

平成 27 年 7 月

薬価基準未収載

プロスタマイド誘導体
グラッシュビスタ®外用液剤 0.03%5mL
GLASH VISTA® cutaneous solution 0.03%5mL
ビマトプロスト外用液剤

市販直後調査 結果報告書

アラガン・ジャパン株式会社

謹啓

時下、先生方におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は弊社製品につき格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、2014年9月29日から実施してまいりましたグラッシュビスタ®外用液剤 0.03%5mL の市販直後調査は 2015年4月19日 をもちまして終了致しました。先生方におかれましては、本調査にご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、2014年9月29日発売以降 2015年4月19日までの約6ヵ月間に収集されました 192例 251件の副作用をまとめましたので、市販直後調査の最終報告としてご報告いたします。

副作用症例 192例において、眼瞼色素沈着（39件）、眼瞼そう痒症（37件）、眼瞼紅斑（27件）、結膜充血（24件）等が認められました。尚、重篤な副作用として、角膜損傷（1件）が認められています。

また、「重大な副作用」の項にて注意喚起しております眼瞼溝深化も 10件報告されております。

本剤のご使用に際しましては、副作用発現にご注意いただくとともに、副作用が発現しました場合には適切な処置を行っていただきますようお願い申し上げます。

尚、「下眼瞼・下睫毛に塗布」、「点眼した」等の「不適正使用」も報告されております。これらは、色素沈着、結膜充血といった副作用を引き起こす可能性があると考えられます。引き続き、「グラッシュビスタ®外用液剤 0.03%5mL をお使いの方へ」等を用いた患者様への適正使用のご指導につきましても宜しく願い申し上げます。

今後も引き続き適正使用のための情報収集および情報提供に努める所存でございますので、ご協力を賜りますよう宜しく願い申し上げます。

謹白

2015年7月

アラガン・ジャパン株式会社

市販直後調査期間中に収集した副作用のまとめ

1. 市販直後調査の概要

- 1) 市販直後調査期間：2014年9月29日～2015年4月19日（約6ヵ月間）

アラガン・ジャパン株式会社発売日より、共同販売会社塩野義製薬株式会社市販直後調査終了日までの約6ヵ月間にわたり、調査を実施いたしました。

- 2) 副作用の発現状況：副作用は192例251件であり、その発現件数一覧を表1に示しました。いずれの症例も報告医より非重篤と報告されていますが、「角膜損傷」1例についてのみ、製造販売元にて重篤と再評価致しました。

2. 市販直後調査期間中に収集された副作用の概要

1) 副作用収集数

報告された副作用は192例251件であり、器官別大分類(SOC)別では、「眼障害」213件が最も多く、次いで「皮膚および皮下組織障害」24件、「感染症および寄生虫症」5件、「免疫系障害」3件、「傷害、中毒および処置合併症」2件、「一般・全身障害および投与部位の状態」2件、「胃腸障害」1件、「血管障害」1件でした。

2) 「使用上の注意」より予測できない(以下、「未知」という)副作用

報告された副作用192例251件のうち、未知の副作用の内訳は以下の通りです。

「結膜炎」5件、「眼の異常感」「眼瞼痙攣」各3件、「眼瞼びらん」2件、「結膜出血」「硝子体浮遊物」「睫毛変色」「眼瞼皮膚のたるみ」「口腔内不快感」「角膜損傷」「眼瞼損傷」「皮膚潰瘍」「炎症」「適用部位毛細血管拡張症」各1件でした。尚、これらの副作用のうち「角膜損傷」1件は、弊社にて重篤と評価致しました。

引き続き同様の副作用に注意しながら情報収集し、今後集積される情報を含めて「使用上の注意」の改訂等の必要性について評価することと致します。

3) 「使用上の注意」より予測できる(以下、「既知」という)副作用

報告された副作用192例251件のうち、既知の副作用の内訳は以下の通りです。

「眼瞼色素沈着」39件、「眼瞼そう痒症」37件、「眼瞼紅斑」27件、「結膜充血」24件、「眼瞼溝深化」10件、「眼瞼浮腫」9件、「眼瞼障害」「色素沈着障害」各8件、「眼瞼刺激」7件、「眼脂」「眼充血」「眼そう痒症」各6件、「眼刺激」「眼乾燥」各5件、「眼痛」「紅斑」「皮膚色素過剰」各4件、「眼瞼発疹」「毛髪成長異常」各3件、「過敏症」「眼部腫脹」「眼瞼痛」「接触性皮膚炎」「睫毛眉毛脱落症」各2件、「薬物過敏症」「霧視」「充血」各1件でした。

表1 グラッシュピスタ®外用液剤 0.03%5mL 結果報告
(2015年4月19日終了時)

副作用の種類	件数	副作用の種類	件数
眼障害	213	胃腸障害	1
* 眼の異常感	3	* 口腔内不快感	1
眼瞼色素沈着	39	一般・全身障害および投与部位の状態	2
* 眼瞼痙攣	3	* 炎症	1
* 結膜出血	1	* 適用部位毛細血管拡張症	1
眼乾燥	5	免疫系障害	3
眼瞼紅斑	27	薬物過敏症	1
眼脂	6	過敏症	2
眼刺激	5	感染症および寄生虫症	5
眼痛	4	* 結膜炎	5
眼部腫脹	2	傷害、中毒および処置合併症	2
眼瞼浮腫	9	* 角膜損傷	1
眼充血	6	* 眼瞼損傷	1
霧視	1	皮膚および皮下組織障害	24
* 硝子体浮遊物	1	接触性皮膚炎	2
結膜充血	24	紅斑	4
眼瞼そう痒症	37	毛髪成長異常	3
眼そう痒症	6	皮膚色素過剰	4
眼瞼刺激	7	* 皮膚潰瘍	1
* 睫毛変色	1	睫毛眉毛脱落症	2
眼瞼痛	2	色素沈着障害	8
* 眼瞼びらん	2	血管障害	1
眼瞼障害	8	充血	1
眼瞼溝深化	10		
眼瞼発疹	3		
* 眼瞼皮膚のたるみ	1		

【集計表をご参照いただくときの注意事項】

- *印は「使用上の注意」から予測できない副作用を示します。
- 集計表の副作用名は、報告頂いた副作用名を ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J18.0) の基本語 (PT: Preferred Terms) に読み替えて記載しております。
- 本集計は調査が終了していない症例や評価の確定していない報告も含まれており、調査の進捗により、今後、その取り扱いが変更されることがあります。
- 表中の副作用名ごとの数字は、発現件数です。1症例に複数の副作用を認めている症例もあります。
- 本報告一覧は、自発報告による症例の集計のため、総使用症例数が明らかではありません。従って、発現頻度は不明です。
- いずれの症例も報告医より非重篤と報告されていますが、「角膜損傷」1例についてのみ製造販売元にて重篤と再評価いたしました。
- * は「使用上の注意」より予測できない未知の副作用です。

3. まとめ

今後とも、本剤のご使用に際しましては、副作用発現にご注意いただくとともに、副作用が発現しました場合には適切な処置を行っていただきますよう、お願い申し上げます。

尚、「下眼瞼・下睫毛に塗布」、「点眼した」等の「不適正使用」も報告されております。これらは、結膜炎、色素沈着、結膜充血といった副作用を引き起こす可能性があると考えられます。引き続き、「グラッシュビスタ[®]外用液剤0.03%5mLをお使いの方へ」等を用いた患者様への適正使用のご指導につきましても宜しくお願い申し上げます。

(第2版, 2014年9月改訂) より抜粋

【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

- (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)。

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。	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 [※]
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 0.6mg/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着すること。

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）。