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

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

グラアルファ®配合点眼液

GLA-ALPHA® combination ophthalmic solution

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	無菌水性点眼剤
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 リパスジル塩酸塩水和物 4.896mg（リパスジルとして 4.0mg） ブリモニジン酒石酸塩 1.0mg
一般名	和　名： リパスジル塩酸塩水和物（JAN） ブリモニジン酒石酸塩（JAN） 洋　名： Ripasudil Hydrochloride Hydrate（JAN） Brimonidine Tartrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022 年 9 月 26 日 薬価基準収載年月日：2022 年 11 月 16 日 販売開始年月日：2022 年 12 月 6 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興和株式會社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	興和株式会社　くすり相談センター 電話　0120-508-514 03-3279-7587 受付時間　9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kowa.co.jp/product/

本 IF は 2024 年 6 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。

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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
　１．開発の経緯 …… 1
　２．製品の治療学的特性 …… 1
　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 …… 2
　６．ＲＭＰの概要 …… 2
Ⅱ．名称に関する項目 …… 3
　１．販売名 …… 3
　２．一般名 …… 3
　３．構造式又は示性式 …… 3
　４．分子式及び分子量 …… 4
　５．化学名（命名法）又は本質 …… 4
　６．慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4
Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 5
　１．物理化学的性質 …… 5
　２．有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
　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 …… 8
　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 …… 9
　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 …… 11
　５．臨床成績 …… 12
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 26
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 26
　２．薬理作用 …… 26
Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 30
　１．血中濃度の推移 …… 30
　２．薬物速度論的パラメータ …… 31
　３．母集団（ポピュレーション）解析 …… 31
　４．吸収 …… 32
　５．分布 …… 32
　６．代謝 …… 37
　７．排泄 …… 40
　８．トランスポーターに関する情報 …… 40
　９．透析等による除去率 …… 41
　10．特定の背景を有する患者 …… 41
　11．その他 …… 41
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 42
　１．警告内容とその理由 …… 42
　２．禁忌内容とその理由 …… 42
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 42
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 42
　５．重要な基本的注意とその理由 …… 42
　６．特定の背景を有する患者に関する注意 …… 43
　７．相互作用 …… 44
　８．副作用 …… 44
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 47
　10．過量投与 …… 47
　11．適用上の注意 …… 47
　12．その他の注意 …… 47
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 …… 49
　１．薬理試験 …… 49
　２．毒性試験 …… 50
Ⅹ．管理的事項に関する項目 …… 51
　１．規制区分 …… 51
　２．有効期間 …… 51
　３．包装状態での貯法 …… 51

４．取扱い上の注意 …… 51
５．患者向け資材 …… 51
６．同一成分・同効薬 …… 51
７．国際誕生年月日 …… 51
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 …… 51
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 ‥ 51
10．再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 …… 51
11．再審査期間 …… 51
12．投薬期間制限に関する情報 …… 52
13．各種コード …… 52
14．保険給付上の注意 …… 52
Ⅺ．文献…… 53
１．引用文献 …… 53
２．その他の参考文献 …… 53
Ⅻ．参考資料…… 54
１．主な外国での発売状況 …… 54
２．海外における臨床支援情報 …… 54
ⅩⅢ．備考 …… 55
１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 …… 55
２．その他の関連資料 …… 55

略語表

略語	略語内容
AUC_{0-t}	時点 0 から最終測定時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	時点 0 から投与間隔 τ 時間までの濃度-時間曲線下面積
CAI	炭酸脱水酵素阻害薬
C_{max}	最高濃度
IC_{50}	50%阻害濃度
Ki	阻害定数
M1	リパスジルの代謝物（イソキノリン環 1 位の水酸化体）
OH	高眼圧症
PG	プロスタグランジン
POAG	原発開放隅角緑内障
PP	ポリプロピレン
ROCK	Rho キナーゼ
$t_{1/2}$	生物学的半減期
t_{max}	最高濃度到達時間
α_2 作動薬	交感神経 α_2 受容体作動薬
β 遮断薬	交感神経 β 受容体遮断薬

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることで視神経障害を改善若しくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である。[参1)] 緑内障は適切に治療されずに高い眼圧を放置すると視野狭窄から失明に至る疾患であり、わが国の中途失明原因の第1位となっている。[参2)]

緑内障治療の目的は、患者の視覚の質とそれに伴う生活の質を維持することであり、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は「眼圧を下降させること」とされている。[参1)] 薬物治療を選択する場合、緑内障診療ガイドライン[参1)] では、多剤の併用は副作用の増加やアドヒアランスの低下につながることがあるので十分に配慮し、原則として初回は、単剤から開始することが望ましいとしている。薬剤の効果がない場合、効果が不十分な場合又は薬剤耐性が生じた場合は、まず薬剤の変更を考慮して単剤治療を目指し、単剤での効果が不十分であるときには、追加眼圧下降効果と共に副作用や併用禁忌に留意しながら、多剤併用療法（配合剤を含む）を行うとしている。また、アドヒアランス不良は緑内障が進行する重要な要因の 1 つであり、治療には治療効果だけではなくアドヒアランスが得られやすい薬剤を選択することが望ましく、多剤併用療法の際には、配合剤の使用により患者のアドヒアランスや生活の質の向上も考慮すべきとしている。一方で、併用処方時には 2 種類のプロスタノイド受容体関連薬や 2 種類の β 遮断薬併用等、薬理学的な作用点が同じ薬剤を選択してはならないとしている。

グラアルファ配合点眼液は、有効成分として Rho キナーゼ阻害薬であるリパスジル塩酸塩水和物と α_2 作動薬であるブリモニジン酒石酸塩を配合した点眼液である。リパスジル塩酸塩水和物は、Rho キナーゼ阻害作用に基づく緑内障・高眼圧症治療薬として 2014 年 9 月に興和株式会社が製造販売承認を取得しているグラナテック点眼液 0.4%の有効成分であり、線維柱帯‐シュレム管を介する主流出路からの房水流出を促進することで眼圧下降作用を示すと考えられている。ブリモニジン酒石酸塩は、α_2 受容体作動作用に基づく緑内障・高眼圧症治療薬として 2012 年より国内で販売されている点眼液の有効成分であり、毛様体上皮での房水産生を抑制し、更に、副流出路（ぶどう膜強膜流出路）からの房水流出を促進し、眼圧下降作用を示すと考えられている。従って本剤は、既存の配合剤と異なり、1 剤で 3 種の眼圧下降機序（主流出路からの房水流出促進、副流出路からの房水流出促進及び房水産生抑制）を有する新規配合剤となる。また、β 遮断薬を含まないため、他の多くの配合剤と作用機序が異なり配合剤同士の組み合わせが可能なことから、多剤併用時に点眼本数を減らすことができ、患者のアドヒアランス向上に寄与すると考えられる。

以上より、グラアルファ配合点眼液は、多剤併用時の患者の利便性向上、アドヒアランスの向上及び治療選択肢の拡大に寄与する薬剤になり得ると考え、日本国内において興和株式会社により開発された。薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の非臨床試験成績、臨床薬理試験、0.4%リパスジル点眼液又は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を対照とした比較試験及び 4 つの療法（①PG 関連薬併用、②PG 関連薬、β 遮断薬併用、③PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 併用、④その他併用又は単独）の長期投与試験の臨床試験成績等に基づき「他の緑内障治療薬が効果不十分な緑内障及び高眼圧症患者」に対する治療薬として 2022 年 9 月に製造販売承認された。

２．製品の治療学的特性

(1) 3 種の眼圧下降機序（主流出路からの房水流出促進、副流出路からの房水流出促進及び房水産生抑制）を有する新規配合剤である。

リパスジルは Rho キナーゼ阻害作用による主流出路からの房水流出を促進することにより、またブリモニジンは α_2 アドレナリン受容体に作用し、房水産生の抑制及び副流出路からの房水流出を促進することにより、それぞれ眼圧を下降させると考えられている。 （26 頁参照）

(2) 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼によるリパスジル点眼液対照比較試験において、0.4%リパスジル点眼液に対する眼圧下降効果の優越性が検証された（$p \leq 0.01$、3 時点の繰り返し測定型分散分析）。

第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験 （16 頁参照）

(3) 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼によるブリモニジン点眼液対照比較試験において、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液に対する眼圧下降効果の優越性が検証された（p≤0.01、3 時点の繰り返し測定型分散分析）。

第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験 （18 頁参照）

(4) 52 週長期投与試験（併用療法、単独療法）において安定した眼圧下降効果を示した※。

第 III 相長期投与試験（PG 関連薬、β 遮断薬又は CAI 等との併用又は単独療法） （20 頁参照）

※承認外症例（他の緑内障治療薬で未治療の症例）に投与した成績を含む。

(5) 重大な副作用として角膜混濁があらわれることがある。
主な副作用は結膜充血、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）、眼刺激である。（承認時） （44 頁参照）

３．製品の製剤学的特性

(1) 有効成分としてリパスジル塩酸塩水和物とブリモニジン酒石酸塩を配合した緑内障・高眼圧症治療剤である。 （8 頁参照）

(2) 光安定性向上のため、本剤の容器には紫外線吸収剤含有褐色ポリプロピレン製容器を使用している。 （9 頁参照）

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	タイトル、参照先
RMP	有	「I.6.RMP の概要」の項参照
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	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6.RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・アレルギー· 炎症関連の眼障害 ・角膜混濁	・白内障 ・角膜への影響	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・なし

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。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（1）和名

グラアルファ®配合点眼液

（2）洋名

GLA‐ALPHA® combination ophthalmic solution

（3）名称の由来

本剤は Rho キナーゼ阻害薬であるグラナテック（GLANATEC）点眼液 0.4%の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物とアルファ（α、ALPHA）2 作動薬であるブリモニジン酒石酸塩の配合剤であることから命名した。

２．一般名

（1）和名（命名法）

リパスジル塩酸塩水和物（JAN）
ブリモニジン酒石酸塩（JAN）

（2）洋名（命名法）

Ripasudil Hydrochloride Hydrate（JAN）
Brimonidine Tartrate（JAN）

（3）ステム

リパスジル塩酸塩水和物

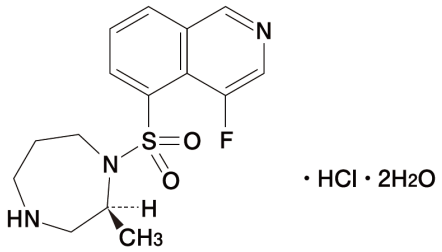
血管拡張薬（vasodilators）：-dil

ブリモニジン酒石酸塩

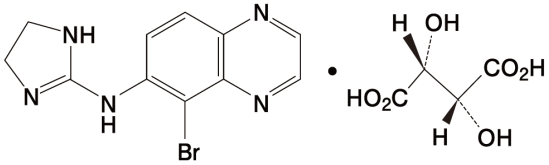
降圧薬、クロニジン誘導体（antihypertensives, clonidine derivatives）：-onidine

３．構造式又は示性式

リパスジル塩酸塩水和物



ブリモニジン酒石酸塩



４．分子式及び分子量

リパスジル塩酸塩水和物

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

分子量：395.88

ブリモニジン酒石酸塩

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

リパスジル塩酸塩水和物

4-Fluoro-5-{[(2*S*)-2-methyl-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl}isoquinoline monohydrochloride dihydrate（IUPAC）

ブリモニジン酒石酸塩

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：K-232

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（1）外観・性状

リパスジル塩酸塩水和物

白色～黄白色の粉末である。

ブリモニジン酒石酸塩

白色、微黄色あるいは微褐色の粉末である。

（2）溶解性

リパスジル塩酸塩水和物

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

ブリモニジン酒石酸塩

水にやや溶けやすく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、トルエンにはほとんど溶けない。

（3）吸湿性

リパスジル塩酸塩水和物

吸湿性は認められない。

リパスジル塩酸塩水和物をガラスシャーレに広げ入れ、遮光を目的とした紙にてシャーレ上部を被覆し、25℃/40%RH、25℃/60%RH 及び 25℃/83%RH で 3 ヵ月間保存した結果、水分量に経時的な変化を認めなかった。

ブリモニジン酒石酸塩

吸湿性は認められない。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

リパスジル塩酸塩水和物

融点：約 255℃（分解）

ブリモニジン酒石酸塩

融点：208～212˚C

（5）酸塩基解離定数

リパスジル塩酸塩水和物

pKa＝8.01

ブリモニジン酒石酸塩

pKa＝7.57

（6）分配係数

リパスジル塩酸塩水和物

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

ブリモニジン酒石酸塩

該当資料なし

（7）その他の主な示性値

リパスジル塩酸塩水和物

比旋光度　$[\alpha]_D^{20}$：-7.6°

ブリモニジン酒石酸塩

比旋光度　$[\alpha]_D^{20}$：＋9.0～+10.5°

２．有効成分の各種条件下における安定性

リパスジル塩酸塩水和物

試験		保存条件	測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験		25°C/60%RH	3、6、9、12、18、24、36 ヵ月	ポリエチレン袋+アルミ袋	規格内
加速試験		40°C/75%RH	3、6 ヵ月	ポリエチレン袋+アルミ袋	規格内
苛酷試験	加温条件	50°C	1、2 ヵ月	ポリエチレン袋+アルミ袋	規格内
		60°C	0.5、1 ヵ月	ポリエチレン袋+アルミ袋	規格内
	加湿条件	25°C/40%RH	1、3 ヵ月	シャーレ+紙被覆	規格内
		25°C/60%RH	1、3 ヵ月	シャーレ+紙被覆	規格内
		25°C/83%RH	1、3 ヵ月	シャーレ+紙被覆	規格内
	曝光条件	D65 ランプ、4,000lx 25℃/成り行き湿度	総照度 40 万、80 万、120 万 lx·hr	シャーレ（開放）	規格内
	加水分解	25°C 0.1mol/L 塩酸試液	7 日	褐色ガラス容器	規格内
		25°C 水	7 日	褐色ガラス容器	規格内
		25°C 0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液	7 日	褐色ガラス容器	規格内

測定項目

長期保存・加速・苛酷（加温、加湿、曝光）：性状、純度試験（類縁物質、対掌体）、水分、含量、微生物限度 a)

苛酷（加水分解）：純度試験（類縁物質、対掌体）、含量

a)長期保存試験の最終保存時点を含む 1 年毎、加速試験の最終保存時点のみ実施

ブリモニジン酒石酸塩

試験	保存条件	測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験	25°C/60%RH	3、6、9、12、18、24、36、48 ヵ月	二重ポリエチレン袋+ポリエチレン容器	規格内
加速試験	40°C/75%RH	3、6 ヵ月	二重ポリエチレン袋+ポリエチレン容器	規格内

測定項目

性状、比旋光度、類縁物質、乾燥減量、含量、微生物限度（加速試験の開始時及び最終保存時点等で実施）

３．有効成分の確認試験法、定量法

リパスジル塩酸塩水和物

確認試験法：紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法、塩化物の定性反応（2）、液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

ブリモニジン酒石酸塩

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、紫外可視吸光度測定法

定量法：電位差滴定法

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（1）剤形の区別

無菌水性点眼剤

（2）製剤の外観及び性状

販 売 名	グラアルファ配合点眼液
性　　状	微黄緑色澄明の液（無菌水性点眼剤）である。

（3）識別コード

該当しない

（4）製剤の物性

pH：6.0～7.0
浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）
比重：1.007

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

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

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

原薬由来の不純物が混入する可能性がある。

６．製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験		25°C/40%RH	3、6、9、12、18、24、36 ヵ月	紫外線吸収剤含有褐色 PP 製容器	規格内
加速試験		40°C/25%RH 以下	3、6 ヵ月	紫外線吸収剤含有褐色 PP 製容器	規格内
苛酷試験	加温条件	50°C	1、2 ヵ月	紫外線吸収剤含有褐色 PP 製容器	規格内
		60°C	0.5、1 ヵ月	紫外線吸収剤含有褐色 PP 製容器	1 ヵ月で類縁物質増加がみられ、規格外となった
	曝光条件	D65 ランプ、2,500lx、25°C/60%RH	総照度 40 万、80 万、120 万 lx･hr	紫外線吸収剤含有褐色 PP 製容器	規格内
開封後		25˚C/60%RH 1 日 2 回、1 回 2 滴の滴下操作	28 日間	紫外線吸収剤含有褐色 PP 製容器	規格内

測定項目 性状、浸透圧比、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌（長期保存試験のみ）、定量

本剤の包装状態での貯法は室温保存、有効期間は 3 年である。(「X.管理的事項に関する項目」の項参照)

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）

「XIII.備考 2.その他の関連資料」の項参照」

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

プラスチック点眼瓶：5mL×5 本、5mL×10 本、5mL×30 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器本体：紫外線吸収剤含有ポリプロピレン
中　　栓：低密度ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン
シュリンクラベル：ポリエチレンテレフタレート、アルミニウム

11．別途提供される資材類

該当資料なし

12．その他

1 滴量及び総滴下数について試験した結果は次のとおりであり、両眼 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼した場合、30 日分滴下可能であった。

繰り返し	総滴下数（滴）	1 滴量（μL）		
		平均値	最大値	最小値
1 回目	143	35.67	39.42	31.38
2 回目	144	36.01	42.80	32.08
3 回目	139	36.92	39.82	34.16

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な場合：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
5.1 単剤での治療を優先すること。
5.2 急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法等を考慮すること。

（解説）

5.1 本邦の緑内障診療ガイドライン（第 5 版）では、配合点眼液の位置付け及び意義について、それぞれ「薬剤の効果がない場合、効果が不十分な場合、あるいは薬剤耐性が生じた場合は、まず薬剤の変更を考慮し、単剤（単薬）治療を目指す。単剤（単薬）での効果が不十分であるときには多剤併用療法（配合点眼薬を含む）を行い、追加眼圧下降効果とともに副作用や併用の禁忌に留意する。」及び「多剤併用時においては、配合点眼薬はアドヒアランス向上に有用である。」と述べている。したがって、本剤も単剤治療を優先すべきと考えられることから、本注意事項を設定した。

5.2 リパスジル塩酸塩水和物点眼液の添付文書を参考に設定した。急性閉塞隅角緑内障は薬物治療のみでは治療できないため。

３．用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は、既承認医薬品である 0.4%リパスジル点眼液と 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の有効成分を配合した点眼液であり、配合する各薬剤の濃度はそれぞれの承認濃度と同一（リパスジル：0.4%、ブリモニジン酒石酸塩：0.1%）に設定した。各単剤の承認された用法及び用量はいずれも 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼であることから、本剤の臨床試験は全て同一の用法及び用量で実施した。

有効性については、第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）、第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）の結果、各単剤に対する本剤の眼圧下降効果の優越性が検証された。また、第 III 相長期投与試験（K-232-03）の結果、PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 等と併用又は単独で使用した際に、併用薬なしの本剤単独療法を含め本剤は長期にわたり安定した眼圧下降を示した。（「V.5.（4）1）有効性検証試験」「V.5.（4）2）安全性試験」の項参照）

安全性については、臨床薬理試験（K-232-04）、K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 の 4 試験の結果、アレルギー・炎症関連の眼障害は定期的な診察にて注意が必要なものの、投与期間を通じて臨床的に大きな問題となる事象を認めず、本剤の 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼の用法及び用量に対する忍容性が確認された。（「V.5.（2）臨床薬理試験」「V.5.（4）1）有効性検証試験」「V.5.（4）2）安全性試験」の項参照）

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

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

臨床試験一覧

試験の種類（試験番号）		試験の目的	試験デザイン	被験薬、投与方法、投与経路（投与期間）	対象被験者数
評価資料	国内 臨床薬理試験 第 III 相 （K-232-04）	薬物動態 安全性 眼圧に対する影響	単施設 無作為化 PROBE 法 3 群 3 期クロスオーバー法	本剤 0.4%リパスジル点眼液 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回点眼（各投与期 8 日間）	健康成人男性 18 例
	国内 比較対照試験 第 III 相 （K-232-01）	有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	本剤 0.4%リパスジル点眼液 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回点眼（8 週間）	POAG（広義）又は OH 患者 206 例
	国内 比較対照試験 第 III 相 （K-232-02）	有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 単遮蔽 実薬対照 並行群間比較	本剤 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液 0.4%リパスジル点眼液、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液併用 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回点眼（8 週間）	POAG（広義）又は OH 患者 282 例
	国内 長期投与試験 第 III 相 （K-232-03）	長期投与での安全性及び有効性	多施設共同 オープン 長期投与	本剤 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回点眼（併用が指定された各緑内障治療薬は各薬剤の用法及び用量に従う）（52 週間）	POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障（登録なし）又は OH 患者 179 例

（2）臨床薬理試験

臨床薬理試験（K-232-04）[1)]

試験の目的	健康成人男性に対し、本剤を 8 日間反復投与したときの血漿中薬物動態及び安全性を 0.4%リパスジル点眼液又は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の単独投与を対照に検討する。また、眼圧に対する影響を検討する。
試験デザイン	単施設、無作為化、PROBE（Prospective Randomized Open-labeled Blinded Endpoint）法、3 群 3 期クロスオーバー法
選択基準	(1) 健康成人日本人男性 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下の者 (3) スクリーニング時のいずれかの眼の眼圧がノンコンタクトトノメーターで 15.0mmHg 以上である者 (4) BMI が 17.6kg/m^2 以上 26.4kg/m^2 以下の者
除外基準（抜粋）	(1) 薬物アレルギーの既往歴のある者 (2) 肝障害、腎障害、心血管系疾患、内分泌系疾患、脳血管障害、起立性低血圧等本治験の参加に不適当と考えられる既往症を有する者 (3) 投与期 1 の入院（Day-1）前 30 日以内に全身又は局所疾患のため、薬剤（市販薬を含む）を使用した者又は投与期 1 の入院（Day-1）から投与期 3 の Day 9 の検査終了までにその必要がある者
試験方法	本剤、0.4%リパスジル点眼液又は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回各期 8 日間反復点眼する（ただし Day8 は朝点眼のみ）。

主な 評価項目	薬物動態評価項目 リパスジル未変化体、リパスジルの主代謝物 M1（イソキノリン環 1 位の水酸化体）及びブリモニジン未変化体の血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータ 安全性評価項目 副作用の有無、眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査他）他 眼圧に対する影響の評価項目 評価対象眼における 0.4%リパスジル点眼液、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の投与による眼圧変化量と本剤投与による眼圧変化量の比較

主な試験結果

[薬物動態]

「VII.1.（2）臨床薬理試験（K-232-04）」の項参照

[安全性]

副作用

副作用は本剤投与群で 17 例中 17 例（100%）、0.4%リパスジル点眼液投与群で 18 例中 18 例（100%）、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液投与群で 17 例中 10 例（58.8%）発現した。

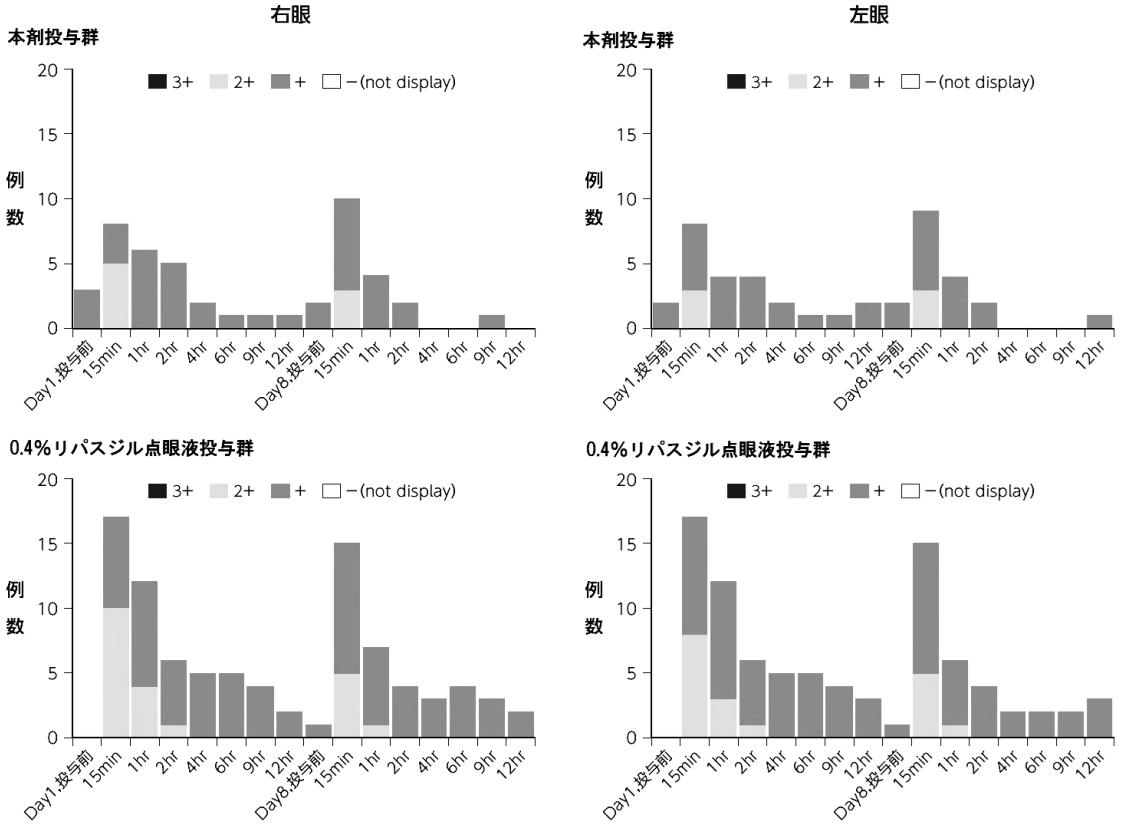
副作用の内訳は、結膜充血（本剤投与時：17 例 17 件、0.4%リパスジル点眼液投与時 18 例 19 件、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液投与時：8 例 9 件）、点状角膜炎（本剤投与時：4 例 4 件、0.4%リパスジル点眼液投与時：2 例 2 件、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液投与時：3 例 3 件）、眼刺激（本剤投与時：1 例 1 件）であった。

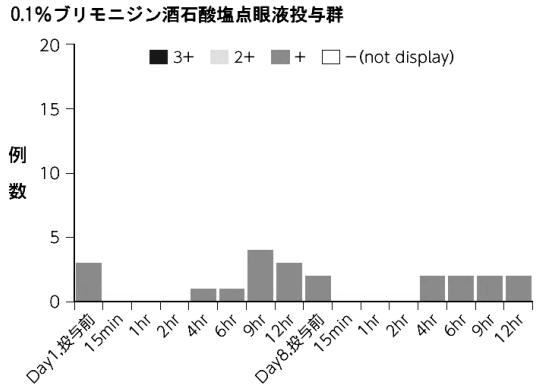
本試験において重篤な副作用及び治験中止の原因となった副作用は認められなかった。

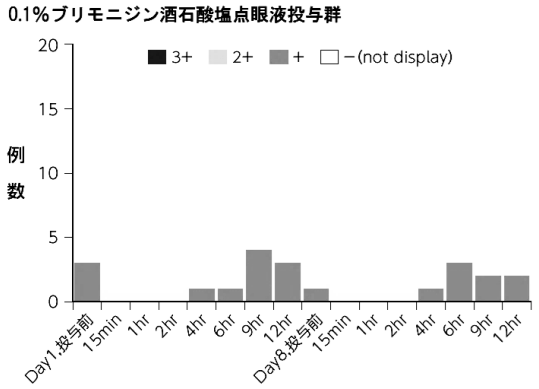
結膜充血の推移

細隙灯顕微鏡検査結果を用いて担当医師が評価基準に基づいて眼瞼結膜充血及び眼球結膜充血の程度を判定した。眼瞼結膜充血及び眼球結膜充血共に、本剤投与群及び 0.4%リパスジル点眼液投与群で点眼 15 分後をピークに程度が一過性に増加し、時間経過と共に減少する傾向が認められた。

眼瞼結膜充血の程度別発現例数の推移図（＋以上）

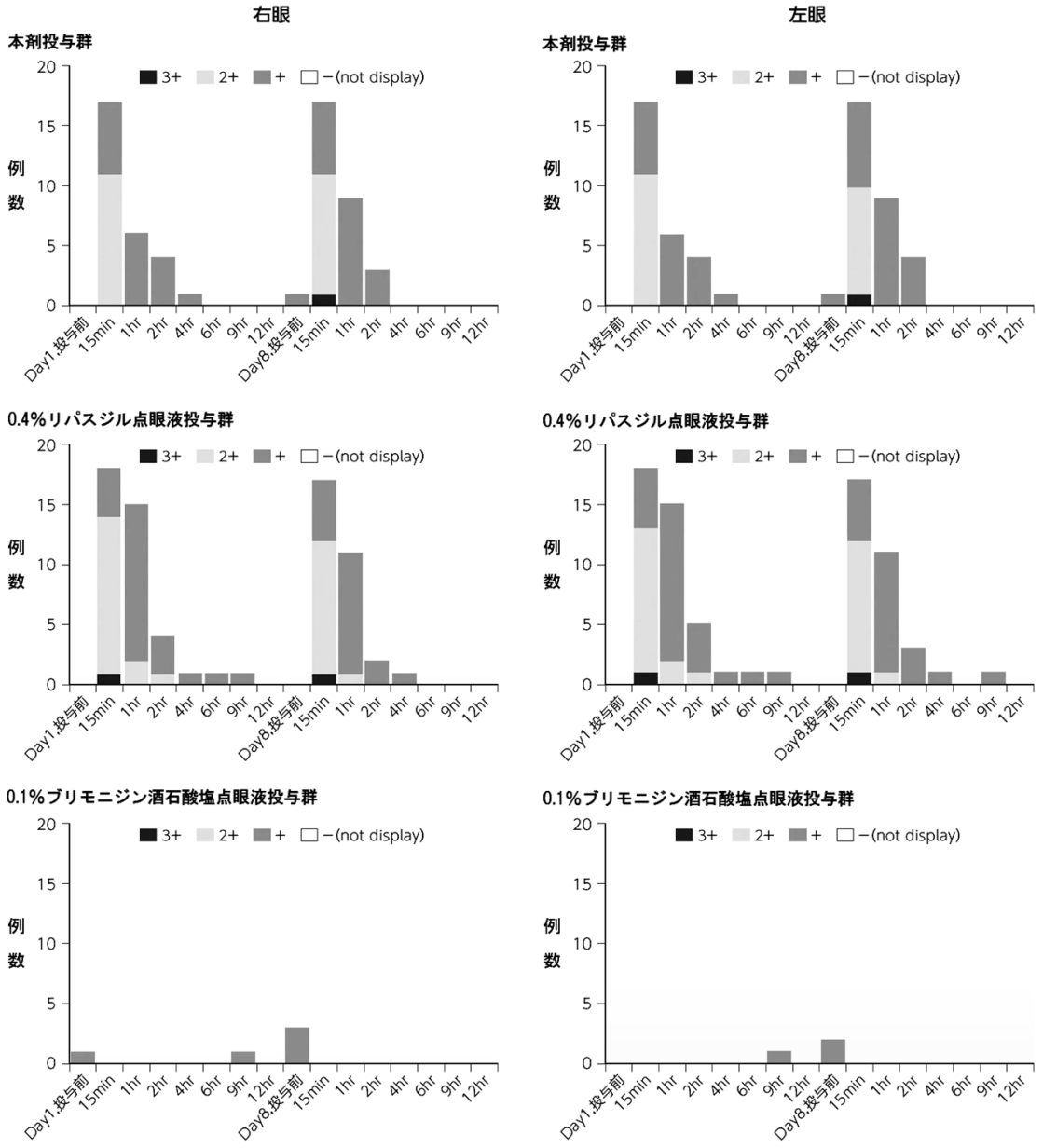






0.4%リパスジル点眼液投与群のDay 1はn=18、それ以外はn=17

眼球結膜充血の程度別発現例数の推移図（＋以上）



0.4%リパスジル点眼液投与群のDay 1はn=18、それ以外はn=17

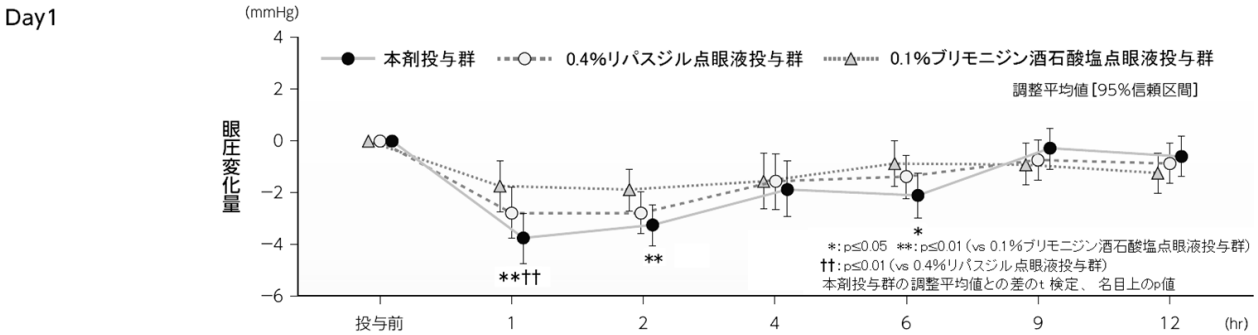
結膜充血（眼瞼結膜、眼球結膜）の評価基準

程度	内容
－	所見なし、又はごくわずかな所見を認めるが生理的な変化
＋	数本の血管拡張が認められる
2＋	多数の血管拡張又は輪部の血管拡張が認められる
3＋	全体の血管拡張が認められる

[眼圧に対する影響]

本剤投与群の眼圧変化量（調整平均）は、投与 1 日目の朝点眼 1 時間後で、0.4%リパスジル点眼液投与群に対して有意な低下が認められた。また、投与 1 日目の朝点眼 1、2、6 時間後、投与 8 日目の朝点眼 1、2 時間後では、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液投与群に対して有意な低下が認められた。

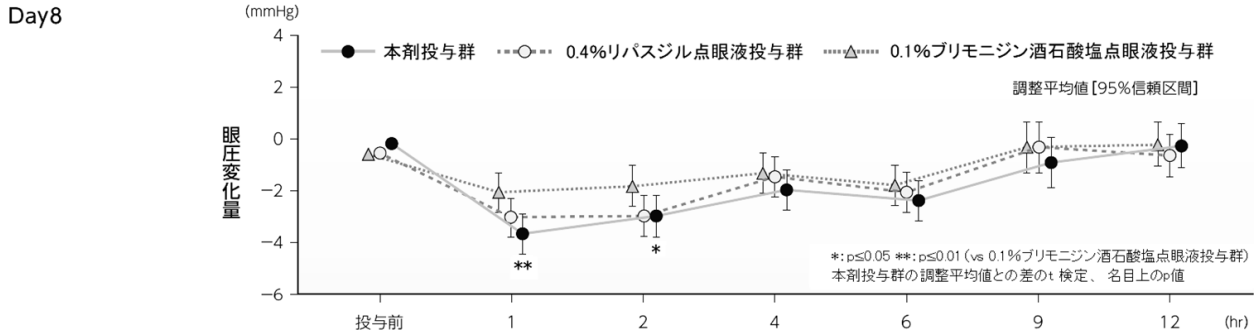
各投与群における眼圧変化量（調整平均）の推移図（Day1、Day8）



評価例数

	投与前	1	2	4	6	9	12
本剤投与群	17	17	17	17	17	17	17
0.4%リパスジル点眼液投与群	18	18	18	18	18	18	18
0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液投与群	17	17	17	17	17	17	17

ベースライン（平均値±標準偏差）：本剤投与群 12.74±2.37mmHg、0.4%リパスジル点眼液投与群 13.14±2.76mmHg、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液投与群 12.35±3.00mmHg



評価例数

	投与前	1	2	4	6	9	12
本剤投与群	17	17	17	17	17	17	17
0.4%リパスジル点眼液投与群	17	17	17	17	17	17	17
0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液投与群	17	17	17	17	17	17	17

ベースライン（平均値±標準偏差）：本剤投与群 12.74±2.37nnHg、0.4%リパスジル点眼液投与群 12.94±2.72mmHg、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液投与群 12.35±3.00mmHg

本剤、0.4%リパスジル点眼液、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液に関して、各時点において、投与前値、先行群、投与薬剤、投与期を主効果とし、
被験者単位の誤差分散共分散行列にCompound Symmetryを仮定した周辺モデルを用いて検討した。

（3）用量反応探索試験

該当資料なし

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

国内第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）[2)]

試験の目的	0.4%リパスジル点眼液で効果不十分な原発開放隅角緑内障（以下、POAG）（広義）又は高眼圧症（以下、OH）患者に対し、本剤を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を検討し、眼圧下降効果について 0.4%リパスジル点眼液を比較対照に無作為化二重遮蔽並行群間比較法にて検証する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重遮蔽、実薬対照、並行群間比較試験
選択基準	(1) POAG（広義）又は OH 患者 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 (3) 0.4%リパスジル点眼液の単独療法を 4 週間以上継続した後、眼圧確認時（Day-14～Day-1）と治療期開始時（Day1）の 9 時の眼圧が以下の条件を満たす者 1）少なくとも POAG（広義）又は OH と診断された片眼が 2 度共に 18mmHg 以上かつ 2 度の眼圧差が 3mmHg 以下 2）両眼共に 35mmHg 未満
除外基準（抜粋）	(1) いずれかの眼で Goldmann 圧平眼圧計での眼圧測定が困難な者 (2) スクリーニング期検査開始時の隅角検査で、いずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0～2 の者 (3) スクリーニング期検査開始時及び治療期開始時の視力検査で、いずれかの眼の最良矯正視力が 0.3 未満の者
試験方法	本剤又は対照薬（0.4%リパスジル点眼液）を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 8 週間点眼する。
主な評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：4、6、8 週時（点眼 2 時間後）におけるベースライン※（点眼 2 時間後）からの有効性評価対象眼の眼圧変化量（検証的な解析項目） 副次評価項目：4、6、8 週時（朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）におけるベースライン※（朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）からの有効性評価対象眼の眼圧変化量他 ※ベースラインの眼圧は、眼圧確認時と治療期開始時の同時点の眼圧の平均とした。 <u>安全性</u> 主要評価項目：本剤群と 0.4%リパスジル点眼液群の副作用の有無他

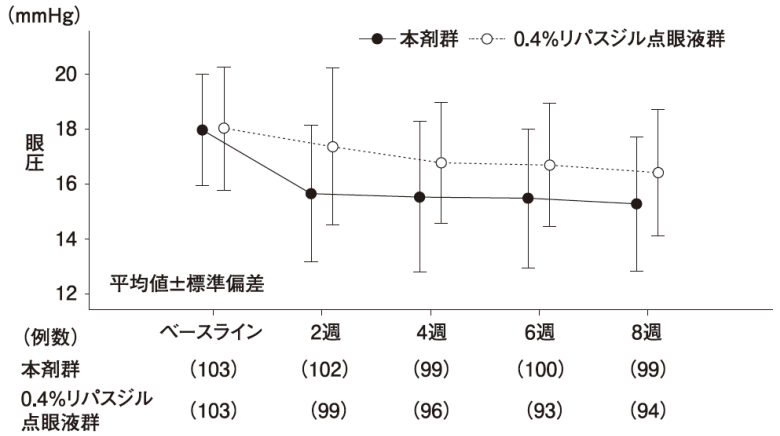
主な試験結果

[有効性]

<u>眼圧の推移</u>

点眼 2 時間後の本剤群、0.4%リパスジル群の眼圧推移図を次に示す。各測定時点のベースライン眼圧は各群で大きな偏りはなかった。各測定時点、各群ともベースラインに比べて 2 週以降で眼圧が低下した。

眼圧の推移図（点眼 2 時間後）



主要評価項目（検証的解析結果）

週（4、6、8 週の 3 時点）を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析で算出した点眼 2 時間後の眼圧変化量の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と 0.4%リパスジル点眼液群との差は次表のとおりであり、本剤群は 0.4%リパスジル点眼液群に対して有意な眼圧下降を認め、本剤群の 0.4%リパスジル点眼液群に対する眼圧下降効果の優越性が検証された。

点眼 2 時間後の眼圧変化量の比較（mmHg）

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

最小二乗平均値±標準誤差、［95%信頼区間］
主要評価項目：ベースラインに対する 3 時点（4 週、6 週、8 週）の点眼 2 時間後の眼圧変化量
**p≤0.01（3 時点を繰り返し時点とし、群、時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析）

副次評価項目

週（4、6、8 週の 3 時点）を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析で算出した朝点眼直前及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均の眼圧変化量の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と 0.4%リパスジル点眼液群との差は次表のとおりであった。朝点眼直前では、本剤群は 0.4%リパスジル点眼液群に対して有意な眼圧下降を認めなかった。朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均では、本剤群は 0.4%リパスジル点眼液群に対して有意な眼圧下降を認めた。

朝点眼直前及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均の眼圧変化量の比較（mmHg）

	朝点眼直前	朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均
	眼圧変化量	
本剤群	-1.88±0.140 ［-2.15, -1.60］ （n=102）	-2.22±0.127 ［-2.47, -1.97］ （n=100）
0.4%リパスジル点眼液群	-1.55±0.144 ［-1.84, -1.27］ （n=96）	-1.36±0.130 ［-1.61, -1.10］ （n=96）
群間差	-0.32±0.201 ［-0.72, 0.07］	-0.86±0.182** ［-1.22, -0.51］

最小二乗平均値±標準誤差、［95%信頼区間］
副次評価項目：ベースラインに対する 3 時点（4 週、6 週、8 週）の朝点眼直前及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均の眼圧変化量
**p≤0.01（3 時点を繰り返し時点とし、群、時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析）、名目上の p 値

[安全性]

副作用発現頻度は、本剤群で 53.4%（55/103 例）、0.4%リパスジル点眼液群で 58.3%（60/103 例）であった。

最も頻度の高かった副作用は結膜充血であり、本剤群で 43.7%（45/103 例）、0.4%リパスジル点眼液群で 56.3%（58/103 例）であった。結膜充血は、点眼ごとに発現と消失を繰り返す事象が本剤群で 45 例中 34 例、リパスジル群で 58 例中 49 例であり、その他が本剤群で 11 例、リパスジル群で 9 例であった。

結膜充血以外で 2 件以上発現した副作用は、本剤群で眼刺激 8.7%（9/103 例）、眼脂 1.9%（2/103 例）、傾眠 1.9%（2/103 例）、0.4%リパスジル点眼液群で眼刺激 4.9%（5/103 例）、眼瞼炎 4.9%（5/103 例）、アレルギー性結膜炎 2.9%（3/103 例）、眼の異常感 2.9%（3/103 例）、眼脂 1.9%（2/103 例）、

眼そう痒症 1.9%（2/103 例）であった。

本試験において重篤な副作用は認められなかった。

治験中止の原因となった副作用は本剤群でアレルギー性角膜炎 1 件、0.4%リパスジル点眼液群でアレルギー性結膜炎 3 件、結膜充血 3 件、眼瞼炎 1 件、流涙増加 1 件、眼の異物感 1 件、眼そう痒症 1 件であった。

国内第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）[3)]

試験の目的	0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液で効果不十分な原発開放隅角緑内障（以下、POAG）（広義）又は高眼圧症（以下、OH）患者に対し、本剤を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を検討し、眼圧下降効果について 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を比較対照に無作為化単遮蔽並行群間比較法にて検証する。また、0.4%リパスジル点眼液及び 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液併用時の眼圧下降効果及び安全性を確認する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、単遮蔽、実薬対照、並行群間比較試験
選択基準	(1) POAG（広義）又は OH 患者 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 (3) 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の単独療法を 4 週間以上継続した後、眼圧確認時（Day-14～Day-1）と治療期開始時（Day1）の 9 時の眼圧が以下の条件を満たす者 1）少なくとも POAG（広義）又は OH と診断された片眼が 2 度共に 18mmHg 以上かつ 2 度の眼圧差が 3 mmHg 以下 2）両眼共に 35mmHg 未満
除外基準（抜粋）	(1) いずれかの眼で Goldmann 圧平眼圧計での眼圧測定が困難な者 (2) スクリーニング期検査開始時の隅角検査で、いずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0～2 の者 (3) スクリーニング期検査開始時及び治療期開始時の視力検査で、いずれかの眼の最良矯正視力が 0.3 未満の者
試験方法	本剤群及び対照群：本剤又は対照薬（0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液）を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 8 週間点眼する。 併用群（参照群）：0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液及び 0.4%リパスジル点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 8 週間併用点眼する。
主な評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：4、6、8 週時（点眼 2 時間後）におけるベースライン※（点眼 2 時間後）からの有効性評価対象眼の眼圧変化量（検証的な解析項目） 副次評価項目：4、6、8 週時（朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）におけるベースライン※（朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）からの有効性評価対象眼の眼圧変化量他 ※ベースラインの眼圧は、眼圧確認時と治療期開始時の同時点の眼圧の平均とした。 <u>安全性</u> 主要評価項目：本剤群と 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群の副作用の有無他

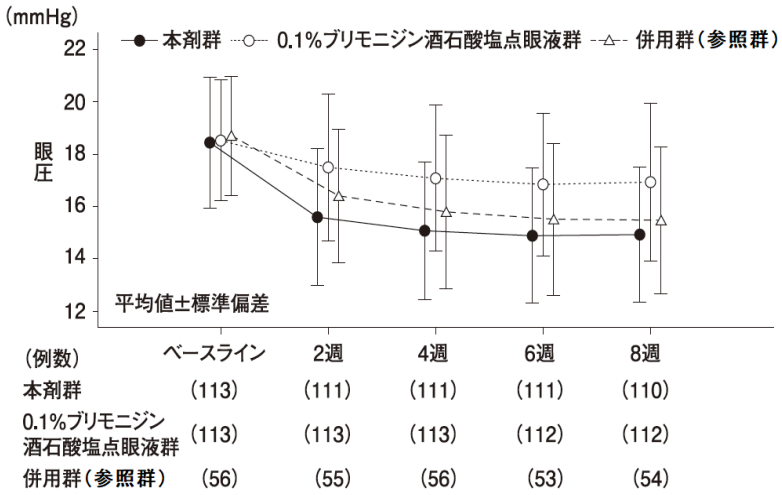
主な試験結果

[有効性]

<u>眼圧の推移</u>

点眼 2 時間後の本剤群、0.1%ブリモニジン酒石酸塩群、併用群の眼圧推移図を次に示す。各測定時点のベースライン眼圧は各群で大きな偏りはなかった。各測定時点、各群ともベースラインに比べて 2 週以降で眼圧が低下した。また、本剤の眼圧下降効果は、0.4%リパスジル点眼液及び 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の併用時と同程度であった。

眼圧の推移図（点眼 2 時間後）



本結果は本剤群又はブリモニジン群と併用群（参照群）との比較を示したものではない

主要評価項目（検証的解析結果）

週（4、6、8 週の 3 時点）を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析で算出した点眼 2 時間後の眼圧変化量の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群との差は次表のとおりであり、本剤群は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群に対して有意な眼圧下降を認め、本剤群の 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群に対する眼圧下降効果の優越性が検証された。

点眼 2 時間後の眼圧変化量の比較（mmHg）

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

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

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

**p≤0.01（3 時点を繰り返し時点とし、群、時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析）

副次評価項目

週（4、6、8 週の 3 時点）を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析で算出した朝点眼直前及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均の眼圧変化量の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群との差は次表のとおりであった。朝点眼直前では、本剤群は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群に対して有意な眼圧下降を認めなかった。朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均では、本剤群は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群に対して有意な眼圧下降を認めた。

朝点眼直前及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均の眼圧変化量の比較（mmHg）

	朝点眼直前	朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均
	眼圧変化量	
本剤群	-1.71±0.152 ［-2.01, -1.41］ （n=111）	-2.54±0.137 ［-2.80, -2.27］ （n=111）
0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群	-1.45±0.150 ［-1.74, -1.15］ （n=113）	-1.49±0.135 ［-1.75, -1.22］ （n=113）
群間差	-0.26±0.214 ［-0.68, 0.16］	-1.05±0.192** ［-1.43, -0.67］

最小二乗平均値±標準誤差、［95%信頼区間］
副次評価項目：ベースラインに対する 3 時点（4 週、6 週、8 週）の朝点眼直前及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均の眼圧変化量
**p≤0.01（3 時点を繰り返し時点とし、群、時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析）、名目上の p 値

[安全性]

副作用発現頻度は、本剤群で 55.8%（63/113 例）、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群で 13.3%（15/113 例）、併用群で 57.1%（32/56 例）であった。

最も頻度の高かった副作用は結膜充血であり、本剤群で 54.0%（61/113 例）、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群で 7.1%（8/113 例）、併用群で 57.1%（32/56 例）であった。本剤群での結膜充血は、点眼ごとに発現と消失を繰り返す事象が 61 例中 55 例であり、その他が 6 例であった。

結膜充血以外で 2 件以上発現した副作用は、本剤群で眼刺激 5.3%（6/113 例）、眼瞼炎 1.8%（2/113 例）、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群で眼刺激 4.4%（5/113 例）、結膜炎 1.8%（2/113 例）、併用群で眼刺激 8.9%（5/56 例）、アレルギー性結膜炎 5.4%（3/56 例）であった。

本試験において重篤な副作用は認められなかった。

治験中止の原因となった副作用は本剤群で結膜充血 2 件、眼瞼炎 1 件、アレルギー性結膜炎 1 件、動悸 1 件、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群でアレルギー性結膜炎 1 件、併用群でアレルギー性結膜炎 1 件、結膜充血 1 件であった。

2）安全性試験

国内第 III 相長期投与試験（K-232-03）[4)]

試験の目的	原発開放隅角緑内障（以下、POAG）（広義）、落屑緑内障、色素緑内障[注)] 又は高眼圧症（以下、OH）患者に対し、本剤を 52 週間、プロスタグランジン（以下、PG）関連薬、交感神経 β 受容体遮断薬（以下、β 遮断薬）又は炭酸脱水酵素阻害薬（以下、CAI）と併用したとき等の安全性及び眼圧下降効果を検討する。
試験デザイン	多施設共同、オープン、長期投与試験
選択基準	(1) POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障[注)] 又は OH 患者 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 (3) 治療期開始時（Day1）の 9 時の眼圧が以下の条件を満たす者 1）少なくとも POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障[注)] 又は OH と診断された片眼が 15mmHg 以上 2）両眼共に 35mmHg 未満
除外基準（抜粋）	(1) いずれかの眼で Goldmann 圧平眼圧計での眼圧測定が困難な者 (2) スクリーニング期検査開始時の隅角検査で、いずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0～2 の者 (3) スクリーニング期検査開始時及び治療期開始時の視力検査で、いずれかの眼の最良矯正視力が 0.3 未満の者
試験方法	本剤を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回、PG 関連薬、β 遮断薬又は CAI 等と併用又は単独で使用して 52 週間点眼する。

主な 評価項目	安全性 評価項目：副作用の有無、治療期開始時に対する 52 週時及び治療期終了時（52 週/中止時）の眼圧を除く眼科的検査（角膜厚測定、角膜内皮細胞形態観察、角膜内皮細胞密度測定他）の変化他 有効性 評価項目：各来院時の各時点（朝点眼直前、点眼 2 時間後等）におけるベースライン（朝点眼直前、点眼 2 時間後等）からの有効性評価対象眼の眼圧変化量 各眼圧測定時点の有効性評価対象眼の眼圧

注）登録なし

主な試験結果

[安全性]

副作用

副作用発現頻度は、全体で 76.0%（136/179 例）であった。

最も頻度の高かった副作用は結膜充血であり、58.1%（104/179 例）であった。結膜充血は、点眼ごとに発現と消失を繰り返す事象が 104 例中 82 例であり、その他が 22 例であった。

結膜充血以外で 2.0%以上発現した副作用は、アレルギー性結膜炎 18.4%（33/179 例）、眼瞼炎 17.3%（31/179 例）、点状角膜炎 7.8%（14/179 例）、眼刺激 7.3%（13/179 例）、結膜炎 6.1%（11/179 例）、眼そう痒症 3.9%（7/179 例）、霧視 2.2%（4/179 例）であった。

本試験において重篤な副作用は認められなかった。

治験中止の原因となった副作用は 34 例に認められ、その内訳は、アレルギー性結膜炎 16 件、眼瞼炎 9 件、結膜充血 8 件、結膜炎 3 件、回転性めまい、結膜濾胞、結膜出血、ドライアイ、眼そう痒症、そう痒症、高血圧、低血圧各 1 件であった。

コホート別及び緑内障治療薬との併用の有無別の副作用の発現状況は次表のとおりであり、特定のコホートや緑内障治療薬との併用の有無により特定の副作用の発現割合が明らかに高まる傾向は認められなかった。

コホート別及び緑内障治療薬との併用の有無別の副作用の発現状況

	コホート				緑内障治療薬との併用の有無	
	PG 関連薬併用	PG 関連薬/β遮断薬併用	PG 関連薬/β遮断薬/CAI 併用	その他	なし	あり
評価例数	48	44	41	46	25	154
結膜充血	33（68.8）	22（50.0）	21（51.2）	28（60.9）	17（68.0）	87（56.5）
アレルギー性結膜炎	8（16.7）	8（18.2）	8（19.5）	9（19.6）	6（24.0）	27（17.5）
眼瞼炎	8（16.7）	9（20.5）	8（19.5）	6（13.0）	3（12.0）	28（18.2）
点状角膜炎	6（12.5）	3（6.8）	3（7.3）	2（4.3）	1（4.0）	13（8.4）
眼刺激	6（12.5）	2（4.5）	2（4.9）	3（6.5）	2（8.0）	11（7.1）
結膜炎	3（6.3）	3（6.8）	2（4.9）	3（6.5）	2（8.0）	9（5.8）
眼そう痒症	3（6.3）	1（2.3）	2（4.9）	1（2.2）	1（4.0）	6（3.9）
霧視	3（6.3）	1（2.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	4（2.6）

発現例数（発現割合（%））

被験者全体で 2.0%以上に認められた副作用を記載

発現時期別（各発現時期内の初発発現時期別）の副作用の発現状況は次表のとおりであり、結膜充血、眼刺激及び霧視は投与開始早期から発現する傾向が認められた。アレルギー性結膜炎では 12 週から 24 週の発現割合が最も高く、眼瞼炎では 24 週から 36 週の発現割合が最も高かった。

発現時期別（各発現時期内の初発発現時期別）の副作用の発現状況

	発現時期（各発現時期内の初発発現時期）				
	12 週以下	12 週超 24 週以下	24 週超 36 週以下	36 週超 48 週以下	48 週超
評価例数	179	173	163	151	142
結膜充血	91（50.8）	12（6.9）	7（4.3）	1（0.7）	2（1.4）
アレルギー性結膜炎	11（6.1）	12（6.9）	7（4.3）	6（4.0）	2（1.4）
眼瞼炎	5（2.8）	8（4.6）	10（6.1）	8（5.3）	1（0.7）
点状角膜炎	6（3.4）	5（2.9）	3（1.8）	3（2.0）	1（0.7）
眼刺激	13（7.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
結膜炎	3（1.7）	6（3.5）	2（1.2）	2（1.3）	0（0.0）
眼そう痒症	5（2.8）	0（0.0）	2（1.2）	0（0.0）	0（0.0）
霧視	4（2.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

発現例数（発現割合（%））

被験者全体で 2.0%以上に認められた副作用を記載

角膜厚、角膜内皮細胞形態及び角膜内皮細胞密度

①角膜厚の変化量

一部の施設による超音波パキメータでの測定（治療期開始時：46 例）では、朝点眼直前の角膜厚のベースライン※からの変化量（平均値±標準偏差［95%信頼区間］）が右眼は 52 週時（n=35）で 4.2±19.8μm［-2.6,11.0］、治療期終了時（52 週時/中止時）（n=46）で 3.8±20.1μm［-2.2, 9.8］、左眼は 52 週時（n=35）で 3.1±33.9μm［-8.6,14.7］、治療期終了時（52 週時/中止時）（n=46）で 1.5±32.9μm［-8.2, 11.3］であった。

※ベースライン（平均値±標準偏差）：右眼 549.2±37.0μm、左眼 550.8±41.2μm

②角膜内皮細胞形態の変化量（被験者全体）

朝点眼直前の角膜内皮細胞の形態観察の結果、両眼とも Grade1 と評価された被験者が認められたが、Grade2 又は Grade3 と評価された被験者はいなかった。ベースライン※からの Grade の変化量は、右眼は 52 週時（n=141）で-1：1 例、0：140 例、治療期終了時（52 週時/中止時）（n=179）で-1：2 例、0：177 例、左眼は 52 週時（n=141）で-1：1 例、0：140 例、治療期終了時（52 週時/中止時）（n=179）で-1：2 例、0：177 例であった。

※ベースライン（n=179）：右眼 Grade0：175 例、Grade1：4 例、左眼 Grade0：176 例、Grade1：3 例

角膜内皮細胞形態の評価基準

Grade	内容
0	内皮細胞の形態は正常 a) で滴状角膜様所見 b) を認めない
1	多くの内皮細胞の境界は明瞭であるが、部分的に黒く抜け落ちた滴状角膜様の細胞を 10%以上認める
2	内皮細胞の境界が不明瞭となり、多くの内皮細胞が黒く抜け落ちた滴状角膜様所見に見える
3	内皮細胞の境界が同定できない
判定不能	Grade0～3 のいずれにも当てはまらない

a)：正常な内皮細胞は境界が黒、細胞が白で多角形をしている

b)：滴状角膜様所見は境界が白、細胞が黒で不定形をしている

③角膜内皮細胞密度の変化量（被験者全体）

朝点眼直前の角膜内皮細胞密度のベースライン※からの変化量（平均値±標準偏差［95%信頼区間］）は右眼は 52 週時（n=141）で 5.5±182.5cells/mm^2［-24.9, 35.9］、治療期終了時（52 週時/中止

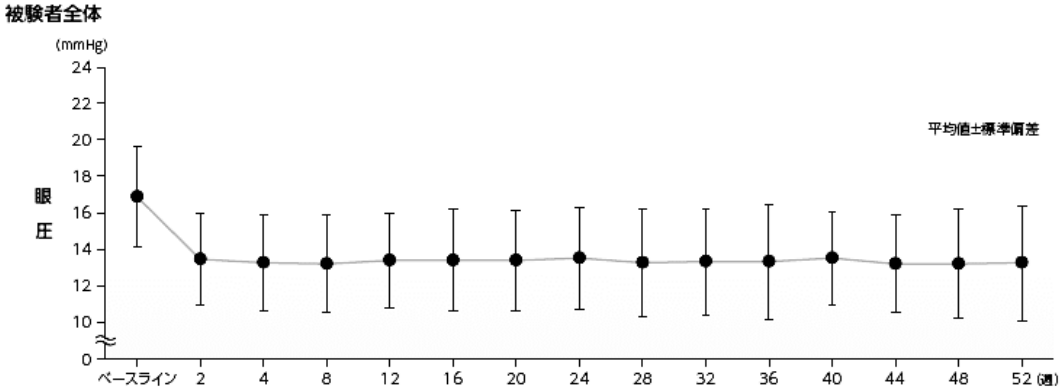
時）（n=179）で−2.4±184.7cells/mm^2［−29.6, 24.9］、左眼は 52 週時（n=141）で-17.8±207.3cells/mm^2［-52.3, 16.7］、治療期終了時（52 週時/中止時）（n=179）で−24.1±202.4cells/mm^2［−53.9, 5.8］であった。

※ベースライン（n＝179、平均値±標準偏差）：右眼 2659.3±314.7cells/mm^2、左眼 2694.1±323.8cells/mm^2

[有効性]

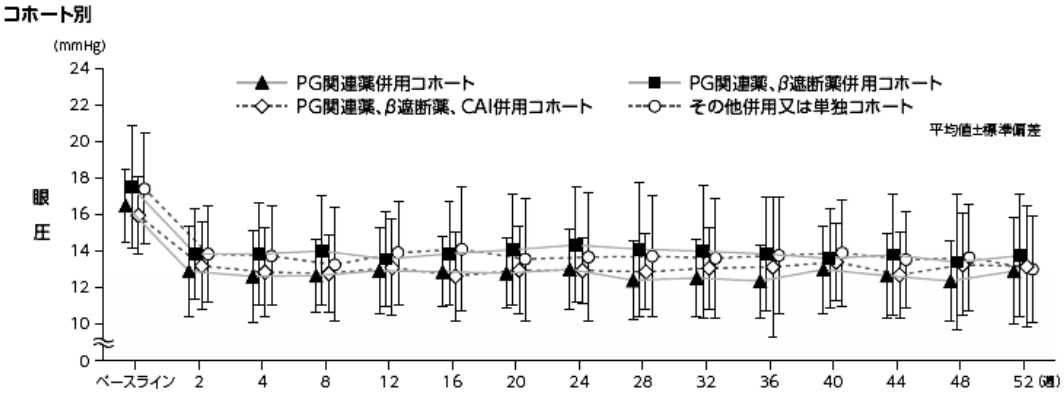
被験者全体及びコホート別の点眼 2 時間後、朝点眼直前の眼圧推移図をそれぞれ次に示す。

眼圧の推移図（点眼 2 時間後）



評価例数

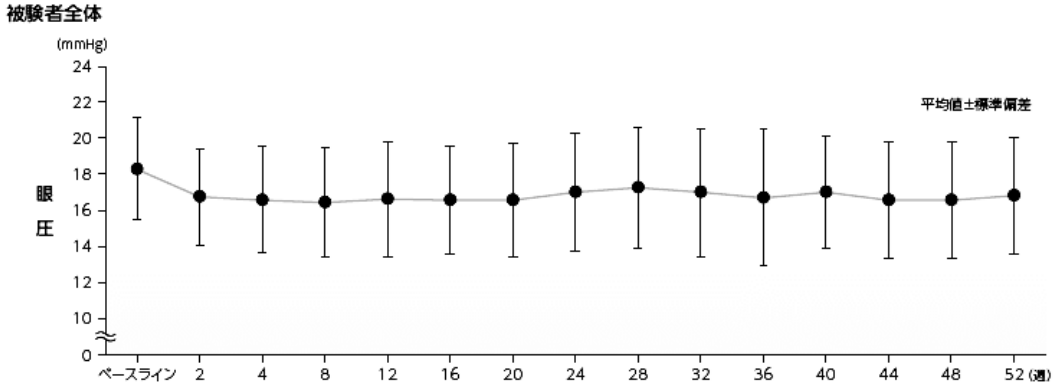
●—	179	175	174	174	172	164	162	155	149	144	141	137	136	139	140



評価例数

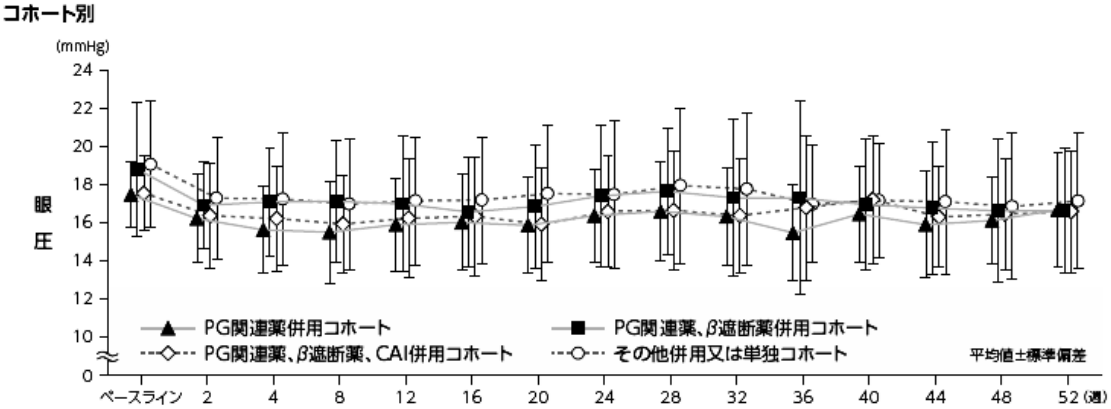
—▲—	48	46	46	46	45	43	43	42	37	35	35	35	34	35	35
—■—	44	44	43	43	43	43	43	38	36	36	34	34	33	36	36
---◇---	41	40	40	40	40	37	37	37	38	35	36	34	35	34	35
---○---	46	45	45	45	44	41	39	38	38	38	36	34	34	34	34

眼圧の推移図（朝点眼直前）



評価例数

●—	179	179	175	174	173	167	162	156	154	145	145	139	138	140	140

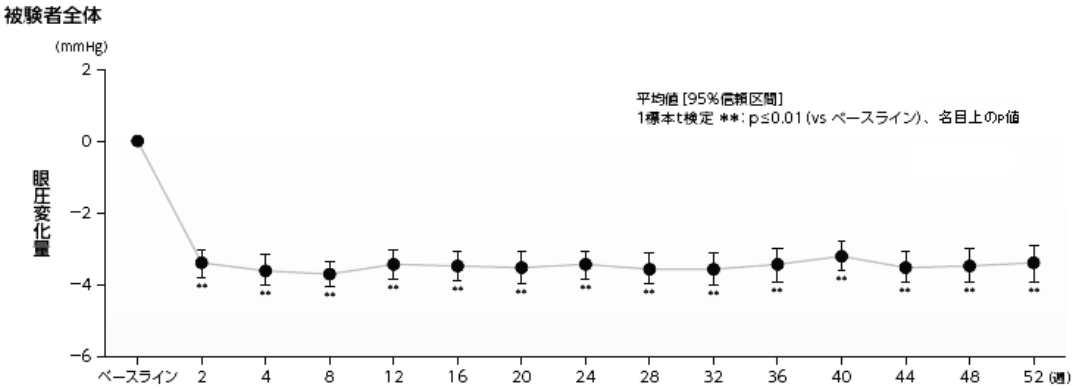


評価例数

▲	48	48	46	46	45	44	43	42	40	35	35	36	35	35	35
■	44	44	44	43	43	43	43	38	38	36	36	34	34	36	36
◇	41	41	40	40	40	38	37	37	38	36	36	35	35	34	35
○	46	46	45	45	45	42	39	39	38	38	38	34	34	35	34

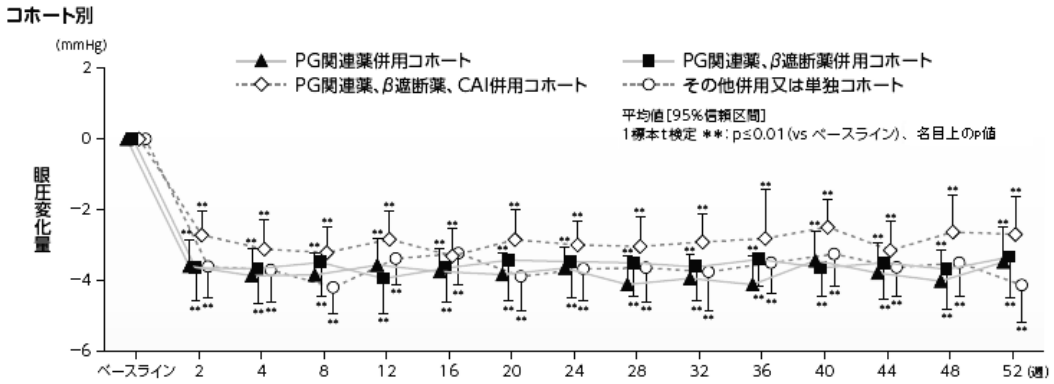
被験者全体及びコホート別の眼圧変化量の点眼 2 時間後、朝点眼直前の推移図をそれぞれ次に示す。2 週以降の各時期及び測定時点（点眼 2 時間後、朝点眼直前）で、被験者全体及び各コホートとも眼圧変化量の平均値はいずれも負の値を示した。PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 併用コホートでの朝点眼直前の一部を除いて時期及び測定時点（点眼 2 時間後、朝点眼直前）でベースラインからの有意な眼圧低下が認められ、治療期を通じて眼圧下降効果が維持された。

眼圧変化量の推移図（点眼 2 時間後）



評価例数

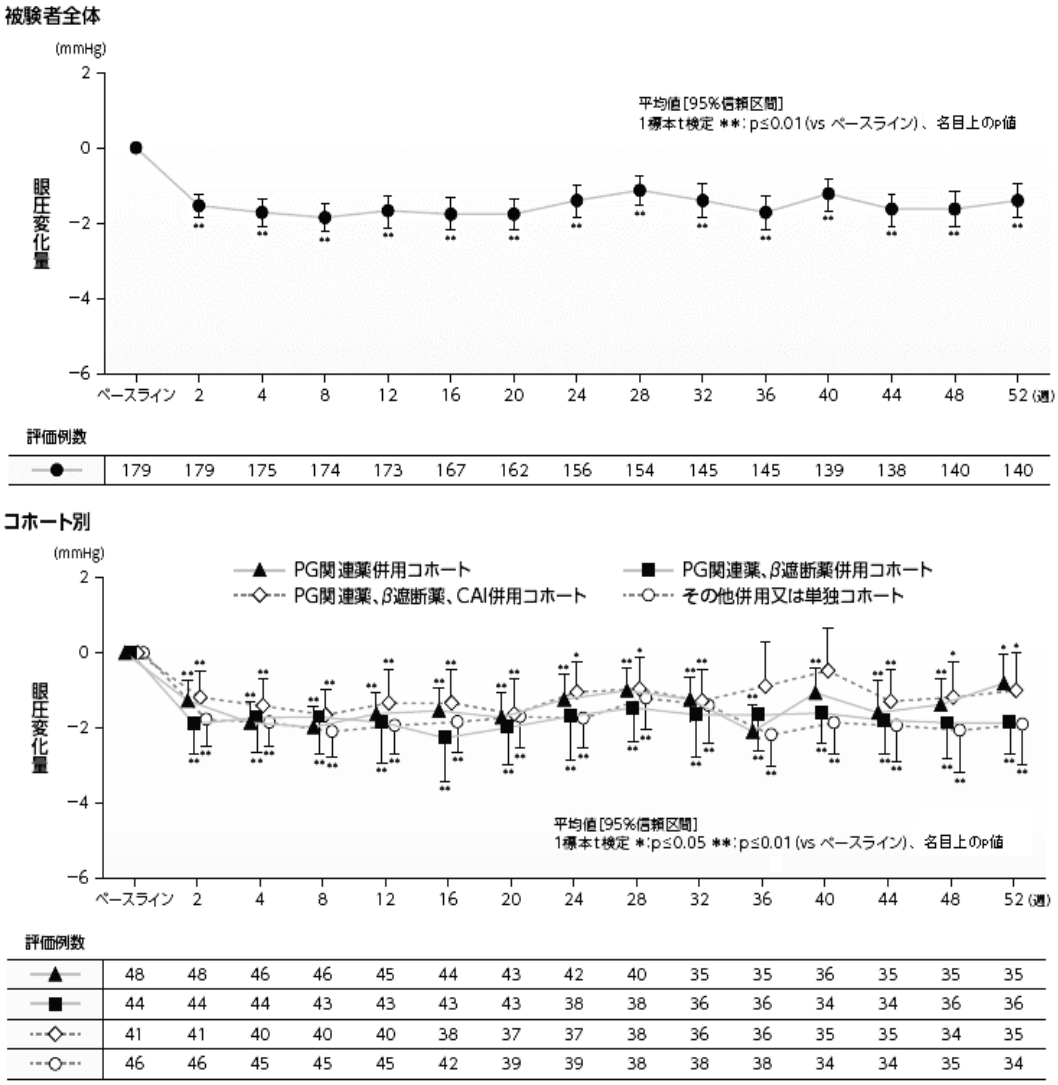
●	179	175	174	174	172	164	162	155	149	144	141	137	136	139	140



評価例数

▲	48	46	46	46	45	43	43	42	37	35	35	35	34	35	35
■	44	44	43	43	43	43	43	38	36	36	34	34	33	36	36
◇	41	40	40	40	40	37	37	37	38	35	36	34	35	34	35
○	46	45	45	45	44	41	39	38	38	38	36	34	34	34	34

眼圧変化量の推移図（朝点眼直前）



（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

該当しない

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

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

リパスジル塩酸塩水和物

Rho キナーゼ阻害薬：ファスジル塩酸塩水和物、ネタルスジルメシル酸塩[注)]、Y-27632[注)]

注）国内未承認薬

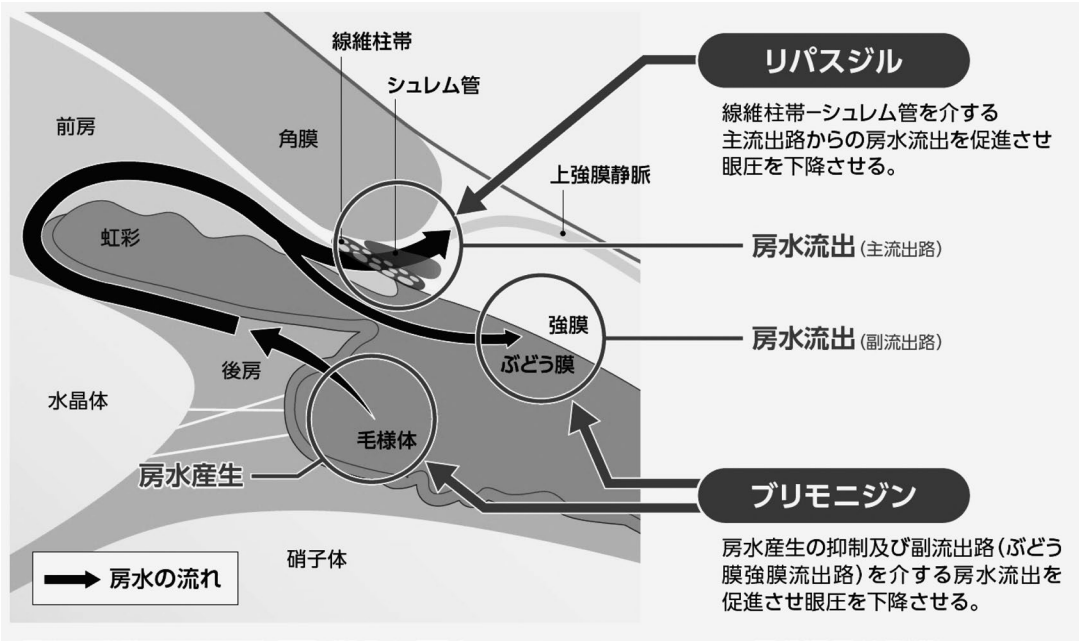
ブリモニジン酒石酸塩

α_2 作動薬：アプラクロニジン塩酸塩、クロニジン塩酸塩

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。

２．薬理作用

（1）作用部位・作用機序



リパスジル塩酸塩水和物

Rho キナーゼに対して選択的な阻害作用を有する薬物である。

Rho キナーゼは、低分子量 G タンパク質である Rho と結合するセリン・スレオニン蛋白リン酸化酵素であり、平滑筋細胞の収縮、各種細胞の形態制御等様々な生理機能における情報伝達系として機能する。ヒトでは Rho キナーゼのアイソフォームである ROCK-1 と ROCK-2 の 2 つが存在し、多くの組織に発現している。眼組織では毛様体筋、線維柱帯、虹彩、網膜及び角膜上皮で ROCK-1 と ROCK-2 の発現が確認されている。Rho キナーゼ阻害薬は眼局所で線維柱帯ーシュレム管を介する「主流出路」からの房水流出量を増加させ、眼圧を下降させる作用を示す。

Rho キナーゼ阻害薬の眼圧下降作用は、主流出路にある線維柱帯細胞、細胞外マトリクス、シュレム管内皮細胞に作用することが報告されており、これらの作用によって、主流出路の流出抵抗を減少させ眼圧が下降すると考えられる。

1）Rho キナーゼ阻害作用（*in vitro*）

リパスジル塩酸塩水和物及び他の Rho キナーゼ阻害薬のヒト ROCK-1 及び ROCK-2（Rho キナーゼのアイソフォーム）に対する阻害作用は次の表のとおりであった。リパスジル塩酸塩水和物のセリン・スレオニン蛋白リン酸化酵素に対する阻害作用は、Rho キナーゼ阻害作用と比べて CaMK2α で 7 倍、PKACα 及び PKC で 40 倍以上弱く、リパスジル塩酸塩水和物は Rho キナーゼに対して選択的な酵素阻害作用を示した。[5)]

リパスジル塩酸塩水和物及びその他 Rho キナーゼ阻害薬の
セリン・スレオニン蛋白リン酸化酵素に対する阻害作用（IC_{50} 値）

	ROCK-1	ROCK-2	PKACα	PKC	CaMK2α
リパスジル塩酸塩水和物	0.051 [0.041-0.064]	0.019 [0.017-0.021]	2.1 [1.9-2.4]	27 [23-33]	0.37 [0.30-0.47]
ファスジル塩酸塩水和物 a)	0.29 [0.24-0.34]	0.35 [0.21-0.62]	1.1 [0.99-1.3]	17 [14-22]	2.9 [1.3-6.4]
Y-27632 a)	0.11 [0.088-0.15]	0.17 [0.10-0.28]	50 [38-70]	32 [25-43]	8.1 [3.9-19]

IC_{50} 値[95%信頼区間]（μmol/L）
a) Rho キナーゼ阻害薬

リパスジル塩酸塩水和物の ROCK-1 及び ROCK-2 に対する阻害作用（Ki 値）

	ROCK-1	ROCK-2
リパスジル塩酸塩水和物	0.023	0.037

Ki 値（μmol/L）

方法：Rho キナーゼのアイソフォームである ROCK-1、ROCK-2 及びその他代表的なセリン・スレオニン蛋白リン酸化酵素であるプロテインキナーゼ ACα（PKACα）[注1)]、プロテインキナーゼ C（PKC）[注2)] 及びカルモジュリンキナーゼ（CaMK2α）[注2)] に対するリパスジル塩酸塩水和物、ファスジル塩酸塩水和物及び Y-27632 の阻害作用（IC_{50} 値）を評価した。リパスジル塩酸塩水和物については ROCK-1 及び ROCK-2 に対する阻害定数（Ki 値）も算出した。

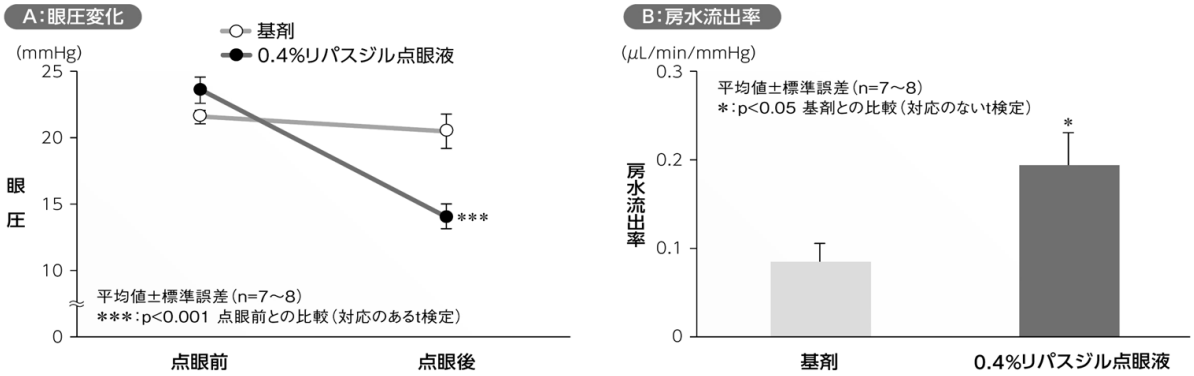
注 1）cAMP シグナルに関与
注 2）細胞内 Ca^{2+}シグナルに関与

2）房水動態に対する作用

①房水流出率（ウサギ）

正常眼圧白色ウサギに 0.4%リパスジル点眼液を投与したとき、眼圧は点眼前と比べ有意に下降した（図 A）。また、0.4%リパスジル点眼液投与群の房水流出率は基剤投与群と比べ有意に増加した（図 B）。以上の結果から、リパスジル塩酸塩水和物は房水流出率を増加させることが明らかとなった。[5)]

正常眼圧白色ウサギにおけるリパスジル塩酸塩水和物の房水流出率に対する作用

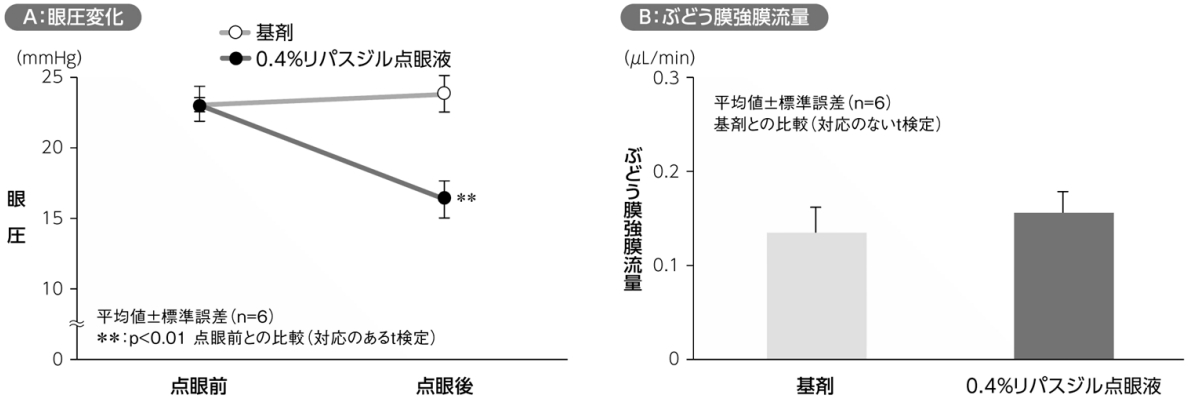


方法：正常眼圧白色ウサギの初期眼圧を測定後、片眼に 0.4%リパスジル点眼液又は基剤を 50μL 単回点眼投与した。点眼 30 分後に眼圧を測定し、直ちに全身麻酔を施して前房にカニューレを挿入した。このカニューレを介して点眼前眼圧より 12.5mmHg 及び 2.5mmHg 高い灌流圧で灌流し、各加圧時に消費した灌流液量より房水流出率を算出した（Two-level constant pressure 法）。

②ぶどう膜強膜流量（ウサギ）

正常眼圧白色ウサギに 0.4%リパスジル点眼液を投与したとき、眼圧は点眼前と比べ有意に下降した（図 A）。また、0.4%リパスジル点眼液投与群のぶどう膜強膜流量は基剤投与群と比べ統計学的な有意差が認められなかった（図 B）。以上の結果から、リパスジル塩酸塩水和物はぶどう膜強膜流量に作用しないことが明らかとなった。[5)]

正常眼圧白色ウサギにおけるリパスジル塩酸塩水和物のぶどう膜強膜流量に対する影響

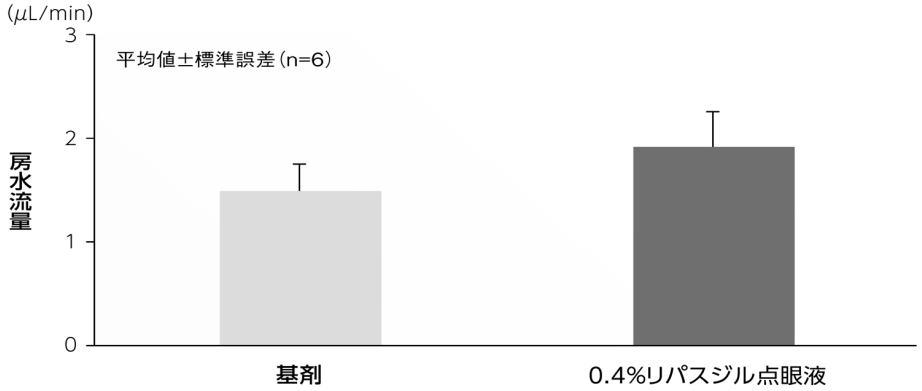


方法：正常眼圧白色ウサギの初期眼圧を測定後、片眼に 0.4%リパスジル点眼液又は基剤を 50μL 単回点眼投与した。点眼 30 分後に眼圧を測定し、直ちに全身麻酔を施して前房に平均分子量 70,000 のフルオレセインイソチオシアネート（FITC）-Dextran 灌流液で満たしたカニューレを挿入した。このカニューレを介して点眼前眼圧より 5mmHg 高い灌流圧で 30 分間灌流し、灌流終了後の眼球を摘出して組織中の FITC 量を測定し、ぶどう膜強膜流量を算出した（FITC-Dextran 灌流法）。

③房水流量（ウサギ）

正常眼圧白色ウサギに 0.4%リパスジル点眼液を投与したとき、0.4%リパスジル点眼液投与群の房水流量は基剤投与群と比較して統計学的な有意差が認められなかった。したがって、リパスジル塩酸塩水和物は房水流量に作用しなかったことから、房水産生量に影響がないことが明らかとなった。

正常眼圧白色ウサギにおけるリパスジル塩酸塩水和物の房水流量に対する影響



方法：正常眼圧白色ウサギの片眼に 10%フルオレセインを 3 分間隔で 5 回、1 回 10μL 点眼投与した。点眼終了 17 時間後に 0.4%リパスジル点眼液又は基剤を 50μL 単回点眼投与した。フルオロフォトメーターを用いて 0.4%リパスジル点眼液又は基剤点眼投与前後の角膜及び前房内フルオレセイン濃度を測定し、房水流量を算出した（Kanno らの方法）。

以上より、房水流出率の増加を示した一方で、ぶどう膜強膜流量及び房水産生量に対して影響を示さなかったことから、眼圧下降作用機序として線維柱帯－シュレム管を介する主流出路からの房水流出増加作用が示唆された。[5)]

ブリモニジン酒石酸塩

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

1）αアドレナリン受容体に対する作用

ブリモニジンは α_1 アドレナリン受容体よりも α_2 アドレナリン受容体を選択的に作動させる。[6)]

2）房水動態に対する作用

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（外国人データ）。[7)]

（2）薬効を裏付ける試験成績

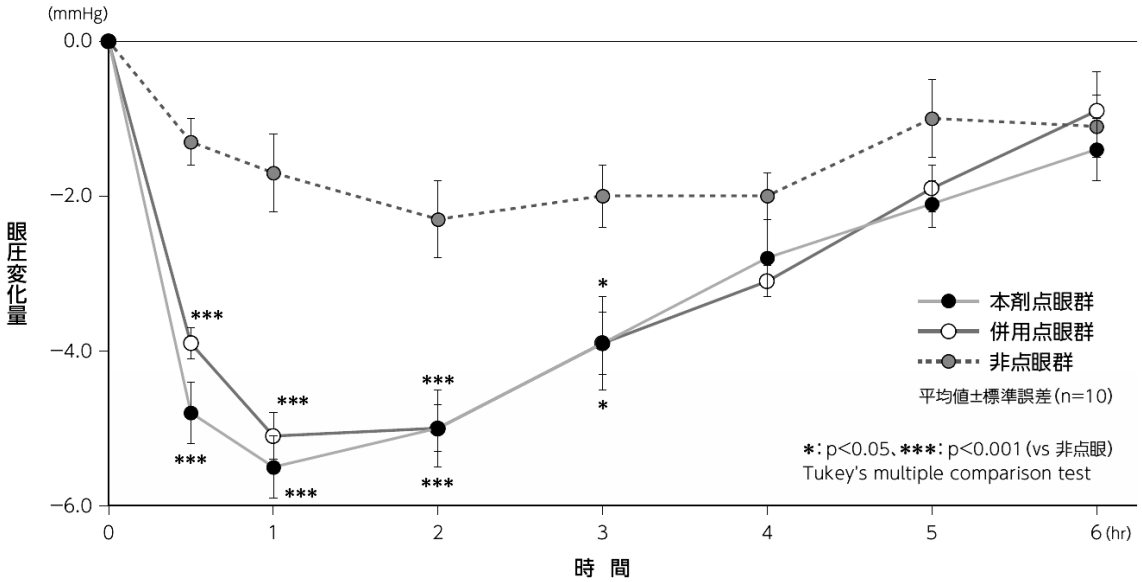
眼圧下降作用

本剤を雄性白色ウサギの片眼に 50μL 単回点眼（本剤点眼群）又は 0.4%リパスジル点眼液と 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液をそれぞれ 50μL 単回点眼し（併用点眼群）、点眼 6 時間後までの眼圧変化を測定した。また、非点眼時の眼圧推移の測定を上記同様のタイムスケジュールにて実施し（非点眼群）、計 3 群でのクロスオーバー試験とした。

本剤点眼群及び併用点眼群のいずれも、点眼 1 時間後をピークとした眼圧下降作用が認められ、その眼圧下降は点眼 0.5、1、2、3 時間後の時点で非点眼群と比較して有意であった。

また、本剤点眼群と併用点眼群の眼圧推移の比較では、いずれの時点も両群間で有意な差は認められなかった（Tukey の多重比較検定）。[8)]

ウサギにおける眼圧下降作用の推移



（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

臨床薬理試験（K-232-04）

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

M1：「VII.6.（1）代謝部位及び代謝経路　リパスジル塩酸塩水和物　①推定代謝経路（*in vitro*、*in vivo*）」の項参照

健康成人男性における反復点眼時の 8 日目の血漿中薬物動態パラメータ（リパスジル未変化体及び代謝物 M1）

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

C_{max}, $AUC_{0-\tau}$, $t_{1/2}$：平均値±標準偏差
t_{max}：中央値［最小値, 最大値］
n=17（リパスジル未変化体の $t_{1/2}$ のみ n=1）

健康成人男性における反復点眼時の 8 日目の血漿中薬物動態パラメータ（ブリモニジン未変化体）

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

C_{max}, $AUC_{0-\tau}$, $t_{1/2}$：平均値±標準偏差
t_{max}：中央値［最小値, 最大値］
n=17

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7.相互作用」の項参照

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

リパスジル塩酸塩水和物

第Ⅰ相頻回・反復投与試験（K-115-02）

健康成人男性 8 例に 0.4%リパスジル点眼液 1 滴を 1 日 2 回 7 日間両眼点眼した結果、尿中のリパスジル及び代謝物 M1 は反復投与終了後 12 時間までにその大部分が排泄され、定常状態の腎排泄クリアランス（平均値±標準偏差）は、7.112±5.488L/hr 及び 17.516±3.128L/hr であった。[9)]

M1：「VII.6.（1）代謝部位及び代謝経路　リパスジル塩酸塩水和物　①推定代謝経路（*in vitro*、*in vivo*）」の項参照

ブリモニジン酒石酸塩

該当資料なし

（5）分布容積

該当資料なし

リパスジル塩酸塩水和物

①単回静脈内投与（ラット）

雌雄ラットにリパスジル塩酸塩水和物 1mg/kg を単回静脈内投与したとき、分布容積（平均値±標準偏差、n＝3）は、雄性ラットで 1,620±228mL/kg、雌性ラットで 1,910±426mL/kg であった。[10)]

②単回静脈内投与（ウサギ）

雄性白色ウサギにリパスジル塩酸塩水和物 1、3、10mg/kg を単回静脈内投与したとき、分布容積はそれぞれ 3,130±802mL/kg、2,800±785mL/kg（平均値±標準偏差、n＝3）、2,850mL/kg（平均値、n＝2）であった。[10)]

ブリモニジン酒石酸塩

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

リパスジル塩酸塩水和物

雄性白色ウサギにリパスジル塩酸塩水和物点眼液（リパスジルとして 1.0%）50μL を単回片眼点眼したとき、最初の採血時点でリパスジルは最高血漿中濃度を示し（t_{max}：6.26 分、C_{max}：63.9ng/mL）、点眼後の循環血への薬物移行が速やかであることが示された。また、消失半減期は 24.9 分と短かったが、生物学的利用率は 95.8%であり、高い体循環移行性を認めた。[10)]

ブリモニジン酒石酸塩

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

リパスジル塩酸塩水和物

雄性白色ラットに ^{14}C-リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、脳での放射能濃度は低かった（「VII.5.（5）その他の組織への移行性　リパスジル塩酸塩水和物　③組織分布（ラット）」の項参照）。[10)]

ブリモニジン酒石酸塩

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

リパスジル塩酸塩水和物

妊娠ラットに ^{14}C-リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したときの全身オートラジオグラフィー試験では、放射能は 15 分後に母体及び胎児のほとんどの組織で最高濃度を示し、胎児の肝臓で若干高濃度を示したが、母体の血液中濃度を下回った。[10)]

ブリモニジン酒石酸塩

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

リパスジル塩酸塩水和物

出産 13～14 日目の授乳期ラットに ^{14}C-リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、放射能は乳汁中に移行することが確認されたが、その濃度は血漿中濃度の低下に伴って消失したことから、蓄積性はないと推察された。[10)]

ブリモニジン酒石酸塩

動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

リパスジル塩酸塩水和物

「VII.5.（5）その他の組織への移行性　リパスジル塩酸塩水和物　③組織分布（ラット）」の項参照

ブリモニジン酒石酸塩

該当資料なし

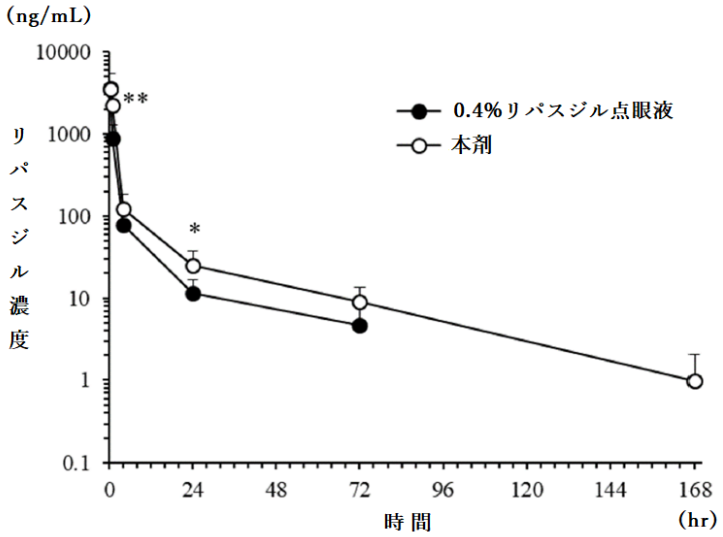
（5）その他の組織への移行性

眼組織内移行（ウサギ）

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

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

有色ウサギに 0.4%リパスジル点眼液又は本剤を単回点眼した際の眼房水中リパスジル濃度推移



平均値+標準偏差（3 例 6 眼）

*p < 0.05（24hr）、**p < 0.01（1hr）　Student's t-test

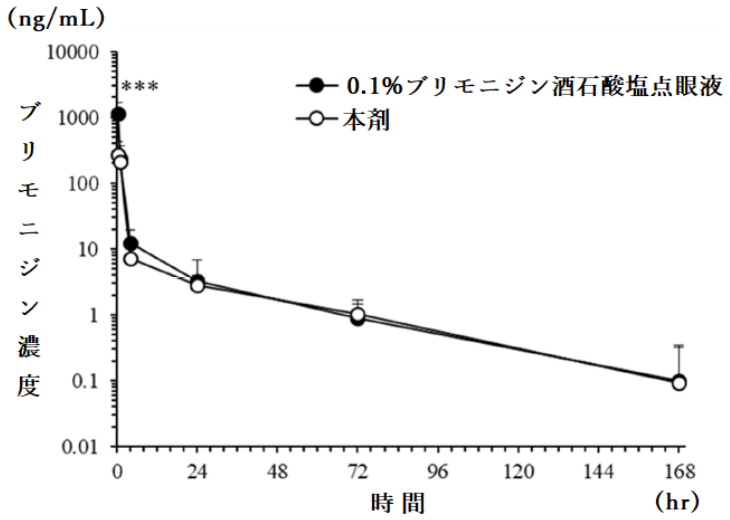
0.4%リパスジル点眼液群の 168hr の値は定量限界未満

有色ウサギに 0.4%リパスジル点眼液又は本剤を単回点眼した際の眼房水中リパスジルの薬物動態パラメータ

投与群	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng· hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
0.4%リパスジル点眼液	5,050	3,570	0.3	18.8
本剤	8,950	3,540	0.3	30.6

平均値（3 例/6 眼）で算出

有色ウサギに 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液又は本剤を単回点眼した際の眼房水中ブリモニジン濃度推移



平均値+標準偏差（3 例 6 眼）

***p < 0.001（0.25hr）　Student's t-test

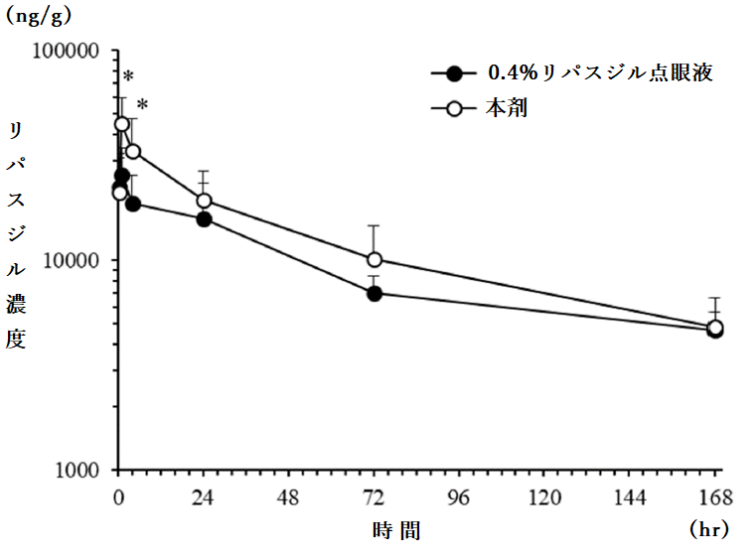
有色ウサギに 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液又は本剤を単回点眼した際の
眼房水中ブリモニジンの薬物動態パラメータ

投与群	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng· hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
0.1%ブリモジン酒石酸塩点眼液	1,330	1,130	0.3	28.6
本剤	784	267	0.3	28.8

平均値（3 例/6 眼）で算出

本剤を点眼したときの虹彩・毛様体中リパスジル濃度は、0.4%リパスジル点眼液を点眼したときと比較して C_{max} の高値（約 1.8 倍）が認められた。また、本剤を点眼したときの虹彩・毛様体中ブリモニジン濃度は、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を点眼したときと比較して C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の低値（約 0.4 倍及び 0.6 倍）が認められた。[11)]

有色ウサギに 0.4%リパスジル点眼液又は本剤を単回点眼した際の虹彩・毛様体中リパスジル濃度推移



平均値+標準偏差（3 例 6 眼）

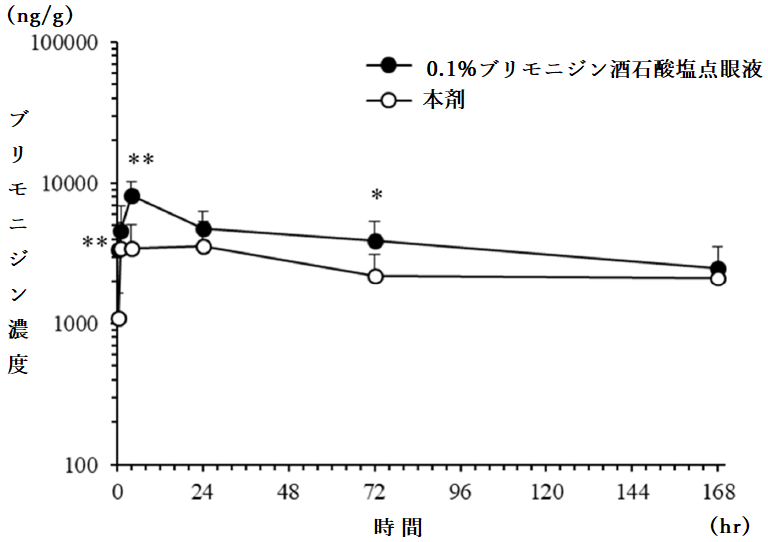
*p < 0.05（1hr 及び 4hr）　Student's t-test

有色ウサギに 0.4%リパスジル点眼液又は本剤を単回点眼した際の虹彩・毛様体中リパスジルの薬物動態パラメータ

投与群	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng· hr/g)	C_{max} (ng/g)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
0.4%リパスジル点眼液	1,540,000	25,500	1.0	81.0
本剤	2,100,000	44,700	1.0	73.7

平均値（3 例/6 眼）で算出

有色ウサギに 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液又は本剤を単回点眼した際の虹彩・毛様体中ブリモニジン濃度推移



平均値+標準偏差（3 例 6 眼）

*p < 0.05（72hr）、**p < 0.01（0.25hr 及び 4hr）　Student's t-test

有色ウサギに 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液又は本剤を単回点眼した際の
虹彩・毛様体中ブリモニジンの薬物動態パラメータ

投与群	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng· hr/g)	C_{max} (ng/g)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
0.1%ブリモジン酒石酸塩点眼液	666,000	8,240	4.0	153
本剤	428,000	3,600	24.0	NC

平均値（3 例/6 眼）で算出

NC: Not calculated

リパスジル塩酸塩水和物

①メラニン親和性（*in vitro*）

リパスジル及び代謝物（M1 及び M2）の合成メラニンに対する結合率及び解離率を評価した結果、それぞれのメラニン親和性は対照薬物としたクロロキンの 10 分の 1 以下であった。[10)]

M1、M2：「VII.6.（1）代謝部位及び代謝経路　リパスジル塩酸塩水和物　①推定代謝経路（*in vitro*、*in vivo*）」の項参照

②角膜透過性（*in vitro*）

摘出角膜を用いた *in vitro* でのリパスジルの角膜透過性はヒト、サル、イヌ及びウサギで、大きな種差は認めなかった。[10)]

③組織分布（ラット）

雄性白色ラットに ^{14}C-リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、経口投与後最初の採取時点である 15 分において、ほとんどの組織で最も高い放射能濃度

を示し、^{14}C-リパスジルの速やかな組織移行性を認めた。各組織内における放射能濃度は、肝臓、腎臓及び膀胱では高く、精巣、骨、被膜脂肪、眼球及び脳では低かった。経口投与後 168 時間では、ほとんどの組織内での放射能濃度は減少し、組織への蓄積性はないと推察された。

雄性白色ラットに ^{14}C−リパスジル塩酸塩を単回経口投与した後の組織内放射能濃度

組織	放射能濃度（μg eq./g tissue）				
	15 分	4 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血漿	1.20±0.13	0.138±0.017	0.026±0.006	0.009±0.001	0.003±0.000
血液	0.947±0.125	0.116±0.011	0.029±0.006	0.017±0.001	0.012±0.002
血球	0.541±0.090	0.082±0.008	0.035±0.006	0.029±0.001	0.027±0.004
大動脈	1.41±0.09	0.166±0.034	0.039±0.011	0.030±0.004	0.012±0.010
大静脈	1.52±0.25	0.221±0.103	0.035±0.034	0.025±0.022	ND
脳	0.256±0.022	0.027±0.005	0.008±0.001	0.006±0.001	0.006±0.001
脊髄	0.517±0.361	0.040±0.007	0.011±0.001	0.011±0.003	0.010±0.001
眼	0.270±0.054	0.049±0.002	0.013±0.006	0.004±0.001	0.003±0.001
心臓	1.15±0.11	0.120±0.011	0.023±0.008	0.014±0.001	0.008±0.001
腎臓	10.6±2.6	1.29±0.17	0.337±0.015	0.173±0.008	0.070±0.009
膀胱尿	4.68±1.86	1.30±0.79	0.025±0.009	0.018±0.004	0.009±0.001
肝臓	14.3±2.1	4.05±0.02	1.38±0.07	0.621±0.017	0.179±0.014
肺	2.46±0.16	0.355±0.029	0.114±0.042	0.040±0.007	0.016±0.003
脾臓	2.38±0.22	0.194±0.012	0.043±0.008	0.026±0.001	0.015±0.001
副腎	2.23±0.35	0.391±0.057	0.058±0.004	0.040±0.009	0.019±0.001
ハーダー腺	1.78±0.11	0.288±0.040	0.142±0.016	0.041±0.007	0.011±0.002
涙腺	2.05±0.19	0.465±0.110	0.033±0.007	0.016±0.001	0.010±0.002
リンパ節	1.57±0.13	0.399±0.078	0.045±0.001	0.026±0.004	0.013±0.002
膵臓	3.42±0.46	0.319±0.034	0.034±0.003	0.021±0.003	0.012±0.001
下垂体	2.06±0.23	0.283±0.028	0.062±0.004	ND	ND
唾液腺	2.42±0.37	0.408±0.062	0.031±0.006	0.018±0.002	0.011±0.001
胸腺	0.879±0.127	0.135±0.012	0.032±0.011	0.017±0.001	0.009±0.001
甲状腺	2.02*	0.275±0.037	0.065±0.013	0.029±0.003	ND
前立腺	0.802±0.060	0.181±0.058	0.030±0.010	0.014±0.001	0.007±0.001
精巣	0.242±0.030	0.141±0.014	0.025±0.006	0.009±0.002	0.005±0.001
大腿骨	0.369±0.041	0.097±0.047	0.018±0.003	0.011±0.002	0.008±0.001
骨髄	1.67±0.25	0.212±0.021	0.037±0.032	0.022±0.003	ND
褐色脂肪	1.17±0.42	0.172±0.012	0.068±0.030	0.048±0.008	0.025±0.006
被膜脂肪	0.382±0.052	0.058±0.010	0.036±0.012	0.046±0.012	0.032±0.004
骨格筋	0.630±0.042	0.106±0.012	0.015±0.002	0.011±0.001	0.007±0.001
皮膚	0.722±0.082	0.128±0.011	0.026±0.002	0.024±0.001	0.014±0.002
胃壁	44.1±6.2	0.835±0.270	0.047±0.014	0.022±0.003	0.011±0.001
小腸壁	7.96±0.56	8.01±5.71	0.101±0.043	0.024±0.000	0.012±0.002
大腸壁	3.58±0.75	5.69±1.86	0.247±0.194	0.027±0.003	0.012±0.001

平均値±標準偏差（n=3）、ND：検出されず、*：2 例の平均値

また、雄性有色ラットに ^{14}C-リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 1mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの放射能は、メラニンを含有していない組織では投与後 168 時間まで白色ラットとおおむね同様の分布を示したが、メラニンを含有する眼球ぶどう膜などからの消失は緩やかであった。[10)]

④血球移行性（*in vitro*、ラット）

^{14}C-リパスジル塩酸塩（リパスジルとして 10～1,000ng/mL）の *in vitro* 血球移行率はヒト、イヌ、ウサギ及びラットでそれぞれ 37.7～45.8%、47.5～52.2%、47.6～50.9%及び 48.0～49.4%であった。雄性ラットに ^{14}C-リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したときの血球移行率は、15 分後では 22%であったが、経時的に上昇して 168 時間後では 86%を示した。[10)]

ブリモニジン酒石酸塩

該当資料なし

（6）血漿蛋白結合率

該当資料なし

リパスジル塩酸塩水和物

平衡透析法（*in vitro*）による ^{14}C-リパスジル塩酸塩（リパスジルとして 10～1,000ng/mL）のヒト、イヌ、ウサギ及びラット血漿での蛋白結合率はそれぞれ 55.4～59.8%、41.8～43.1%、41.2～41.9%及び 35.3～36.7%であった。また、ヒト血漿の構成蛋白であるヒト血清アルブミン（HSA）及び酸性糖タンパク（α_1-AGP）に対する蛋白結合率はそれぞれ 19.7～22.7%及び 27.6～30.4%であった。[10)]

ブリモニジン酒石酸塩

該当資料なし

６．代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

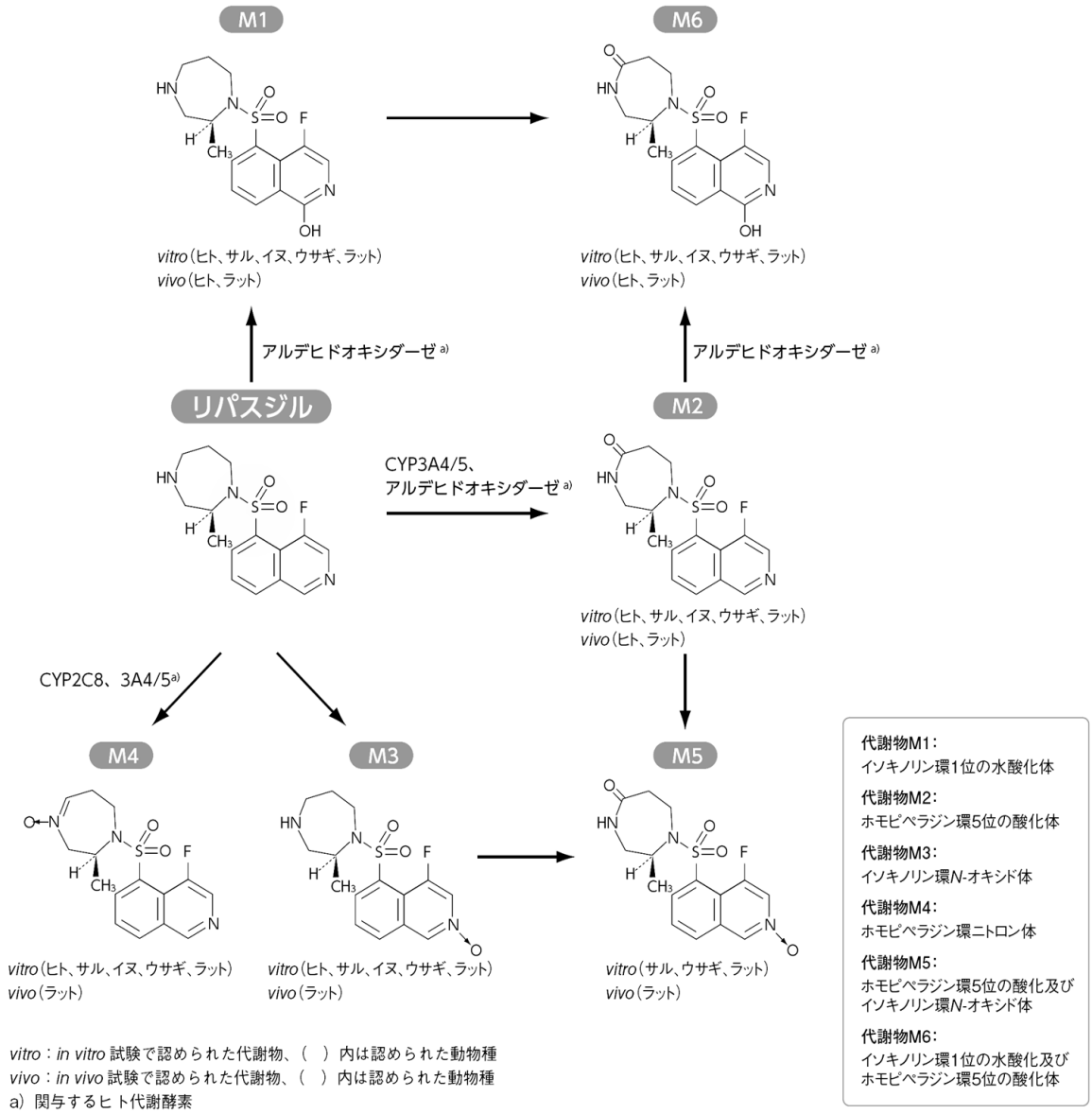
リパスジル塩酸塩水和物

①推定代謝経路（*in vitro*、*in vivo*）

代謝試験の結果から推定されるリパスジルの代謝経路を下図に示す。

リパスジルの代謝経路は、ヒトでは主に肝臓においてアルデヒドオキシダーゼにより M1 へ代謝され、またわずかに CYP3A4/5 及びアルデヒドオキシダーゼにより M2 へ代謝され、続けてアルデヒドオキシダーゼにより M6 へと代謝されることが示された。また、リパスジルは CYP2C8、CYP3A4/5 により M4 へ代謝され、その他 M3 及び M2 を経由して M5 へ代謝される経路が推察された。[10)]

リパスジルの推定代謝経路



②点眼後の眼組織中代謝物（ウサギ）

雄性有色ウサギに ^{14}C-リパスジル塩酸塩点眼液（リパスジルとして 1.0%）50μL を単回両眼点眼した結果、角膜、眼房水及び虹彩· 毛様体中の代謝物として M1 のみを認めた。存在割合はリパスジルよりも明らかに低い値であり、点眼後の眼内組織ではリパスジルが薬効本体であることが示唆された。[10)]

M1：「VII.6.（1）代謝部位及び代謝経路　リパスジル塩酸塩水和物　①推定代謝経路（*in vitro*、*in vivo*）」の項参照

雄性有色ウサギに ^{14}C−リパスジル塩酸塩点眼液 1.0%を単回両眼点眼後の眼組織中リパスジル及び代謝物濃度

眼組織	化合物	濃度(ng eq./g 又は ng eq./mL)		
		1 時間	6 時間	24 時間
角膜	リパスジル	6,504.87	540.75	241.10
	代謝物 M1	1,770.67	221.31	定量下限未満
	未同定代謝物	5,533.97	628.68	393.44
眼房水	リパスジル	1,752.90	59.91	定量下限未満
	代謝物 M1	172.79	23.65	定量下限未満
	未同定代謝物	189.55	67.82	32.52

眼組織	化合物	濃度(ng eq./g 又は ng eq./mL)		
		1 時間	6 時間	24 時間
虹彩･毛様体	リパスジル	54,460.13	30,057.99	14,022.57
	代謝物 M1	1,723.42	1,948.81	1,245.37
	未同定代謝物	21,895.62	11,242.94	6,579.08

代謝物分析は 3 例の組織をまとめて分析試料とした
未同定代謝物濃度はすべての未同定代謝物の合計を示す
M2，M3，M4，M5，M6 の濃度は全て定量下限未満であった

ブリモニジン酒石酸塩

ブリモニジンは肝臓で代謝され、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。[12)]

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

リパスジル塩酸塩水和物

①CYP に対する誘導作用（*in vitro*）

ヒト凍結肝細胞を用いた *in vitro* 酵素誘導試験では、誘導倍率は陽性対照と比較し明らかに低い倍率を示し、リパスジル塩酸塩水和物（リパスジルとして 0.0032～10μmol/L）による CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用は認めなかった。[10)]

②CYP に対する阻害作用（*in vitro*）

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験では、リパスジルは CYP2D6 阻害作用を示した（競合阻害群：IC_{50}＝5.1μmol/L、プレインキュベーション群：IC_{50}＝3.8μmol/L）。また、リパスジルはプレインキュベーション群で CYP3A4/5 阻害作用を示した（IC_{50}＝14μmol/L）。その他の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19）に対する阻害作用並びに代謝物 M1 の各 CYP 分子種に対する阻害作用はほとんど認められなかった（IC_{50}：>25μmol/L）。[10)]

M1：「VII.6.（1）代謝部位及び代謝経路　リパスジル塩酸塩水和物　①推定代謝経路（*in vitro*、*in vivo*）」の項参照

③アルデヒドオキシダーゼに対する阻害作用（*in vitro*）

ヒト肝サイトゾルを用いた *in vitro* 試験では、リパスジルはアルデヒドオキシダーゼ阻害作用を示した（IC_{50}＝1.4μmol/L）。陽性対照阻害剤として用いたメナジオン（IC_{50}＝0.12μmol/L）及びラロキシフェン（IC_{50}＝0.0012μmol/L）と比較し、リパスジルの阻害作用は低いことが示された。[10)]

ブリモニジン酒石酸塩

「VII.6.（1）ブリモニジン酒石酸塩」の項参照

(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比、存在比率

該当資料なし

リパスジル塩酸塩水和物

代謝物の酵素阻害作用（*in vitro*）

健康成人男性を対象とした第 I 相頻回・反復投与試験から、血漿及び尿よりリパスジル塩酸塩水和物の主代謝物として M1、M2 及び M6 の存在が確認された。これらの代謝物の ROCK-1 に対する阻害強度（IC_{50} 値）はリパスジル塩酸塩水和物と比較して M1 は約 1/6、M2 は約 1/27、M6 は約 1/390 であり、ROCK-2 に対する阻害強度（IC_{50} 値）はリパスジル塩酸塩水和物と比較して M1 は

約 1/9、M2 は約 1/25、M6 は約 1/370 であった。[5)]

M1、M2、M6 :「VII.6.（1）代謝部位及び代謝経路　リパスジル塩酸塩水和物　①推定代謝経路（*in vitro*、*in vivo*）」の項参照

ブリモニジン酒石酸塩

該当資料なし

７．排泄

該当資料なし

リパスジル塩酸塩水和物

①第Ⅰ相単回投与試験（K-115-01）

健康成人男性 8 例に 0.4%リパスジル点眼液 1 滴を両眼に単回点眼投与したときのリパスジル及び代謝物（M1 及び M2）の尿中薬物濃度を測定した。

リパスジル及び代謝物 M1 の 48 時間までの尿中排泄率（平均値）はそれぞれ 1.34%、48.68%であった。リパスジルとしての尿中への排泄はわずかであり、尿中排泄の大部分が代謝物 M1 であった。それらの尿中排泄量の大部分は単回投与 12 時間後までに排泄された。また、代謝物 M2 の総尿中排泄率はごくわずかであった。[13)]

M1、M2 :「VII.6.（1）代謝部位及び代謝経路　リパスジル塩酸塩水和物　①推定代謝経路（*in vitro*、*in vivo*）」の項参照

②第Ⅰ相頻回・反復投与試験（K-115-02）

健康成人男性 8 例に 0.4%リパスジル点眼液 1 滴を 1 日 2 回 7 日間反復点眼投与したときのリパスジル及び代謝物（M1 及び M2）の尿中薬物濃度を測定した。

尿中のリパスジル及び代謝物 M1 は反復投与終了後 12 時間までにその大部分が排泄された。代謝物 M2 の尿中排泄量はごくわずかだった。反復投与終了後 48 時間までのリパスジルと代謝物（M1、M2）を合計した総尿中排泄率（平均値）は 26.57%であり、その多くは代謝物 M1 であった。[9)]

M1、M2 :「VII.6.（1）代謝部位及び代謝経路　リパスジル塩酸塩水和物　①推定代謝経路（*in vitro*、*in vivo*）」の項参照

③尿・糞・呼気中排泄（ラット）

雄性及び雌性ラットにリパスジル塩酸塩水和物をリパスジルとして 1、3、10mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、尿中にリパスジルとしてそれぞれ 0.570～3.55%及び 3.91～4.35%が、糞中にそれぞれ 0.324～0.693%及び 0.190～0.246%が排泄された。

雄性ラットに ^{14}C-リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、投与放射能の 43.80%が尿中に、42.10%が糞中に、3.60%が呼気中に排泄された。リパスジルとしての排泄は少なく、その多くが代謝物として排泄されることが示唆された。[10)]

④胆汁中排泄（ラット）

胆管カニューレを処置した雄性ラットに ^{14}C-リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、投与放射能の 45.98%が尿中に、38.91%が胆汁中に、9.84%が糞中に排泄されており、ラットでの体循環からの排泄経路は尿中排泄並びに胆汁を介した糞中排泄であることが示された。[10)]

ブリモニジン酒石酸塩

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 リパスジル塩酸塩水和物点眼液及びブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与により同様の過敏症が再発するおそれがある。本剤の承認までの臨床試験では、アナフィラキシー、血管浮腫等の重篤な過敏症の報告はないが、過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。
なお、本剤にはリパスジル塩酸塩水和物、ブリモニジン酒石酸塩の他に、リン酸二水素ナトリウム、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、濃ベンザルコニウム塩化物液 50 が含まれている。

2.2 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。

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。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

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、α_2-作動剤の全身投与時と同様の副作用（眠気、めまい、徐脈、低血圧等）があらわれることがあるので、留意すること。
8.2 眠気、めまい、霧視等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合は注意させること。
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[14) 15) 16) 17)]、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 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。点眼した薬液の一部が鼻涙管に流出し鼻粘膜から全身的に吸収されるため、ブリモニジン酒石酸塩を含む本剤の点眼により α_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。

8.2 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。これらの症状が生じた場合、危険を伴う作業による事故につながる可能性があるため。

8.3 2024 年 6 月 11 日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知 医薬安発 0611 第 1 号に基づく。ブリモニジン酒石酸塩含有製剤において血管新生等を伴う角膜混濁の症例が集積されたため、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構にてブリモニジン酒石酸塩による血管新生等を伴う角膜混濁の発現の可能性について調査が行われた結果、ブリモニジン酒石酸塩含有製剤すべてを対象に使用上の注意を改訂する必要があると判断された。

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

（解説）
9.1.1, 9.1.2 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。

(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
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）
リパスジル塩酸塩水和物点眼液及びブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。なお、本剤の承認までの臨床試験の被験者に妊婦は含まれていない。

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

（解説）
リパスジル塩酸塩水和物点眼液及びブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。なお、本剤の承認までの臨床試験の被験者に授乳婦は含まれていない。また、リパスジル塩酸塩水和物点眼液及びブリモニジン酒石酸塩点眼液の動物実験（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。（「VII.5.（3）乳汁への移行性」の項参照）

（7）小児等

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。

（解説）

9.7.1 リパスジル塩酸塩水和物点眼液及びブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。

9.7.2, 9.7.3 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。

（8）高齢者

設定されていない

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.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

（解説）

ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。

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）

2024 年 6 月 11 日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知 医薬安発 0611 第 1 号に基づく。（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.3」の項参照）

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

注1）通常、点眼時に一過性に発現するが、持続する場合には注意すること。
注2）長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

（解説）

本剤の承認までの臨床試験でみられた副作用の発現頻度に基づいて設定した。また、本剤の承認までの臨床試験でみられなかった副作用で、リパスジル塩酸塩水和物点眼液又はブリモニジン酒石酸塩点眼液の国内添付文書の「その他の副作用」に記載されている副作用を、発現頻度不明として記載した。

眼瞼下垂：2024 年 6 月自主改訂に基づく（企業報告）。

承認時までの臨床試験（K-232-01, K-232-02, K-232-03）における副作用発現状況

対象症例数	395 例
副作用の発現症例数（発現割合）	254 例（64.3%）

副作用の種類	発現例数（%）	
【心臓障害】	2	(0.5)
動悸	2	(0.5)
【耳および迷路障害】	2	(0.5)
回転性めまい	2	(0.5)
【眼障害】	245	(62.0)
眼の異常感	1	(0.3)
眼精疲労	1	(0.3)
眼瞼炎	34	(8.6)
アレルギー性眼瞼炎	1	(0.3)
結膜濾胞	2	(0.5)
結膜出血	1	(0.3)
結膜浮腫	2	(0.5)
アレルギー性結膜炎	35	(8.9)
ドライアイ	2	(0.5)
眼瞼紅斑	1	(0.3)
眼脂	4	(1.0)
眼刺激	28	(7.1)
眼痛	1	(0.3)
眼瞼下垂	1	(0.3)
角膜炎	1	(0.3)
流涙増加	2	(0.5)
点状角膜炎	14	(3.5)
眼瞼腫脹	1	(0.3)
霧視	4	(1.0)
結膜充血	210	(53.2)
眼瞼そう痒症	2	(0.5)
眼そう痒症	8	(2.0)
角膜後面沈着物	2	(0.5)
アレルギー性角膜炎	1	(0.3)
【胃腸障害】	1	(0.3)
口内乾燥	1	(0.3)

副作用の種類	発現例数（%）	
【一般・全身障害および投与部位の状態】	5	(1.3)
無力症	1	(0.3)
倦怠感	1	(0.3)
口渇	2	(0.5)
異物感	1	(0.3)
【感染症および寄生虫症】	12	(3.0)
結膜炎	12	(3.0)
【臨床検査】	1	(0.3)
尿潜血陽性	1	(0.3)
【筋骨格系および結合組織障害】	1	(0.3)
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.3)
【神経系障害】	6	(1.5)
頚腕症候群	1	(0.3)
味覚不全	1	(0.3)
傾眠	4	(1.0)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1	(0.3)
咳嗽	1	(0.3)
【皮膚および皮下組織障害】	4	(1.0)
皮膚炎	1	(0.3)
湿疹	1	(0.3)
そう痒症	2	(0.5)
【血管障害】	2	(0.5)
高血圧	1	(0.3)
低血圧	1	(0.3)

（承認時）

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.24.0）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計した。

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。

・本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装用している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも 5 分以上間隔をあけてから再装用すること

（解説）

リパスジル塩酸塩水和物点眼液及びブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書を参考に設定した。

- 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障害をもたらすおそれがあることから設定した。
- 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できると考えられることから設定した。
- 2 種類以上の点眼剤を点眼する場合、点眼間隔が短いと先に点眼した薬液は、後に点眼した薬液によって洗い流されてしまい十分な効果が得られないことがあるため設定した。
- ソフトコンタクトレンズを装着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可能性があることから設定した。再装用までの時間は、ベンザルコニウム塩化物を添加剤として含有する他の点眼液にて実施された海外臨床試験結果を参考に設定した。[参3)]

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

（解説）

リパスジル塩酸塩水和物点眼液の添付文書を参考に設定した。リパスジル塩酸塩水和物点眼液の長期投与試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。角膜厚の減少は可逆性であり、投与終了により回復した。なお、角膜厚の変化を副作用として判断された症例はなかった。（「V.5.（4）2）安全性試験」の項参照）

また、本剤の長期投与試験においても、角膜厚の変化を副作用として判断された症例はなかった。

（2）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

（解説）

リパスジル塩酸塩水和物点眼液の添付文書を参考に設定した。リパスジル塩酸塩水和物点眼液の非臨床試験（ウサギ、イヌ）において、本剤投与群で水晶体前部の縫合線部に、混濁を伴った不可逆性の水晶体線維の変性像が認められたことから設定した。これらの水晶体の変化は、本剤の作用機序である Rho キナーゼ阻害作用により、アクチンストレスファイバーの形成阻害が起き、水晶体の形態形成に必要な水晶体線維細胞の分化、伸展、遊走が阻害されたことにより生じたと考えられる。本変化は、点眼投与後の眼房水濃度の違いにより発現に種差が生じており、ヒトの眼内動態と同様の推移を示すイヌの無毒性量[2.0%（4 回/日）]は臨床推奨用量[0.4%（2 回/日）]の 10 倍であった。

なお、リパスジル塩酸塩水和物点眼液の臨床試験（合計 662 例）中、白内障の副作用は 1 例（0.2%）で認められている。

また、本剤の臨床試験においては、白内障の副作用は認められていない。

＜参考＞

1）ウサギ 13 週間反復点眼投与眼毒性試験

ウサギにリパスジル塩酸塩水和物点眼液のプラセボ（2 回/日）、0.5%（2 回/日）、1.0%（2 回/日）、2.0%（2 回/日）を 13 週間反復点眼投与した結果、2.0%（2 回/日）群の雌で水晶体皮質浅層下の混濁が認められ、病理組織学的検査では水晶体線維の変性が認められた。

2）イヌ水晶体に対する影響の検討（高濃度点眼液による 13 週間反復投与試験）

イヌにリパスジル塩酸塩水和物点眼液のプラセボ（4 回/日）、2.0%（4 回/日）、4.0%（4 回/日）、6.0%（4 回/日）を 13 週間反復点眼投与した結果、4.0%（4 回/日）群及び 6.0%（4 回/日）群で縫合線部に白色点あるいは混濁が認められ、病理組織学的検査では縫合線部に蛋白液様物質の貯留/線維変性が認められた。

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」の項参照

（2）安全性薬理試験

配合剤の安全性薬理試験は、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（平成 22 年 2 月 19 日、薬食審査発 0219 第 4 号）」で「遺伝毒性、安全性薬理、がん原性について、個々の成分を用いた試験が現在の標準的な試験方法で実施されている場合には、臨床試験の実施や製造販売承認のための配合剤を用いた試験の実施は必要ない」とされている。また本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩の薬理作用は既に明らかになっており、両薬剤を配合した本剤の使用に安全性上の懸念事項はないと判断したため、安全性薬理試験は実施しなかった。

リパスジル塩酸塩水和物 [5)]

試験名	動物種 [例数]	投与量 又は濃度 [a)]	結果	無影響量 [臨床曝露比 [b)]]
一般症状・ 中枢神経系 (Irwin 変法)	雄性ラット [各群 n=4]	0.3、3、 30mg/kg 経口投与	一般症状、行動及び自発運動に作用なし 30mg/kg：耳介及び足の赤色化と一過性の体温低下（皮膚の血流量増加による直腸温度低下）	3mg/kg [803.7]
呼吸器系	雄性ラット [各群 n=8]	0.3、3、 30mg/kg 経口投与	30mg/kg：投与 30 分後に呼吸数と分時換気量の有意な減少、及び投与 150 分後に分時換気量の有意な増加	3mg/kg [803.7]
心・血管系	雌雄イヌ [各群 n=4]	0.03、0.3、 3mg/kg 経口投与	血圧、心拍数、心電図への影響なし QT 延長作用なし	3mg/kg [293.3]
	ウサギ プルキンエ 線維 （*in vitro*） [各群 n=6]	0.82~100 μmol/L	自発運動、活動電位の早期及び遅延性後期再分極に作用なし 0.82μmol/L 以上：APD_{50} の延長 8.2μmol/L 以上:APD_{70} 及び APD_{90} の有意な延長 82μmol/L 以上：最大立ち上がり速度の有意な減少	－
	HEK-293 細胞 （*in vitro*） [各群 n=3]	1～1,000 μmol/L	用量依存的な hERG 阻害（IC_{50}=39.5μmol/L）	－

a) リパスジルとしての投与量又は濃度

b) ヒトに 0.4%リパスジル点眼液を 1 日 2 回 7 日間投与した時の最終点眼後の $AUC_{0-\tau}$ の 2 倍値（0.508ng･hr/mL）に対する曝露量の比

ブリモニジン酒石酸塩

該当資料なし

（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

該当資料なし

（2）反復投与毒性試験

該当資料なし

（3）遺伝毒性試験

該当資料なし

（4）がん原性試験

該当資料なし

（5）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（6）局所刺激性試験

ウサギ眼粘膜一次刺激性試験

本剤を 5 例の雄性白色ウサギに 2 回/日又は 8 回/日点眼投与し眼粘膜に対する一次刺激性を評価した。その結果、前眼部刺激性の観察では、2 回/日又は 8 回/日点眼投与共に、投与後 1 時間に結膜の発赤が 4 例で認められたが、それ以降の観察では消失し、眼粘膜刺激性は「実際上刺激性なし」に分類された。また、瞬目反応の観察及び角膜上皮障害性の観察では、特記すべき所見は認められなかった。[18)]

ウサギ眼粘膜累積刺激性試験

本剤を 5 例の雄性白色ウサギに 2 週間（4 回/日）反復点眼投与し、眼粘膜に対する累積刺激性を評価した。その結果、前眼部刺激性の観察では、投与期間を通して結膜の発赤が 3～5 例で認められたが、累積刺激性は認められなかった。また、瞬目反応の観察及び角膜上皮障害性の観察では、特記すべき所見は認められなかった。また、眼球（含．視神経）及び眼球付属器（ハーダー腺、眼瞼、涙腺、瞬膜）の病理組織学的検査でも特記すべき所見は認められなかった。[18)]

（7）その他の特殊毒性

ウサギ充血評価試験

本剤を 5 例の雄性白色ウサギに 2 回/日点眼投与し、眼球結膜に対する充血を評価した。その結果、1 回目の点眼投与では、投与後 5 分に「数本の血管拡張」又は「多数の血管拡張」が認められたが、その後は時間とともに弱まり、「多数の血管拡張」は投与後 15 分までに、「数本の血管拡張」は投与後 180 分までに消失した。2 回目の点眼投与では、投与後 5 分に「数本の血管拡張」が認められたが、その後は時間とともに弱まり、投与後 120 分までに消失した。[18)]

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：グラアルファ配合点眼液　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：リパスジル塩酸塩水和物　劇薬[注 1)]

ブリモニジン酒石酸塩　劇薬[注 2)]

注 1）劇薬指定はリパスジル、その塩類及びそれらの製剤。ただし、リパスジルとして 0.4%以下を含有する点眼剤を除く。

注 2）劇薬指定はブリモニジン、その塩類及びそれらの製剤。ただし、ブリモニジンとして 0.1%以下を含有する点眼剤を除く。

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

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

「グラアルファ配合点眼液を使用される患者さんへ」

「XIII.2.その他の関連資料」の項参照

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

（リパスジル塩酸塩水和物単剤として）

グラナテック点眼液 0.4%

（ブリモニジン酒石酸塩単剤として）

アイファガン点眼液 0.1%

７．国際誕生年月日

2022 年 9 月 26 日（日本）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
グラアルファ配合点眼液	2022 年 9 月 26 日	30400AMX00417000	2022 年 11 月 16 日	2022 年 12 月 6 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

該当しない

11．再審査期間

6 年：2022 年 9 月 26 日～2028 年 9 月 25 日

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。

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（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
グラアルファ配合点眼液	1319826Q1020	1319826Q1020	129277001	622927701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

１．引用文献

1）興和（株）社内資料: 臨床薬理試験（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.1）
2）興和（株）社内資料: 国内第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.2）
3）興和（株）社内資料: 国内第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.3）
4）興和（株）社内資料: 国内第 III 相長期投与試験（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.4）
5）興和（株）社内資料: 非臨床試験 薬理試験（グラナテック点眼液 0.4% : 2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.1-8）
6）Burke J, et al.: Surv Ophthalmol. 1996; 41 Suppl 1: S9-18.（PMID: 8970245）
7）Toris CB, et al.: Arch Ophthalmol. 1995; 113: 1514-7.（PMID: 7487618）
8）興和（株）社内資料: 非臨床試験 薬理試験（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.1-8）
9）興和（株）社内資料: 第 I 相頻回・反復投与試験（グラナテック点眼液 0.4% : 2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.2）
10）興和（株）社内資料: 非臨床試験 薬物動態試験（グラナテック点眼液 0.4% : 2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4.1-11）
11）興和（株）社内資料: 非臨床試験 薬物動態試験（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4.1-10）
12）Acheampong AA, et al.: Xenobiotica. 1996; 26: 1035-55.（PMID: 8905918）
13）興和（株）社内資料：第 I 相単回投与試験（グラナテック点眼液 0.4% : 2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.1）
14）Maruyama Y, et al.: Cornea. 2017; 36: 1567-9（PMID: 28938378）
15）Tsujinaka A, et al.: Acta Ophthalmol. 2019; 97: e948-9（PMID: 30609169）
16）Manabe Y, et al.: Eur J Ophthalmol. 2020; 30: NP23-5（PMID: 31096781）
17）Chikama T, et al.: Ocul Immunol Inflamm. 2023; 31: 1842-7（PMID: 36306423）
18）興和（株）社内資料: 非臨床試験 毒性試験（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.1-10）

２．その他の参考文献

開発の経緯に関する参考文献

参1）日本緑内障学会．緑内障診療ガイドライン（第 5 版）．日眼会誌. 2022; 126: 85-177.
参2）厚生労働科学研究研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究．平成 17 年度総括・分担研究報告書. 2006; 263-7.

適用上の注意に関する参考文献

参3）Christensen MT, et al.: CLAO J. 1998; 24: 227-31.

XII．参考資料

１．主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2024 年 6 月時点）

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。リパスジル塩酸塩水和物、ブリモニジン酒石酸塩共に、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

	分類
brimonidine tartrate	B3（2024 年 3 月）*

*Prescribing medicines in pregnancy database（18 March 2024）より

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：（An Australian categorisation of risk of drug use 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.

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

配合変化試験

試験方法

グラアルファ配合点眼液及び各種点眼剤を（1：1）の容量比で配合し、配合変化を評価した。

保存条件等

保存条件：室温、室内散光下

測定時点：配合前、配合直後、配合 30 分後

試験項目

性状、pH、浸透圧比（生理食塩液に対する比）、リパスジル含量（対表示量%）、ブリモニジン含量（対表示量%）

試験結果

結果を以下の表に示す。

サンテゾーン点眼液（0.1%）では混濁がみられた。ネオシネジンコーワ 5%点眼液ではブリモニジンの含量低下がみられた。その他の点眼剤は配合変化を認めなかった。

試験品	試験項目	配合前
グラアルファ配合点眼液	性状	微黄緑色澄明
	pH	6.43
	浸透圧比	0.98
	リパスジル含量(%)	100.2
	ブリモニジン含量(%)	99.8

配合薬剤	試験項目	配合前	配合直後	配合 30 分後
アゾルガ配合懸濁性点眼液	性状	白色懸濁	変化なし	変化なし
	pH	7.17	6.66	6.62
	浸透圧比	0.98	0.99	0.99
	リパスジル含量(%)	－	101.3	101.3
	ブリモニジン含量(%)	－	101.5	101.5
アレギサール点眼液 0.1%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	7.79	6.75	6.77
	浸透圧比	0.82	0.91	0.91
	リパスジル含量(%)	－	99.5	100.1
	ブリモニジン含量(%)	－	99.8	99.4
アレジオン点眼液 0.05%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.97	6.82	6.76
	浸透圧比	0.98	0.98	0.98
	リパスジル含量(%)	－	99.3	99.7
	ブリモニジン含量(%)	－	99.5	99.1

配合薬剤	試験項目	配合前	配合直後	配合 30 分後
ウブレチド点眼液 1%	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.75	6.16	6.16
	浸透圧比	0.99	0.99	0.99
	リパスジル含量(%)	－	100.9	100.2
	ブリモニジン含量(%)	－	100.9	100.6
エイゾプト懸濁性点眼液 1%	性状	白色懸濁	変化なし	変化なし
	pH	7.31	6.68	6.64
	浸透圧比	0.99	1.00	1.00
	リパスジル含量(%)	－	101.0	102.4
	ブリモニジン含量(%)	－	101.4	102.7
エイベリス点眼液 0.002%	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.82	6.34	6.32
	浸透圧比	1.00	1.00	1.01
	リパスジル含量(%)	－	100.5	99.1
	ブリモニジン含量(%)	－	100.0	99.2
オルガドロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%	性状	無色澄明	淡黄緑色澄明	淡黄緑色澄明
	pH	7.96	7.34	7.32
	浸透圧比	0.92	0.99	1.00
	リパスジル含量(%)	－	100.3	99.5
	ブリモニジン含量(%)	－	99.6	99.9
カタリン点眼用 0.005%	性状	黄色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.95	6.41	6.41
	浸透圧比	1.03	1.00	1.00
	リパスジル含量(%)	－	99.5	99.6
	ブリモニジン含量(%)	－	99.3	99.7
ガチフロ点眼液 0.3%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	5.90	6.34	6.36
	浸透圧比	0.96	0.98	0.98
	リパスジル含量(%)	－	100.4	101.2
	ブリモニジン含量(%)	－	99.7	100.4
キサラタン点眼液 0.005%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.76	6.62	6.66
	浸透圧比	0.93	0.97	0.97
	リパスジル含量(%)	－	100.1	99.5
	ブリモニジン含量(%)	－	99.3	99.4
クラビット点眼液 1.5%	性状	微黄色澄明	淡黄緑色澄明	淡黄緑色澄明
	pH	6.53	6.53	6.49
	浸透圧比	0.98	0.99	0.99
	リパスジル含量(%)	－	99.5	100.1
	ブリモニジン含量(%)	－	99.5	99.9
クロモグリク酸 Na・PF 点眼液 2%「日点」	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	6.69	6.57	6.55
	浸透圧比	0.99	0.99	0.99
	リパスジル含量(%)	－	99.1	99.9
	ブリモニジン含量(%)	－	99.4	99.3
ケタス点眼液 0.01%	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	6.60	6.43	6.47
	浸透圧比	1.01	1.00	0.99
	リパスジル含量(%)	－	99.1	99.9
	ブリモニジン含量(%)	－	99.1	99.3

配合薬剤	試験項目	配合前	配合直後	配合 30 分後
コソプト配合点眼液	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.68	5.96	5.97
	浸透圧比	0.43	0.72	0.72
	リパスジル含量(%)	－	100.0	99.4
	ブリモニジン含量(%)	－	100.1	99.6
ザジテン点眼液 0.05%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	5.40	6.57	6.58
	浸透圧比	0.85	0.93	0.93
	リパスジル含量(%)	－	99.1	100.2
	ブリモニジン含量(%)	－	99.4	99.8
ザラカム配合点眼液	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	6.04	6.18	6.20
	浸透圧比	1.03	1.01	1.01
	リパスジル含量(%)	－	99.9	99.3
	ブリモニジン含量(%)	－	99.4	99.3
サンコバ点眼液 0.02%	性状	紅色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.85	6.40	6.40
	浸透圧比	0.92	0.95	0.95
	リパスジル含量(%)	－	100.1	100.1
	ブリモニジン含量(%)	－	99.6	99.3
サンテゾーン点眼液（0.1%）	性状	無色澄明	白色懸濁	白色懸濁
	pH	5.51	6.37	6.42
	浸透圧比	1.08	1.05	1.05
	リパスジル含量(%)	－	99.4	98.4
	ブリモニジン含量(%)	－	98.9	99.1
サンピロ点眼液 4%	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	4.75	5.60	5.59
	浸透圧比	1.39	1.21	1.21
	リパスジル含量(%)	－	100.1	100.0
	ブリモニジン含量(%)	－	100.7	100.8
ジクアス点眼液 3%	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	7.40	6.56	6.59
	浸透圧比	1.01	1.00	1.00
	リパスジル含量(%)	－	99.8	100.2
	ブリモニジン含量(%)	－	99.4	99.6
ジクロード点眼液 0.1%	性状	無色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
	pH	7.39	7.02	7.04
	浸透圧比	1.12	1.10	1.11
	リパスジル含量(%)	－	99.8	99.3
	ブリモニジン含量(%)	－	99.6	99.1
ゼペリン点眼液 0.1%	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.47	6.26	6.26
	浸透圧比	1.07	1.04	1.05
	リパスジル含量(%)	－	100.0	99.2
	ブリモニジン含量(%)	－	99.5	99.2
タプコム配合点眼液	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.92	6.64	6.66
	浸透圧比	1.01	1.01	1.00
	リパスジル含量(%)	－	100.9	100.6
	ブリモニジン含量(%)	－	100.7	100.9

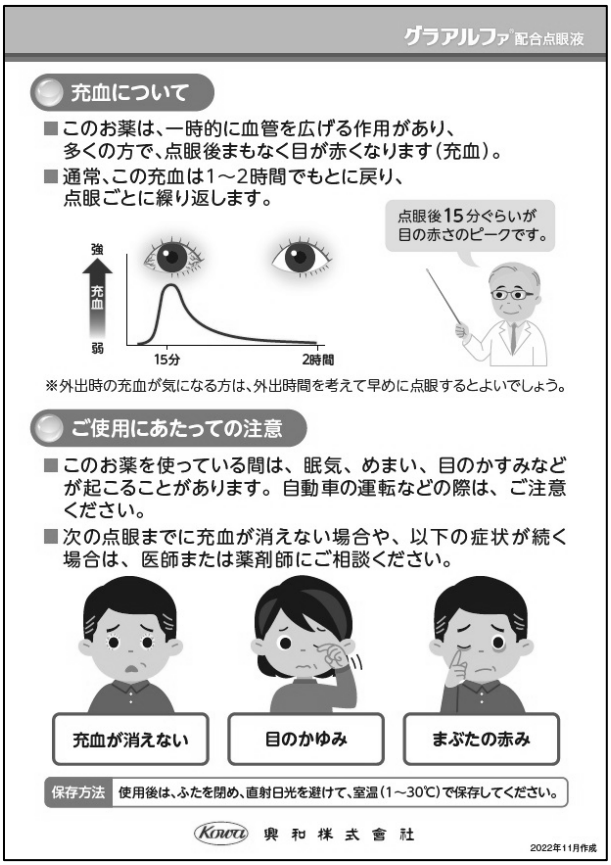
配合薬剤	試験項目	配合前	配合直後	配合 30 分後
タプロス点眼液 0.0015%	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.95	6.39	6.36
	浸透圧比	1.00	1.00	1.00
	リパスジル含量(%)	－	100.6	100.7
	ブリモニジン含量(%)	－	100.5	100.8
タリビッド点眼液 0.3%	性状	微黄色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.46	6.40	6.40
	浸透圧比	1.05	1.02	1.02
	リパスジル含量(%)	－	99.8	99.8
	ブリモニジン含量(%)	－	99.7	99.5
タリムス点眼液 0.1%	性状	白色懸濁	微黄白色懸濁	微黄白色懸濁
	pH	5.29	6.41	6.37
	浸透圧比	1.01	1.00	1.00
	リパスジル含量(%)	－	99.6	99.9
	ブリモニジン含量(%)	－	99.4	99.7
チモプトール点眼液 0.5%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.94	6.82	6.81
	浸透圧比	1.04	1.02	1.01
	リパスジル含量(%)	－	100.6	100.4
	ブリモニジン含量(%)	－	100.7	100.4
チモプトール XE 点眼液 0.5%	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	6.89	6.58	6.53
	浸透圧比	0.99	0.99	0.98
	リパスジル含量(%)	－	100.2	100.3
	ブリモニジン含量(%)	－	100.3	100.2
デタントール 0.01%点眼液	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	6.08	6.42	6.39
	浸透圧比	0.97	0.97	0.98
	リパスジル含量(%)	－	100.4	100.2
	ブリモニジン含量(%)	－	100.4	100.6
デュオトラバ配合点眼液	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.86	6.60	6.59
	浸透圧比	1.00	1.00	1.00
	リパスジル含量(%)	－	100.1	100.8
	ブリモニジン含量(%)	－	100.3	100.8
トラバタンズ点眼液 0.004%	性状	無色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	5.74	6.37	6.41
	浸透圧比	0.98	0.99	0.99
	リパスジル含量(%)	－	100.0	99.9
	ブリモニジン含量(%)	－	99.5	99.9
トルソプト点眼液 1%	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.79	6.08	6.01
	浸透圧比	0.95	0.98	0.99
	リパスジル含量(%)	－	100.1	100.0
	ブリモニジン含量(%)	－	100.2	100.7
ニフラン点眼液 0.1%	性状	無色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
	pH	7.64	7.51	7.48
	浸透圧比	1.07	1.08	1.09
	リパスジル含量(%)	－	100.5	102.0
	ブリモニジン含量(%)	－	100.5	100.8

配合薬剤	試験項目	配合前	配合直後	配合 30 分後
ネオシネジンコーワ 5% 点眼液	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.31	6.00	5.96
	浸透圧比	2.08	1.53	1.54
	リパスジル含量(%)	－	100.1	100.5
	ブリモニジン含量(%)	－	96.3	88.5
ノフロ点眼液 0.3%	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.25	6.08	6.06
	浸透圧比	1.01	1.00	1.01
	リパスジル含量(%)	－	100.1	100.0
	ブリモニジン含量(%)	－	99.7	99.6
ハイパジールコーワ点眼液 0.25%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	7.01	6.60	6.58
	浸透圧比	1.00	1.00	0.99
	リパスジル含量(%)	－	100.5	100.5
	ブリモニジン含量(%)	－	100.4	100.7
パタノール点眼液 0.1%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.96	6.75	6.75
	浸透圧比	1.03	1.01	1.01
	リパスジル含量(%)	－	100.0	100.2
	ブリモニジン含量(%)	－	99.6	99.4
ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「センジュ」	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	7.34	6.49	6.51
	浸透圧比	1.01	1.00	0.99
	リパスジル含量(%)	－	100.0	99.4
	ブリモニジン含量(%)	－	99.4	98.9
ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「ニットー」	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	6.47	6.44	6.42
	浸透圧	1.00	0.99	0.99
	リパスジル含量	－	99.5	98.7
	ブリモニジン含量(%)	－	98.9	98.5
ヒアレイン点眼液 0.3%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.50	6.47	6.49
	浸透圧比	0.95	0.97	0.97
	リパスジル含量(%)	－	99.5	100.0
	ブリモニジン含量(%)	－	99.0	99.2
フルオロメトロン点眼液 0.1%「センジュ」	性状	白色懸濁	変化なし	変化なし
	pH	6.78	6.51	6.46
	浸透圧比	0.96	0.98	0.98
	リパスジル含量(%)	－	99.8	100.2
	ブリモニジン含量(%)	－	99.5	99.7
フルメトロン点眼液 0.1%	性状	白色懸濁	微黄白色懸濁	微黄白色懸濁
	pH	7.27	6.78	6.78
	浸透圧比	1.00	0.99	1.00
	リパスジル含量(%)	－	99.7	99.1
	ブリモニジン含量(%)	－	98.9	99.6
ブロナック点眼液 0.1%	性状	黄色澄明	変化なし	変化なし
	pH	8.30	8.05	8.08
	浸透圧比	1.03	1.08	1.09
	リパスジル含量(%)	－	100.6	100.8
	ブリモニジン含量(%)	－	100.8	100.9

配合薬剤	試験項目	配合前	配合直後	配合 30 分後
ベガモックス点眼液 0.5%	性状	淡黄色澄明	淡黄緑色澄明	淡黄緑色澄明
	pH	6.65	6.47	6.52
	浸透圧比	0.98	0.98	0.98
	リパスジル含量(%)	－	100.2	99.8
	ブリモニジン含量(%)	－	100.2	99.7
ベタキソロール点眼液 0.5%「SW」	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	7.10	6.40	6.45
	浸透圧比	1.02	1.01	1.01
	リパスジル含量(%)	－	100.3	101.0
	ブリモニジン含量(%)	－	100.7	100.7
ペミラストン点眼液 0.1%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	7.81	6.72	6.74
	浸透圧比	0.84	0.92	0.92
	リパスジル含量(%)	－	99.7	99.8
	ブリモニジン含量(%)	－	99.2	99.7
ミケラン点眼液 2%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.82	6.45	6.46
	浸透圧比	0.99	0.99	1.00
	リパスジル含量(%)	－	100.9	100.7
	ブリモニジン含量(%)	－	101.1	100.5
ミケラン LA 点眼液 2%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.68	6.44	6.44
	浸透圧比	0.96	0.98	0.98
	リパスジル含量(%)	－	100.1	100.1
	ブリモニジン含量(%)	－	100.2	100.3
ミケルナ配合点眼液	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.54	6.40	6.40
	浸透圧比	1.03	1.01	1.01
	リパスジル含量(%)	－	100.5	100.2
	ブリモニジン含量(%)	－	100.5	100.5
ミドリン M 点眼液 0.4%	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	5.49	6.18	6.21
	浸透圧比	0.99	1.00	1.00
	リパスジル含量(%)	－	100.0	101.1
	ブリモニジン含量(%)	－	100.2	101.2
ムコスタ点眼液 UD2%	性状	白色懸濁	変化なし	変化なし
	pH	5.92	6.26	6.25
	浸透圧比	1.05	1.02	1.02
	リパスジル含量(%)	－	100.1	100.1
	ブリモニジン含量(%)	－	99.9	99.3
ラタノプロスト点眼液 0.005%「センジュ」	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.71	6.43	6.47
	浸透圧比	0.90	0.95	0.94
	リパスジル含量(%)	－	100.1	99.1
	ブリモニジン含量(%)	－	99.6	99.1
ラタノプロスト点眼液 0.005%「ニットー」	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.69	6.55	6.53
	浸透圧比	0.94	0.97	0.97
	リパスジル含量(%)	－	101.3	100.8
	ブリモニジン含量(%)	－	101.2	101.1

配合薬剤	試験項目	配合前	配合直後	配合 30 分後
ラタノプロスト点眼液 0.005%「わかもと」	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.71	6.57	6.59
	浸透圧比	0.94	0.97	0.97
	リパスジル含量(%)	－	100.2	99.5
	ブリモニジン含量(%)	－	99.6	99.5
リザベン点眼液 0.5%	性状	微黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
	pH	7.47	7.16	7.16
	浸透圧比	1.02	1.06	1.06
	リパスジル含量(%)	－	100.6	100.2
	ブリモニジン含量(%)	－	99.9	99.7
リズモン TG 点眼液 0.5%	性状	無色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	7.50	6.70	6.75
	浸透圧比	1.51	1.19	1.21
	リパスジル含量(%)	－	98.7	97.7
	ブリモニジン含量(%)	－	98.5	97.5
リボスチン点眼液 0.025%	性状	白色懸濁	微黄白色懸濁	微黄白色懸濁
	pH	7.06	6.54	6.56
	浸透圧比	0.99	0.99	0.99
	リパスジル含量(%)	－	100.3	100.1
	ブリモニジン含量(%)	－	99.7	99.7
リンデロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	7.85	7.15	7.19
	浸透圧比	0.83	0.91	0.91
	リパスジル含量(%)	－	99.7	99.2
	ブリモニジン含量(%)	－	99.1	99.6
リンデロン点眼液 0.01%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	7.82	7.15	7.13
	浸透圧比	0.81	0.90	0.90
	リパスジル含量(%)	－	99.2	100.3
	ブリモニジン含量(%)	－	98.9	99.7
点眼・点鼻用リンデロン A 液	性状	無色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	7.00	6.74	6.79
	浸透圧比	0.73	0.86	0.86
	リパスジル含量(%)	－	99.3	99.0
	ブリモニジン含量(%)	－	99.1	98.9
ルミガン点眼液 0.03%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	7.09	6.60	6.62
	浸透圧比	1.03	1.01	1.01
	リパスジル含量(%)	－	100.9	100.6
	ブリモニジン含量(%)	－	100.5	100.8
レスキュラ点眼液 0.12%	性状	無色澄明	微黄緑色澄明	微黄緑色澄明
	pH	6.01	6.45	6.48
	浸透圧比	1.00	1.01	1.00
	リパスジル含量(%)	－	101.7	100.6
	ブリモニジン含量(%)	－	101.7	100.5
レボブノロール塩酸塩 PF 点眼液 0.5%「日点」	性状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	6.52	6.48	6.49
	浸透圧比	0.96	0.97	0.97
	リパスジル含量(%)	－	99.8	99.9
	ブリモニジン含量(%)	－	99.4	99.4

2022 年 11 月社内実施試験
配合薬剤名は試験実施時点の名称

性状：グラアルファ配合点眼液と配合することで色調が薄くなる検体や、グラアルファ配合点眼液の色調（微黄緑色澄明）に変化する検体が認められたが、いずれの検体も、配合直後から配合30分後における性状の変化は認めなかった。
本試験は一定条件下において実施されており、条件等により異なる結果があらわれることがある。

患者用使用説明書
「グラアルファ配合点眼液を使用される患者さんへ」(A5版2頁1冊20枚綴り、2022年11月作成)