

GlashVista®

総合製品情報概要

処方箋医薬品^(注)

プロスタマイド誘導体

GlashVista®

グラッシュビスタ®外用液剤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

【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

開発の経緯	1
グラッシュビスタ外用液剤の特性	2
製品概要	3
禁忌	3
組成・性状	3
有効成分に関する理化学的知見	3
効能・効果	4
用法・用量	4
使用上の注意	4
臨床成績	7
特発性睫毛貧毛症を対象とした試験（国内第Ⅲ相臨床試験）	7
がん化学療法による睫毛貧毛症を対象とした試験（国内第Ⅲ相臨床試験）	
副作用	15
薬物動態	16
血漿中濃度	16
薬効薬理	17
作用機序	17
薬効薬理（非臨床試験）	17
一般薬理試験及び毒性試験	18
一般薬理試験	18
毒性試験	20
製剤学的事項	23
取扱い上の注意	24
包装	24
関連情報	24
主要文献	24
製造販売業者の氏名又は名称及び住所（資料請求先を含む）	25

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）が挙げられます。

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います。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ます。

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す。ビマトプロスト点眼剤0.03%（以下、LUMIGAN[®]）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[®]点眼液0.03%」の販売名で承認されました。その後世界80ヵ国以上（2013年10月現在）で承認されています。

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りました。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確認されています。また、本剤の全身及び眼球への曝露量は、直接点眼するLUMIGAN[®]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[®]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ました。

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ヵ国を超える国及び地域で承認されています（2013年10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ました。その結果、「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[®]外用液剤0.03%5mL」の販売名で承認を取得しました。

- 1

睫毛全体の印象を改善します。

(8, 12頁)
- 2

睫毛の成長(長さ、豊かさ、色の濃さ)を促進し、睫毛貧毛を改善します。

(8～9, 12～13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ました。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%)でした(申請時)。

(15頁)

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ました。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%)でした(申請時)。

(15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ました。

(5頁)

禁忌

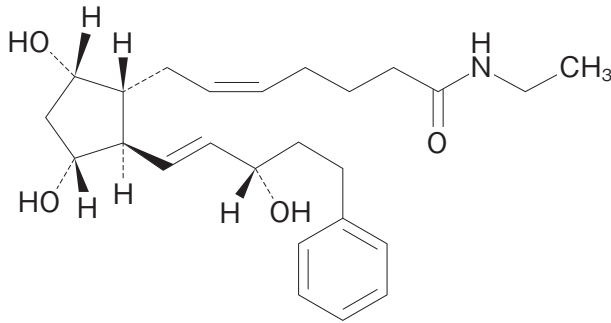
【禁忌】(次の患者には使用しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

成分・含量 (1mL中)	ビマトプロスト0.3mg
添加物	ベンザルコニウム塩化物、塩化ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム・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

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。



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、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：自発報告又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又は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。]

7. 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。

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)。

国内第Ⅲ相臨床試験²⁾：特発性睫毛貧毛症を対象とした試験

試験概要

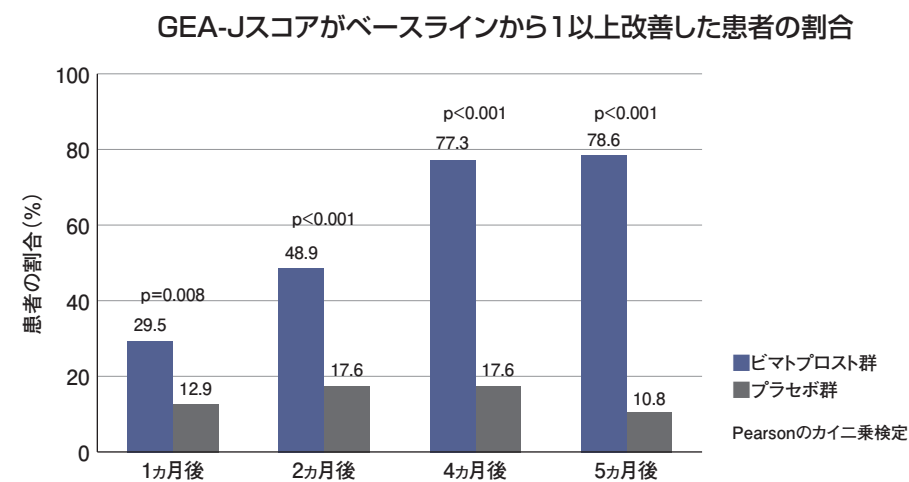
目的	特発性睫毛貧毛症を有する日本人成人を対象に、ビマトプロスト外用剤0.03%を1日1回投与したときの安全性及び有効性(睫毛の全般的な「際立ち度」の改善)を検討した。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	特発性睫毛貧毛症を有する日本人成人173例 (ビマトプロスト群 88例、プラセボ群 85例) ※選択基準 GEA-Jスコア* 1[低い]、2[普通]
試験方法	ビマトプロスト外用剤0.03%又はプラセボを片眼1回使い捨てタイプの滅菌済みアプリケータブラシを使用して両側の上眼瞼辺縁部に1日1回4ヵ月間塗布 投与期間の終了後に、投与後観察期間を1ヵ月間設定
評価項目	・有効性：主要評価項目；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ヵ月後のGEA-Jスコア*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) 副次評価項目；デジタル画像解析により評価した上睫毛の長さ、太さ、濃さの評価 ・安全性：有害事象、眼科検査(視力検査[矯正視力]、細隙灯顕微鏡検査、眼圧測定及び眼底検査[散瞳時])等 ・患者満足度：9項目の睫毛満足度質問票[ESQ-9]を用いた満足度評価
	* 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

2)Harii K et al. : Aesthetic Plast Surg. 2014;38,451-460.[承認時評価資料]
・本試験はアラガン社の支援により行われました

有効性

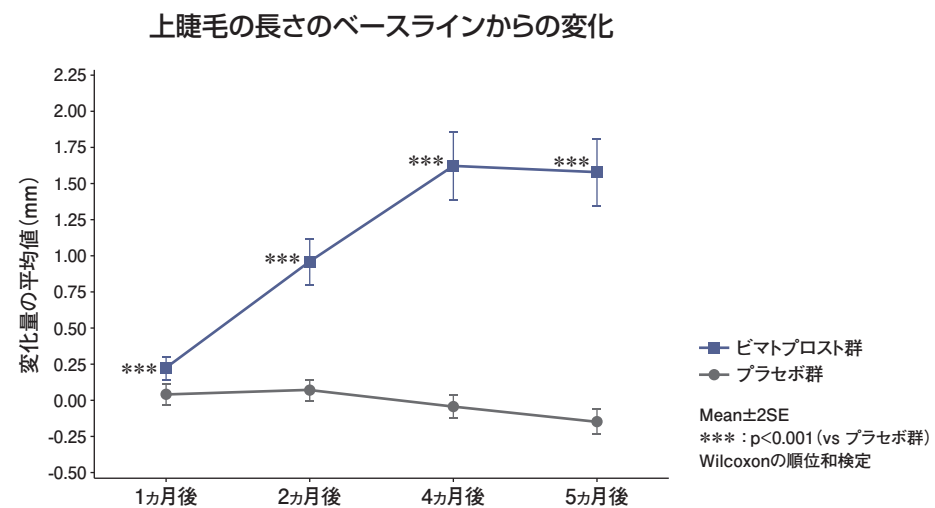
● GEA-Jスコアによる睫毛の全般的な「際立ち度」[主要評価項目]

主要評価時点である4ヵ月後において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値でした($p<0.001$, Personのカイニ乗検定)。また、その割合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ました。



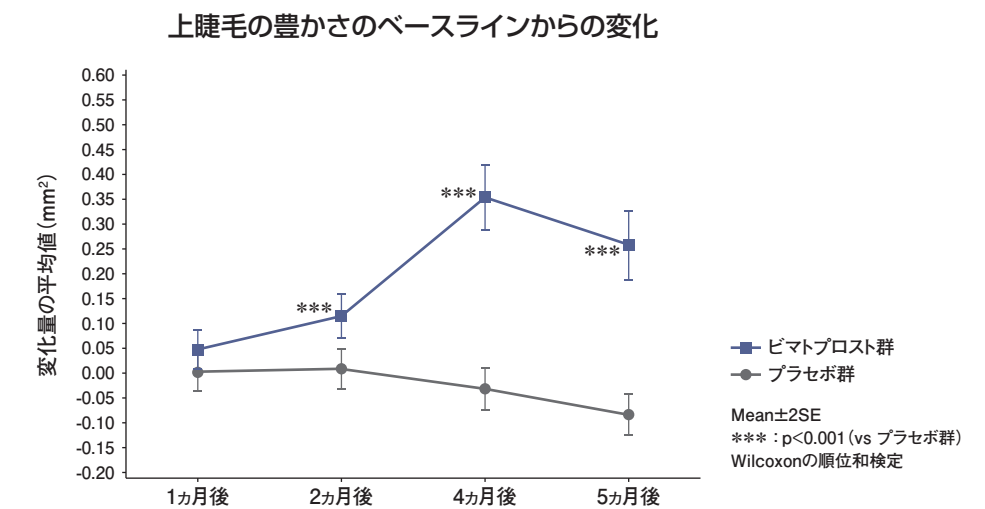
● 上睫毛の長さのベースラインからの変化[副次評価項目]

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ました($p<0.001$, Wilcoxonの順位和検定)。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ました。



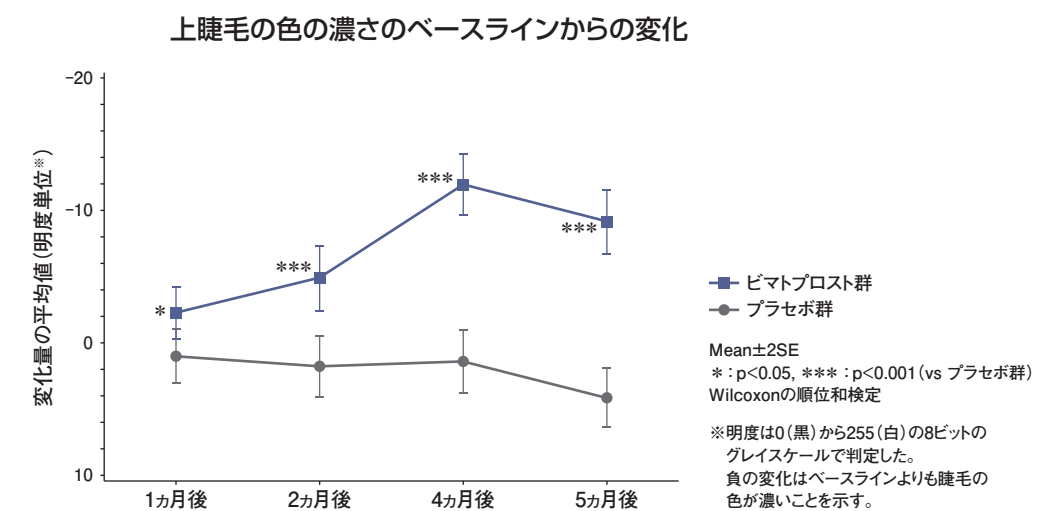
● 上睫毛の豊かさのベースラインからの変化[副次評価項目]

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 0.35mm^2 、プラセボ群で -0.03mm^2 であり、投与群間に有意差が認められました($p<0.001$, Wilcoxonの順位和検定)。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ました。



● 上睫毛の色の濃さのベースラインからの変化[副次評価項目]

主要評価時点である4ヵ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ました($p<0.001$, Wilcoxonの順位和検定)。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ました。





● 参考情報 ESQ-9※による患者満足度

ESQ-9の9つの質問及び3つのカテゴリーのベースラインの平均スコアは両群ともに同程度でした。LFOS(長さ、密度及び総合的な満足度)カテゴリー(p≤0.001,Wilcoxonの順位和検定)、CAP(自信、魅力)カテゴリー(p<0.001,Wilcoxonの順位和検定)及び2つのカテゴリーを構成する個々の質問において、プラセボと比較してベースラインの満足度スコアから有意差が認められました。

※：9項目の睫毛満足度質問票
患者は各項目ごとに「とても満足している」「満足している」「どちらでもない」「満足していない」「まったく満足していない」の5段階で回答し、各群で「とても満足している」「満足している」と回答した患者の割合を比較した。

ESQ-9でビマトプロスト群とプラセボ群との間にみられた有意差とその期間

項目	質問	有意差のみられた期間 ^a	p値
1	長さの満足度	2～5ヵ月	<0.001
2	豊かさの満足度	2～5ヵ月	≤0.002
3	総合的な満足度	2～5ヵ月	<0.001
LFOSカテゴリー(質問1～3)		2～5ヵ月	≤0.001
4	マスカラをつける時間	なし	≥0.335
5	マスカラを落とす時間	なし	≥0.058
6	睫毛にかかる手間	なし	≥0.070
DRカテゴリー(質問4～6)		なし	≥0.317
7	容貌に自信が持てる ^b	2～5ヵ月	≤0.028
8	見た目に自信が持てる ^b	4～5ヵ月	≤0.007
9	魅力的だと思う ^b	4～5ヵ月	≤0.004
CAPカテゴリー(質問7～9)		4～5ヵ月	<0.001

Wilcoxonの順位和検定
LFOS：長さ、密度及び総合的な満足度、CAP：自信、魅力、DR：日常の作業
a ベースライン及び1、2、4、5ヵ月後に評価を行った。期間の欄にはプラセボ群に対してビマトプロスト群に有利な有意差のみられた月を示している
b マスカラを使用していない状態の外見を前提として質問した

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)でした。ビマトプロスト群の主な副作用は結膜充血、眼脂及び皮膚色素過剰、各3.4%(3/87例)でした。

国内第Ⅲ相臨床試験³⁾：がん化学療法による睫毛貧毛症を対象とした試験

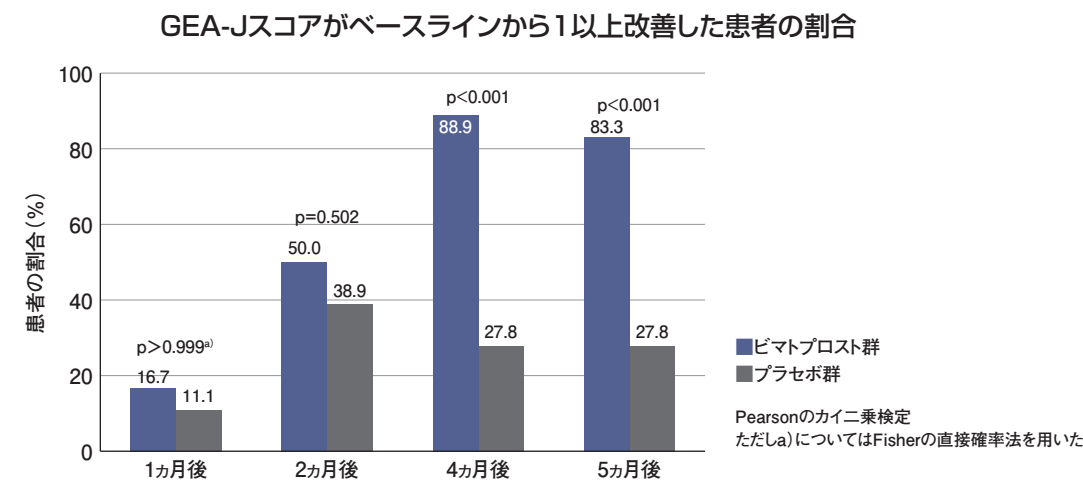
試験概要

目的	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。
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
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) ※選択基準 GEA-Jスコア* 1[低い]、2[普通]
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ブラシを使用して両側の上眼瞼辺縁部に1日1回4ヵ月間塗布 投与期間の終了後に、投与後観察期間を1ヵ月間設定
評価項目	・有効性：主要評価項目；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ヵ月後のGEA-Jスコア*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) 副次評価項目；デジタル画像解析により評価した上睫毛の長さ、太さ、濃さの評価 ・安全性：有害事象、眼科検査(視力検査[矯正視力]、細隙灯顕微鏡検査、眼圧測定及び眼底検査[散瞳時])等 ・患者満足度：9項目の睫毛満足度質問票[ESQ-9]を用いた満足度評価
* 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	

有効性

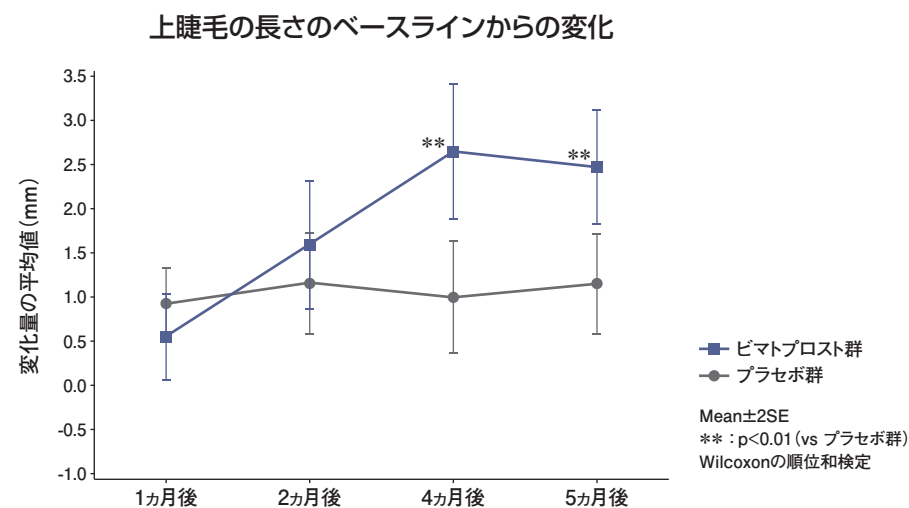
● GEA-J スコアによる睫毛の全般的な「際立ち度」【主要評価項目】

主要評価時点である4ヵ月後において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値でした($p < 0.001$, Personのカイニ乗検定)。また、その割合は1ヵ月後以降でプラセボ群に比べてビマトプロスト群で高く、5ヵ月後においては投与群間に有意差が認められました。



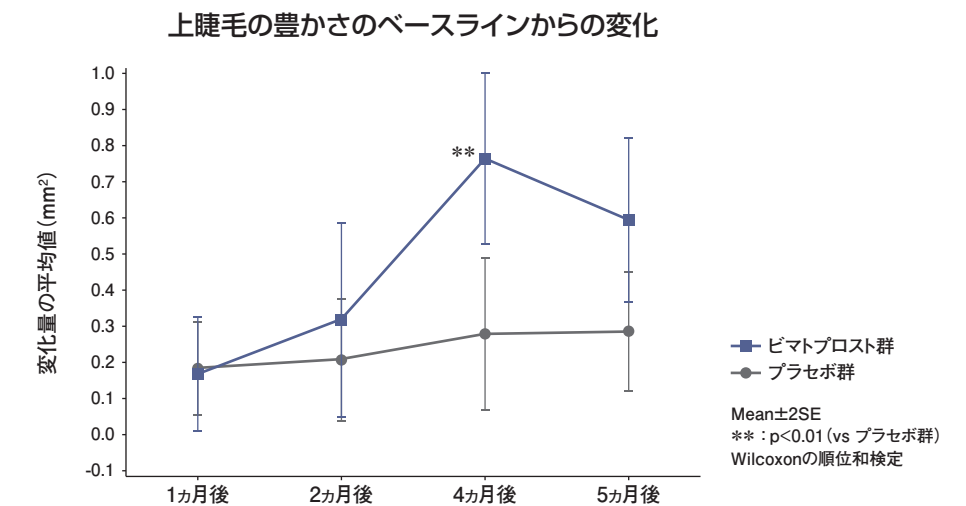
● 上睫毛の長さのベースラインからの変化【副次評価項目】

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ました($p = 0.003$, Wilcoxonの順位和検定)。また、5ヵ月後においても投与群間に有意差が認められました。



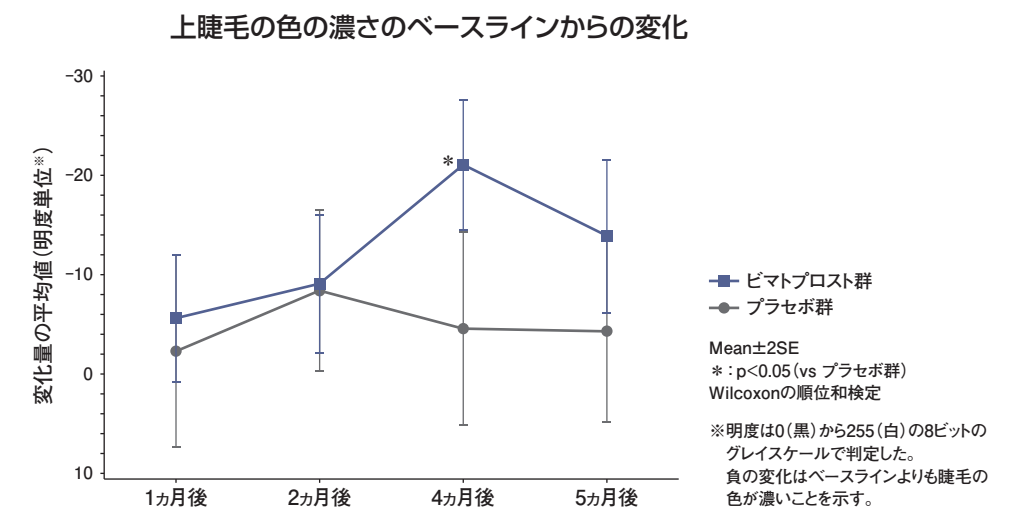
● 上睫毛の豊かさのベースラインからの変化【副次評価項目】

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 0.76mm^2 、プラセボ群で 0.28mm^2 であり、投与群間に有意差が認められました($p = 0.007$, Wilcoxonの順位和検定)。



● 上睫毛の色の濃さのベースラインからの変化【副次評価項目】

主要評価時点である4ヵ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ました($p = 0.040$, Wilcoxonの順位和検定)。





●参考情報 ESQ-9[※]による患者満足度

ESQ-9の9つの質問及び3つのカテゴリーのベースラインの平均スコアは両群ともに同程度でした。LFOS(長さ、密度及び総合的な満足度)カテゴリー(p≤0.017,Wilcoxonの順位和検定)、CAP(自信、魅力)カテゴリー(p=0.019,Wilcoxonの順位和検定)及び2つのカテゴリーを構成する個々の質問において、プラセボと比較してベースラインの満足度スコアから有意差が認められました。

※：9項目の睫毛満足度質問票
患者は各項目ごとに「とても満足している」「満足している」「どちらでもない」「満足していない」「まったく満足していない」の5段階で回答し、各群で「とても満足している」「満足している」と回答した患者の割合を比較した。

ESQ-9でビマトプロスト群とプラセボ群との間にみられた有意差とその期間			
項目	質問	有意差のみられた期間 ^a	p値
1	長さの満足度	2～5ヵ月	≤0.006
2	豊かさの満足度	2～5ヵ月	≤0.035
3	総合的な満足度	4～5ヵ月	≤0.006
LFOSカテゴリー(質問1～3)		2～5ヵ月	≤0.017
4	マスカラをつける時間	なし	≥0.312
5	マスカラを落とす時間	なし	≥0.295
6	睫毛にかかる手間	なし	≥0.189
DRカテゴリー(質問4～6)		なし	≥0.123
7	容貌に自信が持てる ^b	4ヵ月	0.044
8	見た目に自信が持てる ^b	4ヵ月	0.014
9	魅力的だと思う ^b	2～4ヵ月	≤0.050
CAPカテゴリー(質問7～9)		4ヵ月	0.019

Wilcoxonの順位和検定
LFOS：長さ、密度及び総合的な満足度、CAP：自信、魅力、DR：日常の作業
a ベースライン及び1、2、4、5ヵ月後に評価を行った。期間の欄にはプラセボ群に対してビマトプロスト群に有利な有意差のみられた月を示している
b マスカラを使用していない状態の外見を前提として質問した

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)でした。ビマトプロスト群の主な副作用は皮膚色素過剰11.1%(2/18例)、眼瞼紅斑5.6%(1/18例)でした。

副作用

●国内臨床試験における副作用

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ました。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%)でした(申請時)。

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・全身障害及び投与部位の状態	1 (1.1)
顔面痛	1 (1.1)
感染症及び寄生虫症	1 (1.1)
麦粒腫	1 (1.1)
皮膚及び皮下組織障害	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)

Harii K et al. : Aesthetic Plast Surg. 2014;38,451-460.[承認時評価資料]

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ました。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%)でした(申請時)。

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)
皮膚及び皮下組織障害	2 (11.1)
皮膚色素過剰	2 (11.1)

社内資料(がん化学療法による睫毛貧毛症を対象とした国内第Ⅲ相比較試験)[承認時評価資料]

血漿中濃度

● 単回投与(マウス)⁴⁾

雌性マウスに本剤(含水アルコール性カーボポールゲル製剤) 10μg(0.01%)、30μg(0.03%)及び60μg(0.06%)を背部(12cm²)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した。

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した。

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 _{max} ^{a)} (ng/g)	AUC ₀₋₂₄ ^{a)} (ng・h/g)	t _{max} ^{b)} (h)	t _{1/2} ^{a)} (h)	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ ^{a)} (ng・h/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	t _{1/2} ^{a)} (h)
10μg (0.01%)	3,410 ±2,440	32,100 ±7,800	0.04	24.3 ±6.3	8.08 ±9.60	26.0 ±5.4 ^{c)}	0.03	7.95 ±1.30
30μg (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
60μg (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) AUC₀₋₈

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

(承認時資料：2014年3月)

● 反復投与(マウス)⁴⁾

雌性マウスに本剤(含水アルコール性カーボポールゲル製剤)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した。

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した。

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
10μg(0.01%)	931±245	721±342	NC ^{a)}	1.68±1.14
30μg(0.03%)	1,330±920	3,610±900	1.83±0.79	1.54±0.67
60μg(0.06%)	550±155	4,930±930	4.10±2.86	5.86±2.82

5例/群、Mean±SD、各日投与24時間後の測定値

a) 外れ値のため解析から除外された

(承認時資料：2014年3月)

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って、睫毛の成長を促進させると考えられています³⁾。

薬効薬理（非臨床試験）

● 睫毛に対する効果(マウス)^{5, 6)}

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ました。

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にありました。

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ませんでした、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ました。

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

* 成長後期及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)



一般薬理試験

試験項目		動物	投与経路	投与量	試験結果
一般症状	一般症状及び行動	ラット、♂、SD、各6匹／群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
中枢神経系	自発運動量	マウス、♀、S w i s s Webster 各10匹／群	腹腔内	0.1、1、10mg/kg	作用なし
		ラット、♂、SD、各5匹／群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
	ヘキソバルビタール誘発睡眠	ラット、♂、SD、各10匹／群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
	ペンテトラゾール誘発痙攣（協力又は拮抗）	マウス、♂、ICR、各10匹／群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
	Haffner法による痛覚	マウス、♂、ICR、各10匹／群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
	体温	ラット、♂、SD、各10匹／群	静脈内	0.01、0.1、1mg/kg	作用なし
呼吸・循環器系	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	尿量及び尿中電解質排泄	ラット、♂、SD、各10匹／群	静脈内	0.01、0.1mg/kg	作用なし
				1mg/kg	尿量及び尿中Na ⁺ 、Cl ⁻ 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

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

（承認時資料：2014年3月）



毒性試験

● 単回投与毒性試験

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

(承認時資料：2014年3月)

● 反復投与毒性試験

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

(承認時資料：2014年3月)

● 生殖発生毒性試験

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

1) 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)



● その他の毒性試験

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

（承認時資料：2014年3月）

● 製剤の安定性

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

〔社内資料〕

取扱い上の注意

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)
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)

包装

グラッシュビスタ外用液剤0.03%5mL：5.0mL×1(アプリータ140本同梱)

関連情報

日本標準商品分類番号：872679
承認番号：22600AMX00551000
承認年月：2014年3月24日
薬価基準収載年月日：薬価基準未収載
販売開始年月：2014年9月(アラガン・ジャパン株式会社)2014年10月(塩野義製薬株式会社)
国際誕生年月日：2001年3月16日
再審査満了年月：6年(2020年3月)
製造販売：アラガン・ジャパン株式会社
〒150-6035
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

本資料は医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領に則って作成しています

主要文献

1) Herndon, L. W. et al.: Arch. Ophthalmol. 2002; 120(6),847-849.	[文献請求番号] 201500204
2) K. Harii, et al.: Aesthetic Plast Surg. 2014; 38, 451-460.[承認時評価資料]	201400851
3) 社内資料(がん化学療法による睫毛貧毛症を対象とした国内第Ⅲ相比較試験)[承認時評価資料]	
4) 社内資料(マウスにおける単回及び反復塗布試験)	
5) Tauchi M, et al.: Br J Dermatol. 2010; 162, 1186-1197.	201401213
6) アラガン・ジャパン株式会社 社内資料：Effect of Bimatoprost on the eyelashes of mice	

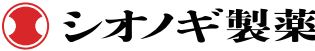
製造販売元：



アラガン・ジャパン株式会社

〒150-6035 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

発売(資料請求先)：



〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
医薬情報センター ☎0120-956-734

GlashVista®

グラッシュビスタ®