

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

プロスタマイド誘導体

## グラッシュビスタ<sup>®</sup>外用液剤0.03% 5mL

### GlashVista<sup>®</sup> cutaneous solution 0.03%5mL

ビマトプロスト外用液剤

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤 形	外用液剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	1mL 中にビマトプロスト 0.3mg 含有
一 般 名	和名：ビマトプロスト（JAN） 洋名：Bimatoprost（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2014年3月24日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 発 売 年 月 日：2014年9月29日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：アラガン・ジャパン株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	アラガン・ジャパン株式会社 お客様相談窓口 TEL 0120-404-100（9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を 除く） FAX 0120-407-100（24時間受付）

本 IF は 2016 年 1 月改訂（第 3 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### 【IF の様式】

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに仿うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### **【IF の作成】**

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### **【IF の発行】**

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### **3. IF の利用にあたって**

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### **4. 利用に際しての留意点**

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には必ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名……………3
  - (1) 和名……………3
  - (2) 洋名……………3
  - (3) 名称の由来……………3
2. 一般名……………3
  - (1) 和名(命名法)……………3
  - (2) 洋名(命名法)……………3
  - (3) ステム……………3
3. 構造式又は示性式……………3
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名(命名法)……………4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………4
7. CAS登録番号……………4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………5
  - (1) 外観・性状……………5
  - (2) 溶解性……………5
  - (3) 吸湿性……………5
  - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点……………5
  - (5) 酸塩基解離定数……………5
  - (6) 分配係数……………5
  - (7) その他の主な示性値……………5
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………6
3. 有効成分の確認試験法……………6
4. 有効成分の定量法……………6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………7
  - (1) 投与経路……………7
  - (2) 剤形の区別、外観及び性状……………7
  - (3) 製剤の物性……………7
  - (4) 識別コード……………7
  - (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等……………7
  - (6) 無菌の有無……………7
2. 製剤の組成……………7
  - (1) 有効成分(活性成分)の含量……………7
  - (2) 添加物……………7
  - (3) 添付溶解液の組成及び容量……………7
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法……………8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………8
5. 製剤の各種条件下における安定性……………8
6. 溶解後の安定性……………8
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………8

8. 溶出性……………8
9. 生物学的試験法……………8
10. 製剤中の有効成分の確認試験法……………8
11. 製剤中の有効成分の定量法……………9
12. 力価……………9
13. 混入する可能性のある夾雑物……………9
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………9
15. 刺激性……………9
16. その他……………9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………10
2. 用法及び用量……………10
3. 臨床成績……………11
  - (1) 臨床データパッケージ……………11
  - (2) 臨床効果……………12
  - (3) 臨床薬理試験……………12
  - (4) 探索的試験……………12
  - (5) 検証的試験……………12
    - 1) 無作為化並行用量反応試験……………12
    - 2) 比較試験……………14
    - 3) 安全性試験……………24
    - 4) 患者・病態別試験……………28
  - (6) 治療的使用……………28
    - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)……………28
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要……………28

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………29
2. 薬理作用……………29
  - (1) 作用部位・作用機序……………29
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績……………29
  - (3) 作用発現時間・持続時間……………29

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………30
  - (1) 治療上有効な血中濃度……………30
  - (2) 最高血中濃度到達時間……………30
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度……………30
  - (4) 中毒域……………31
  - (5) 食事・併用薬の影響……………31
  - (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因……………31
2. 薬物速度論的パラメータ……………32
  - (1) 解析方法……………32
  - (2) 吸収速度定数……………32

(3) バイオアベイラビリティ	32
(4) 消失速度定数	32
(5) クリアランス	32
(6) 分布容積	32
(7) 血漿蛋白結合率	32
3. 吸収	32
4. 分布	32
(1) 血液—脳関門通過性	32
(2) 血液—胎盤関門通過性	32
(3) 乳汁への移行性	32
(4) 髄液への移行性	32
(5) その他の組織への移行性	32
5. 代謝	33
(1) 代謝部位及び代謝経路	33
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	33
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	33
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	33
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	33
6. 排泄	33
(1) 排泄部位及び経路	33
(2) 排泄率	33
(3) 排泄速度	33
7. トランスポーターに関する情報	33
8. 透析等による除去率	33

## VIII. 安全性 (使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	34
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	34
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	34
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	34
5. 慎重投与内容とその理由	34
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	35
7. 相互作用	35
(1) 併用禁忌とその理由	35
(2) 併用注意とその理由	36
8. 副作用	36
(1) 副作用の概要	36
(2) 重大な副作用と初期症状	36
(3) その他の副作用	37
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	38
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	38
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	38
9. 高齢者への投与	39
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	39
11. 小児等への投与	39
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
13. 過量投与	40
14. 適用上の注意	40

15. その他の注意	41
16. その他	41

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	42
(1) 薬効薬理試験	42
(2) 副次的薬理試験	42
(3) 安全性薬理試験	42
(4) その他の薬理試験	43
2. 毒性試験	43
(1) 単回投与毒性試験	43
(2) 反復投与毒性試験	44
(3) 生殖発生毒性試験	45
(4) その他の特殊毒性	46

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	47
2. 有効期間又は使用期限	47
3. 貯法・保存条件	47
4. 薬剤取扱い上の注意点	47
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	47
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	47
(3) 調剤時の留意点について	47
5. 承認条件等	47
6. 包装	47
7. 容器の材質	48
8. 同一成分・同効薬	48
9. 国際誕生年月日	48
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	48
11. 薬価基準収載年月日	48
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	48
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
14. 再審査期間	48
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
16. 各種コード	48
17. 保険給付上の注意	49

## XI. 文献

1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	50

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	53

## XIII. 備考

その他の関連資料	55
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

睫毛貧毛症は、「睫毛が不足している又は不十分な状態である」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）、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）及び薬物誘発性の脱毛症（がん化学療法など）が挙げられる。特に化学療法による脱毛は、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、脱毛により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るといった症状がみられることから、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られる。

本剤の有効成分であるビマトプロストは、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る。ビマトプロスト点眼剤 0.03%（以下、LUMIGAN<sup>®</sup>）は、米国にて 2001 年に開放隅角緑内障及び高眼圧症を適応症として承認され、日本においては 2009 年に「ルミガン<sup>®</sup>点眼液 0.03%」の販売名で承認されており、その後世界 80 カ国以上（2015 年 4 月現在）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開発中に、睫毛の成長が有害事象として報告されたことから明らかとなった。ビマトプロスト 0.03%製剤の安全性は、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確立されている。また、本剤の全身及び眼球への曝露量は、直接点眼する LUMIGAN<sup>®</sup>と比較して極めて少量と推察されたことから、アラガン社はこれら LUMIGAN<sup>®</sup>の安全性データを基に、ビマトプロスト 0.03%製剤の睫毛貧毛症の治療を目的とした臨床試験を開始した。

アラガン社にて実施した海外での臨床試験成績において、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」）を促進した結果が得られたことから、米国において、睫毛の貧毛の治療薬として 2008 年 12 月に承認され、その後 20 を超える国及び地域で承認されている（2015 年 4 月現在）。

アラガン・ジャパン株式会社では、非臨床試験成績、海外での臨床試験成績等に基づき、本邦においても特発性及び化学療法による睫毛貧毛症を対象とした国内臨床試験を実施した結果、「睫毛貧毛症」に対する安全性及び有効性が確認されたことから、本邦で初めての睫毛貧毛症を適応症とした医薬品として、2014 年 3 月に「グラッシュビスタ<sup>®</sup>外用液剤 0.03%5mL」の販売名で承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 上睫毛の印象を改善する。(12、14、17 頁)
- (2) 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。(15～16、18～19 頁)
- (3) 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）。（16、38 頁）  
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、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）。（19、38 頁）  
重大な副作用：海外臨床試験において虹彩色素過剰、眼瞼溝深化が認められた。（36 頁）

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和 名

グラッシュビスタ®外用液剤 0.03%5mL

#### (2) 洋 名

GlashVista® cutaneous solution 0.03%5mL

#### (3) 名称の由来

グラッシュは Growth of Eyelash (睫毛の成長) に由来。

### 2. 一般名

#### (1) 和 名 (命名法)

ビマトプロスト (JAN)

#### (2) 洋 名 (命名法)

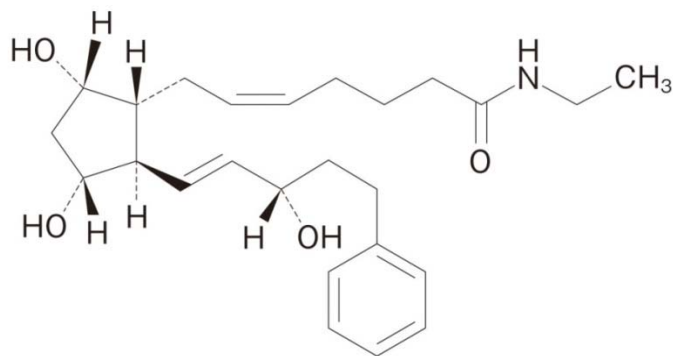
Bimatoprost (JAN)

#### (3) ステム

prostaglandin 類 : -prost

### 3. 構造式又は示性式

構造式 :



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{25}H_{37}NO_4$

分子量 : 415.57

## 5. 化学名 (命名法)

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

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：なし

記号番号：LAT-AGN-192024

## 7. CAS 登録番号

155206-00-1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末

##### (2) 溶解性

ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、エタノール(95)及びメタノールに極めて溶けやすく、水及び酢酸エチルに溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

本品の重量を 10～95%RH の環境下で測定したとき、最大相対湿度 (95%RH) において水分吸収により 13%を超える重量増加を示した。また、本品を 85%RH で 16 時間保存した場合、重量増加は 3.5 時間後に最大 6.5%に達し、その後、重量は減少した。これは、水分の吸収により結晶形が転換したためと考えられる。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

本品は結晶多形を有し、多形体の融点はそれぞれ以下のとおりである。

多形体Ⅰ：62～69℃

多形体Ⅱ：71～76℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

本品の分配係数 ( $\log P$ ) は、水-オクタノールの体積比が 50 : 1～500 : 1、温度 21～23℃で測定したとき  $2.4 \pm 0.1$  であった。

##### (7) その他の主な示性値

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

pH : 本品の水溶液 (3→1000) の pH は 6.0～6.1 である。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		-15℃	36 ヶ月	1 次包装：ポリエチレンバッグ 2 重包装（アルゴン置換）	変化なし
加速試験		5±3℃	18 ヶ月	2 次包装：ホイルラミネートパウチ（アルゴン置換） + ポリエチレン容器	12 ヶ月まで変化なし 18 ヶ月保存で類縁物質増加
苛酷試験	光及び温度	40℃/ 通常の蛍光灯照射	70 日	HPLC 用バイアル（空気又はアルゴン置換） （曝光又は遮光）	いずれも類縁物質増加
	光	480 万 Lux・hr +1056W・h/m <sup>2</sup>		開封	変化なし

## 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 液体クロマトグラフィー

## 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 投与経路

本剤は上眼瞼辺縁部の睫毛基部に塗布する外用剤。

#### (2) 剤形の区別、外観及び性状

##### 1) 剤形の区別

外用液剤

##### 2) 規格

1mL 中にビマトプロスト 0.3mg を含有する。

##### 3) 性状

色：無色澄明

#### (3) 製剤の物性

本剤は無色透明の液体である。

#### (4) 識別コード

該当しない

#### (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：6.8～7.8

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

#### (6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤である。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1mL 中ビマトプロスト 0.3mg 含有

#### (2) 添加物

添加物としてベンザルコニウム塩化物（保存剤）、塩化ナトリウム（等張化剤）、リン酸一水素ナトリウム・七水和物（緩衝剤）、クエン酸水和物（緩衝剤）、塩酸（pH 調節剤）、水酸化ナトリウム（pH 調節剤）を含有する。

#### (3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 3. 用時溶解して使用する製剤の調整法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、pH、ピマトプロスト含量、類縁物質、ベンザルコニウム塩化物含量、浸透圧、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、保存効力試験

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/40%RH	最終包装形態*	24 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/25%RH 以下	最終包装形態*	6 ヶ月	変化なし

\*最終包装品：ポリエチレン製容器／ラベル／ポリスチレン製キャップ／紙箱

### 6. 溶解後の安定性

該当しない

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

### 8. 溶出性

該当しない

### 9. 生物学的試験法

該当しない

### 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

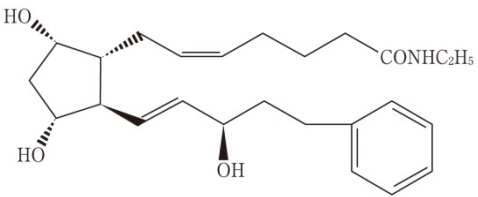
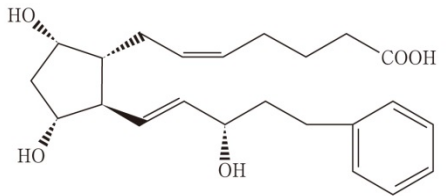
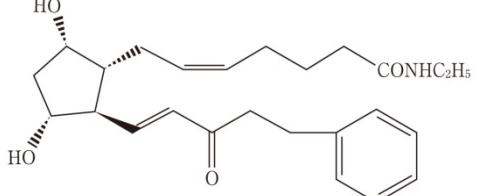
11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. カ価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

化合物略称及び由来	構造式
15-β 体 (分解生成物)	
C-1 acid 体 (分解生成物)	
15-keto 体 (分解生成物)	

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

該当しない

16. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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。

(解説) 本剤は毛包が障害される病態に伴う睫毛の脱毛に対して有効性は期待できないことから記載した。

### 2. 用法及び用量

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

- (1) 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）。
- (2) 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）〕

(解説) (1) 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。

- (2) 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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

<評価資料（国内臨床試験）>

試験区分 (試験番号)	試験の種類	対象	薬剤群
国内 第Ⅲ相 (192024-059)	多施設共同 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間 比較試験	特発性睫毛貧毛症を有する 日本人成人 173 例	・ビマトプロスト 0.03%製剤 ・プラセボ（溶媒）
国内 第Ⅲ相 (192024-067)	多施設共同 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間 比較試験	がん化学療法による睫毛貧 毛症を有する日本人成人 36 例	・ビマトプロスト 0.03%製剤 ・プラセボ（溶媒）

<参考資料（睫毛貧毛症治療用ビマトプロストの臨床試験）>

試験区分 (試験番号)	試験の種類	対象	薬剤群
国内 該当しない <sup>※1</sup> (192024-066)	該当しない <sup>※1</sup>	健康日本人成人 68 例	なし (薬剤を投与しない試験)
海外 第Ⅲ相 (192024-032)	多施設共同 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間 比較試験	特発性睫毛貧毛症を有する 成人 278 例	・ビマトプロスト 0.03%製剤 ・プラセボ（溶媒）
海外 該当しない <sup>※2</sup> (192024-033)	該当しない <sup>※2</sup>	健康成人 68 例	なし (薬剤を投与しない試験)
海外 第Ⅲ相 (192024-038)	多施設共同 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間 比較試験	特発性睫毛貧毛症を有する 成人（238 例）又はがん化 学療法による睫毛貧毛症を 有する成人（130 例） 合計 368 例	・ビマトプロスト 0.03%製剤 ・プラセボ（溶媒）
海外 第Ⅳ相 (192024-039)	多施設共同 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間 比較試験	特発性睫毛貧毛症を有する 黒人成人 89 例	・ビマトプロスト 0.03%製剤 ・プラセボ（溶媒）
海外 第Ⅱ相 (192024-051)	多施設共同 二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間 比較試験	特発性睫毛貧毛症を有する 白人成人 104 例	・ビマトプロスト 0.03%製剤 (LATISSE®) ・ビマトプロスト 0.015%製剤 ・ビマトプロスト 0.005%製剤

※1 日本人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（GEA-J）スケールのバリデーションを目的とした薬剤を投与しない試験

※2 GEA スケールの開発及びバリデーションを目的とした薬剤を投与しない試験

本剤は、その他ルミガン点眼液 0.03%の承認申請時の試験成績を参考情報として、臨床データパッケージを構成した。

## (2) 臨床効果

### 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学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)

## (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

## (4) 探索的試験

該当資料なし

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

#### 海外第Ⅱ相臨床試験（192024-051 試験）

特発性睫毛貧毛症を有する白人成人を対象に、ビマトプロスト 0.005%製剤及びビマトプロスト 0.015%製剤を 1 日 1 回塗布したときの安全性及び有効性をビマトプロスト 0.03%製剤と比較し検討した。

#### i) 試験デザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較試験

#### ii) 対象

特発性睫毛貧毛症を有する白人成人 104 例

（ビマトプロスト 0.005%群 36 例、ビマトプロスト 0.015%群 34 例、ビマトプロスト 0.03%群 34 例）

#### iii) 試験方法

ビマトプロスト 0.005%、ビマトプロスト 0.015%、又はビマトプロスト 0.03%を片眼 1 回使い捨てタイプの滅菌済みアプリケーションブラシを使用して両側の上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回 3 ヶ月間塗布

#### iv) 主要評価項目

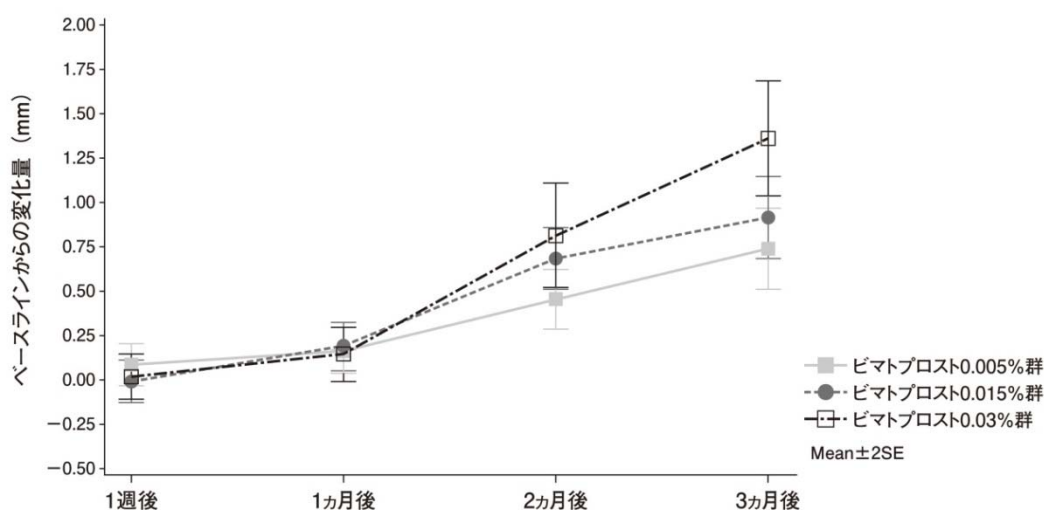
デジタル画像解析により測定した上睫毛の長さのベースラインからの変化（3 ヶ月後）

## v) 試験結果

### ■ 上睫毛の長さのベースラインからの変化

3 ヶ月後における上睫毛の長さのベースラインからの変化量（平均値）は、ビマトプロスト 0.03%群で 1.36mm、ビマトプロスト 0.015%群で 0.92mm、ビマトプロスト 0.005%群で 0.74mm であり、全ての投与群でベースラインに比べて有意な増加が認められた（群内比較  $p < 0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定）。また、ペアワイズ比較（Wilcoxon の順位和検定）の結果、ビマトプロスト 0.03%群における変化量はビマトプロスト 0.015%群及び 0.005%群との有意差が認められたが（ $p = 0.033$  vs ビマトプロスト 0.015%群、 $p = 0.004$  vs ビマトプロスト 0.005%群）、ビマトプロスト 0.015%群とビマトプロスト 0.005%群の間では有意差が認められなかった（ $p = 0.285$ ）。

上睫毛の長さのベースラインからの変化



### ■ 安全性

副作用の発現率は、ビマトプロスト 0.005%群で 5.6% (2/36 例)、ビマトプロスト 0.015%群で 14.7% (5/34 例)、ビマトプロスト 0.03%群で 5.9% (2/34 例) であった。主な副作用（いずれかの群で 2 例以上）は眼瞼そう痒症（ビマトプロスト 0.005%群 0.0% (0/36 例)、ビマトプロスト 0.015%群 8.8% (3/34 例)、ビマトプロスト 0.03%群 5.9% (2/34 例)）であった。

(承認時資料：2014 年 3 月)

## 2) 比較試験

### ①国内第Ⅲ相臨床試験（192024-059 試験）<sup>1)</sup>

特発性睫毛貧毛症を有する日本人成人を対象に、ビマトプロスト外用剤 0.03%を 1 日 1 回投与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）を検討した。

#### i) 試験デザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験

#### ii) 対象

特発性睫毛貧毛症を有する日本人成人 173 例

（ビマトプロスト群 88 例、プラセボ群 85 例）

#### iii) 試験方法

ビマトプロスト外用剤 0.03%又はプラセボを片眼 1 回使い捨てタイプの滅菌済みアプリケーションブラシを使用して両側の上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回 4 ヶ月間塗布  
投与期間の終了後に、投与後観察期間を 1 ヶ月間設定

#### iv) 主要評価項目

GEA-J スコア<sup>\*</sup>による睫毛の全般的な「際立ち度」

（主要評価時点である 4 ヶ月後の GEA-J スコア<sup>\*</sup>がベースラインから 1 以上改善した患者を有効（レスポnder）と定義した）

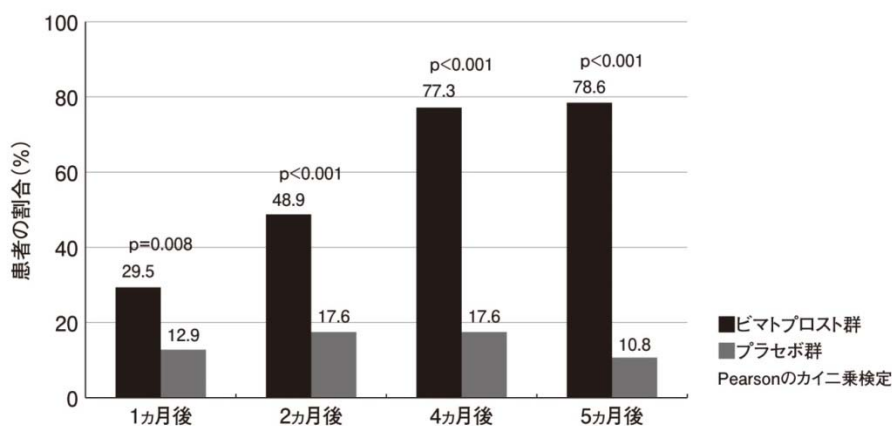
※日本人の睫毛写真を含む画像数値化ガイド付きの 4 段階（1 [低い]、2 [普通]、3 [高い]、4 [著しく高い]）の順序尺度

#### v) 試験結果

##### ■GEA-J スコアによる睫毛の全般的な「際立ち度」

主要評価時点である 4 ヶ月後において GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した患者の割合は、プラセボ群に比べてビマトプロスト群で有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。また、その割合の群間差に経時的な増加傾向がみられ、1 ヶ月後以降で有意差が認められた。

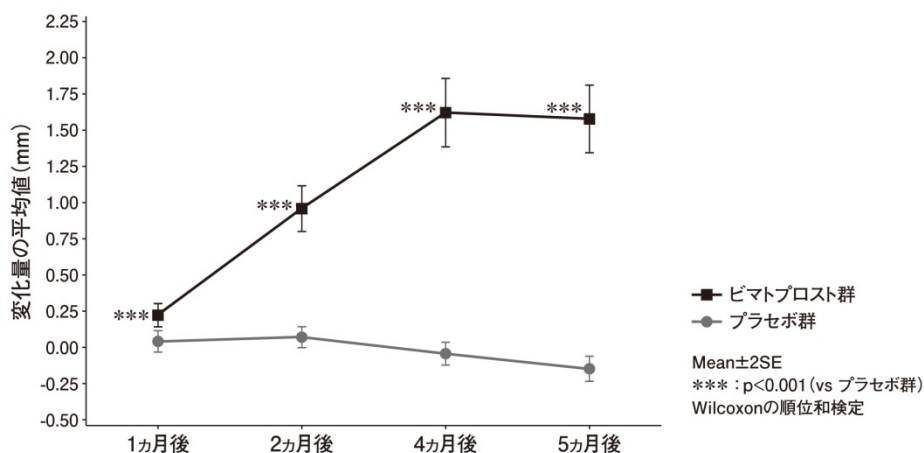
GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した患者の割合



## ■上睫毛の長さのベースラインからの変化

主要評価時点である4ヵ月後における上睫毛の長さのベースラインからの変化量(平均値)はビマトプロスト群で1.62mm、プラセボ群で-0.04mmであり、投与群間に有意差が認められた( $p < 0.001$ )。また、その群間差に経時的な増加傾向がみられ、1ヵ月後以降で有意差が認められた。

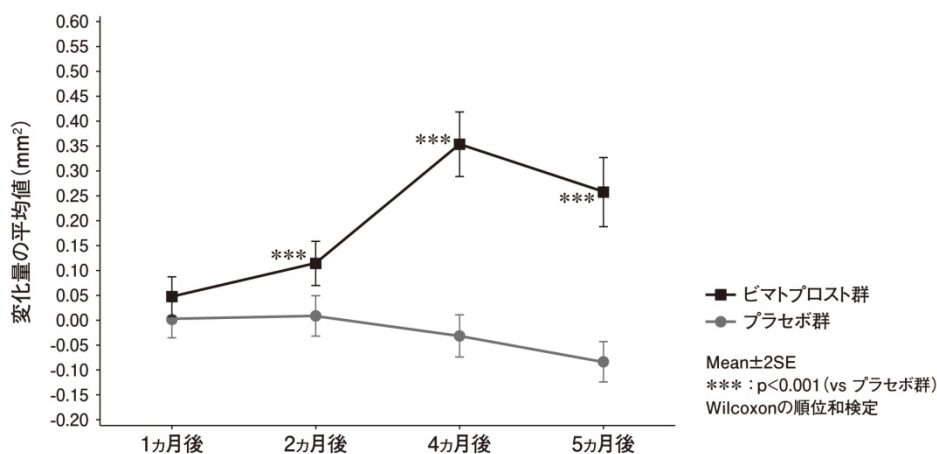
上睫毛の長さのベースラインからの変化



## ■上睫毛の豊かさのベースラインからの変化

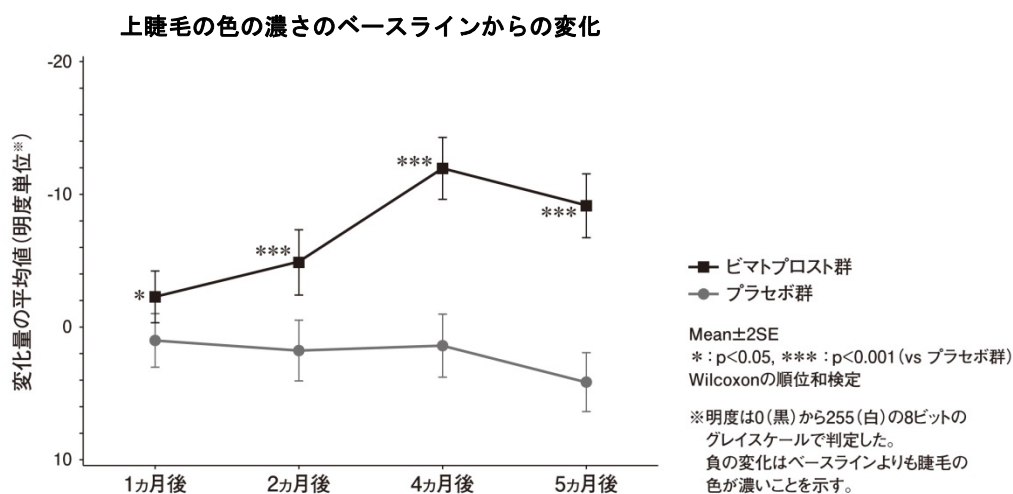
主要評価時点である4ヵ月後における上睫毛の豊かさのベースラインからの変化量(平均値)はビマトプロスト群で $0.35\text{mm}^2$ 、プラセボ群で $-0.03\text{mm}^2$ であり、投与群間に有意差が認められた( $p < 0.001$ )。また、その群間差に経時的な増加傾向がみられ、2ヵ月後以降で有意差が認められた。

上睫毛の豊かさのベースラインからの変化



## ■上睫毛の色の濃さのベースラインからの変化

主要評価時点である 4 ヶ月後における上睫毛の色の濃さのベースラインからの変化量(平均値)はビマトプロスト群で-12.02(明度単位)、プラセボ群で 1.38(明度単位)であり、投与群間に有意差が認められた( $p<0.001$ )。また、その群間差に経時的な増加傾向がみられ、1 ヶ月後以降で有意差が認められた。



## ■安全性

副作用の発現率は、ビマトプロスト群で 16.1% (14/87 例)、プラセボ群で 1.2% (1/85 例)であった。ビマトプロスト群の主な副作用(3 例以上)は結膜充血、眼脂及び皮膚色素過剰、各 3.4% (3/87 例)であった。

(承認時資料: 2014 年 3 月)

## ②国内第Ⅲ相臨床試験（192024-067 試験）

がん化学療法による睫毛貧毛症の日本人成人を対象に、ビマトプロスト外用剤 0.03%を 1 日 1 回投与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)を検討した。

### i) 試験デザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験

### ii) 対象

がん化学療法による睫毛貧毛症の日本人成人 36 例  
(ビマトプロスト群 18 例、プラセボ群 18 例)

### iii) 試験方法

ビマトプロスト外用剤 0.03%又はプラセボを片眼 1 回使い捨てタイプの滅菌済みアプリケーションブラシを使用して両側の上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回 4 ヶ月間塗布  
投与期間の終了後に、投与後観察期間を 1 ヶ月間設定

### iv) 主要評価項目

GEA-J スコア<sup>\*</sup>による睫毛の全般的な「際立ち度」

(主要評価時点である 4 ヶ月後の GEA-J スコア<sup>\*</sup>がベースラインから 1 以上改善した患者を有効 (レスポnder) と定義した)

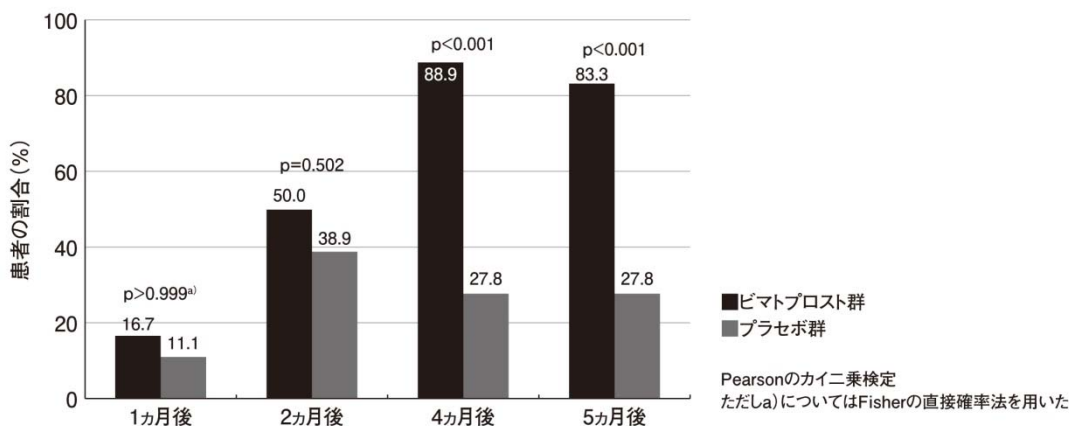
<sup>\*</sup>日本人の睫毛写真を含む画像数値化ガイド付きの 4 段階 (1 [低い]、2 [普通]、3 [高い]、4 [著しく高い]) の順序尺度

### v) 試験結果

#### ■GEA-J スコアによる睫毛の全般的な「際立ち度」

主要評価時点である 4 ヶ月後において GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した患者の割合は、プラセボ群に比べてビマトプロスト群で有意に高かった ( $p < 0.001$ )。また、5 ヶ月後においても投与群間に有意差が認められた。

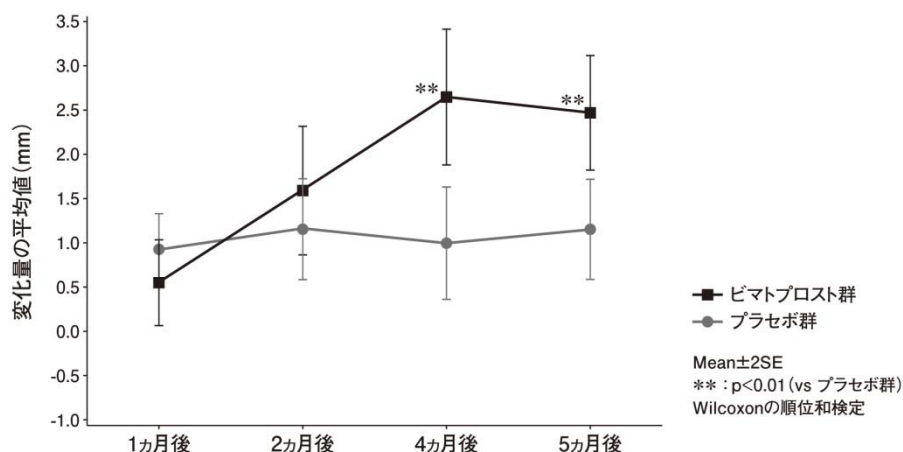
GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した患者の割合



■上睫毛の長さのベースラインからの変化

主要評価時点である 4 ヶ月後における上睫毛の長さのベースラインからの変化量（平均値）はビマトプロスト群で 2.65mm、プラセボ群で 0.99mm であり、投与群間に有意差が認められた（ $p=0.003$ ）。また、5 ヶ月後においても投与群間に有意差が認められた。

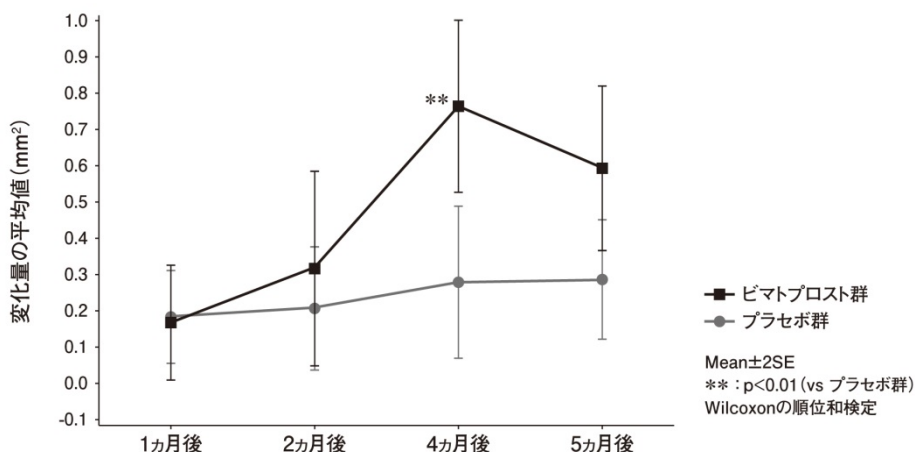
上睫毛の長さのベースラインからの変化



■上睫毛の豊かさのベースラインからの変化

主要評価時点である 4 ヶ月後における上睫毛の豊かさのベースラインからの変化量（平均値）はビマトプロスト群で  $0.76\text{mm}^2$ 、プラセボ群で  $0.28\text{mm}^2$  であり、投与群間に有意差が認められた（ $p=0.007$ ）。

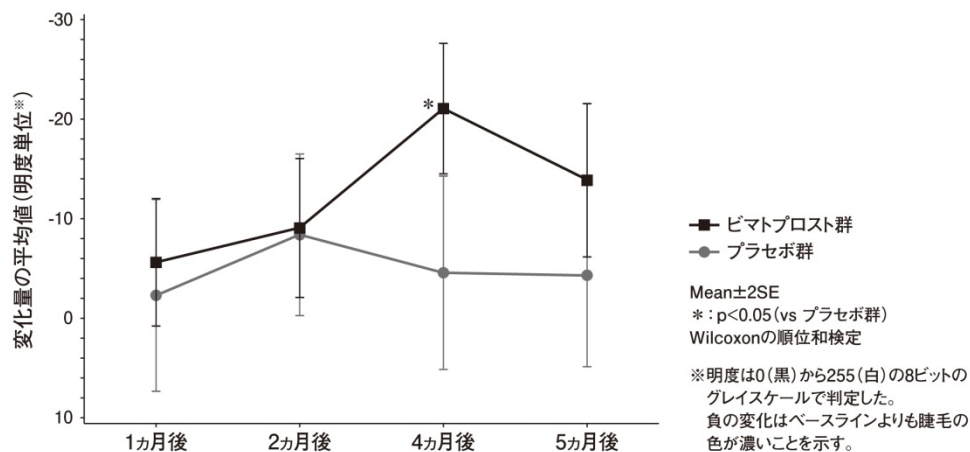
上睫毛の豊かさのベースラインからの変化



### ■上睫毛の色の濃さのベースラインからの変化

主要評価時点である 4 カ月後における上睫毛の色の濃さのベースラインからの変化量（平均値）はビマトプロスト群で-21.07（明度単位）、プラセボ群で-4.60（明度単位）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p=0.040$ ）。

上睫毛の色の濃さのベースラインからの変化



### ■安全性

副作用の発現率は、ビマトプロスト群で 16.7% (3/18 例)、プラセボ群で 16.7% (3/18 例)であった。ビマトプロスト群の主な副作用 (2 例以上) は皮膚色素過剰 11.1% (2/18 例)であった。

(承認時資料：2014 年 3 月)

### ③海外第Ⅲ相臨床試験（192024-032 試験）

特発性睫毛貧毛症を有する成人を対象に、ビマトプロスト外用剤 0.03%を 1 日 1 回投与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）を検討した。

#### i) 試験デザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験

#### ii) 対象

特発性睫毛貧毛症を有する成人 278 例  
(ビマトプロスト群 137 例、プラセボ群 141 例)

#### iii) 試験方法

ビマトプロスト外用剤 0.03%又はプラセボを片眼 1 回使い捨てタイプの滅菌済みアプリケーションブラシを使用して両側の上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回 4 ヶ月間塗布  
投与後観察期間 1 ヶ月（4 週間）

#### iv) 主要評価項目

GEA スコア<sup>\*</sup>による睫毛の全般的な「際立ち度」  
(主要評価時点である 4 ヶ月後の GEA スコア<sup>\*</sup>がベースラインから 1 以上改善した患者を有効 (レスポンド) と定義した)

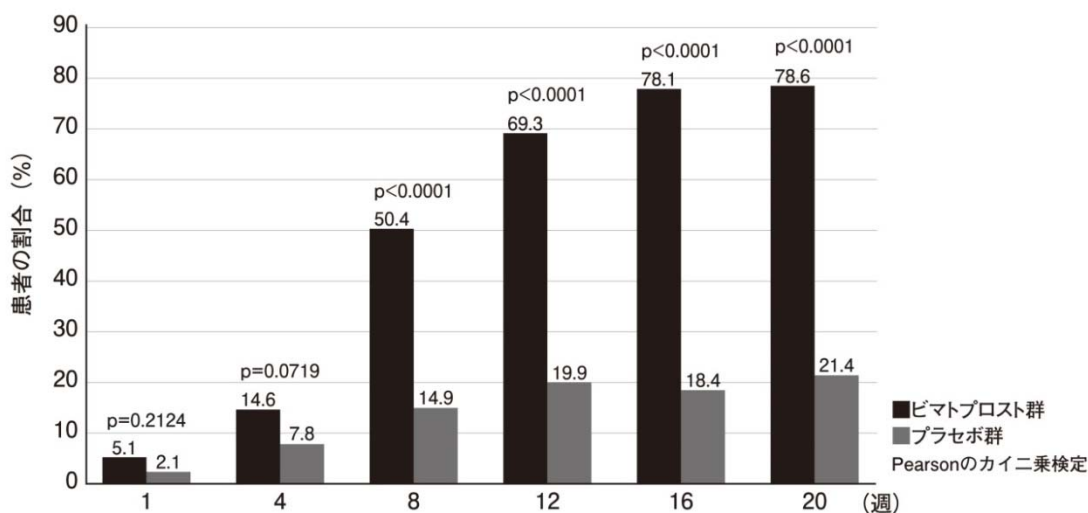
<sup>\*</sup>画像数値化ガイド付きの 4 段階 (1 [低い]、2 [普通]、3 [高い]、4 [著しく高い]) の順序尺度

#### v) 試験結果

##### ■ GEA スコアによる睫毛の全般的な「際立ち度」

主要評価時点である 4 ヶ月後 (16 週間) において GEA スコアがベースラインから 1 以上改善した患者の割合は、ビマトプロスト群で 78.1% (107/137 例)、プラセボ群で 18.4% (26/141 例) であり、プラセボ群に比べてビマトプロスト群で有意に高かった ( $p < 0.0001$ )。また、8 週間以降において投与群間に有意差が認められた。

GEA スコアがベースラインから 1 以上改善した患者の割合



## ■安全性

副作用の発現率は、ビマトプロスト群で 16.1% (22/137 例)、プラセボ群で 7.1% (10/141 例) であった。ビマトプロスト群の主な副作用 (3 例以上) は眼そう痒症、結膜充血、皮膚色素過剰 各 2.9% (4/137 例)、眼瞼紅斑 2.2% (3/137 例) であった。

(承認時資料：2014 年 3 月)

#### ④海外第IV相臨床試験（192024-039 試験）

特発性睫毛貧毛症を有する黒人成人を対象に、ビマトプロスト外用剤 0.03%を 1 日 1 回投与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）を検討した。

##### i) 試験デザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験

##### ii) 対象

特発性睫毛貧毛症を有する黒人成人 89 例  
(ビマトプロスト群 46 例、プラセボ群 43 例)

##### iii) 試験方法

ビマトプロスト外用剤 0.03%又はプラセボを片眼 1 回使い捨てタイプの滅菌済みアプリケーションブラシを使用して両側の上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回 4 ヶ月間塗布  
投与後観察期間 1 ヶ月

##### iv) 主要評価項目

GEA スコア<sup>\*</sup>による睫毛の全般的な「際立ち度」  
(主要評価時点である 4 ヶ月後の GEA スコア<sup>\*</sup>がベースラインから 1 以上改善した患者を有効 (レスポnder) と定義した)

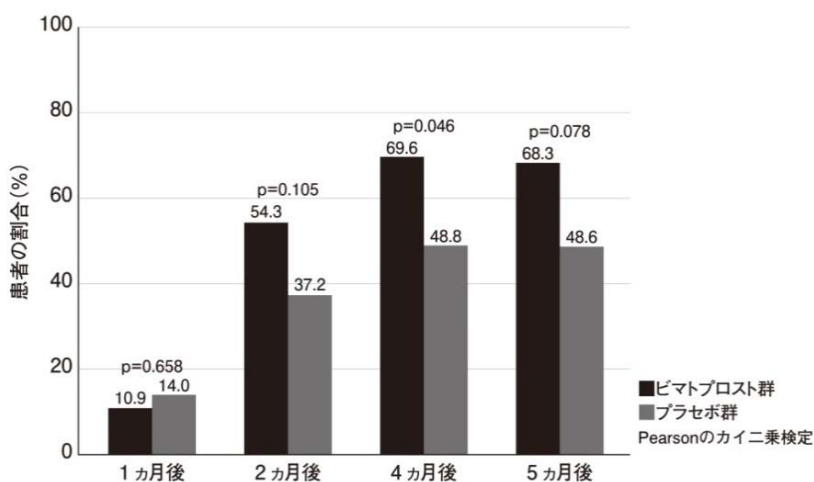
<sup>\*</sup>画像数値化ガイド付きの 4 段階 (1 [低い]、2 [普通]、3 [高い]、4 [著しく高い]) の順序尺度

##### v) 試験結果

###### ■ GEA スコアによる睫毛の全般的な「際立ち度」

主要評価時点である 4 ヶ月後において GEA スコアがベースラインから 1 以上改善した患者の割合は、ビマトプロスト群で 69.6% (32/46 例)、プラセボ群で 48.8% (21/43 例) であり、プラセボ群に比べてビマトプロスト群で有意に高かった (p=0.046)。

GEA スコアがベースラインから 1 以上改善した患者の割合



■安全性

副作用の発現率は、ビマトプロスト群で32.6% (15/46例)、プラセボ群で18.6% (8/43例)であった。ビマトプロスト群の主な副作用(3例以上)は皮膚色素過剰21.7% (10/46例)であった。

(承認時資料：2014年3月)

### 3) 安全性試験

#### 海外第Ⅲ相臨床試験（192024-038 試験）<sup>2)</sup>

特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する成人を対象に、ビマトプロスト外用剤 0.03% を 1 日 1 回投与したときの長期間の安全性及び有効性を検討した。

##### i) 試験デザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験

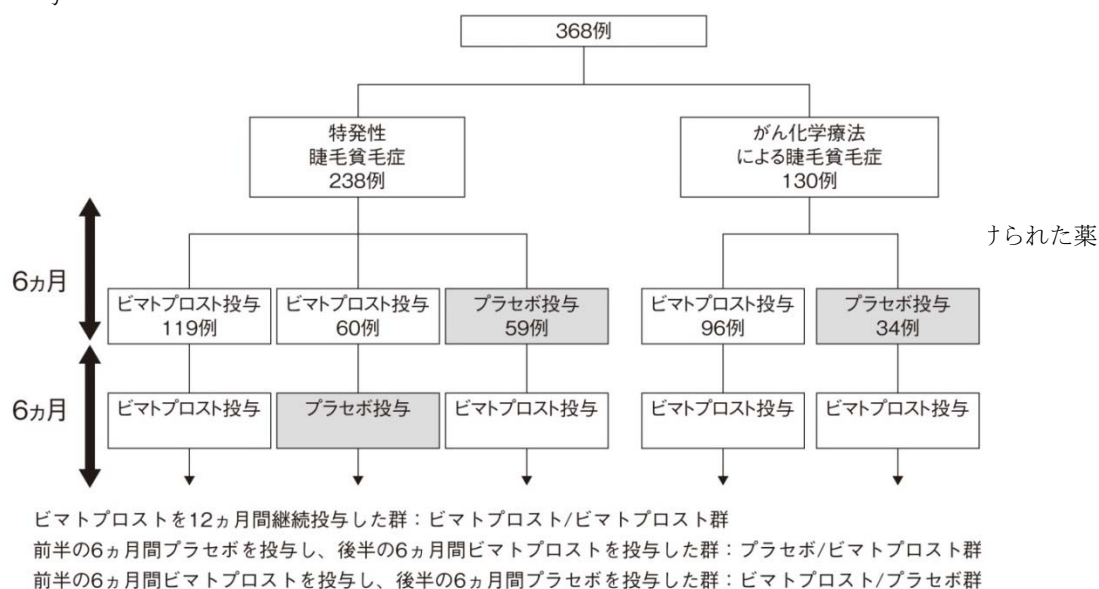
##### ii) 対象

特発性による睫毛貧毛症を有する成人（238 例）及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する成人（130 例）合計 368 例

（ビマトプロスト群/ビマトプロスト群 215 例、ビマトプロスト群/プラセボ群 60 例、プラセボ群/ビマトプロスト群 93 例）<sup>\*</sup>

※

投  
与



##### iii) 試験方法

ビマトプロスト外用剤 0.03%又はプラセボを片眼 1 回使い捨てタイプの滅菌済みアプリケーターブラシを使用して両側の上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回 12 ヶ月間塗布

##### iv) 主要評価項目

GEA スコア<sup>※1</sup> による睫毛の全般的な「際立ち度」及び睫毛満足度質問表 (ESQ) のカテゴリー-2<sup>※2</sup>

(主要評価時点である 4 ヶ月後の GEA スコア<sup>※1</sup> がベースラインと比較して 1 以上改善し、かつ ESQ のカテゴリー-2 の合計スコアがベースラインと比較して 3 以上増加した患者を有効 (レスポnder) と定義した)

※1 画像数値化ガイド付きの 4 段階 (1 [低い]、2 [普通]、3 [高い]、4 [著しく高い]) の順序尺度

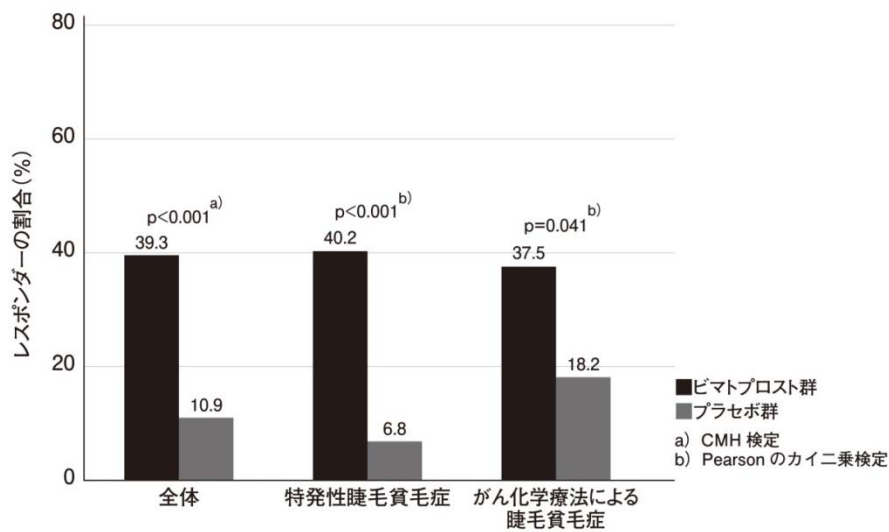
※2 項目 16 (自信が持てるか)、項目 19 (魅力的か) 及び項目 18 (他の人からどのように見られているか) の合計スコア

v) 試験結果

■有効性の複合的な主要評価項目（主要評価時点：4ヵ月後）

主要評価時点である4ヵ月後においてGEAスコアがベースラインから1以上改善し、かつESQのカテゴリ-2の合計スコアがベースラインと比較して3以上増加した患者（レスポンド-）の割合は、ビマトプロスト群で39.3%（108/275例）、プラセボ群で10.9%（10/92例）であり、プラセボ群に比べてビマトプロスト群で有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。特発性睫毛貧毛症の部分集団でのレスポンド-の割合はビマトプロスト群で40.2%（72/179例）、プラセボ群で6.8%（4/59例）、がん化学療法による睫毛貧毛症の部分集団でのレスポンド-の割合はビマトプロスト群で37.5%（36/96例）、プラセボ群で18.2%（6/33例）であり、いずれの部分集団においてもプラセボ群に比べてビマトプロスト群で有意に高かった（睫毛貧毛症の部分集団： $p < 0.001$ 、がん化学療法による睫毛貧毛症の部分集団： $p = 0.041$ ）。

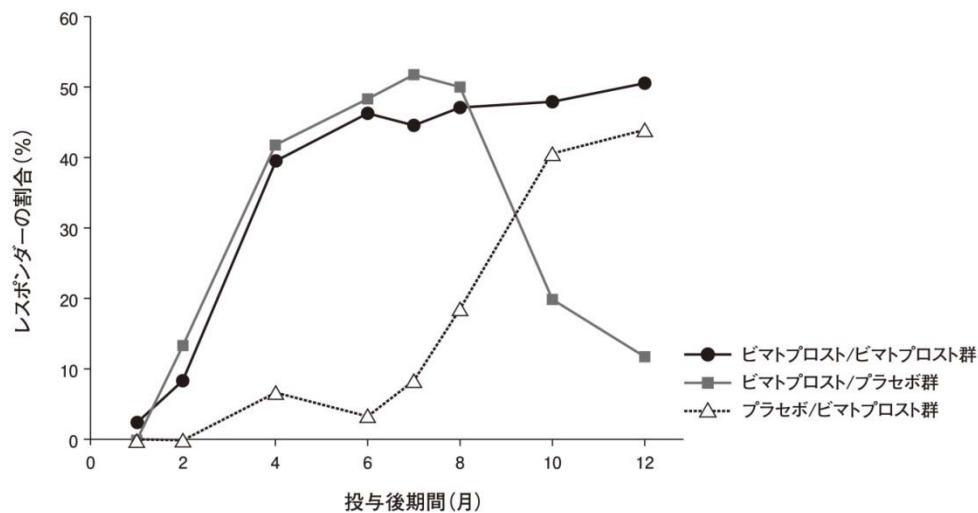
レスポンド-の割合（主要評価時点：4ヵ月後）



■有効性の複合的な主要評価項目（特発性睫毛貧毛症の部分集団、12 ヶ月後までの推移）

特発性睫毛貧毛症の部分集団について、ビマトプロストを 12 ヶ月間継続投与した群（ビマトプロスト/ビマトプロスト群）では、投与開始 6 ヶ月後以降においてもレスポンドアの割合が維持され、12 ヶ月後の割合は 50.4%であった。前半の 6 ヶ月間プラセボを投与し、後半の 6 ヶ月間ビマトプロストを投与した群（プラセボ/ビマトプロスト群）では、ビマトプロスト投与後にレスポンドア率が増加する傾向がみられ、12 ヶ月後の割合は 44.1%であった。前半の 6 ヶ月間ビマトプロストを投与し、後半の 6 ヶ月間プラセボを投与した群（ビマトプロスト/プラセボ群）では、ビマトプロストの投与中止後 4～6 ヶ月（10～12 ヶ月後）でレスポンドア率が低下する傾向がみられた。

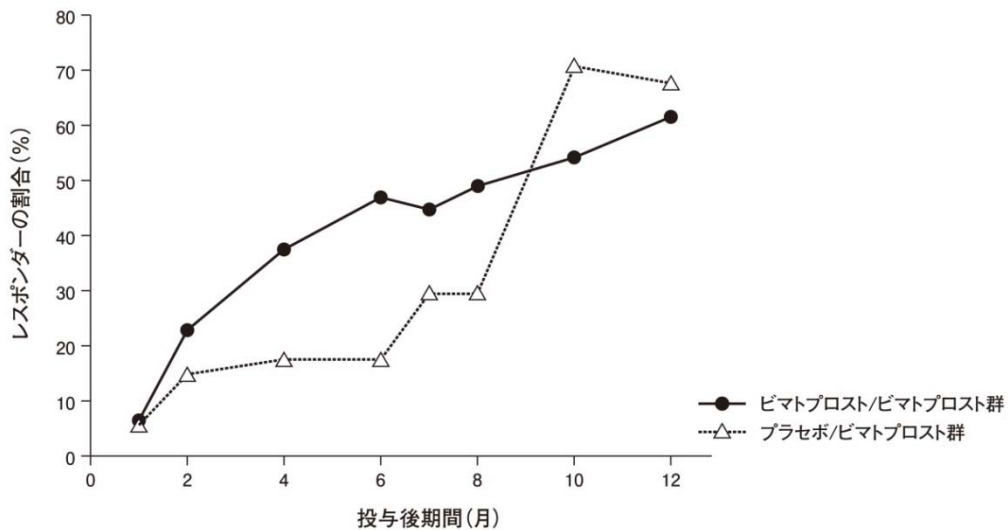
レスポンドアの割合の推移（特発性睫毛貧毛症の部分集団）



■有効性の複合的な主要評価項目（がん化学療法による睫毛貧毛症の部分集団、12 ヶ月後までの推移）

がん化学療法による睫毛貧毛症の部分集団について、ビマトプロストを12 ヶ月間継続投与した群（ビマトプロスト/ビマトプロスト群）では、投与開始6 ヶ月後以降においてもレスポンドーの割合が増加する傾向がみられ、12 ヶ月後の割合は61.5%であった。前半の6 ヶ月間プラセボを投与し、後半の6 ヶ月間ビマトプロストを投与した群（プラセボ/ビマトプロスト群）では、ビマトプロスト投与後にレスポンドー率が増加する傾向がみられ、12 ヶ月後の割合は67.6%であった。

レスポンドーの割合の推移（がん化学療法による睫毛貧毛症の部分集団）



## ■安全性

副作用の発現率は25.1% (90/358例)であり、主な副作用(発現率2%以上)は、結膜充血7.8% (28/358例)、眼瞼そう痒症4.5% (16/358例)、眼瞼紅斑4.5% (16/358例)、点状角膜炎3.9% (14/358例)及び皮膚色素過剰2.5% (9/358例)であった。

### 部分集団における副作用の発現率及び発現例数

全体 25.1% (90/358例)		
ビマトプロスト/ビマトプロスト群	ビマトプロスト/プラセボ群	プラセボ/ビマトプロスト群
31.3% (67/214例)	21.7% (13/60例)	11.9% (10/84例)
特発性睫毛貧毛症 24.3% (56/230例)		
ビマトプロスト/ビマトプロスト群	ビマトプロスト/プラセボ群	プラセボ/ビマトプロスト群
29.7% (35/118例)	21.7% (13/60例)	15.4% (8/52例)
がん化学療法による睫毛貧毛症 26.6% (34/128例)		
ビマトプロスト/ビマトプロスト群	プラセボ/ビマトプロスト群	
33.3% (32/96例)	6.3% (2/32例)	

### ビマトプロスト/ビマトプロスト群における主な副作用 (全体、特発性睫毛貧毛症の部分集団、がん化学療法による睫毛貧毛症の部分集団 いずれかの発現割合が2%以上)

副作用	全体	特発性睫毛貧毛症	がん化学療法による睫毛貧毛症
結膜充血	10.7% (23/214例)	8.5% (10/118例)	13.5% (13/96例)
点状角膜炎	4.7% (10/214例)	2.5% (3/118例)	7.3% (7/96例)
眼瞼そう痒症	4.7% (10/214例)	5.9% (7/118例)	3.1% (3/96例)
眼瞼紅斑	4.2% (9/214例)	5.1% (6/118例)	3.1% (3/96例)
皮膚色素過剰	3.3% (7/214例)	1.7% (2/118例)	5.2% (5/96例)
眼そう痒症	2.3% (5/214例)	0.8% (1/118例)	4.2% (4/96例)
眼乾燥	1.9% (4/214例)	2.5% (3/118例)	1.0% (1/96例)
眼瞼炎	1.9% (4/214例)	1.7% (2/118例)	2.1% (2/96例)
目の異物感	1.4% (3/214例)	2.5% (3/118例)	0.0% (0/96例)
眼瞼刺激	0.9% (2/214例)	0.0% (0/118例)	2.1% (2/96例)
睫毛眉毛脱落症	0.9% (2/214例)	0.0% (0/118例)	2.1% (2/96例)

Glaser D. et al. : Br J Dermatol., 2015; 172 (5), 1384-1394

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

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

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プロスタグランジン F<sub>2α</sub> 誘導体、プロスタマイド F<sub>2α</sub> 誘導体

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・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<sup>3)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 睫毛に対する効果（マウス）<sup>3,4)</sup>

マウスの右眼瞼にビマトプロスト 0.03%溶液 20μL を 1 日 1 回 14 日間反復塗布したとき、対照（溶媒群及び無処置の左眼瞼）に比べて睫毛の本数が多く、有意な差が認められた。睫毛の毛包数については各群で有意な差は認められず、毛幹 2 本を有する毛包の割合は溶媒塗布眼に比べてビマトプロスト 0.03%溶液を塗布した右眼瞼で高い傾向であった。睫毛の太さについて、長い睫毛では各群で有意な差は認められなかったが、短い又は中程度の睫毛では対照（溶媒群及び無処置の左眼瞼）に比べてビマトプロスト 0.03%溶液を塗布した右眼瞼で太く、有意な差が認められた。

##### マウスにおける睫毛の本数及び太さに対する効果

投与群	対象眼	睫毛の本数 (本)	睫毛の太さ (μm)					
			長さによる分類					
			短い (~ 250μm)		中程度 (~ 450μm)		長い (~ 2500μm)	
ベースライン	-	144.15±5.34	-		-		-	
溶媒群	塗布眼	145.65±5.42	*	7.19±0.42	*	12.54±0.60	*	22.74±0.82
	非塗布眼	140.35±6.62		7.70±0.42		12.01±0.62		21.62±0.74
本剤群	塗布眼	168.30±3.89	*	9.79±0.64	*	15.75±0.84	*	23.19±0.79
	非塗布眼	138.75±5.43		7.80±0.55		12.14±0.65		21.99±0.70

n=10, Mean±SE

\*: p<0.05 (vs 4 群間の分散分析)

##### マウスにおける睫毛の毛包数に対する効果

投与群・対象眼	解析した動物数	毛包数 (/160μm)	毛幹 2 本を有する 毛包数* (/160μm)	毛幹 2 本を有する 毛包の割合 (%) *
ベースライン	10	14.60±0.64	2.3±0.73	15.82±2.28
溶媒群・塗布眼	9	15.33±1.78	2.78±0.58	19.20±4.37
本剤群・塗布眼	9	16.00±1.00	4.78±1.02	28.50±4.94

Mean±SE

\*成長後期および退行前期にある毛包数を計測し算出。成長中期における毛包（毛幹 1 本のみ有する）が含まれる場合がある。

(承認時資料：2014 年 3 月)

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

該当資料なし

#### <参考>マウス（単回投与）

雌性マウスに本剤（含水アルコール性カルボポールゲル製剤）10 $\mu$ g（0.01%）、30 $\mu$ g（0.03%）及び60 $\mu$ g（0.06%）を背部（12cm<sup>2</sup>）に単回塗布したときの皮膚組織中及び血液中の本剤の未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。なお、皮膚組織中及び血液中ともに、いずれの投与量及び測定時点においても本剤の主代謝物（本剤の加水分解体で活性代謝物）濃度は定量下限値未満であった。

本剤単回塗布時の皮膚組織中及び血液中の本剤未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	皮膚組織中				血液中			
	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/g)	AUC <sub>0-24</sub> <sup>a)</sup> (ng·h/g)	t <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (h)	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> <sup>a)</sup> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (h)
10 $\mu$ g (0.01%)	3,410 ±2,440	32,100 ±7,800	0.04	24.3 ±6.3	8.08 ±9.60	26.0 ±5.4 <sup>c)</sup>	0.03	7.95 ±1.30
30 $\mu$ g (0.03%)	6,740 ±5,860	74,600 ±24,200	4	17.5 ±15.4	16.7 ±11.9	53.6 ±8.3	0.04	21.7 ±11.9
60 $\mu$ g (0.06%)	12,300 ±5,800	84,600 ±20,600	0.04	5.90 ±0.63	30.5 ±21.8	100 ±27	0.03	29.3 ±29.7

5例/時点/群、a) Mean±SD、b) Mean、c) AUC<sub>0-8</sub>

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC：血中濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：消失半減期

(承認時資料：2014年3月)

## 2) 反復投与

該当資料なし

### <参考>マウス（反復投与）

雌性マウスに本剤（含水アルコール性カルボポールゲル製剤）を1日1回21日間反復塗布したときの1日目及び21日目の投与24時間後の皮膚組織中及び血液中の本剤の未変化体濃度は以下のとおりであった。なお、皮膚組織中及び血液中ともに、いずれの投与量及び測定時点においても本剤の主代謝物（本剤の加水分解体で活性代謝物）濃度は定量下限値未満であった。

本剤反復塗布時の1日目及び21日目の皮膚組織中及び血液中の本剤未変化体濃度

投与量	皮膚組織中濃度 (ng/g)		血液中濃度 (ng/mL)	
	1日目	21日目	1日目	21日目
10 $\mu$ g (0.01%)	931 $\pm$ 245	721 $\pm$ 342	NC <sup>a)</sup>	1.68 $\pm$ 1.14
30 $\mu$ g (0.03%)	1,330 $\pm$ 920	3,610 $\pm$ 900	1.83 $\pm$ 0.79	1.54 $\pm$ 0.67
60 $\mu$ g (0.06%)	550 $\pm$ 155	4,930 $\pm$ 930	4.10 $\pm$ 2.86	5.86 $\pm$ 2.82

5例/群、Mean $\pm$ SD、各日投与24時間後の測定値

(承認時資料：2014年3月)

a) 外れ値のため解析から除外された

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**【禁忌】**（次の患者には使用しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者に本剤を使用した場合、過敏反応を起こす可能性があるため使用を避ける必要があるため記載した。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「**V. 治療に関する項目**」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「**V. 治療に関する項目**」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

**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。〕

（解説）本剤の米国の添付文書（「ピマトプロスト点眼液 0.03%」として同一添付文書）には、「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おり、無水晶体患者、水晶体後囊破損を伴う偽水晶体患者及び黄斑浮腫に関するリスクファクターを有する患者には注意して投与すること。」との記載があり、また類薬にも同様な記載があるため記載した。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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）。

- (解説) (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。したがって、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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン系点眼剤 ラタノプロスト含有点眼剤	眼圧低下作用が減弱する可能性がある <sup>5)</sup> 。	機序不明

(解説) 本剤の臨床試験において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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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)。

(解説) 国内の臨床試験結果より、承認の用法・用量 (0.03%製剤、1日1回上眼瞼塗布) において安全性が評価された総症例数 105 例中 17 例 (16.2%) に副作用が認められた。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 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。

(解説) 国内の臨床試験結果では発現していないが、海外の臨床試験における副作用発現状況に基づいて記載した。虹彩色素過剰及び眼瞼溝深化は非可逆的な経過をたどる恐れがあるため、症状に応じて投与継続の可否を検討する必要があるため記載した。

### (3) その他の副作用

#### 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 <sup>注</sup>
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、麦粒腫	眼痛、眼瞼痛、眼部腫脹、眼瞼浮腫、流涙増加、霧視、灼熱感（眼瞼）、眼窩周囲紅斑、眼の異物感、眼瞼色素沈着、眼瞼皮膚乾燥
皮膚	皮膚色素過剰	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）	毛髪成長異常、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	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

（解説）申請時の臨床試験結果及び自発報告等における副作用発現状況に基づいて記載した。副作用が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行う必要があるため記載した。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

##### 特発性睫毛貧毛症を対象とした国内臨床試験における副作用の発現頻度

副作用 (n=87)	発現例数 (%)
全体	14 (16.1)
眼障害	10 (11.5)
結膜充血	3 (3.4)
眼脂	3 (3.4)
眼乾燥	2 (2.3)
点状角膜炎	2 (2.3)
結膜濾胞	1 (1.1)
眼瞼障害	1 (1.1)
睫毛乱生	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)
顔面痛	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	1 (1.1)
麦粒腫	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	4 (4.6)
皮膚色素過剰	3 (3.4)
毛質異常	1 (1.1)
睫毛眉毛脱落症	1 (1.1)

(承認時資料：2014年3月)

##### 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ける副作用の発現頻度

副作用 (n=18)	発現例数 (%)
全体	3 (16.7)
眼障害	1 (5.6)
眼瞼紅斑	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (11.1)
皮膚色素過剰	2 (11.1)

(承認時資料：2014年3月)

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

該当資料なし

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

## 9. 高齢者への投与

### 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

(解説) 高齢者は生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、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。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

### 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 0.6mg/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、0.3mg/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。〕

(解説) (1) 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。

(2) 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ため記載した。

## 11. 小児等への投与

### 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ので、投与しないことが望ましい。

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

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

該当しない

### 14. 適用上の注意

#### 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 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。

- (解説) (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及び安全性が確認されており、点眼投与あるいは下眼瞼への使用を防ぐために記載した。
- (2) 1) ~4) については、本剤を適正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又は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。

## 15. その他の注意

### その他の注意

特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症以外の睫毛貧毛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）。

（解説）特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症以外の睫毛貧毛症に対する臨床試験は実施していないため記載した。

## 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理試験

試験項目		動物	投与経路	投与量 <sup>注</sup>	試験結果
一般症状	一般症状および行動	ラット、♂、 SD、各 6 匹/群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
中枢神経系	自発運動量	マウス、♀、 Swiss Webster 各 10 匹/群	腹腔内	0.1、1、10mg/kg	作用なし
		ラット、♂、 SD、各 5 匹/群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
	ヘキソバルビタール 誘発睡眠	ラット、♂、 SD、各 10 匹/群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
	ペンテトラゾール 誘発痙攣 (協力または拮抗)	マウス、♂、 ICR、各 10 匹/群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
	Haffner 法による痛覚	マウス、♂、 ICR、各 10 匹/群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
	体温	ラット、♂、 SD、各 10 匹/群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
呼吸・循環器系	呼吸数、平均血圧、 心拍数、心電図 (PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔、QTc)	無麻酔イヌ、♂、 ビーグル、 各 3 匹/群	静脈内	0.0001、0.001mg/kg	作用なし
				0.01mg/kg	一過性の血圧上昇 (+27%)
消化器系	小腸炭末輸送能	ラット、♂、 SD、各 10 匹/群	静脈内	0.01、0.1mg/kg	作用なし
				1mg/kg	抑制 (-25%)
	腸管内水分貯留	ラット、♂、 SD、各 10 匹/群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
水・電解質代謝	尿量および尿中電解 質排泄	ラット、♂、 SD、各 10 匹/群	静脈内	0.01、0.1mg/kg	作用なし
				1mg/kg	尿量および尿中 Na <sup>+</sup> 、 Cl <sup>-</sup> 排泄量の増加 (そ れぞれ+57%、+49 %、+33%)
体性神経系	角膜反射	モルモット、♂、 Hartley、 各 6 匹/群	点眼	0.001、0.01、 0.1w/v%	作用なし

注：点眼の場合は濃度

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

(承認時資料：2014年3月)

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

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

(承認時資料：2014年3月)

## (2) 反復投与毒性試験

試験系	投与経路、期間		投与量 <sup>注</sup>	試験結果
ウサギ	点眼、1 ヶ月 片眼 1 日 2 回		0、0.03%	眼局所および全身性の影響は認められなかった。
	点眼、1 ヶ月 片眼 1 日 4 回		0、0.001、 0.01、0.1%	眼局所および全身性の影響は認められなかった。
	点眼、6 ヶ月	片眼 1 日 1 回 または 2 回	0.03%	眼局所および全身性の影響は認められなかった。
片眼 1 日 2 回		0、0.1%		
イヌ	点眼、1 ヶ月 片眼 1 日 4 回		0、0.001、 0.01、0.1%	対照群を含むすべての群で一過性の軽微な眼の不快症状が、0.01%および 0.1%投与群で一過性の軽度な結膜充血が、また、すべての薬剤投与群で縮瞳が認められたが、眼局所に病理組織学的変化は認められなかった。 また、全身性の影響も認められなかった。
サル	点眼、29 週間 または 52 週間	片眼 1 日 1 回 または 2 回	0.03%	用量依存的な虹彩色素沈着および可逆性の眼周囲の異常が認められたが、全身性の影響は認められなかった。
		片眼 1 日 2 回	0、0.1%	
マウス	経口、13 週間		0、4、8、16 mg/kg/日	無毒性量♂：16mg/kg/日、♀：4mg/kg/日 ♀≥8mg/kg/日で髄質性胸腺リンパ球増加、16mg/kg/日で隆上皮細胞層への炎症細胞増加
ラット	静脈内、2 週間		0、0.03、0.3、1 mg/kg/日	無毒性量：1mg/kg/日
	静脈内、1 ヶ月		0、0.1、0.3、1 mg/kg/日	無毒性量♂：1mg/kg/日、♀：0.3mg/kg/日 ♀1mg/kg/日投与群に空胞化を伴う黄体が顕著に認められた。
	経口、52 週間		0、0.1、0.3、2 mg/kg/日	無毒性量♂：2mg/kg/日、♀：0.1mg/kg/日 ♀0.3 および 2mg/kg/日投与群に体重および体重増加量の減少、空胞化を伴う黄体の増加が認められた。
サル	静脈内、4 週間		0、0.1、0.3、1 mg/kg/日	無毒性量：1mg/kg/日
	静脈内、17 週間		0、0.01、0.1、1 mg/kg/日	無毒性量：1mg/kg/日

注：点眼の場合は濃度

(承認時資料：2014 年 3 月)

### (3) 生殖発生毒性試験

試験項目	試験系	投与経路、期間	投与量	試験結果
受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	経口 <sup>注</sup>	0、0.1、0.3、0.6 mg/kg/日	無毒性量：0.6mg/kg/日（親動物） 無毒性量：0.6mg/kg/日（胚）
胚・胎児発生への影響に関する試験	マウス	経口、妊娠6日から15日	0、0.1、0.3、0.6 mg/kg/日	無毒性量：0.1mg/kg/日（母動物） 無毒性量：0.6mg/kg/日（胚・胎児） 0.3mg/kg/日以上で流産が、0.6mg/kg/日以上で早産が認められた。
	ラット	経口、妊娠7日から17日		無毒性量：0.3mg/kg/日（母動物） 無毒性量：0.6mg/kg/日（胚・胎児） 0.6mg/kg/日以上で局所的な脱毛および流産が認められた。
出生前、出生後の発生ならびに母体機能に関する試験	ラット	経口、妊娠7日より分娩を経て哺乳20日まで	0、0.05、0.1、0.3、0.6 mg/kg/日	無毒性量：0.1mg/kg/日（母動物） 無毒性量：0.1mg/kg/日（出生児） 0.3mg/kg/日以上で妊娠期間が短縮し、0.6mg/kg/日で分娩動物数および出産率が減少、哺育しない母動物が観察された。帝王切開時に、0.3mg/kg/日以上で胎児死亡および後期吸収が認められ、死産児のあった母動物数およびすべての出生児が哺乳1日から4日に死亡した母動物数が増加した。F1 出生児は、0.3mg/kg/日以上で生存率の低下や授乳期間中の体重の低値、離乳後に体重の低値および摂餌量の減少が認められた。

注：雄；交配前10週間、同居期間を経て安楽殺前日まで（90～93日間）

雌；交配前15日間、同居期間を経て妊娠7日まで

（承認時資料：2014年3月）

#### (4) その他の特殊毒性

1) 点眼毒性

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

2) 抗原性試験

3) 変異原性試験

4) がん原性試験

5) 皮膚感作性

試験項目	試験系	投与経路、期間	投与量 <sup>注</sup>	試験結果	
抗原性	モルモット	皮下および静脈内、1週間間隔で4回(感作)	0.7、7 $\mu$ g/kg	抗原性は認められなかった。	
		静脈内(惹起)	7 $\mu$ g/kg		
	BALB/c および C3H マウス SD ラット	腹腔内、1週間間隔で2回(感作)	0.7、7 $\mu$ g/kg		
		静脈内(惹起)	7 $\mu$ g/kg		
遺伝毒性	復帰突然変異試験	サルモネラ菌および大腸菌	<i>in vitro</i> 、-	33~5000 $\mu$ g/plate	代謝活性化の有無および試験菌株にかかわらず、復帰変異コロニー数は増加しなかった。
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンパ腫細胞	<i>in vitro</i> 、-	50~600 $\mu$ g/mL	代謝活性化の有無にかかわらず、突然変異頻度の上昇は認められなかった。
	小核試験	マウス	静脈内、単回	5、10、20 mg/kg/日	小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。
がん原性	マウス	経口、104週間	0、0.3、1、2 mg/kg/日	2mg/kg/日までがん原性を疑わせる所見は認められなかった。	
	ラット	経口、104週間	0、0.1、0.3、1 mg/kg/日	1mg/kg/日までがん原性を疑わせる所見は認められなかった。	
皮膚感作性	モルモット	皮内、1回	0.1mg/mL	皮膚感作性は認められなかった。	
		閉塞塗布、48時間	2mg/mL		

注：皮内及び閉塞塗布の場合は濃度

(承認時資料：2014年3月)

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年

### 3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

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

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者用使用説明書：有り

グラッシュビスタ®外用液剤 0.03%5mL をお使いの方へ

[https://www.shionogi.co.jp/med/p\\_glashvista/index.html](https://www.shionogi.co.jp/med/p_glashvista/index.html)

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

なお、リスク管理計画を下記サイトに公表

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

### 6. 包装

5.0mL×1（アプリケーション 140 本同梱）

**7. 容器の材質**

容器本体：ポリエチレン

ノズル：ポリエチレン

キャップ：ポリスチレン

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬：ルミガン®点眼液 0.03%（点眼剤）

同効薬：なし

**9. 国際誕生年月日**

2001年3月16日

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造販売承認年月日：2014年3月24日

承認番号：22600AMX00551000

**11. 薬価基準収載年月日**

薬価基準未収載

**12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

6年（2014年3月24日～2020年3月23日）

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

該当しない

**16. 各種コード**

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
グラッシュビスタ®外用液剤 0.03%5mL	187711302		

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

## **XI. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) Harii K. et al.:Aesthetic Plast Surg., 2014: 38, 451-460.
- 2) Glaser D. et al.:Br J Dermatol., 2015; 172 (5), 1384-1394.
- 3) Tauchi M, et al. :Br J Dermatol., 2010; 162, 1186-1197.
- 4) アラガン・ジャパン株式会社 社内資料:Effect of Bimatoprost on the eyelashes of mice
- 5) Herndon L.W. et al. :Arch. Ophthalmol. 2002; 120 (6), 847-849

### **2. その他の参考文献**

## **XII. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

ビマトプロスト外用剤 0.03%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を適応症として 2008 年 12 月に米国にて承認され、2015 年 4 月現在 29 の国又は地域で承認されている。日本を除くすべての国で販売名は LATISSE®である。

主要な国又は地域における承認状況（2015 年 4 月調査）

国名	承認年月
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
マカオ	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
エルサルバドル	2013 年 9 月
コスタリカ	2013 年 10 月
トルコ	2014 年 6 月
南アフリカ	2014 年 7 月

### **米国での効能・効果、用法・用量**

#### **適応症及び使用法**

LATISSE®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。

## 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®（ビマトプロスト外用液剤）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。

## 本邦での効能・効果、用法・用量

### 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

- (1) 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）。
- (2) 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）〕

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「**妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項の記載は以下の通りであり、米FDA分類とは異なる。尚、オーストラリアでは未承認のため、オーストラリアの分類カテゴリーは不明である。

#### 【使用上の注意】「**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 0.6mg/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、0.3mg/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。〕

米FDA分類を以下に示す。

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2013年4月)

参考 : 分類の概要

FDA : Pregnancy Category

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

## (2) 小児への投与に関する海外情報

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

### 【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、投与しないことが望ましい。

米国の添付文書を以下に示す。

出典	記載内容
米国添付文書 (2013年4月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

### XIII. 備考

その他の関連資料

®：登録商標

