2025年４月改訂［第９版］

日本標準商品分類番号 871319

# 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

アドレナリン$\alpha_2$受容体作動薬
**緑内障・高眼圧症治療剤**
ブリモニジン酒石酸塩点眼液

# アイファガン®点眼液0.1%

**AIPHAGAN® OPHTHALMIC SOLUTION 0.1%**

| | |
|---|---|
| 剤形 | 水性点眼剤 |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品<br>（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | １mL中ブリモニジン酒石酸塩１mg含有 |
| 一般名 | 和　名：ブリモニジン酒石酸塩（JAN）<br>洋　名：Brimonidine Tartrate（JAN） |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2012年１月18日<br>薬価基準収載年月日：2012年４月17日<br>販売開始年月日：2012年５月11日 |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名 | 製造販売元：千寿製薬株式会社<br>販　　売：武田薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 千寿製薬株式会社　カスタマーサポート室<br>TEL 0120-069-618　FAX 06-6201-0577<br>受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br>https://www.senju.co.jp/ |

※本IFは2025年４月改訂の電子添文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。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年４月改訂）

## 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，ＩＦ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ＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ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ＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領2008以降，ＩＦ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ＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦ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ＩＦ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ＩＦ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，ＩＦ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．ＩＦとは

ＩＦ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．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ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ＩＦ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ＩＦ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．

ＩＦ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．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦ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ＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ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，ＩＦ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，ＩＦ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，ＩＦ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

ＩＦ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．ＩＦ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ＩＦ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，ＩＦを活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．開発の経緯 …… 1
２．製品の治療学的特性 …… 2
３．製品の製剤学的特性 …… 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 3
６．RMPの概要 …… 3

Ⅱ．名称に関する項目 …… 4
１．販 売 名 …… 4
２．一 般 名 …… 4
３．構造式又は示性式 …… 4
４．分子式及び分子量 …… 4
５．化学名（命名法）又は本質 …… 5
６．慣用名、別名、略号、記号番号 …… 5

Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 6
１．物理化学的性質 …… 6
２．有効成分の各種条件下における安定性 …… 7
３．有効成分の確認試験法、定量法 …… 7

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 8
１．剤　　形 …… 8
２．製剤の組成 …… 8
３．添付溶解液の組成及び容量 …… 8
４．力　　価 …… 8
５．混入する可能性のある夾雑物 …… 9
６．製剤の各種条件下における安定性 …… 9

７．調製法及び溶解後の安定性 …… 9
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 9
９．溶 出 性 …… 9
10．容器・包装 …… 9
11．別途提供される資材類 …… 10
12．そ の 他 …… 10

Ⅴ．治療に関する項目 …… 11
１．効能又は効果 …… 11
２．効能又は効果に関連する注意 …… 11
３．用法及び用量 …… 11
４．用法及び用量に関連する注意 …… 12
５．臨床成績 …… 12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 27
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 27
２．薬理作用 …… 27

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 29
１．血中濃度の推移 …… 29
２．薬物速度論的パラメータ …… 30
３．母集団（ポピュレーション）解析 …… 30
４．吸　　収 …… 30
５．分　　布 …… 31
６．代　　謝 …… 32
７．排　　泄 …… 32
８．トランスポーターに関する情報 …… 32
９．透析等による除去率 …… 32
10．特定の背景を有する患者 …… 32
11．そ の 他 …… 32

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 33
１．警告内容とその理由 …… 33
２．禁忌内容とその理由 …… 33
３．効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 33
４．用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 33
５．重要な基本的注意とその理由 …… 33
６．特定の背景を有する患者に関する注意 …… 34
７．相互作用 …… 35
８．副 作 用 …… 35
９．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 38
10．過量投与 …… 38
11．適用上の注意 …… 38
12．その他の注意 …… 38

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 …… 39
１．薬理試験 …… 39
２．毒性試験 …… 40

Ⅹ．管理的事項に関する項目 …… 43
１．規制区分 …… 43
２．有効期間 …… 43
３．包装状態での貯法 …… 43
４．取扱い上の注意 …… 43
５．患者向け資材 …… 43
６．同一成分・同効薬 …… 43
７．国際誕生年月日 …… 43
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
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
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 44
11．再審査期間 …… 44

12. 投薬期間制限に関する情報 …… 44
13. 各種コード …… 44
14. 保険給付上の注意 …… 44

**Ⅺ. 文　　献** …… 45
１．引用文献 …… 45
２．その他の参考文献 …… 47

**Ⅻ. 参考資料** …… 48
１．主な外国での発売状況 …… 48
２．海外における臨床支援情報 …… 49

**XIII. 備　　考** …… 51
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
２．その他の関連資料 …… 51

## 略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

# Ⅰ．概要に関する項目

## １．開発の経緯

緑内障は、視野欠損を伴う進行性の視神経障害を特徴とする疾患であり、適切に治療されなければ失明に至る重篤な視機能障害をもたらす。日本国内では 40 歳以上の 5.0％が罹患しており、常に失明原因の上位を占めている。

緑内障の治療は患者の視機能を維持させることが目的であるが、現時点で緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧下降療法のみであるため、眼圧を下降させる薬物療法は欠かせないものとなっている。
薬物治療を行う場合、日本緑内障学会により作成された緑内障診療ガイドラインでは、まず単剤（単薬）での治療が推奨されており、単剤（単薬）治療での効果が不十分なときには多剤併用療法（配合点眼薬を含む）を行い、その際は「薬理学的な作用点が同じ薬剤を選択してはならない」とされている[1)]。
このような背景から、緑内障治療の薬剤として、より強力な眼圧下降効果を有する薬剤や新規の作用機序を有する薬剤が望まれている。

ブリモニジン酒石酸塩は、米国アラガン社において開発されたアドレナリン$\alpha_2$受容体に高い選択性を示す新規の眼圧下降薬であり、房水産生を抑制するとともに、ぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進し、眼圧下降効果を示す。
このブリモニジン酒石酸塩の点眼剤は、1996年に米国にて「開放隅角緑内障又は高眼圧症」を適応症として承認され、現在、0.1％製剤は15カ国、0.15％製剤は52カ国、0.2％製剤は47カ国と米国をはじめとする国々で承認されている（2022年10月現在）。

千寿製薬株式会社では、以上のような特徴に着目し、ブリモニジン酒石酸塩点眼剤は、他の緑内障治療剤が効果不十分又は使用できない緑内障及び高眼圧症患者に対する治療のための新たな選択肢になりえると考え、非臨床試験成績及び米国等で実施された臨床試験成績を基に、日本国内において、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした臨床試験を実施した。その結果、単剤治療あるいは他の緑内障治療薬との併用治療により良好な眼圧下降効果を有したことから、「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」を効能・効果として承認申請し、2012 年 1 月に「アイファガン点眼液 0.1％」の販売名で承認を取得した。

## ２．製品の治療学的特性

- 房水産生抑制及び房水流出促進（ぶどう膜強膜流出路）により眼圧を下降させると考えられている。〔27ページ参照〕
- 原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験において、PG関連薬との併用時にプラセボに対する優越性が検証された。

  また、国内第Ⅲ相長期投与試験において、長期（52週間）にわたり眼圧下降効果を示した。〔20～25ページ参照〕
- 重大な副作用として、角膜混濁（頻度不明）があらわれることがある。主な副作用は、点状角膜炎、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）注)、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）注)（いずれも５％以上)、接触皮膚炎、結膜充血、眼そう痒症、眼の異常感（いずれも１～５％未満）であった。〔35～36ページ参照〕

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

  電子添文の副作用の項及びＶ．治療に関する項目の安全性の結果を参照のこと。

## ３．製品の製剤学的特性

- アドレナリン$\alpha_2$受容体作動薬として日本初の緑内障・高眼圧症治療剤*である。〔27ページ参照〕

  ＊他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合
- 点眼剤の保存剤として亜塩素酸ナトリウムを日本で初めて使用した製剤である。〔８ページ参照〕

## ４．適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

## 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

## ６．RMP の概要

該当しない

# Ⅱ．名称に関する項目

## １．販 売 名

### (1) 和　　名

アイファガン点眼液0.1％

### (2) 洋　　名

AIPHAGAN OPHTHALMIC SOLUTION 0.1％

### (3) 名称の由来

ブリモニジン酒石酸塩点眼液の米国（アラガン社）でのブランド名「ALPHAGAN（アルファガン)」を基本にして、語頭の「アル」を「アイ（eye・愛)」に変更し「アイファガン（洋名：AIPHAGAN)」とした（日本で販売されている医薬品の販売名として既に先頭３文字が「アルフ」である製品が存在するため)。

## ２．一 般 名

### (1) 和　　名（命名法）

ブリモニジン酒石酸塩（JAN）

### (2) 洋　　名（命名法）

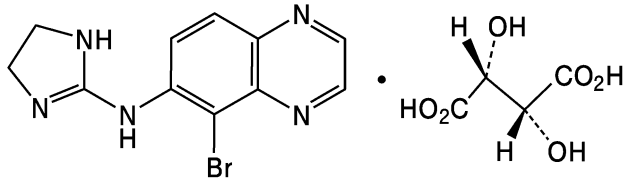
Brimonidine Tartrate（JAN）

### (3) ス テ ム

クロニジン系降圧薬： -onidine

## ３．構造式又は示性式

構造式：




## ４．分子式及び分子量

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

分子量：442.22

## ５．化 学 名（命名法）又は本質

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

## ６．慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：SNJ-2022

# Ⅲ．有効成分に関する項目

## １．物理化学的性質

### (1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末である。

### (2) 溶 解 性

水にやや溶けやすく、ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けにくく、アセトン、塩化メチレン又は酢酸エチルにほとんど溶けない。

### (3) 吸 湿 性

該当資料なし

### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：207～210℃

### (5) 酸塩基解離定数

7.8（電位差滴定）

### (6) 分配係数

0.17（オクタノール/水、室温、水相のpH7.4）

### (7) その他の主な示性値

旋光度$[\alpha]_{D}^{25}$：＋4.0～＋5.0°

## ２．有効成分の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th>試　　験</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td>長期保存試験</td><td>温度：25℃<br>湿度：60％RH</td><td>48ヵ月</td><td rowspan="2">一次容器：<br>ポリエチレン袋の二重包装<br><br>二次容器：<br>高密度ポリエチレン容器</td><td rowspan="2">規格内</td></tr>
<tr><td>加速試験</td><td>温度：40℃<br>湿度：75％RH</td><td>６ヵ月</td></tr>
<tr><td>苛酷試験（光）</td><td colspan="2">温度：25℃<br>総照度 120万lux･hr以上及び<br>総近紫外放射エネルギーとして<br>200W･h/m$^2$以上を曝光</td><td>一次容器：<br>ポリエチレン袋の二重包装<br><br>二次容器：<br>高密度ポリエチレン容器及び<br>高密度ポリエチレン容器を<br>遮光したもの<br>ガラス容器及び<br>ガラス容器を遮光したもの</td><td>規格内</td></tr>
</table>

〔測定項目〕性状、純度試験（類縁物質）、水分、定量法（含量）

（千寿製薬社内資料）

## ３．有効成分の確認試験法、定量法

### 確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

判定：本品のスペクトルとブリモニジン酒石酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 液体クロマトグラフィー法

判定：試料溶液から得られたブリモニジン酒石酸塩のピークの保持時間と標準溶液から得られたブリモニジン酒石酸塩のピークの保持時間は等しい。

### 定量法

液体クロマトグラフィー法

# Ⅳ．製剤に関する項目

## １．剤　　形

### (1) 剤形の区別

水性点眼剤

### (2) 製剤の外観及び性状

微黄緑～黄緑色澄明の無菌水性点眼剤

### (3) 識別コード

該当しない

### (4) 製剤の物性

pH：6.7～7.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.1

### (5) そ の 他

該当しない

## ２．製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| | |
|---|---|
| 販 売 名 | アイファガン点眼液0.1% |
| 有効成分 | １mL中　ブリモニジン酒石酸塩１mg |
| 添 加 剤 | 塩化マグネシウム、ホウ酸、ホウ砂、カルメロースナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、等張化剤、pH調節剤 |

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱　　量

該当資料なし

## ３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## ４．力　　価

該当しない

## ５．混入する可能性のある夾雑物

ブリモニジン酒石酸塩由来の分解生成物を認めた。

## ６．製剤の各種条件下における安定性

| 試　　験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結　　果 |
|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | 温度 25℃<br>湿度 40%RH | 36 ヵ月 | 最終包装品<br>〔５mL ポリエチレン容器<br>(緑色)/ラベル/紙箱〕 | 規格内 |
| 加速試験 | 温度 40℃<br>湿度 25%RH 以下 | ６ヵ月 | 最終包装品<br>〔５mL ポリエチレン容器<br>(緑色)/ラベル/紙箱〕 | 規格内 |
| 苛酷試験（光） | 温度 25℃<br>D65 蛍光ランプ<br>照射下 | 120 万 lux・hr<br>200W・h/$m^2$ 以上 | ５mL ポリエチレン容器<br>(緑色)/ラベルなし | 規格内 |
| | | | ５mL ポリエチレン容器<br>(緑色)/ラベルあり | |
| | | | 最終包装品<br>〔５mL ポリエチレン容器<br>(緑色)/ラベル/紙箱〕 | |

〔測定項目〕性状、確認試験、pH、浸透圧比、純度試験（類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（含量）

（千寿製薬社内資料）

## ７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## ８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

## ９．溶 出 性

該当しない

## 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

プラスチック点眼容器５mL×５、５mL×10

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

本　　体：ポリエチレン

ノ ズ ル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

投薬袋

## 12. そ の 他

# Ⅴ．治療に関する項目

## １．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

## 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**
**〈緑内障、高眼圧症〉**
5.1 プロスタグランジン関連薬やβ-遮断剤等の他の緑内障治療で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること。[17.1.2、17.1.3 参照]
**〈チソツマブ ベドチン（遺伝子組換え）投与に伴う眼障害軽減〉**
5.2 チソツマブ ベドチン（遺伝子組換え）の電子添文を参照すること。

（解説）
5.1 緑内障治療薬としての本剤の位置付け及びその使用方法を明確にし、また、他の緑内障治療薬で効果不十分又は使用できない場合を具体的にするため記載した。
5.2 チソツマブ ベドチン（遺伝子組換え）投与に伴う眼障害軽減の目的のため、本剤が使用されることを考慮し記載した。

## ３．用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

通常、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

**至適濃度の検討**

2-01試験では、原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者を対象に、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液、0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液又はプラセボを無作為に割付け、二重遮蔽下で１回１滴、１日２回、４週間継続点眼したときの眼圧下降効果及び安全性からブリモニジン酒石酸塩点眼液の臨床至適濃度を検討した。

眼圧下降効果については、治療期終了時における投与開始日からの眼圧変化値（０時間値及び2時間値）は、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液、0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液はともに０時間及び２時間においてプラセボと比較して統計学的に有意な眼圧下降作用を示した（０時間値：$P \leq 0.0230$、２時間値：$P < 0.0001$）ことから、１日２回投与で十分な眼圧下降効果が得られることが示された。なお、眼圧変化値について0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液と0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の間に違いはなかった。安全性については、いずれの点眼液も死亡例、重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象はなく、また臨床検査及び血圧・脈拍数における異常変動、視力、眼底及び視野の異常もなく、１日２回４週間投与における0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液と0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の安全性に問題はないと考えられた。以上の結果より、ブリモニジン酒石酸塩点眼液の臨床至適濃度は、0.1%濃度であると判断した。

＜注意＞・本剤の承認された効能又は効果は**１．効能又は効果**の項参照

（千寿製薬社内資料）

**点眼回数の検討**

海外第Ⅱ相試験の190342-005試験（１日２回点眼）及び190342-004試験（１日３回点眼）において各試験間で0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液のそれぞれについて、点眼回数による眼圧変化値の比較を行った。

0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液ともに１日のうちで薬剤の効果が最も減弱すると考えられる朝のトラフ値である０時間値の眼圧変化値においては、１日２回点眼と１日３回点眼とはほぼ同等であり、１日３回点眼による追加眼圧下降効果は認められなかった。また、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液ともに、１日２回点眼と１日３回点眼の効果に最も差が生じると考えられる９時間値及び12時間値（１日２回点眼では午後のトラフ、１日３回点眼では午後のピークの時間帯）においては、１日２回点眼と１日３回点眼との間で効果に差があるものの、１日２回点眼においても投与開始日の眼圧と比べて有意な眼圧下降効果を示していた。以上のことから、190342-005試験と190342-004試験の比較において0.1%及び0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液それぞれの１日２回点眼及び１日３回点眼の眼圧下降プロファイルはやや異なるものの、２回点眼でも１日を通じて眼圧コントロールを示すことが確認できた。

以上の結果より、ブリモニジン酒石酸塩点眼液の至適用法として、１日２回点眼を設定した。

＜注意＞・本剤の承認された用法及び用量は**３．用法及び用量**の項参照

（千寿製薬社内資料）

## ４．用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## ５．臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料　○：参考資料

| 地域 | 試験区分 | 試験番号 | 試験目的 | | | 試験デザイン | 対象 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | | |
| 国内 | 第Ⅰ相試験 | 1-01[2)] | | ◎ | ◎ | 無作為化二重遮蔽試験 | 健康成人男性 54 例<br>（１Step18 例：0.15%BMD*[1]群、0.2%BMD*[1]群、プラセボ群 各６例。Step１：単回点眼、Step２：１日２回点眼、Step３：１日３回点眼、合計 54 例） |
| | 第Ⅱ相試験 | 2-01[3)] | ◎ | ◎ | | 多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験 | 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 133 例<br>（本剤:44 例、0.15%BMD*[1]群:45 例、プラセボ群:44 例） |
| | 第Ⅲ相<br>比較試験 | 3-02[4)] | ◎ | ◎ | | 多施設共同無作為化単遮蔽並行群間比較試験 | 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 207 例<br>（本剤:109 例、チモロール群:98 例） |
| | 第Ⅲ相<br>比較試験 | 3-04[5)] | ◎ | ◎ | | 多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験 | 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 268 例<br>（本剤:134 例、プラセボ群:134 例） |

（次ページにつづく）

| 地域 | 試験区分 | 試験番号 | 試験目的 | | | 試験デザイン | 対象 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | | |
| 国内 | 第Ⅲ相<br>長期投与試験 | 3-01[6] | ◎ | ◎ | | 多施設共同非対照非遮蔽試験 | 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 157 例<br>(本剤:98 例、PG 併用群:59 例) |
| | 第Ⅲ相<br>臨床薬理試験 | 3-03[7] | | ◎ | | 無作為化単遮蔽並行群間比較試験 | 心血管系、呼吸器系疾患を有さない高齢者 100 例 (本剤:50 例、チモロール群:50 例) |
| 海外 | 第Ⅰ相試験 | A342-115-7831[8] | | ○ | ○ | １施設無作為化二重遮蔽クロスオーバー試験 | 健康成人 24 例<br>(0.2%BMD*2 群: 6 例、0.25%ベタキソロール群: 6 例、チモロール群: 6 例、プラセボ群: 6 例) |
| | 第Ⅱ相試験 | A342-110-7831[9] | ○ | ○ | | 多施設無作為化二重遮蔽並行群間試験 | 開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 194 例<br>(0.08%BMD*2 群:47 例、0.2%BMD*2 群:50 例、0.5%BMD*2 群:49 例、プラセボ群:48 例) |
| | 第Ⅱ相試験 | A342-119-7831[10] | ○ | ○ | | 多施設無作為化二重遮蔽並行群間比較試験 | 開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 101 例<br>(0.2%BMD*2、１日２回点眼群:50 例、１日３回点眼群:51 例) |
| | 第Ⅲ相試験 | A342-103-7831[11] | ○ | ○ | | 多施設無作為化二重遮蔽並行群間比較試験 | 開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 443 例<br>(0.2%BMD*2 群:221 例、チモロール群:222 例) |
| | 第Ⅲ相試験 | A342-104-7831[12] | ○ | ○ | | 多施設不均等無作為化二重遮蔽並行群間比較試験 | 開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 483 例<br>(0.2%BMD*2 群:292 例、チモロール群:191 例) |
| | 第Ⅲ相試験 | A342-124-7831[13] | ○ | ○ | | 多施設無作為化二重遮蔽並行群間比較試験 | 開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 94 例<br>(0.2%BMD*2 群:48 例、チモロール群:46 例) |
| | 第Ⅰ相試験 | 190342-006[14] | | ○ | ○ | １施設無作為化二重遮蔽並行群間比較試験 | 健康成人 39 例<br>(0.1%BMD*1 群:13 例、0.2%BMD*1 群:13 例、プラセボ群:13 例) |
| | 第Ⅱ相試験 | 190342-004[15] | ○ | ○ | | 多施設無作為化単遮蔽並行群間比較試験 | 緑内障及び高眼圧症患者 103 例<br>(0.1%BMD*1 群:25 例、0.2%BMD*1 群:26 例、0.2%BMD*2 群:26 例、プラセボ群:26 例) |
| | 第Ⅱ相試験 | 190342-005[16] | ○ | ○ | | 多施設無作為化単遮蔽並行群間比較試験 | 緑内障及び高眼圧症患者 122 例<br>(0.1%BMD*1 群:30 例、0.2%BMD*1 群:30 例、チモロール群:31 例、プラセボ群:31 例) |
| | 第Ⅲ相試験 | 190342-007[17] | ○ | ○ | | 多施設無作為化二重遮蔽並行群間比較試験 | 緑内障及び高眼圧症患者 593 例<br>(0.15%BMD*1 群:197 例、0.2%BMD*1 群:197 例、0.2%BMD*2 群:199 例) |
| | 第Ⅲ相試験 | 190342-008[18] | ○ | ○ | | 多施設無作為化二重遮蔽並行群間比較試験 | 緑内障及び高眼圧症患者 554 例<br>(0.15%BMD*1 群:184 例、0.2%BMD*1 群:186 例、0.2%BMD*2 群:184 例) |
| | 第Ⅲ相試験 | 190342-017[19] | ○ | ○ | | 多施設無作為化二重遮蔽並行群間比較試験 | 緑内障及び高眼圧症患者 407 例<br>(0.15%BMD*1 群:203 例、0.2%BMD*2 群:204 例) |
| | 第Ⅲ相試験 | 190342-021[20] | ○ | ○ | | 多施設無作為化二重遮蔽並行群間比較試験 | 緑内障及び高眼圧症患者 433 例<br>(0.1%BMD*1 (pH7.7) 群:215 例、0.2%BMD*2 群:218 例) |
| | 第Ⅲ相試験 | 190342-022[21] | ○ | ○ | | 多施設無作為化二重遮蔽並行群間比較試験 | 緑内障及び高眼圧症患者 207 例<br>(0.1%BMD*1 (pH7.7) 群:105 例、0.15%BMD*1 群:102 例) |

本剤：アイファガン点眼液 0.1%
BMD*1：ブリモニジン酒石酸塩点眼液（保存剤：亜塩素酸ナトリウム）
BMD*2：ブリモニジン酒石酸塩点眼液（保存剤：ベンザルコニウム塩化物）
PG 併用群：アイファガン点眼液 0.1%とプロスタグランジン関連薬との併用

### (2) 臨床薬理試験

国内第Ⅰ相試験[2)]

日本人健康成人男子（54 例、１ステップあたり 0.15%、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液各６例とプラセボ（基剤）６例を対象に、無作為化二重遮蔽試験を実施した。

用法及び用量は、0.15%、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液又はプラセボを、ステップ１では両眼に１滴、単回点眼、ステップ２では両眼に１回１滴、１日２回７日間反復点眼、ステップ３では両眼に１回１滴、１日３回７日間反復点眼した。

因果関係が否定されない有害事象は、ステップ１ではプラセボ群 16.7%（１/６例、眼の異常感）、ステップ２では 0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群 16.7%（１/６例、眼そう痒症）及び 0.2%ブリモニジンン酒石酸塩点眼液群 33.3%（２/６例、眼刺激及び眼そう痒症各１例）、ステップ３では 0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群 16.7%（１/６例、眼そう痒症）及び 0.2%ブリモニジンン酒石酸塩点眼液群 16.7%（１/６例、眼そう痒症）であった。

＜注意＞・本剤の承認された濃度は 0.1%である。

・本剤の承認された用法及び用量は**３. 用法及び用量**の項参照

国内第Ⅲ相臨床薬理試験[7)]

心血管系又は呼吸器系疾患を有さない高齢者 100 例（アイファガン点眼液 0.1%群 50 例、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群 50 例）を対象に、アイファガン点眼液 0.1%又は 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を１回１滴、１日２回４週間点眼した無作為化単遮蔽並行群間比較試験において、点眼４週後の１秒量（$FEV_{1.0}$）及び脈拍数は、アイファガン点眼液 0.1%群及び 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群のいずれも点眼開始日と比較して有意に低下したが、前後比又は前後差（点眼開始日に対する比又は差）は、アイファガン点眼液 0.1%群と比較して 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群で有意に大きかった（$p<0.05$、t 検定）。なお、点眼４週後の収縮期及び拡張期血圧は、アイファガン点眼液 0.1%群でのみ点眼開始日と比較して有意に低下した（$p<0.05$、t 検定）。

本剤群の副作用は 50 例中 25 例（50.0%）に認められ、主な副作用は点状角膜炎６例（12.0%）、眼そう痒症５例（10.0%）、徐脈３例（6.0%）、血圧低下３例（6.0%）、眼精疲労２例（4.0%）、眼の異常感２例（4.0%）、肺機能検査異常２例（4.0%）であった。

＜注意＞・本剤の承認された効能又は効果は**１. 効能又は効果**の項参照

### (3) 用量反応探索試験

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症を対象としたブリモニジン酒石酸塩点眼液の臨床至適濃度探索試験[3)]

ⅰ）対象

同意取得時（スクリーニング時）に満 20 歳以上で両眼の眼圧値が 31.0mmHg 以下の原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者 133 例

ⅱ）試験デザイン

多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験

ⅲ）試験方法

アイファガン点眼液 0.1%、0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液又はプラセボ（基剤）のいずれかを１回１滴、１日２回、４週間点眼した。

眼圧検査（測定）は、投与開始日、投与２週後、投与４週後の下記各２時点で行った。

投与開始日：０時間値（8:30～10:30）及び２時間値（０時間値の測定後２時間±30分以内かつ 12:30 まで）の２時点

投与２週後及び４週後：０時間値（朝の点眼直前）及び２時間値（点眼２時間±30 分以内かつ 12:30 まで）の２時点

ⅳ）評価項目

■有効性

主要評価項目

治療期終了時における眼圧変化値（０時間値、２時間値）

副次評価項目

眼圧変化値：２及び４週間後の眼圧変化値（０時間値、２時間値）

眼圧変化率：２及び４週間後の眼圧変化率（０時間値、２時間値）

眼圧値による目標眼圧達成率：２及び４週間後の眼圧値（０時間値、２時間値）による 10mmHg から投与開始日の眼圧値の範囲における１mmHg ごとの達成率

眼圧変化率による目標眼圧達成率：２及び４週間後の眼圧値（０時間値、２時間値）による－20%及び－30%以上の眼圧変化率を達成した症例の割合

ノンレスポンダー率：２及び４週間後の眼圧値（０時間値、２時間値）による眼圧変化率が－10%に達しなかった症例の割合

各来院時における眼圧の０時間値と２時間値の平均値を算出し、上記主要評価項目、副次評価項目の集計・解析を行った。

■安全性

有害事象及び副作用の発現率等

ⅴ）解析計画

主要評価項目

Dunnett 型の多重比較法による薬剤群間比較を行った。

副次評価項目

眼圧変化値、眼圧変化率は、Dunnett 型の多重比較法による薬剤群間比較を行った。

眼圧値による目標眼圧達成率、眼圧変化率による目標眼圧達成率、ノンレスポンダー率は、$\chi^2$検定（又は Fisher Exact 検定）による薬剤群間比較を行い、95%両側信頼区間を求めた。

ⅵ）試験結果

■有効性

治療期終了時（４週後）における投与開始日からの眼圧変化値は、下表のとおりであり、アイファガン点眼液 0.1%群及び 0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群ともにプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた（p＜0.05、Dunnett の多重比較）（主要評価項目）。また、２及び４週間後の０時間値と２時間値の眼圧変化値の平均値についても、アイファガン点眼液 0.1%群及び 0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群は、プラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた（p＜0.05、Dunnett の多重比較）（副次評価項目）。

アイファガン点眼液 0.1%群と 0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群の眼圧下降効果に統計学的に有意な差は認められなかった。

**単剤投与時の眼圧変化値（mmHg）**

| | アイファガン点眼液 0.1%群 | | | 0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群 | | | プラセボ群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 観察時点 | ０時間値 | ２時間値 | 平均* | ０時間値 | ２時間値 | 平均* | ０時間値 | ２時間値 | 平均* |
| 投与開始日（眼圧値） | 22.1±2.1 (43) | 21.7±2.5 (43) | 21.9±2.2 (43) | 22.4±2.7 (43) | 21.8±3.0 (43) | 22.1±2.8 (43) | 22.2±2.3 (42) | 21.6±2.4 (42) | 21.9±2.3 (42) |
| 投与２週後 | −3.1±1.8 (43) | −4.7±2.5 (43) | −3.9±1.9 (43) | −3.3±2.3 (43) | −4.8±2.3 (43) | −4.1±2.0 (43) | −1.5±1.9 (41) | −2.2±2.3 (41) | −1.9±1.8 (41) |
| 投与４週後 | −3.7±2.0 (43) | −5.1±2.5 (43) | −4.4±1.9 (43) | −3.4±2.2 (43) | −4.9±2.0 (43) | −4.2±1.8 (43) | −2.3±2.2 (42) | −2.3±2.4 (42) | −2.3±2.2 (42) |

平均値±標準偏差　　（　）：有効性評価対象症例数

＊：０時間値と２時間値の平均値

■安全性

副作用は、アイファガン点眼液0.1%群で安全性評価対象症例44例中６例(13.6%)、0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群で安全性評価対象症例45例中６例(13.3%)、プラセボ群で安全性評価対象症例44例中２例（4.5%）に発現した。

主な副作用は、アイファガン点眼液 0.1%群では点状角膜炎４例（9.1%）、結膜充血１例(2.3%)、眼の異常感１例(2.3%)、眼刺激１例(2.3%)が認められた。0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群では点状角膜炎６例(13.3%)、結膜浮腫１例(2.2%)、結膜充血１例（2.2%）が認められた。プラセボ群では、点状角膜炎１例（2.3%）、眼瞼そう痒症１例（2.3%）が認められた。

■結論

アイファガン点眼液 0.1%群、0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群ともにプラセボ群に比べて統計学的に有意な眼圧下降効果を示し、アイファガン点眼液 0.1%群と 0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群の眼圧下降効果に違いはみられなかった。副作用の発現頻度についても、アイファガン点眼液0.1%群と0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群に差はなかった。

以上の結果から、ブリモニジン酒石酸塩点眼液の臨床至適濃度は 0.1%濃度であると考えられた。

＜注意＞・本剤の承認された効能又は効果等は**１.効能又は効果**の項、**２.効能又は効果に関連する注意**の項参照

**(4) 検証的試験**

**１）有効性検証試験**

①単剤投与時の 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液対照無作為化単遮蔽並行群間比較試験、非劣性試験（国内第Ⅲ相比較試験）[4)]

ｉ）対象

同意取得時（スクリーニング時）に満20歳以上で両眼の眼圧値が31.0mmHg以下の原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者207例

ⅱ）試験デザイン

多施設共同無作為化単遮蔽並行群間比較試験

ⅲ）試験方法

アイファガン点眼液 0.1％又は 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液のいずれかを１回１滴、１日２回、４週間点眼した。

眼圧検査（測定）は、投与開始日、投与２週後、投与４週後の下記各２時点で行った。

投与開始日：０時間値（8:30～10:30）及び２時間値（０時間値の測定後２時間±30分以内かつ 12:30 まで）の２時点

投与２週後及び４週後：０時間値（朝の点眼直前）及び２時間値（点眼２時間±30 分以内かつ 12:30 まで）の２時点

ⅳ）評価項目

■有効性

主要評価項目

治療薬投与終了時における眼圧変化値（０時間値と２時間値の平均値）

副次評価項目

眼圧（０時間値と２時間値の平均値）の比較

眼圧（０時間値、２時間値）の比較

眼圧（０時間値と２時間値と７時間値の平均値）の比較（７時間値測定症例）

眼圧（０時間値、２時間値、７時間値）の比較（７時間値測定症例）

■安全性

有害事象及び副作用の発現率等

ⅴ）解析計画

主要評価項目

非劣性の検証を有意水準片側 2.5％で行った。

副次評価項目

眼圧値は、薬剤ごとに投与開始日と投与後の各観察日について、１標本ｔ検定による群内比較を行った。また、観察日ごとに２標本ｔ検定による薬剤群間比較を行った。眼圧変化値、眼圧変化率は観察日ごとに算出し、２標本ｔ検定による薬剤群間比較を行った。

vi）試験結果

■有効性

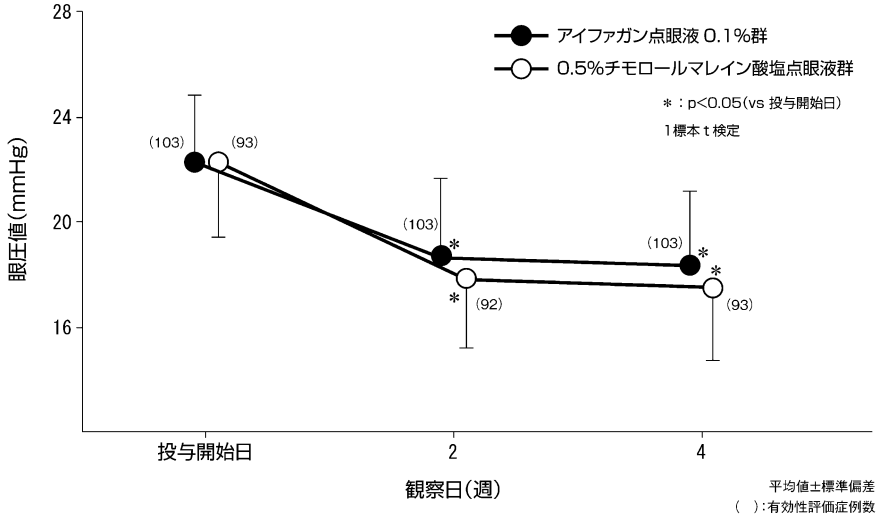
投与終了時におけるアイファガン点眼液 0.1%群と 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群の眼圧変化値（０時間値と２時間値の平均値）の差とその 95%信頼区間は 0.7［0.1,1.3］mmHg で、95%信頼区間の上限値は非劣性限界値（Δ＝1.2）を上回り、非劣性は検証されなかった（主要評価項目）。

**単剤投与時の眼圧変化値（mmHg）**

| | アイファガン点眼液 0.1%群 | | | 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 観察時点 | ０時間値 | ２時間値 | 平均* | ０時間値 | ２時間値 | 平均* |
| 投与開始日（眼圧値） | 22.4±2.5 (103) | 22.3±2.7 (103) | 22.3±2.5 (103) | 22.5±2.8 (93) | 22.1±3.1 (93) | 22.3±2.9 (93) |
| 投与２週後 | −2.7±2.0 (103) | −4.9±2.0 (103) | −3.8±1.7 (103) | −4.3±2.4 (93) | −4.7±2.3 (92) | −4.5±2.1 (92) |
| 投与４週後 | −3.1±2.3 (103) | −4.9±2.0 (103) | −4.0±2.0 (103) | −4.6±2.3 (93) | −4.9±2.3 (93) | −4.7±2.1 (93) |
| 投与終了時 | −3.1±2.3 (103) | −4.9±2.0 (103) | −4.0±2.0 (103) | −4.6±2.3 (93) | −4.9±2.3 (93) | −4.7±2.1 (93) |

平均値±標準偏差　　（　）：有効性評価対象症例数
＊：０時間値と２時間値の平均値

投与期間中の眼圧値（０時間値と２時間値の平均値）は、アイファガン点眼液 0.1%群、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群ともにすべての観察日において投与開始日と比べ有意な下降が認められた（副次評価項目）。




**単剤投与時の眼圧値（0時間値と2時間値の平均値）の推移**

■安全性

副作用は、アイファガン点眼液 0.1%群で安全性評価対象症例 109 例中 20 例（18.4%）、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群で安全性評価対象症例 98 例中 24 例（24.5%）に発現した。

主な副作用は、アイファガン点眼液 0.1%群で点状角膜炎６例（5.5%）、眼そう痒症３例（2.8%）、結膜充血２例（1.8%）、眼脂２例（1.8%）、眼の異常感２例（1.8%）、眼痛２例（1.8%）であった。0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群で点状角膜炎９例（9.2%）、眼刺激９例（9.2%）、結膜充血５例（5.1%）、眼そう痒症２例（2.0%）、眼精疲労２例（2.0%）であった。

投与中止にいたった副作用は、アイファガン点眼液 0.1%群で１例（浮動性めまい１例）、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群で１例（血圧上昇１例）であった。

＜注意＞・本剤の承認された効能又は効果等は**１.効能又は効果**の項、**２.効能又は効果に関連する注意**の項参照

②プロスタグランジン関連薬（PG）との併用時*1のプラセボ対照二重遮蔽並行群間比較試験（国内第Ⅲ相比較試験）[5)]

＊１：投与開始日に PG による治療期間が 90 日以上で、眼圧値が 18.0mmHg 以上

ⅰ）対象

同意取得時（スクリーニング時）に満 20 歳以上で両眼の眼圧値が 25.0mmHg 以下の原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者 268 例

ⅱ）試験デザイン

多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験

ⅲ）試験方法

アイファガン点眼液 0.1%又はプラセボ（基剤）のいずれかを１回１滴、１日２回、４週間点眼した。

眼圧検査（測定）は、投与開始日、投与２週後、投与４週後の下記各２時点で行った。

投与開始日：０時間値（8:30～10:30）及び２時間値（０時間値の測定後２時間±30 分以内かつ 12:30 まで）の２時点

投与２週後及び４週後：０時間値（朝の点眼直前）及び２時間値（点眼２時間±30 分以内かつ 12:30 まで）の２時点

ⅳ）評価項目

■有効性

主要評価項目

投与４週後の眼圧変化値（０時間値と２時間値の平均）

副次評価項目

眼圧（０時間値と２時間値の平均値）の比較

眼圧（０時間値、２時間値）の比較

眼圧（０時間値と２時間値と７時間値の平均値）の比較（７時間値測定症例）

眼圧（０時間値、２時間値、７時間値）の比較（７時間値測定症例）

■安全性

有害事象及び副作用の発現率等

ⅴ）解析計画

主要評価項目

優越性の検証を行った。

副次評価項目

眼圧値は、薬剤ごとに投与開始日と投与後の各観察日について、１標本ｔ検定による群内比較を行った。また、観察日ごとに２標本ｔ検定による薬剤群間比較を行った。眼圧変化値（投与４週後の０時間値と２時間値の平均値は除く）、眼圧変化率は観察日ごとに算出し、２標本ｔ検定による薬剤群間比較を行った。

ⅵ）試験結果

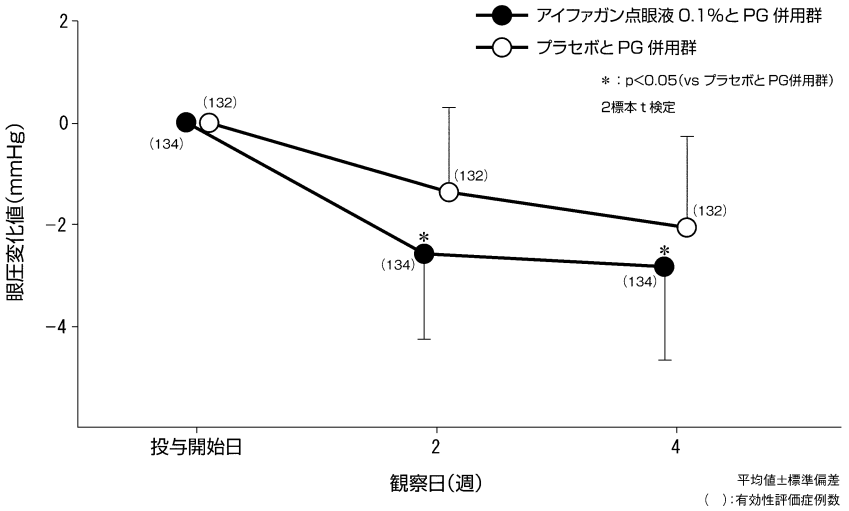
■有効性

PG 併用時における投与４週後の眼圧変化値（０時間値と２時間値の平均値）は、アイファガン点眼液 0.1％群－2.9mmHg、プラセボ群－2.1mmHg であり、アイファガン点眼液 0.1％群とプラセボ群の対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する優越性が検証された（差の平均値：－0.7mmHg、95％両側信頼区間：－1.2～－0.3mmHg、p＝0.0010）（主要評価項目）。また、投与２週後の眼圧変化値（０時間値と２時間値の平均値）についても統計学的に有意な差が認められた（p＜0.05、２標本ｔ検定）（副次評価項目）。

PG 併用時の眼圧変化値（mmHg）

| | アイファガン点眼液 0.1%と PG 併用群 | | | プラセボと PG 併用群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 観察時点 | 0 時間値 | 2 時間値 | 平均*2 | 0 時間値 | 2 時間値 | 平均*2 |
| 投与開始日（眼圧値） | 19.4±1.4 (134) | 18.8±1.7 (134) | 19.1±1.4 (134) | 19.6±1.6 (132) | 19.2±1.9 (132) | 19.4±1.6 (132) |
| 投与 2 週後 | −2.0±1.8 (134) | −3.2±2.3 (134) | −2.6±1.7 (134) | −1.4±1.9 (132) | −1.5±2.1 (132) | −1.4±1.7 (132) |
| 投与 4 週後 | −2.3±2.0 (134) | −3.4±2.2 (134) | −2.9±1.8 (134) | −2.1±1.8 (132) | −2.2±2.3 (132) | −2.1±1.8 (132) |

平均値±標準偏差　　（　）：有効性評価対象症例数
＊2：0 時間値と 2 時間値の平均値




PG併用時の眼圧変化値（0時間値と2時間値の平均値）の推移

■安全性

副作用は、アイファガン点眼液 0.1%群で安全性評価対象症例 134 例中 26 例（19.4%）、プラセボ群で安全性評価対象症例 134 例中 13 例（9.7%）に発現した。主な副作用は、アイファガン点眼液 0.1%群で点状角膜炎 10 例（7.5%）、眼そう痒症 6 例（4.5%）、結膜充血 2 例（1.5%）及び結膜変色 2 例（1.5%）、プラセボ群で点状角膜炎 4 例（3.0%）、眼そう痒症 2 例（1.5%）、結膜充血 2 例（1.5%）であった。投与中止にいたった副作用は、アイファガン点眼液 0.1%群で 1 例（耳鳴・舌乾燥・眼そう痒症・眼痛 1 例）であった。

＜注意＞・本剤の承認された効能又は効果等は **1. 効能又は効果**の項、**2. 効能又は効果に関連する注意**の項、「**Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目**」の **11. 適用上の注意**の項参照

## ２）安全性試験

単剤治療群（単剤群）又はプロスタグランジン関連薬の併用治療群（PG 併用群）＊[1]の長期投与試験（国内第Ⅲ相試験）[6)]

＊１：投与開始日に PG による治療期間が 180 日以上

ⅰ）対象

同意取得時（スクリーニング時）に満 20 歳以上で両眼の眼圧値が 31.0mmHg 以下の原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者 157 例

ⅱ）試験デザイン

多施設共同非対照非遮蔽試験

ⅲ）試験方法

アイファガン点眼液 0.1％１回１滴、１日２回、52 週間点眼した。なお、PG 併用群における PG 関連薬の点眼はアイファガン点眼液 0.1％点眼後に行った。

眼圧検査（測定）は、各観察日に下記のとおり行った。

投与開始日：０時間値（8:30～10:30）及び２時間値（０時間値の測定後２時間±30 分以内かつ 12:30 まで）の２時点

投与 4、8、16、20、24、32、36、40、44 及び 48 週後：
２時間値（朝の点眼後２時間±30 分かつ 12:30 まで）（8、24、48 週後については単剤群のみ測定）

投与 12、28 及び 52 週後：０時間値（朝の点眼直前）及び２時間値（点眼２時間±30 分以内かつ 12：30 まで）の２時点

ⅳ）評価項目

■有効性

主要評価項目

各観察日における眼圧変化値（０時間値と２時間値の平均）

副次評価項目

眼圧変化率（０時間値と２時間値の平均値）

眼圧値（０時間値と２時間値の平均値）

眼圧変化値（０時間値、２時間値、７時間値）

眼圧変化率（０時間値、２時間値、７時間値）

眼圧値（０時間値、２時間値、７時間値）

■安全性

主要評価項目：有害事象及び副作用の発現率等

副次評価項目：視力、視野、眼底、臨床検査、角膜・結膜・眼瞼所見、血圧、脈拍数

ｖ）解析計画

■有効性

主要評価項目：各観察日における眼圧変化値（０時間値と２時間値の平均値）の要約統計量を算出し、投与後の推移について検討した。

副次評価項目：眼圧値は、投与前後の推移について１標本ｔ検定による群内比較を行った。

vi）試験結果

■有効性

投与 52 週後までの眼圧変化値（０時間値と２時間値の平均値）は、単剤群で投与開始日の眼圧値 22.0mmHg に対して－4.8mmHg から－4.7mmHg の範囲で、PG 併用群*2 では投与開始日の眼圧値 18.7mmHg に対して－3.3mmHg から－2.7mmHg の範囲で推移し（主要評価項目）、両群とも投与期間を通して眼圧下降作用を示した。

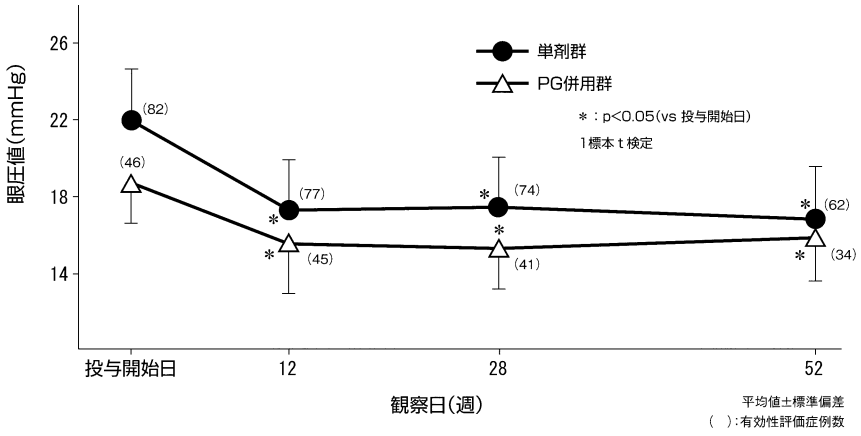
**PG 併用時の眼圧変化値（mmHg）**

| 観察時点 | 単剤群 | PG 併用群*2 |
|---|---|---|
| 投与開始日<br>（眼圧値） | 22.0±2.7<br>(82) | 18.7±2.0<br>(46) |
| 投与 12 週後 | −4.8±2.5<br>(77) | −3.1±2.1<br>(45) |
| 投与 28 週後 | −4.7±2.8<br>(74) | −3.3±1.9<br>(41) |
| 投与 52 週後 | −4.8±2.7<br>(62) | −2.7±1.7<br>(34) |

平均値±標準偏差　　（　）：有効性評価対象症例数

＊２：プロスタグランジン関連薬で治療中の患者にアイファガン点眼液 0.1%を追加投与した際のアイファガン点眼液 0.1%によるさらなる眼圧変化値

投与期間中の眼圧値（０時間値と２時間値の平均値）は、単剤群、PG 併用群ともにすべての観察日において投与開始日と比べ有意な下降が認められた（副次評価項目）。




**眼圧値（0 時間値と 2 時間値の平均値）の推移**

■安全性

副作用は、単剤群で安全性評価対象症例 98 例中 38 例（38.8%）、PG 併用群で安全性評価対象症例 59 例中 31 例（52.5%）に発現した。

主な副作用は、単剤群でアレルギー性結膜炎 18 例（18.4%）、眼瞼炎９例（9.2%）、点状角膜炎７例（7.1%）、結膜充血７例（7.1%）、結膜炎３例（3.1%）、接触皮膚炎３例（3.1%）、霧視２例（2.0%）、アレルギー性眼瞼炎２例（2.0%）及び結膜濾胞２例（2.0%）であった。PG 併用群で、アレルギー性結膜炎 14 例（23.7%）、眼瞼炎９例（15.3%）、結膜充血５例（8.5%）、点状角膜炎３例（5.1%）、結膜炎３例（5.1%）及び頭痛２例（3.4%）であった。

重篤な副作用は、PG 併用群で回転性めまいが１例認められた。

投与中止にいたった副作用は、単剤群で 16 例、PG 併用群では 14 例に認められた。投与中止にいたった副作用で最も多かったものはアレルギー性結膜炎であった。

＜注意＞・本剤の承認された効能又は効果等は**１. 効能又は効果**の項、**２. 効能又は効果に関連する注意**の項、「**Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目**」の **11. 適用上の注意**の項参照

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (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

「アイファガン点眼液 0.1%使用成績調査に関するまとめ」

| | |
|---|---|
| 調査の目的 | 製造販売後の使用実態下におけるアイファガン点眼液 0.1%（以下、本剤）の安全性、有効性の確認及び問題点の検出 |
| 調査症例数 | 調査症例数 4,666 例*<br>＊本剤の添付文書に記載された【効能又は効果】または【用法及び用量】に該当しない症例を含む |
| 調査期間 | 調査期間：2012 年 12 月 1 日～2017 年 12 月 31 日 |
| 評価項目 | 安全性：副作用発現状況 他<br>有効性：有効性評価 他 |
| 調査結果 | 安全性：<br>本調査の副作用発現症例率は、15.43%（720/4,666 例）であり、製造販売後の使用実態下において、承認時迄の臨床試験と比較して副作用発現症例率が上昇する等の問題は認められなかった（承認時迄の副作用発現症例率 27.48%（122/444 例））。<br>本調査で認められた副作用 845 件のうち、重篤な副作用は 11 例 12 件（「眼圧上昇」４件、「視野欠損」２件、「脳血栓症」「糖尿病」「糖尿病網膜症」「大腿骨骨折」「上腕骨骨折」及び「糖尿病性腎症」各１件）認められたが、本剤との因果関係が明確に示された事象はなかった。<br>10 例以上の発現を認めた主な副作用は眼局所においては「アレルギー性結膜炎」「結膜充血」「眼瞼炎」「結膜炎」「点状角膜炎」「霧視」「眼の異常感」「眼圧上昇」「眼乾燥」「眼そう痒症」「眼痛」及び「アレルギー性眼瞼炎」であり、全身においては、「浮動性めまい」及び「傾眠」であった。<br>有効性：<br>有効性評価対象症例 3,432 例における有効性評価は、有効 2,707 例、不変 647 例、悪化 78 例であった。また、眼圧推移評価対象症例（全例：4,603 例、長期観察可能症例：2,625 例）の眼圧推移を検討したところ、いずれの症例群についても投与開始以降の全ての観察時点において、投与開始時と比較し有意な眼圧下降が認められた（$p<0.0001$、t 検定）。 |

### 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

該当資料なし

## (7) そ の 他

該当資料なし

# Ⅵ．薬効薬理に関する項目

## １．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アプラクロニジン、クロニジン

「注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。」

## ２．薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

ブリモニジンは、アドレナリンα$_2$受容体に作用し、房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出の促進により眼圧を下降させると考えられている。[22)]

１）受容体に対する作用

受容体選択性（*in vitro*）[23)]

受容体結合実験において、ブリモニジンはα$_1$受容体よりもα$_2$受容体に高い選択性を示し、そのサブタイプの中でもα$_{2A}$受容体に対する親和性が高かった。

また、各種α受容体関連標本を用いた検討において、ブリモニジンはα$_2$受容体に対する高い選択性を有することが示された。

眼圧調節に関与するアドレナリンα受容体の検索（ウサギ）[24)]

正常眼圧ウサギを用いた検討において、α$_1$受容体の選択的拮抗薬であるプラゾシンの前投与により、ブリモニジン投与の１時間後までにみられる一過性の眼圧上昇は有意に抑制されたが（$p<0.05$、t検定）、その後の眼圧下降は阻害されなかった。一方、α$_2$受容体の選択的拮抗薬であるラウオルシンの前投与により、ブリモニジン投与２時間後以降の眼圧下降は有意に抑制された（$p<0.05$、t検定）。

２）房水動態に及ぼす影響

房水産生抑制（ウサギ）[25)]

ウサギの片眼に0.3%ブリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼した試験（フルオロフォトメトリー法）では、点眼１時間後に点眼前に比べて最大43.9%の有意な房水産生の抑制が認められた（$p<0.05$、対応のあるt検定）。

房水産生抑制及びぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進（海外データ）[26)]

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

＜注意＞・本剤の承認された濃度は0.1%である。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

眼圧下降作用（ウサギ）[27)]

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

### (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

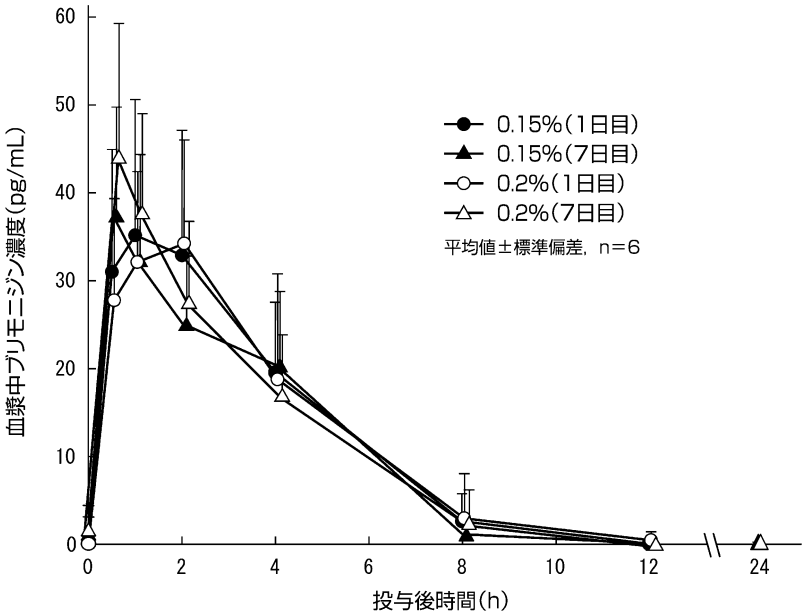
## １．血中濃度の推移

### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

### (2) 臨床試験で確認された血中濃度[28)]

日本人健康成人男子に0.15％又は0.2％ブリモニジン酒石酸塩点眼液（各６例）を両眼に１回１滴、１日２回７日間反復点眼したとき、７日目の血漿中ブリモニジン濃度は0.15％点眼液が点眼後平均1.1時間で最高濃度38.57±11.22pg/mL(平均値±標準偏差)を示し、0.2％点眼液では、平均0.6時間で最高濃度44.25±14.94 pg/mLを示した。血漿中濃度は点眼液の濃度に依存して上昇したが、検出された濃度はわずかであり、最終点眼24時間後には定量下限値（２pg/mL）未満であった。




**血漿中ブリモニジン濃度の推移**

＜注意＞・本剤の承認された濃度は0.1％である。

### (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

## 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

## 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

## ４．吸　　収

該当資料なし

## ５．分　　布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

＜参考：ラット＞[29)]

妊娠 18 日目のラットに $^{14}$C-ブリモニジン酒石酸塩 0.250mg/kg（$^{14}$C-ブリモニジンとして 0.165mg/kg）を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は胎児腎臓で投与２時間後、その他の母体及び胎児組織では投与 0.5 時間後に最高値を示した。胎児組織の母体血漿濃度に対する比は、いずれも 0.5 未満であり、放射能は、胎児組織において投与 24 時間までに消失した。

### (3) 乳汁への移行性

＜参考：ラット＞[30)]

授乳期ラットに $^{14}$C-ブリモニジン酒石酸塩 0.250mg/kg（$^{14}$C-ブリモニジンとして 0.165mg/kg）を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後２時間後に最高値（121 ng eq./g）を、血漿中においては 0.5 時間後に最高値（30.9 ng eq./g）を示した。乳汁/血漿比は 0.5、２、８、及び 24 時間でそれぞれ 1.4、9.4、12 及び 0.98 であった。72 時間にはいずれの組織においても放射能は検出されなかった。

### (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

眼組織内移行

＜参考：サル＞[31)]

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

＜注意＞・本剤の承認された濃度は0.1%である。

### (6) 血漿蛋白結合率[32)]

（*in vitro*）

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

## ６．代　　謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路[33)]

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

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

前項参照

### (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化、存在比率

該当資料なし

## ７．排　　泄

該当資料なし

## ８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## ９．透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 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

## １．警告内容とその理由

設定されていない

## 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 低出生体重児、新生児、乳児又は２歳未満の幼児〔9.7.2参照〕

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

本剤の成分：

| | |
|---|---|
| 有効成分 | ブリモニジン酒石酸塩 |
| 添加剤 | 塩化マグネシウム、ホウ酸、ホウ砂、カルメロースナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、等張化剤、pH 調節剤 |

2.2 本剤の海外の添付文書では、新生児及び乳幼児（２歳未満）は投与禁忌となっているため、これらを参考に記載した。

## ３．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」の項（P.11）参照

## ４．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

設定されていない

## 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 全身的に吸収されるため、$\alpha_2$-作動剤の全身投与時と同様の副作用（眠気、めまい、徐脈、低血圧等）があらわれることがあるので、留意すること。
8.2 眠気、めまい、霧視等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合は注意させること。
8.3 本剤の投与により血管新生等を伴う角膜混濁があらわれることがあるので[34-37]、患者を定期的に診察し、十分観察すること。また、充血、視力低下、霧視等の自覚症状があらわれた場合には、直ちに受診するよう患者に十分指導すること。［11.1.1 参照］

（解説）
8.1 点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることから、本剤においても $\alpha_2$-作動剤の全身投与時と同様の副作用が発現する可能性があるため記載した。
8.2 本剤の国内での臨床試験において、傾眠、回転性めまい、浮動性めまい、霧視等が発現している。これらの症状が生じた場合、危険を伴う作業による事故を誘引する可能性があるため記載した。
8.3 本剤の長期投与による角膜混濁事例が継続して報告され、当該事例の多くは、角膜周辺部から扇状に中心部へ広がる経過を呈し、角膜中央部（瞳孔領）に進展した事例では本剤を中止しても混濁箇所が瘢痕化し、視力予後不良となる。一方、角膜混濁の前駆所見として角膜浸潤・角膜新生血管が認められた時点で「本剤投与中止」及び「ステロイド点眼」を処置することで視力不良に至らず緩解した事例が散見される。これを受け「8. 重要な基本的注意」に記載した。

## 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**<br>**9.1 合併症・既往歴等のある患者**<br>**9.1.1 脳血管障害、起立性低血圧のある患者**<br>血圧低下により、症状が悪化するおそれがある。<br>**9.1.2 心血管系疾患のある患者**<br>血圧及び脈拍数の変動により、症状が悪化するおそれがある。 |

（解説）

9.1.1 本剤の投与により「血圧低下」が起こる可能性があり、脳血管障害及び起立性低血圧のある患者の症状が悪化するおそれがあるため記載した。なお、海外の添付文書においても、同様の注意喚起が記載されている。

9.1.2 海外において「血圧及び脈拍数の変動」に関する副作用（徐脈、頻脈、低血圧、高血圧）が認められており、心血管系疾患が悪化するおそれがあるため記載した。なお、海外の添付文書においても、同様の注意喚起が記載されている。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊　　婦

| |
|---|
| **9.5 妊婦**<br>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。 |

（解説）承認時までに実施された国内臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は試験の対象から除外しており、安全性は十分に検討されていないため記載した。

### (6) 授 乳 婦

| |
|---|
| **9.6 授乳婦**<br>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。<br>動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている[30]。 |

（解説）承認時までに実施された国内臨床試験では、授乳中の婦人は試験の対象から除外しており、安全性は十分に検討されていないため記載した。また、動物試験（ラット：経口投与）では乳汁中への移行が認められている。

### (7) 小 児 等

9.7 小児
9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児には投与しないこと。外国での市販後において、ブリモニジン酒石酸塩点眼液を投与した乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。[2.2参照]
9.7.3 外国での臨床試験において、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合、２～７歳の幼児及び小児に高頻度（25～83%）で傾眠が認められている[38)]

（解説）
9.7.1 承認時までに実施された国内臨床試験では、小児等は試験の対象から除外しており、国内の使用経験はなく、安全性は十分に検討されていないため記載した。
9.7.2 本剤の海外の添付文書では、新生児及び乳幼児（２歳未満）は投与禁忌であるため、これらを参考に記載した。また、海外での市販後の使用において、乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。
9.7.3 海外の臨床試験において、２～７歳の幼児及び小児に0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を１日３回投与したところ、傾眠が高頻度（25～83%）に認められたとの報告があることから記載した。

## ７．相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

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

（解説）本剤の海外の添付文書及び本剤と同様な薬理作用を有する経口剤等の添付文書の記載を参考に記載した。

## 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

11.1 重大な副作用
11.1.1 角膜混濁（頻度不明）
[8.3参照]

（解説）本剤の長期投与による角膜混濁事例が継続して報告され、当該事例の多くは、角膜周辺部から扇状に中心部へ広がる経過を呈し、角膜中央部（瞳孔領）に進展した事例では本剤を中止しても混濁箇所が瘢痕化し、視力予後不良となる。一方、角膜混濁の前駆所見として角膜浸潤・角膜新生血管が認められた時点で「本剤投与中止」及び「ステロイド点眼」を処置することで視力不良に至らず緩解した事例が散見される。これを受け「11.1 重大な副作用」として追記した。

### (2) その他の副作用

**11.2 その他の副作用**

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

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

（解説）承認時までに実施した国内臨床試験（phaseⅢ）における副作用発現状況に基づいて記載した。なお、発現頻度不明については、国内の自発報告及び海外で認められた副作用に基づいて記載した。

■副作用発現状況一覧表

| 安全性評価対象症例数 | 444 |
|---|---|
| 副作用発現症例数（%） | 122（27.48%） |

| 副作用の種類 | | 発現例数（%） |
|---|---|---|
| 過敏症 | 接触性皮膚炎 | 4 (0.90%) |
| | 丘疹 | 1 (0.23%) |
| 眼 | 結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む） | 38 (8.56%) |
| | 結膜充血 | 17 (3.83%) |
| | 結膜蒼白 | 3 (0.68%) |
| | 結膜濾胞 | 3 (0.68%) |
| | 結膜出血 | 1 (0.23%) |
| | 結膜浮腫 | 1 (0.23%) |
| | 点状角膜炎 | 30 (6.76%) |
| | 乾性角結膜炎 | 1 (0.23%) |
| | 眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む） | 20 (4.50%) |
| | 眼瞼紅斑 | 1 (0.23%) |
| | 眼瞼浮腫 | 1 (0.23%) |
| | マイボーム腺梗塞 | 1 (0.23%) |
| | 眼脂 | 2 (0.45%) |
| | 流涙増加 | 2 (0.45%) |
| | 眼そう痒症 | 10 (2.25%) |
| | 眼の異常感 | 5 (1.13%) |
| | 眼刺激 | 3 (0.68%) |
| | 眼痛 | 3 (0.68%) |
| | 眼乾燥 | 2 (0.45%) |
| | 眼精疲労 | 1 (0.23%) |
| | 眼の異物感 | 1 (0.23%) |
| | 視覚障害 | 1 (0.23%) |
| | 霧視 | 3 (0.68%) |
| 呼吸器 | 鼻刺激感 | 1 (0.23%) |
| 精神神経系 | 浮動性めまい | 3 (0.68%) |
| | 回転性めまい | 1 (0.23%) |
| | 頭痛 | 2 (0.45%) |
| | 耳鳴 | 1 (0.23%) |
| | 傾眠 | 2 (0.45%) |
| 消化器 | 口内乾燥 | 2 (0.45%) |
| | 口渇 | 2 (0.45%) |
| その他 | 疣贅 | 2 (0.45%) |
| | 貧血 | 1 (0.23%) |
| | 血中ビリルビン増加 | 1 (0.23%) |
| | 血中ブドウ糖増加 | 1 (0.23%) |
| | 血中トリグリセリド増加 | 1 (0.23%) |
| | 血中尿酸増加 | 1 (0.23%) |

承認時社内集計

## ９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 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。

・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、１～５分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも５分以上間隔をあけてから点眼すること。

（解説）・本剤の容器の先端が直接目に触れることにより、薬液が二次汚染されることがある。
二次汚染を防ぐため、容器の先端が直接目に触れないよう患者へ指導していただくために記載した。
・点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉瞼及び涙嚢部を圧迫することにより、全身への吸収を抑制して治療効果を高め、また全身性の副作用を防ぐために記載した。
・他の点眼剤との点眼間隔が短い場合、先に使用した点眼液の吸収が不十分となり効果が現れにくくなる。また、先に使用した点眼液と後に使用した点眼液が配合変化を生じる可能性があるため、少なくとも５分間以上の間隔をあけてから点眼するよう患者へ指導していただくために記載した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

# Ⅸ．非臨床試験に関する項目

## 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（P.27）参照

### (2) 安全性薬理試験[39)、40)]

| 試験項目 | | 動物 | 投与経路 | 投与量 | 試験結果 |
|---|---|---|---|---|---|
| 心血管系 | 血圧、心拍数 | サル、各６匹/群 | 点眼、単回、両眼 | 亜塩素酸ナトリウム含有処方0.1、0.2%<br>亜塩素酸ナトリウム非含有処方(ベンザルコニウム塩化物含有)0.2%<br>各35μL | 血圧及び心拍数のいずれも、0.2%の２処方と0.1%処方の用量間に有意な差が認められたが、0.2%の２処方間には差が認められなかった（p<0.05、３剤３期クロスオーバーデザイン）。 |
| | | サル、♀、６～11匹/群 | 点眼、単回、片眼 | ０、0.045、0.15、0.45%<br>各50μL | 用量依存的な血圧及び心拍数の低下が認められた。平均血圧は最大33.8%（2.9%）（平均値（標準誤差））、心拍数は最大42.0%（3.1%）低下した。 |
| | | サル、♀、６～12匹/群 | 点眼、単回、片眼 | 0.45%　2.5、５、10、25μL（ブリモニジン酒石酸塩として11.4、22.7、45.4、114μg） | 血圧は22.7μg、心拍数は11.4μgから有意に低下した（p<0.05、対応のあるt検定）。 |
| | | サル、♀、５～７匹/群 | 静脈内、単回 | ０、4.5、26μg/kg<br>各100μL | 血圧は4.5μg/kgで投与後20分に最も低下し（－12%～－14%）、26μg/kgでは投与後1時間に最も低下した（－46%～－48%）。心拍数は4.5μg/kgで投与後45分に最も低下し（－17%）、26μg/kgでは投与後1時間に最も低下した（－47%）。 |
| | | サル、♀、各６匹/群 | 静脈内、単回 | 11.4、22.7、45.4、114μg/100μL<br>各100μL | 血圧は22.7μg以上で投与後１又は２時間に有意な低下が認められ（p＜0.05、対応のあるt検定）、投与後4時間までには回復した。心拍数は11.4μg以上で投与後１時間に有意な低下が認められ（p＜0.05、対応のあるt検定）、投与後４時間又は６時間までには回復した。 |
| | 心室再分極延長 | イヌ摘出心筋標本、５標本/群 | *in vitro* | ０、$10^{-10}$M(29.2pg/mL)～$10^{-5}$M(2.92μg/mL) | 90%再分極時点における活動電位持続時間（$APD_{90}$）の用量依存的な延長が認められ、$10^{-9}$M以上の濃度で$APD_{90}$が有意に延長した（p＜0.05、Fischer's test）。 |
| | | イヌ摘出心筋標本、７～８標本/群 | | 各イオンチャネル阻害剤存在下$10^{-7}$M | 心筋活動電位の持続に関与する各イオンチャネルの阻害剤のうち、Itoチャネルの阻害剤存在下でのみ$APD_{50}$及び$APD_{90}$の延長が認められなかった。 |
| | | サル、♂♀、各６匹/群 | 反復、経口 | ０、0.15、0.76、3.8mg/kg/日 | 投与13週から52週に0.76mg/kg/日以上でQ-T間隔の有意な延長が認められた（p＜0.05、Dunnett's検定）。 |
| 中枢神経系 | ヘキソバルビタール誘発睡眠 | マウス、♂♀、６～22匹/群 | 静脈内 | 25.3、76、253、757μg/kg | 25.3μg/kgで約３分、757μg/kgでは約33分の用量依存的な睡眠時間の延長がみられた。 |
| | 自発運動量 | ラット、♂♀、４～６匹/群 | 静脈内 | 4.5、15、45、151、454、1514μg/kg | 投与後５分間の自発運動量が用量依存的に抑制された（$ID_{50}$=117μg/kg）。454μg/kgを投与したとき、投与120分後には運動量が回復した。 |

（次ページにつづく）

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 呼吸器系 | | マウス、♂♀、各10匹/群 | 経口、単回 | ８mg/kg | 投与後２～30分に一過性の呼吸困難が認められたが、4時間後には回復した。 |
| | | ラット、♂♀、各10匹/群 | 経口、単回 | ８mg/kg | 約1時間後には浅速呼吸が認められたが、２～４時間後には回復傾向が認められた。 |
| 内分泌系 | 血糖値 | マウス、♂、３～22匹/群 | 腹腔内 | 遊離塩基換算で３～10000μg/kg | 10μg/kg（遊離塩基換算）以上の用量で血糖値の上昇が認められた。 |

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## ２．毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験[41)]

| 試験系 | 投与経路、期間 | 投与量（mg/kg） | 試験結果（mg/kg） |
|---|---|---|---|
| マウス | 経口、単回 | ８ | 概略の致死量：＞８ |
| マウス | 経口、単回 | ０、３、５、10 | 概略の致死量：＞10 |
| ラット | 経口、単回 | ８ | 概略の致死量：＞８ |
| ラット | 経口、単回 | ０、３、５、10 | 概略の致死量：＞10 |

### (2) 反復投与毒性試験[42)]

| 試験系 | 投与経路、期間 | 投与量（mg/kg/日） | 試験結果（mg/kg/日） |
|---|---|---|---|
| ウサギ | 点眼、５週間<br>片眼１日４回 | 0、0.02、0.08、0.2、0.8%＊1 | 無毒性量：0.2%（0.133）<br>0.2及び0.8%投与群に鎮静が認められたが、0.2%投与群では頻度が低く一過性であった。眼局所では0.8%においても被験物質投与による影響は認められなかった。 |
| ウサギ | 点眼、13週間又は26週間<br>片眼１日２回 | 0、0.08、0.2、0.5、0.8%＊1 | 無毒性量：0.2%（0.047）<br>0.5及び0.8%投与群に一過性の鎮静と両眼の眼圧下降が認められた。眼局所では0.8%においても被験物質投与による影響は認められなかった。 |
| ウサギ | 点眼、26週間<br>片眼１日３回 | 0、0.1、0.2%＊2 | 無毒性量：0.1%（0.035）<br>すべての被験物質投与群に一過性の鎮静が認められたが、0.1%投与群では頻度が低く一過性であった。眼局所では0.2%においても被験物質投与による影響は認められなかった。 |
| サル | 点眼、51～54週間<br>片眼１日２回 | 0、0.2、0.5、0.8%＊1 | 無毒性量：0.5%（0.0875）<br>0.5%投与群の1例及び0.8%投与群に鎮静が認められた。眼局所については0.8%においても被験物質投与による影響は認められなかった。 |
| ラット | 経口、13週間又は52週間 | 0、0.075、0.375、1.5 | 無毒性量：0.375<br>1.5mg/kg/日投与群に体重増加量抑制、摂餌量低下、白血球数及び血小板数低下、回腸筋層肥厚等の腸管における器質的変化が認められた。 |
| サル | 経口、52週間 | 0、0.15、0.76、3.8 | 無毒性量：0.15<br>0.76mg/kg/日以上の投与群に鎮静、心拍数の減少、R-R間隔の延長、Q-T間隔の延長等が認められた。 |

＊１　亜塩素酸ナトリウム非含有製剤
＊２　亜塩素酸ナトリウム含有製剤

## (3) 遺伝毒性試験[43)]

| 試験項目 | 試験系 | 投与経路、期間 | 投与量（mg/kg/日） | 試験結果（mg/kg/日） |
|---|---|---|---|---|
| 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌及び大腸菌 | *in vitro*、－ | 167～10000μg/plate | 非代謝活性化法においてTA1537株のみ復帰変異コロニー数の増加が認められたが、代謝活性化法ではいずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。 |
| 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター卵巣細胞 | *in vitro*、－ | 800～5010μg/mL | 代謝活性化の有無にかかわらず、染色体異常誘発性は認められなかった。 |
| 不定期DNA合成（UDS）試験 | ウサギ | 点眼、単回 | 0、0.1、0.2%* | 角膜上皮中にUDS誘発細胞の増加は認められなかった。 |

＊ 亜塩素酸ナトリウム非含有製剤

## (4) がん原性試験[44)]

| 試験項目 | 試験系 | 投与経路、期間 | 投与量（mg/kg/日） | 試験結果（mg/kg/日） |
|---|---|---|---|---|
| がん原性 | マウス | 経口、91週間 | 0、0.15、0.75、3.75 | 3.75mg/kg/日までがん原性を疑わせる所見は認められなかった。 |
| | ラット | 経口、104週間 | 0、0.075、0.375、1.5 | 1.5mg/kg/日までがん原性を疑わせる所見は認められなかった。 |

## (5) 生殖発生毒性試験[45)]

| 試験項目 | 試験系 | 投与経路、期間 | 投与量（mg/kg/日） | 試験結果（mg/kg/日） |
|---|---|---|---|---|
| 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | ラット | 経口* | 0、0.01、0.1、1.0 | 無毒性量：0.1（親動物、出生児）<br>無毒性量：1.0（胚・胎児）<br>生殖能に対する無毒性量：1.0（親動物）<br>親動物では、1.0mg/kg/日投与群に尿による下腹部の汚れ及び体重増加量抑制が認められた。$F_1$出生児では、1.0mg/kg/日投与群で離乳前後に体重低下が認められた。 |
| 胚・胎児発生への影響に関する試験 | ラット | 経口、妊娠６日から15日 | 0、0.1、1.0、2.5 | 無毒性量：0.1（母動物）<br>無毒性量：2.5（胎児）<br>生殖能に対する無毒性量：2.5（母動物）<br>母動物では1.0mg/kg/日投与群から泌尿生殖器周囲の汚れ等が認められ、2.5mg/kg/日投与群に瞳孔散大（散瞳）、ふらつき歩行、自発運動低下等も認められた。また、体重及び体重増加量、摂餌量が1.0mg/kg/日投与群から用量依存的に低下した。 |
| | ウサギ | 経口、妊娠６日から18日 | 0、0.25、1.0、5.0 | 無毒性量：0.25（母動物）<br>無毒性量：5.0（胎児）<br>生殖能に対する無毒性量：1.0（母動物）<br>母動物では5.0mg/kg/日投与群に自発運動低下、ふらつき歩行等が認められたほか、体重増加量の抑制及び摂餌量の低下、流産が認められた。また、1.0mg/kg/日投与群に、体重増加量の抑制が認められた。 |
| 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 | 経口、妊娠16日から分娩後20日 | 0、0.01、0.1、1.0 | 無毒性量：0.1（母動物）<br>無毒性量：0.1（出生児）<br>生殖能に対する無毒性量：1.0（母動物）<br>母動物では、1.0mg/kg/日投与群に尿による汚れ、眼の蒼白化及び瞳孔散大（散瞳）が認められたほか、体重及び摂餌量の低下が認められた。$F_1$出生児では、1.0mg/kg/日投与群で離乳前後に体重の低下が認められた。 |

＊雄：交配前10週間、交配期間及び剖検前日まで
　雌：交配前２週間、交配期間及び帝王切開前日あるいは離乳前日まで

## (6) 局所刺激性試験

(2) **反復投与毒性試験**の項（P.40）参照

## (7) その他の特殊毒性[46-48)]

| 試験項目 | 試験系 | 投与経路、期間 | 投与量（mg/kg/日） | 試験結果（mg/kg/日） |
|---|---|---|---|---|
| 抗原性 | モルモット | 皮下及び静脈内、－ | 0.1、0.5、1.0mg/kg（皮下）、1mg/kg（静脈内） | 抗原性は認められなかった。 |
| 光毒性 | モルモット | 開放塗布、－ | 0.1%* | 光毒性は認められなかった。 |
| 皮膚光感作性 | モルモット | 開放塗布、－ | 0.1%* | 皮膚光感作性は認められなかった。 |

＊ 亜塩素酸ナトリウム含有製剤

# Ⅹ．管理的事項に関する項目

## １．規制区分

製　　剤：アイファガン点眼液0.1%　　処方箋医薬品[注)]

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

## ２．有効期間

有効期間：３年

## ３．包装状態での貯法

室温保存

## ４．取扱い上の注意

該当しない

## ５．患者向け資材

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材：アイファガン点眼液0.1%を使用される患者さまへ

「Ⅷ．備考　その他の関連資料」の項（P.51）参照

## ６．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同　効　薬：交感神経β受容体遮断薬、交感神経$\alpha_1$受容体遮断薬、交感神経$\alpha_2$受容体作動薬、副交感神経作動薬、プロスタノイド受容体関連薬、イオンチャネル開口薬、炭酸脱水酵素阻害薬、Rhoキナーゼ阻害薬、配合点眼薬 等

## ７．国際誕生年月日

1996年９月６日

## 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

製造販売承認年月日：2012年１月18日

承　　認　　番　　号：22400AMX00040000

薬価基準収載年月日：2012年４月17日

販 売 開 始 年 月 日：2012年５月11日

## 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

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2020年12月24日

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。

## 11. 再審査期間

８年（2012年１月18日～2020年１月17日満了）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 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 | レセプト電算処理システム用コード |
|---|---|---|---|---|
| アイファガン点眼液 0.1% | 1319761Q1023 | 1319761Q1023 | 1215007010101（５mL×５）<br>1215007010102（５mL×10） | 622150001 |

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI．文　　献

## １．引用文献


１）日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会．緑内障診療ガイドライン第５版：日本眼科学会雑誌，2022；**126**：85-177

２）社内資料：国内第Ⅰ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.1）

３）社内資料：国内第Ⅱ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.2）
新家　眞他：あたらしい眼科，2012；**29**：1303-1311

４）社内資料：国内第Ⅲ相比較試験（非劣性試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.3）
新家　眞他：日本眼科学会雑誌，2012；**116**：955-966

５）社内資料：国内第Ⅲ相比較試験（優越性試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.4）

６）社内資料：国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.5）
新家　眞他：あたらしい眼科，2012；**29**：679-686

７）社内資料：国内第Ⅲ相比較試験（臨床薬理試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.6）
新家　眞他：日本眼科学会雑誌，2012；**116**：623-634

８）社内資料：海外第Ⅰ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.7）

９）社内資料：海外第Ⅱ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.8）

10）社内資料：海外第Ⅱ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.9）

11）社内資料：海外第Ⅲ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.10）

12）社内資料：海外第Ⅲ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.11）

13）社内資料：海外第Ⅲ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.12）

14）社内資料：海外第Ⅰ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.13）

15）社内資料：海外第Ⅱ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.14）

16）社内資料：海外第Ⅱ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.15）

17）社内資料：海外第Ⅲ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.16）

18）社内資料：海外第Ⅲ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.17）

19）社内資料：海外第Ⅲ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.18）

20）社内資料：海外第Ⅲ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.19）

21）社内資料：海外第Ⅲ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.20）

22）Burke J, et al.：Surv Ophthalmol,1996；**41**（S-1）：S9-S18（PMID：8970245）

23）社内資料：ブリモニジン酒石酸塩のアドレナリンα受容体に対する親和性と選択性（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.2.2）

24) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩による眼圧調節に関与するアドレナリンα受容体の検索（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.2.2）
25) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩溶液のウサギ房水産生に及ぼす影響（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.2.2）
26) Toris CB, et al：Arch Ophthalmol, 1995；**113**：1514-1517（PMID：7487618）
27) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩溶液の正常眼圧ウサギにおける用量反応性（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.2.2）
28) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.2.2）
29) 社内資料：ラットにおける単回経口投与後の胎盤・胎児移行性（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.4.4）
30) 社内資料：排泄（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.4.6）
31) 社内資料：サルにおける単回及び反復点眼投与後の眼組織内分布（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.4.4）
32) 社内資料：ブリモニジンの*in vitro* 血漿タンパク結合（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.4.4）
33) Acheampong AA, et al：Xenobiotica, 1996；**26**：1035-1055（PMID：8905918）
34) Maruyama Y,et al.：Cornea,2017；**36**：1567-1569（PMID：28938378）
35) Tsujinaka A,et al.：Acta Ophthalmol,2019；**97**：e948-e949（PMID：30609169）
36) Manabe Y,et al.：Eur J Ophthalmol,2020；**30**：NP23-NP25（PMID：31096781）
37) Chikama T,et al.：Ocul Immunol Inflamm,2023；**31**：1842-1847（PMID：36306423）
38) 社内資料：0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の海外第Ⅲ相試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.7.6.27）
39) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩の安全性薬理試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.3.4）
40) Angel I, et al：J Pharmacol Exp Ther, 1988；**246**：1098-1103（PMID：2901484）
41) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩の単回投与毒性試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.7.5）
42) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩の反復投与毒性試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.7.6）
43) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩の遺伝毒性試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.7.9）
44) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩のがん原性試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.7.10）
45) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩の生殖発生毒性試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.7.11-14）
46) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩の抗原性試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.7.17.B）
47) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩の光毒性試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.7.17.C）
48) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩の皮膚光感作性試験（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.7.17.D）

## ２．その他の参考文献

該当資料なし

# XII. 参考資料

## １．主な外国での発売状況

ブリモニジン酒石酸塩点眼剤は、1996年９月にアラガン社がＦＤＡより承認を取得して以来、欧米各国で承認されている。(2022年10月現在、米国をはじめ0.1%製剤は15カ国、0.15%製剤は52カ国、0.2%製剤は47カ国で承認)

米国及びＥＵ主要５ヵ国における市販承認状況

| 国名 | 販売名・濃度 | 承認年月 |
|---|---|---|
| 米国 | ALPHAGAN® 0.2%<br>ALPHAGAN® P　(0.15%)<br>ALPHAGAN® P　(0.1%) | 1996年９月<br>2001年３月<br>2005年８月 |
| ドイツ | ALPHAGAN® 0.2% | 1998年１月 |
| フランス | ALPHAGAN® 0.2% | 1998年１月 |
| イタリア | ALPHAGAN® 0.2% | 1999年12月 |
| イギリス | Alphagan® 0.2% | 1997年３月 |
| スペイン | ALPHAGAN® 0.2% | 1998年10月 |

米国での効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

効能・効果

ALPHAGAN® P はαアドレナリン作動性受容体作動薬であり、開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者における上昇した眼圧（IOP）の低下のために使用する。

用法・用量

約８時間の間隔を開けて１日３回、１滴を患眼に点眼する。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。本邦の承認内容の範囲内で本剤を使用すること。

効能又は効果

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

**5.効能又は効果に関連する注意**
**〈緑内障、高眼圧症〉**
5.1 プロスタグランジン関連薬やβ-遮断剤等の他の緑内障治療で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること。［17.1.2、17.1.3 参照］
**〈チソツマブ ベドチン（遺伝子組換え）投与に伴う眼障害軽減〉**
5.2 チソツマブ ベドチン（遺伝子組換え）の電子添文を参照すること。

用法及び用量

通常、１回１滴、１日２回点眼する。

## ２．海外における臨床支援情報

### ＜妊婦等への投与に関する情報＞

本邦における電子添文の9.特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容及びオーストラリアの分類とは異なる。

| |
|---|
| **9.特定の背景を有する患者に関する注意**<br>**9.5 妊婦**<br>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。<br>**9.6 授乳婦**<br>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている。[30] |

米国の添付文書を以下に示す。

| |
|---|
| 米国の添付文書（2024年６月）［ALPHAGAN® P(0.1%、0.15%)］<br>**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**<br>**8.1 Pregnancy**<br>Pregnancy Category B: Teratogenicity studies have been performed in animals. Brimonidine tartrate was not teratogenic when given orally during gestation days 6 through 15 in rats and days 6 through 18 in rabbits. The highest doses of brimonidine tartrate in rats (2.5 mg/kg/day) and rabbits (5.0 mg/kg/day) achieved AUC exposure values 360- and 20-fold higher,or 260- and 15-fold higher, respectively, than similar values estimated in humans treated with **ALPHAGAN® P** 0.1% or 0.15%, 1 drop in both eyes three times daily.<br>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women; however, in animal studies, brimonidine crossed the placenta and entered into the fetal circulation to a limited extent. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, **ALPHAGAN® P** should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus. |

| | |
|---|---|
| オーストラリアの分類：<br>An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy | B3［ALPHAGAN® 0.2%、ALPHAGAN® P(0.15%)<br>2023年９月］ |

参考：分類の概要

オーストラリアの分類

Category 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.

＜小児等への投与に関する情報＞

本邦における電子添文の「2.禁忌」、9.特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

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

**9.特定の背景を有する患者に関する注意**
**9.7 小児等**
9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は２歳未満の幼児には投与しないこと。外国での市販後において、ブリモニジン酒石酸塩点眼液を投与した乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。[2.2参照]
9.7.3 外国での臨床試験において、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を１日３回投与した場合、２～７歳の幼児及び小児に高頻度(25～83%)で傾眠が認められている。[34)]

米国の添付文書を以下に示す。

米国の添付文書（2024年６月）[ALPHAGAN® P(0.1%、0.15%)]
4 CONTRAINDICATIONS
4.1 Neonates and Infants (under the age of 2 years)
ALPHAGAN® P is contraindicated in neonates and infants (under the age of 2 years).
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.4 Pediatric Use
ALPHAGAN P is contraindicated in children under the age of 2 years [see Contraindications (4.1)]. During postmarketing surveillance, apnea, bradycardia, coma, hypotension, hypothermia, hypotonia, lethargy, pallor, respiratory depression, and somnolence have been reported in infants receiving brimonidine. The safety and effectiveness of brimonidine tartrate have not been studied in children below the age of 2 years.
In a well-controlled clinical study conducted in pediatric glaucoma patients (ages 2 to 7 years) the most commonly observed adverse reactions with brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% dosed three times daily were somnolence (50-83% in patients ages 2 to 6 years) and decreased alertness. In pediatric patients 7 years of age (>20 kg), somnolence appears to occur less frequently (25%). Approximately 16% of patients on brimonidine tartrate ophthalmic solution discontinued from the study due to somnolence.

# XIII. 備　　考

## 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　　砕

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

## 2．その他の関連資料

患者向け資材（点眼方法）:「アイファガン点眼液0.1%を使用される患者さまへ」