

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(1998年9月)に準拠して作成

指定医薬品 処方せん医薬品	眼圧下降剤 アイゾプト[®]懸濁性点眼液1% Azopt [®] Ophthalmic Suspension 1% ブリンゾラミド懸濁性点眼液
------------------	---

剤 形	懸濁性点眼液
規 格 ・ 含 量	1mL中にブリンゾラミド10mgを含有
一 般 名	和名：ブリンゾラミド(JAN) 洋名：brinzolamide(INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2007年 3月30日 薬価基準収載年月日：2007年 6月15日 発売年月日：2002年12月10日
開 発 ・ 製 造 ・ 輸 入 ・ 発 売 ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元(輸入元)：日本アルコン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

IF利用の手引きの概要 - 日本病院薬剤師会 -

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 2

名称に関する項目

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 3
5. 化学名(命名法) 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3

有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 4
2. 物理化学的性質 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性 5
4. 有効成分の確認試験法 5
5. 有効成分の定量法 5

製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 懸濁剤・乳剤の分散性に対する注意 ... 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 6
5. 他剤との配合変化
(物理化学的变化) 7
6. 混入する可能性のある夾雑物 7
7. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
8. 製剤中の有効成分の定量法 7
9. 容器の材質 7
10. 刺激性 7
11. その他 7

治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 8

薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 19
2. 薬理作用 19

薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 21
2. 薬物速度論的パラメータ 24
3. 吸収 24
4. 分布 24
5. 代謝 27
6. 排泄 28
7. 透析等による除去率 28

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 29
2. 禁忌内容とその理由 29
3. 効能・効果に関する使用上の注意とその理由 29
4. 用法・用量に関する使用上の注意とその理由 29
5. 慎重投与と内容とその理由 29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 30
7. 相互作用 31
8. 副作用 31
9. 高齢者への投与 33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 33
11. 小児等への投与 33

目次

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33	. 文献	
13. 過量投与	33	1. 引用文献	39
14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等) ...	34	2. その他の参考文献	39
15. その他の注意	34	. 参考資料	
16. その他	34	主な外国での発売状況	40
. 非臨床試験に関する項目		. 備考	
1. 一般薬理	35	その他の関連資料	41
2. 毒性	36		
. 取扱い上の注意点等に関する項目			
1. 有効期間又は使用期限	38		
2. 貯法・保存条件	38		
3. 薬剤取扱い上の注意点	38		
4. 承認条件	38		
5. 包装	38		
6. 同一成分・同効薬	38		
7. 国際誕生年月日	38		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	38		
9. 薬価基準収載年月日	38		
10. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日	38		
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	38		
12. 再審査期間	38		
13. 長期投与の可否	38		
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品 コード	38		
15. 保険給付上の注意	38		

. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

CAIを点眼液として局所投与ができれば、全身性の副作用を大きく軽減できる可能性が高いことから、開発が進められてきた。現在、ドルゾラミド塩酸塩点眼液(商品名：トルソプト点眼液；万有製薬)が臨床使用されている。ドルゾラミド塩酸塩点眼液は良好な眼圧下降作用を有する1日3回点眼製剤である。

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

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

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

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

2. 製品の特徴及び
有用性

(1) 1日2回点眼で良好な眼圧コントロールが得られる。^{1)~3)}

エイゾプト懸濁性点眼液1%は1日2回の点眼で臨床上有効な眼圧下降効果が認められた。長期投与にはコンプライアンスが重要である。エイゾプト懸濁性点眼液1%は1日2回点眼であり、良好なコンプライアンスと眼圧のコントロールが期待できる。

(2) エイゾプト懸濁性点眼液1%使用患者の約70%以上で、灼熱感及び刺激感がなかった。^{4)~5)}

点眼時の使用感(灼熱感及び刺激感)について、Barnebeyら及びSilverらによれば、各々約70%(418例中)、71%(52例中)、81%(48例中)の患者が灼熱感も刺激感も全くないと回答した。

(3) 長期投与においても効果の減弱がみられなかった。⁶⁾

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

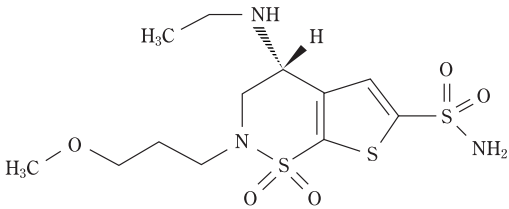
(4) 副作用は、国内の第 相用量反応試験では8.7%(6/69)、海外の臨床試験では20.4%(354/1733)であった。

国内の第 相用量反応試験において、角膜炎(1.4%)、眼充血(1.4%)、眼痛(1.4%)、嘔気(1.4%)、疲労(1.4%)、赤血球数の減少(1.4%)が認められた。

また、海外の臨床試験において、主な副作用は、眼局所における霧視(5.1%)、不快感(2.8%)、異物感(1.7%)、充血(1.3%)、眼痛(1.0%)であり、眼局所以外では味覚倒錯(7.9%)、頭痛(1.2%)であった。

[副作用の詳細はp.31を参照のこと]

. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	エイゾプト® 懸濁性点眼液1%
(2) 洋名	Azopt® Ophthalmic Suspension 1%
(3) 名称の由来	特になし
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	プリンゾラミド(JAN)
(2) 洋名(命名法)	brinzolamide(INN)
3. 構造式又は示性式	 <p>The image shows the chemical structure of Brinzolamide. It consists of a thieno[3,2,e]-1,2-thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxide core. At the 3-position of the thiazine ring, there is a 3-methoxypropyl group attached to the nitrogen atom. At the 4-position, there is an ethylamino group (-NHCH2CH3) attached to the carbon atom. A hydrogen atom is also shown at the 4-position, indicating the stereochemistry. The sulfonamide group is attached at the 6-position.</p>
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O ₅ S ₃ 分子量：383.51
5. 化学名(命名法)	(R)-4-(ethylamino)-3,4-dihydro-2-(3-methoxypropyl)-2H-thieno[3,2,e]-1,2-thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxide(IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号：ALO4862、AL-4862
7. CAS登録番号	brinzolamide：138890-62-7

. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

指定医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性粉末

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性(25 ± 5)

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

(3) 吸湿性

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

(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

融点：約131

(5) 酸塩基解離定数

pKa1 = 5.9 pKa2 = 8.5

(6) 分配係数

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

pH	分配係数
5.0	0.65
7.4	6.56

(7) その他の主な示性値

pH：約7.5(飽和水溶液)

旋光度[α]_D²⁰：+10°～+13°

(乾燥物に換算したものの0.1g、クエン酸緩衝液、10mL、100mm)

3. 有効成分の各種条件下における安定性⁷⁾

		温度	湿度	光	容器	保存期間	結果
苛酷試験	温度	65	< 10%RH ^a	暗所	密封褐色ビン	4週間	変化は認められず、分解生成物は認められなかった。
	湿度	50	< 15%RH ^a	暗所	金属製の蓋つきボール紙製筒中に入れた二重ポリエチレン製袋	3カ月	有意な経時的変化は認められず、分解生成物は認められなかった。
	湿度	40	75%RH	暗所	開封褐色ビン	4週間	変化は認められず、分解生成物は認められなかった。
	光	25	10 ~ 40%RH ^b	7500 ~ 10800ルクス	密封無色透明ガラスビン	4週間	変化は認められず、分解生成物は認められなかった。
長期保存試験	25	60%RH	暗所	金属製の蓋つきボール紙製筒中に入れた二重ポリエチレン製袋	36カ月	有意な経時的変化は認められず、分解生成物は認められなかった。	
加速試験	40	75%RH	暗所		6カ月	有意な経時的変化は認められず、分解生成物は認められなかった。	

RH : 相対湿度
a : 50 における推定湿度
b : 推定湿度幅

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル法
- (2) キラル高速液体クロマトグラフ法

5. 有効成分の定量法

高速液体クロマトグラフ法

. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別・規格及び性状

区別：懸濁性点眼液

規格：1mL中プリンゾラミド10mg

性状：白色～微黄白色の無菌懸濁性点眼液である。

(3) 製剤の物性

浸透圧比：0.9～1.2(0.9%塩化ナトリウム液に対する比)

pH：約7.5

(4) 識別コード

なし

(5) 無菌の有無

無菌製剤

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含有

1mL中にプリンゾラミド10 mgを含有する。

(2) 添加物

カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、D-マンニトール、エドト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤2成分、等張化剤

3. 懸濁剤・乳剤の分散性に対する注意

振り混ぜる時、15秒以内に再懸濁する。

4. 製剤の各種条件下における安定性⁸⁾

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

RH：相対湿度

a：-20、30 でそれぞれ1週間を1サイクルとした。

- 5. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)
- 6. 混入する可能性のある
夾雑物
- 7. 製剤中の有効成分の
確認試験法
- 8. 製剤中の有効成分の
定量法
- 9. 容器の材質
- 10. 刺激性

該当資料なし

安定性試験でみられた主なプリンゾラミド類縁物質(分解物): S-異性体、脱エチル体

薄層クロマトグラフ法

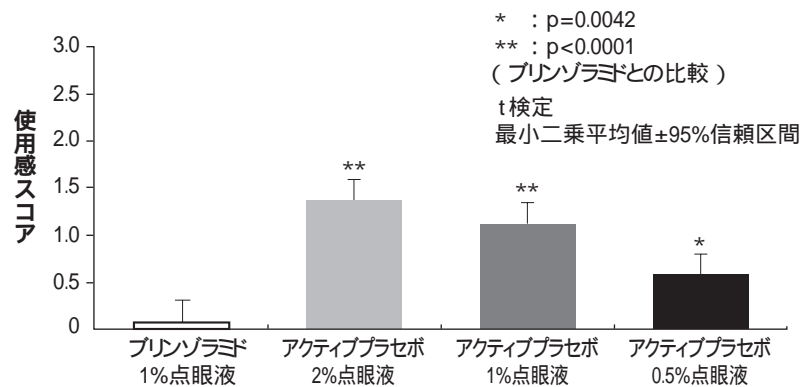
高速液体クロマトグラフ法

キャップ : ポリプロピレン
 ボトル : ポリエチレン
 中栓 : ポリエチレン
 ラベル : ポリスチレン

眼局所の刺激性に関する検討⁹⁾

日本人健康人40例を対象に、プリンゾラミド1%点眼液の1回1滴点眼による点眼時の使用感(灼熱感と刺激感)を国内外で承認されているアクティブプラセボ点眼液(0.5%、1%、2%)と比較した。被験者を1群10例の4群に分け、4種類の被験薬を単盲検クロスオーバー法にて点眼させ、点眼時の使用感を5段階のスコアで評価した。その結果、プリンゾラミド1%点眼液はアクティブプラセボ点眼液のいずれの濃度よりも点眼時の刺激の程度を指標としたスコアが低く、使用感が優れていることが示された。

使用感スコアの比較



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

使用感スコア

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

- 11. その他

該当資料なし

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. 用法及び用量

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

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1) 国内臨床試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者70例を対象に、用量反応試験をプリンゾラミドの0.25%、0.5%、1%及び2%点眼液を用いて実施した結果、各群の平均眼圧下降率は、それぞれ13.4%、14.9%、17.9%及び18.2%であり、統計的に有意な用量反応関係が認められた ($p=0.0365$, F検定)。用量反応曲線から、眼圧下降効果は1%でプラトーに達していることが示され、国内での臨床用量は1%が妥当であると考えられた。また、この用量反応曲線が海外の用量反応試験で得られたものと類似していることから、有効性のブリッジングが成立したと判断された。

2) 海外臨床試験

第 相試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者157例を対象に、用量反応試験をプリンゾラミドの0.3%、1%、2%及び3%点眼液、並びにプラセボ点眼液を用いて実施した結果、プリンゾラミド0.3%、1%、2%及び3%点眼液の各群の平均眼圧下降率は、それぞれ11.9%、16.1%、16.1%及び15.4%であり、用量依存的な眼圧下降が認められ、その効果は1%でプラトーに達していました。また、1日の点眼回数を検討した結果、1日2回点眼による眼圧下降作用は1日3回点眼と同等(非劣性)であったが、1日3回点眼の効果が若干高かった。

第 相試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、第 相比較試験として、アクティブプラセボ点眼液を対照薬として実施した結果、本剤の単独投与はアクティブプラセボ点眼液と同等(非劣性)の眼圧下降作用を有することが確認された。また、標準薬点眼液との併用投与による第 相比較試験においても、本剤の眼圧下降作用の有用性が認められた。

本剤の単独投与及び標準薬点眼液との併用投与による長期投与試験において、忍容性が高く、良好な眼圧下降作用が長期にわたり維持されることが確認された。

喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患患者において、本剤が呼吸機能に及ぼす影響は少ないことが確認された。

また、緑内障及び高眼圧症の患者に本剤を点眼した場合、瞳孔径、視力、脈拍、血圧にほとんど影響を及ぼすことなく、眼圧を下降させることが確認された。

(2) 臨床薬理試験

第 相試験¹⁰⁾

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

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

<参考>

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

(3) 探索的試験

1) 用量反応探索試験

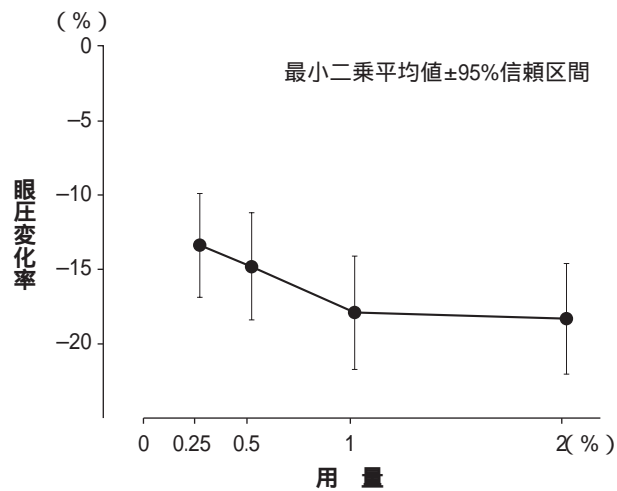
国内用量反応試験¹¹⁾

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

有効性評価対象において、0.25%、0.5%、1%及び2%点眼液の各群の眼圧下降はそれぞれ平均で13.4%、14.9%、17.9%及び18.2%であり、統計的に有意な用量反応関係が認められた。用量反応曲線から、眼圧下降効果は1%でプラトーに達していることが示され、国内での臨床用量は1%が妥当であると考えられた。安全性評価対象における副作用発現率に、用量依存性は認められなかった。

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

眼圧下降効果



ベースラインからの眼圧変化率及び眼圧変化値

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

(数値は最小二乗推定値)

: F検定

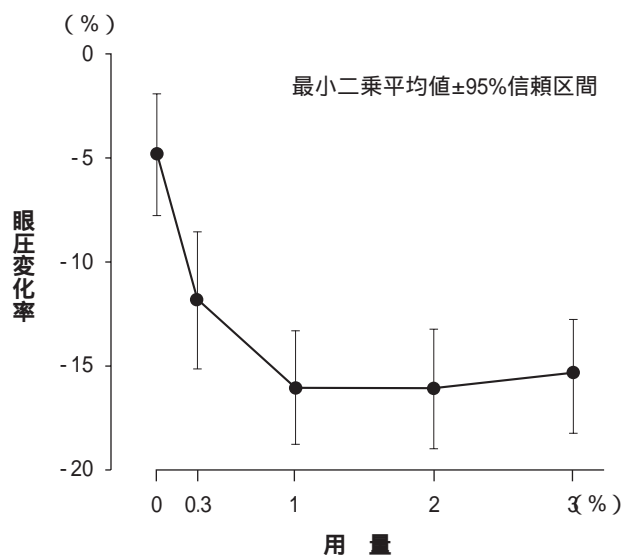
海外用量反応試験¹²⁾

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

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

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

眼圧下降効果



ベースラインからの眼圧変化率及び眼圧変化値

	薬 剤 群				
	0.3%群	1%群	2%群	3%群	プラセボ群
眼圧変化率(%)	- 11.9	- 16.1	- 16.1	- 15.4	- 4.8
95%信頼区間	- 15.1 ~ - 8.6	- 18.8 ~ - 13.3	- 19.0 ~ - 13.2	- 18.2 ~ - 12.7	- 7.8 ~ - 1.9
眼圧変化値(mmH)	- 3.1	- 4.3	- 4.4	- 4.2	- 1.3
95%信頼区間	- 4.0 ~ - 2.3	- 5.0 ~ - 3.6	- 5.2 ~ - 3.6	- 4.9 ~ - 3.5	- 2.1 ~ - 0.5

(数値は各測定日及び測定時刻をプールして求めた最小二乗推定値)

各用量群間の眼圧変化率の比較(p値)

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

: 2標本t検定

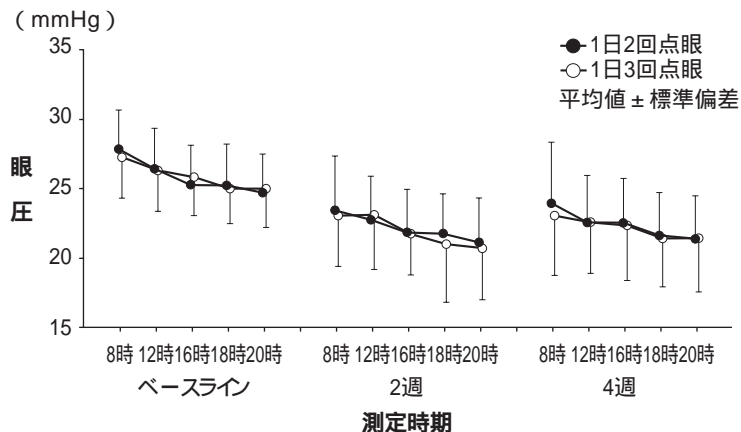
2) 1日の点眼回数の検討(海外)³⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者105例を対象に、プリンゾラミドの1%点眼液(1日2回点眼及び1日3回点眼)の眼圧下降効果を、無作為化二重盲検法にて比較検討した。各点眼液は、両眼に1回1滴、1日3回(8時、16時、22時) 4週間点眼した。ただし、1日2回点眼群では16時にプラセボ点眼液を用いた。

有効性評価対象において、1日2回点眼群で3.0~4.6mmHg、1日3回点眼群で3.2~4.5mmHgであり、両群の眼圧下降効果は同等(非劣性)であった。安全性評価対象における副作用発現率に群間差は認められなかった。

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

眼圧の推移



各眼圧測定時点ごとのベースラインからの眼圧変化値(mmHg)

薬剤群	2週					4週				
	8時	12時	16時	18時	20時	8時	12時	16時	18時	20時
1日2回点眼(BID)群 ¹	-4.6±0.4	-3.7±0.4	-3.5±0.4	-3.6±0.4	-3.7±0.4	-4.1±0.4	-4.1±0.4	-3.0±0.4	-3.8±0.4	-3.5±0.4
1日3回点眼(TID)群 ¹	-4.4±0.4	-3.2±0.4	-4.1±0.4	-4.2±0.4	-4.5±0.4	-4.5±0.4	-3.9±0.4	-3.6±0.4	-3.8±0.4	-3.7±0.4
眼圧変化値の差 ² BID群 - TID群	-0.2	-0.5	0.6	0.6	0.8	0.4	-0.2	0.6	0.0	0.2
95%信頼区間 ²	-1.2~0.9	-1.6~0.5	-0.5~1.7	-0.4~1.8	-0.4~1.8	-0.7~1.45	-1.2~0.9	-0.5~1.6	-1.1~1.0	-0.9~1.3

数値 1: 最小二乗平均値 ± 標準誤差
2: 最小二乗推定値

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「(3)探索的試験 1)用量反応探索試験」の項参照

2) 比較試験(海外)

第 相比較試験(単独投与)¹⁾

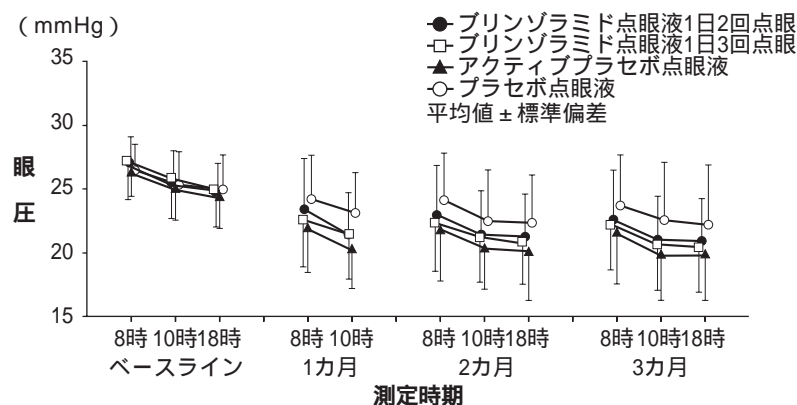
a) アクティブプラセボ点眼液及びプラセボ点眼液との比較

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

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

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

眼圧の推移



各眼圧測定時点でのベースラインからの眼圧変化値(mmHg)

薬剤群	1カ月		2カ月			3カ月		
	8時	10時	8時	10時	18時	8時	10時	18時
プリンゾラミド点眼液1日2回	-3.4	-3.9	-3.9	-3.9	-3.4	-4.1	-4.1	-3.6
プリンゾラミド点眼液1日3回	-4.5	-4.3	-4.8	-4.6	-4.1	-4.6	-4.8	-4.2
アクティブプラセボ点眼液	-4.3	-4.6	-4.5	-4.7	-4.3	-4.4	-4.9	-4.3

(数値は最小二乗平均値)

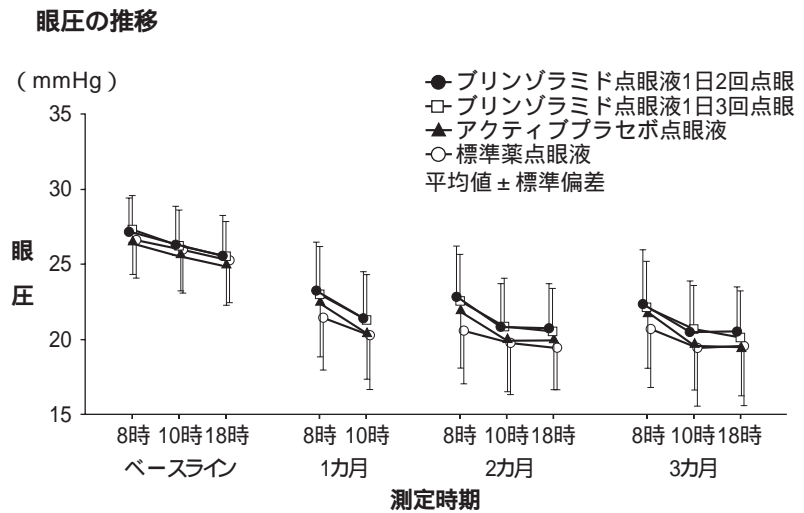
b) アクティブプラセボ点眼液及び標準薬点眼液との比較²⁾

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

有効性評価対象における各薬剤群のベースラインからの眼圧下降(各測定時点における最小二乗平均値)は、それぞれ、本剤の1日2回点眼群：3.8～5.7mmHg、1日3回点眼群：4.2～5.6mmHg、アクティブプラセボ点眼群：4.3～5.9mmHg、標準薬点眼群：5.2～6.3mmHgであった。

本剤の1日2回点眼群の眼圧下降効果は、1日3回点眼群と同等(非劣性)であった。また、両者の眼圧下降効果はアクティブプラセボ点眼群に対しても同等(非劣性)であった。標準薬点眼群とこれらの3投与群との間では、いずれの比較においても一部の測定時点で標準薬点眼群の効果が優っていた($p < 0.05$ 、2標本t検定)。安全性評価対象における副作用に重篤なものはなかった。

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



各眼圧測定時点でのベースラインからの眼圧変化値(mmHg)

薬剤群	1か月		2か月			3か月		
	8時	10時	8時	10時	18時	8時	10時	18時
ブリンゾラミド点眼液1日2回	-3.8	-4.8	-4.3	-5.4	-4.7	-4.7	-5.7	-4.8
ブリンゾラミド点眼液1日3回	-4.2	-4.8	-4.7	-5.3	-4.9	-5.0	-5.6	-5.1
アクティブプラセボ点眼液	-4.3	-5.3	-4.7	-5.7	-5.0	-4.8	-5.9	-5.3

(数値は最小二乗平均値)

第 相比較試験(標準薬点眼液との併用療法)

a) プラセボ点眼液との比較¹⁴⁾

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

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

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

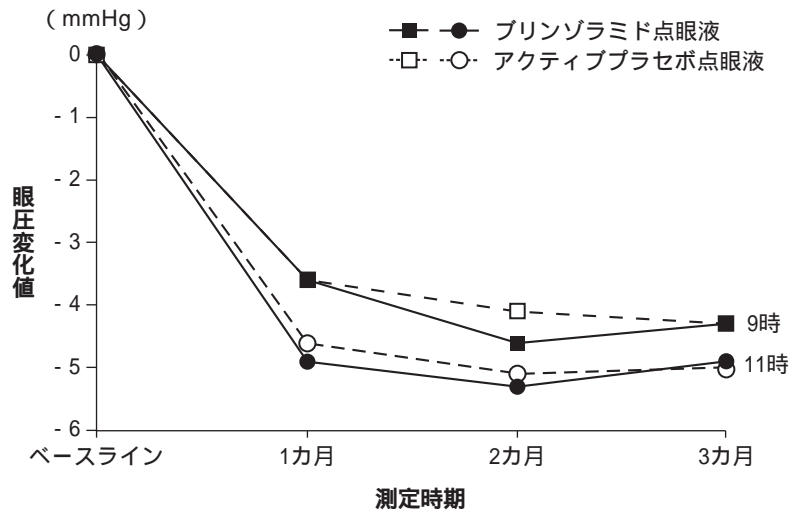
b) アクティブプラセボ点眼液との比較³⁾

標準薬点眼液で治療中の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者241例を対象に、本剤の1日2回点眼による併用効果をアクティブプラセボ点眼液の1日2回点眼と無作為化二重盲検法にて比較、検討した。各点眼液は、両眼に1回1滴、1日2回(9時、21時)3カ月間点眼した。

有効性評価対象において、本剤併用群のベースラインからの眼圧下降(各測定時点における最小二乗平均値)は3.6~5.3mmHg、アクティブプラセボ併用群では3.6~5.1mmHgであり、両者の眼圧下降効果は同等(非劣性)であった。安全性評価対象における副作用に重篤なものはなかった。

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

眼圧変化値の推移



各眼圧測定時点でのベースラインからの眼圧変化値 (mmHg)

薬剤群	1か月		2か月		3か月	
	9時	11時	9時	11時	9時	11時
プリンゾラミド点眼液	- 3.6	- 4.9	- 4.6	- 5.3	- 4.3	- 4.9
アクティブプラセボ点眼液	- 3.6	- 4.6	- 4.1	- 5.1	- 4.3	- 5.0

(数値は最小二乗平均値)

3)安全性試験

長期投与試験

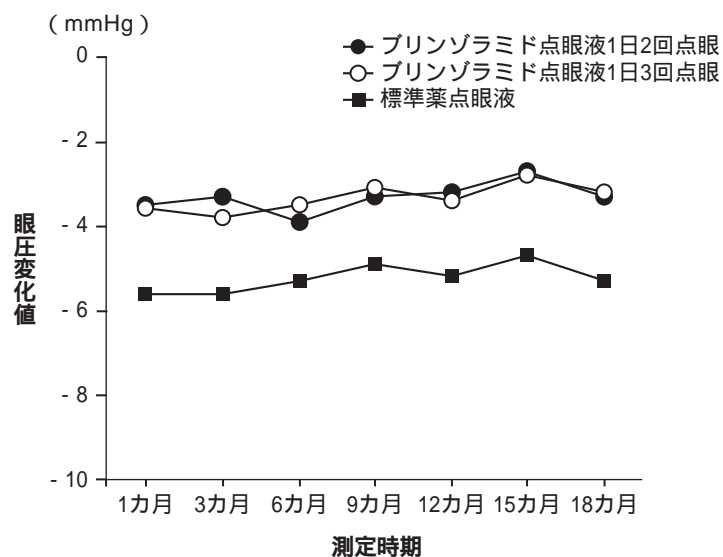
a) 単独投与による長期投与試験⁶⁾

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

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

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

眼圧変化値の推移



眼圧測定時点でのベースラインからの眼圧変化値(mmHg)

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

(数値は最小二乗平均値)

b) 標準薬点眼液との併用療法による長期投与試験¹⁵⁾

標準薬点眼液との併用療法による第 相比較試験(p.14参照)に組み入れられた原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者のうち75例を対象に、オープン試験法にて投与期間をさらに6カ月間延長させて合計9カ月間長期投与した。本剤及び標準薬点眼液は両眼に1回1滴、1日2回(9時、21時)点眼した。75例全例を有効性及び安全性の評価対象とした。その結果、長期投与試験に移行後も効果の減弱は認められなかった。安全性に関して、副作用はいずれも軽度又は中等度であり、重篤なものはなかった。

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

(平均値±標準偏差)

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

4) 患者病態別試験

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

呼吸機能に対する影響

a) 高齢者における呼吸機能に及ぼす影響¹⁶⁾

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

呼吸機能パラメータのベースラインからの変化量

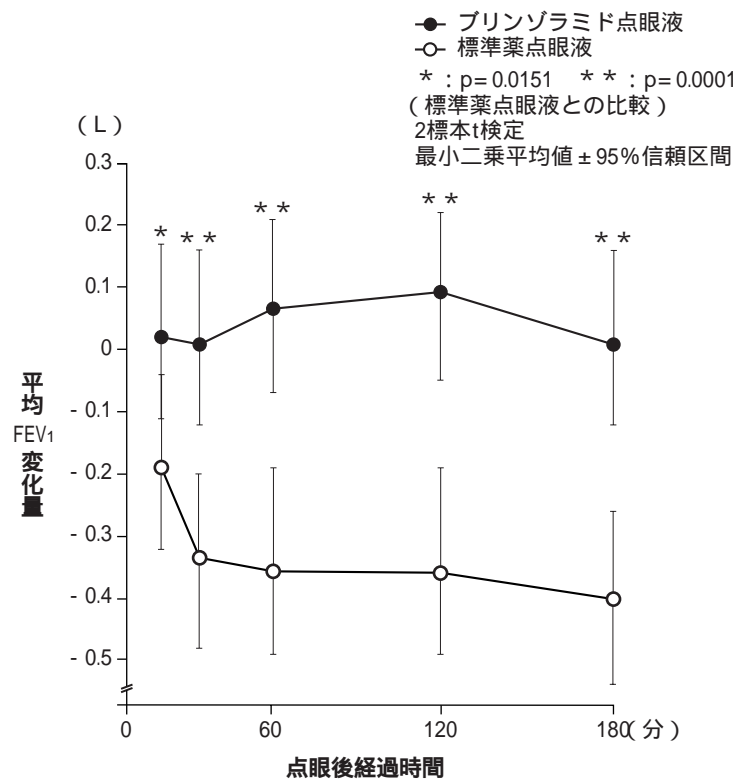
	ブリンゾラミド点眼群	標準薬点眼群	検 定
FEV ₁	0.1766	0.04308	p = 0.0516
FEV ₁ /FVC	0.02645	0.005034	p = 0.2612
PEF	20.6553	16.2179	p = 0.7632

(数値は、1カ月目及び3カ月目におけるベースラインからの変化量の平均)
FEV₁ : 1秒間の努力性呼吸肺活量 FEV₁/FVC : 1秒率 PEF : ピークフロー
: 2標本t検定

注意：本剤は1%点眼液で、承認されている用法・用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。
なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。」である。
注意：一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

b) 喘息又は慢性閉塞性肺疾患患者における呼吸機能に及ぼす影響¹⁷⁾

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



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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験・市販後調査

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

炭酸脱水酵素阻害薬(アセタゾラミド、ドルゾラミド等)

作用部位：眼毛様体

作用機序^{18)~21)}：

房水は毛様体突起部において、主に炭酸脱水酵素(CA)を介して産生されている。CAは毛様体突起部の無色素細胞に存在し、炭酸ガス(CO₂)と水(H₂O)から重炭酸イオン(HCO₃⁻)の生成に関与している。

CA阻害薬の1つであるプリンゾラミドは、特異的に型炭酸脱水酵素の働きを阻害して、HCO₃⁻の生成を抑制することにより、Na⁺の能動輸送機構を抑制し、その結果房水の産生を抑制し、眼圧下降作用を示すと考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 炭酸脱水酵素(CA)阻害作用(*in vitro*)^{22)~23)}

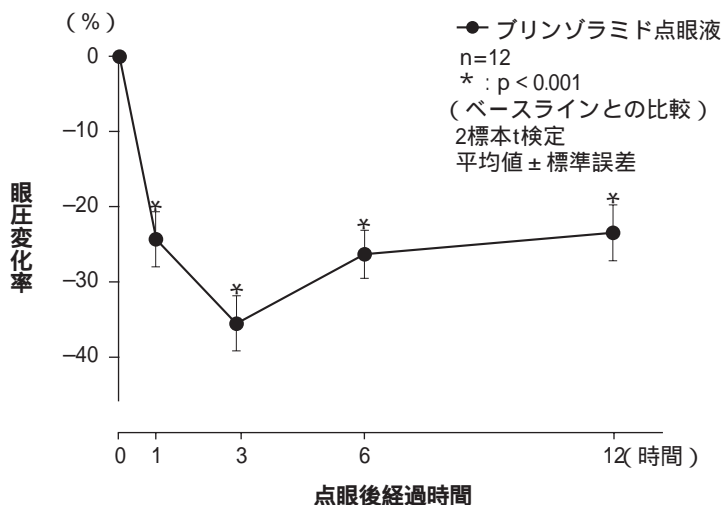
プリンゾラミドは、ヒトの精製型炭酸脱水酵素(CA-)に対して高い結合能を示し、そのKi値は0.145 nmol/Lであり、型炭酸脱水酵素に対する結合能と比較し、約95倍の選択性を示した。

また、CA-に対するプリンゾラミドの阻害活性(IC₅₀値)は3.19nmol/Lであり、ドルゾラミドとほぼ同程度、アセタゾラミドの約3倍の酵素阻害活性を示した。

2) 眼圧下降効果(サル慢性高眼圧モデル)⁴⁾

高眼圧カニクイザルの右眼にプリンゾラミド1%点眼液を1回30 μL点眼し、眼圧を1、3、6及び12時間後に測定した。左眼は無処置とした。点眼後1時間から有意な眼圧下降効果を示し、3時間後にピークに達した。ベースラインからの眼圧下降は、それぞれ24.7%、35.8%、26.5%及び23.5%であり、いずれの測定時点でも有意な眼圧下降効果を認め(2標本t検定)。

カニクイザルの高眼圧モデルにおけるプリンゾラミドの眼圧下降効果

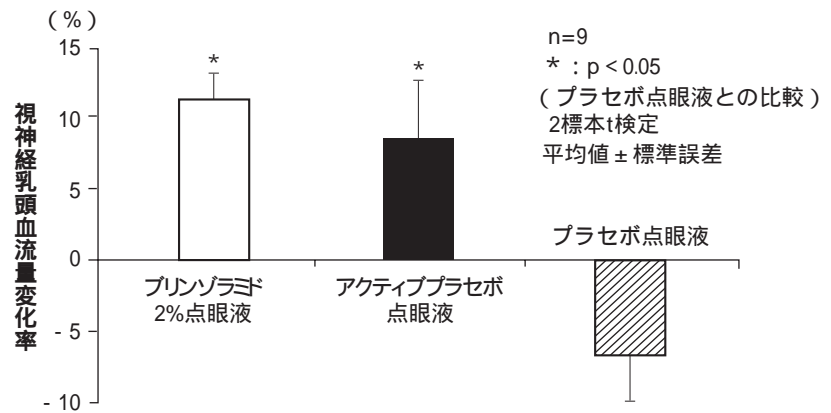


3) 視神経乳頭血流増加作用(ウサギ)²⁵⁾

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

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

視神経乳頭血流量の変化

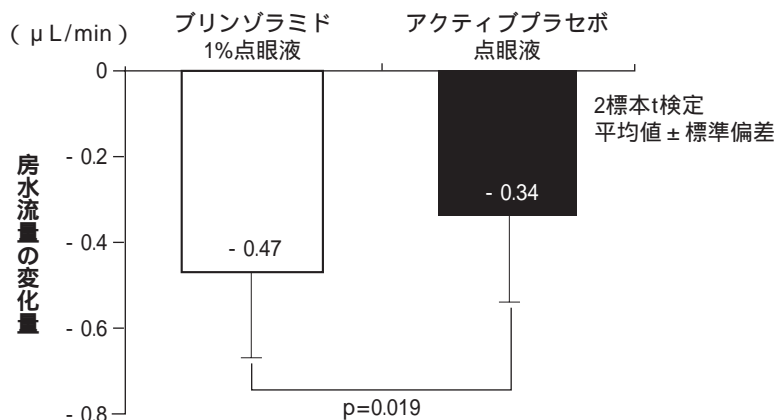


4) 房水動態に及ぼす作用(外国人データ)²⁶⁾

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

プリンゾラミド1%点眼液投与眼及びアクティブプラセボ点眼液投与眼における房水流量は、対照眼に比べ有意に低下した(p < 0.001、2標本t検定)。また、プリンゾラミド1%点眼液投与眼の房水流量の低下は、アクティブプラセボ点眼液投与眼よりも有意に高いことが示された(2標本t検定)。

房水流量の変化



.薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

参考

ウサギにおける全血中濃度推移²⁷⁾

白色ウサギにプリンゾラミド1%点眼液を1滴単回点眼した時、全血中濃度は3～24時間後に2.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達した。

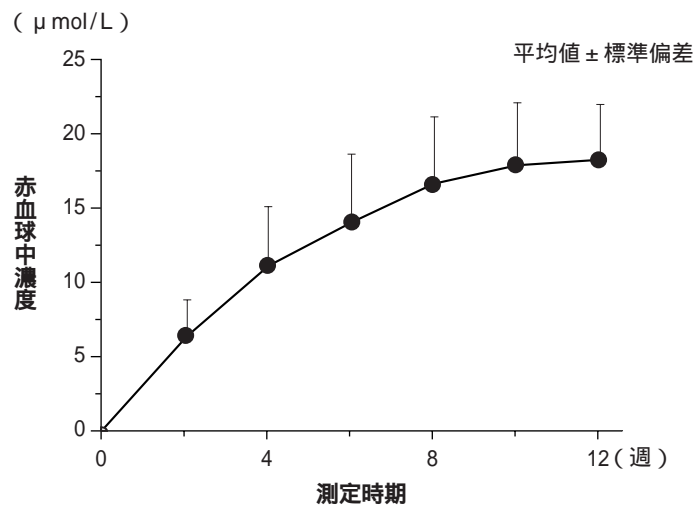
(3) 通常用量での血中濃度

1) 健常人における血中濃度²⁸⁾

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

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

赤血球中プリンゾラミド濃度

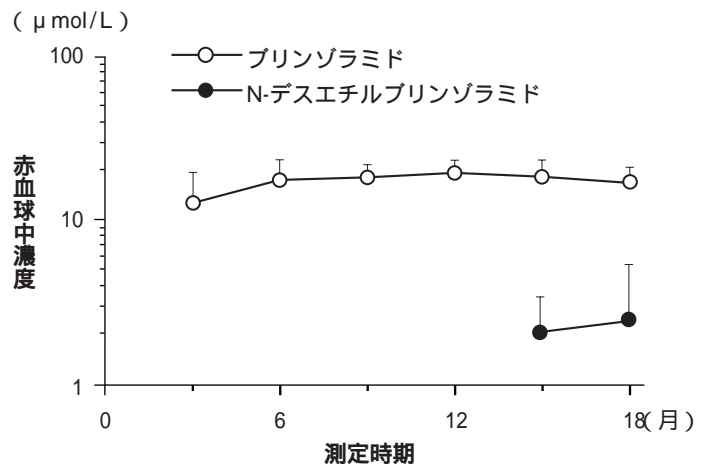


2) 緑内障患者における血中濃度(外国人データ)⁹⁾

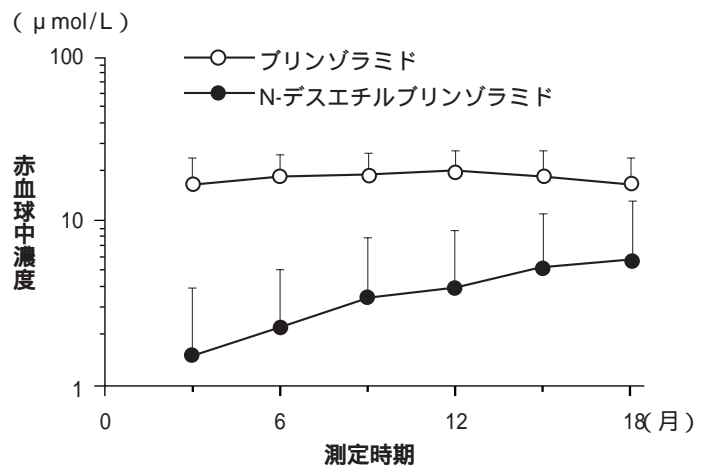
原発開放隅角緑内障患者53例を対象に、プリンゾラミド1%点眼液を両眼に1回1滴、1日2回又は1日3回、18カ月間点眼した。

赤血球中プリンゾラミド濃度は、いずれの用法でも投与6カ月目までにほぼ赤血球中CA⁻の飽和レベルに達し、それ以降定常状態を維持した。投与終了時のプリンゾラミド濃度はいずれの用法でも平均17.1 μmol/Lであり、主代謝物のN-デスエチルプリンゾラミド濃度は2.52 μmol/L(1日2回)及び5.85 μmol/L(1日3回)であった。

1日2回点眼



1日3回点眼



参考

経口投与による血中濃度

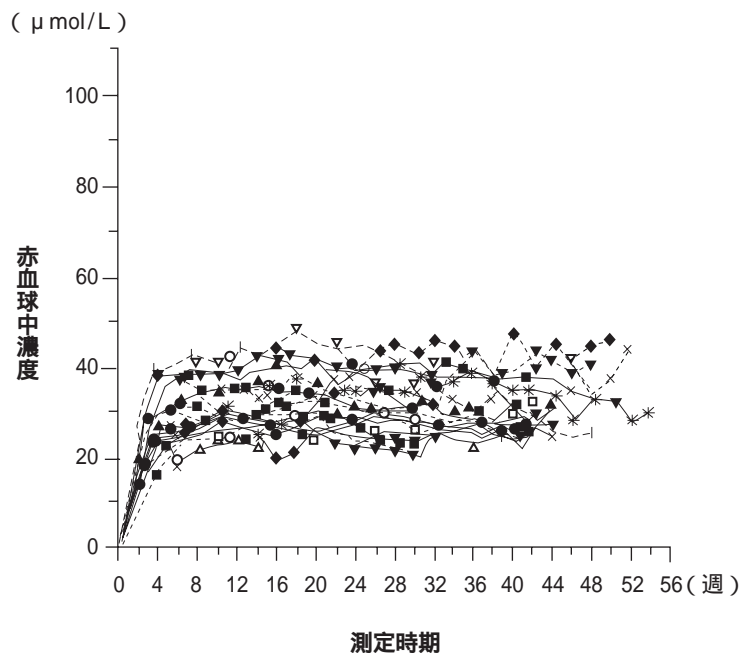
1) 健常人における血中濃度²⁸⁾

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

2) 中程度腎障害患者における血中濃度(外国人データ)³⁰⁾

中程度腎障害患者(クレアチニンクリアランス値: $30 \sim 60\text{mL/min/1.73m}^2$)28例にプリンゾラミド1mgカプセルを1日2回、60週間もしくは定常状態に達するまでの期間のうち、どちらか早い時点まで経口投与した時、定常状態における赤血球中のプリンゾラミド及び主代謝物であるN-デスエチルプリンゾラミドの濃度はそれぞれ29.6及び42.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。

腎機能障害患者の個人別のプリンゾラミド赤血球中濃度



(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

参考²⁷⁾

ウサギにおけるプリンゾラミド1%点眼液の単回点眼及び静脈内投与の血中薬物動態は以下のとおりであった。

単回点眼及び静注後のプリンゾラミドの血漿中動態パラメータ(白色ウサギ)

投与経路	投与量	C _{max} (μ /mL)	T _{max} (時間)	半減期 (時間)	AUC ₀₋ (μ × 時間/mL)	CL (mL/分/kg)	V _{ss} (L/kg)
点眼	0.3mg/眼	BLQ	ND	ND	BLQ	ND	ND
静注	5(mg/kg)	4.05 ± 0.88	0.083	1.1 ± 0.1	2.84 ± 0.76	30.9 ± 9.1	1.50 ± 0.12
静注	30(mg/kg)	29.6 ± 6.2	0.083	0.98 ± 0.02	38.6 ± 2.8	13.0 ± 1.0	0.93 ± 0.14

n=3 CL : 全身クリアランス V_{ss} : 定常状態における分布容積
BLQ : 定量限界未満 ND : 検出せず

単回点眼及び静注後のプリンゾラミドの全血中動態パラメータ(白色ウサギ)

投与経路	投与量	C _{max} (μ /mL)	T _{max} (時間)	半減期 (時間)	AUC ₀₋ (μ × 時間/mL)
点眼	0.3mg/眼	2.05 ± 0.23	3 ~ 24	132 ± 42	385 ± 41
静注	5(mg/kg)	15.4 ± 2.7	0.083	99 ± 13	797 ± 118
静注	30(mg/kg)	40.5 ± 2.6	0.083	106 ± 23	862 ± 180

n=3

(3) 消失速度定数

該当資料なし

参考²⁸⁾

日本人健常人19例にプリンゾラミド1mgカプセルを1日2回、8週間経口投与した時、赤血球中プリンゾラミド濃度の半減期は158 ± 44日であった。

(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) 血漿蛋白結合率

プリンゾラミドの*in vitro*におけるヒト血漿蛋白との結合率は、58.5 ~ 62.7%であった³¹⁾。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

参考³²⁾

ラットに¹⁴Cプリンゾラミドを単回経口投与した時、脳への分布は極めて低かった。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

参考³³⁾

妊娠しているラットに¹⁴Cプリンゾラミド1mg/kgを妊娠約12日目及び18日目に単回経口投与した時、胎児への移行はわずかであった。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

参考³⁴⁾

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

参考

眼組織への移行(ウサギ)^{35)~36)}

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

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

¹⁴Cプリンゾラミドの眼組織内及び血液中の動態パラメータ(白色ウサギ)

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

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

n=4 BLQ : 定量限界未満
 ND : データが少なかつたため、算出できなかった

¹⁴Cプリンゾラミドの眼組織内及び血液中の動態パラメータ(有色ウサギ)

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

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

n=4 ND : 試験期間が短いため、検出しなかった

5. 代謝

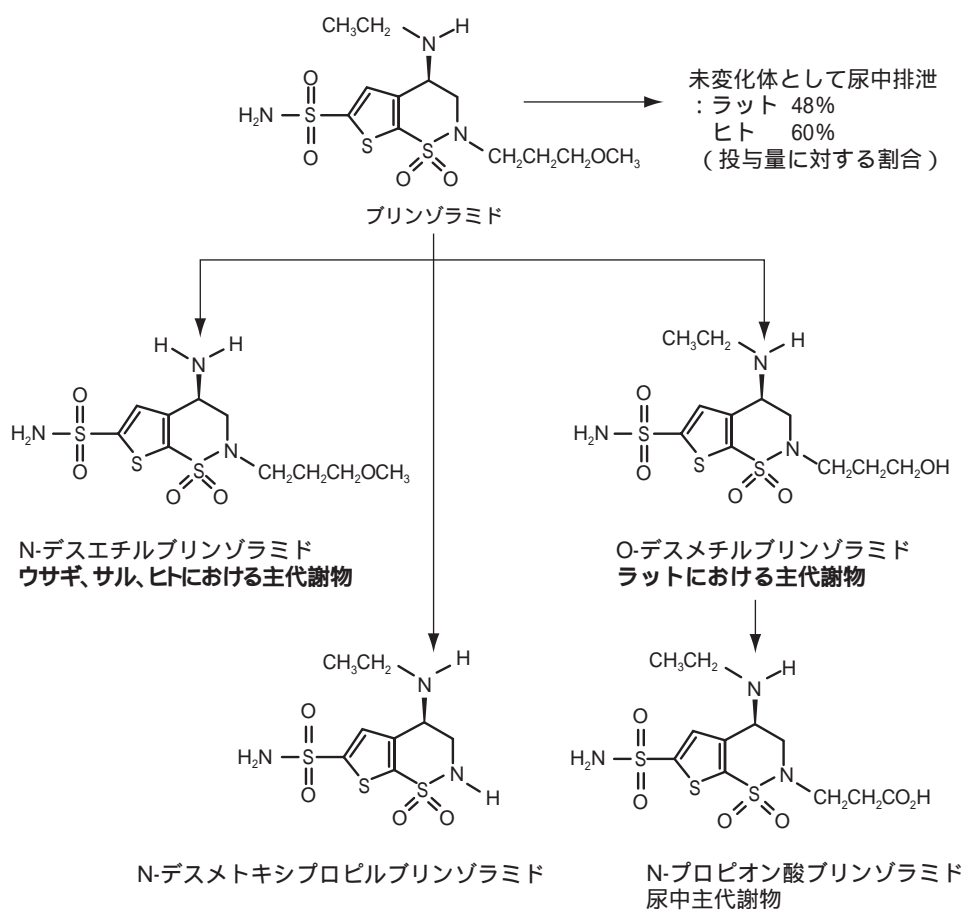
(1) 代謝部位及び代謝経路

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

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

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

ウサギ、サル、ラット及びヒトにおけるプリンゾラミドの代謝経路



(2) 代謝に関する酵素 (CYP450等)の分子種³⁷⁾

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

(3) 初回通過効果の有無及び割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率²³⁾

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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ²⁸⁾

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

参考

日本人健常人における経口投与時のN-デスエチルプリンゾラミドの赤血球中濃度

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

n=19 AUC_{0-56日}

6. 排泄

(1) 排泄部位

点眼による該当資料なし

参考³⁸⁾

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

(2) 排泄率

点眼による該当資料なし

参考

外国人健常人24例を対象に、プリンゾラミド1mgカプセルを1日2回、32週間反復経口投与した時、プリンゾラミド及び尿中主代謝物であるN-プロピオン酸代謝物の最終投与後12時間までの累積尿中排泄率は、投与量の60.6%及び11.2%であった。プリンゾラミド及び代謝物の総回収率は投与量の約80%であった。³⁸⁾

中程度腎障害患者(クレアチンクリアランス値: 30 ~ 60mL/min/1.73m²)28例にプリンゾラミド1mgカプセルを1日2回、60週間、もしくは定常状態に達するまでの期間のうち、どちらか早い時点まで経口投与した時、プリンゾラミド及びN-プロピオン酸代謝物の最終投与後12時間までの累積排泄率は、投与量の31.4%及び8.38%であった。³⁰⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

. 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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

禁忌(次の患者には投与しないこと)

(1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

解説

薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。

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

エイゾプト懸濁性点眼液1%の成分

有効成分	プリンゾラミド
添加物	カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、D-マンニトール エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤2成分、等張化剤

(2) 重篤な腎障害のある患者[使用経験がない。本剤及びその代謝物は、主に腎より排泄されるため、排泄遅延により副作用があらわれるおそれがある。]

解説

本剤及びその代謝物は、主に腎より排泄されるため、排泄遅延により副作用があらわれるおそれがあるので設定した。重篤な腎障害患者(クレアチンクリアランス < 30mL/min)に対する本剤の臨床試験は実施していない。

3. 効能・効果に関する 使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関する 使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 肝障害のある患者[使用経験がない。]

解説

炭酸脱水酵素阻害剤の全身投与薬(代表的な有効成分:アセタゾラミド等)では、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、Stevens-Johnson症候群、Lyell症候群、急性腎不全、腎・尿路結石といった重大な副作用が報告されている。

本剤は、これらの全身投与薬に比し、全身への曝露量が極めて低く、また主要排泄経路が腎臓であることから肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、使用経験がない。肝機能障害を合併する患者には患者の状態を考慮の上、慎重に投与する必要がある。海外の臨床試験において、肝機能障害を合併する患者に投与された例はない。国内の第相用量反応試験で、4例の肝機能障害患者に本剤が投与されたが、これらの患者に特有な副作用あるいは臨床検査値の異常変動は認められなかった。

6. 重要な基本的注意と
その理由及び処置方法

(2) 角膜障害(角膜内皮細胞の減少等)のある患者[安全性は確立していない。]

解説

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

(1) 本剤は点眼後、全身的に吸収されるため、スルホンアミド系薬剤の全身投与時と同様の副作用があらわれるおそれがあるので注意すること。
重篤な副作用や過敏症の兆候があらわれた場合には、投与を中止すること。

解説

本剤はスルホンアミド系薬剤であり、局所投与であっても全身的に吸収される。本剤の臨床試験において、本剤との関連性が否定できない重篤な副作用は報告されていない。しかしながら、スルホンアミド系薬剤の副作用には、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、Stevens-Johnson症候群、Lyell症候群、急性腎不全、腎・尿路結石といった全身性の重大な副作用が報告されており、安全性の面から設定した。
重篤な副作用や過敏症の兆候があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 急性閉塞隅角緑内障患者に対して本剤を用いる場合には、薬物治療以外に手術療法などを考慮すること。

解説

急性閉塞隅角緑内障は、瞳孔ブロックにより後房に房水がうっ滞し、その程度が強いと虹彩の根部によって隅角線維柱帯が広範囲にわたり閉塞され、房水の急激な排出障害が起こることで発症する。突然に発症し、急激な眼圧上昇をきたすため、治療の時期が遅れると、眼圧の急激かつ高度な上昇により、速やかに視神経萎縮に至る危険性が高い疾患といわれている³⁹⁾。早急に眼圧を低下させるためには、薬物治療の他に手術療法などを考慮すること。

(3) 本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。

解説

本剤の点眼後、一過性の霧視が発現することがあるので、本剤を点眼した後は症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転を行う場合には注意するよう指導すること。
なお、本剤の海外の臨床試験において、霧視が副作用として報告されている。(8. 副作用の項p.31を参照)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

【併用注意【併用に注意すること】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
炭酸脱水酵素阻害剤 (全身投与): アセタゾラミド等	炭酸脱水酵素阻害剤の全身的な作用に対して相加的な作用を示す可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止すること。	作用が相加的にあらわれる可能性がある。
アスピリン(大量投与)	本剤を大量のアスピリンと併用すると、双方又は一方の薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止すること。	アスピリンは炭酸脱水酵素阻害剤の血漿蛋白結合と腎からの排泄を抑制し、炭酸脱水酵素阻害剤は血液のpHを低下させ、サリチル酸の血漿から組織への移行を高める可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内の第 相用量反応試験において、副作用は8.7%(6/69)に認められた。副作用は、角膜炎(1.4%)、眼充血(1.4%)、眼痛(1.4%)、嘔気(1.4%)、疲労(1.4%)、赤血球数の減少(1.4%)であった。

また、海外の臨床試験において副作用は20.4%(354/1733)に認められ、主な副作用は、眼局所における霧視(5.1%)、不快感(2.8%)、異物感(1.7%)、充血(1.3%)、眼痛(1.0%)であり、眼局所以外では、味覚倒錯(7.9%)、頭痛(1.2%)であった。

1) 重大な副作用

該当しない

2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

種類/頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
眼		霧視、眼瞼炎、乾燥感、異物感、充血、眼脂、不快感、眼痛、癢痒感、結膜炎、疲れ目、眼瞼辺縁痂皮、角膜炎、角膜症、べとつき感、流涙	角結膜炎、複視
消化器		下痢、口内乾燥、消化不良、嘔気	
皮膚		脱毛、皮膚炎	蕁麻疹
その他	味覚倒錯	頭痛、鼻炎、胸部痛、めまい、呼吸困難、咽頭炎	緊張亢進、腎疼痛

解説

国内外の臨床試験ならびに米国の添付文書を参考に記載した。

(2) 項目別副作用
発現頻度一覧

副作用	国内 (第 相用量反応試験)	海外
安全性評価症例数	69例	1733例
副作用発現症例数(発現率)	6例(8.7%)	354例(20.4%)
副作用発現件数	6件	585件

眼局所の副作用一覧

副作用名	発現件数(%)	
	国内 3件	海外 338件
眼充血	1(1.4%)	23(1.3%)
眼痛	1(1.4%)	18(1.0%)
角膜炎、角膜びらん、角膜症	1(1.4%)	16(0.9%)
霧視		88(5.1%)
眼内不快感、眼刺激		49(2.8%)
眼の異物感		29(1.7%)
眼脂、やに眼		20(1.2%)
眼癢痒		16(0.9%)
眼乾燥		16(0.9%)
眼瞼炎、マイボーム腺炎		10(0.6%)
眼沈着物		9(0.5%)
眼瞼辺縁痂皮		9(0.5%)
流涙		6(0.3%)
結膜炎		6(0.3%)
疲れ目		5(0.3%)
視覚異常		4(0.2%)
視力低下、視力変動		3(0.2%)
眼の障害、眼瞼障害		3(0.2%)
羞明		2(0.1%)
グレア		1(0.1%)
複視		1(0.1%)
角膜着色		1(0.1%)
角結膜炎		1(0.1%)
結膜濾胞		1(0.1%)
眉毛痛		1(0.1%)

眼局所以外の副作用一覧

副作用名	発現件数(%)	
	国内 3件	海外 247件
全身系	1(1.4%)	20(1.2%)
疲労 頭痛 無力症 胸部痛 疼痛 評価不能の反応		3(0.2%) 2(0.1%) 1(0.1%) 1(0.1%)
心血管系		1(0.1%)
低血圧		
消化器系	1(1.4%)	8(0.5%)
嘔気 口内乾燥 消化不良 下痢 胃腸障害		9(0.5%) 6(0.3%) 3(0.2%) 1(0.1%)
神経系		3(0.2%)
異常感覚 めまい うつ病 緊張亢進 激越 健忘 神経過敏 不眠 離人症 異夢		3(0.2%) 3(0.2%) 1(0.1%) 1(0.1%) 1(0.1%) 1(0.1%) 1(0.1%) 1(0.1%) 1(0.1%)
呼吸器系		10(0.6%)
鼻炎 咽頭炎 呼吸困難 気管支炎 咳嗽増加 鼻出血 喀血 鼻乾燥		4(0.2%) 3(0.2%) 2(0.1%) 2(0.1%) 2(0.1%) 1(0.1%) 1(0.1%)
骨格筋系		1(0.1%)
筋痛		
皮膚及び 付属器		3(0.2%)
皮膚炎 癢痒 脱毛 紅斑、蕁麻疹		2(0.1%) 2(0.1%) 2(0.1%)
感覚器		137(7.9%)
味覚倒錯(苦味) 耳鳴		1(0.1%)
泌尿器系		1(0.1%)
腎疼痛 インポテンス 頻尿		1(0.1%) 1(0.1%)
臨床検査値 異常	1(1.4%)	
赤血球数の減少		

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

解説

承認時までに実施した臨床試験において高齢者(65歳以上)と非高齢者(65歳未満)では、有効性及び副作用の発現率あるいはその種類に差は認められていないが、高齢者の場合、一般的に代謝・排泄などの生理機能が低下していることが考えられ、安全性の面から本項を設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 動物実験で胎盤を通過することが報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

解説

承認時までに実施した臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を対象とした試験は実施していない。また試験の対象から除外したため、使用経験がない。動物実験において、本剤は経口投与後、胎盤を通過することが確認されているため、安全性の面から設定した。

妊娠しているラットに¹⁴Cプリンゾラミド1mg/kgを妊娠約12日目及び18日目に単回経口投与したところ、胎仔への移行はわずかだった。

(2) 動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので、授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

解説

承認時までに実施した臨床試験では、授乳中の婦人を対象とした実験は実施していない。また試験の対象から除外したため、使用経験がない。動物実験において、本剤は経口投与後、低濃度ながら乳汁中に移行することが確認されているため、安全性の面から設定した。出産後約12日のラットに¹⁴Cプリンゾラミド1.16mg/kgを単回経口投与した時、乳汁中の放射能の濃度は母体の全血中濃度の1/600以下だった。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

解説

承認時までに実施した臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児を投与対象から除外したため、使用経験がない。安全性が十分に検討されていないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意及び薬剤
交付時の注意(患者等に
留意すべき必須事項等)

適用上の注意

(1) 投与経路

点眼用にのみ使用すること。

(2) 投与时

患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

1) 使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。

2) 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。

3) 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開瞼して結膜 内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙 部を圧迫させた後、開瞼すること。

4) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも10分以上間隔をあけてから点眼すること。

5) 本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、点眼時はコンタクトレンズをはずし、15分以上経過後装用すること。

解説

(1) 点眼剤の使用時における一般的な注意事項を記載した。本剤は点眼剤であるので、その他の投与経路では用いないこと。

(2) 1) 懸濁性点眼液の使用時における一般的な注意事項を記載した。本剤は懸濁性点眼液であり、保存中に容器内に有効成分が沈殿する可能性があるため、使用時にはキャップを閉じたままよく振ってから使用すること。

2) 点眼時に容器の先端が眼や周囲の組織に触れると、眼脂や雑菌等により本剤が汚染され、細菌汚染された点眼剤の使用が原因で眼に重篤な障害をもたらしたり、さらには視力障害を引き起こすおそれがある。

3) 涙 部の圧迫を行うことにより、本剤の鼻涙管への流出による鼻粘膜からの吸収を防ぎ、全身性の副作用発現の可能性を軽減するとともに、眼内移行を増加させ本剤の有効性を高めることができると考えられる。

4) 一般的に、点眼するとその薬剤は結膜 内に溜まるが、複数の点眼剤を短い間隔で点眼すると、初めに点眼された薬剤が後に点眼された薬剤により、結膜 から洗い流され、薬剤の有効性が低下すると考えられる。本剤の他に点眼剤を併用する場合には、10分以上間隔をあけること。

5) ベンザルコニウム塩化物を含有する点眼剤に共通の注意事項を記載した。

本剤の添加物であるベンザルコニウム塩化物による過敏症が一般的に知られている。ソフトコンタクトレンズを装用したまま点眼すると、点眼剤に含まれているベンザルコニウム塩化物がソフトコンタクトレンズ内に吸着されるという報告⁴⁰⁾があるため、ソフトコンタクトレンズを装用したまま本剤を点眼することは避けること。点眼に際しては、コンタクトレンズをはずしてから点眼し、コンタクトレンズを再度装用する場合には、点眼後15分以上間隔をあけること。

15. その他の注意

該当なし

16. その他

該当資料なし

. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

試験項目	動物種(数)	投与経路	投与量(mg/kg)	観察事項	
一般症状・中枢神経系及び体性神経系に対する作用	神経薬理学的特徴	ラット(10)	静注	1、10、30	徴候又は症状はいずれの用量においても観察されなかった。
	神経毒性	マウス(10)	経口	1、10、30	回転棒成績によって評価された神経学的欠陥はいずれの用量においても認められなかった。
	バルビツール睡眠時間	マウス(10)	経口	1、10、30	バルビツール誘発性睡眠時間に対して生物学的に有意な作用はいずれの用量においても認められなかった。
	鎮痛作用	マウス(10)	経口	1、30	フェニルキノン誘発性ライジングに対する有意な作用はどちらの用量においても認められなかった。
	痙攣促進作用	マウス(10)	経口	1、30	投与量30mg/kgにて抗痙攣作用を認めた。
	自発運動に対する作用	マウス(10)	経口	1、30	自発運動に対する有意な作用はいずれの用量においても認められなかった。
	解熱作用	ラット(10)	経口	1、30	1mg/kg投与によってはイースト菌誘発性発熱に対して有意な作用を認めることはできなかった。プリンゾラミド30mg/kg投与によって体温は0.87 低下した。
自律神経及び平滑筋に及ぼす影響	摘出回腸の収縮	モルモット(4)	<i>in vitro</i>	10mg/mL	アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによって誘発された収縮に対する作用は認められなかった。
呼吸器及び心血管系に及ぼす影響	心血管系試験	イヌ(4)	静注	1、10	血圧や、心拍数、左心室圧、+dP/dt、心拍出量、収縮力、ECGに対する作用は1mg/kg投与によっては認められなかった。10mg/kg投与で、心拍出量、+dP/dt及び収縮力のみにおいて生物学的に有意な(>20% 増加)が認められた。
	心血管系に対する薬力学的作用	イヌ(4)	静注	10	エピネフリンやノルエピネフリン、アセチルコリン、イソプロテレノールに対する心血管系反応の変化は認められなかった。ヒスタミンに対する、より小さな血圧反応(=3mmHg)は生物学的に有意ではなかった。
	肺力学	モルモット(4)	静注	1、30	肺力学に対する有意な作用はいずれの用量においても認められなかった。
消化器系に及ぼす影響	消化管輸送能試験	マウス(10)	経口	1、10、30	1又は10mg/kg投与後、炭末輸送能に対する有意な作用は認められなかった。30mg/kg投与後、炭末輸送能の44%減少が認められた。
水及び電解質代謝に及ぼす影響	尿中電解質及び体積利尿	ラット(10)	静注	0.3、1、3	0.3mg/kg投与後、尿量やpH、電解質に対する作用は観察されなかった。1mg/kg投与後、pH及びK ⁺ 濃度において増加が観察された。3mg/kg投与後、尿量、pH、Na ⁺ 及びK ⁺ において増加が、Cl ⁻ においては減少が観察された。
他の重要な効果	血液ガス	ラット(10)	静注	0.3、1、3	0.3又は1mg/kg投与後、血液pH、pO ₂ 、pCO ₂ に対する作用は観察されなかった。3mg/kg投与後、pO ₂ 及びpCO ₂ の増加が観察されたが、生物学的に有意とは考えられなかった。血液pHは変わらなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

単回経口投与におけるマウスのLD₅₀は約1406mg/kg、ラットでは1000～2000mg/kgであった。主な徴候として、呼吸困難、活動低下、振戦等が認められた。^{41)～42)}

参考

ウサギ1日眼局所過剰点眼⁴³⁾

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

(2) 反復投与毒性試験

1) 経口投与試験^{44)～47)}

ラット及びマウスを用いた反復経口投与試験は、2週間から6カ月の投与期間で行った。これらの試験では、非常に高用量(例えば60mg/kg/日)で無気力や脱水症状が認められた。マウスの3カ月試験における無毒性量は5mg/kg/日未満、ラットの6カ月試験における無毒性量は、雌で1mg/kg/日、雄で8mg/kg/日であった。主な毒性所見は、尿中の結晶薬物に起因すると考えられる腎炎、ネフロパシー及び尿路上皮の変化であった。

2) 点眼投与試験^{48)～51)}

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

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁵²⁾

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

2) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験^{53)～54)}

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

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

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

(4) その他の特殊毒性

3) 胚・胎児発生への影響に関する試験⁵⁵⁾

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

1) 抗原性⁵⁶⁾

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

2) 変異原性⁵⁷⁾

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

3) がん原性⁵⁸⁾

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

4) 不純物及び代謝物の毒性⁵⁹⁾

類縁物質及び代謝物による変異原性はないものと考えられた。

. 取扱い上の注意点等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：外箱及びラベルに表示(3年)		
2. 貯法・保存条件	室温保存		
3. 薬剤取扱い上の注意点	指定医薬品 処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意 医師等の処方せんにより使用すること		
4. 承認条件	該当しない		
5. 包装	5mL × 10本		
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：ドルゾラミド塩酸塩、アセタゾラミド、ベタキソロール塩酸塩、チモロールマレイン酸塩、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、ジピペフルリン塩酸塩、カルテオロール塩酸塩、ニブラジロール等		
7. 国際誕生年月日	1998年4月1日		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号		製造販売承認年月日	承認番号
	エイゾプト [®] 懸濁性点眼液1%	2007年 3月30日	21900AMX00906000
	(旧販売名)エイゾプト [®] 1%点眼液	2002年10月 8日	21400AMY00236000
9. 薬価基準収載年月日	エイゾプト [®] 懸濁性点眼液1%	2007年 6月15日	
	(旧販売名)エイゾプト [®] 1%点眼液	2002年12月 6日	
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日	2004年5月18日 使用期限の変更		
11. 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		
12. 再審査期間	8年：2002年10月8日～2010年10月7日		
13. 長期投与の可否	可能		
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	1319748Q1036		
15. 保険給付上の注意	該当しない		

. 文献

1. 引用文献

- 1) Sall K, et al.: Surv Ophthalmol, 44(Suppl 2): S155-S162, 2000
- 2) Silver LH, et al.: Am J Ophthalmol, 126(3): 400-408, 1998
- 3) Michaud JE, et al.: Am J Ophthalmol, 132(2): 235-243, 2001
- 4) Barnebey H, et al.: Clin Ther, 22(10): 1204-1212, 2000
- 5) Silver LH, et al.: Surv Ophthalmol, 44(Suppl 2): S141-S145, 2000
- 6) March WF, et al.: Am J Ophthalmol, 129(2): 136-143, 2000
- 7) ~ 10) 社内資料
- 11) 北澤克明他：日本眼科紀要, 54(1): 65-73, 2003
- 12) ~ 17) 社内資料
- 18) 中島正之：あたらしい眼科, 10(6): 959-964, 1993
- 19) Millar C, et al.: Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology, Vol 2, Chap 6, pp1-51, 1995
- 20) Maren TH: J Exp Zool, 279(5): 490-497, 1997
- 21) 佐藤清二：小児科診療, 54: 1513-1520, 1991
- 22) ~ 24) 社内資料
- 25) Barnes GE, et al.: Surv Ophthalmol, 44(Suppl 2): S131-S140, 2000
- 26) Ingram CJ, et al.: Am J Ophthalmol, 128(3): 292-296, 1999
- 27) ~ 38) 社内資料
- 39) 眼科診療プラクティス、32. 眼疾患診療ガイド、文光堂、pp556-557, 1997
- 40) Christensen MT, et al.: CLAO J, 24(4): 227-231, 1998
- 41) ~ 59) 社内資料

2. その他の参考文献

なし

< 文献請求先 >

日本アルコン株式会社 学術情報室
〒107-0052 東京都港区赤坂2-17-7
電話 03(3588)3221 FAX 03(3588)3229
受付時間 9:00 ~ 17:30(土、日、祝日、社休日を除く)

. 参考資料

主な外国での発売状況

エイゾプト懸濁性点眼液1%は、2008年9月現在、世界104カ国で承認されている。

主な外国における承認状況

国名	販売名	承認年月	効能・効果	用法・用量
米国	AZOPT	1998年 4月	高眼圧症又は開放隅角緑内障	1回1滴、1日3回点眼する。
カナダ	AZOPT	1998年 10月	高眼圧症又は開放隅角緑内障	1回1滴、1日2回点眼し、4週間投与しても効果不十分の場合には1日3回点眼する。
スイス	AZOPT	1999年 3月	高眼圧症又は開放隅角緑内障	1回1滴、1日2回点眼する。
英国	AZOPT	2000年 3月	高眼圧症又は開放隅角緑内障 (遮断薬が無効又は禁忌の場合の単独投与或いは 遮断薬との併用)	1回1滴、1日2回点眼する。 患者によっては、1日3回点眼の方が効果のある場合もある。
デンマーク	AZOPT	2000年 3月		
フランス	AZOPT	2000年 3月		
イタリア	AZOPT	2000年 3月		
オランダ	AZOPT	2000年 3月		
スペイン	AZOPT	2000年 3月		
スウェーデン	AZOPT	2000年 3月		
オーストラリア	AZOPT	2000年 10月	高眼圧症又は開放隅角緑内障	1回1滴、1日2回点眼する。

これらの国々の他、世界93カ国において承認を取得している。

(2008年9月現在)

日本における効能・効果は、「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」である。

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

. 備考

その他の関連資料

