

眼圧下降剤

日本標準商品分類番号
871319

貯 法	室温保存
使用期限	外箱及びラベルに 表示（3 年）

処方せん医薬品[※]

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）

承認番号	21900AMX00906000
薬価基準収載年月	2007年 6 月
販売開始年月	2002年12月
国際誕生年月	1998年 4 月

【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
- (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。〕

【組成・性状】

販売名	アイゾプト [®] 懸濁性点眼液 1 %
有効成分の名称	ブリンゾラミド
1 mL中含量	10mg
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
pH	約7.5
浸透圧比	0.9～1.2 (0.9%塩化ナトリウム液に対する比)
色調・性状	白色～微黄白色の無菌懸濁性点眼液

【効能・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

【用法・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。

【使用上の注意】

＊＊ 1. 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〔使用経験が少なく、安全性は確立していない。〕
- (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。角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。

- (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。

3. 相互作用

【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。

＊＊ 4. 副作用

国内の第Ⅱ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（承認時）。

市販後調査において、副作用は11.5%（56/486）に認められ、主な副作用は、点状角膜炎（2.1%）、眼瞼炎（1.2%）、角膜びらん（1.2%）、霧視（1.2%）、眼刺激（1.0%）、角膜障害（1.0%）であった（再審査申請時）。

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、眼刺激、そう痒感、結膜炎、疲れ目、眼瞼辺縁痂皮、角膜炎、角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜びらん等）、べとつき感、流涙	角結膜炎、複視
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	味覚異常（苦味、味覚倒錯等）	頭痛、鼻炎、胸部痛、めまい、呼吸困難、咽頭炎	緊張亢進、腎疼痛

5. 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。

6. 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。〕
- (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。〕

7. 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）。

8. 適用上の注意

- (1) **投与経路**
点眼用にのみ使用すること。
- (2) **投与時**
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。
 - 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塩化ベンザルコニウムは、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¹⁾。

【薬物動態】

日本人の健常志願者（男女）の両眼に本剤を1回1滴、1日2回、12週間点眼した時の赤血球中におけるプリンゾラミド濃度は18.4 $\mu\text{mol/L}$ 、主代謝物であるN-デスエチルプリンゾラミド濃度は定量限界（0.16 $\mu\text{g/mL}$ ）以下であり、赤血球中全炭酸脱水酵素（CA）及びⅡ型炭酸脱水酵素（CA-Ⅱ）活性は、それぞれ投与前の約51%及び約24%であった。また、赤血球中薬物濃度及びCA活性に性差は認められなかった²⁾。

（参考）

- (1) 外国人の中程度腎障害患者（クレアチニンクリアランス値：30～60 mL/min/1.73m^2 ）にプリンゾラミド1mgを1日2回60週間経口投与した時、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29.6 $\mu\text{mol/L}$ 及び42.3 $\mu\text{mol/L}$ であり、赤血球中全CA及びCA-Ⅱ活性は投与前の約24%及び約3%であった³⁾。
- (2) 外国人の緑内障患者の両眼に本剤を1回1滴、1日2回又は1日3回、18ヵ月間点眼した時の赤血球中プリンゾラミド濃度は、両投与方法で17.1 $\mu\text{mol/L}$ であり、N-デスエチルプリンゾラミド濃度は2.52 $\mu\text{mol/L}$ （1日2回）及び5.85 $\mu\text{mol/L}$ （1日3回）であった。また、18ヵ月後の赤血球中全CA活性は、投与前の約45%（1日2回）及び約49%（1日3回）であり、両投与方法の間で有意な差はなかった。赤血球中のCA-Ⅱ活性は、3ヵ月後では約41%（1日2回）及び約28%（1日3回）であったが、18ヵ月後では約18%（1日2回）及び約23%（1日3回）で両投与方法間で有意な差は認められなかった^{4), 5)}。

【臨床成績】

(1) 国内で実施された臨床試験⁶⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者68例を対象とし、無作為化非盲検法で実施した用量反応試験において、眼圧下降率は、0.25%群13.4%、0.5%群14.9%、1%群17.9%、2%群18.2%で、有意な用量反応性が認められ、眼圧下降効果は1%群でプラトーに達していた。

(2) 外国で実施された臨床試験

- 1) 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とし、二重盲検法で実施した用量反応試験において、眼圧下降率は、プラセボ群4.8%、0.3%群11.9%、1%群16.1%、2%群16.1%、3%群15.4%で、有意な用量反応性が認められ、眼圧下降効果は1%群でプラトーに達していた⁷⁾。
- 2) 開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした、ドルゾラミド塩酸塩2%点眼液との二重盲検比較試験において、本剤1日2回単独投与時の眼圧下降値は、3.4～5.7 mmHg （各測定時点における平均値）であり、ドルゾラミド塩酸塩2%点眼液と同等（非劣性）であった^{8), 9)}。チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液との併用療法による開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたドルゾラミド塩酸塩2%点眼液との二重盲検比較試験において、本剤1日2回投与時の眼圧下降値は、3.6～5.3 mmHg （各測定時点にお

ける平均値)であり、ドルゾラミド塩酸塩2%点眼液と同等(非劣性)であった¹⁰⁾。本剤の眼圧下降効果は、18ヵ月間の長期投与においても減弱しなかった⁵⁾。

- 3) 本剤単独投与時の眼圧下降値は、1日2回投与で3.4～5.7mmHg(各測定時点における平均値)、1日3回投与で4.1～5.6mmHg(各測定時点における平均値)と同等(非劣性)であったが、1日3回投与の効果が若干高かった^{8),9)}。

【薬効薬理】

1. 眼圧下降作用¹¹⁾

レーザー線維柱帯形成術によって高眼圧症を誘発された12匹のカニクイザルにおいて、プリンゾラミド1%懸濁液を1日2回点眼したところ、投与1、3、6及び12時間後の眼圧は24.7%、35.8%、26.5%及び23.5%下降した。

2. 炭酸脱水酵素阻害作用¹²⁾

本剤はⅡ型炭酸脱水酵素(CA-Ⅱ)に親和性が高く、Ⅰ型炭酸脱水酵素に比べ約95倍の結合能を示した。

3. 作用機序^{13)～16)}

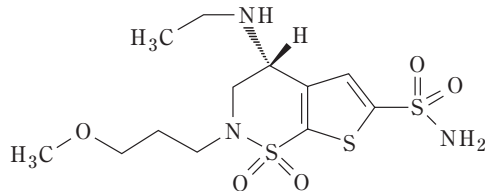
炭酸脱水酵素(CA)は多くの全身組織に存在し、CO₂の加水反応及び炭酸の脱水という可逆性の反応を触媒する。ヒトの眼には複数の炭酸脱水酵素アイソザイムが存在するが、プリンゾラミドは最も活性の高いCA-Ⅱを選択的に阻害する。プリンゾラミドは眼の毛様体中のCA-Ⅱを阻害し、HCO₃⁻の生成速度を低下させ、それに伴い、Na⁺及び水の後房への輸送を抑えることにより房水の分泌を抑制し、その結果眼圧を下げると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プリンゾラミド(brinzolamide)

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

構造式：



分子式：C₁₂H₂₁N₃O₅S₃

分子量：383.51

融点：約131℃

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性粉末で、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

5mL×10本

【主要文献】

- 1) Christensen MT, et al. : CLAO J., **24**(4), 227-231, 1998
- 2) 社内資料：外国人患者における長期単独点眼による赤血球中薬物濃度及び炭酸脱水酵素活性
- 3) 社内資料：外国人中程度腎障害患者における反復経口投与時の薬物動態
- 4) 社内資料：日本人及び外国人健康成人における経口投与及び点眼による薬物動態
- 5) March WF, et al. : Am. J. Ophthalmol., **129**(2), 136-143, 2000
- 6) 北澤克明 他：日本眼科紀要, **54**(1), 65-73, 2003
- 7) 社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験
- 8) Sall K, et al. : Surv. Ophthalmol., **44**(Suppl 2), S155-S162, 2000
- 9) Silver LH, et al. : Am. J. Ophthalmol., **126**(3), 400-408, 1998
- 10) Michaud JE, et al. : Am. J. Ophthalmol., **132**(2), 235-243, 2001
- 11) 社内資料：高眼圧サルにおける眼圧下降作用
- 12) 社内資料：ヒトⅠ型及びⅡ型炭酸脱水酵素に対する結合能
- 13) 中島正之：あたらしい眼科, **10**(6), 959-964, 1993
- 14) Millar C, et al. : In Tasman W, et al. eds. Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology, Vol.2, Chap. 6, 1-51, Lippincott-Raven, New York, 1995
- 15) Maren TH : J. Exp. Zool., **279**(5), 490-497, 1997
- 16) 佐藤清二：小児科診療, **54**(7), 1513-1520, 1991

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本アルコン株式会社 メディカル統括部 学術情報部

〒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)

Alcon® 製造販売元(輸入元)
日本アルコン株式会社
東京都港区赤坂2-17-7

©2002, 2009, 2011 Novartis

APT 11.10I-1-8A