

## 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

プロスタマイド誘導体  
緑内障・高眼圧症治療剤

ビマトプロスト点眼液

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ビマトプロスト点眼液0.03%「SEC」

Bimatoprost 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中ビマトプロスト0.3mg含有
一般名	和名:ビマトプロスト (JAN) 洋名: Bimatoprost (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:2018年8月15日 薬価基準収載年月日:2018年12月14日 販売開始年月日:2018年12月14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2023年9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)14987084304633  
ビマトプロスト点眼液0.03%「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、「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	- 6 -
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	11
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 血中濃度の推移	12
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 母集団（ポピュレーション）解析	12
4. 吸収	12

5. 分布 .....	13
6. 代謝 .....	- 13 -
7. 排泄 .....	13
8. トランスポーターに関する情報 .....	13
9. 透析等による除去率 .....	13
10. 特定の背景を有する患者 .....	13
11. その他 .....	14
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....</b>	<b>15</b>
1. 警告内容とその理由 .....	15
2. 禁忌内容とその理由 .....	15
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	15
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	15
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	15
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	16
7. 相互作用 .....	17
8. 副作用 .....	18
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	- 19 -
10. 過量投与 .....	19
11. 適用上の注意 .....	19
12. その他の注意 .....	19
<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

ビマトプロストは米国において開発されたプロスタマイド誘導体で、その点眼剤は眼圧下降作用を示し、本邦では「緑内障・高眼圧症」を効能・効果として2009年に上市されている。

参天アイケア株式会社<sup>※</sup>は、後発医薬品として、2018年8月にビマトプロスト点眼液0.03%「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. プロスタマイド受容体に作用し、ぶどう膜強膜流出口を介した房水排出を促進することにより眼圧を下降させると考えられている。(VI.2.(1) 作用部位・作用機序 の項参照)
2. 1回1滴、1日1回の点眼で、眼圧を良好にコントロールする。  
〔本剤は生物学的に標準製剤と同等とみなされて承認された。(VI.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績 の項参照)〕
3. 本製品は、使い勝手に配慮したディンプルボトルを採用している。
4. ビマトプロスト点眼液の重大な副作用として、虹彩色素沈着(13.2%)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

ビマトプロスト点眼液 0.03%「SEC」

(2) 洋名

Bimatoprost ophthalmic solution 0.03%「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)

ビマトプロスト (JAN)

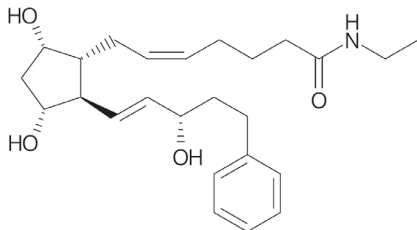
(2) 洋名(命名法)

Bimatoprost (JAN)

(3) ステム

プロスタグランジン: -prost

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{25}H_{37}NO_4$

分子量: 415.57

### 5. 化学名(命名法)又は本質

*N*-Ethyl(5*Z*)-7-{{(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxy-5-phenylpent-1-enyl]-cyclopentyl}}-5-heptenamide (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～微黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶 媒	局方の溶解性表現
エタノール(99.5)	やや溶けやすい
2-プロパノール	やや溶けやすい
ジクロロメタン	やや溶けやすい
水	溶けにくい

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ : +33~+39° (脱水及び脱溶媒物に換算したもの 0.1g、アセトニトリル、10mL、100mm)

#### 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°C/60%RH	60 ヶ月	ガラス瓶(スクリーキャップ/テフロンライナー付)	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	アルミ箔ラミネート袋	規格内

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### < 確認試験法 >

###### 赤外吸収スペクトル測定法

本品のスペクトルと本品の参照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。

###### 液体クロマトグラフィー

試料溶液は標準溶液のビマトプロストのピークと保持時間が等しい。

##### < 定量法 >

###### 液体クロマトグラフィー

## 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

無色澄明、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	ビマトプロスト点眼液 0.03%「SEC」
有効成分	1mL 中ビマトプロスト 0.3mg
添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物、クエン酸水和物、塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、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

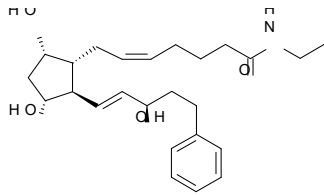
該当しない

### 4. 力価

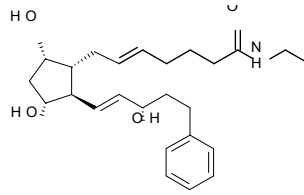
該当しない

### 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。



15R-ビマトプロスト



5,6-トランスビマトプロスト

## 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°C、40%RH	36ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 <sup>※1</sup>
加速試験		40°C、25%RH以下	6ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 <sup>※2</sup>
苛酷試験	光	25°C	120万lx・hr <sup>*</sup>	点眼容器 (シュリンクラベルあり、 箱・投薬袋なし)	規格内 <sup>※3</sup>
	温度	60°C	1ヵ月	最終製品(箱入り)	

※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、含量、無菌

※2 測定項目：性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、含量、無菌

※3 測定項目：性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、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

プラスチック容器：2.5mL×5本、2.5mL×10本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

点眼容器：ポリプロピレン、キャップ：ポリエチレン、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

本剤は 5mL 用プラスチック点眼容器に 2.5mL 充填している。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

1回1滴、1日1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

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、1日1回を超えて投与しないこと。

〈解説〉

他のPGF<sub>2α</sub>誘導体点眼薬を参考に記載した。

他のPGF<sub>2α</sub>誘導体点眼薬で頻回投与すると眼圧下降作用が減弱したとの報告がある。本剤を頻回投与すると眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、1日1回を超えて投与しないこと。(2009年7月7日承認、ルミガン点眼液0.03%CTD1.8.2用法・用量及びその設定理由 参照)

〔承認時より記載〕

### 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

該当資料なし

#### (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(0.5%チモロール点眼液対照試験)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.03%ビマトプロスト点眼液を両眼に1回1滴、1日1回<sup>注)</sup>又は0.5%チモロール点眼液を両眼に1回1滴、1日2回、12週間点眼した無作為化二重遮蔽並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目である治療期終了時(投与12週後)の眼圧変化値は表1のとおりであり、0.03%ビマトプロスト点眼液群の0.5%チモロール点眼液群に対する優越性が示された。

表 1 治療期終了時(投与 12 週後)の眼圧変化値

薬剤(例数)	眼圧変化値 (mmHg)	差の平均値(mmHg) [95%両側信頼区間]	検定結果
0.03%ビマトプロスト点眼液群(87)	-8.2±3.5	-3.4 [-4.2~-2.5]	P<0.001
0.5%チモロール点眼液群(86)	-4.9±2.2		

眼圧変化値: 平均値±標準偏差 t 検定 有意水準: 両側 5%

0.03%ビマトプロスト点眼液群の副作用は 90 例中 70 例(77.8%)に認められ、主な副作用は結膜充血 44 例(48.9%)、睫毛の異常(睫毛が長く、太く、濃くなる等) 31 例(34.4%)、眼そう痒症 13 例(14.4%)、眼瞼色素沈着 12 例(13.3%)、虹彩色素沈着 11 例(12.2%)、結膜浮腫 10 例(11.1%)、角膜びらん 7 例(7.8%)、眼の異常感 7 例(7.8%)、眼瞼浮腫 5 例(5.6%)、眼瞼の多毛症 5 例(5.6%)であった<sup>1)</sup>。

注) 遮蔽性を確保するため、0.03%ビマトプロスト点眼液群と 0.5%チモロール点眼液群の点眼回数を合わせる目的で、0.03%ビマトプロスト点眼液群にはプラセボを 1 日 1 回追加点眼した。

### 国内第Ⅲ相比較試験(0.005%ラタノプロスト点眼液対照試験)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.03%ビマトプロスト点眼液又は 0.005%ラタノプロスト点眼液を片眼又は両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回、12 週間点眼した無作為化単遮蔽(評価者遮蔽)並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目である治療期終了時(投与 12 週後)の眼圧変化値は表 2 のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の上限が非劣性限界値( $\Delta=1.5$ )を超えなかったことから、0.03%ビマトプロスト点眼液群の 0.005%ラタノプロスト点眼液群に対する非劣性が示された<sup>2)</sup>。

表 2 治療期終了時(投与 12 週後)の眼圧変化値

薬剤(例数)	眼圧変化値 (mmHg)	差の平均値(mmHg) [95%両側信頼区間]
0.03%ビマトプロスト点眼液群(71)	-8.0±2.7	-0.6 [-1.5~0.3]
0.005%ラタノプロスト点眼液群(63)	-7.4±2.8	

眼圧変化値: 平均値±標準偏差

非劣性限界値:  $\Delta=1.5$

0.03%ビマトプロスト点眼液群の副作用は 77 例中 51 例(66.2%)に認められ、主な副作用は結膜充血 31 例(40.3%)、睫毛の異常(睫毛が長く、太く、濃くなる等) 27 例(35.1%)、眼瞼色素沈着 8 例(10.4%)、眼そう痒症 6 例(7.8%)、眼の異常感 4 例(5.2%)、結膜浮腫 4 例(5.2%)であった<sup>3)</sup>。

### 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、0.03%ビマトプロスト点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回最長 52 週間点眼した長期投与試験を実施した。その結果、眼圧変化値の推移は図のとおりであり、52 週間を通して-7.2~-6.3mmHg の範囲で推移し、0.03%ビマトプロスト点眼液の安定した眼圧下降効果が示された<sup>4)</sup>。

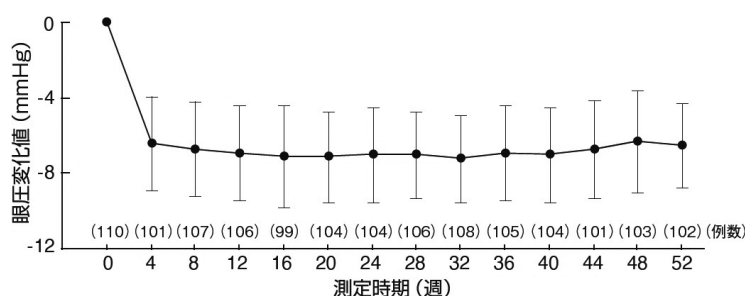


図 眼圧変化値の推移

副作用は136例中125例(91.9%)に認められ、主な副作用は睫毛の異常(睫毛が長く、太く、濃くなる等)102例(75.0%)、結膜充血61例(44.9%)、眼瞼色素沈着42例(30.9%)、虹彩色素沈着29例(21.3%)、結膜炎(アレルギー性結膜炎含む)10例(7.4%)、眼そう痒症10例(7.4%)、眼瞼の多毛症9例(6.6%)、くぼんだ眼7例(5.1%)であった<sup>5)</sup>。

(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

タフルプロスト、ラタノプロスト、トラボプロスト、イソプロピルウノプロストン等

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

作用機序：プロスタマイド受容体に作用し、ぶどう膜強膜流出路を介した房水排出を促進することにより眼圧を下降させると考えられている<sup>6)</sup>。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### プロスタマイド受容体への作用

イヌに0.03%ビマトプロスト点眼液を1日1回5日間反復点眼したときの眼圧下降作用は、プロスタマイド受容体拮抗薬の前処置により阻害された<sup>7)</sup>。

##### 房水流出促進作用

サルに0.01%ビマトプロスト点眼液を1日2回5日間反復点眼したとき、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出量を基剤点眼群と比較して有意に増加させた(フルオレセイントレーサ法)<sup>8)</sup>。

##### 眼圧下降作用

隅角レーザー照射により高眼圧を誘発したサルに0.001%～0.1%ビマトプロスト点眼液を単回点眼したとき、すべての用量で眼圧下降作用が認められた<sup>9)</sup>。

#### (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

### 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(6例)の両眼に0.03%ビマトプロスト点眼液を1回1滴、1日1回14日間反復点眼したとき、14日目の血液中ビマトプロスト濃度は、点眼後平均約8分で最高濃度(平均値±標準偏差)0.061±0.025ng/mLに達し、点眼後1時間以降は定量下限値(0.025ng/mL)未満であった。また、活性代謝物である17-フェニルトリノルプロスタグランジン F<sub>2α</sub>はいずれの測定時点でも定量下限値(0.050ng/mL)未満であった<sup>10)</sup>。

(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

ラット静脈内投与で乳汁中へ移行することが報告されている<sup>11)</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

サルに0.1%<sup>3</sup>H-ビマトプロスト点眼液 35 μL を両眼に単回点眼したとき、組織中<sup>3</sup>H濃度の最高値は、結膜、眼瞼、強膜、角膜、虹彩、毛様体、網脈絡膜、視神経、房水、水晶体、硝子体の順に高かった。また、サルの両眼に0.1%<sup>3</sup>H-ビマトプロスト点眼液を1日2回9日間反復点眼したとき、組織中<sup>3</sup>H濃度は眼瞼、結膜、角膜、強膜、毛様体、水晶体、硝子体、網脈絡膜及び視神経で単回投与と比べて高くなる傾向が認められた<sup>12)</sup>。

### (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

該当資料なし

### (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

健康成人(6例)に<sup>3</sup>H-ビマトプロストを単回静脈内投与したとき、投与した<sup>3</sup>H量の67.0%が投与後168時間までに尿中に、24.9%が投与後192時間までに糞中に排泄された<sup>13)</sup>。

## 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（ルミガン点眼液 0.03%）の分析結果に基づき添加剤の種類及び含量（濃度）が標準製剤と同一と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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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ため使用しないこと。

[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

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V.4 用法及び用量に関連する注意 の項参照

### 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 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着(メラニンの増加)による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続により徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。混合色虹彩の患者では虹彩の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者(日本人に多い)においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。[11.1.1、14.1 参照]

8.2 本剤投与中に角膜上皮障害(点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん)があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分に指導すること。

8.3 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

(解説)

8.1 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着(メラニンの増加)による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがあり、特に虹彩色素沈着は非可逆的な経過をたどるおそれがある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、早期発見のため患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際してはこれらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、

投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者に指導すること。

VIII.8 副作用、VIII.11 適用上の注意 の項参照

〔承認時より記載〕

8.2 本剤の投与により点状表層角膜炎等の角膜上皮障害があらわれることがある。本剤投与中にしみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。

〔承認時より記載〕

8.3 本剤の投与により一時的に霧視があらわれることがあり、その状態で危険を伴う操作を行うと、事故等を引き起こすおそれがある。霧視があらわれた場合は、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転を行わないよう患者を指導すること。

〔承認時より記載〕

## 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 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者

嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。

##### 9.1.2 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者

類薬で眼圧上昇がみられたとの報告がある。

##### 9.1.3 ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者

角膜ヘルペスが再発したとの報告がある。

##### 9.1.4 閉塞隅角緑内障の患者

使用経験がない。

〈解説〉

9.1.1 他のPGF<sub>2α</sub>誘導体点眼薬で無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者に使用した場合に、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こしたとの報告があることから記載した。これらの患者には慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

9.1.2 他のPGF<sub>2α</sub>誘導体点眼薬で眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者に使用した場合に、眼圧上昇がみられたとの報告があることから記載した。これらの患者には慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

9.1.3 他のPGF<sub>2α</sub>誘導体点眼薬でヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者に使用した場合に、角膜ヘルペスが再発したとの報告があることから記載した。これらの患者には慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

9.1.4 本剤は閉塞隅角緑内障の患者への使用経験がないことから記載した。これらの患者には慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

### (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。妊娠マウスに0.3mg/kg/日以上を経口投与した場合に、流産及び早産が認められ<sup>14)</sup>、妊娠・授乳ラットに0.3mg/kg/日以上を経口投与した場合に、胎児毒性(胎児死亡等)が認められた<sup>15)</sup>。なお、これら所見が発現した際の親動物における曝露量(AUC)はヒト点眼時の68倍以上であった。

#### 〈解説〉

本剤は妊産婦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、動物実験で流産及び早産、胎児毒性が認められている。

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〉XII.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:静脈内投与)で乳汁中に移行することが報告されている<sup>11)</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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 〈解説〉

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〕

〈参考〉XII.2 海外における臨床支援情報 の項参照

## (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〉

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。本剤は、高齢者に投与した場合の安全性が十分検討されていないことから、一般的な注意として記載した。

〔承認時より記載〕

## 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
プロスタグランジン系点眼剤 ラタノプロスト含有点眼剤	眼圧上昇がみられたとの報告がある <sup>16)</sup> 。	機序不明

〈解説〉

本剤とこれらの薬剤を併用した場合、眼圧上昇がみられたとの報告があることから記載した。発現機序については不明である。

〔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 虹彩色素沈着(13.2%)

[8.1参照]

〈解説〉

虹彩色素沈着は非可逆的な経過をたどるおそれがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には、臨床状態に応じて投与を中止するなどの処置を行うこと。

Ⅷ.5 重要な基本的注意とその理由 の項参照

〔承認時より記載〕

(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
眼	睫毛の異常(睫毛が長く、太く、濃くなる等)(52.8%)、結膜充血(44.9%)、眼瞼色素沈着(20.5%)、眼そう痒症(9.6%)、眼瞼の多毛症	結膜炎、結膜浮腫、結膜出血、眼瞼浮腫、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼障害、眼脂、点状角膜炎、角膜びらん、眼刺激、霧視、眼の異常感(違和感、べとつき感等)、くぼんだ眼 <sup>注)</sup>	結膜色素沈着、眼瞼炎、眼瞼下垂、霰粒腫、マイボーム腺梗塞、糸状角膜炎、角膜血管新生、虹彩炎、眼乾燥、眼の灼熱感、眼痛、羞明、白内障、眼精疲労、視力低下、視覚障害、眼球運動失調、眼圧上昇	ぶどう膜炎、黄斑浮腫、乾性角結膜炎、流涙、涙液分泌低下
循環器			狭心症発作、高血圧	
消化器			胃不快感	
呼吸器				咳嗽
その他		尿潜血、CK増加	口唇疱疹、浮動性めまい、頭痛、胸痛、耳鳴、白血球数増加、ALT(GPT)増加、γ-GTP増加	

注) [15.1 参照]

〈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。

Ⅷ.12 その他の注意 の項参照

〔承認時より記載〕

## 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。
- ・点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取るか、洗顔すること。[8.1参照]
- ・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。
- ・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することがあるので、コンタクトレンズを装着している場合は点眼前にレンズを外し、点眼15分以上経過後に再装着すること。

〈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〕

- ・点眼液は鼻涙管を経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。

〔2023年9月より記載〕

- ・点眼のとき、眼瞼にあふれた液をそのままにしておくと、皮膚に吸収されて感作されたり、眼瞼の色調変化や眼周囲の多毛化が起こったりする可能性がある。あふれた液は清潔なガーゼやティッシュでふき取るか、洗顔するよう指導すること。Ⅷ.5 重要な基本的注意とその理由 の項参照

〔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〕

- ・ソフトコンタクトレンズはベンザルコニウム塩化物等の点眼液の成分を吸着しやすい材質であり、レンズに吸着したベンザルコニウム塩化物が角膜障害を起こす可能性があることから、本剤点眼前にレンズを外し、涙液中のベンザルコニウム塩化物濃度が十分に低下した後にレンズを再装着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

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

投与前後で精密に眼瞼の状態を比較した場合、「くぼんだ眼」が高頻度で認められるとの報告がある<sup>17)</sup>。[11.2参照]

〈解説〉

投与前後で精密に眼瞼の状態を比較した場合、「くぼんだ眼」が高頻度で認められるとの報告がある。

Ⅷ.8 副作用 の項参照

〔承認時より記載〕

(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

妊娠マウスに 0.3mg/kg/日以上を経口投与した場合に、流産及び早産が認められ<sup>14)</sup>、妊娠・授乳ラットに 0.3mg/kg/日以上を経口投与した場合に、胎児毒性(胎児死亡等)が認められた<sup>15)</sup>。なお、これら所見が発現した際の親動物における曝露量(AUC)はヒト点眼時の 68 倍以上であった。

#### (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 : あり

・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「ルミガン点眼液 0.03%」である。

### 7. 国際誕生年月日

2001年3月16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: 2018年8月15日

承認番号: 23000AMX00631000

薬価基準収載年月日: 2018年12月14日

販売開始年月日: 2018年12月14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
1319757Q1035	1319757Q1035	126469201	622646901

## 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) 第Ⅲ相比較試験(904 試験)(2009年7月7日承認、ルミガン点眼液 0.03% CTD2.7.6.4) [66740]
- 2) 北澤 克明, 他: あたらしい眼科. 2010; 27: 401-410 [66696]
- 3) 第Ⅲ相比較試験(3-03 試験)(2009年7月7日承認、ルミガン点眼液 0.03% CTD2.7.6.5) [66820]
- 4) 新家 眞, 他: あたらしい眼科. 2011; 28: 1209-1215 [66697]
- 5) 第Ⅲ相長期投与試験(3-01 試験)(2009年7月7日承認、ルミガン点眼液 0.03% CTD2.7.6.6) [66821]
- 6) 作用機序(2009年7月7日承認、ルミガン点眼液 0.03% CTD2.4.2.1) [66741]
- 7) ビマトプロストの眼圧下降作用に対するプロスタマイド拮抗薬の作用(2009年7月7日承認、ルミガン点眼液 0.03% CTD2.6.2.2) [66742]
- 8) Woodward DF, et al.: J Ophthalmol. 2010; 2010: 926192 [66698]
- 9) Woodward DF, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2003; 305: 772-785 [61351]
- 10) 第Ⅰ相 14 日間点眼試験(902 試験)(2009年7月7日承認、ルミガン点眼液 0.03% CTD2.7.6.2) [66737]
- 11) ラットにおける乳汁排泄(2009年7月7日承認、ルミガン点眼液 0.03% CTD2.6.4.6) [66736]
- 12) サルにおける単回及び反復点眼投与後の眼組織内濃度(2009年7月7日承認、ルミガン点眼液 0.03% CTD2.6.4.4) [66738]
- 13) 第Ⅰ相試験(192024-005 試験)(2009年7月7日承認、ルミガン点眼液 0.03% CTD2.7.6.7) [66739]
- 14) マウス胚・胎児発生への影響に関する試験(2009年7月7日承認、ルミガン点眼液 0.03% CTD2.6.6.6) [66734]
- 15) ラット出生前、出生後の発生並びに母体機能に関する試験(2009年7月7日承認、ルミガン点眼液 0.03% CTD2.6.6.6) [66735]
- 16) Herndon LW, et al.: Arch Ophthalmol. 2002; 120: 847-849 [61399]
- 17) Aihara M, et al.: Jpn J Ophthalmol. 2011; 55: 600-604 [62937]

### 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)(2024年7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。妊娠マウスに0.3mg/kg/日以上を経口投与した場合に、流産及び早産が認められ<sup>14)</sup>、妊娠・授乳ラットに0.3mg/kg/日以上を経口投与した場合に、胎児毒性(胎児死亡等)が認められた<sup>15)</sup>。なお、これら所見が発現した際の親動物における曝露量(AUC)はヒト点眼時の68倍以上であった。

##### 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: 静脈内投与)で乳汁中に移行することが報告されている<sup>11)</sup>。

米国の添付文書(2022年3月)\*

#### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

##### 8.1 Pregnancy

###### Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies of LUMIGAN® (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% administration in pregnant women. There is no increase in the risk of major birth defects or miscarriages based on bimatoprost postmarketing experience.

In embryofetal developmental studies, administration of bimatoprost to pregnant mice and rats during organogenesis, resulted in abortion and early delivery at oral doses at least 33 times (mice) or 94 times (rats) the human exposure at the recommended clinical dose (based on blood area under the curve [AUC] levels). These adverse effects were not observed at 2.6 times (mice) and 47 times (rats) the human exposure at the recommended clinical dose.

In pre/postnatal development studies, administration of bimatoprost to pregnant rats from organogenesis to the end of lactation resulted in reduced gestation length and fetal body weight, and increased fetal and pup mortality at oral doses at least 41 times the human systemic exposure at the recommended clinical dose (based on blood AUC levels). No adverse effects were observed in rat offspring at exposures estimated at 14 times the human exposure at the recommended clinical dose (based on blood AUC levels).

Because animal reproductive studies are not always predictive of human response LUMIGAN® 0.01% should be administered during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

###### Data

###### Animal Data

In an embryofetal development rat study, abortion was observed in pregnant rats administered bimatoprost orally during organogenesis at 0.6 mg/kg/day (94 times the human systemic exposure at the recommended human ophthalmic dose [RHOD], based on AUC). The No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) for abortion was 0.3 mg/kg/day (estimated at 47 times the human systemic exposure at the RHOD, based on AUC). No abnormalities were observed in rat fetuses at doses up to 0.6 mg/kg/day.

In an embryofetal development mouse study, abortion and early delivery were observed in pregnant mice administered bimatoprost orally during organogenesis at doses greater than or equal to 0.3 mg/kg/day (33 times the human systemic exposure at the RHOD, based on AUC). The NOAEL for abortion and early delivery was 0.1 mg/kg/day (2.6 times the human systemic exposure at the RHOD, based on AUC). No abnormalities were observed in mouse fetuses at doses up to 0.6 mg/kg/day (72 times the human systemic exposure at the RHOD, based on AUC).

In a pre/postnatal development study, treatment of pregnant rats with bimatoprost orally from gestation day 7 to lactation day 20 resulted in reduced gestation length, increased late resorptions, fetal deaths, and postnatal pup mortality, and reduced pup body weight at doses greater than or equal to 0.3 mg/kg/day. These effects were observed at exposures at least 41 times the human systemic exposure at the RHOD, based on AUC. The NOAEL for postnatal development and mating performance of the offspring was 0.1 mg/kg/day (estimated at 14 times the human systemic exposure at the RHOD, based on AUC).

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

It is not known whether topical ocular treatment with LUMIGAN® 0.03% could result in sufficient systemic absorption to produce detectable quantities in human milk. In animal studies, bimatoprost has been shown to be present in breast milk of lactating rats at an intravenous dose (i.e., 1 mg/kg) 324 times the RHOD (on a mg/m basis), however no animal data is available at clinically relevant doses.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LUMIGAN® 0.03% and any potential adverse effects on the breastfed child from LUMIGAN® 0.03%.

※LUMIGAN® 0.03%

英国の SPC (2022 年 4 月) ※

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

### Pregnancy

There are no adequate data from the use of bimatoprost in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity at high maternotoxic doses. LUMIGAN should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

### Breast-feeding

It is unknown whether bimatoprost is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of bimatoprost in breast milk. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from LUMIGAN therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

### Fertility

There are no data on the effects of bimatoprost on human fertility.

## 5.3 Preclinical safety data

Bimatoprost did not impair fertility in rats up to doses of 0.6 mg/kg/day (at least 103-times the intended human exposure). In embryo/foetal developmental studies abortion, but no developmental effects were seen in mice and rats at doses that were at least 860-times or 1700-times higher than the dose in humans, respectively. These doses resulted in systemic exposures of at least 33- or 97-times higher, respectively, than the intended human exposure. In rat peri/postnatal studies, maternal toxicity caused reduced gestation time, foetal death, and decreased pup body weights

at  $\geq 0.3$  mg/kg/day (at least 41-times the intended human exposure). Neurobehavioural functions of offspring were not affected.

※LUMIGAN 0.3mg/ml eye drops, solution

オーストラリアの分類を以下に示す。

オーストラリア分類	B3 (2024年6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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書 (2022年3月)\*

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

**8.4 Pediatric Use**

Use in pediatric patients below the age of 16 years is not recommended because of potential safety concerns related to increased pigmentation following long-term chronic use.

※LUMIGAN<sup>®</sup> 0.03%

英国の SPC (2022年4月)\*

**Paediatric population**

The safety and efficacy of LUMIGAN in children aged 0 to 18 years has not been established.

※LUMIGAN 0.3mg/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