

貯法	遮光・室温保存
使用期限	外箱及びラベルに表示(2年)

処方箋医薬品[※]

アゾルガ[®] 配合懸濁性点眼液

AZORGA[®] Combination Ophthalmic Suspension

(プリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合懸濁性点眼液)

承認番号	22500AMX01809000
薬価基準収載年月	2013年11月
販売開始年月	2013年11月
国際誕生年月	2008年11月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者 [β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。]
- 2) コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、心原性ショックのある患者 [β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。]
- 3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 4) 重篤な腎障害のある患者 [使用経験がない。プリンゾラミド及びその代謝物は、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	アゾルガ [®] 配合懸濁性点眼液
有効成分の名称	プリンゾラミド/日局チモロールマレイン酸塩
1 mL中の含量	プリンゾラミド10mg/日局チモロールマレイン酸塩6.8mg (チモロールとして5mg)
添加物	ベンザルコニウム塩化物液、カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、エデト酸ナトリウム水和物、D-マンニトール、塩化ナトリウム、pH調節剤2成分
pH	6.7~7.7
浸透圧比	0.9~1.2 (0.9%生理食塩液に対する比)
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な場合：緑内障、高眼圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

単剤での治療を優先すること。

【用法・用量】

1回1滴、1日2回点眼する。

【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) 肺高血圧による右心不全のある患者 [β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- 2) うっ血性心不全のある患者 [β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- 3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者 [アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]
- 4) コントロール不十分な糖尿病のある患者 [低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。]
- 5) 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。]

(6) 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1mL中にプリンゾラミド10mgとチモロールマレイン酸塩6.8mg(チモロールとして5mg)を含む配合点眼液であり、プリンゾラミドとチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 2) 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又はβ-遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれるおそれがあるため注意すること。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。
- 3) 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。
- 4) 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。
- 5) 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

本剤の配合成分であるプリンゾラミドは、主としてCYP3A4によって代謝され、またCYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9によっても代謝される¹⁾。一方の配合成分であるチモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される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
アドレナリン ジベフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン 枯渇剤： レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β-遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β-遮断剤(全身投与)： アテノロール プロプラノロール 塩酸塩 メトプロロール	眼圧下降あるいはβ-遮断剤の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれるおそれがあるため、心機能に注意する。	相加的に作用(心刺激伝導抑制作用)を増強させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤： キニジン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	β -遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）の増強が報告されている。	これらの薬剤はチモロールの代謝酵素であるP450（CYP2D6）を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。
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

国内で実施された第Ⅲ相臨床試験において、副作用は432例中46例（10.6%）に認められた。主な副作用は眼刺激15例（3.5%）、点状角膜炎14例（3.2%）、味覚異常6例（1.4%）であった。

(1) 重大な副作用

次のような副作用が発現するおそれがあるので、症状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。

- 1) 眼類天疱瘡（頻度不明）：結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。
- 2) 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明）
- 3) 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明）
- 4) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

(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適切な処置を行うこと。

種類/頻度	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明 ^{注1)}
眼	眼刺激、点状角膜炎	霧視、角膜炎、結膜充血、眼痛、眼乾燥、眼そう痒症、羞明	眼の異物感、視力低下、視力障害、角膜びらん、角膜上皮障害、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)、眼瞼下垂、眼脂、角膜知覚低下、眼底黄斑部の浮腫、混濁 ^{注2)} 、複視、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)、結膜浮腫、眼瞼浮腫、眼の不快感、疲れ目、眼瞼辺縁痂皮、眼のべとつき感、流涙、前房のフレア、眼充血、強膜充血、眼瞼紅斑、角膜浮腫

種類/頻度	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明 ^{注1)}
循環器			動悸、徐脈等の不整脈、低血圧、失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感、血圧低下、血圧上昇
精神神経系			頭痛、めまい、不眠症、うつ病、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常
消化器			悪心、口渇、下痢、消化不良、口内乾燥、上腹部痛、腹痛
皮膚			発疹、脱毛症、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑
その他	味覚異常	異常感、頭位性回転性めまい、咳嗽、倦怠感、血中乳酸脱水酵素増加、血中カリウム増加、白血球数減少	不快、胸部圧迫感、脱力感、耳鳴、鼻炎、胸痛、呼吸困難、咽頭炎、緊張亢進、腎疼痛、疲労、過敏症、筋肉痛、鼻出血、感覚鈍麻、赤血球数の減少

注1) 外国で報告がある、又は本剤の個々の成分であるプリンゾラミドもしくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用。

注2) 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用する場合、定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。

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ため、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。プリンゾラミドでは、動物実験で胎盤を通過することが報告されている。また、チモロールマレイン酸塩では、動物実験で器官形成期のラットに500mg/kg/日を経口投与した場合に化骨遅延、マウスに1,000mg/kg/日又はウサギに200mg/kg/日を経口投与した場合に死亡胎児数の増加が認められている。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。プリンゾラミドでは、動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。チモロールマレイン酸塩では、ヒト母乳中へ移行することがある。]

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分以上経過後装着すること³⁾。

【薬物動態】

1. 国内で実施された臨床試験（優越性試験）

日本人患者にチモロール0.5%点眼液を1日2回4週間点眼した後、本剤又はチモロール0.5%点眼液を1回1滴、1日2回8週間点眼したとき、点眼8週間後の血漿中チモロール濃度は本剤群（14例）で点眼前0.317ng/mL、点眼45分後1.23ng/mL、チモロール0.5%点眼液群（15例）で点眼前0.212ng/mL、点眼45分後1.03ng/mLであった⁴⁾。

2. 国内で実施された臨床試験（長期投与試験）

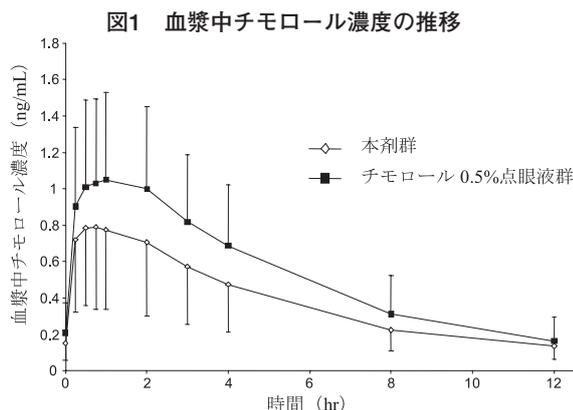
日本人患者（33例）に本剤を1回1滴、1日2回52週間点眼したとき、点眼52週間後の赤血球中プリンゾラミド濃度（点眼前）は23.3 μ mol/Lであった。また、点眼52週間後に主代謝物であるN-デスエチルプリンゾラミド（点眼前）が33例中32例に検出され、その赤血球中濃度は3.20 μ mol/Lであった⁵⁾。

3. 海外で実施された臨床試験（薬物動態試験）

血漿中チモロール：

外国人健康被験者に本剤又はチモロール0.5%点眼液を1回1滴、1日2回13週間点眼したとき、点眼13週間後のCmaxは本剤群（23例）で0.824ng/mL、チモロール0.5%点眼液群（26例）で1.13ng/mLであった⁶⁾。

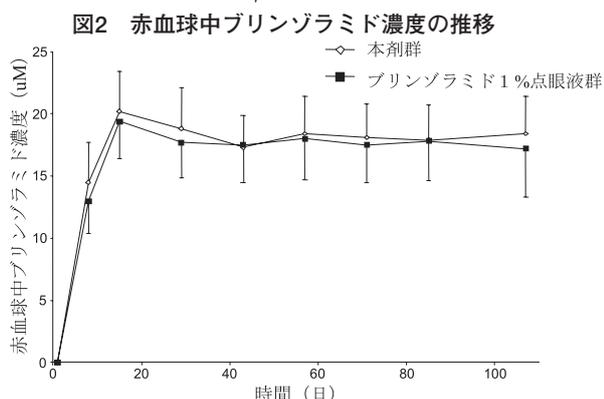
また、点眼13週間後のTmaxは本剤群（23例）で0.79時間、チモロール0.5%点眼液群（26例）で1.11時間であった⁶⁾。



赤血球中プリンゾラミド：

外国人健康被験者にプリンゾラミド1mgを2週間経口投与した後、本剤又はプリンゾラミド1%点眼液を1回1滴、1日2回13週間点眼したとき、点眼13週間後のプリンゾラミド濃度（点眼前）は本剤群（23例）で18.4 μ mol/L、プリンゾラミド1%点眼液群（26例）で17.2 μ mol/Lであった。

また、赤血球中N-デスエチルプリンゾラミド濃度（点眼前）は本剤群（23例）で1.57 μ mol/L、プリンゾラミド1%点眼液群（26例）で1.63 μ mol/Lであった⁶⁾。



【臨床成績】

1. 国内で実施された臨床試験（優越性試験）⁷⁾

緑内障（原発開放隅角緑内障、落屑緑内障）又は高眼圧症患者301例を対象とした第Ⅲ相二重遮蔽比較試験において、観察期にチモロール0.5%点眼液を1日2回4週間点眼した後、治療期に本剤（1日2回）又は対照薬（チモロール0.5%点眼液1日2回）を8週間点眼したとき、主要評価項目である8週11時（点眼2時間後）の本剤群の眼圧変化量は対照薬群よりも有意に大きく（最小二乗平均の群間差：-1.7mmHg、 $p < 0.0001$ 、対応のないt検定）、本剤のチモロール0.5%点眼液に対する眼圧下降効果の優越性が検証された（ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析）（表1）。

表1 最終評価時（点眼後8週間）における点眼2時間後の眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量（ITT：301例）

	眼圧値 (mmHg)	
	本剤群 (n=150)	チモロール群 (n=151)
ベースラインの眼圧値 ^{a)}	20.7 \pm 2.5	20.7 \pm 2.7
最終評価時の眼圧値 ^{a)}	17.5 \pm 3.3	19.2 \pm 3.3
眼圧変化量の最小二乗平均 ^{b)} [95%信頼区間]	-3.2 [-3.6, -2.8]	-1.5 [-1.9, -1.1]
群間差（本剤群-チモロール群） ^{b)} [95%信頼区間]	-	-1.7 [-2.2, -1.2]

a) 平均値 \pm 標準偏差

b) ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析

2. 国内で実施された臨床試験（非劣性試験）⁸⁾

緑内障（原発開放隅角緑内障、落屑緑内障、色素緑内障）又は高眼圧症患者309例を対象とした第Ⅲ相二重遮蔽比較試験において、観察期にチモロール0.5%点眼液を1日2回4週間点眼した後、治療期に本剤（1日2回）又は対照薬（プリンゾラミド1%点眼液1日2回とチモロール0.5%点眼液1日2回の併用療法）を8週間点眼したとき、主要評価項目である8週11時（点眼2時間後）における眼圧変化量の投与群間差（本剤群-対照薬群）の97.5%片側信頼区間の上限は0.4mmHgで、非劣性の限界値である+1.1mmHgを下回り、本剤の併用療法に対する眼圧下降効果の非劣性が検証された（ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析）（表2）。

表2 最終評価時（点眼後8週間）における点眼2時間後の眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量（PP：309例）

	眼圧値 (mmHg)	
	本剤群 (n=155)	併用療法群 (n=154)
ベースラインの眼圧値 ^{a)}	20.8 \pm 2.6	20.8 \pm 2.6
最終評価時の眼圧値 ^{a)}	17.5 \pm 3.0	17.6 \pm 3.2
眼圧変化量の最小二乗平均 ^{b)} [95%信頼区間]	-3.4 [-3.8, -3.1]	-3.3 [-3.7, -2.9]
群間差（本剤群-併用療法群） ^{b)} [95%信頼区間]	-	-0.1 [-0.7, 0.4]

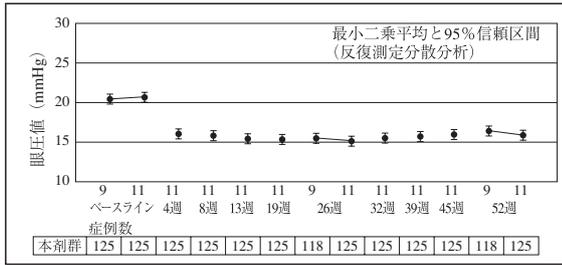
a) 平均値 \pm 標準偏差

b) ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析

3. 国内で実施された臨床試験（長期投与試験）⁹⁾

緑内障（原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、落屑緑内障）又は高眼圧症患者125例を対象とした第Ⅲ相オープンラベル試験において、前治療薬の休薬の後、本剤を1日2回52週間点眼したとき、4週から52週までの各観察時点における眼圧変化量は-5.7mmHg～-4.1mmHgであり、12ヵ月間を通してベースラインからの眼圧下降を示した（ $p < 0.0001$ 、対応のあるt検定）（反復測定分散分析）（図3）。

図3 眼圧値の推移



【薬効薬理】

1. ブリンゾラミド

(1) 眼圧下降作用¹⁰⁾

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、ブリンゾラミド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¹¹⁾

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^{12)~15)}

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、ブ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。ブ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。

2. チモロールマレイン酸塩

(1) 眼圧下降作用¹⁶⁾

ウサギにおけるα-キモトリプシン惹起高眼圧及び水負荷による眼圧上昇試験において、チモロールマレイン酸塩の点眼は有意に眼圧上昇を抑制することが認められている。

(2) β-受容体遮断作用¹⁷⁾

ラット、イヌ、ネコにおいてイソプロテレノール (イソプレナリン) による心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加はチモロールマレイン酸塩の静注、経口投与により著明に抑制され、その効果はプロプラノロールより3倍及び10倍強い。

(3) 作用機序¹⁸⁾

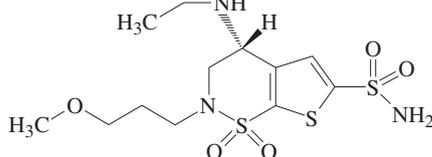
サルにおけるチモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブリンゾラミド (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：C₁₂H₂₁N₃O₅S₂

分子量：383.51

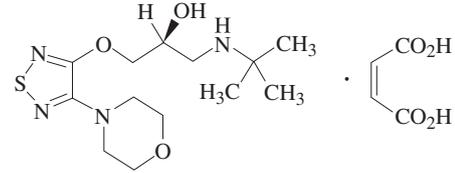
融点：約131℃

性状：白色～微黄白色の結晶又は粉末で、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。

一般名：チモロールマレイン酸塩 (Timolol Maleate)

化学名：(2S)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)propan-2-ol monomaleate

構造式：



分子式：C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

分子量：432.49

融点：約197℃ (分解)

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。酢酸 (100) に溶けやすく、水又はエタノール (99.5) にやや溶けやすい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

【包装】

5mL×10本

【主要文献】

- 社内資料：ブリンゾラミドの代謝に関するチトクローム P-450分子種の同定
- Volotinen M et al. : Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther., **35**(7) 1135-1141, 2007
- Christensen MT, et al. : CLAO J., **24**(4), 227-231, 1998
- 社内資料：日本人患者を対象とした臨床薬物動態試験 (チモロール)
- 社内資料：日本人患者を対象とした臨床薬物動態試験 (ブリンゾラミド)
- 社内資料：外国人健康被験者を対象とした臨床薬物動態試験 (ブリンゾラミド及びチモロール)
- 社内資料：第Ⅲ相優越性試験 (国内)
- 社内資料：第Ⅲ相非劣性試験 (国内)
- 社内資料：第Ⅲ相長期投与試験 (国内)
- 社内資料：高眼圧サルにおける眼圧下降作用
- 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
- 中島正之：あたらしい眼科, **10**(6), 959-964, 1993
- 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
- Maren TH : J. Exp. Zool., **279**(5), 490-497, 1997
- 佐藤清二：小児科診療, **54**(7), 1513-1520, 1991
- Vareilles P, et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **16**(11), 987-996, 1977
- Hall RA, et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., **213**, 251-263, 1975
- Miichi H, et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **24**(9), 1269-1275, 1983

**【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。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(02)

* 製造販売 (輸入)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1