場合

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。
- ・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、患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
 - ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人に本剤(9例)、0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液(7例)又は0.5%チモロール点眼液(8例)をそれぞれ両眼に1回1滴、1日2回、7日間点眼した。本剤を点眼したときの血漿中プリモニジン濃度は、点眼後0.75時間(中央値)で最高濃度 27.0 ± 14.9 pg/mL(平均値±標準偏差)を示し、消失半減期は平均2.4時間であり、0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液を点眼したときと同様であった。また、本剤を点眼したときの血漿中チモロール濃度は、点眼後0.75時間(中央値)で最高濃度 426 ± 292 pg/mL(平均値±標準偏差)を示し、消失半減期は平均4.4時間であった。0.5%チモロール点眼液を点眼したときよりも最高濃度到達時間はやや延長し、最高濃度はやや低値を示した⁴⁾。

16.3 分布

白色ウサギの片眼に本剤を35 μ L単回点眼したときの房水中プリモニジン及びチモロール濃度を、各単剤(0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液又は0.5%チモロール点眼液)を同様に単独又は併用点眼したときと比較した。房水中プリモニジン濃度においては、0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液を単独点眼又は各単剤を併用点眼したときと同程度であった。また、房水中チモロール濃度においては、0.5%チモロール点眼液を単独点眼したときと比較して高値を示したが、各単剤を併用点眼したときと同程度であった⁵⁾。

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

観察期として0.5%チモロール点眼液を4週間点眼した後(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、0.5%チモロール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投与4週における眼圧変化値(2時間値)は表のとおりであり、本剤群の対照薬群に対する優越性が示された⁶⁾。

表 治療期投与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(159)	-3.1 \pm 2.4	-1.34 [-1.83~-0.86]	P<0.0001
0.5%チモロール 点眼液群(163)	-1.8 \pm 2.1		

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163例中18例(11.0%)に認められ、主な副作用は、点状角膜炎4例(2.5%)、眼刺激4例(2.5%)、結膜充血4例(2.5%)、角膜びらん2例(1.2%)、眼部不快感2例(1.2%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 プリモニジン酒石酸塩

プリモニジンは、アドレナリン α_2 -受容体に作用し、房水産生の抑制及びび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%プ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%プ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び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 チモロールマレイン酸塩

チモロールはアドレナリン β -受容体に非選択的に作用し、房水産生の抑制により眼圧を低下させると考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。
サル¹²⁾、健康被験者¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィー試験¹⁴⁾¹⁵⁾において、チモロールは房水産生を抑制することが明らかとなっている。

18.2 眼圧下降作用

18.2.1 プリモニジン酒石酸塩

ウサギに0.00015%～0.15%プ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¹⁶⁾。

18.2.2 チモロールマレイン酸塩

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¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

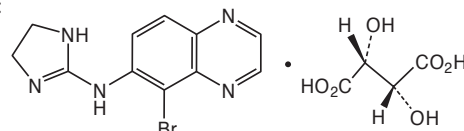
19.1 プリモニジン酒石酸塩

一般名：プリモニジン酒石酸塩

(Brimonidine Tartrate) [JAN]

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

構造式：



分子式：C₁₁H₁₀BrN₅・C₄H₆O₆

分子量：442.22

性状：プ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。

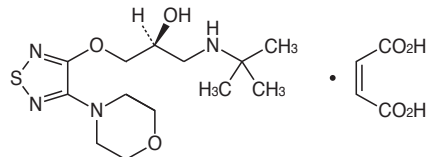
19.2 チモロールマレイン酸塩

一般名：チモロールマレイン酸塩

(Timolol Maleate) [JAN]

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

性状：チモロールマレイン酸塩は白色～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。

0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

融点：約197°C(分解)

21. 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。

22. 包装

プラスチック点眼容器 5mL×5、5mL×10

23. 主要文献

- 社内資料：プ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)
- 社内資料：0.2%プ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)
- Lennard MS, et al. : Br J Clin Pharmacol, 1989 ; 27 : 429-434
- 社内資料：国内第Ⅰ相試験(承認年月日：2019年9月20日、CTD2.7.6.1)
- 社内資料：ウサギに0.1%プリモニジン酒石酸塩/0.5%チモロール配合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：2019年9月20日、CTD2.6.4.3)
- 社内資料：国内第Ⅲ相比較試験(承認年月日：2019年9月20日、CTD2.7.6.2)
- Burke J, et al. : Surv Ophthalmol, 1996 ; 41(S-1) : S9-S18
- 社内資料：プ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)
- Toris CB, et al. : Arch Ophthalmol, 1995 ; 113 : 1514-1517
- Larsson LI : Arch Ophthalmol, 2001 ; 119 : 492-495
- Coakes RL, et al. : Arch Ophthalmol, 1978 ; 96 : 2045-2048
- Miichi H, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci, 1983 ; 24 : 1269-1275
- 新家 真 他：日本眼科学会雑誌, 1980 ; 84 : 1436-1446
- 藤永 豊 他：眼科臨床医報, 1980 ; 74 : 409-414
- 玉田康房 他：日本眼科紀要, 1980 ; 31 : 1667-1673
- 社内資料：プ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)
- Vareilles P, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci, 1977 ; 16 : 987-996

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)

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

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

26.3 提携

大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

グラアルファ配合点眼液

第 1 部（モジュール 1）

1.8

添付文書（案）

興和株式会社

1.8 添付文書（案）

目次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	3
1.8.1.1 効能・効果（案）	3
1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	3
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	6
1.8.2.1 用法・用量（案）	6
1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠.....	6
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.4 添付文書（案）	12
1.8.5 参考文献.....	12

1.8 添付文書（案）

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

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

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液（以下、本剤）は、緑内障・高眼圧症治療薬として 2014 年 9 月に興和株式会社が医薬品製造販売承認を取得しているグラナテック点眼液 0.4%の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物と、2012 年 1 月に千寿製薬株式会社が医薬品製造販売承認を取得しているアイファガン点眼液 0.1%の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩を配合した点眼液である。本剤の有効性の評価は、第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）、第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）、第 III 相長期投与試験（K-232-03）の 3 試験の結果に基づいて行った。また、本剤の安全性の評価は、有効性で評価した 3 試験に、臨床薬理試験（K-232-04）を加えた 4 試験の結果に基づいて行った。

(1) 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）

0.4%リパスジル点眼液で効果不十分な原発開放隅角緑内障（POAG）（広義）又は高眼圧症（OH）患者に対し、本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、8 週間投与したときの有効性及び安全性を検討し、眼圧下降効果について 0.4%リパスジル点眼液を比較対照に無作為化二重遮蔽並行群間比較法にて検証した。

主要な有効性解析対象集団である最大の解析対象集団（FAS）は無作為割付された全ての被験者である 206 例（本剤群 103 例、リパスジル群 103 例）であった。また、治療期開始時に点眼 7 時間後の眼圧を測定した被験者は 196 例（本剤群 101 例、リパスジル群 95 例）であった。

有効性の主要評価項目である 4、6、8 週時（点眼 2 時間後）におけるベースライン（点眼 2 時間後）からの有効性評価対象眼の眼圧変化量の検討では、4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析での本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の比較にて、リパスジル群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認め（ $p \leq 0.01$ ）、本剤の 0.4%リパスジル点眼液に対する眼圧下降効果の優越性が検証された。本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-1.40（-1.81～-1.00）mmHg であり、単剤から本剤への切替えによる眼圧下降の追加効果が検証された。

副次評価項目である 4、6、8 週時（朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）におけるベースラインからの有効性評価対象眼の眼圧変化量の検討では、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均でリパスジル群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認めた（ $p \leq 0.01$ ）。

1.8 添付文書（案）

その他の評価項目である 4、8 週時におけるベースラインからの有効性評価対象眼の眼圧変化量の検討では、点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均のいずれでもリパスジル群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認めた（いずれも $p \leq 0.01$ ）。

安全性では、本剤は 0.4%リパスジル点眼液と比較して有害事象及び副作用の発現頻度は同程度であった。その他に本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めなかった。

(2) 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験 (K-232-02)

0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者に対し、本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、8 週間投与したときの有効性及び安全性を検討し、眼圧下降効果について 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を比較対照に無作為化単遮蔽（評価者遮蔽）並行群間比較法にて検証した。また、0.4%リパスジル点眼液及び 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液併用時の眼圧下降効果及び安全性を確認した。

主要な有効性解析対象集団である FAS は無作為割付された全ての被験者である 282 例（本剤群 113 例、ブリモニジン群 113 例、0.4%リパスジル点眼液及び 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液併用群 56 例）であった。また、治療期開始時に点眼 7 時間後の眼圧を測定した被験者は 269 例（本剤群 111 例、ブリモニジン群 105 例、併用群 53 例）であった。

有効性の主要評価項目である 4、6、8 週時（点眼 2 時間後）におけるベースライン（点眼 2 時間後）からの有効性評価対象眼の眼圧変化量の検討では、4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点モデルを含めた繰り返し測定型分散分析での本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の比較にて、ブリモニジン群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認め（ $p \leq 0.01$ ）、本剤の 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液に対する眼圧下降効果の優越性が検証された。本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は -1.83（-2.29～-1.37）mmHg であり、単剤から本剤への切替えによる眼圧下降の追加効果が検証された。

副次評価項目である 4、6、8 週時（朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）におけるベースラインからの有効性評価対象眼の眼圧変化量の検討では、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均でブリモニジン群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認めた（ $p \leq 0.01$ ）。

その他の評価項目である 4、8 週時におけるベースラインからの有効性評価対象眼の眼圧変化量の検討では、点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均のいずれでもブリモニジン群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認めた（いずれも $p \leq 0.01$ ）。

なお、併用群での眼圧変化量の検討では、朝点眼直前、点眼 2 時間後、点眼 7 時間後のいずれにおいても、本剤群と同程度であった。

安全性では、本剤群はブリモニジン群と比較して結膜充血の有害事象及び副作用の発現頻度が高いものの、そのほとんどは点眼ごとに発現と消失を繰り返し無処置で回復する軽度の症状であり、併用群と同様であった。その他に本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めず、本剤の安全性は 0.4%リパスジル点眼液及び 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の併用と同程度であることが確認できた。

1.8 添付文書（案）

(3) 第 III 相長期投与試験 (K-232-03)

POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者を対象に、本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、52 週間、プロスタグランジン（PG）関連薬、交感神経 β 受容体遮断薬（ β 遮断薬）、炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）等と併用又は単独で使用したときの安全性及び眼圧下降効果を検討した。なお、本治験では色素緑内障の被験者は 0 例であった。

主要な有効性解析対象集団である FAS は、治療期に移行した全ての被験者である 179 例 [コホート 1（PG 関連薬併用）：48 例、コホート 2（PG 関連薬、 β 遮断薬併用）：44 例、コホート 3（PG 関連薬、 β 遮断薬、CAI 併用）：41 例、コホート 4（その他）：46 例] であった。

被験者全体及びコホート 1、2 及び 4 では治療期の全ての時期及び測定時点で、コホート 3 では朝点眼直前の一部の時期を除く治療期の全ての時期及び測定時点でベースラインからの有意な眼圧低下を認めた。指定併用薬なしの部分集団でも指定併用薬ありの部分集団と同様に 2 週以降の治療期を通じて眼圧下降効果が維持された。また、主な有害事象として、結膜充血、アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎を認めた。結膜充血は、ほとんどが軽度で、多くが点眼ごとに発現と消失を繰り返す一過性の事象であり、本剤の使用にあたって大きな問題にはならないと考えた。アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎は、本治験での主な中止原因であったものの、多くが軽度であり、高度や重篤な事象はなく、治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象のほとんどは治験薬投与開始から概ね 10 週間後以降に発現し、その後は発現時期に一定の傾向はなかった。また、本剤が原因で中止に至った有害事象は回復又は軽快する可逆性の事象であった。各検査値の変動等も含め、投与期間を通じて本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めなかった。

(4) 臨床薬理試験 (K-232-04)

健康成人男性に対し、本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、8 日間反復投与した際の安全性は、0.4%リパスジル点眼液又は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の単独投与時と比較して大きな違いはなかった。また、死亡例、重篤な有害事象は認められず、臨床的に問題となる事象及び検査値の変動は認められなかった。

以上より、本剤の効能・効果は 0.4%リパスジル点眼液及び 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。

1.8 添付文書（案）

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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・用量（案）の設定根拠

本剤は、既承認医薬品であるグラナテック点眼液 0.4%の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物とアイファガン点眼液 0.1%の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩を配合した点眼液であり、配合する各薬剤の濃度はそれぞれの承認濃度と同一（リパスジル：0.4%、ブリモニジン酒石酸塩：0.1%）に設定した。各単剤（0.4%リパスジル点眼液及び0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液）の承認された用法・用量はいずれも1回1滴、1日2回点眼であることから、本剤の臨床試験は全て同一の用法・用量で実施した。

(1) 有効性

第Ⅲ相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）及び第Ⅲ相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）の結果、各単剤に対する本剤の眼圧下降効果の優越性が検証され、各単剤に対し1日を通じて眼圧下降の追加効果を示すことが確認された。また、K-232-02の結果、本剤の眼圧下降効果は、各単剤の併用時と同程度であることが確認された。更に、第Ⅲ相長期投与試験（K-232-03）の結果、PG 関連薬、β遮断薬、CAI 等と併用又は単独で使用した際に、併用薬なしの本剤単独療法を含め本剤は長期にわたり安定した眼圧下降を示した。

(2) 安全性

安全性評価は、臨床薬理試験（K-232-04）、K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 の4試験の結果に基づいて行った。

- ・ K-232-04 での有害事象及び副作用の発現率は、本剤群及びリパスジル群でいずれも100.0%、ブリモニジン群で70.6%及び58.8%であった。K-232-01での有害事象及び副作用の発現率は、本剤群で63.1%及び53.4%、リパスジル群で64.1%及び58.3%であり、本剤群の有害事象及び副作用の発現率はいずれもリパスジル群と比べて有意な差はなかった。K-232-02での有害事象及び副作用の発現率は、本剤群で57.5%及び55.8%、ブリモニジン群で29.2%及び13.3%、併用群でいずれも57.1%であり、本剤群の有害事象及び副作用の発現率はいずれもブリモニジン群と比べて有意に高く、併用群と比べて有意な差はなかった。K-232-03での被験者全体での有害事象及び副作用の発現率は、92.2%及び76.0%であった。
- ・ 死亡した症例はなく、重篤な有害事象はいずれも治験責任医師等は本剤との関連性を否定した。また、各単剤の既知の副作用情報からは発現が予測できない未知重篤な副作用は発現しなかった。
- ・ 副作用は眼局所の症状がほとんどであり、全身性の副作用の発現は少なかった。

1.8 添付文書（案）

- ・いずれの試験でも本剤群で最も発現頻度の高かった有害事象及び副作用は結膜充血であったが、本剤投与後に発現した結膜充血はほとんどの事象が軽度で、点眼ごとに一過性に発現し、無処置で回復する事象であった。また、結膜充血のみが原因で治験中止となった被験者は少ないことから、本剤を使用する上で問題はないと考えた。
- ・アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎等のアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用の発現率は、短期投与では各単剤群と比較して大きく異なることはなかった。1年間の長期投与では、短期の投与試験と比べてこれらの有害事象及び副作用の発現率が高まる傾向を認めた。アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎は治験中止の主な原因であったものの、多くが軽度で高度や重篤な事象はなく、長期投与で治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象のほとんどは本剤投与開始から概ね 10 週間後以降に発現し、その後は発現時期に一定の傾向はなかった。また、治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害は全て回復する可逆性の事象であった。
- ・白内障に関連した有害事象を少数例に認めたが、いずれの事象も治験責任医師等は本剤との関連性を否定した。また、白内障の発現を示唆する臨床的に問題となるような眼科的検査結果の変動及び特記すべき所見を認めず、本剤を使用する上で問題はないと考えた。
- ・角膜への影響に関連した有害事象は発現しなかった。角膜内皮細胞の形態変化を点眼ごとに一過性に認めたが、各検査値の変動等も含め、1年間の長期投与で臨床的に大きな問題となる事象を認めなかったことから、本剤を使用する上で問題はないと考えた。
- ・各種緑内障・高眼圧症治療薬（PG 関連薬、 β 遮断薬、CAI）使用の有無別で有害事象及び副作用の発現率に大きな違いはなく、本剤と各種緑内障・高眼圧症治療薬との併用による明らかな薬物相互作用を認めなかった。

以上の結果より、アレルギー・炎症関連の眼障害は定期的な診察にて注意が必要なものの、1年間の長期投与で臨床的に大きな問題となる事象を認めず、本剤の1回1滴、1日2回点眼の用法・用量に対する忍容性が確認された。

以上の有効性及び安全性の結果から、設定した用法・用量は適切であると判断した。

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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]</p>	<p>リパスジル塩酸塩水和物点眼液及びブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 単剤での治療を優先すること。 5.2 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等を考慮すること。</p>	<p>本邦の緑内障診療ガイドライン^リでは、配合点眼液の位置付け及び意義について、それぞれ「薬剤の効果が無い場合、効果が不十分な場合、あるいは薬剤耐性が生じた場合は、まず薬剤の変更を考慮し、単剤（単薬）治療を目指す。単剤（単薬）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）を行い、追加眼圧下降効果とともに副作用や併用の禁忌に留意する。」及び「多剤併用時においては、配合点眼薬はアドヒアランス向上に有用である。」と述べている。したがって、本剤も単剤治療を優先すべきと考えられることから、本注意事項を設定した。 リパスジル塩酸塩水和物点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>8. 重要な基本的注意 8.1 全身的に吸収されるため、α_2-作動剤の全身投与時と同様の副作用（眠気、めまい、徐脈、低血圧等）があらわれることがあるので、留意すること。 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。</p>	<p>ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。</p>	<p>ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>リパスジル塩酸塩水和物点眼液及びブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。なお、本剤の臨床試験の被験者に妊婦は含まれていない。</p>
<p>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。リパスジル塩酸塩水和物、ブリモニジン酒石酸塩共に、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。</p>	<p>リパスジル塩酸塩水和物点眼液及びブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。なお、本剤の臨床試験の被験者に授乳婦は含まれていない。</p>
<p>9.7 小児等</p>	
<p>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。</p>	<p>リパスジル塩酸塩水和物点眼液及びブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>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]</p>	<p>ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）			設定根拠
10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること）			ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。
薬剤名等	臨床症状 ・措置方法	機序 ・危険因子	
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。	
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。			平成 31 年 1 月 17 日付 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部・第二部 事務連絡「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点 (Q&A) について」の No.55 を参考に、副作用発現時の共通の注意事項を記載した。
11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	
過敏症		発疹	接触性皮膚炎、丘疹、紅斑、じん麻疹
眼	結膜充血（53.2%） ^{注1)} 、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む） ^{注2)} 、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む） ^{注2)} 、眼刺激	角膜上皮障害（角膜びらん、点状角膜炎等）、角膜炎、眼そう痒、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、結膜浮腫、結膜濾胞、結膜出血、乾性角結膜炎、眼脂、眼痛、眼の異物感、霧視、眼精疲労、眼乾燥、流涙増加、眼の異常感	マイボーム腺梗塞、結膜蒼白、視覚障害、眼瞼障害、麦粒腫、虹彩炎、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物、視野欠損、視力低下、縮瞳、灼熱感、羞明、角膜混濁、眼圧上昇
			本剤の臨床試験成績とリパスジル塩酸塩水和物点眼液及びブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）				設定根拠
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明	
循環器		低血圧、高血圧、動悸	徐脈、頻脈	
呼吸器		咳嗽	鼻刺激感、呼吸困難、気管支炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥	
精神神経系		回転性めまい、傾眠	浮動性めまい、頭痛、耳鳴、不眠症、うつ病、失神	
消化器		口内乾燥、口渇、味覚異常	胃腸障害、悪心	
感染症			インフルエンザ症候群、感冒、呼吸器感染	
その他		無力症	疣贅、貧血、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加、疲労、高コレステロール血症、気分不良	
注1) 通常、点眼時に一過性に発現するが、持続する場合には注意すること。				
注2) 長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。				
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。 <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・患眼を開瞼して結膜囊内に点眼し、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5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されることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装着している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも5分以上間隔をあけてから再装着すること。 				リパスジル塩酸塩水和物点眼液及びブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。なお、本剤は添加剤としてベンザルコニウム塩化物（以下、BAC）を含有している。また、ソフトコンタクトレンズ再装着までの時間については、0.01%BACを含有するNaphcon-A点眼液を健常人に1週間点眼した後のソフトコンタクトレンズ中のBACを測定した結果、点眼時にソフトコンタクトレンズを装着していた場合の吸着量は $0.852 \pm 0.906 \mu\text{g}$ （平均値±標準偏差）であったのに対し、点眼から5分間ソフトコンタクトレンズを外していた場合の吸着量は $0.008 \pm 0.036 \mu\text{g}$ （平均値±標準偏差）であり、両群間で有意な差が認められた（ $p=0.0005$ ）との報告 ²⁾ がある。本剤に含まれるBACの濃度はNaphcon-A点眼液よりも低いため、ドライアイの患者や未治療又はチモロールで治療中の緑内障患者といった涙液のターンオーバーが健常人と比べてある程度遅い患者であっても、本剤の点眼5分後に結膜囊内に残存する

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
	BAC の量は、健常人で Naphcon-A 点眼液の点眼 5 分後に結膜嚢内に残存する BAC の量とほぼ同程度になると考えられる。以上より、本剤においては再装用までの時間を少なくとも 5 分間以上あけるよう注意喚起することで、BAC の吸着量を軽減できると考えたため設定した。
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報 リパスジル塩酸塩水和物の臨床試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。リパスジル塩酸塩水和物投与による角膜厚の減少は可逆性であった。</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報 リパスジル塩酸塩水和物のウサギ 13 週間反復点眼投与試験の 2.0%リパスジル（2 回/日）投与群及びイヌ 13 週間反復点眼投与試験の 4.0%リパスジル（4 回/日）投与群において、水晶体前部の縫合線部に、混濁を伴った不可逆性の水晶体線維の変性像が認められた。水晶体におけるこれらの変化は、リパスジル塩酸塩水和物の Rho キナーゼ阻害作用によりアクチンストレスファイバーの形成阻害が起き、水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走が阻害されたため生じた変化であると考えられた。</p>	<p>リパスジル塩酸塩水和物点眼液の添付文書を参考に設定した。</p> <p>リパスジル塩酸塩水和物点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>

1.8.4 添付文書（案）

グラアルファ配合点眼液の添付文書（案）を次頁以降に示す。

1.8.5 参考文献

- 1) 日本緑内障学会. 緑内障診療ガイドライン(第 5 版). 日眼会誌. 2022;126(2):85-177.
- 2) Christensen MT, Barry JR, Turner FD. Five-minute removal of soft lenses prevents most absorption of a topical ophthalmic solution. CLAO J. 1998;24:227-31.

最新の添付文書を参照すること

添付文書（案）

2020年〇月作成（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

Rho キナーゼ阻害薬/ α_2 作動薬配合剤—緑内障・高眼圧症治療剤—
リバスジル塩酸塩水和物・プリモニジン酒石酸塩配合点眼液
処方箋医薬品^(注)

日本標準商品分類番号	871319
承認番号	販売開始

グラアルファ®配合点眼液

GLA-ALPHA® combination ophthalmic solution

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	グラアルファ配合点眼液
有効成分	1mL 中 リバスジル塩酸塩水和物 4.896mg (リバスジルとして 4.0mg) プリモニジン酒石酸塩 1.0mg
添加剤	リン酸二水素 Na、塩化 Na、水酸化 Na、濃ベンザルコニウム塩化物液 50

3.2 製剤の性状

販売名	グラアルファ配合点眼液
性状	微黄緑色澄明の液（無菌水性点眼剤）である。
pH	6.0～7.0
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

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

- 5.1 単剤での治療を優先すること。
- 5.2 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等を考慮すること。

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ため、 α_2 -作動剤の全身投与時と同様の副作用（眠気、めまい、徐脈、低血圧等）があらわれることがあるので、留意すること。
- 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。

9.5 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。

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。リバスジル塩酸塩水和物、プリモニジン酒石酸塩共に、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。

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、プ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%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合、2～7歳の幼児及び小児に高頻度（25～83%）で傾眠が認められている。

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。

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

添付文書（案）

ど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹	接触性皮膚炎、丘疹、紅斑、じん麻疹
眼	結膜充血(53.2%) ^{注1)} 、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む) ^{注2)} 、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む) ^{注2)} 、眼刺激	角膜上皮障害(角膜びらん、点状角膜炎等)、角膜炎、眼そう痒、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、結膜浮腫、結膜濾胞、結膜出血、乾性角結膜炎、眼脂、眼痛、眼の異物感、霧視、眼精疲労、眼乾燥、流涙増加、眼の異常感	マイボーム腺梗塞、結膜蒼白、視覚障害、眼瞼障害、麦粒腫、虹彩炎、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物、視野欠損、視力低下、縮瞳、灼熱感、羞明、角膜混濁、眼圧上昇
循環器		低血圧、高血圧、動悸	徐脈、頻脈
呼吸器		咳嗽	鼻刺激感、呼吸困難、気管支炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥
精神神経系		回転性めまい、傾眠	浮動性めまい、頭痛、耳鳴、不眠症、うつ病、失神
消化器		口内乾燥、口渇、味覚異常	胃腸障害、悪心
感染症			インフルエンザ症候群、感冒、呼吸器感染
その他		無力症	疣贅、貧血、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加、疲労、高コレステロール血症、気分不良

注1) 通常、点眼時に一過性に発現するが、持続する場合には注意すること。

注2) 長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

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。

- ・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。
- ・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5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されることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装着している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも5分以上間隔をあけてから再装着すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

リバスジル塩酸塩水和物の臨床試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。リバスジル塩酸塩水和物投与による角膜厚の減少は可逆性であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

リバスジル塩酸塩水和物のウサギ 13 週間反復点眼投与試験の 2.0%リバスジル (2 回/日) 投与群及びイヌ 13 週間反復点眼投与試験の 4.0%リバスジル (4 回/日) 投与群において、水晶体前部の縫合線部に、混濁を伴った不可逆性的水晶体線維の変性像が認められた。水晶体におけるこれらの変化は、リバスジル塩酸塩水和物の Rho キナーゼ阻害作用によりアクチンストレスファイバーの形成阻害が起き、水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走が阻害されたため生じた変化であると考えられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復点眼

健康成人男性 17 例に本剤、0.4%リバスジル点眼液又は 0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液を 3 群 3 期クロスオーバー法により両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 8 日間反復点眼したとき、リバスジル未変化体、リバスジルの主代謝物 M1 (イソキノリン環 1 位の水酸化体) 及びプリモニジン未変化体の薬物動態パラメータは次の表のとおりであった¹⁾。

表 健康成人男性における反復点眼時の血漿中薬物動態パラメータ (リバスジル未変化体及び代謝物 M1)

投与群 (測定対象成分)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
本剤 (リバスジル未変化体)	0.4137± 0.2583	0.1387± 0.1103	0.083 [0.08, 0.25]	0.325
0.4%リバスジル点眼液 (リバスジル未変化体)	0.7958± 0.6263	0.2250± 0.1820	0.083 [0.08, 0.25]	0.250
本剤 (リバスジル代謝物M1)	0.8177± 0.4088	2.7856± 1.4549	0.500 [0.50, 1.00]	3.096± 0.569
0.4%リバスジル点眼液 (リバスジル代謝物M1)	1.0741± 0.5466	3.3695± 2.0076	0.500 [0.50, 0.50]	3.264± 1.181

C_{max}, AUC_{0-τ}, t_{1/2}: 平均値±標準偏差

t_{max}: 中央値 [最小値, 最大値]

n=17 (リバスジル未変化体の t_{1/2} のみ n=1)

添付文書（案）

表 健康成人男性における反復点眼時の血漿中薬物動態パラメータ（プリモニジン未変化体）

投与群 (測定対象成分)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
本剤 (プリモニジン未変化体)	38.011± 19.886	66.826± 31.274	0.083 [0.08, 0.25]	1.903± 0.592
0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液 (プリモニジン未変化体)	24.043± 8.912	83.365± 32.170	0.500 [0.25, 1.00]	2.087± 0.661

C_{max}, AUC_{0-t}, t_{1/2}: 平均値±標準偏差

t_{max}: 中央値 [最小値, 最大値]

n=17

16.3 分布

16.3.1 眼組織内移行

雄性有色ウサギの両眼に0.4%リパスジル点眼液、0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液又は本剤（各50μL）を単回点眼した。

本剤を点眼したときの眼房水中リパスジル濃度は、0.4%リパスジル点眼液を点眼したときと比較してAUC_{0-t}の高値（約1.8倍）が認められた。また、本剤を点眼したときの眼房水中プリモニジン濃度は、0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液を点眼したときと比較してC_{max}及びAUC_{0-t}の低値（約0.2倍及び0.6倍）が認められた。

本剤を点眼したときの虹彩・毛様体中リパスジル濃度は、0.4%リパスジル点眼液を点眼したときと比較してC_{max}の高値（約1.8倍）が認められた。また、本剤を点眼したときの虹彩・毛様体中プリモニジン濃度は、0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液を点眼したときと比較してC_{max}及びAUC_{0-t}の低値（約0.4倍及び0.6倍）が認められた²⁾。

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相リパスジル点眼液対照比較試験

0.4%リパスジル点眼液を4週間以上点眼した後の眼圧が18mmHg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、0.4%リパスジル点眼液を対照とした無作為化二重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8週間点眼した。眼圧の変化量は次の図表のとおりであり、本剤群の対照薬群に対する優越性が検証された。

図 眼圧の推移（点眼2時間後）

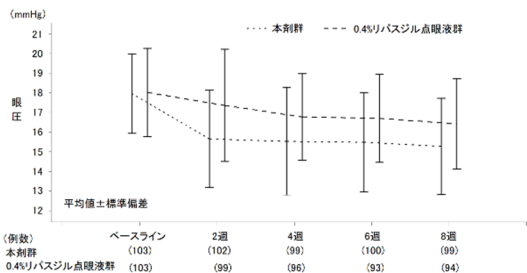


表 点眼2時間後の眼圧変化量の比較（mmHg）

投与群	眼圧変化量
本剤群 (n=100)	-2.57±0.144 [-2.85, -2.29]
0.4%リパスジル点眼液群 (n=96)	-1.17±0.147 [-1.46, -0.88]
群間差	-1.40±0.206** [-1.81, -1.00]

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

主要評価項目：ベースラインに対する3時点（4週、6週、8週）の点眼2時間後の眼圧変化量

**p<0.01（3時点の繰り返し測定型分散分析）

副作用発現頻度は、本剤群で53.4%（55/103例）であった。最も頻度の高かった副作用は結膜充血43.7%（45/103例）であり、結膜充血以外で2件以上発現した副作用は、眼刺激8.7%（9/103例）、眼脂1.9%（2/103例）、傾眠1.9%（2/103例）であった³⁾。

17.1.2 国内第III相プリモニジン点眼液対照比較試験

0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液を4週間以上点眼した後の眼圧が18mmHg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%プ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8週間点眼した。眼圧の変化量は次の図表のとおりであり、本剤群の対照薬群に対する優越性が検証された。

また、本剤の眼圧下降効果は、0.4%リパスジル点眼液及び0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液の併用時と同程度であった。

図 眼圧の推移（点眼2時間後）

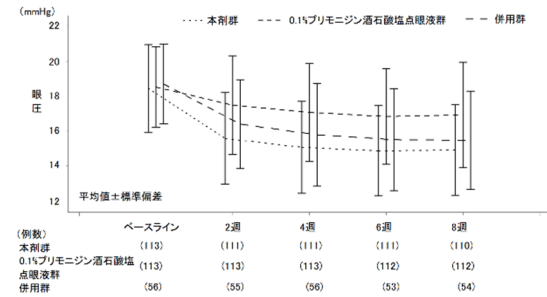


表 点眼2時間後の眼圧変化量の比較（mmHg）

投与群	眼圧変化量
本剤群 (n=111)	-3.36±0.166 [-3.69, -3.04]
0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液群 (n=113)	-1.53±0.165 [-1.86, -1.21]
群間差	-1.83±0.234** [-2.29, -1.37]

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

主要評価項目：ベースラインに対する3時点（4週、6週、8週）の点眼2時間後の眼圧変化量

**p<0.01（3時点の繰り返し測定型分散分析）

添付文書（案）

副作用発現頻度は、本剤群で 55.8% (63/113 例) であった。最も頻度の高かった副作用は結膜充血 54.0% (61/113 例) であり、結膜充血以外で 2 件以上発現した副作用は、眼刺激 5.3% (6/113 例)、眼瞼炎 1.8% (2/113 例) であった⁴⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 リバズジル塩酸塩水和物

リバズジルの眼圧下降作用の機序として、Rho キナーゼ阻害作用に基づく線維柱帯-シュレム管を介する主流出からの房水流出促進が示唆されている⁵⁾。

- (1) リバズジルの Rho キナーゼのアイソフォームであるヒト ROCK-1 及び ROCK-2 に対して選択的な阻害作用を示した⁵⁾ (*in vitro*)。
- (2) ウサギに 0.4% リバズジル点眼液を単回点眼したとき、房水流出率は基剤投与群に比べて有意に増加した。一方、ぶどう膜強膜流量及び房水産生量に影響を及ぼさなかった⁵⁾。

18.1.2 ブリモニジン酒石酸塩

ブリモニジンは α_2 アドレナリン受容体を作動させることで、毛様体上皮での房水産生を抑制し、更に、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進し、眼圧下降作用を示すと考えられている^{6), 7)}。

- (1) ブリモニジンは α_1 アドレナリン受容体よりも α_2 アドレナリン受容体を選択的に作動させる⁶⁾。
- (2) 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⁷⁾（外国人データ）。

18.2 眼圧下降作用

ウサギの片眼に本剤を単回点眼したとき、眼圧下降作用が認められ、0.4% リバズジル点眼液及び 0.1% ブリモニジン酒石酸塩点眼液の併用点眼時と有意な差は認められなかった⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

リバズジル塩酸塩水和物

一般的名称: リバズジル塩酸塩水和物

(Ripasudil Hydrochloride Hydrate)

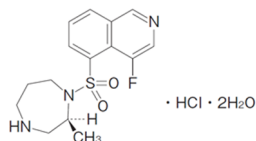
化学名: 4-Fluoro-5-[(2S)-2-methyl-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl isoquinoline monohydrochloride dihydrate

分子式: $C_{15}H_{18}FN_3O_2S \cdot HCl \cdot 2H_2O$

分子量: 395.88

性状: 白色～黄白色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

化学構造式:



融点: 約 255°C (分解)

分配係数 (log P): -2.33 (pH2)、-2.13 (pH4)、-1.25 (pH6)、
-0.155 (pH8)、0.812 (pH10)、1.16 (pH12)
[1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液 (25±1°C)]

ブリモニジン酒石酸塩

一般的名称: ブリモニジン酒石酸塩

(Brimonidine Tartrate)

化学名: 5-Bromo-N-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)

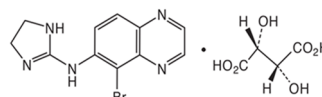
quinoxalin-6-amine mono-(2R,3R)-tartrate

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

分子量: 442.22

性状: 白色、微黄色あるいは微褐色の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、トルエンにはほとんど溶けない。

化学構造式:



22. 包装

プラスチック点眼瓶: 5mL×5本、5mL×10本、5mL×30本

23. 主要文献

- 1) 興和(株)社内資料: 臨床薬理試験 (〇年〇月〇日承認、CTD2.7.6.1)
- 2) 興和(株)社内資料: 非臨床試験 薬物動態試験 (〇年〇月〇日承認、CTD2.6.4.1-10)
- 3) 興和(株)社内資料: 国内第 III 相リバズジル点眼液対照比較試験 (〇年〇月〇日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) 興和(株)社内資料: 国内第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験 (〇年〇月〇日承認、CTD2.7.6.3)
- 5) 興和(株)社内資料: 非臨床試験 薬理試験 (グラナテック点眼液 0.4% : 2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.1-8)
- 6) Burke J, et al.: Surv Ophthalmol. 1996; 41 Suppl 1: S9-18.
- 7) Toris CB, et al.: Arch Ophthalmol. 1995; 113: 1514-7.
- 8) 興和(株)社内資料: 非臨床試験 薬理試験 (〇年〇月〇日承認、CTD2.6.2.1-8)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

興和株式会社 くすり相談センター

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

興和株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

グラアルファ配合点眼液

第1部（モジュール1）

1.9

一般的名称に係る文書

興和株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

目次

1.9 一般的名称に係る文書	3
1.9.1 リパスジル塩酸塩水和物	3
1.9.1.1 一般的名称 (JAN)	3
1.9.1.2 国際一般名称 (INN)	3
1.9.2 ブリモニジン酒石酸塩	3
1.9.2.1 一般的名称 (JAN)	3
1.9.2.2 国際一般名称 (INN)	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 リパスジル塩酸塩水和物

1.9.1.1 一般的名称 (JAN)

一般的名称は、平成 25 年 8 月 12 日付薬食審査発 0812 第 5 号により通知された。

JAN : (日本名) リパスジル塩酸塩水和物

(英名) Ripasudil Hydrochloride Hydrate

化学名 : 4-Fluoro-5- $\{[(2S)$ -2-methyl-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl $\}$ isoquinoline
monohydrochloride dihydrate

1.9.1.2 国際一般名称 (INN)

国際一般名称は、r-INN List 71 (WHO Drug Information, Vol. 28, No. 1, 2014) に記載された。

INN : ripasudil

1.9.2 ブリモニジン酒石酸塩

1.9.2.1 一般的名称 (JAN)

一般的名称は、平成 21 年 2 月 23 日付薬食審査発 0223004 号により通知された。

JAN : (日本名) ブリモニジン酒石酸塩

(英名) Brimonidine Tartrate

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

1.9.2.2 国際一般名称 (INN)

国際一般名称は、r-INN List 32 (WHO Drug Information, Vol. 6, No. 3, 1992) に記載された。

INN : Brimonidine

グラアルファ配合点眼液

第 1 部（モジュール 1）

1.10

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

興和株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」(H10.3.18 医薬審第 268号) に従い表 1.10-1 に示した。

表 1.10-1 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：グラアルファ配合点眼液 有効成分・分量：1 mL 中にリパスジル塩酸塩水和物 4.896 mg（リパスジルとして 4.0 mg）及びブリモニジン酒石酸塩 1.0 mg を含有				
毒性	局所刺激性試験				
	動物種	投与期間	投与経路	投与回数 ^a	主な所見
	ウサギ	1日	点眼	2回/日 又は8回/日	結膜の発赤 ^b
	ウサギ	2週間	点眼	4回/日	結膜の発赤 ^{b,c}
	a: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液（リパスジル0.4%/ブリモニジン酒石酸塩0.1%配合）を投与 b: 瞬目反応の観察及び角膜上皮障害性の観察は異常なし c: 眼球（含. 視神経）及び眼球付属器の病理組織学的検査は異常なし				
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：254/395（64.3%）				
	副作用の種類		例数		
	結膜充血		210		
	アレルギー性結膜炎		35		
	眼瞼炎		34		
	眼刺激		28		
点状角膜炎		14 等			
臨床検査値異常の種類		例数			
尿潜血陽性		1			
会社	興和株式会社 製剤：製造				

グラアルファ配合点眼液

第1部(モジュール1)

1.12

添付資料一覧

興和株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.4.3-1	-	3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション(グリモニジン酒石酸塩、 XXXXXXXXXX)	評価	国内
3.2.S.4.3-2	-	グリモニジン酒石酸塩の確認試験(1)における分析法バリデーション	評価	国内
3.2.S.4.3-3	-	グリモニジン酒石酸塩の確認試験(2)における分析法バリデーション	評価	国内
3.2.S.4.3-4	-	グリモニジン酒石酸塩の純度試験(類縁物質)における分析法バリデーション	評価	国内
3.2.S.4.3-5	-	グリモニジン酒石酸塩の純度試験(XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX)における分析法バリデーション	評価	国内
3.2.S.4.3-6	-	グリモニジン酒石酸塩の純度試験(XXXXXXXXXX)における分析法バリデーション	評価	国内
3.2.S.4.3-7	-	グリモニジン酒石酸塩の定量法における分析法バリデーション	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.1-1	-	3.2.P.1 製剤及び処方 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.2.1-1	-	3.2.P.2.1 製剤成分 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内
	-	3.2.P.2.2 製剤 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内
	-	3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内
	-	3.2.P.2.4 容器及び施栓系 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内
	-	3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内
	-	3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.3.1-1	-	3.2.P.3.1 製造者 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.3.2-1	-	3.2.P.3.2 製造処方 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.3.3-1	-	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.3.4-1	-	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

資料番号	試験番号	表題	評価/参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.3.5-1	-	3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	試験番号	表題	評価/参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.4.1-1	-	3.2.P.4.1 規格及び試験方法(グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内

3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法)

資料番号	試験番号	表題	評価/参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.4.2-1	-	3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)(グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.4.3-1	-	3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（グラアルファ配合点眼液、点眼剤）	評価	国内

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.4.4-1	-	3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性（グラアルファ配合点眼液、点眼剤）	評価	国内

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.4.5-1	-	3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤（グラアルファ配合点眼液、点眼剤）	評価	国内

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.4.6-1	-	3.2.P.4.6 新規添加剤（グラアルファ配合点眼液、点眼剤）	評価	国内

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.5.1-1	-	3.2.P.5.1 規格及び試験方法（グラアルファ配合点眼液、点眼剤）	評価	国内

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.5.2-1	-	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（グラアルファ配合点眼液、点眼剤）	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.5.3-1	-	3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（グラアルファ配合点眼液、点眼剤）	評価	国内
3.2.P.5.3-2	E20[]/6606	K-232点眼液の分析法バリデーション（確認試験及び定量法）	評価	国内
3.2.P.5.3-3	E20[]/6607	K-232点眼液の分析法バリデーション（純度試験（1）類縁物質）	評価	国内
3.2.P.5.3-4	[]	K-232点眼液の無菌試験法バリデーション	評価	国内

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.5.4-1	-	3.2.P.5.4 ロット分析（グラアルファ配合点眼液、点眼剤）	評価	国内

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.5.5-1	-	3.2.P.5.5 不純物の特性（グラアルファ配合点眼液、点眼剤）	評価	国内

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.5.6-1	-	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（グラアルファ配合点眼液、点眼剤）	評価	国内
3.2.P.5.6-2	E20[]/6608	K-232点眼液の分析法バリデーション（[]）	評価	国内
3.2.P.5.6-3	E20[]/6620	K-232点眼液の[]の設定	評価	国内
3.2.P.5.6-4	E20[]/6609	K-232点眼液の分析法バリデーション（[]）	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.6-1	-	3.2.P.6 標準品又は標準物質 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内
3.2.P.6-2	-	プリモニジン酒石酸塩標準物質の確認試験(3) (核磁気共鳴スペクトル)における分析法バリデーション	評価	国内

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.7-1	-	3.2.P.7 容器及び施栓系(グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内
3.2.P.7-2	██████████	点眼剤(K-232)に対する██████████	評価	国内
3.2.P.7-3	██████████	点眼剤(K-232)に対する██████████	評価	国内
3.2.P.7-4	██████████	点眼剤(K-232)から検出された██████████	評価	国内

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.8.1-1	-	3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.8.2-1	-	3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.P.8.3-1	-	3.2.P.8.3 安定性データ (グラアルファ配合点眼液、点眼剤)	評価	国内
3.2.P.8.3-2	██████████	K-232 点眼液の長期保存試験	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.P.8.3-3	■	K-232 点眼液の加速試験	評価	国内
3.2.P.8.3-4	■	K-232 点眼液の苛酷試験	評価	国内
3.2.P.8.3-5	E20■/6613	K-232 点眼液の安定性評価（開封後の安定性）	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.A.1-1	-	3.2.A.1 製造施設及び設備 (グラアルファ配合点眼液、興和株式会社)	評価	国内

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.A.2-1	-	3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 (グラアルファ配合点眼液、点眼剤、興和株式会社)	評価	国内

3.2.A.3 添加剤

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.A.3-1	-	3.2.A.3 添加剤	評価	国内

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
3.2.R-1	-	3.2.R 各極の要求資料	評価	国内

3.3 参考文献

該当なし。

1.12 添付資料一覧

第4部

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
4.2.1.1-1	H20■■/6601	K-232点眼液の薬効評価	評価	国内

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当なし。

4.2.1.3 安全性薬理試験

該当なし。

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

1.12 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

該当なし。

4.2.2.2 吸収

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
4.2.2.2-1	■	Determination of the Concentration in Plasma, Aqueous Humor and Iris-Ciliary Body after Single Ocular Administration of Ripasudil, Brimonidine and K-232 Ophthalmic Solution to Rabbits	評価	国内

4.2.2.3 分布

該当なし。

4.2.2.4 代謝

該当なし。

4.2.2.5 排泄

該当なし。

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

該当なし。

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当なし。

1.12 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験
該当なし。

4.2.3.2 反復投与毒性試験
該当なし。

4.2.3.3 遺伝毒性試験
該当なし。

4.2.3.4 がん原性試験
該当なし。

4.2.3.5 生殖発生毒性試験
該当なし。

1.12 添付資料一覧

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
4.2.3.6-1	G6601	K-232のウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験	評価	国内
4.2.3.6-2	G6602	K-232のウサギにおける眼粘膜累積刺激性試験	評価	国内

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当なし。

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当なし。

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当なし。

4.2.3.7.4 依存性試験

該当なし。

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当なし。

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
4.2.3.7.6-1	E20■/6616	K-232点眼液のDNA反応性 (変異原性) 不純物の評価	評価	国内

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)
4.2.3.7.7-1	T20■/6601	K-232のウサギにおける充血評価試験	参考	国内

1.12 添付資料一覧

4.3 参考文献

資料番号	著名、文献名、発行年、巻（号）、頁	報種類（国内、海外）
4.3-1	日本緑内障学会. 緑内障診療ガイドライン(第5版). 日眼会誌. 2022;126(2):85-177.	—
4.3-2	興和株式会社. グラナテック点眼液0.4% 申請資料概要: 非臨床試験 薬理試験(2014年9月26日承認, 2.6.2.1-8).	—
4.3-3	Burke J, Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. Surv Ophthalmol. 1996;41 Suppl 1:S9-18.	—
4.3-4	Burke J, Kharlamb A, Shan T, et al. Adrenergic and imidazoline receptor-mediated responses to UK-14,304-18 (brimonidine) in rabbits and monkeys. A species difference. Ann NY Acad Sci. 1995;763:78-95.	—
4.3-5	Burke JA, Potter DE. Ocular effects of a relatively selective alpha 2 agonist (UK-14, 304-18) in cats, rabbits and monkeys. Curr Eye Res. 1986;5:665-76.	—
4.3-6	Toris CB, Gleason ML, Camras CB, et al. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. Arch Ophthalmol. 1995;113:1514-7.	—
4.3-7	Kitaoka Y, Kojima K, Munemasa Y, et al. Axonal protection by brimonidine with modulation of p62 expression in TNF-induced optic nerve degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253:1291-6.	—
4.3-8	Semba K, Namekata K, Kimura A, et al. Brimonidine prevents neurodegeneration in a mouse model of normal tension glaucoma. Cell Death Dis. 2014;5:e1341.	—
4.3-9	Yoles E, Wheeler LA, Schwartz M. Alpha2-adrenoreceptor agonists are neuroprotective in a rat model of optic nerve degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:65-73.	—

1.12 添付資料一覧

第5部

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	表題	報種類（国内、海外）	申請電子データ有無
5.2-1	臨床試験一覧表	-	-

1.12 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

該当なし。

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

該当なし。

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

該当なし。

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類 (国内、海外)	申請電子データ有無
5.3.1.4-1	■	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of Ripasudil, its metabolite (M1), and Brimonidine in Human Plasma using LC-MS/MS	評価	国内	無
5.3.1.4-2	■	Stability of Ripasudil, its metabolite (M1), and Brimonidine in Human Plasma using LC-MS/MS	評価	国内	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当なし。

1.12 添付資料一覧

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

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

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）	申請電子データ有無
5.3.3.1-1	K-232-04	K-232臨床薬理試験 健康成人男性を対象とした単施設、無作為化、PROBE法、3 群3期クロスオーバー法 反復投与試験	評価	国内	有

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当なし。

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当なし。

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当なし。

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当なし。

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当なし。

1.12 添付資料一覧

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）	申請電子データ有無
5.3.5.1-1	K-232-01	K-232第III相リパスジル点眼液対照比較試験	評価	国内	有
5.3.5.1-2	K-232-02	K-232第III相ブリモニジン点眼液対照比較試験	評価	国内	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）	申請電子データ有無
5.3.5.2-1	K-232-03	K-232第III相長期投与試験	評価	国内	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当なし。

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当なし。

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当なし。

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

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

該当なし。

資料番号	表題	報種類（国内、海外）	申請電子データ有無
5.3.7-2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	-	-
5.3.7-3	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	-	-
5.3.7-4	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-

5.3.7-5 臨床検査値の変動を適切に示した図

該当なし。

1.12 添付資料一覧

5.4-11	Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z; EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. <i>Ophthalmology</i> . 2007;114(11):1965-72.	-	-
5.4-12	Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Vaz JC, Adamsons I; EGPS Group. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2007;144(2):266-75.	-	-
5.4-13	興和株式会社. グラナテック®点眼液0.4% 添付文書. 2020年4月改訂(第1版).	-	-
5.4-14	Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. <i>Nature</i> . 1997;389:990-4.	-	-
5.4-15	千寿製薬株式会社. アイファガン®点眼液0.1% 医薬品インタビューフォーム. 2020年10月改訂(第7版).	-	-
5.4-16	Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. <i>Ophthalmic Surg</i> . 1995; 26(3):233-6.	-	-
5.4-17	興和株式会社. グラナテック点眼液0.4% 申請資料概要: 第III相ラタノプロスト点眼液併用試験(K-115-06)(2014年9月26日承認, CTD2.7.6.6).	-	-
5.4-18	興和株式会社. グラナテック®点眼液0.4% 医薬品インタビューフォーム. 2020年5月改訂(第11版).	-	-
5.4-19	李真熙, 小溝崇史, 小野喬, 八木彰子, 宮田和典, 本庄恵, 他. 健常者におけるプリモニジンとリパスジルの単回併用点眼による眼圧下降効果, 瞳孔径, 結膜充血の検討. <i>日眼会誌</i> . 2018;122(6):453-9.	-	-
5.4-20	金子恵美, 和田智之, 南川洋子, 井上優. プリモニジン酒石酸塩点眼液(アイファガン®点眼液0.1%)の薬理学的特性および臨床効果. <i>日薬理誌</i> . 2012;140(4):177-82.	-	-
5.4-21	川崎孝一, 上村裕一. 血管作動薬の基礎と臨床. <i>日臨麻会誌</i> . 2003;23(10):297-307.	-	-