

グラッシュビスタ外用液剤 0.03%3mL

グラッシュビスタ外用液剤 0.03%5mL

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の責任は、アラガン・ジャパン株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

アラガン・ジャパン株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
目 次.....	1
略号一覧.....	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2 開発の経緯.....	3
1.5.2.1 睫毛貧毛症とは.....	3
1.5.2.2 睫毛貧毛症の治療の現状と問題点.....	4
1.5.2.3 品質に関する試験の経緯.....	5
1.5.2.4 非臨床試験の経緯.....	6
1.5.2.5 臨床試験の経緯.....	9
1.5.2.6 承認申請に用いる臨床データパッケージ.....	15
1.5.3 有用性及び特徴.....	16
1.5.4 他に開発中の製剤について.....	17
1.5.5 参考文献.....	18

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion	吸収、分布、代謝、排泄
BID	Twice daily	1 日 2 回
EP	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
ESQ-9	9-item Eyelash Satisfaction Questionnaire	9 項目の睫毛満足度質問票
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GEA	Global Eyelash Assessment	(画像数値化ガイド付き) 総合的睫毛評価
GEA-J	Global Eyelash Assessment scale with photonumeric guide for Japan	日本で実施した臨床試験に用いた日本人被験者の睫毛の写真を含む(画像数値化ガイド付き) 総合的睫毛評価 [日本人用の総合的睫毛評価]
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準に関する省令
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JP	Japanese Pharmacopoeia	日本薬局方
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
QD	Once daily	1 日 1 回
QOL	Quality of Life	生活の質
S7A	Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals	安全性薬理試験ガイドライン
USP	United States Pharmacopoeia	米国薬局方

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ビマトプロストは、眼圧下降作用を有するプロスタグランジンの合成誘導体であり、内因性の生理活性物質であるプロスタミドと類似した構造を有する。ビマトプロスト外用剤 0.03%（以下、本剤）は、開放隅角緑内障及び高眼圧症の治療薬であるビマトプロスト点眼剤 0.03%（以下、「LUMIGAN[®]」）と活性成分であるビマトプロストの含有量が同じ製剤であり、LUMIGAN[®] は眼表面に直接投与する点眼剤であるのに対し、本剤は付属の滅菌済み使い捨てアプリケーションタを用いて上眼瞼辺縁部へ塗布する外用剤として、睫毛の貧毛を治療する為に開発された製剤である。

LUMIGAN[®] は、2001 年に米国、2002 年に欧州にて開放隅角緑内障及び高眼圧症の治療薬として承認され（海外での販売名はいずれも「LUMIGAN[®]」）、日本では 2009 年に承認され（日本での販売名は「ルミガン[®]点眼液 0.03%」）、2013 年 10 月現在、世界 80 カ国以上で承認されている。

ビマトプロストが睫毛の成長を促進することは、緑内障及び高眼圧治療薬としての臨床開発中に明らかとなった。睫毛の成長は、米国及び日本での臨床試験でビマトプロストの有害事象として報告され、両国の製品情報に記載された。なお、ビマトプロスト 0.03% 製剤の安全性は、1999 年に開始した緑内障及び高眼圧治療を目的とした臨床試験及びその市販後使用成績において十分に確立されている。なお、緑内障及び高眼圧治療薬である LUMIGAN[®] の用法・用量は「1 回 1 滴、1 日 1 回点眼」であるのに対し、睫毛貧毛症の治療薬としての用法・用量は「片眼ごとに滅菌済みアプリケーションタのブラシ部分に 1 滴滴下し、上眼瞼辺縁部の睫毛基部に 1 日 1 回夜に塗布する。」であることから、全身及び眼球への曝露量は直接点眼時に比べ極めて少量と推察される。これら LUMIGAN[®] の安全性データの背景をもとに、アラガン社は睫毛貧毛症の治療を目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照のビボタル第 3 相試験（192024-032 試験）を実施し、睫毛の成長（睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さを含む睫毛の「際立ち度」）を促進し、睫毛の貧毛を治療する効能・効果で、米国食品医薬品局（FDA）により 2008 年 12 月に承認された（米国での販売名「LATISSE[®]0.03%」）。本剤は、2013 年 10 月現在、米国、カナダ及びその他数カ国で承認されている。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 睫毛貧毛症とは

睫毛貧毛症は、「睫毛が不十分である又は物足りない」ことを特徴とする疾患で、その原因としては、特発性（加齢などが原因）、皮膚や全身性の基礎疾患／病態（円形脱毛症又は紅斑性狼瘡などが原因）及び薬物誘発性の脱毛症（がん化学療法などが原因）が挙げられる。

健康成人では、睫毛貧毛症の多くは特発性であり、年齢に関係している可能性がある。年齢と睫毛の長さには反比例の関係があり、年齢の低い集団では睫毛がより長く、年齢の高い集団では睫毛がより短くなる傾向がある（Pucci, 2005）。このため、多くの健康成人では、老化の自然な結果として睫毛貧毛症を経験する。

皮膚あるいは全身性の基礎疾患や病態としての睫毛貧毛症は、毛包の細胞への侵襲が壊滅的でない場合、その基礎疾患に対する有効な治療により回復する。睫毛貧毛症の原因である疾患の中には、直接眼瞼に影響するもの（原発性皮膚障害）や、全身性疾患（例、紅斑性狼瘡や甲状腺機能低下症）が脱毛症の原因となることもあり、その場合は体毛の脱毛に伴い、睫毛の脱毛も発現する（Grandhe and Kanwar, 2004, Selva et al., 2003）。

がん化学療法により誘発された、いわゆる、薬物誘発性の脱毛症では、毛包が活発に分裂している細胞への直接的な毒性障害により生じることが知られている (Trüeb, 2009)。化学療法に使用される医薬品の中には毛包上皮内でアポトーシス(プログラム細胞死)を誘発し、毛周期を成長期から退行期 (catagen 期) に早期に移行させるものがある。この過程は休止期脱毛 (telogen effluvium) として知られている (Ulrich et al., 2008)。こうした過程の結果、化学療法の開始後 1~3 週間以内に毛が抜け落ち始め、1~2 ヶ月以内に脱毛が終結に至る。脱毛は化学療法を受けている成人患者の 65%に発現すると推定されている (Trüeb, 2009)。睫毛の脱毛も化学療法による脱毛のひとつであると考えられるが (Trüeb, 2009)、化学療法による睫毛の脱毛の有病率について信頼できるデータから具体的に示した文献は公表されていない。しかし、頭髮、体毛、眉毛及び睫毛などが成長期にあるとき、化学療法は上記作用機序を介して毛包活性に影響を及ぼしやすくと予想される。睫毛は本来、異物から眼を守る機能的役割を果たしているのみならず、美容的観点からも長く、豊かで、色の濃い睫毛は心理的に良い印象を与え、望ましい身体的特徴であるとも考えられている (Shaikh and Bodla, 2006)。特に化学療法による脱毛は、最も患者の心理状態を不安定にさせる副作用の一つであることが知られており (Botchkarev, 2003, Lemieux et al., 2008)、感情のコントロールを損失したり、自身の感情が不安定になったり、社会的機能を減弱させたりといった症状がみられている (Beisecker et al., 1997, Cowley et al., 2000, Freedman, 1994, Luoma and Hakamies-Blomqvist, 2004, Richer and Ezer, 2002, Williams et al., 1999)。これらのことから、外見上容姿を整え、精神的負担を軽減することは、患者自身の生活の質 (QOL) の向上につながると考えている。

1.5.2.2 睫毛貧毛症の治療の現状と問題点

現在、本邦では睫毛貧毛症を適応症とした医薬品は市販されていない。

しかしながら、睫毛の成長促進を目的として「ルミガン®点眼液 0.03%」が眼科以外の診療科 (例えば、美容外科や皮膚科等) で適応外使用されている可能性があり、加えて、同様の睫毛の成長促進を目的でインターネットや個人輸入により、海外で販売されている「LUMIGAN®」を購入している可能性もある。さらに、プロスタグランジン系化合物を含有しているものを含め、睫毛の成長効果がある処方せんを必要としない医薬品等の入手が可能である。これらの医薬品等には偽造品、不正商標表示品又は粗悪品とみなされているものも含まれており、その多くは医療用医薬品の基準では製造されていない為に、患者にとって安全上のリスクを有している可能性がある。この状況は日本における製品の安全性と品質及び適正使用を確保するという観点から、望ましくないと考える。

このような現状から、本邦における睫毛の成長促進を目的とした医薬品としてのニーズは明らかであり、品質と有効性、安全性が検証された医薬品が望まれる。

アラガン社は、睫毛の「際立ち度」を改善する医薬品として、ビマトプロスト外用剤 0.03% の承認を取得するために、2014年に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談を行い、健康成人及び化学療法により睫毛が脱毛したがん患者を含む日本人を対象に、本剤の安全性及び有効性を確認することを目的とした国内臨床試験を開始した。

1.5.2.3 品質に関する試験の経緯

ビマトプロスト 0.03%製剤の製剤設計は、アラガン社によって行われた。実際の生産設備を用いた製造方法の検討は20 年 月より実施した。ビマトプロスト点眼液の規格及び試験方法の検討は、アラガン社のバリデーション試験データに基づいて、20 年 月より開始した。

ビマトプロスト 0.03%製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）、薬審第 425 号（平成 9 年 5 月 28 日付）及び薬審第 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）を実施している。

長期保存試験の中間結果及び加速試験結果に基づき、3 mL/5 mL 製剤及び 5 mL/5 mL 製剤共に、室温で 24 ヶ月の有効期間を設定した。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

1.5.2.3.1 相談（20 年 月 日）

相談において、1) 、2) 、3) 、4) について相談した。

その結果、 との助言を得た。

との助言を得た。

との助言を得た。

との助言を得た。

との助言を得た。との助言を得た。
また、との助言を得た。
との助言を得た。
その他の機構の意見として
との助言を得た。

1.5.2.4 非臨床試験の経緯

非臨床試験に関しては、ビマトプロスト 0.03%製剤の緑内障及び高眼圧治療薬としての開発段階において広範囲に検討されている。本剤を上眼瞼辺縁部に塗布する量は LUMIGAN® の点眼量のごく一部であることから、皮膚に塗布した後のビマトプロストの局所及び全身曝露量は、眼局所投与後の局所及び全身曝露量を上回らないと考えた。これにより、平成 年 月 日に実施された 相談において
との助言を得た。なお、毒性試験は試験実施時に有効であった米国食品医薬品局 (FDA)、経済協力開発機構 (OECD) 及び厚生労働省の「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP)」を遵守して実施している。試験実施当時 ICH S7A が施行下になかった安全性薬理試験は GLP の規制要件には該当していない。

1.5.2.4.1 薬理試験

ビマトプロストは、眼圧下降作用を有するプロスタグランジンの合成誘導体であり、内因性の生理活性物質であるプロスタミドと類似した構造を有する。ビマトプロストは高眼圧に有効な治療薬である (Woodward et al., 2001)。睫毛の成長促進作用は緑内障治療用の眼圧下降薬であるビマトプロスト点眼剤 0.03% (LUMIGAN®) の臨床評価中に明らかとなった。

安全性薬理試験を含む一連の薬理試験は、19 年 月からビマトプロストの緑内障治療薬の開発として実施された。睫毛の成長促進に関する試験として、マウスの眼部に LUMIGAN® を 1 日 1 回、14 日間投与することで、マウスの睫毛の長さ及び太さを測定する形態学的試験 (4.2.1.1 BIO-07-630) を実施した。その結果、2 本の睫毛を含む毛包の発生率増加による睫毛の本数増加が統計学的に有意に認められた。また、長さ及び太さにおいても増大が認められた。

安全性薬理試験では、ビマトプロストをラットに 0.01、0.1 及び 1 mg/kg を腹腔内又は静脈内投与しても、自発運動量及び一般的活動性又は行動に影響は認められなかった (4.2.1.3 BIO-00-355)。

1.5.2.4.2 薬物動態試験

ビマトプロストの吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME) に関しては、19[]年[]月から緑内障及び高眼圧治療用の眼圧下降薬である LUMIGAN[®] の開発段階において、ビマトプロストの臨床的安全性を裏付けるため、多くの薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験で検討された。薬物動態試験ではマウス、ラット、ウサギ及びサルでの *in vivo* 試験並びに動物及びヒト組織を用いた *in vitro* 試験が実施された。LUMIGAN[®] の開発段階で得られた ADME の特性は動物試験で広範囲に評価されており、ビマトプロストの眼内及び全身の安全性プロファイルも確立されていることから、これら全てのデータを睫毛貧毛症患者に対する本剤の開発における裏付けデータとし、適切なアプリケーションを使用して上眼瞼にビマトプロストを局所 (皮膚) 塗布した ADME 試験は実施していない。

追加試験として、プロトタイプ of ビマトプロストゲル 0.01%、0.03%、0.06% 製剤をマウスの皮膚に塗布し、皮膚中並びに全身循環血液中の曝露量について検討した。ビマトプロストゲル製剤を 1 日目及び 21 日目の塗布後 24 時間の皮膚中濃度は濃度依存的に増加した。この皮膚中濃度の比較から反復連日経皮投与後の皮膚にはビマトプロストが蓄積していると思われるが、投与 1 週間未満で定常状態に達すると考えられた (4.2.2.2 PK-08-038)。血中ビマトプロスト濃度も濃度依存的に増加し、皮膚内濃度の約 0.1% であった。21 日目の投与後 24 時間の血中ビマトプロスト濃度を単回投与後 24 時間の濃度と比較したところ、3 投与群のいずれにおいても、循環血液中にはビマトプロストの蓄積を示唆する証拠は認められなかった (4.2.2.2 PK-04-157)。

睫毛貧毛症の治療を適応とするビマトプロストの塗布量は LUMIGAN[®] よりも少なく、本剤は LUMIGAN[®] と同じ製剤組成であるため、LUMIGAN[®] の薬物動態試験データは、ビマトプロストをヒトの睫毛貧毛症治療へ適応にするにあたり、十分に利用できると考える。

1.5.2.4.3 毒性試験

毒性試験は []年[]月から []年[]月にかけて実施され、マウス、ラット、ウサギ、サル及びイヌを用いた単回投与毒性試験並びに反復投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験と生殖発生毒性試験、モルモット、マウス、ラットを用いた抗原性試験を実施した。

ニュージーランド白色 (NZW) ウサギ (4.2.3.2 1012C-2968-58) 及びビーグルイヌ (4.2.3.2 1012C-3137-5) での眼毒性試験において、基剤又は最大 0.1% のビマトプロストを 1 日最大 4 回点眼後、基剤投与群を含む全ての群に、眼部への影響として一過性の軽度の眼部不快感又は結膜充血が認められた。最大 0.1% のビマトプロストを Dutch Belted (DB) ウサギに 1 日 2 回最大 6 ヶ月間投与した試験では、本薬投与に関連した影響は認められなかった (4.2.3.2 TX98004、TX97032)。ビマトプロスト 0.03% 製剤を 1 日 1 回もしくは 1 日 2 回、又はビマトプロスト 0.1% 製剤を 1 日 2 回、52 週間反復点眼投与したサルの眼毒性試験 (4.2.3.2 6177-110) では、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、全ての濃度で認められた。この虹彩色素沈着の亢進は試験期間中継続して観察され、投与中止後も回復は認められなかった。この所見はサルに 1 日 0.01 mg/kg を 17 週間静脈内投与した試験でも認められた (4.2.3.2 6177-113)。ビマトプロストの点眼投与及び静脈内投与の両方で眼周囲の変化が認められたことから、サルにおいては眼周囲への影響の根底に局所的な受容体特異的作用があることが示唆された。

ビマトプロストをラットに 1 年間反復経口投与した試験では重大な全身性の毒性的影響は認められなかった (4.2.3.2 ALG056-992437)。

サルにおける 0.1% ³H-ビマトプロスト液 35 µL の反復点眼投与試験では、眼球の表面組織、特に眼瞼に高い濃度で認められた (4.2.2.2 PK-97-032)。用量及び用法を検討した分布試験では、サルに 52 週間、ビマトプロストを最大で 0.1% を 1 日 2 回投与した結果、顕微

鏡検査により眼又はその眼組織内には薬剤投与に関連した変化は認められなかった(4.2.3.2 6177-110)。

ビマトプロストの生殖発生毒性試験では、ラットの生殖及び早期胚発生試験(4.2.3.5.1 1801-013)、マウス(4.2.3.5.2 TX99038)、ラット(4.2.3.5.2 1801-018)、及びラットの出産前及び出生後の試験(4.2.3.5.3 TX99057)を実施した。これらの試験で認められた所見はいずれも、卵巣機能又は子宮収縮に対するビマトプロスト及びその代謝物の薬理活性に関連していた可能性があり、ビマトプロストの曝露マージンが大きいこと及び種特異的代謝が異なることから、ヒトで発現する可能性は低いと考えられた。

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験及びマウス小核試験において、遺伝毒性はいずれも陰性と判断された(4.2.3.3.1 G95BN52.503003、G95BN52.702005、4.2.3.3.2 19471-0-455 OECD)。

マウス及びラットに104週間反復経口投与したがん原性試験においても、病理組織学的検査でがん原性を示唆する変化は認められなかった(4.2.3.4 ALG/053、ALG/058)。

モルモット、マウス及びラットにおける抗原性試験でも陽性反応は認められず、抗原性を示す変化は認められなかった(4.2.3.7.1 TX99053、TX99054)。

モルモットにおける皮膚過敏性試験においても、特段の所見は認められなかった(4.2.3.7.2 TX99052)。

これら単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、及び抗原性試験の結果は、睫毛貧毛症を適応とする本剤の申請データとして受け入れ可能な毒性プロファイルを示していると考ええる。

1.5.2.5 臨床試験の経緯

1.5.2.5.1 海外における開発の経緯

睫毛貧毛症の成長促進の適応症に関する海外における臨床試験は、これまでに数多くの試験が実施されている。以下に、ビマトプロスト点眼剤 0.03% (LUMIGAN®) の試験成績も含めた本剤の海外臨床試験成績の概略を、参考資料として記載する。

1.5.2.5.1.1 海外第 2 相臨床試験

20██年██月より、アラガン社が海外において、特発性睫毛貧毛症を有する成人白人女性被験者を対象に、多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験を実施した (5.3.5.1 192024-051 試験)。ビマトプロスト外用剤 0.03% (LATISSE® 0.03%) 及び、これより低用量のビマトプロスト 0.005%並びに 0.015%製剤を 3 ヶ月間、1 日 1 回 (夜) に 1 滴、滅菌済みアプリケーションを用いて上眼瞼辺縁に塗布し、その反復投与時における睫毛の成長 (睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さを含む睫毛の「際立ち度」の促進) についてデジタル画像解析及び画像数値化ガイド付き総合的睫毛評価 (GEA) スケール (1 段階以上の改善が認められた場合を有効とする) を用いた評価を実施し、用量反応性並びに安全性 (忍容性) の検討を行った。その結果、睫毛の長さにおいてはビマトプロスト 0.005%製剤投与群で 14%、0.015%製剤投与群で 16%、そして LATISSE® 0.03%投与群で 24%の促進、豊かさにおいては 59%、62%、88%の促進、色の濃さにおいては 11%、17%、18%の促進が認められ、GEA スコアでは 53%、80%、85%が有効であった。すなわち、低い用量のビマトプロスト 2 製剤より LATISSE® 0.03% 投与群において、睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さのいずれの点においても改善が認められた。試験期間中いくつかの有害事象が報告され、その報告された有害事象は統計的に有意ではないものの 0.005%投与群並びに LATISSE® 0.03%投与群に比較して 0.015%投与群において多くの被験者に発現した。有害事象の多くは薬剤を塗布した局所の刺激に関連するものであったが、いずれも薬剤使用の継続性に影響を与えない一過性かつ軽度なものであり、これまで集積された安全性プロファイルを支持する結果であった。

1.5.2.5.1.2 海外第 3 相臨床試験

██年██月より、アラガン社がビマトプロスト点眼剤 0.03% (LUMIGAN®) とチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼剤を緑内障又は高眼圧症を有する成人被験者を対象に投与した、多施設共同二重盲検無作為化並行群間実薬対照試験 (12 ヶ月間のピボタル試験: 5.3.5.4 192024-008 試験及び 5.3.5.4 192024-009 試験、ピボタル試験からの 3 年間の継続試験: 5.3.5.4 192024-014 試験)、並びに██年██月より、アラガン社が特発性又はがん化学療法による睫毛貧毛症の治療を目的とした多施設二重盲検無作為化並行群間比較試験 (5.3.5.1 192024-032 試験、5.3.5.1 192024-038 試験) を実施した。

1.5.2.5.1.2.1 192024-008 試験、192024-009 試験、192024-014 試験

██年██月より、ビマトプロスト点眼剤 0.03% (LUMIGAN®) とチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼剤 (以下、チモロール点眼剤) を緑内障又は高眼圧症を有する成人被験者を対象に投与した、多施設共同二重盲検無作為化並行群間実薬対照試験 (5.3.5.4 192024-008 試験及び 5.3.5.4 192024-009 試験) を実施し、3 ヶ月間 (1 年までの治療延長を含む) ビマトプロスト点眼剤 1 日 1 回 (QD) 又は 1 日 2 回 (BID) 投与時の安全性と有効性について、チモロール点眼剤 BID 投与時と比較検討した。その結果、いずれの試験においてもビマトプロスト点眼剤 0.03%は QD 投与でチモロール点眼剤投与に比べ、緑内障又は高眼圧症の被験者で 1 年間の全期間にわたって高い眼圧を下降させるのに優れていた。ビマトプロスト点眼剤 0.03%BID 投与後も眼圧下降には有効であった。ビマトプロスト点眼剤 0.03%は、QD 投

与又は BID 投与のいずれにおいても安全であった。しかし眼関連の有害事象発現頻度についての安全性／忍容性の面では、QD 投与が BID 投与に勝っていた。

192024-008 試験、又は 192024-009 試験の 12 ヶ月間の来院を終了した被験者において、36 ヶ月間の長期安全試験及び有効性を評価する多施設共同二重盲検無作為化並行群間実薬対照試験を実施した (5.3.5.4 192024-014 試験)。その結果、開放隅角緑内障及び高眼圧症の被験者におけるビマトプロスト点眼剤 0.03% の QD 投与は、36 ヶ月間の治療期間を通して有効かつ忍容性が良好であり、ビマトプロスト QD 投与は、ビマトプロスト BID 投与及びチモロール点眼剤に対して優れた有効性を示し、また安全性かつ忍容性は良好であった。

1.5.2.5.1.2.2 192024-032 試験

20 年 月より、特発性睫毛貧毛症を有する成人被験者を対象にした、ビマトプロスト外用剤 0.03% とプラセボ対照薬との、多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験を実施した (5.3.5.1 192024-032 試験)。ビマトプロスト外用剤 0.03% を上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回、滅菌済みアプリケーションタを用いて塗布した時の睫毛の成長促進を目的とし、安全性と投与開始から 4 ヶ月後における睫毛の全体的な「際立ち度」の促進についての有効性をプラセボ投与群と比較し、GEA スケールを用いて評価した。その結果、ビマトプロスト投与群ではプラセボ投与群と比較して GEA スコアがベースラインから 1 段階並びに 2 段階以上グレードが改善した被験者の割合が統計学的に有意に高かった ($p < 0.0001$)。デジタル画像解析による睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さについても、全ての項目においてプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。安全性については、5 ヶ月間 (投与期間 4 ヶ月、投与後観察期間 1 ヶ月) を通じて報告された有害事象のうち、最も発現頻度の高かったものは、眼そう痒症 (ビマトプロスト投与群 3.6% [5/137 例]、プラセボ投与群 0.7% [1/141 例])、結膜充血 (ビマトプロスト投与群 3.6% [5/137 例]、プラセボ投与群 0.0% [0/141 例]) 等であり、プラセボ投与群と比べてビマトプロスト投与群の発現例数が統計学的に有意に多かった事象は結膜充血のみであった ($p = 0.028$)。報告された有害事象の重症度は大半で軽度あるいは中等度であり、忍容性は良好であった。

1.5.2.5.1.2.3 192024-038 試験

20 年 月より、特発性又はがん化学療法による睫毛貧毛症を有する成人被験者を対象にした、ビマトプロスト外用剤 0.03% とプラセボ対照薬との、多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験 (5.3.5.1 192024-038 試験) を実施し、ビマトプロスト外用剤 0.03% を上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回夕方、滅菌済みアプリケーションタを用いて塗布した時の長期投与を実施した。本試験は、6 ヶ月間の 2 投与期間 (投与期間 1: スクリーニングから 6 ヶ月後の来院までの前半の 6 ヶ月間、投与期間 2: 6 ヶ月後の来院から 12 ヶ月後の来院までの後半の 6 ヶ月間) からなる 12 ヶ月間の試験である。投与開始から 4 ヶ月後を含めた 6 ヶ月後における睫毛の全体的な「際立ち度」の促進についての有効性をプラセボ投与群と比較し、評価した。なお、がん化学療法による睫毛貧毛症の被験者の選択基準では、乳がん、大腸がん、びまん性大細胞型リンパ腫及びホジキンリンパ腫の 4 種のがんを対象としているが、先行する化学療法を受けていた被験者の 90% 以上は乳がん患者であった。その結果、ビマトプロスト投与群ではプラセボ投与群と比較して GEA スコアがベースラインから 1 段階、2 段階以上グレードが改善した被験者の割合は全てのグレードで高かった。睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さについてもデジタル画像解析を用いて、全ての項目においてプラセボ投与群と比較して高い改善率が認められた。安全性に関しては、本試験全体で投与期間中に報告された有害事象のうち、最も発現頻度の高かったものは、結膜充血 (9.2% [33/358 例])、次いで、眼瞼紅斑 (5.0% [18/358 例]) であったが、いずれも軽度で薬剤使用の継続性に影響が及ぶ重篤な有害事象は認められなかった。

1.5.2.5.1.3 海外第 4 相臨床試験

20 年 月より、アラガン社が米国において、特発性睫毛貧毛症を有する黒人（アフリカ系アメリカ人）被験者を対象に、ビマトプロスト外用剤 0.03%（LATISSE®0.03%）を両側上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回投与した時の長期安全性（投与期間 4 ヶ月間、投与後観察期間 1 ヶ月間）及び睫毛の全般的な「際立ち度」の促進に対する有効性をプラセボ（基剤）と比較評価する、多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験を実施した（5.3.5.1 192024-039 試験）。有効性については、治療 4 ヶ月目における睫毛の全体的な「際立ち度」について GEA スケールで評価した結果、ビマトプロスト投与群において 69.6%、プラセボ投与群において 48.8%で有効性が認められ（ $p = 0.046$ ）、更に投与後観察期間終了時にはビマトプロスト投与群において 68.3%、プラセボ投与群 48.6%に効果が認められた（ $p = 0.078$ ）。安全性に関しては、報告された有害事象の大半は軽度であった。治療に関連する有害事象は、そのほとんどが薬剤を塗布した局所の刺激に関連するものであり、統計学的に有意ではないもののプラセボ投与群に比較し、ビマトプロスト投与群で有害事象の発現が多く認められた。皮膚の色素沈着については、ビマトプロスト投与群において有意に高い割合（23.9% [11/46 例]）で発生し、プラセボ投与群は 2.3%（1/43 例）であった（ $p = 0.004$ ）。

1.5.2.5.2 国内における開発の経緯

1.5.2.5.2.1 臨床開発の経緯

ビマトプロスト点眼剤 0.03%（ルミガン®点眼液 0.03%）の国内の臨床試験成績の概略を安全性評価の参考資料として以下に記載する。

次いで、本剤の国内臨床開発前に行った機構への相談記録、並びに海外における臨床試験結果に基づいて 20 年に国内臨床開発を開始した本剤の臨床試験成績の概略を、評価資料として記載する。

1.5.2.5.2.2 ルミガン®点眼液 0.03%の国内第 3 相臨床試験

20 年より国内において、ビマトプロスト点液剤 0.03%（ルミガン®点眼液 0.03%）を原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を有する成人被験者を対象に投与した、第 3 相臨床試験（12 週間の実薬対照並行群間比較試験：5.3.5.4 192024-904 試験及び 5.3.5.4 192024-303 試験、52 週間の長期投与試験：5.3.5.4 192024-301 試験）を実施した。

1.5.2.5.2.2.1 192024-904 試験

20 年 月より、ビマトプロスト点眼剤 0.03%（ルミガン®点眼液 0.03%）1 日 1 回及びチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼剤を 1 日 2 回、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を有する成人被験者を対象に 12 週間投与し、二重盲検並行群間比較による優越性の検証試験を実施した。179 例の被験者が登録され、そのうち、177 例（ビマトプロスト投与群 90 例、チモロール投与群が 87 例）を安全性解析に含めた。比較的多く報告された有害事象は、結膜充血（ビマトプロスト投与群：50.0%、チモロール投与群：8.0%）と睫毛の成長（ビマトプロスト投与群：34.4%、チモロール投与群：2.3%）であり、有害事象の大半は軽度であり、重篤な副作用は報告されなかった（5.3.5.4 192024-904 試験）。

1.5.2.5.2.2.2 192024-303 試験

20 年 月より、ビマトプロスト点眼剤 0.03%（ルミガン®点眼液 0.03%）とビマトプロスト点眼剤 0.01%、並びにラタノプラスト 0.005%点眼剤を原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を有する成人被験者を対象に 1 日 1 回 12 週間投与し、無作為化単盲検並行群間比較試験を実施した。登録された 222 例の被験者が無作為に割り付けられ、そのうち、220 例（ビマ

トプロスト 0.03%投与群 77 例、ビマトプロスト 0.01%投与群 70 例、ラタノプラスト投与群が 73 例)を安全性解析に含めた。有害事象はビマトプロスト 0.03%投与群で 75.3% [58/77 例]、ビマトプロスト 0.01%投与群で 74.3% [52/70 例]、ラタノプラスト投与群で 65.8% [48/73 例] にみられ、これらのうち、比較的多く報告された有害事象は、結膜充血 (ビマトプロスト 0.03%投与群 : 41.6%、ビマトプロスト 0.01%投与群 : 42.9%、ラタノプラスト群 : 20.5%) と睫毛の成長 (ビマトプロスト 0.03%投与群 : 31.2%、ビマトプロスト 0.01%投与群 : 27.1%、ラタノプラスト投与群 : 16.4%) であったが、有害事象の大半は軽度であり、重篤な副作用は報告されなかった (5.3.5.4 192024-303 試験)。

1.5.2.5.2.2.3 192024-301 試験

20 年 月より、ビマトプロスト点眼剤 0.03% (ルミガン®点眼剤 0.03%) を原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を有する成人被験者を対象に 1 日 1 回 52 週間投与した長期投与試験を実施した。登録された 136 例を安全性解析に含め、これらのうち比較的多く報告された有害事象は、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%) であったが、有害事象の大半は軽度であり、本剤投与に起因する重篤な副作用は報告されなかった (5.3.5.4 192024-301 試験)。

1.5.2.5.2.3 相談 (20 年 月 日)

相談において、(1) 、(2) 、(3) 、(4) について相談した。

その結果を以下に記す。

(1) との助言を得た。

(2) との見解を得た。

(3) ことを機構から提案された。また、

1)

2) [REDACTED]

3) [REDACTED]

4) [REDACTED]

との助言を得た。

(4) [REDACTED]

との見解を得た。

1.5.2.5.2.4 国内第3相臨床試験

1.5.2.5.2.4.1 192024-059 試験

2020年12月より、特発性睫毛貧毛症を有する成人被験者を対象にした、ビマトプロスト外用剤 0.03%とプラセボ対照薬との、多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験を実施した(5.3.5.1 192024-059 試験)。ビマトプロスト外用剤 0.03%を上眼瞼辺縁部に1日1回夜、滅菌済みアプリータを用いて4ヵ月間塗布した時の睫毛の成長促進を目的とし、安全性と投与開始から4ヵ月後における睫毛の全般的な「際立ち度」の改善についての有効性をプラセボ投与群と比較し、GEA-JによるGEAスケールを用いて評価した。その結果、ビマトプロスト投与群ではプラセボ投与群と比較してGEAスコアでベースラインから1段階以上の改善が認められた割合が、統計学的に有意に高かった($p < 0.001$)。デジタル画像解析を用いた睫毛の成長(睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さ)の促進についても、全ての項目においてプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められた($p < 0.001$)。またESQ-9による満足度調査結果に関しても、全ての点においてプラセボ投与群に比較してビマトプロスト投与群で向上が認められた。安全性については、5ヵ月間(投与期間4ヵ月、投与後観察期間1ヵ月)を通じて報告された有害事象で評価した。その結果、最も発現頻度の高かったものは、鼻咽頭炎(ビマトプロスト投与群 13.8% [12/87 例]、プラセボ投与群 7.1% [6/85 例])、結膜充血(ビマトプロスト投与群 4.6% [4/87 例]、プラセボ投与群 1.2% [1/85 例])、点状角膜炎(ビマトプロスト投与群 3.4% [3/87 例]、プラセボ投与群 1.2% [1/85 例])、眼脂(ビマトプロスト投与群 3.4% [3/87 例]、プラセボ投与群 0.0% [0/85 例])、皮膚色素過剰(ビマトプロスト投与群 3.4% [3/87 例]、プラセボ投与群 0.0% [0/85 例])であったが、これら有害事象の大半で重症度は軽度であった、治験薬投与期間中、ビマトプロスト投与群に腎盂腎炎1例が観察され重篤と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。また治験期間中に報告された殆どの有害事象は後遺症もなく治験終了前に回復した。

1.5.2.5.2.4.2 192024-067 試験

2020年12月より、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する成人被験者を対象にした、ビマトプロスト外用剤 0.03%とプラセボ対照薬との、多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験を実施した(5.3.5.1 192024-067 試験)。ビマトプロスト外用剤 0.03%を上眼瞼辺縁部に1日1回夜、滅菌済みアプリータを用いて4ヵ月間塗布した時の睫毛の成長促進を目的とし、安全性と投与開始から4ヵ月後における睫毛の全般的な「際立ち度」の改善についての有効性をプラセボ投与群と比較し、GEA-JによるGEAスケールを用いて評価した。その結果、ビマトプロスト投与群ではプラセボ投与群と比較してGEAスコアでベースラインから1段階以上の改善が認められた割合が、統計学的に有意に高かった($p < 0.001$)。睫毛の成長(睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さ)の促進についても、全ての項目においてプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められた($p = 0.003$ 、 $p = 0.007$ 、 $p = 0.040$)。またESQ-9による満足度調査結果に関しても、全ての点においてプラセボ投与群に比較してビマトプロスト投与群で向上が認められた。安全性については、5ヵ月間(投与期間4ヵ月、投与後観察期間1ヵ月)を通じて報告された有害事象で評価した。その結果、最も発現頻度の高かったものは放射線皮膚損傷(ビマトプロスト投与群 22.2% [4/18 例]、プラセボ投与群 11.1% [2/18 例])、次いで、鼻咽頭炎(ビマトプロスト投与群 0.0% [0/18 例]、プラセボ投与群 22.2% [4/18 例])であったが、前者は化学療法に関連づけられた事象であり、これら有害事象の大半で重症度は軽度であった。治験薬投与期間中、プラセボ投与群に蜂巣炎1例が観察され重篤と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。また治験期間中に報告された殆どの有害事象は後遺症もなく治験終了前に回復した。

1.5.2.6 承認申請に用いる臨床データパッケージ

本剤の製造販売承認申請に含まれる、有効性評価及び安全性評価に用いた臨床試験一覧を以下の表に示す。

<評価資料（国内臨床試験）>

種類	試験番号	対象患者	投与例数	対照薬	用法及び用量	投与期間
第3相	192024-059	特発性睫毛貧毛症	172例	プラセボ	治験薬1滴を片眼1回使い切りタイプの滅菌済みアプリケーションブラシに滴下し、ブラシで上眼瞼辺縁部に沿って1日1回4ヵ月間塗布する。治験薬の投与（塗布）は夜行う。	4ヵ月間
	192024-067	化学療法による睫毛貧毛症	36例	プラセボ		4ヵ月間

<参考資料>

種類	海外臨床試験	国内臨床試験
第2相	192024-051	—
第3相	192024-032、192024-038、 192024-008、192024-009、 192024-014	192024-066、192024-904 192024-303、192024-301
第4相	192024-039	—

1.5.3 有用性及び特徴

- (1) 本剤は睫毛貧毛症を適応症とした、本邦で初めての医薬品である。

- (2) 睫毛貧毛症の治療の現状と国内におけるニーズ

現在、本邦では睫毛貧毛症を適応症とした医薬品は市販されていない。しかしながら、睫毛の成長促進を目的として「ルミガン[®]点眼液 0.03%」が眼科以外の診療科（例えば、美容外科や皮膚科等）で適応外使用されている可能性があり、加えて、睫毛の成長促進を目的にインターネットや個人輸入により、海外で販売されている「LUMIGAN[®]」を購入している可能性もある。さらに、プロスタグランジン・プロスタミド系化合物を含有しているものを含め、睫毛の成長効果がある処方せんを必要としない製剤等の入手が可能である。これらの医薬品等には偽造品、不正商標表示品又は粗悪品とみなされているものも含まれており、その多くは医療用医薬品の基準では製造されていない為に、患者にとって安全上のリスクを有している可能性もある。このような現状から、本邦における睫毛の成長促進を目的とした医薬品としてのニーズは明らかであり、品質と有効性、安全性が検証された医薬品が望まれる。

- (3) 睫毛全般の「際立ち度」を改善する

特発性並びにがん化学療法による睫毛貧毛症のいずれにおいても、ビマトプロスト投与群ではプラセボ投与群と比較して GEA-J を用いた GEA スコアでベースラインから 1 段階以上の改善が認められた割合が高かった。

- (4) 睫毛の成長（長さ、豊かさ、色の濃さ）を促進し、睫毛貧毛を改善する

特発性並びにがん化学療法による睫毛貧毛症のいずれにおいても、ビマトプロスト投与群ではプラセボ投与群と比較して、「睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さ」の全ての項目において、統計学的に有意な改善が認められた。

- (5) 睫毛の「際立ち度」に対する患者満足度が向上する

患者の満足度を ESQ-9 により評価し、特発性並びにがん化学療法による睫毛貧毛症のいずれにおいても、睫毛の長さ、ボリュームに対する満足度及び総合的な満足度（カテゴリー 1）マスカラをしていない時の自睫毛に対する満足度（カテゴリー 2）日常行っている睫毛の手入れに対する満足度（カテゴリー 3）の全てにおいて、プラセボ投与群に比較し、ビマトプロスト投与群において満足度の向上が認められた。

- (6) 睫毛貧毛症の原因と改善による効果

睫毛貧毛症の原因としては、特発性（加齢や原因不明）、あるいは、がん化学療法による誘発等が考えられている。

- 1) 睫毛の成長を促し、睫毛貧毛症を改善することで、睫毛の本来の「異物から眼を守る」機能的役割を果たす。
- 2) 睫毛貧毛症を改善することで、外見上の容姿を整えることに寄与し、脱毛からの患者の心理状態や精神的負担を軽減させ、患者自身の生活の質（QOL）を向上させる。
- 3) 睫毛の成長（長く、豊かで色が濃くなる等）により、美容的観点からも心理的に良い印象を与え、患者の満足度を向上させる。

- (7) 睫毛の成長促進作用の持続性から見た特徴

本剤投与中止後も約 1 ヶ月は効果が持続するが、4～6 ヶ月程度で「睫毛の長さ、豊かさ、色の濃さ」は投与前の元の状態に戻る。

- (8) 安全性情報とリスク

特発性並びにがん化学療法による睫毛貧毛症患者を対象とした試験のいずれにおいても、ビマトプロスト投与群に比較的によく見られた有害事象はいずれも重篤ではなく、投与の中止により回復した。また報告された有害事象は本剤の薬理作用、並びにこれまでの臨床試験及び市販後データから得られた膨大な安全性情報から予測できるものであった。なお、点眼剤の安全性情報と同様、眼圧下降性のプロスタグランジン系薬剤を使用する患者に本剤を併用

すると眼圧下降作用が減弱する可能性がある為、併用には注意を要すること、並びに眼瞼皮膚及び虹彩に色素沈着が生じる可能性があり、特に虹彩の色素沈着はおそらく投与中止後も消失しない可能性もあることから注意が必要と判断し、添付文書において注意喚起を行うこととした。

以上、本剤は特発性並びにがん化学療法による睫毛貧毛症患者のいずれにおいても、睫毛の成長（長さ、豊かさ、色の濃さ）促進に有効性を示し、また、安全性についても、点眼剤で報告されているものと同様に臨床問題となるものではなかった。これらにより睫毛貧毛症の治療薬として期待できると判断し、今般、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のよう設定し、製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果	特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症に対する睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さの改善
用法・用量	片眼ごとに滅菌済みアプリケーターのブラシ部分に1滴滴下し、上眼瞼辺縁部の睫毛基部に1日1回夜に塗布する。

1.5.4 他に開発中の製剤について

ビマトプロストの[]を[]として[]で開発中である。

1.5.5 参考文献

- Beisecker A, Cook MR, Ashworth J, Hayes J, Brecheisen M, Helmig L, et al. Side effects of adjuvant chemotherapy: perceptions of node-negative breast cancer patients. *Psychooncology*. 1997;6:85-93.
- Botchkarev V. Molecular Mechanisms of chemotherapy-induced hair loss. *JID Symposium Proceedings*. 2003;8:72-75.
- Cowley L, Heyman B, Stanton M, Milner SJ. How women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer cope with their treatment: a risk management perspective. 2000;31:314-321.
- Freedman TG. Social and cultural dimensions of hair loss in women treated for breast cancer. *Cancer Nursing*. 1994;17:334-341.
- Grandhe NP, Kanwar AJ. Alopecia areata of eyelashes: a subset of alopecia areata. *Dermatol Online J*. 2004;10:13.
- Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. *Psycho-oncology*. 2008;17:317-328.
- Luoma M-L, Hakamies-Blomqvist L. The meaning of quality of life in patients being treated for advanced breast cancer: a qualitative study. *Psycho-oncology*. 2004;13:729-739.
- Pucci N, Novembre E, Lombardi E, Massai C, Bernardini R, Caputo R, et al. Long eyelashes in a case series of 93 children with vernal keratoconjunctivitis. *Pediatrics*. 2005;115:e86-e91.
- Richer M-C, Ezer H. Living in it, living with it, and moving on: dimensions of meaning during chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2002;29:113-119.
- Selva D, Chen CS, James CL, Huilgol SC. Discoid lupus erythematosus presenting as madarosis. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:545-546.
- Shaikh MY, Bodla AA. Hypertrichosis of the eyelashes from prostaglandin analog use: a blessing or a bother to the patient? *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22:76-77.
- Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28:11-14.
- Ulrich J, Hartmann JT, Dörr W, Ugurel S. Skin toxicity of anti-cancer therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6:959-975.
- Williams J, Wood C, Cunningham-Warburton P. A narrative study of chemotherapy-induced alopecia. *Oncol Nurs Forum*. 1999;26:1463-1468.
- Woodward DF, Krauss AH-P, Chen J, Lai RK, Spada CS, Burk RM, et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan™). *Surv Ophthalmol*. 2001;45:S337-S345.

図 1.5-1 開発の経緯図

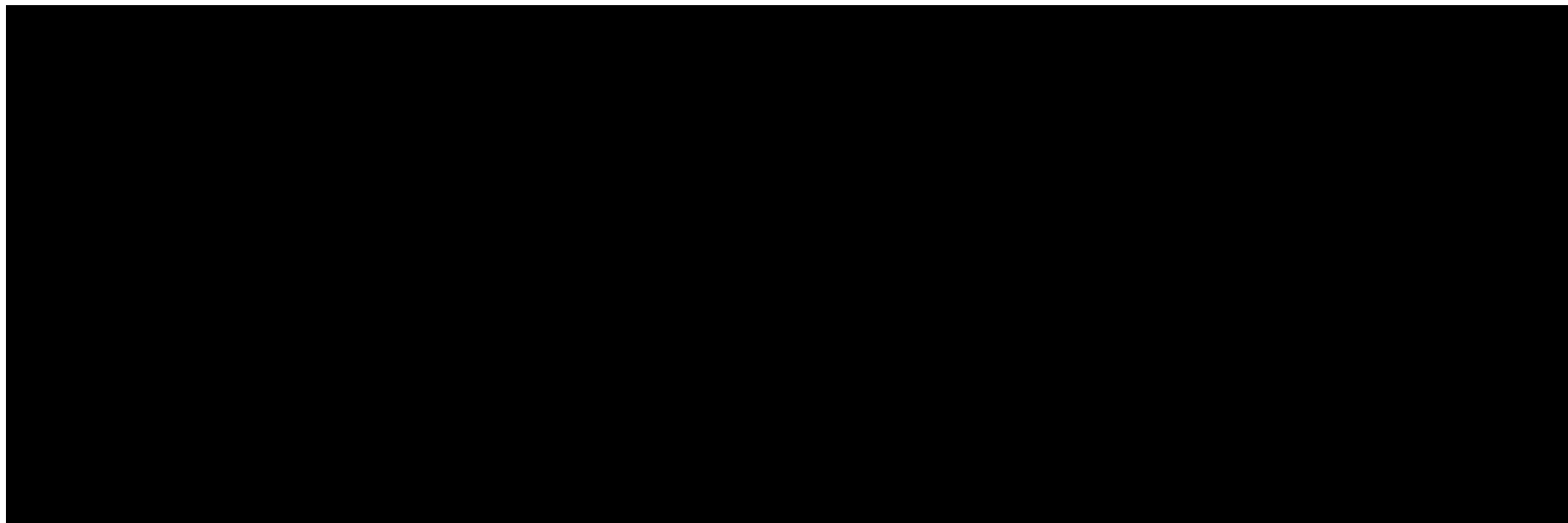


図 1.5-1 開発の経緯図

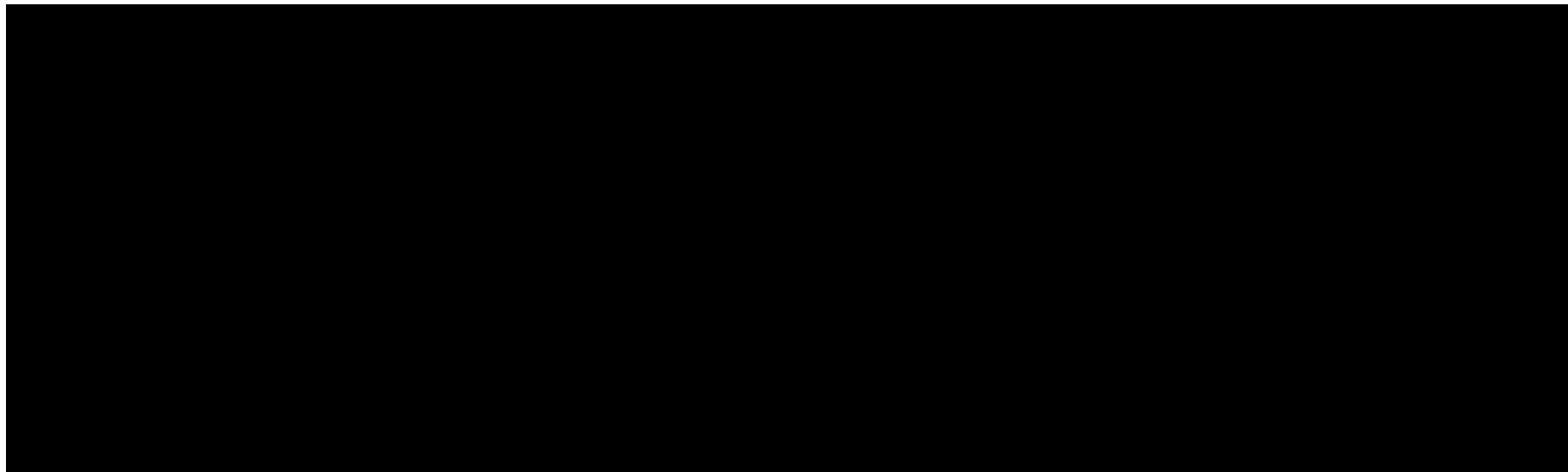
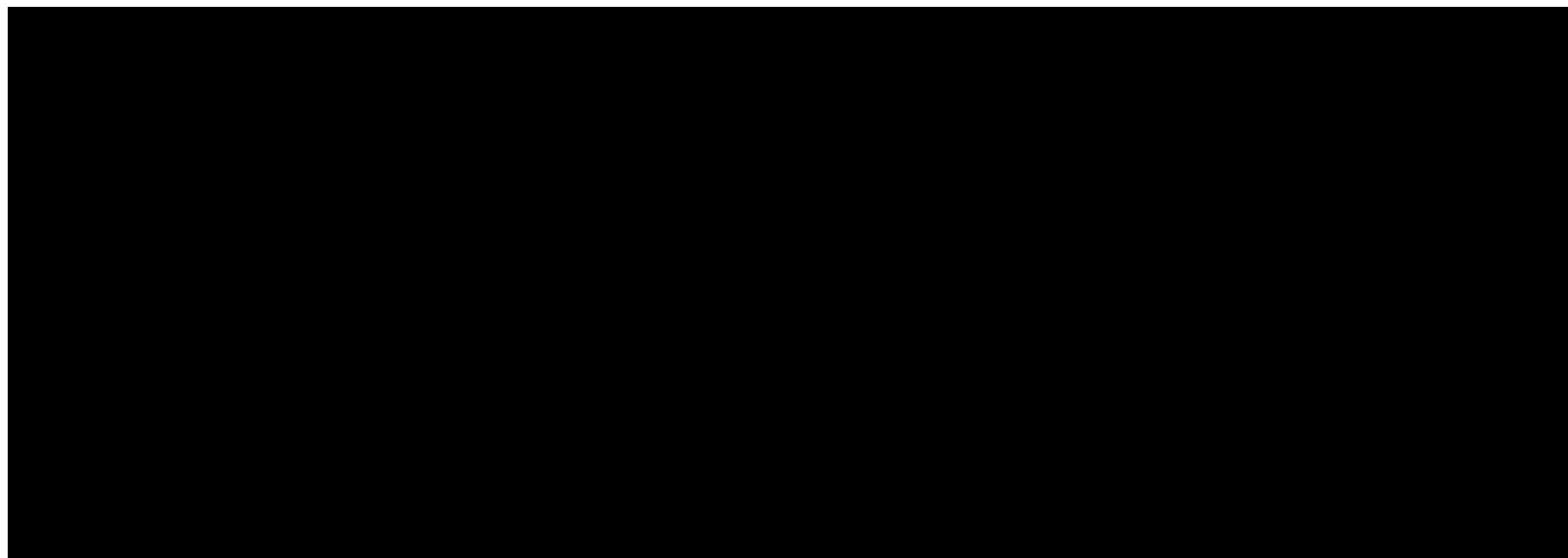


図 1.5-1 開発の経緯図



----- : 海外における試験
————— : 国内における試験

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	1
目 次.....	1
1.6.1 外国における承認状況.....	2
1.6.2 添付文書原文.....	3
1.6.3 添付文書和訳概要.....	15
1 適応症及び使用法.....	17
2 用法・用量.....	17
3 剤型と含量.....	17
4 禁忌.....	17
5 警告及び使用上の注意.....	17
6 有害事象.....	18
8 特殊集団への使用.....	19
11 性状.....	19
12 臨床薬理.....	20
13 非臨床毒性.....	20
14 臨床試験.....	20
16 保存と供給及び取り扱い方法.....	21
17 患者カウンセリング情報.....	21
1.6.4 COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS).....	26

1.6.1 外国における承認状況

ビマトプロスト外用剤 0.03%（以下、本剤）は、睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さなどの睫毛の成長を促進する睫毛貧毛症の治療を効能・効果として2008年12月にFDAにより承認され、2013年10月現在23カ国の国又は地域で承認されている。本剤は、米国において「毎晩一回、一滴の LATISSE[®]（ビマトプロスト点眼液）0.03%を、同梱の使い捨て滅菌済みアプリケーターにつけ、睫毛根元の上眼瞼辺縁部に沿って均等に塗布する。新しい滅菌済みアプリケーターを使用し、もう片方の上眼瞼辺縁部にも同様に塗布する。」の用法・用量で承認されている。本剤の承認状況を表 1.6.1 に示す。また、すべての国で販売名は LATISSE[®]である。

表 1.6.1 主要な国又は地域における承認状況（2013年10月調査）

国名	承認年月日
米国	2008年12月
メキシコ	2009年9月
チリ	2009年10月
インド	2009年11月
アルゼンチン	2010年1月
カナダ	2010年5月
レバノン	2010年5月
ロシア	2010年8月
シンガポール	2010年8月
ウクライナ	2010年9月
クウェート	2010年10月
ブラジル	2010年10月
香港	2011年2月
エクアドル	2011年6月
ベトナム	2011年11月
台湾	2011年11月
ニュージーランド	2011年12月
イスラエル	2012年5月
フィリピン	2013年3月
タイ	2013年4月
ホンジュラス	2013年5月
グアテマラ	2013年8月
パナマ	2013年9月

1.6.2 添付文書原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LATISSE® safely and effectively. See full prescribing information for LATISSE®.

LATISSE® (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03%

Initial U.S. Approval: 2001

INDICATIONS AND USAGE

LATISSE® is a prostaglandin analog, indicated to treat hypotrichosis of the eyelashes by increasing their growth including length, thickness and darkness. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Apply nightly directly to the skin of the upper eyelid margin at the base of the eyelashes using the accompanying applicators. Blot any excess solution beyond the eyelid margin. Dispose of the applicator after one use. Repeat for the opposite eyelid margin using a new sterile applicator. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Bimatoprost ophthalmic solution 0.3 mg/mL. (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Concurrent administration of **LATISSE®** and IOP-lowering prostaglandin analogs in ocular hypertensive patients may decrease the IOP-lowering effect. Patients using these products concomitantly should be closely monitored for changes to their intraocular pressure. (5.1)

Pigmentation of the eyelids and iris may occur. Iris pigmentation is likely to be permanent. (5.2, 5.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence approximately 3% - 4%) are eye pruritus, conjunctival hyperemia, and skin hyperpigmentation. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Allergan at 1-800-433-8871 or the FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Use in pediatric patients below the age of 16 years is not recommended because of potential safety concerns related to increased pigmentation following long-term chronic use. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 04/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Effects on Intraocular Pressure
5.2	Iris Pigmentation
5.3	Lid Pigmentation
5.4	Hair Growth Outside the Treatment Area
5.5	Intraocular Inflammation
5.6	Macular Edema
5.7	Contamination of LATISSE® or Applicators
5.8	Use with Contact Lenses
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Studies Experience
6.2	Postmarketing Experience
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy
8.3	Nursing Mothers
8.4	Pediatric Use
8.5	Geriatric Use
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1	Mechanism of Action
12.3	Pharmacokinetics
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14	CLINICAL STUDIES
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1	Nightly Application
17.2	Handling the Bottle and Applicator
17.3	Potential for Intraocular Pressure Effects
17.4	Potential for Eyelid Skin Darkening
17.5	Potential for Iris Darkening
17.6	Potential for Unexpected Hair Growth or Eyelash Changes
17.7	When to Seek Physician Advice
17.8	Use with Contact Lenses
17.9	FDA-approved Patient Labeling

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

LATISSE[®] (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% is indicated to treat hypotrichosis of the eyelashes by increasing their growth including length, thickness and darkness.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Ensure the face is clean, makeup and contact lenses are removed. Once nightly, place one drop of **LATISSE**[®] (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% on the disposable sterile applicator supplied with the package and apply evenly along the skin of the upper eyelid margin at the base of the eyelashes. The upper lid margin in the area of lash growth should feel lightly moist without runoff. Blot any excess solution runoff outside the upper eyelid margin with a tissue or other absorbent cloth. Dispose of the applicator after one use. Repeat for the opposite eyelid margin using a new sterile applicator.

Do not reuse applicators and do not use any other brush/applicator to apply **LATISSE**[®].

Do not apply to the lower eyelash line [*see Warnings and Precautions (5.3, 5.4) and Patient Counseling Information (17.1)*].

Additional applications of **LATISSE**[®] will not increase the growth of eyelashes.

Upon discontinuation of treatment, eyelash growth is expected to return to its pre-treatment level.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Bimatoprost ophthalmic solution 0.3 mg/mL.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Effects on Intraocular Pressure

Bimatoprost ophthalmic solution (**LUMIGAN**[®]) lowers intraocular pressure (IOP) when instilled directly to the eye in patients with elevated IOP. In clinical trials, in patients with or without elevated IOP, **LATISSE**[®] lowered IOP, however, the magnitude of the reduction was not cause for clinical concern.

In ocular hypertension studies with **LUMIGAN**[®], it has been shown that exposure of the eye to more than one dose of bimatoprost daily may decrease the intraocular pressure lowering effect. In patients using **LUMIGAN**[®] or other prostaglandin analogs for the treatment of elevated intraocular pressure, the concomitant use of **LATISSE**[®] may interfere with the desired reduction in IOP. Patients using prostaglandin analogs including **LUMIGAN**[®] for IOP reduction should only use **LATISSE**[®] after consulting with their physician and should be monitored for changes to their intraocular pressure [*see Patient Counseling Information (17.3)*].

5.2 Iris Pigmentation

Increased iris pigmentation has occurred when bimatoprost solution was administered. Patients should be advised about the potential for increased brown iris pigmentation which is likely to be permanent [*see Adverse Reactions (6.2) and Patient Counseling Information (17.5)*].

The pigmentation change is due to increased melanin content in the melanocytes rather than to an increase in the number of melanocytes. The long term effects of increased pigmentation are not known. Iris color changes seen with administration of bimatoprost ophthalmic solution may not be noticeable for several months to years.

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. Treatment with **LATISSE**[®] solution can be continued in patients who develop noticeably increased iris pigmentation.

5.3 Lid Pigmentation

Bimatoprost has been reported to cause pigment changes (darkening) to periorbital pigmented tissues and eyelashes. The pigmentation is expected to increase as long as bimatoprost is administered, but has been reported to be reversible upon discontinuation of bimatoprost in most patients [see *Patient Counseling Information* (17.4)].

5.4 Hair Growth Outside the Treatment Area

There is the potential for hair growth to occur in areas where **LATISSE**[®] solution comes in repeated contact with the skin surface. It is important to apply **LATISSE**[®] only to the skin of the upper eyelid margin at the base of the eyelashes using the accompanying sterile applicators, and to carefully blot any excess **LATISSE**[®] from the eyelid margin to avoid it running onto the cheek or other skin areas [see *Patient Counseling Information* (17.6)].

5.5 Intraocular Inflammation

LATISSE[®] solution should be used with caution in patients with active intraocular inflammation (e.g., uveitis) because the inflammation may be exacerbated.

5.6 Macular Edema

Macular edema, including cystoid macular edema, has been reported during treatment with bimatoprost ophthalmic solution (**LUMIGAN**[®]) for elevated IOP. **LATISSE**[®] 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.

5.7 Contamination of **LATISSE**[®] or Applicators

The **LATISSE**[®] bottle must be kept intact during use. It is important to use **LATISSE**[®] solution as instructed, by placing one drop on the single-use-per-eye applicator. The bottle tip should not be allowed to contact any other surface since it could become contaminated. The accompanying sterile applicators should only be used on one eye and then discarded since reuse of applicators increases the potential for contamination and infections. There have been reports of bacterial keratitis associated with the use of multiple-dose containers of topical ophthalmic products [see *Patient Counseling Information* (17.2)].

5.8 Use with Contact Lenses

LATISSE[®] contains benzalkonium chloride, which may be absorbed by soft contact lenses. Contact lenses should be removed prior to application of solution and may be reinserted 15 minutes following its administration [see *Patient Counseling Information* (17.8)].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Studies Experience

The following information is based on clinical trial results from a multicenter, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel study including 278 adult patients for four months of treatment.

The most frequently reported adverse reactions were eye pruritus, conjunctival hyperemia, skin hyperpigmentation, ocular irritation, dry eye symptoms, and periorbital erythema. These reactions occurred in less than 4% of patients.

Adverse reactions reported with bimatoprost ophthalmic solution (**LUMIGAN**[®]) for the reduction of intraocular pressure include, ocular dryness, visual disturbance, ocular burning, foreign body sensation, eye pain,

blepharitis, cataract, superficial punctate keratitis, eye discharge, tearing, photophobia, allergic conjunctivitis, asthenopia, increases in iris pigmentation, conjunctival edema, abnormal hair growth, iritis, infections (primarily colds and upper respiratory tract infections), headaches, and asthenia.

6.2 Postmarketing Experience

The following reactions have been identified during postmarketing use of **LATISSE**[®] in clinical practice. Because they are reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made. The reactions, which have been chosen for inclusion due to either their seriousness, frequency of reporting, possible causal connection to **LATISSE**[®], or a combination of these factors, include: burning sensation (eyelid), eye swelling, eyelid irritation, eyelid edema, eyelids pruritus, iris hyperpigmentation, lacrimation increased, madarosis and trichorrhexis (temporary loss of a few lashes to loss of sections of eyelashes, and temporary eyelash breakage, respectively), periorbital and lid changes associated with a deepening of the eyelid sulcus, rash (including macular, erythematous, and pruritic limited to the eyelids and periorbital region), skin discoloration (periorbital), and vision blurred.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

Teratogenic effects: 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 maximum intended human exposure (based on blood AUC levels after topical ophthalmic administration to the cornea or conjunctival sac).

At doses at least 41 times the maximum intended human exposure, 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 bimatoprost ophthalmic solution 0.03% administration in pregnant women. Because animal reproductive studies are not always predictive of human response, **LATISSE**[®] should be administered during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether **LATISSE**[®] solution 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 **LATISSE**[®] is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

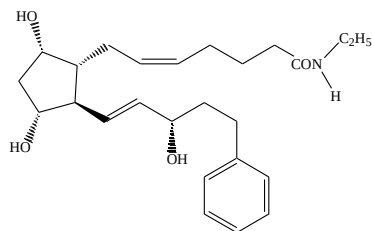
Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

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

11 DESCRIPTION

LATISSE[®] (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% is a synthetic prostaglandin analog. Its chemical name is (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-5-phenyl-1-pentenyl]cyclopentyl]-N-ethyl-5-heptenamide, and its molecular weight is 415.58. Its molecular formula is C₂₅H₃₇NO₄. Its chemical structure is:



Bimatoprost is a powder, which is very soluble in ethyl alcohol and methyl alcohol and slightly soluble in water. **LATISSE®** 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.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Bimatoprost is a structural prostaglandin analog. Although the precise mechanism of action is unknown the growth of eyelashes is believed to occur by increasing the percent of hairs in, and the duration of the anagen or growth phase.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

After one drop of bimatoprost ophthalmic solution 0.03% was administered once daily into both eyes (cornea and/or conjunctival sac) 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_{max} and AUC_{0-24hr} 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. 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 mcg/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.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 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 1 mg/kg/day respectively (approximately 192 and 291 times the recommended human exposure

based on blood AUC levels after topical corneal and/or conjunctival sac administration 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.

14 CLINICAL STUDIES

LATISSE® solution was evaluated for its effect on overall eyelash prominence in a multicenter, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel study including 278 adult patients for four months of treatment. The primary efficacy endpoint in this study was an increase in overall eyelash prominence as measured by at least a 1-grade increase on the 4-point Global Eyelash Assessment (GEA) scale, from baseline to the end of the treatment period (week 16). **LATISSE®** was more effective than vehicle as measured by the GEA score, with statistically significant differences seen at 8-week, 12-week, and 16-week (**primary endpoint**) treatment durations.

Table 1
Number (%) of Subjects with at Least a 1-grade Increase from Baseline in Global Eyelash Assessment (Primary Efficacy Endpoint – Week 16)

Week	LATISSE® N=137 N (%)	Vehicle N=141 N (%)
1	7 (5%)	3 (2%)
4	20 (15%)	11 (8%)
8	69 (50%)	21 (15%)
12	95 (69%)	28 (20%)
16	107 (78%)	26 (18%)
20	103 (79%)	27 (21%)

In this study, patients were also evaluated for the effect of **LATISSE®** solution on the length, thickness and darkness of their eyelashes. Improvements from baseline in eyelash growth as measured by digital image analysis assessing eyelash length, fullness/thickness, and darkness were statistically significantly more pronounced in the bimatoprost group at weeks 8, 12, and 16.

Table 2

Efficacy endpoint at Week 16 (Mean Change from Baseline)	LATISSE®	Vehicle
Eyelash growth (length) (mm; % increase)	N=137 1.4; 25%	N=141 0.1; 2%
Fullness/thickness (mm ² ; % increase)	N=136 0.7; 106%	N=140 0.1; 12%
Eyelash darkness (intensity*; % increase in darkness)	N=135 -20.2; -18%	N=138 -3.6; -3%

* a negative value is representative of eyelash darkening

After the 16-week treatment period, a 4-week post-treatment period followed during which the effects of bimatoprost started to return toward baseline. The effect on eyelash growth is expected to abate following longer term discontinuation.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LATISSE[®] (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% is supplied sterile in opaque white low density polyethylene dispenser bottles and tips with turquoise polystyrene caps accompanied by sterile, disposable applicators:

3 mL in a 5 mL bottle with 70 applicators NDC 0023-3616-70

5 mL in a 5 mL bottle with 140 applicators NDC 0023-3616-05

Storage: **LATISSE**[®] should be stored at 2°-25°C (36°-77°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Nightly Application

Patients should be informed that **LATISSE**[®] (bimatoprost ophthalmic solution) should be applied every night using only the accompanying sterile applicators. They should start by ensuring their face is clean, all makeup is removed, and their contact lenses removed (if applicable). Then, carefully place one drop of **LATISSE**[®] solution on the disposable sterile applicator and brush cautiously along the skin of the upper eyelid margin at the base of the eyelashes. If any **LATISSE**[®] solution gets into the eye proper, it will not cause harm. The eye should not be rinsed.

Additional applications of **LATISSE**[®] will not increase the growth of eyelashes.

Patients should be informed not to apply to the lower eyelash line. Any excess solution outside the upper eyelid margin should be blotted with a tissue or other absorbent material.

The onset of effect is gradual but is not significant in the majority of patients until 2 months. Patients should be counseled that the effect is not permanent and can be expected to gradually return to the original level upon discontinuation of treatment with **LATISSE**[®].

17.2 Handling the Bottle and Applicator

Patients should be instructed that the **LATISSE**[®] bottle must be maintained intact and to avoid allowing the tip of the bottle or applicator to contact surrounding structures, fingers, or any other unintended surface in order to avoid contamination of the bottle or applicator by common bacteria known to cause ocular infections. Patients should also be instructed to only use the applicator supplied with the product once and then discard since reuse could result in using a contaminated applicator. Serious infections may result from using contaminated solutions or applicators.

17.3 Potential for Intraocular Pressure Effects

LATISSE[®] may lower intraocular pressure although not to a level that will cause clinical harm.

In patients using **LUMIGAN**[®] or other prostaglandin analogs for the treatment of elevated intraocular pressure, the concomitant use of **LATISSE**[®] may interfere with the desired reduction in IOP. Patients using prostaglandin analogs for IOP reduction should only use **LATISSE**[®] after consulting with their physician.

17.4 Potential for Eyelid Skin Darkening

Patients should be informed about the possibility of eyelid skin darkening, which may be reversible after discontinuation of **LATISSE**[®].

17.5 Potential for Iris Darkening

Patients should be advised about the potential for increased brown iris pigmentation which is likely to be permanent. Increased iris pigmentation has occurred when bimatoprost solution was administered.

17.6 Potential for Unexpected Hair Growth or Eyelash Changes

Patients should be informed of the possibility of hair growth occurring outside of the target treatment area if **LATISSE**[®] repeatedly touches the same area of skin outside the treatment area. They should also be informed of the possibility of disparity between eyes in length, thickness, pigmentation, number of eyelashes or vellus hairs, and/or direction of eyelash growth. Eyelash changes are likely reversible upon discontinuation of treatment.

17.7 When to Seek Physician Advice

Patients should be advised that if they develop a new ocular condition (e.g., trauma or infection), experience a sudden decrease in visual acuity, have ocular surgery, or develop any ocular reactions, particularly conjunctivitis and eyelid reactions, they should immediately seek their physician's advice concerning the continued use of **LATISSE**[®]. Patients on IOP-lowering medications should not use **LATISSE**[®] without prior consultation with their physician.

17.8 Use with Contact Lenses

Patients should be advised that **LATISSE**[®] solution contains benzalkonium chloride, which may be absorbed by soft contact lenses. Contact lenses should be removed prior to application of **LATISSE**[®] and may be reinserted 15 minutes following its administration.

-----Cut Here-✂-----

17.9 FDA-approved Patient Labeling

PATIENT INFORMATION

LATISSE[®] (**la teece**) (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03%

Read the Patient Information that comes with **LATISSE**[®] before you start using it and each time you get a refill. There may be new information. This leaflet does not take the place of talking with your physician about your treatment.

What is hypotrichosis of the eyelashes?

Hypotrichosis is another name for having inadequate or not enough eyelashes.

What is **LATISSE**[®] solution?

LATISSE[®] solution is a prescription treatment for hypotrichosis used to grow eyelashes, making them longer, thicker and darker.

Who should NOT take **LATISSE**[®]?

Do not use **LATISSE**[®] solution if you are allergic to one of its ingredients.

Are there any special warnings associated with **LATISSE**[®] use?

LATISSE[®] solution is intended for **use on the skin of the upper eyelid margins at the base of the eyelashes**. Refer to Illustration 2 below. **DO NOT APPLY** to the lower eyelid. If you are using **LUMIGAN**[®] or other

products in the same class for elevated intraocular pressure (IOP), or if you have a history of abnormal IOP, you should only use **LATISSE®** under the close supervision of your physician.

LATISSE® use may cause darkening of the eyelid skin which may be reversible. **LATISSE®** use may also cause increased brown pigmentation of the colored part of the eye which is likely to be permanent.

It is possible for hair growth to occur in other areas of your skin that **LATISSE®** frequently touches. Any excess solution outside the upper eyelid margin should be blotted with a tissue or other absorbent material to reduce the chance of this from happening. It is also possible for a difference in eyelash length, thickness, fullness, pigmentation, number of eyelash hairs, and/or direction of eyelash growth to occur between eyes. These differences, should they occur, will usually go away if you stop using **LATISSE®**.

Who should I tell that I am using LATISSE®?

You should tell your physician you are using **LATISSE®** especially if you have a history of eye pressure problems.

You should also tell anyone conducting an eye pressure screening that you are using **LATISSE®**.

What should I do if I get LATISSE® in my eye?

LATISSE® solution is an ophthalmic drug product. **LATISSE®** is not expected to cause harm if it gets into the eye proper. Do not attempt to rinse your eye in this situation.

What are the possible side effects of LATISSE®?

The most common side effects after using **LATISSE®** solution are an itching sensation in the eyes and/or eye redness. This was reported in approximately 4% of patients. **LATISSE®** solution may cause other less common side effects which typically occur on the skin close to where **LATISSE®** is applied, or in the eyes. These include skin darkening, eye irritation, dryness of the eyes, and redness of the eyelids.

If you develop a new ocular condition (e.g., trauma or infection), experience a sudden decrease in visual acuity, have ocular surgery, or develop any ocular reactions, particularly conjunctivitis and eyelid reactions, you should immediately seek your physician's advice concerning the continued use of **LATISSE®** solution.

What happens if I stop using LATISSE®?

If you stop using **LATISSE®**, your eyelashes are expected to return to their previous appearance over several weeks to months.

Any eyelid skin darkening is expected to reverse after several weeks to months.

Any darkening of the colored part of the eye known as the iris is NOT expected to reverse and is likely permanent.

How do I use LATISSE®?

The recommended dosage is one application nightly to the skin of the upper eyelid margin at the base of the eyelashes only.

Once nightly, start by ensuring your face is clean, makeup and contact lenses are removed. Remove an applicator from its tray. Then, holding the sterile applicator horizontally, place one drop of **LATISSE®** on the

area of the applicator closest to the tip but not on the tip (see Illustration 1). Then immediately draw the applicator carefully across the skin of the upper eyelid margin at the base of the eyelashes (where the eyelashes meet the skin) going from the inner part of your lash line to the outer part (see Illustration 2). Blot any excess solution beyond the eyelid margin. Dispose of the applicator after one use.

Repeat for the opposite upper eyelid margin using a new sterile applicator. This helps minimize any potential for contamination from one eyelid to another.



Illustration 1



Illustration 2

DO NOT APPLY in your eye or to the lower lid. **ONLY** use the sterile applicators supplied with **LATISSE®** to apply the product. If you miss a dose, don't try to "catch up." Just apply **LATISSE®** solution the next evening. Fifty percent of patients treated with **LATISSE®** in a clinical study saw significant improvement by 2 months after starting treatment.

If any **LATISSE®** solution gets into the eye proper, it is not expected to cause harm. The eye should not be rinsed.

Don't allow the tip of the bottle or applicator to contact surrounding structures, fingers, or any other unintended surface in order to avoid contamination by common bacteria known to cause infections.

Contact lenses should be removed prior to application of **LATISSE®** and may be reinserted 15 minutes following its administration.

Use of **LATISSE®** more than once a day will not increase the growth of eyelashes more than use once a day.

Store **LATISSE®** solution at 36°-77°F (2°-25°C).

General Information about LATISSE®

Prescription treatments are sometimes prescribed for conditions that are not mentioned in patient information leaflets. Do not use **LATISSE®** solution for a condition for which it was not prescribed. Do not give **LATISSE®** to other people. It may not be appropriate for them to use.

This leaflet summarizes the most important information about **LATISSE®** solution. If you would like more information, talk with your physician. You can also call Allergan's product information department at 1-800-433-8871.

What are the ingredients in LATISSE®?

Active ingredient: bimatoprost

Inactive ingredients: benzalkonium chloride; 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.

© 2013 Allergan, Inc.

Irvine, CA 92612

® marks owned by Allergan, Inc.

Patented. See: www.allergan.com/products/patent_notices



72303US15

1.6.3 添付文書と訳概要

米国における添付文書の概要（販売名、剤型と含量、適応症及び使用法、用法・用量）を表 1.6.2 に示し、米国の添付文書の原文及び和訳、並びに企業中核データシート〔Company Core Data Sheet (CCDS)〕を添付する。

表 1.6.2 米国における添付文書の概要（2013 年 10 月調査）

国名	米国
販売名	LATISSE®
剤型と含量	点眼剤 0.3 mg/mL
適応症及び使用法	睫毛の成長（長さ、豊かさ、色の濃さを含む）を促進することにより、睫毛の貧毛を治療するために適応する。
用法・用量	化粧を落とし、コンタクトレンズを外した清潔な顔面に使用すること。毎晩一回、一滴の LATISSE®（ビマトプロスト点眼液）0.03%を、同梱の使い捨て滅菌済みアプリータにつけ、睫毛根元の上眼瞼辺縁部に沿って均等に塗布する。液体が流れ落ちないように注意しながら、上眼瞼の睫毛の生え際が軽く湿る程度に塗布する。液体が上眼瞼辺縁部からはみ出た場合は、ティッシュ又は吸収性のある布等で拭き取る。使用したアプリータは、その都度廃棄すること。新しい滅菌済みアプリータを使用し、もう片方の上眼瞼辺縁部にも同様に塗布する。 アプリータは再利用せず、同梱以外のアプリータやブラシを使用して LATISSE®を塗布しないこと。 下眼瞼の睫毛の生え際には使用しないこと。〔警告及び使用上の注意（5.3、5.4）及び患者カウンセリング情報（17.1）を参照。〕 LATISSE®の使用回数を増やしても、睫毛の成長は促進されない。 治療を中止すると、睫毛の成長は治療前のレベルに戻るとされている。

処方情報の要旨

この要旨は、LATISSE®を安全かつ効果的に使用するために必要な情報の全てを含むものではない。LATISSE®の全処方情報も併せて読むこと。

LATISSE®（ビマトプロスト点眼液）0.03%

国際誕生（米国）：2001 年

適応症及び使用法

LATISSE® はプロスタグランジン誘導体であり、睫毛の成長（長さ、豊かさ、色の濃さを含む）を促進することにより、睫毛の貧毛を治療するために適応する。(1)

用法・用量

同梱のアプリケータを使用し、睫毛根元の上眼瞼辺縁部の皮膚に夜、直接塗布する。点眼液が上眼瞼辺縁部からはみ出た場合は拭き取ること。一度使用したアプリケータはその都度廃棄すること。新しい滅菌済みアプリケータを使用して、もう片方の上眼瞼辺縁部にも同様に塗布する。(2)

剤型と含量

ビマトプロスト点眼剤 0.3 mg/mL (3)

禁 忌

なし (4)

警告及び使用上の注意

眼圧 (IOP) 下降性のプロスタグランジン系点眼剤と LATISSE® を高眼圧症患者に併用すると、眼圧下降作用が減弱する可能性がある。これらの薬剤を併用する場合、患者の眼圧変化に注意すること。(5.1)

眼瞼及び虹彩に色素沈着が生じる場合がある。虹彩の色素沈着は、おそらく投与中止後も消失しない。(5.2, 5.3)

有害事象

最も高い頻度で発現する有害事象（約 3%～4%の発現率）は、眼そう痒症、結膜充血、皮膚色素過剰である。(6.1)

有害事象の疑いがある場合は、ALLERGAN (1-800-433-8871) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は WWW.FDA.GOV/MEDWATCH) に報告すること。

特殊集団への使用

長期の慢性的使用による色素沈着増加に係る安全性への懸念から、16 歳以下の小児に対する使用は推奨出来ない。(8.4)

患者カウンセリング情報及び FDA 承認の患者向け添付文書については、17 を参照。

改訂: 2013 年 1 月

全処方情報 目次***1 適応症及び使用法****2 用法・用量****3 剤型と含量****4 禁忌****5 警告及び使用上の注意**

5.1 眼圧に与える影響

5.2 虹彩色素沈着

5.3 眼瞼色素沈着

5.4 治療領域外の多毛化

5.5 眼内炎

5.6 黄斑浮腫

5.7 LATISSE® 又はアプリケータの汚染

5.8 コンタクトレンズの使用

6 有害事象

6.1 臨床試験成績

6.2 市販後使用成績

8 特殊集団への使用

8.1 妊娠

8.3 授乳婦

8.4 小児

8.5 高齢者

11 性状**12 臨床薬理**

12.1 作用機序

12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性、生殖能障害

14 臨床試験**16 保存と供給及び取り扱い方法****17 患者カウンセリング情報**

17.1 毎晩の塗布

17.2 容器及びアプリケータの取り扱い

17.3 眼圧への影響

17.4 眼瞼の色調変化の可能性

17.5 虹彩の色調変化の可能性

17.6 意図せぬ発毛又は睫毛の変化の可能性

17.7 医師のアドバイスを要する場合

17.8 コンタクトレンズの使用

17.9 FDA 承認の患者向け添付文書

*全処方情報から削除されたセクション又はサブセクションは記載していない。

処方情報:**1 適応症及び用法**

LATISSE[®]（ビマトプロスト点眼液）0.03%は、睫毛の成長（長さ、豊かさ、色の濃さ）を促進することにより、睫毛の貧毛を治療するために適応する。

2 用法・用量

化粧を落とし、コンタクトレンズを外した清潔な顔面に使用すること。毎晩一回、一滴の LATISSE[®]（ビマトプロスト点眼液）0.03%を、同梱の使い捨て滅菌済みアプリケータにつけ、睫毛根元の上眼瞼辺縁部に沿って均等に塗布する。液体が流れ落ちないように注意しながら、上眼瞼の睫毛の生え際が軽く湿る程度に塗布する。液体が上眼瞼辺縁部からはみ出た場合は、ティッシュ又は吸収性のある布等で拭き取る。使用したアプリケータは、その都度廃棄すること。新しい滅菌済みアプリケータを使用し、もう片方の上眼瞼辺縁部にも同様に塗布する。

アプリケータは再利用せず、同梱以外のアプリケータやブラシを使用して LATISSE[®]を塗布しないこと。下眼瞼の睫毛の生え際には使用しないこと。〔警告及び使用上の注意（5.3、5.4）及び患者カウンセリング情報（17.1）を参照。〕

LATISSE[®]の使用回数を増やしても、睫毛の成長は促進されない。

治療を中止すると、睫毛の成長は治療前のレベルに戻るとされている。

3 剤型と含量

ビマトプロスト点眼剤 0.3 mg/mL

4 禁忌

該当なし。

5 警告及び使用上の注意**5.1 眼圧に与える影響**

高眼圧の患者にビマトプロスト点眼液（LUMIGAN[®]）を直接点眼すると、眼圧（IOP）が下降する。臨床試験では IOP の高さに関わらず LATISSE[®]は患者の IOP を下降させたが、臨床上問題とされるレベルの下降は認められなかった。

LUMIGAN[®]を使用した高眼圧治療を目的とした試験において、一日に一回を越えてのビマトプロストの点眼により、眼圧下降作用が減弱される可能性が示されている。高眼圧の治療に LUMIGAN[®]又は他のプロスタグランジン系点眼剤を使用している患者に LATISSE[®]を併用すると、望ましい IOP の下降が得られなくなる可能性がある。IOP の下降のために LUMIGAN[®]を含むプロスタグランジン系点眼剤を使用中の患者には、主治医と相談の上でのみ LATISSE[®]を使用し、患者の眼圧の変化を観察すること。〔患者カウンセリング情報（17.3）を参照。〕

5.2 虹彩色素沈着

ビマトプロスト点眼液（LUMIGAN[®]）を投与したとき、虹彩色素沈着の増加が認められている。褐色の虹彩色素沈着増加の可能性があること、また、それが一旦生じた場合は非可逆的な経過をたどる恐れがあることを患者に説明すること。〔患者カウンセリング情報（17.5）を参照。〕

この色素沈着はメラニン細胞のメラニン含有量の増加によるものであり、メラニン細胞数の増加によるものではない。色素沈着の長期的影響は未だ明らかではない。ビマトプロスト点眼液の投与に伴う虹彩の色調変化に、数ヵ月あるいは数年も気づかない場合がある。

通常、瞳の周囲の褐色の色素沈着は、虹彩を中心に周辺に広がり、虹彩全体又は虹彩の一部の褐色が濃くなる。虹彩の母斑や色素斑は、治療による影響は受けにくいようである。虹彩の色素沈着が明らかに発現している患者でも LATISSE[®]による治療を継続することは可能である。

5.3 眼瞼色素沈着

ビマトプロストが眼窩周囲の色素性組織と睫毛に色調の変化（褐色化）を起こすことが報告されている。この色素沈着はビマトプロストの投与を継続する限り進行すると考えられるが、ほとんどの患者において、ビマトプロストの投与中止後に回復することが報告されている。〔患者カウンセリング情報（17.4）を参照。〕

5.4 治療領域外の多毛化

LATISSE[®]が繰り返し接触した箇所に、多毛化が見られる場合がある。同梱の滅菌済みアプリケータを用いて、睫毛根元の上眼瞼辺縁部の皮膚のみに LATISSE[®]をつけ、上眼瞼辺縁部からはみ出た場合は全て慎重に拭き取り、頬や他の皮膚表面に流れ落ちないように注意すること。〔患者カウンセリング情報（17.6）を参照。〕

5.5 眼内炎

活動期の眼内炎（例えば、ぶどう膜炎など）を発症している患者に LATISSE[®]を投与すると炎症が悪化する恐れがあるため、慎重に投与すること。

5.6 黄斑浮腫

ビマトプロスト点眼液（LUMIGAN[®]）で高眼圧の治療中に、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）が報告されている。無水晶体患者、水晶体後囊破損を伴う偽水晶体患者、又は黄斑浮腫の危険因子を有する患者には慎重に投与すること。

5.7 LATISSE[®]又はアプリケータの汚染

使用中、容器は損傷のない状態を維持すること。指示通りに、片方の眼瞼につき1回限りの使い捨てアプリケータに LATISSE[®]を1滴つけて使用する。汚染を避けるため、アプリケータ以外の表面に容器の先端が触れないよう注意すること。同梱の滅菌済みアプリケータの再利用は汚染及び感染の可能性が高まるため、アプリケータは片方の眼瞼にのみ使用し、使用後は廃棄すること。複数回使用する点眼液容器の使用に伴う細菌性角膜炎が報告されている。〔患者カウンセリング情報（17.2）を参照。〕

5.8 コンタクトレンズの使用

LATISSE[®]はソフトコンタクトレンズに吸着される可能性のあるベンザルコニウム塩化物を含有している。コンタクトレンズを使用している場合は LATISSE[®]を投与する前に必ずレンズを外し、少なくとも投与15分経過後に再装用すること。〔患者カウンセリング情報（17.8）を参照。〕

6 有害事象

6.1 臨床試験成績

以下の情報は成人患者 278 例を対象とした 4 ヶ月の治療期間における、プラセボ対照、多施設共同、無作為化二重盲検、並行群間比較試験による臨床試験結果に基づくものである。

最も高い頻度で報告された有害事象は、眼そう痒症、結膜充血、皮膚色素過剰、眼刺激、眼乾燥、眼瞼紅斑であり、これらの症状の発現率は4%未満であった。

眼圧下降を目的としたビマトプロスト点眼液（LUMIGAN[®]）による有害事象として、眼の乾燥、視覚障害、眼の灼熱感、眼の異物感、眼痛、眼瞼炎、白内障、点状表層角膜炎、眼脂、涙目、羞明、アレルギー性結膜炎、眼精疲労、虹彩色素沈着の増加、結膜浮腫、毛髪成長異常、虹彩炎、感染症（主に風邪及び上気道感染）、頭痛、無力症などが認められている。

6.2 市販後使用成績

以下の有害事象は、LATISSE[®]の市販後の使用中に臨床現場で得られた情報である。

これらの市販後安全性報告は、報告症例数並びに投与症例数ともに不確実な自発報告である為、発現頻度を算出して評価することが難しい。そのため、重篤度、報告頻度、LATISSE[®]との因果関係、あるいは、こ

れら要因の組み合わせにより検証したところ、瞼の灼熱感、眼部腫脹、眼瞼刺激、眼瞼浮腫、眼瞼そう痒症、虹彩色素過剰、流涙増加、睫毛欠損と裂毛症（それぞれ、睫毛の部分損傷と睫毛の一時的切断）、眼窩周辺および眼瞼の溝の深化に伴う眼瞼の変化、発疹（眼瞼と眼窩周辺に限局した浮腫、紅斑、そう痒を含む）、（眼窩周辺の）皮膚の変色、そして霧視が報告されている。

8 特殊集団への使用

8.2 妊娠

妊娠カテゴリC

催奇形性：妊娠中のマウス及びラットにおける胚・胎児発生試験において、最大推奨用量（角膜又は結膜嚢への局所点眼投与後の血中 AUC 濃度に基づく）によるヒトでの曝露量の少なくとも 33 倍（マウス）、又は 97 倍（ラット）のビマトプロストの経口用量により、流産が認められた。

最大推奨用量によるヒトでの曝露量の少なくとも 41 倍で、雌親における妊娠期間の短縮、死亡胎児の発生、後期吸収、出生時及び出生後死亡の発生率増加、並びに出生児の体重減少が認められた。

ビマトプロスト点眼液 0.03%を妊婦に投与した場合の良好かつ適切に管理された試験は行われていない。動物実験で得られた結果は、必ずしもヒトでの反応を予測したものとは一致しないため、妊婦に対しては、LATISSE[®]の使用による考え得る有益性と胎児に対する危険性とを考慮した上で、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

8.3 授乳婦

LATISSE[®]がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明だが、動物実験ではビマトプロストは乳汁中に移行することが報告されている。多くの薬剤でヒトの母乳中に移行することが知られているため、授乳中の婦人に LATISSE[®]を投与する場合は慎重に投与すること。

8.4 小児

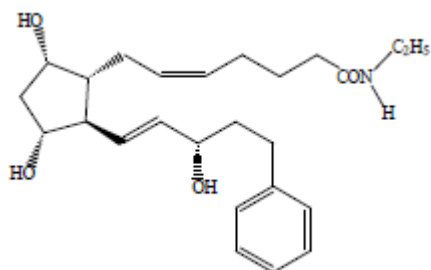
小児患者に対する安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者

高齢者とそれ以外の成人患者との間で、安全性又は有効性に関する臨床的な差異は認められていない。

11 性状

LATISSE[®]（ビマトプロスト点眼液）0.03%は、合成プロスタグランジン誘導体である。化学名は（Z）-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-ジヒドロキシ-2-[(1*E*,3*S*)-3-ヒドロキシ-5-フェニル-1-ペンテニル]シクロペンチル]-*N*-エチル-5-ヘプテナミド、分子量は 415.58。分子式は C₂₅H₃₇NO₄ である。化学構造は以下のとおり。



ビマトプロストは粉末であり、エタノール及びメタノールに極めて溶解やすく、水に溶けにくい。LATISSE[®]は無色澄明な無菌の眼科用剤であり、浸透圧は約 290 mOsmol/kg である。

製剤組成：有効成分（活性成分）：ビマトプロスト 0.3 mg/mL、**保存剤：**ベンザルコニウム塩化物 0.05 mg/mL、**非有効成分：**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、精製水。pH を調節するために水酸化ナトリウムや塩酸が添加される場合がある。有効期限内の pH は 6.8～7.8 の範囲。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ビマトプロストは構造的プロスタグランジン誘導体である。正確な作用機序は未だ明らかではないが、毛髪成長期に毛髪の割合を増すことによって、睫毛の成長が生じると考えられている。

12.3 薬物動態

吸収

健康被験者 15 例にビマトプロスト点眼液 0.03% 1 滴を両眼（角膜や結膜囊）に 1 日 1 回 2 週間点眼投与したところ、初回投与後 10 分以内に最高血中濃度に達し、また、投与後 1.5 時間以内にほとんどの被験者で定量下限値（0.025 ng/mL）未満となった。最高血中濃度（ C_{max} ）及び血中濃度 - 時間曲線下面積（ AUC_{0-24hr} ）の平均値は 7 日目と 14 日目ではほとんど変化はなく、それぞれ約 0.08 ng/mL 及び 0.09 ng·hr/mL であったことから、投与開始 1 週目に定常状態に達したことを示唆している。経時的に有意な全身性の蓄積は認められなかった。

分布

ビマトプロストは体内組織への分布は低く、定常状態での分布容積は 0.67 L/kg であった。ビマトプロストはヒトの血中では主に血漿に分布し、ヒト血漿中での非結合率は約 12% であった。

代謝

全身循環に達した後、ヒト循環血液中には主としてビマトプロストが存在し、その後、水酸、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。

排泄

健康被験者 6 例に放射性標識したビマトプロスト（3.12 µg/kg）を静脈内投与した後の未変化体の最高血中濃度（ C_{max} ）は 12.2 ng/mL であり、その後速やかに減少し、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、投与量の最大 67% が尿中、25% が糞中に排泄された。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性、生殖能障害

ビマトプロストはマウス又はラットのいずれにおいても、それぞれ 1 日 2 mg/kg 及び 1 日 1 mg/kg（局所角膜や結膜囊にそれぞれ投与後の血中 AUC 濃度による全身曝露は、最大推奨用量によるヒトでの曝露の約 192 倍及び 291 倍）を 104 週間経口投与したところ、がん原性は認められなかった。

ビマトプロストは細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）、マウスリンフォーマ試験、又はマウス小核試験により評価し、遺伝毒性又は染色体異常誘発性は認められなかった。

ビマトプロスト 1 日 0.6 mg/kg までの用量で、雄又は雌ラットの生殖機能に障害は認められなかった。

14 臨床試験

LATISSE[®]が睫毛の全体的な際立ち度に与える影響を、278 人の成人患者を対象とし、4 ヶ月の投与期間としたプラセボ対照、多施設共同、無作為化二重盲検、並行群間比較試験で評価した。この試験での主要評価項目は睫毛全体の際立ち度であり、ベースラインと治療期間終了時（第 16 週）に 4 段階の総合的睫毛評価（Global Eyelash Assessment: GEA）スケールで測定したときに 1 以上改善した被験者数を評価した。

LATISSE[®]は GEA スコアで評価したときにプラセボ群より有効であり、治療期間中の第 8 週、第 12 週、及び第 16 週（主要評価時点）で、投与群間に統計的有意差が認められた。

表 1

総合的睫毛評価（GEA）においてベースラインから少なくとも 1 グレード改善した患者の数（%）
（有効性主要評価点—第 16 週）

週	LATISSE [®] 群 N=137 N (%)	プラセボ群 N=141 N (%)
1	7 (5%)	3 (2%)
4	20 (15%)	11 (8%)
8	69 (50%)	21 (15%)
12	95 (69%)	28 (20%)
16	107 (78%)	26 (18%)
20	103 (79%)	27 (21%)

この試験では、患者の睫毛の長さ、豊かさ、色の濃さに対する LATISSE[®]の効果も評価した。デジタル画像解析により睫毛の長さ、豊かさ・太さ、色の濃さを測定し、睫毛の成長をベースラインと比較したところ、ビマトプロスト投与群において第 8 週、12 週、及び 16 週に、統計的により有意かつ顕著な効果が示された。

表 2

第 16 週の有効性評価項目 （ベースラインからの平均的变化）	LATISSE [®] 群	プラセボ群
上睫毛の成長（長さ） （mm; 増加率（%））	N=137 1.4; 25%	N=141 0.1; 2%
上睫毛の豊かさ （mm ² ; 増加率（%））	N=136 0.7; 106%	N=140 0.1; 12%
上睫毛の色の濃さ （色度強度*; 色の濃さの増加率（%））	N=135 -20.2; -18%	N=138 -3.6; -3%

*負の値は睫毛の色の濃さの増加を表す。

16 週間の投与期間終了後の 4 週間の投与後観察期間中に、ビマトプロストの効果はベースラインに戻り始めた。睫毛の成長に対する効果は、投与中止期間がより長期になるに従い弱まっていくと予想される。

16 保存と供給及び取り扱い方法

LATISSE[®]（ビマトプロスト点眼液）0.03%は、使い捨て滅菌済みアプリケーションタと共に、青緑色ポリスチレンキャップ付の不透明な白色低密度ポリエチレンディスペンサ容器にて滅菌状態で供給される。

5 mL 容器に 3 mL 充填した製剤、70 本の使い捨て滅菌済みアプリケーションタ付き（NDC 0023-3616-70）

5 mL 容器に 5 mL 充填した製剤、140 本の使い捨て滅菌済みアプリケーションタ付き（NDC 0023-3616-05）

保存方法：LATISSE[®]は 2～25° C（36～77°F）下で保存すること。

17 患者カウンセリング情報

17.1 毎晩の塗布

LATISSE[®]（ビマトプロスト点眼液）は、毎晩、同梱の滅菌済みアプリケータを使用して塗布するよう患者に指導すること。化粧を落とし、（コンタクトレンズを装用している場合は）コンタクトレンズを外し、顔面が清潔な状態で使用すること。LATISSE[®]1 滴を使い捨て滅菌済みアプリケータにつけ、睫毛根元の上眼瞼辺縁部に沿って慎重に塗布する。LATISSE[®]は万が一目に入っても有害ではない。その際、目は洗わないこと。

LATISSE[®]の1日の使用回数を増やしても、睫毛の成長は促進されない。

下眼瞼の睫毛の生え際には使用しないよう患者に指導すること。液体が上眼瞼辺縁部の領域からはみ出た場合は、ティッシュ又はその他吸収性の布地で軽く拭き取ること。

効果は徐々に現れるが、大半の患者において治療開始後2ヵ月間は有意な効果が見られない。効果は永久的なものではなく、LATISSE[®]での治療中止後は徐々に治療前のレベルに戻ることが予想されることを患者に説明すること。

17.2 容器及びアプリケータの取り扱い

LATISSE[®]の容器は必ず損傷のない状態で維持し、容器の先端又はアプリケータを周囲の物や指など汚染の原因になる可能性のある表面に接触させないよう、患者に説明すること。これは、目への感染源として知られる一般細菌による容器又はアプリケータの汚染を避けるためである。また、製品に同梱されているアプリケータのみ使用し、再利用は汚染の原因となりうるので一度使用した後は、その都度廃棄するよう患者に説明すること。汚染された液剤又はアプリケータを使用することにより、重篤な感染に至る場合がある。

17.3 眼圧への影響

LATISSE[®]は眼圧を下降させる場合があるが、臨床上問題となるレベルの下降ではない。

高眼圧の治療で LUMIGAN[®]又は他のプロスタグランジン誘導体を投与している患者に LATISSE[®]を併用すると、望ましい IOP の下降が得られなくなる可能性がある。IOP の下降のためにプロスタグランジン誘導体を投与中の患者は、主治医と相談の上でのみ LATISSE[®]を使用すること。

17.4 眼瞼の色調変化の可能性

LATISSE[®]の使用中止により元に戻る可能性はあるが、眼瞼皮膚の色調変化があらわれる可能性があることを患者に伝えること。

17.5 虹彩の色調変化の可能性

虹彩への色素沈着による褐色の色調変化があらわれることがあること、この色調変化は消失しない可能性があることを患者に説明すること。ビマトプロスト点眼液（LUMIGAN[®]）を点眼したとき、虹彩への色素沈着の増加が認められている。

17.6 意図せぬ発毛又は睫毛の変化の可能性

LATISSE[®]が治療領域外の皮膚の同じ箇所に繰り返し接触すると、目的とする治療領域外に多毛化があらわれる可能性があることを患者に伝えること。また、左右眼で睫毛又は産毛の長さ、密度、色調、数や睫毛の発毛の方向に差が生じる可能性があることも伝えること。睫毛の変化は治療中止後、元に戻るものと予想される。

17.7 医師のアドバイスを要する場合

LATISSE[®]の使用中有るいは使用後に、使用前には見られなかった新たな目の症状（例えば傷や感染症）、視力の急激な低下、目の手術を受ける、又は何らかの目の症状、特に結膜炎及び眼瞼に変化があった場合は LATISSE[®]を継続すべきかどうかについて、直ちに主治医に相談するよう患者に指導すること。IOP 降下薬を使っている患者は医師との相談なしで LATISSE[®]を使用しないこと。

17.8 コンタクトレンズの使用

ソフトコンタクトレンズに吸着される可能性のあるベンザルコニウム塩化物が LATISSE[®]に含まれていることを患者に忠告すること。コンタクトレンズは LATISSE[®]をつける前に必ず外し、少なくとも投与 15 分経過後に再装用すること。

17.9 FDA 承認の患者向け添付文書

患者向け情報

LATISSE[®]（ラティース）（ビマトプロスト点眼液） 0.03%

LATISSE[®]の使用開始前及び処方される度に、添付の患者向け情報を再読すること。新しい情報が含まれている可能性がある。この文書を読むことは、医師との治療に関する相談に代わるものではない。

睫毛の貧毛とは何か？

睫毛の貧毛とは、睫毛の量が不十分であること。

LATISSE[®]とは何か？

LATISSE[®]は睫毛の成長（長く、豊かに、色を濃く）するために使われる、貧毛の治療用処方薬である。

LATISSE[®]を使用すべきでない場合はあるか？

LATISSE[®]に含まれる成分のいずれかに対してアレルギーがある患者は使用しないこと。

LATISSE[®]の使用に関する特別な警告はあるか？

LATISSE[®]は上瞼辺縁部の睫毛の根元の皮膚につけて使う（図 2 を参照）。

下眼瞼には使用しないこと。高眼圧治療のために LUMIGAN[®]又はそれと類似する製品を使用中の患者、あるいは異常な IOP を患ったことのある患者は、医師の厳重な管理下でのみ LATISSE[®]を使用すること。

LATISSE[®]の使用によって元に戻る可能性のある眼瞼の色調変化があらわれることがある。また、LATISSE[®]の使用は眼球の色づき部分の褐色の色素沈着を増加させる場合があり、これはおそらく使用中止後も消失しない。

LATISSE[®]が頻繁に触れた皮膚の箇所に発毛が生じる可能性がある。したがって、その可能性を下げるために、液体が上瞼辺縁部の外にはみ出た場合は、ティッシュなどの吸収材で軽く拭き取る。また睫毛の左右で、長さ、密度・濃さ、色、毛の数や睫毛の発毛の方向に違いが出ることもある。そのような違いが生じた場合、通常、LATISSE[®]の使用を中止すると違いは見られなくなる。

LATISSE[®]の使用を誰かに知らせるべきか？

LATISSE[®]を使用していることを（今までに眼圧に問題があった人は特に）医師に伝えること。また、LATISSE[®]を使用していることを眼圧の検査者にも伝えること。

LATISSE[®]が目に入ったらどうすればよいか？

LATISSE[®]は点眼薬である。したがって、LATISSE[®]は目の中に入っても有害ではない。目に入っても洗い流さないこと。

LATISSE[®]の使用による副作用はあるか？

LATISSE[®]の使用による副作用として最も多くみられるのは、目のかゆみや目の発赤である。これらは、患者の約 4% で報告されている。比較的少ない頻度ではあるが、LATISSE[®]の使用によるその他の副作用の可能性もあり、通常それらは LATISSE[®]をつけた皮膚の周辺又は目の中に生じる。これらは皮膚の色が濃くなる症状、目の炎症、目の乾き、眼瞼の発赤が含まれる。

使用前には見られなかった新たな目の症状（例えば傷や感染症）、視力の急激な低下、目の手術を受ける、又は何らかの目の症状、特に結膜炎及び眼瞼に変化があった場合は、LATISSE[®]の使用を継続すべきかどうかについて、直ちに主治医に相談すること。

LATISSE[®]の使用をやめるとどうなるか？

LATISSE[®]の使用を中止すると、数週間から数ヵ月のうちに睫毛は使用前の外観に戻ると予想される。

眼瞼の色が濃くなった場合も数週間から数ヵ月で元に戻るとされている。

目の色づき部分（虹彩と呼ばれる部分）が濃くなった場合は元に戻らず、おそらく消失することはない。

LATISSE[®]はどうやって使うのか？

毎晩一回、上眼瞼の睫毛の根元の皮膚に塗布することを推奨している。

毎晩一回、化粧を落とし、コンタクトレンズを外した清潔な顔に使用すること。トレーからアプリケータを外し、次に、滅菌済みアプリケータを水平に持ち、1 滴の LATISSE[®] をアプリケータの先端に最も近い部分につける（図 1 を参照）。LATISSE[®] をつけたら、直ちにアプリケータを睫毛の根元の上眼瞼辺縁部（睫毛が皮膚と接する部分）に、内側から外側に向けて慎重に沿わせる（図 2 を参照）。LATISSE[®] が眼瞼辺縁部からはみ出た場合は拭き取ること。一度使用したアプリケータは廃棄すること。

新しい滅菌済みアプリケータを使い、もう片方の目の上眼瞼辺縁部に同様に塗布を繰り返す。これにより、片方の眼瞼からもう片方へ汚染が移る可能性を可能な限り減らすことができる。



図 1



図 2

目、又は下眼瞼には使用しないこと。LATISSE[®] に同梱されている滅菌済みアプリケータのみを使い、それ以外のものでも塗布しないこと。つけ忘れてしまったときに、その分を「取り戻そう」とせずに、翌晩に普段と同じように LATISSE[®] をつけること。臨床試験では LATISSE[®] による治療を受けた患者の 50% に、治療開始から 2 ヶ月以内に明らかな改善が見られている。

LATISSE[®] は万が一目に入っても有害ではないとされている。その場合も目は洗わないこと。

感染源として知られる一般細菌による汚染を避けるために、容器の先端やアプリケータが周囲の物、指など、意図せぬ表面と接触しないよう注意すること。

コンタクトレンズは LATISSE[®] をつける前に必ず外し、投与後、再び着用するまで少なくとも 15 分間待つこと。

LATISSE[®]を一日に複数回使っても、一日一回の使用により睫毛の成長が促進することはない。

LATISSE[®]は2～25℃（36～77°F）下で保存すること。

LATISSE[®]に関する一般情報

処方薬は患者向け情報冊子に書かれていない症状に対しても処方される場合がある。処方を受けた症状以外の症状に LATISSE[®]を使用しないこと。LATISSE[®]を他の人に渡さないこと。使用することがその人にとって適切とは限らない。

この冊子は LATISSE[®]に関する最も重要な情報の要旨をまとめたものである。更に詳細な情報を希望する場合は医師に相談するか、Allergan 社の製品情報部（米国内フリーダイヤル 1-800-433-8871）まで連絡すること。

LATISSE[®]にはどのような成分が含まれているか？

有効成分： ビマトプロスト

非有効成分： 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、精製水。 pH を調節するために水酸化ナトリウムや塩酸が添加される場合がある。有効期限内の pH は 6.8 ～7.8 の範囲である。

©2013 Allergan, Inc.

Irvine, CA 92612

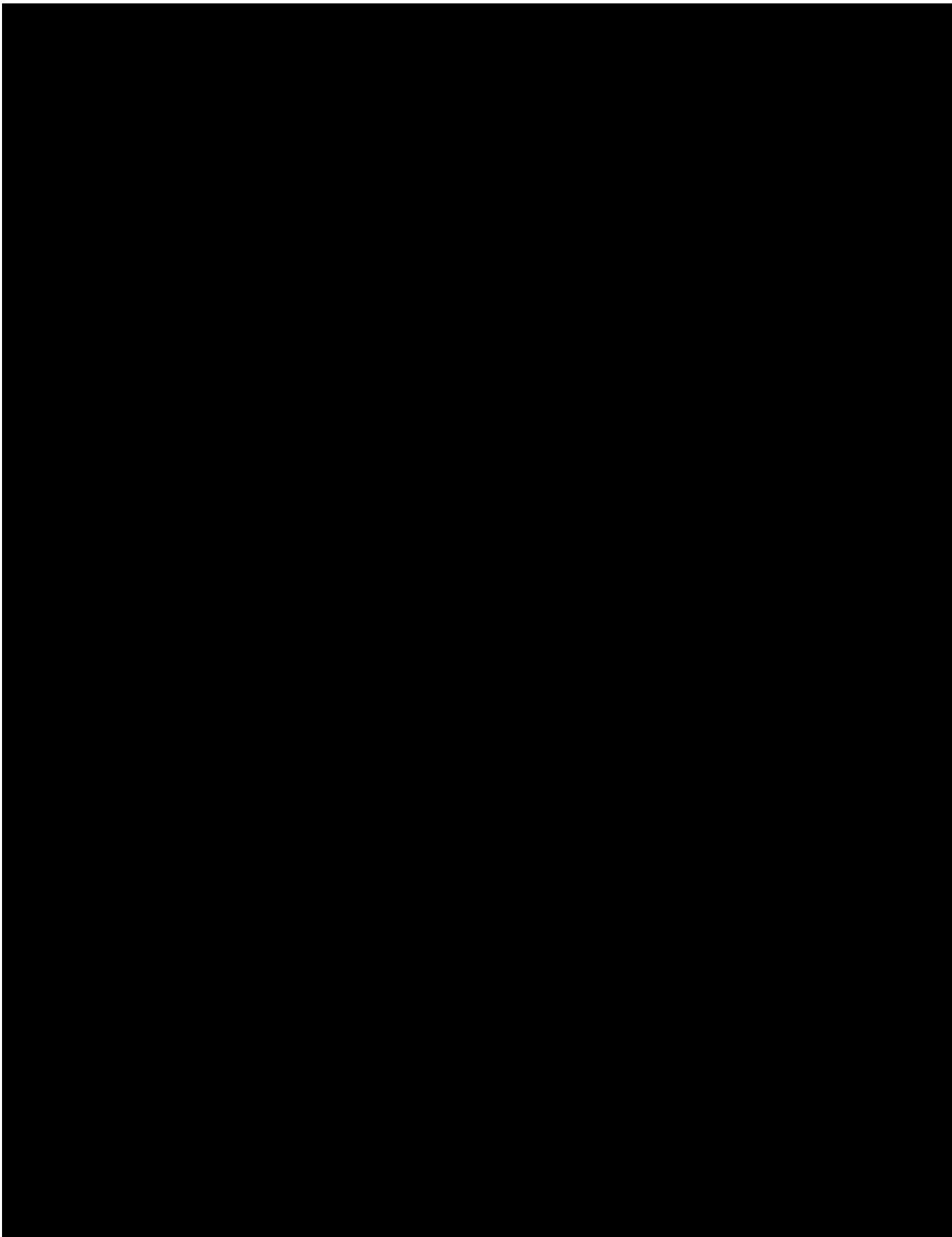
®マークは、Allergan, Inc. の登録商標である。

特許については、www.allergan.com/products/patent_notices を参照。



72303US15

1.6.4 COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)



1.7 同種同効品一覧表

現在国内には、「グラッシュビスタ[®]外用液剤 0.03%3mL」並びに「グラッシュビスタ[®]外用液剤 0.03%5mL」の申請効能を有する同種同効品はない。

1.8 添付文書（案）

目次

1.8	添付文書（案）	1
1.8.1	添付文書（案）	2
1.8.2	効能・効果（案）及びその設定根拠	6
1.8.2.1	効能・効果（案）	6
1.8.2.2	設定根拠	6
1.8.3	用法・用量（案）及びその設定根拠	11
1.8.3.1	用法・用量（案）	11
1.8.3.2	設定根拠	11
1.8.4	使用上の注意（案）及びその設定根拠	12

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

「グラッシュビスタ[®]外用液剤 0.03%3mL」及び「グラッシュビスタ[®]外用液剤 0.03%5mL」（以下、本剤）の添付文書案を以下に示す。

添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

2014 年 1 月作成（新様式第 1 版）

貯法: 室温保存

使用期限: 外箱に表示（使用期限内であっても、開封後は速やかに使用すること）。

日本標準商品分類番号 872679

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2001 年 3 月

プロスタマイド誘導体

処方せん医薬品^{注)}グラッシュビスタ[®]外用液剤 0.03% 3mLグラッシュビスタ[®]外用液剤 0.03% 5mLGLASH VISTA[®] CUTANEOUS SOLUTION 0.03% 3mLGLASH VISTA[®] CUTANEOUS SOLUTION 0.03% 5mL

ビマトプロスト外用液剤 注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

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 (1 mL中)	ビマトプロスト 0.3 mg
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七水和物、クエン酸水和物、塩酸、水酸化ナトリウム
剤形	外用液剤
色	無色澄明
pH	6.8～7.8
浸透圧比	生理食塩液に対する比：約1

【効能・効果】

睫毛貧毛症

効能・効果に関連する使用上の注意

- 発毛可能な毛包が存在しない部位における本剤の有効性は期待できない。

【用法・用量】

片眼ごとに、1 滴を本剤専用のアプリケータに滴下し、1 日 1 回就寝前に上眼瞼辺縁部の睫毛基部に塗布する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤の塗布には同梱の専用アプリケータを使用し、片眼ごとに新しいアプリケータを使用すること（「適用上の注意」の項参照）。
- がん化学療法による睫毛貧毛症の患者では、本剤の投与はがん化学療法終了 4 週間後以降に開始することが望ましい〔がん化学療法施行中及び終了 4 週間後までの間における本剤投与に関する安全性及び有効性は確立していない（【臨床成績】の項参照）〕

【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）

- 無水晶体眼あるいは眼内レンズ挿入眼の患者又は硝子体手術等の内眼手術の既往のある患者〔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おそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素過剰（メラニンの増加）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。眼瞼色素過剰については、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、虹彩色素過剰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素過剰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。これらの症状について患者に十分説明するとともに、患者を定期的に診察し、症状に応じて投与継続の可否を検討すること。

- 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、直ちに眼科医を受診するように患者に十分に指導すること。
- 本剤投与により、内眼部及び外眼部の炎症や角膜上皮障害が悪化する可能性、及び眼圧が影響を受ける可能性があるため、眼疾患又は眼手術後で治療中の患者に本剤を投与する際は、眼科医に相談することが望ましい。
- 眼瞼色素過剰、接触皮膚炎、眼周囲の多毛化等の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が上眼瞼辺縁部以外に付着した場合には、よくふき取るか洗い流すよう患者を指導すること（「適用上の注意」の項参照）。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン系点眼剤 ラタノプロスト含有点眼剤	眼圧低下作用が減弱する可能性がある ¹⁾ 。	機序不明

4. 副作用

特発性睫毛貧毛症を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象 87 例中、14 例（16.1%）に副作用が認められた。その主な副作用は、結膜充血 3 例（3.4%）、眼脂 3 例（3.4%）、皮膚色素過剰 3 例（3.4%）であった（申請時）。

また、がん化学療法による睫毛貧毛症を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象 18 例中、3 例（16.7%）に副作用が認められた。その主な副作用は、皮膚色素過剰 2 例（11.1%）、眼瞼紅斑 1 例（5.6%）であった（申請時）。

(1) 重大な副作用

虹彩色素過剰：海外臨床試験において、安全性評価対象 541 例中、1 例（0.2%）に虹彩色素過剰が認められた。虹彩色素過剰があらわれた場合には症状に応じて投与継続の可否を検討すること。

眼瞼溝深化：海外臨床試験において、安全性評価対象 541 例中、1 例（0.2%）に眼瞼溝深化が認められた。眼瞼溝深化があらわれた場合には症状に応じて投与継続の可否を検討すること。

(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。

	2%以上	2%未満	頻度不明 ^注
眼	結膜充血、眼脂、眼乾燥、点状角膜炎、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼そう痒症、眼瞼刺激、眼刺激	結膜濾胞、眼瞼障害、睫毛乱生、眼瞼炎	眼痛、眼瞼痛、眼部腫脹、眼瞼浮腫、流涙増加、霧視
皮膚	皮膚色素過剰		毛髪成長異常、灼熱感（眼瞼）、眼窩周囲紅斑、裂毛（一時的な睫毛の裂毛）、発疹（眼瞼及び眼窩周囲に限定された斑状発疹、紅斑性発疹、そう痒性発疹を含む）、皮膚変色（眼窩周囲）
その他		顔面痛、麦粒腫、毛質異常、睫毛眉毛脱落症（部分的な一時的睫毛眉毛の脱落も含む）	頭痛、過敏症（局所的アレルギー反応）

注：自発報告または海外でのみ認められた副作用は頻度不明

5. 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**(1) 妊婦**

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、原則として投与しないこと。〔動物実験では、妊娠動物（マウス・ラット）において 0.3 または 0.6 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、0.3 mg/kg/日以上で、母体毒性や胎児毒性（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 64 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。〔ヒトの母乳中に移行するかどうかは不明だが、動物実験では乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

(1) 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ので、投与しないことが望ましい。

8. 適用上の注意

(1) **投与経路、使用部位**：本剤は点眼剤として使用しないこと。本剤は上眼瞼辺縁部の睫毛基部にのみ塗布し、下眼瞼には使用しないこと。

(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) 塗布する前に洗顔して上眼瞼辺縁部を清潔にしてから使用すること。
- 2) 塗布時に、容器やアプリケータの先端が周囲の物や指などの表面に触れないよう注意すること。
- 3) アプリケータを水平に持ち、アプリケータの先端に最も近い部分に 1 滴滴下すること。
- 4) 滴下後直ぐに、アプリケータを片方の目の上眼瞼辺縁部に内側から外側に向けて慎重に沿わせること。
- 5) 塗布したときに液が上眼瞼辺縁部以外についた場合は、ティッシュ等吸収性の素材ですぐにふき取るか、洗い流すこと。
- 6) 一度使用したアプリケータは廃棄すること。
- 7) 新しいアプリケータを使い、もう片方の目の上眼瞼辺縁部に同様に繰り返すこと。
- 8) 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、塗布する前に一旦レンズを外し、塗布 15 分以上経過後に再装用すること。

9. その他の注意：

特発性及びがん化学療法による睫毛貧症以外の睫毛貧症患者に対する有効性は確立されていない（【臨床成績】の項参照）。

【薬物動態】**（参考）****皮膚組織内濃度（マウス）**

含水アルコール性カルボポールゲル製剤（ビマトプロスト 0.03%を含む）0.1mL を雌マウスの背部皮膚（12cm²）に単回塗布したとき、約 4 時間後に皮膚組織内濃度が最高濃度（平均値±標準偏差）6.74±5.86（μg/g）に達した。また、1 日 1 回 21 日間反復塗布したとき、21 日目の投与 24 時間後の皮膚組織内濃度（平均値±標準偏差）は、3.61±0.90μg/g であった。血中のビマトプロスト濃度は単回塗布および反復塗布いずれにおいても皮膚組織内濃度の 0.1%程度であり、代謝物（17-フェニルトリノルプロスタグランジン F_{2α}）は皮膚組織内および血中のいずれにおいても検出されなかった。

【臨床成績】**国内第 III 相臨床試験：**

特発性睫毛貧毛症成人患者 173 例又はがん化学療法による睫毛貧毛症成人患者（がん化学療法終了後 4 週間以上が経過した患者が対象とされた）36 例を対象とした 2 つのプラセボ対照二重盲検比較試験において、投与 4 ヶ月後の GEA-J*スケールで 1 段階以上の改善が認められた場合を有効と評価した場合の有効率の結果は下表のとおりであり、いずれの試験でも本剤群はプラセボ群と比較して統計的に有意に優れていた。

* 日本人用画像数値化ガイド付き総合的睫毛評価スケール：標準写真を参考に、医師が患者の上睫毛の全般的な印象を 4 段階（1「低い」、2「普通」、3「高い」、4「著しく高い」）で評価

	特発性睫毛貧毛症		がん化学療法による睫毛貧毛症	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
有効率	17.6% (15/85 例)	77.3% (68/88 例)	27.8% (5/18 例)	88.9% (16/18 例)

【薬効薬理】

1. 睫毛に対する作用

マウスの片側眼瞼部にビマトプロスト 0.03%溶液を反復塗布したとき、睫毛の太さの増大が認められた。また、毛幹二本を有する毛包数を増すことにより、睫毛の本数を増加させたが、総毛包数の増加は認められなかった^{2),3)}。

2. 作用機序

ビマトプロストは睫毛の毛包に作用し、毛周期における成長期を延長することにより、睫毛の成長を促進させると考えられている³⁾。

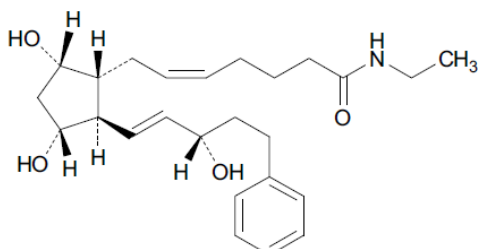
【有効成分に関する理化学的知見】

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: C₂₅H₃₇NO₄

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。
エタノール又はメタノールに極めて溶けやすく、水に溶けにくい。吸湿性である。

【承認条件】

【包装】

3.0 mL×1 (アプリータ 80 本同梱)

5.0 mL×1 (アプリータ 140 本同梱)

【主要文献】

- 1) Herndon, L.W. et al. : Arch. Ophthalmol. 2002; 120(6), 847-849
- 2) アラガン・ジャパン株式会社 社内資料: Effect of Bimatoprost on the eyelashes of mice
- 3) Tauchi M, et al.: Br J Dermatol., 2010; 162, 1186-1197.

【文献請求先】

<文献請求先 / 製品情報お問い合わせ先>

アラガン・ジャパン株式会社
東京都渋谷区恵比寿四丁目 20 番 3 号
恵比寿ガーデンプレイスタワー35 階
TEL
FAX
受付時間: 9:00-17:30

製造販売元:

アラガン・ジャパン株式会社
東京都渋谷区恵比寿四丁目 20 番 3 号
恵比寿ガーデンプレイスタワー35 階

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

【効能・効果】 睫毛貧毛症

1.8.2.2 設定根拠

海外でのビマトプロスト 0.03%製剤（LUMIGAN[®]）の高眼圧症および開放隅角緑内障治療剤としての臨床開発段階及び市販後の使用実績において、ビマトプロストが睫毛の成長を促進させることが明らかになった。海外の LUMIGAN[®]の 2 つの第 3 相試験において、睫毛の成長はビマトプロスト 0.03%製剤 1 日 1 回 3 ヶ月間（1 年までの治療延長含む）の治療群の 36.3%の患者（192024-008 試験）及び 49.1%の患者（192024-009 試験）において有害事象として報告され、発現率は実対照薬チモロール群から報告された率（192024-008 試験では、4.9%、192024-009 試験では 5.0%、それぞれ $p < 0.001$ ）より統計的に有意に高かった。この観察結果及びビマトプロストの大規模な市販後の安全データベースを基に、アラガン社は、睫毛の際立ち度、長さ、豊かさ及び色の濃さを改善させる治療薬としてビマトプロスト 0.03%製剤（米国販売名：LATISSE[®]）の安全性と有効性を評価する臨床開発を開始した。

それまで睫毛貧毛症治療を適応とする医薬品が承認されておらず、睫毛貧毛症を診断または治療効果を評価する公式の方法が存在しなかった。そこで、アラガン社は臨床試験を実施する前に睫毛評価ツールであるグローバル・アイラッシュ・アセスメント（GEA）スケールを 20 年に開発しその妥当性を 192024-033 試験で検証した。

米国での第 3 相試験（192024-032、192924-038）の良好な安全性と有効性の試験結果と大規模な LUMIGAN[®]の市販後安全性データベースを基に、ビマトプロスト 0.03%製剤（LATISSE[®]）は「睫毛の成長（長さ、豊かさ、色の濃さを含む）を促進することにより、睫毛の貧毛を治療する」の適応で米国 FDA により 2008 年 12 月に最初に承認された。

一方、日本人を対象とした睫毛貧毛症の治療用のビマトプロスト 外用剤 0.03%（以下、本剤）の有効性及び安全性は、特発性睫毛貧毛症を対象とした 192024-059 試験、及びがん化学療法による睫毛貧毛症を対象とした 192024-067 試験の 2 つの第 3 相試験によって評価された。両試験の有効性では、アラガン社が日本人用に開発し、192024-066 試験でその妥当性を検証した GEA スケール（GEA-J）で評価した。

- 特発性睫毛貧毛症を有する日本人成人被験者を対象とした第 3 相試験（192024-059 試験）
192024-059 試験は、第 3 相、多施設共同、二重盲験、無作為化の並行群間比較試験であり、特発性睫毛貧毛症を有する日本人成人被験者を対象として、本剤を上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回、局所塗布したときの安全性及び有効性（睫毛の全般的な「際立ち度」の改善）をプラセボ群と比較し、評価した。本試験は、片眼 1 回使いきりタイプの滅菌済みアプリケーションブラシを用いて、両側上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回（夜）、4 ヶ月間塗布しこれに続く 1 ヶ月間の投与後観察期間からなる 5 ヶ月間の試験であった。

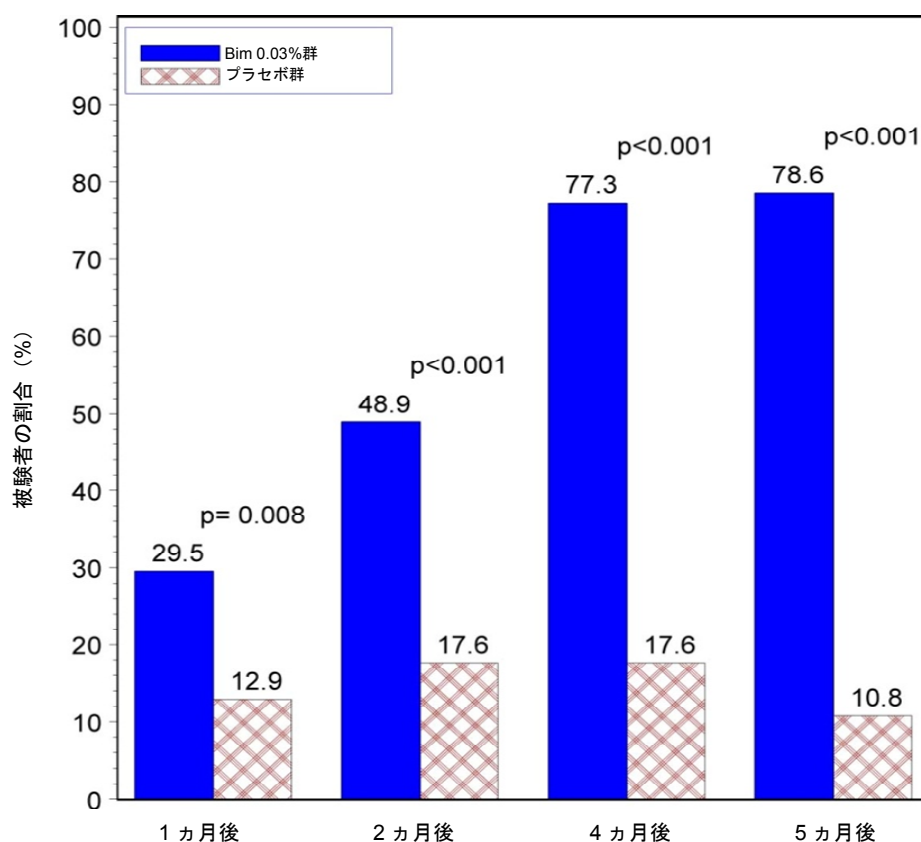
有効性の主要評価項目は睫毛の全般的な「際立ち度」とし、4 ヶ月間の投与期間の終了時（主要評価時点である 4 ヶ月後）の GEA スコアでベースラインと比較して 1 段階以上の改善が認められる場合を有効と定義した。副次評価項目は、デジタル画像解析により測定した上睫毛の長さ（mm）、上睫毛の豊かさ（密集度）の平均値（mm²）、及び上睫毛の色の濃さ（明度単位）のベースラインから 4 ヶ月後までの変化とした。

4) 主要評価項目

主要評価項目である睫毛の全般的な「際立ち度」について検討した結果を図 1.8-1 に示す。主要評価時点である 4 ヶ月後において、ビマトプロスト群では 4 段階の GEA スコアで 1 段階以上の改善が認められ、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった。4 ヶ月後の睫毛の全般的な「際立ち度」（GEA スコア）について、ベースラインと比較して 1 段階以上の改善が認められた被験者の割合は、ビマトプロスト群で 77.3%（68/88 例）であったのに対して、プラセボ群では 17.6%（15/85 例）であった（ $p < 0.001$ 、Pearson のカイ二乗検定）。

図 1.8-1 各評価時点での GEA スコアがベースラインと比較して 1 段階以上改善した被験者の割合（%）

（192024-059 試験：ITT 集団）



略号：Bim = ビマトプロスト

検定法：Pearson のカイ二乗検定

出典：192024-059 試験 総括報告書（5.3.5.1） [Figure 14.2-1](#)

5) 副次評価項目

副次評価項目である上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さをデジタル画像により解析した。その結果、4 ヶ月後の上睫毛の長さ（mm）のベースラインからの変化量の平均値（ビマトプロスト群で 1.62 mm、プラセボ群で -0.04 mm）、及び変化率の平均値（ビマトプロスト群で 24.01%、プラセボ群で -0.54%）は、ビマトプロスト群ではプラセボ群よりも大きく、統計学的に有意であった（変化量、変化率とも $p < 0.001$ ）。睫毛の長さ（mm）のベースラインからの変化量の投与群間の差は、1 ヶ月後に（ $p < 0.001$ ）統計学的に有意となった。さらに、4 ヶ月後の投与期間の終了時まで来院ごとに GEA スコアがベースラインと比較して 1 段階以上改善した被験者の割合が大きくなった。

また、4 ヶ月後の上睫毛の豊かさ (mm^2) のベースラインからの変化量の平均値（ビマトプロスト群で 0.35 mm^2 、プラセボ群で -0.03 mm^2 ）、及び変化率の平均値（ビマトプロスト群で 44.82%、プラセボ群で -1.12%）は、ビマトプロスト群ではプラセボ群よりも大きく、統計学的に有意であった（変化量、変化率とも $p < 0.001$ ）。

4 ヶ月後の上睫毛の色の濃さ（明度単位）のベースラインからの変化量の平均値（ビマトプロスト群で -12.02、プラセボ群で 1.38）及び変化率（%）の平均値（ビマトプロスト群で -7.98% [すなわち、ベースラインよりも 7.98% 濃い]、プラセボ群で 1.28% [すなわち、ベースラインよりも 1.28% 薄い]）は、ビマトプロスト群ではプラセボ群よりも大きく、統計学的に有意であった（変化量、変化率とも $p < 0.001$ ）。

ビマトプロスト群とプラセボ群の差は、まず 1 ヶ月後に主要評価項目（GEA スコア）及び睫毛の長さとの色の濃さについて統計学的に有意となり、2 ヶ月後には睫毛の豊かさについても統計学的に有意となった。全ての評価項目で、試験の進行に伴い投与群間の差は次第により顕著になった。GEA スコア、並びに睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さについての投与群間の差は、1 ヶ月間の投与後観察期間中（5 ヶ月後）も統計学的に有意であった（Wilcoxon の順位和検定）。

● がん化学療法による睫毛貧毛症を有する日本人成人被験者を対象とした第 3 相試験（192024-067 試験）

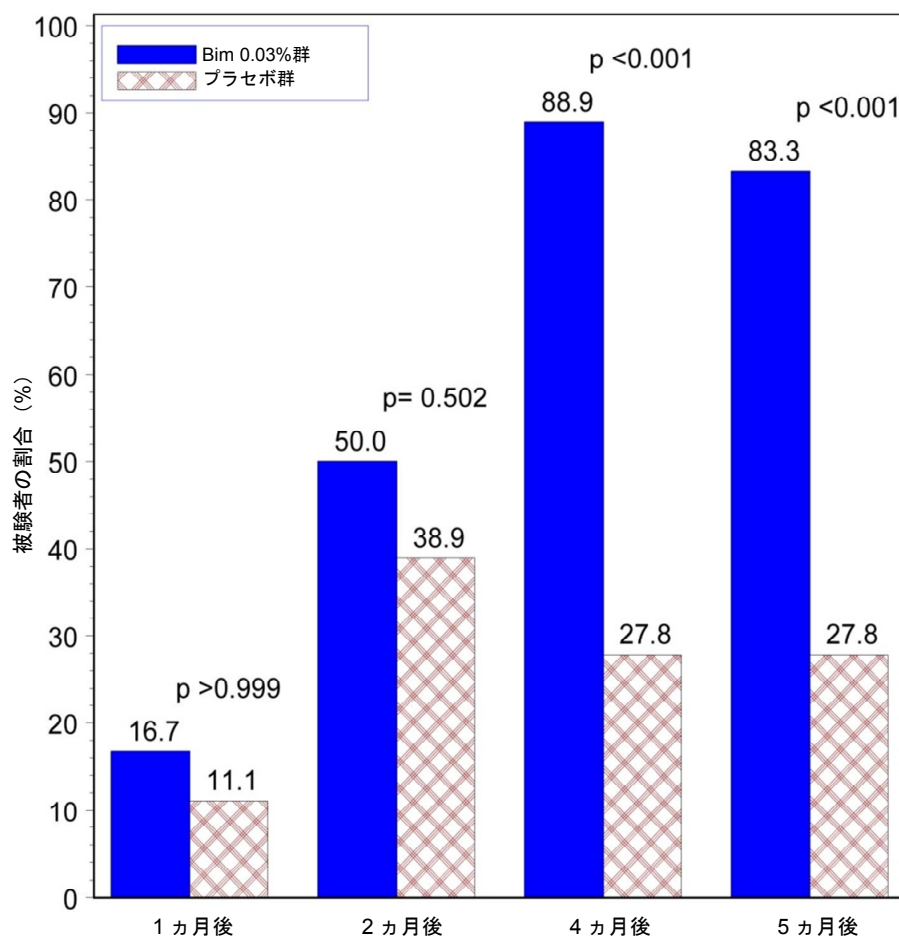
192024-067 試験は、第 3 相、多施設共同、二重盲験、無作為化の並行群間比較試験であり、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する日本人成人被験者を対象として、本剤を上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回、局所塗布したときの安全性及び有効性（睫毛の全般的な「際立ち度」の改善）をプラセボ群と比較し、評価した。本試験は、片眼 1 回使いきりタイプの滅菌済みアプリケーションブラシを用いて、両側上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回（夜）、4 ヶ月間塗布しこれに続く 1 ヶ月間の投与後観察期間からなる 5 ヶ月間の試験であった。なお、有効性の主要、副次評価項目は 192024-059 試験と同様の項目で評価した。

1) 主要評価項目

主要評価項目である睫毛の全般的な「際立ち度」については、投与開始から 4 ヶ月後において GEA スコアでベースラインから 1 段階以上の改善が認められた被験者の割合をビマトプロスト群とプラセボ群で比較した結果、プラセボ群で 27.8% (5/18 例) であったのに対して、ビマトプロスト群では 88.9% (16/18 例) であった ($p < 0.001$)。GEA スコアについての投与群間の差は、1 ヶ月間の投与後観察期間中（5 ヶ月後）も統計学的に有意であった（[図 1.8-2](#)）。

図 1.8-2 各評価時点での GEA スコアがベースラインと比較して 1 段階以上改善した被験者の割合（％）

（192024-067 試験：ITT 集団）



略号：Bim = ビマトプロスト

検定法：Pearson のカイ二乗検定

出典：192024-067 試験 総括報告書（5.3.5.1） Figure 14.2-1

2) 副次評価項目

副次評価項目である上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さをデジタル画像により解析した。その結果、4 カ月後の上睫毛の長さ（mm）のベースラインからの変化量の平均値（ビマトプロスト群で 2.65 mm、プラセボ群で 0.99 mm、 $p = 0.003$ ）、及び変化率の中央値（ビマトプロスト群で 42.42%、プラセボ群で 11.11%、 $p = 0.033$ ）は、ビマトプロスト群ではプラセボ群よりも大きく、統計学的に有意であった。

また、4 カ月後の上睫毛の豊かさ（ mm^2 ）のベースラインからの変化量の平均値（ビマトプロスト群で 0.76 mm^2 、プラセボ群で 0.28 mm^2 、 $p = 0.007$ ）、及び変化率（%）の中央値（ビマトプロスト群で 141.67%、プラセボ群で 50.79%； $p = 0.040$ ）は、ビマトプロスト群ではプラセボ群よりも大きく、統計学的に有意であった。

さらに、4 カ月後の上睫毛の色の濃さ（明度単位、 $p = 0.009$ ）のベースラインからの変化の平均値（ビマトプロスト群で -21.07、プラセボ群で -4.60、 $p = 0.040$ ）及び変化率（%）の中央値（ビマトプロスト群で -13.67%、プラセボ群で -6.40%）は、ビマトプロスト群ではプラセボ群よりも大きく、統計学的に有意であった。

● 海外と日本で実施した試験の GEA スコアの比較

日本で実施した上記 2 試験から得られた主要評価項目の良好な結果（GEA-J スコア）は、海外で実施した 192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験の特発性睫毛貧毛症の被験者集団、並びに 192024-038 試験のがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者集団の両方で得られた有効性の結果と非常に類似していた（表 1.8-1）。

表 1.8-1 192024-059 試験、192024-067 試験、192024-032 試験、192024-038 試験、及び 192024-039 試験において 4 ヶ月後の GEA スコアがベースラインから 1 以上改善した睫毛貧毛症の被験者数（%）（ITT 集団）

試験	ビマトプロスト	プラセボ	P 値 ^a
特発性睫毛貧毛症			
192024-059 試験（日本人）	68/88 (77.3%)	15/85 (17.6%)	< 0.001
192024-032 試験（外国人）	107/137 (78.1%)	26/141 (18.4%)	< 0.0001
192024-038 試験（外国人）	133/179 (74.3%)	8/59 (13.6%)	< 0.001
192024-039 試験（外国人）	32/46 (69.6%)	21/43 (48.8%)	0.046
がん化学療法による睫毛貧毛症			
192024-067 試験（日本人）	16/18 (88.9%)	5/18 (27.8%)	< 0.001
192024-038 試験（外国人）	70/96 (72.9%)	18/33 (54.5%)	0.051

注: 各試験では 4 ヶ月後を主要評価時点とした。

^a Pearson のカイ二乗検定

192024-059、192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験の特発性睫毛貧毛症の被験者集団の全てで、4 ヶ月後の GEA スコアがベースラインと比較して 1 段階以上改善した被験者の割合は、ビマトプロスト群ではプラセボ群よりも高く、統計学的に有意であった（表 1.8-1）。

192024-067 試験のがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者集団で、4 ヶ月後の GEA スコアがベースラインと比較して 1 段階以上改善した被験者の割合は、ビマトプロスト群ではプラセボ群よりも高く、統計学的に有意であった。

これらの試験成績等より、本剤の睫毛貧毛症に対する有効性が確認できたと考え、効能・効果を「睫毛貧毛症」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

【用法・用量】

片眼ごとに、1滴を本剤専用のアプリケータに滴下し、1日1回就寝前に上眼瞼辺縁部の睫毛基部に塗布する。

1.8.3.2 設定根拠

眼圧上昇に対してビマトプロスト点眼液 0.03%（以下、「LUMIGAN[®]」）を連日投与したビOTAL試験で、副作用として「睫毛の成長」が報告されたことから、本臨床開発プログラムでは同じ濃度の製剤を用いた同じ投与間隔での試験を実施することとし、1滴の治験薬を片眼1回使いきりタイプの滅菌済みアプリケータブラシを用いて、上眼瞼辺縁部に1日1回（夜）、塗布した。この1日1回、上眼瞼辺縁部に塗布されたビマトプロストの0.03%の濃度は、本申請で要約したプラセボ対照比較試験の5試験のそれぞれで優れた有効性を示すとともに、忍容性が良好であることを示している（日本で実施した192024-059及び192024-067試験、並びに海外で実施した192024-032、192024-038及び192024-039試験）。さらに、ビマトプロスト0.03%製剤の毒性試験及び薬物動態プロファイルから、本剤は局所投与した後の全身曝露が低く、安全で忍容性が良好であることが示されている。睫毛の成長促進を目的として、アプリケータブラシを用いて上眼瞼辺縁部に塗布するビマトプロストの塗布量は、緑内障治療を適応症とするビマトプロストの投与量のごくわずかである。LUMIGAN[®]の投与量の一部のみが、睫毛貧毛症の治療薬として上眼瞼辺縁部に投与されるため、塗布後のビマトプロストの皮膚への局所的な曝露及び全身曝露がビマトプロストを点眼（眼内投与）した後の曝露を超えるとはないと予測される。

これらの試験中に得られたデータに加え、LATISSE[®]の安全性及び有効性をこれより低い濃度のビマトプロスト製剤（0.005%及び0.015%）と比較し、評価するために第2相試験（192024-051試験）を実施した。本試験では、ビマトプロスト製剤を1日1回投与したときの安全性及び有効性（睫毛貧毛症の被験者での睫毛の全般的な「際立ち度」の改善）を評価した。その結果、LATISSE[®]群で最大の睫毛の改善が認められ、ビマトプロスト0.005%製剤（本試験で用いたビマトプロスト製剤の最も低い濃度）では改善の程度が最も低く、本試験に用いた3つの投与群で用量反応関係が認められた。

さらに、LUMIGAN[®]の開発のための第3相試験で1日1回点眼した場合と1日2回点眼した場合とを比較した結果、1日2回点眼では1日1回点眼と比較して有害事象として報告された「睫毛の成長」の発現割合に有意差は見られず、結膜充血等の有害事象の発現割合が高くなる可能性があることが示された。したがって、睫毛貧毛症を適応症とする全ての試験では1日1回投与のみを設定し、評価した。

上眼瞼辺縁部に1日1回塗布したビマトプロストの0.03%の濃度は、全ての有効性の主要評価項目で統計学的に有意な結果並びに臨床的に意義のある改善を示し、睫毛貧毛症の治療に有効かつ安全な用量であると考えられる。

以上により、本剤の用法用量として「片眼ごとに、1滴を本剤専用のアプリケータに滴下し、1日1回就寝前に上眼瞼辺縁部の睫毛基部に塗布する。」を設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	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。
効能・効果に関連する使用上の注意 ・ 発毛可能な毛包が存在しない部位における本剤の有効性は期待できない。	本剤は毛包が障害される病態に伴う睫毛の脱毛に対し有効性は期待できないことから記載した。
用法・用量に関連する使用上の注意 - 本剤の塗布には同梱の専用アプリケータを使用し、片眼ごとに新しいアプリケータを使用すること（「適用上の注意」の項参照）。 - がん化学療法による睫毛貧毛症の患者では、本剤の投与はがん化学療法終了4週間後以降に開始することが望ましい〔がん化学療法施行中及び終了4週間後までの間における本剤投与に関する安全性及び有効性は確立していない（【臨床成績】の項参照）〕	- アプリケータは滅菌されており、汚染を避けるため1回使い切りとなっている。同梱以外のブラシは、組成、適合性、無菌性が不明であるため記載した。 - がん化学療法施行中の患者を対象とした臨床試験は国内外において実施しておらず、また、国内外の2臨床試験の結果より、がん化学療法終了から4～24週後に投与を開始した被験者における有効性が示されたことから記載した。
【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) 無水晶体眼あるいは眼内レンズ挿入眼の患者又は硝子体手術等の内眼手術の既往のある患者〔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おそれがある。〕	(1) 本剤の米国の添付文書に「ビマトプロスト点眼液（LUMIGAN®）で高眼圧の治療中に嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫が報告されている。無水晶体患者、水晶体後囊破損を伴う偽水晶体患者、又は黄斑浮腫のリスクがある患者には、LATISSE®を慎重投与すべきである」と記載があるため記載した。

使用上の注意（案）		設定根拠						
【使用上の注意】 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過剰（メラニンの増加）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。眼瞼色素過剰については、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、虹彩色素過剰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素過剰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。これらの症状について患者に十分説明するとともに、患者を定期的に診察し、症状に応じて投与継続の可否を検討すること。 (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、直ちに眼科医を受診するように患者に十分に指導すること。 (3) 本剤投与により、内眼部及び外眼部の炎症や角膜上皮障害が悪化する可能性、及び眼圧が影響を受ける可能性があるため、眼疾患又は眼手術後で治療中の患者に本剤を投与する際は、眼科医に相談することが望ましい。 (4) 眼瞼色素過剰、接触皮膚炎、眼周囲の多毛化等の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が上眼瞼辺縁部以外に付着した場合には、よくふき取るか洗い流すよう患者を指導すること（「適用上の注意」の項参照）。		(1) 本剤が繰り返し付着することにより、副作用として眼瞼の色素沈着及び眼周囲の多毛化が認められている。本剤の投与を中止した場合、これらは減少又は消失することがある。虹彩の色素沈着は本剤の副作用として見受けられ、投与中止後消失したという報告はない。従って投与に際しては、色素沈着について患者に十分な説明をすることとした。 (2) 本剤の副作用として角膜上皮障害が認められており、本事象は長期投与に伴い発現する場合もあるため、注意喚起が必要であることから記載した。 (3) 本剤の副作用として角膜上皮障害が認められており、眼疾患等の治療中にはさらなる注意喚起が必要であることから記載した。 (4) 本剤の副作用として皮膚色素過剰等が認められており、これらの副作用の発現を予防するために記載した。						
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>プロスタグランジン系点眼剤 ラタノプロスト含有点眼剤</td><td>眼圧低下作用が減弱する可能性がある¹⁾。</td><td>機序不明</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	プロスタグランジン系点眼剤 ラタノプロスト含有点眼剤	眼圧低下作用が減弱する可能性がある ¹⁾ 。	機序不明	臨床試験においては臨床的に問題となる眼圧下降はみられなかったが、本剤とビマトプロストの含有量が同じである点眼剤の添付文書を参考に記載した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
プロスタグランジン系点眼剤 ラタノプロスト含有点眼剤	眼圧低下作用が減弱する可能性がある ¹⁾ 。	機序不明						

使用上の注意（案）				設定根拠
4. 副作用 特発性睫毛貧毛症を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象 87 例中、14 例（16.1%）に副作用が認められた。その主な副作用は、結膜充血 3 例（3.4%）、眼脂 3 例（3.4%）、皮膚色素過剰 3 例（3.4%）であった（申請時）。 また、がん化学療法による睫毛貧毛症を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象 18 例中、3 例（16.7%）に副作用が認められた。その主な副作用は、皮膚色素過剰 2 例（11.1%）、眼瞼紅斑 1 例（5.6%）であった（申請時）。 (1) 重大な副作用 虹彩色素過剰：海外臨床試験において、安全性評価対象 541 例中、1 例（0.2%）に虹彩色素過剰が認められた。虹彩色素過剰があらわれた場合には症状に応じて投与継続の可否を検討すること。 眼瞼溝深化：海外臨床試験において、安全性評価対象 541 例中、1 例（0.2%）に眼瞼溝深化が認められた。眼瞼溝深化があらわれた場合には症状に応じて投与継続の可否を検討すること。 (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。				本剤の国内臨床試験の結果に基づいて記載した。 眼周囲に長期に使用した場合、虹彩又は眼瞼溝への影響は不明であるが、報告例があることから記載した。 本剤の臨床試験中及び市販後に、541 例に副作用が認められた。これらの副作用が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行う必要があるため記載した。
	2% 以上	2%未満	頻度不明 ^注	
眼	結膜充血、眼脂、眼乾燥、点状角膜炎、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼そう痒症、眼瞼刺激、眼刺激	結膜濾胞、眼瞼障害、睫毛乱生、眼瞼炎	眼痛、眼瞼痛、眼部腫脹、眼瞼浮腫、流涙増加、霧視	
皮膚	皮膚色素過剰		毛髪成長異常、灼熱感（眼瞼）、眼窩周囲紅斑、裂毛（一時的な睫毛の裂毛）、発疹（眼瞼及び眼窩周囲に限定された斑状発疹、紅斑性発疹、そう痒性発疹を含む）、皮	

使用上の注意（案）				設定根拠
			膚変色（眼窩周囲）	
その他		顔面痛、麦粒腫、毛質異常、睫毛眉毛脱落症（部分的な一時的睫毛眉毛の脱落も含む）	頭痛、過敏症（局所的アレルギー反応）	
注：自発報告または海外でのみ認められた副作用は頻度不明				
5. 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。				高齢者は生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現し易い傾向にあり、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。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、原則として投与しないこと。〔動物実験では、妊娠動物（マウス・ラット）において 0.3 または 0.6 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、0.3 mg/kg/日以上で、母体毒性や胎児毒性（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 64 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。〔ヒトの母乳中に移行するかどうかは不明だが、動物実験では乳汁中に移行することが報告されている。〕				臨床試験において、妊婦は対象から除外されており、安全性が確立されていないことから記載した。 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。
7. 小児等への投与 (1) 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ので、投与しないことが望ましい。				(1) 小児に対する安全性は確立されていないため記載した。
8. 適用上の注意 (1) 投与経路、使用部位： 本剤は点眼剤として使用しないこと。本剤は上眼瞼辺縁部の睫毛基部にのみ塗布し、下眼瞼には使用しないこと。 (2) 投与時： 患者に対し次の点に注意するよう指導すること。				(1) 本剤は上眼瞼辺縁部の睫毛基部に塗布する場合に有効性と安全性が認められており、眼への投与を防ぐために記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1) 塗布する前に洗顔して上眼瞼辺縁部を清潔にしてから使用すること。 2) 塗布時に、容器や Applicator の先端が周囲の物や指などの表面に触れないよう注意すること。 3) Applicator を水平に持ち、Applicator の先端に最も近い部分に 1 滴滴下すること。 4) 滴下後直ぐに、Applicator を片方の目の上眼瞼辺縁部に内側から外側に向けて慎重に沿わせること。 5) 塗布したときに液が上眼瞼辺縁部以外についた場合は、ティッシュ等吸収性の素材ですぐにふき取るか、洗い流すこと。 6) 一度使用した Applicator は廃棄すること。 7) 新しい Applicator を使い、もう片方の目の上眼瞼辺縁部に同様に繰り返すこと。 8) 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、塗布する前に一旦レンズを外し、塗布 15 分以上経過後に再装用すること。	1)～4)本剤を適切に使用するために記載した。 5) 本剤の副作用として皮膚色素過剰や眼瞼刺激等が認められており、これらの副作用の発現を予防するために記載した。 6) 二次汚染を防ぐために記載した。 7) 本剤を適切に使用し、二次汚染を防ぐために記載した。 8) ベンザルコニウム塩化物がコンタクトレンズに吸着されると、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、患者に指導する必要があることから記載した。

1.9 一般的名称に係る文書

目 次

1.9 一般的名称に係る文書.....	1
目 次.....	1
1.9.1 JAN.....	2
1.9.2 INN.....	2

1.9.1 JAN

医薬品名称専門協議で以下のように決定され、2007 年 12 月 27 日付薬食審査発第 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

本薬の国際一般名 (INN) は、WHO Recommended International Nonproprietary Names ([Rec.INN](#)) : List 47 (WHO Drug Information, Vol.16, No.1, 2002) に収載されている。

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

薬食審査発第 1227006 号
平成 19 年 12 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、「国際一般名（INN）に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称（JAN）」について、新たに別添のとおり定めましたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

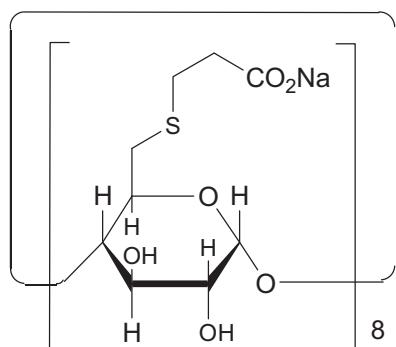
なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添えます。

別添

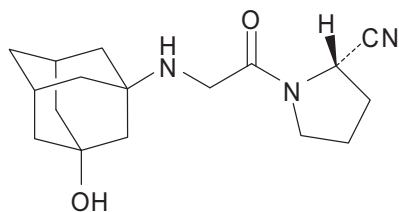
○INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号審査管理課長通知に示す別表 2)

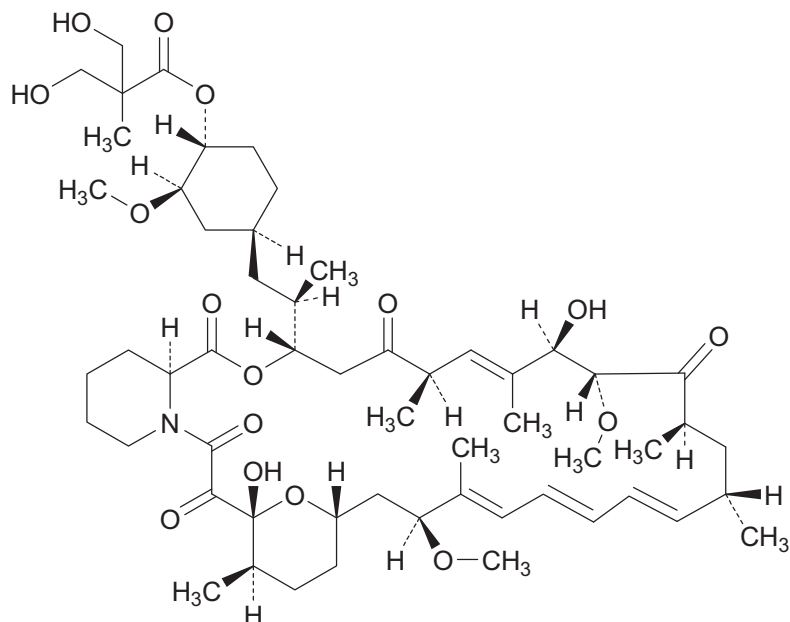
登録番号： 18-3-B3
 J A N (日本名)： スガマデクスナトリウム
 J A N (英 名)： Sugammadex Sodium



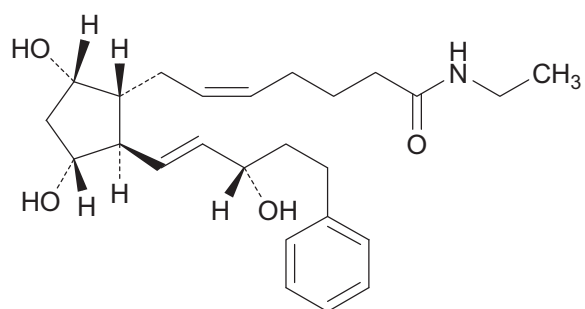
登録番号： 18-3-B4
 J A N (日本名)： ビルダグリプチン
 J A N (英 名)： Vildagliptin



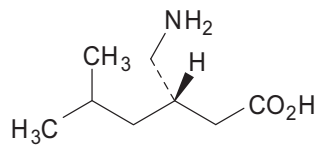
登録番号： 19-1-B2
J A N（日本名）： テムシロリムス
J A N（英 名）： Temsirolimus



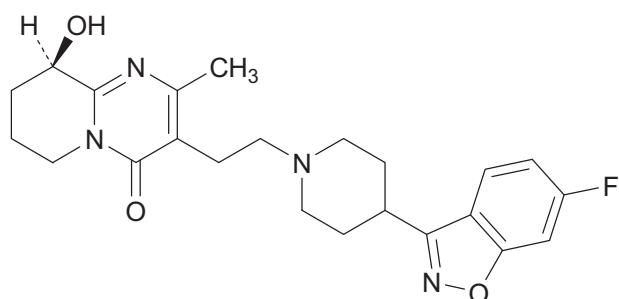
登録番号： 19-1-B3
J A N（日本名）： ビマトプロスト
J A N（英 名）： Bimatoprost



登録番号： 19-1-B6
 JAN（日本名）： プレガバリン
 JAN（英名）： Pregabalin

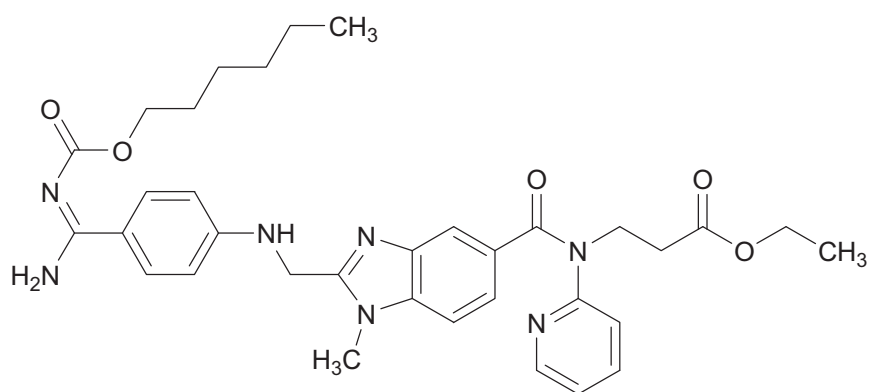


登録番号： 19-1-B7
 JAN（日本名）： パリペリドン
 JAN（英名）： Paliperidone



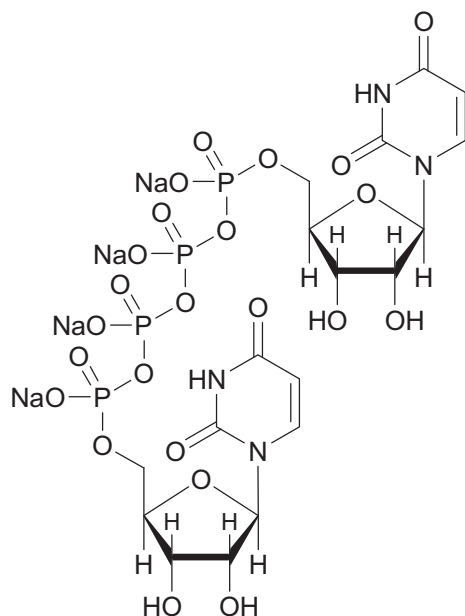
及び鏡像異性体

登録番号： 19-1-B8
 JAN（日本名）： ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩
 JAN（英名）： Dabigatran Etexilate Methanesulfonate



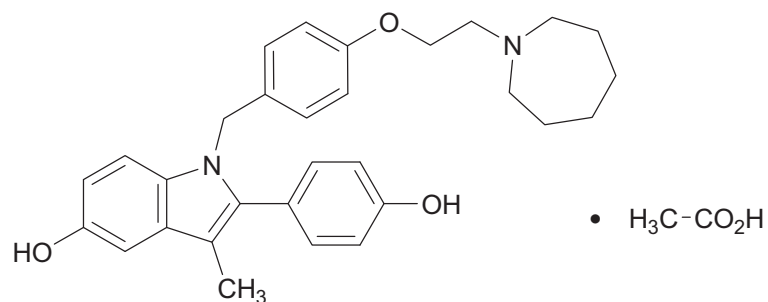
• H₃C—SO₃H

登録番号： 19-1-B10
 J A N（日本名）： ジクアホソルナトリウム
 J A N（英 名）： Diquafosol Sodium



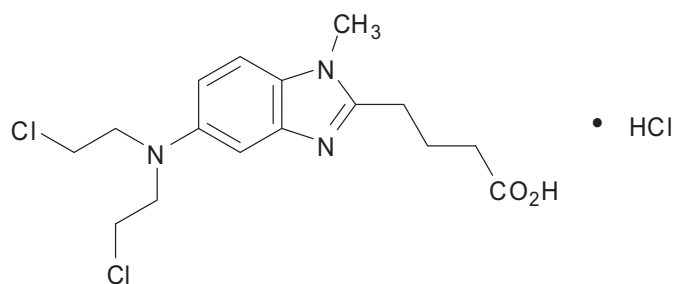
登録番号： 19-3-B1
 J A N（日本名）： ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）
 J A N（英 名）： Galsulfase (Genetical Recombination)

登録番号： 19-3-B2
 J A N（日本名）： バゼドキシフェン酢酸塩
 J A N（英 名）： Bazedoxifene Acetate

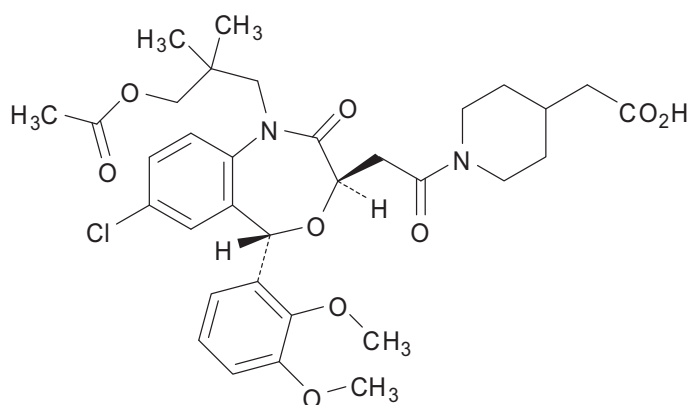


登録番号： 19-3-B3
J A N（日本名）： パニツムマブ(遺伝子組換え)
J A N（英 名）： Panitumumab (Genetical Recombination)

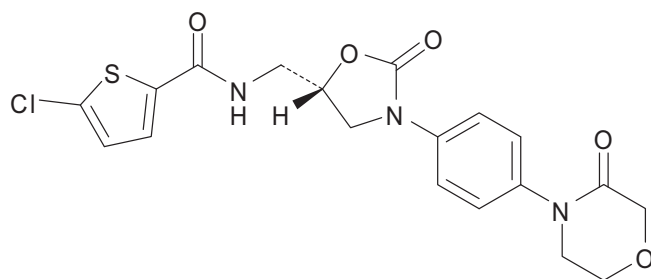
登録番号： 19-3-B4
J A N（日本名）： ベンダムスチン塩酸塩
J A N（英 名）： Bendamustine Hydrochloride



登録番号： 19-3-B5
J A N（日本名）： ラパキスタット酢酸エステル
J A N（英 名）： Lapaquistat Acetate



登録番号： 19-3-B6
J A N（日本名）： リバロキサバン
J A N（英 名）： Rivaroxaban



WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 47

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–85) and Recommended (1–45) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 10, 2002* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec): Liste 47

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–85) et recommandées (1–45) dans la *Liste récapitulative No. 10, 2002* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 47

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–85) y Recomendadas (1–45) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 10, 2002* (disponible sólo en CD-ROM).

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada

acidum gadocoliticum

gadocolitic acid

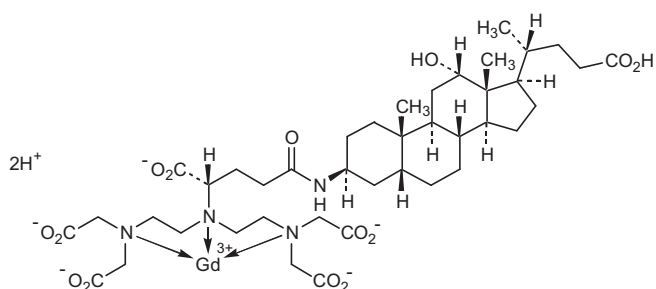
trihydrogen [3β-[[[(4S)-4-[bis[2-[bis[(carboxy-κO)methyl]amino-κN]ethyl]amino-κN]-4-(carboxy-κO)butanoyl]amino]-12α-hydroxy-5β-cholan-24-oato(6-)]]=gadolate(3-)

acide gadocolétique

trihydrogène[3β-[[[(4S)-4-[bis[2-[bis[(carboxy-κO)méthyl]amino-κN]éthyl]amino-κN]-4-(carboxy-κO)butanoyl]amino]-12α-hydroxy-5β-cholan-24-oato(6-)]]=gadolate(3-)

ácido gadocolético

trihidrógeno[3β-[[[(4S)-4-[bis[2-[bis[(carboxi-κO)metil]amino-κN]etil]amino-κN]-4-(carboxi-κO)butanoil]amino]-12α-hidroxi-5β-colan-24-ato(6-)]gadolato(3-)

**afele tecanum**

afele tecan

camptothecin, ester with *N*-[[*p*-[(3-*O*-methyl-β-*L*-fucopyranosyl)oxy]phenyl]=thiocarbamoyl]-*L*-histidyl-*L*-valine

afélétécán

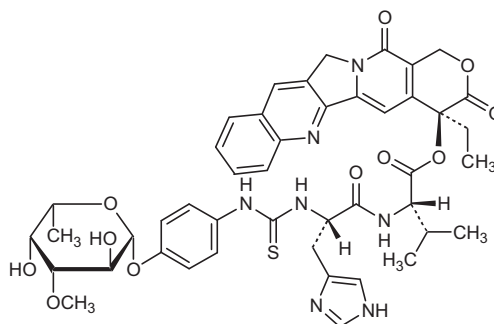
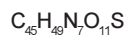
(2*S*)-2-[[[(2*S*)-3-(1*H*-imidazol-4-yl)-2-[[[4-[(3-*O*-méthyl-6-désoxy-β-*L*-galactopyranosyl)oxy]phényl]amino]thiocarbonyl]amino]propanoyl]amino]-3-méthylbutanoate de (4*S*)-4-éthyl-3,14-dioxo-3,4,12,14-tétrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléin-4-yle

afele tecán

éster de la camptotecina con *N*-[[*p*-[(3-*O*-metil-β-*L*-fucopiranosil)oxi]fenil]=tiocarbamoil]-*L*-histidil-*L*-valina

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47

**alfimeprasum**

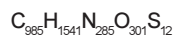
alfimeprase

[3-L-serine]fibrolase-(3-203)-peptide (fibrolase : fibrinolytic enzyme isolated from *Agkistrodon conrix conrix* venom)

alfiméprase

[3-L-sérine]fibrolase-(3-203)-peptide (fibrolase : enzyme fibrinolytique extraite de venin d'*Agkistrodon conrix conrix*)

alfimeprasa

[3-L-serina]fibrolasa-(3-203)-péptido (fibrolasa : enzime fibrinolítica extraida de veneno de *Agkistrodon conrix conrix*)

SFPQRYVQ	LVIVADHRMN	TKYNGDSDKI	RQWVHQIVNT
INEIYRPLNI	QFTLVGLEIW	SNQDLITVTS	VSHDTLASFG
NWRETDLLRR	QRHDNAQLLT	AIDFDGDTV	LAYVGGMCQL
KHSTGVIQDH	SAINLLVALT	MAHELGHNLG	MNHDGNQCHC
GANSCVMAAM	LSDQPSKLFS	DCSKKDYQTF	LTVNNPQCIL
NKP			

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

alicaforsenum

alicaforsen

2'-deoxy-(*R*)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-(*R*)-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-(*R*)-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-(*R*)-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxyadenosine nonadecasodium salt

alicaforsen

2'-désoxy-(*R*)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-(*R*)-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-(*R*)-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-(*R*)-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-(*R*)-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxyadénosine nonadécasodique

alicaforseno

2'-desoxi-(*R*)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-(*R*)-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-(*R*)-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-(*R*)-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-(*R*)-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxiadenosina nonadecasódica

$$\text{C}_{192}\text{H}_{225}\text{N}_{75}\text{Na}_{19}\text{O}_{98}\text{P}_{19}\text{S}_{19}$$
alilusemum

alilusem

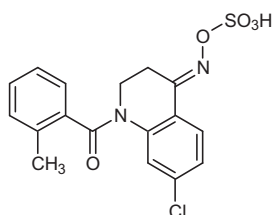
7-chloro-1-(2-methylbenzoyl)-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one
(*E*)-*O*-sulfooxime

alilusem

(*E*)-*O*-sulfooxime de 7-chloro-1-(2-méthylbenzoyl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one

alilusem

(*E*)-*O*-sulfooxima de 7-cloro-1-(2-metilbenzoil)-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona

$$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$$


WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47

ambrisentanum

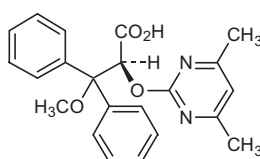
ambrisentan

(+)-(2*S*)-2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)oxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid

ambrisentan

(+)-(2*S*)-2-[(4,6-diméthylpyrimidin-2-yl)oxy]-3-méthoxy-3,3-diphénylpropanoïque

ambrisentan

(+)-(2*S*)-2-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico $C_{22}H_{22}N_2O_4$ **amdoxovirum**

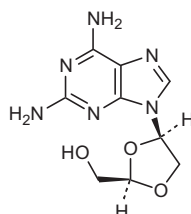
amdoxovir

[(2*R*,4*R*)-4-(2,6-diamino-9*H*-purin-9-yl)-1,3-dioxolan-2-yl]methanol

amdoxovir

[(2*R*,4*R*)-4-(2,6-diamino-9*H*-purin-9-yl)-1,3-dioxolan-2-yl]méthanol

amdoxovir

[(2*R*,4*R*)-4-(2,6-diamino-9*H*-purin-9-il)-1,3-dioxolan-2-il]metanol $C_9H_{12}N_6O_3$ **amelubantum**

amelubant

ethyl [[4-[[3-[[4-[1-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]phenoxy]methyl]benzyl]oxy]phenyl](imino)methyl]carbamate

amélubant

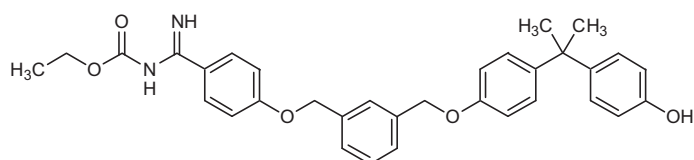
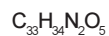
[[4-[[3-[[4-[1-(4-hydroxyphényl)-1-méthyléthyl]phénoxy]méthyl]benzyl]oxy]phényl](imino)méthyl]carbamate d'éthyle

amelubant

[[4-[[3-[[4-[1-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]fenoksi]metil]bencil]oxi]fenil](imino)metil]carbamato de etilo

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

**amotosalenum**

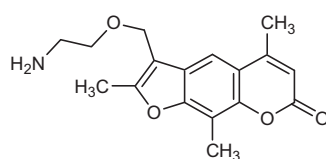
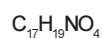
amotosalen

3-[(2-aminoethoxy)methyl]-2,5,9-trimethyl-7*H*-furo[3,2-*g*][1]benzopyran-7-one

amotosalène

3-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-2,5,9-triméthyl-7*H*-furo[3,2-*g*][1]benzopyran-7-one

amotosaleno

3-[(2-aminoetoxi)metil]-2,5,9-trimetil-7*H*-furo[3,2-*g*][1]benzopiran-7-ona**bimatoprostum**

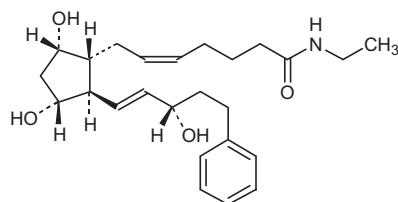
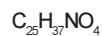
bimatoprost

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

bimatoprost

(Z)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxy-5-phénylpent-1-ényl]cyclopentyl]-*N*-éthylhept-5-énamide

bimatoprost

(Z)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxi-2-[(1*E*,3*S*)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-enil]ciclopentil]-*N*-etilhept-5-enamida

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47

caldaretum

caldaret

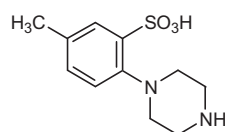
5-methyl-2-(piperazin-1-yl)benzenesulfonic acid

caldaret

acide 5-méthyl-2-(pipérazin-1-yl)benzènesulfonique

caldaret

ácido 5-metil-2-(piperazin-1-il)bencenosulfónico

 $C_{11}H_{16}N_2O_3S$ **cipralisantum**

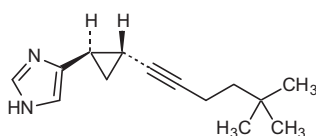
cipralisant

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5,5-dimethylhex-1-ynyl)cyclopropyl]-1*H*-imidazole

cipralisant

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5,5-diméthylhex-1-ynyl)cyclopropyl]-1*H*-imidazole

cipralisant

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5,5-dimetilhex-1-inil)ciclopropil]-1*H*-imidazol $C_{14}H_{20}N_2$ **darbepoetinum alfa**

darbepoetin alfa

[30-L-asparagine,32-L-threonine,87-L-valine,88-L-asparagine,90-L-threonine]erythropoietin (human)

darbépoétine alfa

[30-L-asparagine,32-L-thréonine,87-L-valine,88-L-asparagine,90-L-thréonine]érythropoïétine humaine

darbepoetina alfa

[30-L-asparagina,32-L-treonina,87-L-valina,88-L-asparagina,90-L-treonina]eritropoietina humana

 $C_{800}H_{1300}N_{228}O_{243}S_5$

APRLICDSR	VLERYLLEAK	EAENITTGCN	ETCSLNENIT
VPDTKVNIFYA	WKRMEVGQQA	VEVWQGLALL	SEAVLRGQAL
LVNSSQVNET	LQLHVDKAVS	GLRSLTTLLR	ALGAQKEAIS
PPDAASAAPL	RTITADTFRK	LFRVYSNFLR	GKLKLYTGEA
CRTGD			

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

drotrecoginum alfa (activatum)

drotrecogin alfa (activated)

blood coagulation factor XIV (human)

drotrecogine alfa (activé)

facteur XIV humain de coagulation sanguine

drotrecogina alfa (activada)

factor XIV de coagulación sanguínea (humano)

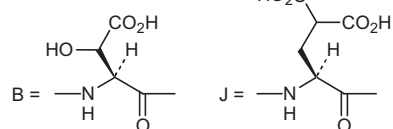


```

ANSFLJLRLH  SSLJRJCIIJJ  ICDFJJAKJI  FQNVDLTLAF
WSKHVDGDQC  LVLPLEHPCA  SLCCGHGTCT  BGIGSFSCDC
RSGWEGRFQC  REVSFLNCSL  DNGGC*THYCL  EEVGWRRCS
APGYKLGDDL  LQCHPAVKFP  CGRPWKRMKE  KRSHL
                                     DTE
DQEDQVDPRL  IDGKMTRRGD  SPWQVVLLDS  KKKLACGAVL
IHPSWVLTA  HCMDESKKLL  VRLGEYDLRR  WEKWELDLDI
KEVFVHPNYS  KSTTDNDIAL  LHQAQPATLS  QTIVPICLPD
SGLAEREINQ  AGQETLVGTW  GYHSSREKEA  KRNR*TFVLNF
IKIPVVP*HNE  CSEVMSNMVS  ENMLCAGILG  DRQDACEGDS
GGPMVASFHG  TWFLVGLVSW  GEGCGLLHNY  GVTYKVSRYL
DWIHGHIRDK  EAPQKSWAP

```

* glycosylation sites
 * sites de glycosylation
 * posiciones de glicosilación

**ecalcidenum**

ecalcidene

1-[(5Z,7E,20S)-1 α ,3 β -dihydroxy-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-oyl]piperidine

écalcidène

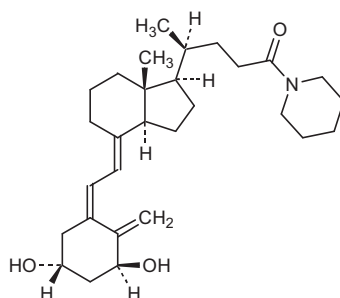
1-[(5Z,7E,20S)-1 α ,3 β -dihydroxy-9,10-sécochola-5,7,10(19)-trién-24-oyl]pipéridine

ecalcideno

1-[(5Z,7E,20S)-1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secocola-5,7,10(19)-trien-24-oi]piperidina

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47



efalizumabum
efalizumab

immunoglobulin G1, anti-(human antigen CD11a) (human-mouse monoclonal hu1124 γ 1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal hu1124 light chain, dimer

éfalizumab

immunoglobuline G1, anti-(antigène CD11a humain) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris humanisé hu1124), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris humanisé hu1124

efalizumab

inmunoglobulina G1, anti-(antígeno CD11a humano) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón hu1124), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón hu1124

enfuvirtidum
enfuvirtide

acetyl-L-tyrosyl-L-threonyl-L-seryl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-histidyl-L-seryl-L-leucyl-L-isoleucyl-L- α -glutamyl-L- α -glutamyl-L-seryl-L-glutaminy-L-asparaginy-L-glutaminy-L-glutaminy-L- α -glutamyl-L-lysyl-L-asparaginy-L- α -glutamyl-L-glutaminy-L- α -glutamyl-L-leucyl-L-leucyl-L- α -glutamyl-L-leucyl-L- α -aspartyl-L-lysyl-L-tryptophyl-L-alanyl-L-seryl-L-leucyl-L-tryptophyl-L-asparaginy-L-tryptophyl-L-phenylalaninamide

enfuvirtide

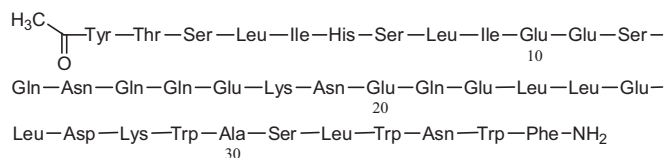
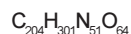
acétyl-L-tyrosyl-L-thréonyl-L-séryl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-histidyl-L-séryl-L-leucyl-L-isoleucyl-L- α -glutamyl-L- α -glutamyl-L-séryl-L-glutaminy-L-asparaginy-L-glutaminy-L-glutaminy-L- α -glutamyl-L-lysyl-L-asparaginy-L- α -glutamyl-L-glutaminy-L- α -glutamyl-L-leucyl-L-leucyl-L- α -glutamyl-L-leucyl-L- α -aspartyl-L-lysyl-L-tryptophyl-L-alanyl-L-séryl-L-leucyl-L-tryptophyl-L-asparaginy-L-tryptophyl-L-phénylalaninamide

enfuvirtida

acetil-L-tirosil-L-treonil-L-seril-L-leucil-L-isoleucil-L-histidil-L-seril-L-leucil-L-isoleucil-L- α -glutamyl-L- α -glutamyl-L-seril-L-glutaminy-L-asparaginy-L-glutaminy-L-glutaminy-L- α -glutamyl-L-lisil-L-asparaginy-L- α -glutamyl-L-glutaminy-L- α -glutamyl-L-leucil-L-leucil-L- α -glutamyl-L-leucil-L- α -aspartil-L-lisil-L-triptofil-L-alanyl-L-seril-L-leucil-L-triptofil-L-asparaginy-L-triptofil-L-fenilalaninamida

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002



epafipasum
epafipase

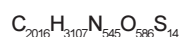
2-acetyl-1-alkyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine deacetylase-(6-400)-peptide (human)

épafipase

désacétylase-(6-400)-peptide (humaine) de la 2-acétyl-1-alkyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine

epafipasa

1-O-alkil-2-acetil-*sn*-glicero-3-fosfocolina 6-400-desacetilasa (humana)



AAASFGQTKI	PRGNPYSVG	CTDLMFDHTN	KGTFRLRLYY
SQDNDRDLTL	WIPNKEYFWG	LSKFLGTHWL	MGNILRLLFG
SMTTPANWNS	PLRPGEKYPL	VVFSHGLGAF	RTLYSAIGID
LASHGFIVAA	VEHRDRSASA	TYYFKDQSAA	EIGDKSWLYL
RTLKQEEETH	IRNEQVRQRA	KECSQALSLI	LDIDHGKPKV
NALDLKFDME	QLKDSIDREK	IAVIGHSFGG	ATVIQTLSED
QRFRCGIALD	AWMFPLGDEV	YSRIPQPLFF	INSEYFQYPA
NI IKMKKCYS	PDKERKMITI	RGSVHQNFAD	FTFATGKIIG
HMLKLKGDID	SNVAIDLSNK	ASLAFLQKHL	GLHKDFDQWD
CLIEGDDENL	IPGTNINTTN	QHIMLQNSSG	IEKYN

epoetinum delta
epoetin delta

1-165-erythropoietin (human HMR4396), glycoform δ

époétine delta

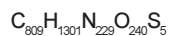
1-165-érythropoïétine (humaine HMR4396), glycoforme δ

epoetina delta

1-165-eritropoietina (humana HMR4396), glicoforma δ

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47



APPRLICDSR	VLERYLLEAK	EAEN [*] ITTGCA	EHCSLNEN [*] IT
VPDTKVNFYA	WKRMEVGQQA	VEVWQGLALL	SEAVLRGQAL
LVN [*] SSQPWEP	LQLHVDKAVS	GLRSLT [*] TLLR	ALGAQKEAIS
PPDAA [*] SAAPL	RTITADTFRK	LFRVYSNFLR	GKCLKYTGEA
CRTGD			

* : glycosylation sites / sites de glycosylation / posiciones de glicosilación

erlotinibum

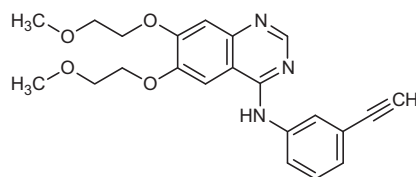
erlotinib

N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine

erlotinib

N-(3-éthynylphényl)-6,7-bis(2-méthoxyéthoxy)quinazolin-4-amine

erlotinib

N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina**febuxostatium**

febuxostat

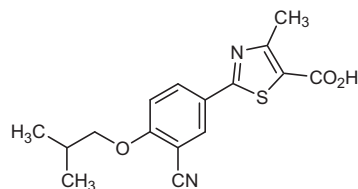
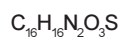
2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid

fébuxostat

acide 2-[3-cyano-4-(2-méthylpropoxy)phényl]-4-méthylthiazole-5-carboxylique

febuxostat

ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico



Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

feloprentanum

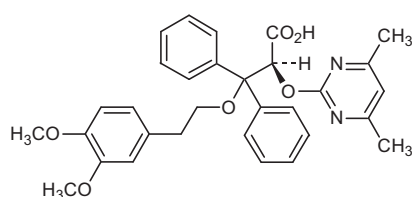
feloprentan

(2*S*)-3-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy]-2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)oxy]-3,3-diphenylpropanoic acid

féloprentan

acide (2*S*)-3-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthoxy]-2-[(4,6-diméthylpyrimidin-2-yl)oxy]-3,3-diphénylpropanoïque

feloprentán

ácido (2*S*)-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3,3-difenilpropanoico $C_{31}H_{32}N_2O_6$ **finafloxacinum**

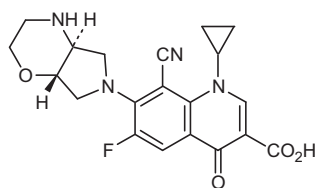
finafloxacin

(-)-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[(4*aS*,7*aS*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]-1,4-oxazin-6(2*H*)-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

finafloxacine

(-)-acide 8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[(4*aS*,7*aS*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]-1,4-oxazin-6(2*H*)-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

finafloxacino

(-)-ácido 8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[(4*aS*,7*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]-1,4-oxazin-6(2*H*)-il]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico $C_{20}H_{19}FN_4O_4$ **gadomelitolum**

gadomelitol

hydrogen [2,2',2'',2'''-[1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-triyl]tetrakis=[5-[[2-[[4-[[4-[[2-[[3,5-bis[bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl-2,4,6-tribromo]carbamoyl]phényl]amino]-2-oxoethyl]carbamoyl]phényl]=carbamoyl]phényl]amino]-2-oxoethyl]amino]-5-oxopentanoato](4-)]]=gadolate(1-)

gadomélitol

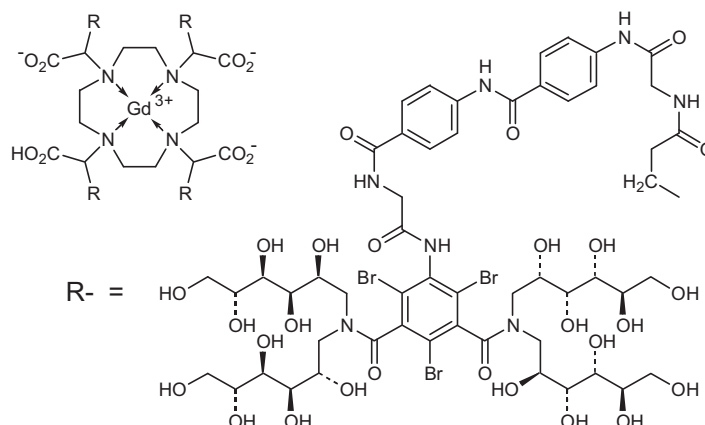
hydrogéo-[2,2',2'',2'''-[1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-triyl]tétrakis=[5-[[2-[[4-[[4-[[2-[[3,5-bis[bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl-2,4,6-tribromo]carbamoyl]phényl]amino]-2-oxoéthyl]carbamoyl]phényl]=carbamoyl]phényl]amino]-2-oxoéthyl]amino]-5-oxopentanoato](4-)]]=gadolate(1-)

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47

gadomelitol

hidrógeno-[2,2',2'',2''']-[1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-triil]tetrakis=
[5-[[2-[[4-[[[2-[[3,5-bis[bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil-
2,4,6-tribromo]carbamoil]fenil]amino]-2-oxoetil]carbamoil]fenil]carbamoil]fenil]=
amino]-2-oxoetil]amino]-5-oxopentanoato](4-)]gadolinato(1-)

 $C_{228}H_{313}Br_{12}GdN_{32}O_{116}$


garnocestim

garnocestim

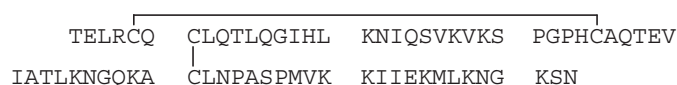
5-73-macrophage inflammatory protein 2α (human gene gro2)

garnocestim

CXC chimiokine GROβ-(5-73)-peptide (GROβ : protéine inflammatoire humaine sécrétée par les macrophages)

garnocestim

CXC quimiokina GROβ-(5-73)-péptido (GROβ : proteína inflamatoria humana secretada por los macrófagos)

 $C_{325}H_{557}N_{97}O_{95}S_6$


gefitinibum

gefitinib

N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine

géfitinib

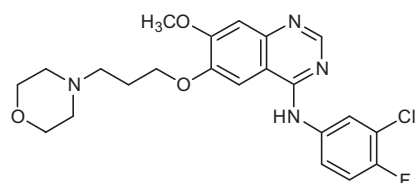
N-(3-chloro-4-fluorophényl)-7-méthoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine

gefitinib

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(morfolin-4-il)propoxi]quinazolin-4-amina

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

**ingliforibum**

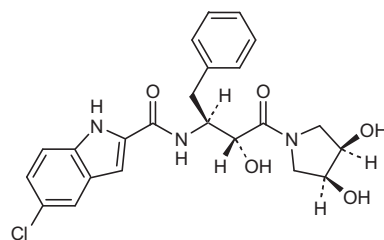
ingliforib

5-chloro-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-(*cis*-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-hydroxy-3-oxopropyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

ingliforib

5-chloro-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-(*cis*-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-hydroxy-3-oxopropyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

ingliforib

5-chloro-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-(*cis*-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-hydroxy-3-oxopropyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**ipravacainum**

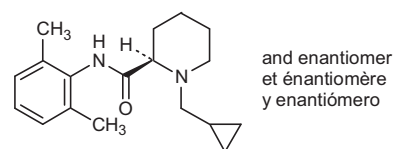
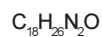
ipravacaine

(2*RS*)-1-(cyclopropylmethyl)-2',6'-dimethyl-2-piperidinecarboxanilide

ipravacaine

(2*RS*)-1-(cyclopropylméthyl)-*N*-(2,6-diméthylphényl)pipéridine-2-carboxamide

ipravacaina

(2*RS*)-1-(ciclopropilmetil)-*N*-(2,6-dimetilfenil)piperidina-2-carboxamida

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47

isegnanum

iseganan

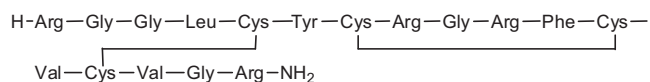
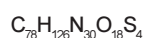
L-arginylglycylglycyl-L-leucyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-arginylglycyl-L-arginyl-L-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-valylglycyl-L-argininamide cyclic (5→14), (7→12)-bis(disulfide)

iséganan

(5→14),(7→12)-bis(disulfure cyclique) de L-arginyl-glycyl-glycyl-L-leucyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-cystéinyl-L-arginyl-glycyl-L-arginyl-L-phénylalaninyl-L-cystéinyl-L-valyl-L-cystéinyl-L-valyl-glycyl-L-argininamide

iseqanán

(5→14),(7→12)-bis(disulfuro cíclico) de L-arginil-glicil-glicil-L-leucil-L-cisteinil-L-tirosil-L-cisteinil-L-arginil-glicil-L-arginil-L-fenilalanil-L-cisteinil-L-valil-L-cisteinil-L-valil-glicil-L-argininamida



labetuzumabum

labetuzumab

immunoglobulin G, anti-(human carcinoembryonic antigen) (human-mouse monoclonal hMN-14 γ -chain), disulfide with human-mouse monoclonal hMN-14 κ -chain, dimer

labétuzumab

immunoglobuline G, anti-(antigène carcinoembryonnaire humain) (chaîne- γ de l'anticorps monoclonal de souris humanisé hMN-14), dimère du disulfure avec la chaîne- κ de l'anticorps monoclonal de souris humanisé hMN-14

labetuzumab

inmunoglobulina G, anti-(antígeno carcinoembrionario humano) (cadena- γ del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón hMN-14), dímero del disulfuro con la cadena- κ del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón hMN-14

laniquidarum

laniquidar

methyl 6,11-dihydro-11-[1-[2-[4-(2-quinolylmethoxy)phenyl]ethyl]-4-piperidinylidene]-5*H*-imidazo[2,1-*b*][3]benzazepine-3-carboxylate

laniquidar

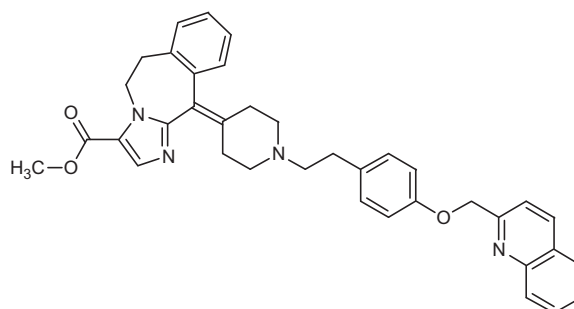
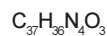
11-[1-[2-[4-(quinoléin-2-ylméthoxy)phényl]éthyl]pipéridin-4-ylidène]-
6,11-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][3]benzazépine-3-carboxylate de méthyle

laniquidar

11-[1-[2-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenil]etil]piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][3]benzazepina-3-carboxilato de metilo

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002



lapisteridum
lapisteride

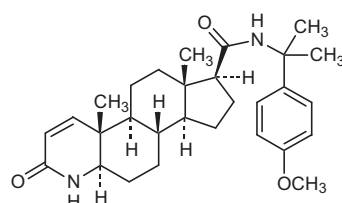
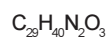
N-[1-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamide

lapistéride

N-[1-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ène-17 β -carboxamide

lapisterida

N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxamida



laquinimodum
laquinimod

5-chloro-*N*-ethyl-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-*N*-phenyl-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide

laquinimod

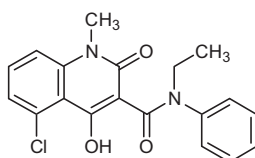
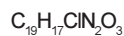
5-chloro-*N*-éthyl-4-hydroxy-1-méthyl-2-oxo-*N*-phényl-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxamide

laquinimod

5-cloro-*N*-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47



laronidasum
laronidase

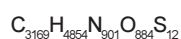
8-L-histidine-α-L-iduronidase (human)

laronidase

[8-L-histidine]-α-L-iduronidase humaine

laronidasa

8-L-histidina-α-L-iduronidasa (humana)



AEAPHLVHVD	AARALWPLRR	FWRSTGFCPP	LPHSQADQYV
LSWDQQLNLA	YVGAVPHRGI	KQVRTHWLLE	LVTTTRGSTGR
GLSY [*] NFTHLD	GYLDLLRENQ	LLPGFELMGS	ASGHFTDFED
KQQVFEWKDL	VSSLARRYIG	RYGLAHVSKW	NFETWNEPDH
HDFD [*] NVSMTH	QGFLNYYDAC	SEGLRAASPA	LRLGGPGDSF
HTPPRSPLSW	GLLRHCHDGT	NFFTGEAGVR	LDYISLHRKG
ARSSISILEQ	EKVVAQQIRQ	LFPKFADTPI	YNDEADPLVG
WSLPQPWRAD	VTYAAMVVKV	IAQHQNLLLA	[*] NTTSAPFYAL
LSNDNAFLSY	HPHPFAQRTL	TARFQV [*] NNTR	PPHVQLLRKP
VLTAMGLLAL	LDEEQLWAEV	SQAGTVLDS [*] N	HTVGVLASAH
RPQGPADAWR	AAVLIYASDD	TRAHPN [*] RSVA	VTLRLRGVPP
GPGLVYVTRY	LDNGLCSPDG	EWRLGRPVF	PTAEQFRMR
AAEDPVAAAP	RPLPAGGRLT	LRPALRLPSL	LLVHVCARPE
KPPGQVTRLR	ALPLTQGQLV	LVWSDEHVG	KCLW [*] TYEIQF
SQDGKAYTPV	SRKPSTFNLF	VFSPDTGAVS	GSYRV [*] RALDY
WARPGPFSDP	VPYLEVPVPR	GPPSPGNP	

* : glycosylation sites / sites de glycosylation / posiciones de glicosilación

↗ : disulfide / disulfure / disulfuro

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

lirimilastum

lirimilast

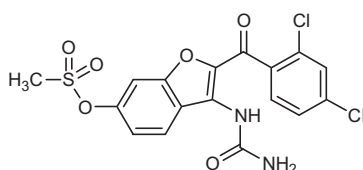
2-(2,4-dichlorobenzoyl)-3-ureidobenzofuran-6-yl methanesulfonate

lirimilast

méthanesulfonate de 2-(2,4-dichlorobenzoyl)-3-uréidobenzofuran-6-yle

lirimilast

metanosulfonato de 2-(2,4-diclorobenzoil)-3-ureidobenzofuran-6-ilo

 $C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_6S$ **livaraparinum calcium**

livaraparin calcium

calcium salt of a low molecular mass heparin that is obtained by nitrous acid depolymerization of heparin from porcine intestinal mucosa; the majority of the components have a 2-O-sulfo- α -L-idopyranosuronic acid structure at the non-reducing end and a 6-O-sulfo-structure at the reducing end of their chain; the mass-average molecular mass ranges between 3000 and 5000 with 75% is less than 8000; the degree of sulfatation is approximately 2 per disaccharidic unit

livaraparine calcique

sel calcique d'une héparine de basse masse moléculaire obtenue par dépolymérisation, au moyen d'acide nitreux, d'héparine de muqueuse intestinale de porc ; la majorité des composants de la livaraparine calcique possèdent une structure acide 2-O-sulfo- α -L-idopyranosuronique à l'extrémité non réductrice de leur chaîne et une structure 6-O-sulfatée à l'extrémité réductrice de leur chaîne ; la masse moléculaire relative moyenne est de 3000 à 5000, 75% étant inférieur à 8000 ; le degré de sulfatation par unité disaccharide est voisin de 2

livaraparina cálcica

sal cálcica de una heparina de baja masa molecular obtenida de heparina de mucosa intestinal de cerdo por despolimerización con ácido nitroso; la mayoría de los componentes de la livaraparina cálcica tienen ácido 2-O-sulfo- α -L-idopiranosurónico en el extremo no reductor de la cadena y una estructura 6-O-sulfatada en el extremo reductor de la cadena; la masa molecular relativa media es de 3000 a 5000, siendo el 75% inferior a 8000; el grado de sulfatación por unidad de disacárido es aproximadamente 2

manifaxinum

manifaxine

(2*S*,3*S*,5*R*)-2-(3,5-difluorophenyl)-3,5-dimethylmorpholin-2-ol

manifaxine

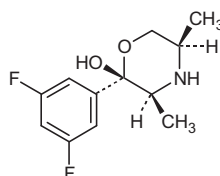
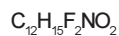
(2*S*,3*S*,5*R*)-2-(3,5-difluorophényl)-3,5-diméthylmorpholin-2-ol

manifaxina

(2*S*,3*S*,5*R*)-2-(3,5-difluorofenil)-3,5-dimetilmorfolin-2-ol

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47

**miglustatum**

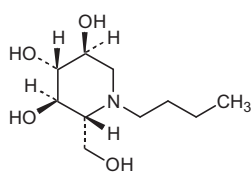
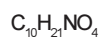
miglustat

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol

miglustat

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-butyl-2-(hydroxyméthyl)pipéridine-3,4,5-triol

miglustat

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-butil-2-(hidroximetil)piperidina-3,4,5-triol**miriplatinum**

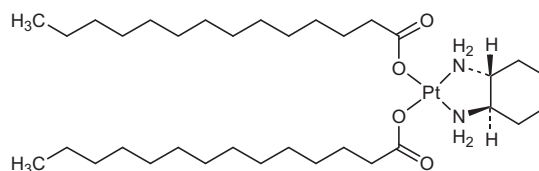
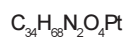
miriplatin

(SP-4-2)-[(1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine-*N,N'*]=bis(tetradecanoato-*O*)platinum

miriplatine

(SP-4-2)-[(1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine-*N,N'*]=bis(tétradécanoato-*O*)platine

miriplatino

(SP-4-2)-[(1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina-*N,N'*]=bis(tetradecanoato-*O*)platino

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

mirostopenum

mirostopen

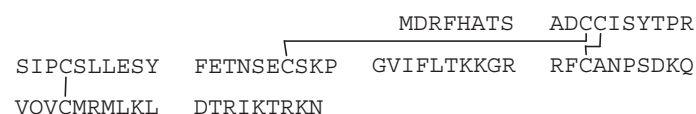
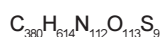
[23-methionine]human myeloid progenitor inhibitory factor 1-(23-99)-peptide

mirostopen

[23-méthionine]facteur 1 d'inhibition du précurseur myéloïde humain-(23-99)-peptide

mirostopeno

[23-metionina]-(23-99)-péptido del factor 1 de inhibición del progenitor mieloide humano

**mureletecanum**

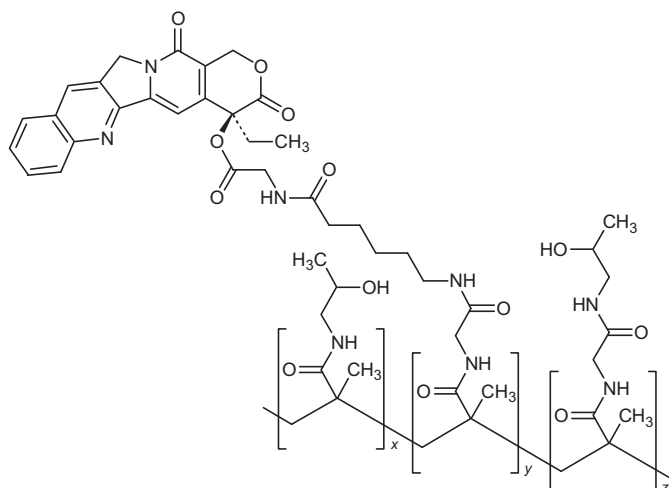
mureletecan

poly[[*N*-(2-hydroxypropyl)methacrylamide]-co-[camptothecin ester with *N*-[6-(2-methacrylamidoacetamido)hexanoyl]glycine]-co-[*N*-[(2-hydroxypropyl)carbamoyl]methyl]methacrylamide]]

murélétécán

copolymère de *N*-[(2*RS*)-2-hydroxypropyl]-2-méthylpropénamide, de *N*-[2-[[6-[[[2-[[[(4*S*)-4-éthyl-3,14-dioxo-3,4,12,14-tétrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléin-4-yl]oxy]-2-oxoéthyl]amino]-6-oxohexyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-méthylpropénamide et de *N*-[2-[[[(2*RS*)-2-hydroxypropyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-méthylpropénamide

mureletecán

poli[[*N*-(2-hidroxipropil)metacrilamida]-co-[éster de camptotecina con *N*-[6-(2-metacrilamidoacetamido)hexanoil]glicina]-co-[*N*-[(2-hidroxipropil)carbamoil]metil]metacrilamida]]

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47

nasaruplasum beta

nasaruplase beta

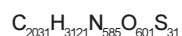
prourokinase (enzyme-activating) human (clone pUK4/pUK18 protein moiety), glycosylated (murine cell line SP2/0)

nasaruplase bêta

prourokinase (activateur d'enzyme) humaine glycosylée dont le gène est cloné dans le vecteur pUK4/pUK18 et exprimée dans la lignée cellulaire murine SP2/0

nasaruplase beta

prourokinasa (activador de enzima) humana glicosilada cuyo gen se clona en el vector pUK4/pUK18 y se expresa en la línea celular murina SP2/0



```

SNELHQVPSN  CDCLNGGTCV  SNKYFSNIHW  CNCPKKFGGQ
HCEIDKSKTC  YEGNGHFYRG  KASTDTMGRP  CLPWNSATVL
QQTYHAHRSD  ALQLGLGKHN  YCRNPDNRRR  PWCYVQVGLK
PLVQECMVHD  CADGKKPSSP  PEELKFQCGQ  KTLRPRFKII
GGEFTTIENQ  PWFAAIYRRH  RGGSVTYVCG  GSLISPCWVI
SATHCFIDYP  KKEDIIVYLG  RSRLNSNTQG  EMKFEVENLI
LHKDYSADTL  AHHNDIALLK  IRSKEGRCAQ  PSRTIQITICL
PSMYNDPQFG  TSCEITGFGK  ENSTDYLYPE  QLKMTVVKLI
SHRECQQPHY  YGSEVTTKML  CAADPQWKTD  SCQGDGGGPL
VCSLQGRMTL  TGIVSWGRGC  ALKDKPGVYT  RVSHFLPWIR
SHTKEENGLA  L

```

* : glycosylation sites / sites de glycosylation / posiciones de glicosilación

netoglitazonum

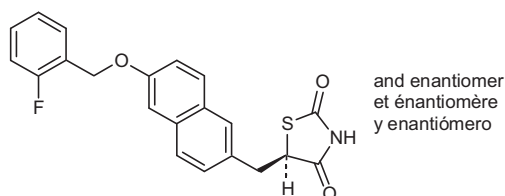
netoglitazone

(5*RS*)-5-[[6-[(2-fluorophenyl)methoxy]naphthalen-2-yl]methyl]thiazolidine-2,4-dione

nétoglitazone

(5*RS*)-5-[[6-[(2-fluorophényl)méthoxy]naphtalén-2-yl]méthyl]thiazolidine-2,4-dione

netoglitazona

(5*RS*)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]naftalen-2-il]metil]tiazolidina-2,4-diona

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

ospemifenum

ospemifene

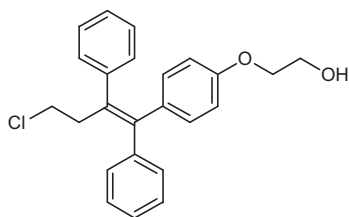
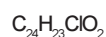
2-[p-[(Z)-4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl]phenoxy]ethanol

ospémifène

(Z)-2-[4-(4-chloro-1,2-diphénylbut-1-ényl)phénoxy]éthanol

ospemifeno

2-[p-[(Z)-4-cloro-1,2-difenil-1-butenil]fenoxi]etanol

**pegfilgrastimum**

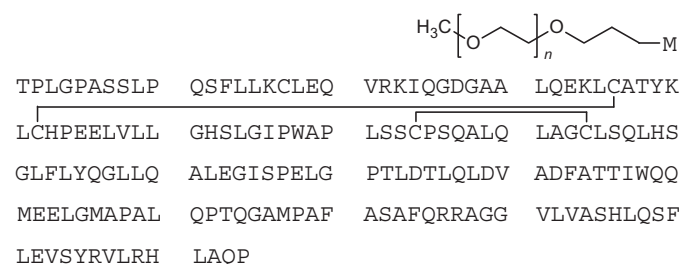
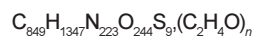
pegfilgrastim

N-(3-hydroxypropyl)methionylcolony-stimulating factor (human), 1-ether with α -methyl- ω -hydroxypoly(oxyethylene)

pegfilgrastim

N-(3-hydroxypropyl)méthionylfacteur de stimulation de colonie humain, 1-éther avec le α -méthyl- ω -hydroxypoly(oxyéthylène)

pegfilgrastim

N-(3-hidroxiopropil)metionilfactor de estimulación de colonias humano, 1-éter con el α -metil- ω -hidroxipoli(oxietileno)**pexelizumabum**

pexelizumab

immunoglobulin, anti-(human complement C5 α -chain) (human-mouse monoclonal 5G1.1-SC single chain)

pexélizumab

immunoglobuline, anti-(chaîne- α du complément C5 humain) (mono chaîne de l'anticorps monoclonal de souris humanisé 5G1.1-SC)

pexelizumab

inmunoglobulina, anti-(cadena- α del complemento C5 humano) (mono cadena del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón 5G1.1-SC)

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47

pralnacasanum

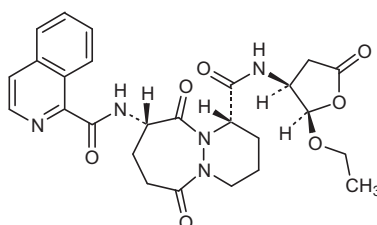
pralnacasan

(1*S*,9*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-2-ethoxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl]-9-[(isoquinolin-1-ylcarbonyl)amino]-6,10-dioxooctahydro-6-*H*-pyridazino[1,2-*a*][1,2]=diazepine-1-carboxamide

pralnacasan

(1*S*,9*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-2-éthoxy-5-oxotétrahydrofuran-3-yl]-9-[(isoquinoléin-1-ylcarbonyl)amino]-6,10-dioxooctahydro-6-*H*-pyridazino[1,2-*a*][1,2]diazépine-1-carboxamide

pralnacasán

(1*S*,9*S*)-*N*-[(2*R*,3*S*)-2-etoxi-5-oxotetrahidrofuran-3-il]-9-[(isoquinolin-1-ilcarbonyl)amino]-6,10-dioxooctahidro-6-*H*-piridazino[1,2-*a*][1,2]diazepina-1-carboxamida**prazosartanum**

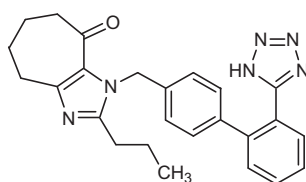
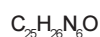
prazosartan

2-propyl-3-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-5,6,7,8-tetrahydrocycloheptaimidazol-4(3*H*)-one

prazosartan

2-propyl-3-[[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydrocycloheptaimidazol-4(3*H*)-one

pratosartán

2-propil-3-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-5,6,7,8-tetrahidrocicloheptaimidazol-4(3*H*)-ona**ragaglitazarum**

ragaglitazar

(-)-(2*S*)-2-ethoxy-3-[4-[2-(10*H*-phenoxazin-10-yl)ethoxy]phenyl]propanoic acid

ragaglitazar

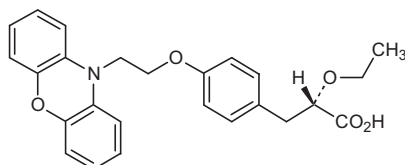
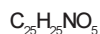
(-)-acide (2*S*)-2-éthoxy-3-[4-[2-(10*H*-phénoxazin-10-yl)éthoxy]phényl]=propanoïque

ragaglitazar

(-)-ácido (2*S*)-2-etoxi-3-[4-[2-(10*H*-fenoxazin-10-il)etoxi]fenil]propanoico

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

**reslizumabum**

reslizumab

immunoglobulin G4, anti-(human interleukin 5) (human-rat monoclonal SCH 55700 γ 4-chain), disulfide with human-rat monoclonal SCH 55700 light chain, dimer

reslizumab

immunoglobuline G4, anti-(interleukine 5 humaine), (chaîne γ 4 de l'anticorps monoclonal de rat humanisé SCH 55700), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de rat humanisé SCH 55700

reslizumab

immunoglobulina G4, anti-(interleukina 5 humana), (cadena γ 4 del anticuerpo monoclonal humanizado de rata SCH 55700), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humanizado de rata SCH 55700

ruboxistaurinum

ruboxistaurin

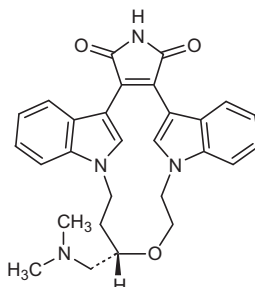
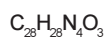
(9*S*)-9-[(dimethylamino)methyl]-6,7,10,11-tetrahydro-9*H*,19*H*-5,21:12,17-dimethenodibenzo[*e,k*]pyrrolo[3,4-*h*][1,4,13]oxadiazacyclohexadecene-18,20-dione

ruboxistaurine

(9*S*)-9-[(diméthylamino)méthyl]-6,7,10,11-tétrahydro-9*H*,19*H*-5,21:12,17-diméthénodibenzo[*e,k*]pyrrolo[3,4-*h*][1,4,13]oxadiazacyclohexadécène-18,20-dione

ruboxistaurina

(9*S*)-9-[(dimetilamino)metil]-6,7,10,11-tetrahidro-9*H*,19*H*-5,21:12,17-dimetenodibenzo[*e,k*]pirrolo[3,4-*h*][1,4,13]oxadiazaciclohexadeceno-18,20-diona



WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47

semaxanibum

semaxanib

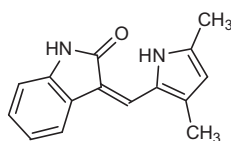
3-[(Z)-(3,5-dimethylpyrrol-2-yl)methylene]-2-indolinone

sémaxanib

(Z)-3-[(3,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)méthylène]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one

semaxanib

3-[(Z)-(3,5-dimetilpirrol-2-il)metileno]-2-indolinona

 $C_{15}H_{14}N_2O$ **senazodanum**

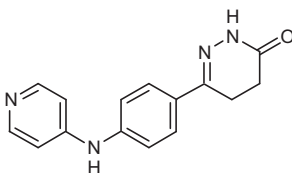
senazodan

6-[4-(pyridin-4-ylamino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2*H*)-one

sénazodan

6-[4-(pyridin-4-ylamino)phényl]-4,5-dihydropyridazin-3(2*H*)-one

senazodán

6-[4-(piridin-4-ilamino)fenil]-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-ona $C_{15}H_{14}N_4O$ **silodosinum**

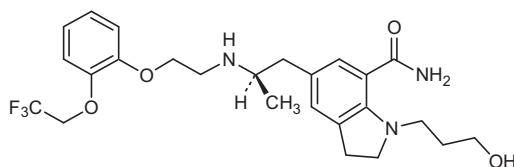
silodosin

(-)-1-(3-hydroxypropyl)-5-[(2*R*)-2-[[2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethyl]amino]propyl]-2,3-dihydro-1*H*-indole-7-carboxamide

silodosine

(-)-1-(3-hydroxypropyl)-5-[(2*R*)-2-[[2-[2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)phénoxy]éthyl]amino]propyl]-2,3-dihydro-1*H*-indole-7-carboxamide

silodosina

(-)-1-(3-hidroxipropil)-5-[(2*R*)-2-[[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil]amino]propil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-7-carboxamida $C_{25}H_{32}F_3N_3O_4$ 

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

solifenacinum

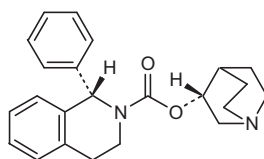
solifenacin

(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl (1*S*)-1-phenyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate

solifénacine

(1*S*)-1-phényl-3,4-dihydroisoquinoléine-2(1*H*)-carboxylate de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yle

solifenacina

(1*S*)-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo $C_{23}H_{26}N_2O_2$ **tadalafilum**

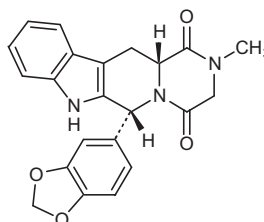
tadalafil

(6*R*,12*aR*)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12*a*-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole-1,4-dione

tadalafil

(6*R*,12*aR*)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-2,3,6,7,12,12*a*-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole-1,4-dione

tadalafilo

(6*R*,12*aR*)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-2,3,6,7,12,12*a*-hexahidropirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-*b*]indol-1,4-diona $C_{22}H_{19}N_3O_4$ **tafluposidum**

tafluposide

4-[(5*R*,5*aR*,8*aR*,9*S*)-9-[[4,6-*O*-[(1*R*)-ethylidene]-2,3-bis*O*-[(pentafluorophenoxy)acetyl]-β-*D*-glucopyranosyl]oxy]-6-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*]-1,3-dioxol-5-yl]-2,6-dimethoxyphenyle dihydrogen phosphate

tafluposide

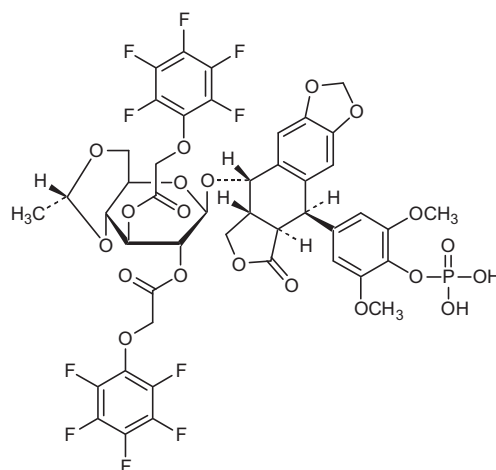
dihydrogénophosphate de 4-[(5*R*,5*aR*,8*aR*,9*S*)-9-[[4,6-*O*-[(1*R*)-éthylidène]-2,3-bis*O*-[(pentafluorophénoxy)acétyle]-β-*D*-glucopyranosyl]oxy]-6-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-*d*]-1,3-dioxol-5-yl]-2,6-diméthoxyphényle

taflupósido

dihidrógenofosfato de 4-[(5*R*,5*aR*,8*aR*,9*S*)-9-[[4,6-*O*-[(1*R*)-etilideno]-2,3-bis*O*-[(pentafluorofenoxi)acetil]-β-*D*-glucopiranosil]oxi]-6-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahidrofuro[3',4':6,7]nafto[2,3-*d*]-1,3-dioxol-5-il]-2,6-dimetoxifenilo

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47

**telberminum**

telbermin

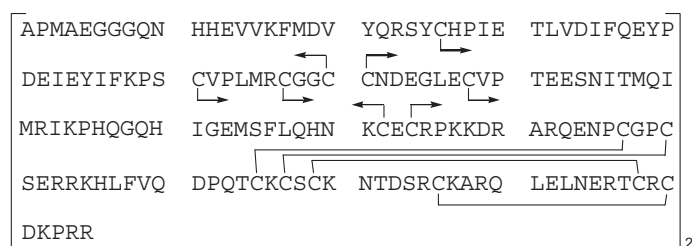
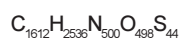
vascular endothelial growth factor (human), dimer

telbermine

facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain (dimère)

telbermina

factor de crecimiento del endotelio vascular (humano), dímero



↪ : disulfide / disulfure / disulfuro

tenivastatinum

tenivastatin

(3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-8-[(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphtalen-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid

ténivastatine

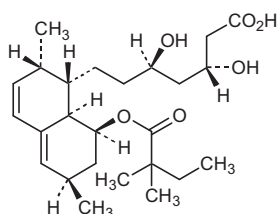
acide (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-8-[(2,2-diméthylbutanoyl)oxy]-2,6-diméthyl-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphtalén-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoïque

tenivastatina

ácido (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-8-[(2,2-dimetilbutanoil)oxi]-2,6-dimetil-1,2,6,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002



tesaglitazarum
tesaglitazar

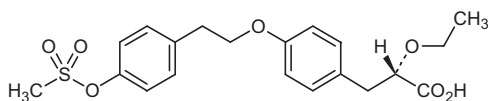
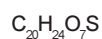
(2S)-2-ethoxy-3-[4-[2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl]ethoxy]phenyl]=propanoic acid

tésaglitazar

acide (2S)-2-éthoxy-3-[4-[2-[4-[(méthylsulfonyl)oxy]phényl]éthoxy]phényl]=propanoïque

tesaglitazar

ácido (2S)-2-etoxi-3-[4-[2-[4-[(metilsulfonil)oxi]fenil]etoxi]fenil]propanoico



tofnilastum
tofnilast

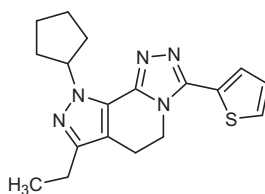
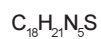
9-cyclopentyl-7-ethyl-3-(thiophen-2-yl)-6,9-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine

tofnilast

9-cyclopentyl-7-éthyl-3-(thiophén-2-yl)-6,9-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine

tofnilast

9-ciclopentil-7-etil-3-(tiofen-2-il)-6,9-dihidro-5H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina



WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47

xidecaflurum

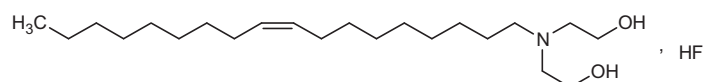
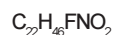
xidecaflur

2,2-[(9*Z*)-9-octadecenylimino]diethanol hydrofluoride

xidécaflur

fluorhydrate de 2,2'-[(9*Z*)-octadec-9-énylimino]diéthanol

xidecaflur

hidrofluoruro de 2,2' -[(9*Z*)-9-octadecenilimino]dietanol**zanapezilum**

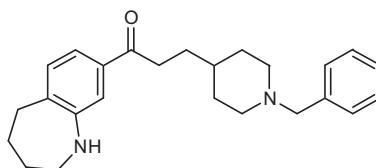
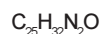
zanapezil

3-(1-benzylpiperidin-4-yl)-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-8-yl)propan-1-one

zanapézil

3-(1-benzylpipéridin-4-yl)-1-(2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-8-yl)propan-1-one

zanapézilo

3-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-8-il)propan-1-ona**zonampanelum**

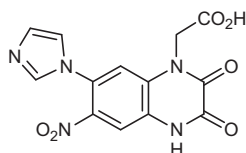
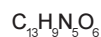
zonampanel

[7-(1*H*-imidazol-1-yl)-6-nitro-2,3-dioxo-3,4-dihydroquinoxalin-1(2*H*)-yl]acetic acid

zonampanel

acide [7-(1*H*-imidazol-1-yl)-6-nitro-2,3-dioxo-3,4-dihydroquinoxalin-1(2*H*)-yl]acétique

zonampanel

ácido [7-(1*H*-imidazol-1-il)-6-nitro-2,3-dioxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2*H*)-il]acético

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

zoniporidum

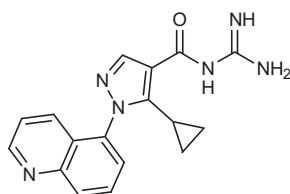
zoniporide

N-carbamimidoyl-5-cyclopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

zoniporide

N-carbamimidoyl-5-cyclopropyl-1-(quinoléin-5-yl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

zoniporida

N-carbamimidoil-5-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida $C_{17}H_{16}N_6O$ **zoticasonum**

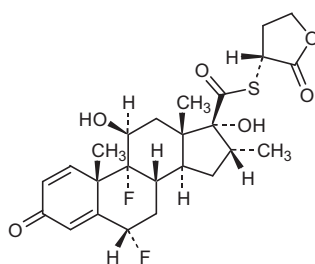
zoticasone

S-[(3*R*)-2-oxotetrahydrofuran-3-yl] 6 α ,9-difluoro-12 β ,17-dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -carbothioate

zoticasone

6 α ,9-difluoro-12 β ,17-dihydroxy-16 α -méthyl-3-oxoandrosta-1,4-diène-17 β -carbothioate de *S*-[(3*R*)-2-oxotétrahydrofuran-3-yle]

zoticasona

6 α ,9-difluoro-12 β ,17-dihidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbatioato de *S*-[(3*R*)-2-oxotetrahidrofuran-3-ilo] $C_{25}H_{30}F_2O_6S$ 

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended INN: List 47

**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Proposed International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 59
Dénominations communes internationales proposées (DCI Prop.): Liste 59
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Prop.): Lista 59
(WHO Drug Information/Informations pharmaceutiques OMS/Informaciones farmaceuticas de la OMS, Vol. 2, No. 2, 1988)

p. 16 *delete/supprimer/suprimase* *insert/insérer/insértese*

levoglutamidum	glutaminum
levoglutamide	glutamine
lévoglutamide	glutamine
levoglutamida	glutamina

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 42
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 42
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 42
(WHO Drug Information, Vol. 13, No. 3, 1999)

suprimase *insértese*

p. 184 carabersato carabersat

p. 207 tonabersato tonabersat

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 44
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 44
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 44
(WHO Drug Information, Vol. 14, No. 3, 2000)

p. 199 *delete/supprimer/suprimase* *insert/insérer/insértese*

nebostinelum	neboglaminum
nebostinel	neboglamine
nébostinel	néboglamine
nebostinel	neboglamina

p. 199 **onerceptum**
 onercept

replace the description by the following:
 TNF-BP-(20-180)-peptide (part of extracellular domain of the glycosylated human Tumor Necrosis Factor Receptor 1)

onercept

sustitúyase la descripción por la siguiente:
 péptido (20-180) TNF-BP (parte del dominio extracelular del receptor 1 humano del factor de necrosis tumoral glicosilado)

Recommended INN: List 47

WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 45
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 45
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 45
(WHO Drug Information, Vol. 15, No. 1, 2001)

p. 55 **evernimicinum**
evernimicina

sustitúyase la descripción por la siguiente:

O-3-C-metil-4-O-metil-3-nitro-2,3,6-tridesoxi- α -L-arabino-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)-O-4-O-(3,5-dicloro-4-hidroxi-2-metoxi-6-metilbenzoil)-2,6-didesoxi- β -D-arabino-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(1R)-2,6-didesoxi-D-arabino-hexopiranosilideno-(1 $\rightarrow$ 3-4)-O-3-C-metil-6-desoxi- β -D-manopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)-O-4-O-metil-6-desoxi- β -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-di-O-metil- β -D-manopiranosido de O-(1R)-4-O-(2,4-dihidroxi-6-metilbenzoil)-2,3-O-metileno-D-xilopiranosilideno-(1 $\rightarrow$ 3-4)- α -L-lixopiranosilo

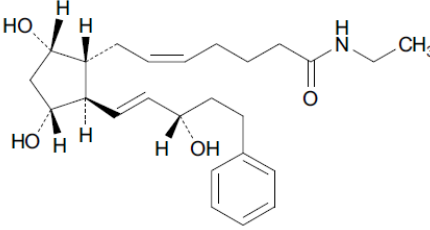
Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in uneven numbers of proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les numéros impaires des listes des DCIs proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en los números impares de las listas de DCI propuestas.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-5-phenyl-1-pentenyl]cyclopentyl]-N-ethyl-5-heptenamide																																																						
構造式																																																							
効能・効果	睫毛貧毛症																																																						
用法・用量	片眼ごとに、1滴を本剤専用のアプリケータに滴下し、1日1回就寝前に上眼瞼辺縁部の睫毛基部に塗布する。																																																						
劇薬等の指定																																																							
市販名及び有効成分・分量	原体：ビマトプロスト 製剤：グラッシュビスタ®外用液剤 0.03%3mL（3 mL 中にビマトプロスト 0.9 mg 含有） グラッシュビスタ®外用液剤 0.03%5mL（5 mL 中にビマトプロスト 1.5 mg 含有）																																																						
毒性	1.単回投与毒性 <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 mg/kg</th><th>概略の致死量 mg/kg</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>マウス</td><td>単回</td><td>腹腔内</td><td>96</td><td>>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>>3</td><td>-</td></tr></table> 2.反復投与毒性 <table><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><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↑（毒性学的意義なし） ♀：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></table>	動物種	投与期間	投与経路	投与量 mg/kg	概略の致死量 mg/kg	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↑（毒性学的意義なし） ♀：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	概略の致死量 mg/kg	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↑（毒性学的意義なし） ♀：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）																																																		
副作用	臨床試験におけるビマトプロスト外用剤 0.03%の副作用																																																						

	1.国内第3相臨床試験（192024-059 試験）		
	副作用調査症例：特発性睫毛貧毛症を有する成人被験者 87 例		
	治験薬	副作用発現率：14/87=16.1%	
		副作用の種類	例数
	ビマトプロスト外用剤 0.03%	眼	
		結膜充血	3
		眼脂	3
		眼乾燥	2
		点状角膜炎	2
		皮膚	
		皮膚色素過剰	3
	2.国内第3相臨床試験（192024-067 試験）		
	副作用調査症例：がん化学療法による睫毛貧毛症を有する成人被験者 18 例		
	治験薬	副作用発現率：3/18=16.7%	
		副作用の種類	例数
	ビマトプロスト外用剤 0.03%	眼	
		眼瞼紅斑	1
		皮膚	
		皮膚色素過剰	2
会社	アラガン・ジャパン株式会社	製剤：輸入	

等

添付資料 番号	タイトル	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
3.2.S 原薬					
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1	Specification	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical procedures	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.1	Validation of PF-G-021 – Residual Solvents (Ethyl Acetate and Heptanes)	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.2	Validation of PF L 029 – Bimatoprost Identity, Assay, and Related Substances by HPLC	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.3	Validation of PF-ID-011 - Identification of Bimatoprost by FT-IR		海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.4.1	Validation of USP<231> Heavy Metals, Method II	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.4.2	Comparative Results of Heavy Metals in Bimatoprost Drug Substance Tested to USP and JP				
3.2.S.4.4	Batch analyses	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5	Referense Standards and Materials	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P 製剤					
3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1	Description and composition of drug product [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2.1	Components of the drug product [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2	Drug product [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing process development [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4	Container closure system/applicator [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological attributes [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3 製造					

添付資料 番号	タイトル	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
3.2.P.3.1	Manufacturer(s) [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2	Batch formula [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3	Description of manufacturing process and process controls [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5	Process validation and/or evaluation [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1	Specifications [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical procedures [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of specifications [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.6	Novel excipients [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1	Specifications [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2	Analytical procedures [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of analytical procedures [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of HPLC analysis procedure for benzalkonium chloride and label leachables (Method AP-L127) [Bimatoprost Solution, 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of HPLC analysis procedure for bimatoprost, impurities, and container leachables	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
Attachment 3.2.P.5.3	Validation report (VR01-AP-L297-22) for HPLC procedure AP-L297-22 for determination of AGN 192024 and its impurities in Latisse preserved ophthalmic solution (9106XB)	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of thin layer chromatography identification procedure for bimatoprost (Method AP-	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4	Batch analyses [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5	Characterisation of impurities [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6	Justification of specification [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	Reference standards or materials [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	Container closure system [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1	Stability summary and conclusions [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2	Post-approval stability protocol and stability commitment [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料

添付資料 番号	タイトル	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
3.2.P.8.3	Stability data [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.1	Update to Stability Data [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A その他					
3.2.A.2	Adventitious agents safety evaluation report [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3	Novel excipients [Bimatoprost Solution 0.03%]	Allergan Inc.	海外	社内報告書	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
3.3 参考文献			
3.3	Prolonged increase in dietary phosphate intake alters bone mineralization in adult male rats	Huttunen MM et al.	J Nutr Biochem (2006) Vol.17, p479-484
	Dietary and genetic evidence for phosphate toxicity accelerating mammalian aging	Ohnishi M Razzaque MS	FASEB J (2010) Vol. 24, p3562-3571
	Phosphate toxicity: new insights into an old problem	Razzaque MS	Clin Sci (London) (2011) Vol. 120, p91-97

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1	Effect of bimatoprost (Lumigan®) on the eyelashes of mice BIO-07-630	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	評価資料
	The pharmacology of AGN 192024 BIO-94-068	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	The effects of AGN 192024 on the isolated uterus from rabbit, mouse, rat, and human BIO-98-273	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.2	Tyrosinase activity and melanin in bovine iris organ cultures exposed to AGN 192024 BIO-99-324	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	Pigmentation studies in normal human epidermal melanocytes exposed to AGN 192024 BIO-99-326	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	Studies in melanogenesis in S-91 cells BIO-00-327	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	Effects of AGN 192024 and latanoprost on iris color in Cynomolgus monkeys after 1 year of topical treatment- Allergan study TX97026 BIO-00-328	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.3	Effect of AGN192024 and AGN192151 on spontaneous motor activity BIO-96-099	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	The relationship between prostanoid FP receptor mediated vasorelaxation and ocular surface hyperemia BIO-99-315	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
4.2.1.3	Comparison of vasorelaxation of the rabbit jugular vein by AGN 192024 and AGN 191835 in the presence or absence of indomethacin BIO-00-331	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	General pharmacological study of AGN 192024 BIO-00-355	■■■■	■■■■■■■■■■	国内	社内資料	参考資料
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1	Stability of AGN 192024 and AGN 191522 in mouse, rat, rabbit and monkey blood stored in acetonitrile: methanol at -20°C for up to 27 weeks PK-00-156	■■■■ ~ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	評価資料
	Quantitation of AGN 192024 (bimatoprost) and its metabolite, AGN 191522, in mouse blood and skin samples for a transdermal study in mice PK-04-122	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価資料
	Partial validation of bioanalytical method for the quantitation of AGN 192024 and AGN 191522 in mouse skin using liquid chromatography tandem mass spectrometry PK-04-143	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	評価資料
	Record of method qualification Bioanalytical method validation for the quantitation of AGN 192024 and AGN 191522 in mouse blood using liquid chromatography-tandem mass spectrometry PK-97-065-001	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	評価資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
4.2.2.1	Bioanalytical method validation for quantitation of AGN 192024 and AGN 191522 in monkey blood using liquid chromatography-tandem mass spectrometry PK-97-070	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	評価資料
	Bioanalytical method validation for the quantitation of AGN 192024 and AGN 191522 in rat blood using liquid chromatography-tandem mass spectrometry PK-97-064	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	Bioanalytical method validation for quantitation of AGN 192024 and AGN 191522 in monkey blood using liquid chromatography-tandem mass spectrometry PK-97-065	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	Bioanalytical method validation for the quantitation of AGN 192024 and AGN 191522 in rabbit blood using liquid chromatography tandem mass spectrometry PK-97-069	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2	Pharmacokinetic analysis of AGN 192024 in mouse for Allergan study entitled “Bioanalytical study in C57BL/6 mice” PK-04-157	■■■■ ～ ■■■■	■■■■■■■■■■ Allergan Inc.	海外	社内資料	評価資料
	Prediction of AGN-192024 exposure in skin following multiple dose topical dermal application based on modeling of single dose data in mice PK-08-038	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	評価資料
	Pharmacokinetics of AGN 192024 in CD rats following single intravenous or single oral administration PK-00-025	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
4.2.2.2	A study to determine the ocular absorption and tissue distribution of ^3H -AGN 192151 and ^3H -AGN 192024 after multiple ocular dose to Cynomolgus monkey PK-97-013	■■■■ ～ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
	Ocular pharmacokinetics and metabolism of ^3H -AGN 192024 in monkeys for TSI study 3-C52 titled "A study to determine the ocular absorption and tissue distribution of ^3H -AGN 192151 and ^3H -AGN 192024 after multiple ocular doses to Cynomolgus monkeys" PK-97-032	■■■■ ～ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
	Pharmacokinetics of AGN 192024 in sprague-dawley rats following single intravenous or single oral administration PK-98-035	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	Intravenous pharmacokinetics and oral bioavailability of AGN 192024 in Cynomolgus monkeys PK-98-036	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	Pharmacokinetics of AGN 192024 in Swiss-Webster mice following single intravenous or single oral administration PK-98-037	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.3	Pharmacokinetics of AGN 192024 in CD-1 mice following single intravenous or single oral administration PK-00-017	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
4.2.2.3	Ocular pharmacokinetics and metabolism of ^3H -AGN 192024 in monkeys for TSI study titled "A study to determine the ocular absorption and tissue distribution of ^3H -AGN 192151 and ^3H -AGN 192024 after a single ocular dose to Cynomolgus monkeys" PK-98-003	■■■■ ～ ■■■■	■■■■ Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	In vitro protein binding of ^3H -AGN 192024 in mouse, rat, rabbit, monkey and human plasma, and bovine and human serum albumin using ultrafiltration PK-98-126	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	In vitro binding of ^3H -AGN 192024 to synthetic melanin PK-99-045	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	In vitro protein binding of ^3H -AGN 192024 in human plasma, serum albumin and α 1-acid glycoprotein using ultrafiltration PK-99-121	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.4	In vitro metabolism of ^3H -AGN 192024 in rat, monkey and human liver slices PK-97-004	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	Stability of AGN 192024 in rat, dog, monkey and human blood and plasma up to 24 hours at various temperatures PK-97-005	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	Effect of AGN 192024 treatment on hepatic drug metabolizing enzymes in rat and monkey PK-99-100	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
4.2.2.4	Metabolite profiles in blood, urine and feces of rat, monkey and human following a single intravenous administration of ^3H -AGN 192024 PK-99-113	■■■■ ～ ■■■■	■■■■■■■■■■ Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	Stability of AGN 192024 in mouse and rabbit blood and plasma during storage at 0°C, 22°C and 37°C for 24 hours PK-99-135	■■■■ ～ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	In vitro metabolism of PGF2a, AGN 192151 and AGN 192024 in rat lung slices PK-94-100	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	In vitro metabolism of AGN 192151 and AGN 192024 in rat liver slices PK-94-103	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	In vitro metabolism of AGN 192024 in dog liver and lung slices PK-97-023	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.5	Urinary and fecal recovery of radioactivity after intravenous administration of ^3H -AGN 192024 to rats PK-96-020	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
	A mass balance and pharmacokinetics study of [^3H]AGN 192024 following single intravenous administration to Cynomolgus monkeys PK-97-026	■■■■ ～ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1	AGN 192024: acute single dose intravenous injection safety study in Sprague-Dawley rats 1012C-2968-59	■■■■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
4.2.3.1	AGN 192024: acute single dose intraperitoneal injection safety study in Swiss-Webster mice 1893-3137-7	■	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2	One-month ocular and systemic safety study of hypotensive lipid (AGN 192024) in New Zealand White rabbits 1012C-2968-58	■ ~ ■	Allergan Inc.	海外	社内報告書	参考資料
	AGN 192024: two-week intravenous injection safety study in Sprague-Dawley rats 1012C-3137-4	■ ~ ■	Allergan Inc.	海外	社内報告書	参考資料
	AGN 192024: one month ocular and systemic safety study in dogs 1012C-3137-5	■ ~ ■	Allergan Inc.	海外	社内報告書	参考資料
	52-week ocular safety study with AGN 192024 in Cynomolgus monkeys 6177-110	■ ~ ■	■	海外	社内報告書	参考資料
	4-week intravenous safety evaluation study of AGN 192024 in Cynomolgus monkeys 6177-112	■ ~ ■	■	海外	社内報告書	参考資料
	17-week intravenous safety evaluation study of AGN 192024 in Cynomolgus monkeys 6177-113	■ ~ ■	■	海外	社内報告書	参考資料
	AGN 192024: toxicity study by oral gavage administration to CD rats for 13 weeks followed by a 4 week recovery period ALG 042/974323	■ ~ ■	■	海外	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
4.2.3.2	AGN 192024: toxicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 13 weeks followed by a 4 week recovery period ALG 043/974324	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内報告書	参考資料
	AGN 192024: toxicity study by oral gavage administration to CD rats for 13 weeks followed by a 4 week recovery period ALG 044/982455	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内報告書	参考資料
	AGN 192024 toxicokinetic investigation following oral gavage administration to CD-1 mice for 2 weeks ALG 050/983734	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
	AGN 192024: toxicity study by oral gavage administration to CD rats for 52 weeks followed by a 8 week recovery period ALG 056/992437	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内報告書	参考資料
	AGN 192024: a one-month ocular and systemic safety study in Dutch-Belted rabbits TX97032	■■■■ ~ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内報告書	参考資料
	AGN 192024: six month ocular safety study in Dutch Belted rabbits with a one month recovery period TX98004	■■■■ ~ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内報告書	参考資料
	AGN 192024: one-month intravenous injection safety study in Sprague-Dawley rats (GLP) TX98014	■■■■ ~ ■■■■	Allergan Inc.	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.3.1	Salmonella/Escherichia coli mutagenicity assay G95BN52.503003	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
4.2.3.3.1	Reduced volume L5178Y/TK ^{+/+} mouse lymphoma mutagenesis assay G95BN52.702005	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.3.2	In vivo mouse micronucleus assay with AGN 192024 19471-0-455OECD	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.4.1	Carcinogenicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 104 weeks ALG 053/984511	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内報告書	参考資料
	AGN 192024 carcinogenicity study by oral gavage administration to CD rats for 104 weeks ALG 058/984512	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.1	Oral (gavage) fertility and general reproduction study of AGN 192024 in rats 1801-013	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2	Oral (stomach tube) dosage-range developmental toxicity study of AGN 192024 in rabbits 1801-012P	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内報告書	参考資料
	Oral (gavage) dosage-range developmental toxicity study of AGN 192024 in rats 1801-013P	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内報告書	参考資料
	Oral (gavage) developmental toxicity study of AGN 192024 in rats 1801-018	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	社内報告書	参考資料
	Oral (gavage) dosage-range developmental toxicity study of AGN-192024 in mice TX99020	■■■■ 資料作成	■■■■■■■■■■	海外	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
4.2.3.5.2	Oral (gavage) developmental toxicity study of AGN-192024 in mice TX99038	■■■■ 資料作成	■■■■	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.3	Oral (gavage) developmental and perinatal/postnatal reproduction toxicity study of AGN-192024 in rats, including a postnatal behavioral/functional evaluation TX99057	■■■■ ～ ■■■■	■■■■	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.1	Antigenicity study in guinea pigs: systemic anaphylaxis and passive cutaneous anaphylaxis reactions TX99053	■■■■ ～ ■■■■	■■■■	海外	社内報告書	参考資料
	Passive cutaneous anaphylaxis (PCA) assay in rodents TX99054	■■■■ ～ ■■■■	■■■■	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.2	Guinea pig sensitization-Maximization test (Magnusson-Kligman) TX99052	■■■■ ～ ■■■■	■■■■	海外	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
4.3 参考文献			
4.3	Comparison of once- or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP a 3-month clinical trial	Brandt JD et al.	Ophthalmology (2001) Vol. 108, p1023-1032
	Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics	Brubaker RF et al.	Am J Ophthalmol (2001) Vol. 131, p19-24
	Mechanism of ocular hypotensive action of bimatoprost (Lumigan) in patients with ocular hypertension or glaucoma	Christiansen GA et al.	Ophthalmology (2004) Vol. 111, p1658-1662
	The synthesis and biological activity of potent, selective, luteolytic prostaglandins	Crossley NS	Prostaglandins (1975) Vol. 10, p5-18
	Induction of lactogenesis and abortion by prostaglandin F2 α in pregnant rats	Deis RP	Nature (1971) Vol. 229, p568
	Periorbital changes associated with topical bimatoprost	Filippopoulos T et al.	Ophthal Plast Reconstr Surg (2008) Vol. 24, p302-307
	Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension	Gandolfi S et al.	Adv Ther (2001) Vol. 18, p110-121
	One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension	Higginbotham EJ et al.	Arc Ophthalmol (2002) Vol. 120, p1286-1293
	Uterine luteolytic hormone: a physiological role for prostaglandin F2 α	Horton EW Poyser NL	Physiol Rev (1976) Vol. 56, p595-651
	Prostaglandins modulate hormonal effects on rabbit myometrial α 1-adrenergic responses	Hurd WW et al.	Endocrinology (1991) Vol. 129, p1436-1442
	Investigation of the prostaglandin E (EP-) receptor subtype mediating relaxation of the rabbit jugular vein	Lawrence RA Jones RL	Br J Pharmacol (1992) Vol. 105, p817-824

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
4.3	Identification and pharmacological characterization of the prostaglandin FP receptor and FP receptor variant complexes	Liang Y et al.	Br J Pharmacol (2008) Vol. 154, p1079-1093
	A 6-month randomized clinical trial of bimatoprost 0.03% versus the association of timolol 0.5% and latanoprost 0.005% in glaucomatous patients	Manni G et al	Graefe Arch Clin Exp (2004) Vol. 242, p767-770
	A Six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma	Noecker RS et al.	Am J Ophthalmol (2003) Vol. 135, p55-63
	A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study	Parrish RK et al.	Am J Ophthalmol (2003) Vol. 135, p688-703
	Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide	Richter M et al.	Invest Ophthalmol Vis Sci (2003) Vol. 44, p4419-4426
	Influence of prostaglandin F2 α and its analogues on hair regrowth and follicular melanogenesis in a murine model	Sasaki S et al.	Exp Dermatol (2005) Vol. 14, p323-328
	Prostaglandin-induced iridial pigmentation in primates	Selen G et al.	Surv Ophthalmol (1997) Vol. 41, pS125-S128
	Bimatoprost and prostaglandin F2 α selectively stimulate intracellular calcium signaling in different cat iris sphincter cells	Spada CS et al.	Exp Eye Res (2005) Vol. 80, p135-145
	Participation of intraluteal progesterone and prostaglandin F2 α in LH-induced luteolysis in pregnant rat	Stocco CO Deis RP	J Endocrinol (1998) Vol. 156, p253-259
	Failure of parturition in mice lacking the prostaglandin F receptor	Sugimoto Y et al.	Science (1997) Vol. 277, p681-683

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
4.3	The effect of azone on ocular levobunolol absorption: calculating the area under the curve and its standard error using tissue sampling compartments	Tang-Liu DDS Burke PJ	Pharm Res (1988) Vol. 5, p238-241
	Characterization of an in vivo model for the study of eyelash biology and trichomegaly: mouse eyelash morphology, development, growth cycle, and anagen prolongation by bimatoprost	Tauchi M et al.	Br J Dermatol (2010) Vol. 162, p1186-1197
	Effect of latanoprost on hair growth in the bald scalp of the stump-tailed macaque: a pilot study	Uno H et al.	Acta Derm Venereol (2002) Vol. 82, p7-12
	Bimatoprost, prostamide activity, and conventional drainage	Wan Z et al.	Invest Ophthalmol Vis Sci (2007) Vol. 48, p4107-4115
	The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color	Wistrand PJ et al.	Surv Ophthalmol (1997) Vol. 41, pS129-S138
	Bimatoprost: a novel antiglaucoma agent	Woodward DF et al.	Cardiovasc Drug Rev (2004) Vol. 22, p103-120
	Identification of an antagonist that selectively blocks the activity of prostamides (prostaglandin-ethanolamides) in the feline iris	Woodward DF et al.	Br J Pharmacol (2007) Vol. 150, p342-352

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
5.2 臨床試験一覧表						
5.2	Tabular listing of all clinical studies Tabular Listing			海外	社内報告書	参考資料
5.3 臨床試験報告書						
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.3	Effect of Bimatoprost on Isolated Human Scalp Hair Follicles BIO-10-876		英国	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1	A multicenter, double-masked, randomized, parallel-group study assessing the safety and efficacy of once-daily application of bimatoprost solution 0.03% compared to vehicle in increasing overall eyelash prominence in Japanese subjects with hypotrichosis of the eyelashes 192024-059	～	日本	国内	社内報告書	評価資料
	A multicenter, double-masked, randomized, parallel-group study assessing the safety and efficacy of once-daily application of bimatoprost solution 0.03% compared to vehicle to treat chemotherapy-induced hypotrichosis of the eyelashes in Japanese subjects 192024-067	～	日本	国内	社内報告書	評価資料
	A multicenter, double-masked, randomized, parallel study assessing the safety and efficacy of once-daily application of bimatoprost solution compared to vehicle in increasing overall eyelash prominence 192024-032	～	米国 カナダ	海外	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
5.3.5.1	A 1-year, multicenter, double-masked, randomized, parallel-group study assessing the safety and efficacy of once-daily application of bimatoprost 0.03% solution compared to vehicle to treat hypotrichosis of the eyelashes from varied etiologies 6-month (Primary) Report-Amendment 1 192024-038	■■■■ ～ ■■■■	米国 英国	海外	社内報告書	参考資料
	A 1-year, multicenter, double-masked, randomized, parallel-group study assessing the safety and efficacy of once-daily application of bimatoprost 0.03% solution compared to vehicle to treat hypotrichosis of the eyelashes from varied etiologies 12-month (Final) Report 192024-038-12M	■■■■ ～ ■■■■	米国 英国	海外	社内報告書	参考資料
	A multicenter, double-masked, randomized, parallel-group study assessing the safety and efficacy of once daily application of bimatoprost solution 0.03% compared to vehicle in increasing overall eyelash prominence in African Americans with eyelash hypotrichosis 192024-039	■■■■ ～ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	A multicenter, double-masked, randomized, parallel study assessing the safety and efficacy of once-daily application of bimatoprost ophthalmic solutions 0.005% and 0.015% compared with bimatoprost ophthalmic solution 0.03% (LATISSE®) in increasing eyelash prominence 192024-051	■■■■ ～ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
5.3.5.3	Analysis plan: integrated summary of safety of bimatoprost solution 0.03% for the treatment of subjects with hypotrichosis of the eyelashes in overseas studies ISS Analysis Plan			海外	社内報告書	参考資料
	Hypotrichosis: demographics and baseline characteristics Demographics and Pre-Treatment Backgrounds ISS			海外	社内報告書	参考資料
	Hypotrichosis: subject disposition and exit status Disposition and Exposure ISS			海外	社内報告書	参考資料
	Hypotrichosis: all adverse events in descending incidences Adverse Events Analyses ISS-Japanese			海外	社内報告書	参考資料
	Hypotrichosis: intraocular pressure (mmHg): Change from baseline by visit Other Safety Data Analyses ISS			海外	社内報告書	参考資料
	Analysis plan: integrated summary of efficacy of bimatoprost solution 0.03% for the treatment of subjects with hypotrichosis os the eyelashes in overseas studies ISE Analysis Plan			海外	社内報告書	参考資料
	Demographic and baseline characteristics Demographic and Pre-Treatment Backgrounds ISE			海外	社内報告書	参考資料
	Subject disposition and exit status Disposition and Exposure ISE			海外	社内報告書	参考資料
	At least a 1-grade increase from baseline in GEA at month 4 by demographics and baseline characteristics Other Efficacy Data Analyses ISE			海外	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
5.3.5.3	Percent of bimatoprost-treated subjects reporting at least a 3-point increase in ESQ domain 2 total score at month 4 by GEA, grade increase from baseline and corresponding mean change in eyelash length in study 192024-038 Other Efficacy Data Analysis Figures ISE			海外	社内報告書	参考資料
	ESQ: change from baseline at month 4 domain 1 satisfaction with physical attributes of eyelashes Health Outcomes Data Analyses ISE			海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4	A Single-center Study of the Inter-rater and Intra-rater Reliability of the Global Eyelash Assessment Scale with Photonumeric Guide for Assessment of Overall Eyelash Prominence in Japanese Subjects 192024-066		日本	国内	社内報告書	参考資料
	Single-center Inter-rater and Intra-rater Reliability of the Global Eyelash Assessment (GEA) Scale With Photonumeric Guide for Assessment of Overall Eyelash Prominence 192024-033		米国	海外	社内報告書	参考資料
	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		日本	国内	社内報告書 (千寿製薬)	参考資料
	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検群間比較試験 3-03		日本	国内	社内報告書 (千寿製薬)	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
5.3.5.4	AGN192024のマレイン酸チモールを対照とした二重盲検群間比較による優越性の検証試験 192024-904	～	日本	国内	社内報告書 (千寿製薬)	参考資料
	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 12 month report 192024-008 12M	～	米国 カナダ	海外	社内報告書	参考資料
	A multicenter, double-masked, randomized, parallel, 3-month study (with treatment extended to 1 Year) of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution administered once-daily or twice-daily compared with timolol 0.5% ophthalmic solution administered twice-daily in subjects with glaucoma or ocular hypertension 192024-009 12M	～	米国 オーストラリア ニュージーランド	海外	社内報告書	参考資料
	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 192024-014 24M	～	米国	海外	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
5.3.5.4	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 192024-014 36M	■■■■ ～ ■■■■ 延長試験	米国	海外	社内報告書	参考資料
	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 48 report 092024-014 48M	■■■■ ～ ■■■■ 延長試験	米国	海外	社内報告書	参考資料
	In vitro metabolism of AGN 192024 in human ocular, lung, and liver homogenates BIO-95-087	■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	In vitro permeability coefficients of a series of PGF2α analogues using human corneal and scleral tissue PK-1933-078	■■■■ ～ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	Bioanalytical method quantification report PK-00-004-01	■■■■ ～ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	A pharmacokinetic report for "a single center, open-label, pharmacokinetics and safety study of AGN 192024 0.03% phthahmic solution administered twice-a-day for seven days in normal, healthy, elderly and young subjects PK-00-065	■■■■ ～ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
5.3.5.4	Stability of AGN 192024 and AGN 191522 in human blood after storage at -20°C for up to 12 months PK-01-024	■■■■ ~ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	Penetration of PGF2 α , PGE2, PGD2 and AH 13205 through human cornea and sclera in vitro PK-94-029	■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	Bioanalytical method validation for the quantitation of AGN 192024 and AGN 191522 in human blood using liquid chromatography tandem mass spectrometry PK-98-007	■■■■ ~ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	In vitro metabolism of AGN 192024 in liver microsomes of mouse, rat, rabbit, monkey and human PK-99-047	■■■■ ~ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	Pharmacokinetic report for "The clinical pharmacology study on AGN 192024-phase I single dose instillation study" PK-00-056	■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	Pharmacokinetic report for "An investigation of the pharmacokinetics and safety of AGN 192024 0.01%, 0.03% and 0.1% ophthalmic solutions administrated once-daily for 14 days in normal healthy subjects" PK-00-202	■■■■ ~ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	An open-label study of the pharmacokinetics and safety profile following single and multiple ocular doses of AGN 192024 0.03% solution in normal, healthy volunteers PK-98-119	■■■■ ~ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
5.3.5.4	An open-label study of the pharmacokinetics and safety profile following twice-daily dosing of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution in normal, healthy volunteers for fourteen days PK-99-040	■■■■ ～ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	A therapeutic drug monitoring report summarizing 12 month data from the Allergan study 192024-008-00 titled “A multi-center, double-masked, randomized, parallel, three-month study (with treatment extended to one year) of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution, administered once-daily or twice-daily compared with timolol 0.5% ophthalmic solution administered twice-daily, in subjects with glaucoma or ocular hypertension” PK-00-200	■■■■ ～ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	A therapeutic drug monitoring report summarizing 12 month data from the Allergan study 192024-009-00 titled “A multi-center, double-masked, randomized, parallel, three-month study (with treatment extended to one year) of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution, administered once-daily or twice-daily compared with timolol 0.5% ophthalmic solution administered twice-daily, in subjects with glaucoma or ocular hypertension” PK-00-201	■■■■ ～ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
5.3.5.4	in vitro metabolism of AGN 191045, AGN 192151 and AGN 192024 in human liver slices using high pressure liquid chromatography and mass spectrometry PK-95-013	■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	Identification of human hepatic cytochromes P-450 involved in the metabolism of AGN 192024 PK-99-037	■■■■ ~ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	A single-center, open-label study of the pharmacokinetics, mass balance and safety of 3H-AGN 192024 following a single intravenous administration in normal, healthy, male subjects PK-99-001	■■■■ ~ ■■■■	米国	海外	社内報告書	参考資料
	Patient-reported outcomes dossier: eyelash satisfaction questionnaire (ESQ) PRO Dossier (written for MAA)	/	/	海外	社内報告書	参考資料
	Patient-reported outcomes dossier: 9-item eyelash satisfaction questionnaire (ESQ-9) PRO Dossier (newly written for PMDA)	/	/	海外	社内報告書	参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	症例一覧表 症例一覧表	/	日本	国内	社内報告書	評価資料
5.3.7.2	有害事象一覧表 有害事象一覧表	/	日本	国内	社内報告書	評価資料

添付資料 番号	タイトル Document No.	試験実施 期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価資料/ 参考資料
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表 重篤な有害事象一覧表		日本	国内	社内報告書	評価資料
5.3.7.4	臨床検査値異常一覧表 臨床検査値異常一覧表		日本	国内	社内報告書	評価資料
5.3.7.5	臨床検査値シフトテーブル 臨床検査値シフトテーブル		日本	国内	社内報告書	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4 参考文献			
5.4	Language and translation issues	Aquadro C et al.	Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials: 2nd Edition (Book) (1996) Chapter 63, p575-586
	The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration	VanVeldhuisen PC et al.	Am J Ophthalmol (2000) Vol. 130, p429-440
	Categorical data analysis	Agresti A	Categorical data analysis (Book) (1990) p47-48, 59-66, 244-250
	Structure and function of hair	Ahlwadia G	Informa Healthcare (Book) (2012) p101-106
	Eyelash outcomes questionnaire	Allergan Inc.	社内資料 (2006)
	Eyelash outcomes questionnaire	Allergan Inc.	社内資料 (2006a)
	BEG program development and varidation of questionare #1 tutorial slides	Allergan Inc.	社内資料 (2008)
	CAP domain responder definition	Allergan Inc.	社内資料 (2009)
	Measurement of psychological impact	Allergan Inc.	社内資料 (2009a)
	Validation of latisse patient-reported outcome measure (Questionnaire #1): qualitative report	Allergan Inc.	社内資料 (2009b)
	Further development and validation of the eyelash satisfaction questionnaire	Allergan Inc.	社内資料 (2009c)
	The eyelash satisfaction questionnaire (ESQ):a user's manual	Allergan Inc.	社内資料 (2010)
	Intraocular pressure and ocular side effects after prostaglandin F2 eye drops. A single dose-response study in humans	Alm A et al.	Proc Int Soc Eye Res IV (1986)

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Hair and cancer chemotherapy: consequences and nursing care-a literature study	Batchelor D	Eur J Cancer Care (2001) Vol. 10, p147-163
	A unifying approach for confidence intervals and testing of equivalence and difference	Bauer P Kieser M	Biometrika (1996) Vo. 83, p934-937
	Side effects of adjuvant chemotherapy: perceptions of node-negative breast cancer patients	Beisecker A et al.	Psycho-Oncol (1997) Vol. 6, p85-93
	The penetration of exogenous prostaglandin and arachidonic acid into, and their distribution within, the mammalian eye	Bito LZ Baroody RA	Curr Eye Res (1982) Vol. 1, p659-669
	Sample size requirements for estimating intraclass correlations with desired precision	Bonett DG	Statist Med (2002) Vol. 21, p1331-1335
	Molecular mechanisms of chemotherapy-induced hair loss	Botchkarev VA	JID Symp Proc (2003) Vol. 8, p72-75
	A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding	Bradford MM	Anal Biochem (1976) Vol. 72, p248-254
	Comparison of once- or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP a 3-month clinical trial	Brandt JD	Ophthalmology (2001) Vol. 108, p1023-1031
	Fluctuations in intra-ocular pressure with sleep: II. Time course of IOP decrease after waking from sleep	Brown B et al.	Ophthal Physiol Opt (1988) Vol. 8, p249-252
	Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics	Brubaker RF et al.	Am J Ophthalmol (2001) Vol. 131, p19-24
	Mechanism of action of bimatoprost (LumiganTM)	Brubaker RF	Surv Ophthalmol (2001) Vol. 45, pS347-S351
	Levels of bimatoprost acid in the aqueous humour after bimatoprost treatment of patients with cataract	Cantor LB et al.	Br J Ophthalmol (2007) Vol. 91, p629-632

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Reliability and validity assessment	Carmines EG Zeller RA	Reliability and validity assessment (Book) (1979) p5-27, 29-35, 37-51, 53-57, 59-71
	Psychological effects of androgenetic alopecia on women: Comparisons with balding men and with female control subjects	Cash TF et al.	J Am Acad Dermatol (1993) Vol. 29, p568-575
	Lumilash focus group discussions summary report	Caughlin J	社内資料 (2006)
	Bimatoprost eyelash growth patient questionnaire evaluation phase II focus group discussions summary report	Caughlin J	社内資料 (2007)
	Patient-reported outcomes: the example of health-related quality of life-a European guidance document for the improved integration of health-related quality of life assessment in the drug regulatory process	Chassany O et al.	Drug Inform J (2002) Vol. 36, p209-238
	Studies using isolated uterine and other preparations show bimatoprost and prostanoid FP agonists have different activity profiles	Chen J et al.	Br J Pharmacol (2005) Vol. 144, p493-501
	Bimatoprost: mechanism of ocular surface hyperemia associated with topical therapy	Chen J et al.	Cardiovasc Drug Rev (2005) Vol. 23, p231-246
	A new procedure for assessing reliability of scoring EEG sleep recordings	Cicchetti DV et al.	Am J EEG Tech (1971) Vol. 11, p101-109
	The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma	Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group	Am J Ophthalmol (1998) Vol. 126, p498-505
	Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures	Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group	Am J Ophthalmol (1998) Vol. 126, p487-497

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Two-year double-masked comparison of bimatoprost with timolol in patients with glaucoma or ocular hypertension	Cohen JS et al.	Surv Ophthalmol (2004) Vol. 49, pS45-S52
	Enhancing the growth of natural eyelashes: the mechanism of bimatoprost-induced eyelash growth	Cohen JS	Dermatol Surg (2010) Vol. 36, p1-11
	Prostaglandin metabolism in human hair follicle	Colombe L et al.	Exp Dermatol (2007) Vol. 16, p762-769
	Prostanoid receptors in anagen human hair follicles	Colombe L et al.	Exp Dermatol (2008) Vol. 17, p63-72
	How women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer cope with their treatment: a risk management perspective	Cowley L et al.	J Adv Nurs (2000) Vol. 31, p314-321
	Coefficient alpha and internal structure of testes	Cronbach LJ	Psychometrika (1951) Vol. 16, p297-334
	Bimatoprost a review of its use in open-angle glaucoma and ocular hypertension	Curran MP	Drugs Aging (2009) Vol. 26, p1049-1071
	Re-evaluation of minimal important difference of the CAP domain of the eyelash satisfaction questionnaire	Dang J et al.	ISQOL Poster Presentation (2009)
	Validation and assessment of measurement invariance of the eyelash satisfaction questionnaire (ESQ) in US cancer patients	Dang J et al.	ISPOR Poster Presentation (2009)
	Gatekeeping Strategies	Dmitrienko A et al.	Analysis of Clinical Trial using SAS: A Practical Guide (Book) (2005) p104-120
	A practitioner's guide to cancer-related alopecia	Dorr VJ	Semin Oncol (1998) Vol. 25 p562-570
	The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes	Drance SM	Arch Ophthalmol (1960) Vol. 64 p494-501
	Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison with latanoprost	DuBiner H et al.	Surv Ophthalmol (2001) Vol. 45, pS353-S360

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Absorption through skin	Dugard PH Scott RC	The Chemotherapy of Psoriasis (Book) (1984) p125-144
	Absorption through the skin: theory, in vitro techniques and their applications	Dugard PH	Fd Chem Toxic (1986) Vol. 24, p749-753
	Alopecia and cutaneous complications of chemotherapy	Durden FM Mirmirani P	Oncology: and evidence-based approach (Book) (2006) p1354-1362
	nQuery advisor® version 6.0 user's guide	Elashoff JD	
	Anatomy and physiology of eyelash follicles: relevance to lash ablation procedures	Elder MJ	Ophthal Plast Reconstr Surg (1997) Vol. 13, p21-25
	Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medical products		European Medicines Agency (2005)
	Management of hypotrichosis of the eyelashes: Focus on bimatoprost	Fagien A	Clin Cosme Invest Dermatol (2010) Vol. 3, p39-48
	A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions	Fleiss JL et al.	Biometrics (1980) Vol. 36, p343-346
	Statistical methods for rates and proportions	Fleiss JL	Statistical methods for rates and proportions: 3rd Edition (Book) (2003) p604-610
	Social and cultural dimensions of hair loss in women treated for breast cancer	Freedman TG	Cancer Nurs (1994) Vol. 17, p334-341
	Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension	Gandolfi S	Adv Ther (2001) Vol. 18, p110-121

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Effect of bimatoprost on patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to latanoprost	Gandolfi S	Ophthalmology (2003) Vol. 110, p609-614
	Alopecia areata: evidence-based treatments	Garg S Messenger AG	Semin Cutan Med Surg (2009) Vol. 28, p15-18
	Pharmacokinetics	Gibaldi M	Pharmacokinetics (1982) p445-449, 451-457
	Effects of self-perceived hair loss in a community sample of men	Girman CJ et al.	Dermatology (1998) Vol. 197, p223-239
	The effects of prostaglandin F2 α in the human eye	Giuffre G	Grafe's Arch Clin Exp Ophthalmol (1985) Vol. 222, p139-141
	Prostaglandin D2 reduces intraocular pressure	Goh Y et al.	Br J Ophthalmol (1988) Vol. 72, p461-464
	Alopecia areata of eyelashes: A subset of alopecia areata	Grandhe NP Kanwar AJ	Dermatol Online J (2004) Vol. 10, p13
	The relation between excavation and visual field in glaucoma patients with high and with low intraocular pressures	Greve EL Geijssen C	Doc Ophthalmol Proc Ser (1983) Vol. 35, p35-42
	The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life	Gulec AT et al.	Int J Dermatol (2004) Vol. 43, p352-356
	Methods to explain the clinical significance of health status measures	Guyatt GH et al.	Mayo Clin Proc (2002) Vol. 77, p371-383
	Patterned loss of hair in man: types and incidence	Hamilton JB	Ann NY Acad Sci (1951) Vol. 53, p708-728
	Development and validation of patient-reported outcomes tool for eyelash characteristics	Hammond GC et al.	ISPOR (2009)

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Optimal management of hair loss (Alopecia) in children	Harrison S Sinclair R	Am J Clin Dermatol (2003) Vol. 4, p757-770
	Hypertrichosis of vellus hairs of the malar region after unilateral treatment with bimatoprost	Hart J Shafranov G	Am J Ophthalmol (2004) Vol. 137, p756-757
	Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression results from the early manifest glaucoma trial	Heiji A et al.	Arch Ophthalmol (2002) Vol. 120, p1268-1279
	One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension	Higginbotham EJ et al.	Arch Ophthalmol (2002) Vol. 120, p1286-1293
	Exogen involves gradual release of the hair club fibre in the vibrissa follicle model	Higgins CA et al.	Exp Dermatol (2009) Vol. 18, p793-795
	The side effects of the prostaglandin analogues	Hollo G	Expert Opin Drug Saf (2007) Vol. 6, p45-52
	The psychological impact of alopecia	Hunt N McHale S	BMJ (2005) Vol. 331, p951-953
	ラタノプロストのnon-responderの検討	池田陽子ら	あたらしい眼科 (2002) Vol. 19, p779-781
	Ocular complications of systemic cancer chemotherapy	Imperia PS et al.	Surv Ophthalmol (1989) Vol. 34, p209-230
	ラタノプロストの無効率とその関連因子	井上賢治ら	臨眼 (2005) Vol. 59, p553-557
	Induction of hair growth by implantation of cultured dermal papilla cells	Jahoda CAB et al.	Nature (1984) Vol. 311, p560-562
	Induction of follicle formation and hair growth by vibrissa dermal papillae implanted into rat ear wounds: vibrissa-type fibres are specified	Jahoda CAB	Development (1992) Vol. 115, p1103-1109

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Altruism through beard chromodynamics	Jansen VAA van Baalen M	Nature (2006) Vol. 440, p663-666
	Prostaglandin-induced hair growth	Johnstone MA Albert DM	Surv Ophthalmol (2002) Vol. 47, pS185-S202
	日本緑内障学会診療ガイドライン	阿部春樹	日眼会誌 (2006) Vol. 110, p777-814
	Bimatoprost-induced periocular skin hyperpigmentation histopathological study	Kapur R et al.	Arch Ophthalmol (2005) Vol. 123, p1541-1546
	The ocular hypertension treatment study	Kass MA et al.	Arch Ophthalmol (2002) Vol. 120, p701-713
	Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia	Kaufman KD et al.	J Am Acad Dermatol (1998) Vol. 39, p578-589
	Madarosis	Khong JJ et al.	Surv Ophthalmol (2006) Vol. 51, p550-560
	未治療緑内障におけるラタノプロスト単剤投与による眼圧下 降効果	木村英也ら	臨眼 (2003) Vol. 57, p700-704
	ラタノプロスト点眼液156週間長期投与による有効性および安全 性に関する多施設共同オープン試験	北澤克明ら	臨眼 (2006) Vol. 60, p2047-2054
	The human hair cycle	Kligman AM	J Invest Dermatol (1959) Vol. 33, p307-316
	Comparison of the ocular hypotensive lipid AGN 192024 with timolol dosing, efficacy, and safety evaluation of a novel compound for glaucoma management	Laibovitz RA et al.	Arch Ophthalmol (2010) Vol. 119, p994-1000
	The measurement of observer agreement for categorical data	Landis JR Koch GG	Biometrics (1977) Vol. 33, p159-174

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Average partial association in three-way contingency tables: a review and discussion of alternative tests	Landis JR et al.	Int Statist Rev (1978) Vol. 46, p237-254
	Highlights of prescribing information		社内資料 (2012)
	Highlights of prescribing information		社内資料 (2009)
	Bimatoprost in the treatment of eyelash hypotrichosis	Law SK	Clin Ophthalmol (2010) Vol. 4, p349-358
	Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review	Lemieux J et al.	Psyco-Oncol (2008) Vol. 17, p317-328
	Factors for glaucoma progression and the effect of treatment the early manifest glaucoma trial	Leske MC et al.	Arch Ophthalmol (2003) Vol. 121, p48-56
	Levobunolol a four-year study of efficacy and safety in glaucoma treatment	The Levobunolol Study Group	Ophthalmology (1989) Vol. 96, p642-645
	Comparison of prostaglandin F2 α , bimatoprost (prostamide), and butaprost (EP2 agonist) on Cyr61 and connective tissue growth factor gene expression	Liang Y et al.	J Biol Chem (2003) Vol. 278, p27267-27277
	Identification and pharmacological characterization of the prostaglandin FP receptor and FP receptor variant complexes	Liang Y et al.	Br J Pharmacol (2008) Vol. 154, p1079-1093
	Variation of 24-hour intraocular pressure in healthy individuals right eye versus left eye	Liu JHK et al.	Ophthalmology (2005) Vol. 112, p1670-1675
	The meaning of quality of life in patients being treated for advanced breast cancer: a qualitative study	Luoma M-L Hakamies-Blomqvist L	Psycooncology (2004) Vol. 13, p729-739

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Eyelash formation secondary to latanoprost treatment in a patient with alopecia	Mansberger SL et al.	Arch Ophthalmol (2000) Vol. 118, p718-719
	Variations in pattern of pubertal changes in girls	Marshall WA Tanner JM	Arch Dis Childh (1969) Vol. 44, p291-303
	Variations in pattern of pubertal changes in boys	Marshall WA Tanner JM	Arch Dis Childh (1970) Vol. 45, p13-23
	Minoxidil: mechanisms of action on hair growth	Messenger AG Rundegren J	Br J Dermatol (2004) Vol. 150, p186-194
	Activation of cytoprotective prostaglandin synthase-I by minoxidil as a possible explanation for its hair growth-stimulating effect	Michelet J-F et al.	J Invest Dermatol (1997) Vol. 108, p205-209
	Simultaneous statistical inference	Miller RG	Simultaneous statistical inference (Book) (1980) p76-81
	Designed experiments	Milliken GA Johnson DE	Analysis of messy data (Book) (1984) p32-33, 138-156, 323-375
	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	美馬彩ら	臨眼 (2006) Vol. 60, p1613-1616
	Prostaglandins and the eye: a review on clinical implications	Mishima S Masuda K	Metab Pediat Ophthalmol (1979) Vol. 3, p179-187
	PhXA41 (ラタノプロスト) 点眼液の長期点眼試験	三嶋弘ら	眼科臨床医報 (1996) Vol. 90, p616-620
	原発開放隅角緑内障および高眼圧症を対象とするPhXA41点眼液の臨床第III相試験	三嶋弘ら	眼科臨床医報 (1996) Vol. 90, p607-615
	Hyperpigmentation and hypertrichosis of the eyelids after use of bimatoprost eye drops	Modschielder K et al.	J Germ Soc Dermatol (2005) Vol. 3, p276-277
	A useful testing strategy in phase III trials: combined test of superiority and test of equivalence	Morikawa K Yoshida M	J Biopharm Stat (1995) Vol. 5, p297-306

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	The role of bimatoprost eyelash gel in chemotherapy-induced madarosis: an analysis of efficacy and safety	Morris CL	Int J Trichol (2011) Vol. 3, p84-91
	The eyelids	Moses RA	Adler's Physiology of the eye: Clinical application (BOOK) (1970) p1-16
	Do cosmetics enhance female caucasian facial attractiveness?	Mulhern R et al.	Int J Cosm Sci (2003) Vol. 25, p199-205
	Prostaglandin analogs for hair growth: greater expectations	Namazi MR	Dermatol Online J (2003) Vol. 9, p29
	A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma	Noecker RS et al.	Am J Ophthalmol (2003) Vol. 135, p55-63
	The assessment of reliability	Nunnally JC Bernstein IH	Psychometric Theory: 3rd Edition (Book) (1994) p248-292
	ラタノプロスト点眼による眼瞼虹彩色素沈着眼瞼部多毛	小川一郎 今井一美	あたらしい眼科 (2000) Vol. 17, p429-433
	Comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension	Orzalesi N et al.	Ophthalmology (2006) Vol. 113, p239-246
	Changes to upper eyelid orbital fat from use of topical bimatoprost, travoprost, and latanoprost	Park J et al.	Jpn J Ophthalmol (2011) Vol. 55, p22-27
	A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study	Parrish RK et al.	Am J Ophthalmol (2003) Vol. 135, p688-703

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Bimatoprost-a review	Patil AJ et al.	Expert Opin Pharmacother (2009) Vol. 10, p2759-2768
	Human hair growth in vitro	Philpott MP	J Cell Sci (1990) Vol. 97, p463-471
	Physiological factors in cosmetic plastic surgery: recent developments in patient care	Pruzinsky T	Plast Surg Nurs (1993) Vol. 13, p64-71
	Long eyelashes in a case series of 93 children with vernal keratoconjunctivitis	Pucci N et al.	Pediatrics (2005) Vol. 115, pe86-e91
	Is alopecia areata an autoimmune disease?	Randall VA	Lancet (2001) Vol. 358, p1922-1924
	Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox	Randall VA	Semin Cell Dev Biol (2007) Vol. 18, p274-285
	The biology of hair growth	Randall VA Botchkareva NV	The Biology of Hair Growth (Book) (2009) p3-35
	Molecular dissection of mesenchymal–epithelial interactions in the hair follicle	Rendl M et al.	PLoS Biol (2005) Vol. 3, pe331
	Trans-gender induction of hair follicles Human follicle cells can be induced to grow in an incompatible host of the other sex	Reynolds AJ et al.	Nature (1999) Vol. 402, p33-34
	Living in it, living with it, and moving on: dimensions of meaning during chemotherapy	Richer M-C Ezer H	Oncol Nurs Forum (2002) Vol. 29, p113-119
	Medical treatments for male and female pattern hair loss	Rogers NE Avram MR	J Am Acad Dermatol (2008) Vol. 59, p547-566
	The impact of cosmetic interventions on quality of life	Sadick NS	Dermatol Online J (2008) Vol. 14, p2
	Human hair cycle	Saitoh M et al.	J Invest Dermatol (1970) Vol. 54, p65-81

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Psychological investigations in cosmetic surgery: a look back and a look ahead	Sarwer DB et al.	Plast Reconstr Surg (1998) Vol. 101, p1136-1142
	Update on ocular complications of systemic cancer chemotherapy	Schmid KE et al.	Surv Ophthalmol (2006) Vol. 51, p19-40
	Corneal penetration behavior of β -blocking agents I: physicochemical factors	Schoenwald RD Huang H-S	J Pharma Sci (1983) Vol. 72, p1266-1272
	Discoid lupus erythematosus presenting as madarosis	Selva D et al.	Am J Ophthalmol (2003) Vol. 136, p545-546
	Hypertrichosis of the eyelashes from prostaglandin analog use: a blessing or a bother to the patient?	Shaikh MY Bodla AA	J Ocul Pharmacol Ther (2006) Vol. 22, p76-77
	Six-month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol twice-daily in patients with elevated intraocular pressure	Sherwood M et al.	Surv Ophthalmol (2001) Suppl. 1, pS361-S368
	Human hair follicles contain two forms of ATP-sensitive potassium channels, only one of which is sensitive to minoxidil	Shorter K et al.	FASEB J (2008) Vol. 22, p1725-1736
	The systemic pharmacokinetics of latanoprost in human after intravenous and topical administration	Sjoquist B et al.	ARVO (1994) Vol. 35, p220
	Eyelash growth in subjects treated with bimatoprost: a multicenter, randomized, double-masked, vehicle-controlled, parallel-group study	Smith S et al.	J Am Acad Dermatol (2012) Vol. 65, p801-806
	Statistical methods	Snedecor GW Cochran WG	Statistical Methods (Book) (1980) p83-96, 208-210
	Percutaneous penetration/dermal absorption of hair dyes in vitro	Steiling W et al.	Toxicol In Vitro (2001) Vol. 15, p565-570
	Replacing facial hair	Staub PM	Facial Plast Surg (2008) Vol. 24, p446-452

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Characterization of an in vivo model for the study of eyelash biology and trichomegaly: mouse eyelash morphology, development, growth cycle, and anagen prolongation by bimatoprost	Tauchi M et al.	Br J Dermatol (2010) Vol. 162, p1186-1197
	Human eyelash characterization	Thibaut S et al.	Br J Dermatol (2009) Vol. 162, p304-310
	Drug-induced hair loss and hair growth incidence, management and avoidance	Tosti A et al.	Pharmacoepidemiology (1994) Vol. 10, p310-317
	Hypertrichosis of the eyelashes caused by bimatoprost	Tosti A et al.	J Am Acad Dermatol (2004) Vol. 51, pS149-S150
	Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration	Trommer H Neubert RHH	Skin Pharmacol Physiol (2006) Vol. 19, p106-121
	Chemotherapy-induced alopecia	Trueb RM	Semin Cutan Med Surg (2009) Vol. 28, p11-14
	Skin toxicity of anti-cancer therapy	Ulrich J et al.	J Dtsch Dermatol Ges (2008) Vol. 6, p959-977
	EP2-receptor agonists as agents for lowering intraocular pressure		United State Patent (1994)
	Guidance for industry patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims		US FDA (2009)
	Prostaglandin F2 α -isopropylester eye drops: effect on intraocular pressure in open-angle glaucoma	Villumsen J et al.	Br J Ophthalmol (1989) Vol. 73, p975-979
	Protection against chemotherapy-induced alopecia	Wang J et al.	Pharma Res (2006) Vol. 23, p2505-2514
	A randomised, double masked, multicentre clinical trial comparing bimatoprost and timolol for the treatment of glaucoma and ocular hypertension	Whitcup SM et al.	Br J Ophthalmol (2003) Vol. 87, p57-62

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia	Whiting DA	J Am Acad Dermatol (1993) Vol. 28, p755-763
	Efficacy and tolerability of finasteride 1 mg in men aged 41 to 60 years with male pattern hair loss	Whiting DA et al.	Eur J Dermatol (2003) Vol. 13, p150-160
	Constitution of the World Health Organization		Constitution of the World Health Organization (2006) p1-20
	A narrative study of chemotherapy-induced alopecia	Williams J et al.	Oncol Nurs Forum (1999) Vol. 26, p1463-1468
	Efficacy of bimatoprost in glaucoma and ocular hypertension unresponsive to latanoprost	Williams RD	Adv Ther (2002) Vol. 19, p275-281
	The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color	Wistrand PJ et al.	Surv Ophthalmol (1997) Vol. 41, pS129-S138
	Marked differential effects of prostanoid metabolites on rabbit intraocular pressure	Woodward DF et al.	Ophthal Res (1989) Vol. 21, p428-435
	Replacement of the carboxylic acid group of prostaglandin F2 α with a hydroxyl or methoxy substituent provides biologically unique compounds	Woodward DF et al.	Br J Pharmacol (2000) Vol. 130, p1933-1943
	Prostaglandin F2 α (PGF2 α) 1-ethanoamide: a pharmacologically unique local hormone biosynthesized from anadamide	Woodward DF et al.	11th International Conference on Advances in Prostaglandin and Leukotriene Research (2000)
	The pharmacology of bimatoprost (Lumigan™)	Woodward DF et al.	Surv Ophthalmol (2001) Vol. 45, pS337-S345
	Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, bimatoprost (AGN 192024)	Woodward DF et al.	J Pharma Exp Ther (2003) Vol. 305, p772-785
	Case Report Form		社内資料 (2005)

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Synthesis of prostaglandin E2 ethanolamide from anandamide by cyclooxygenase-2	Yu M et al.	J Biol Chem (1997) Vol. 272, p21181-21186
	開放隅角緑内障におけるβ-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	湯川英一ら	眼紀 (2006) Vol. 57, p195-198