

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

α_2 作動薬 / β 遮断薬配合剤
緑内障・高眼圧症治療剤
ブリモニジン酒石酸塩・チモロールマレイン酸塩配合点眼液

アイベータ® 配合点眼液

AIBETA® COMBINATION OPHTHALMIC SOLUTION

剤形	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	1 mL中 ブリモニジン酒石酸塩 1 mg チモロールマレイン酸塩 6.8 mg (チモロールとして 5.0 mg) 含有
一般名	和名：ブリモニジン酒石酸塩 (JAN) チモロールマレイン酸塩 (JAN) 洋名：Brimonidine Tartrate (JAN) Timolol Maleate (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：2019年9月20日 薬価基準収載年月日：2019年11月19日 販売開始年月日：2019年12月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：千寿製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社 提携：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室 TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577 受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.senju.co.jp/ 大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-189-840 FAX 03-6717-1414 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

※本IFは2025年9月改訂の電子添文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 ー日本病院薬剤師会ー

(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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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・表現には薬機法の広告規則や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、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I F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、I Fを活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	2
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	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販 売 名	4
2. 一 般 名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
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	9
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（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
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	12
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	25
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 薬理作用	25
VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 血中濃度の推移	27
2. 薬物速度論的パラメータ	29
3. 母集団（ポピュレーション）解析	29
4. 吸 収	29
5. 分 布	29
6. 代 謝	31
7. 排 泄	31
8. トランスポーターに関する情報	31
9. 透析等による除去率	31
10. 特定の背景を有する患者	31
11. その他	31

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	32
1. 警告内容とその理由	32
2. 禁忌内容とその理由	32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
7. 相互作用	35
8. 副作用	36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
10. 過量投与	38
11. 適用上の注意	38
12. その他の注意	39
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	40
1. 薬理試験	40
2. 毒性試験	40
X. 管理的事項に関する項目	42
1. 規制区分	42
2. 有効期間	42
3. 包装状態での貯法	42
4. 取扱い上の注意	42
5. 患者向け資材	42
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	43
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	43
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	43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	43
11. 再審査期間	43

12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	43
14. 保険給付上の注意	43
XI. 文 献	44
1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	45
XII. 参考資料	46
1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	47
XIII. 備 考	49
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	49
2. その他の関連資料	49

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

緑内障は、視野欠損を伴う進行性の視神経障害を特徴とする疾患であり、適切に治療されなければ失明に至る重篤な視機能障害をもたらす。日本国内では40歳以上の5.0%が罹患しており、常に失明原因の上位を占めている。

緑内障の治療は患者の視機能を維持させることが目的であるが、現時点で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下降療法のみであるため、眼圧を下降させる薬物療法は欠かせないものとなっている。

薬物治療を行う場合、日本緑内障学会により作成された緑内障診療ガイドラインでは、まず単剤（単薬）での治療が推奨されており、「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」こととされている¹⁾。併用療法においては様々な系統の緑内障治療薬から個々の患者に応じて薬剤が選択されるが、多剤併用による点眼回数の増加はアドヒアランスの低下につながる可能性があるとして、同ガイドラインでは「多剤併用療法の際には配合点眼薬の使用により、患者のアドヒアランスやQOLの向上も考慮すべきである」とされている¹⁾。

このような背景から、多剤併用する際の選択肢として、異なる系統の有効成分を新たに組み合わせ合わせた配合点眼薬が望まれている。

ブリモニジン酒石酸塩は、日本では2012年に千寿製薬株式会社が承認を取得した緑内障・高眼圧症治療薬*¹で日本唯一のアドレナリン α_2 受容体作動薬である。房水産生を抑制するとともに、ぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進し、眼圧下降効果を示すと考えられている。

海外では、ブリモニジン酒石酸塩と非選択的アドレナリン β 受容体遮断薬であるチモロールマレイン酸塩の配合点眼薬が、2003年にカナダで承認されて以来、米国を含む89カ国で承認されている（2025年2月現在）*²。

千寿製薬株式会社では、以上のような背景に着目して、日本国内において開発に着手し、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象とした臨床試験を実施した。その結果、本剤による有効性・安全性が確認されたことから、「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」を効能又は効果として承認申請し、アドレナリン α_2 受容体作動薬と非選択的アドレナリン β 受容体遮断薬を配合した日本初の緑内障・高眼圧症治療薬として、2019年9月に「アイベータ配合点眼液」の販売名で承認を取得した。その後、2025年9月に添加剤としてベンザルコニウム塩化物を含まない（BACフリー）処方へと変更した。

* 1 アイファガン点眼液0.1%

【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 海外では、ブリモニジン酒石酸塩（ブリモニジン酒石酸塩として0.2%含有）とチモロールマレイン酸塩（チモロールとして0.5%含有）の配合点眼液が承認されている。

2. 製品の治療学的特性

- ブリモニジンは、アドレナリン α_2 受容体に作用し、房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進することにより、またチモロールはアドレナリン β 受容体に非選択的に作用し、房水産生を抑制することにより、それぞれ眼圧を下降させると考えられている。[25ページ参照]
- 原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験において、0.5%チモロール点眼液*単剤に対する眼圧下降効果の優越性が検証された。[13～17ページ参照]
*チモロールマレイン酸塩点眼液（チモロールとして0.5%含有）
- 国内第Ⅲ相長期投与試験において、長期（52週間）にわたり眼圧下降効果を示した。[21～24ページ参照]
- 原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（生物学的同等性試験）において、添加剤変更後のアイベータ配合点眼液の生物学的同等性が検証された。[17～20ページ参照]
- 重大な副作用として、眼類天疱瘡、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全、心ブロック、うっ血性心不全、心停止、脳虚血、脳血管障害、全身性エリテマトーデス、角膜混濁（いずれも頻度不明）が報告されている。主な副作用は点状角膜炎、結膜充血、眼刺激、眼部不快感、角膜びらん（いずれも1～5%未満）であった。[36～37ページ参照]
電子添文の副作用の項及びV. 治療に関する項目の安全性の結果を参照のこと。

3. 製品の製剤学的特性

- アドレナリン α_2 受容体作動薬と非選択的アドレナリン β 受容体遮断薬を配合した日本初の緑内障・高眼圧症治療剤*である。[25ページ参照]
*他の緑内障治療薬が効果不十分な場合
- 添加剤にベンザルコニウム塩化物を含有しない点眼剤である。[8ページ参照]

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
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

(2025年8月6日時点)

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】	【重要な潜在的なリスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全 ・心ブロック、うっ血性心不全、心停止 ・脳虚血、脳血管障害 ・失神 ・角膜混濁 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼類天疱瘡 ・全身性エリテマトーデス 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

↓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
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する調査・試験の計画 <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし

↓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
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし

※各項目の最新の内容は、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

アイベータ配合点眼液

(2) 洋 名

AIBETA COMBINATION OPHTHALMIC SOLUTION

(3) 名称の由来

本剤はブリモニジン酒石酸塩とチモロールマレイン酸塩を含有する配合点眼液である。ブリモニジン酒石酸塩の単剤であるアイファガン点眼液0.1%の「アイ」と、チモロールマレイン酸塩が非選択的アドレナリンβ（ベータ）受容体遮断薬であることから「ベータ」とを組み合わせ「アイベータ」とした。

2. 一般名

(1) 和 名（命名法）

ブリモニジン酒石酸塩（JAN）

チモロールマレイン酸塩（JAN）

(2) 洋 名（命名法）

Brimonidine Tartrate (JAN)

Timolol Maleate (JAN)

(3) ス テ ム

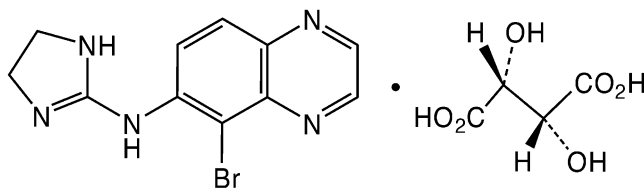
クロニジン系降圧薬：-onidine

β遮断薬：-olol

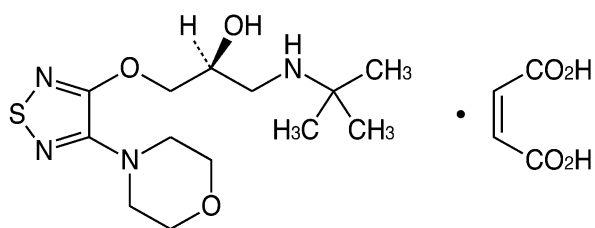
3. 構造式又は示性式

構造式：

ブリモニジン酒石酸塩



チモロールマレイン酸塩



4. 分子式及び分子量

ブリモニジン酒石酸塩

分子式：C₁₁H₁₀BrN₅・C₄H₆O₆

分子量：442.22

チモロールマレイン酸塩

分子式：C₁₃H₂₄N₄O₃S・C₄H₄O₄

分子量：432.49

5. 化学名（命名法）又は本質

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

チモロールマレイン酸塩

(2*S*)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)propan-2-ol monomaleate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ブリモニジン酒石酸塩：白色～微黄色の粉末である。

チモロールマレイン酸塩：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ブリモニジン酒石酸塩：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。

チモロールマレイン酸塩：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。

(3) 吸湿性

ブリモニジン酒石酸塩：なし

チモロールマレイン酸塩：該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ブリモニジン酒石酸塩：融点 207～210℃

チモロールマレイン酸塩：融点 約197℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

ブリモニジン酒石酸塩：7.8（電位差滴定）

チモロールマレイン酸塩：該当資料なし

(6) 分配係数

ブリモニジン酒石酸塩：0.17（オクタノール／水、室温、水相のpH7.4）

チモロールマレイン酸塩：該当資料なし

(7) その他の主な示性値

ブリモニジン酒石酸塩：

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：+4.0～+5.0°

チモロールマレイン酸塩：

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-5.7～-6.2°（乾燥後、1.25g、1 mol/L塩酸試液、25mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ブリモニジン酒石酸塩

試 験	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：60%RH	48 ヶ月	一次容器： ポリエチレン袋の二重包装 二次容器： 高密度ポリエチレン容器	規格内
加速試験	温度：40℃ 湿度：75%RH	6 ヶ月		
苛酷試験	光	温度：25℃ 総照度120万lux・hr以上及び 総近紫外放射エネルギーと して200W・h/m ² 以上を曝光	一次容器： ポリエチレン袋の二重包装 二次容器： 高密度ポリエチレン容器及び高密度ポリ エチレン容器を遮光したもの、及びガラ ス容器及びガラス容器を遮光したもの	規格内

〔測定項目〕性状、純度試験（類縁物質）、水分、定量法（含量）

（千寿製薬社内資料）

チモロールマレイン酸塩

試 験	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：60%RH	60 ヶ月	透明ポリエチレン袋＋ファイバードラム	規格内
加速試験	温度：40℃ 湿度：75%RH	6 ヶ月		規格内

〔試験項目〕性状、確認試験、pH、乾燥減量、融点、定量法、純度試験

（千寿製薬社内資料）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ブリモニジン酒石酸塩

（1）赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

判定：本品のスペクトルとブリモニジン酒石酸塩標準品のスペクトルを比較する
とき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

（2）液体クロマトグラフィー法

判定：試料溶液から得られたブリモニジン酒石酸塩のピークの保持時間と標準溶
液から得られたブリモニジン酒石酸塩のピークの保持時間は等しい。

チモロールマレイン酸塩

日局「チモロールマレイン酸塩」の確認試験による。

定量法

ブリモニジン酒石酸塩：液体クロマトグラフィー法

チモロールマレイン酸塩：日局「チモロールマレイン酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

水性点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

淡緑黄色～緑黄色の澄明な液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.9～7.3

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.1

(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

<添加剤変更品>

販 売 名	アイベータ配合点眼液
有効成分	1 mL 中 ブリモニジン酒石酸塩 1 mg チモロールマレイン酸塩 6.8mg (チモロールとして 5.0mg)
添 加 剤	リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ポリヘキサニド塩酸塩、等張化剤、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱 量

該当資料なし

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

ブリモニジン酒石酸塩由来の分解生成物を認めた。

6. 製剤の各種条件下における安定性

<添加剤変更品>

試 験	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
加速試験	温度：40℃ 湿度：25%RH 以下	6 ヶ月	5 mL 緑色ポリエチレン製 容器+シュリンクラベル 包装+紙箱包装	規格内
苛酷試験	温度：60℃ 湿度：成り行き	4 週間	5 mL 緑色ポリエチレン製 容器+シュリンクラベル 包装+紙箱包装	類縁物質の増加を認め規 格外となった。
	温度：成り行き 湿度：成り行き 光：3000lx D65ランプ	総照度として 120 万 lx・h 以 上及び総近紫 外放射エネル ギーとして 200W・h/m ² 以上を満たす期 間	5 mL 緑色ポリエチレン製 容器	規格内
			5 mL 緑色ポリエチレン製 容器+シュリンクラベル 包装	
5 mL 緑色ポリエチレン製 容器+シュリンクラベル 包装+紙箱包装				

[測定項目] 性状、確認試験、pH、浸透圧比、純度試験（類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（含量）

（千寿製薬社内資料）

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（物理化学的变化）

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

プラスチック点眼容器 5 mL×5、5 mL×10

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

本 体：ポリエチレン

ノ ズ ル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

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

単剤での治療を優先すること。

(解説) 効能又は効果に関連する注意については、本邦の緑内障診療ガイドライン¹⁾では、配合点眼液の位置づけ及び意義について、それぞれ「薬物治療は眼圧下降点眼薬の単剤(単薬)療法から開始し、有効性が確認されない場合には他剤に変更し、有効性が十分でない場合には多剤併用(配合点眼薬を含む)を行う。」及び「原則として配合点眼薬は多剤併用時のアドヒアランス向上が主目的であり、第一選択薬ではない。」と述べている。したがって本剤も、原則として単剤治療を優先すべきと考えられることから、「単剤での治療を優先すること」を設定した。

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

緑内障の治療薬には作用機序の異なる多くの点眼剤があり、単剤で効果不十分な場合にはこれらを併用することにより相加的な眼圧下降効果が期待される。千寿製薬株式会社では、房水の産生を抑制し、かつ、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進させることにより眼圧下降効果を発揮するアドレナリン α_2 受容体作動薬であるブリモニジン酒石酸塩を、本邦で2012年にアイファガン点眼液0.1%として承認を取得していることから、アイファガン点眼液0.1%に薬理作用の異なる成分を配合することにより、相加的な眼圧下降効果と患者の利便性(アドヒアランス)等の多剤併用療法の問題を軽減又は回避することが期待される配合剤の開発を進めた。配合する薬剤には、非選択的アドレナリン β 受容体遮断薬であるチモロールマレイン酸塩を選択した。臨床試験に使用する濃度は、ブリモニジン酒石酸塩では0.1%とし、チモロールマレイン酸塩はチモロールとして0.5%とした。用法・用量は、アイファガン点眼液0.1%も0.5%チモロール点眼液も1回1滴、1日2回のため、同様に1回1滴、1日2回として、臨床試験を実施した。

チモロールマレイン酸塩群を対照とした比較試験(3-02試験)を行い、主要評価項目の有効性評価対象眼の治療期投与4週における眼圧変化値(2時間値)においてブリモニジン酒石酸塩/チモロールマレイン酸塩群の優越性を検証することができ、ブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩による相加的な眼圧下降効果を確認した。また、長期投与試験(3-01試験)では、52週間にわたり安定した眼圧下降効果を認めた。以上のことから、1回1滴、1日2回を用法・用量とするブリモニジン酒石酸塩/チモロールマレイン酸塩配合剤を臨床に用いることに問題はないものと考えられた。

(千寿製薬社内資料)

<注意>・本剤の承認された効能又は効果は1. 効能又は効果の項参照

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

<添加剤変更前のアイベータ配合点眼液で実施した試験>

◎：評価資料 ○：参考資料

地域	試験区分	試験番号	試験目的			試験デザイン	対象
			有効性	安全性	薬物動態		
国内	第Ⅰ相試験	1-01 ²⁾		◎	◎	単施設無作為化実薬対照単遮蔽（評価者遮蔽）試験	健康成人男性 30 例 （本剤、0.1%BMD 群、TIM 群各群 10 例）
	第Ⅲ相試験	3-02 ³⁾	◎	◎		多施設共同無作為化単遮蔽（評価者遮蔽）並行群間比較試験	原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者 385 例 （本剤：163 例、TIM 群：164 例、併用群：58 例）
	第Ⅲ相試験	3-01 ⁴⁾	◎	◎		多施設共同非対照非遮蔽試験	原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者 136 例
海外	第Ⅲ相試験	190342-012T ⁵⁾	○	○		多施設共同二重遮蔽無作為化並行群間実薬対照比較試験	緑内障又は高眼圧症患者 573 例 （0.2%BMD/TIM 配合剤群：192 例、TIM 群：195 例、0.2%BMD 群：186 例）
	第Ⅲ相試験	190342-013T ⁶⁾	○	○		多施設共同二重遮蔽無作為化並行群間実薬対照比較試験	緑内障又は高眼圧症患者 586 例 （0.2%BMD/TIM 配合剤群：193 例、TIM 群：197 例、0.2%BMD 群：196 例）
	第Ⅲ相試験	190342-506T ⁷⁾	○	○		多施設共同二重遮蔽無作為化並行群間実薬対照比較試験	単剤による眼圧下降治療が不十分な緑内障又は高眼圧症患者 589 例 （0.2%BMD/TIM 配合剤群：196 例、TIM 群：191 例、0.2%BMD 群：202 例）
	第Ⅲ相試験	190342-507T ⁸⁾	○	○		多施設共同二重遮蔽無作為化並行群間実薬対照比較試験	単剤による眼圧下降治療が不十分な緑内障又は高眼圧症患者 371 例 （0.2%BMD/TIM 配合剤群：188 例、0.2%BMD+TIM 併用群：183 例）

本剤：0.1%プリモニジン酒石酸塩／0.5%チモロール配合点眼液

BMD：プリモニジン酒石酸塩点眼液

TIM：0.5%チモロール点眼液

併用群：0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液及び0.5%チモロール点眼液併用群

<添加剤変更後のアイベータ配合点眼液で実施した試験>

◎：評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験目的			試験デザイン	対象
			有効性	安全性	薬物動態		
国内	第Ⅲ相試験 （生物学的同等性試験）	3-03 ⁹⁾	◎	◎		多施設共同無作為化二重遮蔽実薬対照単遮蔽並行群間比較試験	原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者 149 例 （本剤：75 例、BMD/TIM 群：74 例）

本剤：0.1%プリモニジン酒石酸塩／0.5%チモロール配合ベンザルコニウム塩化物フリー点眼液

BMD/TIM：0.1%プリモニジン酒石酸塩／0.5%チモロール配合点眼液

(2) 臨床薬理試験

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」
の項 (P. 27) 参照

(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

＜添加剤変更前のアイベータ配合点眼液で実施した試験＞

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症を対象とした 0.5%チモロール点眼液*¹対照
比較試験（国内第Ⅲ相試験：3-02）³⁾

目的

アイベータ配合点眼液を1日2回4週間点眼したときの有効性及び安全性について、
0.5%チモロール点眼液*¹を対照に比較検討した。さらに、参照群として0.1%プリモニ
ジン酒石酸塩点眼液及び0.5%チモロール点眼液の併用群を設定し、アイベータ配合点
眼液の有効性及び安全性が各単剤の併用と同程度であることを確認した。

*1 チモロールマレイン酸塩点眼液（チモロールとして0.5%含有、以下「0.5%チモロール点眼液」）

i) 対象

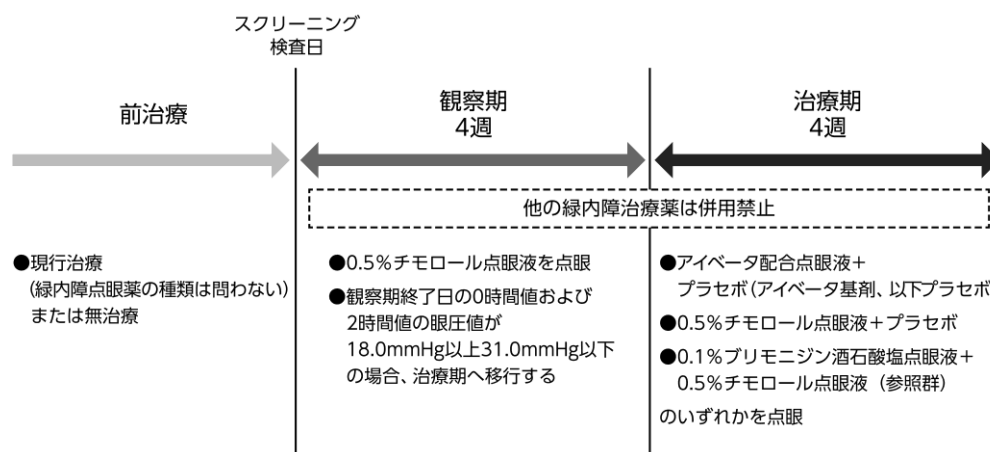
同意取得時（スクリーニング時）に満20歳以上で両眼の眼圧値が31.0mmHg以下の原発
開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者

観察期：470例、治療期：385例

ii) 試験デザイン

多施設共同無作為化単遮蔽（評価者遮蔽）並行群間比較試験

試験デザインの概要



iii) 試験方法

観察期：0.5%チモロール点眼液を両眼に1回1滴、1日2回〔朝及び夜（9：00±1時間及び21：00±1時間）〕、4週間点眼〔観察期開始日の夜から観察期終了日（治療期開始日）の朝まで〕した。

観察期終了日（治療期開始日）に下記を確認した場合、治療期に移行した。

- ・有効性評価対象眼*²の0時間値及び2時間値の眼圧値が18.0mmHg以上31.0mmHg以下
- ・有効性評価対象眼の0時間値及び2時間値の眼圧値の差が3.0mmHg以内
- ・両眼とも眼圧値が31.0mmHg以下
- ・両眼とも観察期の0.5%チモロール点眼液の点眼遵守率が75%以上

*² 除外基準に抵触せず、かつ観察期終了日（治療期開始日）に測定した0時間値の眼圧値が高い方の眼を対象とし、治療期投与4週（又は中止脱落時）まで同じ眼で評価した。左右の眼圧値が同じ場合は、右眼を採用した。

治療期：アイベータ配合点眼液及びプラセボ、0.5%チモロール点眼液及びプラセボ、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液及び0.5%チモロール点眼液のいずれかを両眼に1回1滴、1日2回〔朝及び夜（9：00±1時間及び21：00±1時間）〕、観察期終了日（治療期開始日）の夜から4週間点眼（治療期終了日の朝まで）し、有効性（眼圧下降効果*³）及び安全性を評価した。治験薬の点眼順序は問わないが、1剤目と2剤目の点眼間隔を5分以上10分以内とした。治験薬以外の点眼薬を併用する場合は治験薬を最後に点眼し、点眼間隔を5分以上とした。

*³ 眼圧測定は、観察期終了日（治療期開始日）、治療期投与4週（治療期終了日）の下記各3時点で行った。

0時間値：朝の点眼前かつ9：00±1時間

2時間値：朝の治験薬点眼後2時間±30分以内^aかつ12：30まで

7時間値：朝の治験薬点眼後7時間±1時間以内^aかつ18：00まで（同意症例のみ）

a：治療期投与4週においては、1剤目の治験薬点眼後とした。

iv) 評価項目

■有効性

主要評価項目：治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値（2時間値）

副次評価項目：主要評価項目を除く、治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値、眼圧値、眼圧変化率

■安全性：有害事象の程度及び発現頻度 等

v) 解析計画

FAS（Full Analysis Set）を主要な有効性解析対象集団とした。

主要評価項目：t検定によりアイベータ配合点眼液群及び0.5%チモロール点眼液群の2群間で比較した（優越性の検証）。治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値（2時間値）の要約統計量を投与群ごとに示し、治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値（2時

間値) についての差とその 95%信頼区間、p 値を求めた。なお、治療期投与 4 週における治療期開始日からの眼圧変化値(2 時間値) は LOCF (Last Observation Carried Forward) を適用した。

副次評価項目 : t 検定によりアイベータ配合点眼液群及び 0.5%チモロール点眼液群の 2 群間で比較した。眼圧値については、治療期投与 4 週を対応のある t 検定により比較した。

<注意>・アイベータ配合点眼液の承認された効能又は効果は「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」である。
 ・チモロール点眼液の承認された用法・用量は「通常、0.25%製剤を 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は 0.5%製剤を用いて 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。」である。

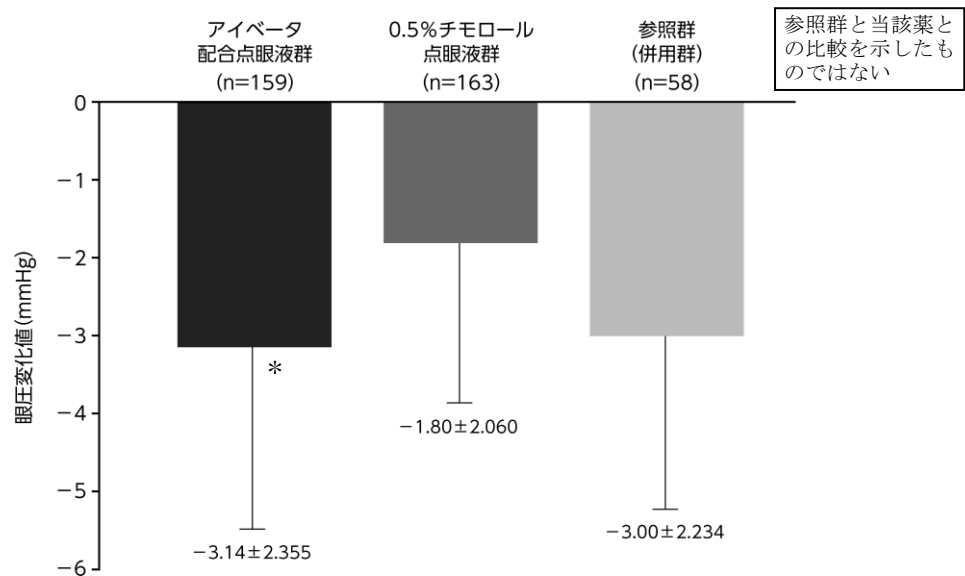
vi) 試験結果

■有効性

(1) 主要評価項目

治療期開始日の眼圧値(2 時間値、平均値±標準偏差) は、アイベータ配合点眼液群 19.71±1.786mmHg、0.5%チモロール点眼液群 19.72±1.874mmHg であった。治療期投与 4 週における治療期開始日からの眼圧変化値(2 時間値) (LOCF) は、アイベータ配合点眼液群 -3.14±2.355mmHg、0.5%チモロール点眼液群 -1.80±2.060mmHg であり、アイベータ配合点眼液群の 0.5%チモロール点眼液群に対する統計学的に有意な差が認められ(点推定値 : -1.34mmHg、95%両側信頼区間 : -1.83~-0.86mmHg、 $p < 0.0001$ 、t 検定)、0.5%チモロール点眼液群に対するアイベータ配合点眼液群の優越性が検証された(検証的解析結果)。

・治療期投与 4 週の眼圧変化値(2 時間値)(有効性評価対象眼)(FAS)



* : $p < 0.0001$ 、t 検定、0.5%チモロール点眼液群との比較

平均値±標準偏差

参照群と当該薬との比較を示したものではありません

(2) 副次評価項目

・治療期投与4週における眼圧値

治療期開始日及び治療期投与4週における眼圧値は下表のとおりであった。

治療期眼圧値の推移（有効性評価対象眼）（FAS）

測定時期	測定ポイント	アイベータ配合点眼液群 (n=159)	0.5%チモロール群 (n=163)	参照群（併用群） (n=58)
治療期開始日	0時間値	19.95±1.855	20.23±1.744	20.26±1.753
	2時間値	19.71±1.786	19.72±1.874	19.81±1.833
	0時間値と2時間値の平均値	19.83±1.716	19.98±1.738	20.03±1.707
治療期投与4週	0時間値	18.15±2.456	18.48±2.558	17.92±2.207
	2時間値	16.57±2.423*	17.92±2.746	16.81±2.178
	0時間値と2時間値の平均値	17.36±2.222†	18.20±2.535	17.36±2.075

単位：mmHg

平均値±標準偏差

*：p<0.0001、†：p=0.0016、いずれも名目上のp値、t検定、0.5%チモロール点眼液群との比較

アイベータ配合点眼液群は0.5%チモロール点眼液群に対し、0時間値については、統計学的に有意な差を認めなかったが、2時間値及び0時間値と2時間値の平均値について、統計学的に有意な差を認めた（p<0.0001、p=0.0016、いずれも名目上のp値、t検定）。

・治療期投与4週における眼圧変化値

主要評価項目（2時間値）を除く測定ポイントにおいて、アイベータ配合点眼液群は0.5%チモロール群に対し、0時間値については、統計学的に有意な差を認めなかったが、0時間値と2時間値の平均値について、統計学的に有意な差を認めた（p=0.0012、名目上のp値、t検定）。

・治療期投与4週における眼圧変化率

アイベータ配合点眼液群は0.5%チモロール群に対し、0時間値については、統計学的に有意な差を認めなかったが、2時間値及び0時間値と2時間値の平均値について、統計学的に有意な差を認めた（p<0.0001、p=0.0014、いずれも名目上のp値、t検定）。

■ 安全性

副作用は、アイベータ配合点眼液群で安全性評価対象症例 163 例中 18 例(11.0%)、0.5%チモロール点眼液群で安全性評価対象症例 164 例中 7 例(4.3%)、併用群で安全性評価対象症例 58 例中 5 例(8.6%)に発現した。

主な副作用は、アイベータ配合点眼液群で点状角膜炎 4 例(2.5%)、眼刺激 4 例(2.5%)、結膜充血 4 例(2.5%)、角膜びらん 2 例(1.2%)、眼部不快感 2 例(1.2%)、0.5%チモロール点眼液群で点状角膜炎 3 例(1.8%)、眼刺激 2 例(1.2%)、併用群で結膜充血 2 例(3.4%)であった。

<添加剤変更後のアイベータ配合点眼液で実施した試験>

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症を対象としたアイベータ配合点眼液対照比較試験（国内第Ⅲ相試験：生物学的同等性試験/3-03）⁹⁾

目的

アイベータ配合点眼液又は添加剤変更後*のアイベータ配合点眼液を 1 日 2 回、28 日間両眼に投与したとき、両製剤の眼圧下降効果を指標とした生物学的同等性を検証し、安全性プロファイルを比較した。

※添加剤のベンザルコニウム塩化物（BAC）をポリヘキサニド塩酸塩に変更した製剤

i) 対象

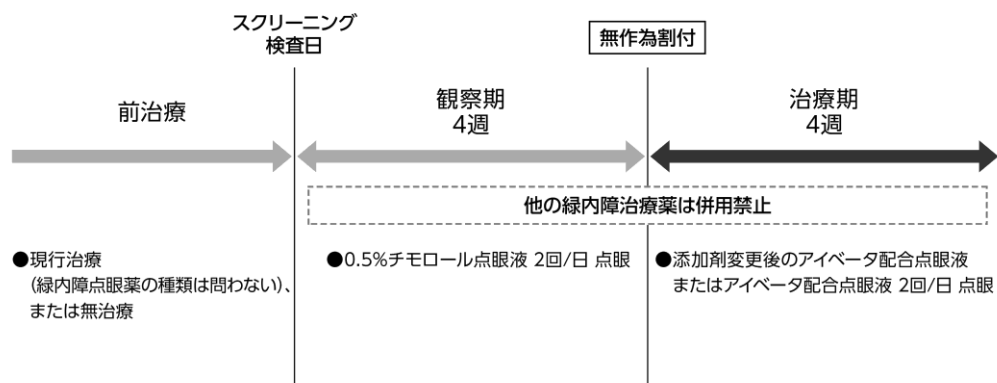
同意取得時（スクリーニング時）に年齢が 18 歳以上、両眼の眼圧値が 31.0mmHg 以下で、矯正視力が 0.3 以上の原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者

観察期：149 例、治療期：149 例

ii) 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

試験デザインの概要



iii) 試験方法

観察期：0.5%チモロール点眼液*¹を両眼に1回1滴、1日2回[朝及び夜(9:00±1時間及び21:00±1時間)]、4週間点眼[観察期開始日の夜から観察期終了日(治療期開始日)の朝まで]した。

観察期終了日(治療期開始日)に下記を確認した場合、治療期に移行した。

- ・有効性評価対象眼*²の0時間値及び2時間値の眼圧値が18.0mmHg以上31.0mmHg以下
- ・有効性評価対象眼の0時間値及び2時間値の眼圧値の差が3.0mmHg以内
- ・両眼とも眼圧値が31.0mmHg以下で、矯正視力が0.3以上
- ・観察期の0.5%チモロール点眼液の点眼遵守率が75%以上

*¹ チモロールマレイン酸塩点眼液(チモロールとして0.5%含有、以下「0.5%チモロール点眼液」)

*² 除外基準に抵触せず、かつ観察期終了日(治療期開始日)に測定した0時間値の眼圧値が高い方の眼を対象とし、治療期投与4週(又は中止脱落時)まで同じ眼で評価した。左右の眼圧値が同じ場合は、右眼を採用した。

治療期：添加剤変更後のアイベータ配合点眼液又はアイベータ配合点眼液を両眼に1回1滴、1日2回[朝及び夜(9:00±1時間及び21:00±1時間)]、観察期終了日(治療期開始日)の夜から4週間点眼(治療期終了日の朝まで)し、有効性(眼圧下降効果*³)及び安全性を評価した。

最終点眼後に治療期治験薬の使用感を患者が以下の3段階で評価した。

0	使用に問題はない
1	多少支障はあるが、問題なし
2	使用に支障があり、我慢できない

*³ 眼圧測定は、観察期終了日(治療期開始日)、治療期投与4週の下記各2時点で行った。
0時間値：朝の点眼前かつ9:00±1時間
2時間値：朝の治験薬点眼後2時間±30分以内かつ12:30

iv) 評価項目

■ 有効性

主要評価項目：治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値(2時間値)

副次評価項目：主要評価項目を除く、治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値、眼圧値、眼圧変化率

■ 安全性：有害事象の程度及び発現頻度、使用感アンケート(頻度集計)等

v) 解析計画

FAS(Full Analysis Set)を主要な有効性解析対象集団とした。

主要評価項目：平均値の投与群間の差の95%信頼区間を算出した。信頼区間は両側95%とした。95%信頼区間が同等性マージン(-1.2~1.2mmHg)に含まれ

ていることをもって、生物学的同等性が検証されたと判断することとした（生物学的同等性検証）。

治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値（2時間値）の欠測に対して、Last Observation Carried Forward（LOCF）により治療期投与4週以前の最終の対象データを用いて補完した。なお、中止時は、治験薬投与の有無及び測定時間にかかわらず補完に用いた。

副次評価項目：要約統計量、平均値を算出した。欠測に対して、データを補完しなかった。

- <注意>・アイベータ配合点眼液の承認された効能又は効果は「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」である。
・チモロール点眼液の承認された用法・用量は「通常、0.25%製剤を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は0.5%製剤を用いて1回1滴、1日2回点眼する。」である。

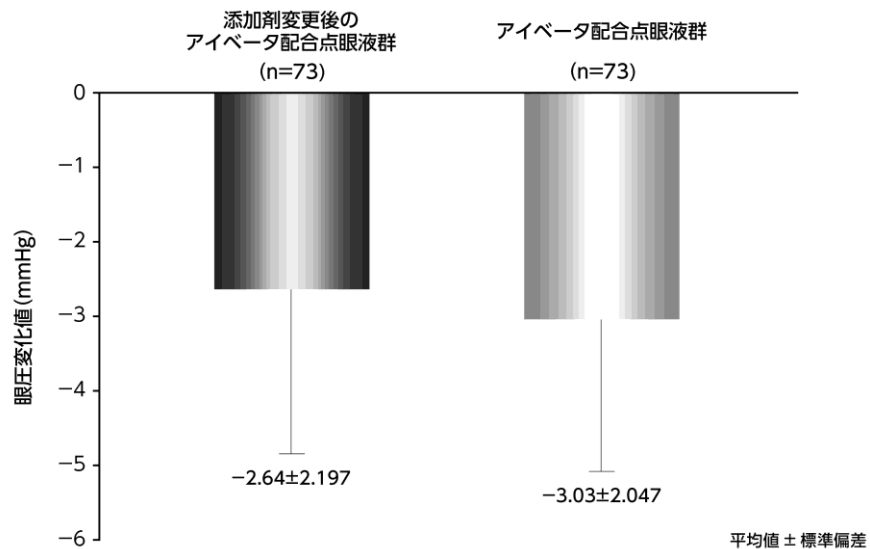
vi) 試験結果

■ 有効性

(1) 主要評価項目

治療期投与4週における治療期開始日からの眼圧変化値（2時間値）（LOCF）は、添加剤変更後のアイベータ配合点眼液群で -2.64 ± 2.197 mmHg、アイベータ配合点眼液群で -3.03 ± 2.047 mmHgであり、投与群間の差とその95%信頼区間は0.40mmHg（ $-0.30 \sim 1.09$ mmHg）であった。投与群間差の95%信頼区間は同等性マージン（ $-1.2 \sim 1.2$ mmHg）に含まれ、添加剤変更後のアイベータ配合点眼液群のアイベータ配合点眼液群に対する生物学的同等性が検証された（検証的解析結果）。

・ 治療期投与4週目の眼圧変化値（2時間値）（有効性評価対象眼）（FAS）



(2) 副次評価項目

- ・治療期投与4週における眼圧値

治療期眼圧値の推移（有効性評価対象眼）（FAS）

測定時期	測定ポイント	添加剤変更後のアイベータ配合点眼液群 (n=73)	アイベータ配合点眼液群 (n=73)
治療期開始日	0時間値	20.23±1.612	20.29±2.382
	2時間値	19.84±1.746	20.10±2.293
	0時間値と2時間値の 平均値	20.04±1.569	20.20±2.270
治療期投与4週	0時間値	18.45±2.569	18.25±2.925
	2時間値	17.25±2.512	17.07±2.768
	0時間値と2時間値の 平均値	17.85±2.457	17.66±2.747

単位：mmHg

平均値±標準偏差

- ・治療期投与4週における眼圧変化値

主要評価項目（2時間値）を除く測定ポイントにおいて、添加剤変更後のアイベータ配合点眼液群及びアイベータ配合点眼液群（以下、同順）の0時間値（平均値±標準偏差）は -1.78 ± 2.378 及び -2.05 ± 2.180 mmHg、0時間と2時間値の平均値は -2.19 ± 2.139 mmHg 及び -2.54 ± 1.944 mmHg であった。

- ・治療期投与4週における眼圧変化率

添加剤変更後のアイベータ配合点眼液群及びアイベータ配合点眼液群（以下、同順）の0時間値（平均値±標準偏差）は $-8.67 \pm 11.547\%$ 及び $-10.02 \pm 10.789\%$ 、2時間値は $-13.00 \pm 10.607\%$ 及び $-15.06 \pm 10.057\%$ 、0時間と2時間値の平均値は $-10.87 \pm 10.312\%$ 及び $-12.57 \pm 9.629\%$ であった。

■安全性

副作用は、添加剤変更後のアイベータ配合点眼液群で安全性評価対象症例75例中3例(4.0%)、アイベータ配合点眼液群で安全性評価対象症例74例中3例(4.1%)に認められ、添加剤変更後のアイベータ配合点眼液群でアレルギー性結膜炎、点状角膜炎、結膜充血各1例（各1.3%）、アイベータ配合点眼液群でアレルギー性結膜炎、点状角膜炎、眼の異物感各1例（各1.4%）であった。

投与中止に至った副作用は、添加剤変更後のアイベータ配合点眼液群2例(2.7%)に認められ、アレルギー性結膜炎及び点状角膜炎各1例であった。

■参考情報

使用感アンケート（患者評価）

治療期治験薬の最終点眼後に行われた使用感アンケートの結果、「使用に問題はない」及び「多少支障はあるが、問題なし」と評価した患者は、添加剤変更後のアイベータ配合点眼液群で75例中72例(96.0%)、アイベータ配合点眼液群で74例中72例(97.3%)であった。

2) 安全性試験

＜添加剤変更前のアイベータ配合点眼液で実施した試験＞

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症を対象とした長期投与試験（国内第Ⅲ相試験：3-01）⁴⁾

目的

アイベータ配合点眼液を1日2回52週間点眼したときの安全性及び有効性を検討した。

i) 対象

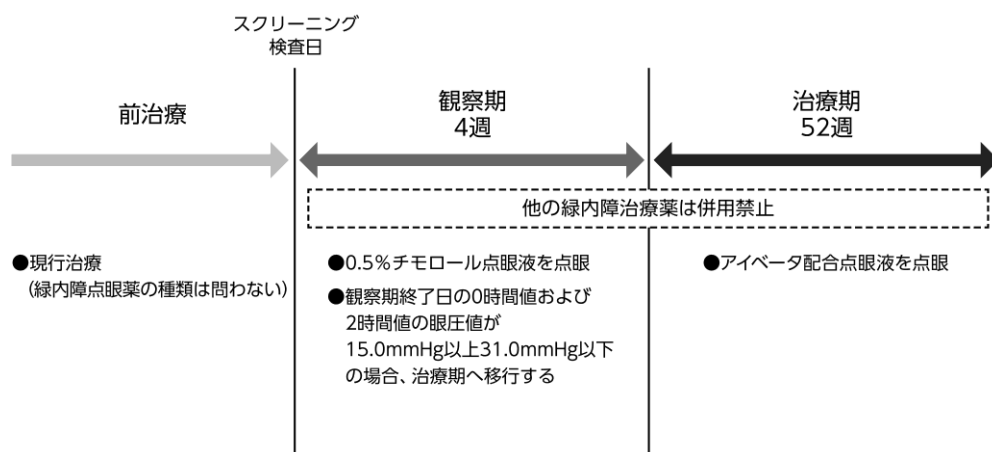
同意取得時（スクリーニング時）に満20歳以上で両眼の眼圧値が31.0mmHg以下の原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者

観察期：152例、治療期：136例

ii) 試験デザイン

多施設共同非対照非遮蔽試験

試験デザインの概要



iii) 試験方法

観察期：0.5%チモロール点眼液を両眼に1回1滴、1日2回〔朝及び夜（9:00±1時間及び21:00±1時間）〕、4週間点眼〔観察期開始日の夜から観察期終了日（治療期開始日）の朝まで〕した。

観察期終了日（治療期開始日）に下記を確認した場合、治療期に移行した。

- ・有効性評価対象眼^{*1}の0時間値及び2時間値の眼圧値が15.0mmHg以上31.0mmHg以下
- ・有効性評価非対象眼の0時間値及び2時間値の眼圧値が31.0mmHg以下
- ・両眼とも観察期の0.5%チモロール点眼液の点眼遵守率が75%以上

*1 除外基準に抵触せず、かつ観察期終了日（治療期開始日）に測定した0時間値の眼圧値が高い方の眼を対象とし、治療期投与52週（又は中止脱落時）まで同じ眼で評価した。左右の眼圧値が同じ場合は、右眼を採用した。

治療期：アイベータ配合点眼液を両眼に1回1滴、1日2回〔朝及び夜（9:00±1時間及び21:00±1時間）〕、観察期終了日（治療期開始日）の夜から点眼を開始し、52週間点眼（治療期終了日の朝まで）し、有効性（眼圧下降効果*²）及び安全性を評価した。治験薬以外の点眼薬を併用する場合は治験薬を最後に点眼し、点眼間隔を5分以上とした。

* 2 眼圧測定は、観察期終了日（治療期開始日）、治療期投与4、8、12、20、28、36、44及び52週の下記各2時点で行った。
0時間値：朝の点眼前かつ9:00±1時間
2時間値：朝の治験薬点眼後2時間±30分以内かつ12:30まで

iv) 評価項目

■ 有効性

主要評価項目：各観察日における治療期開始日からの眼圧変化値（2時間値）

副次評価項目：主要評価項目を除く、各観察時点における治療期開始日からの眼圧変化値、眼圧値、眼圧変化率

■ 安全性：有害事象の程度及び発現頻度 等

v) 解析計画

FASを主要な有効性解析対象集団とした。

主要評価項目：各観察日における治療期開始日からの眼圧変化値（2時間値）について、要約統計量を算出し、投与後の推移を検討した。

副次評価項目：主要評価項目を除いた各観察日及び観察時点における治療期開始日からの眼圧変化値、眼圧値、眼圧変化率の要約統計量を算出し、各々の推移を検討した。眼圧値については、各観察時点における治療期開始日と投与後の各観察日に対応のあるt検定により比較した。

<注意>・アイベータ配合点眼液の承認された効能又は効果は「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」である。
・チモロール点眼液の承認された用法・用量は「通常、0.25%製剤を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は0.5%製剤を用いて1回1滴、1日2回点眼する。」である。

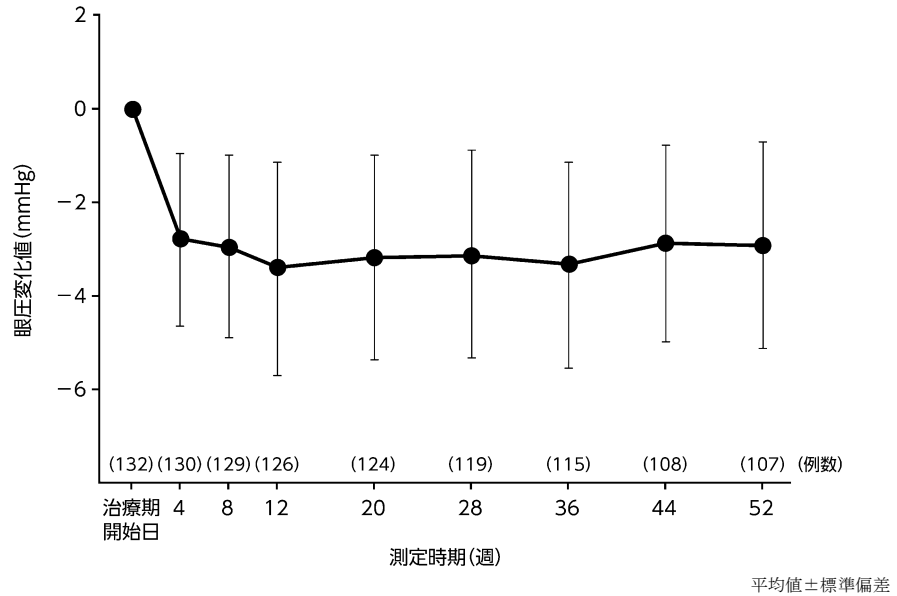
vi) 試験結果

■ 有効性

(1) 主要評価項目

治療期開始日からの眼圧変化値（2時間値、平均値±標準偏差）は、治療期投与4週から52週までの間、 $-3.41 \pm 2.275\text{mmHg}$ から $-2.82 \pm 1.847\text{mmHg}$ の範囲で推移した。

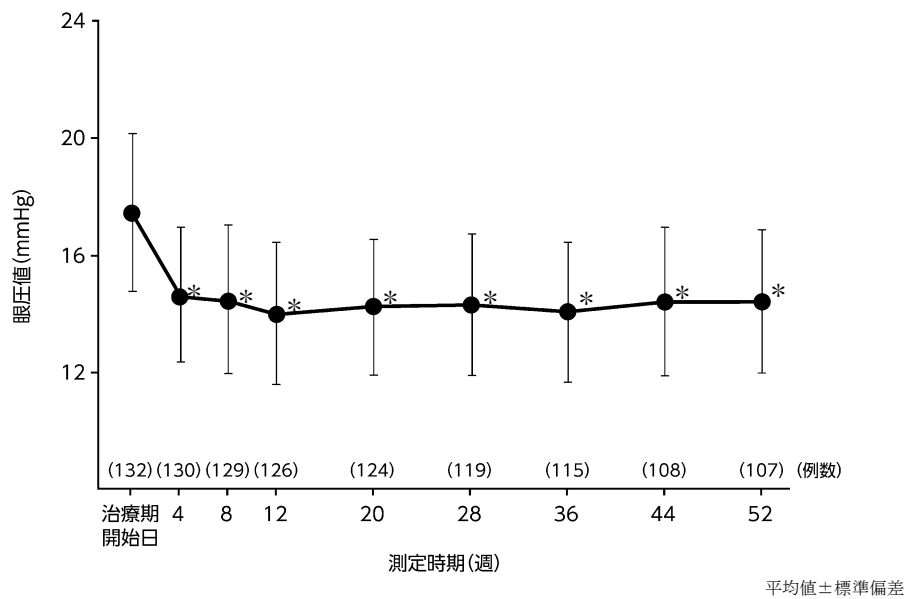
・ 治療期の眼圧変化値（2時間値）の経時推移（有効性評価対象眼）（FAS）



(2) 副次評価項目

各観察日の眼圧値（0時間値、2時間値、0時間値と2時間値の平均値）は、投与前と比較して、治療期投与4週から52週まですべての観察日で統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.0001$ 、名目上のp値、対応のあるt検定）。

・ 治療期の眼圧値（2時間値）の経時推移（有効性評価対象眼）（FAS）



* : $p < 0.0001$ 、名目上のp値、対応のあるt検定、治療期開始日との比較

・ 治療期の眼圧値（2時間値）の推移（有効性評価対象眼）（FAS）

測定時期	治療期開始日	治療期投与4週	治療期投与8週	治療期投与12週	治療期投与20週	治療期投与28週	治療期投与36週	治療期投与44週	治療期投与52週
眼圧値	17.52 ±2.300	14.67 ±2.558*	14.52 ±2.433*	14.06 ±2.310*	14.29 ±2.409*	14.38 ±2.384*	14.11 ±2.516*	14.48 ±2.434*	14.50 ±2.615*

単位：mmHg

平均値±標準偏差

*：p<0.0001、名目上のp値、対応のあるt検定、治療期開始日との比較

■ 安全性

副作用は、安全性評価対象症例136例中27例（19.9%）に発現した。

主な副作用は、アレルギー性結膜炎12例（8.8%）、点状角膜炎10例（7.4%）、眼瞼炎3例（2.2%）、結膜充血2例（1.5%）であった。

本試験において、治験薬点眼の中止を必要とした副作用は9例（6.6%）10件（アレルギー性結膜炎7件、眼瞼炎3件）に認められた。

(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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 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

ブリモニジン酒石酸塩：アプラクロニジン、クロニジン

チモロールマレイン酸塩：カルテオロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩等

「注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。」

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ブリモニジン酒石酸塩

ブリモニジンは、アドレナリン α_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¹⁰⁾。

1) 受容体に対する作用 (*in vitro*)¹¹⁾

受容体結合実験において、ブリモニジンは α_1 受容体よりも α_2 受容体に高い選択性を示し、そのサブタイプの中でも α_{2A} 受容体に対する親和性が高かった。

また、各種 α 受容体関連標本を用いた検討において、ブリモニジンは α_2 受容体に対する高い選択性を有することが示された。

2) 房水動態に及ぼす影響

<ウサギ>¹²⁾

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（ $p < 0.05$ 、対応のあるt検定）。

<海外データ>¹³⁾

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。

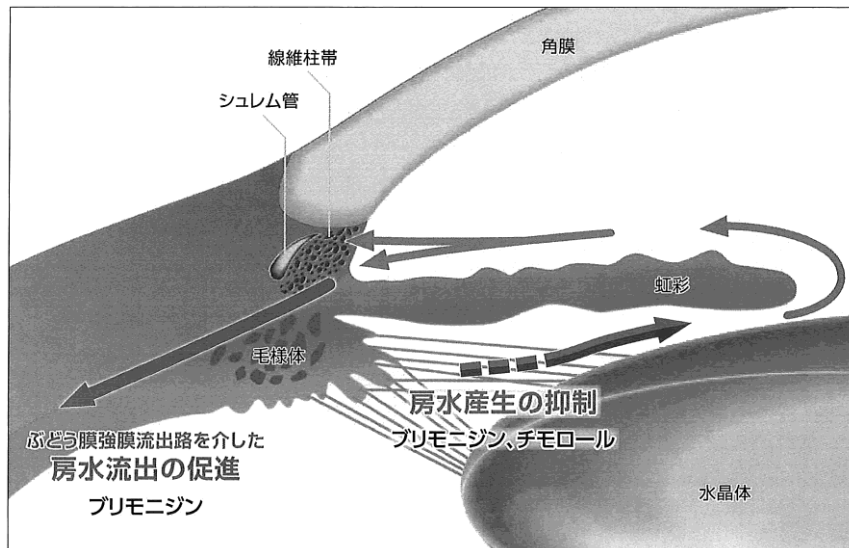
<注意>・本剤のブリモニジン酒石酸塩濃度は0.1%である。

チモロールマレイン酸塩

チモロールはアドレナリン β 受容体に非選択的に作用し、房水産生の抑制により眼圧を低下させると考えられている^{14, 15)}。

1) 房水動態に及ぼす影響（サル¹⁶⁾、健康被験者^{14, 15, 17)}、緑内障患者^{18, 19)}）

サル、健康被験者でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィ試験において、チモロールは房水産生を抑制することが明らかとなった。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

眼圧下降作用 (ウサギ)

ブリモニジン酒石酸塩²⁰⁾

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。

チモロールマレイン酸塩²¹⁾

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た ($p \leq 0.05$, t検定)。

(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

<本項に出てくるアイベータ配合点眼液もしくは本剤は、いずれも添加剤変更前のアイベータ配合点眼液である。>

1. 血中濃度の推移

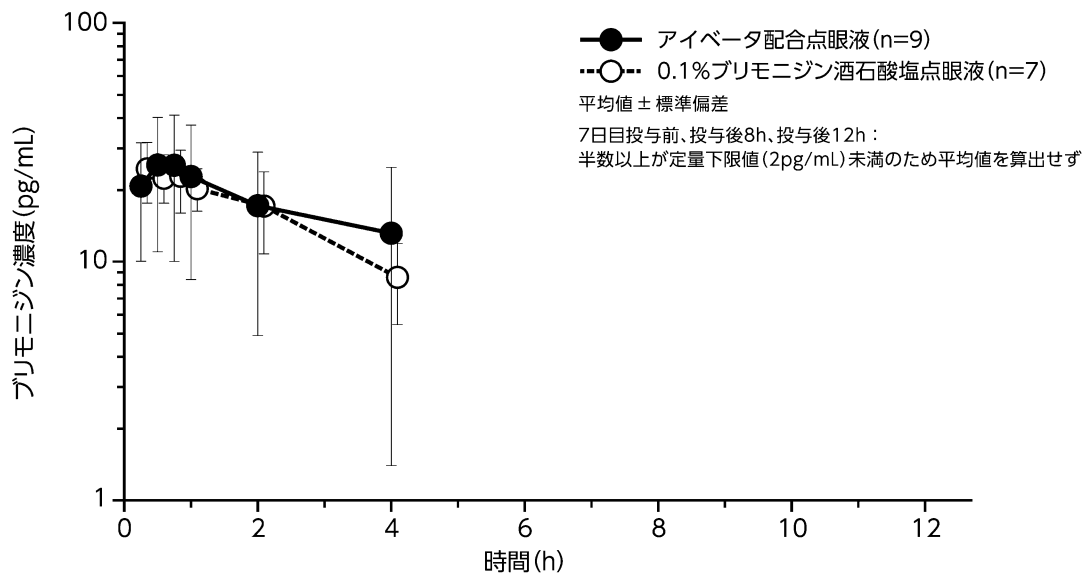
(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度²⁾

健康成人に本剤（9例）、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液（7例）又は0.5%チモロール点眼液（8例）をそれぞれ両眼に1回1滴、1日2回、7日間点眼した。本剤を点眼したときの血漿中ブリモニジン濃度は、点眼後0.75時間（中央値）で最高濃度 27.0 ± 14.9 pg/mL（平均値±標準偏差）を示し、消失半減期は平均2.4時間であり、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を点眼したときと同様であった。また、本剤を点眼したときの血漿中チモロール濃度は、点眼後0.75時間（中央値）で最高濃度 426 ± 292 pg/mL（平均値±標準偏差）を示し、消失半減期は平均4.4時間であった。0.5%チモロール点眼液を点眼したときよりも最高濃度到達時間はやや延長し、最高濃度はやや低値を示した。

・血漿中ブリモニジン濃度の推移



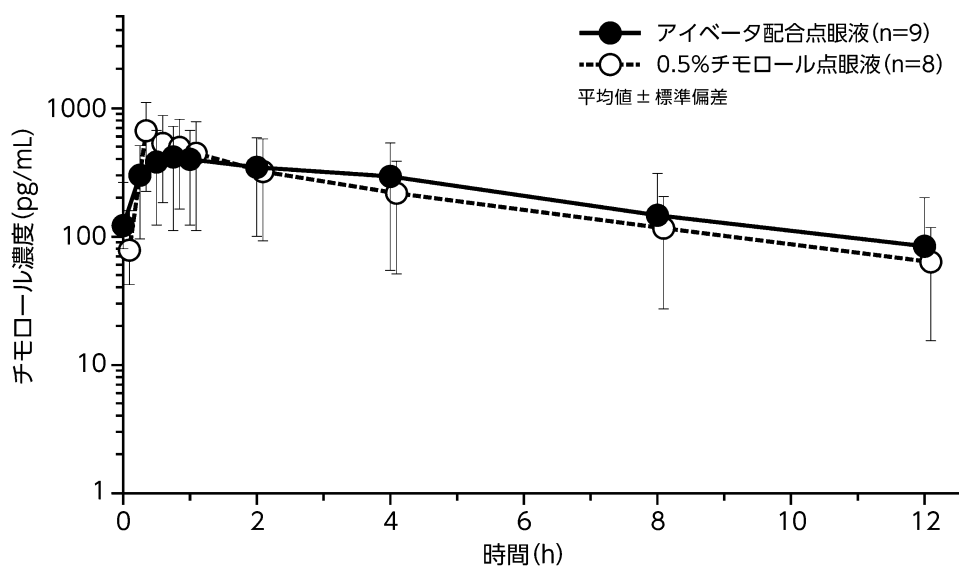
血漿中プリモニジンの薬物動態パラメータ

投与群	T _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (pg・h/mL)	AUC _{0-∞} (pg・h/mL)
アイベータ配合点眼液 (n=9)	0.75	27.0±14.9	2.4	106±108	126±139
0.1%プリモニジン酒石酸塩 点眼液 (n=7)	0.75	27.4±6.0	2.4	73.9±29.0	101±37

T_{max}：中央値、T_{1/2}：平均値、C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}：平均値±標準偏差

T_{max}：最高濃度到達時間、C_{max}：最高濃度、T_{1/2}：消失半減期、AUC_{0-t}：時間0から最終測定可能時間t時間までの薬物濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞}：時間0から無限大時間までの薬物濃度-時間曲線下面積

・血漿中チモロール濃度の推移



血漿中チモロールの薬物動態パラメータ

投与群	T _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (pg・h/mL)	AUC _{0-∞} (pg・h/mL)
アイベータ配合点眼液 (n=9)	0.75	426±292	4.4	2690±2270	3480±3750
0.5%チモロール点眼液 (n=8)	0.25	664±438	4.7	2440±1780	2900±2100

T_{max}：中央値、T_{1/2}：平均値、C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}：平均値±標準偏差

T_{max}：最高濃度到達時間、C_{max}：最高濃度、T_{1/2}：消失半減期、AUC_{0-t}：時間0から最終測定可能時間t時間までの薬物濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞}：時間0から無限大時間までの薬物濃度-時間曲線下面積

<注意>・アイベータ配合点眼液の承認された用法及び用量は、「1回1滴、1日2回点眼する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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

(5) 分布容積

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

5. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」の項（P. 34）参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（6）授乳婦」の項（P. 34）参照

<参考>

チモロールマレイン酸塩は、ヒト母乳中へ移行することがある。また、ブリモニジン酒石酸塩は、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²²⁾。

(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

房水への移行性（ウサギ）²³⁾

白色ウサギの片眼に本剤を35 μ L単回点眼したときの房水中ブリモニジン及びチモロール濃度を、各単剤（0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液又は0.5%チモロール点眼液）を同様に単独又は併用点眼したときと比較した。房水中ブリモニジン濃度においては、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を単独点眼又は各単剤を併用点眼したときと同程度であった。また、房水中チモロール濃度においては、0.5%チモロール点眼液を単独点眼したときと比較して高値を示したが、各単剤を併用点眼したときと同程度であった。

房水中ブリモニジンの薬物動態パラメータ

投与群	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)
アイベータ配合点眼液	0.50	393±140	599±91
0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液	0.50	395 ¹⁾	595±93
併用	1.0	673±201	911±93

n = 2～6眼、1) 平均値 (n = 2眼)

T_{max} : 平均値、C_{max} : 平均値±標準偏差、AUC₀₋₄ : 平均値±標準誤差

併用 : 0.5%チモロール点眼液を点眼投与5分後に0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を点眼投与した。0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の点眼投与時間を起点とした。

T_{max} : 最高濃度到達時間、C_{max} : 最高濃度、AUC₀₋₄ : 時間0から4時間までの薬物濃度－時間曲線下面積

房水中チモロールの薬物動態パラメータ

投与群	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)
アイベータ配合点眼液	1.0	3410±2020	5550±750
0.5%チモロール点眼液	0.25	2580±1080	3520±540
併用	0.50	3560±2020	5160±530

n = 3～6眼

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

ブリモニジン酒石酸塩：ブリモニジンの主要な代謝経路は哺乳動物の肝アルデヒドオキシダーゼによる酸化であると考えられる²⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ブリモニジン酒石酸塩：前項（1）参照

チモロールマレイン酸塩：CYP2D6²⁵⁾

(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

7. 排 泄

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

該当しない

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]
- 2.3 気管支喘息又はその既往歴のある患者、気管支痙攣又は重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者 [喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。] [11.1.2参照]
- 2.4 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）又は心原性ショックのある患者 [これらの症状を増悪させるおそれがある。] [11.1.3参照]

（解説）

- 2.1 本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があるため、投与を避ける必要があるため記載した。

本剤の成分：

有効成分	ブリモニジン酒石酸塩 チモロールマレイン酸塩
添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ポリヘキサニド塩酸塩、等張化剤、pH調節剤

- 2.2 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。海外のブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書では、新生児及び乳幼児（2歳未満）は投与禁忌となっているため、これらを参考に記載した。
- 2.3 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。本剤点眼後、配合成分のチモロールマレイン酸塩が全身的に吸収され、肺において β -受容体を遮断することにより、気管支平滑筋収縮作用が生じ、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。
- 2.4 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。配合成分のチモロールマレイン酸塩は、コントロール不十分な心不全のある患者では、 β -受容体遮断作用により心不全の出現や増悪がみられるおそれがあり、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）のある患者では、 β_1 -受容体遮断による心臓での刺激伝導抑制作用が原因となり、症状の増悪がみられるおそれがある。また、心原性ショックは心臓ポンプ機能の低下による循環不全であり、本剤の投与はこのポンプ機能の低下を増悪させることがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項（P.11）参照

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可能性があり、 α_2 -作動剤又は β -遮断剤の全身投与時と同様の副作用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 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。
- 8.4 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²⁶⁻²⁹⁾、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. 6参照]

(解説)

- 8.1 ブリモニジン酒石酸塩点眼液及びチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。点眼液は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることから、本剤においても配合成分のブリモニジン酒石酸塩が 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。また、配合成分のチモロールマレイン酸塩が β -遮断剤の全身投与と同様に徐脈等の循環器症状又は喘息発作等の呼吸器症状などを来す可能性がある。これらの全身的副作用の発現を抑制するためには、本剤点眼後に閉眼及び涙嚢部の圧迫を行い、本剤の全身への移行を抑制することが有効であるため記載した。
- 8.2 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩の国内臨床試験において、傾眠、回転性めまい、浮動性めまい、霧視等が発現した。これらの症状が生じた場合、危険を伴う作業による事故を誘引する可能性があるため記載した。
- 8.3 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。本剤の配合成分にチモロールマレイン酸塩が含まれているため、縮瞳剤から本剤に変更する際にも同様の注意が必要であるため記載した。
- 8.4 本剤の長期投与による角膜混濁事例が継続して報告され、当該事例の多くは、角膜周辺部から扇状に中心部へ広がる経過を呈し、角膜中央部（瞳孔領）に進展した事例では本剤を中止しても混濁箇所が癒痕化し、視力予後不良となる。一方、角膜混濁の前駆所見として角膜浸潤・角膜新生血管が認められた時点で「本剤投与中止」及び「ステロイド点眼」を処置することで視力不良に至らず緩解した事例が散見される。これを受け「8. 重要な基本的注意」に記載した。

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。

9.1.3 肺高血圧による右心不全のある患者

肺高血圧症による右心不全の症状を増悪させるおそれがある。[11. 1. 3参照]

9.1.4 うっ血性心不全のある患者

うっ血性心不全の症状を増悪させるおそれがある。[11. 1. 3参照]

9.1.5 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。

9.1.6 コントロール不十分な糖尿病のある患者

血糖値に注意すること。低血糖症状をマスクすることがある。

9.1.7 閉塞隅角緑内障の患者

使用経験がない。

(解説)

- 9.1.1 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。本剤の配合成分であるブリモニジン酒石酸塩の投与により「血圧低下」が起こる可能性があり、脳血管障害及び起立性低血圧のある患者の症状が悪化するおそれがあるため記載した。
- 9.1.2 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。海外において、ブリモニジン酒石酸塩点眼液の投与による「血圧及び脈拍数の変動」に関する副作用（徐脈、頻脈、低血圧、高血圧）が認められており、心血管系疾患が悪化するおそれがあるため記載した。

- 9.1.3 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。心機能の低下した患者では、心拍出量の維持のために交感神経が緊張している。このような患者に本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩を投与すると、心拍出量、心拍数が低下し、心不全の出現や増悪がみられるおそれがあるため記載した。
- 9.1.4 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。心機能の低下した患者では、心拍出量の維持のために交感神経が緊張している。このような患者に本剤の配合成分であるチモロールマレイン酸塩を投与すると、心拍出量、心拍数が低下し、心不全の出現や増悪がみられるおそれがあるため記載した。
- 9.1.5 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。 β -遮断剤は β -受容体を遮断して細胞内へのカリウムの流入を抑制し、血清カリウム濃度を上昇させるとされている。血清カリウムの濃度の上昇は心筋収縮の運動性に著しく影響を与える。アシドーシスにより血清カリウム濃度が上昇し、心筋収縮力が低下している状態の患者に、心筋収縮力抑制作用を持つ β -遮断剤を投与すると症状が増悪するため、経口の β -遮断剤では禁忌とされている。点眼においても、全身的に吸収されると、症状があらわれる可能性が考えられるため記載した。
- 9.1.6 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。糖尿病患者にインスリン等を投与し、低血糖状態になった場合には、交感神経系の活動が亢進し、グルコースの生成を促進させるほか、頻脈、発汗等の症状を呈することがある。 β -遮断剤投与により、そのような症状の発現がマスクされ低血糖状態の発見が遅れる可能性があるため記載した。
- 9.1.7 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。また、本剤は、承認時までに「閉塞隅角緑内障」を対象疾患とした臨床試験を実施していないため、閉塞隅角緑内障患者に対する使用経験がない。投与する場合は慎重に行う必要があるため記載した。

(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。チモロールマレイン酸塩では器官形成期のラットに500mg/kg/dayを経口投与した試験で骨化遅延が、マウスに1,000mg/kg/day、ウサギに200mg/kg/dayを経口投与した試験で死亡胎児数の増加が認められている。

(解説) 国内で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女性は対象から除外されており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。なお、使用上の注意の記載に際しては、非臨床毒性試験よりヒト点眼でも胎児毒性は認められないと推定されたことから、「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」とした。

(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。チモロールマレイン酸塩は、ヒト母乳中へ移行することがある。また、ブリモニジン酒石酸塩は、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²²⁾。

(解説) 国内で実施した臨床試験では、授乳中の女性は対象から除外されており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。なお、ブリモニジン酒石酸塩のラットの経口投与で乳汁中への移行が認められていることから、使用上の注意の記載に際しては、「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」とした。

(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³⁰⁾。

(解説)

- 9.7.1 ブリモニジン酒石酸塩点眼液及びチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。国内で実施した臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児は対象から除外されており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。
- 9.7.2 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。海外のブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書では、新生児及び乳幼児（2歳未満）は投与禁忌であるため、これらを参考に記載した。また、海外のブリモニジン酒石酸塩点眼液の製造販売後において、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ため記載した。
- 9.7.3 ブリモニジン酒石酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。海外のブリモニジン酒石酸塩点眼液の臨床試験において、2～7歳の幼児及び小児に0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与したところ、傾眠が高頻度（25%～83%）に認められたとの報告があることから記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説) チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要であることから記載した。

7. 相互作用

10. 相互作用

チモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される²⁵⁾。

(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

10.2 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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に準じて設定した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オミデネパグ イソプロピル	チモロールマレイン酸塩との併用例で結膜充血等の眼炎症性副作用の発現頻度の上昇が認められている。	機序不明
アドレナリン ジピベフリン塩酸塩	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 メトプロロール酒石酸塩	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。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物 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）が増強するとの報告がある。	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。

(解説) チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。

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 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、眼瞼眼球癒着等があらわれることがある。

11.1.2 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明）

β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがある。[2.3参照]。

11.1.3 心ブロック、うっ血性心不全、心停止（いずれも頻度不明）

β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、心ブロック、うっ血性心不全、心停止があらわれることがある。[2.4、9.1.3、9.1.4参照]

11.1.4 脳虚血、脳血管障害（いずれも頻度不明）

11.1.5 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

11.1.6 角膜混濁（頻度不明）

[8.4参照]

(解説)

11.1.1～11.1.5 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。

11.1.6 本剤の長期投与による角膜混濁事例が継続して報告され、当該事例の多くは、角膜周辺部から扇状に中心部へ広がる経過を呈し、角膜中央部（瞳孔領）に進展した事例では本剤を中止しても混濁箇所が癒痕化し、視力予後不良となる。一方、角膜混濁の前駆所見として角膜浸潤・角膜新生血管が認められた時点で「本剤投与中止」及び「ステロイド点眼」を処置することで視力不良に至らず緩解した事例が散見される。これを受け「11.1 重大な副作用」として追記した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症			接触皮膚炎、丘疹、発疹、紅斑、蕁麻疹
眼	点状角膜炎、結膜充血、眼刺激、眼部不快感、角膜びらん	アレルギー性結膜炎 ^{注1)} 、眼そう痒症、羞明、結膜浮腫、閃輝暗点	眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、眼瞼障害、眼瞼下垂、眼瞼そう痒症、眼瞼炎、アレルギー性眼瞼炎 ^{注1)} 、マイボーム腺梗塞、結膜炎、結膜濾胞、結膜蒼白、結膜出血、乾性角結膜炎、角膜炎、麦粒腫、虹彩炎、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物、眼の異常感、眼の異物感、眼脂、眼痛、灼熱感、霧視、眼乾燥、眼精疲労、流涙増加、視覚障害、視野欠損、視力低下、縮瞳、角膜知覚低下、複視、眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注2)}
循環器			低血圧、高血圧、動悸、頻脈、徐脈等の不整脈、失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感
呼吸器			鼻刺激感、鼻乾燥、鼻炎、副鼻腔炎、咳嗽、呼吸困難、気管支炎、咽頭炎
精神神経系			浮動性めまい、回転性めまい、耳鳴、頭痛、感覚異常、失神、悪夢、うつ病、抑うつ、傾眠、不眠症、重症筋無力症の増悪
消化器			味覚異常、口内乾燥、口渇、悪心、胃腸障害、消化不良、腹痛、下痢
感染症			インフルエンザ症候群、感冒、呼吸器感染
その他		耳そう痒症	疣贅、貧血、無力症、疲労、気分不良、不快、倦怠感、脱力感、筋肉痛、胸部圧迫感、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、高コレステロール血症

注1) プリモニジン酒石酸塩の長期投与において、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。

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した場合。

(解説) 国内で実施した臨床試験163例中に発現した副作用に基づいて設定した。なお、頻度不明については、プリモニジン酒石酸塩点眼液及びチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書、海外のプリモニジン酒石酸塩/チモロールマレイン酸塩配合点眼液の添付文書の副作用を記載した。

副作用発現状況一覧表

安全性評価対象症例数		163例		
副作用発現症例数		18例		
副作用発現頻度 (%)		11.04%		
副作用の種類		発現例数		
眼	点状角膜炎	4	2.45%	
	眼刺激	4	2.45%	
	結膜充血	4	2.45%	
	角膜びらん	2	1.23%	
	眼部不快感	2	1.23%	
	結膜浮腫	1	0.61%	
	アレルギー性結膜炎	1	0.61%	
	羞明	1	0.61%	
	閃輝暗点	1	0.61%	
	眼そう痒症	1	0.61%	
	耳	耳そう痒症	1	0.61%

※承認時までの臨床試験成績の集計、第Ⅲ相比較試験 (3-02)

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。
- ・患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・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。

(解説) ・本剤の容器の先端が直接目に触れることにより、薬液が二次汚染されることがある。二次汚染を防ぐため、容器の先端が直接目に触れないように、患者へ指導していただくために記載した。

- ・点眼液は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉眼及び涙嚢部を圧迫することにより、全身への吸収を抑制して治療効果を高め、また全身性の副作用を防ぐために記載した。
- ・他の点眼剤との点眼間隔が短い場合、先に使用した点眼剤の吸収が不十分となり効果があらわれにくくなる。また、先に使用した点眼剤と後に使用した点眼剤が配合変化を生じる可能性があるため、少なくとも5分間以上の間隔をあけてから点眼するよう患者へ指導していただくために記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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 (P. 25) 参照

(2) 安全性薬理試験

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³¹⁾

<ウサギ>

ウサギ (1群雌雄各n=12) に基剤 (0%/0%)、0.2%ブリモニジン酒石酸塩/0.5%チモロール配合点眼液、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液及び0.5%チモロール点眼液をそれぞれ1回1滴、1日3回、3時間間隔で6ヵ月間反復点眼投与した試験では、基剤を含むすべての投与群で一過性の軽微な眼の不快感が認められた。また、0.2%ブリモニジン酒石酸塩/0.5%チモロール配合点眼液及び0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液投与群では一過性の鎮静が認められたが、投与後3時間以内に回復した。

(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³²⁾

<ウサギ>

ウサギ (n=3) に本剤を1回50 μ L、1日4回、約3時間間隔で7日間反復点眼投与した試験では、被験物質投与に関連した眼の異常は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

細胞毒性試験³³⁾

培養ヒト角膜上皮細胞(HCE-T細胞)(各n=8)にアイベータ配合点眼液又は添加剤変更後のアイベータ配合点眼液を100 μ L添加し、5分間曝露した試験では、添加剤変更後のアイベータ配合点眼液曝露群の細胞生存率は82.7%とアイベータ配合点眼液曝露群の74.6%と比較して有意に高値であった(p<0.05、Studentのt検定、アイベータ配合点眼液曝露群との比較、片側検定)。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アイベータ配合点眼液 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：プリモニジン酒石酸塩 該当しない

チモロールマレイン酸塩 劇薬

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

該当しない

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：アイベータ配合点眼液を使用される患者さまへ

「ⅩⅦ. 備考 その他の関連資料」の項 (P. 49) 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：アイラミド配合懸濁性点眼液、アゾルガ配合懸濁性点眼液、グラアルファ配合点眼液、コソプト配合点眼液、コソプトミニ配合点眼液、ザラカム配合点眼液、タブコム配合点眼液、デュオトラバ配合点眼液、ミケルナ配合点眼液等

7. 国際誕生年月日

2003年12月9日

カナダ

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

製造販売承認年月日：2019年9月20日

承認番号：30100AMX00243000

薬価基準収載年月日：2019年11月19日

販売開始年月日：2019年12月9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（2019年9月20日～2025年9月19日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アイベータ配合 点眼液	1319824Q1020	1319824Q1020	1269802010101（5mL×5） 1269802010102（5mL×10）	622698001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会. 緑内障診療ガイドライン第5版: 日本眼科学会雑誌, 2022 ; 126 : 85-177
- 2) 社内資料: 国内第Ⅰ相試験 (承認年月日: 2019年9月20日、CTD2.7.6.1)
- 3) 社内資料: 国内第Ⅲ相比較試験 (承認年月日: 2019年9月20日、CTD2.7.6.2)
新家 真 他: あたらしい眼科, 2020 ; 37 : 336-344
- 4) 社内資料: 国内第Ⅲ相長期投与試験 (承認年月日: 2019年9月20日、CTD2.7.6.3)
新家 真 他: あたらしい眼科, 2020 ; 37 : 345-352
- 5) 社内資料: 海外第Ⅲ相比較試験 (承認年月日: 2019年9月20日、CTD2.7.6.4)
- 6) 社内資料: 海外第Ⅲ相比較試験 (承認年月日: 2019年9月20日、CTD2.7.6.5)
- 7) 社内資料: 海外第Ⅲ相比較試験 (承認年月日: 2019年9月20日、CTD2.7.6.6)
- 8) 社内資料: 海外第Ⅲ相比較試験 (承認年月日: 2019年9月20日、CTD2.7.6.7)
- 9) 社内資料: 国内第Ⅲ相比較試験 (生物学的同等性試験) (処方変更一変承認年月日: 2025年9月3日、CTD2.7.6.1)
- 10) Burke J, et al. : Surv Ophthalmol, 1996 ; 41 (S-1) : S9-S18 (PMID : 8970245)
- 11) 社内資料: ブリモニジン酒石酸塩の各種アドレナリン受容体に対する作用 (承認年月日: 2019年9月20日、CTD2.4.2.1)
- 12) 社内資料: ブリモニジン酒石酸塩溶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、アイファガン点眼液0.1% CTD2.6.2.2)
- 13) Toris CB, et al. : Arch Ophthalmol, 1995 ; 113 : 1514-1517 (PMID : 7487618)
- 14) Larsson LI : Arch Ophthalmol, 2001 ; 119 : 492-495 (PMID : 11296014)
- 15) Coakes RL, et al. : Arch Ophthalmol, 1978 ; 96 : 2045-2048 (PMID : 363105)
- 16) Miichi H, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci, 1983 ; 24 : 1269-1275 (PMID : 6885311)
- 17) 新家 真 他: 日本眼科学会雑誌, 1980 ; 84 : 1436-1446
- 18) 藤永 豊 他: 眼科臨床医報, 1980 ; 74 : 409-414
- 19) 玉田康房 他: 日本眼科紀要, 1980 ; 31 : 1667-1673
- 20) 社内資料: ブ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、アイファガン点眼液0.1% CTD2.6.2.2)
- 21) Vareilles P, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci, 1977 ; 16 : 987-996 (PMID : 21145)

- 22) 社内資料：ブリモニジン酒石酸塩の排泄（承認年月日：2012年1月18日、アイファガン点眼液0.1% CTD2.6.4.6)
- 23) 社内資料：ウサギに0.1%ブリモニジン酒石酸塩/0.5%チモロール配合点眼液及び各単剤を単回点眼投与後の眼組織移行の比較（承認年月日：2019年9月20日、CTD2.6.4.3)
- 24) 社内資料：ウサギ肝画分及びキサンチンオキシダーゼによるブリモニジン酒石酸塩の代謝（承認年月日：2012年1月18日、アイファガン点眼液0.1% CTD2.6.4.5)
- 25) Lennard MS, et al. : Br J Clin Pharmacol, 1989 ; 27 : 429-434 (PMID : 2719899)
- 26) Maruyama Y, et al. : Cornea, 2017 ; 36 : 1567-1569 (PMID : 28938378)
- 27) Tsujinaka A, et al. : Acta Ophthalmol, 2019 ; 97 : e948-e949 (PMID : 30609169)
- 28) Manabe Y, et al. : Eur J Ophthalmol, 2020 ; 30 : NP23-NP25 (PMID : 31096781)
- 29) Chikama T, et al. : Ocul Immunol Inflamm, 2023 ; 31 : 1842-1847 (PMID : 36306423)
- 30) 社内資料：0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の海外第Ⅲ相試験（承認年月日：2012年1月18日、アイファガン点眼液0.1% CTD2.7.6.27)
- 31) 社内資料：0.2%ブリモニジン酒石酸塩/0.5%チモロール配合点眼液の反復投与毒性試験（承認年月日：2019年9月20日、CTD2.6.6.3)
- 32) 社内資料：0.1%ブリモニジン酒石酸塩/0.5%チモロール配合点眼液の局所刺激性試験（承認年月日：2019年9月20日、CTD2.6.6.7)
- 33) 社内資料：ヒト角膜上皮細胞を用いたアイベータ配合点眼液及びアイベータ BAC フリー点眼液の細胞毒性の比較

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩を配合する点眼剤（COMBIGAN[®]：brimonidine tartrate/timolol maleate ophthalmic solution、米国 Allergan, Inc）は、2003年12月にカナダで、米国においては2007年10月に承認された。なお、COMBIGAN[®]のブリモニジン酒石酸塩の配合量は0.2%である。（2025年2月現在、米国をはじめ89カ国で承認）なお、海外においては塩化物ベンザルコニウム非含有製剤は承認されていない。

米国及びEU 主要5カ国における市販承認状況

国名	販売名	承認年月
米国	COMBIGAN [®]	2007年10月
イギリス	COMBIGAN [®]	2005年4月
フランス	COMBIGAN [®]	2005年4月
ドイツ	COMBIGAN [®]	2005年11月
スペイン	COMBIGAN [®]	2006年1月
イタリア	COMBIGAN [®]	2006年11月

米国での効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

効果・効果

COMBIGAN[®]はアドレナリン α 受容体作動薬とアドレナリン β 受容体阻害薬の配合点眼液であり、眼圧コントロールが不十分で補助的療法又は補充療法を必要とする緑内障患者又は高眼圧症患者の上昇した眼圧の下降を適応とする。COMBIGAN[®] 1日2回点眼による眼圧下降効果は、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液1日2回と0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液1日3回の併用投与に比べてわずかに低かった。

用法・用量

推奨用量はCOMBIGAN[®] 1滴1日2回であり、約12時間間隔で罹患眼に点眼する。複数の点眼製剤を併用する場合には、5分以上の間隔をあけて点眼すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

本邦の承認内容の範囲内で本剤を使用すること。

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

効能又は効果に関連する注意

単剤での治療を優先すること。

用法及び用量

1回1滴、1日2回点眼する。

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

本邦における電子添文の9. 特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容及びオーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。チモロールマレイン酸塩では器官形成期のラットに 500mg/kg/day を経口投与した試験で骨化遅延が、マウスに 1,000mg/kg/day、ウサギに 200mg/kg/day を経口投与した試験で死亡胎児数の増加が認められている。

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。チモロールマレイン酸塩は、ヒト母乳中へ移行することがある。また、ブリモニジン酒石酸塩は、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²²⁾。

米国の添付文書を以下に示す。

米国の添付文書（2024年7月）[COMBIGAN®]

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenicity studies have been performed in animals. Brimonidine tartrate was not teratogenic when given orally during gestation days 6 through 15 in rats and days 6 through 18 in rabbits. The highest doses of brimonidine tartrate in rats (2.5 mg/kg/day) and rabbits (5 mg/kg/day) achieved AUC exposure values 580 and 37-fold higher, respectively, than similar values estimated in humans treated with COMBIGAN®, 1 drop in both eyes twice daily.

Teratogenicity studies with timolol in mice, rats, and rabbits at oral doses up to 50 mg/kg/day [4,200 times the maximum recommended human ocular dose of 0.012 mg/kg/day on a mg/kg basis (MRHOD)] demonstrated no evidence of fetal malformations. Although delayed fetal ossification was observed at this dose in rats, there were no adverse effects on postnatal development of offspring. Doses of 1,000 mg/kg/day (83,000 times the MRHOD) were maternotoxic in mice and resulted in an increased number of fetal resorptions. Increased fetal resorptions were also seen in rabbits at doses 8,300 times the MRHOD without apparent maternotoxicity.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women; however, in animal studies, brimonidine crossed the placenta and entered into the fetal circulation to a limited extent. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, COMBIGAN® should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.

<p>オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy</p>	<p>C [COMBIGAN® Eye Drops 2023年8月]</p>
--	--

参考：分類の概要

オーストラリアの分類

Category C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

<小児等への投与に関する情報>

本邦における電子添文の9. 特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 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]</p>

米国の添付文書を以下に示す。

<p>米国添付文書（2024年7月）[COMBIGAN®] 8.4 Pediatric Use COMBIGAN® is contraindicated in children under the age of 2 years [see <i>Contraindications (4.3)</i>]. During post-marketing surveillance, apnea, bradycardia, coma, hypotension, hypothermia, hypotonia, lethargy, pallor, respiratory depression, and somnolence have been reported in infants receiving brimonidine. The safety and effectiveness of brimonidine tartrate and timolol maleate have not been studied in children below the age of 2 years. The safety and effectiveness of COMBIGAN® have been established in the age groups 2-16 years of age. Use of COMBIGAN® in these age groups is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of COMBIGAN® in adults with additional data from a study of the concomitant use of brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% and timolol maleate ophthalmic solution in pediatric glaucoma patients (ages 2 to 7 years). In this study, brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% was dosed three times a day as adjunctive therapy to beta-blockers. The most commonly observed adverse reactions were somnolence (50%–83% in patients 2 to 6 years) and decreased alertness. In pediatric patients 7 years of age or older (>20 kg), somnolence appears to occur less frequently (25%). Approximately 16% of patients on brimonidine tartrate ophthalmic solution discontinued from the study due to somnolence.</p>

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

患者向け資材（点眼方法）：「アイベータ配合点眼液を使用される患者さまへ」

