

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

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

**【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



## はじめに

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®）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ており、その後世界 80 ヶ国以上（2013 年 10 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®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 ヶ国を超える国及び地域で承認されている（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®外用液剤 0.03%5mL」の販売名で承認を取得した。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助としてください。



# 目次

効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意	1
用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意	1
禁忌	3
慎重投与内容とその理由	5
重要な基本的注意とその理由及び処置方法	5
併用注意とその理由	7
副作用	7
重大な副作用と初期症状	7
その他の副作用	9
高齢者への投与	11
妊婦、産婦、授乳婦等への投与	11
小児等への投与	11
適用上の注意	13
その他の注意	13

## 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。〕

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。

- (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、がん化学療法終了後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。

## 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



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。

製剤の組成

<p>有効成分 (活性成分) の含量</p>	<p>1 mL 中ビマトプロスト 0.3mg 含有</p>
<p>添 加 物</p>	<p>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。</p>

## 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。]

## 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）。

本剤の米国の添付文書には、「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、これらを参考に記載した。

- (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。

## 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。	機序不明

## 副作用

### 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)。

## 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。

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。

参考：Herndon, L.W. et al. : Arch. Ophthalmol. 2002; 120(6), 847-849

国内の臨床試験結果より、承認の用法・用量（0.03%濃度製剤、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。

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。

## 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

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。

### 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)

#### 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)

## 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。

## 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。〕

## 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。



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。

(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。

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。

## 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) 滴下後すぐに、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。

## 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。

- (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。

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。

