

# 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2008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

**ルミガン®点眼液0.03%**  
LUMIGAN® OPHTHALMIC SOLUTION 0.03%

ビマトプロスト点眼液

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・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年7月7日 薬価基準収載年月日：2009年9月4日 発売年月日：2009年10月5日
開発・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
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 0120-06-9618 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 <a href="http://www.senju.co.jp/">http://www.senju.co.jp/</a>

※本IFは2015年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

※最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 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、添付文書と略す）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る。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## [IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 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・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名(命名法)	3
(2) 洋名(命名法)	3
(3) ステム ( s t e m )	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)	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶解性	5
(3) 吸湿性	5
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5
(5) 酸塩基解離定数	5
(6) 分配係数	5
(7) その他の主な示性値	5

2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	<b>7</b>
1. 剤形	7
(1) 投与経路	7
(2) 剤形の区別、規格及び性状	7
(3) 製剤の物性	7
(4) 識別コード	7
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	7
(6) 無菌の有無	7
2. 製剤の組成	7
(1) 有効成分（活性成分）の含量	7
(2) 添加物	7
(3) 添付溶解液の組成及び容量	7
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	9
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
8. 溶出性	9
9. 生物学的試験法	9
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
11. 製剤中の有効成分の定量法	9
12. 力価	9
13. 混入する可能性のある夾雑物	9
14. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9
15. 刺激性	10
16. その他	10

<b>V. 治療に関する項目</b> .....	11
1. 効能又は効果 .....	11
2. 用法及び用量 .....	11
3. 臨床成績 .....	11
(1) 臨床データパッケージ .....	11
(2) 臨床効果 .....	12
(3) 臨床薬理試験：忍容性試験 .....	13
(4) 探索的試験：用量反応探索試験 .....	14
(5) 検証的試験 .....	14
(6) 治療的使用 .....	17
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	18
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	18
2. 薬理作用 .....	18
(1) 作用部位・作用機序 .....	18
(2) 薬効を裏付ける試験成績 .....	19
(3) 作用発現時間・持続時間 .....	19
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	20
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	20
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	20
(2) 最高血中濃度到達時間 .....	20
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 .....	20
(4) 中毒域 .....	20
(5) 食事・併用薬の影響 .....	20
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 .....	20
2. 薬物速度論的パラメータ .....	20
(1) コンパートメントモデル .....	20
(2) 吸収速度定数 .....	21
(3) バイオアベイラビリティ .....	21

(4) 消失速度定数	21
(5) クリアランス	21
(6) 分布容積	21
(7) 血漿蛋白結合率	21
3. 吸 収	21
4. 分 布	21
(1) 血液－脳関門通過性	21
(2) 血液－胎盤関門通過性	21
(3) 乳汁への移行性	22
(4) 髄液への移行性	22
(5) その他の組織への移行性	22
5. 代 謝	23
(1) 代謝部位及び代謝経路	23
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23
6. 排 泄	23
(1) 排泄部位及び経路	23
(2) 排 泄 率	23
(3) 排泄速度	23
7. 透析等による除去率	23
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>24</b>
1. 警告内容とその理由	24
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25

7. 相互作用	25
(1) 併用禁忌とその理由	25
(2) 併用注意とその理由	25
8. 副作用	26
(1) 副作用の概要	26
(2) 重大な副作用と初期症状	26
(3) その他の副作用	26
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	27
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	28
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	28
9. 高齢者への投与	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
11. 小児等への投与	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
13. 過量投与	29
14. 適用上の注意	29
15. その他の注意	30
16. その他	30
<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>31</b>
1. 薬理試験	31
(1) 薬効薬理試験	31
(2) 副次的薬理試験	31
(3) 安全性薬理試験	31
(4) その他の薬理試験	32
2. 毒性試験	32
(1) 単回投与毒性試験	32
(2) 反復投与毒性試験	32
(3) 生殖発生毒性試験	33
(4) その他の特殊毒性	33



<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	34
1. 規制区分 .....	34
2. 有効期間又は使用期限 .....	34
3. 貯法・保存条件 .....	34
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	34
(1) 薬局での取り扱いについて .....	34
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） .....	34
5. 承認条件等 .....	34
6. 包    装 .....	34
7. 容器の材質 .....	34
8. 同一成分・同効薬 .....	35
9. 国際誕生年月日 .....	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	35
11. 薬価基準収載年月日 .....	35
12. 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 .....	35
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	35
14. 再審査期間 .....	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	35
16. 各種コード .....	36
17. 保険給付上の注意 .....	36
<b>XI. 文    献</b> .....	37
1. 引用文献 .....	37
2. その他の参考文献 .....	37
<b>XII. 参考資料</b> .....	38
1. 主な外国での発売状況 .....	38
2. 海外における臨床支援情報 .....	39

XIII. 備 考 ..... 41  
    その他の関連資料 ..... 41

# 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。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において、薬物治療に関する留意点として「必要最小限の薬剤と副作用で最大の効果を得る」「薬剤の効果がない場合、効果が不十分な場合、あるいは薬剤耐性が生じた場合は、まず薬剤の変更を考慮し、単剤（単薬）治療をめざす」とされている<sup>注)</sup>。このような背景から、強力な眼圧下降効果を持ち、新規の作用機序を有する緑内障治療薬の開発が望まれている。

本剤の主成分であるビマトプロストは、米国アラガン社において新規に合成されたプロスタマイド誘導体（内因性の生理活性物質であるプロスタマイド $F_{2\alpha}$ 類似の構造を有する）で、強力な眼圧下降効果を持つことから、米国において2001年3月に0.03%ビマトプロスト点眼液が開放隅角緑内障および高眼圧症を適応症として承認され、その後75カ国（2015年3月現在）で承認されている。

千寿製薬株式会社では、この強力な眼圧下降効果に着目し、非臨床試験成績および海外での臨床試験成績を基に、日本国内において緑内障および高眼圧症を対象とした臨床試験を実施した結果、本剤の「緑内障、高眼圧症」に対する有効性および安全性が確認されたことから、新規のプロスタマイド誘導体制剤として、2009年7月に「ルミガン点眼液0.03%」の販売名で承認を取得した。

---

注) 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3版: 日眼会誌, 116, 3, 2012.

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) POAG および OH における平均眼圧変化値は $-8.0\text{mmHg}$  で、眼圧変化率 $-30\%$ を達成した症例の割合は $70.4\%$ であった（投与 12 週間後）。〔12 ページ参照〕
- (2) POAG・OH および NTG で長期（52 週間）にわたって安定した眼圧下降効果を示した（平均眼圧変化値： $-7.2\sim-6.3\text{mmHg}$ ）。さらに、いずれの疾患群でも平均眼圧変化率は期間を通して約 $-30\%$ であった。〔12～13 ページ参照〕
- (3) 日本初のプロスタマイド誘導体制剤で、ビマトプロスト自身が眼圧下降効果を示す。〔18 ページ参照〕
- (4) プロスタマイド受容体に作用し、主として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。〔19 ページ参照〕
- (5) 承認時の臨床試験での総症例 323 例中 259 例（ $80.19\%$ ）に副作用が認められた。主な副作用は、睫毛の異常 149 例（ $46.13\%$ ）、結膜充血 147 例（ $45.51\%$ ）、眼瞼色素沈着 62 例（ $19.20\%$ ）、虹彩色素沈着 40 例（ $12.38\%$ ）、眼そう痒症 30 例（ $9.29\%$ ）、角膜びらん 17 例（ $5.26\%$ ）、眼瞼の多毛症 17 例（ $5.26\%$ ）、結膜浮腫 16 例（ $4.95\%$ ）、眼の異常感 15 例（ $4.64\%$ ）、結膜炎 11 例（ $3.41\%$ ）、眼瞼紅斑 9 例（ $2.79\%$ ）、眼瞼浮腫 8 例（ $2.48\%$ ）、くぼんだ眼 7 例（ $2.17\%$ ）、眼瞼そう痒症 7 例（ $2.17\%$ ）、眼刺激 6 例（ $1.86\%$ ）、眼瞼障害 6 例（ $1.86\%$ ）、結膜出血 6 例（ $1.86\%$ ）、点状角膜炎 6 例（ $1.86\%$ ）、霧視 5 例（ $1.55\%$ ）、眼脂 4 例（ $1.24\%$ ）であった（承認時）。〔26～28 ページ参照〕  
重大な副作用として、虹彩色素沈着があらわれることがある。

POAG : primary open-angle glaucoma (原発開放隅角緑内障、特に明記しない場合 (狭義) を指す) OH : ocular hypertension (高眼圧症) NTG : normal-tension glaucoma (正常眼圧緑内障)
---

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和 名

ルミガン点眼液0.03%

(2) 洋 名

LUMIGAN OPHTHALMIC SOLUTION 0.03%

(3) 名称の由来

ビマトプロスト点眼液の米国（アラガン社）での販売名「Lumigan」に由来。

### 2. 一般名

(1) 和 名（命名法）

ビマトプロスト（JAN）

(2) 洋 名（命名法）

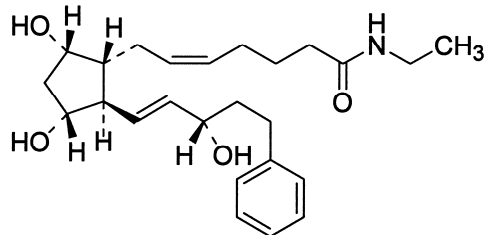
Bimatoprost（JAN）

(3) ステム（stem）

prostaglandin類：-prost

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>

分子量：415.57

5. 化学名 (命名法)

(5*Z*)-7-((1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-3, 5-Dihydroxy-2-[(1*E*, 3*S*)-3-hydroxy-5-phenylpent-1-en-1-yl]  
cyclopentyl)-*N*-ethylhept-5-enamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：なし

記号番号：AGN192024

7. CAS登録番号

155206-00-1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末

##### (2) 溶解性

アセトニトリル及びジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール及びメタノールに極めて溶けやすく、水及び酢酸エチルに溶けにくい。

##### (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

該当しない

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  : +33° ~ +39° (換算した脱水物20mg、メタノール、1 mL、100mm)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結 果
長期 保存 試験	-15℃	36ヵ月	低密度ポリエチレンバッグの 二重包装 (アルゴン置換) +	変化なし
加速 試験	5℃±3℃	18ヵ月	ホイルラミネートポウチ (アルゴン置換) +	12ヵ月まで変化なし 18ヵ月保存で類縁物質増加
苛酷 試験	光及び 温度 40℃ 通常の蛍光灯照射	70日	HPLC用バイアル (空気又はアルゴン置換)  又は HPLC用バイアル+アルミホイル (空気又はアルゴン置換)	類縁物質増加

## 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 液体クロマトグラフィー

## 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤 形

#### (1) 投与経路

点 眼

#### (2) 剤形の区別、規格及び性状

##### 1) 剤形の区別

水性点眼剤

##### 2) 規 格

1 mL中にビマトプロスト0.3mgを含有する。

##### 3) 性 状

色：無色澄明

#### (3) 製剤の物性

該当資料なし

#### (4) 識別コード

該当しない

#### (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：6.9～7.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

#### (6) 無菌の有無

無菌製剤

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

有効成分の含量：1 mL中 ビマトプロスト0.3mg含有

#### (2) 添 加 物

ベンザルコニウム塩化物（保存剤）、塩化ナトリウム（等張化剤）、リン酸水素ナトリウム水和物（緩衝剤）、クエン酸水和物（緩衝剤）、塩酸（pH調節剤）、水酸化ナトリウム（pH調節剤）を含有する。

#### (3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

#### 長期保存試験成績

試験項目	保存期間					
	試験開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性 状	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左	同左
pH	7.18	7.25	7.19	7.27	7.23	7.22
浸透圧 (mOsm)* 〔浸透圧比〕	289 〔1.01〕	291 〔1.02〕	295 〔1.03〕	298 〔1.04〕	301 〔1.05〕	308 〔1.08〕
ビマトプロスト 残存率 (%)*	100.0	99.5	100.0	103.0	104.2	106.5

保存条件：25℃、湿度 40%RH

保存形態：ポリエチレン（褐色、円筒型）容器／ラベル／紙箱

\*：浸透圧及びビマトプロスト残存率の経時的な上昇は、直接容器からの水分透過によるものである。

#### 加速試験成績

製造販売承認取得後、点眼瓶の形状の変更（円筒型→扁平型）を行ったため、扁平型の加速試験を実施した。

試験項目	保存期間			
	試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	無色澄明の液	同左	同左	同左
pH	7.11	7.10	7.12	7.10
浸透圧比*	1.01	1.02	1.05	1.08
ビマトプロスト 残存率 (%)*	100.0	101.2	103.1	106.7

保存条件：40℃、湿度 25%RH 以下

保存形態：ポリエチレン（褐色、扁平型）容器／ラベル／紙箱

\*：浸透圧比及びビマトプロスト残存率の経時的な上昇は、直接容器からの水分透過によるものである。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

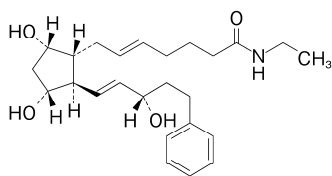
11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

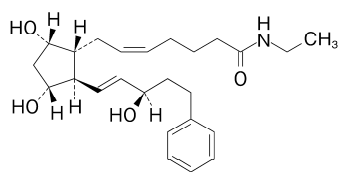
12. 力 価

本剤は力価表示に該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物



5,6-トランスビマトプロスト



15-ベータビマトプロスト

14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験の項 (P. 32) 参照

16. その他

5 mL点眼瓶 (薬液内容量は2. 5mL)

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

### 2. 用法及び用量

1回1滴、1日1回点眼する。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

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) 本剤の海外の添付文書(「用法・用量」の項)には、「点眼回数を増やした場合、眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、投与回数は1日1回を超えないこと。」との記載があり、また、類薬にも同様な記載があるため、これらを参考に記載した。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験の種類	対象※ <sup>1</sup>	例数	用法	薬剤群※ <sup>2</sup>	投与期間
第I相単回点眼試験	単盲検比較試験	健康成人男性	54例	1回1滴	0.01%BIM 0.03%BIM 0.1%BIM プラセボ	1日 (1回)
第I相14日間点眼試験	無作為化単盲検並行群間比較試験	健康成人男性	21例	1回1滴 1日1回	0.01%BIM 0.03%BIM 0.1%BIM プラセボ	14日
第II相試験	多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症	75例	1回1滴 1日1回	0.01%BIM 0.03%BIM 0.1%BIM プラセボ	14日
第III相比較試験①	多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症	179例	1回1滴 1日1回	0.03%BIM	12週
				1回1滴 1日2回	0.5% TIM	
第III相比較試験②	多施設共同無作為化単盲検並行群間比較試験	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症	220例	1回1滴 1日1回	0.01%BIM 0.03%BIM 0.005%LAT	12週
第III相長期投与試験	多施設共同非対照非盲験試験	原発開放隅角緑内障※ <sup>3</sup> 及び高眼圧症	136例	1回1滴 1日1回	0.03%BIM	52週

※<sup>1</sup> 日本人を対象に日本国内にて実施

※<sup>2</sup> BIM:ピマトプロスト点眼液、TIM:チモロールマレイン酸塩点眼液、LAT:ラタノプロスト点眼液

※<sup>3</sup> 正常眼圧緑内障を含む

## (2) 臨床効果

### 第Ⅲ相比較試験①

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 179 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験（対照薬：0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液）において、本剤の眼圧下降値（平均値±標準偏差）は $8.2\pm 3.5$ mmHgであり、対照薬に比し有意な眼圧下降を認めた。

表 眼圧値の比較 (mmHg)

	本剤群 (n=90)	対照薬群 (n=87)
ベースライン	$24.4\pm 3.1$	$23.2\pm 1.8$
治療期終了時 (12 週後又は中止時)	$16.3\pm 2.7$	$18.4\pm 2.7$
眼圧変化値	$-8.2\pm 3.5$	$-4.9\pm 2.2$
平均値の群間差 (本剤-対照薬) とその 95%信頼区間	-3.4 [-4.2, -2.5]	
p 値 (t 検定)	<0.001	

平均値±標準偏差  
(千寿製薬社内資料)

### 第Ⅲ相比較試験②<sup>1)</sup>

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 220 例を対象とした無作為化単盲検（評価者盲検）比較試験（対照薬：0.005%ラタノプロスト点眼液）において、本剤の眼圧下降値（平均値±標準偏差）は $8.0\pm 2.7$ mmHgであり、対照薬との非劣性が検証された。

表 眼圧値の比較 (mmHg)

	本剤群 (n=71)	対照薬群 (n=63)
ベースライン	$24.2\pm 2.4$	$24.1\pm 2.6$
治療期終了時 (12 週後又は中止時)	$16.2\pm 2.3$	$16.7\pm 2.9$
眼圧変化値	$-8.0\pm 2.7$	$-7.4\pm 2.8$
平均値の群間差 (本剤-対照薬) とその 95%信頼区間	-0.6 [-1.5, 0.3]	

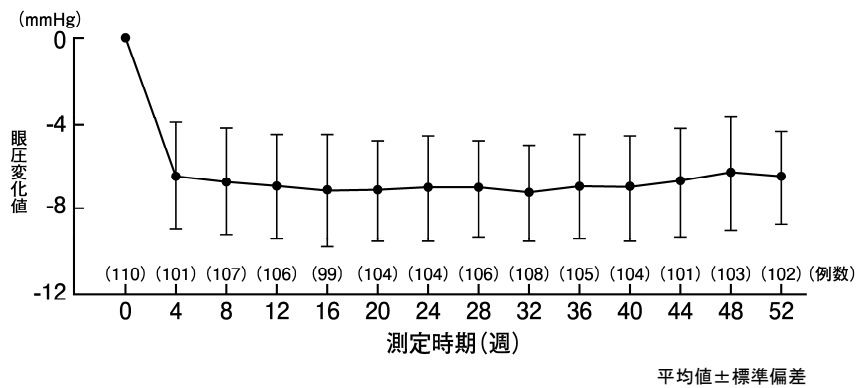
平均値±標準偏差

また、本剤の 12 週間後の眼圧変化率-30%を達成した症例の割合は 70.4%であった。

### 第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>

正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 136 例を対象とした長期投与試験において、本剤の眼圧変化値は 52 週間を通して $-7.2\sim -6.3$ mmHg の範囲で推移し、安定した眼圧下降効果を示した。

図 眼圧変化値の推移 (mmHg)



また、いずれの疾患群でも平均眼圧変化率は期間を通して約-30%であった。

### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

#### 1) 第 I 相単回点眼試験

健康成人男子 (54例、1ステップあたり0.01%ビマトプロスト点眼液6例とプラセボ3例、0.03%ビマトプロスト点眼液6例とプラセボ3例、0.1%ビマトプロスト点眼液6例とプラセボ3例を2ステップ実施) を対象に、プラセボ対象無作為化単盲検 (患者盲検) 並行群間比較試験を実施した。用法・用量は、ビマトプロスト点眼液0.01%、0.03%、0.1%又はプラセボ (基剤) のいずれかを1回1滴、両眼に点眼した。低用量から順に安全性を確認した後に次の用量に移行した。

ビマトプロスト点眼液との因果関係が否定できない有害事象 (副作用、臨床検査値異常含む) は、0.01%ビマトプロスト点眼液で12例中4例 (33.3%)、0.03%ビマトプロスト点眼液で12例中11例 (91.7%)、0.1%ビマトプロスト点眼液で12例中9例 (75.0%) 認められ、ビマトプロスト点眼液で合計24例認められた。主な副作用は、結膜充血 (0.01%群3例、0.03%群11例、0.1%群8例)、霧視 (0.01%群1例、0.1%群1例) であった。なお、プラセボには副作用は認められなかった。

(千寿製薬社内資料)

#### 2) 第 I 相反復点眼試験

健康成人男子 (21例、ビマトプロスト点眼液0.01%群、0.03%群、0.1%群各6例及びプラセボ群3例) を対象に、プラセボ対照無作為化単盲検 (患者盲検) 並行群間比較試験を実施した。用法・用量は、各群とも1回1滴、1日1回、14日間両眼に反復点眼した。ビマトプロスト点眼液との因果関係が否定できない有害事象 (副作用、臨床検査値異常含む) は、ビマトプロスト点眼液群全例に認められ、主な副作用は、結膜充血 (0.01%群、0.03%群、0.1%群各6例)、角膜びらん (0.03%群2例) であった。なお、プラセボには副作用は認められなかった。

(千寿製薬社内資料)

<注 意> ・本剤の承認濃度は0.03%である。

・本剤の承認された用法・用量は「1回1滴、1日1回点眼する。」である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、ビマトプロスト点眼液0.01%、0.03%、0.1%群又はプラセボ（基剤）を1回1滴、1日1回、14日間両眼に反復点眼し、ビマトプロスト点眼液の眼圧下降効果の用量反応性及び安全性を検討した。

i) 試験デザイン

プラセボ対照用量反応・多施設共同・無作為化二重盲検・並行群間比較試験

ii) 対 象

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症 75例

iii) 試験方法

ビマトプロスト点眼液0.01%、0.03%、0.1%群又はプラセボ（基剤）を1回1滴、1日1回、14日間点眼

iv) 主要評価項目

眼圧変化量、眼圧変化率、眼圧値

v) 試験結果

■有効性

0.01%、0.03%及び0.1%ビマトプロスト点眼液の眼圧変化量は、0.01%ビマトプロスト点眼液の8日後を除き、プラセボに比べて有意に大きく、0.03%ビマトプロスト点眼液と0.1%ビマトプロスト点眼液の眼圧下降効果は同程度であった。

	眼圧値 (mmHg)			眼圧変化量 (mmHg)(p 値) <sup>a)</sup>	
	点眼開始日	8日目	15日目	8日目	15日目
プラセボ (19例)	20.7±3.11	18.4±4.36	18.7±3.94	2.2±2.70	2.0±1.79
0.01%群 (18例)	20.8±2.41	16.6±2.66	15.9±2.23	4.3±3.49 (0.056)	4.9±2.54 (<0.001)
0.03%群 (19例)	20.8±2.32	16.1±2.45	15.5±1.96	4.7±1.83 (0.014)	5.3±1.53 (<0.001)
0.1%群 (14例)	20.6±3.40	15.9±2.60	15.8±2.91	4.8±1.83 (0.021)	4.9±1.58 (<0.001)

平均値±標準偏差、a) Dunnettの多重比較



また、プラセボの平均眼圧変化量である 2 mmHg以上の眼圧下降を示した被験者の割合及びOutflow pressure下降率が20%以上の被験者の割合を追加解析として算出した結果、0.03%及び0.1%ビマトプロスト点眼液では8日後、15日後ともにいずれの割合も100%であったのに対し、0.01%ビマトプロスト点眼液では、8日後、15日後ともにいずれの割合も約80%であり、0.01%の効果は他の用量に比べ弱いことが示唆された。

#### ■安全性

副作用の発現率は、0.01%群33.3% (6/18例)、0.03%群65.0% (13/20例)、0.1%群82.4% (14/17例)、プラセボ群21.1% (4/19例)であった。

主な副作用は、結膜充血 (0.01%群4例、0.03%群11例、0.1%群13例、プラセボ群1例)、涙液分泌低下 (0.01%群2例、0.03%群1例、0.1%群1例、プラセボ群2例)、結膜浮腫 (0.03%群2例、0.1%群3例)、眼瞼紅斑 (0.03%群1例、0.1%群1例)、眼瞼浮腫 (0.03%群1例、0.1%群1例)等で、全身性の副作用は認められなかった。

#### ■結論

ビマトプロスト点眼液はいずれの濃度も1日1回点眼により眼圧下降効果を示したが、0.01%群での効果は他の濃度に比べやや弱く、0.1%群では投与中止にいたる結膜充血が認められたため安全性に問題があると考え、臨床推奨用量は0.03%とすることが妥当と考えられた。

(千寿製薬社内資料)

<注 意>・本剤の承認濃度は0.03%である。  
・本剤の承認された用法・用量は「1回1滴、1日1回点眼する。」である。

## 2) 比較試験

### 3) 安全性試験<sup>2)</sup>

#### i) 試験デザイン

多施設共同・非対照・非盲験試験

#### ii) 対象

原発開放隅角緑内障 (POAG)、高眼圧症 (OH) 又は正常眼圧緑内障 (NTG) 患者 136例

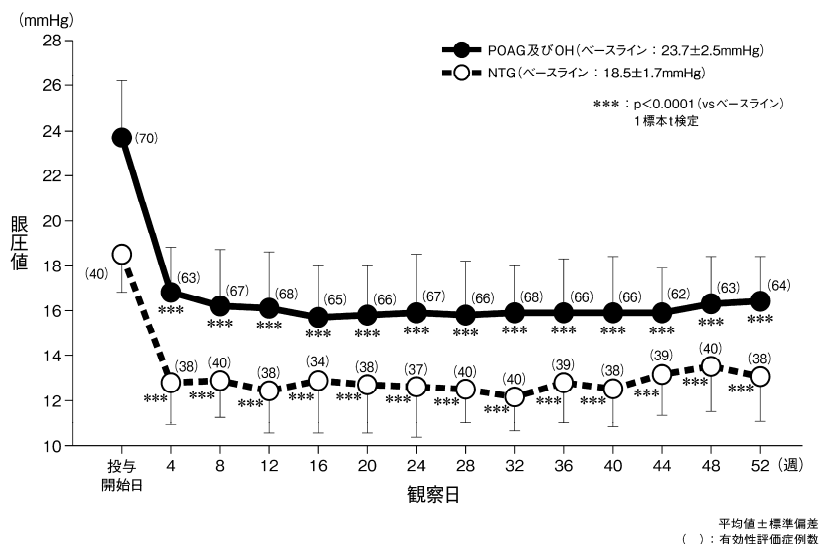
#### iii) 試験方法

ルミガン点眼液0.03%を1回1滴、1日1回、52週間点眼

#### iv) 試験結果

##### ■眼圧値の推移

投与期間中の平均眼圧値は、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症では投与開始後15.7~16.8mmHgの範囲で、正常眼圧緑内障では投与開始後12.4~13.9mmHgの範囲で推移し、投与後のすべての測定時期において有意な眼圧下降効果が確認された。

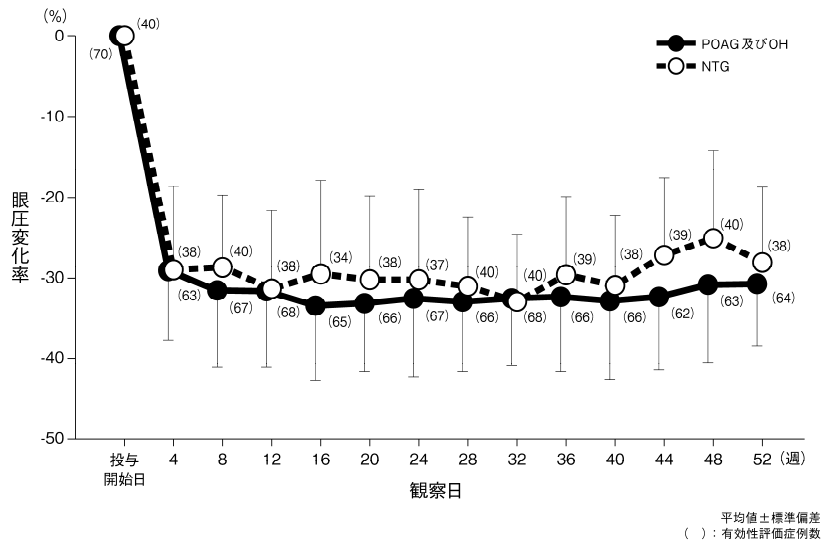


##### ■眼圧変化値の推移

投与期間中の平均眼圧変化値は52週間を通して-7.2~-6.3mmHgであった。原発開放隅角緑内障及び高眼圧症では-8.0~-7.0mmHg、正常眼圧緑内障では-6.1~-4.7mmHgの範囲で推移し、投与期間を通して安定した眼圧下降効果が確認された。

##### ■眼圧変化率の推移

投与期間中の平均眼圧変化率は、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症では投与開始後-33.4~-29.1%、正常眼圧緑内障では投与開始後-32.9~-25.1%の範囲で推移し、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症と正常眼圧緑内障の推移はほぼ同様に、正常眼圧緑内障に対しても強い眼圧下降効果を示すことが確認された。



### ■安全性

副作用は安全性評価症例136例中125例 (91.9%) に発現した。

最も発現頻度の高い副作用は睫毛の成長 (66.2%、90/136例) で、次いで結膜充血 (44.9%、61/136例) が多く認められた。

#### 4) 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・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

## 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

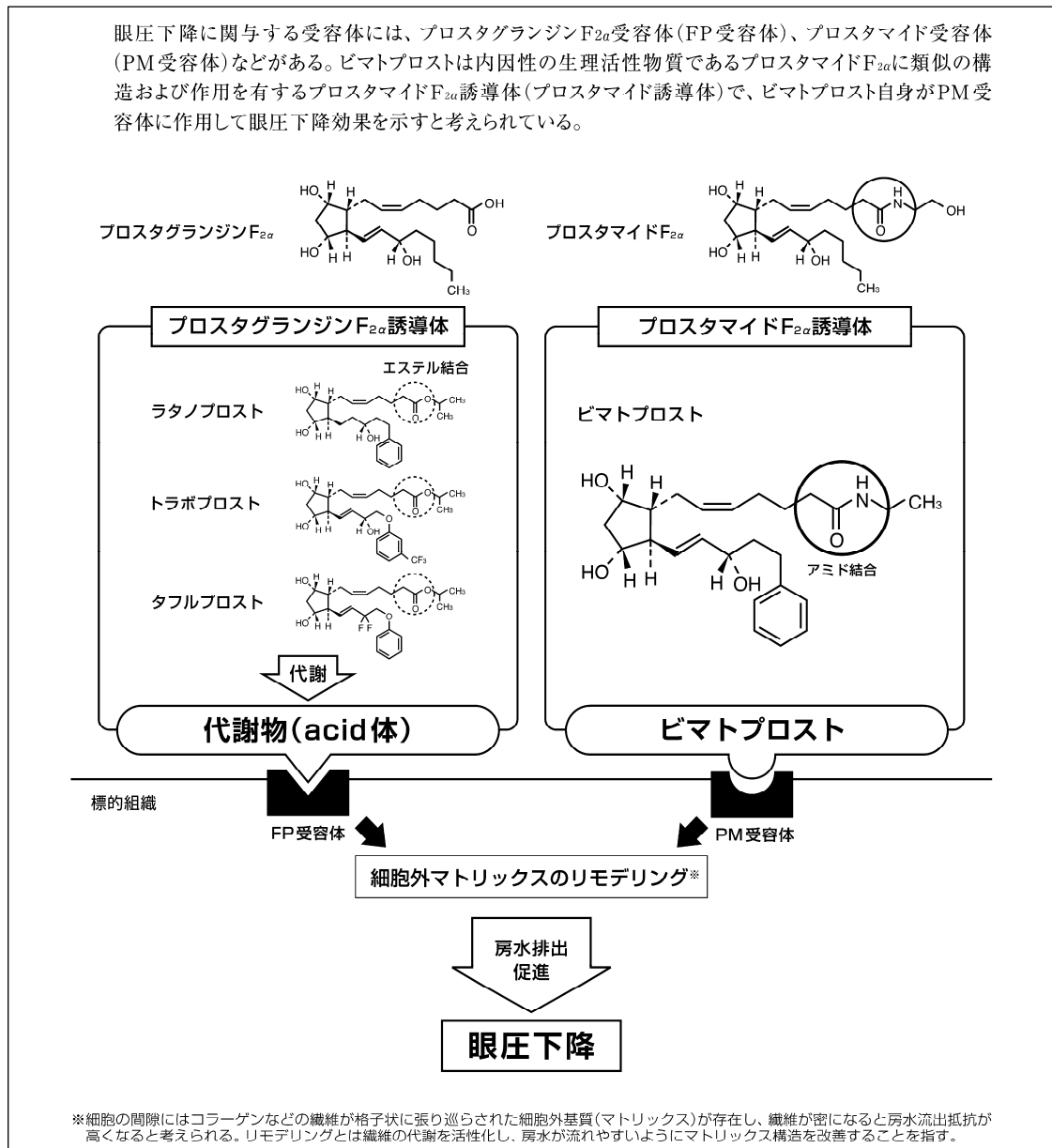
イソプロピルウノプロストン、タフルプロスト、トラボプロスト、ラタノプロスト

### 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：ビマトプロストはプロスタマイド受容体（PM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より眼圧を下降させると考えられている。



- ① 眼圧下降に対するプロスタマイド受容体拮抗薬の影響（イヌ）  
イヌに本剤を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。

(千寿製薬社内資料)

- ② 眼圧下降の機序（サル）

サルに0.01%ピ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排出量は、対照（基剤点眼）より42%増加し、有意な増加（ $p < 0.05$ 、対応のあるt検定）を示した（フルオレセイントレーサ法）。<sup>3)</sup>

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 眼圧下降作用（サル）

レーザー誘発高眼圧サルに対する眼圧下降作用（単回点眼）

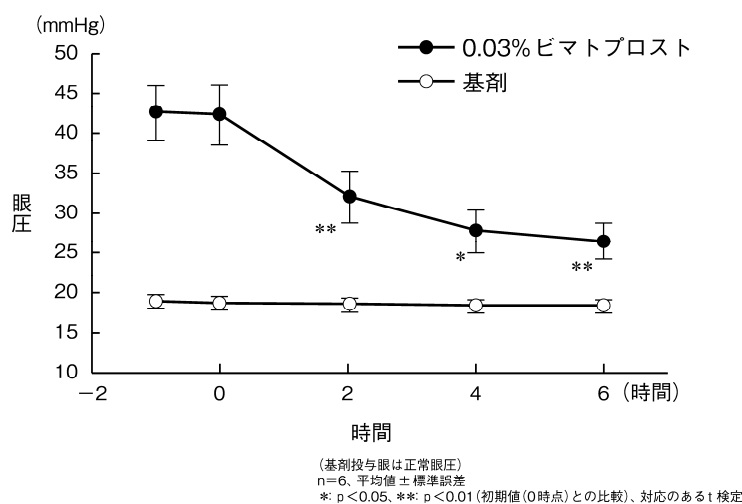
隅角レーザー照射により高眼圧を誘発したサルに0.001~0.1%ピマトプロスト点眼液を単回点眼したとき、濃度依存的な眼圧下降作用が認められた。<sup>4)</sup>

## (3) 作用発現時間・持続時間

### 眼圧下降作用（サル）

レーザー誘発高眼圧サルに対する眼圧下降作用（単回点眼）

隅角レーザー照射により高眼圧を誘発したサルに0.03%ピマトプロスト点眼液を単回点眼したとき、投与2時間後から著明な眼圧下降作用を示した。



(千寿製薬社内資料)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

#### (2) 最高血中濃度到達時間

日本人健康成人男子に本剤を1滴ずつ両眼に単回点眼したとき、投与後10分～1時間まで定量可能であった6例中5例における $T_{max}$ （平均値）は0.150時間であった。

また、日本人健康成人男子6例に本剤を1滴ずつ両眼に1日1回14日間反復点眼したときの $T_{max}$ （平均値）は投与1日目に0.097時間、7日目に0.13時間、14日目に0.13時間であった。

（千寿製薬社内資料）

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人健康成人男子（6例）にルミガン点眼液0.03%を両眼に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（未変化体）濃度は、点眼後平均約8分で最高濃度（平均値±標準偏差） $0.061 \pm 0.025$  (ng/mL)に達し、点眼後1時間以降は定量限界値（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 $F_{2\alpha}$ はいずれの測定時点でも定量限界値（0.050ng/mL）未満であった。

（千寿製薬社内資料）

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

<参考：in vitro>

<sup>3</sup>H-ビマトプロスト（1～250ng/mL）の in vitro におけるたん白非結合率を限外濾過法により検討した結果、ビマトプロストの血漿たん白非結合率はマウス、ラット、ウサギ及びサルでは約 30～40%、ヒトでは約 9%であった。

（千寿製薬社内資料）

3. 吸 収

該当資料なし

4. 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

<参考：ラット>

妊娠 18 日目のラットに<sup>3</sup>H-ビマトプロスト 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、胎盤を介した胎児への放射能の分布が認められたが、投与後 0.5 時間の放射能濃度は血漿中濃度よりも低く、その後は血漿中濃度と同程度であった。

組織	放射能濃度 (μg eq. /g)			
	0.5 時間	2 時間	5 時間	24 時間
胎児	0.189	0.256	0.286	0.265
血漿	0.407	0.264	0.283	0.235

平均値 (n=3)

(千寿製薬社内資料)

### (3) 乳汁への移行性

<参考：ラット>

授乳期のラットに<sup>3</sup>H-ビマトプロスト 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 3 時間までの乳汁中放射能濃度は血漿中の 1 ~ 2 倍であり、投与後 6 ~ 24 時間には血漿中の濃度とはほぼ同程度まで低下した。

組織	放射能濃度 (μg eq. /g)				
	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
乳汁	0.644	0.505	0.252	0.165	0.091
血漿	0.398	0.222	0.174	0.150	0.097

平均値 (n=3)

(千寿製薬社内資料)

### (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

眼組織内移行

<参考：サル>

<sup>3</sup>H-0.1%ビマトプロスト点眼液 35 μL をサルの両眼に単回点眼したとき、眼組織内放射能濃度は、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、1 日 2 回計 18 回反復点眼したとき、放射能濃度は眼瞼、結膜、角膜、強膜、毛様体、硝子体、水晶体、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。

<参考：ウサギ>

<sup>3</sup>H-0.1%ビマトプロスト点眼液 35 μL をウサギの両眼または片眼に単回点眼したとき、眼組織内放射能濃度は、結膜、角膜、強膜、虹彩、毛様体、房水、網脈絡膜、視神経、硝子体、水晶体の順に高かった。

(千寿製薬社内資料)



## 5. 代 謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

<参考：ウサギ、サル>

ウサギ及びサルの眼組織を用いて、ビマトプロストから加水分解体（17-フェニルトリノルプロスタグランジンF<sub>2α</sub>）への代謝活性を検討した結果、ウサギはサルに比べ加水分解活性が高く、虹彩・毛様体及び網脈絡膜ではサルの約10倍、結膜では約45倍、角膜では約135倍であった。眼組織中の加水分解活性の高さは、ウサギにおいては角膜>結膜>虹彩・毛様体>網脈絡膜>強膜、サルにおいては虹彩・毛様体>網脈絡膜>結膜>角膜>強膜の順であった。

動物種	17-フェニルトリノルプロスタグランジンF <sub>2α</sub> の生成量（μg/mg tissue）				
	結膜	角膜	虹彩・毛様体	網脈絡膜	強膜
ウサギ	0.422	1.11	0.373	0.232	0.0794
サル	0.00953	0.00831	0.0330	0.0222	0.00146

平均値（n=2）

（千寿製薬社内資料）

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

ヒト肝ミクロソームを用いた活性相関分析、CYP3A4/5の特異的阻害剤トロレンドマイシン及びケトコナゾールを用いた阻害試験並びに発現系P450分子種を用いた代謝試験より、ビマトプロストの酸化反応にはCYP3A4/5が関与しているものと推定された。

（千寿製薬社内資料）

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排 泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排 泄 率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**【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。

本剤にはピマトプロストの他に、ベンザルコニウム塩化物、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、クエン酸水和物、塩酸、水酸化ナトリウムが含まれている。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

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）本剤の海外の添付文書（「用法・用量」の項）には、「点眼回数を増やした場合、眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、投与回数は1日1回を超えないこと。」との記載があり、また、類薬にも同様な記載があるため、これらを参考に記載した。

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (4) 妊婦、産婦、授乳婦等 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

（解説）第(1)項：本剤の海外の添付文書（「一般的注意」の項）には、「治療中、嚢胞様黄斑浮腫などの黄斑浮腫が報告されており、無水晶体患者、水晶体後囊破損を伴う偽水晶体患者及び黄斑浮腫に関するリスクファクターを有する患者には注意して投与すること。」との記載があり、また、類薬にも同様な記載があるため、これらを参考に記載した。

第(2)項：本剤の海外の添付文書（「一般的注意」の項）には、「活動期の眼内炎（ぶどう膜炎等）を有する患者には注意して投与すること。」との記載があり、また、類薬にも同様な記載があるため、これらを参考に記載した。

第(3)項：臨床試験（承認時まで）において本剤の投与中に「角膜ヘルペス」は認められなかったが、海外では「角膜ヘルペスの再発」に関する報告<sup>5)</sup>、<sup>6)</sup>があり、また、類薬の添付文書には同様な記載があるため、これらを参考に記載した。

第(4)項：臨床試験（承認時まで）において妊婦（妊娠している可能性のある婦人を含む）、産婦、授乳婦は試験の対象から除外しており、使用経験がなく安全性は十分に検討されていないため記載した。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
- (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。
- (3) 本剤を閉塞隅角緑内障に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- (4) 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指導すること。

（解説）第(1)項：臨床試験（承認時まで）において「虹彩色素沈着」、「眼瞼色素沈着」、「眼瞼の多毛症」の発現が認められている。このうち「虹彩色素沈着」は投与中止後に消失しないことが報告されており、長期の安全性に関する情報は十分ではない。これら症状の予防あるいは軽減のため、「虹彩色素沈着」については定期的な観察が必要である。また、「眼瞼色素沈着」及び「眼瞼の多毛症」の予防あるいは軽減のため、投与の際に薬液が眼周囲に付着した場合はよくふき取るか、洗顔するよう患者へ十分に指導していただくために記載した。

第(2)項：臨床試験（承認時まで）において「角膜上皮障害\*」の発現が認められている。長期投与に伴い発現する場合もあるため、投与期間中の経過観察として、しみる、そう痒感、眼痛等の持続したこれらの自覚症状について注意する必要があるため記載した。また、このような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していただくために記載した。

\* 「角膜上皮障害」は「点状角膜炎」、「糸状角膜炎」、「角膜びらん」の症状を含んでいる。

第(3)項：臨床試験（承認時まで）において「閉塞隅角緑内障」を対象疾患とした臨床試験は実施しておらず使用経験がなく投与する場合は慎重に行う必要があるため記載した。

第(4)項：臨床試験（承認時まで）において「霧視」の発現が認められている。症状が消失するまでは事故を避けるために機械類の操作や自動車等の運転を控える必要があるため記載した。また、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に指導していただくために記載した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

#### 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>7)</sup>	機序不明

（解説）ラタノプロスト点眼剤との併用により、眼圧上昇がみられたとの報告<sup>7)</sup>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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

承認時の臨床試験での総症例323例中259例(80.19%)に副作用が認められた。主な副作用は、睫毛の異常149例(46.13%)、結膜充血147例(45.51%)、眼瞼色素沈着62例(19.20%)、虹彩色素沈着40例(12.38%)、眼そう痒症30例(9.29%)、角膜びらん17例(5.26%)、眼瞼の多毛症17例(5.26%)、結膜浮腫16例(4.95%)、眼の異常感15例(4.64%)、結膜炎11例(3.41%)、眼瞼紅斑9例(2.79%)、眼瞼浮腫8例(2.48%)、くぼんだ眼7例(2.17%)、眼瞼そう痒症7例(2.17%)、眼刺激6例(1.86%)、眼瞼障害6例(1.86%)、結膜出血6例(1.86%)、点状角膜炎6例(1.86%)、霧視5例(1.55%)、眼脂4例(1.24%) (承認時)。

(解説) 国内の臨床試験結果より、承認の用法・用量(0.03%濃度製剤、1日1回点眼)において安全性が評価された総症例323例中259例(80.19%)に副作用が認められた。

### (2) 重大な副作用と初期症状

**虹彩色素沈着(12.38%)**: 虹彩色素沈着があらわれることがあるため、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こと。[「重要な基本的注意」の項参照]

(解説) 承認時までの臨床試験における副作用発現状況に基づいて記載した。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、症状によっては投与を中止するなどの処置を行う必要があるため記載した。

### (3) その他の副作用

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。

	頻度不明	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
眼	ぶどう膜炎、黄斑浮腫、乾性角結膜炎、流涙	結膜充血、眼そう痒症、眼瞼色素沈着、角膜びらん、睫毛の異常(睫毛が長く、太く、濃くなる等)、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、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、涙液分泌低下、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
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)「その他の注意」の項参照

(解説) 承認時までの臨床試験結果及び製造販売後の自発報告等における副作用発現状況に基づいて記載した。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必要があるため記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

■ 副作用発現状況一覧表〔臨床検査値異常を除く〕

安全性評価対象例数		323 例	
副作用発現例数 (頻度%)		259 例 (80.19%)	
副作用の種類		発現例数 (頻度%)	
眼障害	結膜充血	147 (45.51%)	
	結膜浮腫	16 (4.95%)	
	結膜炎	11 (3.41%)	
	結膜出血	6 (1.86%)	
	結膜色素沈着	1 (0.31%)	
	角膜びらん	17 (5.26%)	
	点状角膜炎	6 (1.86%)	
	糸状角膜炎	1 (0.31%)	
	角膜血管新生	1 (0.31%)	
	虹彩色素沈着	40 (12.38%)	
	虹彩炎	1 (0.31%)	
	眼瞼色素沈着	62 (19.20%)	
	眼瞼の多毛症	17 (5.26%)	
	眼瞼紅斑	9 (2.79%)	
	眼瞼浮腫	8 (2.48%)	
	眼瞼そう痒症	7 (2.17%)	
	眼瞼障害	6 (1.86%)	
	眼瞼炎	2 (0.62%)	
	眼瞼下垂	1 (0.31%)	
	睫毛の異常	睫毛の成長	144 (44.58%)
		睫毛剛毛化	10 (3.10%)
		睫毛乱生	6 (1.86%)
	視力低下	2 (0.62%)	
	視覚障害	1 (0.31%)	
	マイボーム腺梗塞	1 (0.31%)	
	霰粒腫	1 (0.31%)	
	白内障	1 (0.31%)	
	眼球運動失調	1 (0.31%)	
	眼そう痒症	30 (9.29%)	
	眼の異常感	15 (4.64%)	
	くぼんだ眼	7 (2.17%)	
	眼刺激	6 (1.86%)	
	霧視	5 (1.55%)	
	眼脂	4 (1.24%)	
	眼乾燥	2 (0.62%)	
	眼精疲労	2 (0.62%)	
	眼痛	2 (0.62%)	
	羞明	2 (0.62%)	
	眼の灼熱感	1 (0.31%)	
	涙液分泌低下	1 (0.31%)	
眼圧上昇	1 (0.31%)		
心臓障害	狭心症発作	1 (0.31%)	
血管障害	高血圧	1 (0.31%)	
胃腸障害	胃不快感	1 (0.31%)	
	口唇疱疹	1 (0.31%)	
神経系障害	浮動性めまい	2 (0.62%)	
	頭痛	1 (0.31%)	
全身障害および投与局所様態	胸痛	1 (0.31%)	
耳および迷路障害	耳鳴	1 (0.31%)	

承認時社内集計

## ■ 臨床検査値の異常変動一覧表

安全性評価対象例数		246 例
副作用発現例数 (頻度%)		8 例 (3.25%)
副作用の種類		
臨床検査	CK 増加	3 (1.22%)
	尿潜血	3 (1.22%)
	白血球数増加	2 (0.81%)
	γ-GTP 増加	1 (0.41%)
	ALT (GPT) 増加	1 (0.41%)

承認時社内集計

### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 2. 禁忌内容とその理由の項 (P. 24) を参照

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

(解説) 一般に高齢者は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があるため記載した。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### (1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、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、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。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。]

### (2) 授乳婦

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物試験 (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。]

(解説) 第(1)項：承認時までに実施された臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は試験の対象から除外しており、そのため国内の使用経験はなく安全性は十分に検討されていないため記載した。なお、動物実験で流産、早産及び胎児毒性等が認められている。

第(2)項：承認時までに実施された臨床試験では、授乳中の婦人は試験の対象から除外しており、そのため国内の使用経験はなく安全性は十分に検討されていないため記載した。なお、動物試験 (ラット、静脈内投与) では乳汁中への移行が認められている。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

（解説）承認時まで実施された臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児は試験の対象から除外しており、そのため国内の使用経験はなく安全性は十分に検討されていないため記載した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当しない

## 14. 適用上の注意

- (1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。
- (2) 投与時：  
患者に対し次の点に注意するよう指導すること。
- 1) 点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取るか、洗顔すること。
  - 2) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
  - 3) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼すること。
  - 4) ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装着している場合は、点眼前に一旦レンズを外し、点眼15分以上経過後に再装用すること。

（解説）第(1)項：本剤は点眼投与した場合の有効性及び安全性が認められていることから、点眼以外での投与（点耳、点鼻、皮膚外用等）を防ぐため記載した。

第(2)項：薬剤交付時に患者へ必ず指導していただきたい注意事項について記載している。

- 1) 眼瞼に付着した点眼液をふき取らずにおくと、眼瞼色素沈着（メラニンの増加）、眼瞼部分の皮膚の多毛及び眼瞼炎等の発現の原因となりやすいため、目からあふれた点眼液はすぐにふき取るか、洗顔するよう患者へ指導していただくために記載した。
- 2) 本剤の容器の先端が直接目に触れ、薬液が二次汚染されることを防ぐため患者へ指導していただくために記載した。
- 3) 他の点眼剤との併用時間間隔が短い場合、先に使用した点眼液の吸収が不十分となり効果が現れにくくなる。また、先に使用した点眼液と後に使用した点眼液が配合変化を生じる可能性があるため、少なくとも5分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。
- 4) 本剤に含まれ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ため、コンタクトレンズ中で濃縮しコンタクトレンズを変色させることが知られている。コンタクトレンズを使用している場合はコンタクトレンズを装用したまま本剤を点眼することを避け、コンタクトレンズを一旦外し、少なくとも点眼後15分以上の間隔をあけてから再度装着するよう患者へ指導していただくために記載した。

## 15. その他の注意

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>8)</sup>。

(解説) くぼんだ眼に関する観察方法(投与前後を精密に比較した場合、微細な変化が高頻度に観察される)の違いにより発現頻度が高くなるとの報告<sup>8)</sup>があることから記載した。

## 16. その他



## 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」参照

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

一般薬理試験

試験項目		動物	投与経路	投与量	試験結果
一般症状	一般症状及び行動	ラット、♂、SD、各6匹/群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
中枢神経系	自発運動量	マウス、♀、Swiss Webster 各10匹/群	腹腔内	0.1、1、10mg/kg	作用なし
		ラット、♂、SD、各5匹/群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
	ヘキソバルビタール誘発睡眠	ラット、♂、SD、各10匹/群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
	ペンテトラゾール誘発痙攣（協力又は拮抗）	マウス、♂、ICR、各10匹/群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
	Haffner 法による痛覚	マウス、♂、ICR、各10匹/群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
	体温	ラット、♂、SD、各10匹/群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
呼吸・循環器系	平均血圧、心拍数	麻酔ラット、♂、SD、各6匹/群	静脈内	0.01mg/kg	作用なし
				0.1mg/kg	一過性の血圧上昇(+10%)
				1mg/kg	一過性の血圧上昇(+12%)及び心拍数減少(-8%)
	呼吸数、平均血圧、心拍数、心電図（PR間隔、QRS時間、QT間隔、QTc）	無麻酔イヌ、♂、ビーグル、各3匹/群	静脈内	0.0001、0.001mg/kg	作用なし
0.01mg/kg				一過性の血圧上昇(+27%)	
呼吸器に対する作用	ヒト気管支標本、4標本/群 ヒト肺実質標本、4標本/群	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ M}$	作用なし	
消化器系	小腸炭末輸送能	ラット、♂、SD、各10匹/群	静脈内	0.01、0.1mg/kg	作用なし
	腸管内水分貯留	ラット、♂、SD、各10匹/群		1mg/kg	抑制(-25%)
水・電解質代謝	尿量及び尿中電解質排泄	ラット、♂、SD、各10匹/群	静脈内	0.01、0.1mg/kg	作用なし
				1mg/kg	尿量及び尿中Na <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 排泄量の増加(それぞれ+57%、+49%、+33%)
体性神経系	角膜反射	モルモット、♂、Hartley、各6匹/群	点眼	0.001、0.01、0.1w/v%	作用なし

(次ページにつづく)

試験項目	動物	投与経路	投与量	試験結果
自律神経系・平滑筋	摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム又はセロトニン相互作用	モルモット、♂、Hartley、5標本/群	<i>in vitro</i> 2×10 <sup>-8</sup> M 2×10 <sup>-7</sup> M 2×10 <sup>-6</sup> M	作用なし
	摘出子宮に対する作用	非妊娠ラット、SD、5標本/群	<i>in vitro</i> 2×10 <sup>-8</sup> M 2×10 <sup>-7</sup> M 2×10 <sup>-6</sup> M	作用なし
		妊娠ラット、SD、5標本/群		
		非妊娠ウサギ、日本白色種、5標本/群	<i>in vitro</i> 2×10 <sup>-8</sup> M 2×10 <sup>-7</sup> M 2×10 <sup>-6</sup> M	作用なし 収縮力の増強 (+23%~37%)
		非妊娠ヒト摘出子宮筋、5標本/群	<i>in vitro</i> 10 <sup>-12</sup> ~10 <sup>-7</sup> mol 10 <sup>-10</sup> ~5×10 <sup>-7</sup> mol	ごく弱い収縮作用 (ED <sub>1</sub> >10 <sup>-7</sup> mol)
妊娠ヒト摘出子宮筋、5標本/群	ごく弱い収縮作用 (ED <sub>1</sub> >5×10 <sup>-7</sup> mol)			

(千寿製薬社内資料)

#### (4) 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

試験系	投与経路、期間	投与量 (mg/kg)	試験結果 (mg/kg)
マウス	腹腔内、単回	0、96	概略の致死量：>96
ラット	静脈内、単回	0、0.03、0.3、3	概略の致死量：>3

(千寿製薬社内資料)

### (2) 反復投与毒性試験

試験系	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)	
ウサギ	点眼、1ヵ月 片眼1日2回	0、0.03%	眼局所及び全身性の影響は認められなかった。	
	点眼、1ヵ月 片眼1日4回	0、0.001、 0.01、0.1%	眼局所及び全身性の影響は認められなかった。	
	点眼、6ヵ月	片眼1日1回 又は2回	0.03%	眼局所及び全身性の影響は認められなかった。
		片眼1日2回	0、0.1%	
イヌ	点眼、1ヵ月 片眼1日4回	0、0.001、 0.01、0.1%	対照群を含むすべての群で一過性の軽微な眼の不快感が、0.01%及び0.1%投与群で一過性の軽度な結膜充血が、また、すべての薬剤投与群で縮瞳が認められたが、眼局所に病理組織学的変化は認められなかった。また、全身性の影響も認められなかった。	
サル	点眼、29週間 又は52週間	片眼1日1回 又は2回	0.03%	用量依存的な虹彩色素沈着及び可逆性の眼周囲の異常が認められたが、全身性の影響は認められなかった。
		片眼1日2回	0、0.1%	
ラット	静脈内、2週間	0、0.03、0.3、1	無毒性量：1	
	静脈内、1ヵ月	0、0.1、0.3、1	無毒性量♂：1、♀：0.3 ♀1mg/kg/日投与群に空胞化を伴う黄体が顕著に認められた。	
	経口、52週間	0、0.1、0.3、2	無毒性量♂：2、♀：0.1 ♀0.3及び2mg/kg/日投与群に体重及び体重増加量の減少、空胞化を伴う黄体の増加が認められた。	
サル	静脈内、4週間	0、0.1、0.3、1	無毒性量：1	
	静脈内、17週間	0、0.01、0.1、1	無毒性量：1	

(千寿製薬社内資料)

(3) 生殖発生毒性試験

試験項目	試験系	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	経口*	0、0.1、0.3、0.6	無毒性量：0.6 (親動物) 無毒性量：0.6 (胚)
胚・胎児発生への影響に関する試験	マウス	経口、妊娠6日から15日		無毒性量：0.1 (母動物) 無毒性量：0.6 (胚・胎児) 0.3mg/kg/日以上で流産が、0.6mg/kg/日以上で早産が認められた。
	ラット	経口、妊娠7日から17日		無毒性量：0.3 (母動物) 無毒性量：0.6 (胚・胎児) 0.6mg/kg/日以上で局所的な脱毛及び流産が認められた。
出生前、出生後の発生ならびに母体機能に関する試験	ラット	経口、妊娠7日より分娩を経て哺乳20日まで	0、0.05、0.1、0.3、0.6	無毒性量：0.1 (母動物) 無毒性量：0.1 (出生児) 0.3mg/kg/日以上で妊娠期間が短縮し、0.6mg/kg/日分で分娩動物数及び出産率が減少、哺育しない母動物が観察された。帝王切開時に、0.3 mg/kg/日以上で胎児死亡及び後期吸収が認められ、死産児のあった母動物数及びすべての出生児が哺乳1日から4日に死亡した母動物数が増加した。 F <sub>1</sub> 出生児は、0.3 mg/kg/日以上で生存率の低下や授乳期間中の体重の低値、離乳後に体重の低値及び摂餌量の減少が認められた。

\* 雄：交配前10週間、同居期間を経て安楽殺前日まで (90～93日間)

雌：交配前15日間、同居期間を経て妊娠7日まで

(千寿製薬社内資料)

(4) その他の特殊毒性

1) 点眼毒性

IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験の項 (P. 32) を参照

2) 抗原性試験

3) 変異原性試験

4) がん原性試験

5) 皮膚感作性

試験項目	試験系	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)	
抗原性	モルモット	皮下及び静脈内、1週間間隔で4回	0.7、7μg/kg	抗原性は認められなかった。	
	BALB/c マウス	腹腔内、1週間間隔で2回			
	C3H マウス				
遺伝毒性	復帰突然変異試験	サルモネラ菌及び大腸菌	<i>in vitro</i> 、—	33～5000 μg/plate	代謝活性化の有無及び試験菌株にかかわらず、復帰変異コロニー数は増加しなかった。
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンパ腫細胞	<i>in vitro</i> 、—	50～600 μg/mL	代謝活性化の有無にかかわらず、突然変異頻度の上昇は認められなかった。
	小核試験	マウス	静脈内、単回	5～20	小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。
がん原性	マウス	経口、104週間	0、0.3、1、2	2mg/kg/日までがん原性を疑わせる所見は認められなかった。	
	ラット	経口、104週間	0、0.1、0.3、1	1mg/kg/日までがん原性を疑わせる所見は認められなかった。	
皮膚感作性	モルモット	皮内、1回	0.1 mg/mL	皮膚感作性は認められなかった。	
		閉塞塗付、48時間	2 mg/mL		

(千寿製薬社内資料)

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ルミガン点眼液0.03% 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注意—医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（使用期限内であっても、開栓後は速やかに使用すること。）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意（P. 29）を参照

### 5. 承認条件等

なし

### 6. 包装

2.5mL×5、2.5mL×10

### 7. 容器の材質

容器本体：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

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬：グラッシュビスタ外用液剤 0.03% 5mL

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

**9. 国際誕生年月日**

2001年3月16日

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造販売承認年月日：2009年7月7日

承 認 番 号：22100AMX01822000

**11. 薬価基準収載年月日**

2009年9月4日

**12. 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

**13. 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

**14. 再審査期間**

8年（2009年7月7日～2017年7月6日）

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は平成18年3月6日付、厚生労働省告示第107号（改正：平成20年3月19日付、厚生労働省告示第97号）、第10、2「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販 売 名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード (医薬品マスター)
ルミガン点眼液 0.03%	1193312010101 (2.5mL×5) 1193312010102 (2.5mL×10)	1319757Q1027	621933101

17. 保険給付上の注意

な し

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 北澤克明 他：あたらしい眼科, **27**, 401, 2010.
- 2) 新家 眞 他：あたらしい眼科, **28**, 1209, 2011.
- 3) Woodward, D.F. et al. : J. Ophthalmol., **2010**, 926192, 2010.
- 4) Woodward, D.F. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **305**, 772, 2003.
- 5) Kothari, M.T. et al. : Indian J. Ophthalmol., **54**, 47, 2006.
- 6) Kroll, D.M. et al. : Am. J. Ophthalmol., **133**, 401, 2002.
- 7) Herndon, L.W. et al. : Arch. Ophthalmol., **120**, 847, 2002.
- 8) Aihara, M. et al. : Jpn. J. Ophthalmol., **55**, 600, 2011.

### 2. その他の参考文献

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3版：日  
眼会誌, **116**, 3, 2012.

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

0.03%ビマトプロスト点眼液は、2001年3月にアラガン社がFDAより承認を取得して以来、欧米各国で承認されている。(2015年3月現在、米国をはじめ世界75カ国)

主要国における承認状況

国名	承認年月
米国	2001年3月
英国	2002年3月
フランス	2002年3月
ドイツ	2002年3月
カナダ	2002年5月
中華人民共和国	2005年4月

米国での適応症、用法・用量 [LUMIGAN® 0.01%]

適応症

ルミガン（ビマトプロスト点眼液）0.01%は、開放隅角緑内障または高眼圧症患者において上昇した眼圧の下降を適応とする。

用法・用量

推奨用量は、1滴を1日1回夜に罹患眼に点眼する。点眼回数を増やすと、眼圧下降作用が減弱するおそれがあるため、ルミガン（ビマトプロスト点眼液）0.01%を1日に複数回点眼しないこと。

本邦での効能・効果、用法・用量

効能・効果

緑内障、高眼圧症

用法・用量

1回1滴、1日1回点眼する。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

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。



## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

##### (1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、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、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。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。]

##### (2) 授乳婦

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物試験（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。]

米FDA分類、オーストラリア分類を以下に示す。

	分類
FDA : Pregnancy Category	C [LUMIGAN® 0.01% 2014年9月]
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 [LUMIGAN® Eye Drops 2014年7月]

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

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.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」  
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

米国の添付文書を以下に示す。

出典	記載内容
米国添付文書 [LUMIGAN® 0.01% 2014年9月]	<b>Pediatric Use</b> 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.

## XIII. 備 考

その他の関連資料

な し