

# ルミガン点眼液 0.03% に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、千寿製薬株式会社に帰するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

千寿製薬株式会社

## 1.4 特許状況

ビマトプロストの点眼剤に関する特許としては、

[Redacted text block]

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起源又は発見の経緯

緑内障は「視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善若しくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患」と定義されている<sup>1)</sup>。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<sup>1,2,3)</sup>、失明原因の常に上位を占めている。

緑内障治療の目的は、患者の視機能を維持させることである。大規模なランダム化比較試験<sup>4,5,6,7,8,9)</sup>により緑内障の視野障害と眼圧下降療法の関連性が検討され、眼圧が1 mmHg低下すると視神経障害の進行のリスクが約10%減少すること、無治療時眼圧からの20%や30%の眼圧下降により視神経障害の進行が抑制されることなどが明らかとなり、眼圧下降療法が緑内障の視野障害の進行を阻止しうることが証明された。その他近年では、視神経乳頭の血流改善や視神経保護などを目的とした新しい治療も試みられているが、まだエビデンスに基づいた治療法とはなっておらず、緑内障に対する唯一確実な治療法は眼圧下降療法のみである。

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<sup>1)</sup>において、原発開放隅角緑内障（広義）の治療は薬物治療を第一選択とすると定められている。薬物による治療法において「必要最小限の薬剤と副作用で最大の効果を得る」、「薬剤の効果が無い場合、効果が不十分な場合、あるいは薬剤耐性が生じた場合は、まず薬剤の追加ではなく薬剤の変更を行い単剤治療をめざす」とされており、まずは安全性の面から単剤での治療を試みることが定められている。また、併用療法が必要な場合、「同じ薬理作用の薬剤を併用すべきでない」と言及されており、薬理作用の異なる薬剤を併用することが定められている。

日本国内の眼科一般臨床で使用可能な緑内障治療薬としては、房水産生を抑制する交感神経β受容体遮断薬（以下、β遮断薬）、炭酸脱水酵素阻害薬、conventional outflowを促進する副交感神経作動薬、uveoscleral outflowを促進するプロスタグランジン関連薬や交感神経α<sub>1</sub>受容体遮断薬などがある。原発開放隅角緑内障（広義）においては、プロスタグランジン関連薬やβ遮断薬が優れた眼圧下降効果により、第一選択薬として使用されている。

しかしながら、目標眼圧に達していないなどの理由により、薬物治療を受けている患者の40～60%が2剤以上の併用を受けており、原発開放隅角緑内障（狭義）においては約75%の患者が併用療法を受けているとの報告<sup>10,11,12)</sup>もあり、単剤による治療が十分なものとはなっていない。このように、単剤で眼圧下降効果が不十分な患者に対して併用療法が一つの選択肢となっているが、併用により角膜上皮障害が増加することも知られており、一旦角膜上皮障害が発現した場合、全ての薬剤を中止するなどの処置が必要となる場合もある<sup>13,14,15,16)</sup>。

現在、日本国内の眼科一般臨床で使用されている緑内障治療薬で、最も効果が強い薬剤は、プロスタグランジン関連薬の0.005%ラタノプロスト点眼剤（以下、ラタノプロスト点眼剤）である。ラタノプロスト点眼剤は、結膜充血、睫毛の伸長、眼瞼や虹彩の色素沈着などの美容上の副作用が発現するものの、その強力な眼圧下降効果により最も汎用されている<sup>17,18)</sup>。しかし

ながら、一方でラタノプロスト点眼剤のノンレスポonderが 10~40%存在することが報告<sup>19,20,21,22,23)</sup>されており、全ての患者に有効な治療薬とはなりえていない。

また、チモロール点眼剤を代表とするβ遮断薬も第一選択薬として使用されているが、その効果はラタノプロスト点眼剤よりも劣るため、眼瞼色素沈着などの副作用を嫌う患者やラタノプロスト点眼剤に対するノンレスポonderに対して、第一選択薬として使用されることが多い。また、ラタノプロスト点眼剤で効果が不十分な患者に対しての併用薬剤として第一選択的に使用されている。しかしながら、チモロール点眼剤は、使用しているうちに効果が減弱する long-term drift や、角膜上皮障害が高頻度で発現することが知られている。また、気管支喘息や心不全を合併している患者に対しては禁忌となっており、有効性の面、安全性の面においてもいくつかの問題点がある<sup>14,16,24)</sup>。

緑内障の治療において、眼圧を下降させる薬物療法は欠かせないものであるが、国内の眼科一般臨床で使用されている緑内障治療薬にはそれぞれに問題点があり、さらには現時点ではラタノプロスト点眼剤と同程度あるいはそれ以上の効力を有し、作用機序の異なる薬剤は国内の臨床現場には存在しない。これらのことから、ラタノプロスト点眼剤で目標眼圧に達しない場合、眼科医は効力の劣る薬理作用の異なる薬剤に変更するか、併用療法を選択することを余儀なくされており、このような背景から、新規の作用機序を有し、強力な眼圧下降効果をもつ緑内障治療薬の開発が望まれている。

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眼圧下降薬である。ビマトプロストは、プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) の合成アナログである 17-phenyl trinor  $PGF_{2\alpha}$  の 1 位のカルボン酸のエチルアミド誘導体であり、内因性の生理活性物質であるプロスタマイド  $F_{2\alpha}$  と類似の構造を有する。このプロスタマイド  $F_{2\alpha}$  は、内因性カンナビノイドのひとつであるアナндаマイドよりシクロオキシゲナーゼ 2 を介して生成されることが知られている<sup>25,26)</sup>。また、プロスタマイド  $F_{2\alpha}$  は既存のプロスタグランジン関連薬のターゲットであるプロスタノイド FP 受容体 (以下、FP 受容体) をはじめ既知のプロスタノイド受容体には作用しないことが明らかとなっている。

非臨床試験において、ビマトプロストが、プロスタマイド  $F_{2\alpha}$  と同様に FP 受容体及びその他既知のプロスタノイド受容体に対して親和性を示さないことが確認された。また、FP 受容体感受性標本に対するビマトプロストの反応が FP 受容体作動薬である  $PGF_{2\alpha}$  とは異なること、さらにビマトプロストによって作動する細胞内外の情報伝達経路が  $PGF_{2\alpha}$  とは異なることが明らかとなり、ビマトプロストの作用の発現には FP 受容体作動薬とは異なる受容体を介していることが示唆された。

正常眼圧のビーグル犬を用いた試験において、ビマトプロストの点眼により用量依存的で著明な眼圧下降効果が認められ、0.03%濃度においては 0.005%ラタノプロストよりも強い眼圧下降効果が確認された。また、正常眼圧及び隅角レーザー照射高眼圧サルにおいても用量依存的で著明な眼圧下降効果が認められた。ビマトプロストの眼圧下降効果のメカニズムを解明することを目的に、サルにおいて房水動態に及ぼすビマトプロストの影響について検討した結果、uveoscleral outflow を促進させることが明らかとなった。また、形態学的な検討により、ビマト

プロストは conventional outflow も促進させる可能性があることが示唆された。非臨床の薬物動態及び安全性に関する試験においては、臨床試験開始に際して特に問題となるような安全性上の所見は認められなかった。以上のように、非臨床試験においてビマトプロストは既存のプロスタグランジン関連薬とは異なる新規の作用機序（プロスタマイドアナログ）を有し、強力な眼圧下降効果をもつ緑内障治療薬となる可能性が示唆された。

これまで、主に米国において有効性及び安全性を検討するための種々の臨床試験が実施されており、それらの臨床試験成績から、0.03%ビマトプロスト点眼剤は、1日1回点眼で0.5%チモロールマレイン酸塩点眼剤（以下、チモロール点眼剤）に比べて有意に優れた眼圧下降効果を示し<sup>27,28,29)</sup>、また、ラタノプロスト点眼剤に比べても同等以上の眼圧下降効果を有することが確認されている<sup>30,31,32,33)</sup>。長期にわたる投与においても安定な眼圧下降が認められ、結膜充血、睫毛の成長、眼そう痒症、眼瞼色素沈着などの眼局所における副作用が発現したものの、大部分は軽度から中等度であり、安全性について特に問題のないことが示された。これらの成績により、米国では2001年3月に0.03%ビマトプロスト点眼剤（1日1回点眼）が開放隅角緑内障及び高眼圧症を適応症として承認され、その後現在までに73の国と地域で市販承認されている。

これらの非臨床試験成績及び米国等で実施された臨床試験成績を基に、日本国内においてもビマトプロスト点眼剤の緑内障及び高眼圧を対象とした臨床開発を19■■年■■月に開始した。

## 1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図1.5-1に示した。なお、非臨床試験及び臨床試験は、米国 Allergan 社、アラガン株式会社、千寿製薬株式会社により実施した。

図. 1.5.1 ビマトプロスト開発の経緯図

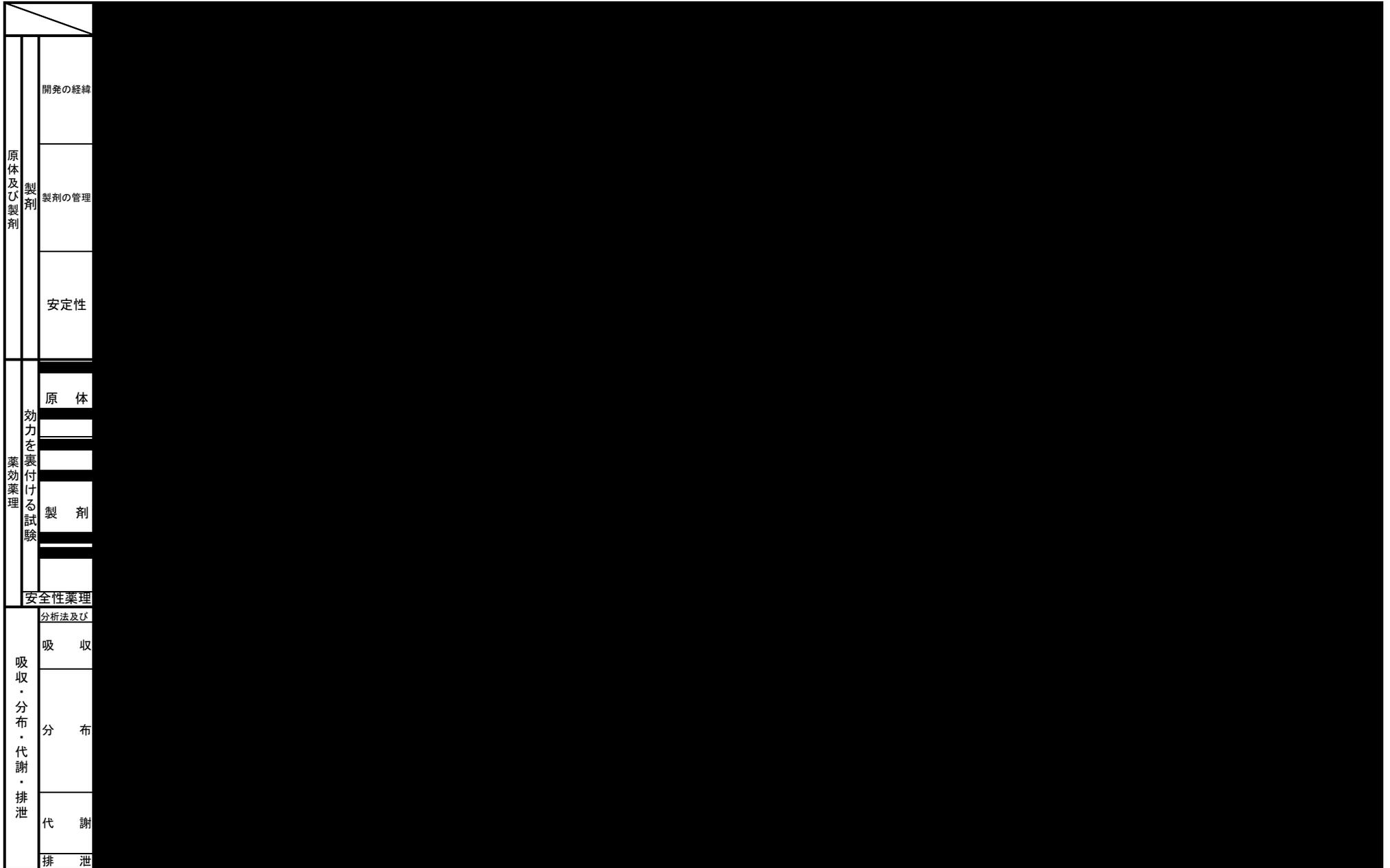
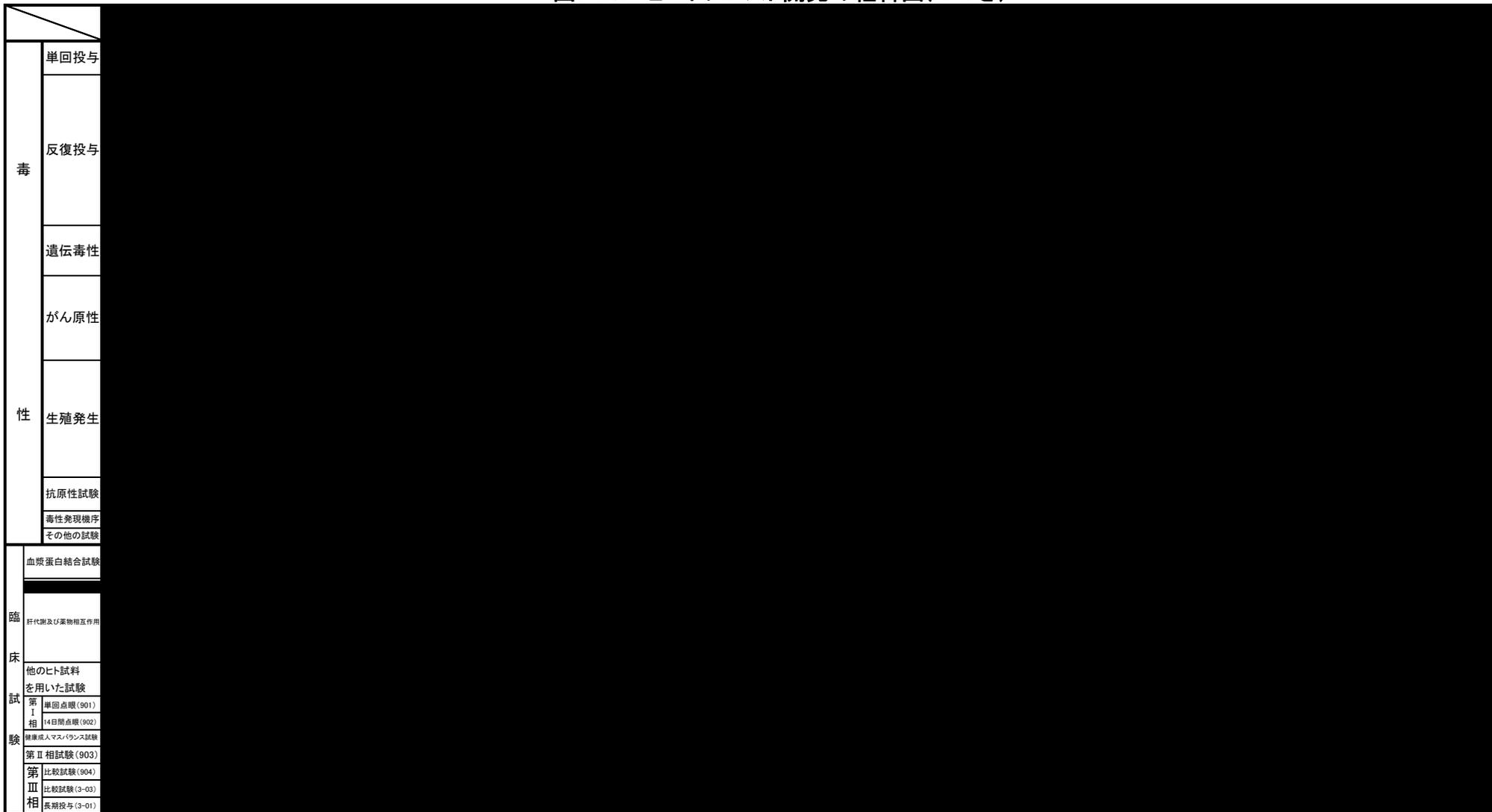


図. 1.5.1 ビマトプロスト開発の経緯図(つづき)



### 1.5.2.1 非臨床試験の経緯

#### 1.5.2.1.1 品質に関する試験

ビマトプロスト点眼剤の製剤設計は、米国 Allergan 社で行われた。実生産設備を使用しての製造法の検討は、20 年 月より実施した。また、ビマトプロスト点眼剤の規格及び試験方法の検討に関しては、米国 Allergan 社のバリデーション試験データを基に、20 年 月より開始した。

点眼剤の安定性については、医薬審発第 0603001 号（平成 15 年 6 月 3 日付）及び薬審発第 422 号（平成 9 年 5 月 28 日付）通知に準拠し、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（光安定性試験、熱苛酷試験、凍結融解試験）を 20 年 月から開始し、20 年 月に終了した。長期保存試験の結果に基づき、室温で 36 ヶ月の有効期間を設定した。

#### 1.5.2.1.2 薬理試験

ビマトプロストの薬理作用を明らかにするために、19 年 月から種々の薬理試験を実施した。

ビマトプロストの受容体選択性について、種々の薬理的検討を行った。眼圧下降に関与する受容体を含む 100 種類以上の生理活性物質受容体、トランスポーター及びイオンチャネルのいずれに対してもビマトプロストは高い親和性を示さず、その構造類似性から予想された FP 受容体への親和性も低かった。また、FP 受容体を発現しているネコ肺実質の膜画分に対して弱い結合がみられたが、その他の既知プロスタノイド受容体に対しては親和性を示さなかった。更に、各種プロスタノイド受容体関連標本を用いた検討において、ビマトプロストは作用発現に FP 受容体を介する標本のうちネコ虹彩括約筋を、PGF<sub>2α</sub> 感受性平滑筋標本のうちネコ肺実質及びウサギ子宮を収縮させたものの、その他の標本に対して強い作用を示さなかった。以上の結果からビマトプロストは FP 受容体を含む既知のプロスタノイド受容体とは異なる受容体を介することが示唆された。また、ビマトプロストの受容体が既知のプロスタノイド受容体と異なることは、(1)ネコ虹彩括約筋組織から分離された細胞に、ビマトプロストと PGF<sub>2α</sub> に応答する細胞が独立して存在すること、(2)ビマトプロストやプロスタマイド F<sub>2α</sub> によるネコ虹彩括約筋収縮を阻害し、PGF<sub>2α</sub> や AGN 191522 による収縮を阻害しない化合物（プロスタマイド拮抗薬）が存在すること、(3)プロスタマイド拮抗薬がイヌにおいてビマトプロストによる眼圧下降を阻害し、AGN 191522 の作用を阻害しないこと、からも示唆された。

一方、プロスタノイド受容体に関連した分子生物学的検討において、FP 受容体のスプライスバリエント（Alt-FP）とヒト FP 受容体との共発現細胞においてビマトプロストが PGF<sub>2α</sub> とは異なる細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度変化を引き起こすことを見出した。ビマトプロストに特異的な Ca<sup>2+</sup>濃度変化がプロスタマイド拮抗薬により阻害され、且つ細胞外の Ca<sup>2+</sup>を除くことによって消失したことはネコ虹彩括約筋の収縮実験で得られた結果からも支持された。更に、組換え FP 受容体と Alt-FP が複合体を形成し得ることも免疫沈降実験により示され、この複合体がビマトプロストの受容体と考えられている。

以上のビマトプロストの受容体に関する種々の検討から、プロスタマイド F<sub>2α</sub> アナログである

ビマトプロストは、その作用の発現に FP 受容体などの既知の受容体を介さないことが明らかとなり、既存のプロスタグランジン関連薬とは異なることが示された。

ビマトプロストの眼圧下降作用は、イヌ及びサルを用いて単回あるいは 5 日間の反復投与で検討した。ビマトプロストは正常眼圧イヌ、正常眼圧サル及び隅角レーザー照射誘発高眼圧サルのいずれのモデルにおいても、1 日 1 回あるいは 2 回投与で投与回数に関わらず眼圧下降作用を示した。イヌにおける眼圧下降作用は 0.01%あるいは 0.03%濃度で効力のピークを迎え、高眼圧サルでは 0.1%濃度まで用量依存的に作用の増強がみられた。したがって、ビマトプロストの非臨床試験における眼圧下降作用の至適用量は 0.01%~0.1%の間にあると考えられた。また、正常眼圧イヌを用いた検討から、0.03%ビマトプロスト溶液は 0.005%ラタノプロスト溶液より強い眼圧下降作用を示した。

ビマトプロスト点眼投与後の房水動態についてサルを用いて検討した。その結果、サルにおいて 0.1%ビマトプロスト溶液は房水産生をやや促進する傾向を示した。一方、0.01%ビマトプロスト溶液はぶどう膜強膜流出路を介した房水排出を 42%増加させた。また、線維柱帯を介した房水排出に対する影響もわずかにみられた。以上のことから、ビマトプロストの眼圧下降作用は主として毛様体筋間隙を介して強膜から眼外へと至るぶどう膜強膜流出路の房水排出抵抗の低下に基づくことが示された。

#### 1.5.2.1.3 吸収、分布、代謝、排泄の試験

ビマトプロストの吸収、分布、代謝及び排泄の特徴を明らかにするために、19■■年■■月から種々の非臨床薬物動態試験を実施した。

ヒト角膜及び強膜を用いた *in vitro* 透過性試験の結果、強膜におけるビマトプロストの透過係数は角膜より 4 倍以上高い値を示した。そのため、点眼投与されたビマトプロストが作用部位と考えられる毛様体へ移行する経路は、角膜-房水ルートだけでなく、結膜-強膜ルートが大きく寄与しているものと考えられた。ウサギ及びサルに <sup>3</sup>H-ビマトプロストを点眼投与後の血液中放射能濃度は大部分の眼組織中放射能濃度と比較して低いことが示された。雌雄のマウス、ラット及びサルにビマトプロストを静脈内投与したとき、見かけの分布容積 ( $V_{\beta}$ ) は 5.87~27.6 L/kg を示し、全身に広く分布した。また、血液からの消失半減期はマウス及びラットでそれぞれ 0.5 時間及び 0.8 時間であったが、サルの半減期は長く 8 時間であった。経口投与におけるラット及びサルのバイオアベイラビリティはそれぞれ 29%及び 3%であった。また、マウスのバイオアベイラビリティは雄で 59%、雌で 21%であり、性差が認められた。サルに <sup>3</sup>H-ビマトプロスト点眼剤を 1 日 2 回反復点眼投与したとき、血液中放射能濃度は投与 12 回（投与開始 7 日目）では定常状態に達していると考えられた。ウサギ及びサルに反復点眼投与又はラット及びサルに反復静脈内投与したトキシコキネティクス試験では、血液中ビマトプロスト濃度及び AUC 値はいずれも投与量に依存して増加した。また、いずれの動物種、投与方法でも初回採血時点で血液中ビマトプロスト濃度は定常状態を示していると考えられ、定常状態に達する日数は、点眼投与ではウサギで 7 日以内、サルで 4 週以内、静脈内投与ではラットで 7 日以内、サルで 23 日以内であると考えられた。

ウサギ及びサルに 0.1%  $^3\text{H}$ -ビマトプロスト点眼剤を単回点眼投与したとき、放射能は速やかに眼組織へ分布し、前眼部組織及び虹彩、毛様体で比較的高い濃度が認められた。また、ウサギ眼球オートラジオグラムでも同様の分布傾向を示した。サルに 0.1%  $^3\text{H}$ -ビマトプロスト点眼剤を 12 時間ごとに計 18 回反復点眼投与したときの眼瞼、角膜、結膜、強膜、毛様体、水晶体、硝子体、網脈絡膜及び視神経中放射能濃度は単回投与と比較して高くなる傾向が認められた。

雌雄ラットに  $^3\text{H}$ -ビマトプロストを静脈内投与したとき、放射能は速やかに組織へ分布し、血漿と同様に消失した。組織中放射能濃度は消化管、肝臓、腎臓及び膀胱等で高濃度が認められた。これら放射能の組織分布には性差は認められなかった。ラットに  $^3\text{H}$ -ビマトプロストを 1 日 1 回 21 日間反復静脈内投与したとき、放射能の組織及び臓器内濃度は消化管、肝臓及び腎臓等の主要な排泄器官において高く、投与後 168 時間には血漿中の濃度と同程度に低下した。ラットに単回及び反復静脈内投与したときの全身オートラジオグラムにおいても、放射能は組織内濃度測定の結果と同様の挙動を示した。妊娠ラットでは、ビマトプロスト及びその代謝物は胎盤を介して胎児へ移行する可能性が示唆された。

$^3\text{H}$ -ビマトプロストの血漿たん白非結合率はマウス、ラット、ウサギ及びサルで約 30~40%であったのに対し、ヒトでは低い値 (約 9%) を示した。ヒトの血清アルブミン及び $\alpha_1$ -酸性糖たん白への非結合率はそれぞれ約 40%及び約 60%であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおける *in vitro* 血液/血漿中放射能濃度比はいずれも 0.58~0.85 であった。また *in vivo* 血液/血漿中放射能濃度比は、雌雄ラット、雌雄サル及びヒトに静脈内投与後 0.5 時間で 0.57~0.81、ウサギに点眼投与後 0.5 時間で 0.56 であった。これらの結果より、いずれの種においてもビマトプロスト及びその代謝物は、血球中に移行しにくいことが示された。

ビマトプロストのメラニン親和性について *in vitro* で検討した。0.5~250  $\mu\text{M}$  の  $^3\text{H}$ -ビマトプロストと合成メラニンを 37°C で 6 時間インキュベートしたときの平均結合率は約 20%であり、その結合は可逆的であることが示された。

ウサギ及びサル眼組織を用いてビマトプロストから AGN 191522 への *in vitro* 代謝活性を確認したところ、ウサギはサルよりも 10 倍以上の高値を示した。また、ウサギ及びサルに  $^3\text{H}$ -ビマトプロストを点眼投与したとき、ウサギの眼組織中にはビマトプロストよりも AGN 191522 が多く認められたが、サルではほとんど代謝されなかった。ラット、イヌ、サル及びヒトの肝スライス及びイヌ肺スライスを用いた *in vitro* 代謝試料、マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトに  $^3\text{H}$ -ビマトプロストを単回静脈内投与後の血液 (又は血漿)、並びにラット、サル及びヒトの尿及び糞試料を用いて代謝物を検索したところ、いずれの動物種においてもビマトプロストは、加水分解、水酸化、N-脱エチル化及びグルクロン酸抱合を受けて、多くの代謝物を生成することが示唆された。血液あるいは血漿中において、ウサギでは AGN 191522 が最も多く検出されたのに対し、マウス、ラット、サル及びヒトではビマトプロストが最も多く検出された。ヒト血液中代謝物プロファイルはサルのプロファイルと最も類似していた。また、ビマトプロストの代謝における酸化反応には CYP3A4/5 が関与しているものと推定された。

ビマトプロストを 1 ヶ月間反復静脈内投与後の雌雄のラット及びサルの肝ミクロソームにお

いて、雌ラットに UDP グルクロン酸転換酵素活性の増加及びトルブタミドのメチル基水酸化活性の低下、雄ラットにテストステロン 16 $\beta$ -水酸化活性の低下及び雄サルにたん白濃度の増加が認められた。

雄雌ラットに <sup>3</sup>H-ビマトプロストを静脈内投与したとき、投与放射能に対する尿中排泄率は雄で 26.6%、雌で 42.4%を示し、糞中排泄率は雄で 69.0%、雌で 49.2%であったことから、性差が認められた。一方、サルでは尿及び糞中排泄率に性差は認められず、総放射能の約 30%が糞中に、約 60%が尿中に排泄された。授乳期ラットに <sup>3</sup>H-ビマトプロストを静脈内投与したとき、ビマトプロスト及びその代謝物は乳汁へ移行する可能性が示唆された。

#### 1.5.2.1.4 毒性試験

ビマトプロストの非臨床における安全性を評価するために、19■■年■■月から種々の毒性試験を実施した。

ビマトプロストの臨床投与経路である点眼投与による毒性評価として、ウサギ、イヌ及びサルを用いた反復点眼投与毒性試験を実施したところ、ウサギでは 0.1%においても 1 ヶ月（1 日 4 回）、6 ヶ月（1 日 2 回）まで異常は認められなかった。しかし、イヌでは 1 ヶ月の反復点眼投与で全ての濃度（0.001%以上）に縮瞳が認められ、0.01%及び 0.1%では結膜充血が認められた。サルでは、52 週間の反復点眼投与で、虹彩色素沈着及び眼周囲への影響（眼周囲溝の顕著化など）が投与 13 週以降に全ての濃度（0.03%以上）で認められた。これらの眼局所所見のうち、縮瞳は毒性試験に用いた動物種のうちイヌに特異的な反応と考えられた。

ビマトプロストの全身性の毒性評価に関して、マウス（96 mg/kg、腹腔内）及びラット（3 mg/kg、静脈内）を用いた単回投与毒性試験の結果から、臨床使用時の曝露量（ヒトにおける推定投与量 0.0005 mg/kg/日）より十分高い条件下でも、薬剤投与に関連した異常は認められなかった。

反復投与毒性については、上述した点眼投与による評価に加えて、ラット及びサルを用いた静脈内及び経口投与による評価を行い、マウス及びラットを用いたがん原性の予備試験で認められた所見も含めて全身曝露を介した毒性プロファイルを考察した。

マウスでは、13 週間経口投与試験（がん原性予備試験）において、雌に胸腺髄質リンパ球の増加（8 mg/kg/日以上）、腔粘膜表層の炎症性変化（16 mg/kg/日）が認められた。いずれの所見も他の動物種（ラット及びサル）では認められていないことから、これらの所見は種特異的な変化である可能性が示唆された。また、この試験の無毒性量（4 mg/kg/日）における曝露量が、ヒトの曝露量に比べて Cmax で 204 倍高いことから、ヒトで発現する可能性は低いと考えられた。

ラットでは、AST 及び ALT の増加が 52 週間経口投与試験の 0.1 mg/kg/日以上及び 13 週間経口投与試験（がん原性予備試験）の 8 mg/kg/日以上に認められたが、軽度な変化であること及び病理組織学的変化を伴っていないことから、毒性学的に意義のある変化ではないと判断した。

雌では可逆的な卵巣への影響、すなわち卵巣の重量増加が 13 週間経口投与試験（がん原性予備試験）の 4 mg/kg/日以上で認められ、空胞化を伴う黄体の増加が 1 ヶ月静脈内投与試験の 1

## 1.5

### 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

mg/kg/日、52 週間経口投与試験及び 13 週間経口投与試験（がん原性予備試験）の 0.3 mg/kg/日以上で認められた。卵巣への影響に関するメカニズムは不明であるが、他の動物種（マウス及びサル）を用いた毒性試験では、ラットを用いた試験よりも曝露量が高い場合においても、卵巣への影響は認められていないことから、種特異的な反応である可能性が示唆された。これらの卵巣への所見が認められた試験のうち、最小の無毒性量（0.1 mg/kg/日）における曝露量は、ヒトの曝露量に比べて Cmax で 2.1 倍以上、AUC で 3.6 倍以上の乖離があり、卵巣に所見が認められた最小の投与量（0.3 mg/kg/日）では、Cmax で 13 倍以上、AUC で 88 倍以上の乖離が認められたことを考慮すると、ヒトで卵巣への影響が発現する可能性は低いと考えられた。また、体重増加量の抑制が 52 週間経口投与試験の 0.3 mg/kg/日以上（雌）及び 13 週間経口投与試験（がん原性予備試験）の 4 mg/kg/日以上（雌雄）で認められたが、ヒトより高曝露量における所見であることから、ヒトで発現する可能性は低いと考えられた。

サルでは、17 週間静脈内投与試験において 0.01 mg/kg/日以上で両眼に眼周囲の異常が認められ、その発現頻度及び程度は時間と用量に依存することが示された。なお、この所見に機能的あるいは解剖学的な異常は認められず、休薬期間中にその発現頻度及び程度は減弱した。その他に全身性の異常は認められなかった。

がん原性試験はマウス及びラットを用いて行なった。マウスでは、2 mg/kg/日投与群の雌で体重増加量の減少が認められたが、病理組織学的検査において 2 mg/kg/日までがん原性を示唆する変化は認められなかった。ラットでは病理組織学的検査において、雌のすべての薬剤投与群で黄体の空胞化が認められたが、非腫瘍性変化であり、1 mg/kg/日までがん原性を示唆する変化は認められなかった。

生殖発生毒性試験は、ラットを用いて実施した受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では親動物及び胚ともに 0.6 mg/kg/日まで影響はなかった。マウス及びラットを用いて実施した胚・胎児発生への影響に関する試験において、マウスでは、母動物への影響として 0.3 mg/kg/日以上で流産あるいは早産が認められたが、発生毒性は認められなかった。ラットでは、母動物への影響として 0.6 mg/kg/日で流産及び局所的な脱毛が認められたが、発生毒性は認められなかった。また、出生前、出生後の発生並びに母体機能に関する試験において、0.3 mg/kg/日以上で妊娠期間の短縮、胎児死亡及び後期吸収のほか、死産児のあった母動物数及び哺乳 1 日から 4 日に全ての出生児が死亡した母動物数の増加が認められ、0.6 mg/kg/日で分娩動物数及び出産率の減少のほか、哺育しない母動物が認められた。出生児では 0.3 mg/kg/日以上で生存率の低下や授乳期間中に体重の低値が認められたほか、離乳後には 0.3 mg/kg/日で体重の低値及び摂餌量の減少が認められた。母動物及び出生児ともに無毒性量は 0.1 mg/kg/日であった。これらの生殖発生毒性試験のうち、最小の無毒性量（0.1 mg/kg/日）における曝露量はヒトの曝露量に比べて Cmax で 4.2 倍以上の乖離が認められたことを考慮すると、これらの試験で認められた所見がヒトで発現する可能性は低いと考えられた。

その他、遺伝毒性試験及び抗原性試験において特記すべき事項はなかった。



た。消失半減期は0.03%ビマトプロスト点眼剤の2例及び0.1%ビマトプロスト点眼剤の5例で算出可能であった。0.1%ビマトプロスト点眼剤の $t_{1/2}$ は、0.8 hであった。なお、代謝物であるAGN 191522はいずれの群でも血液中に検出されなかった。

眼圧値は用量依存的な低下を示し、0.1%群において最も強く、健康成人においても眼圧下降効果の発現が認められた。

以上の結果から、0.01%、0.03%、0.1%ビマトプロスト点眼剤について、単回点眼時の安全性に問題はなく、忍容性が確認された。

#### 1.5.2.2.3 治験相談（2）（平成 年 月 日 医機治発第 号）

にあたり、平成 年 月 日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と「」、及び「」について治験相談（相談区分：相談、受付番号#）を実施した。

その結果、

との助言を得た。

また、

との見解を得た。

以上の相談結果を受けて、健康成人男子を対象とした第I相14日間点眼試験、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象とした第II相試験を別プロトコールで実施する臨床開発計画を立案した。

#### 1.5.2.2.4 第I相14日間点眼試験（902試験）

902試験では、健康成人男子を対象に0.01%、0.03%、0.1%ビマトプロスト点眼剤又はプラセボを1日1回、14日間投与したときの安全性を検討した（20 年 月～20 年 月）。

その結果、副作用は0.01%ビマトプロスト点眼剤で6例中6例24件、0.03%ビマトプロスト点眼剤で6例中6例24件、0.1%ビマトプロスト点眼剤で6例中6例23件にみられた。比較的多くみられた副作用としては結膜充血がビマトプロスト点眼剤を投与された18例全例にみられた。その他の副作用としては、角膜びらん、眼の異常感、滴下投与部位そう痒感がみられた。プラセボには有害事象は認められなかった。

臨床検査においては、投与前後に基準範囲を逸脱する項目も認められたが、いずれも生理的変動と判断された。

血液中ビマトプロスト濃度は、0.01%ビマトプロスト点眼剤ではほとんどの測定ポイント(89.2%)で定量限界未満(<0.025 ng/mL)であった。0.03%ビマトプロスト点眼剤では投与後20分から45分まで、0.1%ビマトプロスト点眼剤では投与後4時間まで定量可能であった。

0.01%ビマトプロスト点眼剤では、ほとんどの被験者で薬物動態パラメータが算出できなかった。0.03%及び0.1%ビマトプロスト点眼剤では、ビマトプロストは速やかに血液中に移行することが確認された。

最高血液中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)は、0.03%ビマトプロスト点眼剤では、投与1日目に0.097時間(平均値)、7日目に0.13時間、14日目に0.13時間であった。0.1%群では、投与1、7、14日目のいずれにおいても、0.13時間であった。

最高血液中濃度(C<sub>max</sub>)は、0.03%ビマトプロスト点眼剤では、投与1及び7日目はいずれも0.054 ng/mL、投与14日目は0.061 ng/mLであった。0.1%群では、各測定日において、それぞれ0.20 ng/mL、0.21 ng/mL、0.22 ng/mLであった。

測定時間までの時間-血液中濃度曲線下面積(AUC<sub>0-t</sub>)は、0.03%ビマトプロスト点眼剤で、投与1、7、14日目に、それぞれ0.010 ng·h/mL、0.0087 ng·h/mL、0.020 ng·h/mLと算出された。0.1%群では、各測定日において、それぞれ0.13 ng·h/mL、0.11 ng·h/mL、0.11 ng·h/mLと算出された。

血液中半減期(t<sub>1/2</sub>)は、0.03%ビマトプロスト点眼剤では、投与14日目に3例の被験者についてのみ算出可能であり、平均値は0.40時間であった。0.1%ビマトプロスト点眼剤では、各測定日に、5例の被験者について算出可能であり、平均値は、それぞれ0.43時間、0.59時間、0.73時間であった。

なお、代謝物であるAGN 191522は、いずれの群においても血液中に検出されなかった。

0.01%、0.03%及び0.1%ビマトプロスト点眼剤の投与後に、血液中濃度の推移に伴う全身性の副作用の発現はないものと考えられた、眼局所においては、ビマトプロストの薬理作用による副作用として、結膜充血が全例に認められた。0.1%ビマトプロスト点眼剤では、高度の結膜充血の発現頻度が高かったが、炎症反応を伴わず、点眼終了後は速やかに回復したことから、臨床適用において、大きな問題とはならないものと考えられた。また、正常範囲の眼圧に対する有意な下降効果が確認されたことから、眼圧上昇を来した患者においては、治療的意義のある眼圧下降効果を発現することが期待された。

#### 1.5.2.2.5 第Ⅱ相試験(903試験)

903試験では、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として、0.01%、0.03%及び0.1%ビマトプロスト点眼剤の14日間反復点眼時における眼圧下降効果の用量反応性及び安全性を検討した(20■年■月~20■年■月)。

0.01%、0.03%及び0.1%ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化量(投与開始日の眼圧値-測定日の眼圧値)は、0.01%ビマトプロスト点眼剤の8日後を除き、プラセボ(ビマトプロスト点眼剤基剤)に比べて有意に大きく、0.03%ビマトプロスト点眼剤と0.1%ビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果は同程度であった。

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剤では 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剤では、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。

副作用は、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 18 例中 6 例 (33.3%) 8 件、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 20 例中 13 例 (65.0%) 21 件、0.1%ビマトプロスト点眼剤で 17 例中 14 例 (82.4%) 22 件、プラセボで 19 例中 4 例 (21.1%) 8 件にみられた。そのうち比較的多く (5%以上) みられた副作用は、0.01%ビマトプロスト点眼剤で結膜充血 (22.2%)、涙液分泌低下 (11.1%)、睫毛の成長、滴下投与部位刺激感が各 (5.6%)、0.03%ビマトプロスト点眼剤で結膜充血 (55.0%)、角膜びらん (15.0%)、結膜浮腫 (10.0%)、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、涙液分泌低下、滴下投与部位そう痒感が各 (5.0%)、0.1%ビマトプロスト点眼剤で結膜充血 (76.5%)、結膜浮腫 (17.6%)、眼脂、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、涙液分泌低下、眼刺激が各 (5.9%) であった。副作用の重症度については 0.1%ビマトプロスト点眼剤に発現した結膜充血 3 例、眼瞼紅斑、結膜浮腫各 1 例が中等度であったことを除き、すべて軽度であった。

治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以上の結果から、主要評価においてビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果に各用量間で明確な差が認められなかったが、追加解析結果及び安全性の結果から原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する至適用量は 0.03%と示唆された。

#### 1.5.2.2.6 治験相談 (3) (平成 ■年 ■月 ■日 医機治発第 ■号)

■にあたり、平成 ■年 ■月 ■日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と、■について治験相談 (相談区分: ■相談、受付番号# ■) を行った。

■について相談した。

その結果、■との見解を得た。また、■

との助言を得た。

当該治験相談において上記の見解及び助言を得たが、アラガン株式会社は、0.03%用量を用いてチモロール点眼剤を対照とした第Ⅲ相比較試験をブリッジング試験として実施する臨床開発計画を立案した。

### 1.5.2.2.7 チモロール点眼剤を対照とした第Ⅲ相比較試験（904 試験）

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として、日本国内での第一選択薬の一つであるチモロール点眼剤を対照に、0.03%ビマトプロスト点眼剤を1日1回12週間点眼したときの眼圧下降効果の優越性を検証し、安全性を評価した（20■年■月～20■年■月）。

12週間後における群間の眼圧変化値の差及び両側95%信頼区間を指標にした優越性の検証では、眼圧変化値の差は-3.35 mmHg、95%信頼区間は-4.23～-2.47 mmHgであり、信頼区間に0を含まなかったことからチモロール点眼剤に対する0.03%ビマトプロスト点眼剤の優越性が検証された。また、0.03%ビマトプロスト点眼剤は、チモロール点眼剤と比較して、2、4、8及び12週すべての時点において有意な眼圧下降を示した。

副作用は、0.03%ビマトプロスト点眼剤で90例中70例（77.8%）172件、チモロール点眼剤で87例中26例（29.9%）33件にみられた。そのうち比較的多く（5%以上）みられた副作用は、0.03%ビマトプロスト点眼剤で結膜充血（48.9%）、睫毛の成長（33.3%）、滴下投与部位そう痒感（14.4%）、眼瞼色素沈着（13.3%）、虹彩色素沈着（12.2%）、結膜浮腫（11.1%）、角膜びらん、眼の異常感が各（7.8%）、多毛症、眼瞼浮腫が各（5.6%）であった。その内、結膜充血6例、滴下投与部位そう痒感、睫毛の成長、眼瞼色素沈着、眼瞼浮腫各1例が中等度で、その他はすべて軽度であった。一方、チモロール点眼剤で比較的多く（5%以上）みられた副作用は、滴下投与部位刺激感（9.2%）、結膜充血（6.9%）、でありすべて軽度であった。本試験では重篤な有害事象としてチモロール点眼剤に腸管閉塞1例が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動として、0.03%ビマトプロスト点眼剤で白血球数増加2例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例、尿中血陽性2例、チモロール点眼剤で血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、血小板数減少、血中アミラーゼ増加がそれぞれ1例認められたがすべて軽度であった。

以上の結果から、0.03%ビマトプロスト点眼剤はチモロール点眼剤に比べて有意に優れた眼圧下降効果を有することが確認され、0.03%ビマトプロスト点眼剤の副作用発現頻度はチモロール点眼剤に比べて高いものの、その副作用は臨床的に問題となるものではなかった。

アラガン株式会社がチモロール点眼剤を対照とした第Ⅲ相比較試験を実施している中、米国Allergan社と千寿製薬株式会社との間でビマトプロスト点眼剤の日本での独占的ライセンス契約を締結し、千寿製薬株式会社が臨床開発を継承することになった。千寿製薬株式会社では、第Ⅱ相試験終了後相談で得られた医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構の見解及び助言を基に、チモロール点眼剤を対照とした第Ⅲ相比較試験とは別に、日本人におけるビマトプロスト点眼剤の臨床的位置付けの明確化及び至適用量の確認を目的としてラタノプロスト点眼剤を対照とした第Ⅲ相比較試験、及び長期安全性を検討する第Ⅲ相長期投与試験を実施する臨床開発計画を立案した。

### 1.5.2.2.8 ラタノプロスト点眼剤を対照とした第Ⅲ相比較試験（3-03 試験）

3-03 試験では、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として、0.03%ビマトプロスト点眼剤を12週間点眼した時の眼圧下降効果がラタノプロスト点眼剤と比べ劣らないことを検証し、このときの安全性を検討した。また、0.01%ビマトプロスト点眼剤と0.03%ビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果を比較し、その臨床的位置付けを確認した（20■年■月～20■年■月）。

治療期終了時における眼圧変化値を主要評価として比較を行い、ラタノプロスト点眼剤に対する0.03%ビマトプロスト点眼剤の非劣性が検証された。

0.03%ビマトプロスト点眼剤は、すべての時点でラタノプロスト点眼剤の眼圧変化値よりも下回り、2週間後においては両群間に有意な差が認められた。また、眼圧値、眼圧変化率に関しても眼圧変化値と同様な推移を示した。さらに、眼圧の経時的な変化と薬剤との関係性を評価するために眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率のそれぞれについて、0.03%ビマトプロスト点眼剤、0.01%ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤の間で経時分散分析を行った。その結果、いずれの眼圧評価においても0.03%ビマトプロスト点眼剤は、ラタノプロスト点眼剤よりも統計学的に有意な眼圧下降効果を示した。

眼圧変化率-20%、-30%を達成した被験者の割合では、ラタノプロスト点眼剤に比較してすべての観察時点で0.03%ビマトプロスト点眼剤の方が高く、眼圧変化率-20%については2週間後に、眼圧変化率-30%については2週間後及び12週間後に両群間に有意な差が認められた。

0.01%ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤の比較においても、両点眼剤間の眼圧下降効果に大きな違いは認められなかったものの、ラタノプロスト点眼剤に対する0.01%ビマトプロスト点眼剤の非劣性が確認できた。

また、0.03%ビマトプロスト点眼剤と0.01%ビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果も同様に比較した。0.03%ビマトプロスト点眼剤と0.01%ビマトプロスト点眼剤の比較では、0.03%ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値はすべての時点で0.01%ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値よりも0.6～0.9 mmHg下回り、眼圧変化率-30%を達成した被験者の割合については、12週間後において0.01%ビマトプロスト点眼剤に比べて0.03%ビマトプロスト点眼剤が有意に高かった。

副作用は、0.01%ビマトプロスト点眼剤で70例中46例（65.7%）108件、0.03%ビマトプロスト点眼剤で77例中51例（66.2%）111件、ラタノプロストで73例中36例（49.3%）67件にみられた。そのうち比較的多く（5%以上）みられた副作用は、0.01%ビマトプロスト点眼剤で、結膜充血（41.4%）、睫毛の成長（27.1%）、眼瞼色素沈着（12.9%）、滴下投与部位そう痒感（5.7%）であった。0.03%ビマトプロスト点眼剤では、結膜充血（40.3%）、睫毛の成長（31.2%）、眼瞼色素沈着（10.4%）、滴下投与部位そう痒感（7.8%）、結膜浮腫、眼の異常感が各（5.2%）であり、ほとんどの症例は軽度であった。一方、ラタノプロスト点眼剤で比較的多く（5%以上）みられた副作用は、結膜充血（19.2%）、睫毛の成長（16.4%）、多毛症（6.8%）、眼瞼色素沈着、滴下投与部位そう痒感が各（5.5%）であったが、結膜充血の中等度1例を除き、すべて軽度であった。本試験では重篤な有害事象としてラタノプロスト点眼剤に糖尿病の悪化、てんかん発作がそれぞれ1例発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

以上の結果より、0.03%ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤に比べて劣らない眼圧

下降効果を有することが確認できた。副作用発現頻度はラタノプロスト点眼剤に比べて高いものの、0.03%ビマトプロスト点眼剤の副作用は臨床的に問題となるものではなかった。また、有効性の面から、0.03%ビマトプロスト点眼剤は0.01%ビマトプロスト点眼剤よりも強いことが示され、安全性プロファイルが0.03%と0.01%のビマトプロスト点眼剤でほぼ同様であることから、0.03%がビマトプロスト点眼剤の至適用量であることが確認できた。

#### 1.5.2.2.9 長期投与試験（3-01 試験）

3-01 試験では、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として、0.03%ビマトプロスト点眼剤を52週間点眼した時の安全性及び有効性を検討した（20■■年■■月～20■■年■■月）。

点眼開始から52週間後まで-7.2～-6.3 mmHgの眼圧変化値を示し、投与後のすべての測定点において有意な眼圧下降が確認され、投与期間を通して安定した眼圧下降効果が得られた。また、眼圧変化率は投与期間を通して-32.7～-28.6%であった。

眼圧変化率が-10%に達しなかった被験者をノンレスポnderと定義し、ノンレスポnderの発現率を見たところ、28週間後に106例中1例（0.9%）、52週間後に102例中1例（1.0%）のみに認められた。

また、追加解析として、原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症と正常眼圧緑内障に層別し、それぞれの眼圧下降効果について比較した。投与開始日の眼圧値は原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症で23.7 mmHg、正常眼圧緑内障では18.5 mmHgであった。眼圧変化値は原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症で-8.0～-7.0 mmHg、正常眼圧緑内障では-6.1～-4.7 mmHgであり、いずれも投与後のすべての測定点において有意な眼圧下降が確認され、投与期間を通して安定した眼圧下降効果が得られた。また、眼圧変化率は原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症で-33.4～-29.1%、正常眼圧緑内障では-32.9～-25.1%であり、原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症と正常眼圧緑内障でほぼ同様の推移を示した。

副作用は136例中125例（91.9%）363件にみられた。そのうち比較的多く（5%以上）みられた副作用は、睫毛の成長（66.2%）、結膜充血（44.9%）、眼瞼色素沈着（30.9%）、虹彩色素沈着（21.3%）、滴下投与部位そう痒感（7.4%）、多毛症（6.6%）、睫毛剛毛化（5.9%）、アレルギー性結膜炎、くぼんだ眼が各（5.1%）であったが、ほとんどの症例は軽度であった。本試験では重篤な有害事象として心臓神経症、眼内炎、膀胱瘤、副鼻腔炎、喉頭蓋炎がそれぞれ1例発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動として、グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中血陽性、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ1例認められたが追跡調査により基準値の範囲内又は臨床上問題のない程度までに回復したことが確認された。

以上の結果より、0.03%ビマトプロスト点眼剤は、52週間の長期投与においても安定した眼圧下降効果を示し、その副作用は忍容できるものであることが確認できた。

#### 1.5.2.2.10 治験相談（4）（平成■■年■■月■■日 薬機審長発第■■■■号）

■■■■にあたり、平成■■年■■月■■日に医薬品医療機器総合機構と、■■■■

## 1.5

### 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

について治験相談（相談区分：相談、受付番号#）を行った。

について相談した。

その結果、

との見解が得られた。また、それに際し、

ことを指示された。

#### 1.5.2.3 臨床データパッケージ

本剤の承認申請における臨床データパッケージ（評価資料）は、国内で実施した健康成人男子を対象とした2試験（901試験、902試験）、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象とした4試験（903試験、904試験、3-03試験、3-01試験）のデータで構成した。

#### 1.5.3 本剤の臨床開発における対象疾患

ビマトプロスト点眼剤は、第Ⅱ相試験（903試験）、第Ⅲ相比較試験（903試験、3-03試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（3-01試験）において広義の原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象に臨床開発を行った。

#### 1.5.4 有用性及び特徴

0.03%ビマトプロスト点眼剤（以下、本剤）の臨床試験成績から得られた有用性及び特徴を以下に要約する。

##### 1.5.4.1 有効性

本剤のベネフィットについて、以下に示す。

- (1) 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした0.5%チモロールマレイン酸塩点眼剤（以下、チモロール点眼剤）との第Ⅲ相比較試験、及び0.005%ラタノプロスト点眼剤（以下、ラタノプロスト点眼剤）との第Ⅲ相比較試験において、本剤のチモロール点眼剤に対する優越性、及びラタノプロスト点眼剤に対する非劣性が示された。これらの結果より、本剤は、日本国内で使用できる緑内障治療薬の中で最も強い眼圧下降効果を有するラタノプロスト点眼剤に劣らない効果を有する新規のプロスタマイドアナログ製剤として、緑内障及び高眼圧に対する治療のための新たな選択肢を提供することができる。
- (2) ラタノプロスト点眼剤との第Ⅲ相比較試験において、治療における目標眼圧を設定する基

準として広く使用されており、緑内障の視野障害の進行を抑制できることが証明されている無治療時からの眼圧変化率-30%を達成した症例の割合が、ラタノプロスト点眼剤よりも有意に高かったことから、ラタノプロスト点眼剤よりも多くの症例で本剤の単剤による治療が可能となる。

- (3) ラタノプロスト点眼剤との第Ⅲ相比較試験において、本剤はラタノプロスト点眼剤よりも点眼期間を通じて平均で 0.5~1.3 mmHg 低い眼圧下降を示し、点眼 2 週間後においては有意な差が認められた。また、経時分散分析の結果からもラタノプロスト点眼剤を有意に上回る眼圧下降効果を示すことが確認されたことから、本剤はラタノプロスト点眼剤よりも点眼後早期に安定した眼圧下降を得ることができ、その効果を持続させることが可能である。
- (4) 長期使用においても本剤の眼圧下降効果は減弱せず、長期間にわたって眼圧を良好にコントロールすることができる。

#### 1.5.4.2 安全性

本剤の使用に際して想定されるリスクについて、以下に示す。

- (1) 本剤の 3 ヶ月間以上の点眼により、結膜充血が 40~50%の患者に発現した。しかしながら、長期の使用により重篤化するものではなく、わずかではあるが点眼期間中に消退していく傾向であった。本剤による結膜充血は炎症を伴うものではなく、また視機能への影響を及ぼす重大なものではないが、美容上の問題で点眼の継続ができない場合もあると考える。
- (2) 睫毛の成長が、本剤の 3 ヶ月間の点眼で約 30%、12 ヶ月間で 66%の患者に発現した。当該副作用も視機能への影響を及ぼす重大なものではないが、眼周囲の不快感の原因となる可能性があること、また美容上の問題となる可能性もあることから、睫毛抜去などの処置が必要となる場合もあると考える。
- (3) 眼瞼色素沈着が、本剤の 3 ヶ月間の点眼で約 10%、12 ヶ月間で 31%の患者に発現した。当該副作用も視機能への影響を及ぼす重大なものではないが、美容上の問題で点眼の継続ができない場合もあると考える。当該副作用の発現を抑えるため、点眼後眼瞼周囲にこぼれた場合は、布で拭うなどの指導が必要であると考え。
- (4) 虹彩色素沈着が、本剤の 12 ヶ月間の点眼で 21%の患者に発現した。この色素沈着は点眼により徐々に増加し、本剤の点眼の中止（終了）により停止するが、消失しないことが報告されている。当該副作用が発現した場合は、観察を十分に行いながら慎重に投与し、臨床状態によっては点眼を中止する必要があると考える。

以上の結果より、本剤は緑内障・高眼圧症に対して国内で最も強い眼圧下降効果を有するラタノプロスト点眼剤に劣らない効果を示し、長期に亘って使用できる薬剤と考えられ、既存の薬剤とは異なる作用機序（プロスタマイドアナログ）を有する新規の緑内障・高眼圧症治療剤として新たな治療の選択肢を提供することが可能と考えられる。従って、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し、承認申請する。

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。

#### 参考文献

- 1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会. 緑内障診療ガイドライン 第2版. 日眼会誌. 2006;110(10):777-814.
- 2) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi study. *Ophthalmology* 2004;111(9):1641-1648.
- 3) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al. Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. *Ophthalmology* 2005;112(10):1661-1669.
- 4) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):487-497.
- 5) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):498-505.
- 6) The AGIS investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):429-40.
- 7) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al, for the Ocular Hypertension Treatment Study Group. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:701-713, discussion 829-830.
- 8) Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1268-1279.
- 9) Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman, L, Komaroff E, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:48-56.
- 10) 佐藤章子, 柳橋さつき, 武田夏子. 当科における緑内障外来患者の実態. *眼臨.* 2006;100(1):4-8.

- 11) 吉川啓司. 点眼液の処方状況. In: 吉川啓司, 松元俊. 緑内障3分診療を科学する! 症例に学ぶマネジメントの実際. 東京:中山書店;2006:215.
- 12) 清水美穂, 今野伸介, 片井麻貴, 前田祥恵, 中村聡, 藤原慎太郎, 他. 札幌医科大学およびその関連病院における緑内障治療薬の実態調査. あたらしい眼科. 2006;23(4):529-532.
- 13) 横井則彦. 薬剤性上皮障害—その問題点と対応策—. あたらしい眼科. 1996;13(6):821-827.
- 14) 高橋奈美子, 籬福みどり, 西村朋子, 細部泰雄, 田澤豊. 抗緑内障点眼薬の単剤あるいは2剤併用の長期投与による角膜障害の出現頻度. 臨眼. 1999;53(6):1199-1203.
- 15) 小林ルミ, 森和彦. 緑内障点眼薬による角膜障害対策. In: 根木昭. 月間眼科診療プラクティス 98.緑内障診療のトラブルシューティング. 東京:文光堂;2003:126.
- 16) 徳岡寛. 交感神経遮断薬. In: 根木昭. 眼科プラクティス 11.緑内障診療の進めかた. 東京: 文光堂;2006:257-261.
- 17) 塚本秀利. 薬物治療の進めかた. In: 根木昭. 眼科プラクティス 11.緑内障診療の進めかた. 東京: 文光堂;2006:248-251.
- 18) 金本尚志. プロスタグランジン関連薬. In: 根木昭. 眼科プラクティス 11.緑内障診療の進めかた. 東京: 文光堂;2006:254-256.
- 19) 池田陽子, 森和彦, 石橋健, 足立和加子, 小林ルミ, 成瀬繁太, 他. ラタノプロストの Non-responder の検討. あたらしい眼科. 2002;19(6):779-781.
- 20) 木村英也, 野先実穂, 小椋祐一郎, 木村章, 野村和枝, 谷原秀信. 未治療緑内障眼におけるラタノプロスト単剤投与による眼圧下降効果. 臨眼. 2003;57(5):700-704.
- 21) 井上賢治, 泉雅子, 岩倉雅登, 井上治郎, 富田剛司. ラタノプロストの無効率とその関連因子. 臨眼. 2005;59(4):553-557.
- 22) 美馬彩, 秦裕子, 村尾史子, 塩田洋. 眼圧測定時刻に留意した, 正常眼圧緑内障に対するラタノプロストの眼圧下降効果の検討. 臨眼. 2006;60(9):1613-1616.
- 23) 湯川英一, 新田進人, 竹谷太, 森下仁子, 松浦豊明, 名和良晃, 他. 開放隅角緑内障における  $\beta$ -遮断薬からラタノプロストへの切り替えによる眼圧下降効果. 眼紀. 2006;57(3):195-198.
- 24) 富所敦男, 新家眞. 交感神経遮断薬. In: 北澤克明. 緑内障. 東京:医学書院;2004:330-344.
- 25) Yu M, Ives D, Ramesha CS. Synthesis of prostaglandin E<sub>2</sub> ethanolamide from anandamide by cyclooxygenase-2. J Biol Chem 1997;272(34):21181-21186.
- 26) Kozak KR, Crews BC, Morrow JD, Wang LH, Ma YH, Weinander R, et al. Metabolism of the endocannabinoids, 2-arachidonylglycerol and anandamide, into prostaglandin, thromboxane, and prostacyclin glycerol esters and ethanolamides. J Biol Chem 2002;277(47):44877-44885.
- 27) Brandt JD, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM, for the Bimatoprost Study Group 1. Comparison of once- or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP. A 3-month clinical trial. Ophthalmology 2001;108(6):1023-1032.
- 28) Whitcup SM, Cantor LB, VanDenburgh AM, Chen K, for the Bimatoprost Study Group II. A randomised, double masked, multicentre, clinical trial comparing bimatoprost and timolol for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2003;87(1):57-62.

- 29) Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, Gross RL, VanDenburgh AM, Chen K, et al, for the Bimatoprost Study Groups 1 and 2. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1286-1293.
- 30) Gandolfi S, Simmons ST, Sturm R, Chen K, VanDenburgh AM, for the Bimatoprost Study Group 3. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv in Ther*. 2001;18(3):110-121.
- 31) Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, Bernstein P, Batoosingh AL, Whitcup SM, for the Bimatoprost/Latanoprost Study Group. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(1):55-63.
- 32) Choplin N, Bernstein P, Batoosingh AL, Whitcup SM, for the Bimatoprost/Latanoprost Study Group. A randomized, investigator-masked comparison of diurnal responder rates with bimatoprost and latanoprost in the lowering of intraocular pressure. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(Suppl 1):S19-S25.
- 33) Simmons ST, Dirks MS, Noecker RJ. Bimatoprost versus latanoprost in lowering intraocular pressure in glaucoma and ocular hypertension: results from parallel-group comparison trials. *Adv Ther*. 2004;21(4):247-262.

## 1.6 外国における使用状況

### 1.6.1 海外の既上市薬の添付文書

ビマトプロストの海外製品の添付文書並びにその和訳を 1.6.1.1 及び 1.6.1.2 に示した。

1.6  
外国における使用状況

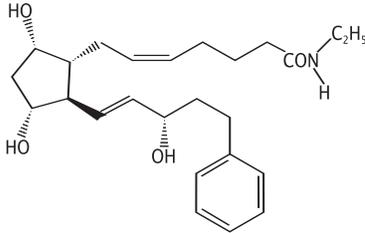
### **1.6.1.1 海外製品の添付文書**

# LUMIGAN®

(bimatoprost ophthalmic solution) 0.03%

## DESCRIPTION

**LUMIGAN®** (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% is a synthetic prostamide analog with ocular hypotensive activity. Its chemical name is (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-[1E,3S]-3-hydroxy-5-phenyl-1-pentenyl]cyclopentyl]-5-N-ethylheptenamide, and its molecular weight is 415.58. Its molecular formula is C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>. Its chemical structure is:



Bimatoprost is a powder, which is very soluble in ethyl alcohol and methyl alcohol and slightly soluble in water. **LUMIGAN®** is a clear, isotonic, colorless, sterile ophthalmic solution with an osmolality of approximately 290 mOsmol/kg.

**Contains: Active:** bimatoprost 0.3 mg/mL; **Preservative:** Benzalkonium chloride 0.05 mg/mL; **Inactives:** Sodium chloride; sodium phosphate, dibasic; citric acid; and purified water. Sodium hydroxide and/or hydrochloric acid may be added to adjust pH. The pH during its shelf life ranges from 6.8-7.8.

## CLINICAL PHARMACOLOGY

### Mechanism of Action:

Bimatoprost is a prostamide, a synthetic structural analog of prostaglandin with ocular hypotensive activity. It selectively mimics the effects of naturally occurring substances, prostamides. Bimatoprost is believed to lower intraocular pressure (IOP) in humans by increasing outflow of aqueous humor through both the trabecular meshwork and uveoscleral routes. Elevated IOP presents a major risk factor for glaucomatous field loss. The higher the level of IOP, the greater the likelihood of optic nerve damage and visual field loss.

### Pharmacokinetics:

#### Absorption:

After one drop of bimatoprost ophthalmic solution 0.03% was administered once daily to both eyes of 15 healthy subjects for two weeks, blood concentrations peaked within 10 minutes after dosing and were below the lower limit of detection (0.025 ng/mL) in most subjects within 1.5 hours after dosing. Mean C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-24hr</sub> values were similar on days 7 and 14 at approximately 0.08 ng/mL and 0.09 ng•hr/mL, respectively, indicating that steady state was reached during the first week of ocular dosing. There was no significant systemic drug accumulation over time.

#### Distribution:

Bimatoprost is moderately distributed into body tissues with a steady-state volume of distribution of 0.67 L/kg. In human blood, bimatoprost resides mainly in the plasma. Approximately 12% of bimatoprost remains unbound in human plasma.

#### Metabolism:

Bimatoprost is the major circulating species in the blood once it reaches the systemic circulation following ocular dosing. Bimatoprost then undergoes oxidation, N-deethylation and glucuronidation to form a diverse variety of metabolites.

#### Elimination:

Following an intravenous dose of radiolabeled bimatoprost (3.12 µg/kg) to six healthy subjects, the maximum blood concentration of unchanged drug was 12.2 ng/mL and decreased rapidly with an elimination half-life of approximately 45 minutes. The total blood clearance of bimatoprost was 1.5 L/hr/kg. Up to 67% of the administered dose was excreted in the urine while 25% of the dose was recovered in the feces.

## Clinical Studies:

In clinical studies of patients with open angle glaucoma or ocular hypertension with a mean baseline IOP of 26 mmHg, the IOP-lowering effect of **LUMIGAN®** (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% once daily (in the evening) was 7-8 mmHg.

Results of dosing for up to five years with products in this drug class showed that the onset of noticeable increased iris pigmentation occurred within the first year of treatment for the majority of the patients who developed noticeable increased iris pigmentation. Patients continued to show signs of increasing iris pigmentation throughout the five years of the study. Observation of increased iris pigmentation did not affect the incidence, nature or severity of adverse events (other than increased iris pigmentation) recorded in the study. IOP reduction was similar regardless of the development of increased iris pigmentation during the study.

In patients with a history of liver disease or abnormal ALT, AST and/or bilirubin at baseline, **LUMIGAN®** had no adverse effect on liver function over 48 months.

## INDICATIONS AND USAGE

**LUMIGAN®** (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% is indicated for the reduction of elevated intraocular pressure in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension.

## CONTRAINDICATIONS

**LUMIGAN®** (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% is contraindicated in patients with hypersensitivity to bimatoprost or any other ingredient in this product.

## WARNINGS

**LUMIGAN®** (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% has been reported to cause changes to pigmented tissues. The most frequently reported changes have been increased pigmentation of the iris, periorbital tissue (eyelid) and eyelashes, and growth of eyelashes. Pigmentation is expected to increase as long as **LUMIGAN®** is administered. After discontinuation of **LUMIGAN®** pigmentation of the iris is likely to be permanent while pigmentation of the periorbital tissue and eyelash changes have been reported to be reversible in some patients. Patients who receive treatment should be informed of the possibility of increased pigmentation. The effects of increased pigmentation beyond 5 years are not known.

## PRECAUTIONS

**General:** **LUMIGAN®** (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% may gradually increase the pigmentation of the iris. The eye color change is due to increased melanin content in the stromal melanocytes of the iris rather than to an increase in the number of melanocytes. This change may not be noticeable for several months to years (see **WARNINGS**). Typically, the brown pigmentation around the pupil spreads concentrically towards the periphery of the iris and the entire iris or parts of the iris become more brownish. Neither nevi nor freckles of the iris appear to be affected by treatment. While treatment with **LUMIGAN®** can be continued in patients who develop noticeably increased iris pigmentation, these patients should be examined regularly.

During clinical trials, the increase in brown iris pigment has not been shown to progress further upon discontinuation of treatment, but the resultant color change may be permanent.

Eyelid skin darkening, which may be reversible upon discontinuation of the treatment has been reported in association with the use of **LUMIGAN®**.

**LUMIGAN®** may gradually change eyelashes and vellus hair in the treated eye; these changes include increased length, thickness and number of lashes. Eyelash changes are usually reversible upon discontinuation of treatment.

**LUMIGAN®** (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% should be used with caution in patients with active intraocular inflammation (e.g., uveitis).

Macular edema, including cystoid macular edema, has been reported during treatment with bimatoprost ophthalmic solution. **LUMIGAN®** should be used with caution in aphakic patients, in pseudophakic patients with a torn posterior lens capsule, or in patients with known risk factors for macular edema.

**LUMIGAN®** has not been evaluated for the treatment of angle closure, inflammatory or neovascular glaucoma.

There have been reports of bacterial keratitis associated with the use of multiple-dose containers of topical ophthalmic products. These containers had been inadvertently contaminated by patients who, in most cases, had a concurrent corneal disease or a disruption of the ocular epithelial surface (see **PRECAUTIONS**, Information for Patients).

Contact lenses should be removed prior to instillation of **LUMIGAN**<sup>®</sup> and may be reinserted 15 minutes following its administration (see **PRECAUTIONS**, Information for Patients).

**Information for Patients:** (see **WARNINGS** and **PRECAUTIONS**): Patients should be advised about the potential for increased brown pigmentation of the iris, which may be permanent. Patients should also be informed about the possibility of eyelid skin darkening, which may be reversible after discontinuation of **LUMIGAN**<sup>®</sup>.

Patients should also be informed of the possibility of eyelash and vellus hair changes in the treated eye during treatment with **LUMIGAN**<sup>®</sup>. These changes may result in a disparity between eyes in length, thickness, pigmentation, number of eyelashes or vellus hairs, and/or direction of eyelash growth. Eyelash changes are usually reversible upon discontinuation of treatment.

Patients should be instructed to avoid allowing the tip of the dispensing container to contact the eye, surrounding structures, fingers, or any other surface in order to avoid contamination of the solution by common bacteria known to cause ocular infections. Serious damage to the eye and subsequent loss of vision may result from using contaminated solutions.

Patients should also be advised that if they develop an intercurrent ocular condition (e.g., trauma or infection) or have ocular surgery, they should immediately seek their physician's advice concerning the continued use of the multidose container.

Patients should be advised that if they develop any ocular reactions, particularly conjunctivitis and eyelid reactions, they should immediately seek their physician's advice.

Patients should be advised that **LUMIGAN**<sup>®</sup> contains benzalkonium chloride, which may be absorbed by soft contact lenses. Contact lenses should be removed prior to instillation of **LUMIGAN**<sup>®</sup> and may be reinserted 15 minutes following its administration.

If more than one topical ophthalmic drug is being used, the drugs should be administered at least five (5) minutes between applications.

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of fertility:** Bimatoprost was not carcinogenic in either mice or rats when administered by oral gavage at doses of up to 2 mg/kg/day and 1mg/kg/day respectively (approximately 192 times and 291 times the recommended human exposure based on blood AUC levels respectively) for 104 weeks.

Bimatoprost was not mutagenic or clastogenic in the Ames test, in the mouse lymphoma test, or in the *in vivo* mouse micronucleus tests.

Bimatoprost did not impair fertility in male or female rats up to doses of 0.6 mg/kg/day (approximately 103 times the recommended human exposure based on blood AUC levels).

**Pregnancy:** Teratogenic effects: *Pregnancy Category C*. In embryo/fetal developmental studies in pregnant mice and rats, abortion was observed at oral doses of bimatoprost which achieved at least 33 or 97 times, respectively, the intended human exposure based on blood AUC levels.

At doses 41 times the intended human exposure based on blood AUC levels, the gestation length was reduced in the dams, the incidence of dead fetuses, late resorptions, peri- and postnatal pup mortality was increased, and pup body weights were reduced.

There are no adequate and well-controlled studies of **LUMIGAN**<sup>®</sup> administration in pregnant women. Because animal reproductive studies are not always predictive of human response, **LUMIGAN**<sup>®</sup> should be administered during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

**Nursing mothers:** It is not known whether **LUMIGAN**<sup>®</sup> is excreted in human milk, although in animal studies, bimatoprost has been shown to be excreted in breast milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when **LUMIGAN**<sup>®</sup> is administered to a nursing woman.

**Pediatric Use:** Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

**Geriatric Use:** No overall clinical differences in safety or effectiveness have been observed between elderly and other adult patients.

## ADVERSE REACTIONS

In clinical trials, the most frequent events associated with the use of **LUMIGAN**<sup>®</sup> (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% occurring in approximately 15% to 45% of patients, in descending order of incidence, included conjunctival hyperemia, growth of eyelashes, and ocular pruritus. Approximately 3% of patients discontinued therapy due to conjunctival hyperemia.

Ocular adverse events occurring in approximately 3 to 10% of patients, in descending order of incidence, included ocular dryness, visual disturbance, ocular burning, foreign body sensation, eye pain, pigmentation of the periocular skin, blepharitis, cataract, superficial punctate keratitis, eyelid erythema, ocular irritation, and eyelash darkening. The following ocular adverse events reported in approximately 1 to 3% of patients, in descending order of incidence, included: eye discharge, tearing, photophobia, allergic conjunctivitis, asthenopia, increases in iris pigmentation, and conjunctival edema. In less than 1% of patients, intraocular inflammation was reported as iritis.

Systemic adverse events reported in approximately 10% of patients were infections (primarily colds and upper respiratory tract infections). The following systemic adverse events reported in approximately 1 to 5% of patients, in descending order of incidence, included headaches, abnormal liver function tests, asthenia and hirsutism.

## OVERDOSAGE

No information is available on overdose in humans. If overdose with **LUMIGAN**<sup>®</sup> (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% occurs, treatment should be symptomatic.

In oral (by gavage) mouse and rat studies, doses up to 100 mg/kg/day did not produce any toxicity. This dose expressed as mg/m<sup>2</sup> is at least 70 times higher than the accidental dose of one bottle of **LUMIGAN**<sup>®</sup> for a 10 kg child.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dosage is one drop in the affected eye(s) once daily in the evening. The dosage of **LUMIGAN**<sup>®</sup> (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% should not exceed once daily since it has been shown that more frequent administration may decrease the intraocular pressure lowering effect.

Reduction of the intraocular pressure starts approximately 4 hours after the first administration with maximum effect reached within approximately 8 to 12 hours.

**LUMIGAN**<sup>®</sup> may be used concomitantly with other topical ophthalmic drug products to lower intraocular pressure. If more than one topical ophthalmic drug is being used, the drugs should be administered at least five (5) minutes apart.

## HOW SUPPLIED

**LUMIGAN**<sup>®</sup> (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% is supplied sterile in opaque white low density polyethylene ophthalmic dispenser bottles and tips with turquoise polystyrene caps in the following sizes:

- 2.5 mL fill in 5 mL container - NDC 0023-9187-03
- 5 mL fill in 10 mL container - NDC 0023-9187-05
- 7.5 mL fill in 10 mL container - NDC 0023-9187-07

**Storage:** **LUMIGAN**<sup>®</sup> should be stored in the original container at 2° to 25°C (36° to 77°F).

## Rx only

Revised September 2006

©2006 Allergan, Inc.  
Irvine, CA 92612

® marks owned by Allergan, Inc.

US Patent 5,688,819 and 6,403,649

9106X  
Based on 71669US11T

Re-order: 4961310

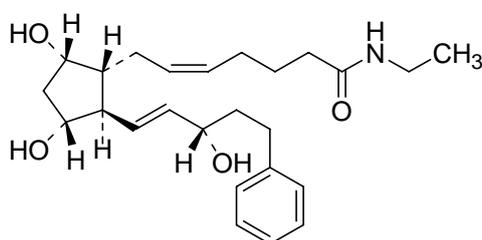
 **ALLERGAN**

### 1.6.1.2 海外製品の添付文書の和訳

#### ルミガン® (ビマトプロスト点眼液) 0.03%

##### 性状

ルミガン® (ビマトプロスト点眼液) 0.03%は、眼圧下降作用を有する合成プロスタマイド類似体である。化学名は(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-[1E,3S]-3-hydroxy-5-phenyl-1-pentenyl]cyclopentyl]-5-N-ethylheptenamide であり、分子量は 415.58 である。分子式は、 $C_{25}H_{37}NO_4$  である。分子構造を以下に示す。



ビマトプロストは、粉末であり、エチルアルコールおよびメチルアルコールに非常によく溶け、水にわずかに溶ける。ルミガン®は、等張で無色澄明の無菌点眼液であり、浸透圧は約 290 mOsmol/kg である。

**成分：有効成分：**ビマトプロスト 0.3 mg/mL。**保存剤：**塩化ベンザルコニウム 0.05 mg/mL。**添加物：**塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸、および精製水。pH を調整する際には、水酸化ナトリウムおよび/または塩酸を添加する。有効期限内の pH は 6.8～7.8 である。

##### 臨床薬理

##### 作用機序

ビマトプロストは、プロスタグランジン合成構造類似体のプロスタマイドであり、眼圧下降作用を有する。ビマトプロストは、天然物質のプロスタマイドの作用を選択的に模倣した薬剤である。ビマトプロストにより、線維柱帯およびブドウ膜強膜排出路の双方を介して房水流出が増加することで、ヒトの眼圧 (IOP) が下降すると考えられている。IOP 上昇は、緑内障性視野欠損の主要な危険因子である。IOP が上昇するほど、視神経障害および視野欠損の危険性も増加する。

##### 薬物動態

##### 吸収

## 1.6 外国における使用状況

健康人 15 例に対し、2 週間にわたり、ビマトプロスト点眼液 0.03% を両眼に 1 日 1 回 1 滴点眼したところ、大部分の被験者では、点眼から 10 分以内に血中濃度が最高値となり、1.5 時間以内に検出下限 (0.025 ng/mL) 以下となった。点眼 7 日後および 14 日後の  $C_{\max}$  および  $AUC_{0-24hr}$  の平均値は、それぞれ約 0.08 ng/mL および 0.09 ng · hr/mL でほぼ同じであり、点眼後 1 週間以内に定常状態に到達していたことが示唆された。時間の経過に伴う、全身性の著明な薬物蓄積は認められなかった。

### 分布

ビマトプロストは、組織に中等度に分布し、定常状態における分布量は 0.67 L/kg である。ヒト血中において、ビマトプロストは主に血漿中に存在する。ビマトプロストの約 12% は、非結合体としてヒト血漿中に存在する。

### 代謝

ビマトプロストは、点眼後に全身の循環系に入り、血中に留まる。その後、ビマトプロストは酸化、N-脱エチル化およびグルクロン酸抱合を受け、様々な代謝物が形成される。

### 排泄

健康人 6 例に、放射性ビマトプロスト (3.12  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を静脈内投与したところ、未変化体の最大血中濃度は 12.2 ng/mL であった。その後、濃度は急速に減少し、消失半減期は約 45 分であった。ビマトプロストの総血中クリアランスは 1.5 L/hr/kg であった。投与量の最大 67% が尿中に排泄され、25% が糞中で検出された。

### 臨床試験

開放隅角緑内障または高眼圧症の患者を対象とした臨床試験において、ベースライン時の平均 IOP (眼圧) は 26 mmHg であり、ルミガン® (ビマトプロスト点眼液) 0.03% 1 日 1 回 (夜) 投与による IOP 下降作用は 7~8 mmHg であった。

類薬を最大 5 年間にわたり投与した結果、著明な虹彩色素沈着増加の発現が見られた。発現した患者の大部分は、投与開始後 1 年以内の患者であった。5 年間の試験を通して、患者は虹彩色素沈着増加の徴候を示し続けた。虹彩色素沈着増加が見られたことにより、試験中に記録された有害事象 (虹彩色素沈着増加を除く) の発現率、性質、または重症度が影響を受けることはなかった。IOP 下降作用は試験中の虹彩色素沈着増加発現に関わらず同様であった。

肝疾患の病歴、またはベースライン時に ALT、AST、および/もしくはビリルビン異常が認められた患者に対し、48 ヶ月間にわたりルミガン®を投与したところ、肝機能に対する有害作用は認められなかった。

### 適応症および用法

ルミガン®（ビマトプロスト点眼液）0.03%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。

### 禁忌

ルミガン®（ビマトプロスト点眼液）0.03%は、ビマトプロストまたは本剤の他の成分に対する過敏症を有する患者には禁忌である。

### 警告

ルミガン®（ビマトプロスト点眼液）0.03%投与により、色素含有組織に変化が生じることが報告されている。最も多く報告された変化は、虹彩、眼窩周囲組織（眼瞼）および睫毛の色素沈着増加、および睫毛の伸長である。色素沈着は、ルミガン®を投与している限り、増加すると考えられる。ルミガン®の投与中止後、眼窩周囲組織（眼瞼）の色素沈着および睫毛の変化は、一部の患者で可逆的であると報告されているのに対し、虹彩の色素沈着は不可逆的であると思われる。投与を受ける患者に対しては、色素沈着増加の可能性について説明すること。5 年を超えた色素沈着増加の影響は不明である。

### 使用上の注意

**全般：**ルミガン®（ビマトプロスト点眼液）0.03%投与により、虹彩の色素沈着が徐々に増加する場合がある。眼の色の変化は、メラニン細胞数の増加によるものではなく、虹彩基質のメラニン細胞に含まれるメラニン量の増加によるものである。この変化は、数ヶ月から数年の間は顕著でない場合がある（**警告**を参照）。通常、瞳孔周囲の褐色色素沈着は、虹彩外縁に向かって同心円状に広がり、虹彩全体または一部がさらに濃い褐色となる。薬剤投与により、虹彩の母斑または斑点が影響を受けることはないと考えられる。著明な虹彩色素沈着増加を発現した患者に対して、ルミガン®の投与を継続することは可能であるが、このような患者は定期的に診察を行うこと。臨床試験中、投与中止後に、褐色虹彩色素沈着増加の進行は認められていないが、生じた色の変化は不可逆的な場合がある。

## 1.6 外国における使用状況

ルミガン®投与に伴い、眼瞼皮膚褐色化が報告されているが、これは薬剤投与中止により改善する場合がある。

ルミガン®投与により、投与した眼の睫毛および軟毛が徐々に変化する場合がある。このような変化には、睫毛の伸長、剛毛化、および本数増加などがある。通常、睫毛の変化は薬剤投与中止により改善する。

ルミガン®（ビマトプロスト点眼液）0.03%は、活動性眼内炎（ぶどう膜炎など）を有する患者に対しては、慎重に投与すること。

ビマトプロスト点眼液投与中に、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫が報告されている。ルミガン®は、無水晶体眼の患者、水晶体後囊断裂を伴う偽水晶体眼の患者、または既知の黄斑浮腫の危険因子を有する患者に対しては、慎重に投与すること。

閉塞隅角緑内障、炎症性緑内障、または血管新生緑内障の治療に対してルミガン®の評価は行われていない。

点眼剤の反復点眼容器の使用に伴い、細菌性角膜炎が報告されている。このような容器は、大抵の場合、角膜疾患または眼上皮表面の損傷を有する患者によって偶発的に汚染されていた（**使用上の注意**、患者向け情報を参照）。

ルミガン®の点眼前には、コンタクトレンズをはずすこと。コンタクトレンズは、点眼から 15 分後に再装用できる（**使用上の注意**、患者向け情報を参照）。

**患者向け情報（警告および使用上の注意参照）**：虹彩の褐色色素沈着増加が不可逆的である可能性について患者に説明すること。また、眼瞼皮膚褐色化の可能性についても説明すること。これは、ルミガン®投与中止により改善する場合がある。

また、ルミガン®投与により、投与した眼の睫毛および軟毛が変化する可能性についても患者に説明すること。このような変化の結果として、両眼の睫毛および軟毛の長さ、濃さ、色素沈着、本数、および/または睫毛の伸長の向きに左右差が生じる場合がある。通常、睫毛変化は薬剤投与中止により改善する。

眼感染症を引き起こすことが知られている一般細菌によって薬液が汚染されるのを防ぐため、点眼容器先端を眼、眼の周囲の組織、指、または他の皮膚に接触させることのないように患者に指

示すること。汚染された薬液を使用することにより、眼の重篤な障害およびその後の視力喪失が生じるおそれがある。

また、患者が眼の異常（例えば損傷、感染症）を併発した場合または眼の外科手術を受ける場合には、反復点眼容器の継続使用に関して、直ちに担当医の指示を受けるように患者に指導すること。

患者がルミガン®に対する眼の反応、特に結膜炎および眼瞼異常を発現した場合には、直ちに担当医の指示を受けるように患者に指導すること。

ルミガン®には塩化ベンザルコニウムが含まれており、ソフトコンタクトレンズに吸着するおそれがあることを患者に説明すること。ルミガン®の投与前に、コンタクトレンズをはずすこと。コンタクトレンズは、点眼から 15 分後に再装用できる。

複数の点眼剤を併用する場合には、5 分以上の間隔をおいて投与すること。

**発癌性、変異原性、生殖性障害：**マウスに最大 2mg/kg/日、またラットに最大 1 mg/kg/日のビマトプロスト（血中 AUC 濃度に基づく、マウスの場合ヒト推奨用量の約 192 倍、ラットの場合は約 291 倍）を、104 週間にわたって強制経口投与したところ、いずれにおいても発癌性は認められなかった。

Ames 試験、マウスリンパ腫試験、または *in vivo* のマウス小核試験において、ビマトプロストの変異原性または染色体異常誘発性は認められなかった。

雌雄ラットに最大 0.6 mg/kg/日のビマトプロスト（血中 AUC 濃度に基づく、ヒト推奨用量の約 103 倍）を投与したところ、生殖性の障害は認められなかった。

**妊娠：**催奇形作用：FDA 妊娠カテゴリー C。妊娠マウスおよびラットを用いた胎芽・胎仔発育試験において、ビマトプロスト（血中 AUC に基づくと、マウスの場合ヒト予定用量の少なくとも 33 倍、ラットの場合は 97 倍）経口投与時に流産が観察された。

血中 AUC 濃度に基づくヒト予定用量の 41 倍に相当する用量を母動物に投与したところ、妊娠期間が短縮し、胎仔死亡率・後期吸収発現率・周産期および産後の仔の死亡率が上昇し、仔の体重が減少した。

## 1.6 外国における使用状況

妊婦を対象とした、適切かつ十分な対照を設定した**ルミガン**<sup>®</sup>投与試験は行われていない。動物における生殖試験の結果が、常にヒトにおける反応と同様であるとは限らないため、妊婦に対しては、治療の有益性が、胎児に対する潜在的危険性を上回る場合に限り、**ルミガン**<sup>®</sup>を投与すべきである。

**授乳婦**：動物試験において、ビマトプロストの乳汁への移行が確認されているが、**ルミガン**<sup>®</sup>がヒト乳汁に移行するかどうかは不明である。多くの薬剤がヒト乳汁に移行するため、**ルミガン**<sup>®</sup>を授乳婦に投与する際には注意すること。

**小児への投与**：小児患者における安全性および有効性は確立されていない。

**高齢者への投与**：安全性及び有効性に関して、高齢患者及び成人患者との間に全般的な臨床的差異は認められていない。

### 副作用

臨床試験において、**ルミガン**<sup>®</sup>（ビマトプロスト点眼液）0.03%の投与に伴い、最も多く生じた事象（患者の約15～45%で発現）は、発現率の高かった順に、結膜充血、睫毛の伸長、および眼そう痒症であった。患者の約3%が、結膜充血のために治療を中止した。

患者の約3～10%で生じた眼の有害事象は、発現率の高かった順に、眼の乾燥感、視覚障害、眼の灼熱感、眼の異物感、眼痛、眼窩周囲皮膚（眼瞼）の色素沈着、眼瞼炎、白内障、点状表層角膜炎、眼瞼紅斑、眼刺激感、および睫毛褐色化であった。また、患者の約1～3%で報告された眼の有害事象は、発現率の高かった順に、眼脂、流涙、羞明、アレルギー性結膜炎、眼精疲労、虹彩色素沈着増加、および結膜浮腫であった。患者の1%未満で、虹彩炎として眼内炎が報告された。

患者の約10%で報告された全身的な有害事象は、感染症であった（主に感冒および上気道感染症）。患者の約1～5%で報告された全身的な有害事象は、発現率の高かった順に、頭痛、肝機能検査値異常、無力症および男性型多毛症であった。

### 過量投与

ヒトにおける過量投与に関する情報は得られていない。**ルミガン**<sup>®</sup>（ビマトプロスト点眼液）0.03%の過量投与が行われた場合には、対症療法を実施すること。

マウスおよびラットを用いた（強制）経口投与試験において、最大 100 mg/kg/日を投与したところ、いかなる毒性も生じなかった。この投与量を mg/m<sup>2</sup> で表すと、体重 10 kg の小児が 1 瓶のルミガン<sup>®</sup>を偶発的に摂取した場合の 70 倍以上に相当する。

### 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<sup>®</sup>（ビマトプロスト点眼液）0.03%を 1 日に複数回点眼しないこと。

眼圧下降作用が発現するのは、最初の点眼から約 4 時間後であり、約 8～12 時間後に作用が最大となる。

ルミガン<sup>®</sup>は、他の眼圧下降作用を有する点眼剤との併用が可能である。複数の点眼剤を併用する場合には、5 分以上の間隔をおいて投与すること。

### 供給形態

ルミガン<sup>®</sup>（ビマトプロスト点眼液）0.03%は、先端に青緑色のポリスチレンキャップがついた不透明白色低密度のポリエチレン眼科用ディスペンサー容器に無菌充填されており、サイズは以下の通りである。

2.5 mL（5 mL 容器）－NDC 0023-9187-03

5 mL（10mL 容器）－NDC 0023-9187-05

7.5 mL（10mL 容器）－NDC 0023-9187-07

保管：ルミガン<sup>®</sup>は、2～25°C（36～77° F）で他の容器に移し替えずに保管すること。

## 1.6.2 海外における販売状況

0.03%ピマトプロスト点眼液は、2008年2月29日現在、米国を始め世界73の国と地域（自治領など）で市販承認されている。既市販承認国名並びに承認年月日を表1.6.2-1に示した。

表 1.6.2-1 ルミガン®の既市販承認国並びに承認年月日

国名	承認年月日
アンティグア・バーブーダ	2001年7月26日
アルゼンチン	2001年5月18日
(オランダ領) アルバ	2001年10月17日
オーストラリア	2002年9月2日
バングラディッシュ	2001年5月18日
バルバドス	2001年10月17日
ベルギー	2001年7月26日
ブラジル	2001年4月30日
カナダ	2002年5月24日
チリ	2001年9月21日
中華人民共和国	2005年4月20日
コロンビア	2001年9月14日
コスタリカ	2002年2月15日
チェコ共和国	2002年8月7日
デンマーク	2002年3月8日
ドミニカ共和国	2001年11月14日
エクアドル	2001年3月21日
エジプト	2003年7月8日
エルサルバドル	2001年11月8日
エストニア	2004年7月9日
フィンランド	2002年3月8日
フランス	2002年3月8日
ドイツ	2002年3月8日
ガーナ	2004年7月19日
ギリシャ	2002年3月8日
グアテマラ	2001年10月25日
ホンコン	2003年7月9日
ハンガリー	2002年10月4日
アイスランド	2002年3月21日
インド	2002年1月8日
アイルランド	2002年3月8日
イスラエル	2002年4月30日
イタリア	2002年3月8日
ヨルダン	2004年2月24日
ケニア	2005年6月14日
クウェート	2002年12月3日
ラトビア	2004年7月9日
レバノン	2005年3月30日
リトアニア	2004年7月9日
ルクセンブルグ	2002年3月8日
マレーシア	2003年3月20日
メキシコ	2001年9月28日
ナミビア	2005年3月14日
オランダ	2002年3月8日
(オランダ領) アンティル	2002年2月20日
ニュージーランド	2002年8月20日
ノルウェー	2002年3月8日
パキスタン	2005年1月12日
パナマ	2003年3月18日
ペルー	2001年10月15日
フィリピン	2002年6月11日
ポルトガル	2002年3月8日

表 1.6.2-1 (続き)

国名	承認年月日
サウジアラビア	2004年10月31日
シンガポール	2002年4月3日
スロバキア共和国	2003年5月9日
スロベニア	2004年7月9日
南アフリカ	2003年3月7日
スペイン	2002年3月8日
スリランカ	2004年3月8日
スウェーデン	2002年3月8日
スイス	2002年5月31日
台湾	2002年7月15日
タイ	2002年1月31日
トリニダード・トバコ	2001年7月26日
チュニジア	2004年11月10日
トルコ	2003年7月9日
アラブ首長国連邦	2003年1月14日
英国	2002年3月8日
米国	2001年3月16日
ベネズエラ	2003年6月19日
ベトナム	2006年7月10日

## 1.7 同種同効品一覧表

本剤（ルミガン<sup>®</sup>点眼液 0.03%）及び同種同効品の一覧を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧

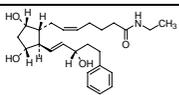
一般的名称	ビマトプロスト	ラタノプロスト	トラボプロスト	タフルプロスト
販売名	ルミガン®点眼液 0.03%			
会社名	千寿製薬株式会社			
承認年月日				
再審査年月日				
再評価年月日				
規制区分				
化学構造式				
剤形・含量	水性点眼剤(0.03%)			
効能・効果	緑内障、高眼圧症			
用法・用量	<p>・1回1滴、1日1回点眼する。</p> <p><b>【用法・用量に関する使用上の注意】</b></p> <p>・頻回点眼により、眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、1日1回を超えて投与しないこと。</p>			
使用上の注意	<p><b>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</b></p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(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すとの報告がある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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]</p> <p><b>2.重要な基本的注意</b></p> <p>(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)、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらの症状は投与の継続により徐々に進行する。眼瞼の色素沈着および眼周囲の多毛化の症状は、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、虹彩の色素沈着は投与中止後も消失しないことが報告されている。特に片眼治療の場合、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、定期的な診察と、十分な観察を行うこと。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、眼瞼の色素沈着、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は、すぐふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。</p> <p>(2)本剤投与中に角膜上皮障害(角膜びらん、点状角膜炎)があらわれることがあるので、眼痛、霧視、異物感等の自覚症状が持続する場合には、直ちに眼科医へ受診するよう患者に十分に指導すること。</p> <p>(3)閉塞隅角緑内障、炎症に伴う緑内障及び血管新生緑内障の患者に投与する場合は、臨床効果が確立されていないことから慎重に投与すること。</p> <p>(4)本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるので症状が生じた場合には、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。</p>			

表 1.7-1 同種同効品一覧 (つづき)

一般的名称	ビマトプロスト	ラダプロスト	トラボプロスト	ダブルプロスト																		
使用上の注意	<p><b>3.副作用</b> 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)。</p> <p><b>(1)重大な副作用</b> 虹彩に色素沈着があらわれることがある。この色素沈着は眼局所における長期的な影響は明らかではないので、虹彩に色素沈着があらわれた場合には観察を十分に行いながら慎重に投与し、臨床状態によっては点眼を中止すること。</p> <p><b>(2)その他の副作用</b> 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理を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼</td> <td>結膜充血、眼そう痒症、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、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</td> <td>結膜炎、結膜浮腫、結膜出血、結膜色素沈着、眼瞼炎、眼瞼浮腫、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼障害、眼瞼下垂、霰粒腫、涙液分泌低下、マイボーム腺梗塞、眼脂、点状角膜炎、糸状角膜炎、角膜血管新生、虹彩炎、眼刺激、眼乾燥、眼の灼熱感、眼痛、霧視、羞明、眼の異常感(違和感、べとつき感等)、くぼんだ眼、白内障、眼精疲労、視力低下、視覚異常、眼球運動失調、眼圧上昇</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>狭心症発作、高血圧</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>咽頭違和感</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>胃不快感</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>口唇疱疹、浮動性めまい、頭痛、胸痛、耳鳴、尿潜血、白血球数増加、AST(GOT)増加、CK増加、γ-GTP増加</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	眼	結膜充血、眼そう痒症、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、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、結膜色素沈着、眼瞼炎、眼瞼浮腫、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼障害、眼瞼下垂、霰粒腫、涙液分泌低下、マイボーム腺梗塞、眼脂、点状角膜炎、糸状角膜炎、角膜血管新生、虹彩炎、眼刺激、眼乾燥、眼の灼熱感、眼痛、霧視、羞明、眼の異常感(違和感、べとつき感等)、くぼんだ眼、白内障、眼精疲労、視力低下、視覚異常、眼球運動失調、眼圧上昇	循環器		狭心症発作、高血圧	呼吸器		咽頭違和感	消化器		胃不快感	その他		口唇疱疹、浮動性めまい、頭痛、胸痛、耳鳴、尿潜血、白血球数増加、AST(GOT)増加、CK増加、γ-GTP増加			
		5%以上	0.1~5%未満																			
眼	結膜充血、眼そう痒症、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、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、結膜色素沈着、眼瞼炎、眼瞼浮腫、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼障害、眼瞼下垂、霰粒腫、涙液分泌低下、マイボーム腺梗塞、眼脂、点状角膜炎、糸状角膜炎、角膜血管新生、虹彩炎、眼刺激、眼乾燥、眼の灼熱感、眼痛、霧視、羞明、眼の異常感(違和感、べとつき感等)、くぼんだ眼、白内障、眼精疲労、視力低下、視覚異常、眼球運動失調、眼圧上昇																				
循環器		狭心症発作、高血圧																				
呼吸器		咽頭違和感																				
消化器		胃不快感																				
その他		口唇疱疹、浮動性めまい、頭痛、胸痛、耳鳴、尿潜血、白血球数増加、AST(GOT)増加、CK増加、γ-GTP増加																				

表 1.7-1 同種同効品一覧 (つづき)

一般的名称	ビマトプロスト	ラタノプロスト	トラボプロスト	タフルプロスト
使用上の 注意	<p><b>4.高齢者への投与</b> 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。</p> <p><b>5.妊婦、産婦、授乳婦への投与</b> <b>(1)妊婦</b> 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。なお、生殖毒性試験において妊娠マウスへ0.3及び0.6mg/kg/日の経口投与により流産及び早産が認められ、妊娠ラットへ0.3 mg/kg/日及び0.6mg/kg/日の経口投与により妊娠期間の短縮、胎児死亡、後期吸収、周産期死亡、哺育期間中の出生児体重の減少、出生率の減少などが認められた。これら所見が発現した際の血中濃度はヒト点眼時の血中濃度と比較して AUC で 68 倍以上、Cmax で 54 倍以上の乖離がある。〕</p> <p><b>(2)授乳婦</b> 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。〔動物実験(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。〕</p> <p><b>6.小児等への投与</b> 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p> <p><b>7.適用上の注意</b> <b>(1)投与経路</b>：点眼用のみ使用すること。 <b>(2)投与時</b>： 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、洗顔するように指導すること。 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)本剤と他の点眼剤を併用する場合には、十分な間隔をあけて点眼すること。 4)ベンザルコニウム塩化物が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、点眼前に一旦レンズをはずし、十分な間隔をあけてから再度装着すること。</p>			
添付文書等の 作成年月日				
備考				

表 1.7-1 同種同効品一覧（つづき）

一般的名称	チモールマレイン酸塩	イソプロピル ウノプロストン	プリンゾラミド	ブナゾシン塩酸塩
販売名				
会社名				
承認年月日				
再審査年月日				
再評価年月日				
規制区分				
化学構造式				
剤形・含量				
効能・効果				
用法・用量				
使用上の注意				

表 1.7-1 同種同効品一覧 (つづき)

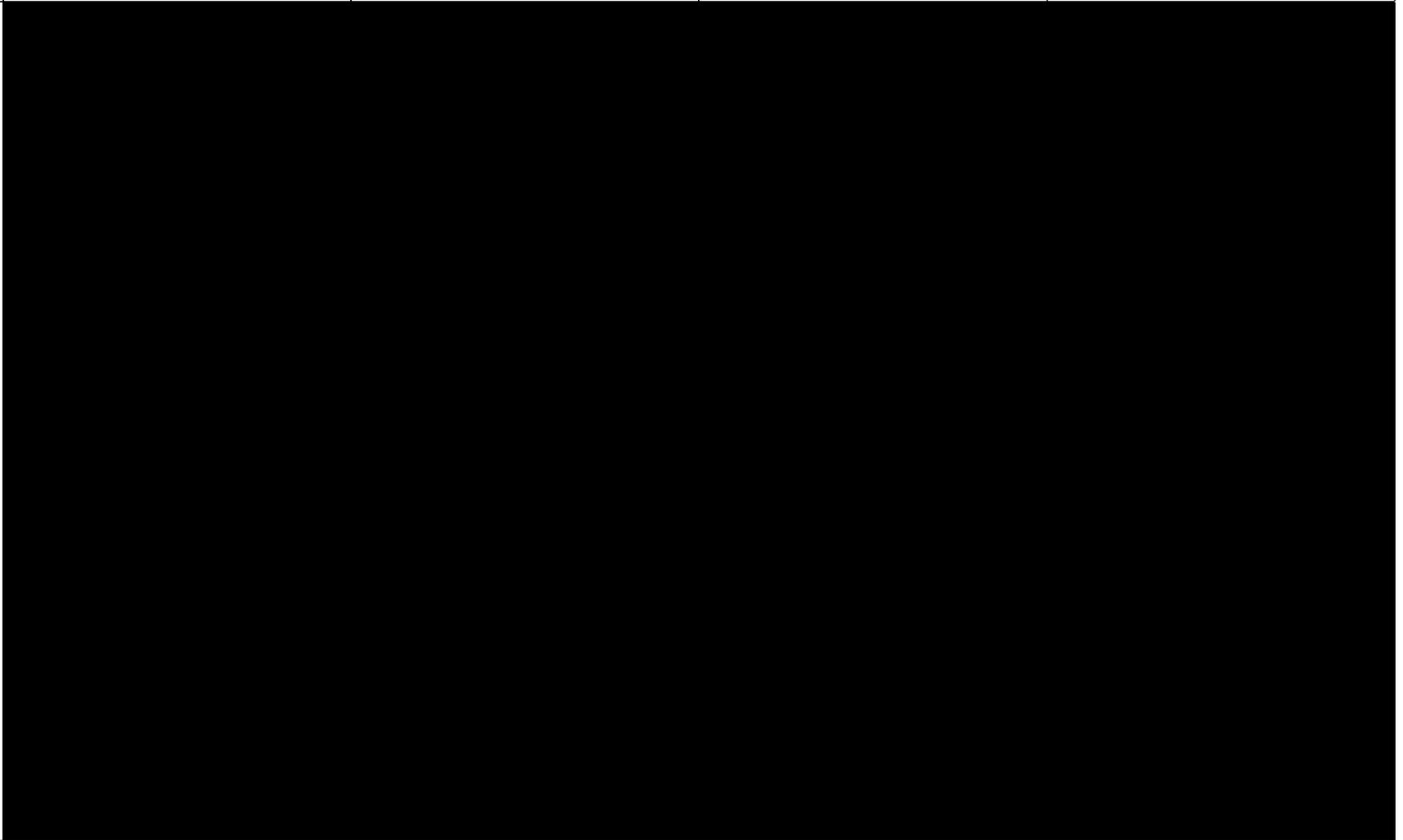
一般的名称	チモールマレイン酸塩	イソプロビル ウノプロストン	プリンゾラミド	ブナゾシン 塩酸塩
使用上の注意				

表 1.7-1 同種同効品一覧 (つづき)

一般的名称	チモロールマレイン酸塩	イツプロビル ウノプロストン	プリンゾラミド	ブナゾシン塩酸塩
使用上の注意				
添付文書等の 作成年月日				
備考				

# ルミガン点眼液 0.03%

平成 21 年 5 月 医薬品第一部会用資料

CTD 1.8 添付文書（案）

千寿製薬株式会社

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること（使用期限内であつても、開栓後は速やかに使用すること）。

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	年 月

プロスタマイド誘導体  
緑内障・高眼圧症治療剤  
処方せん医薬品 **ルミガン点眼液 0.03%**  
LUMIGAN OPHTHALMIC SOLUTION 0.03%  
ピマトプロスト点眼液

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

**【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

**【組成・性状】**

成分・含量 (1mL中)	ピマトプロスト 0.3mg
添加物	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
剤形	水性点眼剤
色	無色澄明
pH	6.9～7.5
浸透圧比	生理食塩液に対する比：約1
その他	無菌製剤

**【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。

**【使用上の注意】****1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 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〕

**2. 重要な基本的注意**

- (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。

**3. 副作用**

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）。

**(1) 重大な副作用**

**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〕

**(2) 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。

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
眼	結膜充血、眼そう痒症、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、角膜びら	結膜炎、結膜浮腫、結膜出血、眼瞼浮腫、眼瞼紅斑、眼瞼そう	結膜色素沈着、眼瞼炎、眼瞼下垂、涙液分泌低下、霰粒腫、マイ

	ん、睫毛の異常（睫毛が長く、太く、濃くなる等）、眼瞼の多毛症	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	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
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

#### 4. 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。

#### 5. 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0.3 mg/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0.3 mg/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。〕

#### 6. 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）。

#### 7. 適用上の注意

(1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。

(2) 投与时：

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着すること。

#### 【薬物動態】

##### 血液中濃度<sup>1)</sup>

日本人健康成人男子（6例）に本剤を両眼に1回1滴、1日1回14日間反復点眼したとき、14日目の血液中ピマトプロスト（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±0.025 (ng/mL) に達し、点眼後1時間以降は定量限界値（0.025 ng/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限界値（0.050 ng/mL）未満であった。

(参考)

##### 眼組織内移行（サル）<sup>2), 3)</sup>

<sup>3</sup>H-0.1%ピ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、視神経、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。

#### 【臨床成績】

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：チモロールマレイン酸塩0.5%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±3.5 mmHgであり、対照薬に比し有意な眼圧下降を認めた<sup>4)</sup>。

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±3.1	23.2±1.8
治療期終了時（12週後又は中止時）	16.3±2.7	18.4±2.7
眼圧変化値	-8.2±3.5	-4.9±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 (mmHg)

2. 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：ラタノプロスト0.005%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±2.7 mmHgであり、対照薬との非劣性が検証された<sup>5)</sup>。

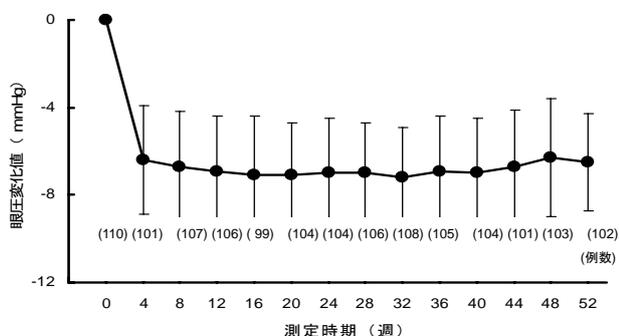
表 眼圧値の比較 (mmHg)

	本剤群 (n=71)	対照薬群 (n=63)
ベースライン	24.2±2.4	24.1±2.6
治療期終了時（12週後又は中止時）	16.2±2.3	16.7±2.9
眼圧変化値	-8.0±2.7	-7.4±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 (mmHg)

3. 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~-6.3 mmHg の範囲で推移し、安定した眼圧下降効果を示した<sup>6)</sup>。

図 眼圧変化値の推移 (mmHg)



### 【薬効薬理】

#### 1. 眼圧下降作用<sup>7)</sup>

・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、濃度依存的な眼圧下降作用が認められた。

#### 2. 作用機序

ビマトプロストは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。

・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<sup>8)</sup>。

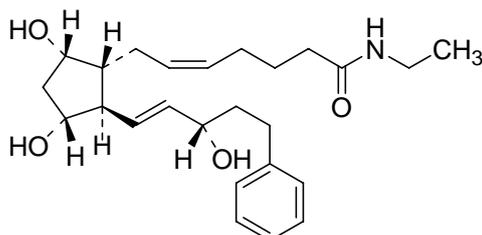
・サルに 0.01%ビマトプロスト点眼液を 1 日 2 回 5 日間反復点眼したとき、ぶどう膜強膜流出路からの房水排出量を基剤点眼群と比較して有意に増加させた (フルオレセイントレーサ法)<sup>9)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビマトプロスト (Bimatoprost) [JAN]

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

構造式：



分子式：C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：415.57

性状：ビマトプロストは白色～微黄白色の粉末である。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。

### 【取扱い上の注意】

### 【承認条件】

### 【包装】

2.5mL×5、2.5mL×10

### 【主要文献】

- 1) 千寿製薬株式会社 社内資料：ビマトプロスト点眼液の第Ⅰ相臨床試験 (14日間点眼試験)
- 2) 千寿製薬株式会社 社内資料：ビマトプロスト点眼液のサルにおける単回点眼投与後の眼組織内分布試験
- 3) 千寿製薬株式会社 社内資料：ビマトプロスト点眼液のサルにおける反復点眼投与後の眼組織内分布試験
- 4) 千寿製薬株式会社 社内資料：ビマトプロスト点眼液の第Ⅲ相臨床試験 (チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液との比較試験)
- 5) 千寿製薬株式会社 社内資料：ビマトプロスト点眼液の第Ⅲ相臨床試験 (ラタノプロスト0.005%点眼液との比較試験)
- 6) 千寿製薬株式会社 社内資料：ビマトプロスト点眼液の第Ⅲ相臨床試験 (長期投与試験)
- 7) Woodward, D. F. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **305**, 772, 2003.
- 8) 千寿製薬株式会社 社内資料：イヌにおけるビマトプロスト点眼液の眼圧下降作用に対するプロスタマイド拮抗剤の阻害作用
- 9) 千寿製薬株式会社 社内資料：ビマトプロスト点眼液のサル房水動態に及ぼす影響

### 【文献請求先】

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室

〒541-0046 大阪市中央区平野町二丁目5番8号

TEL 0120-06-9618 FAX 06-6201-0577

受付時間 9:00~17:30 (土、日、祝日を除く)

製造販売元

千寿製薬株式会社

大阪市中央区平野町二丁目5番8号

## 1.8.1 効能・効果及びその設定理由

### 1.8.1.1 効能・効果

#### 効能・効果

緑内障、高眼圧症
----------

### 1.8.1.2 効能・効果の設定理由

緑内障治療の目的は、患者の視機能を維持させることである。大規模なランダム化比較試験<sup>1,2,3,4,5,6)</sup>により緑内障・高眼圧症の視野障害と眼圧下降療法の関連性が検討され、眼圧が1 mmHg低下すると視神経障害の進行のリスクが約10%減少すること、無治療時眼圧からの20%や30%の眼圧下降により視神経障害の進行が抑制されることなどが明らかとなり、眼圧下降療法が緑内障の視野障害の進行を阻止しうることが証明された。その他近年では、視神経乳頭の血流改善や視神経保護などを目的とした新しい治療も試みられているが、まだエビデンスに基づいた治療法とはなっておらず、緑内障・高眼圧症に対する唯一確実な治療法は眼圧下降療法のみである。ビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果については、非臨床試験及び海外臨床試験で明らかとなっており、日本国内においても眼圧下降効果を指標として緑内障・高眼圧症に対する有効性を検討するとともに、安全性を検討した。

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした第Ⅱ相試験（903 試験）において、有効性解析対象集団 PPS 70 例（0.01%ビマトプロスト点眼剤 18 例、0.03%ビマトプロスト点眼剤 19 例、0.1%ビマトプロスト点眼剤 14 例、ビマトプロスト点眼剤基剤（以下、プラセボ）19 例）を対象に、眼圧下降効果を指標として有効性を検討した。

プラセボを対照としたビマトプロスト点眼剤の眼圧変化量（投与開始日の眼圧値－測定日の眼圧値）の比較では、0.01%ビマトプロスト点眼剤では8日後に有意な差は認められなかったものの、15日後に有意な差が認められた。0.03%ビマトプロスト点眼剤及び0.1%ビマトプロスト点眼剤では8日後、15日後ともに有意な差が認められ、0.03%ビマトプロスト点眼剤と0.1%ビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果は同程度であった。

この結果を受け、有効性に関してビマトプロスト点眼剤の濃度間の差異及び至適用量をより明確にするために以下の追加解析を実施した。

プラセボ点眼剤の平均眼圧変化量である2 mmHg以上の眼圧下降を臨床的に有意な眼圧下降と定義し、2 mmHg以上の眼圧下降を示した被験者の割合を算出した。その結果、2 mmHg以上の眼圧下降を示した被験者の割合は0.03%ビマトプロスト点眼剤及び0.1%ビマトプロスト点眼剤では8日後、15日後ともに100%であったのに対し、0.01%ビマトプロスト点眼剤では8日後、15日後ともに約80%と、2 mmHg以上の眼圧下降を示した被験者の割合は用量依存的に増加する傾向が見られた。また、Outflow pressure 下降率が20%以上を示した被験者の割合でも、0.03%ビマトプロスト点眼剤及び0.1%ビマトプロスト点眼剤では8日後、15日後ともに100%であったのに対し、0.01%ビマトプロスト点眼剤では8日後、15日後ともに約80%であった。

以上より、ビマトプロスト点眼剤のいずれの用量もプラセボと比べ有意な眼圧下降効果を有

することが確認され、0.03%及び0.1%ビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果は同程度で、0.01%ビマトプロスト点眼剤は0.03%、0.1%用量に比べて弱いことが示唆された。

一方、安全性に関しては、安全性解析対象集団74例（0.01%ビマトプロスト18例、0.03%ビマトプロスト20例、0.1%ビマトプロスト17例、プラセボ19例）における、副作用の発現頻度は0.01%ビマトプロスト点眼剤で33.3%、0.03%ビマトプロスト点眼剤で65.0%、0.1%ビマトプロスト点眼剤で82.4%と用量依存的に増加した。なお、プラセボの発現頻度は21.1%であった。いずれの副作用も重篤なものはなく、また全身性の副作用は認められなかった。最も多く認められた副作用は結膜充血であり、0.1%ビマトプロスト点眼剤では中等度の結膜充血が3例に観察され、3例とも結膜充血に起因し中止となった。また、副作用の発現率には用量依存的な傾向がみられ、また投与中止の要因になりうる結膜充血を引き起こす0.1%ビマトプロスト点眼剤は臨床推奨用量として好ましくないと考えられた。

以上の結果から、0.03%ビマトプロスト点眼剤が原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対する至適用量であることが示唆された。

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした第Ⅲ相比較試験（904試験）において、179例のうち、有効性解析対象集団 mITT 177例（0.03%ビマトプロスト点眼剤90例、チモロール点眼剤87例）を対象に、眼圧下降効果を指標として有効性を検討した。

12週間後における0.03%ビマトプロスト点眼剤とチモロール点眼剤の眼圧変化値の差及び両側95%信頼区間を指標にした優越性の検証では、眼圧変化値の差は-3.35 mmHg、95%信頼区間は-4.23~-2.47 mmHgであり、信頼区間に0を含まなかったことから、チモロール点眼剤に対する0.03%ビマトプロスト点眼剤の優越性が示された。

また、投与後の眼圧変化値は0.03%ビマトプロスト点眼剤で-8.5~-7.9mmHg、チモロール点眼剤で-5.1~-4.8mmHgであり、2、4、8及び12週間後のすべての時点で両群間に有意な差が認められた（ $P<0.001$ ）。

一方、安全性に関しては、安全性解析対象集団177例（ビマトプロスト90例、チモロール87例）における副作用の発現頻度は、0.03%ビマトプロスト点眼剤で77.8%、チモロール点眼剤では33.3%で、0.03%ビマトプロスト点眼剤との間に有意な差（ $P<0.001$ ）が認められたが、重篤なものはなく、臨床的に問題となるものではないと考えられた。また、0.03%ビマトプロスト点眼剤の副作用の多くは眼局所のものであり、全身性の副作用は少なかった。

以上の結果から、0.03%ビマトプロスト点眼剤は、チモロール点眼剤に比べて優れた眼圧下降効果を有することが確認された。また、0.03%ビマトプロスト点眼剤の副作用発現頻度はチモロール点眼剤に比べて高いものの、臨床的に問題となるものではなかった。

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした第Ⅲ相比較試験（3-03試験）において、有効性解析対象集団 PPS 198例（0.03%ビマトプロスト点眼剤71例、0.01%ビマトプロスト点眼剤64例、ラタノプロスト点眼剤63例）を対象に、眼圧下降効果を指標として有効性を検討した。

治療期終了時における眼圧変化値を主要評価として比較を行い、ラタノプロスト点眼剤に対する0.03%ビマトプロスト点眼剤の非劣性が検証され、眼圧下降効果において0.03%ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤に比べて劣らないことが確認された。

副次評価では、0.03%ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値はすべての時点でラタノプロスト点眼剤よりも0.5～1.3 mmHg 下回り、2週間後において両群間に有意な差が認められた（ $P=0.0061$ ）。また、0.03%ビマトプロスト点眼剤の2週間後の眼圧値、眼圧変化率に関してもラタノプロスト点眼剤と比べて有意に低かった（ $P=0.0074$ 、 $P=0.0023$ ）。さらに、眼圧の経時的な変化と薬剤との関係の評価するために眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率のそれぞれについて経時分散分析を行った結果、いずれの眼圧評価においても0.03%ビマトプロスト点眼剤は、ラタノプロスト点眼剤よりも高い眼圧下降効果を示した（ $P=0.0464$ 、 $P=0.0441$ 、 $P=0.0313$ ）。これらのことから、0.03%ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤に比べより早期に眼圧を下降させ、投与期間を通して安定した眼圧下降効果が得られることが示された。

さらに、眼圧変化率-20%、-30%を達成した被験者の割合の比較では、眼圧変化率-20%では2週間後に、眼圧変化率-30%では2週間後及び12週間後にそれぞれラタノプロスト点眼剤に比べ0.03%ビマトプロスト点眼剤で有意に高かった（ $P=0.0266$ 、 $P=0.0135$ 、 $P=0.0160$ ）。

0.01%ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤の比較においても、両点眼剤間の眼圧下降効果に大きな違いは認められず、ラタノプロスト点眼剤に対する0.01%ビマトプロスト点眼剤の非劣性が確認できた。

また、0.03%ビマトプロスト点眼剤と0.01%ビマトプロスト点眼剤の比較では、0.03%ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値は、すべての時点で0.01%ビマトプロスト点眼剤よりも0.6～0.9 mmHg 下回り、眼圧変化率-30%を達成した被験者の割合は、12週間後において0.01%ビマトプロスト点眼剤に比べて0.03%ビマトプロスト点眼剤で有意に高かった（ $P=0.0385$ ）。

一方、安全性解析対象集団220例（0.03%ビマトプロスト77例、0.01%ビマトプロスト70例、ラタノプロスト73例）における副作用の発現頻度は、0.03%ビマトプロスト点眼剤66.2%、0.01%ビマトプロスト点眼剤65.7%、ラタノプロスト点眼剤49.3%であったが、重篤なものはなかった。副作用の多くは、眼局所のもので結膜充血が最も高頻度に発現し、その他に睫毛の成長などが高頻度に発現したが、全身性の副作用は少なかった。

以上の結果より、0.03%ビマトプロスト点眼剤は、ラタノプロスト点眼剤に比べて劣らない眼圧下降効果を有することが確認できた。また、副作用発現頻度は、ラタノプロスト点眼剤に比べて高いものの、臨床的に問題となるものではなかった。ビマトプロスト点眼剤の推奨用量については、0.03%ビマトプロスト点眼剤は、0.01%ビマトプロスト点眼剤よりも強いことが示され、副作用発現頻度が0.03%と0.01%のビマトプロスト点眼剤でほぼ同様であることから、0.03%がビマトプロスト点眼剤の至適用量であることが確認できた。

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（3-01試験）において、0.03%ビマトプロスト点眼剤を投与された136例のうち、有効性解析対象集団PPS 110例における眼圧下降効果を指標として有効性を検討した。

投与前の眼圧値の平均値は21.8 mmHgで、投与後のすべての測定点において有意な眼圧下降が確認された。点眼開始から52週間後まで-7.2～-6.3 mmHgの眼圧変化値を示し、投与期間を通して安定した眼圧下降効果が得られた。また、眼圧変化率は投与期間を通じて-32.7～-28.6%であった。

眼圧変化率-20%、-30%を達成した被験者の28週間後及び52週間後の割合については、眼圧変化率-20%では28週間後で95.3%、52週間後で91.2%、眼圧変化率-30%では28週間後で58.5%、52週間後で49.0%であった。28週間後と52週間後の達成率に大きな差は認められなかった。

さらに、追加解析として、原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症と正常眼圧緑内障に層別し、それぞれの眼圧下降効果について検討した。投与開始日の眼圧値は原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症で23.7 mmHg、正常眼圧緑内障では18.5 mmHgであり、眼圧変化値は原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症で-8.0～-7.0 mmHg、正常眼圧緑内障では-6.1～-4.7 mmHgであった。投与後の各観察時点と投与開始日との眼圧値の比較を行ったところ、いずれも投与後のすべての測定点において有意な眼圧下降が確認され、投与期間を通して安定した眼圧下降効果が得られた。

また、投与期間中の眼圧変化率は原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症で-33.4～-29.0%、正常眼圧緑内障では-32.9～-25.1%の範囲で推移し、原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症と正常眼圧緑内障でほぼ同様の推移を示した。

一方、安全性に関しては、安全性解析対象集団136例において、91.9%と高い頻度で副作用の発現が認められたが、重篤なものはなく、ほとんどの事象が軽度であった。局所的な副作用として睫毛の成長が66.2%、結膜充血が44.9%、眼瞼色素沈着が30.9%、虹彩色素沈着が21.3%と高頻度に認められた。これらの副作用は視機能への影響を及ぼす重大なものではないが、美容上の問題で中止となった被験者が見られた。また、ビマトプロスト点眼剤は臨床的に問題となるような全身的な副作用はなかった。

以上の結果より、0.03%ビマトプロスト点眼剤は、52週間の長期投与においても安定した眼圧下降効果を示し、その副作用は忍容できるものであることが確認できた。

これらの臨床試験の結果から、本剤の0.03%における緑内障ならびに高眼圧症に対する有用性が確認できたと判断し、効能・効果を「緑内障、高眼圧症」とした。

#### 参考文献

- 1) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):487-497.
- 2) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):498-505.
- 3) The AGIS investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):429-40.

- 4) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al, for the Ocular Hypertension Treatment Study Group. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:701-713, discussion 829-830.
- 5) Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1268-1279.
- 6) Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman, L, Komaroff E, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:48-56.

## 1.8.2 用法・用量及びその設定理由

### 1.8.2.1 用法・用量

#### 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]

頻回点眼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。

### 1.8.2.2 用法・用量の設定理由

#### 1) 点眼回数の検討

米国で実施された開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした第Ⅱ相試験（002試験：2.7.6.9）において、ビマトプロスト点眼剤の1日1回点眼による眼圧下降効果は1日2回点眼時と比べて変わらず、また安全性に関してもほぼ同様な結果が得られた。しかしながら、米国で実施された開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした大規模の第Ⅲ相試験（008試験：2.7.6.11、009試験：2.7.6.12）では、ビマトプロスト点眼剤の1日1回点眼による眼圧下降効果は1日2回点眼よりも強く、安全性に関しては1日1回点眼の方が2回点眼よりも優れている結果が得られた。これらの結果より、ビマトプロスト点眼剤の推奨用法としては1日1回が望ましいと判断された。

日本国内においては、第Ⅰ相単回点眼試験（901試験）で、健康成人男子にビマトプロスト点眼剤を点眼した時の眼圧の推移より、点眼24時間後まで眼圧下降効果が持続していることが確認され、日本国内においても1日1回点眼で臨床開発を進めることが妥当と考えた。

以上より、日本国内における患者を対象とした臨床試験はビマトプロスト点眼剤1日1回点眼で実施し、推奨用量については、903試験及び3-03試験で検討した。

#### 2) 至適濃度の検討

903試験では、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として、0.01%、0.03%、0.1%ビマトプロスト点眼剤を1日1回14日間点眼した時の眼圧下降効果の用量反応性及び安全性を検討した。903試験の各観察日におけるビマトプロスト点眼剤とプラセボの眼圧変化量を表1.8.2-1に示した。また、追加解析として実施した2 mmHg以上の眼圧下降を示した被験者の割合を図1.8.2-2に、Outflow pressure 下降率が20%以上を示した被験者の割合を図1.8.2-3に示した。

主要評価では眼圧変化量を指標として眼圧下降効果を検討した。プラセボの眼圧変化量は2.0～2.2 mmHgであったのに対し、0.01%ビマトプロスト点眼剤で4.3～4.9 mmHg、0.03%ビマトプロスト点眼剤で4.7～5.3 mmHg、0.1%ビマトプロスト点眼剤で4.8～4.9 mmHgであり、ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化量はプラセボに比べて大きかったが、ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化量に各用量間で明確な差は認められなかった。

しかし、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%ビマ

トプロスト点眼剤及び 0.1%ビマトプロスト点眼剤では 8 日後及び 15 日後にいずれの割合も 100%であったのに対し、0.01%ビマトプロスト点眼剤では約 80%であった。以上のことから、0.01%の効果は他の用量に比べ弱いことが示唆された。

副作用発現頻度は、0.01%ビマトプロスト点眼剤では 33.3%、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 65.0%、0.1%ビマトプロスト点眼剤で 82.4%と用量依存性が認められた。プラセボ点眼剤では 21.1%に副作用が認められた。0.1%ビマトプロスト点眼剤にのみ副作用として中等度の眼球結膜充血が認められ、その副作用が原因となり 3 例の中止例がみられたことから、安全性の面から 0.1%用量は、推奨用量として好ましくないと判断された。

903 試験でビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果に主要評価において各用量間で明確な差が認められなかったが、追加解析結果から原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する至適用量は 0.03%と示唆された。

表 1.8.2-1 903 試験における眼圧変化量 (mmHg)

観察日	眼圧変化量 (mmHg)			
	0.01% (n=18)	0.03% (n=19)	0.1% (n=14)	プラセボ (n=19)
8 日後	4.3±3.49	4.7±1.83	4.8±1.83	2.2±2.70
15 日後	4.9±2.54	5.3±1.53	4.9±1.58	2.0±1.79

眼圧変化量=投与開始日の眼圧値-測定日の眼圧値

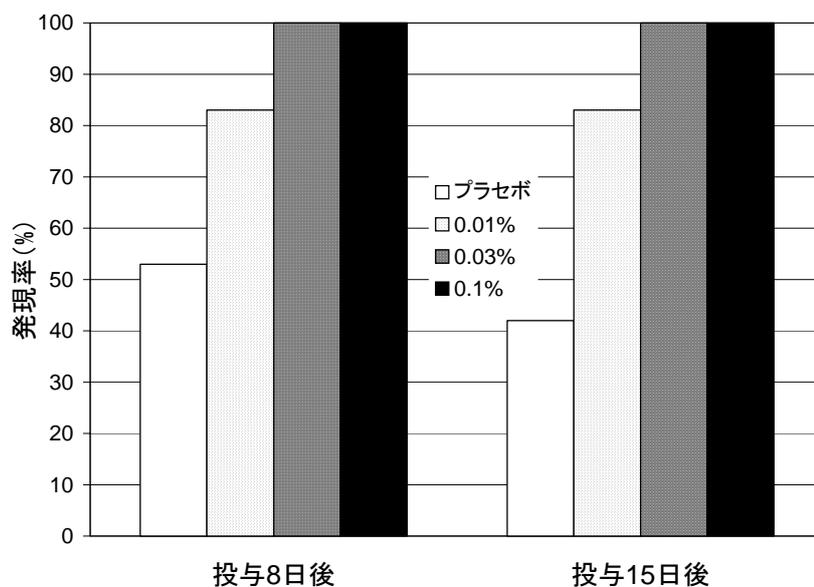


図 1.8.2-1 903 試験での 2 mmHg 以上の眼圧下降を示した被験者の割合

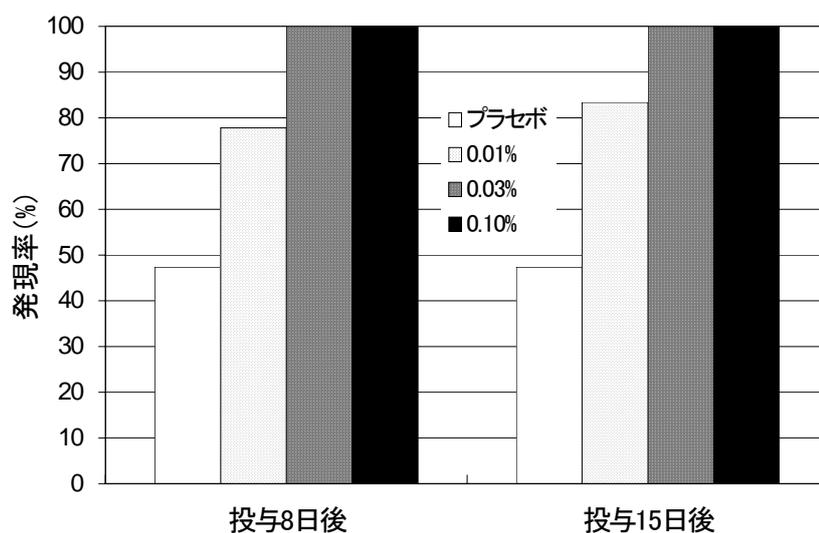


図 1.8.2-2 903 試験での Outflow pressure 下降率が 20%以上を示した被験者の割合

3-03 試験では、ラタノプロスト点眼剤に対する 0.03%ビマトプロスト点眼剤の非劣性の検証に加えて、0.01%の臨床的位置付けを検討した。各観察日における 0.01%及び 0.03%ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値を表 1.8.2-2、眼圧変化率が-30%以下の被験者の発現率を表 1.8.2-3 に示した。

眼圧変化値において、0.03%ビマトプロスト点眼剤と 0.01%ビマトプロスト点眼剤の間に有意な差は認められなかったものの、すべての時点で 0.03%ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値は 0.01%ビマトプロスト点眼剤を下回り、眼圧変化率が-30%以下となった被験者の割合は 12 週間後に両群間で有意な差が認められた。また、副作用発現率は 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 65.7%、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 66.2%と両群間に差が認められなかったことから、ビマトプロスト点眼剤の推奨用量は 0.03%であることが確認できた。

これらの結果から、0.03%の 1 日 1 回点眼がビマトプロスト点眼剤の推奨用法・用量であると判断した。

表 1.8.2-2 3-03 試験における眼圧変化値 (mmHg)

観察日	眼圧変化値(mmHg)		P 値
	0.01%	0.03%	0.01% vs 0.03%
2 週間後	-6.5±2.6 (61)	-7.4±2.8 (68)	P=0.1110
4 週間後	-7.1±2.7 (61)	-7.8±3.2 (70)	P=0.2228
8 週間後	-7.2±2.7 (62)	-7.9±2.9 (69)	P=0.2385
12 週間後	-7.4±2.7 (64)	-8.0±2.7 (71)	P=0.2690

表 1.8.2-3 3-03 試験における眼圧変化率が-30%以下の被験者の発現率

観察日	薬剤	被験者数	$\chi^2$ 検定
2 週間後	0.03%	33 (48.5)	P=0.6276
	0.01%	27 (44.3)	
4 週間後	0.03%	39 (55.7)	P=0.5753
	0.01%	31 (50.8)	
8 週間後	0.03%	41 (59.4)	P=0.2793
	0.01%	31 (50.0)	
12 週間後	0.03%	50 (70.4)	P=0.0385 *
	0.01%	34 (53.1)	
投与期間終了時	0.03%	50 (70.4)	P=0.0385 *
	0.01%	34 (53.1)	

( ) 内は%

\* : P<0.05

## 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定理由

### 1.8.3.1 使用上の注意（案）

**【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

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。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 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〕

2. 重要な基本的注意

- (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。

3. 副作用

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）。

(1) 重大な副作用

**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]

(2) 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。

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
<b>眼</b>	結膜充血、眼そう痒症、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、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	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
<b>循環器</b>			狭心症発作、高血圧
<b>消化器</b>			胃不快感
<b>その他</b>		尿潜血、C K 増加	口唇疱疹、浮動性めまい、頭痛、胸痛、耳鳴、白血球数増加、A L T (G P T) 増加、 $\gamma$ -G T P 増加

4. 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。

5. 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0.3 mg/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。]

6. 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）。

## 7. 適用上の注意

(1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。

(2) 投与时：

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。

### 1.8.3.2 使用上の注意の設定根拠（案）

#### 禁忌について

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

#### 用法・用量に関連する使用上の注意について

本剤の海外の添付文書の用法・用量欄に『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』との記載があることから記載した。

#### 使用上の注意について

##### 1. 慎重投与について

###### (1)について

本剤の海外の添付文書に『無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者で嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫を起こすとの報告がある』との記載があることから記載した。

###### (2)について

本剤の海外の添付文書に眼内炎のある患者には慎重に投与するよう記載がある。また、類薬に『眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者〔眼圧上昇がみられたことがある。〕』との記載があることから記載した。

###### (3)について

角膜ヘルペスが再発したとの報告がある<sup>1,2)</sup> ことから記載した。

###### (4)について

妊婦、産婦、授乳婦等への使用経験がなく、安全性が十分に検討されていないことから記載した。

##### 2. 重要な基本的注意について

###### (1)について

本剤の副作用として虹彩や眼瞼の色素沈着（メラニンの増加）及び眼瞼等の多毛化が認められており、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の定期的な検診と十分な観察が必要であることから記載した。また、眼瞼の色素沈着及び眼瞼等の多毛化の症状については患者へ十分説明し、予防あるいは軽減するために、投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取るか、洗顔するよう患者を指導する必要があることから記載した。

###### (2)について

本剤の投与中に角膜上皮障害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は、直ちに受診するよう患者を指導する必要があることから記載した。

###### (3)について

閉塞隅角緑内障の患者を対象疾患とした臨床試験を実施しておらず、臨床効果が確立されていないことから慎重に投与することを記載した。

#### **(4)について**

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ことから記載した。

### **3. 副作用について**

#### **(1)について**

虹彩の色素沈着は長期的にみて眼局所にどのような影響を及ぼすかは明らかでないので、臨床症状に応じて投与を中止することを記載した。

#### **(2)について**

本剤の臨床試験 323 例中にあらわれた副作用によって設定した。

### **4. 高齢者への投与について**

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に、医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要であることから記載した。

### **5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与について**

#### **(1)について**

臨床試験において、妊婦、産婦は対象から除外されており、安全性は確立しておらず、効能・効果、用法・用量、剤形等からみて妊婦・産婦等に用いられる可能性があるため記載した。

#### **(2)について**

臨床試験において、授乳中の婦人は対象から除外されており、安全性は確立しておらず、効能・効果、用法・用量、剤形等からみて授乳婦に用いられる可能性があり、また、動物実験（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ため記載した。

### **6. 小児等への投与について**

臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児は対象から除外されており、安全性は確立していないため記載した。

### **7. 適用上の注意について**

#### **(1)について**

本剤は点眼投与の場合にその有効性・安全性が認められており、本剤の点眼以外での方法（点耳、点鼻等）で投与されることを防ぐため記載した。

#### **(2)について**

##### **1)について**

本剤の副作用として眼瞼炎、眼瞼色素沈着、眼瞼部多毛が認められており、これらの副作用の発現を予防するため、患者に指導することが必要であることから記載した。

#### 2)について

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、患者に指導することが必要であることから記載した。

#### 3)について

他の点眼剤と併用する場合に5分間以上の間隔をあげないと薬剤の配合変化や本剤及び他の点眼剤の効果に影響がでる可能性があり、これらをふせぐため、患者に指導することが必要であることから記載した。

#### 4)について

ベンザルコニウム塩化物がコンタクトレンズに吸着すると、レンズを変色させることがあり、また、二次的に角膜が障害される危険性があるため、患者に指導することが必要であることから記載した。

### 参考文献

- 1) Kothari MT, Mehta BK, Asher NS, Recurrence of bilateral herpes simplex virus keratitis following bimatoprost use. Indian J Ophthalmol. 2006;54(1):47-8.
- 2) Debra M Knoll, MD, and Joel S, Schuman, MD. Reactivation of herpes simplex virus keratitis after initiating bimatoprost treatment for glaucoma. Am J Ophthalmol. 2002;133(3):401-3.

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

平成 19 年 12 月 27 日付け薬食審査発第 1227006 号により通知された。

JAN :

(日本名) ビマトプロスト

(英 名) Bimatoprost

化学名 :

(日本名) (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-[(1E,3S)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンタ-1-エン-1-イル]シクロペンチル]-N-エチルヘプタ-5-エンアミド

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

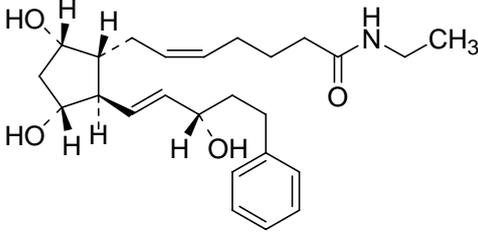
### 1.9.2 INN

INN : Bimatoprost

化学名 : (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-5-phenyl-1-pentenyl]cyclopentyl]-N-ethyl-5-heptenamide

WHO Drug Information 2002,Vol.16,No.1,r-INN List47,page81, 86. に記載

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-5-phenylpent-1-en-1-yl]cyclopentyl]-N-ethylhept-5-enamide (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-[(1E,3S)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンタ-1-エン-1-イル]シクロペンチル]-N-エチルヘプタ-5-エンアミド (別名：ビマトプロスト) の製剤 (点眼液)																																																						
構造式																																																							
効能・効果	緑内障、高眼圧症																																																						
用法・用量	1回1滴を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																																																						
劇薬等の指定																																																							
市販名及び有効成分・分量	製剤：ルミガン点眼液 0.03%：2.5mL 中ビマトプロスト 0.75mg 含有																																																						
毒性	<p><b>1. 単回投与毒性</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 mg/kg/day</th> <th>概略の致死量 mg/kg/day</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>単回</td> <td>腹腔内</td> <td>96</td> <td>&gt;96</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>単回</td> <td>静脈内</td> <td>0.03, 0.3, 3</td> <td>&gt;3</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>2. 反復投与毒性</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 mg/kg/day</th> <th>無毒性量 mg/kg/day</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>2週間</td> <td>静脈内</td> <td>0.03, 0.3, 1</td> <td>♂: 1, ♀: 1</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>4週間</td> <td>静脈内</td> <td>0.1, 0.3, 1</td> <td>♂: 1, ♀: 0.3</td> <td>♂: — ♀: 1 で空胞化を伴う黄体増加</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>4週間</td> <td>静脈内</td> <td>0.1, 0.3, 1</td> <td>♂: 1, ♀: 1</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>17週間</td> <td>静脈内</td> <td>0.01, 0.1, 1</td> <td>♂: 1, ♀: 1</td> <td>♂, ♀とも可逆的な眼周囲の変化 (眼瞼裂の拡大など) 全身性の変化は全ての群で認められず。</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>52週間</td> <td>経口</td> <td>0.1, 0.3, 2</td> <td>♂: 2, ♀: 0.1</td> <td>♂: 全群で GOT, GPT ↑ (毒性学的意義無し) ♀: 0.3 以上で体重増加量の減少、 空胞化を伴う黄体増加 (いずれも 8 週の休薬で回復)</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与期間	投与経路	投与量 mg/kg/day	概略の致死量 mg/kg/day	主な所見	マウス	単回	腹腔内	96	>96	—	ラット	単回	静脈内	0.03, 0.3, 3	>3	—	動物種	投与期間	投与経路	投与量 mg/kg/day	無毒性量 mg/kg/day	主な所見	ラット	2週間	静脈内	0.03, 0.3, 1	♂: 1, ♀: 1	—	ラット	4週間	静脈内	0.1, 0.3, 1	♂: 1, ♀: 0.3	♂: — ♀: 1 で空胞化を伴う黄体増加	サル	4週間	静脈内	0.1, 0.3, 1	♂: 1, ♀: 1	—	サル	17週間	静脈内	0.01, 0.1, 1	♂: 1, ♀: 1	♂, ♀とも可逆的な眼周囲の変化 (眼瞼裂の拡大など) 全身性の変化は全ての群で認められず。	ラット	52週間	経口	0.1, 0.3, 2	♂: 2, ♀: 0.1	♂: 全群で GOT, GPT ↑ (毒性学的意義無し) ♀: 0.3 以上で体重増加量の減少、 空胞化を伴う黄体増加 (いずれも 8 週の休薬で回復)
動物種	投与期間	投与経路	投与量 mg/kg/day	概略の致死量 mg/kg/day	主な所見																																																		
マウス	単回	腹腔内	96	>96	—																																																		
ラット	単回	静脈内	0.03, 0.3, 3	>3	—																																																		
動物種	投与期間	投与経路	投与量 mg/kg/day	無毒性量 mg/kg/day	主な所見																																																		
ラット	2週間	静脈内	0.03, 0.3, 1	♂: 1, ♀: 1	—																																																		
ラット	4週間	静脈内	0.1, 0.3, 1	♂: 1, ♀: 0.3	♂: — ♀: 1 で空胞化を伴う黄体増加																																																		
サル	4週間	静脈内	0.1, 0.3, 1	♂: 1, ♀: 1	—																																																		
サル	17週間	静脈内	0.01, 0.1, 1	♂: 1, ♀: 1	♂, ♀とも可逆的な眼周囲の変化 (眼瞼裂の拡大など) 全身性の変化は全ての群で認められず。																																																		
ラット	52週間	経口	0.1, 0.3, 2	♂: 2, ♀: 0.1	♂: 全群で GOT, GPT ↑ (毒性学的意義無し) ♀: 0.3 以上で体重増加量の減少、 空胞化を伴う黄体増加 (いずれも 8 週の休薬で回復)																																																		

## 1.10

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用	臨床試験における 0.03%ピマトプロストの副作用及び臨床検査異常について 副作用調査症例 323 例、臨床検査調査症例 232 例				
	治験薬	副作用発現率： 259/323=80.2%		臨床検査異常発現率： 10/232=4.3%	
		副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	0.03%ピマトプロスト	睫毛の異常	149	血中 CPK 増加	3
		結膜充血	147	尿中血陽性	3
		眼瞼色素沈着	62	白血球数増加	2
		虹彩色素沈着	40	ALT 増加	1
		眼そう痒症	30	γ-GPT 増加	1
		角膜糜爛	17		

\*：発現率：副作用発現例数／安全性解析対象例数

### 1.12 添付資料一覧

モジュール No.	CTD No.	表題
第3部 (モジュール3) 品質に関する 試験報告書	3.2.P.1	製剤及び処方
	3.2.P.1-1	製剤及び処方 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月]
	3.2.P.2	製剤開発の経緯
	3.2.P.2-1	Titration study of 0.03%w/v AGN 192024 with different Concentrations of BAK. (Experiment No.: [REDACTED]) Allergan, Inc. [REDACTED] [試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月]
	3.2.P.2-2	Preservative Effectiveness Test of AGN 192024 Solutions (0.03% w/v) Containing Different Concentrations of Benzalkonium Chloride. (Experiment No.: [REDACTED]) Allergan, Inc. [REDACTED] [試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月]
	3.2.P.2-3	Testing to Determine the Effect of pH and BAK on the Preservative Efficacy of AGN 192024 0.03% Ophthalmic Solution Formulation [REDACTED] (Experiment No.: [REDACTED], [REDACTED]) Allergan, Inc. [REDACTED] / [REDACTED] [試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 (No. [REDACTED]) ] [試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 (No. [REDACTED]) ]
	3.2.P.2-4	A Re-evaluation of the pH-Stability Profile of AGN 192024. (Report No.: [REDACTED]) Allergan, Inc. Authors: G. Ambrus [試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月]
	3.2.P.2-5	製造条件の開発 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [REDACTED] [資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月]
3.2.P.2-6	[REDACTED] ([REDACTED]) ろ過滅菌バリデーションのための滅菌性能評価試験結果報告書 [REDACTED] [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月]	

モジュール No.	CTD No.	表題
第3部 (モジュール3) 品質に関する 試験報告書	3.2.P.2-7	<p>ルミガン点眼液の申請用検体製造検討（フラッシュ量の設定） 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月]</p>
	3.2.P.2-8	<p>容器及び施栓系 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [REDACTED] [資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月]</p>
	3.2.P.3 製造	
	3.2.P.3-1	<p>製造業者 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [REDACTED] [資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月]</p>
	3.2.P.3-2	<p>製造処方 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [REDACTED] [資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月]</p>
	3.2.P.3-3	<p>製造工程及びプロセスコントロール 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [REDACTED] [資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月]</p>
	3.2.P.3-4	<p>重要工程及び重要中間体の管理（パイロットスケール） 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [REDACTED] [資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月]</p>
	3.2.P.3-5	<p>プロセスバリデーション／プロセス評価（パイロットスケール） 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [REDACTED] [資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月]</p>
	3.2.P.4 添加剤の管理	
	3.2.P.4-1	<p>添加剤の管理 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [REDACTED] [資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月]</p>

モジュール No.	CTD No.	表題
<p>第3部 (モジュール3) 品質に関する 試験報告書</p>	3.2.P.5	製剤の品質管理
	3.2.P.5-1	<p>TLC IDENTIFICATION PROCEDURE FOR AGN 192024 IN AGN 192024 0.03% PRESERVED OPHTHALMIC SOLUTION ██████████ PROCEDURE: ██████████ Allergan, Inc. [試験期間：20██年██月～20██年██月]</p>
	3.2.P.5-2	<p>HPLC ANALYSIS PROCEDURE FOR AGN 192024 AND ITS IMPURITIES ██████████ PROCEDURE: ██████████ Allergan, Inc. [試験期間：19██年██月～20██年██月]</p>
	3.2.P.5-3	<p>HPLC ANALYSIS PROCEDURE FOR BENZALKONIUM CHLORIDE IN 0.03% AGN 192024 PRESERVED OPHTHALMIC SOLUTION AND AGN 192024 PRESERVED PLACEBO OPHTHALMIC SOLUTION ██████████ PROCEDURE: ██████████ Allergan, Inc. [試験期間：19██年██月～20██年██月]</p>
	3.2.P.5-4	<p>MICROSCOPIC PARTICLE COUNT TEST FOR QUANTITATING PARTICLES IN OPHTHALMIC SOLUTIONS ██████████ PROCEDURE: ██████████ Allergan, Inc. [試験期間：20██年██月～20██年██月]</p>
	3.2.P.5-5	<p>██████████ (████████████████████) 0.03%ビマトプロスト点眼液（無菌試験及び保存効力試験）の バリデーション ████████████████████ ██████████ [試験期間：20██年██月～20██年██月]</p>
	3.2.P.5-6	<p>ロット分析 千寿製薬株式会社 ██████████ ██████████ [資料作成年月：20██年██月]</p>

モジュール No.	CTD No.	表題
第3部 (モジュール3) 品質に関する 試験報告書	3.2.P.5-7	不純物の特性 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月]
	3.2.P.5-8	[REDACTED] 0.03%ビマトプロスト点眼液の規格設定 千寿製薬株式会社 [試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月]
	3.2.P.5-9	[REDACTED] ルミガン点眼液 0.03%の純度試験（類縁物質）及び定量法の 分析法バリデーション（室内再現精度） 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月]
	3.2.P.5-10	[REDACTED] ルミガン点眼液 0.03%の規格の再設定（類縁物質） 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月]
	3.2.P.6 標準品及び標準物質	
	3.2.P.6-1	標準品及び標準物質 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月]
	3.2.P.7 容器及び施栓系	
	3.2.P.7-1	容器及び施栓系 千寿製薬株式会社 [REDACTED] [資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月]
	3.2.P.8 安定性	
	3.2.P.8-1	[REDACTED]（[REDACTED]） 0.03%ビマトプロスト点眼液安定性試験（長期保存試験） 試験報告書（18ヵ月） [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第3部 (モジュール3) 品質に関する 試験報告書	3.2.P.8-2	<p>██████████ (██████████)</p> <p>中間報告書(12 ヶ月)0.03%ビマトプロスト点眼液安定性試験 (無菌試験及び保存効力試験)</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>[試験期間：20██年██月～20██年██月]</p>
	3.2.P.8-3	<p>██████████ (██████████)</p> <p>0.03%ビマトプロスト点眼液安定性試験 (加速試験)</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>[試験期間：20██年██月～20██年██月]</p>
	3.2.P.8-4	<p>██████████ (██████████)</p> <p>中間報告書(6 ヶ月)0.03%ビマトプロスト点眼液安定性試験 (無菌試験及び保存効力試験)</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>[試験期間：20██年██月～20██年██月]</p>
	3.2.P.8-5	<p>██████████ (██████████)</p> <p>0.03%ビマトプロスト点眼液の苛酷試験 (光安定性試験、 熱苛酷試験、凍結融解試験)</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>[試験期間：20██年██月～20██年██月]</p>
	3.2.P.8-6	<p>██████████ (██████████)</p> <p>0.03%ビマトプロスト点眼液安定性試験 (長期保存試験) (39 ヶ月)</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>[試験期間：20██年██月～20██年██月]</p>
	3.2.P.8-7	<p>██████████ (委託施設の試験番号：██████████)</p> <p>0.03%ビマトプロスト点眼液安定性試験 (無菌試験及び 保存効力試験)</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>[試験期間：20██年██月～20██年██月]</p>

モジュール No.	CTD No.	表題
<p>第3部 (モジュール3) 品質に関する 試験報告書</p>	3.2.P.8-8	<p>██████████ (████████████████████)</p> <p>0.03%ルミガン点眼液 (プロセスバリデーション品) の 加速試験(6ヵ月)</p> <p>██</p> <p>██████████</p> <p>[試験期間：20██年██月～20██年██月]</p>
	3.2.P.8-9	<p>██████████</p> <p>ルミガン点眼液 0.03%の使用時の安定性試験</p> <p>千寿製薬株式会社 ██████████</p> <p>██████████</p> <p>[試験期間：20██年██月～20██年██月]</p>
	3.2.P.8-10	<p>██████████ (████████████████████)</p> <p>0.03%ルミガン点眼液 (プロセスバリデーション品) の 長期保存試験(6ヵ月)</p> <p>██</p> <p>██████████</p> <p>[試験期間：20██年██月～20██年██月]</p>

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.1.1	効力を裏付ける試験
	4.2.1.1-1	Allergan, Inc. ██████████ ほか The pharmacology of AGN 192024. Research Report BIO-████-068. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.1.1-2	Allergan, Inc. ██████████ ほか Interaction of AGN 192024 and AGN192151 with Recombinant Prostanoid Receptors. Research Report BIO-████-313. [試験期間：19██年██月～20██年██月]
	4.2.1.1-3	Allergan, Inc. ████████ ほか The Effects of AGN 192024 on the Isolated Uterus from Rabbit, Mouse, Rat, and Human. Research Report BIO-████-273. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.1.1-4	Allergan, Inc. ██████████ ほか New Evidence Supporting the Existence of Unique Prostanoid Receptors: Bimatoprost and Prostaglandin F <sub>2α</sub> Selectively Stimulate Calcium Signaling in Different Cat Iris Sphincter Cells. Research Report BIO-████-404. [試験期間：19██年██月～20██年██月]
	4.2.1.1-5	Allergan, Sales, LLC. ██████████ ほか Identification of an Antagonist that Selectively Blocks the Activity of Prostanoids (Prostaglandin-Ethanolamides) in the Feline Iris. Research Report BIO-████-529. [試験期間：20██年██月～20██年██月]
	4.2.1.1-6	<参考資料> Allergan, Sales, LLC. ██████████ ほか Identification and Pharmacological Characterization of Prostaglandin FP Receptor and FP Receptor Variant Complexes. Research Report BIO-████-555. [試験期間：20██年██月～20██年██月]
	4.2.1.1-7	<参考資料> Allergan, Sales, LLC. ██████████ ほか Second Generation Prostanoid Antagonists. Research Report BIO-████-546. [試験期間：20██年██月～20██年██月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.1.1-8	<p>&lt;参考資料&gt; Allergan, Sales, LLC. ██████████ ほか Effect of a Second Generation Prostanoid Antagonist AGN 211336 in the Beagle Dog Eye: Part I, Intraocular Pressure. Research Report BIO-████-582. [試験期間：20██年██月～20██年██月]</p>
	4.2.1.1-9	<p>Allergan, Inc. ██████████ ほか Studies on the Effects of AGN 192024 on the Cynomolgus Monkey Eye. Research Report BIO-████-067. [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>
	4.2.1.1-10	<p>Allergan, Inc. ██████████ ほか Effects of AGN 192024 on Aqueous Humor Outflow in Monkeys. Research Report BIO-████-323. [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>
	4.2.1.1-11	<p>Allergan, Inc. ██████████ ほか Studies on the Effects of AGN 192024 on the Beagle Dog Eye. Research Report BIO-████-062. [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>
	4.2.1.1-12	<p>Allergan, Inc. ██████████ ほか Studies on the Effects of Ocular Hypotensive Lipids AGN 192024 and AGN 192151, Administered Once Daily, on Beagle Dog Eyes. Research Report BIO-████-112. [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>
	4.2.1.1-13	<p>Allergan, Inc. ██████████ ほか Further Studies on the Effects of the Ocular Hypotensive Lipid AGN 192024, Administered Once Daily, on Beagle Dog Eyes. Research Report BIO-████-318. [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>
	4.2.1.1-14	<p>Allergan, Inc. ██████████ ほか The Effect of AGN 192024 0.03% on the Intraocular Pressure of Laser-induced Ocular Hypertensive Cynomolgus Monkeys. Research Report BIO-████-354. [試験期間：19██年██月～20██年██月]</p>
	4.2.1.1-15	<p>Allergan, Inc. ██████████ ほか The Pharmacology of Prostaglandin F<sub>2α</sub> 1-ethanolamide. Research Report BIO-████-308. [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.1.1-16	<参考資料> Allergan, Inc. ████████ ほか Effects of AGN 192498 (Prostamide F <sub>2α</sub> ) 0.03% and 0.1% on the Intraocular Pressure of Laser-induced Ocular Hypertensive Cynomolgus Monkeys. Research Report BIO-████-373. [試験期間：20██年██月～20██年██月]
	4.2.1.1-17	Allergan, Inc. ████████ ほか In Vitro Pharmacology of ████████ A*-AGN 192024. Research Report BIO-████-264. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.1.1-18	Allergan, Inc. ████████ ほか In Vitro Pharmacology of ████████ B*-AGN 192024 (AGN 197318). Research Report BIO-████-330. [試験期間：19██年██月～20██年██月]
	4.2.1.1-19	Allergan, Inc. ████████ ほか In Vitro Pharmacology of ████████ C*-AGN 192024 (AGN 196396). Research Report BIO-████-333. [試験期間：19██年██月～20██年██月]
	4.2.1.1-20	千寿製薬株式会社 ████████ Recalculation of 50% effective/inhibitory concentrations and 95% confidence intervals of the in vitro activity of bimatoprost. ████████ [試験期間：20██年██月～20██年██月]
	4.2.1.1-21	千寿製薬株式会社 ████████ Supplementary analysis of the difference in the intraocular pressure between pairs of eyes. ████████ [試験期間：20██年██月～20██年██月]
	4.2.1.2	副次的薬理試験
	4.2.1.2-1	<参考資料> ████████ ████████ AGN 192024 Pharmacology: A Spectrum Screen Analysis. Research Report BIO-████-371. [試験期間：20██年██月～20██年██月]
	4.2.1.3	安全性薬理試験
	4.2.1.3-1	████████ ████████ ほか AGN 192024 の一般薬理試験 [試験期間：19██年██月～19██年██月]

\*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.1.3-2	<参考資料> Allergan, Inc. ██████████ ほか Effect of AGN 192024 and AGN 192151 on Spontaneous Motor Activity. Research Report BIO-████-099. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.1.3-3	<参考資料> Allergan, Inc. ██████████ ほか Cardiovascular Effects of AGN 192024 and AGN 192151 in Rats. Research Report BIO-████-096. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.1.3-4	<参考資料> Allergan, Inc. ██████████ ほか Functional Effect of AGN 192024 on Human Isolated Bronchus and Lung Parenchyma. Research Report BIO-████-369. [試験期間：20██年██月～20██年██月]
	4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書	
	4.2.2.1-1	Allergan, Inc. ██████████ ほか Bioanalytical method validation for quantitating AGN 192024 and AGN 191522 in mouse blood using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Research Report PK-████-065. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.2.1-2	Allergan, Inc. ██████████ ほか Bioanalytical method validation for the quantitation of AGN 192024 and AGN 191522 in rat blood using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Research Report PK-████-064. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.2.1-3	Allergan, Inc. ██████████ ほか Bioanalytical method validation for the quantitation of AGN 192024 and AGN 191522 in rabbit blood using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Research Report PK-████-069. [試験期間：19██年██月～20██年██月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.2.1-4	Allergan, Inc. [redacted] ほか Bioanalytical method validation for quantitation of AGN 192024 and AGN 191522 in monkey blood using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Research Report PK-[redacted]-070. [試験期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月]
	4.2.2.1-4.1	Allergan, Inc. [redacted] ほか Record of Method Qualification for a Method Originally Validated and Described in Report PK-[redacted]-070 [資料作成年月：19[redacted]年[redacted]月]
	4.2.2.2 吸収	
	4.2.2.2-1	Allergan, Inc. [redacted] ほか Ocular absorption and tissue distribution of <sup>3</sup> H-AGN 192024 in rabbits after a single ophthalmic administration of 0.1 % <sup>3</sup> H-AGN 192024 ophthalmic formulation. Research Report PK-[redacted]-014. [試験期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月]
	4.2.2.2-2	[redacted] [redacted] ほか A study to determine the ocular absorption and tissue distribution of <sup>3</sup> H-AGN 192151 and <sup>3</sup> H-AGN 192024 after a single ocular dose to cynomolgus monkeys. Research Report PK-[redacted]-036. [試験期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月]
	4.2.2.2-3	Allergan, Inc. [redacted] ほか Pharmacokinetics of AGN 192024 in Swiss-Webster mice following single intravenous or single oral administration. Research Report PK-[redacted]-037. [試験期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月]
	4.2.2.2-4	Allergan, Inc. [redacted] ほか Pharmacokinetics of AGN 192024 in CD-1 mice following single intravenous or single oral administration. Research Report PK-[redacted]-017. [試験期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月]
	4.2.2.2-5	Allergan, Inc. [redacted] ほか Pharmacokinetics of AGN 192024 in Sprague-Dawley rats following single intravenous or single oral administration. Research Report PK-[redacted]-035. [試験期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月]

モジュール No.	CTD No.	表題	
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.2.2-6	Allergan, Inc. ██████████ ほか Pharmacokinetics of AGN 192024 in CD rats following single intravenous or single oral administration. Research Report PK-████-025. [試験期間：19██年██月～20██年██月]	
	4.2.2.2-7	Allergan, Inc. ██████████ ほか Intravenous pharmacokinetics and oral bioavailability of AGN 192024 in cynomolgus monkeys. Research Report PK-████-036. [試験期間：19██年██月～19██年██月]	
	4.2.2.2-8	██████████ ██████████ ほか A study to determine the ocular absorption and tissue distribution of <sup>3</sup> H-AGN 192151 and <sup>3</sup> H-AGN 192024 after multiple ocular doses to cynomolgus monkeys. Research Report PK-████-013. [試験期間：19██年██月～19██年██月]	
	4.2.2.3 分布		
	4.2.2.3-1	██████████ ██████████ ほか Autoradiography following repeat ocular instillation of <sup>3</sup> H-AGN 192024 to albino rabbits. Research Report PK-████-109. [試験期間：19██年██月～19██年██月]	
	4.2.2.3-2	Allergan, Inc. ██████████ ほか Ocular pharmacokinetics and metabolism of <sup>3</sup> H-AGN 192024 in monkeys for TSI study titled “A study to determine the ocular absorption and tissue distribution of <sup>3</sup> H-AGN 192151 and <sup>3</sup> H-AGN 192024 after a single ocular dose to cynomolgus monkeys”. Research Report PK-████-003. [試験期間：19██年██月～19██年██月]	
	4.2.2.3-3	Allergan, Inc. ██████████ ほか Ocular pharmacokinetics and metabolism of <sup>3</sup> H-AGN 192024 in monkeys for TSI study ██████████ titled “A study to determine the ocular absorption and tissue distribution of <sup>3</sup> H-AGN 192151 and <sup>3</sup> H-AGN 192024 after multiple ocular doses to cynomolgus monkeys”. Research Report PK-████-032. [試験期間：19██年██月～19██年██月]	

モジュール No.	CTD No.	表題	
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.2.3-4	<p>██████████ ██████████ ほか  <sup>3</sup>H-AGN 192024 tissue distribution in the rat following a single intravenous administration.            Research Report PK-████-050.            [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>	
	4.2.2.3-5	<p>██████████ ██████████ ほか  <sup>3</sup>H-AGN 192024 tissue distribution of radioactivity in male rats following repeated intravenous administration.            Research Report ██████████            [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>	
	4.2.2.3-6	<p>██████████ ██████████ ほか  <sup>3</sup>H-AGN 192024 placental transfer and milk secretion in the rat following a single intravenous administration.            Research Report PK-████-096.            [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>	
	4.2.2.3-7	<p>Allergan, Inc. ██████████ ほか            Stability of AGN 192024 in mouse and rabbit blood and plasma during storage at 0°C, 22°C and 37°C for 24 hours.            Research Report PK-████-135.            [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>	
	4.2.2.3-8	<p>██████████ ██████████ ほか            A mass balance and pharmacokinetics study of <sup>3</sup>H-AGN 192024 following single intravenous administration to cynomolgus monkeys.            Research Report PK-████-026.            [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>	
	4.2.2.3-9	<p>Allergan, Inc. ██████████ ほか  <i>In vitro</i> binding of <sup>3</sup>H-AGN 192024 to synthetic melanin.            Research Report PK-████-045.            [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>	
	4.2.2.4 代謝		
	4.2.2.4-1	<p>Allergan, Inc. ██████████ ほか            Metabolism of 13 prostaglandin F<sub>2α</sub> analogs by rabbit and monkey ocular tissues <i>in vitro</i>.            Research Report PK-████-066.            [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>	
	4.2.2.4-2	<p>Allergan, Inc. ██████████ ほか  <i>In vitro</i> metabolism of AGN 192151 and AGN 192024 in rat liver slices.            Research Report PK-████-103.            [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>	

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.2.4-3	Allergan, Inc. ██████████ ほか <i>In vitro</i> metabolism of AGN 192024 in dog liver and lung slices. Research Report PK-████-023. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.2.4-4	Allergan, Inc. ██████████ ほか Effect of AGN 192024 treatment on hepatic drug metabolizing enzymes in rat and monkey. Research Report PK-████-100. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.2.5 排泄	
	4.2.2.5-1	Allergan, Inc. ██████████ ほか Urinary and fecal recovery of radioactivity after intravenous administration of <sup>3</sup> H-AGN 192024 to Rats. Research Report PK-████-020. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.3.1 単回投与毒性試験	
	4.2.3.1-1	Allergan, Inc. ██████████ ほか AGN 192024: Acute single dose intraperitoneal injection safety study in Swiss-Webster mice. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.3.1-2	Allergan, Inc. ██████████ ほか AGN 192024: Acute single dose intravenous injection safety study in Sprague-Dawley rats. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.3.2 反復投与毒性試験	
	4.2.3.2-1	Allergan, Inc. ██████████ ほか AGN 192024: A one-month ocular and systemic safety study in Dutch-Belted rabbits. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.3.2-2	Allergan, Inc. ██████████ ほか One-month ocular and systemic safety study of hypotensive lipid (AGN 192024) in New Zealand White rabbits. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.3.2-3	Allergan, Inc. ████████ ほか AGN 192024: Six month ocular safety study in Dutch Belted rabbits with a one month recovery period. Research Report ████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.3.2-4	Allergan, Inc. ████████ ほか AGN 192024: One month ocular and systemic safety study in dogs. Research Report ████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.3.2-5	██████████ ██████████ ほか 52-week ocular safety study with AGN 192024 in Cynomolgus monkeys. Research Report ████████ [試験期間：19██年██月～20██年██月]
	4.2.3.2-6	Allergan, Inc. ████████ ほか AGN 192024: Two-week intravenous injection safety study in Sprague-Dawley rats. Research Report ████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.3.2-7	Allergan, Inc. ████████ ほか AGN 192024: One-month intravenous injection safety study in Sprague-Dawley rats. Research Report ████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.3.2-8	██████████ Lindsey ██████████ ほか AGN 192024 Toxicity study by oral gavage administration to CD rats for 52 weeks followed by a 8 week recovery period. Research Report ████████ [試験期間：19██年██月～20██年██月]
	4.2.3.2-9	██████████ ██████████ ほか 4-week intravenous safety evaluation study of AGN 192024 in Cynomolgus monkeys. Research Report 6 ████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	4.2.3.2-10	██████████ ██████████ ほか 17-week intravenous safety evaluation study of AGN 192024 in Cynomolgus monkeys. Research Report ████████ [試験期間：19██年██月～20██年6月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.3.3	遺伝毒性試験
	4.2.3.3.1	In Vitro 試験
	4.2.3.3.1-1	<p>██████████ ██████████ ほか</p> <p><i>Salmonella/ Escherichia Coli</i> mutagenicity assay. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>
	4.2.3.3.1-2	<p>██████████ ██████████ ほか</p> <p>Reduced volume L5178Y/TK<sup>+/+</sup> mouse lymphoma mutagenesis assay. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>
	4.2.3.3.2	In Vivo 試験
	4.2.3.3.2-1	<p>██████████ ██████████ ほか</p> <p><i>In vivo</i> mouse micronucleus assay with AGN 192024. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>
	4.2.3.4	がん原性試験
	4.2.3.4.1	長期がん原性試験
	4.2.3.4.1-1	<p>██████████ ██████████ ほか</p> <p>AGN 192024 Carcinogenicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 104 weeks. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～20██年██月]</p>
	4.2.3.4.1-2	<p>██████████ ██████████ ほか</p> <p>AGN 192024 Toxicokinetic investigation following oral gavage administration to CD-1 mice for 2 weeks. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>
	4.2.3.4.1-3	<p>██████████ ██████████ ほか</p> <p>AGN 192024 Toxicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 13 weeks followed by a 4 week recovery period. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>
	4.2.3.4.1-4	<p>██████████ ██████████ ほか</p> <p>AGN 192024 Carcinogenicity study by oral gavage administration to CD rats for 104 weeks. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～20██年██月]</p>

モジュール No.	CTD No.	表題	
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.3.4.1-5	<p>██████████ ██████████ ほか AGN 192024 Toxicity study by oral gavage administration to CD rats for 13 weeks followed by a 4 week recovery period. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>	
	4.2.3.4.1-6	<p>██████████ ██████████ ほか AGN 192024 Toxicity study by oral gavage administration to CD rats for 13 weeks followed by a 4 week recovery period. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>	
	4.2.3.5 生殖発生毒性試験		
	4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験		
	4.2.3.5.1-1	<p>██████████ ██████████ ほか Oral (gavage) fertility and general reproduction study of AGN 192024 in rats. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～20██年██月]</p>	
	4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験		
	4.2.3.5.2-1	<p>██████████ ██████████ ほか Oral (gavage) dosage-range developmental toxicity study of AGN-192024 in mice. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～20██年██月]</p>	
	4.2.3.5.2-2	<p>██████████ ██████████ ほか Oral (gavage) dosage-range developmental toxicity study of AGN 192024 in rats. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>	
	4.2.3.5.2-3	<p>██████████ ██████████ ほか Oral (gavage) developmental toxicity study of AGN-192024 in mice. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～20██年██月]</p>	
	4.2.3.5.2-4	<p>██████████ ██████████ ほか Oral (gavage) developmental toxicity study of AGN-192024 in rats. Research Report ██████████ [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>	

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.3.5.2-5	<p>██████████ ██████████ ほか            Oral (stomach tube) dosage-range developmental toxicity study of AGN 192024 in rabbits.            Research Report ██████████            [試験期間：19██年██月～19██年██月]</p>
	4.2.3.5.3	<p>出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験</p>
	4.2.3.5.3-1	<p>██████████ ██████████ ほか            Oral (gavage) developmental and perinatal/postnatal reproduction toxicity study of AGN-192024 in rats, including a postnatal behavioral/functional evaluation.            Research Report ██████████            [試験期間：19██年██月～20██年██月]</p>
	4.2.3.7	<p>その他の毒性試験</p>
	4.2.3.7.1	<p>抗原性試験</p>
	4.2.3.7.1-1	<p>██████████ ██████████ ほか            Antigenicity study in Guinea pigs: systemic anaphylaxis and passive cutaneous anaphylaxis reactions.            Research Report ██████████            [試験期間：19██年██月～20██年██月]</p>
	4.2.3.7.1-2	<p>██████████ ██████████ ほか            Passive cutaneous anaphylaxis (PCA) assay in rodents.            Research Report ██████████            [試験期間：19██年██月～20██年██月]</p>
	4.2.3.7.3	<p>毒性発現の機序に関する試験</p>
	4.2.3.7.3-1	<p>Allergan, Inc. ██████████ ほか            Effects of AGN 192024 and latanoprost on iris color in cynomolgus monkeys after 1 year of topical treatment – Allergan study ██████████            Research Report BIO-██████-328.            [試験期間：19██年██月～20██年██月]</p>
	4.2.3.7.3-2	<p>Allergan, Inc. ██████████ ほか            Iris color and pigment changes in cynomolgus monkeys after 1 year of topical treatment with AGN 192024, AGN 192151 and latanoprost – TSI redfield studies # ██████████            Research Report BIO-██████-329.            [試験期間：19██年██月～20██年██月]</p>

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.3.7.7	その他の試験
	4.2.3.7.7-1	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 1em; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 1em; margin-bottom: 2px;"></div> ほか Guinea pig sensitization - Maximization test (Magnusson-Kligman). Research Report <div style="background-color: black; width: 100px; height: 1em; display: inline-block;"></div> [試験期間：19■年■月～20■年■月]
	4.3	参考文献

モジュール No.	CTD No.	表題
第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書	5.2	臨床試験一覧表
	5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
	5.3.2.1-1	Allergan, Inc. ██████████ ほか In vitro protein binding of 3H-AGN 192024 in mouse, rat, rabbit, monkey and human plasma, and bovine and human serum albumin using ultrafiltration. Research Report PK-█████-126. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	5.3.2.1-2	Allergan, Inc. ██████████ ほか In vitro protein binding of 3H-AGN 192024 in human plasma, serum albumin and a1-acid glycoprotein using ultrafiltration. Research Report PK-█████-121. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
	5.3.2.2-1	Allergan, Inc. ██████████ ほか In vitro metabolism of AGN 192024 in human ocular, lung and liver homogenates. Research Report BIO-█████-087. [試験期間：19██年██月～1995年6月]
	5.3.2.2-2	Allergan, Inc. ██████████ ほか In vitro metabolism of AGN 191045, AGN 192151 and AGN 192024 in human liver slices using high pressure liquid chromatography and mass spectrometry. Research Report PK-█████-013. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	5.3.2.2-3	Allergan, Inc. ██████████ ほか In vitro metabolism of 3H-AGN 192024 in rat, monkey and human liver slices. Research Report PK-█████-004. [試験期間：19██年██月～19██年██月]
	5.3.2.2-4	Allergan, Inc. ██████████ ほか Metabolite profiles in blood, urine and feces of rat, monkey and human following a single intravenous administration of <sup>3</sup> H-AGN 192024. Research Report PK-█████-113. [試験期間：19██年██月～19██年██月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書	5.3.2.2-5	Allergan, Inc. [REDACTED] ほか Identification of human hepatic cytochromes P-450 involved in the metabolism of AGN 192024. Research Report PK-[REDACTED]-037. [試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月]
	5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書	
	5.3.2.3-1	Allergan, Inc. [REDACTED] ほか In vitro permeability coefficients of a series of PGF2a analogues using human corneal and scleral tissue. Research Report PK-19[REDACTED]-078. [試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月]
	5.3.2.3-2	Allergan, Inc. [REDACTED] ほか Stability of AGN 192024 in rat, dog, monkey and human blood and plasma up to 24 hours at various temperature. Research Report PK-[REDACTED]-005. [試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月]
	5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	
	5.3.3.1-1	アラガン株式会社. AGN 192024 臨床薬理試験 － 第 I 相単回点眼試験 － 治験実施計画書番号：192024-901 [治験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月]
	5.3.3.1-2	アラガン株式会社. AGN 192024 臨床薬理試験 II － 第 I 相 14 日間点眼試験 － 治験実施計画書番号：192024-902 [治験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月]
	5.3.3.1-3	Allergan, Inc. A single center, open-label study of the pharmacokinetics mass balance and safety of <sup>3</sup> H-AGN192024 following a single intravenous administration in normal, healthy, male subjects. Research Report 192024-005-00. [治験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月( [REDACTED] 日)～19[REDACTED]年[REDACTED]月( [REDACTED] 日) ]
	5.3.3.1-4	<参考資料> Allergan, Inc. A single center, open-label, pharmacokinetics and safety study of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution administered twice-a-day for seven days in normal, healthy, elderly and young subjects. Clinical Study Report 192024-012. [治験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書	5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
	5.3.5.1-1	アラガン株式会社。 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした AGN192024 の 安全性及び用量反応性の検討 治験実施計画書番号：192024-903 [治験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月]
	5.3.5.1-2	アラガン株式会社。 AGN192024 のマレイン酸チモロールを対照とした二重盲験 群間比較による優越性の検証試験 治験実施計画書番号：192024-904 [治験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月]
	5.3.5.1-3	千寿製薬株式会社。 AGN192024 の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とする ラタノプロストとの無作為化単盲験群間比較試験。 治験実施計画書番号：192024/3-03 [治験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月]
	5.3.5.1-4	<参考資料> Allergan, Inc. A one month, investigator-masked, parallel, randomized, safety and efficacy study of AGN 192024 0.003%, 0.01% and 0.03% ophthalmic solutions compared to its vehicle and timolol 0.5%, in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clinical Study Report 192024-002. [治験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月]
	5.3.5.1-5	<参考資料> Allergan, Inc. A multicenter, double-masked, randomized, parallel, vehicle -controlled, two-week study of the safety and efficacy of once -daily bimatoprost 0.01% and 0.03% ophthalmic solutions compared with once-daily bimatoprost vehicle ophthalmic solution in ethnically patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clinical Study Report 192024-024. [治験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月]

モジュール No.	CTD No.	表題
<p>第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書</p>	5.3.5.1-6	<p>&lt;参考資料&gt; Allergan, Inc. A multicenter, double-masked, unevenly randomized, parallel, active-controlled three month study (with treatment extended to one year) of the safety and efficacy of once-daily or twice-daily administered AGN 192024 0.03% ophthalmic solution compared with twice-daily administered timolol 0.5% ophthalmic solution in subjects with glaucoma or ocular hypertension. Clinical Study Report 192024-008. [治験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月]</p>
	5.3.5.1-7	<p>&lt;参考資料&gt; Allergan, Inc. A multicenter, double-masked, unevenly randomized, parallel, active-controlled three month study (with treatment extended to one year) of the safety and efficacy of once-daily or twice-daily administered AGN 192024 0.03% ophthalmic solution compared with twice-daily administered timolol 0.5% ophthalmic solution in subjects with glaucoma or ocular hypertension. Clinical Study Report 192024-009. [治験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月]</p>
	5.3.5.1-8	<p>&lt;参考資料&gt; Allergan, Inc. A multicenter, Double-Masked, Randomized, Parallel, Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bimatoprost 0.03% Ophthalmic Solution, Compared with Timolol 0.5% Ophthalmic Solution, in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension. Month 24 report. Clinical Study Report 192024-014. [治験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月]</p>
	5.3.5.1-9	<p>&lt;参考資料&gt; Allergan, Inc. A multicenter, Double-Masked, Randomized, Parallel, Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bimatoprost 0.03% Ophthalmic Solution, Compared with Timolol 0.5% Ophthalmic Solution, in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension. Month 36 report. Clinical Study Report 192024-014. [治験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月]</p>

モジュール No.	CTD No.	表題
第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書	5.3.5.1-10	<参考資料> Allergan, Inc. A multi-center, investigator-masked, randomized, parallel study of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution compared with latanoprost 0.005% ophthalmic solution administered once-daily in subjects with glaucoma or ocular hypertension. Clinical Study Report 192024-010. [治験実施期間：19■■年■月～20■■年■月]
	5.3.5.1-11	<参考資料> Allergan, Inc. A multi-center, investigator-masked, randomized, parallel study of the safety and efficacy of AGN 192024 ophthalmic solution QD compared with ■■■■■ ophthalmic solution BID in subjects with glaucoma or ocular hypertension who are uncontrolled on beta-blocker therapy alone. Clinical Study Report 192024-013-00. [治験実施期間：19■■年■月～20■■年■月]
	5.3.5.1-12	<参考資料> Allergan, Inc. A multi-center, open-label study of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% QD monotherapy as an alternative to adjunctive therapy with ■■■■■ 0.5% and ■■■■■ 0.005% QD, in patients with ocular hypertension or glaucoma. Clinical Study Report 192024-015. [治験実施期間：20■■年■月～20■■年■月]
	5.3.5.1-13	<参考資料> Allergan, Inc. A multi-center, investigator-masked, randomized, parallel- group study of the safety and twenty-four hour diurnal efficacy of AGN 192024 0.03%, ■■■■■ 0.5%, and ■■■■■ 0.005% ophthalmic solutions administered QD to glaucoma or ocular hypertension patients. Clinical Study Report 192024-016. [治験実施期間：20■■年■月～20■■年■月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書	5.3.5.1-14	<参考資料> Allergan, Inc. A multicenter, investigator-masked, randomized, parallel 3-months study of the efficacy and safety of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution (QD) compared with latanoprost 0.005% ophthalmic solution (QD) in patients with glaucoma or ocular hypertension for 3 months of treatment (with treatment extended to month 6). Clinical Study Report 192024-019. [治験実施期間：20■■年■月～20■■年■月]
	5.3.5.1-15	<参考資料> Allergan, Inc. A twelve-week, multi-center, investigator-masked, randomized, parallel comparison of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution administered once-daily or twice-daily with latanoprost 0.005% ophthalmic solution, adjunctively with topical beta-blockers, in subjects with glaucoma or ocular hypertension. Clinical Study Report 192024-501. [治験実施期間：19■■年■月～20■■年■月]
	5.3.5.1-16	<参考資料> Allergan, Inc. A twelve-week, multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel study of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution administered once-daily or twice-daily, adjunctively with topical beta-blockers, in subjects with glaucoma or ocular hypertension (with a nine-month active double masked extension). Clinical Study Report 192024-502. [治験実施期間：19■■年■月～20■■年■月]
	5.3.5.2	非対照試験報告書
	5.3.5.2-1	千寿製薬株式会社。 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした AGN192024 の長期投与試験。 治験実施計画書番号：192024/3-01 [治験実施期間：20■■年■月～20■■年■月]
	5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録
5.3.7-1	AGN 192024 臨床薬理試験Ⅰ－第Ⅰ相単回点眼試験－(901 試験) 症例一覧表	
5.3.7-2	AGN 192024 臨床薬理試験Ⅱ－第Ⅰ相14日間点眼試験－(902 症例) 症例一覧表	

モジュール No.	CTD No.	表題
第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書	5.3.7-3	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした AGN192024 の安全及び用量反応性の検討 (903 試験) 症例一覧表
	5.3.7-4	AGN192024 のマレイン酸チモロールを対照とした二重盲験群間比較による優越性の検証試験 (904 試験) 症例一覧表
	5.3.7-5	AGN192024 の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とするラタノプロストとの無作為化単盲験群間比較試験 (3-03 試験) 症例一覧表
	5.3.7-6	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした AGN192024 の長期投与試験 (3-01 試験) 症例一覧表
	5.4	参考文献
	5.4-1	医薬品機構相談記録 (■■■■相談：平成■■年■■月■■日 医機治発第■■号) [相談日：平成■■年■■月■■日]
	5.4-2	医薬品機構相談記録 (■■■■相談：平成■■年■■月■■日 医機治発第■■号) [相談日：平成■■年■■月■■日]
	5.4-3	医薬品機構相談記録 (■■■■相談： 平成■■年■■月■■日 医機治発第■■号) [相談日：平成■■年■■月■■日]
	5.4-4	医薬品医療機器総合機構相談記録■■■■相談 (申請前相談：平成■■年■■月■■日 薬機審長発第■■■■号) [相談日：平成■■年■■月■■日]

## 提出すべき資料がない項目リスト

### 第3部 品質に関する文書

- 3.2 データ又は報告書
  - 3.2.S 原薬（マスターファイル利用のため）
  - 3.2.A その他
  - 3.2.R 各極の要求資料
- 3.3 参考文献

### 第4部 非臨床試験報告書

- 4.2 試験報告書
  - 4.2.1 薬理試験
    - 4.2.1.4 薬力学的薬物相互試験
  - 4.2.2 薬物動態試験
    - 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
    - 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
  - 4.2.3 毒性試験
    - 4.2.3.4 がん原性試験
      - 4.2.3.4.2 短期または中期がん原性試験
      - 4.2.3.4.3 その他の試験
    - 4.2.3.5 生殖発生毒性試験
      - 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
    - 4.2.3.6 局所刺激性試験
    - 4.2.3.7 その他の毒性試験
      - 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
      - 4.2.3.7.4 依存性試験
      - 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
      - 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

### 第5部 臨床試験報告書

- 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
- 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
  - 5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

1.12

添付資料一覧

- 5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書
- 5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書
- 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書
- 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
  - 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
  - 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書