

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

炭酸脱水酵素阻害剤／ β 遮断薬配合

緑内障・高眼圧症治療剤

アゾルガ® 配合懸濁性点眼液

AZORGA® Combination Ophthalmic Suspension

剤形	懸濁性点眼液
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1mL 中 ブリンゾラミド 10mg 日局チモロールマレイン酸塩 6.8mg (チモロールとして 5mg)
一般名	和名：ブリンゾラミド (JAN) / チモロールマレイン酸塩 (JAN) 洋名： Brinzolamide (JAN) / Timolol Maleate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年9月20日 薬価基準収載年月日：2013年11月19日 販売開始年月日：2013年11月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/

®：登録商標

本 IF は 2021 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	10
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	11
I-2 製品の治療学的特性	1	(3) 予備容量	11
I-3 製品の製剤学的特性	1	(4) 容器の材質	11
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-11 別途提供される資材類	11
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-12 その他	11
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	12
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-1 効能又は効果	12
I-6 RMPの概要	2	V-2 効能又は効果に関連する注意	12
II. 名称に関する項目	3	V-3 用法及び用量	12
II-1 販売名	3	(1) 用法及び用量の解説	12
(1) 和名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
(2) 洋名	3	V-4 用法及び用量に関連する注意	12
(3) 名称の由来	3	V-5 臨床成績	13
II-2 一般名	3	(1) 臨床データパッケージ	13
(1) 和名 (命名法)	3	(2) 臨床薬理試験	14
(2) 洋名 (命名法)	3	(3) 用量反応探索試験	14
(3) ステム	3	(4) 検証的試験	14
II-3 構造式又は示性式	3	1) 有効性検証試験	14
II-4 分子式及び分子量	3	2) 安全性試験	18
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	3	(5) 患者・病態別試験	19
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(6) 治療的使用	20
III. 有効成分に関する項目	4	1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	20
III-1 物理化学的性質	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	20
(1) 外観・性状	4	(7) その他	20
(2) 溶解性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	21
(3) 吸湿性	5	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	VI-2 薬理作用	22
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 作用部位・作用機序	22
(6) 分配係数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
(7) その他の主な示性値	5	(3) 作用発現時間・持続時間	23
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII. 薬物動態に関する項目	24
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	6	VII-1 血中濃度の推移	24
IV. 製剤に関する項目	7	(1) 治療上有効な血中濃度	24
IV-1 剤形	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	24
(1) 剤形の区別	7	(3) 中毒域	26
(2) 製剤の外観及び性状	7	(4) 食事・併用薬の影響	26
(3) 識別コード	7	VII-2 薬物速度論的パラメータ	26
(4) 製剤の物性	7	(1) 解析方法	26
(5) その他	7	(2) 吸収速度定数	26
IV-2 製剤の組成	7	(3) 消失速度定数	26
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	7	(4) クリアランス	26
(2) 電解質等の濃度	7	(5) 分布容積	26
(3) 熱量	7	(6) その他	26
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	7	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	26
IV-4 力価	7	(1) 解析方法	26
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	8	(2) パラメータ変動要因	26
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	9	VII-4 吸収	26
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	9		
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	10		
IV-9 溶出性	10		
IV-10 容器・包装	10		

VII-5	分布	26	IX-1	薬理試験	43
	(1) 血液-脳関門通過性	26		(1) 薬効薬理試験	43
	(2) 血液-胎盤関門通過性	26		(2) 安全性薬理試験	43
	(3) 乳汁への移行性	27		(3) その他の薬理試験	45
	(4) 髄液への移行性	27	IX-2	毒性試験	45
	(5) その他の組織への移行性	27		(1) 単回投与毒性試験	45
	(6) 血漿蛋白結合率	28		(2) 反復投与毒性試験	45
VII-6	代謝	28		(3) 遺伝毒性試験	46
	(1) 代謝部位及び代謝経路	28		(4) がん原性試験	46
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	29		(5) 生殖発生毒性試験	46
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	29		(6) 局所刺激性試験	47
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	29		(7) その他の特殊毒性	47
VII-7	排泄	30	X.	管理的事項に関する項目	48
VII-8	トランスポーターに関する情報	30	X-1	規制区分	48
VII-9	透析等による除去率	30	X-2	有効期間	48
VII-10	特定の背景を有する患者	30	X-3	包装状態での貯法	48
VII-11	その他	31	X-4	取扱い上の注意	48
VIII.	安全性 (使用上の注意等) に関する項目	32	X-5	患者向け資材	48
VIII-1	警告内容とその理由	32	X-6	同一成分・同効薬	48
VIII-2	禁忌内容とその理由	32	X-7	国際誕生年月日	48
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	32	X-8	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	48
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	32	X-9	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	48
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	33	X-10	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	34	X-11	再審査期間	48
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	34	X-12	投薬期間制限に関する情報	48
	(2) 腎機能障害患者	35	X-13	各種コード	49
	(3) 肝機能障害患者	35	X-14	保険給付上の注意	49
	(4) 生殖能を有する者	35	XI.	文献	50
	(5) 妊婦	36	XI-1	引用文献	50
	(6) 授乳婦	36	XI-2	その他の参考文献	51
	(7) 小児等	36	XII.	参考資料	52
	(8) 高齢者	36	XII-1	主な外国での発売状況	52
VIII-7	相互作用	37	XII-2	海外における臨床支援情報	53
	(1) 併用禁忌とその理由	37	XIII.	備考	55
	(2) 併用注意とその理由	38	XIII-1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	55
VIII-8	副作用	39		(1) 粉砕	55
	(1) 重大な副作用と初期症状	39		(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	55
	(2) その他の副作用	40	XIII-2.	その他の関連資料	55
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	41			
VIII-10	過量投与	41			
VIII-11	適用上の注意	41			
VIII-12	その他の注意	42			
	(1) 臨床使用に基づく情報	42			
	(2) 非臨床試験に基づく情報	42			
IX.	非臨床試験に関する項目	43			

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
AUC _{0-t}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t)	0 時間から投与後時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CA	carbonic anhydrase	炭酸脱水酵素
CAI	carbonic anhydrase inhibitor	炭酸脱水酵素阻害剤
C _{max}	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
EU	European Union	欧州連合
F ₁	First Filial Generation	第一世代出生児
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/MS/MS	Liquid Chromatograph Triple Quadrupole Mass Spectrometer	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
IC ₅₀	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
ITT	Intent to treat	治療企図
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mmHg	Millimeters of mercury	水銀柱ミリメートル
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug	非ステロイド性抗炎症薬
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
RH	Relative humidity	相対湿度
T _{max}	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
UPLC/UV	UltraPerformance LC/ ultraviolet	紫外吸光検出器付超高速液体クロマトグラフィー

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

緑内障は視野欠損を伴う視神経障害を特徴とする眼の機能的構造的疾患であり、現在、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療は眼圧を下降させることであるとされている。

現在までに、緑内障及び高眼圧症の治療剤として、作用機序が異なる多くの眼圧下降剤が本邦で承認されており、通常、薬物治療は単剤で開始され、眼圧下降効果が不十分な場合には併用治療となる。しかし、複数の点眼剤を併用する際には、1剤目の点眼後に5分以上間隔をあけて2剤目を点眼する必要や、1日に複数回の点眼が必要となるなど、利便性の面で患者の負担が大きく、更には多剤併用による点眼アドヒアランスの低下という面からも、複数の薬剤を1製剤に配合した薬剤の開発は、緑内障治療に利益をもたらすと考えられる。

併用治療における薬剤の組み合わせは、個々の患者に応じて薬剤が選択されているが、 β -遮断剤と炭酸脱水酵素（CA）阻害剤の組み合わせは約2~3割を占めており、更にチモロール点眼液に対する布林ゾラミド点眼液の併用効果が報告されている。

日本アルコン社は、患者の利便性や点眼アドヒアランスの面から、 β -遮断剤及びCA阻害剤の配合剤が、緑内障治療の新たな選択肢の1つとして貢献できるものと考え、 β -遮断剤であるチモロールとCA阻害剤である布林ゾラミドの配合剤である布林ゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合懸濁性点眼液の開発を進めた。

海外では、外国人を対象に実施された布林ゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合懸濁性点眼液の臨床試験の結果から、2008年11月にEUで最初に承認された。

本邦においても、日本国内の臨床試験の結果に加えて海外の臨床試験成績から、緑内障及び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ことにより、2012年11月に製造販売承認を申請し、2013年9月に製造販売承認を取得した。

339例の使用成績調査を実施し、2020年12月に再審査報告書が公表されており、薬事法第14条第2項第3号イからハマまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

I-2. 製品の治療学的特性

1. チモロール 0.5%点眼液単剤治療に対する眼圧下降効果の優越性が検証された。

（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

2. 有効成分である布林ゾラミド1%点眼液とチモロール0.5%点眼液の併用療法に対する眼圧下降効果の非劣性が検証された。

（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

3. 長期投与（52週間）において、投与期間を通してベースラインからの眼圧下降効果が認められた。

（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

4. 重大な副作用としては、眼類天疱瘡、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全、心ブロック、うっ血性心不全、心停止、脳虚血、脳血管障害及び全身性エリテマトーデスが発現するおそれがある（いずれも頻度不明）。

（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

I-3. 製品の製剤学的特性

炭酸脱水酵素（CA）阻害剤である布林ゾラミドと β -遮断剤であるチモロールという異なる作用機序を有する2つの薬剤を組み合わせた配合懸濁性点眼液である。

（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

I-5. 承認条件及び流通・
使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限
事項

該当しない

I-6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

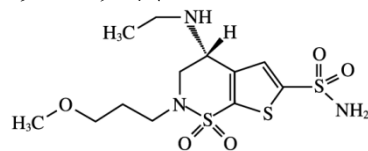
- (1) 和名 アゾルガ®配合懸濁性点眼液
- (2) 洋名 AZORGA® Combination Ophthalmic Suspension
- (3) 名称の由来 特になし

II-2. 一般名

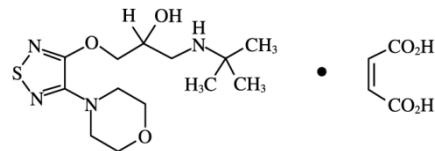
- (1) 和名 (命名法) ブリンゾラミド (JAN) /チモロールマレイン酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Brinzolamide (JAN)、brinzolamide (INN)
/Timolol Maleate (JAN)、timolol (INN)
- (3) ステム 炭酸脱水酵素阻害薬：なし
β-遮断剤 : -olol

II-3. 構造式又は示性式

ブリンゾラミド



チモロールマレイン酸塩



II-4. 分子式及び分子量

ブリンゾラミド
1)分子式：C₁₂H₂₁N₃O₅S₃
2)分子量：383.51

チモロールマレイン酸塩
1)分子式：C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄
2)分子量：432.49

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

ブリンゾラミド
(*R*)-4-(ethylamino)-3,4-dihydro-2-(3-methoxypropyl)-2*H*-thieno[3,2,*e*]-1,2-thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxide (IUPAC)

チモロールマレイン酸塩
(2*S*)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)propan-2-ol monomaleate (IUPAC)

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ブリンゾラミド
記号番号：AL-4862、AL04862、ALØ4862、KYCAI Stade7

チモロールマレイン酸塩
記号番号：AL-1239

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

1) ブリンゾラミド
白色～微黄白色の結晶又は粉末である。

2) チモロールマレイン酸塩
白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) ブリンゾラミド
メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）又は 2-プロパノールには溶けにくかった。1-オクタノール又は水には極めて溶けにくかった。

① ブリンゾラミドの各種溶媒に対する溶解性（室温：25±5℃）

溶媒	1g を溶かすのに要した溶媒量※ (mL)	日本薬局方の表現
メタノール	< 42、< 49 [< 46]	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	110、140 [125]	溶けにくい
2-プロパノール	350、710 [530]	溶けにくい
1-オクタノール	1800、1800 [1800]	極めて溶けにくい
水	2300、2300 [2300]	極めて溶けにくい

※：測定値は 2 回の実測値を、〔 〕内は平均値を示す

また、水酸化ナトリウム又は塩酸水溶液の添加により調整した各種 pH 条件下において、ブリンゾラミドは中性で溶解度が低いが、酸性及びアルカリ性では溶解度が増加した。

② ブリンゾラミドの各種 pH に対する溶解性（室温：25±5℃）

液の pH	1g を溶かすのに要した溶媒量※ (mL)	日本薬局方の表現
3.95	16.0～16.8 [16.3]	やや溶けやすい
4.17	27.9～30.4 [28.8]	やや溶けやすい
5.55	682～761 [711]	溶けにくい
6.25	1581～1763 [1671]	極めて溶けにくい
7.18	2420～2457 [2440]	極めて溶けにくい
7.90	2143～2188 [2162]	極めて溶けにくい
8.73	824～1033 [923]	溶けにくい
9.55	171～192 [182]	溶けにくい

※：実測値は 3 回繰り返して得られた最小値～最大値を示し、〔 〕内は平均値を示す

2) チモロールマレイン酸塩
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。

(3) 吸湿性

1) ブリンゾラミド

40℃、相対湿度 75%、開封ガラス容器中で 4 週間保存の条件下で、乾燥減量は 0.02% であり、吸湿性は認められなかった。

2) チモロールマレイン酸塩

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点

1) ブリンゾラミド

融点：約 131℃ (129.5~132.5℃)

2) チモロールマレイン酸塩

融点：約 197℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

1) ブリンゾラミド

pKa1 : 5.9、pKa2 : 8.5

(pKa1 は第二級アミノ基、pKa2 はスルホンアミド基の解離に対応する)

2) チモロールマレイン酸塩

該当資料なし

(6) 分配係数

1) ブリンゾラミド

オクタノール/リン酸緩衝液の分配係数 (室温 : 25±5℃)

溶媒系	pH	分配係数
オクタノール/リン酸緩衝液	5.0	0.65
	7.4	6.56

2) チモロールマレイン酸塩^{1,2)}

① n-オクタノール/リン酸緩衝液の分配係数¹⁾

溶媒系	pH	温度 (°C)	分配係数
n-オクタノール/リン酸緩衝液	7.0	20	0.28
	7.0	37	0.51
	7.4	37	1.16

② 有機溶媒/リン酸緩衝液の分配係数²⁾

溶媒系	pH	分配係数
ヘプタン/リン酸緩衝液	7.0	0.001
クロロホルム/リン酸緩衝液	7.0	1.5
酢酸エチル/リン酸緩衝液	7.0	0.19

(7) その他の主な示性値

1) ブリンゾラミド

① pH : 約 7.5 (飽和水溶液 0.4mg/mL)

② 旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 10 \sim + 13^\circ$: $+ 10 \sim + 13^\circ$ (乾燥物に換算したもの 0.1g、クエン酸緩衝液、10mL、100mm)

2) チモロールマレイン酸塩

① pH : 3.8~4.3 (1.0g を水 20mL に溶かした液)

② 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $- 5.7 \sim - 6.2^\circ$ (乾燥後、1.25g、1mol/L 塩酸試液、25mL、100mm)

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

1) ブリンゾラミド

ブリンゾラミドの安定性試験結果

	温度	湿度	光	容器	保存期間	結果	
苛酷試験 ²⁾	温度	65°C	<10% RH ^a	暗所	密封褐色ビン	4週間	規格内
	温度	50°C	<15% RH ^a	暗所	金属製の蓋つきボール紙製筒中に入れた二重ポリエチレン製袋	3カ月	規格内
	湿度	40°C	75% RH	暗所	開封褐色ビン	4週間	規格内
	光	25°C	10~40% RH ^b	7500~10800ルクス	密封無色透明ガラスビン	4週間	規格内
長期保存試験 ³⁾	25°C	60% RH	暗所	金属製の蓋つきボール紙製筒中に入れた二重ポリエチレン製袋	36カ月	規格内	
長期保存試験	25±2°C	60±5% RH	遮光	二重ポリエチレン製袋、遮光	60カ月	規格内	
加速試験 ³⁾	40°C	75% RH	暗所	金属製の蓋つきボール紙製筒中に入れた二重ポリエチレン製袋	6カ月	規格内	

a : 50°Cにおける推定湿度

b : 推定湿度幅

2) チモロールマレイン酸塩

局方収載品であるため、記載省略

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

1) 確認試験法

① ブリンゾラミド

i) 赤外吸収スペクトル測定法

判定：参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

ii) キラル高速液体クロマトグラフィー

判定：試料溶液から得た主ピークの保持時間は標準溶液から得たブリンゾラミドのピークの保持時間と等しい。

② チモロールマレイン酸塩

日本薬局方のチモロールマレイン酸塩の確認試験に準ずる。

2) 定量法

① ブリンゾラミド

高速液体クロマトグラフィー

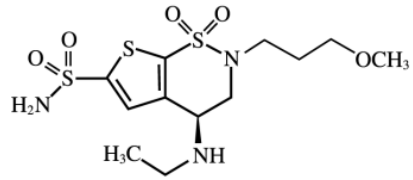
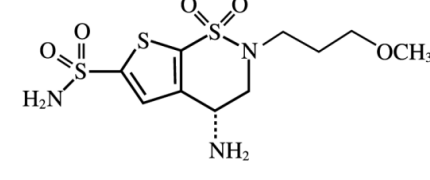
② チモロールマレイン酸塩

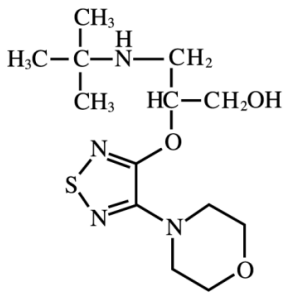
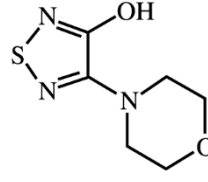
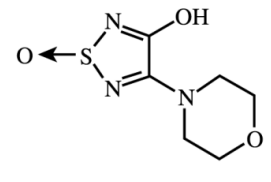
日本薬局方のチモロールマレイン酸塩の確認試験に準ずる。

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形	
(1) 剤形の区別	点眼剤
(2) 製剤の外観及び性状	白色～微黄白色の無菌懸濁性点眼液
(3) 識別コード	該当しない
(4) 製剤の物性	1)pH：6.7～7.7 2)浸透圧比：0.9～1.2（0.9%生理食塩液に対する比） 3)粘度：20～150mPa·s 4)比重：1.0178g/mL 5)分散性：振り混ぜる時、15秒以内に再懸濁する
(5) その他	該当しない
IV-2. 製剤の組成	
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	有効成分：1mL中にブリンゾラミド 10mg 及び日局チモロールマレイン酸塩 6.8mg（チモロールとして 5mg）を含有する。 添加剤：ベンザルコニウム塩化物液、カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、エデト酸ナトリウム水和物、D-マンニトール、塩化ナトリウム、pH調節剤 2成分
(2) 電解質等の濃度	該当しない
(3) 熱量	該当しない
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	該当しない
IV-4. カ価	該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

ブリンゾラミド由来：	
<p><i>s</i>-異性体</p>  <p>ブリンゾラミド分解生成物 (不純物)</p>	<p>デスエチル体</p>  <p>ブリンゾラミド分解生成物 (代謝物)</p>

チモロールマレイン酸塩由来：		
<p>イソチモロール</p>  <p>チモロール分解生成物</p>	<p>HMT (3-ヒドロキシ-4-モルホリノ-1,2,5-チアジアゾール)</p>  <p>チモロール分解生成物</p>	<p>HMTO (3-ヒドロキシ-4-モルホリノ-1,2,5-チアジアゾール 1-オキシド)</p>  <p>チモロール分解生成物</p>

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における製剤の安定性

試験名	保存条件 (温度/湿度/光)	保存形態	期間 (週)	結果
苛酷試験	25±2℃/40±5% RH/可視光120万ルクス時及び紫外線 200W・時/m ² 以上	透明点眼用容器 (紙箱なし)、 横倒し	0、6	チモロール 類縁物質及び 総類縁物質が 増加
		透明点眼用容器 (紙箱あり)、 横倒し	0、6	規格内
	凍結解凍※	-20℃ (湿度成り行き)、 30℃ (60±5%RH) サイクル/ 暗所	透明点眼用容器、 横倒し	0、1
長期保存試験	25±2℃/40±5% RH/暗所	透明点眼用容器、 横倒し	0、13、 26、39、 52	規格内
加速試験	40±2℃/25%RH以下 (20±5%RH) / 暗所	透明点眼用容器、 横倒し	0、13、26	規格内

測定項目：含量、確認試験、類縁物質、ベンザルコニウム塩化物含量、色、均一性、浸透圧比、粘度、pH、不溶性微粒子、粒子径、再懸濁性、無菌

※：-20又は30℃で各々28時間保存を1サイクルとして3回繰り返し、最終サイクルが終了した時点で測定した

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

配合変化

製品名	配合直後			配合1時間後			
	色	均一性	pH	色	均一性	pH	
緑内障	トラバタンズ点眼液0.004%	白	変化なし	5.71	白	変化なし	5.68
	デュオトラバ配合点眼液	白	変化なし	6.21	白	変化なし	6.17
	キサラタン点眼液0.005%	白	変化なし	6.78	白	変化なし	6.73
	ザラカム配合点眼液	白	変化なし	6.34	白	変化なし	6.27
	ルミガン点眼液0.03%	白	変化なし	6.96	白	変化なし	6.91
	タブロス点眼液0.0015%	白	変化なし	6.81	白	変化なし	6.77
	レスキュラ点眼液0.12%	白	変化なし	7.17	白	変化なし	7.15
NSAIDs	プロナック点眼液0.1%	淡黄	変化なし	6.44	淡黄	変化なし ※1	6.43
	ネバナック懸濁性点眼液0.1%	淡黄	変化なし	7.21	淡黄	変化なし	7.14
	ジクロード点眼液0.1%	白	変化なし	5.73	白	変化なし	5.70
	ニフラン点眼液0.1%	白	変化なし	5.96	白	変化なし	5.96
ステロイド	フルメトロン点眼液0.02%	白	変化なし	7.03	白	変化なし	6.97
	リンデロン点眼液0.01%	白	変化なし	7.42	白	変化なし	7.42
	点眼・点鼻用リンデロンA液	白	変化あり	7.01	白	変化あり	6.98
	オドメール点眼液0.1%	白	変化なし	6.88	白	変化なし	6.83
抗菌剤	ベガモックス点眼液0.5%	淡黄	変化なし	6.09	淡黄	変化なし	6.11
	クラビット点眼液0.5%	淡黄	変化なし	6.75	淡黄	変化なし	6.77
	クラビット点眼液1.5%	淡黄	変化なし	6.97	淡黄	変化なし	6.99
	ガチフロ点眼液0.3%	白	変化なし	6.66	白	変化なし	6.66
	タリビッド点眼液0.3%	白	変化なし	6.79	白	変化なし	6.77
抗アレルギー剤	パタノール点眼液0.1%	白	変化なし	7.02	白	変化なし	7.00
	インターール点眼液2%	白	変化なし	7.01	白	変化なし ※1	6.97
	リボスチン点眼液0.025%	白	変化なし	6.92	白	変化なし	6.90
	リザベン点眼液0.5%	オフホワイト	変化なし	5.80	オフホワイト	変化なし	5.82
	ザジテン点眼液0.05%	白	変化なし	7.24	白	変化なし	7.21
その他	ジクアス点眼液3%	白	変化なし	6.96	白	変化なし	6.96
	ヒアレイン点眼液0.1%	白	変化なし	6.89	白	変化なし	6.85
	ヒアレイン点眼液0.3%	白	変化なし	6.90	白	変化なし	6.86
	ティアバランス点眼液0.1%	白	変化なし	5.86	白	変化なし	5.84

※1：わずかな沈殿物があるが、5秒未満の振とうにより容易に再懸濁される

注：現時点では販売名及び製剤の処方に変更されている製品もある

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装 5mL × 10 本

(3) 予備容量 該当しない

(4) 容器の材質
キャップ：ポリプロピレン
ボトル：ポリエチレン
プラグ：ポリエチレン

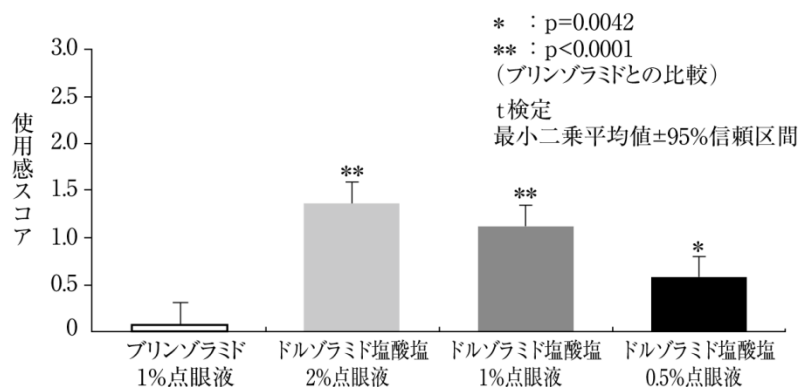
IV-11. 別途提供される資材類 特になし

IV-12. その他

1) プリンゾラミド：眼局所の刺激性に関する検討⁴⁾

日本人健康人 40 例を対象に、プリンゾラミド 1% 点眼液の 1 回 1 滴点眼による点眼時の使用感（灼熱感と刺激感）を国内外で承認されているドルゾラミド塩酸塩点眼液（0.5%、1%、2%）と比較した。被験者を 1 群 10 例の 4 群に分け、4 種類の被験薬を単盲検クロスオーバー法にて点眼させ、点眼時の使用感を 5 段階のスコア^{*}で評価した。その結果、点眼時の使用感スコアはプリンゾラミド 1% 点眼液で 0.075、ドルゾラミド塩酸塩点眼液は 0.5% 群で 0.575、1% 群で 1.100、2% 群で 1.350 であった。

使用感スコアの比較



※：点眼時の使用感の程度を、被験者の印象により下記を目安に 0～4 の使用感スコアを用いて、評価した。

使用感スコア

- 0：刺激がない
- 1：わずか～軽度の刺激がある
- 2：中程度の刺激がある
- 3：重度の刺激がある
- 4：極度の刺激がある

2) 保存効力：日局参考情報保存効力試験法に従った微生物接種試験により確認された。

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

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

(解説)

炭酸脱水酵素阻害剤であるブリンゾラミド 1%と β -遮断剤であるチモロール 0.5%を有効成分として含有する配合剤であるブリンゾラミド 1%/チモロール 0.5%配合懸濁性点眼液は、 β -遮断剤（チモロール 0.5%点眼液）で効果不十分な緑内障又は高眼圧症患者を対象に国内で実施した臨床試験（チモロール 0.5%点眼液に対する優越性試験、ブリンゾラミド 1%点眼液及びチモロール 0.5%点眼液の併用療法に対する非劣性試験）、並びに複数の緑内障治療薬で治療されていた又は単一の緑内障治療薬で効果不十分な患者を対象にした長期投与試験において、有効性及び安全性が確認された。また、類薬であるドルゾラミド 1%/チモロール 0.5%配合点眼液の国内臨床使用実態などを考慮し、ドルゾラミド 1%/チモロール 0.5%配合点眼液の適応を参考に、同様の患者（他の緑内障治療薬で効果不十分な緑内障、高眼圧症患者）を対象とすることが妥当と考え、設定した。

V-2. 効能又は効果に関連する注意

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

(解説)

緑内障診療ガイドラインにおいて、緑内障の薬物治療では原則として単剤から開始し、単剤で効果が不十分な場合に併用療法を行うことが望ましいとされている。本剤は、ブリンゾラミドとチモロールマレイン酸塩の配合点眼液であることから「効能又は効果に関連する注意」を設定した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

1回1滴、1日2回点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の配合成分であるブリンゾラミド 1%及びチモロール 0.5%の国内における承認用量（濃度）及び国内臨床使用実態に加え、海外で実施されたブリンゾラミド 1%/チモロール 0.5%配合懸濁性点眼液の臨床試験の結果から、本剤の用法・用量をブリンゾラミド 1%、チモロール 0.5%、1回1滴、1日2回点眼と設定して、国内の検証試験において用法・用量の妥当性を確認した。その結果、本剤の至適用量は「ブリンゾラミド 1%及びチモロール 0.5%」であり、用法は「1回1滴、1日2回点眼する」が妥当であると判断し、設定した。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	試験の種類	対象患者	投与群・投与方法・投与期間
評価資料			
第Ⅲ相優越性試験 (日本)	二重遮蔽 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者 301例	BRI/TIM ^{※1} 、TIM ^{※2} 両眼に1回1滴1日2回(9、21時)点眼、8週間
第Ⅲ相非劣性試験 (日本)	二重遮蔽 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者 318例	BRI/TIM ^{※1} 、BRI+TIM ^{※3} 両眼に1回1滴1日2回(9、21時)点眼、8週間
第Ⅲ相長期投与試験 (日本)	オープンラベル 長期投与 (52週間)	緑内障・ 高眼圧症患者 125例	BRI/TIM 両眼に1回1滴1日2回(9、21時)点眼、52週間
参考資料			
第Ⅰ相試験 (米国)	二重遮蔽	健康被検者 87例	BRI/TIM ^{※4} 、BRI ^{※5} 、TIM ^{※6} 両眼に1回1滴1日2回(8、20時)点眼、107日間
第Ⅱ相試験 (米国)	二重遮蔽 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者 66例	BRI/TIM ^{※7} 、TIM ^{※8} 両眼に1回1滴1日2回(8、20時)点眼、2週間
第Ⅲ相試験 (米国)	二重遮蔽 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者 523例	BRI/TIM、BRI、TIM 両眼に1回1滴1日2回(8、20時)点眼、6ヵ月
第Ⅲ相試験 (米国、EU 他)	二重遮蔽 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者 437例	BRI/TIM、DOR/TIM 両眼に1回1滴1日2回(8、20時)点眼、12ヵ月
第Ⅱ相試験 (米国)	二重遮蔽 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者 95例	BRI/TIM、DOR/TIM 両眼に1回1滴1日2回(8、20時)点眼、1週間
第Ⅲ相試験 (米国)	二重遮蔽 クロスオーバー 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者 129例	BRI/TIM、DOR/TIM 1回1滴、単回点眼 ^{※9} 、 各試験薬、2回

BRI：プリンゾラミド 1%点眼液、BRI / TIM：プリンゾラミド 1%/チモロール 0.5%配合点眼液、BRI+TIM：プリンゾラミド 1%点眼液とチモロール 0.5%点眼液の併用療法、DOR / TIM：ドルゾラミド 2%/チモロール 0.5%配合点眼液、TIM：チモロール 0.5%点眼液

※1：観察期用 TIM を 4 週間以上点眼後に、BRI / TIM を 8 週間点眼

※2：観察期用 TIM を 4 週間以上点眼後に、治療期用の TIM を 8 週間点眼

※3：観察期用 TIM を 4 週間以上点眼後に、BRI+TIM (併用療法) を 8 週間点眼

※4：プリンゾラミド 1mg カプセルを 1 日 2 回 (8、20 時) 14 日間服用後に、BRI / TIM を 93 日間点眼

※5：プリンゾラミド 1mg カプセルを 1 日 2 回 (8、20 時) 14 日間服用後に、BRI を 93 日間点眼

※6：プラセボカプセルを 1 日 2 回 (8、20 時) 14 日間服用後に、TIM を 93 日間点眼

- ※7：観察期用 TIM を3週間以上点眼後に、BRI / TIM を2週間点眼
- ※8：観察期用 TIM を3週間以上点眼後に、治療期用の TIM を2週間点眼
- ※9：スクリーニング時、片眼に BRI/TIM、対側眼に DOR/TIM を単回点眼。スクリーニング以降、各試験薬を1回（両眼・単回点眼）ずつ投与

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内で実施された臨床試験（国内第Ⅲ相優越性試験）⁵⁾

目的：緑内障又は高眼圧症患者を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態について、チモロール 0.5%点眼液を対照として検討すること

試験デザイン	無作為化、二重遮蔽、並行群間比較、実薬対照試験
対 象	チモロール 0.5%点眼液投与下で効果不十分（眼圧 18mmHg 以上）な緑内障（原発開放隅角緑内障、落屑緑内障）又は高眼圧症患者 301 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上の男女 ・ 観察期用治療薬（チモロール 0.5%点眼液）を 4 週間単独で点眼可能 ・ 観察期終了時（ベースライン検査）の 9 及び 11 時の眼圧値（少なくとも片眼：同一眼）がともに 18mmHg 以上 36mmHg 以下、かつ両眼の眼圧が 36mmHg 以下 ・ コンタクトレンズ装用者の場合は、コンタクトレンズを外してから点眼を行い、再装用は点眼後 15 分以上経過してから行うことが可能
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ いずれかの眼に慢性又は再発性の重度の眼炎症性疾患（強膜炎、ぶどう膜炎、角膜ヘルペス）、临床上問題のある又は進行性の網膜疾患（網膜変性、糖尿病網膜症又は網膜剥離など）、スルホンアミド系薬剤投与を妨げる重度の眼疾患の既往又は合併 ・ いずれかの眼にスクリーニング検査前に眼外傷の既往（6 ヶ月以内）、内眼手術（6 ヶ月以内）又は眼科的レーザー手術（3 ヶ月以内）の施行 ・ いずれかの眼に眼感染症又は眼内炎の合併 ・ いずれかの眼の最高矯正視力（小数視力）が 0.2 以下、隅角グレードが 2 未満
試験方法	<p>観察期として、チモロール 0.5%点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 及び 21 時）、4 週間以上点眼した後、治療期として、各プラセボを点眼後 5 分以上あげた後、各実薬を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 及び 21 時）、8 週間点眼した。全症例 1 日 2 回（9 及び 11 時）眼圧を測定し、一部の症例では 1 日 3 回（9、11 及び 16 時）眼圧を測定した*。</p> <p>※：対照薬（チモロール単剤）の効果が最も発揮される時点（ピーク）である点眼 2 時間後（11 時）に加えて、効果のトラフ時点である点眼 12 時間後（9 時）を観察時刻として設定し、更に同意を得た一部の症例において点眼 7 時間後（16 時）の眼圧も評価することにより、1 日を通した眼圧下降作用を検討した。</p>
主要評価項目	有効性：8 週 11 時（点眼 2 時間後）のベースラインからの眼圧変化値
副次評価項目	<p>有効性：ベースラインからの眼圧変化値（9、11 及び 16 時〔16 時の眼圧測定は一部の症例で実施〕）</p> <p>安全性：有害事象及び各検査所見</p> <p>薬物動態：チモロール血漿中濃度〔薬物動態採血は一部の症例で実施〕</p>

結 果

<主要評価項目>

8週11時（点眼2時間後）の本剤群の眼圧変化値は対照薬群よりも有意に大きく（最小二乗平均の群間差：-1.7mmHg、 $p < 0.0001$ 、対応のないt検定）、本剤のチモロール0.5%点眼液に対する眼圧下降効果の優越性が検証された（ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析）

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

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

a) 平均値±SD

b) ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析

<副次評価項目>

ベースラインからの眼圧変化値（9, 11及び16時）（mmHg）（ITT）

		Baseline Exam			Week 4			Week 8		
		9:00	11:00	16:00	9:00	11:00	16:00	9:00	11:00	16:00
BRI/TIM	Mean	20.8	20.7	19.5	-2.4	-3.0	-2.9	-2.6	-3.2	-3.0
	Std	2.6	2.5	2.3	2.3	2.4	2.5	2.3	2.7	2.4
	N	150	150	87	150	148	87	150	148	87
	Median	20.0	20.0	19.0	-2.0	-3.0	-3.0	-2.0	-3.0	-3.0
	Min	18	18	15	-15	-11	-9	-10	-11	-9
	Max	32	32	27	3	4	3	3	4	2
TIM	Mean	20.8	20.7	19.2	-1.4	-1.5	-1.5	-1.4	-1.4	-1.1
	Std	2.5	2.7	2.3	2.1	2.4	2.3	2.4	2.5	2.1
	N	151	151	90	149	148	89	149	149	89
	Median	20.0	20.0	19.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
	Min	18	18	15	-6	-12	-9	-12	-10	-6
	Max	32	34	28	5	4	5	4	5	5

※BRI/TIM：プリンゾラミド 1%/チモロール 0.5%配合点眼液、TIM：チモロール 0.5%点眼液

<副作用>

安全性解析対象301例のうち、治療薬との関連性を否定できない有害事象は本剤群では8.7%（13/150例）に発現し、主に眼刺激4.7%（7/150例）、霧視1.3%（2/150例）、結膜充血1.3%（2/150例）などの眼障害が認められた。一方、対照薬群では3.3%（5/151例）に発現し、主に結膜充血1.3%（2/151例）、点状角膜炎1.3%（2/151例）などの眼障害が認められた。

②国内で実施された臨床試験（国内第Ⅲ相非劣性試験）⁶⁾

目的：緑内障又は高眼圧症患者を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態について、プリンゾラミド1%点眼液とチモロール0.5%点眼液併用療法を対照として検討すること

試験デザイン	無作為化、二重遮蔽、並行群間比較、実薬対照試験
対 象	チモロール0.5%点眼液投与下で効果不十分（眼圧18mmHg以上）な緑内障（原発開放隅角緑内障、落屑緑内障、色素緑内障）又は高眼圧症患者318例（PP解析対象集団：309例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上の男女 ・観察期用治験薬（チモロール0.5%点眼液）を4週間単独で点眼可能 ・観察期終了時（ベースライン検査）の9及び11時の眼圧値（少なくとも片眼：同一眼）がともに18mmHg以上36mmHg以下、かつ両眼の眼圧が36mmHg以下 ・コンタクトレンズ装用者の場合は、コンタクトレンズを外してから点眼を行い、再装用は点眼後15分以上経過してから行うことが可能
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・いずれかの眼に慢性又は再発性の重度の眼炎症性疾患（強膜炎、ぶどう膜炎、角膜ヘルペス）、臨床上問題のある又は進行性の網膜疾患（網膜変性、糖尿病網膜症又は網膜剥離など）、スルホンアミド系薬剤投与を妨げる重度の眼疾患の既往又は合併 ・いずれかの眼にスクリーニング検査前に眼外傷の既往（6ヵ月以内）、内眼手術（6ヵ月以内）又は眼科的レーザー手術（3ヵ月以内）の施行 ・いずれかの眼に眼感染症又は眼内炎の合併 ・いずれかの眼の最高矯正視力（小数視力）が0.2以下、隅角グレードが2未満
試験方法	<p>観察期として、チモロール0.5%点眼液を両眼に1回1滴、1日2回（9及び21時）、4週間以上点眼した後、治療期として、プラセボ又はチモロール0.5%点眼液を点眼後5分以上あけた後、本剤又はプリンゾラミド1%点眼液を両眼に1回1滴、1日2回（9及び21時）、8週間点眼した。全症例1日2回（9及び11時）眼圧を測定し、一部の症例では1日3回（9、11及び16時）眼圧を測定した*。</p> <p>*：対照薬（プリンゾラミド単剤及びチモロール単剤）の効果が最も発揮される時点（ピーク）である点眼2時間後（11時）に加えて、効果のトラフ時点である点眼12時間後（9時）を観察時刻として設定し、更に同意を得た一部の症例において点眼7時間後（16時）の眼圧も評価することにより、1日を通した眼圧下降作用を検討した。</p>
主要評価項目	有効性：8週11時（点眼2時間後）のベースラインからの眼圧変化値
副次評価項目	<p>有効性：ベースラインからの眼圧変化値（9、11及び16時〔16時の眼圧測定は一部の症例で実施〕）</p> <p>安全性：有害事象及び各検査所見</p>

<主要評価項目>

8週11時（点眼2時間後）における眼圧変化値の投与群間差（本剤群－対照薬群）の97.5%片側信頼区間の上限は0.4mmHgで、非劣性の限界値である+1.1mmHgを下回り、本剤の併用療法に対する眼圧下降効果の非劣性が検証された（ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析）

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

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

a) 平均値±SD

b) ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析

<副次評価項目>

ベースラインからの眼圧変化値（9、11及び16時）群間比較（mmHg、PP）

	Baseline			Week 4			Week 8		
	9:00	11:00	16:00	9:00	11:00	16:00	9:00	11:00	16:00
BRI/TIM									
Mean	21.3	21.2	19.8	-2.7	-3.1	-3.1	-3.1	-3.4	-3.3
N	69	69	69	68	68	68	67	67	66
BRI+TIM									
Mean	20.9	20.8	20.3	-2.5	-2.9	-3.0	-2.7	-3.1	-3.1
N	70	70	70	69	69	67	67	67	65
Difference	0.4	0.4	-0.5	-0.2	-0.2	-0.1	-0.5	-0.3	-0.2
SE	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
P-value	0.4180	0.4199	0.3272	0.6692	0.6598	0.7785	0.2743	0.5398	0.6921
Upper 95% CI	1.4	1.4	0.5	0.7	0.7	0.7	0.4	0.6	0.7
Lower 95% CI	-0.6	-0.6	-1.5	-1.1	-1.1	-1.0	-1.4	-1.1	-1.1

BRI+TIM：ブリンゾラミド 1%点眼液とチモロール 0.5%点眼液の併用療法

CI：信頼区間

数値はベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析による最小二乗平均と95%信頼区間。検定は対応のないt検定（時点ごとの検定）による。ベースライン眼圧値の比較はベースライン解析のためのモデルにて行った。

<副作用>

安全性解析対象318例のうち、治療薬との関連性を否定できない有害事象は本剤群では3.2%（5/157例）に発現し、主に点状角膜炎、眼刺激、霧視及び眼そう痒症それぞれ0.6%（1/157例）などの眼障害が認められた。一方、対照薬群では12.4%（20/161例）に発現し、主に霧視3.1%（5/161例）、眼刺激2.5%（4/161例）、点状角膜炎及び眼充血それぞれ1.2%（2/161例）などの眼障害が認められた。

結果

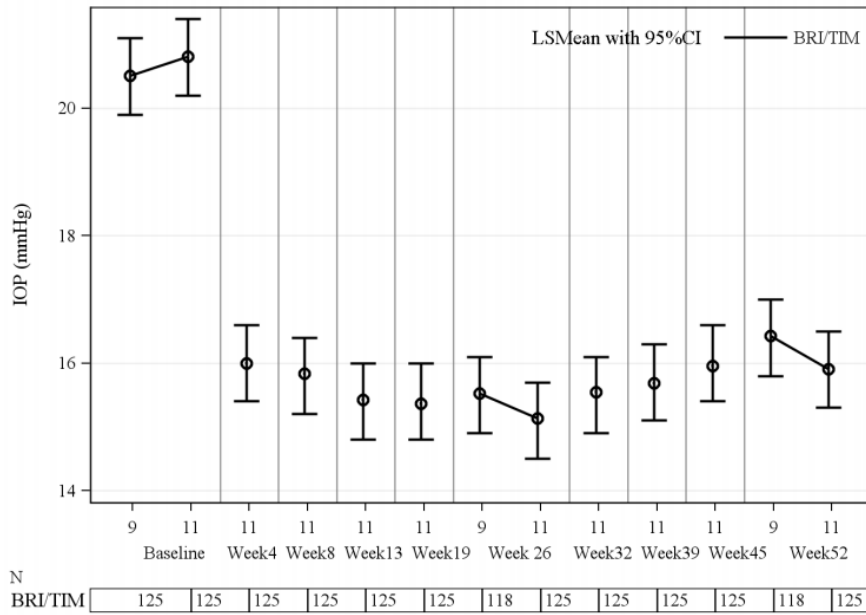
2) 安全性試験

国内で実施された臨床試験（国内第Ⅲ相長期投与試験）⁷⁾

目的：緑内障又は高眼圧症患者を対象に、本剤の長期投与における安全性、有効性及び薬物動態について検討すること

試験デザイン	オープンラベル試験
対 象	他の緑内障治療薬単剤投与下で効果不十分*な緑内障（原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、落屑緑内障）又は高眼圧症患者125例 ※：既存の薬剤単剤で効果不十分又は既に複数の薬剤で治療中
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上の男女 ・スクリーニング検査時、複数の眼圧下降薬（配合剤を含む）により治療されている ・スクリーニング検査時、単一の眼圧下降薬により治療されており、①原発開放隅角緑内障、落屑緑内障又は高眼圧症ではスクリーニング検査日（9又は11時）の眼圧値（少なくとも片眼）が18mmHg以上、②正常眼圧緑内障ではスクリーニング検査日（9又は11時）からベースライン検査日（9又は11時）の眼圧上昇（少なくとも片眼）が30%未満 ・ベースライン検査日（9及び11時）の眼圧値が両眼ともに15mmHg以上36mmHg以下 アゾルガ®→本剤群 プリンゾラミド1%点眼液+チモロール0.5%点眼液併用療法→併用療法群 ・コンタクトレンズ装用者の場合は、コンタクトレンズを外してから点眼を行い、再装用は点眼後15分以上経過してから行うことが可能
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・いずれかの眼に慢性又は再発性の重度の眼炎症性疾患（強膜炎、ぶどう膜炎、角膜ヘルペス）、临床上問題のある又は進行性の網膜疾患（網膜変性、糖尿病網膜症又は網膜剥離など）、スルホンアミド系薬剤投与を妨げる重度の眼疾患の既往又は合併 ・いずれかの眼にスクリーニング検査前に眼外傷の既往（6ヵ月以内）、内眼手術（6ヵ月以内）又は眼科的レーザー手術（3ヵ月以内）の施行 ・いずれかの眼に眼感染症又は眼内炎の合併 ・いずれかの眼の最高矯正視力（小数視力）が0.2以下、隅角グレードが2未満
試験方法	前治療薬休薬後、両眼に1回1滴、1日2回（9及び21時）、52週間点眼した。
主要評価項目	有効性：各観察時点（4、8、13、19、26、32、39、45及び52週）のベースラインからの眼圧変化値
副次評価項目	安全性：有害事象及び各検査所見 薬物動態：プリンゾラミド及びN-デスエチルプリンゾラミドの全血中濃度及び赤血球中濃度〔薬物動態採血は一部の症例で実施〕
結 果	<p><主要評価項目></p> <p>4～52週の各観察時点における眼圧変化値は-5.7～-4.1mmHgであり、52週間を通してベースラインからの眼圧下降効果を示した（$p < 0.0001$、対応のあるt検定）（反復測定分散分析）。</p>

眼圧値の推移



<副作用>

安全性解析対象125例のうち、治療薬との関連性を否定できない有害事象は22.4% (28/125例) に発現し、主に点状角膜炎9.6% (12/125例)、眼刺激5.6% (7/125例)、角膜炎3.2% (4/125例) などの眼障害及び味覚異常3.2% (4/125例) などが認められた。

(5) 患者・病態別試験

国内で実施された第Ⅲ相臨床試験において、本剤を両眼に1回1滴、1日2回点眼した430例について、年齢(65歳未満又は65歳以上)又は診断名(原発開放隅角緑内障、落屑緑内障、色素緑内障、正常眼圧緑内障又は高眼圧症)による結果の違いを検討したところ、眼圧下降効果に異なる傾向は認めなかった⁵⁻⁷⁾。

また、国内で実施された第Ⅲ相長期投与試験において、本剤を両眼に1回1滴、1日2回点眼した125例について、前治療薬別にスクリーニング(前治療薬使用下)からの眼圧変化値を検討したところ、主な前治療薬群であるプロスタグランジン(PG)関連薬単剤使用例(42例)、β-遮断剤単剤使用例(22例)及びPG関連薬とβ-遮断剤併用例(34例)において、スクリーニングからの眼圧変化値はそれぞれ-2.2~-1.4mmHg、-3.9~-3.0mmHg及び-2.0~-1.0mmHgであった⁷⁾。

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

長期使用に関する特定使用成績調査

調査目的	日常診療下における、緑内障・高眼圧症患者に対する本剤長期使用時の安全性及び有効性の情報を収集し検討する
調査デザイン	中央登録方式、比較対照群を設定しない、多施設共同の観察研究（特定使用成績調査）として実施
対象患者	緑内障・高眼圧症患者（他の緑内障治療薬が効果不十分な場合）
症例数	調査収集症例数：340例（目標症例数 300例）
調査期間等	調査期間：2014年9月1日～2019年5月30日 観察期間：本剤投与開始後24ヵ月間
主な評価項目	安全性：副作用の発現状況 有効性：眼圧の推移（変化量）
主な調査結果	340例の調査票が収集され、安全性解析対象症例は339例、有効性解析対象症例は311例であった。 【安全性】 • 副作用の発現割合は7.96%（27例）であった。発現した副作用は眼刺激が1.77%（6例）、霧視が1.47%（5例）、眼瞼炎及び眼充血が1.18%（4例）、結膜炎、味覚異常、及び点状角膜炎が各0.59%（2例）、第3脳神経麻痺、頭蓋内動脈瘤、眼の異常感、角膜混濁、眼脂、眼部腫脹、角膜炎、角膜症、視力障害、角膜後面沈着物、及び喘息が各0.29%（1例）であった。 • 重点調査項目（眼局所の副作用、呼吸・循環器系等の全身性の副作用）の副作用発現割合は5.31%（18例）であった。眼局所の副作用の発現割合が4.72%（16例）、呼吸・循環器系等の全身性の副作用発現割合が0.88%（3例）であった。定義別では、角膜関連疾患及び眼刺激が各1.77%（6例）、霧視が1.47%（5例）、味覚異常が0.59%（2例）であった。 【有効性】 • 本剤投与開始時の眼圧値（平均値）は19.1mmHg、本剤投与開始時から最終評価時の眼圧変化量（平均値）は-4.0mmHgであった。本剤投与1ヵ月後から24ヵ月後までの各評価時期の眼圧変化量（平均値）は-4.1mmHg～-3.1mmHgの範囲であり、すべての評価時期で眼圧下降を維持した。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある
化合物又は化合物群

炭酸脱水酵素阻害剤（アセタゾラミド、ドルゾラミド等）

β -受容体遮断剤（カルテオロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩等）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1)作用部位

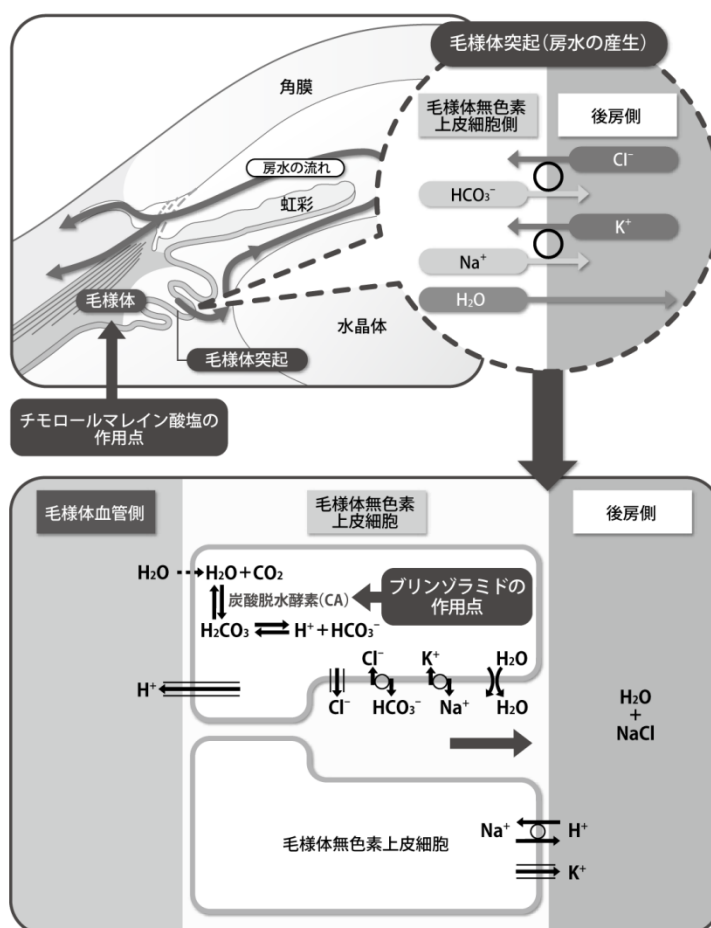
ブリンゾラミド：眼毛様体

チモロールマレイン酸塩：毛様体の無色素上皮細胞上の β -受容体

2)作用機序⁸⁻¹²⁾

①ブリンゾラミド：炭酸脱水酵素[※]（以下、CA）は炭酸ガス（ CO_2 ）の加水反応及び炭酸の脱水という可逆性の反応を触媒する酵素で、主に赤血球、腎、胃、膵、脳、眼などに存在する。眼では毛様体、角膜に多く存在し、毛様体上皮に存在するCAは房水^{※※}の産生上重要な役割を果たしている。ヒトの眼には複数の炭酸脱水酵素アイソザイムが存在するがその中でもCA-IIは最も活性が高く、ブリンゾラミドはCA-IIを選択的に阻害する。炭酸脱水酵素の阻害により、 HCO_3^- の生成を抑制することで Na^+ に伴って移動する水分子の輸送を抑制し、生理学的には房水産生量が減少して眼圧下降作用を示すと考えられている。

②チモロールマレイン酸塩：眼圧下降作用の主な機序として、房水産生抑制作用が考えられており、おそらく眼毛様体突起におけるcAMPの抑制が関与しているのではないかとされている。



※炭酸脱水酵素（CA）：毛様体突起部の無色素上皮細胞に存在し、炭酸ガス（ CO_2 ）と水（ H_2O ）から重炭酸イオン（ HCO_3^- ）が生成される過程に参与している

※※房水：毛様体突起部において、主に炭酸脱水酵素（CA）を介して産生される

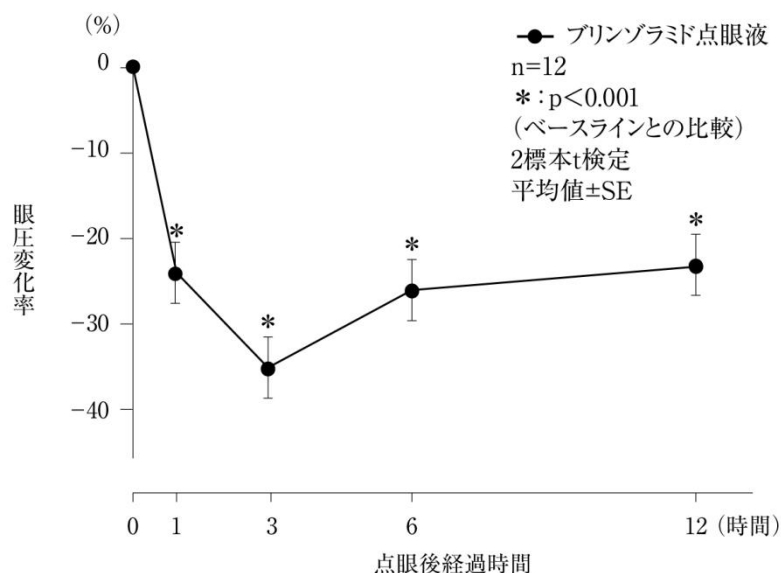
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) プリンゾラミド

① 眼圧下降作用 (参考: サル) 13)

レーザー線維柱帯形成術によって高眼圧症を誘発されたカニクイザル (n=12) において、プリンゾラミド 1% 点眼液 (懸濁液) を右眼に 1 回 30 μ L、1 日 2 回点眼したところ、投与 1、3、6 及び 12 時間後の眼圧はそれぞれ 24.7、35.8、26.5 及び 23.5% 下降した。

カニクイザルの高眼圧モデルにおけるプリンゾラミドの眼圧下降効果



② 炭酸脱水酵素 (CA) 阻害作用 (参考: *in vitro*) 14、15)

プリンゾラミドは、ヒトの精製 II 型炭酸脱水酵素 (CA-II) に親和性が高く (K_i^{*1} 値: 0.145nmol/L)、I 型炭酸脱水酵素 (CA-I) に対する親和性 (K_i 値: 13.8nmol/L) と比較して、約 95 倍の結合能を示した 14)。また、CA-II に対するプリンゾラミドの阻害活性 (IC_{50}^{*2} 値) は 3.19nmol/L であり、ドルゾラミドは 3.74nmol/L、アセタゾラミドは 9.04nmol/L の酵素阻害活性を示した 15)。

※1: 阻害定数

※2: 50%阻害濃度

2) チモロールマレイン酸塩

① 眼圧下降作用 (参考: ウサギ 16)、サル 12)

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 16)。

サルにおけるチモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆されている 12)。

② β -受容体遮断作用 (参考: ラット、イヌ及びネコ) 17)

ラット、イヌ及びネコにおいてイソプロテレノール (イソプレナリン) による心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加はチモロールマレイン酸塩の静脈内及び経口投与により抑制され、その効果はプロプラノロールより 3 及び 10 倍強いと報告されている。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

1) 血漿中チモロール濃度（日本人成人患者）¹⁹⁾

日本人緑内障（原発開放隅角緑内障、落屑緑内障）又は高眼圧症患者に、チモロール 0.5%点眼液を 1 日 2 回、4 週間点眼した後、アゾルガ®配合懸濁性点眼液又はチモロール 0.5%点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回、8 週間点眼したとき、点眼 8 週間後の血漿中チモロール濃度は、アゾルガ®配合懸濁性点眼液群（n=14）では点眼前 $0.317 \pm 0.232 \text{ ng/mL}$ 、点眼 45 分後 $1.23 \pm 0.460 \text{ ng/mL}$ であり、チモロール 0.5%点眼液群（n=15）では点眼前 $0.212 \pm 0.0910 \text{ ng/mL}$ 、点眼 45 分後 $1.03 \pm 0.616 \text{ ng/mL}$ であった（いずれも平均値±SD）。

〔測定法：HPLC/MS/MS〕

2) 赤血球中プリンゾラミド濃度（日本人成人患者）²⁰⁾

日本人緑内障（原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、落屑緑内障）又は高眼圧症患者（n=33）にアゾルガ®配合懸濁性点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間点眼したとき、点眼 52 週間後の赤血球中プリンゾラミド濃度（点眼前）は $23.3 \pm 3.07 \mu \text{ mol/L}$ であった。また、点眼 52 週間後に主代謝物である N-デスエチルプリンゾラミド（点眼前）が 33 例中 32 例に検出され、その赤血球中濃度は $3.20 \pm 2.31 \mu \text{ mol/L}$ であった（いずれも平均値±SD）。

〔測定法：UPLC/UV〕

3) 血漿中チモロール濃度及び赤血球中プリンゾラミド濃度（外国人健康成人）¹⁸⁾

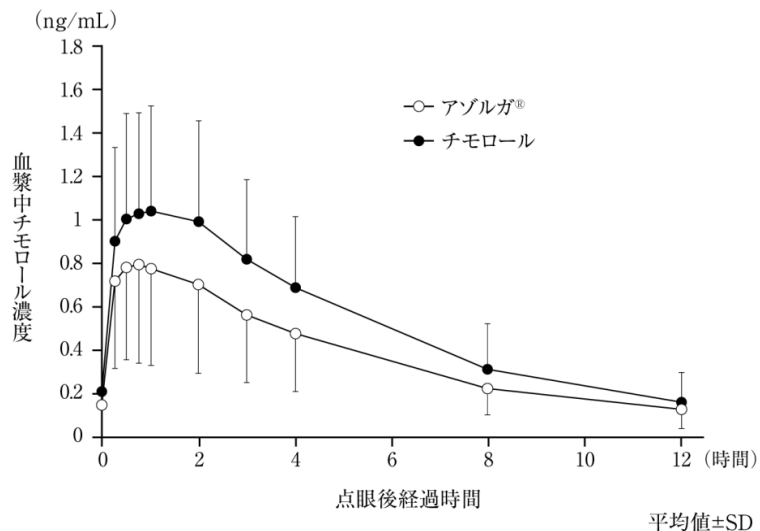
① 血漿中チモロール濃度

外国人健康成人にアゾルガ®配合懸濁性点眼液又はチモロール 0.5%点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回、13 週間点眼したとき、点眼 13 週間後の血漿中チモロールの C_{max} はアゾルガ®配合懸濁性点眼液群（n=23）では $0.824 \pm 0.453 \text{ ng/mL}$ であり、チモロール 0.5%点眼液群（n=26）では $1.13 \pm 0.494 \text{ ng/mL}$ で、統計学的有意差が認められた（ $p=0.0296$ 、分散分析）（いずれも平均値±SD）。

また、血漿中チモロールの T_{max} はアゾルガ®配合懸濁性点眼液群（n=23）では 0.79 ± 0.45 時間であり、チモロール 0.5%点眼液群（n=26）では 1.11 ± 0.72 時間であった（いずれも平均値±SD）。

〔測定法：HPLC/MS/MS〕

血漿中チモロール濃度の推移



チモロールの薬物動態パラメータ（107日目）

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	AUC _{0-12h} (ng・時/mL)	t _{1/2} (時間)
アゾルガ® (n=23)	0.824±0.453	0.79±0.45	4.71±2.49	4.8±1.8
チモロール (n=26)	1.13±0.494	1.11±0.72	6.58±3.18	3.9±1.1

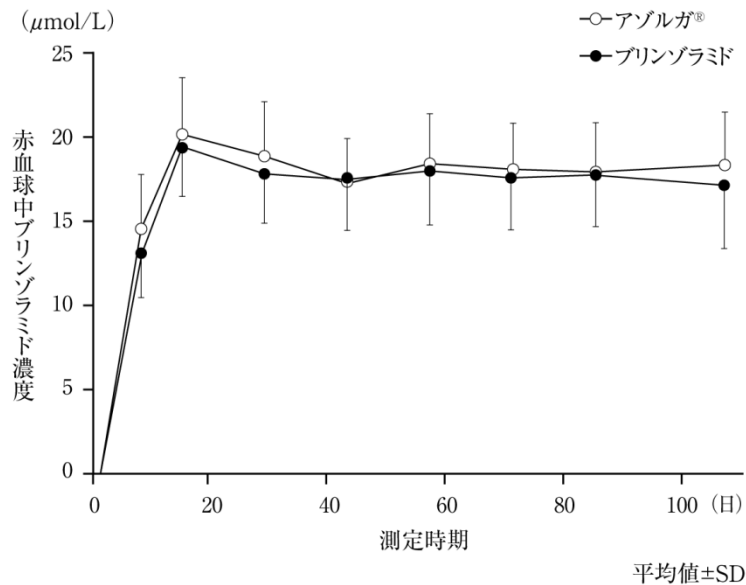
平均値±SD

②赤血球中プリンゾラミド濃度

外国人健康成人にプリンゾラミド 1mg を 2 週間経口投与した後、アゾルガ®配合懸濁性点眼液又はプリンゾラミド 1%点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回、13 週間点眼したとき、点眼 13 週間後のプリンゾラミド濃度（点眼前）はアゾルガ®配合懸濁性点眼液群（n=23）では 18.4±3.01 μmol/L であり、プリンゾラミド 1%点眼液群（n=26）では 17.2±3.86 μmol/L であった。また、主代謝物である N-デスエチルプリンゾラミドの赤血球中濃度（点眼前）はアゾルガ®配合懸濁性点眼液群（n=23）で 1.57±1.13 μmol/L であり、プリンゾラミド 1%点眼液群（n=26）では 1.63±0.982 μmol/L であった（いずれも平均値±SD）。

〔測定法：UPLC/UV〕

赤血球中プリンゾラミド濃度の推移



プリンゾラミド及びN-デスエチルプリンゾラミドの薬物動態パラメータ

	プリンゾラミド		N-デスエチルプリンゾラミド	
	C ₁₀₇ (μmol/L)	AUC ₁₅₋₁₀₇ (μmol・日/L)	C ₁₀₇ (μmol/L)	AUC ₁₅₋₁₀₇ (μmol・日/L)
アゾルガ® (n=23)	18.4±3.01	1681±225	1.57±1.13	118±61.8
プリンゾラミド (n=26)	17.2±3.86	1633±263	1.63±0.982	124±65.9

平均値±SD

(3) 中毒域	該当資料なし
(4) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) その他	該当資料なし
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
VII-4. 吸収	該当資料なし
VII-5. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	<p>該当資料なし</p> <p>1)ブリンゾラミド <参考：ラット> ラットに ¹⁴C-ブリンゾラミドを単回経口投与したとき、脳への分布は極めて低かった。</p> <p>2)チモロールマレイン酸塩 <参考：ラット> ラットに ¹⁴C-チモロールマレイン酸塩 1、5 及び 10mg/kg を経口投与 1 時間後の脳組織中の濃度は、それぞれ 1.5、4.8 及び 55.4ng/g であった。</p>
(2) 血液－胎盤関門通過性	<p>該当資料なし</p> <p>1)ブリンゾラミド <参考：ラット> 妊娠しているラットに ¹⁴C-ブリンゾラミド 1mg/kg を妊娠約 12 及び 18 日に単回経口投与したとき、胎仔への移行はわずかであった。</p>

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

1) プリンゾラミド

<参考：ラット>

出産後約 12 日のラットに ¹⁴C-プリンゾラミド 1.16mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中の放射能の濃度は母体の全血中濃度の 1/600 以下であった。

2) チモロールマレイン酸塩

ヒト母乳中へ移行することがある。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

組織内分布試験

<参考：ウサギ²⁾>

有色ウサギ（雌）にプリンゾラミド懸濁性点眼液1%及びチモロール0.5%点眼液の配合剤（0.6及び0.3mg/眼/日）又はそれぞれ同用量の各単剤を両眼に1日2回30μLずつ点眼投与したとき、プリンゾラミドの眼内分布は配合剤と単剤では統計学的有意差はなかった（p>0.05、Bailerの対比較）。一方、配合剤投与時のチモロールの眼組織AUCは単剤投与時と比較して有意に増加した（p<0.05、Bailerの対比較）が、血漿中曝露に統計学的有意差はなかった（p>0.05、Bailerの対比較）。

プリンゾラミドの眼組織及び全血中濃度（14日目）

	アズルガ®配合懸濁性点眼液 (n=4/点)		プリンゾラミド単剤 (n=3/時点)	
	C _{max} [*]	AUC _{0-12h} [†]	C _{max} [*]	AUC _{0-12h} [†]
房水	451±119	2290±172	391±242	2170±144
角膜	8190±1750	29400±1270	6870±2000	27500±1490
虹彩-毛様体	2540±363	23400±805	3170±1660	26500±1300
全血	6530±305	72600±1910	7280±675	75400±2160

平均値±SD

*：房水中及び全血中濃度は ng/mL、その他の組織濃度は ng/g

†：房水中及び全血中濃度は ng·h/mL、その他の組織濃度は ng·h/g

チモロールの眼組織及び血漿中濃度（14日目）

	アズルガ®配合懸濁性点眼液 (n=4/時点)		チモロール単剤 (n=3/時点)	
	C _{max} [*]	AUC _{0-12h} [†]	C _{max} [*]	AUC _{0-12h} [†]
房水	2390±1040	4750±430	946±208	1810±89.0
角膜	17300±7810	38000±2800	9360±1130	18200±1030
虹彩-毛様体	126000 ±25900	1070000 ±90800	74200±21500	546000 ±20500
血漿	15.2±5.33	25.9±2.55	11.7±2.58	19.7±2.06

平均値±SD

*：房水中及び血漿中濃度は ng/mL、その他の組織濃度は ng/g

†：房水中及び血漿中濃度は ng·h/mL、その他の組織濃度は ng·h/g

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

1) プリンゾラミド

<参考: *in vitro*>

プリンゾラミドの *in vitro* におけるヒト血漿蛋白との結合率は、58.5 ~ 62.7%であった。

2) チモロールマレイン酸塩

<参考: *in vitro*>

チモロールの血漿蛋白結合率は、平衡透析法では10%未満で、限外ろ過法では約60%であった。

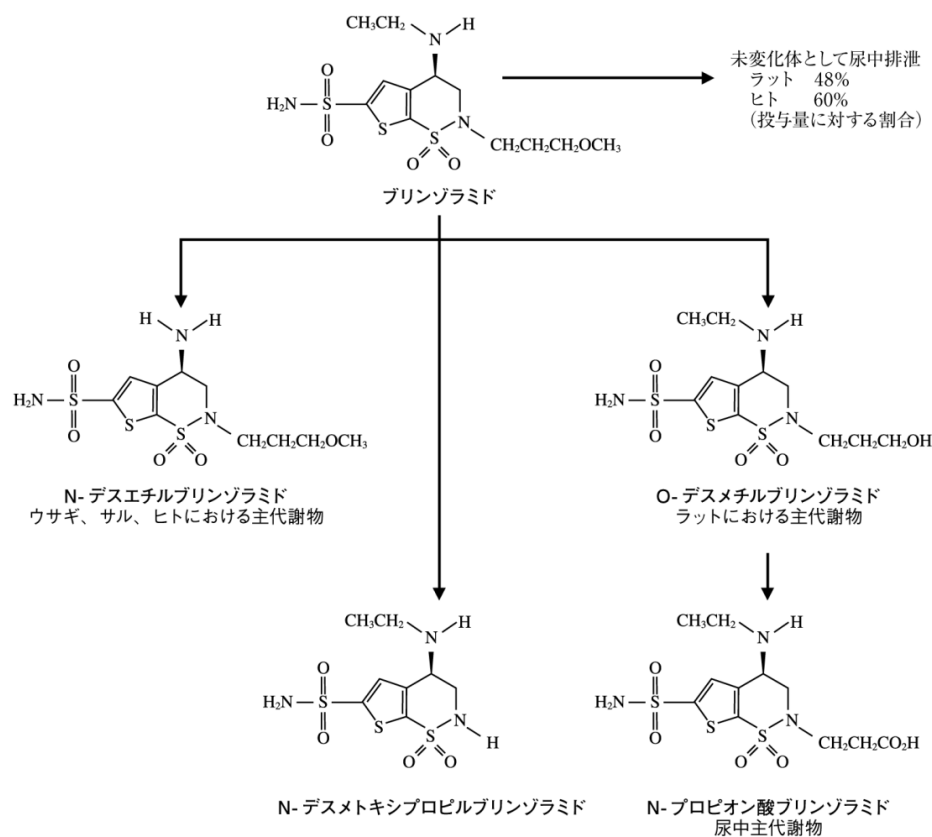
VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) プリンゾラミド

ラット、ウサギ、サル及びヒトにおけるプリンゾラミドの代謝経路は、N-プロピル側鎖のN-脱アルキル化、O-脱アルキル化及び酸化が関与しており、ラット全血中のプリンゾラミド主代謝物はO-デスメチル体であるが、ウサギ、サル及びヒトにおけるプリンゾラミドの主代謝物はN-デスエチル体であり、ウサギ及びヒト全血中で唯一測定可能な代謝物である。

プリンゾラミドの代謝経路<参考: ラット、ウサギ、サル及びヒト>

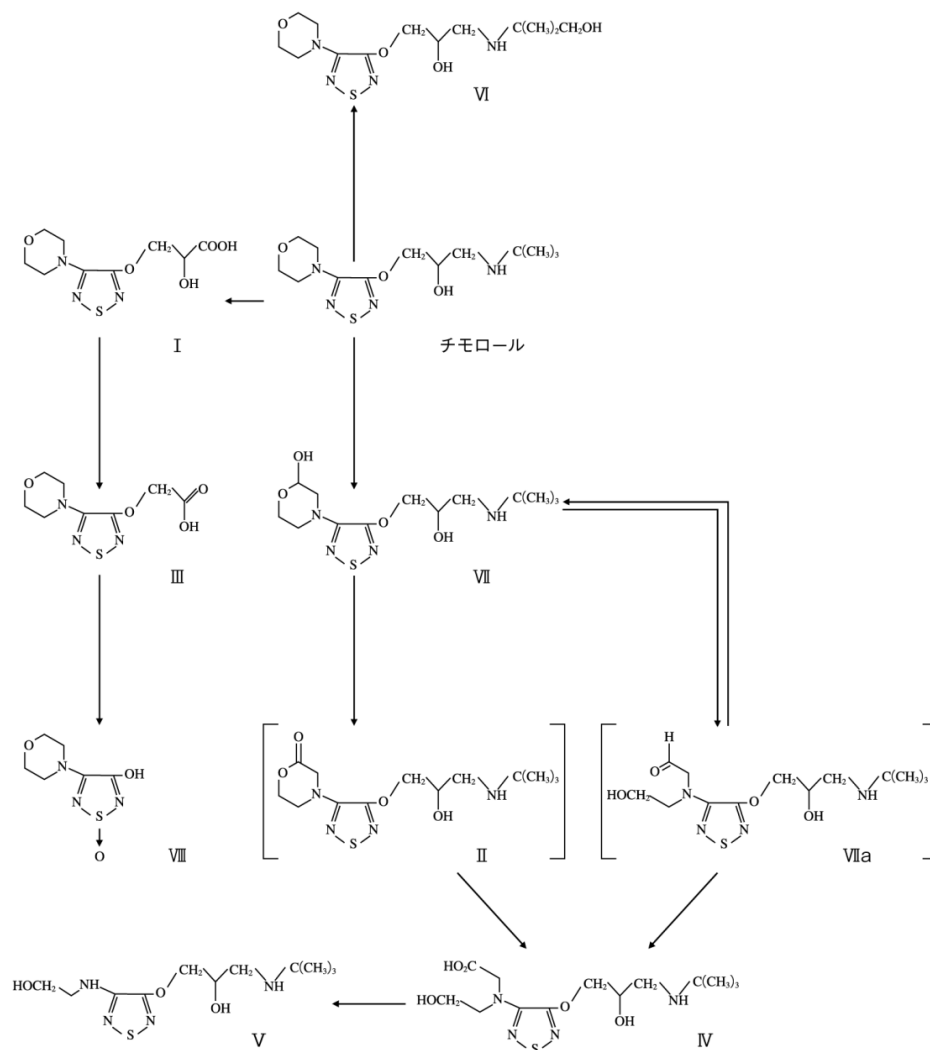


2) チモロールマレイン酸塩

<参考>

主としてチモロールマレイン酸塩の一部は肝のCYP2D6で代謝される²²⁾。

チモロールの推定代謝経路〈参考：動物種 *or in vitro*〉²³⁾



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

1) プリンゾラミド²⁴⁾

主として、CYP3A4によって代謝され、またCYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9によっても代謝される。

2) チモロールマレイン酸塩²⁵⁾

主として、CYP2D6によって代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

1) プリンゾラミド

〈参考：*in vitro*¹⁵⁾〉

主代謝物であるN-デスエチルプリンゾラミドの精製ヒトII型炭酸脱水 (CA-II) 酵素に対する阻害能 (IC₅₀値) は1.28nmol/Lであった。

2) チモロールマレイン酸塩

〈参考：外国人のデータ²⁶⁾〉

外国人健康被験者に¹⁴C-チモロールマレイン酸塩を経口投与したとき、尿中へ排出される代謝物Vはチモロールの1/7のβ-遮断作用を有している (代謝物Vについては「VII-6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)。

VII-7. 排泄

(1)排泄部位および経路

該当資料なし

1)プリンゾラミド

<参考：外国人のデータ>

外国人健康人 (n=24) にプリンゾラミド1mgカプセルを1日2回経口投与したとき、定常状態においては投与量の80%が尿から未変化体もしくは代謝物として排泄された。

2)チモロールマレイン酸塩

<参考：イヌ及びラット²⁷⁾>

胆汁排泄 (尿中、糞中)

イヌ及びラットに¹⁴C-チモロールを経口又は静脈内投与して排泄試験を実施したところ、イヌでは経口投与後72時間以内に投与量の68%が尿中に、19%が糞中に排泄され、静脈内投与後では68%が尿中に、18%が糞中に排泄され、これらの排泄には胆汁排泄が関与していた。一方、ラットでは経口投与後58%が尿中に、26%が糞中に排泄され、静脈内投与後でも50%が尿中に、28%が糞中に排泄され、イヌと比べて胆汁排泄の関与が大きいことが示された。

(2)排泄率

該当資料なし

1)プリンゾラミド

<参考：外国人のデータ²⁸⁾>

外国人健康人 (n=24) にプリンゾラミド 1mg カプセルを 1 日 2 回、32 週間反復経口投与したとき、プリンゾラミド及び尿中主代謝物である N-プロピオン酸代謝物の最終投与後 12 時間までの累積尿中排泄率は、投与量の 60.6 及び 11.2%であり、プリンゾラミド及び代謝物の総回収率は投与量の約 80%であった。

中程度腎障害患者※ (n=28) にプリンゾラミド 1mg カプセルを 1 日 2 回、60 週間、もしくは定常状態に達するまでの期間のうち、どちらか早い時点まで経口投与したとき、プリンゾラミド及び N-プロピオン酸代謝物の最終投与後 12 時間までの累積排泄率は、投与量の 31.4 及び 8.38%であった。

※：クレアチニンクリアランス値 30~60mL/min/1.73m²

2)チモロールマレイン酸塩

<参考：イヌ及びラット²⁷⁾>

胆汁排泄 (尿中、糞中)

イヌ及びラットに¹⁴C-チモロールを経口又は静脈内投与して排泄試験を実施したところ、イヌでは経口投与後 72 時間以内に投与量の 68%が尿中に、19%が糞中に排泄され、静脈内投与後では 68%が尿中に、18%が糞中に排泄され、これらの排泄には胆汁排泄が関与していた。一方、ラットでは経口投与後 58%が尿中に、26%が糞中に排泄され、静脈内投与後でも 50%が尿中に、28%が糞中に排泄され、イヌと比べて胆汁排泄の関与が大きいことが示された。

(3)排泄速度

該当資料なし

VII-8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

VII-11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由 該当しない

VIII-2. 禁忌内容とその理由

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 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〕
- 2.3 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〕
- 2.4 重篤な腎障害のある患者〔9.2.1 参照〕

（解説）

2.1 本剤の成分（有効成分、添加剤）に対し過敏症の既往歴のある患者への投与は避けること。

アゾルガ®配合懸濁性点眼液の成分

有効成分	ブリンゾラミド／日局チモロールマレイン酸塩
添加剤	ベンザルコニウム塩化物液、カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、エデト酸ナトリウム水和物、D-マンニトール、塩化ナトリウム、pH調節剤2成分

2.2 本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて記載した。本剤点眼後に薬剤が全身的に吸収され、本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩のβ-受容体遮断作用により気管支平滑筋が収縮し、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。

2.3 本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて記載した。コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、心原性ショックのある患者では、低下した心機能を代償するために、交感神経系の活動が亢進しており、本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩のβ-受容体遮断作用が、これに拮抗するおそれがある。

2.4 本剤の配合成分であるブリンゾラミド点眼液の添付文書に準じて記載した。本剤の配合成分である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<30mL/min）に対する本剤の臨床試験は実施していない。

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 該当しない

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は点眼後、全身的に吸収されるため、スルホンアミド系薬剤又は β -遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれるおそれがあるので注意すること。
- 8.2 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。
- 8.3 本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。

(解説)

- 8.1 本剤の配合成分である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、急性腎不全及び腎・尿路結石といった全身性の重大な副作用が報告されており、安全性の面から設定した。重篤な副作用や過敏症の兆候があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩の β -受容体遮断作用により、徐脈等の循環器症状又は喘息発作等の呼吸器症状等があらわれることがある。このような全身的副作用の発現を抑制するため、本剤点眼後に閉瞼して涙嚢部を圧迫し、本剤の全身への移行を抑制することが有効である。（「VIII-11.適用上の注意」の項参照）
- 8.2 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、縮瞳作用が消失するため屈折調整を必要とすることがあるので、縮瞳剤から本剤に変更する際にも同様の注意が必要である。
- 8.3 本剤の配合成分であるブリンゾラミド点眼液の添付文書に準じて記載した。本剤の点眼後、一過性の霧視が発現することがあるので、本剤を点眼した後に機械類の操作や自動車等の運転を行う場合は、症状が回復するまで注意するよう指導すること。なお、本剤の臨床試験において、霧視が副作用として報告されている。（「VIII-8.副作用」の項参照）

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 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]

9.1.2 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]

9.1.3 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者

アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。

9.1.4 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。

9.1.5 角膜障害（角膜内皮細胞の減少等）のある患者

安全性は確立していない。角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。

9.1.6 急性閉塞隅角緑内障の患者

本剤を用いる場合には、薬物治療以外に手術療法などを考慮すること。

(解説)

- 9.1.1 本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて記載した。肺高血圧による右心不全のある患者では、低下した心機能を代償するために、交感神経系の活動が亢進しており、本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩の β -受容体遮断作用が、これに拮抗するおそれがある。
- 9.1.2 本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて記載した。うっ血性心不全のある患者では、低下した心機能を代償するために、交感神経系の活動が亢進しており、本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩の β -受容体遮断作用が、これに拮抗するおそれがある。
- 9.1.3 本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて記載した。アシドーシスにより血清カリウム濃度が上昇し、心筋収縮力が低下している状態の患者に、心筋収縮力抑制作用を持つ β -遮断剤を投与すると症状が増悪するため、経口の β -遮断剤では禁忌とされている。点眼の β -遮断剤においても、全身的に吸収される可能性があり、症状があらわれるおそれがある。
- 9.1.4 本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて記載した。糖尿病患者にインスリン等を投与し、低血糖状態になった場合には、交感神経系の活動が亢進し、頻脈、発汗等の低血糖症状を呈するが、本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩の β -受容体遮断作用により、そのような症状の発見が遅れることがある。
- 9.1.5 本剤の配合成分であるプリンゾラミド点眼液の添付文書に準じて記載した。プリンゾラミド点眼液では、国内の市販後において内眼手術等で角膜内皮細胞数が減少している可能性のある患者に角膜浮腫（随伴症状としての報告も含む）が発現した症例が7例報告された。そのうちの1例は文献報告²⁹⁾によるものであり、著者は本文献で、「炭酸脱水酵素阻害剤(CAI)点眼を使用する場合、角膜内皮細胞数が減少している可能性のある症例には角膜内皮細胞密度を確認して、1,500/mm²未満の症例では投与を控えるほうがよいと思われた」と述べている。プリンゾラミド点眼液においては類薬の記載と整合させ、角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫をきたす可能性があることを注意喚起している。本剤においても「角膜障害

(角膜内皮細胞の減少等)のある患者」への安全性を考慮して慎重投与とした。

9.1.6 本剤の配合成分である布林ゾラミド点眼液の添付文書に準じて記載した。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³⁰⁾。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等を考慮すること。

(2) 腎機能障害患者

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。布林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。[2.4 参照]

(解説)

本剤の配合成分である布林ゾラミド点眼液の添付文書に準じて記載した。本剤の配合成分である布林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 $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)に対する本剤の臨床試験は実施していない。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の配合成分である布林ゾラミド点眼液の添付文書に準じて記載した。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。本剤の配合成分である布林ゾラミドは、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。本剤の配合成分である布林ゾラミド点眼液は、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。また、国内の第Ⅱ相用量反応試験で、4例の肝機能障害患者に投与されたが、これらの患者に特異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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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、動物実験で胎盤を通過することが報告されている。また、チモロールマレイン酸塩では、動物実験で器官形成期のラットに 500mg/kg/日を経口投与した場合に化骨遅延、マウスに 1,000mg/kg/日又はウサギに 200mg/kg/日を経口投与した場合に死亡胎児数の増加が認められている。

(解説)

本剤の配合成分であるプリンゾラミド及びチモロールマレイン酸塩の添付文書の記載を参考に設定した。承認時までに実施した本剤の臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を対象とした試験は実施していない。また試験の対象から除外したため、使用経験がない。

本剤の配合成分であるプリンゾラミドでは、動物実験で経口投与後、胎盤を通過することが確認されている。妊娠しているラットに ¹⁴C-プリンゾラミド 1mg/kg を妊娠約 12 及び 18 日目に単回経口投与したところ、胎仔への移行はわずかであった。

(6) 授乳婦

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。プリンゾラミドでは、動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。チモロールマレイン酸塩では、ヒト母乳中へ移行することがある。

(解説)

本剤の配合成分であるプリンゾラミド及びチモロールマレイン酸塩の添付文書の記載を参考に設定した。承認時までに実施した本剤の臨床試験では、授乳中の婦人を対象とした試験は実施していない。また試験の対象から除外したため、使用経験がない。

本剤の配合成分であるプリンゾラミドでは、動物実験で経口投与後、低濃度ながら乳汁中に移行することが確認されている。出産後約 12 日のラットに ¹⁴C-プリンゾラミド 1.16mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中の放射能の濃度は母体の全血中濃度の 1/600 以下であった。また、本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩もヒト母乳中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の配合成分であるプリンゾラミド及びチモロールマレイン酸塩の添付文書の記載を参考に設定した。承認時までに実施した本剤の臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児を投与対象から除外したため、使用経験がない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

承認時までに実施した本剤の臨床試験において、高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）で有害事象の種類及び発現率に明らかな違いはみられていないが、高齢者の場合、一般的に代謝・排泄等の生理機能が低下していることが考えられ、安全性の面から設定した。

Ⅷ-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤の配合成分であるブリンゾラミドは、主として CYP3A4 によって代謝され、また CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 によっても代謝される²⁴⁾。一方の配合成分であるチモロールは、主として CYP2D6 によって代謝される²⁵⁾。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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
アドレナリン ジピペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン拮抗剤： 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。	β -遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β -遮断剤（全身投与）： アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール	眼圧下降あるいは β -遮断剤の全身的な作用が増強される可能性がある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤： キニジン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	β -遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）の増強が報告されている。	チモロールの代謝酵素である P450（CYP2D6）を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。
炭酸脱水酵素阻害剤（全身投与）： アセタゾラミド等	炭酸脱水酵素阻害剤の全身的な作用に対して相加的な作用を示す可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止すること。	作用が相加的にあらわれる可能性がある。
アスピリン （大量投与）	本剤を大量のアスピリンと併用すると、双方又は一方の薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止すること。	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。
オミデネパグ 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

(解説)

本剤の配合成分であるブリンゾラミド及びチモロールマレイン酸塩の単剤点眼液の相互作用の項に準じて設定した。

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。

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。[2.2 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。[2.3、9.1.1、9.1.2 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）

(解説)

本剤の承認時までに実施した臨床試験では報告はないが、本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩点眼液の重大な副作用について、本剤においても注意を喚起するため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類/頻度	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
眼	眼刺激、点状角膜炎	霧視、角膜炎、結膜充血、眼痛、眼乾燥、眼そう痒症、羞明	眼の異物感、視力低下、視力障害、角膜びらん、角膜上皮障害、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）、眼瞼下垂、眼脂、角膜知覚低下、眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注)} 、複視、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）、結膜浮腫、眼瞼浮腫、眼の不快感、疲れ目、眼瞼辺縁痂皮、眼のべとつき感、流涙、前房のフレア、眼充血、強膜充血、眼瞼紅斑、角膜浮腫
循環器	—	—	動悸、徐脈等の不整脈、低血圧、失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感、血圧低下、血圧上昇
精神神経系	—	—	頭痛、めまい、不眠症、うつ病、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常
消化器	—	—	悪心、口渇、下痢、消化不良、口内乾燥、上腹部痛、腹痛
皮膚	—	—	発疹、脱毛症、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑
その他	味覚異常	異常感、頭位性回転性めまい、咳嗽、けん怠感、血中乳酸脱酸素酵素増加、血中カリウム増加、白血球数減少	不快、胸部圧迫感、脱力感、耳鳴、鼻炎、胸痛、呼吸困難、咽頭炎、緊張亢進、腎疼痛、疲労、過敏症、筋肉痛、鼻出血、感覚鈍麻、赤血球数の減少

注) 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

特定使用成績調査における副作用等の発現頻度

(調査期間：2014年9月1日～2019年5月30日)

項目	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	339
副作用等の発現例数	27
副作用等の発現割合	7.96%
副作用等の種類 ¹⁾	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	2 (0.59)
結膜炎	2 (0.59)
神経系障害	3 (0.88)
味覚異常	2 (0.59)
第3脳神経麻痺	1 (0.29)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.29)
眼障害	22 (6.49)
眼刺激	6 (1.77)
霧視	5 (1.47)
眼瞼炎	4 (1.18)
眼充血	4 (1.18)
点状角膜炎	2 (0.59)
眼の異常感	1 (0.29)
角膜混濁	1 (0.29)

眼脂	1 (0.29)
眼部腫脹	1 (0.29)
角膜炎	1 (0.29)
角膜症	1 (0.29)
視力障害	1 (0.29)
角膜後面沈着物	1 (0.29)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.29)
喘息	1 (0.29)

1) ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) version 22.0 に基づき、器官別大分類および基本語を用いて分類した。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

VIII-10. 過量投与

該当しない

VIII-11. 適用上の注意

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。
- ・患眼を開瞼して結膜囊内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙囊部を圧迫させた後、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されることがあるので、点眼時はコンタクトレンズをはずし、15分以上経過後装用すること³¹⁾。

(解説)

- ・懸濁性点眼液の使用時における一般的な注意事項である。本剤は懸濁性点眼液であり、保存中に本剤の成分が容器内に沈殿する可能性があるため、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。
- ・点眼時に容器の先端が眼や周囲の組織に触れると、眼脂や雑菌等により本剤が汚染され、細菌汚染された点眼剤の使用が原因で眼に重篤な障害をもたらしたり、更には視力障害を引き起こすおそれがある。
- ・涙囊部の圧迫を行うことにより、本剤の鼻涙管への流出による鼻粘膜からの吸収を防ぎ、全身性の副作用発現の可能性を軽減するとともに、眼内移行を増加させ本剤の有効性を高めることができると考えられる。
- ・一般に、点眼するとその薬剤は結膜囊内に溜まるが、複数の点眼剤を短い間隔で点眼すると、初めに点眼した薬剤が後に点眼した薬剤により、結膜囊から洗い流され、初めに点眼した薬剤の有効性が低下すると考えられる。なお本剤は懸濁性のため、眼内への吸収に時間を要する可能性があることから、本剤の後に点眼剤を併用する場合には、10分以上間隔をあけること。
- ・ベンザルコニウム塩化物を含有する点眼剤に共通の注意事項である。本剤の添加剤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ふ報告³¹⁾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はずしてから点眼し、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。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報 該当しない

(2) 非臨床試験に基づく情報 該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(2) 安全性薬理試験

呼吸器及び心臓血管系に及ぼす影響

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

該当資料なし

1)プリンゾラミド

<参考：ラット、マウス、モルモット、イヌ及び *in vitro*>

試験項目		動物種 (数)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	観察事項
一般症状・中枢神経系及び体性神経系に対する作用	神経薬理学的特徴	ラット (10)	静注	1、10、 30	徴候又は症状はいずれの用量においても観察されなかった
	神経毒性	マウス (10)	経口	1、10、 30	回転棒成績によって評価された神経学的欠陥はいずれの用量においても認められなかった
	バルビツール睡眠時間	マウス (10)	経口	1、10、 30	バルビツール誘発性睡眠時間に対して生物学的作用はいずれの用量においても認められなかった
	鎮痛作用	マウス (10)	経口	1、30	フェニルキノン誘発性ライジングに対する作用はどちらの用量においても認められなかった
	痙攣促進作用	マウス (10)	経口	1、30	投与量30mg/kgにて抗痙攣作用を認めた
	自発運動に対する作用	マウス (10)	経口	1、30	自発運動に対する作用はいずれの用量においても認められなかった
	解熱作用	ラット (10)	経口	1、30	1mg/kg投与によってはイースト菌誘発性発熱に対する作用を認めることはできなかった。30mg/kg投与によって体温は0.87℃低下した
自律神経及び平滑筋に及ぼす影響	摘出回腸の収縮	モルモット (4)	<i>in vitro</i>	10mg/mL	アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによって誘発された収縮に対する作用は認められなかった

呼吸器及び心臓血管系に及ぼす影響	心血管系試験	イヌ (4)	静注	1、10	血圧や、心拍数、左心室圧、+dP/dt、心拍出量、収縮力、ECGに対する作用は1mg/kg投与によっては認められなかった。10mg/kg投与で、心拍出量、+dP/dt及び収縮力のみにおいて生物学的増加(>20%)が認められた
	心血管系に対する薬力学的作用	イヌ (4)	静注	10	エピネフリンやノルエピネフリン、アセチルコリン、イソプロテレノールに対する心血管系反応の変化は認められなかった。ヒスタミンに対する血圧反応(Δ =3mmHg)が認められた
	肺力学	モルモット (4)	静注	1、30	肺力学に対する作用はいずれの用量においても認められなかった
消化器系に及ぼす影響	消化管輸送能試験	マウス (10)	経口	1、10、30	1又は10mg/kg投与後、炭末輸送能に対する作用は認められなかった。30mg/kg投与後、炭末輸送能の44%減少が認められた
水及び電解質代謝に及ぼす影響	尿中電解質及び体積利尿	ラット (10)	静注	0.3、1、3	0.3mg/kg投与後、尿量やpH、電解質に対する作用は観察されなかった。1mg/kg投与後、pH及びK ⁺ 濃度において増加が観察された。3mg/kg投与後、尿量、pH、Na ⁺ 及びK ⁺ において増加が、Cl ⁻ においては減少が観察された
他の重要な効果	血液ガス	ラット (10)	静注	0.3、1、3	0.3又は1mg/kg投与後、血液pH、pO ₂ 、pCO ₂ に対する作用は観察されなかった。3mg/kg投与後、pO ₂ 及びpCO ₂ の増加が観察されたが、血液pHは変わらなかった

2)チモロールマレイン酸塩

<参考：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル>

チモロールはβ-遮断剤であることから、呼吸・循環器系に影響を与えることが知られている³²⁻³⁴⁾。しかし、様々な動物種を用いて神経系、心・血管系及び消化管へ及ぼす影響を検討したところ、腹腔内又は経口投与したマウス、ラット及びウサギにおいて、特記すべき一般行動の変化、鎮痛効果、消化管への作用は認められなかった。一方、イヌでは心拍数又は心電図への影響はなかったが、10µg/kg以上の静脈内投与後に心拍出量の低下が認められ、正常血圧サルでは血圧低下は認められなかったが、徐脈が観察された。また、5mg/kg以上の経口投与後のサルにおいて尿量の増加が観察された。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

1)プリンゾラミド

<参考：マウス及びラット>

プリンゾラミドの単回経口投与時のLD₅₀値は、マウスで1400mg/kg、ラットで1000~2000mg/kgと推定された。

2)チモロール

<参考：マウス及びラット>

動物種	投与経路	LD ₅₀ 値 (mg/kg)
マウス	経口	雄：1137、雌：1190
	腹腔内	雄：300
	皮下	雄：805
ラット	経口	雄：1028、雌：900
	腹腔内	雌雄両性：381
	皮下	雄：881

(2) 反復投与毒性試験

1) プリンゾラミド／チモロール配合懸濁性点眼液（ウサギ）³⁵⁾

動物種 (数/群)	投与期間	用法・用量	プリンゾラミド ／チモロール		結果
			投与群 (%)	投与量 (mg 日)	
ウサギ*1 (雌雄各4)	2週間	1滴 (約40µL)、 1日2回、両眼	無処置	0/0	無毒性量は 2/0.5% 顕著な眼刺激性 及び眼毒性は認 められなかった
			0/0 (基剤)	0/0	
			2/0.5	3.2/0.8	
ウサギ*1 (雌雄各 10、うち各4 は中間評価の み)	6カ月間 (3カ月 中間評 価)	1滴 (約40µL)、 1日3回、両眼	無処置	0/0	無毒性量は 2/0.5% 毒性学的に意義 のある眼刺激性、 眼毒性及び 全身毒性は認め られなかった
			0/0 (基剤)	0/0	
			1/0.5	2.4/1.2	
			2/0.5	4.8/1.2	
ウサギ*2	9カ月間	1滴(約) —	無処置	0/0	無毒性量は

(雌雄各6)	40μL)、 両眼	1日 3回	0/0 (基剤)	0/0	2/0.5%の1日3 回投与 眼刺激性、眼毒 性及び全身毒性 は認められなか った
			1/0.5	2.4/1.2	
			2/0.5	4.8/1.2	
		1日 2回	1/0.5	1.6/0.8	

※1：ニュージーランドホワイト種 (NZW)

※2：NZW とニュージーランドレッド種 (NZR) を交配させた F₁ 有色

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

1) プリンゾラミド

<参考：in vitro 及びマウス>

哺乳類細胞を用いた in vitro 試験では、強い細胞毒性を示す濃度でのみ陽性であったが、他の試験結果からは変異原性は認められなかった。

2) チモロール

<参考：in vitro 及びマウス>

Ames 試験では、5000 及び 10000 μg/プレート の濃度で、TA100 試験菌株 (7 回繰り返し試験) における復帰変異コロニー数を増加させた。しかし、用量依存性は認められず、復帰変異体数の被験物質：対照比は Ames 試験の陽性判定基準を満たさなかった。また、in vitro 腫瘍細胞形質変換試験において、100 μg/mL まで遺伝毒性を示さなかった他、in vivo マウス小核試験及び細胞遺伝試験において、800mg/kg まで遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

1) プリンゾラミド

<参考：マウス及びラット>

マウス及びラットにおける 2 年間がん原性試験の成績から、プリンゾラミドはそれぞれ 10 及び 8mg/kg/日までがん原性を示さないことが確認された。

2) チモロール

<参考：マウス及びラット>

マウス及びラットを用いた 2 年間経口投与がん原性試験において、マウスでは、500mg/kg/日 で雌に良性及び悪性肺腫瘍、良性子宮ポリープ及び乳腺腺がん発生率の増加が認められたが、5 又は 50mg/kg/日 では観察されなかった。ラットに経口投与したところ、300mg/kg/日 で雄に副腎褐色細胞腫の発生率が増加したが、これらの作用は 100mg/kg/日 では観察されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

1) プリンゾラミド

<参考：ラット及びウサギ>

ラットを用いた経口投与 (2~18mg/kg/日) による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前後の発生並びに母体の機能に関する試験において、胎児、出生児及び母体に体重減少が認められたが、催奇形性は認められず、受胎能や受精能、出生児の発生や生殖に影響は認められなかった。また、ラットの経口投与 (1~15mg/kg/日) による胚・胎児発生への影響に関する試験において、母体及び出生児において体重減少が認められた。更に、ウサギに経口投与 (1~6mg/kg/日) した結果、母体において死亡及び流産や体重及び摂餌量の低下が認められたが、胎児毒性あるいは催奇形性を示唆する影響を認めなかった。

2) チモロール

<参考：ラット、マウス及びウサギ>

ラットにおける受胎能試験では、150mg/kg まで雄又は雌の受胎能に及ぼす影響は認められなかった。

マウス、ラット及びウサギにおける経口投与による催奇形性試験では、50mg/kg/日まで催奇形性の所見は認められなかった。この投与量において、ラットにおける胎児骨化遅延がみられたが、出生児の生後発育には影響を及ぼさなかった。マウスでは 1000mg/kg/日 で母体毒性が認められ、胚吸収率が増加した。ウサギでは 90mg/kg/日 で胚吸収率の増加がみられたが、母体毒性は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

ブリンゾラミド/チモロール配合懸濁性点眼液によるウサギを用いた反復点眼投与 3 試験及び劣化検体を用いた頻回点眼投与試験の結果、眼刺激性は示さなかった。

(7) その他の特殊毒性

1)劣化検体を用いた頻回投与毒性試験

ブリンゾラミド/チモロール配合懸濁性点眼液<ウサギ>³⁶⁾

動物種 (数/群)	投与 期間	用法・用量	ブリンゾラミド /チモロール		結果
			投与群 (%)	投与量 (mg/日)	
ウサギ*1 (雌雄各 4)	1 日間	2 滴 (約 40mg×2)、 約 30 分間隔 10 回、 右眼	0/0 (基剤)	0/0	劣化品に新たな有害作用は認められなかった
			1/0.5	8.8/4.4	
			1/0.5 (劣化品*2)	8.8/4.4	

※1：ニュージーランドホワイト種 (NZW)

※2：40℃、相対湿度 25%以下で 26 週間保存

2) 皮膚感作性試験 (抗原性試験)

該当資料なし

①ブリンゾラミド

<参考：モルモット>

モルモットを用いた Maximization 試験において、ブリンゾラミドが接触感作性を引き起こす可能性は低いと考えられた。

②チモロール

<参考：モルモット>

モルモットを用いた Maximization 試験において、チモロールは接触感作性を示さなかった。

3) 不純物及び代謝物の毒性

該当資料なし

<参考：in vitro 及びマウス>

ブリンゾラミド製剤中の主な不純物である *s*-異性体及び N-デスエチル体 (代謝物) は、細菌突然変異原性試験及びマウス小核試験において遺伝毒性を示さないことが確認されている。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製剤	アゾルガ®配合懸濁性点眼液	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
	有効成分	ブリンゾラミド	該当なし
		チモロールマレイン酸塩	劇薬
X-2. 有効期間	2年		
X-3. 包装状態での貯法	室温保存		
X-4. 取扱い上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>20. 取扱い上の注意</p> <p>外箱開封後は遮光して保存すること。</p> </div> <p>本剤の有効成分のうち、チモロールマレイン酸塩は光に対して不安定である。「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照</p>		
X-5. 患者向け資料	<p>患者向医薬品ガイド：あり</p> <p>くすりのしおり：あり</p> <p>その他の患者向け資料：「アゾルガ®配合懸濁性点眼液を使用される方へ」 (ノバルティスファーマの医療関係者向けサイト https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/azorga/material/ 参照)</p>		
X-6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：なし</p> <p>同効薬：ドルゾラミド塩酸塩／チモロールマレイン酸塩点眼液、チモロールマレイン酸塩点眼液、ブリンゾラミド懸濁性点眼液等</p>		
X-7. 国際誕生年月日	2008年11月(EU)		
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	<p>製造販売承認年月日：2013年9月20日</p> <p>承認番号：22500AMX01809000</p> <p>薬価基準収載年月日：2013年11月19日</p> <p>販売開始年月日：2013年11月19日</p>		
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない		
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	<p>再審査結果公表年月日：2020年12月24日</p> <p>内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。</p>		
X-11. 再審査期間	6年(2013年9月20日～2019年9月20日)		
X-12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。		

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理コード
アゾルガ® 配合懸濁性点眼液	1319821Q1027	1319821Q1027	1227888020101	622278801

X-14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

	社内文献 No.
1)Woods PB, et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1981; 33(3): 172-173 (PMID : 6116760)	[20190076]
2)Tocco DJ, et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1980; 2(2): 133-143 (PMID : 6171681)	[20190077]
3)社内資料：原薬の安定性（ブリンゾラミド）	[20170253]
4)社内資料：点眼時の使用感の検討（2002年10月8日承認、エイゾプト懸濁性点眼液 1% 申請資料概要ト-14）	[20170343]
5)社内資料：第Ⅲ相優越性試験（国内）（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.1）	[20170344]
6)社内資料：第Ⅲ相非劣性試験（国内）（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.2）	[20170345]
7)社内資料：第Ⅲ相長期投与試験（国内）（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.3）	[20170346]
8)中島正之：あたらしい眼科 1993; 10(6): 959-964	[20160991]
9)Millar C, et al. : Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology/Tasman W, et al ed/Lippincott-Raven.1995; Vol.2, Chap.6 : 1-51	[20160992]
10)Maren TH. : J. Exp. Zool. 1997; 279(5): 490-497 (PMID : 9392871)	[20160993]
11)佐藤清二：小児科診療. 1991; 54(7): 1513-1520	[20160994]
12)Miichi H, et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1983; 24(9): 1269-1275 (PMID : 6885311)	[20160987]
13)社内資料：高眼圧サルにおける眼圧下降作用（ブリンゾラミド）（2013年9月20日承認、CTD2.4.2.1）	[20170347]
14)社内資料：ヒトⅠ型及びⅡ型炭酸脱水酵素に対する結合能（2013年9月20日承認、CTD2.4.2.1）	[20170348]
15)社内資料：主要な炭酸脱水酵素阻害剤のIC ₅₀	[20170349]
16)Vareilles P, et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1977; 16(11): 987-996 (PMID : 21145)	[20160985]
17)Hall RA, et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. 1975; 213(2): 251-263 (PMID : 238479)	[20160986]
18)社内資料：外国人健康被験者を対象とした臨床薬物動態試験（ブリンゾラミド及びチモロール）（2013年9月20日承認、CTD2.7.2.3）	[20170350]
19)社内資料：日本人患者を対象とした臨床薬物動態試験（チモロール）（2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2（1））	[20170351]
20)社内資料：日本人患者を対象とした臨床薬物動態試験（ブリンゾラミド）（2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2（2））	[20170352]
21)社内資料：ウサギにおける眼組織内分布試験	[20170353]
22)Edeki TI, et al. : JAMA 1995; 274(20): 1611-1613 (PMID : 7474246)	[20190078]
23)Tocco DJ, et al. : Drug Metab. Dispos. 1980; 8(4): 236-240 (PMID : 6105057)	[20190079]
24)社内資料：ブリンゾラミドの代謝に関与するチトクローム P-450 分子種の同定（2013年9月20日承認、CTD2.6.4.1）	[20170354]
25)Volotinen M, et al. : Drug Metab. Dispos. 2007; 35(7): 1135-1141 (PMID : 17431033)	[20160995]
26)Wasson BK, et al. : J. Med. Chem. 1980; 23(11): 1178-	[20190080]

- 1184 (PMID : 6109024)
- 27)Tocco DJ, et al. : Drug Metab. Dispos. 1975; 3(5): 361-370 [20190081]
(PMID : 241617)
- 28)社内資料：外国人中程度腎障害患者における反復経口投与時の薬物動態 [20170355]
- 29)安藤彰 他：臨床眼科 2005; 59(9): 1571-1573 [20160843]
- 30)丸尾敏夫他 編：眼科診療プラクティス. 眼疾患診療ガイド 1997; 32: 556-557 [20190082]
- 31)Christensen MT, et al. : CLAO J. 1998; 24(4): 227-231 [20161037]
(PMID : 9800062)
- 32)Hoskins HD Jr. : Adrenergic antagonists. In: Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. 6th ed. 1989; :453-469 [20190083]
- 33)Brogden RN, et al. : Drugs 1975; 9(3): 164-177 (PMID : [20190084]
236167)
- 34)Hoffman BB. : Adrenergic receptor antagonists. In: Gilman AG, et al. eds.:Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. 1990; :221-243 [20190085]
- 35)社内資料：ウサギにおける反復投与毒性試験 (2013年9月20日承認、CTD2.6.7.7) [20170356]
- 36)社内資料：ウサギにおける劣化検体を用いた頻回投与毒性試験 (2013年9月20日承認、CTD2.6.7.17) [20170357]

X I -2. その他の参考文献

- 「I -1. 開発の経緯」に関する参考資料
- 参 1) Michaud JE, et al. : Am. J. Ophthalmol. 2001; 132(2): 235-243 (PMID : 11476685) [20160990]
- 参 2) Shin D : Surv. Ophthalmol. 2000; 44(Suppl 2): S163-S168 [20190075]
(PMID : 10665519)

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売 状況

2021年5月現在、アズルガ®配合懸濁性点眼液は135カ国で承認されており、単剤治療による眼圧下降が十分でない開放隅角緑内障又は高眼圧症の成人患者における眼圧下降に対する治療薬として使用されている。
なお、本邦におけるアズルガ®配合懸濁性点眼液の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

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

6. 用法及び用量

1回1滴、1日2回点眼する。

EU 共通の添付文書（2020年8月改訂）の概略

国名	EU
販売名	Azarga
剤形・規格	1ml中に10 mg ブリンゾラミドおよび5 mg のチモロールを含有した懸濁性点眼液
承認年月	2008年 11月承認
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Decrease of intraocular pressure (IOP) in adult patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension for whom monotherapy provides insufficient IOP reduction (see section 5.1).</p>
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Use in adults, including the elderly</u> The dose is one drop of AZARGA in the conjunctival sac of the affected eye(s) twice daily. When using nasolacrimal occlusion or closing the eyelids, the systemic absorption is reduced. This may result in a decrease in systemic side effects and an increase in local activity (see section 4.4). If a dose is missed, treatment should be continued with the next dose as planned. The dose should not exceed one drop in the affected eye (s) twice daily. When substituting another ophthalmic antiglaucoma medicinal product with AZARGA, the other medicinal product should be discontinued and AZARGA should be started the following day.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of AZARGA in children and adolescents aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available.</p> <p><u>Hepatic and renal impairment</u> No studies have been conducted with AZARGA or with timolol 5 mg/ml eye drops in patients with hepatic or renal impairment. No dosage adjustment is necessary in patients with hepatic impairment or in patients with mild to moderate renal impairment. AZARGA has not been studied in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) or in patients with hyperchloraemic acidosis (see section</p>

	<p>4.3). Since brinzolamide and its main metabolite are excreted predominantly by the kidney, AZARGA is therefore contraindicated in patients with severe renal impairment (see section 4.3). AZARGA should be used with caution in patients with severe hepatic impairment (see section 4.4).</p> <p><u>Method of administration</u> For ocular use. Patients should be instructed to shake the bottle well before use. After cap is removed, if tamper evident snap collar is loose, remove before using product. To prevent contamination of the dropper tip and the suspension, care must be taken not to touch the eyelids, surrounding areas or other surfaces with the dropper tip of the bottle. Instruct patients to keep the bottle tightly closed when not in use. If more than one topical ophthalmic medicinal product is being used, the medicinal products must be administered at least 5 minutes apart. Eye ointments should be administered last</p>
--	--

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、EU 共通の添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

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。ブリンゾラミドでは、動物実験で胎盤を通過することが報告されている。また、チモロールマレイン酸塩では、動物実験で器官形成期のラットに 500mg/kg/日を経口投与した場合には化骨遅延、マウスに 1,000mg/kg/日又はウサギに 200mg/kg/日を経口投与した場合に死亡胎児数の増加が認められている。

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。ブリンゾラミドでは、動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。チモロールマレイン酸塩では、ヒト母乳中へ移行することがある。

出典	記載内容
EU 共通の添付文書 (2020年8月改訂)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy There are no adequate data regarding the use of ophthalmic brinzolamide and timolol in pregnant women. Studies in animals with brinzolamide have shown reproductive toxicity following systemic administration, see section 5.3. AZARGA should not be used during pregnancy unless clearly necessary. To reduce the systemic absorption, see section 4.2.</p> <p>Epidemiological studies have not revealed malformative effects but show a risk for intra uterine growth retardation when beta-blockers are administered by the oral route. In addition, signs and symptoms of beta-blockade (e.g. bradycardia, hypotension, respiratory distress and hypoglycaemia) have been observed in the neonate when beta-blockers have been</p>

	<p>administered until delivery. If AZARGA is administered until delivery, the neonate should be carefully monitored during the first days of life.</p> <p>Breast-feeding It is not known whether ophthalmic brinzolamide is excreted in human breast milk. Studies in animals have shown that following oral administration brinzolamide is excreted in breast milk, see section 5.3. Beta-blockers are excreted in breast milk. However, at therapeutic doses of timolol in eye drops it is not likely that sufficient amounts would be present in breast milk to produce clinical symptoms of beta-blockade in the infant. To reduce the systemic absorption, see section 4.2. However, a risk to the suckling child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from AZARGA therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p>Fertility Studies have not been performed to evaluate the effect of topical ocular administration of Azarga on human fertility. Non clinical data do not show any effects of either brinzolamide or timolol on male or female fertility following oral dosing. No effects on male or female fertility are anticipated from the use of AZARGA.</p>
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2020年10月)

<参考>オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

Category C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、EU 共通の添付文書とは異なる。

9.7 小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
----------------	------------------------

出典	記載内容
EU 共通の添付文書 (2020年8月改訂)	Paediatric population The safety and efficacy of AZARGA in children and adolescents aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available

XIII. 備考

XⅢ-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

XⅢ-2. その他の関連資料

1) 「X-5.患者向け資材」の項参照

2) アゾルガ配合懸濁性点眼液のその他の試験結果

開封後使用時の安定性

試験名	使用薬剤	方法	結果
微生物学的試験	安定性試験に使用した1ロット10サンプル	1回1滴、1日2回、35日間滴下し、試験期間終了後に各容器の残存薬液について微生物限度試験法<4.05>の生菌数試験を実施した	いずれのサンプルにも細菌及び真菌は検出されなかった
物理的 化学的 試験	長期保存条件（25℃/40%RH、横倒し）で26週間保存した1ロット	1日2滴を35日間滴下し、試験開始時及び試験終了時（35日）に安定性試験と同一の試験方法で実施した	試験開始時及び試験終了時において、規格に適合した

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1