

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

眼圧下降剤

アイゾプト[®]懸濁性点眼液1%

Azopt[®]Ophthalmic Suspension 1%

ブリンゾラミド懸濁性点眼液

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 中にブリンゾラミド 10mg を含有
一般名	和名：ブリンゾラミド (JAN) 洋名：brinzolamide (INN)
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：2007年3月30日 薬価基準収載年月日：2007年6月15日 販売開始年月日：2002年12月10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	V. 治療に関する項目	9
I-1 開発の経緯	1	V-1 効能又は効果	9
I-2 製品の治療学的特性	1	V-2 効能又は効果に関連する注意	9
I-3 製品の製剤学的特性	2	V-3 用法及び用量	9
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	2	(1) 用法及び用量の解説	9
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(1) 承認条件	2	V-4 用法及び用量に関連する注意	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-5 臨床成績	9
I-6 RMPの概要	2	(1) 臨床データパッケージ	9
II. 名称に関する項目	3	(2) 臨床薬理試験	10
II-1 販売名	3	(3) 用量反応探索試験	11
(1) 和名	3	(4) 検証的試験	12
(2) 洋名	3	1) 有効性検証試験	14
(3) 名称の由来	3	2) 安全性試験	17
II-2 一般名	3	(5) 患者・病態別試験	19
(1) 和名(命名法)	3	(6) 治療的使用	21
(2) 洋名(命名法)	3	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	21
(3) システム	3	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	22
II-3 構造式又は示性式	3	(7) その他	22
II-4 分子式及び分子量	3	VI. 薬効薬理に関する項目	23
II-5 化学名(命名法)又は本質	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VI-2 薬理作用	23
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	23
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	24
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	25
IV-1 剤形	6	VII. 薬物動態に関する項目	26
(1) 剤形の区別	6	VII-1 血中濃度の推移	26
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	26
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	26
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	27
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	27
IV-2 製剤の組成	6	VII-2 薬物速度論的パラメータ	27
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	27
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	28
(3) 熱量	6	(3) 消失速度定数	28
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	6	(4) クリアランス	28
IV-4 力価	6	(5) 分布容積	28
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	6	(6) その他	28
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	7	VII-3 母集団(ポピュレーション)解析	28
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	7	(1) 解析方法	28
IV-8 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	(2) パラメータ変動要因	28
IV-9 溶出性	7	VII-4 吸収	28
IV-10 容器・包装	7	VII-5 分布	28
(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	7	(1) 血液-脳関門通過性	28
(2) 包装	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	28
(3) 予備容量	7	(3) 乳汁への移行性	28
(4) 容器の材質	7	(4) 髄液への移行性	28
IV-11 別途提供される資材類	7	(5) その他の組織への移行性	29
IV-12 その他	8	(6) 血漿蛋白結合率	30
		VII-6 代謝	31

(1)代謝部位及び代謝経路	31	IX-2 毒性試験	42
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	31	(1)単回投与毒性試験	42
(3)初回通過効果の有無及びその割合	31	(2)反復投与毒性試験	42
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	32	(3)遺伝毒性試験	42
VII-7 排泄	32	(4)がん原性試験	43
VII-8 トランスポーターに関する情報	32	(5)生殖発生毒性試験	43
VII-9 透析等による除去率	32	(6)局所刺激性試験	43
VII-10 特定の背景を有する患者	33	(7)その他の特殊毒性	43
VII-11 その他	33	X. 管理的事項に関する項目	44
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34	X-1 規制区分	44
VIII-1 警告内容とその理由	34	X-2 有効期間	44
VIII-2 禁忌内容とその理由	34	X-3 包装状態での貯法	44
VIII-3 効能又は効果に関連する注意とその理由	34	X-4 取扱い上の注意	44
VIII-4 用法及び用量に関連する注意とその理由	34	X-5 患者向け資材	44
VIII-5 重要な基本的注意とその理由	34	X-6 同一成分・同効薬	44
VIII-6 特定の背景を有する患者に関する注意	35	X-7 国際誕生年月日	44
(1)合併症・既往歴等のある患者	35	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	44
(2)腎機能障害患者	35	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	44
(3)肝機能障害患者	36	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
(4)生殖能を有する者	36	X-11 再審査期間	44
(5)妊婦	36	X-12 投薬期間制限に関する情報	44
(6)授乳婦	36	X-13 各種コード	45
(7)小児等	36	X-14 保険給付上の注意	45
(8)高齢者	36	XI. 文献	46
VIII-7 相互作用	37	XI-1 引用文献	46
(1)併用禁忌とその理由	37	XI-2 その他の参考文献	47
(2)併用注意とその理由	37	XII. 参考資料	48
VIII-8 副作用	37	XII-1 主な外国での発売状況	48
(1)重大な副作用と初期症状	37	XII-2 海外における臨床支援情報	49
(2)その他の副作用	37	XIII. 備考	51
VIII-9 臨床検査結果に及ぼす影響	39	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	51
VIII-10 過量投与	39	(1)粉碎	51
VIII-11 適用上の注意	40	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	51
VIII-12 その他の注意	40	XIII-2. その他の関連資料	51
(1)臨床使用に基づく情報	40		
(2)非臨床試験に基づく情報	40		
IX. 非臨床試験に関する項目	41		
IX-1 薬理試験	41		
(1)薬効薬理試験	41		
(2)安全性薬理試験	41		
(3)その他の薬理試験	42		

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
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
ECG	electrocardiogram	心電図
EU	European Union	欧州連合
FEV	forced expiratory volume	努力性呼気肺活量
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 second	1秒量
FEV ₁ /FVC	forced expiratory volume in one second /forced vital capacity	1秒率
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IC ₅₀	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
mmHg	Millimeters of mercury	水銀柱ミリメートル
ONH	Optic nerve head	視神経乳頭
PEF	peak expiratory flow	ピークフロー
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

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

エイゾプト®懸濁性点眼液 1%は、炭酸脱水酵素阻害剤（carbonic anhydrase inhibitor：CAI）である布林ゾラミドを 1%含有する懸濁性の点眼剤であり、米国アルコン社で緑内障及び高眼圧症の治療薬として開発されたものである。

CAI は、従来、経口薬として緑内障及び高眼圧症に対する眼圧下降治療薬として古くから用いられてきた。

CAI の経口薬は、眼圧下降効果は優れているものの、全身性の副作用のために長期の連用に支障をきたすことが多かった。したがって、他の眼圧下降薬の点眼で眼圧のコントロールが不十分な場合に、薬物療法の最終手段としての使用に限定されていた。

CAI を点眼液として局所投与ができれば、全身性の副作用を大きく軽減できる可能性が高いことから、開発が進められてきた。現在、ドルゾラミド塩酸塩点眼液（商品名：トルソプト点眼液）が臨床使用されている。ドルゾラミド塩酸塩点眼液は良好な眼圧下降作用を有する 1 日 3 回点眼製剤である。

米国アルコン社は、点眼時の刺激感が少なく、1 日 2 回点眼でかつ単独で臨床使用可能な布林ゾラミド点眼液の開発を進めた。

1998 年 4 月に米国 FDA（Food and Drug Administration）から、2000 年 3 月に欧州の CPMP（European Committee for Proprietary Medicinal Products）から、それぞれ緑内障及び高眼圧症に対する治療薬として承認を取得した。

日本では、1990 年代後半から第 I 相試験を開始し、続いて第 II 相試験（用量反応試験）を実施した。その結果、布林ゾラミド点眼液の臨床上的安全性、有効性及び臨床推奨用量が確認された。

本剤が既に欧米で承認されており、1998 年 8 月に「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」が公布されたことから、日本における本剤の輸入承認申請を行う上で、外国臨床データの外挿の妥当性について、①国内及び外国の用量反応試験成績の比較、②日本人及び外国人の薬物動態特性の類似性を検討した。その結果、ブリッジングが成立すると判断されたことから、2001 年 6 月に輸入承認申請を行い、2002 年 10 月に本剤の輸入承認を取得した。

本剤は医療事故防止対策として、2007 年 3 月に販売名を「エイゾプト® 1% 点眼液」から「エイゾプト®懸濁性点眼液 1%」に変更した。

なお、2010 年 12 月に再審査申請を行い、2012 年 3 月薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 1 日 2 回点眼で良好な眼圧コントロールが得られる^{1~4),11)}。
エイゾプト®懸濁性点眼液 1%は 1 日 2 回の点眼で臨床上有効な眼圧下降効果が認められた。

長期投与にはコンプライアンスが重要である。エイゾプト®懸濁性点眼液 1%は 1 日 2 回点眼であり、良好なコンプライアンスと眼圧のコントロールが期待できる。

[V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 参照]

2. エイゾプト®懸濁性点眼液 1%は点眼時の刺激の程度を指標としたスコアが低いことが示された⁷⁾。

点眼時の使用感スコアは、エイゾプト®懸濁性点眼液 1%点眼群で 0.075 であった。ドルゾラミド塩酸塩点眼群では、0.5%点眼群で 0.575、1%点眼群で 1.100、2%点眼群で 1.350 であった。

[IV. 製剤に関する項目 12. その他 参照]

3. 長期投与においても効果の減弱がみられなかった⁴⁾。

エイゾプト®懸濁性点眼液 1%1 日 2 回点眼で最長 18 カ月までの長期単独投与では、投与期間中眼圧は良好にコントロールされ、効果の減弱はみられなかった。

[V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 参照]

I-3. 製品の製剤学的特性 特になし

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

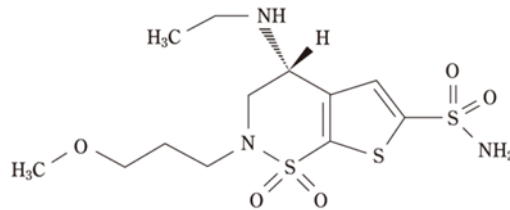
II-1. 販売名

- (1) 和名 エイゾプト®懸濁性点眼液 1%
- (2) 洋名 Azopt® Ophthalmic Suspension 1%
- (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)
- (2) 洋名 (命名法) brinzolamide (INN)
- (3) ステム 該当しない

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₂H₂₁N₃O₅S₃
分子量 : 383.51

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : ALO4862、AL-4862

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

白色～微黄白色の結晶又は結晶性粉末

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性 (25±5℃)

溶媒	溶解度
メタノール	やや溶けにくい
エタノール (99.5%)	溶けにくい
水	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

吸湿性はない
(40℃、相対湿度 75%の条件下で乾燥減量の増加は認められなかった)

(4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点

融点：約 131℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=5.9 pKa₂=8.5

(6) 分配係数

下記 pH におけるオクタノール・リン酸緩衝液の分配係数を求めた (25±5℃)

pH	分配係数
5.0	0.65
7.4	6.56

(7) その他の主な示性値

pH：約7.5 (飽和水溶液)

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+10°～+13°

(乾燥物に換算したもの 0.1g、クエン酸緩衝液、10mL、100mm)

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

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 ⁵⁾	温度	65℃	<10% RH ^a	暗所	密封褐色ビン	4週間	規格内
	温度	50℃	<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℃	75%RH	暗所	開封褐色ビン	4週間	規格内
	光	25℃	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 ⁵⁾	25℃	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℃	60±5%RH	遮光	二重ポリエチレン製袋、遮光	60ヵ月	規格内	
加速試験 ⁵⁾	40℃	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℃における推定湿度

b : 推定湿度幅

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

1) 確認試験法

- ①赤外吸収スペクトル法
- ②キラル高速液体クロマトグラフ法

2) 定量法

高速液体クロマトグラフ法

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 : 約 7.5
2) 浸透圧比 : 0.9～1.2 (0.9%塩化ナトリウム液に対する比)
3) 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 中にプリンゾラミド 10mg を含有する。
添加剤 : カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、D-マンニトール、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、pH 調節剤 2 成分、等張化剤
- (2) 電解質等の濃度 該当しない
- (3) 熱量 該当しない

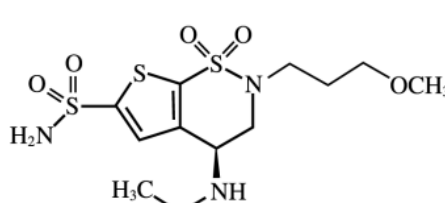
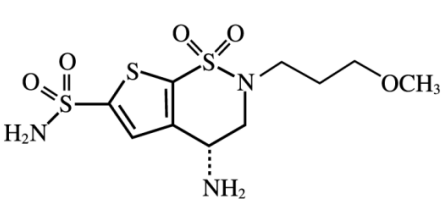
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

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

安定性試験でみられた主なプリンゾラミド類縁物質（分解物）	
s -異性体 	デスエチル体 
プリンゾラミド分解生成物 (不純物)	プリンゾラミド分解生成物 (代謝物)

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性試験結果⁶⁾

		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	光	25℃	40%RH	可視光120万ルクス時以上、紫外線200Wh/m ² 以上	透明の低密度ポリエチレン点眼容器（紙箱なし）	4週間	規格内
					透明の低密度ポリエチレン点眼容器及び紙箱	4週間	規格内
	凍結解凍 ^a	-20℃、30℃ サイクル	46-97%RH (-20℃) 40%RH (30℃)	暗所	透明の低密度ポリエチレン点眼容器	6週間	規格内
長期保存試験		25℃	40%RH	暗所	透明の低密度ポリエチレン点眼容器	156週間	水分の蒸発に伴い、含量及び浸透圧比が若干上昇したが有意な変化なし
		4℃	35%RH	暗所	透明の低密度ポリエチレン点眼容器	130週間	規格内
加速試験		40℃	15%RH	暗所	透明の低密度ポリエチレン点眼容器	26週間	水分の蒸発に伴い、含量及び浸透圧比が若干上昇したが有意な変化なし

a: -20℃、30℃でそれぞれ1週間を1サイクルとした。

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）

該当資料なし

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
 中栓 : ポリエチレン
 ラベル : ポリスチレン

IV-11. 別途提供される資材類

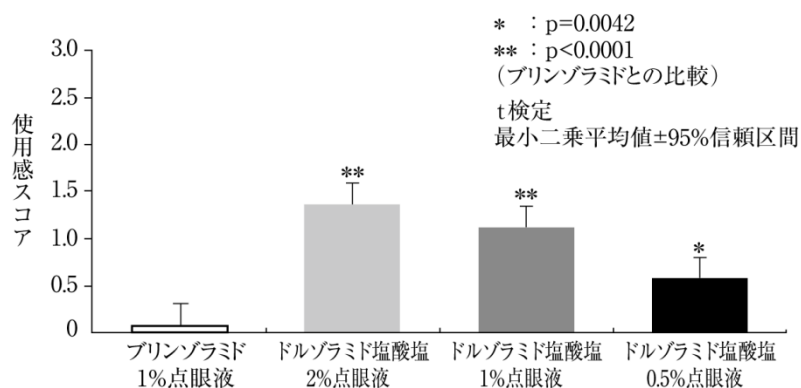
特になし

IV-12. その他

眼局所の刺激性に関する検討⁷⁾

日本人健康人 40 例を対象に、プリングラミド 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グラミド 1%点眼液で 0.075、ドルゾラミド塩酸塩点眼液は 0.5%点眼群で 0.575、1%点眼群で 1.100、2%点眼群で 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

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又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

(解説)

本剤は緑内障及び高眼圧症に対し、臨床上有効な眼圧下降効果が確認され、安全性については特に問題はみられなかった。しかしながら有効性の面においては、チモロール 0.5%より若干劣ることから、初期治療としては他剤を使用し、効果不十分の場合に本剤を使用することが妥当であると考えられた。以上より、効能又は効果を「次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症」と設定した。

V-2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

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

通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

(解説)

本剤の用量は、国内における用量反応試験結果⁹⁾から設定した。POAG又はOHを対象とし、ブリンゾラミドの0.25%、0.5%、1%及び2%点眼液を用いて検討した結果、統計的に有意な用量反応関係が認められ、用量反応曲線から、眼圧下降効果は1%でプラトーに達していることが示された。また副作用の発現率にも群間差は認められず、重大な副作用の発現もなかった。本剤1%の有効性については4件の第Ⅲ相試験^{1-3)、12)}で検証され、国内での臨床用量は1%が妥当であると考えられた。

本剤の用法は、臨床データパッケージに含まれる本剤の1日2回点眼と1日3回点眼を比較検討した4試験^{1)、2)、4)、11)}及び本邦における用量反応試験⁹⁾の成績から、本剤の1日2回点眼と3回点眼の効果は臨床的に同等であると考えられた。効力の面で同等であるならば、昼間の点眼が不要となる1日2回点眼のほうが、長期間点眼を必要とする緑内障治療において患者のコンプライアンスが良いこと、さらに一般的には保存剤であるベンザルコニウム塩化物の眼局所への暴露量が少ないことは、安全性の面から好ましいと考えられていることから、本剤の投与回数は、通常、1日2回とし、十分な効果が得られない場合には1日3回点眼できることと設定した。

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

該当しない

(2) 臨床薬理試験

単回及び反復投与試験（第Ⅰ相試験）⁸⁾

日本人健常成人男子 16 例を対象に、二重盲検法にてブリンゾラミドの 1% 及び 2% 点眼液を単回投与又は 1 回 1 滴、1 日 2 回（朝、夕）、7 日間連続投与した結果、単回投与において 1% 群の 1 例に軽度の眼脂がみられた。また、7 日間連続投与では、頭痛、苦味、眼痛などが認められたが、いずれも軽度であり、特に臨床上問題となるものはなかった。

注) 本剤は 1% 点眼液で、承認されている用法・用量は「通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼することができる。」である。

〈参考〉

外国人健常成人及び患者（原発開放隅角緑内障及び高眼圧症）でブリンゾラミドの 3% 点眼液までの安全性が確認されている。

(3) 用量反応探索試験

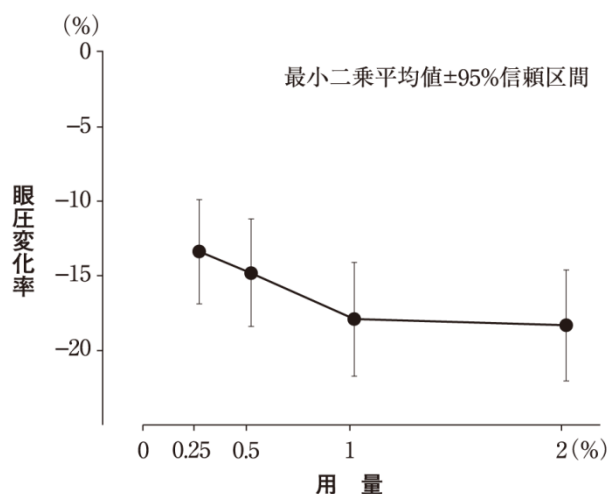
国内用量反応試験⁹⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 70 例を対象に、プリンゾラミド点眼液の有効性、安全性及び用量反応性について 0.25%、0.5%、1%及び 2%点眼液を用い、無作為化並行群間比較法にて検討した。各点眼液は両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回（朝、夕）、14 日間点眼した。

有効性評価対象（68 例）において、0.25%、0.5%、1%及び 2%点眼液の各群の眼圧下降はそれぞれ平均で 13.4%、14.9%、17.9%及び 18.2%であり、統計的に有意な用量反応関係が認められた。用量反応曲線から、眼圧下降効果は 1%でプラトーに達していることが示され、国内での臨床用量は 1%が妥当であると考えられた。

副作用発現頻度は 8.7%（6/69 例）であった。副作用の発現率は、0.25%群 5.6%（1/18 例）、0.5%群 11.1%（2/18 例）、1%群 12.5%（2/16 例）および 2%群 5.9%（1/17 例）で用量依存性はみられなかった。発現した副作用症状は、眼痛、充血、嘔気、角膜炎、赤血球数の減少および疲労の各 1 件であり、安全性評価対象における副作用発現率に、用量依存性は認められなかった

眼圧下降効果



ベースラインからの眼圧変化率及び眼圧変化値

	薬 剤 群				用量反応性の検定*	
	0.25%群	0.5%群	1%群	2%群	直線	1%プラトー
眼圧変化率 (%)	-13.4	-14.9	-17.9	-18.2	p=0.0365	p=0.0325
95%信頼区間	-16.9～-9.9	-18.5～-11.3	-21.6～-14.1	-21.8～-14.5		
眼圧変化値 (mmHg)	-3.2	-3.7	-4.3	-4.5	p=0.0327	p=0.0317
95%信頼区間	-4.1～-2.3	-4.6～-2.7	-5.3～-3.3	-5.4～-3.6		

(数値は最小二乗推定値)

※：F 検定

注) 本剤は1%点眼液で、承認されている用法・用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。」である。

(4) 検証的試験

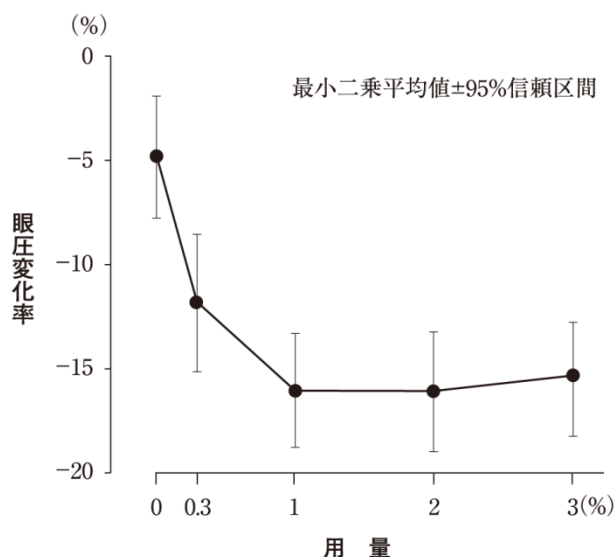
1) 外国人患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験¹⁰⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 157 例を対象に、プラセボ点眼液対照の無作為化二重盲検法にて布林ゾラミドの 0.3%、1%、2%及び 3%点眼液の有効性、安全性及び用量反応性について検討した。各点眼液は両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回（8 時、20 時）、15 日間点眼した。

有効性評価対象において、0.3%、1%、2%及び 3%点眼液の各群の眼圧下降は、それぞれ平均で 11.9%、16.1%、16.1%及び 15.4%であり、いずれもプラセボ点眼群（4.8%）に比べ、有意な眼圧下降効果が認められた。用量反応曲線から、眼圧下降効果は 1%でプラトーに達していることが示され、本剤の臨床用量は 1%が妥当であると考えられた。

副作用発現頻度は 0.3%群で 14.3%（4/28 例）、1%群で 26.5%（9/34 例）、2%群で 30.0%（9/30 例）及び 3%群で 36.4%（12/33 例）であった。主な副作用は、0.3%群で味覚倒錯 7.1%（2/28 例）、1%群で味覚倒錯 14.7%（5/34 例）眼内不快感 5.9%（2/34 例）口内乾燥 5.9%（2/34 例）、2%群で味覚倒錯 16.7%（5/30 例）霧視 6.7%（2/30 例）鼻炎 6.7%（2/30 例）及び 3%群で味覚倒錯 24.2%（8/33 例）霧視 9.1%（3/33 例）眼沈着物 6.1%（2/33 例）であった。

眼圧下降効果



ベースラインからの眼圧変化率及び眼圧変化値

	薬 剤 群				
	0.3%群	1%群	2%群	3%群	プラセボ群
眼圧変化率 (%)	-11.9	-16.1	-16.1	-15.4	-4.8
95%信頼区間	-15.1~-8.6	-18.8~-13.3	-9.0~-13.2	-18.2~-12.7	-7.8~-1.9
眼圧変化値 (mmHg)	-3.1	-4.3	-4.4	-4.2	-1.3
95%信頼区間	-4.0~-2.3	-5.0~-3.6	-5.2~-3.6	-4.9~-3.5	-2.1~-0.5

(数値は各測定日及び測定時刻をプールして求めた最小二乗推定値)

各用量群間の眼圧変化率の比較 (p値※)

薬剤群	0.3%群	1%群	2%群	プラセボ群
0.3%群	—	—	—	0.0003
1%群	0.0259	—	—	<0.0001
2%群	0.0906	0.6051	—	<0.0001
3%群	0.1061	0.5168	0.9073	<0.0001

※：2標本t検定

注) 本剤は1%点眼液で、承認されている用法・用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。」である。

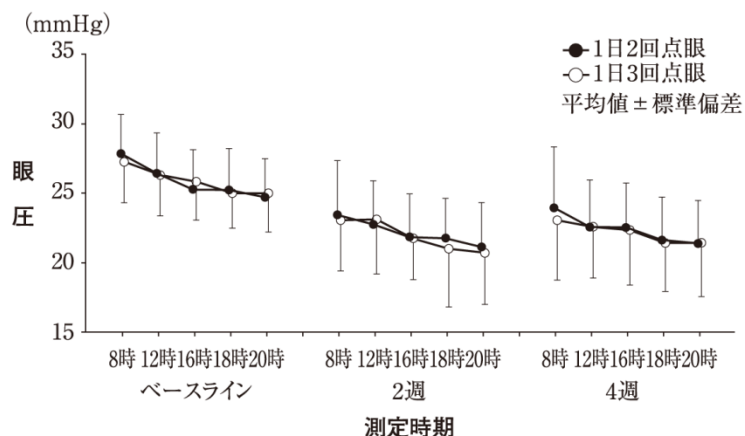
2) 1日の点眼回数を検討した第Ⅱ相試験(海外)¹¹⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 105 例を対象に、ブリンゾラミドの1%点眼液(1日2回点眼及び1日3回点眼)の眼圧下降効果を、無作為化二重盲検法にて比較検討した。

各点眼液は、両眼に1回1滴、1日3回(8時、16時、22時)、4週間点眼した。ただし、1日2回点眼群では16時にプラセボ点眼液を用いた。

有効性評価対象における各薬剤群のベースラインからの眼圧下降(各測定時点における最小二乗平均値)は、1日2回点眼群で3.0~4.6mmHg、1日3回点眼群で3.2~4.5mmHgであり、両群の眼圧下降効果は同等(非劣性)であった。安全性評価対象における副作用発現率に群間差は認められなかった。

眼圧の推移



注) 本剤は1%点眼液で、承認されている用法・用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。」である。

1) 有効性検証試験

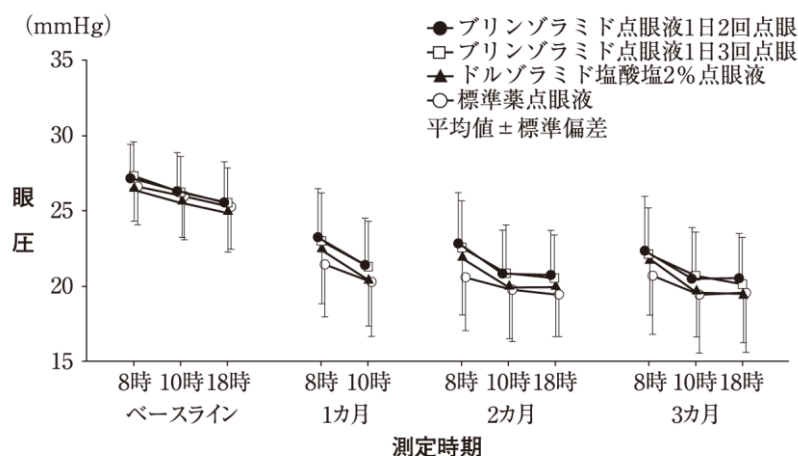
①単独投与（第Ⅲ相比較試験）

i) ドルゾラミド塩酸塩 2%点眼液及びプラセボ点眼液との比較¹⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 463 例を対象に、ブリンゾラミド 1%点眼液（1日2回点眼及び1日3回点眼）の眼圧下降効果を、プラセボ点眼液を同時対照としてドルゾラミド塩酸塩 2%点眼液（1日3回点眼）と無作為化二重盲検法にて比較検討した。各点眼液は、両眼に1回1滴、1日3回（8時、16時、22時）、3カ月間点眼した。ただし、本剤の1日2回点眼群では16時にプラセボ点眼液を用いた。

有効性評価対象における各薬剤群のベースラインからの眼圧下降（各測定時点における最小二乗平均値）は、本剤の1日2回点眼群：3.4～4.1mmHg、1日3回点眼群：4.1～4.8mmHg、ドルゾラミド塩酸塩 2%点眼群：4.3～4.9mmHg であり、プラセボ点眼群に比べ有意な眼圧下降作用を示した（ $p<0.05$ 、2標本 t 検定）。本剤の1日2回点眼群と1日3回点眼群の眼圧下降効果は同等（非劣性）であった。また本剤の1日2回点眼群及び1日3回点眼群の眼圧下降効果は、いずれもドルゾラミド塩酸塩 2%点眼群と同等（非劣性）であった。安全性評価対象における副作用に重篤なものはなく、本剤による副作用発現率はドルゾラミド塩酸塩 2%点眼液と同程度であった。

眼圧の推移



各眼圧測定時点でのベースラインからの眼圧変化値 (mmHg)

薬剤群	1カ月		2カ月			3カ月		
	8時	10時	8時	10時	18時	8時	10時	18時
ブリンゾラミド点眼液1日2回	-3.4	-3.9	-3.9	-3.9	-3.4	-4.1	-4.1	-3.6
ブリンゾラミド点眼液1日3回	-4.5	-4.3	-4.8	-4.6	-4.1	-4.6	-4.8	-4.2
ドルゾラミド塩酸塩2%点眼液	-4.3	-4.6	-4.5	-4.7	-4.3	-4.4	-4.9	-4.3

(数値は最小二乗平均値)

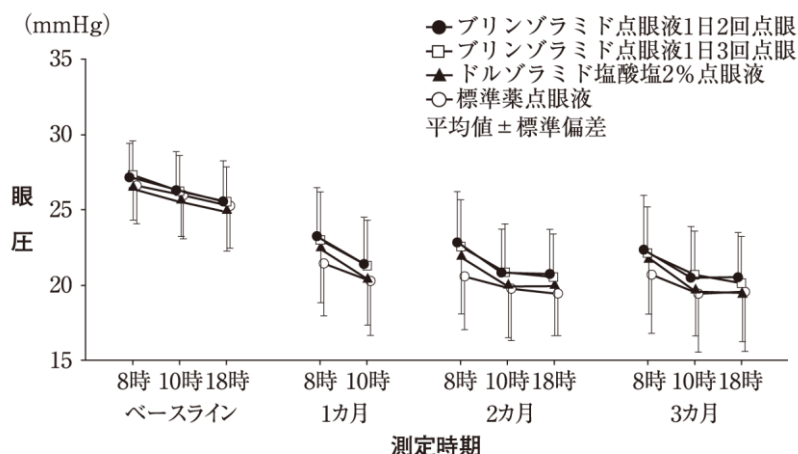
注) 本剤は1%点眼液で、承認されている用法・用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。」である。

ii) ドルゾラミド塩酸塩 2%点眼液及び標準薬点眼液との比較²⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 574 例を対象に、本剤（1日2回点眼及び1日3回点眼）の眼圧下降効果をドルゾラミド塩酸塩 2%点眼液（1日3回点眼）及び標準薬点眼液（1日2回点眼）と無作為化二重盲検法にて比較検討した。各点眼液は、両眼に1回1滴、1日3回（8時、16時、22時）、3カ月間点眼した。ただし、本剤の1日2回点眼群及び標準薬点眼群では、16時の点眼にプラセボ点眼液を用いた。

有効性評価対象における各薬剤群のベースラインからの眼圧下降（各測定時点における最小二乗平均値）は、それぞれ、本剤の1日2回点眼群：3.8～5.7mmHg、1日3回点眼群：4.2～5.6mmHg、ドルゾラミド塩酸塩2%点眼群：4.3～5.9mmHg、標準薬点眼群：5.2～6.3mmHgであった。本剤の1日2回点眼群の眼圧下降効果は、1日3回点眼群と同等（非劣性）であった。また、両者の眼圧下降効果はドルゾラミド塩酸塩2%点眼群に対しても同等（非劣性）であった。標準薬点眼群とこれらの3投与群との間では、いずれの比較においても一部の測定時点で標準薬点眼群の効果が優っていた（ $p<0.05$ 、2標本t検定）。安全性評価対象における副作用に重篤なものはなかった。

眼圧の推移



各眼圧測定時点でのベースラインからの眼圧変化値 (mmHg)

薬剤群	1か月		2か月			3か月		
	8時	10時	8時	10時	18時	8時	10時	18時
プリンゾラミド点眼液1日2回	-3.8	-4.8	-4.3	-5.4	-4.7	-4.7	-5.7	-4.8
プリンゾラミド点眼液1日3回	-4.2	-4.8	-4.7	-5.3	-4.9	-5.0	-5.6	-5.1
ドルゾラミド塩酸塩2%点眼液	-4.3	-5.3	-4.7	-5.7	-5.0	-4.8	-5.9	-5.3

(数値は最小二乗平均値)

注) 本剤は1%点眼液で、承認されている用法・用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。」である。

②標準薬点眼液との併用療法（第Ⅲ相比較試験）

i) プラセボを対照としたチモロール0.5%点眼液との併用投与試験¹²⁾

標準薬点眼液で治療中の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 132 例を対象に、本剤の1日3回点眼による併用効果をプラセボ点眼液を対照として無作為化二重盲検法にて比較検討した。標準薬点眼液に加え、本剤又はプラセボ点眼液を両眼に1回1滴、1日3回（8時、16時、22時）、3か月間点眼した。なお、標準薬点眼液は両眼に1回1滴、1日2回（8時、22時）点眼した。

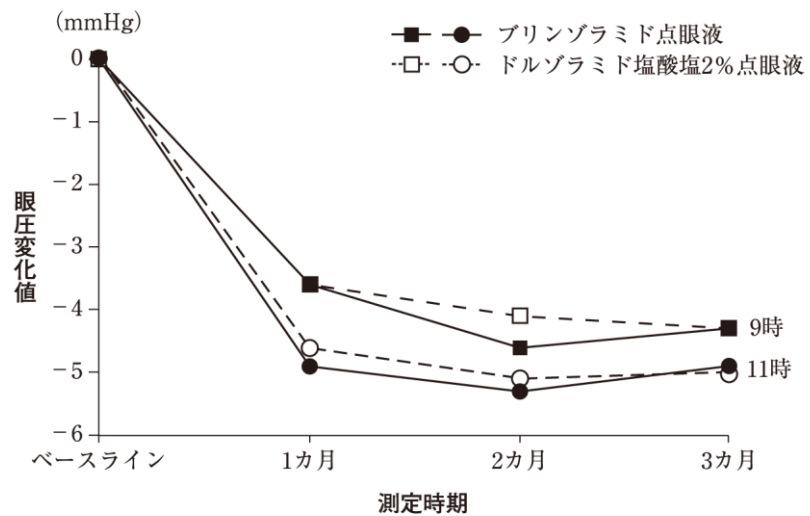
有効性評価対象において、本剤のベースラインからの眼圧下降（各測定時点における最小二乗平均値）は3.2～4.1mmHgであり、すべての測定時点でプラセボ点眼群：1.0～2.6mmHg に比べて有意な差が認められた（ $p<0.05$ 、2標本t検定）。安全性評価対象における副作用に重篤なものはなかった。

注) 本剤は1%点眼液で、承認されている用法・用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。
 なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。」である。

ii) ドルゾラミド塩酸塩 2%点眼液を対照としたチモロール 0.5%点眼液との併用投与試験³⁾

標準薬点眼液で治療中の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 241 例を対象に、本剤の 1 日 2 回点眼による併用効果をドルゾラミド塩酸塩 2%点眼液の 1 日 2 回点眼と無作為化二重盲検法にて比較、検討した。各点眼液は、両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 (9 時、21 時)、3 カ月間点眼した。
 有効性評価対象において、本剤併用群のベースラインからの眼圧下降 (各測定時点における最小二乗平均値) は 3.6~5.3mmHg、ドルゾラミド塩酸塩 2%併用群では 3.6~5.1mmHg であり、両者の眼圧下降効果は同等 (非劣性) であった。安全性評価対象における副作用に重篤なものはなかった。

眼圧変化値の推移



各眼圧測定時点でのベースラインからの眼圧変化値 (mmHg)

薬剤群	1か月		2か月		3か月	
	9時	11時	9時	11時	9時	11時
ブリンゾラミド点眼液	-3.6	-4.9	-4.6	-5.3	-4.3	-4.9
ドルゾラミド塩酸塩2%点眼液	-3.6	-4.6	-4.1	-5.1	-4.3	-5.0

(数値は最小二乗平均値)

注) 本剤は1%点眼液で、承認されている用法・用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。
 なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。」である。

2) 安全性試験

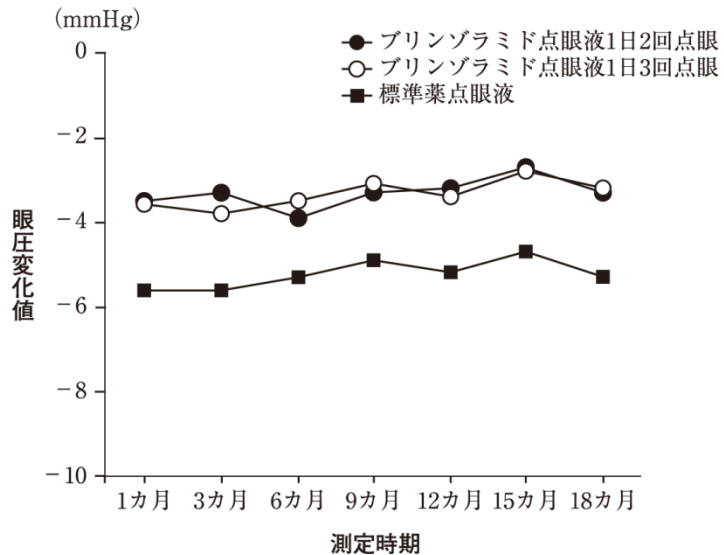
①長期投与試験

i) 単独投与による長期投与試験⁴⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 379 例を対象に、ブリンゾラミド 1% 点眼液を 1 日 2 回又は 1 日 3 回、長期単独点眼した時の眼圧下降効果を、標準薬点眼液を対照として無作為化二重盲検法にて比較検討した。各点眼液は、両眼に 1 回 1 滴、1 日 3 回（8 時、16 時、22 時）、18 カ月間点眼した。ただし、本剤 1 日 2 回点眼群及び標準薬点眼群では 16 時はプラセボ点眼液を用いた。

有効性評価対象における各薬剤群のベースラインからの眼圧下降（各測定時点における最小二乗平均値）は、本剤の 1 日 2 回点眼群：2.7～3.9mmHg、1 日 3 回点眼群：2.8～3.8mmHg、標準薬点眼群：4.7～5.6mmHg であり、いずれの群も全ての測定時点でベースラインからの有意な眼圧下降効果を示し、効果の減弱は認められなかった。本剤の 1 日 2 回点眼群の眼圧下降効果は 1 日 3 回点眼群に対して同等（非劣性）であった。本剤の 1 日 2 回点眼群及び 1 日 3 回点眼群に対して、標準薬点眼群はいずれの測定時点でも有意な眼圧下降効果を示した（ $p < 0.05$ 、2 標本 t 検定）。安全性評価対象における副作用に重篤なものはなかった。

眼圧変化値の推移



眼圧測定時点でのベースラインからの眼圧変化値 (mmHg)

薬剤群	1か月	3か月	6か月	9か月	12か月	15か月	18か月
ブリンゾラミド点眼液 1日2回	-3.5	-3.3	-3.9	-3.3	-3.2	-2.7	-3.3
ブリンゾラミド点眼液 1日3回	-3.6	-3.8	-3.5	-3.1	-3.4	-2.8	-3.2
標準薬点眼液	-5.6	-5.6	-5.3	-4.9	-5.2	-4.7	-5.3

(数値は最小二乗平均値)

注) 本剤は1%点眼液で、承認されている用法・用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。」である。

ii) 標準薬点眼液との併用療法による長期投与試験¹³⁾

標準薬点眼液との併用療法による第Ⅲ相比較試験 (p.15～16 参照) に組み

入れられた原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者のうち75例を対象に、オープン試験法にて投与期間をさらに6カ月間延長させて合計9カ月間長期投与した。本剤及び標準薬点眼液は両眼に1回1滴、1日2回(9時、21時)点眼した。75例全例を有効性及び安全性の評価対象とした。その結果、長期投与試験に移行後も効果の減弱は認められなかった。安全性に関して、副作用はいずれも軽度又は中等度であり、重篤なものはなかった。

各測定時点での平均眼圧と長期投与移行時からの眼圧変化値 (mmHg)

	長期投与移行時	長期投与移行後の測定時期		
		1カ月	3カ月	6カ月
平均眼圧 (mmHg)	20.8±3.4	20.1±3.3	20.3±3.3	20.7±3.4
長期投与移行時からの眼圧変化 (mmHg)	—	-0.7±2.9	-0.6±3.2	-0.1±3.2

(平均値±標準偏差)

注) 本剤は1%点眼液で、承認されている用法・用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。」である。

(5) 患者・病態別試験

1) 国内及び海外で実施された臨床試験の対象のうち、ブリンゾラミド1%点眼液を1日2回又は1日3回点眼した1,142例について、年齢(65歳未満、65歳以上)、診断名(高眼圧症、原発開放隅角緑内障、色素緑内障、嚢性緑内障)、前治療薬の有無による違いを検討したところ、眼圧下降効果に差はなかった。また、国内及び海外で実施された臨床試験の安全性評価対象1,818例において、65歳以上の高齢者でも65歳未満と副作用の発現率及びその種類に差はなかった。

2) 呼吸機能に対する影響

① 高齢者における呼吸機能に及ぼす影響¹⁴⁾

標準薬点眼液にて治療中の高齢者の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者143例を対象に、本剤の1日3回点眼に切り替えて3カ月間投与した場合とそのまま標準薬点眼液を継続投与した場合の呼吸機能に対する影響を無作為化二重盲検法にて比較検討した。

その結果、本剤に切り替えた群では、標準薬点眼液をそのまま継続した群に比べ、呼吸機能を改善する傾向がみられた。

呼吸機能パラメータのベースラインからの変化量

	ブリンゾラミド 点眼群	標準薬点眼群	検 定 [*]
FEV ₁	0.1766	0.04308	p=0.0516
FEV ₁ /FVC	0.02645	0.005034	p=0.2612
PEF	20.6553	16.2179	p=0.7632

(数値は、1カ月目及び3カ月目におけるベースラインからの変化量の平均)

FEV₁: 1秒間の努力性呼気肺活量 FEV₁/FVC: 1秒率 PEF: ピークフロー

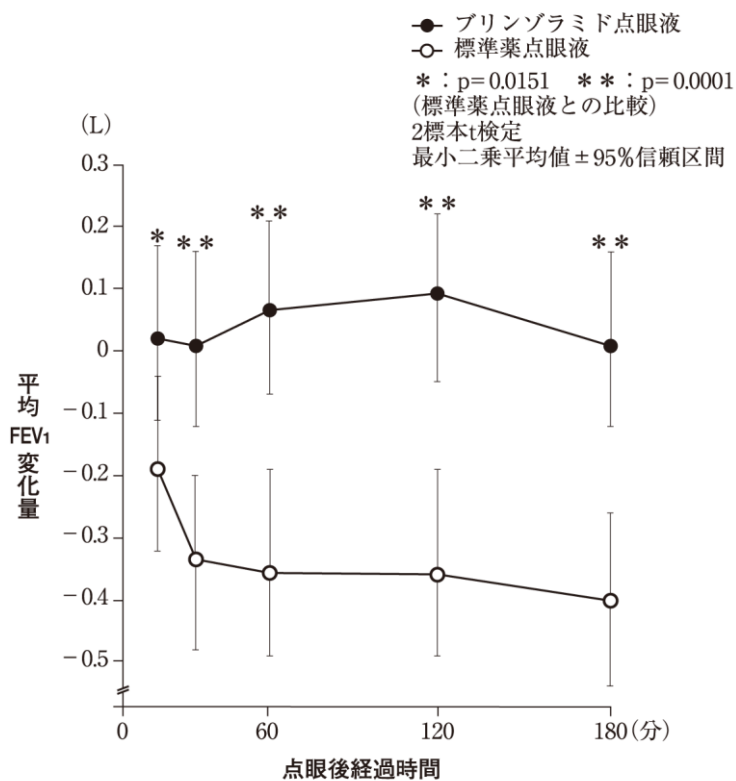
※: 2標本t検定

注) 本剤は1%点眼液で、承認されている用法・用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。」である。

注) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

②喘息又は慢性閉塞性肺疾患患者における呼吸機能に及ぼす影響¹⁵⁾

喘息又は慢性閉塞性肺疾患患者 30 例を対象に、本剤又は標準薬点眼液を両眼 1 滴、単回点眼した時の呼吸機能に対する影響を無作為化二重盲検クロスオーバー法にて比較検討した結果、本剤点眼による呼吸機能に対する有意な変化は認められなかった。



注) 本剤は1%点眼液で、承認されている用法・用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。」である。

(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

①長期使用に関する特定使用成績調査（終了）

試験 or 調査目的	緑内障及び高眼圧症患者を対象に、日常診療下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討すること
試験 or 調査デザイン	中央登録方式
対象患者（必要な時のみ）	緑内障及び高眼圧症患者
症例数	調査票収集症例数 409 例（目標症例数 300 例）
調査期間等	調査期間：平成 16 年 3 月～平成 22 年 4 月、観察期間：2 年間
主な評価項目	安全性：副作用の発現状況、有効性：医師の総合評価、眼圧の推移
主な試験 or 調査結果	<p>409 例の調査票が収集され、安全性解析対象症例は 399 例、有効性解析対象症例は 388 例であった。</p> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 12.8%（51/399 例）であった。発現した器官別大分類別の副作用は、眼障害 12.5%（50/399 例）が最も多く認められ、主な副作用発現件数は、点状角膜炎 10 件、角膜びらん 6 件、眼刺激 5 件、霧視 5 件、角膜上皮障害 4 件、眼瞼炎 4 件、眼痛 3 件、結膜充血 3 件であった。このうち重篤な副作用は白内障 1 件であったが、担当医師により加齢によるものと判断されており、転帰は回復であった。眼障害以外では、味覚異常 2 例 2 件、口渇 1 例 1 件が認められたが、いずれも既知で非重篤であった。 <p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性の評価は、対象眼（投与前眼圧の高い方の眼、同眼圧の場合は右眼）における眼圧コントロール、眼底及び視野の進行等に基づき医師が総合的に判断し、「有効、不変、効果不十分、判定不能」の 3 段階 4 区分で判定され、「有効」と判定された症例の割合が「有効率」とされた。24 ヶ月後（中止・脱落時は最終観察日）の有効率は 63.7%（247/388 例）であった。 本剤投与前からの眼圧下降値（平均値）は 1～18 ヶ月後に -2.33～-2.78 mmHg で推移し、眼圧下降作用は維持された。

②慢性閉塞性肺疾患（COPD）を合併する患者を対象とした特定使用成績調査（終了）

試験 or 調査目的	COPD を合併する緑内障及び高眼圧症患者を対象に、日常診療下における本剤の安全性を検討すること
試験 or 調査デザイン	中央登録方式
対象患者（必要な時のみ）	COPD を合併する緑内障及び高眼圧症患者
症例数	調査票収集症例数 103 例（目標症例数 100 例）
調査期間等	調査期間：平成 16 年 3 月～平成 18 年 11 月、観察期間：1 ヶ月間
主な評価項目	安全性：副作用の発現状況、呼吸機能に関する自覚症状の推移

<p>主な試験 or 調査結果</p>	<p>103 例の調査票が収集され、安全性解析対象症例は 87 例であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現率は 5.7% (5/87 例) であった。器官別大分類別の主な副作用は、眼障害 4.6% (4/87 例) であり、その内訳は、眼瞼炎 2 例、霧視及び眼部不快感各 1 例であり、重篤な副作用は認められなかった。眼障害以外では、三叉神経痛 1 例 (非重篤) が認められたが、呼吸機能に関する副作用は認められなかった。 安全性解析対象症例 87 例から、COPD 合併なし 1 例及び投与期間不足 1 例の計 2 例を除外した 85 例を対象に、投与 4 週後に呼吸機能に関する自覚症状「息苦しさ」、「反復する咳発作」及び「喘鳴」を医師が本剤投与前と比較して「軽快、不変、悪化」の 3 段階で評価するとともに、観察された自覚症状、臨床検査値等に基づき医師が「安全である、ほぼ安全である、やや問題がある、問題がある、判定不能」の 4 段階 5 区分で評価した。その結果、いずれの自覚症状も「悪化」と判定された症例は認められず、全例が「安全である：呼吸器系所見 (自覚症状及び臨床検査値等) の悪化等が認められない」と判定された。
---------------------	---

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） 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	作用部位：眼毛様体 作用機序 ^{16)~19)} ： 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、脾、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。 ※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 ₂ O）から重炭酸イオン（HCO ₃ ⁻ ）が生成される過程に関与している ※※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) 炭酸脱水酵素 (CA) 阻害作用 (*in vitro*)

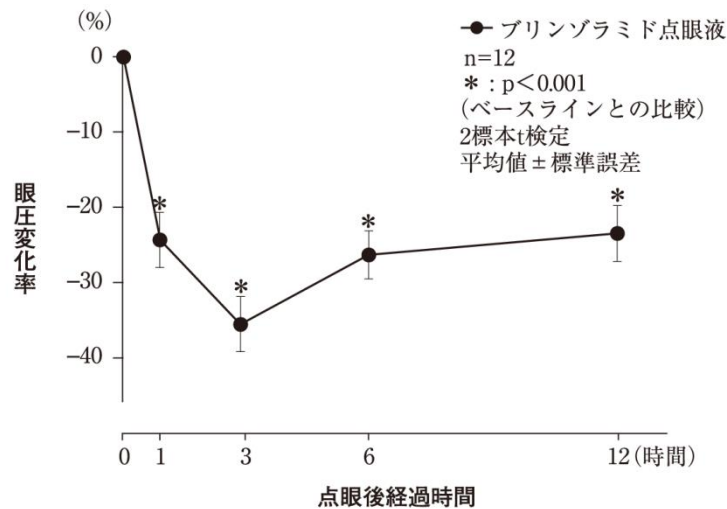
ブリンゾラミドは、ヒトの精製Ⅱ型炭酸脱水酵素 (CA-Ⅱ) に対して高い結合能を示し、その K_i 値は 0.145nmol/L であり、Ⅰ型炭酸脱水酵素に対する結合能と比較し、約 95 倍の選択性を示した。²⁰⁾

また、CA-Ⅱに対するブリンゾラミドの阻害活性 (IC_{50} 値) は 3.19nmol/L であり、ドルゾラミドとほぼ同程度、アセタゾラミドの約 3 倍の酵素阻害活性を示した。²¹⁾

2) 眼圧下降作用 (サル慢性高眼圧モデル)²²⁾

レーザー線維柱帯形成術によって高眼圧を誘発された 12 匹のカニクイザルの右眼にブリンゾラミド 1% 点眼液 (懸濁液) を 1 回 $30\mu\text{L}$ 点眼し、眼圧を 1、3、6 及び 12 時間後に測定した。左眼は無処置とした。点眼後 1 時間から有意な眼圧下降効果を示し、3 時間後にピークに達した。ベースラインからの眼圧下降は、それぞれ 24.7%、35.8%、26.5% 及び 23.5% であり、いずれの測定時点でも有意な眼圧下降効果を認めた (2 標本 t 検定)。

カニクイザルの高眼圧モデルにおけるブリンゾラミドの眼圧下降効果

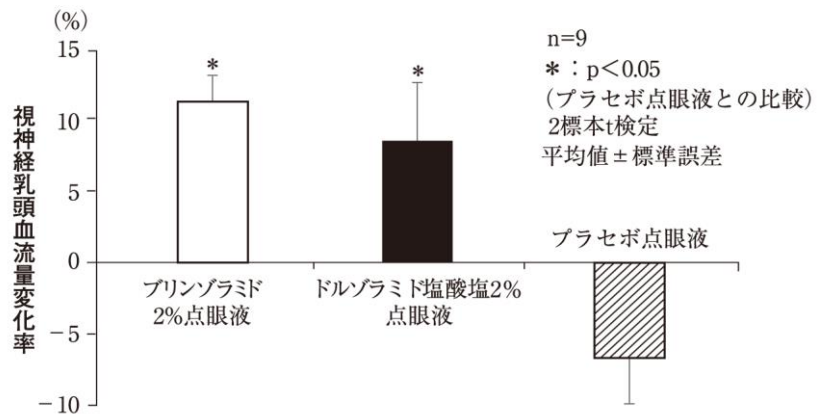


3) 視神経乳頭血流増加作用 (ウサギ) ²³⁾

有色ウサギの片眼に、ブリンゾラミド 2%点眼液、ドルゾラミド塩酸塩 2%点眼液又はプラセボ点眼液を 1回 1滴、1日 2回、7日間点眼し、視神経乳頭 (ONH) 微小血管血流への影響を検討した。なお、他眼は無処置とした。

ブリンゾラミド 2%点眼液群及びドルゾラミド塩酸塩 2%点眼液群では、プラセボ点眼液群に比べ、ONH 血流量が有意に増加した。ONH 血流量に対する影響において、両群間で有意差はなかった (2 標本 t 検定)。

視神経乳頭血流量の変化

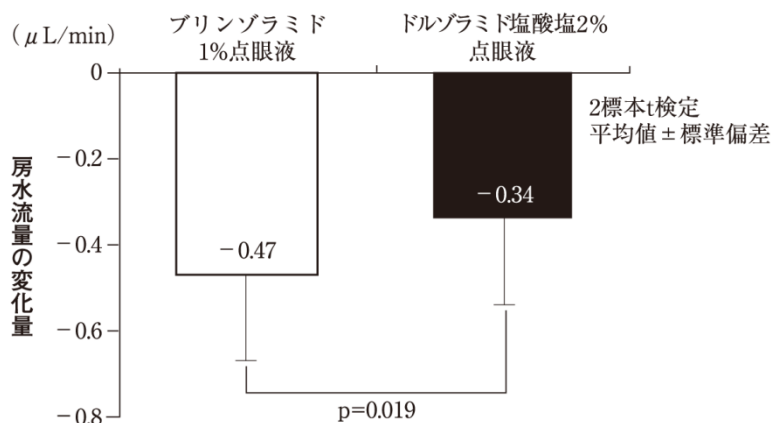


4) 房水動態に及ぼす作用 (外国人データ) ²⁴⁾

健常人 25 例を対象として、片眼にブリンゾラミド 1%点眼液、ドルゾラミド塩酸塩 2%点眼液又はプラセボ点眼液を、他眼 (対照眼) にプラセボ点眼液を点眼し、房水流量への影響を二重盲検法にて検討した。

ブリンゾラミド 1%点眼液投与眼及びドルゾラミド塩酸塩 2%点眼液投与眼における房水流量は、対照眼に比べ有意に低下した (p<0.001、2 標本 t 検定)。また、ブリンゾラミド 1%点眼液投与眼の房水流量の低下は、ドルゾラミド塩酸塩 2%点眼液投与眼よりも有意に高いことが示された (2 標本 t 検定)。

房水流量の変化



(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

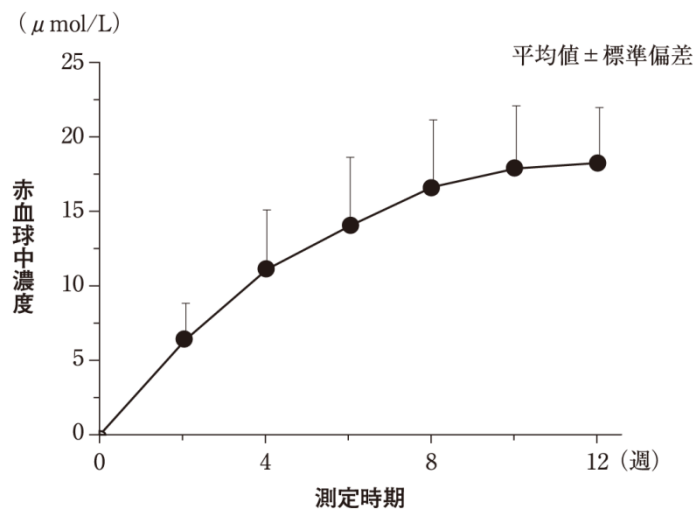
(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

1) 健常人における血中濃度²⁵⁾

日本人健常人19例を対象に、布林ゾラミド1%点眼液を両眼に1回1滴、1日2回（朝、夕）、12週間点眼し、布林ゾラミド及びその主代謝物（N-デスエチル布林ゾラミド）の全血中濃度を測定した。

赤血球中布林ゾラミド濃度は投与期間の経過とともに上昇し、最終投与時（12週間目）には $18.4\mu\text{mol/L}$ に達し定常状態ではほぼ赤血球中のII型炭酸脱水酵素（CA-II）の飽和レベル（ $20\sim 30\mu\text{mol/L}$ ）になると予想された。主代謝物の濃度はほとんどの時点で定量限界以下であった。

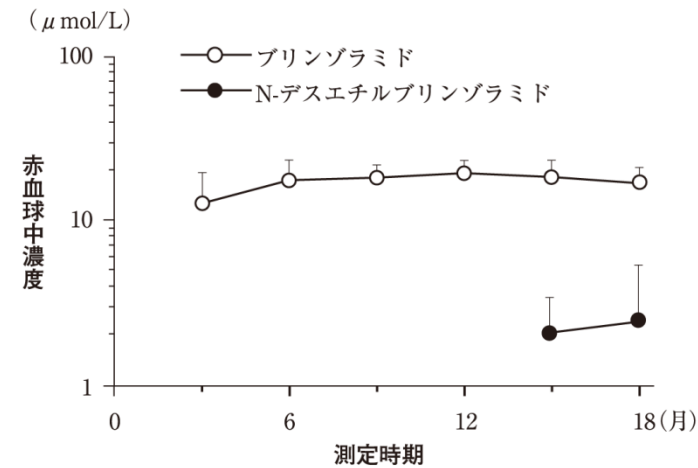
赤血球中布林ゾラミド濃度



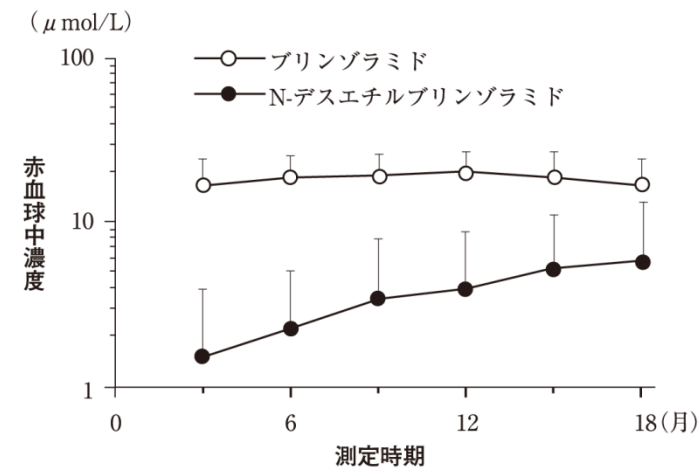
2) 緑内障患者における血中濃度 (外国人データ) ²⁶⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 56 例を対象に、ブリンゾラミド 1% 点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回又は 1 日 3 回、18 カ月間点眼した。赤血球中ブリンゾラミド濃度は、いずれの用法でも投与 6 カ月目までにほぼ赤血球中 CA-II の飽和レベルに達し、それ以降定常状態を維持した。投与終了時のブリンゾラミド濃度はいずれの用法でも平均 17.1 $\mu\text{mol/L}$ であり、主代謝物の N-デスエチルブリンゾラミド濃度は 2.52 $\mu\text{mol/L}$ (1 日 2 回) 及び 5.85 $\mu\text{mol/L}$ (1 日 3 回) であった。

1日2回点眼



1日3回点眼



(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 (参考) 日本人健常人 19 例にプリンゾラミド 1mg カプセルを 1 日 2 回、8 週間経口投与した時、赤血球中プリンゾラミド濃度の半減期は 158±44 日であった ²⁵⁾ 。
(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	該当資料なし (参考) ²⁹⁾ 雄性フィッシャーラットに ¹⁴ C プリンゾラミド (1mg/kg、80.4 μ Ci/kg) を単回経口投与した時、放射能の Cmax は脳組織で 0.119 μ gEq/g、血液で 10.6 μ gEq/g であった。
(2) 血液－胎盤関門通過性	該当資料なし (参考) ³⁰⁾ 妊娠しているラットに ¹⁴ C プリンゾラミド 1mg/kg を妊娠約 12 日目又は 18 日目に単回経口投与した時、投与 24 時間後の全胎児中放射能濃度はそれぞれ 0.523 μ g/g 及び 0.092 μ g/g であり、胎児への移行はわずかであった。
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし (参考) ³¹⁾ 出産後約 12 日のラットに ¹⁴ C プリンゾラミド 1.16mg/kg を単回経口投与した時、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。
(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

眼組織への移行 (ウサギ)³²⁾

白色ウサギ及び有色ウサギの片眼に ¹⁴C ブリンゾラミド 1%点眼液を 1 滴 (30 μ L) 単回点眼投与し、各眼組織内の放射能濃度を測定した。

¹⁴C ブリンゾラミド 1%点眼液は点眼後速やかに眼組織に吸収され、初期には炭酸脱水酵素に富む虹彩毛様体にもっとも多く分布した。血液及び眼組織からの放射能の消失は房水を除いて遅いことが示された。また、白色ウサギと有色ウサギの眼組織の濃度を比較すると、ほとんどの眼組織における比放射能半減期に差はなかったが、メラニン色素に富む虹彩毛様体、網膜及び脈絡膜における最高濃度は有色ウサギの方が高値であった。

¹⁴Cブリンゾラミドの眼組織内及び血液中の動態パラメータ (白色ウサギ)

第一相 点眼後12時間						
組織	投与眼 (右眼)			非投与眼 (左眼)		
	C _{max} (μ gEq/g)	T _{max} (時間)	半減期 (時間)	C _{max} (μ gEq/g)	T _{max} (時間)	半減期 (時間)
房水	0.259±0.065	2.0	3.11	BLQ	BLQ	BLQ
角膜	6.40±2.36	0.5	5.21	BLQ	BLQ	BLQ
虹彩毛様体	0.654±0.216	1.0	16.7	0.142±0.023	6.0	ND
水晶体	0.0435±0.0160	12.0	ND	BLQ	BLQ	BLQ
結膜	16.3±6.8	0.5	ND	BLQ	BLQ	BLQ
硝子体	<0.0012	2.0	ND	BLQ	BLQ	BLQ
網膜	0.0642±0.0068	12.0	ND	0.0506±0.0016	12.0	ND
脈絡膜	0.297±0.079	0.5	ND	0.152±0.027	4.0	ND
全血	0.931±0.257	12.0	ND			
血漿	<0.0007	1.0	ND			

第二相 点眼後160日間						
組織	投与眼 (右眼)			非投与眼 (左眼)		
	C _{max} (μ gEq/g)	T _{max} (日)	半減期 (日)	C _{max} (μ gEq/g)	T _{max} (日)	半減期 (日)
虹彩毛様体	0.474±0.029	0.25	33.6	0.151±0.011	0.25	40.2
水晶体	0.0976±0.0117	20	294	0.0035±0.0005	160	ND
網膜	0.330±0.043	36	95.9	0.357±0.036	57	86.2
脈絡膜	0.192±0.017	6	74.4	0.176±0.023	6	118
全血	1.07±0.127	1	38.9			

n=4 BLQ : 定量限界未満

ND : データが少なかったため、算出できなかった

¹⁴Cブリンゾラミドの眼組織内及び血液中の動態パラメータ (有色ウサギ)

第一相 点眼後16日間			
組織	投与眼 (右眼)		
	C _{max} (μ gEq/g)	T _{max} (時間)	半減期 (時間)
房水	0.670±0.475	1.0	3.75
虹彩毛様体	3.85±2.33	4.0	468
網膜	0.396±0.057	384	ND
脈絡膜	0.651±0.260	4.0	ND
全血	1.63±0.19	144	401

第二相 点眼後57日間						
組織	投与眼（右眼）			非投与眼（左眼）		
	C_{max} (μ gEq/g)	T_{max} (日)	半減期 (日)	C_{max} (μ gEq/g)	T_{max} (日)	半減期 (日)
虹彩毛様体	1.99±1.46	0.25	37.5	0.172±0.025	0.25	43.8
水晶体	0.0641±0.0152	13	162	<0.0014	57	ND
網膜	0.338±0.024	7.5	ND	0.325±0.022	57	ND
脈絡膜	0.257±0.013	6	50.4	0.239±0.026	20	77.5
全血	1.43±0.21	6	32.0			

n=4

ND：試験期間が短いため、検出しなかった

(6) 血漿蛋白結合率

ブリンゾラミドの *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²⁸⁾。

VII-6. 代謝

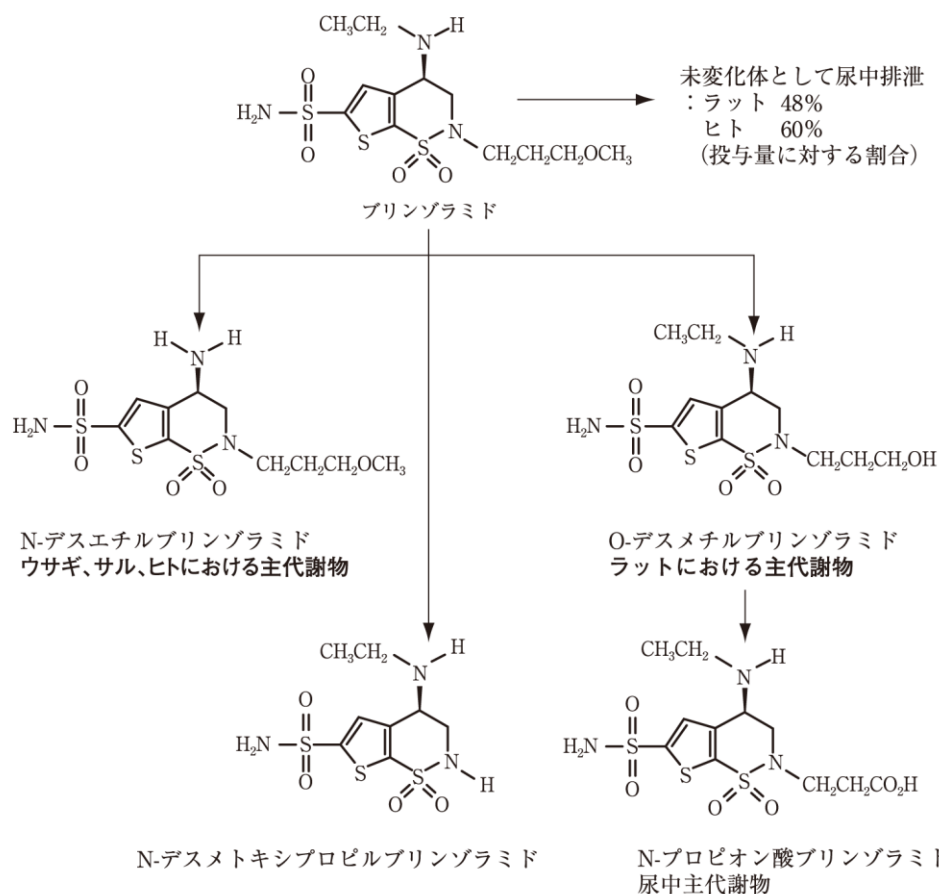
(1) 代謝部位及び代謝経路

ブリンゾラミドの代謝経路はN-脱アルキル化、O-脱アルキル化及びN-プロピル側鎖の酸化よりなる。

ウサギ、サル及びヒトの全血中においては、N-デスエチルブリンゾラミドが主代謝物である。ラットにおいては、O-デスメチルブリンゾラミドが主代謝物である。

ヒトを含めたこれらの動物の尿中の主代謝物は、N-プロピオン酸ブリンゾラミドであり、炭酸脱水酵素とは結合しない。

ウサギ、サル、ラット及びヒトにおけるブリンゾラミドの代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

ブリンゾラミドの代謝に関与するチトクローム P450 の分子種について、ヒト肝ミクロソームを用いて *in vitro* 試験で検討した結果、ブリンゾラミドの主代謝酵素は CYP3A4 であり、その他に少なくとも 4 種の P450 分子種、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 がブリンゾラミドの代謝に関与することが示された³³⁾。

(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

主代謝物である N-デスエチルブリンゾラミドの精製ヒトⅡ型炭酸脱水酵素に対する阻害能 (IC₅₀ 値) は 1.28nmol/L であった²¹⁾

日本人健常人 19 例にブリンゾラミド 1% 点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回、12 週間点眼した時、主代謝物である N-デスエチルブリンゾラミドの赤血球中濃度はほとんどの時点で定量限界以下であった²⁵⁾。

〈参考〉

日本人健常人における経口投与時の N-デスエチルブリンゾラミドの赤血球中濃度

Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC* ($\mu\text{mol/L} \times \text{日数}$)	半減期 (日数)
8.3 \pm 6.0	183.4 \pm 136	96.3 \pm 24.8

n=19 ※AUC_{0-56 日}

VII-7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

点眼による該当資料なし

〈参考〉

外国人健常人 24 例にブリンゾラミド 1mg カプセルを 1 日 2 回経口投与した時、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³⁴⁾。

(2) 排泄率

点眼による該当資料なし

〈参考〉

外国人健常人 24 例を対象に、ブリンゾラミド 1mg カプセルを 1 日 2 回、32 週間反復経口投与した時、ブ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% であった。ブ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³⁴⁾。

中程度腎障害患者 (クレアチニンクリアランス値: 30~60mL/min/1.73m²) 28 例にブリンゾラミド 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時、ブリンゾラミド及び 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²⁷⁾。

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

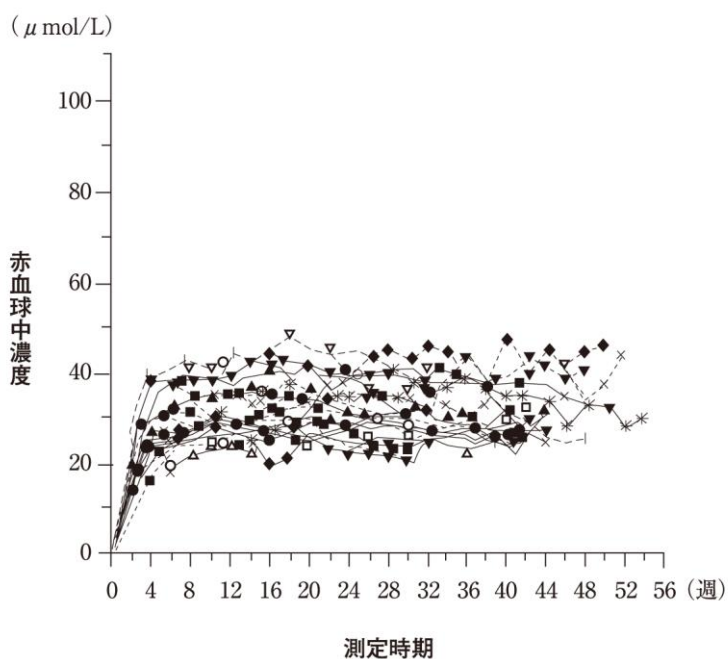
該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

中程度腎障害患者における経口投与後の血中濃度（外国人データ）²⁷⁾

中程度腎障害患者（クレアチニンクリアランス値：30～60mL/min/1.73m²）28例にプリンゾラミド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時、定常状態における赤血球中のプリンゾラミド及び主代謝物であるN-デスエチルプリンゾラミドの濃度はそれぞれ29.6及び42.3μmol/Lであった。

腎機能障害患者の個人別のプリンゾラミド赤血球中濃度



〈参考〉

健常人における経口投与後の血中濃度²⁵⁾

日本人健常人19例にプリンゾラミド1mgカプセルを1日2回、8週間経口投与した時、赤血球中プリンゾラミド濃度は最終投与時（8週目）で31.4±4.8μmol/Lであり、主代謝物であるN-デスエチルプリンゾラミドは8.3±6.0μmol/Lであった。

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	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1 参照]</p> <p>（解説）</p> <p>2.1 薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。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。</p> <p>エイゾプト®懸濁性点眼液 1%の成分</p> <table border="1"> <tr> <td>有効成分</td> <td>布林ゾラミド</td> </tr> <tr> <td>添加剤</td> <td>カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、D-マンニトールエデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤2成分、等張化剤</td> </tr> </table> <p>2.2 本剤及びその代謝物は、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値<30mL/min/1.73m²）に対する本剤の臨床試験は実施していない。</p>	有効成分	布林ゾラミド	添加剤	カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、D-マンニトールエデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤2成分、等張化剤
有効成分	布林ゾラミド				
添加剤	カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、D-マンニトールエデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤2成分、等張化剤				
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	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。				
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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の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。</p> <p>8.2 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。</p> <p>（解説）</p> <p>8.1 本剤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。本剤の臨床試験において、本剤との関連性が否定できない重篤な副作用は報告されていない。しかしながら、スルホンアミド系薬剤の副作用には、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、Stevens-Johnson 症候群、Lyell 症候群、急性腎不全、腎・尿路結石といった全身性の重大な副作用が報告されており、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。</p> <p>8.2 本剤の点眼後、一過性の霧視が発現することがあるので、本剤を点眼した後は症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転を行う場合には注意するよう指導すること。なお、本剤の海外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）</p>				

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

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

9.1.2 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³⁵⁾。早急に眼圧を低下させるためには、薬物治療の他に手術療法などを考慮すること。

(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。本剤及びその代謝物は、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。[2.2参照]

(解説)

本剤及びその代謝物は、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値 $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）に対する本剤の臨床試験は実施していない。

(参考)

経口投与による健常人における血中濃度²⁵⁾

日本人健常人19例にブリンゾラミド1mgカプセルを1日2回、8週間経口投与した時、赤血球中ブリンゾラミド濃度は最終投与時（8週目）で $31.4 \pm 4.8 \mu\text{mol}/\text{L}$ であり、主代謝物であるN-デスエチルブリンゾラミドは $8.3 \pm 6.0 \mu\text{mol}/\text{L}$ であった。

(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)

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。

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

(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。動物実験で胎盤を通過することが報告されている。

(解説)

承認時までに実施した臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある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。動物実験において、本剤は経口投与後、胎盤を通過することが確認されている³⁰⁾ため、安全性の面から設定した。

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 日目及び 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だった。

(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。動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。

(解説)

承認時までに実施した臨床試験では、授乳中の婦人を対象とした実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。動物実験において、本剤は経口投与後、低濃度ながら乳汁中に移行することが確認されているため、安全性の面から設定した。

出産後約 12 日のラットに¹⁴C ブリンゾラミド 1.16mg/kg を単回経口投与した時、乳汁中の放射能の濃度は母体の全血中濃度の 1/600 以下だった³¹⁾。

(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)

承認時までに実施した臨床試験では、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）では、有効性及び副作用の発現率あるいはその種類に差は認められていないが、高齢者の場合、一般的に代謝・排泄などの生理機能が低下していることが考えられ、安全性の面から本項を設定した。

VIII-7. 相互作用

(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
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。

（解説）

炭酸脱水酵素阻害剤（全身投与）：本剤も炭酸脱水酵素阻害剤であることから、併用した場合、作用が相加的にあらわれることがある。

アスピリン（大量投与）：米国の添付文書の記載に準じた。

VIII-8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類／頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
眼	—	霧視、眼瞼炎、乾燥感、異物感、充血、眼脂、不快感、眼痛、眼刺激、そう痒感、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）、疲れ目、眼瞼辺縁痂皮、角膜炎、角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜びらん等）、べとつき感、流涙	角結膜炎、複視	角膜浮腫
消化器	—	下痢、口内乾燥、消化不良、嘔気	—	—
皮膚	—	脱毛、皮膚炎	蕁麻疹	発疹
その他	味覚異常（苦味、味覚倒錯等）	頭痛、鼻炎、胸部痛、めまい、呼吸困難、咽頭痛、うつ病、鼻出血、咳嗽	緊張亢進、腎痛、疲労、赤血球数の減少、耳鳴	感覚鈍麻

注）発現頻度は使用成績調査を含む。

副作用頻度一覧表

時期・調査の種類	承認時	特別調査（合算）
調査施設数	260	64
調査症例数	1818	486
副作用等の発現症例数	366	56
副作用等の発現件数	600	65
副作用等の発現症例率	20.13%	11.52%

副作用等の種類 ¹⁾	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		副作用等の種類 ¹⁾	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
	承認時	特別調査（合算）		承認時	特別調査（合算）
耳および迷路障害	1例 (0.06) 1件	—	疼痛	1 (0.06)	—
耳鳴	1 (0.06)	—	口渇	—	1 (0.21)
眼障害	245例 (13.48) 342件	54例 (11.11) 61件	評価不能の事象	1 (0.06)	—
眼の異常感	5 (0.28)	1 (0.21)	感染症および寄生虫症	16例 (0.88) 16件	—
眼精疲労	5 (0.28)	—	気管支炎	2 (0.11)	—
眼瞼炎	9 (0.50)	6 (1.23)	咽頭炎	4 (0.22)	—
白内障	—	1 (0.21)	鼻炎	10 (0.55)	—
結膜濾胞	1 (0.06)	—	臨床検査	4例 (0.22) 4件	—
結膜炎	6 (0.33)	2 (0.41)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.06)	—
アレルギー性結膜炎	—	1 (0.21)	血中トリグリセリド増加	1 (0.06)	—
角膜びらん	3 (0.17)	6 (1.23)	角膜着色	1 (0.06)	—
眼沈着物	9 (0.50)	—	赤血球数減少	1 (0.06)	—
複視	1 (0.06)	—	筋骨格系および結合組織障害	1例 (0.06) 1件	—
眼乾燥	16 (0.88)	1 (0.21)	筋肉痛	1 (0.06)	—
眼脂	16 (0.88)	1 (0.21)	神経系障害	161例 (8.86) 169件	3例 (0.62) 3件
眼の障害	1 (0.06)	—	健忘	1 (0.06)	—
眼刺激	1 (0.06)	5 (1.03)	浮動性めまい	3 (0.17)	—
眼痛	21 (1.16)	3 (0.62)	味覚異常	138 (7.59)	2 (0.41)
虹彩毛様体炎	—	1 (0.21)	頭痛	23 (1.27)	—
角膜炎	12 (0.66)	2 (0.41)	筋緊張亢進	1 (0.06)	—
角膜症	3 (0.17)	—	錯感覚	3 (0.17)	—
涙液分泌低下	—	1 (0.21)	三叉神経痛	—	1 (0.21)
流涙増加	6 (0.33)	—	精神障害	6例 (0.33)	—

				8件	
瞼板腺炎	1 (0.06)	—		異常な夢	1 (0.06)
眼充血	24 (1.32)	1 (0.21)		激越	1 (0.06)
羞明	2 (0.11)	—		離人症	1 (0.06)
点状角膜炎	—	10 (2.06)		うつ病	3 (0.17)
ブドウ膜炎	—	1 (0.21)		不眠症	1 (0.06)
霧視	88 (4.84)	6 (1.23)		神経過敏	1 (0.06)
視力低下	3 (0.17)	—		腎および尿路 障害	2例 (0.11) 2件
視力障害	4 (0.22)	—		頻尿	1 (0.06)
眼の異物感	29 (1.60)	1 (0.21)		腎臓痛	1 (0.06)
結膜充血	—	3 (0.62)		生殖系および 乳房障害	1例 (0.06) 1件
グレア	1 (0.06)	—		勃起不全	1 (0.06)
眼瞼縁痂皮	9 (0.50)	—		呼吸器、胸郭 および縦隔障 害	9例 (0.50) 9件
眼そう痒症	16 (0.88)	1 (0.21)		咳嗽	2 (0.11)
眼部不快感	48 (2.64)	1 (0.21)		呼吸困難	3 (0.17)
眼瞼障害	2 (0.11)	—		鼻出血	2 (0.11)
眼瞼機能障 害	—	1 (0.21)		喀血	1 (0.06)
角膜障害	—	5 (1.03)		鼻乾燥	1 (0.06)
胃腸障害	25例 (1.38) 28件	—		皮膚および皮 下組織障害	8例 (0.44) 10件
下痢	3 (0.17)	—		脱毛症	2 (0.11)
口内乾燥	9 (0.50)	—		皮膚炎	3 (0.17)
消化不良	6 (0.33)	—		紅斑	1 (0.06)
胃腸障害	1 (0.06)	—		皮膚疼痛	1 (0.06)
悪心	9 (0.50)	—		そう痒症	2 (0.11)
全身障害およ び投与局所様 態	8例 (0.44) 8件	1例 (0.21) 1件		蕁麻疹	1 (0.06)
無力症	3 (0.17)	—		血管障害	1例 (0.06) 1件
胸痛	2 (0.11)	—		低血圧	1 (0.06)
疲労	1 (0.06)	—			

1) ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.13.0 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

該当資料なし

VIII-10. 過量投与

該当資料なし

VIII-11. 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³⁶⁾。

(解説)

- ・懸濁性点眼液の使用時における一般的な注意事項を記載した。本剤は懸濁性点眼液であり、保存中に容器内に有効成分が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、さらには視力障害を引き起こすおそれがある。
- ・涙嚢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。
- ・一般的に、点眼するとその薬剤は結膜嚢内に溜まるが、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、結膜嚢から洗い流され、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を記載した。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う報告³⁶⁾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

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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に有意な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有意な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	自発運動に対する有意な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して有意な作用を認めることはできなかった。 ブリンゾラミド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に有意な(>20%)増加が認められた。
	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、より小さな血圧反応(Δ=3mmHg)は生物学的に有意ではなかった。

	肺力学	モルモット (4)	静注	1、30	肺力学に対する有意な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有意な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、生物学的に有意とは考えられなかった。血液pHは変わらなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験³⁷⁾

(1) 単回投与毒性試験

単回経口投与におけるマウスの LD₅₀ は約 1406mg/kg、ラットでは 1000～2000mg/kg であった。主な徴候として、呼吸困難、活動低下、振戦等が認められた。

〈参考〉

ウサギ 1 日眼局所過剰点眼

白色ウサギの片眼にプリンゾラミド 2%点眼液（臨床用量の 2 倍）を 1 回 2 滴、30 分間隔で 10 回頻回点眼し、過剰点眼による刺激性/不快感について試験した結果、軽微～中等度の結膜刺激性が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) 経口投与試験

ラット及びマウスを用いた反復経口投与試験は、2 週間から 6 カ月の投与期間で行った。

これらの試験では、非常に高用量（例えば 60mg/kg/日）で無気力や脱水症状が認められた。マウスの 3 カ月試験における無毒性量は 5mg/kg/日未満、ラットの 6 カ月試験における無毒性量は、雌で 1mg/kg/日、雄で 8mg/kg/日であった。主な毒性所見は、尿中の結晶薬物に起因すると考えられる腎炎、ネフロパシー及び尿路上皮の変化であった。

2) 点眼投与試験

ウサギを用いた 1、3 及び 6 カ月反復点眼投与試験ならびにサルによる 1 年間の試験により全身毒性ならびに眼局所刺激性について評価した。ウサギでは最高でプリンゾラミド 4%点眼液を 1 日 4 回、6 カ月、サルにおいては 1 年投与したが、いずれも眼刺激性及び毒性は認められなかった。角膜厚のわずかな増加がウサギの高用量で認められたが、サルでは認められなかった。病理学的試験の結果、両動物種とも眼あるいは他の組織に特に変化は認められなかった。さらに、いずれの試験においても全身毒性は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験の結果、変異原性は特にないと判断された。

(4) がん原性試験

ラットに最高 8mg/kg/日を、マウスに最高 10mg/kg/日を 2 年間経口投与した結果、非腫瘍性の所見が標的臓器に認められたが、腫瘍発症の増加は認められなかった。マウスで膀胱腫瘍の増加が認められたが、炭酸脱水酵素阻害剤によくみられる種特異的な所見であると判断された。さらに、ラットを用いた細胞増殖試験では増殖能はないと判定された。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットに 2~18mg/kg/日、1 日 1 回経口投与した結果、いずれの用量においても受胎能や受精能に影響は認められず、受胎及び一般生殖行動の無毒性量は 18mg/kg/日であった。ただし、6mg/kg/日以上で胎児や出生児の体重減少が認められ、胎児や母体の無毒性量は 2mg/kg/日以下と考えられた。

2) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

ラットに 2~18mg/kg/日、1 日 1 回経口投与した結果、母体において 6mg/kg/日以上で体重への影響が認められ、母体における無毒性量は 2mg/kg/日と考えられた。

胎児の体重が 8mg/kg/日で対照と比較して有意に低下した。しかしながら、催奇形性は認められず、F1 及び F2 出生児の発生や生殖にも影響は認められなかった。したがって、母体に対する無毒性量は 2mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 6mg/kg/日と考えられた。

ウサギに 1~6mg/kg/日、1 日 1 回経口投与した結果、母体において 6mg/kg/日群に死亡及び流産を認め、3mg/kg/日以上で体重及び摂餌量の有意な低下が認められ、母体における無毒性量は 1mg/kg/日と考えられた。また、いずれの用量においても胎児毒性あるいは催奇形性を示唆する影響を認めず、胎児における無毒性量は 6mg/kg/日と考えられた。

3) 胚・胎児発生への影響に関する試験

ラットに 1~15mg/kg/日、1 日 1 回経口投与した結果、15mg/kg/日群で母体及び出生児において有意な体重減少が認められ、無毒性量は 5mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

ウサギを用いた反復点眼投与 3 試験ならびにサルを用いた反復点眼投与 1 試験の結果、いずれも眼刺激性は示さなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットを用いた Maximization 試験の結果から、接触感作性を引き起こさないものと考えられた。

2) 不純物及び代謝物の毒性

類縁物質及び代謝物による変異原性はないものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：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：該当なし
X-2. 有効期間	3年
X-3. 包装状態での貯法	室温保存
X-4. 取扱い上の注意	該当なし
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：なし くすりのしおり：あり その他の患者向け資料：「エイゾプト®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/azopt/material/ 参照）
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：ドルゾラミド塩酸塩、アセタゾラミド、ベタキソロール塩酸塩、チモロールマレイン酸塩、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、ジピペプリン塩酸塩、カルテオロール塩酸塩、ニプラジロール等
X-7. 国際誕生年月日	1998年4月1日
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	エイゾプト® 懸濁性点眼液 1% 製造販売承認年月日：2007年3月30日 承認番号：21900AMX00906000 薬価基準収載年月日：2007年6月15日 販売開始年月日：2002年12月10日 (旧販売名) エイゾプト® 1%点眼液 製造販売承認年月日：2002年10月8日 承認番号：21400AMY00236000 薬価基準収載年月日：2002年12月6日 販売開始年月日：2002年12月10日
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	再審査結果公表年月日：2012年3月26日（薬食審査発 0326 第1号） 内容：薬事法第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。
X-11. 再審査期間	8年：2002年10月8日～2010年10月7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
エイゾ プト® 懸濁性 点眼液	1319748Q1036	1319748Q1036	1151138020101	620005257

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)Sall K, et al. : Surv. Ophthalmol. 2000; 44(Suppl 2): S155-S162 (PMID : 10665518) | [20160845] |
| 2)Silver LH, et al. : Am.J. Ophthalmol. 1998; 126(3): 400-408 (PMID : 9744373) | [20160989] |
| 3)Michaud JE, et al. : Am. J. Ophthalmol. 2001; 132(2): 235-243 (PMID : 11476685) | [20160990] |
| 4)March WF, et al. : Am. J. Ophthalmol. 2000 ; 129(2): 136-143 (PMID : 10682964) | [20160850] |
| 5)社内資料：原薬の安定性 | [20170253] |
| 6)社内資料：製剤の安定性 | [20170254] |
| 7)社内資料：点眼時の使用感の検討
(2002年10月8日承認、申請資料概要ト-14) | [20170255] |
| 8)社内資料：単回投与及び連続投与試験（第Ⅰ相試験） | [20170256] |
| 9)北澤克明他：日本眼科紀要. 2003; 54(1): 65-73 | [20160988] |
| 10)社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験
(2002年10月8日承認、申請資料概要ト-3) | [20170257] |
| 11)社内資料：1日の点眼回数を検討した第Ⅱ相試験 | [20170258] |
| 12)社内資料：プラセボを対照としたチモロール0.5%点眼液との併用投与試験（第Ⅲ相試験） | [20170259] |
| 13)社内資料：チモロール0.5%点眼液との併用療法長期投与試験（第Ⅲ相試験） | [20170260] |
| 14)社内資料：プリンゾラミド 1.0%点眼液又はチモロール0.5%点眼液の肺機能、運動機能に及ぼす影響の検討試験 | [20170261] |
| 15)社内資料：喘息又は慢性閉塞性肺疾患患者における呼吸機能に及ぼす影響の検討試験 | [20170262] |
| 16)中島正之：あたらしい眼科. 1993; 10(6): 959-964 | [20160991] |
| 17)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] |
| 18)Maren TH : J. Exp. Zool. 1997; 279(5): 490-497 (PMID : 9392871) | [20160993] |
| 19)佐藤清二：小児科診療. 1991; 54(7): 1513-1520 | [20160994] |
| 20)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
(2002年10月8日承認、申請資料概要ホ-1) | [20170263] |
| 21)社内資料：プリンゾラミド及び関連化合物の酵素阻害能 | [20170264] |
| 22)社内資料：高眼圧サルにおける眼圧下降作用 | [20170265] |
| 23)Barnes GE, et al. : Surv Ophthalmol. 2000; 44(Suppl 2): S131-S140 (PMID : 10665515) | [20190086] |
| 24)Ingram CJ, et al. : Am J Ophthalmol. 1999; 128(3): 292-296 (PMID : 10511022) | [20190087] |
| 25)社内資料：日本人及び外国人健康成人における経口投与及び点眼による薬物動態
(2002年10月8日承認、申請資料概要ヘ-43、ト-11) | [20170268] |
| 26)社内資料：外国人患者における長期単独点眼による赤血球中薬物濃度及び炭酸脱水酵素活性
(2002年10月8日承認、申請資料概要ヘ-28、ト-9) | [20170267] |
| 27)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
(2002年10月8日承認、申請資料概要ヘ-39、40) | [20170269] |
| 28)社内資料：ヒト血漿蛋白結合率 (<i>in vitro</i>) | [20170270] |

- (2002年10月8日承認、申請資料概要へ-23)
- 29)社内資料：単回投与後の組織分布試験（ラット） [20170271]
 (2002年10月8日承認、申請資料概要へ-20)
- 30)社内資料：胎盤移行試験（ラット） [20170272]
 (2002年10月8日承認、申請資料概要へ-22)
- 31)社内資料：乳汁移行試験（ラット） [20170273]
 (2002年10月8日承認、申請資料概要へ-36)
- 32)社内資料：眼内組織移行（白色および有色ウサギ） [20170274]
 (2002年10月8日承認、申請資料概要へ-18)
- 33)社内資料：代謝に関する酵素（CYP450等）の分子種の検討（2002年10月8日承認、申請資料概要へ-32） [20170275]
- 34)社内資料：健常人における反復経口投与時の尿中排泄（海外データ） [20170276]
 (2002年10月8日承認、申請資料概要へ-30、31、38)
- 35)丸尾敏夫他 編：眼科診療プラクティス. 眼疾患診療ガイド [20190082]
 1997; 32: 556-557
- 36)Christensen MT, et al. : CLAO J. 1998 ; 24(4): 227-231 [20161037]
 (PMID : 9800062)
- 37)社内資料：毒性試験 [20170277]

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2021年5月現在、エイゾプト®懸濁性点眼液1%は142カ国で承認されており、高眼圧症又は開放隅角緑内障に対する治療薬として使用されている。なお、本邦におけるエイゾプト®懸濁性点眼液1%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又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

6. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。

米国の添付文書（2015年11月改訂）の概略

販売名	AZOPT
剤形・規格	Solution containing 10 mg/mL brinzolamide.
承認年月	1998年4月承認
効能又は効果	AZOPT® is a carbonic anhydrase inhibitor indicated for in the treatment of elevated intraocular pressure in patients with ocular hypertension or open-angle glaucoma (1).
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> • Instill one drop in the affected eye(s) three times daily (2). • If more than one topical ophthalmic drug is being used, the drugs should be administered at least ten (10) minutes apart (2).

EU 共通の添付文書（2018年6月改訂）の概略

販売名	AZOPT
剤形・規格	eye drops, suspension Each ml of suspension contains 10 mg brinzolamide.
承認年月	2000年3月承認
効能又は効果	<p>AZOPT is indicated to decrease elevated intraocular pressure in:</p> <ul style="list-style-type: none"> · ocular hypertension · open-angle glaucoma <p>as monotherapy in adult patients unresponsive to beta-blockers or in adult patients in whom beta-blockers are contraindicated, or as adjunctive therapy to beta-blockers or prostaglandin analogues (see also section 5.1).</p>
用法及び用量	When used as monotherapy or adjunctive therapy, the dose is one drop of AZOPT in the conjunctival sac of the affected eye(s) twice daily. Some patients may have a better response with one drop three times a day.

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、米国添付文書や豪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。動物実験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。動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2015年11月)	8.1 Pregnancy Pregnancy Category C: Developmental toxicity studies with brinzolamide in rabbits at oral doses of 1, 3, and 6 mg/kg/day (20, 62, and 125 times the recommended human ophthalmic dose) produced maternal toxicity at 6 mg/kg/day and a significant increase in the number of fetal variations, such as accessory skull bones, which was only slightly higher than the historic value at 1 and 6 mg/kg. In rats, statistically decreased body weights of fetuses from dams receiving oral doses of 18 mg/kg/day (375 times the recommended human ophthalmic dose) during gestation were proportional to the reduced maternal weight gain, with no statistically significant effects on organ or tissue development. Increases in unossified sternbrae, reduced ossification of the skull, and unossified hyoid that occurred at 6 and 18 mg/kg were not statistically significant. No treatment-related malformations were seen. Following oral administration of ¹⁴ C-brinzolamide to pregnant rats, radioactivity was found to cross the placenta and was present in the fetal tissues and blood. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. AZOPT® (brinzolamide ophthalmic suspension) 1% should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2021年1月)

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

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

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、米国添付文書及び 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
米国の添付文書 (2015年11月)	8.4 Pediatric Use A three-month controlled clinical study was conducted in which AZOPT® (brinzolamide ophthalmic suspension) 1% was dosed only twice a day in pediatric patients 4 weeks to 5 years of age. Patients were not required to discontinue their IOP-lowering medication(s) until initiation of monotherapy with AZOPT®. IOP-lowering efficacy was not demonstrated in this study in which the mean decrease in elevated IOP was between 0 and 2 mmHg. Five out of 32 patients demonstrated an increase in corneal diameter of one millimeter.
欧州の添付文書 (2018年6月)	Paediatric population The safety and efficacy of AZOPT in infants, children and adolescents aged 0 to 17 years have not been established. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.1. AZOPT is not recommended for use in infants, children and adolescents.

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

「X-5.患者向け資材」の項参照

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