

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

アドレナリン $\alpha_2$ 受容体作動薬  
緑内障・高眼圧症治療剤  
プリモニジン酒石酸塩点眼液  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

承認番号	22400AMX00040
販売開始	2012年5月

# アイファガン<sup>®</sup>点眼液0.1%

## AIPHAGAN<sup>®</sup> OPHTHALMIC SOLUTION 0.1%

注)注意 医師等の処方箋により使用すること

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児  
[9.7.2参照]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

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

#### 3.2 製剤の性状

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

### 4. 効能又は効果

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

### 5. 効能又は効果に関連する注意

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

### 6. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日2回点眼する。

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 全身的に吸収されるため、 $\alpha_2$ -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。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 脳血管障害、起立性低血圧のある患者

血圧低下により、症状が悪化するおそれがある。

##### 9.1.2 心血管系疾患のある患者

血圧及び脈拍数の変動により、症状が悪化するおそれがある。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット：経口投与)で乳汁中に移行することが報告されている<sup>1)</sup>。

#### 9.7 小児等

##### 9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

##### 9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児には投与しないこと。外国での市販後において、プリモニジン酒石酸塩点眼液を投与した乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。[2.2参照]

##### 9.7.3 外国での臨床試験において、0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合、2～7歳の幼児及び小児に高頻度(25～83%)で傾眠が認められている<sup>2)</sup>。

### 10. 相互作用

#### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

#### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。



### 17.1.2 国内第Ⅲ相比較試験(優越性試験)

プロスタグランジン関連薬(PG)の治療期間が90日以上で、眼圧値が18.0mmHg以上の原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者を対象に、本剤又はプラセボを両眼に1回1滴、1日2回、PGと併用して4週間点眼した無作為化二重遮蔽並行群間比較試験において、優越性を検証した。その結果、眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)は図のとおりであり、投与4週後の眼圧変化値は両群間で統計学的に有意な差を示し、プラセボに対する優越性が検証された(差の平均値: -0.7mmHg、95%両側信頼区間: -1.2~-0.3mmHg、 $P=0.0010$ )<sup>9)</sup>。[5.参照]

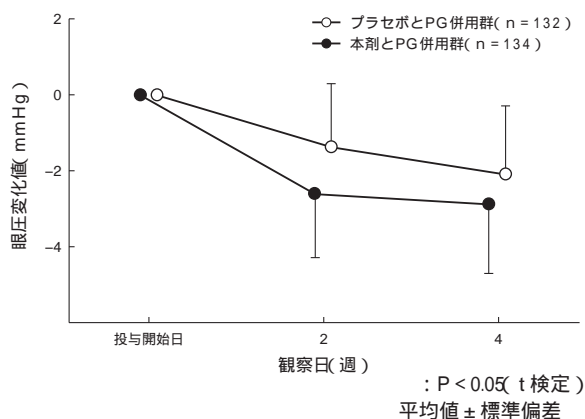


図 眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)の推移

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

### 17.1.3 国内第Ⅲ相長期投与試験

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

表2 眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)の推移

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

平均値 ± 標準偏差 ( ): 例数

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

### 17.3 その他

#### 17.3.1 国内第Ⅲ相比較試験(臨床薬理試験)

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

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

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

ブリモニジンは、アドレナリン $\alpha_2$ -受容体に作用し、房水産生の抑制及びびどう膜強膜流出路を介した房水流出の促進により眼圧を下降させると考えられている<sup>11)</sup>。

##### 18.1.1 房水産生抑制作用

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<sup>12)</sup>。

##### 18.1.2 房水流出促進作用

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びどう膜強膜流出路からの房水流出の促進が認められた<sup>13)</sup>(外国人データ)。

#### 18.2 眼圧下降作用

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<sup>14)</sup>。

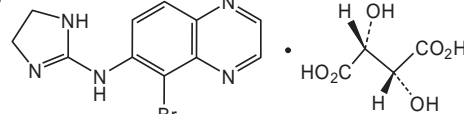
### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ブリモニジン酒石酸塩

(Brimonidine Tartrate)〔JAN〕

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

構造式:



分子式: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>5</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

分子量: 442.22

性状: ブリモニジン酒石酸塩は白色~微黄色の粉末である。水にやや溶けやすく、ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けにくく、アセトン、塩化メチレン又は酢酸エチルにほとんど溶けない。

### 22. 包装

プラスチック点眼容器 5mL × 5、5mL × 10

## 23. 主要文献

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

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室  
〒541-0048 大阪市中央区瓦町三丁目1番9号  
TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577  
受付時間 9:00~17:30(土、日、祝日を除く)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**千寿製薬株式会社**  
大阪市中央区瓦町三丁目1番9号

### 26.2 販売

**武田薬品工業株式会社**  
大阪市中央区道修町四丁目1番1号