

## 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

アドレナリン $\alpha_2$ 受容体作動薬  
緑内障・高眼圧症治療剤

ブリモニジン酒石酸塩点眼液

処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

ブリモニジン酒石酸塩点眼液0.1%「SEC」

Brimonidine Tartrate ophthalmic solution 「SEC」

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	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	1mL中ブリモニジン酒石酸塩 1mg含有
一般名	和名:ブリモニジン酒石酸塩 (JAN) 洋名: Brimonidine Tartrate (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:2021年2月15日 薬価基準収載年月日:2021年6月18日 販売開始年月日:2021年8月16日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:参天アイケア株式会社 発売元:参天製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 製品情報センター TEL:0120-921-839 06-7664-8624 受付時間:9時～17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.santen.co.jp/medical-channel/">https://www.santen.co.jp/medical-channel/</a>

本IFは2025年3月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

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。



(01)14987084314809

ブリモニジン酒石酸塩点眼液0.1%「SEC」

「添文ナビ(アプリ)」を使ってGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文を閲覧いただけます。

## 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て、「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・臨床適応するとともに、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. IFの利用にあたって

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

IF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。IF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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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IF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、IF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	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
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）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	- 7 -
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移	13
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 母集団（ポピュレーション）解析	13
4. 吸収	13

5. 分布 .....	14
6. 代謝 .....	- 14 -
7. 排泄 .....	14
8. トランスポーターに関する情報 .....	14
9. 透析等による除去率 .....	14
10. 特定の背景を有する患者 .....	14
11. その他 .....	15
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....</b>	<b>16</b>
1. 警告内容とその理由 .....	16
2. 禁忌内容とその理由 .....	16
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	16
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	16
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	16
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	17
7. 相互作用 .....	18
8. 副作用 .....	19
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	- 19 -
10. 過量投与 .....	20
11. 適用上の注意 .....	20
12. その他の注意 .....	20
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>21</b>
1. 薬理試験 .....	21
2. 毒性試験 .....	21
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>22</b>
1. 規制区分 .....	22
2. 有効期間 .....	22
3. 包装状態での貯法 .....	22
4. 取扱い上の注意 .....	22
5. 患者向け資材 .....	22
6. 同一成分・同効薬 .....	22
7. 国際誕生年月日 .....	22
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 .....	22
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 .....	22
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	23
11. 再審査期間 .....	23
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	23
13. 各種コード .....	23
14. 保険給付上の注意 .....	23
<b>X I. 文献 .....</b>	<b>24</b>
1. 引用文献 .....	24
2. その他の参考文献 .....	24
<b>X II. 参考資料 .....</b>	<b>25</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	25
2. 海外における臨床支援情報 .....	25
<b>X III. 備考 .....</b>	<b>28</b>
1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....	28
2. その他の関連資料 .....	28

# 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

ブリモニジン酒石酸塩は米国において開発されたアドレナリン  $\alpha_2$  受容体に高い選択性を有する成分で、その点眼剤は眼圧下降作用を有することから、本邦では「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」を効能・効果として2012年に上市されている。

参天アイケア株式会社※は、後発医薬品として、2021年2月にブリモニジン酒石酸塩点眼液0.1%「SEC」の製造販売承認を取得した。

※ 参天アイケア株式会社 (Santen Eye Care Co., Ltd.) は、眼科用剤のジェネリック医薬品の承認取得、販売を目的として、2016年5月に設立した参天製薬株式会社の100%出資子会社である。

## 2. 製品の治療学的特性

1. アドレナリン  $\alpha_2$  受容体作動薬で、アドレナリン  $\alpha_2$  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の促進により眼圧を下降させると考えられている<sup>1)</sup>。(VI.2.(1) 作用部位・作用機序 の項参照)
2. 本剤は、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似することから、標準製剤と生物学的に同等とみなされて承認された。(VII.薬物動態 の項参照)
3. 本製品は、使い勝手に配慮した容器であるデンプルボトルを採用している。
4. ブリモニジン点眼液の重大な副作用として、角膜混濁(頻度不明)が報告されている。本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。(VIII.8 副作用 の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 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料, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	無	該当資料なし
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	該当資料なし
最適使用推進ガイドライン	無	該当資料なし
保険適用上の留意事項通知	無	該当資料なし

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ブリモニジン酒石酸塩点眼液 0.1%「SEC」

(2) 洋名

Brimonidine Tartrate ophthalmic solution 0.1%「SEC」

(3) 名称の由来

後発医薬品の販売名命名法(一般名+剤形+規格(含量)+屋号)に基づき命名した。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ブリモニジン酒石酸塩 (JAN)

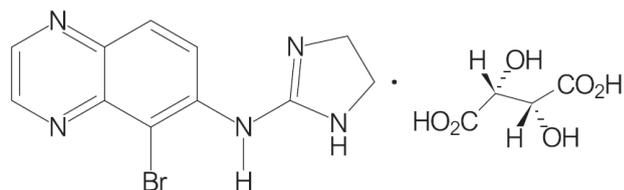
(2) 洋名(命名法)

Brimonidine Tartrate (JAN)

(3) ステム

クロニジン系降圧薬: -onidine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$

分子量: 442.22

### 5. 化学名(命名法)又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

企業コード: DE-087B

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～微黄色の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶 媒	局方の溶解性表現
無水エタノール	極めて溶けにくい
トルエン	ほとんど溶けない
水	やや溶けやすい
0.1N 塩酸、pH1.2	やや溶けやすい
酢酸緩衝液、pH4.5	やや溶けやすい
リン酸緩衝液、pH6.8	やや溶けやすい
ジメチルスルホキシド	溶けやすい

##### (3) 吸湿性

なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

208～212℃

##### (5) 酸塩基解離定数

7.57

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

比旋光度: +9.0°～+10.5° (c=1%、水)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	60 ヶ月	ポリエチレン袋二重/ ポリエチレンドラム	規格内
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋二重/ ポリエチレンドラム	規格内

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### <確認試験法>

###### 紫外可視吸光度測定法

本品のスペクトルとブリモニジン酒石酸塩標準物質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長のところに同様の強度の吸収を認める。

###### 赤外吸収スペクトル測定法

本品のスペクトルとブリモニジン酒石酸塩標準物質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。

##### <定量法>

###### 滴定終点検出法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区分

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

微黄緑～黄緑色澄明、無菌水性点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 6.9～7.5、浸透圧比: 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

販売名	ブリモニジン酒石酸塩点眼液 0.1%「SEC」
有効成分	1mL 中ブリモニジン酒石酸塩 1mg
添加剤	ホウ酸、ホウ砂、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム水和物、カルメロースナトリウム、亜塩素酸ナトリウム液、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

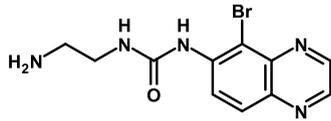
該当しない

### 4. 力価

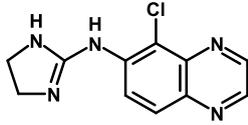
該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

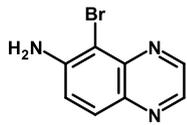
製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物(合成中間体、副生成物)及び製剤由来分解生成物である。



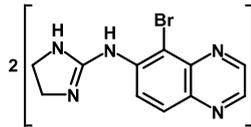
1-(2-アミノエチル)-3-(5-ブロモキノキサリン-6-イル)尿素



5-クロロ-N-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-キノキサリン-6-アミン



6-アミノ-5-ブロモキノキサリン



ブリモニジン二量体

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃、40%RH	36ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 <sup>※1</sup>	
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 <sup>※1</sup>	
苛酷試験	光	25℃	120万lx・hr*	点眼容器 (シュリンクラベルあり、 箱・投薬袋なし)	規格内 <sup>※2</sup>
	温度	60℃	1ヵ月	最終製品(箱入り)	規格外 <sup>※2</sup> (類縁物質の増加が認められた。)

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

※2 測定項目：性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、純度試験(類縁物質)、含量

\* 総照射度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m<sup>2</sup> 以上

## 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)

該当資料なし

## 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：5mL×5本、5mL×10本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

点眼容器：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、ラベル：ポリエチレンテレフタレート

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

特になし

## 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または使用できない場合：  
緑内障、高眼圧症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5.効能・効果に関連する注意

〈緑内障・高眼圧症〉

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

〈チソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)投与に伴う眼障害軽減〉

5.2 チソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)の電子添文を参照すること。

〈解説〉

5.1 緑内障治療薬としての本剤の位置付けおよびその使用方法を明確にし、また、他の緑内障治療薬で効果不十分又は使用できない場合を具体的にするため記載した。

〔承認時より記載〕

5.2 がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌を対象としたチソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)の臨床試験において、チソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)の使用に際して眼障害軽減のためにプリモニジン酒石酸塩点眼液の投与が必要であることが示唆されたため、記載した。

〔2025年3月改訂〕

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

通常、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

該当資料なし

### 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

該当しない

#### (2)臨床薬理試験

##### 国内第Ⅲ相比較試験

循環器系又は呼吸器系疾患を有さない高齢者を対象に、0.1%プ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両眼に1回1滴、1日2回4週間点眼した無作為化単遮蔽(評価者遮蔽)並行群間比較試験において、循環器系及び呼吸器系への影響を検討した。その結果、投与4週後の1秒量(FEV<sub>1.0</sub>)は、投与開始日と比較して両群とも低下し、その前後比(投与開始日に対する比)は2時間値において

0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液群と比較して0.5%チモロール点眼液群で統計学的に有意に低下した(P=0.046、t検定)。ほとんどの観察時点で脈拍数は投与開始日と比較して両群とも低下しており、その前後差(投与開始日との差)は0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液群と比較して0.5%チモロール点眼液群のほとんどの観察時点で統計学的に有意に低下した(P<0.05、t検定)。

また、ほとんどの観察時点で、収縮期及び拡張期血圧は0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液群でのみ投与開始日と比較して有意に低下した(P<0.05、t検定)<sup>2)</sup>。

0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液群の副作用は50例中25例(50.0%)に認められ、主な副作用は点状角膜炎6例(12.0%)、眼そう痒症5例(10.0%)、徐脈3例(6.0%)、血圧低下3例(6.0%)、眼精疲労2例(4.0%)、眼の異常感2例(4.0%)、肺機能検査異常2例(4.0%)であった。

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 国内第Ⅲ相比較試験(非劣性試験)

原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者を対象に、0.1%プ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両眼に1回1滴、1日2回4週間点眼した無作為化単遮蔽(評価者遮蔽)並行群間比較試験において、非劣性を検証した。その結果、投与終了時(点眼4週間後)の眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)及び両群間の差とその95%信頼区間は表1のとおりであり、95%信頼区間の上限値は非劣性限界値( $\Delta=1.2$ )を上回り、非劣性は検証されなかった<sup>3)</sup>。

表1 投与終了時の眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)

薬剤(例数)	眼圧変化値(mmHg)	差の平均値(mmHg) [95%両側信頼区間]
0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液群(103)	-4.0±2.0	0.7 [0.1~1.3]
0.5%チモロール点眼液群(93)	-4.7±2.1	

眼圧変化値: 平均値±標準偏差

有意水準: 片側2.5%、非劣性限界値:  $\Delta=1.2$

0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液群の副作用は109例中20例(18.4%)に認められ、主な副作用は点状角膜炎6例(5.5%)、眼そう痒症3例(2.8%)、結膜充血2例(1.8%)、眼脂2例(1.8%)、眼の異常感2例(1.8%)、眼痛2例(1.8%)であった。

#### 国内第Ⅲ相比較試験(優越性試験)

プロスタグランジン関連薬(PG)の治療期間が90日以上で、眼圧値が18.0mmHg以上の原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者を対象に、0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液又はプラセボを両眼に1回1滴、1日2回、PGと併用して4週間点眼した無作為化二重遮蔽並行群間比較試験において、優越性を検証した。その結果、眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)は図のとおりであり、投与4週間後の眼圧変化値は両群間で統計学的に有意な差を示し、プラセボに対する優越性が検証された(差の平均値:-0.7mmHg、95%両側信頼区間:-1.2~-0.3mmHg、P=0.0010)<sup>4)</sup>。[V.2 効能又は効果に関連する注意 参照]

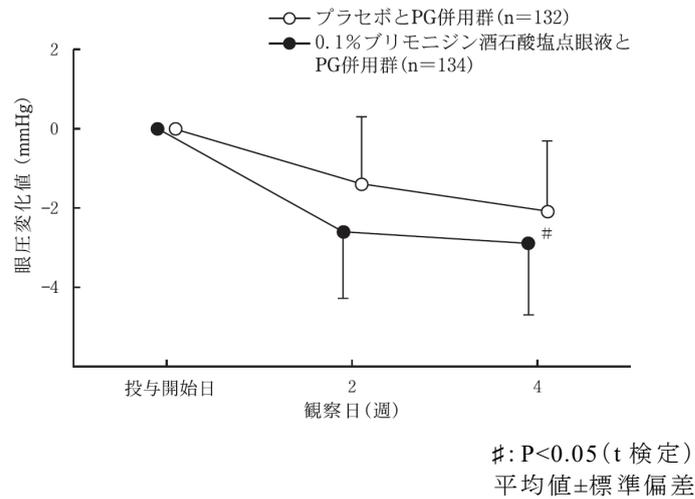


図 眼圧変化値 (0 時間値と 2 時間値の平均値) の推移

0.1% ブリモニジン酒石酸塩点眼液群の副作用は 134 例中 26 例 (19.4%) で認められ、主な副作用は点状角膜炎 10 例 (7.5%)、眼そう痒症 6 例 (4.5%)、結膜充血 2 例 (1.5%) 及び結膜変色 2 例 (1.5%) であった。

#### 国内第Ⅲ相長期投与試験

原発開放隅角緑内障 (広義) 又は高眼圧症患者を対象に、0.1% ブリモニジン酒石酸塩点眼液単剤又はプロスタグランジン関連薬 (PG) と併用して 0.1% ブリモニジン酒石酸塩点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回最長 52 週間点眼した非対照非遮蔽試験において、長期投与の有効性及び安全性を検討した。その結果、眼圧変化値 (0 時間値と 2 時間値の平均値) の推移は表 2 のとおりであり、52 週間を通して安定した眼圧下降作用を示した<sup>5)</sup>。

[ V.2 効能又は効果に関連する注意 参照 ]

表 2 眼圧変化値 (0 時間値と 2 時間値の平均値) の推移

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

平均値±標準偏差 ( ): 例数

0.1% ブリモニジン酒石酸塩点眼液単剤群の副作用は 98 例中 38 例 (38.8%) で認められ、主な副作用はアレルギー性結膜炎 18 例 (18.4%)、眼瞼炎 9 例 (9.2%)、点状角膜炎 7 例 (7.1%)、結膜充血 7 例 (7.1%)、結膜炎 3 例 (3.1%)、接触皮膚炎 3 例 (3.1%)、霧視 2 例 (2.0%)、アレルギー性眼瞼炎 2 例 (2.0%) 及び結膜濾胞 2 例 (2.0%) であった。また、0.1% ブリモニジン酒石酸塩点眼液と PG の併用群の副作用は 59 例中 31 例 (52.5%) で認められ、主な副作用はアレルギー性結膜炎 14 例 (23.7%)、眼瞼炎 9 例 (15.3%)、結膜充血 5 例 (8.5%)、点状角膜炎 3 例 (5.1%)、結膜炎 3 例 (5.1%) 及び頭痛 2 例 (3.4%) であった。

#### (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

特定使用成績調査

実施していない

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

該当しない

(7) その他

特になし

## 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

アプラクロニジン、クロニジン等

注意：関連のある化合物の効能・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

作用部位：ぶどう膜強膜流出路、毛様体

作用機序：プリモニジンは、アドレナリン  $\alpha_2$ -受容体に作用し、房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出の促進により眼圧を下降させると考えられている<sup>1)</sup>。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 房水産生抑制作用

ウサギの片眼に0.3%プリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼した試験（フルオロフォトメトリー法）では、点眼1時間後に点眼前に比べて最大43.9%の有意な房水産生の抑制が認められた<sup>6)</sup>。

##### 房水流出促進作用

高眼圧症患者の片眼に0.2%プ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ぶどう膜強膜流出路からの房水流出の促進が認められた<sup>7)</sup>（外国人データ）。

##### 眼圧下降作用

ウサギに0.000015%～0.15%プリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼した結果、濃度依存的な眼圧下降作用が認められた<sup>8)</sup>。

#### (3)作用発現時間・持続時間

速やかに作用が発現し、点眼後2時間で眼圧下降作用のピークがみられる。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 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

健康成人男性に 0.15%又は 0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液<sup>注)</sup>(各 6 例)を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 7 日間反復点眼したとき、7 日目の血漿中ブリモニジン濃度は 0.15%点眼液が点眼後平均 1.1 時間に最高濃度  $38.57 \pm 11.22$  pg/mL(平均値±標準偏差)を示し、0.2%点眼液では、平均 0.6 時間に最高濃度  $44.25 \pm 14.94$  pg/mLを示した。血漿中濃度は点眼液の濃度に依存して上昇したが、検出された濃度はわずかであり、最終点眼 24 時間後には定量下限値(2pg/mL)未満であった<sup>9)</sup>。

注) 本剤が承認されている濃度は、0.1%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

特になし

### 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

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

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<sup>10)</sup>。

### (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

サルの両眼に 0.5%<sup>14</sup>C-ブリモニジン酒石酸塩点眼液 35 $\mu$ L を単回点眼したとき、各眼組織における最高濃度は、虹彩、結膜、角膜、強膜、毛様体、網脈絡膜、房水、水晶体、硝子体の順に高かった。また、1 日 2 回 2 週間反復点眼したとき、最高濃度は虹彩で最も高く、次いで下結膜、毛様体、網脈絡膜の順であった。虹彩、上強膜、硝子体、毛様体及び網脈絡膜においては、単回点眼時の 5～17 倍高かった<sup>11)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿におけるブリモニジン(0.2～200ng/mL)の蛋白結合率は約 21%であった<sup>12)</sup> (*in vitro*)。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ブリモニジンは肝臓で迅速に代謝され、それにはアルデヒドオキシダーゼの関与が示唆されている<sup>13)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

### (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

該当資料なし

## 11. その他

本剤は、標準製剤(アイファガン点眼液 0.1%)の分析結果に基づき添加剤の種類及び含量(濃度)が標準製剤と同一になるよう処方設計を行ったものであり、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似することから、生物学的に同等とみなされた。

## 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]

〈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、過敏症を起こす可能性があることから記載した。

〔承認時より記載〕

2.2 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ことから記載した。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。

Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意 の項参照

〔承認時より記載〕

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

V.2 効能又は効果に関連する注意 の項参照

### 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ため、 $\alpha_2$ -作動剤の全身投与時と同様の副作用(眠気、めまい、徐脈、低血圧等)があらわれることがあるので、留意すること。

8.2 眠気、めまい、霧視等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合は注意させること。

8.3 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<sup>14)~17)</sup>、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。[11.1.1 参照]

〈解説〉

8.1 点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。本剤を点眼した際に全身に吸収され、 $\alpha_2$ -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ことから記載した。

〔承認時より記載〕

8.2 本剤の投与により、眠気、めまい、霧視等があらわれることがあり、その状態で自動車の運転等危険を伴う機械の操作を行うと、事故等を引き起こすおそれがあることから記載した。

〔承認時より記載〕

8.3 他のブリモニジン酒石酸塩含有製剤の投与患者において重篤な角膜混濁が報告されており、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可能性があることから記載した。副作用の早期発見のため患者を定期的に診察し、十分観察するとともに、角膜混濁発現時には、充血、視力低下、霧視等の自覚症状を伴う場合があるので、これらの症状があらわれた場合には、直ちに受診するよう患者を指導すること。

VIII.8 副作用 の項参照

〔2024年6月医薬安発0611第1号(R6.6.11)により記載〕

## 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

#### 9.1 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。

〈解説〉

9.1.1  $\alpha_2$ -作動剤である本剤の投与により、血圧低下があらわれる可能性がある。脳血管障害、起立性低血圧のある患者では、本剤の投与により症状が悪化するおそれがあることから記載した。

〔承認時より記載、2022年12月一部改訂〕

9.1.2  $\alpha_2$ -作動剤である本剤の投与により、血圧及び脈拍数の変動があらわれる可能性がある。心血管系疾患のある患者では、本剤の投与により症状が悪化するおそれがあることから記載した。

〔承認時より記載、2022年12月一部改訂〕

### (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。

〈解説〉

本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから記載した。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のみ投与を検討すること。

〔承認時より記載〕

〔参考〕VII.2 海外における臨床支援情報 の項参照

### (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。動物実験(ラット:経口投与)で乳汁中に移行することが報告されている<sup>10)</sup>。

〈解説〉

本剤は授乳中の女性への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから記載した。なお、動物実験で乳汁中への移行が認められている。

〔承認時より記載〕

〔参考〕 XII.2 海外における臨床支援情報 の項参照

(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、プリモニジン酒石酸塩点眼液を投与した乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。〔2.2参照〕

9.7.3 外国での臨床試験において、0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合、2～7歳の幼児及び小児に高頻度(25～83%)で傾眠が認められている<sup>18)</sup>。

〔解説〕

9.7.1 本剤では小児等を対象とした臨床試験を実施していないことから記載した。

〔承認時より記載、2022年12月一部改訂〕

9.7.2 海外でのプリモニジン酒石酸塩点眼液の市販後の使用において、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ことから記載した。

〔承認時より記載〕

9.7.3 海外の臨床試験において、0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合、2～7歳の幼児及び小児に高頻度(25～83%)で傾眠が認められていることから記載した。

〔承認時より記載〕

〔参考〕 XII.2 海外における臨床支援情報 の項参照

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(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。
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〕

α<sub>2</sub>-作動剤である本剤とこれらの薬剤を併用した場合、相加的に作用が増強される、あるいは血圧変動に影響する可能性があることから記載した。

〔承認時より記載〕

## 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 角膜混濁(頻度不明)

[8.3参照]

〈解説〉

11.1.1 他のプリモニジン酒石酸塩含有製剤の投与患者において重篤な角膜混濁が報告されており、本剤の投与により角膜混濁があらわれる可能性があることから記載した。

Ⅷ.5 重要な基本的注意 の項参照

[2024年6月医薬安発0611第1号(R6.6.11)により記載]

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	5以上	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、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む) <sup>注)</sup> 、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む) <sup>注)</sup>	結膜充血、眼そう痒症、眼の異常感	眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、マイボーム腺梗塞、結膜浮腫、結膜濾胞、結膜蒼白、結膜出血、乾性角結膜炎、眼脂、眼刺激、眼痛、眼の異物感、霧視、視覚障害、眼精疲労、眼乾燥、流涙増加	眼瞼下垂、眼瞼障害、麦粒腫、角膜炎、角膜びらん、虹彩炎、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物、視野欠損、視力低下、縮瞳、灼熱感、羞明
循環器				徐脈、頻脈、低血圧、高血圧、動悸
呼吸器			鼻刺激感	咳嗽、呼吸困難、気管支炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥
精神神経系			浮動性めまい、回転性めまい、頭痛、耳鳴、傾眠	不眠症、うつ病、失神
消化器			口内乾燥、口渇	胃腸障害、悪心、味覚異常
感染症				インフルエンザ症候群、感冒、呼吸器感染
その他			疣贅、貧血、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	無力症、疲労、高コレステロール血症、気分不良

注) 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。

〈解説〉

副作用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。

[承認時より記載、2022年12月一部改訂、2024年6月医薬安発0611第1号(R6.6.11)等により一部改訂]

## 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。
- ・患眼を開瞼して結膜囊内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・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〉

- ・点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると、眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。

〔承認時より記載〕

- ・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。閉瞼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身性の副作用を防ぎ、また治療効果を高めるために記載した。

〔承認時より記載〕

- ・他の点眼剤と併用する場合の一般的な適用上の注意であることから記載した。併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまう。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

〔承認時より記載〕

## 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) 非臨床使用に基づく情報

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤: 処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

有効成分: 該当しない

### 2. 有効期間

3年 (安定性試験結果に基づく)

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド : なし

・くすりのしおり : あり

・その他の患者向け資材 : 服薬指導箋 (<https://www.santen.co.jp/medical-channel/tools/shizai/?from=glonavi>)

### 6. 同一成分・同効薬

本剤は後発医薬品であり、先発医薬品は「アイファガン点眼液 0.1%」である。

### 7. 国際誕生年月日

1996年9月6日

### 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

承認年月日: 2021年2月15日

承認番号: 30300AMX00050000

薬価基準収載年月日: 2021年6月18日

販売開始年月日: 2021年8月16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

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

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(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
1319761Q1040	1319761Q1040	128430001	622843001

## 14. 保険給付上の注意

設定されていない(本剤は診療報酬上の後発医薬品である。)

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Burke, J. et al.: *Surv. Ophthalmol.*, 41 Suppl.1, S9, 1996 [66450]
- 2) 新家 眞 他: 日本眼科学会雑誌, 2012; 116: 623-634 [63174]
- 3) 新家 眞 他: 日本眼科学会雑誌, 2012; 116: 955-966 [63393]
- 4) 第Ⅲ相試験(3-04 試験)(2012年1月18日承認、アイファガン点眼液 0.1% CTD2.7.6.4) [66606]
- 5) 新家 眞 他: あたらしい眼科, 2012; 29: 679-686 [66618]
- 6) 房水産生に及ぼす影響(2012年1月18日承認、アイファガン点眼液 0.1% CTD2.6.2.2) [66607]
- 7) Toris CB, et al.: *Arch Ophthalmol*, 1995; 113: 1514-1517 [66451]
- 8) 正常眼圧ウサギにおける用量反応性(2012年1月18日承認、アイファガン点眼液 0.1% CTD2.6.2.2) [66608]
- 9) 第Ⅰ相試験(1-01 試験)(2012年1月18日承認、アイファガン点眼液 0.1% CTD2.7.6.1) [66603]
- 10) 排泄(2012年1月18日承認、アイファガン点眼液 0.1% CTD2.6.4.6) [66601]
- 11) サルにおける単回及び反復点眼投与(2012年1月18日承認、アイファガン点眼液 0.1% CTD2.6.4.4) [66604]
- 12) In vitro 血漿タンパク結合(2012年1月18日承認、アイファガン点眼液 0.1% CTD2.6.4.4) [66605]
- 13) Acheampong AA, et al.: *Xenobiotica*, 1996; 26: 1035-1055 [66477]
- 14) Maruyama Y, et al.: *Cornea*. 2017 ; 36 : 1567-1569 [66941]
- 15) Tsujinaka A, et al.: *Acta Ophthalmol*. 2019 ; 97 : e948-e949 [66942]
- 16) Manabe Y, et al.: *Eur J Ophthalmol*. 2020 ; 30 : NP23-NP25 [66943]
- 17) Chikama T, et al.: *Ocul Immunol Inflamm*. 2023 ; 31 : 1842-1847 [66944]
- 18) 第Ⅲ相試験(190342-015 試験)[非日本人対象](2012年1月18日承認、アイファガン点眼液 0.1% CTD2.7.6.27) [66602]

### 2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない(発売していない)(2025年3月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

#### ・妊娠に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」及び「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、英国のSPC、オーストラリア分類とは異なる。

#### 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。

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット:経口投与)で乳汁中に移行することが報告されている<sup>10)</sup>。

米国の添付文書 (2013年9月)<sup>\*</sup>

#### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

##### 8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B: 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 (5.0 mg/kg/day) achieved AUC exposure values 360- and 20-fold higher, or 260- and 15-fold higher, respectively, than similar values estimated in humans treated with ALPHAGAN® P 0.1% or 0.15%, 1 drop in both eyes three times daily. 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, ALPHAGAN® P should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.

##### 8.3 Nursing Mothers

It is not known whether brimonidine tartrate is excreted in human milk, although in animal studies, brimonidine tartrate has been shown to be excreted in breast milk. Because of the potential for serious adverse reactions from ALPHAGAN® P in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

<sup>\*</sup>ALPHAGAN® P (brimonidine tartrate ophthalmic solution) 0.1% and 0.15%

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### Pregnancy

The safety of use during human pregnancy has not been established. In animal studies, brimonidine tartrate did not cause any teratogenic effects. In rabbits, brimonidine tartrate, at plasma levels higher than are achieved during therapy in humans, has been shown to cause increased preimplantation loss and postnatal growth reduction. Alphagan should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother outweighs the potential risk to the foetus.

To reduce the systemic absorption, see section 4.2

##### Breast-feeding

It is not known if brimonidine is excreted in human milk. The compound is excreted in the milk of the lactating rat. Alphagan should not be used by women nursing infants.

※Alphagan 0.2% w/v (2 mg/ml) eye drops, solution

オーストラリア分類

B3 (2024 年 7 月)※

※ TGA Prescribing medicines in pregnancy database

〈参考: 分類の概要〉

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

**Category B3:** Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

#### ・小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の SPC とは異なる。

#### 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]

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<sup>18)</sup>。

#### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

##### 8.4 Pediatric Use

ALPHAGAN® P is contraindicated in children under the age of 2 years (see CONTRAINDICATIONS, 4.1). During postmarketing 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 have not been studied in children below the age of 2 years.

In a well-controlled clinical study conducted in pediatric glaucoma patients (ages 2 to 7 years) the most commonly observed adverse reactions with brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% dosed three times daily were somnolence (50-83% in patients ages 2 to 6 years) and decreased alertness. In pediatric patients 7 years of age (>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.

※ALPHAGAN® P (brimonidine tartrate ophthalmic solution) 0.1% and 0.15%

英国の SPC (2022 年 4 月) ※

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### Paediatric population

Children of 2 years of age and above, especially those in the 2-7 age range and/or weighing  $\leq 20$  Kg, should be treated with caution and closely monitored due to the high incidence and severity of somnolence (see section 4.8).

##### 4.8 Undesirable effects

In a 3-month, phase 3 study in children aged 2-7 years with glaucoma, inadequately controlled by beta-blockers, a high prevalence of somnolence (55%) was reported with Alphagan as adjunctive treatment. In 8% of children, this was severe and led to discontinuation of treatment in 13%. The incidence of somnolence decreased with increasing age, being least in the 7-year-old age group (25%), but was more affected by weight, occurring more frequently in those children weighing  $\leq 20$  kg (63%) compared to those weighing  $>20$  kg (25%) (see section 4.4).

##### 4.9 Overdose

##### Paediatric population

Reports of serious adverse effects following inadvertent ingestion of Alphagan by paediatric subjects have been published or reported to Allergan. The subjects experienced symptoms of CNS depression, typically temporary coma or low level of consciousness, lethargy, somnolence hypotonia, bradycardia, hypothermia, pallor, respiratory depression and apnoea, and required admission to intensive care with intubation if indicated. All subjects were reported to have made a full recovery, usually within 6-24 hours.

※Alphagan 0.2% w/v (2 mg/ml) eye drops, solution

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

#### 2. その他の関連資料

該当資料なし

