

審議結果報告書

平成 26 年 3 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] グラッシュビスタ外用液剤 0.03%3mL、同外用液剤
0.03%5mL
[一 般 名] ビマトプロスト
[申請者名] アラガン・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 17 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 6 年間、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

平成 26 年 1 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	グラッシュビスタ外用液剤 0.03%3mL、同外用液剤 0.03%5mL (グラッシュビスタ 3.0 外用液剤 0.03%、同 5.0 外用液剤 0.03%から変更)
[一 般 名]	ビマトプロスト
[申 請 者 名]	アラガン・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 17 日
[剤形・含量]	1mL 中にビマトプロストを 0.3mg 含有する外用液剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 26 年 1 月 31 日

[販 売 名] グラッシュビスタ外用液剤 0.03%3mL、同外用液剤 0.03%5mL（グラッシュビスタ 3.0 外用液剤 0.03%、同 5.0 外用液剤 0.03%から変更）

[一 般 名] ビマトプロスト

[申 請 者 名] アラガン・ジャパン株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 5 月 17 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、睫毛貧毛症に対する本剤の有効性は示され、また、安全性は許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 睫毛貧毛症

[用法・用量] 片眼ごとに、1 滴を本剤専用のアプリケーターに滴下し、1 日 1 回就寝前に上眼瞼辺縁部の睫毛基部に塗布する。

審査報告 (1)

平成 25 年 12 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	グラッシュビスタ 3.0 外用液剤 0.03%、同 5.0 外用液剤 0.03% (グラッシュビスタ外用液剤 0.03%3mL、同外用液剤 0.03%5mL に変更予定)
[一 般 名]	ビマトプロスト
[申 請 者 名]	アラガン・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 17 日
[剤形・含量]	1mL 中にビマトプロストを 0.3mg 含有する外用液剤
[申請時効能・効果]	特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症に対する睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さの改善
[申請時用法・用量]	片眼ごとに滅菌済みアプリケーションのブラシ部分に 1 滴滴下し、上眼瞼辺縁部の睫毛基部に 1 日 1 回夜に塗布する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ビマトプロスト（以下、「本薬」）は、内因性の生理活性物質であるプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ に類似した構造を有するプロスタマイド誘導体である。本薬は眼圧下降作用を有し、本邦では本薬を含有する点眼剤として「ルミガン点眼液 0.03%」が平成 21 年 7 月に「緑内障、高眼圧症」の効能・効果で承認¹されている。

緑内障及び高眼圧症患者を対象とした臨床試験において、有害事象として睫毛の成長が多く認められたことから（Adv Ther 18: 110-121, 2001、Am J Ophthalmol 135: 688-703, 2003 等）、本薬が睫毛の成長を促進する作用を有することが示唆された。その後、海外において睫毛貧毛症患者を対象とした臨床試験が実施され、本薬 0.03%を含有する外用液剤（以下、「本剤」）が 2008 年に米国で睫毛貧毛症の効能・効果で承認されたのをはじめ、2013 年 10 月現在、23 の国又は地域で承認されている。

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り、現時点で本邦において睫毛貧毛症に対して承認されている薬剤はない。申請者によると、インターネット上には、睫毛の成長を促進する目的で「ルミガン点眼液 0.03%」を使用する方法を紹介する医療機関のホームページが多数存在するため、「ルミガン点眼液 0.03%」が適応外使用されていることが推察される。また、海外で承認されている本剤（「LATISSE 0.03%」）の個人輸入を代行する者のホームページも多数存在するため、「LATISSE 0.03%」が本邦で個人輸入により使用されていると推察されるとしている。このような状況を踏まえ、申請者は、本剤が睫毛貧毛症治療薬として承認

¹ 製造販売業者は千寿製薬株式会社である

され、適正使用が促進されることが望ましいと考え、20 年 月より本邦で臨床試験を開始した。今般申請者は、特発性²及びがん化学療法による睫毛貧毛症患者を対象とした国内臨床試験成績等から、日本人における睫毛貧毛症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたと考え、製造販売承認申請を行うに至った。

なお、本剤と「ルミガン点眼液 0.03%」の製剤処方はほぼ同様であり、添加剤（緩衝剤）の一成分が異なるのみである。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のピマトプロストは、Ltd.及び株式会社により原薬等登録原簿（MF 登録番号 及び ）に登録されている。

1) 特性

原薬は、白色～微黄白色の粉末であり、性状、融点、溶解性、pH、結晶多形、異性体、旋光度、分配係数及び吸湿性について検討されている。また、原薬には、2種類の結晶形（多形体 I 及び II）及び非晶質形が認められているが、実生産における製造方法では多形体 I のみが得られ、原薬の保存条件下では安定であることが確認されている。なお、原薬の化学構造の確認については、別添 1 及び 2 のとおりである。

2) 製造方法

別添 1 及び 2 のとおりである。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル〈IR〉及び液体クロマトグラフィー〈HPLC〉）、旋光度、純度試験（重金属、残留溶媒〈ガスクロマトグラフィー [GC]〉及び類縁物質〈HPLC〉）、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

別添 1 及び 2 のとおりである。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、容量 5mL のボトルに原薬濃度 0.3mg/mL の水溶液 3mL 又は 5mL を充填した外用液剤である。製剤には、ベンザルコニウム塩化物、リン酸一水素ナトリウム・七水和物、クエン酸水和物、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、精製水が添加剤として含まれる。

² 皮膚や全身性の基礎疾患又は病態によるもの及び薬物誘発性の脱毛症を除いた原因不明のものと申請者は説明している

なお、製剤の紙箱にはブリスタートレイに包装された滅菌済みアプリケーションが同梱される。

2) 製造方法

製剤は受入試験、薬液調製、無菌ろ過、無菌充填及び装栓、表示・包装及び保管・試験からなる工程により製造される。[]工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー〈TLC〉）、pH、浸透圧、純度試験（HPLC）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

＜表 1 製剤の安定性試験＞

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 6 ロット	25℃	40%RH	[] PE ボトル及びノズル+[] PS キャップ/二次包装 (3mL 製剤)	24 ヶ月
	実生産 5 ロット			[] PE ボトル及びノズル+[] PS キャップ/二次包装 (5mL 製剤)	18 ヶ月 (3 ロット) 24 ヶ月 (2 ロット)
加速試験	実生産 6 ロット	40℃	25%RH	[] PE ボトル及びノズル+[] PS キャップ/二次包装 (3mL 製剤)	6 ヶ月
	実生産 5 ロット			[] PE ボトル及びノズル+[] PS キャップ/二次包装 (5mL 製剤)	6 ヶ月
使用時安定性試験 ¹⁾	実生産 2 ロット	25℃	40%RH	[] PE ボトル及びノズル+[] PS キャップ (3mL 製剤)	30 日間
	実生産 1 ロット			[] PE ボトル及びノズル+[] PS キャップ (5mL 製剤)	70 日間

[] PE : [] ポリエチレン、[] PS : [] ポリスチレン、RH : 相対湿度

1) 25℃/40%RH の条件下で、未開封の製剤を対照試料として、開封後の製剤の物理化学的特性及び微生物学的特性に及ぼす影響を検討した。

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、[] ポリエチレン（[] PE）ボトル及びノズル、並びに [] ポリスチレン（[] PS）キャップからなる容器に充填し、室温保存するとき、3mL 製剤及び 5mL 製剤ともに 24 ヶ月と設定された。また、開封後の使用期限は、3mL 製剤については開封後 40 日間、5mL 製剤については開封後 70 日間と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

＜審査の概略＞

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 結晶多形の管理について

機構は、原薬に結晶多形が確認されていることから、結晶多形を管理する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

多形体Ⅰ及びⅡについて、水に対する溶解性に差は認められず、また溶解後は化学的に安定であることから、結晶形の差異は製剤の有効性及び安全性に影響しないと考える。また、実生産スケールにおいて製造された全てのロットにおいて多形体Ⅰのみが認められていること、多形体Ⅰから多形体Ⅱへの変化は温度 25℃/相対湿度 60%以上で確認されているが、原薬は-20℃付近で保存されることから、リテスト期間中に多形体Ⅱへの変化は生じないと考える。以上より、原薬の結晶多形を管理する必要はないと判断した。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 新添加剤について

製剤には、外用剤の医薬品において使用前例のない新添加剤であるリン酸一水素ナトリウム・七水和物が使用されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料より、リン酸一水素ナトリウム・七水和物の規格及び試験方法並びに安定性について問題ないと判断した。

2) 安全性について

機構は、提出された資料より、今回の使用量におけるリン酸一水素ナトリウム・七水和物に関する安全性上の問題点はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

本申請は新投与経路に係るものであるが、本剤を上眼瞼部に塗布する際の皮膚及び全身曝露量は、同一の有効成分を同濃度含有する「ルミガン点眼液 0.03%」を点眼する際の皮膚及び全身曝露量よりも少ないと考えられること（「(ii) 薬物動態試験成績の概要<審査の概略> (1) 本薬塗布時の眼瞼皮膚における曝露について」の項参照）等から、安全性薬理試験、薬物動態試験（代謝・分布・排泄）及び毒性試験成績に関する新たな評価資料は提出されていない。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、マウスの睫毛及び眼瞼部の毛包に対する作用を検討した試験成績が評価資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 睫毛及び眼瞼部の毛包に対する作用 (4.2.1.1 : 試験番号 BIO-07-630)

正常な雌性マウスの右上眼瞼部に、溶媒又は本薬 0.03% を 20µL ずつ 1 日 1 回 14 日間反復塗布したときの、最終塗布後の上眼瞼部の睫毛の本数及び太さは表 2 のとおりであった。本

薬塗布により睫毛の本数が増加し、また長さが約 250 μ m 又は約 450 μ m の睫毛の太さを増大させたが、より長い約 2,500 μ m の睫毛の太さに対しては大きな影響を及ぼさなかった。

<表 2 マウスの睫毛に対する作用>

投与群	対象眼	本数 (本)	太さ (μ m)		
			長さによる分類		
			約 250 μ m	約 450 μ m	約 2,500 μ m
溶媒群	塗布眼 (右眼)	145.65 \pm 5.42	7.19 \pm 0.42	12.54 \pm 0.60	22.74 \pm 0.82
	非塗布眼 (左眼)	140.35 \pm 6.62	7.70 \pm 0.42	12.01 \pm 0.62	21.62 \pm 0.74
本薬群	塗布眼 (右眼)	168.30 \pm 3.89	9.79 \pm 0.64	15.75 \pm 0.84	23.19 \pm 0.79
	非塗布眼 (左眼)	138.75 \pm 5.43	7.80 \pm 0.55	12.14 \pm 0.65	21.99 \pm 0.70

n=10、平均値 \pm 標準誤差

* : p<0.05 (v.s. 4 群間の分散分析)

また、最終塗布後の眼瞼部の毛包に対する影響は表 3 のとおりであり、本薬塗布により眼瞼部の総毛包数に影響は認められなかったが、毛幹 2 本を有する毛包数及びその割合は増加する傾向が認められた。

<表 3 マウスの眼瞼部の毛包に対する作用>

投与群	対象眼	総毛包数 (/160 μ m)	毛幹 2 本を有する毛包 ^{a)}	
			毛包数 (/160 μ m)	総毛包数に対する割合 (%)
溶媒群	塗布眼 (右眼)	15.33 \pm 1.78	2.78 \pm 0.58	19.20 \pm 4.37
本薬群	塗布眼 (右眼)	16.00 \pm 1.00	4.78 \pm 1.02	28.50 \pm 4.94

n=9、平均値 \pm 標準誤差

a) 一部毛幹 2 本を有する毛包と区別が困難な毛幹 1 本を有する毛包 (成長中期後半の毛包) を含む可能性がある

<審査の概略>

(1) 本薬の薬理作用及び作用機序について

申請者は本薬の薬理作用及びその作用機序について、以下のように説明している。

今般提出した BIO-07-630 試験成績から、マウスの眼瞼に本薬を塗布することで、睫毛の本数が増加し、また比較的長い睫毛の太さに対しては影響を及ぼさなかったが³、それ以外の睫毛に対しては太さも増大することが確認された。本薬の睫毛に対する成長促進作用について、詳細な機序は解明されていないが、以下の点を考慮すると、毛包内のプロスタマイド受容体への作用を介し毛周期における成長期を延長することで、睫毛に対する成長促進作用を示す可能性が考えられる。

- BIO-07-630 試験成績から、本薬は毛幹を 2 本有する毛包の割合を増加させたが、総毛包数には大きな影響を及ぼさなかったため、本薬は毛包を新生する作用は有しないことが示唆されていること
- 本薬をマウスの眼瞼に塗布したときに、睫毛の成長を促進するとともに、睫毛の毛周期における成長期を有意に延長することが報告されていること (Br J Dermatol 162: 1186-1197, 2010)
- 単離ヒト頭皮毛包を用いた検討において、本薬は毛髪成長を促進し、この作用は毛包内

³ 毛の太さは毛球部の太さに比例することが報告されている (J Invest Dermatol 120: 895-904, 2003)。本薬は、成長前期の毛球部の大きさは増大させるが、成長後期にある毛球部の大きさには作用を示さないことが報告されているため (Br J Dermatol 162: 1186-1197, 2010)、成長後期にあると考えられる長い睫毛に対して太さを増大させる作用を示さなかったと申請者は考察している

に発現しているプロスタミド受容体を介していると推察されると報告されていること (FASEB J 27: 557-567, 2013)

機構は、本薬の睫毛に対する成長促進作用の作用機序について、眼瞼部の毛包におけるプロスタミド受容体の発現の有無、毛周期におけるプロスタミド受容体の役割等、不明な点は多いものの、今般提出された試験成績及び申請者の考察から、本薬は睫毛成長促進作用を有し、この作用には毛周期における成長期の延長作用が関与していることは示唆されていると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウスに本薬を経皮投与したときの皮膚組織中及び血液中の薬物動態が検討された。本薬の未変化体及び代謝物の測定には高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法が用いられ、定量下限値は、未変化体及び代謝物のいずれも皮膚組織試料では 0.4ng/皮膚標本、血液試料では 0.25ng/mL であった。

(1) 吸収

1) マウスにおける単回及び反復塗布試験 (4.2.2.2 : 試験番号 PK-04-157 及び PK-08-038)

雌性マウスに本薬⁴10 μ g (0.01%)、30 μ g (0.03%) 及び 60 μ g (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薬の未変化体の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。また、1 日 1 回 21 日間反復塗布⁴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薬の未変化体濃度は表 5 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薬の主代謝物⁵濃度は定量下限値未満であった。

<表 4 本薬単回塗布時の皮膚組織中及び血液中の本薬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)
10 μ 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 ^{c)}	0.03	7.95±1.30
30 μ 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 μ 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) 平均値±標準偏差、b) 平均値、c) AUC₀₋₈

<表 5 本薬反復塗布時の 1 日目及び 21 日目の皮膚組織中及び血液中の本薬未変化体濃度>

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

5 例/群、平均値±標準偏差、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

また、単回塗布時の皮膚組織中の本薬未変化体濃度の測定結果をもとに、反復塗布時の蓄

⁴ 含水アルコール性カーボポールゲル製剤が用いられた

⁵ 本薬の加水分解体で活性代謝物

積係数及び定常状態に到達するまでの投与回数をシミュレーション⁶した結果は、表6のとおりであった。

＜表6 シミュレーションによる反復投与時の皮膚組織中の蓄積係数等＞

投与量	定常状態における蓄積係数	定常状態の最高皮膚組織中濃度 (ng/g)	定常状態に到達するまでの投与回数 ^{a)}
10 μ g (0.01%)	3.10	6,500	7
30 μ g (0.03%)	1.42	9,090	3
60 μ g (0.06%)	1.23	13,800	2

a) 1日1回、24時間間隔の投与を仮定

＜審査の概略＞

(1) 本薬塗布時の眼瞼皮膚における曝露について

申請者は、本薬をヒトの睫毛基部に塗布したときの眼瞼皮膚への曝露について、以下のよう
に説明している。

本薬をアプリケーターブラシに1滴滴下し、上眼瞼皮膚に塗布した場合の塗布量は、1上眼瞼
あたり 2.05 \pm 0.93 \sim 2.09 \pm 1.41 μ Lである⁷。既承認の本薬の点眼剤を点眼した際の1滴は28 \sim 30 μ L
であることから、本薬を眼瞼皮膚に塗布したときの1回あたりの曝露量は点眼時の1/14程度
であると考えられる。

また、マウス背部皮膚とヒト眼瞼皮膚の総皮膚厚はほぼ同様であるとの報告⁸があることか
ら、マウス反復塗布試験 (PK-08-038 試験) の結果より、反復塗布時のヒト眼瞼皮膚組織中濃
度は、単回塗布時の約3倍を超えることはないと推察される。

機構は、点眼時と比べて睫毛基部へ塗布した場合の1回あたりの本薬の曝露量は少ないと考
えられるが、マウス単回塗布試験 (PK-04-157) 及びマウス反復塗布試験 (PK-08-038) の結果
から、反復塗布による皮膚組織中への蓄積傾向が認められていること、国内外の臨床試験及び
海外市販後安全性情報においては眼瞼色素沈着等の眼瞼皮膚における有害事象が認められて
いることから、点眼時と同様に眼瞼塗布時においても眼瞼皮膚に関連する副作用については注
意が必要と考える (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の
概略> (2) 安全性について 3) 眼及びその周囲の有害事象について」の項参照)。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要、並びに臨床薬理試験成績の概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験成績に関する新たな資料は提出さ
れていない。

⁶ WinNonlin ver. 5.2 を使い、10 μ g 及び 60 μ g 群では2-コンパートメントモデル、30 μ g 群では1-コンパートメントモデル、
消失過程は一次反応によるという仮定のもとシミュレーションが行われた

⁷ 申請者が、36例の被験者を対象に、アプリケーターブラシに溶媒 (その他の組成は同一で本薬のみを除いた製剤) を1滴
滴下し重量を測定し、申請用法・用量どおりに被験者の右又は左上眼瞼辺縁部に1回塗布後、再度重量を測定し、塗布
された溶媒の重量を求めた試験の結果によるものである

⁸ マウスの背部皮膚は総皮膚厚 840 μ m で、そのうち真皮層は 827 μ m、表皮層は 12.6 μ m であり、ヒト眼瞼皮膚は総皮膚厚
860 μ m で、そのうち真皮層は 811 μ m、表皮層は 49 μ m であるとの報告 (Toxicol Appl Pharmacol 62: 481-482, 1982, J Craniofac
Surg 17: 474-476, 2006)

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、特発性睫毛貧毛症患者及びびがん化学療法による睫毛貧毛症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 2 試験が提出された (表 7)。また、特発性睫毛貧毛症患者及びびがん化学療法による睫毛貧毛症患者を対象とした本剤の海外臨床試験 4 試験、緑内障又は高眼圧症患者を対象とした本薬 0.03% を含む点眼剤の国内外臨床試験 5 試験等が参考資料として提出された (表 8)。主な有効性評価指標及び評価方法は表 9 のとおりであった。

<表 7 試験の概略 (評価資料) >

試験番号	地域	試験デザイン	対象患者	投与期間	用法・用量	群構成・例数
192024-059	国内	多施設共同無作為化 二重盲検プラセボ対照 並行群間比較試験	特発性 睫毛貧毛症患者	4 ヶ月間	1 日 1 回上眼瞼部に塗布 (0.03%)	本剤群: 88 例 プラセボ群: 85 例
192024-067			がん化学療法による 睫毛貧毛症患者			本剤群: 18 例 プラセボ群: 18 例

<表 8 試験の概略 (主な参考資料) >

試験番号	地域	試験の種類	対象患者	用法・用量	投与期間
192024-032	海外	第Ⅲ相プラセボ対照比較試験	特発性睫毛貧毛症患者	1 日 1 回上眼瞼部に塗布 (0.03%)	4 ヶ月間
192024-038		第Ⅲ相長期投与試験	特発性及びびがん化学療法による 睫毛貧毛症患者	1 日 1 回上眼瞼部に塗布 (0.03%)	12 ヶ月間
192024-039		第Ⅳ相プラセボ対照比較試験	特発性睫毛貧毛症患者 (黒人)	1 日 1 回上眼瞼部に塗布 (0.03%)	4 ヶ月間
192024-051		第Ⅱ相用量設定試験	特発性睫毛貧毛症患者 (白人女性)	1 日 1 回上眼瞼部に塗布 (0.005、0.015、0.03%)	3 ヶ月間
192024-904	国内	実薬対照比較試験	原発開放隅角緑内障 及び高眼圧症患者	1 日 1 回点眼 (0.03%)	12 週間
192024-3-03				1 日 1 回点眼 (0.01、0.03%)	12 週間
192024-3-01				1 日 1 回点眼 (0.03%)	52 週間
192024-008	海外	実薬対照比較試験	緑内障及び高眼圧症	1 日 1 回又は 2 回点眼 (0.03%)	1 年間
192024-009					1 年間

<表 9 主な有効性評価指標及び評価方法>

評価項目	評価方法
日本人用総合的睫毛評価 (GEA-J ^{a)}) スケール	治験担当医師が診察時に日本人の標準写真 (各スコアの代表例の正面及び上方写真) を参考に、被験者の睫毛の全般的な「際立ち度」を評価し、4 段階 (1「低い」、2「普通」、3「高い」、4「著しく高い」) のスコア付けを行った。
上睫毛のデジタル画像解析	標準化された撮影装置を用いて治験担当医師が撮影した被験者の写真 (上方画像) を基に、画像解析担当者が上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さをデジタル画像解析した。なお、有効性の解析では、いずれの項目も両眼の平均値を用い、片眼の結果のみの場合は片眼の結果を用いた。
長さ (mm)	上眼瞼部の一定区画内の睫毛の最長値を測定し、全区画の測定値の平均値を対象眼の上睫毛の長さとして評価した。
豊かさ (mm ²)	上眼瞼辺縁部の標準点から一定間隔で長方形 3 領域 (近位、中央、遠位) を設定し、当該 3 領域内の上睫毛の占める面積を測定し、その平均値を上睫毛の豊かさとして評価した。
色の濃さ (明度単位)	上眼瞼部の睫毛全体を包含する領域を 2 等分する一定幅の線上の睫毛の平均明度を測定し、上睫毛の色の濃さとして評価した。明度単位のスケールは 0 (黒) から 255 (白) である。

a) Global Eyelash Assessment scale with photonic numeric guide for Japan

評価資料として提出された試験成績の概要は以下のとおりであった。

(1) 特発性睫毛貧毛症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: 試験番号 192024-059

<以下、「059」> <20 年 月~20 年 月>

20 歳以上の特発性睫毛貧毛症患者⁹ (目標症例数 170 例) を対象に、本剤の有効性及び安全

⁹ GEA-J スコア (表 9) が「1」又は「2」で、両眼の視力 (矯正視力) が 0.2 以上かつ眼圧が 20mmHg 以下の男女であり、眼瞼、睫毛、眼周囲の皮膚、眼の表面又は涙腺組織に既知の病態、感染又は異常を有する者、並びに眼瞼腫瘍、帯状疱疹及びその他の眼瞼皮膚の瘢痕形成性疾患を含む眼瞼の瘢痕性脱毛症又は円形脱毛症を有する者は除外された

性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤の適量を、1 日 1 回夜に両眼の上眼瞼辺縁部に 4 ヶ月間塗布¹⁰することとされた。なお、治験薬投与後に 1 ヶ月間の後観察期間が設定された。

無作為化割付された 173 例（プラセボ群 85 例及び本剤群 88 例）全例が、Intent To Treat（以下、「ITT」）集団とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。ITT 集団から治験薬が一度も投与されなかった本剤群の 1 例を除いた 172 例（プラセボ群 85 例及び本剤群 87 例）が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「4 ヶ月後の GEA-J スコア（表 9）がベースラインから 1 以上改善した被験者の割合」の結果は表 10 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ 、Pearson の χ^2 検定、有意水準両側 5%）。

<表 10 4 ヶ月後の GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合 (ITT、LOCF^{a)}) >

	プラセボ群 (85 例)	本剤群 (88 例)
4 ヶ月後の GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合	17.6% (15 例)	77.3% (68 例)
群間差 [95%信頼区間]	59.6% [47.7%, 71.6%]	
p 値 ^{b)}	p<0.001	

a) 4 ヶ月後のデータが欠測の場合は LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により補充

b) Pearson の χ^2 検定、有意水準両側 5%、

安全性¹¹について、有害事象はプラセボ群 37.6% (32/85 例) 及び本剤群 41.4% (36/87 例) に、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」）はプラセボ群 1.2% (1/85 例) 及び本剤群 16.1% (14/87 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 11 のとおりであった。

<表 11 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (85 例)		本剤群 (87 例)			プラセボ群 (85 例)		本剤群 (87 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	37.6%	32	41.4%	36	小腸炎	2.4%	2	0%	0
鼻咽頭炎	7.1%	6	13.8%	12	悪心	2.4%	2	0%	0
結膜充血	1.2%	1	4.6%	4	発熱	2.4%	2	0%	0
点状角膜炎	1.2%	1	3.4%	3	気管支炎	2.4%	2	0%	0
眼脂	0%	0	3.4%	3	咽頭炎	2.4%	2	0%	0
皮膚色素過剰	0%	0	3.4%	3	靭帯捻挫	2.4%	2	0%	0
眼乾燥	0%	0	2.3%	2	鼻漏	2.4%	2	0%	0
尿中血陽性	0%	0	2.3%	2	紅斑	2.4%	2	0%	0

MedDRA ver. 15.0

いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、「皮膚色素過剰」（プラセボ群 0%及び本剤群 3.4% 〈3/87 例〉）、「結膜充血」（プラセボ群 0%及び本剤群 3.4% 〈3/87 例〉）、「眼脂」（プラセボ群 0%及び本剤群 3.4% 〈3/87 例〉）、「眼乾燥」（プラセボ群 0%及び本剤群 2.3% 〈2/87 例〉）及び「点状角膜炎」（プラセボ群 0%及び本剤群 2.3% 〈2/87 例〉）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 2 例（「転移性乳癌」及び「皮膚萎縮」各 1 例）及び本剤群 2 例（「腎盂腎炎」及び「虫垂炎」各 1 例）に認められたが、治験

¹⁰ 1 回使い切りの滅菌済みアプリケーションのブラシ部分に治験薬を 1 滴滴下し、上眼瞼辺縁部に沿って塗布することとされた

¹¹ 4 ヶ月間の治験薬投与期間及び 1 ヶ月間の後観察期間の 5 ヶ月間の成績を記載

薬との因果関係は否定された。

(2) がん化学療法による睫毛貧毛症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-2 : 試験番号 192024-067 (以下、「067」) : <20■■年■■月~20■■年■■月>)

20歳以上のがん化学療法による睫毛貧毛症患者¹² (目標症例数 30例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 10 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤の適量を、1日1回夜に両眼の上眼瞼辺縁部に4ヵ月間塗布¹⁰することとされた。なお、治験薬投与後に1ヵ月間の後観察期間が設定された。

無作為化割付された36例 (各群 18例) 全例が、ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「4ヵ月後の GEA-J スコア (表 9) がベースラインから 1 以上改善した被験者の割合」の結果は表 12 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた (p<0.001、Pearson の χ^2 検定、有意水準両側 5%)。

<表 12 4ヵ月後の GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合 (ITT、LOCF^{a)}>

	プラセボ群 (18 例)	本剤群 (18 例)
4ヵ月後の GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合	27.8% (5 例)	88.9% (16 例)
群間差 [95%信頼区間]	61.1% [35.8%, 86.4%]	
p 値 ^{b)}	p<0.001	

a) 4ヵ月後のデータが欠測の場合は LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により補完

b) Pearson の χ^2 検定、有意水準両側 5%、

安全性¹¹について、有害事象はプラセボ群 72.2% (13/18 例) 及び本剤群 66.7% (12/18 例) に、副作用はプラセボ群 16.7% (3/18 例) 及び本剤群 16.7% (3/18 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、「放射線皮膚損傷」(プラセボ群 11.1% (2/18 例) 及び本剤群 22.2% (4/18 例))、「皮膚色素過剰」(プラセボ群 5.6% (1/18 例) 及び本剤群 11.1% (2/18 例))、「鼻咽頭炎」(プラセボ群 22.2% (4/18 例) 及び本剤群 0%) 及び「不眠症」(プラセボ群 11.1% (2/18 例) 及び本剤群 0%) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、本剤群の「皮膚色素過剰」11.1% (2/18 例) のみであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群でのみ 2 例 (「甲状腺癌」及び「蜂巣炎」各 1 例) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の 1) ~5) の検討及び確認を行った結果から、特発性睫毛貧毛症及びがん化学療法による睫毛貧毛症に対する本剤の有効性は示されたと考えるが、専門協議の議論を踏ま

¹² 転移が認められない早期の固形がんに対する治療を受け、また標準的な術後補助療法を受けた後、4~24 週間が経過し、がん化学療法に関連する脱毛以外の副作用が NCI-CTCAE ver 4 に基づくグレード 1 以下である、GEA-J スコアが「1」又は「2」で、両眼の視力 (矯正視力) 0.2 以上かつ眼圧が 20mmHg 以下の男女であり、眼瞼、睫毛、眼周囲の皮膚、眼の表面又は涙腺組織に既知の病態、感染又は異常を有する者、並びに眼瞼腫瘍、帯状疱疹及びその他の眼瞼皮膚の瘢痕形成性疾患を含む眼瞼の瘢痕性脱毛症又は円形脱毛症を有する者は除外された

えて最終的に判断したい。

1) 主要評価項目の設定について

各国内第Ⅲ相試験（059 及び 067）の主要評価項目は「GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合」と設定されていた。機構は、当該主要評価項目を設定した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

総合的睫毛評価（GEA）スケールは、本剤の臨床試験での睫毛の全般的な際立ち度を評価する指標として米国 Allergan 社が開発したものであり、海外で実施されたバリデーション試験（192024-033）において、本評価指標の評価者内及び評価者間での判定の一致性が確認されている。また、4 段階のスケール評価で 1 段階以上改善することは、ベースラインからの変化として有意義であるとの米国食品医薬品局（以下、「FDA」）の意見を踏まえ、海外の主要な試験である特発性睫毛貧毛症患者を対象とした第Ⅲ相試験（192024-032、以下、「032」）における主要評価項目を「GEA スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合」と設定した。

本邦での本剤の開発に際しては、GEA スケールの日本語版で日本人の標準写真を用いた GEA スケール（GEA-J）を作成した。日本人健康成人を対象とした GEA-J スコアのバリデーション試験（192024-066、以下、「066」）¹³を実施した結果、GEA スケールと同様に評価者内及び評価者間での判定の一致性が確認された。そのため、国内第Ⅲ相試験（059 及び 067）の主要評価項目は GEA-J スコアを用いて、「GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合」と設定することが妥当と考えた。なお、GEA-J スコアの判定方法を全治験実施施設で統一させるため、判定を行う治験担当医師に対して事前に GEA-J スコアの判定方法に関するトレーニングを実施した。

機構は、以下のように考える。

GEA-J スコアは評価者による外観評価をスコア化したものであり、客観性に欠ける評価指標である。しかしながら、医療現場では睫毛の評価は患者自身や担当医が外観から主観的に評価するものであり、外観の印象が改善することに臨床的な意義もあると考えられること、日本人での評価者内及び評価者間の判定の一致性が低いことを 066 試験で確認していること、評価のばらつきを最小化するために治験担当医師に対する事前のトレーニングを行っていたことも考慮すると、主要評価項目の指標として GEA-J スコアを用いたことは許容できると考える。また、4 段階スコアである GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善することは、スコア変化を伴う外観的印象の改善が得られるという観点から、一定の臨床的意義はあると考える。ただし、この主要評価項目の結果と上睫毛に対し客観的な評価を行ったデジタル画像解析や被験者自身の満足度評価を行った評価項目の結果に矛盾はないかを確認する

¹³ 日本人健康成人男女 68 例（GEA-J スコア 1～4 をそれぞれ 17 例）の GEA-J スコアについて、日本人医師 7 名が 2 回評価を実施した。評価者内の信頼性は重み付き Kappa 統計量で評価され、各評価者における重み付き Kappa 統計量の値は 0.671～0.854 であり、全ての評価者で併合した重み付き Kappa 統計量は 0.818 であった。また、評価者間の信頼性は Kendall の一致係数により評価され、1 回目及び 2 回目の評価における Kendall の一致係数はそれぞれ 0.883 及び 0.892 であった。

必要があると考える（「3）上睫毛のデジタル画像解析について及び4）被験者による満足度評価について」の項参照）。

2) 主要評価項目の結果について

各国内第Ⅲ相試験（059 及び 067）における主要評価項目の結果は表 10 及び 12 のとおりであり、機構は、主要評価項目である 4 ヶ月後の「GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合」について、プラセボ群に対する本剤群の統計学的な有意差が認められたことを確認した。

3) 上睫毛のデジタル画像解析について

各国内第Ⅲ相試験（059 及び 067）における、投与 4 ヶ月後の上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さのデジタル画像解析（表 9）のベースラインからの変化量の結果は表 13 及び 14 のとおりであった。いずれの指標についてもプラセボ群と比較して本剤群で改善する傾向が認められた。機構は、睫毛の長さに加えて、主に睫毛の太さや本数を反映する指標であると考えられる豊かさを客観的に測定したデジタル画像解析の結果は、主観的な指標である GEA-J を用いた主要評価項目の結果を支持するものであることを確認した。

<表 13 059 試験における睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さのデジタル画像解析 (ITT、LOCF^{a)}) >

評価指標	評価時期	プラセボ群 (85例)	本剤群 (88例)	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
長さ (mm)	ベースライン	7.00±0.825	6.92±0.810	
	投与 4 ヶ月後	6.96±0.860	8.55±1.317	
	ベースラインから投与 4 ヶ月後の変化量	-0.04±0.362	1.62±1.114	
豊かさ (mm ²)	ベースライン	1.01±0.327	0.98±0.318	
	投与 4 ヶ月後	0.97±0.323	1.33±0.365	
	ベースラインから投与 4 ヶ月後の変化量	-0.03±0.195	0.35±0.306	
色の濃さ (明度単位)	ベースライン	145.27±18.069	147.57±20.340	
	投与 4 ヶ月後	146.66±18.169	135.55±20.083	
	ベースラインから投与 4 ヶ月後の変化量	1.38±10.854	-12.02±10.967	

平均値±標準偏差

a) 4 ヶ月後のデータが欠測の場合は LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により補完

<表 14 067 試験における睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さのデジタル画像解析 (ITT、LOCF^{a)}) >

評価指標	評価時期	プラセボ群 (18例)	本剤群 (18例)	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
長さ (mm)	ベースライン	4.79±1.543	5.31±1.397	
	投与 4 ヶ月後	5.62±1.325	7.86±1.892	
	ベースラインから投与 4 ヶ月後の変化量	0.99±1.317	2.65±1.574	
豊かさ (mm ²)	ベースライン	0.47±0.294	0.59±0.456	
	投与 4 ヶ月後	0.69±0.400	1.23±0.520	
	ベースラインから投与 4 ヶ月後の変化量	0.28±0.393	0.76±0.460	
色の濃さ (明度単位)	ベースライン	147.24±18.561	139.54±21.855	
	投与 4 ヶ月後	142.46±17.577	119.98±17.734	
	ベースラインから投与 4 ヶ月後の変化量	-4.60±18.248	-21.07±12.666	

平均値±標準偏差

a) 4 ヶ月後のデータが欠測の場合は LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により補完

4) 被験者による満足度評価について

各国内第Ⅲ相試験（059 及び 067）における、被験者による投与 4 ヶ月後の睫毛の総合的な

満足度評価¹⁴のベースラインからの変化量の結果はそれぞれ表 15 及び 16 のとおりであった。機構は、プラセボ群と比較して本剤群で睫毛の総合的な満足度が高まる傾向にあり、GEA-J を用いた主要評価項目の結果を支持するものであることを確認した。

<表 15 059 試験における被験者による睫毛の総合的な満足度評価 (ITT、LOCF^{a)}) >

評価時期	プラセボ群 (85例)	本剤群 (88例)	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
ベースライン	2.1±0.80	2.0±0.88	
投与 4 ヶ月後	2.6±0.96	3.4±1.18	
ベースラインから投与 4 ヶ月後の変化量	0.52±0.908	1.40±1.282	0.880 [0.546, 1.215]

平均値±標準偏差

a) 4 ヶ月後のデータが欠測の場合は LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により補完

<表 16 067 試験における被験者による睫毛の総合的な満足度評価 (ITT、LOCF^{a)}) >

評価時期	プラセボ群 (18例)	本剤群 (18例)	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
ベースライン	1.9±0.64	1.8±0.79	
投与 4 ヶ月後	2.5±0.86	3.8±1.20	
ベースラインから投与 4 ヶ月後の変化量	0.56±0.984	2.00±1.283	1.444 [0.670, 2.219]

平均値±標準偏差

a) 4 ヶ月後のデータが欠測の場合は LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により補完

5) 部分集団解析について

各国内第Ⅲ相試験 (059 及び 067) における、主要評価項目である 4 ヶ月後の「GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合」について、年齢、性別及びベースラインの GEA-J スコアの各因子による部分集団解析の結果はそれぞれ表 17 及び 18 のとおりであった。

<表 17 059 試験における主要評価項目での部分集団解析 (ITT、LOCF^{a)}) >

	評価時期	プラセボ群 (85例)	本剤群 (88例)	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
年齢	45 歳未満	20.8% (10/48 例)	75.9% (44/58 例)	55.0% [39.1%, 70.9%]
	45 歳以上、65 歳以下	13.5% (5/37 例)	79.3% (23/29 例)	65.8% [47.4%, 84.2%]
	65 歳超	—	100.0% (1/1 例)	—
性別	女性	15.8% (12/76 例)	81.0% (64/79 例)	65.2% [53.3%, 77.1%]
	男性	33.3% (3/9 例)	44.4% (4/9 例)	11.1% [-38.5%, 56.9%] ^{b)}
ベースラインの GEA-J スコア	1「低い」	19.0% (4/21 例)	86.7% (26/30 例)	67.6% [46.9%, 88.4%]
	2「普通」	17.2% (11/64 例)	73.7% (42/57 例)	56.5% [41.8%, 71.2%]
	3「高い」	—	0.0% (0/1 例)	—

平均値±標準偏差

a) 4 ヶ月後のデータが欠測の場合は LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により補完

b) Clopper-Pearson 法により算出

¹⁴ 「総合的に考えて、ご自分のまつ毛にどのくらい満足していますか？」との質問に対し、被験者が 5 段階 (1「まったく満足していない」、2「満足していない」、3「どちらでもない」、4「満足している」、5「とても満足している」) で回答

<表 18 067 試験における主要評価項目での部分集団解析 (ITT、LOCF^{a)}) >

	評価時期	プラセボ群 (18例)	本剤群 (18例)	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
年齢	45歳未満	66.7% (2/3例)	75.0% (6/8例)	8.3% [-55.3%, 70.7%]
	45歳以上、65歳以下	25.0% (3/12例)	100.0% (10/10例)	75.0% [38.3%, 94.5%]
	65歳超	—	—	—
性別	女性	27.8% (5/18例)	88.9% (16/18例)	61.1% [28.0%, 83.6%]
	男性	—	—	—
ベースラインの GEA-J スコア	1「低い」	35.7% (5/14例)	83.3% (10/12例)	47.6% [9.1%, 76.7%]
	2「普通」	0.0% (0/4例)	100.0% (6/6例)	100.0% [35.5%, 100.0%]

平均値±標準偏差

a) 4ヵ月後のデータが欠測の場合は LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により補完

b) Clopper-Pearson 法により算出

機構は、各臨床試験において、年齢、性別及びベースラインにおける GEA-J スコアによらず、本剤群はプラセボ群に比べて、4ヵ月後の「GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合」が高いことを確認した。ただし、男性及び 65 歳以上の高齢者の検討症例数は極めて限られていることから、製造販売後調査等において男性及び 65 歳以上の高齢者における有効性及び安全性について引き続き情報収集する必要があると考える。

(2) 安全性について

機構は、以下の 1) ~3) の検討及び確認を行った結果から、本剤の投与中は、点眼投与時にも認められている眼及び眼周囲の有害事象（角膜上皮障害、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、眼球陥入等）に注意する必要があるが、睫毛貧毛症患者に対する本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、本剤長期投与時の安全性に関する情報は限られていることから、特に眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着については製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。また、容姿に影響を与え得る眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着及び眼球陥入のリスクについては患者向けの情報提供用資材等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。さらに、眼科を定期的に受診する睫毛貧毛症患者は少ないことが想定されるため、眼の異常に気付いた場合には、直ちに医療機関を受診するよう指導することが重要と考える。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 臨床試験における有害事象及び副作用の発現状況

特発性睫毛貧毛症患者及びがん化学療法による睫毛貧毛症患者を対象とした国内及び海外の臨床試験における有害事象及び副作用の発現状況はそれぞれ表 19 及び 20 のとおりであった。

<表 19 特発性睫毛貧毛症患者を対象とした国内及び海外臨床試験^{a)}の有害事象及び副作用>

	国内 ^{b)}				海外 ^{c)}			
	プラセボ群 (85例)		本剤群 (87例)		プラセボ群 (243例)		本剤群 (361例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	32.9%	28	39.1%	34	28.8%	70	38.8%	140
副作用	1.2%	1	16.1%	14	9.1%	22	20.2%	73
有害事象による中止例	1.2%	1	2.3%	2	2.5%	6	3.3%	12
重篤な有害事象	2.4%	2	2.3%	2	0.8%	2	1.4%	5
重篤な副作用	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0
いずれかの群で2例以上に認められた有害事象								
鼻咽頭炎	7.1%	6	12.6%	11	0%	0	0.6%	2
結膜充血	1.2%	1	4.6%	4	1.2%	3	4.2%	15
点状角膜炎	1.2%	1	3.4%	3	0.8%	2	1.7%	6
眼脂	0%	0	3.4%	3	0.8%	2	0.3%	1
皮膚色素過剰	0%	0	3.4%	3	0.4%	1	3.0%	11
眼乾燥	0%	0	2.3%	2	0.4%	1	2.2%	8
尿中血陽性	0%	0	2.3%	2	0%	0	0%	0
眼瞼そう痒症	0%	0	1.1%	1	2.9%	7	3.9%	14
眼瞼紅斑	0%	0	0%	0	0.8%	2	2.5%	9
上気道感染	0%	0	0%	0	2.1%	5	0.8%	3
気管支炎	2.4%	2	0%	0	1.2%	3	0.6%	2
発熱	2.4%	2	0%	0	0%	0	0%	0
咽頭炎	2.4%	2	0%	0	0%	0	0%	0
靱帯捻挫	2.4%	2	0%	0	0%	0	0%	0
鼻漏	2.4%	2	0%	0	0%	0	0%	0

a) 投与4ヵ月後までの集計結果、b) 059試験

c) 032試験、192024-038（以下、「038」）試験及び192024-039（以下、「039」）試験の併合解析

<表 20 がん化学療法による睫毛貧毛症患者を対象とした国内及び海外臨床試験^{a)}の有害事象及び副作用>

	国内 ^{b)}				海外 ^{c)}			
	プラセボ群 (18例)		本剤群 (18例)		プラセボ群 (33例)		本剤群 (96例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	72.2%	13	61.1%	11	27.3%	9	45.8%	44
副作用	16.7%	3	16.7%	3	3.0%	1	21.9%	21
有害事象による中止例	0%	0	0%	0	3.0%	1	2.1%	2
重篤な有害事象	11.1%	2	0%	0	3.0%	1	4.2%	4
重篤な副作用	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0
いずれかの群で2例以上に認められた有害事象								
放射線皮膚損傷	11.1%	2	22.2%	4	0%	0	4.2%	4
皮膚色素過剰	5.6%	1	11.1%	2	0%	0	2.1%	2
眼そう痒症	5.6%	1	5.6%	1	0%	0	5.2%	5
結膜充血	0%	0	0%	0	3.0%	1	12.5%	12
咳嗽	5.6%	1	0%	0	0%	0	3.1%	3
眼瞼そう痒症	0%	0	0%	0	3.0%	1	3.1%	3
点状角膜炎	0%	0	0%	0	0%	0	3.1%	3
不眠症	11.1%	2	0%	0	0%	0	2.1%	2
眼乾燥	5.6%	1	0%	0	3.0%	1	2.1%	2
発熱	5.6%	1	0%	0	3.0%	1	2.1%	2
処置による疼痛	5.6%	1	0%	0	0%	0	2.1%	2
眼瞼炎	0%	0	0%	0	0%	0	2.1%	2
眼瞼刺激	0%	0	0%	0	0%	0	2.1%	2
齲歯	0%	0	0%	0	0%	0	2.1%	2
胃食道逆流性疾患	0%	0	0%	0	0%	0	2.1%	2
悪心	0%	0	0%	0	0%	0	2.1%	2
気管支炎	0%	0	0%	0	0%	0	2.1%	2
頭痛	0%	0	0%	0	0%	0	2.1%	2
鼻咽頭炎	16.7%	3	0%	0	3.0%	1	0%	0

a) 投与4ヵ月後までの集計結果、b) 067試験、c) 038試験

機構は、以下のように考える。

特発性睫毛貧毛症患者を対象とした国内外の臨床試験において、副作用の発現割合がプラセボ群に比べて本剤群で高いものの、そのほとんどが軽度であったこと、有害事象による中止例及び重篤な有害事象等の発現割合はプラセボ群と同程度であること等を踏まえると、日

本人に本剤を4ヵ月間塗布したときの安全性に大きな問題はないと考える。

また、がん化学療法による睫毛貧毛症患者では症例数が少なく、安全性を評価するには限界があることに留意する必要があるものの、海外臨床試験では特発性睫毛貧毛症患者と比較して、結膜充血、眼そう痒症及び点状角膜炎の発現割合がやや高い傾向にあり、申請者はがん化学療法の影響によるもの (Surv Ophthalmol 34: 209-230, 1989、Surv Ophthalmol 51: 19-40, 2006) と考察している。機構は、がん化学療法による睫毛貧毛症患者において現時点で大きな安全性上の懸念はないものとするが、製造販売後調査の中でがん化学療法による睫毛貧毛症患者における安全性情報を収集し、特発性睫毛貧毛症との安全性プロファイルの違いについては引き続き検討していく必要があると考える。

2) 長期投与時の安全性について

本剤を日本人の睫毛貧毛症患者に4ヵ月間以上投与した試験成績は得られていないが、海外長期投与試験(038)における時期別の有害事象の発現状況は、特発性睫毛貧毛症患者及びがん化学療法による睫毛貧毛症患者でそれぞれ表21及び22のとおりであった。また、本薬0.03%を含む点眼剤(「ルミガン点眼液0.03%」)を緑内障及び高眼圧症患者に投与した国内臨床試験(192024-904〈以下、「904」〉、192024-3-03〈以下、「3-03」〉及び192024-3-01〈以下、「3-01」〉)における有害事象の発現状況は表23のとおりであった。

＜表21 海外長期投与試験(038)における特発性睫毛貧毛症患者の時期別の有害事象^{a)}＞

	～6ヵ月 (178例)		6ヵ月～12ヵ月 (106例)		全期間 (178例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	44.9%	80	26.4%	28	51.7%	92
結膜充血	6.2%	11	3.8%	4	7.9%	14
眼そう痒症	5.6%	10	0.9%	1	6.2%	11
眼瞼紅斑	3.9%	7	4.7%	5	6.2%	11
点状角膜炎	3.4%	6	0%	0	3.4%	6

a) 全期間(12ヵ月)で3%以上に認められた有害事象

＜表22 海外長期投与試験(038)におけるがん化学療法による睫毛貧毛症患者の時期別の有害事象^{a)}＞

	～6ヵ月 (96例)		6ヵ月～12ヵ月 (89例)		全期間 (96例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	57.3%	55	51.7%	46	74.0%	71
結膜充血	15.6%	15	1.1%	1	16.7%	16
点状角膜炎	8.3%	8	1.1%	1	9.4%	9
眼そう痒症	5.2%	5	1.1%	1	6.3%	6
皮膚色素過剰	3.1%	3	2.2%	2	5.2%	5
副鼻腔炎	1.0%	1	5.6%	5	5.2%	5
上気道感染	2.1%	2	3.4%	3	5.2%	5
眼瞼炎	3.1%	3	1.1%	1	4.2%	4
悪心	3.1%	3	1.1%	1	4.2%	4
放射線皮膚損傷	4.2%	4	0%	0	4.2%	4
鼻咽頭炎	0%	0	3.4%	3	3.1%	3
眼瞼紅斑	1.0%	1	2.2%	2	3.1%	3
眼そう痒症	3.1%	3	1.1%	1	3.1%	3
眼乾燥	2.1%	2	1.1%	1	3.1%	3
頭痛	2.1%	2	1.1%	1	3.1%	3
咳嗽	3.1%	3	0%	0	3.1%	3
処置による疼痛	2.1%	2	0%	0	3.1%	3

a) 全期間(12ヵ月)で3%以上に認められた有害事象

<表 23 点眼剤の国内臨床試験における本薬群の有害事象^{a)}>

解析対象例数 投与期間	904 試験		3-03 試験		3-01 試験	
	90 例		77 例		136 例	
	12 週間					
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	88.9%	80	75.3%	58	96.3%	131
結膜充血	50.0%	45	41.6%	32	44.9%	61
鼻咽頭炎	16.7%	15	14.3%	11	33.8%	46
眼瞼色素沈着	13.3%	12	10.4%	8	30.9%	42
虹彩色素沈着	12.2%	11	0%	0	21.3%	29
アレルギー性結膜炎	1.1%	1	0%	0	21.3%	29
アレルギー性鼻炎	0%	0	1.3%	1	12.5%	17
角膜びらん	8.9%	8	1.3%	1	10.3%	14
結膜出血	2.2%	2	2.6%	2	8.8%	12
眼精疲労	0%	0	1.3%	1	8.8%	12
眼の異常感	11.1%	10	5.2%	4	8.1%	11
多毛症	5.6%	5	3.9%	3	6.6%	9
背部痛	1.1%	1	1.3%	1	5.9%	8
結膜炎	0%	0	2.6%	2	5.1%	7
くぼんだ眼	0%	0	0%	0	5.1%	7

a) 3-01 試験で 5%以上に認められた有害事象（睫毛関連の事象は除く）

機構は、以下のように考える。

本剤を睫毛貧毛症患者に対して長期投与した際の安全性について、国内では長期投与試験が実施されていないものの、海外長期投与試験の結果から、6 ヶ月までの使用時と比べて 12 ヶ月までの使用時で特定の事象の発現が明らかに高まる等の傾向は認められていないことに加え、点眼剤としての国内外の臨床使用経験も踏まえると、現時点で臨床上問題となるような大きな懸念はないものとする。ただし、点眼剤の国内臨床試験では、長期投与に伴い眼瞼色素沈着や虹彩色素沈着の発現割合が高まる傾向が認められたこと等を考慮すると、日本人における長期使用時の安全性、特に色素過剰については、製造販売後調査等で情報収集する必要があると考える。

3) 眼及びその周囲の有害事象について

① 上眼瞼塗布時と点眼時との比較について

本薬 0.03%溶液の上眼瞼塗布時及び点眼時の国内臨床試験における眼関連の有害事象は表 24 のとおりであった。

<表 24 本薬 0.03%溶液上眼瞼塗布時と点眼時の眼関連の有害事象^{a)}>

	上眼瞼塗布		点眼			
	059 試験 ^{b)} (87 例)		904 試験 (90 例)		3-03 試験 (77 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
結膜充血	4.6%	4	50.0%	45	41.6%	32
点状角膜炎	3.4%	3	0%	0	3.9%	3
眼脂	3.4%	3	4.4%	4	0%	0
皮膚色素過剰 ^{c)}	3.4%	3	13.3%	12	10.4%	8
眼瞼そう痒症	1.1%	1	4.4%	4	3.9%	3
虹彩色素沈着	0%	0	12.2%	11	0%	0
結膜浮腫	0%	0	11.1%	10	5.2%	4
眼の異常感	0%	0	11.1%	10	5.2%	4
角膜びらん	0%	0	8.9%	8	1.3%	1
眼瞼浮腫	0%	0	5.6%	5	1.3%	1
霧視	0%	0	4.4%	4	0%	0
羞明	0%	0	3.3%	3	0%	0

a) いずれかの試験で 3%以上に認められた有害事象（睫毛関連の事象は除く）

b) 投与 4 ヶ月後までの集計結果

c) 904 試験及び 3-03 試験では「眼瞼色素沈着」として集計

機構は、上眼瞼塗布時と点眼時とでは対象患者が異なることに留意する必要があるが、眼関連の有害事象について、点眼時と比較して上眼瞼塗布時で特異的な事象、発現割合が高い傾向にある事象等は見出されていないことを確認した。

②角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜びらん）について

申請者は、本剤使用時の角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜びらん）について以下のように説明している。

国内臨床試験では「角膜びらん」の発現は認められず、「点状角膜炎」は 059 試験の本剤群で 3.4% (3/87 例) に認められ、重症度はいずれも軽度であり、本剤の投与を中止することなく 3 例中 2 例で試験期間中に回復した。

海外臨床試験（032、038 及び 039 の併合解析）において、「点状角膜炎」は特発性睫毛貧毛症患者及びがん化学療法による睫毛貧毛症患者の本剤群で、それぞれ 1.7% (7/413 例) 及び 7.8% (10/128 例) に認められたが、重症度はいずれも軽度であり、本剤の投与を中止することなく 17 例中 14 例は試験期間中に回復した。また、「角膜びらん」は、特発性睫毛貧毛症患者の本剤群でのみ 0.2% (1/413 例) に認められ、重症度は軽度であり、本剤の投与は中止されなかったが、試験期間中の回復は認められなかった。

以上より、国内外の臨床試験で「点状角膜炎」及び「角膜びらん」の発現が認められたが、いずれも軽度かつ非重篤であり、そのうちの多くが投与期間中に回復した。またこれら事象は容易に診断及び管理が可能であり、本剤使用中に発現したとしても、投与中止により回復することが予想されるため、長期間罹患するリスクは低いと考える。添付文書においては、角膜上皮障害が発現する可能性があることを注意喚起し、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患者に指導することもあわせて注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。

国内外の本剤の臨床試験で点状角膜炎の発現が認められているが、いずれも軽度な事象であり、その多くで回復することも確認されているため、本剤が適正に使用されるのであれば、現時点で臨床上大きな問題にはならないと考える。ただし、緑内障患者等とは異なり、眼科を定期的に受診する睫毛貧毛症患者は少ないことが想定され、また誤って薬液が眼球に接触した場合には、点眼時に認められている角膜びらん等の角膜上皮障害が起こる可能性も否定できない。したがって、添付文書に加えて、角膜上皮障害の具体的な症状を資材等で患者に対し情報提供するとともに、異常に気付いた場合には直ちに眼科を受診するよう指導すべきと考える。また、製造販売後調査において本剤の使用実態下での点状角膜炎、角膜びらん等の角膜上皮障害の発現状況について確認し、必要に応じて適切な安全対策を講じる必要があると考える。

③皮膚色素過剰について

申請者は、本剤使用時の皮膚色素過剰について以下のように説明している。

国内臨床試験について、059 試験では、本剤群のみに 3.4% (3/87 例) の眼周囲の「皮膚色

素過剰」が認められたが、重症度はいずれも軽度であり、投与を中止することなく試験期間中に回復した。また、067 試験では、本剤群の 11.1% (2/18 例) に眼周囲の「皮膚色素過剰」が認められ、重症度は軽度及び中等度各 1 例であり、投与中止には至らなかったが、試験期間中に回復しなかった。また、プラセボ群でも 5.6% (1/18 例) に眼周囲の「皮膚色素過剰」が認められたが、重症度は軽度であり、投与を中止することなく試験期間中に回復した。いずれの症例でも治験薬との因果関係は否定されなかった。

海外臨床試験 (032、038 及び 039 の併合解析) においては、本剤群で特発性睫毛貧毛症患者及びがん化学療法による睫毛貧毛症患者で、それぞれ 3.9% (16/413 例) 及び 3.9% (5/128 例) に眼周囲の「皮膚色素過剰」が発現した。

以上より、本剤投与により、眼周囲に皮膚色素過剰を生じることが国内外の臨床試験で認められており、また眼周囲の皮膚色素過剰はプロスタグランジン系化合物のクラスエフェクトであることを考慮し、プロスタグランジン系化合物の点眼剤と同様に添付文書にて眼周囲の皮膚色素過剰について注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。

本剤投与により眼周囲の皮膚色素過剰を呈する症例が複数認められており、またプロスタグランジン系化合物のクラスエフェクトと考えられることも踏まえると、添付文書にて適切に注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験においては、重症度は高くはないものの、一部症例では試験期間中に回復しなかったことから、本剤の投与を中止しても短期間では回復しないことも想定される。添付文書等においては、この旨も注意喚起し、また皮膚色素過剰が発現した場合は、症状に応じて投与継続の可否を検討すべきであることも注意喚起する必要があると考える。また、患者に対し皮膚色素過剰の症状等について写真等を用いて事前に十分説明する必要があると考える。

また、製造販売後調査等においては、本事象の発現状況について情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には必要に応じて情報提供すべきと考える。

④ 虹彩色素過剰について

申請者は、本剤使用時の虹彩色素過剰について以下のように説明している。

国内臨床試験 (059 及び 067) において、投与 1 ヶ月後及び 4 ヶ月後 (又は中止時) に細隙灯顕微鏡検査が実施されたが、「虹彩色素過剰」の発現は認められなかった。

海外臨床試験 (032、038 及び 039 の併合解析) において、「虹彩色素過剰」は、本剤群の 2 例 (1 例は本剤投与中、他の 1 例は本剤投与後プラセボ投与中) で認められたが、いずれも重症度は軽度で、投与を中止することなく試験期間中に回復が認められた。

虹彩色素過剰については、プロスタグランジン系化合物の点眼剤と同様に添付文書にて、発現リスク、事象の恒久性、発現した場合は症状に応じて本剤の投与を中止する旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験では虹彩色素過剰は認められておらず、海外の睫毛貧毛症患者を対象とした臨床試験成績で認められた虹彩色素過剰は回復が確認されているが、緑内障患者等への点眼剤の投与経験の中で回復が認められない虹彩色素過剰を発現した症例も報告されていることから、本剤を睫毛貧毛症に対して使用する際にも虹彩色素過剰の発現については添付文書にて十分な注意喚起が必要と考える。また、患者に対し虹彩色素過剰の症状等について写真等を用いて事前に十分説明する必要があると考える。

また、製造販売後調査等においては、本事象の発現状況について、重症度、転帰も含めて情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には必要に応じて情報提供すべきと考える。

⑤ 眼球陥入（眼瞼溝深化）について

申請者は、本剤使用時の眼球陥入（眼瞼溝深化）について以下のように説明している。

国内臨床試験では「眼球陥入」は認められなかったが、海外臨床試験（032、038 及び 039 の併合解析）の特発性睫毛貧毛症患者の本剤群で 0.2%（1/413 例）に認められ、重症度は両眼で軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。また試験期間中に回復は認められなかった。

本剤の海外市販後安全性情報において 4 例の眼球陥入（眼瞼溝深化）が報告されており、また他のプロスタグランジン系化合物の点眼剤でも同様に報告されており、正確な作用機序は不明だが、プロスタグランジン系化合物の使用により眼窩脂肪萎縮が生じることで、眼球陥入（眼瞼溝深化）を呈する可能性が報告されている（Jpn J Ophthalmol 55: 22-27, 2011）。

本剤使用時にも眼球陥入（眼瞼溝深化）が発現する可能性があり、特に、誤って薬液が眼球に接触した場合に眼球陥入が発現する可能性が高いと考えられることから、本剤の適正使用について情報提供用資材等を用いて注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験における眼球陥入の発現はまれであったが、本剤の海外市販後安全性情報や他のプロスタグランジン系化合物の点眼剤でも発現が報告されていること、本事象の回復性については不明であることを踏まえると、添付文書等にて注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後調査等においては、本事象の発現状況について、重症度、転帰も含めて情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には必要に応じて情報提供すべきと考える。

⑥ 眼圧低下について

本薬は眼圧低下作用を有するが、申請者は、本剤を上眼瞼に塗布したときの眼圧低下について以下のように説明している。

059 試験において、プラセボ群及び本剤群の投与 4 ヶ月時点のベースラインからの眼圧の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ $-0.23\pm 2.143\text{mmHg}$ 及び $-0.84\pm 2.403\text{mmHg}$ であり、同様に 067 試験のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ $-0.38\pm 1.520\text{mmHg}$ 及び $-1.50\pm 2.883\text{mmHg}$ であった。眼圧低下に関連する有害事象はいずれの試験においても認められなかった。

海外試験（032、038 及び 039 の併合解析）では、プラセボ群及び本剤群の投与 4 ヶ月時

点のベースラインからの眼圧の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ $-0.55\pm 2.354\text{mmHg}$ 及び $-1.24\pm 2.094\text{mmHg}$ であった。また、「眼圧低下」がプラセボ群及び本剤群で各1例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の投与が中止された。いずれの症例においても、視力の変化、細隙灯顕微鏡検査又は眼底検査での異常所見は認められなかった。

以上より、国内外の臨床試験で認められた眼圧の変動は臨床的に問題とならないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で眼圧の低下量がやや大きな傾向にあるものの、その程度は大きくなく、また臨床的に問題となる眼圧の低下はほとんど認められていない。したがって、本薬は眼圧低下作用を有するものの、適切に上眼瞼に塗布されるのであれば臨床的に問題となる眼圧低下を発現する懸念は小さいと考える。なお、眼圧低下を目的としたプロスタグランジン系化合物の点眼剤と本剤を併用することで、プロスタグランジン系化合物の点眼剤の眼圧低下作用に影響を与えるおそれがあるため、製造販売後調査等において、併用例が認められた場合は眼圧の推移について情報収集する必要があると考える。

(3) 効能・効果について

申請者は、本剤の国内外の臨床試験成績から、特発性睫毛貧毛症及びがん化学療法による睫毛貧毛症に対する有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の申請効能・効果を「特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症に対する睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さの改善」と設定したと説明している。

機構は、特発性睫毛貧毛症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本剤の有効性及び安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

特発性睫毛貧毛症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を対象とした臨床試験は現在までに実施していないが、本剤は睫毛の毛包に作用し、毛周期の成長期を延長することで睫毛を成長させると考えられているため、発毛可能な毛包が存在すれば、病因にかかわらず有効性を示すと考える。一方、上記作用機序の観点から、瘢痕性脱毛症等の毛包が存在しない又は発毛可能な毛包がない状態の患者に対して本剤は有効性を示さないと考える。なお、睫毛の円形脱毛症に対して本剤を使用した臨床報告の中には、本剤が効果を示したという報告（*J Am Acad Dermatol* 60: 705-706, 2009 及び *J Am Acad Dermatol* 61: 530-532, 2009）と効果を示さなかったという報告（*Int J Trichology* 2: 86-88, 2010 等）があり一貫していない。

安全性については、上記文献において特段の懸念となる事象は報告されておらず、特発性睫毛貧毛症及びがん化学療法による睫毛貧毛症と同様と考える。

機構は、以下のように考える。

「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の検討から、特発性睫毛貧毛症に加え、がん化学療法における睫毛貧毛症に対する有効性及び安全性が確認されたこと、その他の原因（甲状腺疾患、膠原病、放射線療法等）による睫毛貧毛症についても本剤の作用機序から効果が期待でき、本剤の忍容性については病因によらず大きな懸念はないこと等を考慮すると、本剤の効能・効果の特発性睫毛貧毛症及びがん化学療法による睫毛貧毛症に限定する必要性は高くないと考える。ただし、臨床試験で対象とされた患者集団を情報提供するとともに、癬痕性脱毛症等の毛包が障害される病態に伴う睫毛の脱毛に対する本剤の有効性は期待できないことは注意喚起する必要があると考える。

また、国内臨床試験（059 及び 067）で設定された主要評価項目は、睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さをそれぞれ定量的に評価したのではなく、睫毛に対する全般的な印象度評価であるため、本剤の効能・効果は本指標において改善作用を示したことを基に設定されることが適切と考える。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 用法・用量について

機構は、以下の 1) 及び 2) の検討及び確認結果から、申請者の提案する用法・用量に大きな問題はないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について以下のように説明している。

緑内障又は高眼圧症患者に本薬 0.03%を 1 日 1 回最長 1 年間点眼した海外臨床試験（192024-009〈以下、「009」〉及び192024-008〈以下、「008」〉）において、副作用として「睫毛の成長」が報告されたことから、特発性睫毛貧毛症患者に対する海外第Ⅲ相臨床試験（032）でも同一の濃度を用いて検討した。また、上記 2 試験（009 及び 008）では 1 日 1 回投与に加えて 1 日 2 回投与も検討しており、有害事象として報告された「睫毛の成長」の発現割合は、008 試験で 1 日 1 回投与群 36.3%（87/240 例）及び 1 日 2 回投与群 50.0%（120/240 例）、009 試験で 1 日 1 回投与群 49.1%（115/234 例）及び 1 日 2 回投与群 57.2%（139/243 例）であったが、「結膜充血」等の有害事象の発現割合も高まる傾向が認められたため、安全性の観点から、特発性睫毛貧毛症患者に対する海外第Ⅲ相臨床試験（032）では 1 日 1 回投与のみを検討した。その結果、特発性睫毛貧毛症患者に対する有効性及び安全性が確認されたため、本邦での臨床試験（059 及び 067）でも同様の用法・用量を設定し実施し、その結果、日本人においても有効性及び安全性が確認された。

また、海外で特発性睫毛貧毛症患者を対象に、本剤（本薬 0.03%）に加え、より低濃度である本薬 0.005%及び 0.015%の有効性及び安全性を比較する臨床試験（192024-051）が実施され、上睫毛の長さの変化量、GEA スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者割合等の評価項目から、濃度に応じて有効性が高まる傾向が認められた。

なお、上眼瞼辺縁部への投与により臨床的意義のある有効性が得られたため、薬剤の曝露量を最小限にする観点から、下眼瞼への塗布による有効性及び安全性を検討する臨床試験は実施していない。

以上を踏まえ、推奨用法・用量は本剤（本薬 0.03%）を 1 日 1 回上眼瞼辺縁部に塗布することとした。

機構は、申請者の説明は了承可能と考えるが、本剤の適用方法については、下眼瞼に対しては塗布しないことも含め、添付文書及び情報提供用資材等で情報提供する必要があると考える。

2) がん化学療法による睫毛貧毛症患者に対する投与時期について

機構は、がん化学療法による睫毛貧毛症患者に対する投与について、がん化学療法中の患者に対する有効性は期待できるのか、また期待できない場合は、がん化学療法後どの程度の期間を空けて本剤の投与を開始することが妥当と考えるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

がん化学療法中の患者を対象とした試験は実施されていない。がん化学療法による脱毛は、毛包内で急速に分裂する細胞に抗悪性腫瘍剤が直接的に作用することにより生じると考えられており（Semin Cutan Med Surg 28: 11-14, 2009）、この機序では、毛包の存在部位によらず、成長期にある毛包すべてに影響する可能性がある。本剤の作用機序は毛包の成長期の期間を延長することにより、毛の成長を促進するものと考えられるため、毛包に直接影響を及ぼさずがん化学療法中に本剤を投与したとしても、睫毛に対する有効性は期待できないと推察される。また、がん化学療法による睫毛貧毛症患者を対象とした国内 067 試験では、がん化学療法後 4～24 週間が経過した被験者を対象¹⁵としたことを踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意において、がん化学療法施行中の患者における安全性及び有効性は確立されておらず、がん化学療法終了後、4 週間経過したのちに投与を開始することが望ましいことを注意喚起することとする。

機構は、がん化学療法後どの程度の期間を空けて投与を開始すべきかは、直近に用いられた抗悪性腫瘍剤の種類等にもよるため、明確な根拠に基づく設定は困難であるものの、実施された臨床試験の患者背景を考慮して注意喚起するとの申請者の回答は了承可能と考える。

(5) 妊婦への投与について

申請者は、妊婦に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

本薬の生殖発生毒性試験で高用量をラット及びマウスに経口投与したときに母体毒性（妊娠維持異常）が認められたものの、いずれの用量群でも催奇形性及び発達異常は認められなかった¹⁶。また、生殖発生毒性試験における無毒性量での全身曝露量（AUC）は、日本人健康成人に本薬 0.03%を点眼したときの全身曝露量（AUC）の 5 倍以上であること、本剤（本

¹⁵ 067 試験の患者背景（ITT）における直近のがん化学療法の実施日と治験薬の初回投与日の間隔（中央値 [最小値、最大値]）は本剤群 74.5 日 [28 日、169 日] 及びプラセボ群 74.5 日 (29 日、162 日) であった

¹⁶ 機構注：試験成績の詳細は「平成 21 年 5 月 8 日 ルミガン点眼液 0.03%の審査報告書」参照

薬 0.03%) を上眼瞼辺縁部に塗布するときの本薬としての皮膚曝露量は、同濃度液を点眼するときの本薬としての皮膚曝露量と比較して少ないと考えられること（「3.非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要 <審査の概略> (1) 本薬塗布時の眼瞼皮膚における曝露について」の項参照) を考慮すると、本剤を上眼瞼部に 1 日 1 回塗布する場合に、生殖発生毒性試験で認められた妊娠維持異常が生じるリスクは低いと考える。

また、米国 Allergan 社では 2009 年 1 月から 2013 年 6 月 30 日までの間に、本剤使用中の妊娠に関し 27 例の報告を受けており、27 例の妊娠例のうち 11 例について転帰が確認されている。11 例中 8 例では正常に出産され、有害事象の報告もなかった。残る 3 例については異常分娩であったが、既往歴、併用薬等の情報が得られておらず、本剤との因果関係は不明である。以上より、現時点では本剤投与と流産等の事象との関連性を裏付ける十分な根拠は得られていない。

以上を考慮すると、妊婦に対し、本剤の使用を禁止する必要はないと考える。ただし、睫毛貧毛症患者を対象とした臨床試験では妊婦は除外されており、安全性が確立されていないことを考慮し、添付文書において妊婦への投与の項にて点眼液と同様に「妊娠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た場合のみ投与すること」と記載することで、慎重投与を促すこととした。

機構は、以下のように考える。

本薬の生殖発生毒性試験で高用量を経口投与したときに流産及び早産等の妊娠維持異常が認められたが、本剤を上眼瞼部へ塗布したときの皮膚及び全身曝露量は、同濃度液を点眼したときと比較して少ないと想定されること等から、本剤を用法・用量に従い適正に使用した場合、妊婦に対する流産、早期出産等のリスクが低いことは理解できる。しかし、本薬が体内にある一定量以上吸収された場合には、妊娠維持に対する影響を誘発するリスクは否定できず、睫毛貧毛症は生命に重大な影響を与える疾患ではないことを踏まえると、妊娠中の睫毛貧毛症に対する本剤投与の有益性が危険性を上回ると判断される状況は想定し難いことから、妊娠中は原則として本剤を投与しないことが望ましいと考える。

また、本剤の投与対象には妊娠可能な女性も多いことを考慮すると、医療機関及び患者向けの情報提供用資材等を用いて、想定される流産、早期出産等のリスクについて十分な情報提供を行う必要があると考える。

さらに、製造販売後に妊婦及び妊娠している可能性のある女性への使用が判明した場合には、妊婦、胎児及び新生児に対する影響を検討するために情報収集を行い、新しい知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供を行うべきと考える。

妊婦への投与については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 授乳婦への投与について

申請者は、動物試験（ラット：静脈内投与）で本薬が乳汁中へ移行することが報告されているため、授乳婦への投与について添付文書で「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」と記載し、慎重投与を促すと説明している。

機構は、以下のように考える。

現時点で本剤の授乳婦に対する投与による乳幼児等へのリスクについては不明であるが、動物試験で乳汁中への移行が確認されていること、睫毛貧毛症は生命に重大な影響を与える疾患ではないことを踏まえると、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、授乳を中止させる必要があることを注意喚起する申請者の対応は適切と考える。本剤の乳汁移行の可能性については、医療機関及び患者向けの情報提供用資材等を用いて適切な注意喚起を行う必要があると考える。

また、製造販売後に授乳婦への本剤の使用が認められた場合には、乳幼児等に対する影響を検討するために情報収集を行い、新しい知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供を行うべきと考える。

(7) 小児等への投与について

申請者は、小児等への投与について以下のように説明している。

米国での承認申請時には、18歳以下の患者を対象とした臨床試験は実施していなかったが、承認時にFDAから承認条件として、小児患者を対象とした製造販売後臨床試験の実施が要求された。FDAとの議論を経て、5～17歳のがん化学療法による睫毛貧毛症患者、円形脱毛症患者及び健康若年者を対象とした192024-040（以下、「040」）試験¹⁷を実施した。有効性について、主要評価項目である「4ヵ月後のGEAがベースラインから1以上改善した被験者の割合」は本剤群70.8%（34/48例）、プラセボ群26.1%（6/23例）であり統計学的に有意な差が認められた（ $p<0.001$ ）。病因別では、健康若年被験者群では本剤群73.1%（19/26例）、プラセボ群7.1%（1/14例）であり、統計学的に有意な差が認められた（ $p<0.001$ ）ものの、がん化学療法による被験者群では本剤群84.6%（11/13例）、プラセボ群100.0%（3/3例）であり、円形脱毛症被験者群では本剤群44.4%（4/9例）、プラセボ群33.3%（2/6例）であり、統計学的に有意な差が認められなかった（ $p>0.999$ ）。本試験の被験者における安全性プロファイルは、成人の対象患者層と同様で、比較的多く認められた有害事象は「結膜充血」、「結膜炎」、「湿疹」、「眼瞼紅斑」、「鼻咽頭炎」及び「副鼻腔炎」であった。

本剤の小児に対する適応については、いずれの国においても承認されていない。2009年1月の米国での販売開始から現在まで、本剤の0～15歳の小児患者に対し9例の有害事象が報告されているが、いずれの事象も重篤ではなく、成人での既知の事象と異なるものはなかった。

以上より、040試験成績等から、健康若年被験者における本剤の有効性が確認され、また安全性については成人と同様の安全性プロファイルであった。しかし、小児における安全性は確立されてはいないこと、また成人において、本剤投与により恒久的な色素沈着が生じる

¹⁷ 5～17歳の小児被験者（がん化学療法による睫毛貧毛症16例、円形脱毛症15例、健康若年者40例）の上眼瞼部に本剤を1日1回4ヵ月間塗布したときの安全性及び有効性を評価することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

ことが報告されていること、及び眼球陥入（眼瞼溝深化）が海外で報告されていることを踏まえて、添付文書における小児等への投与の項にて、小児等に対する安全性は確立されていないこと、小児等の患者への投与は推奨せず、やむを得ず投与する場合には慎重に投与することを注意喚起することとする。なお、国内外で小児に対する臨床開発は予定していない。

機構は、以下のように考える。

本邦で小児に対して本剤を塗布した臨床使用経験はなく、海外においても本剤の小児の臨床試験成績及び市販後の投与経験は極めて限られており、小児における安全性は確立されていない。また、本剤及び点眼剤の成人の臨床試験では眼瞼や虹彩への色素沈着及び眼球陥入（眼瞼溝深化）や結膜炎も報告されており、小児においてもこれらの危険性が懸念される。以上を踏まえると、小児における本剤投与の有益性が危険性を上回るとは判断し難いことから、小児へは本剤を投与しないことが望ましいと考える。

小児等への投与については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(8) 製造販売後の検討事項について

1) 製造販売後調査等について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的として、表 25 に示した使用成績調査を計画している。

<表 25 使用成績調査計画の骨子（案）>

目 的	使用実態下での安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	特発性睫毛貧毛症患者及びがん化学療法による睫毛貧毛症患者
実施期間	登録期間 2 年 6 ヶ月、調査期間 3 年 6 ヶ月
観察期間	1 年間
目標症例数	1,500 例
主な調査項目	患者背景（性別、年齢、既往歴、併用薬、妊娠の有無、処方理由等）、本剤の投与状況（1 日の投与頻度、投与期間等）、併用療法及び併用薬剤、有害事象及び副作用の発現状況、有効性調査項目（患者の睫毛に対する満足度） 重点調査項目：虹彩色素過剰、眼球陥入（眼瞼溝深化）、眼窩周囲組織色素過剰、点状角膜炎

機構は、申請者が提案する重点調査項目等については概ね受入れ可能と考えるが、重点調査項目としては点状角膜炎に加え角膜びらんも含めるべきであり、また、以下の点については検討する必要があると考える。

- ・ 長期投与時の安全性について
- ・ がん化学療法による睫毛貧毛症患者における安全性
- ・ 眼及び眼周囲の有害事象（角膜上皮障害、眼瞼色素過剰、虹彩色素過剰等）の発現状況について
- ・ プロスタグランジン系化合物の点眼剤と併用した際の眼圧に対する影響について
- ・ 妊婦に投与された場合の妊婦、胎児及び新生児に対する影響について
- ・ 男性及び 65 歳以上の高齢者に対する有効性について

本剤の製造販売後調査における目標症例数及び検討事項等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

2) 適正使用について

申請者は、本剤の適正使用について、患者向け資材等を作成して適正使用を促すと説明している。

機構は、以下のように考える。

患者向けの情報提供用資材等を作成する上では、以下の点について考慮する必要があると考える。

- ・ 本剤の適用方法について図や写真を用いて説明すること
- ・ 色素沈着、角膜上皮障害、眼球陥入等を含めた眼及び眼周囲の有害事象について、写真等を用いた理解しやすい説明を行い、異常に気付いた場合には、直ちに医療機関を受診するよう指導すること
- ・ 妊婦及び授乳婦に対する投与について、非臨床試験の結果を含め、そのリスクについて情報提供すること
- ・ 小児等に対する投与は望ましくないことを注意喚起すること

また、機構は、医師を含む医療従事者に対しても本剤処方時及び投薬時の留意点、特に上記の患者向け情報提供用資材等を用いて本剤の適正使用について十分な理解が得られたと判断してから処方すべき等の内容について、医療従事者向けの資材（適正使用ガイド）等を作成して、周知徹底する必要があると考える。

以上の本剤の適正使用の方策については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の睫毛貧毛症に対する有効性は示され、また安全性は許容可能と考える。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項について、専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 1 月 29 日

I. 申請品目

[販 売 名]	グラッシュビスタ 3.0 外用液剤 0.03%、同 5.0 外用液剤 0.03% (グラッシュビスタ外用液剤 0.03%3mL、同外用液剤 0.03%5mL に変更予定)
[一 般 名]	ビマトプロスト
[申 請 者 名]	アラガン・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 17 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

(1) 有効性について

本邦で実施された特発性睫毛貧毛症患者を対象とした臨床試験 (059) 及びがん化学療法による睫毛貧毛症患者を対象とした臨床試験 (067) では、主要評価項目として、治験担当医師評価による総合的睫毛評価 (GEA-J) スケール (表 9) を用いた「4 ヶ月後の GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合」が設定された。

機構は、GEA-J スコアは評価者による外観評価をスコア化したものであり、客観性に欠ける評価指標であるものの、医療現場では睫毛の評価は患者自身や担当医が外観から主観的に評価するものであり、外観の印象が改善することに臨床的な意義もあると考えられること、日本人での評価者内及び評価者間の判定の一致性を確認する臨床試験が実施されていること等を考慮すると、主要評価項目の指標として GEA-J スコアを用いたことは許容できると考えた。また、4 段階スコアである GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善することは、スコア変化を伴う外観的印象の改善が得られるという観点から、一定の臨床的意義はあると考えた。

059 試験及び 067 試験の主要評価項目において、本剤群とプラセボ群との間に統計的な有意差が認められた (表 10 及び表 12)。また、上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さを客観的に評価したデジタル画像解析や被験者自身の満足度評価を行った評価項目の結果を確認したところ、いずれもプラセボ群よりも本剤群で良好な成績が得られており、主要評価項目の結果を支持するものであった (表 13 及び表 14 並びに表 15 及び表 16)。

以上より機構は、特発性睫毛貧毛症及びがん化学療法による睫毛貧毛症に対する本剤の有効性は示されたと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、国内臨床試験（059 及び 067）及び海外臨床試験（032、038 及び 039）を中心に評価した結果、本剤の投与中は、点眼投与時にも認められている眼及び眼周囲の有害事象（角膜上皮障害、眼瞼色素過剰、虹彩色素過剰、眼球陥入等）に注意する必要があるが、睫毛貧毛症患者に対する本剤の安全性は許容可能と考えた。ただし、本剤長期投与時の安全性に関する情報は限られていることから、特に眼瞼色素過剰及び虹彩色素過剰については製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考えた。また、容姿に影響を与えうる眼瞼色素過剰、虹彩色素過剰及び眼球陥入のリスクについては患者向けの情報提供用資材等を用いて適切に情報提供する必要があると考えた。さらに、眼科を定期的に受診する睫毛貧毛症患者は少ないことが想定されるため、眼の異常に気付いた場合には、直ちに医療機関（眼科）を受診するよう指導することが重要と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、以下のような意見も出された。

- ・ 眼疾患を有し治療中の患者は、本剤の投与開始前に眼科医に相談することが望ましいと考える。
- ・ 眼瞼溝深化（眼球陥入）については、プロスタグランジン系化合物の点眼剤使用時の発現率は高く、本剤を反復投与した場合にも発現する可能性があるため、製造販売後の調査が必要と考える。
- ・ プロスタグランジン系化合物の点眼剤使用時にヘルペスウイルスの活性化例、接触皮膚炎が報告されていることから、本剤においても製造販売後の調査が必要と考える。
- ・ 内眼手術既往例において、プロスタグランジン系化合物の点眼剤使用時に黄斑浮腫の報告があるため、本剤においても製造販売後の調査が必要と考える。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、申請者に対し、眼疾患を有し治療中の患者は、本剤の投与開始前に眼科医に相談することが望ましい旨を注意喚起することを求めたところ、添付文書等において適切に注意喚起する旨の回答が得られたため、機構はこれを了承した。

(3) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」において有効性及び安全性が確認された特発性睫毛貧毛症及びがん化学療法による睫毛貧毛症以外の、その他の原因（甲状腺疾患、膠原病、放射線療法等）による睫毛貧毛症に対しても、本剤の作用機序を踏まえると、効果が期待でき、また忍容性については大きな懸念はないこと等を考慮すると、本剤の効能・効果の特発性睫毛貧毛症とがん化学療法による睫毛貧毛症に限定する必要性は高くないと考えた。ただし、臨床試験で対象とされた患者集団を情報提供するとともに、本剤の有効性が期待できない患者集団については注意喚起する必要があると考えた。

一方、国内臨床試験（059 及び 067）で設定された主要評価項目は、睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さをそれぞれ定量的に評価したのではなく、睫毛に対する全般的な印象度評価であ

ることから、効能・効果は睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さの改善とするのではなく、「睫毛貧毛症」とすることで差し支えないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本剤の【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>について、以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応され、臨床試験で対象とされた患者集団についても添付文書等で情報提供する旨の回答が得られたため、機構はこれを了承した。

【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。

(4) 用法・用量について

各国内臨床試験（059 及び 067）における用法・用量は、本剤（本薬 0.03%）を 1 日 1 回上眼瞼辺縁部に塗布することとされた。その設定根拠として申請者は、本薬 0.03% を含有する点眼剤の臨床試験において副作用として「睫毛の成長」が確認されたこと、同様に 1 日 1 回投与と比較し 1 日 2 回投与で「睫毛の成長」の発現割合は高い傾向が認められたものの、有害事象の発現も高まる傾向が認められたこと、同様の用法・用量で特発性睫毛貧毛症患者を対象とした本剤の海外臨床試験で有効性及び安全性が確認されていたこと等を挙げている。また、海外で特発性睫毛貧毛症患者を対象とした本剤（本薬 0.03%）とより低濃度である本薬 0.005% 及び 0.015% の有効性及び安全性を比較する臨床試験が実施され、上睫毛の長さの変化量、GEA スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者割合等の評価項目から、濃度に応じて有効性が高まる傾向が認められている。以上より申請者は、本剤の推奨用法・用量を臨床試験における用法・用量と同様に本剤（本薬 0.03%）を 1 日 1 回上眼瞼辺縁部に塗布することとしている。

機構は、申請者の説明は了承可能であり、本剤の推奨用法・用量は、本剤（本薬 0.03%）を 1 日 1 回上眼瞼辺縁部に塗布することとするは差し支えないと考えた。

また、がん化学療法による睫毛貧毛症患者に対する投与時期について、臨床試験ではがん化学療法後 4 週間以上が経過した患者が対象とされており、がん化学療法中の本剤投与による有効性及び安全性は確立されていないことから、この旨を注意喚起する必要があると考えた。

以上を踏まえ、機構は、本剤の【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>は以下のようにすることが適切であると考えた。

【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 applicator を使用し、片眼ごとに新しい applicator 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 [がん化学療法中の本剤投与によ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）]

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本剤の【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

(5) 妊婦への投与について

本薬の生殖発生毒性試験で高用量をラット及びマウスに経口投与したときに流産及び早産等の妊娠維持異常が認められているが、機構は、本剤を上眼瞼部へ塗布したときの皮膚及び全身曝露量は、同濃度液を点眼したときと比較して少ないと想定されること等から、本剤を用法・用量に従い適正に使用した場合、妊婦に対する流産、早期出産等のリスクは低いと考える。しかし、本薬が体内にある一定量以上吸収された場合には、妊娠維持に対する影響を誘発するリスクは否定できず、睫毛貧毛症は生命に重大な影響を与える疾患ではないことも踏まえると、妊娠中の睫毛貧毛症に対する本剤投与の有益性が危険性を上回ると判断される状況は想定し難いことから、妊娠中は原則として本剤を投与しないことが望ましいと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本剤の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

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、（以下、省略）〕

(6) 小児等への投与について

本邦で小児に対して本剤を塗布した臨床使用経験はなく、海外においても本剤の小児の臨床試験成績及び市販後の投与経験は極めて限られており、小児における安全性は確立されていない。また、本剤及び点眼剤の成人の臨床試験では眼瞼や虹彩への色素過剰及び眼球陥入等も報告されており、小児においてもこれらの危険性が懸念される。以上を踏まえると、機構は、小児において本剤投与の有益性が危険性を上回るとは判断し難いことから、小児へは本剤を投与しないことが望ましいと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本剤の小児等への投与の項を整備するよう申請者に求めたところ、以下のように整備する旨が回答されたため、機構はこれを了承した。

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。

(7) 医薬品リスク管理計画（案）について

1) 製造販売後調査等について

機構は、申請者が計画している使用成績調査について、重点調査項目として点状角膜炎に加え角膜びらんも加えるべきであり、また、以下の点について検討する必要があると考えた。

- ・ 長期投与時の安全性について
- ・ 眼及び眼周囲の有害事象（角膜上皮障害、眼瞼色素過剰、虹彩色素過剰等）の発現状況について
- ・ プロスタグランジン系化合物の点眼剤と併用した際の眼圧に対する影響について
- ・ 妊婦に投与された場合の妊婦、胎児及び新生児に対する影響について
- ・ 男性及び65歳以上の高齢者に対する有効性について

以上の機構の判断は専門委員から支持され、以下の点についても検討する必要があるとの意見が出された（「(2) 安全性について」の項参照）。

- ・ 眼瞼色素過剰、虹彩色素過剰の程度及び可逆性について
- ・ 眼瞼溝深化の発現状況及び可逆性について
- ・ ヘルペス角膜炎、接触皮膚炎、ぶどう膜炎、黄斑浮腫の発現状況について

2) 適正使用について

申請者は、本剤の適正使用について、患者向け資材等を作成して適正使用を促すと説明している。

機構は、患者向けの情報提供用資材等を作成する上では、以下の点について考慮する必要があると考えた。

- ・ 本剤の適用方法について図や写真を用いて説明すること
- ・ 眼及び眼周囲の有害事象について、写真等を用いた理解しやすい説明を行い、異常に気付いた場合には、直ちに医療機関を受診するよう促すこと
- ・ 妊婦及び授乳婦に対する投与について、非臨床試験の結果を含め、そのリスクについて情報提供すること
- ・ 小児等に対する投与は望ましくないことを注意喚起すること

また、機構は、医療従事者向けの資材（適正使用ガイド）等についても作成し、医師を含む医療従事者に対して、本剤処方時及び投薬時の留意点（患者向け情報提供用資材等を用いて本剤の適正使用について患者に説明し、十分な理解が得られた上で処方すべきであること等）について周知徹底する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、以下の点についても考慮する必要があるとの意見が出された。

- ・ 眼疾患を有し治療中の患者は、本剤の投与開始前に眼科医に相談するよう注意喚起すること
- ・ 妊娠する可能性がある婦人に対しても、非臨床試験の結果を含め、そのリスクについて情報提供すること
- ・ 臨床試験における 65 歳以上の患者及び男性の症例数は極めて限られていたことについて情報提供すること
- ・ 本剤を中止すると睫毛の成長は投与前の状態に戻ることにについて情報提供すること

機構は、申請者に対して、以上の点も考慮した上で患者向け及び医療従事者向けの情報提供用資材等を作成するよう求めたところ、適切に対応する旨の回答が得られたため、機構はこれを了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、医薬品リスク管理計画（案）を検討するよう申請者に求めた。申請者より、表 26 に示す安全性及び有効性検討事項、表 27 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動、及び表 28 に示す使用成績調査計画の骨子（案）を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

＜表 26 医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項＞

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 虹彩色素過剰 ・ 眼瞼及び眼瞼周囲の色素過剰 ・ 角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜びらん等） ・ 眼球溝深化 	該当なし	該当なし
有効性検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 		

＜表 27 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要＞

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 適正使用のための資材（医療関係者向け適正使用ガイド、患者向け資材）の作成及び配布 ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 企業ホームページにおける最新の副作用発現状況の公表

＜表 28 使用成績調査計画の骨子（案）＞

目 的	使用実態下での安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	睫毛貧毛症患者
実施期間	登録期間 2 年 6 ヶ月、調査期間 3 年 6 ヶ月
観察期間	1 年間
目標症例数	1,500 例
主な調査項目	患者背景（性別、年齢、眼疾患等の既往歴、眼科用薬剤等の併用薬、妊娠の有無、本剤処方理由等）、本剤の投与状況（1 日の投与頻度、投与期間等）、併用療法及び併用薬剤、有害事象及び副作用の発現状況、有効性調査項目（患者の睫毛に対する満足度） 重点調査項目：虹彩色素過剰、眼瞼溝深化、眼瞼及び眼瞼周囲の色素過剰、角膜上皮障害

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 6 年間、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 睫毛貧毛症

[用法・用量] 片眼ごとに、1 滴を本剤専用のアプリケーターに滴下し、1 日 1 回就寝前に上眼瞼辺縁部の睫毛基部に塗布する。