

(新聞発表用)

1	販 売 名	ルミガン点眼液 0.03%
2	一 般 名	ビマトプロスト
3	申 請 者 名	千寿製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 mL 中にビマトプロスト 0.3 mg を含有する点眼剤
5	用 法 ・ 用 量	1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。
6	効 能 ・ 効 果	緑内障、高眼圧症
7	備 考	本剤はプロスタマイドF <sub>2α</sub> アナログであるビマトプロストを主薬とした水性点眼液である。

貯 法：室温保存

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

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	年 月

処方せん医薬品

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

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

成分・含量 (1mL中)	ピマトプロスト 0.3mg
添加物	ベンザルコニウム塩化物、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、クエン酸水和物、塩酸、水酸化ナトリウム
剤形	水性点眼剤
色	無色澄明
pH	6.9~7.5
浸透圧比	生理食塩液に対する比：約1
その他	無菌製剤

**【効能・効果】**

緑内障、高眼圧症

**【用法・用量】**

1回1滴、1日1回点眼する。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

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

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者〔囊胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。〕
- (2) 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者〔類薬で眼圧上昇がみられたとの報告がある。〕
- (3) ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者〔角膜ヘルペスが再発したとの報告がある。〕
- (4) 妊婦、産婦、授乳婦等〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着（メラニンの増加）による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続により徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。混合色虹彩の患者では虹彩

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者（日本人に多い）においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が眼瞼皮膚等については、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。

- (2) 本剤投与中に角膜上皮障害（点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん）があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分に指導すること。
- (3) 本剤を閉塞隅角緑内障に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- (4) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう指導すること。

**3. 副作用**

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

**(1) 重大な副作用**

**虹彩色素沈着（12.38%）：**虹彩色素沈着があらわれることがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

**(2) その他の副作用**

副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

	ん、睫毛の異常(睫毛が長く、太く、濃くなる等)、眼瞼の多毛症	痒症、眼瞼障害、眼脂、点状角膜炎、眼刺激、霧視、眼の異常感(違和感、べとつき感等)、くぼんだ眼	ボーム腺梗塞、糸状角膜炎、角膜血管新生、虹彩炎、眼乾燥、眼の灼熱感、眼痛、羞明、白内障、眼精疲労、視力低下、視覚障害、眼球運動失調、眼圧上昇
循環器			狭心症発作、高血圧
消化器			胃不快感
その他		尿潜血、CK増加	口唇疱疹、浮動性めまい、頭痛、胸痛、耳鳴、白血球数増加、ALT(GPT)増加、 $\gamma$ -GTP増加

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

##### (1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠マウスに0.3 mg/kg/日以上を経口投与した場合に、流産及び早産が認められ、妊娠・授乳ラットに0.3mg/kg/日以上を経口投与した場合に、胎児毒性(胎児死亡等)が認められた。なお、これら所見が発現した際の親動物における曝露量(AUC)はヒト点眼時の68倍以上であった。]

##### (2) 授乳婦

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物試験(ラット:静脈内投与)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

#### 6. 小児等への投与

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

#### 7. 適用上の注意

(1) 投与経路: 点眼用にのみ使用すること。

(2) 投与时:

患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

- 1) 点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取るか、洗顔すること。
- 2) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- 3) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。
- 4) ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装着している場合は、点眼前に一旦レンズを

外し、点眼15分以上経過後に再装着すること。

#### 【薬物動態】

##### 血液中濃度<sup>1)</sup>

日本人健康成人男子(6例)に本剤を両眼に1回1滴、1日1回14日間反復点眼したとき、14日目の血液中ピマトプロスト(未変化体)濃度は、点眼後平均約8分で最高濃度(平均値±標準偏差)0.061±0.025 (ng/mL)に達し、点眼後1時間以降は定量限界値(0.025 ng/mL)未満であった。また、活性代謝物である17-フェニルトリノルプロスタグランジンF<sub>2</sub>はいずれの測定時点でも定量限界値(0.050 ng/mL)未満であった。

##### (参考)

##### 眼組織内移行(サル)<sup>2),3)</sup>

<sup>3</sup>H-0.1%ピマトプロスト点眼液35 $\mu$ Lをサルの両眼に単回点眼したとき、眼組織内放射能濃度は、結膜、眼瞼、強膜、角膜、虹彩、毛様体、視神経、網脈絡膜、房水、水晶体、硝子体の順に高かった。また、1日2回計18回反復点眼したとき、放射能濃度は眼瞼、結膜、角膜、強膜、毛様体、硝子体、水晶体、網脈絡膜及び視神経で単回投与と比べて高くなる傾向が認められた。

#### 【臨床成績】

1. 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者179例を対象とした無作為化二重盲検比較試験(対照薬:チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液)において、本剤の眼圧下降値(平均値±標準偏差)は8.2±3.5mmHgであり、対照薬に比し有意な眼圧下降を認めた<sup>4)</sup>。

表 眼圧値の比較 (mmHg)

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

平均値±標準偏差 (mmHg)

2. 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者220例を対象とした無作為化単盲検(評価者盲検)比較試験(対照薬:ラタノプロスト0.005%点眼液)において、本剤の眼圧下降値(平均値±標準偏差)は8.0±2.7 mmHgであり、対照薬との非劣性が検証された<sup>5)</sup>。

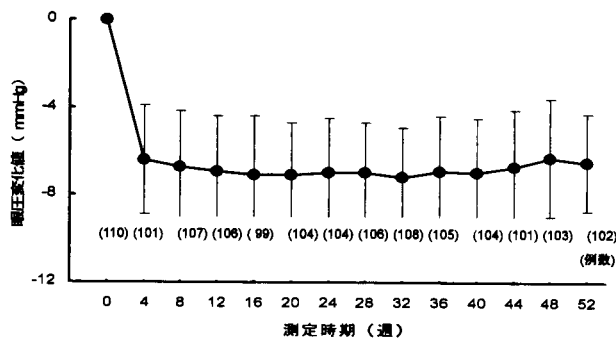
表 眼圧値の比較 (mmHg)

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

平均値±標準偏差 (mmHg)

3. 正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 136 例を対象とした長期投与試験において、本剤の眼圧変化値は 52 週間を通して-7.2~-6.3 mmHg の範囲で推移し、安定した眼圧下降効果を示した<sup>6)</sup>。

図 眼圧変化値の推移 (mmHg)



### 【薬効薬理】

#### 1. 眼圧下降作用<sup>7)</sup>

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

#### 2. 作用機序

ピマトプロストはプロスタミド受容体に作用し、ぶどう膜強膜流出路を介した房水排出を促進することにより眼圧を下降させると考えられている。

・イヌに本剤を 1 日 1 回 5 日間反復点眼したときの眼圧下降作用は、プロスタミド受容体拮抗薬の前処置により阻害された<sup>8)</sup>。

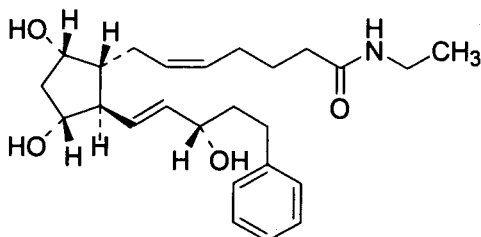
・サルに 0.01%ピマトプロスト点眼液を 1 日 2 回 5 日間反復点眼したとき、ぶどう膜強膜流出路からの房水排出量を基剤点眼群と比較して有意に増加させた (フルオレセイントレーサ法)<sup>9)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ピマトプロスト (Bimatoprost) [JAN]

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

構造式：



分子式：C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>  
分子量：415.57

性状：ピマトプロストは白色～微黄白色の粉末である。アセトニトリル及びジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール及びメタノールに極めて溶けやすく、水及び酢酸エチルに溶けにくい。

### 【取扱い上の注意】

### 【承認条件】

### 【包装】

2.5mL×5、2.5mL×10

### 【主要文献】

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

### 【文献請求先】

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>  
千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室  
〒541-0046 大阪市中央区平野町二丁目5番8号  
TEL 0120-06-9618 FAX 06-6201-0577  
受付時間 9:00~17:30 (土、日、祝日を除く)

製造販売元

千寿製薬株式会社  
大阪市中央区平野町二丁目5番8号