

2.5 臨床に関する概括評価

目 次

2.5 臨床に関する概括評価.....	1
目 次.....	1
表目次.....	3
図目次.....	4
略号一覧.....	5
2.5.1 製品開発の根拠	7
2.5.1.1 睫毛貧毛症の原因	7
2.5.1.2 睫毛貧毛症治療の臨床的ベネフィット.....	8
2.5.1.3 本剤の開発意義	9
2.5.1.4 治験相談の要約	9
2.5.1.5 臨床試験パッケージ	10
2.5.1.6 有効性評価指標の開発及び検証.....	12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	16
2.5.3.1 毛髪成長の作用機序	16
2.5.3.2 吸収	17
2.5.3.3 分布	17
2.5.3.4 代謝	17
2.5.3.5 排泄	17
2.5.4 有効性の概括評価	18
2.5.4.1 試験対象集団	19
2.5.4.2 全試験を通しての有効性の結果の比較.....	21
2.5.4.2.1 睫毛の全般的な「際立ち度」(GEA 又は GEA-J スコア)	21
2.5.4.2.2 上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さ.....	22
2.5.4.2.3 睫毛満足度質問票 (ESQ)	27
2.5.4.2.4 ESQ 又は ESQ-9、GEA 又は GEA-J スコア、上睫毛の長さ等の複数の評価項目 間での関連性.....	29
2.5.4.3 部分集団における結果の比較.....	29
2.5.4.3.1 日本で実施した試験の部分集団での有効性の検討.....	29
2.5.4.3.2 海外で実施した試験の併合データの部分集団での有効性.....	29
2.5.4.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	31
2.5.4.5 効果の持続、耐薬性	32
2.5.5 安全性の概括評価	33
2.5.5.1 睫毛貧毛症を対象とした臨床試験での安全性の解析.....	34
2.5.5.1.1 全般的な曝露状況.....	38

2.5.5.1.2	人口統計学的特性及びベースラインの GEA 又は GEA-J スコア	40
2.5.5.1.3	有害事象.....	41
2.5.5.1.4	バイタルサイン、身体所見及び臨床検査値の評価.....	52
2.5.5.2	投与中止による影響、過量投与、薬物乱用.....	56
2.5.5.3	LATISSE®の市販後データの概要.....	57
2.5.5.4	注目すべき有害事象	58
2.5.5.5	緑内障患者を対象としたビマトプロスト 0.03%点眼液 (LUMIGAN®) の長期投与 試験から得られた安全性データ.....	59
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	60
2.5.7	参考文献	62

表目次

表 2.5-1	本承認申請に含める睫毛貧毛症治療用ビマトプロストの臨床試験の概要.....	12
表 2.5-2	4 ヶ月後の GEA 又は GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者数及び割合 (%) (192024-059、192024-067、192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験 : ITT 集団)	22
表 2.5-3	上睫毛の長さ (mm) : ベースライン、4 ヶ月後の変化量及び変化率 (%) (192024-059、192024-067、192024-032 及び 192024-038 試験 : ITT 集団)	24
表 2.5-4	上睫毛の豊かさ (mm ²) : : ベースライン、4 ヶ月後の変化量及び変化率 (%) (192024-059、192024-067、192024-032 及び 192024-038 試験 : ITT 集団)	25
表 2.5-5	上睫毛の色の濃さ (明度単位) : : ベースライン、4 ヶ月後の変化量及び変化率 (%) (192024-059、192024-067、192024-032 及び 192024-038 試験 : ITT 集団)	26
表 2.5-6	海外で実施した試験の 4 ヶ月データの安全性に関する統合解析に使用した解析対象集団 (192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験 : 安全性解析対象集団)	36
表 2.5-7	海外で実施した試験の 12 ヶ月データの安全性に関する統合解析に使用した解析対象集団 (192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験 : 安全性解析対象集団)	37
表 2.5-8	日本で実施した試験における曝露期間 (日) (192024-059 及び 192024-067 試験 : 安全性解析対象集団)	39
表 2.5-9	海外で実施した試験の安全性に関する統合解析データにおける曝露期間 (日) (192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験 : 安全性解析対象集団)	40
表 2.5-10	特発性睫毛貧毛症を有する被験者で投与期間 4 ヶ月間に認められた有害事象の要約 (192024-059、192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験 : 安全性解析対象集団)	43
表 2.5-11	がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者で投与期間 4 ヶ月間に認められた有害事象の要約 (192024-067 及び 192024-038 試験 : 安全性解析対象集団)	44
表 2.5-12	市販後に高頻度に報告された非重篤な有害事象 (PT)	58

図目次

図 2.5-1	点眼による投与と皮膚への投与による曝露比較.....	33
---------	----------------------------	----

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
Bim/Bim	group randomized to receive bimatoprost treatment for both 6-month treatment periods of Study 192024-038	192024-038 試験の投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）及び投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）でビマトプロストが投与された群
Bim/Veh	group randomized to receive bimatoprost treatment for the first 6-month treatment period and vehicle for the second 6-month treatment period of Study 192024-038	192024-038 試験の投与期間 1 でビマトプロストが投与され、投与期間 2 でプラセボが投与された群
CAP	Confidence, Attractiveness, and Professionalism	マスカラをしていない時の自まつ毛に対する満足度
DR	Daily Routine	日常行っているまつ毛の手入れに対する満足度
ESQ	Eyelash Satisfaction Questionnaire	睫毛満足度質問票
ESQ-9	9-item Eyelash Satisfaction Questionnaire	9 項目の睫毛満足度質問票
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GEA	Global Eyelash Assessment	（画像数値化ガイド付き）総合的睫毛評価
GEA-J	Global Eyelash Assessment scale with Photonic Guide for Japan	日本人被験者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 〔日本で実施した臨床試験に用いた〕
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性の併合解析の概要
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性の併合解析の概要
ITT	intent-to-treat	—
LFOS	Length, Fullness, and Overall Satisfaction	まつ毛の長さ、ボリュームに対する満足度及び総合的な満足度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
N/A	not applicable	該当せず
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PRO	patient reported outcomes	被験者（患者）による印象評価
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類
Veh/Bim	group randomized to receive vehicle for the first 6-month treatment period and bimatoprost for the second 6-month treatment period of Study 192024-038	192024-038 試験の投与期間 1 でプラセボが投与され、投与期間 2 でビマトプロストが投与された群

2.5 臨床に関する概括評価

ビマトプロストは、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ の誘導体である合成プロスタマイドである。ビマトプロスト外用剤 0.03% (LATISSE®) は睫毛貧毛症の治療薬として開発され、高眼圧症や開放隅角緑内障の治療に広く用いられているビマトプロスト点眼液 0.03% (LUMIGAN®) と同一組成 (ビマトプロストを 0.03% 含有する) の製剤である。両製品の違いはその投与方法にあり、LATISSE® は製品に付属されている片眼 1 回使いきりタイプの滅菌済みアプリケーションブラシを用いて皮膚に局所塗布するのに対し、LUMIGAN® は眼に直接点眼する。

本項では、特発性睫毛貧毛症を有する成人被験者、及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する成人被験者に対するビマトプロスト外用剤 0.03% (以下、本剤) の使用を支持する本剤の安全性及び有効性について説明する。貧毛症とは、異常な毛髪の形態、毛髪の著しい脱落又は減少が起こる状態と定義される。このうち、睫毛貧毛症とは、「睫毛が不十分である又は物足りない」ことを特徴とする疾患である。これまでに睫毛貧毛症に関する疫学調査は実施されていない。

睫毛貧毛症治療用のビマトプロストの安全性及び有効性は、日本人被験者を対象に実施した同様のデザインの第 3 相試験 2 試験の結果により裏づけられている。192024-059 試験では特発性睫毛貧毛症を有する日本人の成人被験者を対象とし、192024-067 試験ではがん化学療法による睫毛貧毛症を有する日本人の成人被験者を対象とした。いずれの試験も、5 ヶ月間の第 3 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。また、特発性睫毛貧毛症を有する成人被験者を対象として北米で実施した 5 ヶ月間の第 3 相試験 (192024-032 試験)、特発性睫毛貧毛症を有する成人被験者、及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する成人被験者を対象として米国及び欧州で実施した 12 ヶ月間 (長期投与) の第 3 相試験 (192024-038 試験)、並びに特発性睫毛貧毛症を有する黒人成人被験者を対象として米国で実施した 5 ヶ月間の第 4 相試験 (192024-039 試験 [本試験は米国で LATISSE® が承認される際に FDA から要求された製造販売後試験である]) の海外で実施した 3 試験の結果は、睫毛貧毛症治療用のビマトプロストの安全性及び有効性を更に支持するものであった。また、主に用量設定の根拠データとして、LATISSE® (ビマトプロスト 0.03% 製剤) の安全性及び有効性を、0.03% より低濃度のビマトプロスト製剤 2 つ (0.015% 及び 0.005%) と比較し、評価した第 2 相試験 (192024-051 試験) の結果についても示す。いずれの試験 (治験の相、実施国/地域に関係なく) でも、治験薬は片眼 1 回使いきりタイプの滅菌済みアプリケーションブラシを用いて、両側の上眼瞼辺縁部に 1 日 1 回、夜に塗布した。

これらの全ての試験で、睫毛貧毛症の治療に対する本剤の高い有効性、並びに良好な忍容性及び安全性が示された。

睫毛貧毛症の治療を目的とした臨床試験及び製造販売後安全性データを、LUMIGAN® (ビマトプロスト点眼液 0.03%) の既知の長期安全性及び忍容性プロファイルと比較した場合でも、安全性上の新たな問題又は懸念は認められなかった。睫毛貧毛症の治療を目的としたビマトプロストの臨床試験中に収集された安全性及び有効性のデータに基づいた睫毛の成長に対するビマトプロストの総合的なベネフィット/リスク評価の結果は良好であった。

2.5.1 製品開発の根拠

睫毛は本来、空気中や周囲の異物が眼への混入を防ぎ、それによる痛みや感染症から眼を守る役割を果たしている。毛包周囲の神経叢の興奮閾値は極めて低いため (Moses, 1970)、睫毛の毛髪線維に接触する埃などの粒子が刺激となり瞬目反射を誘発し、眼球を保護する。さらに、睫毛は紫外線や風による過剰な曝露からも眼を守り、汗や雨が眼内に侵入するのを防ぐ役割も果たしている。また、外観的な観点からも、睫毛の全般的な「際立ち度」は良い心理的効果をもたらす (Shaikh and Bodla, 2006)、患者の生活の質 (QOL) の向上にもつながると考えられる。現在、成人男性及び成人女性用の頭髮育毛剤 (ミノキシジル) による薄毛の治療薬は販売されているが、原因不明の睫毛貧毛症又はがん化学療法による睫毛貧毛症のための治療薬で承認されている医薬品はない。

2.5.1.1 睫毛貧毛症の原因

睫毛貧毛症は、「睫毛が不十分である又は物足りない」ことを特徴とする疾患で、その原因としては、特発性 (加齢などが原因)、薬物誘発性の脱毛症 (がん化学療法などが原因)、及び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が原因) が挙げられる。

健康成人での睫毛貧毛症の多くは特発性であり、加齢に関係している可能性がある。2019年に小児を対象に実施した試験では、年齢と睫毛の長さには反比例の関係があることが示された (Pucci et al, 2005)。192024-032 及び 192024-038 試験に組み入れられた成人女性被験者のベースラインの睫毛の長さでも、年齢と睫毛の長さに反比例の関係が認められた (5.3.5.3: 海外で実施した試験の有効性に関する統合解析 [ISE] Table 1-3)。192024-032 及び 192024-038 試験に組み入れられた特発性睫毛貧毛症を有する女性被験者 505 例を対象に実施したこの解析では、年齢と睫毛の長さに反比例の関係が認められ、18~29 歳の被験者の上睫毛の長さの平均値は 6.4 mm であったのに対して、60 歳以上の被験者の上睫毛の長さの平均値は 5.3 mm であった。

睫毛貧毛症は、脱毛症を誘発する薬剤の投与により起こる可能性もある。特に、一部のがん化学療法剤は脱毛作用があることで知られている。脱毛を引き起こす可能性があるその他の薬剤として、抗凝固薬、抗甲状腺薬、経口避妊薬、リチウム、インターフェロン、高脂血症治療薬及びレチノイドなどが挙げられる (Tosti et al, 1994)。がん化学療法剤以外のこれらの薬剤が原因で起こる睫毛の脱毛の程度は報告されていないが、薬物誘発性の脱毛症は、通常、治療中止後に自然に回復することが知られている (Tosti et al, 1994)。

がん化学療法により誘発された脱毛症では、毛包が活発に分裂している細胞への直接的な毒性により生じることが知られている (Trüeb, 2009)。毛周期の成長期に、毛包の上皮細胞が増殖し、毛幹が形成されるにつれて毛母細胞の増殖活性が最大になる。細胞傷害性の治療によって細胞の有糸分裂が突然停止すると、角化途中の毛幹が弱くなって抜け落ち、成長期の栄養障害型脱毛に陥る (Ulrich et al, 2008)。また、がん化学療法に使用される医薬品の中には毛包上皮内でアポトーシス (プログラム細胞死) を誘発し、毛周期を成長期から退行期に早期に移行させるものがある。この過程は休止期脱毛として知られている。こうした過程の結果、がん化学療法の開始後 1~3 週間以内に毛が抜け落ち始め、1~2 ヶ月以内に脱毛が終結する。脱毛症はがん化学療法を受けている成人患者の 65% に発現すると推定されている。睫毛の脱毛もがん化学療法による脱毛症の 1 つであると考えられるが (Trüeb, 2009)、がん化学療法による睫毛の脱毛の有病率について信頼できるデータは、文献等では公表されていない。しかし、がん化学療法による脱毛の作用機序を考慮すると、頭髮、体毛、眉毛及び睫毛のいずれにおいても、成長期の活発な毛包は全てがん化学療法への感受性が高いと推測される。

皮膚もしくは全身性の基礎疾患又は病態による睫毛貧毛症は、毛包の細胞への侵襲が壊滅的でない場合、その基礎疾患に対する有効な治療により回復する。睫毛貧毛症の原因となる

疾患の中には、直接眼瞼に影響するもの（原発性皮膚障害）もあるが、全身性の疾患（紅斑性狼瘡、甲状腺機能低下症など）が脱毛症の原因となることもあり、後者の場合は他の体毛の脱毛に伴って睫毛の脱毛も発現する（[Grandhe and Kanwar, 2004](#)、[Selva et al, 2003](#)）。

2.5.1.2 睫毛貧毛症治療の臨床的ベネフィット

特発性睫毛貧毛症

特発性睫毛貧毛症を有する被験者でその疾患を治療することにより得られるベネフィットは、埃や汗、異物などから敏感な眼球を守る保護機能の回復である。また、睫毛の脱毛は、患者自身の自尊心や幸福感の低下を招く恐れがある（[Pruzinski, 1993](#)）。睫毛は人間の顔の特徴づけるものであり、睫毛を失った患者は自信喪失に陥る、自己認識に変化を及ぼすなどの可能性がある（[Hunt and McHale, 2005](#)）。特に女性の場合には、眼の外観により、美容的の魅力が増し、心理的に良い効果をもたらすと考えられていることが多くの文献により報告されている（[Cohen, 2010](#)、[Holló, 2007](#)、[Mulhern et al, 2003](#)、[Shaikh and Bodla, 2006](#)）。長くて豊かな睫毛は女性の自尊心を高め、自信を増し、より女性らしく、公的及び社会的に親しみやすい印象を与えるのに対して、睫毛の脱毛症には魅力の喪失や心理的苦悩が伴う（[Batchelor, 2001](#)、[Hunt and McHale, 2005](#)）。

がん化学療法による睫毛貧毛症

がん化学療法による脱毛症は、最も患者の心理状態を不安定にさせる副作用の1つであることが知られており（[Botchkarev, 2003](#)、[Lemieux et al, 2008](#)）、患者にとってがんの辛い経験を思い起こさせ、感情のコントロールを失う、自身の感情が不安定になる、又は社会的機能を減弱させるなどの症状が見られている（[Beisecker et al, 1997](#)、[Cowley et al, 2000](#)、[Freedman, 1994](#)、[Luoma and Hakamies-Blomqvist, 2004](#)、[Richer and Ezer, 2002](#)、[Williams et al, 1999](#)）。頭髮や体毛の脱毛症は、不安、うつ病、自尊心の低下などの症状として現れる QOL の低下などの心理的問題を招く恐れがある（[Ulrich et al, 2008](#)）。頭髮の脱毛は、通常、がん化学療法の後約 6～12 ヶ月で回復するが、睫毛の回復にはより長い時間がかかり、また、生えてくる睫毛には質感や色の変化が見られることがある（[Durdan and Mirmirani, 2006](#)）。

192024-067 及び 192024-038 試験の有効性データにより、ビマトプロストによる治療を行わない場合、がん化学療法後の睫毛の自然再生のスピードは遅いことが観察された。日本で実施した 192024-067 試験では、4 ヶ月間プラセボが投与されたがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の上睫毛の長さの平均値は 5.62 mm（18 例）であり、日本で実施した 192024-059 試験の特発性睫毛貧毛症を有する被験者のベースラインの上睫毛の長さの平均値（ビマトプロスト群 6.92 mm：88 例、プラセボ群 7.00 mm：85 例）を下回っていた（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.2-8.1](#)、及び 192024-067 試験 治験総括報告書 [Table 14.2-8.1](#)）。同様に、海外で実施した 192024-038 試験で 6 ヶ月間プラセボが投与されたがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の上睫毛の長さの平均値（5.61 mm）も、特発性睫毛貧毛症を有する被験者のベースラインの上睫毛の長さの平均値（5.72 mm）を下回っていた（5.3.5.1：192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ] [Table 14.2-12.1](#)）。192024-067 及び 192024-038 試験では、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者へのビマトプロストの投与により、自然な睫毛の回復よりも、より速く睫毛の成長及び睫毛の全般的な「際立ち度」が回復した。このように、本剤の治療を受けた被験者は治療を受けなかった被験者と比較して、より速く睫毛の保護機能を回復することができた（5.3.5.1：192024-067 試験 治験総括報告書 [Section 11.3](#) 及び 192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ] [Section 11.3](#)）。

2.5.1.3 本剤の開発意義

現在、日本では睫毛貧毛症を適応症として承認された治療薬はない。しかし、LUMIGAN[®]と LATISSE[®]は同一組成の製剤（いずれもビマトプロストを 0.03%含有する）であるため、日本では眼科以外の診療科（美容外科、皮膚科など）で睫毛の成長促進を目的として LUMIGAN[®]が適応外使用されている可能性がある。加えて、海外で販売されている LATISSE[®]がインターネットを介して個人輸入され、患者が睫毛の成長促進を目的として使用している可能性もある。さらに、プロスタグランジン系化合物を含有しているものを含め、睫毛の成長効果をうたった処方せんを必要としない製品の入手が可能である。これらの製品には偽造品、不正商標表示品又は粗悪品とみなされるものも含まれており、その多くは医療用医薬品の基準では製造されていないために、患者にとって安全上のリスクを有している可能性がある。このような状況は、品質管理された医薬品の安全な使用を確保する観点から望ましくないと考えている。

このような現状から、睫毛の成長促進を目的とした医薬品としてのニーズが高いことは明らかであり、品質、有効性及び安全性が検証された医薬品が望まれている。ビマトプロストが睫毛貧毛症治療を適応症とする医薬品として承認されることにより、添付文書、使用方法の指導及び製造販売後安全性報告の適切な管理が可能となり、患者のリスクが軽減されることが考えられる。

2.5.1.4 治験相談の要約

20 年 月 日に行われた独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）とアラガン社との 相談結果に基づいて、アラガン社は に同意した。

- 192024-059 試験：特発性睫毛貧毛症を有する日本人被験者を対象として、ビマトプロストの安全性及び有効性をプラセボと比較し、評価する。
- 192024-067 試験：がん化学療法による睫毛貧毛症を有する日本人被験者を対象として、ビマトプロストの安全性及び有効性をプラセボと比較し、評価する。

を PMDA から提案された。同時に、PMDA は、 をアラガン社に要望した。PMDA の提案に従い、アラガン社は、

¹ Poor : ≤0、Slight : 0.00～0.20、Fair : 0.21～0.40、Moderate : 0.41～0.60、Substantial : 0.61～0.80、Almost perfect : 0.81～1.00

[illegible]

2.5.1.5 臨床試験パッケージ

ビマトプロストが睫毛の成長を促進することは、高眼圧症及び開放隅角緑内障の治療を目的としたビマトプロスト点眼液 0.03% (LUMIGAN[®]) の臨床開発中及びその後の広範な製造販売後の使用成績から明らかとなった。LUMIGAN[®] の 2 つのピボタル第 3 相試験中、ビマトプロスト点眼液 0.03% を最長 1 年間、1 日 1 回点眼した被験者の 36.3% 及び 49.1% (それぞれ 192024-008 及び 192024-009 試験) で有害事象として「睫毛の成長」が報告され、その発現率は実薬対照 (チモロール) 群と比較して統計学的に有意に高かった (192024-008 及び 192024-009 試験でそれぞれ 4.9% 及び 5.0%、 $p < 0.001$)。この臨床経験及びビマトプロストの大規模な安全性データによる裏づけを背景に、アラガン社は睫毛の全般的な「際立ち度」の改善、並びに上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さの改善を目的とした本剤の安全性及び有効性を評価する臨床試験を開始した。

アラガン社が睫毛貧毛症の治療薬としてビマトプロストの臨床開発プログラムを開始するまで、睫毛貧毛症を臨床的に評価する尺度は存在しなかった。そのため、アラガン社は睫毛貧毛症の評価尺度として GEA スケールを開発及び検証する試験を 2007 年に開始した（スケール検証の詳細については、2.5.1.6 項を参照）。192024-033 試験の結果から、GEA スケールが睫毛の全般的な「際立ち度」を評価（グレード判定）するツールとしての信頼性が確認された。GEA スケールは、北米で実施したピボタル第 3 相試験（192024-032 試験）での有効性の主要評価項目として最初に使用され、その後、睫毛貧毛症に治療を目的とした全ての臨床試験で使用された。

192024-032 試験は、特発性睫毛貧毛症を有する成人被験者を対象として、ビマトプロストの安全性及び有効性をプラセボと比較し、評価するためにアラガン社が実施した最初の臨床試験である。本試験は投与期間 4 カ月（16 週間）及び投与後観察期間 1 カ月（4 週間）であった。本試験では、主要及び副次評価項目を含む全てで効果が確認され、ビマトプロスト群でのベースラインからの改善はプラセボ群よりも高く、投与群間に統計学的有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。本試験では、本剤を上眼瞼辺縁部へ塗布したときに許容可能な安全性プロファイルが認められた。

北米で実施した 192024-032 試験の良好な安全性及び有効性の結果、並びに本剤の安全性を裏づける大規模な臨床データに基づき、上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さを含む睫毛の成長促進による睫毛貧毛症の治療薬としてビマトプロスト外用剤 0.03%が 2008 年 12 月に米国で承認された。現在、本剤は韓国、台湾、シンガポール等を含む 18 カ国で承認されており、「LATISSE®」の販売名で販売されている。LATISSE®は、現時点では睫毛貧毛症の治療を適応症として販売されている唯一の医薬品である。

2008 年 12 月に米国で最初に LATISSE®が承認されてからアラガン社が実施し、終了した試験について、試験が終了した順に以下に示す。

192024-051 試験は、LATISSE®（ビマトプロスト外用剤 0.03%）を 1 日 1 回塗布したときの安全性及び有効性を 0.03%より低濃度のビマトプロスト 2 製剤（0.005%及び 0.015%）と比較し評価した第 2 相試験であった。本試験には、特発性睫毛貧毛症の成人白人女性被験者が組み入れられた。192024-051 試験データは、睫毛貧毛症の治療のために 0.03%の濃度のビマトプロストを使用することを更に支持する結果であった。192024-051 試験はプラセボ対照試験ではないことから、併合解析には含めなかった。

192024-039 試験は、特発性睫毛貧毛症を有する黒人成人被験者を対象とした LATISSE®の安全性及び有効性を検討した 5 ヶ月間の第 4 相、プラセボ対照試験であった。本試験は、投与期間 4 ヶ月及び投与後観察期間 1 ヶ月であった。本試験は、LATISSE®が米国で承認される際に FDA に要求された製造販売後試験として実施された。

192024-066 試験は、GEA-J スケールのバリデーションを目的とした日本で実施した治験薬を投与しない試験であった。GEA-J スケール用の画像数値化ガイドが日本人被験者の写真のみを含むこと以外は、海外の第 3 相試験で使用された GEA（192024-033 試験で検証済み）と全く同じである。GEA スコアは、日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験での有効性の主要評価項目であり、これらの評価のために GEA-J を用いた。本試験では治験薬は投与しなかったため、安全性データは収集していない。

192024-038 試験は、特発性又はがん化学療法による睫毛貧毛症を有する成人被験者を対象とした、ビマトプロストの安全性及び有効性を評価した長期投与（12 ヶ月間）の第 3 相、プラセボ対照試験であった。

192024-059 試験は、特発性睫毛貧毛症を有する日本人成人被験者を対象とした、ビマトプロストの安全性及び有効性をプラセボと比較し、評価するために日本で実施した第 3 相試験であった。

192024-067 試験は、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する日本人の成人被験者を対象とした、ビマトプロストの安全性及び有効性をプラセボと比較し、評価するために日本で実施した第 3 相試験であった。

本承認申請に含まれる臨床試験パッケージは、睫毛貧毛症治療を目的としたビマトプロストの安全性及び有効性を評価した 6 試験、及び「GEA 又は GEA-J」による評価方法のバリデーション試験 2 試験で構成からなる（表 2.5-1）。これらの試験の治験総括報告書は 5.3.5.1 又は 5.3.5.4 に添付した。表 2.5-1 に示す 8 試験のうちの 5 試験はプラセボ対照の第 3 相及び第 4 相試験であり、睫毛貧毛症の治療薬としてのビマトプロスト外用剤 0.03%の安全性及び有効性を評価している。日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験は、日本人被験者における睫毛貧毛症の治療の適応症を裏づける主要データである。192024-032、192024-038

及び 192024-039 試験は外国人被験者を対象に実施した試験であり、日本人被験者と比較した外国人被験者での有効性及び安全性プロファイルに大きな差異がないことを示す重要なデータであると考えられる。

表 2.5-1 本承認申請に含める睫毛貧毛症治療用ビマトプロストの臨床試験の概要

試験番号	開発 の相	対象	治験薬 (対照薬を含む)	試験終了日
評価資料（日本で実施した試験）				
192024-059 試験	3	特発性睫毛貧毛症を有する日本人成人被験者	●ビマトプロスト 0.03%製剤 ●プラセボ（溶媒）	20 年 月
192024-067 試験	3	がん化学療法による睫毛貧毛症を有する日本人成人被験者	●ビマトプロスト 0.03%製剤 ●プラセボ（溶媒）	20 年 月
参考資料（日本で実施した試験）				
192024-066 試験	N/A	健康な日本人成人被験者	なし (薬剤を投与しない試験)	20 年 月
参考資料（海外で実施した試験）				
192024-032 試験	3	特発性睫毛貧毛症を有する成人被験者	●ビマトプロスト 0.03%製剤 ●プラセボ（溶媒）	20 年 月
192024-033 試験	N/A	健康な成人被験者	なし (薬剤を投与しない試験)	20 年 月
192024-038 試験	3	特発性睫毛貧毛症を有する成人被験者又はがん化学療法による睫毛貧毛症を有する成人被験者	●ビマトプロスト 0.03%製剤 ●プラセボ（溶媒）	20 年 月
192024-039 試験	4	特発性睫毛貧毛症を有する黒人成人被験者	●ビマトプロスト 0.03%製剤 ●プラセボ（溶媒）	20 年 月
192024-051 試験	2	特発性睫毛貧毛症を有する白人成人被験者	●ビマトプロスト 0.03%製剤 (LATISSE®) ●ビマトプロスト 0.005%製剤 ●ビマトプロスト 0.015%製剤	20 年 月

略号：N/A = 該当せず

2.5.1.6 有効性評価指標の開発及び検証

192024-059、192024-067、192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験では、共通して GEA スコア（睫毛の全般的な「際立ち度」）及び睫毛に関する被験者の満足度を評価する患者による印象評価（PRO）である ESQ（23 項目の質問からなる）又は ESQ-9（9 項目の質問からなる）を評価した。医師による有効性の評価は GEA スケールを用いて行い、被験者による評価は ESQ 又は ESQ-9 を用いて行った。192024-059、192024-067、192024-032 及び 192024-038 試験では、被験者の上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さを客観的に評価するツールとして、デジタル画像解析を用いた。これらの各評価指標の開発及び検証について以下の項に示す。

総合的睫毛評価（GEA）スケール及び GEA-J スケール

全 5 試験では、有効性の主要評価項目又は複合的な主要評価項目を構成する要素の 1 つとして GEA スコアを評価した。治験責任医師等は、GEA-J（日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験）又は GEA（海外で実施した 192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験）

を用い、GEA スコアを判定した。GEA スケール用の画像数値化ガイドには多様な人種又は民族の被験者の写真が含まれているのに対して、GEA-J スケール用の画像数値化ガイドは日本人被験者の写真のみが含まれていること以外は GEA と GEA-J は同じである。GEA-J と GEA は同じ 4 段階の順序尺度であり、4 段階のスコア (1. 低い [minimal]、2. 普通 [moderate]、3. 高い [marked]、4. 著しく高い [very marked]) に分類されている。GEA-J 及び GEA のバリデーション試験 (日本で実施した 192024-066 試験及び海外で実施した 192024-033 試験) の結果、評価者内及び評価者間の一致度は、両スケールとも「almost perfect」又は「substantial」² であり、信頼性があると評価された。2.7.3.2.1.1 項 (192024-066 試験：GEA-J による評価方法のバリデーション試験) 及び 2.7.3.2.2.1 項 (192024-033 試験：GEA による評価方法のバリデーション試験) に詳細に示すとおり、これらの試験の結果に基づき、GEA-J スケール及び GEA スケールは、睫毛の全般的な「際立ち度」を評価するツールとして、信頼性及び再現性があると結論づけられた。

GEA-J スケール及び GEA スケールの開発及び検証に関する詳細を 2.7.3.3.2.1 項に示す。

睫毛満足度質問票 (ESQ) 及び 9 項目の睫毛満足度質問票 (ESQ-9)

ESQ 及び ESQ-9 は、睫毛に関する被験者の満足度を評価するための被験者による印象評価 (PRO) である。質問項目は主に患者及び専門家からの意見をもとに開発したが、カテゴリーのスコアの開発のための計算及び項目の選択については心理測定分析をもとに行った。初回の開発過程を経て、最終的に 23 項目からなる ESQ のドラフトを作成し、続いて、被験者から情報を聞き出すためのインタビューを行った。厳密な心理学的妥当性を検討した結果、3 つの特定のカテゴリーに最も適合する 9 項目が特定された。ESQ 及び ESQ-9 では、同様に以下の 3 つのカテゴリーを定義した。

カテゴリー1：まつ毛の長さ、ボリュームに対する満足度及び総合的な満足度 (LFOS)

カテゴリー2：マスカラをしていない時の自まつ毛に対する満足度 (CAP)

カテゴリー3：日常行っているまつ毛の手入れに対する満足度 (DR)

いずれの質問票でも、各質問については 5 つの選択肢 (例えば、「とても満足している [very satisfied]」、「満足している [satisfied]」、「どちらでもない [neutral]」、「満足していない [unsatisfied]」及び「まったく満足していない [very unsatisfied]」) を用いて評価した。海外で実施した 192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験では 23 項目の質問からなる ESQ を使用し、日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験、並びに海外で実施した 192024-051 試験では ESQ-9 を使用した。

ESQ 及び ESQ-9 の開発及び検証の概要を 2.7.3.3.2.3 項に示す。ESQ 及び ESQ-9 の開発及び検証に関する詳細な報告は、ESQ による満足度調査結果 (5.3.5.4) 及び ESQ-9 による満足度調査結果 (5.3.5.4) に示す。

デジタル画像解析

主観的な評価指標 (すなわち医師による有効性評価及び被験者による有効性評価) に加え、睫毛の全般的な「際立ち度」を客観的に評価する指標の開発及び検証も行った。デジタル画像解析は、Canfield Scientific 社により開発・実施された画像解析方法である。その詳細は Canfield Scientific 社が所有している (請求により情報の入手は可能である)。デジタル画像解析では、被験者ごとに複数の評価時点で睫毛の写真 (標準睫毛写真) を撮影し、上睫毛の

² Poor : ≤ 0、Slight : 0.00～0.20、Fair : 0.21～0.40、Moderate : 0.41～0.60、Substantial : 0.61～0.80、Almost perfect : 0.81～1.00

長さ、豊かさ及び色の濃さについて解析した。各評価時点での結果の詳細を [2.7.3.3.2.2](#) 項に示す。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

睫毛貧毛症を有する被験者を対象とした臨床試験で用いたビマトプロスト外用剤 0.03% は、緑内障・高眼圧症治療剤であるビマトプロスト点眼液 0.03% (LUMIGAN[®]) と同一組成であるため、生物薬剤学試験は実施していない (2.7.1 項)。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

LUMIGAN[®]の臨床開発プログラムで得られたデータは、睫毛貧毛症の治療薬になると考えられるため、睫毛貧毛症の治療を目的としたビマトプロスト外用剤 0.03%の開発に関する追加の臨床薬理試験は実施していない（2.7.2 項）。

2.5.3.1 毛髪成長の作用機序

その他の発毛促進剤と同様に、ビマトプロストは睫毛貧毛症を完治させるものではない。発毛治療に関する本剤の作用機序は、毛包自体に永続的な影響を与えるのではなく、毛周期に作用するものである。

発毛は、成長期、退行期及び休止期の3つの毛周期を繰り返す。成長期は、増殖期としても知られており、毛髪線維が成長する期間である（Dorr, 1998、Harrison and Sinclair, 2003）。成長期は更に初期（毛髪前駆細胞の増殖及び分化）、中期（メラノサイト活性と初期毛幹発達）及び終期（上皮系毛球の形成、皮膚からの新たな毛幹出現）の3段階に分けられる（Randall and Botchkareva, 2009）。退行期は移行期間である。休止期は停止期間であり、毛包における代謝活性が低下し、毛包休止状態が認められ、発毛が停止する。発毛は非同期性である。そのため、実際には毎日 70～100 本が脱毛しているのにもかかわらず、月単位で見た場合、毛髪の密集度に変化がないように見える（Ahluwalia, 2012、Johnstone and Albert, 2002）。毛包は常に毛周期のいずれかの段階にある（Elder, 1997、Johnstone and Albert, 2002）。成長期の長さで成長期における発毛速度が毛髪の長さを決定する（Ahluwalia, 2012）。通常、頭髪の毛包の 84%が成長期にあり、頭髪の毛包では成長期が 6 年続き、その後 3 ヶ月間の休止期に入る（Elder, 1997、Johnstone and Albert, 2002）。これとは対照的に、通常、成長期にある睫毛の毛包は 41%とされ、睫毛の成長期は 4～10 週間で、その後 4～9 ヶ月間の休止期に入ると考えられている（Elder, 1997）。

単離したヒト頭皮毛包を用いた試験では、ビマトプロストは毛包活性を強力に促進し、毛髪の成長を増進することが示された（5.3.2.3：報告書 BIO-10-876）。ビマトプロストにより誘発された毛髪の成長は、プロスタミド拮抗阻害剤である AGN-211336 で前処理することによって抑制された。また RT-PCR 法を用い、プロスタミド受容体（プロスタグランジン 2 α 受容体 mRNA スプライシング・バリエーション）及びプロスタグランジン F2 α 受容体の mRNA 発現を調べたところ、単離したヒト頭皮毛包にこれらの受容体が発現していることが明らかとなった（5.3.2.3：報告書 BIO-10-876）。毛包器官培養におけるビマトプロスト、及びその拮抗物質の作用から、ビマトプロストの効果は毛包自体に内在するプロスタミド受容体への直接的な作用によるものであり、脈管構造又は他の周囲組織による間接的な効果ではないことが示唆された。

ビマトプロストが毛髪の成長を刺激する作用機序は、マウスモデルでも検討されており、この研究の結果から、ビマトプロストによる治療により（毛周期における）成長期の睫毛小胞の割合を増加させ、成長期の期間を延長させることが分かっており、おそらくこの作用により睫毛の全般的な「際立ち度」が促進され、睫毛が長くなると考えられる（Tauchi et al, 2010）。また、ビマトプロストにより誘発されたメラニン形成の刺激により、睫毛の色が濃くなると同時に、真皮乳頭及び毛球のサイズを増加させ、睫毛の豊かさに作用すると考えられている（Cohen, 2010、Fagien, 2010、Law, 2010）。個々の毛包に対し、治療時点においてその毛包が毛周期のどの時点にあるかに応じて、睫毛の全般的な「際立ち度」の様々な側面に対してこれらの作用が働く。

上述のように、睫毛の毛周期は非同期性であるため、全ての毛包が同時に治療に反応するとは考えられない。ビマトプロストを連日投与することにより、睫毛の成長促進の効果が確実に現れると考えられる。

2.5.3.2 吸収

健康成人被験者 15 例を対象として、ビマトプロスト 0.03%製剤を両眼に 1 滴ずつ、1 日 1 回、14 日間点眼したとき、ほとんどの被験者で点眼後 1～1.5 時間以内に血中ビマトプロスト濃度は定量限界 (0.025 ng/mL) 未満となった。ビマトプロストの最高血中濃度 ($C_{\max}$) の平均値は、投与 7 日目と 14 日目ではほとんど変化がなく、それぞれ 0.0721 及び 0.0822 ng/mL であった。また、血中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{0-24hr}) の平均値も投与 7 日目と 14 日目で同様であり、それぞれ 0.0742 及び 0.0960 ng•hr/mL であった。これらの結果から、投与 7 日目にはビマトプロストの定常状態に達したことが示された。成人被験者にビマトプロストを両眼に 1 滴ずつ点眼したときの全身バイオアベイラビリティは約 56%と推測された (5.3.5.4 : 報告書 PK-98-119 及び 4.2.2.5 : 報告書 PK-99-001)。

白内障手術を受ける患者 30 例を対象として、ビマトプロスト 0.03%製剤を片眼に 1 滴点眼したとき、房水中でビマトプロストが検出され、投与 1 及び 3 時間後の濃度の平均値はそれぞれ 2.8 及び 1.0 ng/mL であった。また、房水中の AGN-191522 の濃度の平均値は投与 1 時間後で 1.9 ng/mL、投与 3 時間後で 2.6 ng/mL、投与 6 時間後で 0.73 ng/mL であった (Cantor et al, 2007)。

通常、皮膚は眼組織と比較して粒子等の異物に対してより効果的なバリアとなると考えられている。また、局所 (上眼瞼辺縁部) へ塗布することにより、投与されるビマトプロストは点眼する際の量 (1 滴) のうちのごく少量となる。したがって、上眼瞼辺縁部の皮膚へ局所塗布したときの全身曝露量は、点眼したときと比較して明らかに低いと考えられる。

2.5.3.3 分布

静脈内投与した後のビマトプロストの体内組織への分布は中程度であり、定常状態での分布容積は 0.670 L/kg であった。ビマトプロストは、ヒト血液中では主に血漿に存在した (4.2.2.5 : 報告書 PK-99-001)。また、1～250 ng/mL の濃度範囲でのヒトの血漿中の非結合率は約 12%であった (4.2.2.3 : 報告書 PK-99-121)。

2.5.3.4 代謝

白内障手術を受ける患者 30 例にビマトプロスト 0.03%製剤を片眼に 1 滴点眼したとき、ビマトプロスト及び AGN-191522 が房水中に同程度の濃度範囲で検出された (Cantor et al, 2007)。

静脈内投与後のヒト循環血中における主な物質はビマトプロストであった。ビマトプロストは、更にグルクロン酸化、水酸化、N-脱エチル化及びアミド化され、AGN-191522 などの代謝物が生成される (5.3.5.4 : 報告書 PK-95-013、PK-99-037、PK-99-047 及び 4.2.2.4 : 報告書 PK-97-004、PK-99-113)。

2.5.3.5 排泄

ヒトにビマトプロストを静脈内投与したとき、投与量の最大 67%が尿中に排泄され、排泄された未変化体の割合は非常に低かった。糞便中には投与量の 25%が排泄され、そのうち未変化体は 15%～40%であった。尿中及び糞便中に最も多く排泄された代謝物は、グルクロニド抱合体であった (尿中 : 37.7%、糞便中 : 2.81%)。検出された AGN-191522 は尿中 (0.84%) 及び糞便中 (1.18%) とともに微量であった (5.3.5.4 : 報告書 PK-99-001 及び 4.2.2.4 : 報告書 PK-99-113)。

2.5.4 有効性の概括評価

本承認申請に含める睫毛貧毛症を有する被験者を対象として実施したビマトプロストの臨床データパッケージには、安全性及び有効性を評価した 6 試験、並びに「GEA 又は GEA-J」による評価方法のバリデーションを行った 2 試験を含む。

日本で実施した試験（評価資料）：

- 192024-059 試験： 特発性睫毛貧毛症を有する日本人成人被験者を対象とした第 3 相試験
- 192024-067 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被験者を対象とした第 3 相試験

日本で実施した試験（参考資料）：

- 192024-066 試験： 日本人被験者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

海外で実施した試験（参考資料）：

- 192024-032 試験： 特発性睫毛貧毛症を有する成人被験者を対象とした第 3 相試験
- 192024-038 試験： 特発性睫毛貧毛症又はがん化学療法による睫毛貧毛症を有する成人被験者を対象とした第 3 相長期投与試験
- 192024-039 試験： ビマトプロスト 0.03% 製剤（米国での販売名：以下、LATISSE®）の米国承認時に FDA より要求された製造販売後試験の一部として実施した黒人被験者を対象とした第 4 相試験
- 192024-051 試験： LATISSE®（ビマトプロスト 0.03% 製剤）と 0.03% より低濃度のビマトプロスト 2 製剤（0.005%、0.015%）を安全性及び有効性を比較検討した第 2 相試験
- 192024-033 試験： 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

各試験の主要なデザイン上の特徴を 2.7.3 項の表 2.7.3-1 に要約する。

本項では、日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験、並びに海外で実施した 192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験で得られた結果に基づき、睫毛貧毛症を有する被験者を対象として実施した試験のビマトプロスト外用剤 0.03% の有効性を示す。これらの試験は、成人被験者を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、全ての試験でビマトプロスト外用剤 0.03% を用いた。海外で実施した 192024-051 試験は、睫毛貧毛症を有する被験者でのビマトプロストの最適濃度が 0.03% であることを確認するために、0.03% より低濃度の 2 製剤（0.005%、0.015%）とビマトプロスト外用剤 0.03% を比較した。なお、本試験はプラセボ群を含まない試験であるため、他の試験の結果とは別に考察した。192024-051 試験の結果の詳細は、2.5.4.4 及び 2.7.3.4 項にも記載する。192024-066 及び 192024-033 試験は、それぞれ GEA-J 及び GEA スケールのバリデーション試験であり、治験薬を投与しなかったため、有効性に関する考察には含めなかった。

以下に示す有効性評価項目に関して、各試験で共通する主要評価時点（4 ヶ月後）でのデータの比較を容易にするため、4 ヶ月後の結果を項目ごとに要約する。また、特発性睫毛貧毛症を有する被験者とがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の結果に分けて示す。

- GEA スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者

- 上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さのベースラインからの変化
- 被験者の満足度のベースラインからの変化
 - ESQ の質問 4 又は ESQ-9 の質問 3 (同一の質問：睫毛の総合的な満足度)
 - ESQ 又は ESQ-9 のカテゴリ 1「まつ毛の長さ、ボリュームに対する満足度及び総合的な満足度 (LFOS)」
 - ESQ 又は ESQ-9 のカテゴリ 2「マスカラをしていない時の自まつ毛に対する満足度 (CAP)」

日本で実施した 192024-059 試験の特発性睫毛貧毛症を有する被験者と 192024-067 試験のがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の比較は、192024-067 試験の被験者数 (36 例) が 192024-059 試験 (173 例) より少なく、睫毛貧毛症の原因も異なるため、これらの相違を考慮する必要がある。日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験での有効性の部分集団解析 (性別、年齢別、ベースラインの GEA-J スコア別) の結果は試験ごとに示す。また、海外で実施した試験での特発性睫毛貧毛症を有する被験者では、データを統合し、有効性の部分集団解析 (性別、人種別、年齢別、ベースラインの GEA スコア別) を実施した。

GEA スコアは、192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験のデータ、上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さは、192024-032 及び 192024-038 試験のデータを統合解析した。なお、192024-039 試験ではこれらの項目の解析は実施しなかった。ISE は 5.3.5.3 に添付し、臨床的有效性を 2.7.3 項に示す。

2.5.4.1 試験対象集団

ESQ 又は ESQ-9 データを含め全ての有効性評価項目の解析は、各試験で無作為割付された全ての被験者からなる intent-to-treat (ITT) 集団を対象に行った。被験者は、各被験者が投与された治験薬にかかわらず、無作為割付された群に基づき解析を行った。

日本で実施した 192024-059 試験では特発性睫毛貧毛症を有する成人被験者、192024-067 試験ではがん化学療法による睫毛貧毛症を有する成人被験者を対象とした。両試験ともに、睫毛貧毛症は「ベースラインの GEA-J スコアが 1 (低い) 又は 2 (普通)」と定義した。

192024-059 試験では、特発性睫毛貧毛症を有する成人被験者、合計 173 例が無作為割付され、その全例を ITT 集団に含めた (ビマトプロスト群：88 例、プラセボ群：85 例)。本試験に組み入れられた被験者は、平均年齢 (範囲) が 40.8 歳 (20～68 歳)、ほとんどが女性 (89.6%)、全例 (100%) が日本人であった。ビマトプロスト群でベースラインの GEA-J スコアが 3 の被験者が 1 例見られたのを除き、全ての被験者はベースラインの GEA-J スコアが 1 (29.5%) 又は 2 (69.9%) であり、スコアの分布は両投与群で類似していた。

192024-067 試験では、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する成人被験者、合計 36 例が無作為割付され、全例を ITT 集団に含めた (ビマトプロスト群：18 例、プラセボ群：18 例)。本試験に組み入れられた被験者の平均年齢 (範囲) は 50.6 歳 (31～74 歳) であった。被験者は全て女性 (100%) で、全例 (100%) が日本人であった。全ての被験者はベースラインの GEA-J スコアが 1 (72.2%) 又は 2 (27.8%) であり、スコアの分布は両投与群で類似していた。

有効性を支持する参考資料とした海外で実施した試験 (特発性睫毛貧毛症を有する被験者を対象とした試験：192024-032 及び 192024-039 試験、特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者を対象とした 192024-038 試験) でも、日本で実施した試験と同様に、睫毛貧毛症は「ベースラインの GEA スコアが 1 又は 2」と定義した。さらに、192024-038 試験では、ESQ のカテゴリ 2 の 3 項目の質問それぞれに対して、「スコア 1. very much disagree (まったくそうは思わない) 又はスコア 2. disagree (そうは思わない)」と回答した被験者を対象とした。

192024-032 試験では、特発性睫毛貧毛症を有する成人被験者、合計 278 例が無作為割付され、全例を ITT 集団に含めた（ビマトプロスト群：137 例、プラセボ群：141 例）。本試験に組み入れられた被験者は、平均年齢（範囲）が 49.8 歳（22～78 歳）、ほとんどが女性であり（97.1%）、白人（80.9%）が多かった。被験者の虹彩の色は、「Light（薄い）」が半数以上であった（60.1%）。全ての被験者はベースラインの GEA スコアが 1（20.1%）又は 2（79.9%）であり、スコアの分布は両投与群で類似していた。

192024-038 試験では、特発性睫毛貧毛症を有する被験者 238 例、及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者 130 例の合計 368 例が無作為割付され、全例を ITT 集団に含めた。本試験に組み入れられた全被験者において、平均年齢（範囲）は 49.8 歳（20～76 歳）、ほとんどは女性であり（98.9%）、白人（82.9%）が多かった。また、被験者の虹彩の色は、「Light（薄い）」が半数以上（62.1%）であった。全ての被験者はベースラインの GEA スコアが 1（39.9%）又は 2（60.1%）であり、スコアの分布は両投与群で類似していた。がん化学療法による睫毛貧毛症でのベースラインの GEA スコアが 1 である被験者の割合（71.5% [93/130 例]）は、特発性睫毛貧毛症の割合（22.7% [54/238 例]）より高かった。また、がん化学療法による睫毛貧毛症の 1 例を除く全ての被験者はベースラインの ESQ カテゴリー 2 の質問 16、18 及び 19 のスコアが 1 又は 2 であった。なお、海外で実施した試験でがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者を組み入れたのは、192024-038 試験のみであった。

試験デザインに関して、日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験、並びに海外で実施した 192024-032 及び 192024-039 試験は、投与期間 4 ヶ月間及び投与後観察期間 1 ヶ月間からなる試験であった。また、192024-038 試験は、各期 6 ヶ月間の 2 期（投与期間 1 [前半の 6 ヶ月間] 及び投与期間 2 [後半の 6 ヶ月間]）からなる 12 ヶ月間の試験であった。

192024-038 試験では、各被験者は Day 1 に以下の 3 投与群に無作為割付された（Bim：ビマトプロスト、Veh：プラセボ）。

- Bim/Bim 群： 投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）及び投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）でビマトプロストが投与された群
- Bim/Veh 群： 投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）でビマトプロストが投与され、投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）でプラセボが投与された群
- Veh/Bim 群： 投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）でプラセボが投与され、投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）でビマトプロストが投与された群

192024-039 試験では、特発性睫毛貧毛症を有する黒人成人被験者 89 例が無作為割付され、全例が ITT 集団に含まれた（ビマトプロスト群：46 例、プラセボ群：43 例）。本試験に組み入れられた被験者は、平均年齢（範囲）が 46.5 歳（19～75 歳）、ほとんどは女性（98.9%）であった。ほとんどの被験者の虹彩の色は「Dark（ブラウン又はダークブラウン）」であった（97.8%）。全ての被験者は黒人で、ベースラインの GEA スコアが 1（30.3%）又は 2（69.7%）であり、スコアの分布は両投与群で類似していた。

各試験の対象集団の要約は 2.7.3.3.1 項に示し、個々の試験のまとめは 2.7.6 項で詳細に記載する。海外で実施した試験の対象集団における有効性の部分集団解析（海外で実施した試験の統合データの部分集団解析含む）は 2.7.3.3.4 項に述べる。

2.5.4.2 全試験を通しての有効性の結果の比較

2.5.4 項に記載したとおり、192024-059、192024-067、192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験の有効性の結果は、有効性の評価項目ごとに以下の項に示す。各試験で共通する主要評価時点（4 ヶ月後）でのデータを比較した。4 ヶ月以上の長期投与時の有効性（192024-038 試験）の考察は、2.5.4.5 効果の持続、耐薬性に示す。

有効性の結果の詳細な考察は、2.7.3.3.2 項に評価項目ごとに示す。2.7.3.3.2 項では、日本で実施した試験の結果を示した上で、海外で実施した試験と比較した。

2.5.4.2.1 睫毛の全般的な「際立ち度」（GEA 又は GEA-J スコア）

全 5 試験では、GEA 又は GEA-J スコアを有効性の評価項目とし、日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験では画像数値化ガイド付き GEA-J スケール、海外で実施した 192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験では GEA スケールを用いて、治験責任医師又は治験分担医師がスコアを判定した。各試験では、主要評価時点である 4 ヶ月後の GEA-J 又は GEA スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者（レスポnder）の割合を有効性の主要評価項目（192024-059、192024-067、192024-032 及び 192024-039 試験）、又は複合的な主要評価項目の 1 項目（192024-038 試験）として解析した。

日本で実施した試験（192024-059 及び 192024-067 試験）、並びに海外で実施した試験（192024-032 及び 192024-039 試験）で、主要評価時点である 4 ヶ月後の GEA-J 又は 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は、ビマトプロスト群でプラセボ群より高く、投与群間に統計学的有意差が認められた（表 2.5-2）。海外で実施した 192024-038 試験では、全体（主要解析集団：特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者集団）、並びに特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団でも同様の結果が認められた。がん化学療法による睫毛貧毛症の被験者の部分集団では、4 ヶ月後において投与群間に統計学的有意差は認められなかったが、6 ヶ月後では投与群間に統計学的有意差が認められた（5.3.5.1：192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ] Table 14.2-3.1）。

日本で実施した 192024-059 試験と 192024-067 試験を比較した場合、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（レスポnder）の割合は、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者（192024-067 試験）で特発性睫毛貧毛症を有する被験者（192024-059 試験）より両投与群（ビマトプロスト群及びプラセボ群）で高かった。ビマトプロスト群では、4 ヶ月後のレスポnderの割合は、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者で 88.9%であった。一方、特発性睫毛貧毛症を有する被験者でのレスポnderの割合は 77.3%であった。また、プラセボ群でのレスポnderの割合は、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者で 27.8%であり、特発性睫毛貧毛症を有する被験者で 17.6%であった。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者（192024-067 試験）で認められたプラセボ群でレスポnderの割合が高かった一因として、がん化学療法後の睫毛の自然再生によるものと考えられる。

表 2.5-2 4 ヶ月後の GEA 又は GEA-J スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者数及び割合 (%) (192024-059、192024-067、192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験 : ITT 集団)

対象 試験番号 [対象集団]	ビマトプロスト群	プラセボ群	p 値 ^a
特発性睫毛貧毛症			
192024-059 試験 [日本人]	68/88 (77.3)	15/85 (17.6)	< 0.001
192024-032 試験 [外国人]	107/137 (78.1)	26/141 (18.4)	< 0.0001
192024-038 試験 [外国人]	133/179 (74.3)	8/59 (13.6)	< 0.001
192024-039 試験 [外国人]	32/46 (69.6)	21/43 (48.8)	0.046
がん化学療法による睫毛貧毛症			
192024-067 試験 [日本人]	16/18 (88.9)	5/18 (27.8)	< 0.001
192024-038 試験 [外国人]	70/96 (72.9)	18/33 (54.5)	0.051

注：各試験では 4 ヶ月後を主要評価時点とした。

a. Pearson のカイ二乗検定

出典：192024-059 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) [Table 14.2-1](#)、192024-067 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) [Table 14.2-1](#)、192024-039 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) [Table 14.2-1](#)、192024-032 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) [Table 14.2-2](#) 及び 192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ] (5.3.5.1) [Table 14.2-3.1](#)

192024-059、192024-032 及び 192024-038 試験の特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団で、4 ヶ月後の GEA 又は GEA-J スコアがベースラインと比較して 2 以上改善した被験者の割合は、ビマトプロスト群でプラセボ群より高く、投与群間に統計学的有意差が認められた (2.7.3 項：表 2.7.3-14)。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団では、192024-067 及び 192024-038 試験ともに、4 ヶ月後の GEA 又は GEA-J スコアがベースラインと比較して 2 以上改善した被験者の割合は、ビマトプロスト群でプラセボ群より高かった。192024-038 試験のがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団では、投与群間に統計学的有意差が認められた (2.7.3 項：表 2.7.3-15)。

日本で実施した 192024-059 試験と 192024-067 試験を比較した場合、ビマトプロスト群における 4 ヶ月後の GEA-J スコアがベースラインと比較して 2 以上改善した被験者の割合は、特発性睫毛貧毛症を有する被験者 (192024-059 試験) で 36.4% [32/88 例]、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者 (192024-067 試験) で 27.8% [5/18 例] であり、特発性睫毛貧毛症を有する被験者で高かった。一方、プラセボ群では、特発性睫毛貧毛症を有する被験者 (192024-059 試験) で 1.2% (1/85 例)、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者 (192024-067 試験) で 5.6% (1/18 例) であった。4 ヶ月後において、192024-059 試験 (特発性睫毛貧毛症) で投与群間に統計学的有意差が認められたが、192024-067 試験 (がん化学療法による睫毛貧毛症) では投与群間に統計学的有意差が認められなかった。

2.5.4.2.2 上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さ

デジタル画像解析は、睫毛へのビマトプロスト投与の効果を評価できる感度の高い客観的な方法である。全 5 試験 (192024-059、192024-067、192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験) では、ベースライン及び治験実施計画書で規定された評価時点で被験者の睫毛の写真 (標準睫毛写真) を撮影した。デジタル画像解析は、日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験、並びに海外で実施した 192024-032 及び 192024-038 試験での睫毛の特徴 (上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さ) を解析するために実施した。黒人を対象とした 192024-039 試験でも被験者の睫毛の写真を撮影したが、睫毛の色と背景となる皮膚の色とのコントラストが低いため、デジタル画像解析は実施しなかった。したがって、以下の項では日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験、並びに海外で実施した 192024-032 及び 192024-038 試験の結果を示す。詳細な結果は項目ごとに 2.7.3.3.2.2 項に示す。

特発性睫毛貧毛症の被験者の結果は、ベースラインからの変化量の平均値及び変化率(%)の平均値を示す(日本で実施した第3相試験である192024-059試験と海外で実施した192024-032試験、192024-038試験の特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団及び192024-039試験の結果)。がん化学療法による睫毛貧毛症の被験者の結果は、ベースライン時に全く睫毛がない又はほとんどない被験者がいたため、ベースラインからの変化が大きく、数値の分布に偏りが見られるため、ベースラインからの変化量の平均値及び変化率の中央値を示す(日本で実施した192024-067試験及び海外で実施した192024-038試験のがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団)。

2.5.4.2.2.1 上睫毛の長さ

睫毛の特徴を解析した4試験において、4ヵ月後のベースラインからの上睫毛の長さ(mm)の変化量の平均値(特発性睫毛貧毛症を有する被験者)及び中央値(がん化学療法を有する睫毛貧毛症)は、ビマトプロスト群でプラセボ群より大きく、投与群間に統計学的有意差が認められた($p \leq 0.008$ 、表 2.5-3)。

ベースラインの上睫毛の長さは、特発性睫毛貧毛症の被験者でがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者より長かった(表 2.5-3)。これは、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団で貧毛症の症状がより重度であったことを示している。がん化学療法による睫毛貧毛症の被験者のプラセボ群で、4ヵ月後に上睫毛が長くなったのは、がん化学療法後の睫毛の自然再生が認められたためであると考えられる。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団の上睫毛の長さの変化率は、ビマトプロスト群でプラセボ群より大きく、投与群間に統計学的有意差が認められた。

日本で実施した試験において、192024-067試験(がん化学療法による睫毛貧毛症)では、4ヵ月後の上睫毛の長さは、ビマトプロスト群及びプラセボ群ともに192024-059試験(特発性睫毛貧毛症を有する被験者)より変化量が大きかった。ビマトプロスト群では、4ヵ月後の上睫毛の長さのベースラインからの変化率は、192024-067試験(がん化学療法による睫毛貧毛症)で中央値が42.42%、192024-059試験(特発性睫毛貧毛症)で平均値が24.01%であった。また、プラセボ群では、192024-067試験(がん化学療法による睫毛貧毛症)で中央値が11.11%、192024-059試験(特発性睫毛貧毛症)で平均値が-0.54%であった。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者(192024-067試験)のプラセボ群で見られた睫毛の成長は、睫毛の自然再生に起因すると考えられる。

表 2.5-3 上睫毛の長さ (mm) : ベースライン、4 ヶ月後の変化量及び変化率 (%)
(192024-059、192024-067、192024-032 及び 192024-038 試験 : ITT 集団)

	ビマトプロスト群	プラセボ群	p 値 ^a
特発性睫毛貧毛症			
192024-059 試験 [日本人]	N = 88	N = 85	
ベースラインの平均値	6.92	7.00	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の平均値)	1.62 (24.01%)	-0.04 (-0.54%)	< 0.001
192024-032 試験 [外国人]	N = 137	N = 141	
ベースラインの平均値	5.79	5.71	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の平均値)	1.39 (24.57%)	0.11 (2.30%)	< 0.001
192024-038 試験 [外国人]	N = 177	N = 58	
ベースラインの平均値	5.69	5.83	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の平均値)	1.25 (22.86%)	-0.28 (-4.86%)	< 0.001
がん化学療法による睫毛貧毛症			
192024-067 試験 [日本人]	N = 17	N = 17	
ベースラインの平均値	5.31	4.79	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の中央値)	2.65 (42.42%)	0.99 (11.11%)	0.003
192024-038 試験 [外国人]	N = 94	N = 31	
ベースラインの平均値	4.87	4.65	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の中央値)	1.48 (28.54%)	0.72 (11.28%)	0.008

注 : 各試験では 4 ヶ月後を主要評価時点とした。

特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団では平均値を示した。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団では、ベースライン時に全く睫毛がない又はほとんどない被験者がいたため、ベースラインからの変化が大きく、数値の分布に偏りが見られるため、中央値を示した。

a. Wilcoxon の順位検定

出典 : 192024-059 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) [Table 14.2-2.1](#) 及び [Table 14.2-5.1](#)、192024-067 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) [Table 14.2-2.1](#) 及び [Table 14.2-5.1](#)、192024-032 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) [Table 14.5-3.2](#) 及び [Table 14.5-3.3](#)、並びに 192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ] (5.3.5.1) [Table 14.2-2.1](#) 及び [Table 14.2-7.1](#)

2.5.4.2.2.2 上睫毛の豊かさ

睫毛の特徴を解析した 4 試験において、4 ヶ月後のベースラインからの上睫毛の豊かさ (mm²) の変化量の平均値 (特発性睫毛貧毛症を有する被験者) 及び中央値 (がん化学療法を有する睫毛貧毛症) は、ビマトプロスト群でプラセボ群より大きく、投与群間に統計学的有意差が認められた ($p \leq 0.007$ 、[表 2.5-4](#))。

ベースラインの上睫毛の豊かさは、特発性睫毛貧毛症の被験者でがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者より豊かさの平均値が大きかった ([表 2.5-4](#))。これは、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団で貧毛症の症状がより重度であったことを示している。がん化学療法による睫毛貧毛症の被験者のプラセボ群で、4 ヶ月後に上睫毛の豊かさの変化率 (%) が大きかったのは、がん化学療法後の睫毛の自然再生が認められたためであると考えられる。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団の上睫毛の豊かさの変化率は、ビマトプロスト群でプラセボ群より大きく、投与群間に統計学的有意差が認められた。

4 ヶ月後の上睫毛の豊かさは、192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）で 192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症）より改善が大きかった。ビマトプロスト群では、4 ヶ月後の上睫毛の豊かさのベースラインからの変化率は、192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）で中央値が 141.67%、192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症）で平均値が 44.82%であった。また、プラセボ群では、192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）で中央値が 50.79%、192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症）で平均値が -1.12%であった。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者（192024-067 試験）のプラセボ群で見られた上睫毛の豊かさの改善は、睫毛の自然再生に起因すると考えられる。

表 2.5-4 上睫毛の豊かさ (mm²) : : ベースライン、4 ヶ月後の変化量及び変化率 (%)
(192024-059、192024-067、192024-032 及び 192024-038 試験 : ITT 集団)

	ビマトプロスト群	プラセボ群	p 値 ^a
特発性睫毛貧毛症			
192024-059 試験 [日本人]	N = 88	N = 84	
ベースラインの平均値	0.98	1.01	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の平均値)	0.35 (44.82)	-0.03 (-1.12)	< 0.001
192024-032 試験 [外国人]	N = 137	N = 140	
ベースラインの平均値	0.93	0.97	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の平均値)	0.71 (109.15) ^b	0.06 (10.61)	< 0.001
192024-038 試験 [外国人]	N = 150	N = 52	
ベースラインの平均値	0.79	0.87	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の平均値)	0.56 (95.91)	-0.07 (-7.24)	< 0.001
がん化学療法による睫毛貧毛症			
192024-067 試験 [日本人]	N = 15	N = 14	
ベースラインの平均値	0.59	0.47	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の中央値)	0.76 (141.67)	0.28 (50.79)	0.007
192024-038 試験 [外国人]	N = 66	N = 19	
ベースラインの平均値	0.39	0.67	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の中央値)	0.67 (180.13)	-0.05 (25.00)	< 0.001

注 : 各試験では 4 ヶ月後を主要評価時点とした。

特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団では平均値を示した。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団では、ベースライン時に全く睫毛がない又はほとんどない被験者がいたため、ベースラインからの変化が大きく、数値の分布に偏りが見られるため、中央値を示した。

a. Wilcoxon の順位検定

b. N = 136

出典 : 192024-059 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) [Table 14.2-2.2](#) 及び [Table 14.2-5.2](#)、192024-067 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) [Table 14.2-2.2](#) 及び [Table 14.2-5.2](#)、192024-032 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) [Table 14.5-5.2](#)、並びに 192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ] (5.3.5.1) [Table 14.2-2.2](#) 及び [Table 14.2-7.2](#)、並びに ISE (5.3.5.3) [Table 4-9](#)

2.5.4.2.2.3 上睫毛の色の濃さ

上睫毛の色の濃さについては、明度単位のスケールは 0（黒）から 255（白）である。ベースラインからのマイナスの変化は、ベースラインよりも睫毛の色が濃いことを示している。

睫毛の特徴を解析した 4 試験において、4 ヶ月後の上睫毛の長さ (mm) の上睫毛の色の濃さのベースラインからの変化量の平均値（特発性睫毛貧毛症を有する被験者）及び中央値

(がん化学療法を有する睫毛貧毛症)は、ビマトプロスト群でプラセボ群より大きく、投与群間に統計学的有意差が認められた ($p \leq 0.040$ 、表 2.5-5)。全ての試験において、4 ヶ月後では、ビマトプロスト群でプラセボ群よりも上睫毛の色が濃くなった。

日本で実施した試験において、192024-067 試験 (がん化学療法による睫毛貧毛症)では、4 ヶ月後の上睫毛の色の濃さは、ビマトプロスト群及びプラセボ群ともに 192024-059 試験 (特発性睫毛貧毛症を有する被験者) より変化量が大きかった。ビマトプロスト群では、4 ヶ月後の上睫毛の色の濃さのベースラインからの変化率は、192024-067 試験 (がん化学療法による睫毛貧毛症) で中央値が 13.67%、192024-059 試験 (特発性睫毛貧毛症) で平均値が 7.98%であった。また、プラセボ群では、192024-067 試験 (がん化学療法による睫毛貧毛症) で中央値が 6.40%、192024-059 試験 (特発性睫毛貧毛症) で平均値が -1.28%であった。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者 (192024-067 試験) のプラセボ群で見られた上睫毛の色の濃さの改善は、睫毛の自然再生に起因すると考えられる。

表 2.5-5 上睫毛の色の濃さ (明度単位) : : ベースライン、4 ヶ月後の変化量及び変化率 (%) (192024-059、192024-067、192024-032 及び 192024-038 試験 : ITT 集団)

	ビマトプロスト群	プラセボ群	p 値 ^a
特発性睫毛貧毛症			
192024-059 試験 [日本人]	N = 88	N = 84	
ベースラインの平均値	147.57	145.27	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の平均値)	-12.02 (-7.98)	1.38 (1.28)	< 0.001
192024-032 試験 [外国人]	N = 135	N = 138	
ベースラインの平均値	105.67	102.82	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の平均値)	-20.15 (-18.19)	-3.57 (-2.96)	< 0.001
192024-038 試験 [外国人]	N = 150	N = 52	
ベースラインの平均値	149.29	143.49	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の平均値)	-24.01 (-15.73)	0.40 (1.39)	< 0.001
がん化学療法による睫毛貧毛症			
192024-067 試験 [日本人]	N = 15	N = 14	
ベースラインの平均値	139.54	147.24	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の中央値)	-21.01 (-13.67)	-4.60 (-6.40)	0.040
192024-038 試験 [外国人]	N = 65	N = 18	
ベースラインの平均値	156.16	164.22	
4 ヶ月後の変化量の平均値 (変化率の中央値)	-22.48 (-14.36)	-11.25 (-5.66)	0.029

注 : 各試験では 4 ヶ月後を主要評価時点とした。

特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団では平均値を示した。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団では、ベースライン時に全く睫毛がない又はほとんどない被験者がいたため、ベースラインからの変化が大きく、数値の分布に偏りが見られるため、中央値を示した。

a. Wilcoxon の順位検定

出典 : 192024-059 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) Table 14.2-2.3 及び Table 14.2-5.3、192024-067 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) Table 14.2-2.3 及び Table 14.2-5.3、192024-032 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) Table 14.2-3.3 及び Table 14.5-9、並びに 192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ] (5.3.5.1) Table 14.2-2.3 及び Table 14.2-7.3

2.5.4.2.3 睫毛満足度質問票 (ESQ)

日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験では、睫毛満足度質問票 (ESQ) を用いて睫毛の被験者による満足度を評価した。ビマトプロスト群「カテゴリー1 (まつ毛の長さ、ボリュームに対する満足度及び総合的な満足度 [LFOS])」、並びに「カテゴリー2 (マスカラをしていない時の自まつ毛に対する満足度 [CAP])」の各合計スコアで、4 ヶ月後の評価時点でベースラインからの改善が認められた。海外で実施した 192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験では、投与期間 4 ヶ月間 (192024-032 及び 192024-039 試験)、投与期間 6 ヶ月間 (192024-038 試験) 及び 12 ヶ月間 (192024-038 試験) の終了時にビマトプロスト群ではベースラインからの改善が認められた。

以下に 192024-059 及び 192024-067 試験で用いた ESQ 又は 192024-032 及び 192024-038 試験で用いた ESQ-9 の各項目及び各カテゴリーの結果のうち、投与群間に統計学的有意差が認められたものを示す。海外で黒人を対象として実施した 192024-039 試験では、「質問 7: 睫毛の豊かさ及び濃さ」の 4 ヶ月後を除き、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

睫毛の総合的な満足度

特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者では、4 ヶ月後の睫毛の総合的な満足度 (ESQ-9 の質問 3 又は ESQ の質問 4) は、試験間の比較に用いた全ての試験で、ビマトプロスト群及びプラセボ群ともにベースラインから改善する傾向が見られた。特発性睫毛貧毛症を有する被験者では、日本で実施した 192024-059 試験並びに海外で実施した 192024-032 及び 192024-038 試験で、4 ヶ月後の睫毛の総合的な満足度 (ESQ-9 の質問 3 又は ESQ の質問 4) のベースラインからの変化量が、ビマトプロスト群でプラセボ群より大きく、投与群間に統計学的有意差が認められた。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者では、日本で実施した 192024-067 試験及び海外で実施した 192024-038 試験ともに、ベースラインからの変化量が、ビマトプロスト群でプラセボ群より大きく、投与群間に統計学的有意差が認められた (2.7.3 項: 表 2.7.3-22 及び表 2.7.3-23)。

日本で実施した試験において、192024-067 試験 (がん化学療法による睫毛貧毛症) では、4 ヶ月後の睫毛の総合的な満足度のスコア (ESQ-9 の質問 3 又は ESQ の質問 4) は、ビマトプロスト群及びプラセボ群ともに 192024-059 試験 (特発性睫毛貧毛症を有する被験者) より変化量が大きかった。ビマトプロスト群では、4 ヶ月後の睫毛の総合的な満足度のスコアのベースラインからの変化率は、192024-067 試験 (がん化学療法による睫毛貧毛症) で平均値 (標準偏差) が 2.00 (1.283)、192024-059 試験 (特発性睫毛貧毛症) で 1.40 (1.282) であった。また、プラセボ群では、192024-067 試験 (がん化学療法による睫毛貧毛症) で 0.56 (0.984)、192024-059 試験 (特発性睫毛貧毛症を有する被験者) で 0.52 (0.908) であり、類似していた。

まつ毛の長さ、ボリュームに対する満足度及び総合的な満足度 (LFOS: カテゴリー1)

特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者では、「まつ毛の長さ、ボリュームに対する満足度及び総合的な満足度 (LFOS: カテゴリー1)」は、試験間の比較に用いた全 5 試験で、ビマトプロスト群及びプラセボ群の 4 ヶ月後のスコアの平均値は、ベースラインと比べて改善する傾向が見られた。特発性睫毛貧毛症の被験者では、日本で実施した 192024-059 試験並びに海外で実施した 192024-032 及び 192024-038 試験で、4 ヶ月後の ESQ のカテゴリー1 (LFOS) のベースラインからの変化量が、ビマトプロスト群でプラセボ群より大きく、投与群間に統計学的有意差が認められた。がん化学療法による睫毛貧毛症の被験者では、日本で実施した 192024-067 試験及び海外で実施した 192024-038 試験ともに、ベースラインからの変化量が、ビマトプロスト群でプラセボ群より大きく、投与群間に統計学的有意差が認められた (2.7.3 項: 表 2.7.3-24 及び表 2.7.3-25)。

日本で実施した試験において、192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）における 4 ヶ月後の ESQ のカテゴリ 1（LFOS）のベースラインからの変化量は、192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症を有する被験者）の変化量より大きかった。ビマトプロスト群では、4 ヶ月後の ESQ のカテゴリ 1（LFOS）のベースラインからの変化率は、192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）で平均値（標準偏差）が 6.00（3.757）、192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症）で 4.14（3.508）であった。また、プラセボ群では、192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）で 1.89（2.968）、192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症を有する被験者）で 1.49（2.438）であり、類似していた。

マスカラをしていない時の自まつ毛に対する満足度（CAP：カテゴリ 2）

特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者では、「マスカラをしていない時の自まつ毛に対する満足度（CAP：カテゴリ 2）」は、試験間の比較に用いた全 5 試験で、ビマトプロスト群及びプラセボ群の 4 ヶ月後のスコアの平均値は、ベースラインと比べて改善する傾向が見られた。特発性睫毛貧毛症の被験者では、日本で実施した 192024-059 試験並びに海外で実施した 192024-032 及び 192024-038 試験で、4 ヶ月後の ESQ のカテゴリ 2（CAP）のベースラインからの変化量が、ビマトプロスト群でプラセボ群より大きく、投与群間に統計学的有意差が認められた。がん化学療法による睫毛貧毛症の被験者では、日本で実施した 192024-067 試験及び海外で実施した 192024-038 試験ともに、ベースラインからの変化量が、ビマトプロスト群でプラセボ群より大きく、投与群間に統計学的有意差が認められた（2.7.3 項：表 2.7.3-26 及び表 2.7.3-27）。

日本で実施した試験において、192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）における 4 ヶ月後の ESQ のカテゴリ 2（CAP）のベースラインからの変化量は、192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症を有する被験者）の変化量より大きかった。ビマトプロスト群では、4 ヶ月後の ESQ のカテゴリ 2（CAP）のベースラインからの変化率は、192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）で平均値（標準偏差）が 3.78（3.300）、192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症）で 2.36（2.653）であった。また、プラセボ群では、192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）で 1.28（2.445）、192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症を有する被験者）で 1.01（2.217）であり、類似していた。

日常行っているまつ毛の手入れに対する満足度（DR：カテゴリ 3）

日本で実施した 192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症を有する被験者）を除き、「日常行っているまつ毛の手入れに対する満足度（DR：カテゴリ 3）」は、試験間の比較に用いた全試験で、ビマトプロスト群及びプラセボ群の 4 ヶ月後のスコアの平均値は、ベースラインと比べて改善する傾向が見られた。特発性睫毛貧毛症を有する被験者を対象とした 192024-032 及び 192024-038 試験、並びにがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者を対象とした 192024-038 試験のカテゴリ 3（DR）の変化量は、ビマトプロスト群でプラセボ群より高く、投与群間に統計学的有意差が認められた（2.7.3 項：表 2.7.3-28 及び表 2.7.3-29）。日本で実施した試験（192024-059 試験：特発性睫毛貧毛症を有する被験者、192024-067 試験：がん化学療法による睫毛貧毛症）では、ESQ-9 のカテゴリ 3（DR）で、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

2.5.4.2.4 ESQ 又は ESQ-9、GEA 又は GEA-J スコア、上睫毛の長さ等の複数の

評価項目間での関連性

日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験、並びに海外で実施した 192024-032 試験において、睫毛の総合的な満足度 (ESQ-9 の質問 3 又は ESQ の質問 4)、睫毛の全般的な「際立ち度」 (GEA 又は GEA-J スコア) の変化、及び上睫毛の長さ変化の関連を検討した。また、特発性睫毛貧毛症とがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者を比較するために、ESQ のカテゴリー 2 (マスカラをしていない時の自まつ毛に対する満足度 [CAP]) の合計スコアが 3 以上増加した被験者の割合、睫毛の全般的な「際立ち度」 (GEA 又は GEA-J スコア) の変化、及び上睫毛の長さ変化の関連を検討した。

日本で実施した特発性睫毛貧毛症を対象とした 192024-059 試験では、GEA-J スコアのベースラインから 4 ヶ月後のスコアの変化が大きくなるにつれ、睫毛に関する満足度のスコアが 4 又は 5 の被験者の割合が大きくなった。また、GEA-J スコアのベースラインから 4 ヶ月後の変化量が大きいほど、上睫毛の長さの変化量が大きくなる傾向が認められた。これらの結果の詳細については試験ごとに 2.7.3.3.3 項に示す。

2.5.4.3 部分集団における結果の比較

日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験の各試験、並びに海外で実施した試験の併合データでの部分集団解析の各部分集団の有効性の結果から、睫毛貧毛症を有する被験者にビマトプロストを投与した際の有効性は、年齢、人種、ベースラインの睫毛貧毛症の重症度 (ベースラインの GEA 又は GEA-J スコア) などの要因の影響を受けないことが示唆された。なお、これらの試験での男性被験数は少なく、性別の部分集団に関する比較考察は行わなかった。

2.5.4.3.1 日本で実施した試験の部分集団での有効性の検討

主要評価項目の 4 ヶ月後 (主要評価時点) のレスポnder (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、性別、年齢 (45 歳未満、45 歳以上かつ 65 歳以下、及び 65 歳超)、並びにベースラインの GEA-J スコアごとに部分集団での有効性を検討した。

特発性睫毛貧毛症の被験者を対象とした 192024-059 試験では、年齢が 45 歳未満、及び 45 歳以上かつ 65 歳以下、女性、並びにベースラインの GEA-J スコアが 1 及び 2 の部分集団で、レスポnderの割合がビマトプロスト群でプラセボ群よりも高く、投与群間に統計学的有意差が認められた (5.3.5.1 : 192024-059 試験 治験総括報告書 Table 14.5-4)。

がん化学療法による睫毛貧毛症の被験者を対象とした 192024-067 試験では、年齢が 45 歳以上かつ 65 歳以下、女性、並びにベースラインの GEA-J スコアが 1 及び 2 の部分集団で、レスポnderの割合がビマトプロスト群でプラセボ群よりも高く、投与群間に統計学的有意差が認められた (5.3.5.1 : 192024-067 試験 治験総括報告書 Table 14.5-4)。

2.5.4.3.2 海外で実施した試験の併合データの部分集団での有効性

日本で実施した個々の試験の部分集団での有効性の解析に加え、海外で実施した 192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験の特発性睫毛貧毛症の被験者の有効性データを併合し、部分集団での GEA スコアに関する解析を実施した。性別、人種別、年齢別 (45 歳未満、45 歳以上かつ 65 歳以下、又は 65 歳超)、及びベースラインの GEA スコア別 (スコア 1 又はスコア 2) の部分集団での有効性を検討した。有効性の検討は、4 ヶ月後の 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、及び 4 ヶ月後の GEA スコアが 2 以上改善した被験者の割合について解析を実施した。また、部分集団での睫毛の特徴 (上睫

毛の長さ、豊かさ及び色の濃さ)を検討するために、192024-032 試験及び 192024-038 試験の特発性睫毛貧毛症の被験者のデータを併合した。

海外で実施した試験（併合データ）における人口統計学的特性及びベースラインの特性

特発性睫毛貧毛症の被験者における部分集団での GEA スコアを検討するために併合した 192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験のベースライン時の被験者背景及びベースラインの特性は、ビマトプロスト群とプラセボ群ではほぼ同様であり、虹彩の色を除き、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

海外で実施した試験の併合データ（192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験）における部分集団ごとの睫毛の全般的な「際立ち度」の改善

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に関して、年齢が 45 歳未満、45 歳以上かつ 65 歳以下、及び 65 歳超、女性、白人、白人以外、及び黒人、並びにベースラインの GEA スコアが 1 及び 2 の部分集団で、ビマトプロスト群でプラセボ群よりも高く、投与群間に統計学的有意差が認められた ($p < 0.015$ 、2.7.3 項：表 2.7.3-30)。

GEA スコアが 2 以上改善した被験者の割合に関して、年齢が 45 歳未満、45 歳以上かつ 65 歳以下、65 歳超、女性、白人、白人以外、並びにベースラインの GEA スコアが 1 又は 2 の部分集団で、ビマトプロスト群でプラセボ群よりも高く、投与群間に統計学的有意差が認められた ($p \leq 0.007$ 、5.3.5.3 : ISE Table 4-2)。

海外で実施した試験の併合データ（192024-032 及び 192024-038 試験）における部分集団ごとの上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さ

4 ヶ月後の上睫毛の長さのベースラインからの変化量に関して、年齢が 45 歳未満、45 歳以上かつ 65 歳以下、及び 65 歳超、女性、白人、白人以外、黒人、アジア人及びヒスパニック系、並びにベースラインの GEA スコアが 1 及び 2 の部分集団で、ビマトプロスト群でプラセボ群よりも高く、投与群間に統計学的有意差が認められた ($p \leq 0.031$ 、5.3.5.3 : ISE Table 4-3)。

4 ヶ月後の上睫毛の豊かさのベースラインからの変化量に関して、年齢が 45 歳未満、45 歳以上かつ 65 歳以下、及び 65 歳超、女性、白人、白人以外、アジア人及びヒスパニック系、並びにベースラインの GEA スコアが 1 及び 2 の部分集団で、ビマトプロスト群でプラセボ群よりも高く、投与群間に統計学的有意差が認められた ($p \leq 0.045$ 、5.3.5.3 : ISE Table 4-4)。

4 ヶ月後の上睫毛の色の濃さのベースラインからの変化量に関して、年齢が 45 歳未満、45 歳以上かつ 65 歳以下、及び 65 歳超、女性、白人、白人以外及びアジア人、並びにベースラインの GEA スコアが 1 及び 2 の部分集団で、ビマトプロスト群でプラセボ群よりも高く、投与群間に統計学的有意差が認められた ($p \leq 0.003$ 、5.3.5.3 : ISE Table 4-5)。

2.5.4.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

緑内障及び高眼圧症を有する被験者に対してビマトプロスト 0.03%点眼液(LUMIGAN[®])を連日投与した第3相試験で、副作用として「睫毛の成長」が報告されたことから、本臨床開発プログラムでは同じ濃度の製剤を用いた同じ投与間隔での試験を実施することとし、1滴の治験薬を片眼1回使い捨てタイプの滅菌済みアプリータブラシを用いて、上眼瞼辺縁部に1日1回(夜)、塗布した。ビマトプロストの0.03%製剤を上眼瞼辺縁部に1日1回塗布した際の有効性及び安全性が、日本で実施した192024-059及び192024-067試験、並びに海外で実施した192024-032、192024-038及び192024-039試験で確認された。さらに、LATISSE[®]の毒性試験及び薬物動態プロファイルから、本剤は局所投与後の全身曝露が低く、安全性が高く、忍容性が良好であることが示されている。睫毛の成長促進を目的として、アプリータブラシを用いて上眼瞼辺縁部に塗布するビマトプロストの塗布量は、緑内障治療を適応症とするビマトプロストの投与量と比較すると、非常に少量である。睫毛貧毛症の治療を目的とする投与では、LUMIGAN[®]での点眼量を超えない量を上眼瞼辺縁部に塗布するため、塗布後の局所及び全身曝露量は、点眼した際の曝露量を超えることはないと考えられる。

さらに、LATISSE[®](ビマトプロスト 0.03%製剤)の安全性及び有効性を0.03%より低濃度のビマトプロスト2製剤(0.005%、0.015%)と比較し、評価するために第2相試験(192024-051試験)を実施した。本試験では、ビマトプロスト製剤を1日1回局所塗布したときの安全性及び有効性(睫毛貧毛症の被験者での睫毛の全般的な「際立ち度」の改善)を評価した。その結果、LATISSE[®]群で上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さで変化率の平均値、並びに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が最も高かった。本試験に用いた3群間で用量反応的に効果が増大する傾向が認められた(2.7.3.2.2.5項)。

投与回数に関して、LUMIGAN[®]の海外で実施した第3相試験で1日1回と1日2回点眼した場合を比較した結果、有害事象として報告された「睫毛の成長」の発現割合に差は見られなかった。1日2回点眼では、結膜充血等の有害事象の発現割合が高くなる可能性があることが示唆された。したがって、睫毛貧毛症を対象とした臨床試験では1日1回投与のみを設定した。

すべての主要有効性評価項目の主要評価時点で、投与群間に統計学的有意差が認められ、ビマトプロスト群で臨床的に意義のある改善が見られたことから、ビマトプロスト外用剤0.03%の上眼瞼辺縁部への1日1回塗布は、有効かつ安全性の高い用法・用量であると考えられる。

2.5.4.5 効果の持続、耐薬性

効果発現

全試験での各評価時点での GEA-J 又は GEA スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者数及びその割合を表 2.7.3-31 に示す。特発性睫毛貧毛症を有する被験者では、日本で実施した 192024-059 試験では 1 ヶ月後以降、海外で実施した 192024-032 試験及び 192024-038 試験の特発性睫毛貧毛症の被験者の部分集団では 2 ヶ月後以降、黒人を対象とした 192024-039 試験では 4 ヶ月後で、投与群間に統計学的有意差が認められた。また、がん化学療法による睫毛貧毛症の被験者では、日本で実施した 192024-067 試験では 4 ヶ月後、海外で実施した 192024-032 試験及び 192024-038 試験の特発性睫毛貧毛症の被験者の部分集団では 6 ヶ月後で、投与群間に統計学的有意差が認められた。

効果の持続、耐薬性

特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者を対象としてビマトプロストを 12 ヶ月間局所塗布したときの効果の持続を海外で実施した 192024-038 試験で評価した (2.7.3.2.2.3.2.1)。ビマトプロストを 12 ヶ月間投与した際に耐薬性は認められず、主要評価項目及び全ての副次評価項目で認められた効果が維持、又は更なる改善が認められた。12 ヶ月間ビマトプロストが投与された被験者全体、並びに特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症の各部分集団で、塗布開始 6～12 ヶ月後の間に効果の減弱は認められなかった。

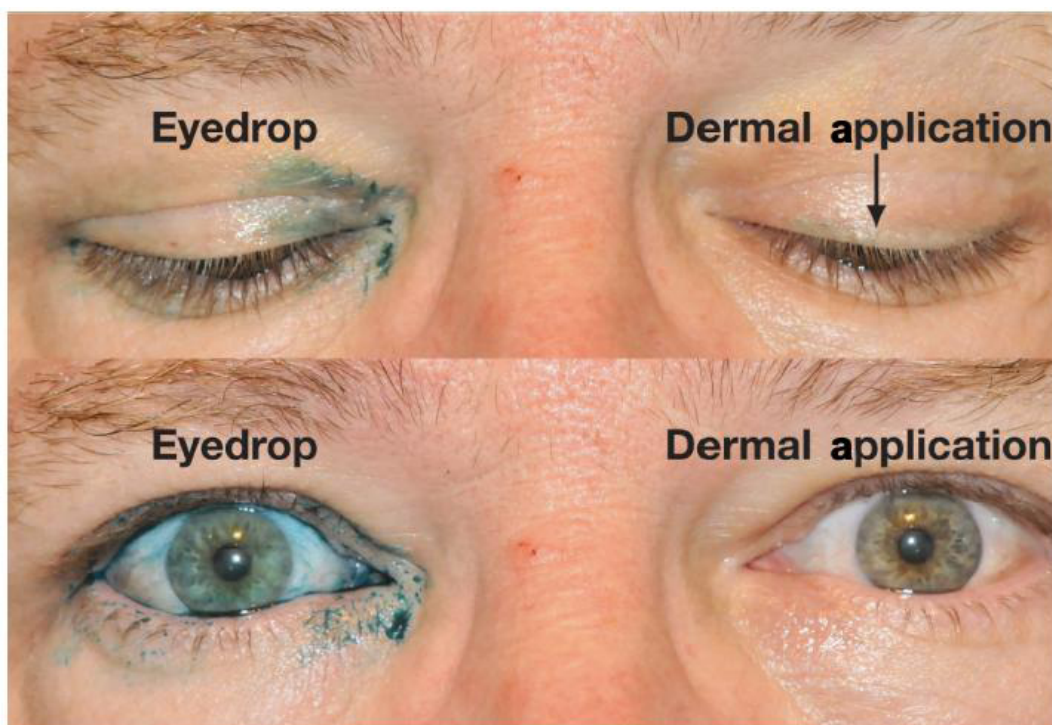
2.5.5 安全性の概括評価

ビマトプロスト 0.03%製剤の安全性は、日本人及び外国人被験者を対象として実施した緑内障及び睫毛貧毛症の臨床試験により十分に確立されている。1990年以降、臨床試験において、7000例を超える被験者にビマトプロストが投与されている。緑内障・高眼圧症治療剤のビマトプロスト 0.03%点眼液（LUMIGAN[®]）は、2001年に米国でされ、日本では2009年に承認された（日本での販売名は「ルミガン[®]点眼液 0.03%」[千寿製薬株式会社]）。LUMIGAN[®]は、緑内障（開放隅角緑内障）及び高眼圧症の患者における眼圧下降作用を有する薬剤として、世界80ヵ国以上で承認を取得している。米国での販売開始から10年以上経過し、緑内障・高眼圧症治療剤としてのビマトプロストの総曝露量は、約10万人・年と推定される（2012年7月現在）。なお、この総曝露量には、点眼のデータのみを含み、睫毛貧毛症に対して塗布されたデータは含まない。

緑内障を有する患者がビマトプロスト点眼液 0.03%を1滴点眼する際、一部の患者では眼瞼辺縁部及び睫毛に点眼液が付着し、眼内だけではなく眼瞼の皮膚及び睫毛がビマトプロスト点眼液に曝露されることがある。睫毛貧毛症に対しては、片眼1回使い捨てアプリケーションブラシにビマトプロスト外用剤 0.03%1滴を滴下し、上眼瞼辺縁部に直接塗布するため、点眼1滴より少量のビマトプロストが投与されることになる。また、皮膚のバリア機能により保護されること、及び塗布される表面積が小さいことから、全身への曝露量は少ないと予測できる（Dugard, 1986、Dugard and Scott, 1984、Steiling et al, 2001、Trommer and Neubert, 2006）。

リサミンググリーン（染料）を使って、上眼瞼辺縁部への皮膚投与と点眼投与による曝露の比較を図2.5-1に示す。

図 2.5-1 点眼による投与と皮膚への投与による曝露比較



左側：リサミンググリーン1滴（28～30 μL）を点眼後（右眼）

右側：リサミンググリーン1滴（28～30 μL）を滅菌済みブラシで上眼瞼辺縁部の皮膚に塗布後（左眼）

出典：Fagien, 2010

睫毛貧毛症を適応としたビマトプロスト製剤は、2008 年 12 月に FDA により承認された。LATISSE®の市販から 3 年以上経過した 2012 年 7 月時点の総曝露量は約 [REDACTED] 人・年を上回ると推定される。

ビマトプロスト 0.03%製剤の点眼剤及び塗布剤の臨床試験及び市販後データの結果から、ビマトプロストの使用時の安全性を評価できる十分なデータが得られていると考えられる。さらに、LUMIGAN®の使用経験から、ビマトプロストの安全性プロファイルは十分確認されていると考えられる。睫毛貧毛症を有する被験者を対象とした臨床試験で比較的良好に見られた有害事象は、緑内障を有する被験者を対象とした長期投与試験で認められた有害事象と同様の事象が多かった。これらの発現割合は、睫毛貧毛症を有する被験者を対象とした臨床試験の 1 年間投与時 (2.7.4 項: 表 2.7.4-12) で、緑内障を有する被験者を対象とした長期投与時 (2.7.4 項: 表 2.7.4-41) より低かった。これは、ビマトプロスト 0.03%製剤を 1 滴点眼する LUMIGAN® (図 2.5-1) と比較して、上眼瞼辺縁部へ局所塗布した場合の曝露量が低いこと、眼瞼の皮膚のバリア機能により点眼時よりビマトプロストの吸収が低いことから予測可能であった (Dugard, 1986、Dugard and Scott, 1984、Steiling et al, 2001、Trommer and Neubert, 2006)。

さらに、睫毛貧毛症を有する被験者で認められた有害事象は、重篤な事象は少なく、皮膚表面の変化であり、投与中止により回復し、塗布部位に限局したものが多かった。また、これらの事象は既知であり、臨床試験及び市販後データから予測可能な事象であった。

2.5.5.1 睫毛貧毛症を対象とした臨床試験での安全性の解析

グラッシュビスタ®外用液剤 0.03%3mL 及びグラッシュビスタ®外用液剤 0.03%5mL の添付文書 (案) の安全性に関する記載は、日本で実施した第 3 相試験である特発性睫毛貧毛症を有する日本人の成人被験者を対象とした 192024-059 試験、及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する成人被験者を対象とした 192024-067 試験の安全性データに基づき作成した。また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との治験相談に基づき、特発性睫毛貧毛症を有する被験者とがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者を対象被験者ごとに試験を実施したため、これらの 2 試験で得られた安全性データは統合せず試験ごとに示す。

日本で実施した試験に加え、睫毛貧毛症の被験者を対象としビマトプロストを塗布した際の安全性を支持するデータとして、海外で実施した 192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験の安全性に関する統合解析の結果を記載する。安全性に関する統合解析の解析計画書を 5.3.5.3 に添付し、その概要を 2.7.4.1.1.1 項に示す。安全性に関する統合解析での評価項目は人口統計学的特性、被験者の内訳、曝露状況、有害事象、視力測定、眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査であった。

人口統計学的特性は、3 試験 (192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験) のベースラインにおけるデータを用いて要約した。被験者の内訳と曝露状況は、3 試験の各データを用いて要約した。

4 ヶ月後の評価時点での有害事象に関する統合解析は、192024-032 及び 192024-039 試験の投与期間 4 ヶ月間、並びに 192024-038 試験の 4 ヶ月後の評価時点までのデータを統合して解析した。192024-038 試験は、4 ヶ月後では全ての被験者がビマトプロスト又はプラセボを投与されていた。4 ヶ月間投与のデータの解析により、同様に投与期間 4 ヶ月間の日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験との有害事象を比較できる。眼圧及び視力検査 (最良矯正視力) は、各試験で共通して測定した評価時点である 1、2 及び 4 ヶ月後のデータに関して統合解析を実施した。また、プラセボ群の片眼ごとの眼圧値の範囲を評価時ごとに算出した (192024-032 及び 192024-039 試験: ベースラインから 4 ヶ月後、192024-038 試験: ベースラインから 6 ヶ月後)。細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査に関して、長期投与 (12 ヶ月間) 時のビマトプロスト群とプラセボ群を比較した。192024-038 試験のビマトプロスト群のデータには、いずれかの投与期間 (4 ヶ月間) にビマトプロストが投与された被験者のデ

ータを含めた。一方、プラセボ群では、投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）にプラセボが投与された被験者のデータのみを含めた。

海外の安全性に関する統合解析では、「全体」とは、試験期間中に少なくとも 1 回ビマトプロスト又はプラセボが投与された特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団を合わせた集団を指す。全体は以下の各部分集団を合わせたものである。

- 特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団：試験期間中に少なくとも 1 回ビマトプロスト又はプラセボが投与された特発性睫毛貧毛症を有する被験者
- がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団：試験期間中に少なくとも 1 回ビマトプロスト又はプラセボが投与されたがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者

海外で実施した試験の 4 ヶ月データの安全性に関する統合解析に使用した解析対象集団の要約を表 2.5-6 に、長期投与（12 ヶ月）時の安全性に関する統合解析に使用した解析対象集団の要約を表 2.5-7 に示す。

表 2.5-6 海外で実施した試験の 4 ヶ月データの安全性に関する統合解析に使用した解析対象集団（192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験：安全性解析対象集団）

被験者集団	192024-032 試験 (N = 278)		192024-038 試験 (N = 366)		192024-039 試験 (N = 89)		合計
	ビマトプロスト群 (N = 137)	プラセボ群 (N = 141)	ビマトプロスト群 (N = 274)	プラセボ群 (N = 92)	ビマトプロスト群 (N = 46)	プラセボ群 (N = 43)	
特発性睫毛貧毛症							
ビマトプロスト群	137	--	178	--	46	--	361
プラセボ群	--	141	--	59	--	43	243
がん化学療法による睫毛貧毛症							
ビマトプロスト群	--	--	96	--	--	--	96
プラセボ群	--	--	--	33	--	--	33
全体							
ビマトプロスト群	137	--	274	--	46	--	457
プラセボ群	--	141	--	92	--	43	276

注：192024-032 及び 192024-039 試験は投与期間 4 ヶ月間及び投与後観察期間 1 ヶ月間からなる試験である。海外で実施した試験の 4 ヶ月データの安全性に関する統合解析では、投与期間 4 ヶ月間のデータのみを使用した。192024-038 試験は、各期間 6 ヶ月間の 2 期間（前半の 6 ヶ月間 [投与期間 1] 及び後半の 6 ヶ月間 [投与期間 2]）からなる 12 ヶ月間の試験であった。4 ヶ月後の評価時点での有害事象に関する統合解析は、192024-032 及び 192024-039 試験の投与期間 4 ヶ月間、並びに 192024-038 試験の 4 ヶ月後の評価時点までのデータを統合して解析した。192024-038 試験は、4 ヶ月後では全ての被験者がビマトプロスト又はプラセボを投与されていた。

出典：192024-032 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） [Table 14.1-2.3](#)、192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ]（5.3.5.1） [Table 14.1-3.1](#)、[Table 14.1-3.2](#) 及び [Table 14.1-3.3](#)、並びに 192024-039 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） [Table 14.1-1.3](#)

表 2.5-7 海外で実施した試験の 12 ヶ月データの安全性に関する統合解析に使用した解析対象集団（192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験：安全性解析対象集団）

被験者集団	192024-032 試験 (N = 278)		192024-038 試験 (N = 366)			192024-039 試験 (N = 89)		合計
	ビマトプロスト群 (N = 137)	プラセボ群 (N = 141)	Bim/Bim 群 (N = 214)	Bim/Veh 群 ^a (N = 60)	Veh/Bim 群 ^b (N = 92)	ビマトプロスト群 (N = 46)	プラセボ群 (N = 43)	
特発性睫毛貧毛症								
ビマトプロスト群	137	--	118	60	52 ^c	46	--	413
プラセボ群	--	141	--	--	59	--	43	243
がん化学療法による睫毛貧毛症								
ビマトプロスト群	--	--	96	--	32 ^d	--	--	128
プラセボ群	--	--	--	--	33	--	--	33
全体								
ビマトプロスト群	137	--	214	60	84 ^e	46	--	541
プラセボ群	--	141	--	--	92	--	43	276

略号：Bim/Bim = 投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）及び投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）ともにビマトプロストが投与された被験者、Bim/Veh = 投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）にビマトプロストが投与され、投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）にプラセボが投与された被験者、Veh/Bim = 投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）にプラセボが投与され、投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）にビマトプロストが投与された被験者

注：192024-032 及び 192024-039 試験は、投与期間 4 ヶ月間及び投与後観察期間 1 ヶ月間からなる試験である。12 ヶ月データの安全性に関する統合解析には、投与期間 4 ヶ月間のデータのみを使用した。192024-038 試験は、各期間 6 ヶ月間の 2 期間（前半の 6 ヶ月間 [投与期間 1] 及び後半の 6 ヶ月間 [投与期間 2]）からなる 12 ヶ月間の試験であった。12 ヶ月データの安全性に関する統合解析には、12 ヶ月後の評価時点までに収集されたデータを使用した。

- 192024-038 試験の Bim/Veh 群には特発性睫毛貧毛症の被験者のみが含まれる。Bim/Veh 群は、投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）開始時に、被験者は既に投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）でビマトプロストの投与を受けているため、Bim/Veh 群の投与期間 2 のデータは統合解析に含めなかった。
- 192024-038 試験の Veh/Bim 群では、投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）のデータはプラセボ群に、投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）のデータはビマトプロスト群に含めた。
- 投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）では 59 例に少なくとも 1 回プラセボが投与され、投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）では 52 例に少なくとも 1 回ビマトプロストが投与された（特発性睫毛貧毛症を有する被験者のうちの 7 例は投与期間 2 に参加しなかった）。
- 投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）では 33 例に少なくとも 1 回プラセボが投与され、投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）では 32 例に少なくとも 1 回ビマトプロストが投与された（がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者のうちの 1 例は投与期間 2 に参加しなかった）。
- 投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）では 92 例に少なくとも 1 回プラセボが投与され、投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）では 84 例に少なくとも 1 回ビマトプロストが投与された（8 例が投与期間 2 に参加しなかった）。

出典：192024-032 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） [Table 14.1-2.1](#)、192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ]（5.3.5.1） [Table 14.1-7.1](#)、[Table 14.1-7.2](#)、[Table 14.1-8.1](#)、[Table 14.1-8.2](#)、[Table 14.1-9.1](#) 及び [Table 14.1-9.2](#)、並びに 192024-039 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） [Table 14.1-1.3](#)

LATISSE®（ビマトプロスト 0.03%製剤）及び 0.03%より低濃度の 2 製剤を用い安全性及び有効性を評価した第 2 相試験（192024-051 試験）の結果を安全性の参考資料として本申請に含めた。なお、本試験はプラセボ対照試験ではないため、安全性の統合解析には含めなかった。

また、安全性を支持する参考資料として、緑内障を有する被験者を対象に日本及び海外で実施した試験のデータも本申請に含めた。緑内障を有する被験者を対象にした試験から、ビマトプロスト塗布より高い曝露量での本剤の安全性が検討可能である。この参考資料には、以下の試験を含めた。

日本で実施した第 3 相試験

- 192024-904 試験（投与期間 12 週間）
- 192024-3-03 試験（投与期間 12 週間）
- 192024-3-01 試験（投与期間 52 週間 [1 年間]）

海外で実施した第 3 相試験

- 192024-008 試験（投与期間 1 年間）
- 192024-009 試験（投与期間 1 年間）
- 192024-014 試験（投与期間 3 年間：192024-008 又は 192024-009 試験を終了した被験者を組み入れた第 3 相試験 [Phase 3b study]）

各項では、日本で実施した試験、海外で実施した試験の安全性に関する統合解析、海外で実施した 192024-051 試験の順に記載する。緑内障の治療を目的とした試験で得られた安全性を裏づけるデータは、[2.5.5.5](#) 項で考察する。

睫毛貧毛症を有する被験者を対象とした試験の安全性に関する解析では、予測できない安全性所見は認められなかった。安全性解析対象集団には、日本人被験者ではビマトプロスト群に 105 例、プラセボ群に 103 例が含まれた（ともに、特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の合計）。また、海外で実施した試験（安全性に関する統合解析に含めた 3 試験）では、ビマトプロスト群に 541 例（がん化学療法による睫毛貧毛症 128 例）、プラセボ群に 276 例が含まれた。

2.5.5.1.1 全般的な曝露状況

睫毛貧毛症を対象としたビマトプロスト投与時の安全性は、日本人被験者のビマトプロスト群 105 例（特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の合計）、海外で実施した試験（安全性に関する統合解析に含めた 3 試験）のビマトプロスト群 541 例を用いて評価した。安全性を評価した全ての試験で、ビマトプロスト外用剤 0.03%（海外での市販製剤である LATISSE®）投与群を設定した。1 日 1 回夜投与とし、被験者は治験薬 1 滴を片眼 1 回使い捨てタイプの滅菌済み applicator ブラシに滴下し、ブラシで上眼瞼辺縁部に沿って塗布した後、同様に別の applicator ブラシにビマトプロスト 1 滴を滴下し、もう片方の眼の上眼瞼辺縁部に塗布するよう指示された。

2.5.5.1.1.1 日本で実施した試験における曝露状況

日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験における曝露期間を表 2.5-8 に示す。

表 2.5-8 日本で実施した試験における曝露期間（日）（192024-059 及び 192024-067 試験：安全性解析対象集団）

	ビマトプロスト群	プラセボ群
192024-059 試験	(N = 87)	(N = 85)
平均値（標準偏差）	116.4 (15.02)	114.4 (17.47)
中央値	119.0	119.0
最小値, 最大値	7, 138	3, 131
192024-067 試験	(N = 18)	(N = 18)
平均値（標準偏差）	118.9 (3.89)	117.8 (3.63)
中央値	119.0	119.0
最小値, 最大値	111, 126	112, 126

出典：192024-059 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） [Table 14.3-2](#) 及び 192024-067 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） [Table 14.3-2](#)

曝露期間（日）の平均値は、192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症）では、ビマトプロスト群で 116.4 日、プラセボ群で 114.4 日であった。192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）では、ビマトプロスト群で 118.9 日、プラセボ群で 117.8 日であった。いずれの試験でも、2 つの投与群の曝露期間に差は認められなかった。曝露期間の中央値は、192024-059 及び 192024-067 試験ともに両投与群で 119.0 日であった。

2.5.5.1.1.2 海外で実施した試験における曝露状況

海外で実施した試験の安全性併合データにおける曝露期間（日）を表 2.5-9 に示す。各投与群については、以下のとおり定義した。

- Bim/Bim 群： 192024-038 試験で投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）及び投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）ともにビマトプロストが投与された特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者
- Bim/Veh 群： 192024-038 試験で投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）にビマトプロストが投与され、投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）にプラセボが投与された被験者（特発性睫毛貧毛症を有する被験者のみ）
- Veh/Bim 群： 192024-038 試験で投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）にプラセボが投与され、投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）にビマトプロストが投与された特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者
- Bim/None 群： 192024-032 及び 192024-039 試験で 4 ヶ月間ビマトプロストが投与された被験者（特発性睫毛貧毛症を有する被験者のみ）
- Bim 全体群： 192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験でビマトプロストが投与された特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者（Bim/Bim 群、Bim/Veh 群、Veh/Bim 群及び Bim/None 群でビマトプロストが投与された期間中に得られた全てのデータを含む）
- プラセボ群： 192024-032 及び 192024-039 試験で 4 ヶ月間プラセボが投与された特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者、並びに 192024-038 試験の Veh/Bim 群の投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）の被験者（プラセボが投与された投与期間 1 のデータのみ）

表 2.5-9 海外で実施した試験の安全性に関する統合解析データにおける曝露期間（日）
（192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験：安全性解析対象集団）

投与群 ^a	Bim/Bim 群 (N = 214)	Bim/Veh 群 (N = 60)	Veh/Bim 群 (N = 84)	Bim/None 群 (N = 183)	Bim 全体群 (N = 541)	プラセボ群 (N = 276)
平均値 (標準偏差)	335.4 (81.44)	172.6 (34.35)	174.1 (29.75)	111.2 (20.46)	216.4 (113.45)	130.3 (42.05)
中央値	364.0	181.0	182.0	114.0	182.0	118.0
最小値, 最大値	14, 401	7, 196	14, 217	1, 141	1, 401	1, 257

注：海外で実施した試験の安全性に関する統合解析データには、192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験のデータが含まれる。

a. 曝露期間の算出方法

Bim/Bim 群、Bim/Veh 群、Bim/None 群：（ビマトプロストの最終投与日の日付）－（Day 1 [ベースライン] の日付）+1

Veh/Bim 群：（ビマトプロストの最終投与日の日付）－（6 ヶ月後の来院日の日付）+1

プラセボ群：（プラセボの最終投与日の日付）－（Day 1 [ベースライン] の日付）+1

出典：ISS (5.3.5.3) [Table 2-2.1](#)

全体の曝露期間の中央値は、プラセボ群で 118.0 日、Bim 全体群で 182.0 日であり、Bim 全体群で長かった（5.3.5.3：ISS [Table 2-2.1](#)）。この差は、Bim 全体群が最長で投与期間 12 ヶ月間を含むのに対して、プラセボ群での最長の投与期間は 6 ヶ月間であったことに起因している。

海外で実施した 192024-051 試験（第 2 相試験）では、治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者を安全性解析対象集団に含め、このうちの大半が試験を完了した（ビマトプロスト 0.005%群 69.4% [25/36 例]、ビマトプロスト 0.015%群 55.9% [19/34 例]、LATISSE[®] [ビマトプロスト 0.03%] 群 70.6% [24/34 例]、5.3.5.1：192024-051 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-2](#)）。また、曝露期間の平均値は、ビマトプロスト 0.005%群及びビマトプロスト 0.015%群で 88.7 日、LATISSE[®]群で 88.0 日であり、投与群間で類似していた（5.3.5.1：192024-051 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-1](#)）。

2.5.5.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの GEA 又は GEA-J スコア

2.5.5.1.2.1 日本で実施した試験での人口統計学的特性及びベースラインでの

GEA-J スコア

192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症）及び 192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）でそれぞれ、投与群間のベースラインにおける人口統計学的特性及びベースラインの GEA-J スコアは類似していた（2.7.4 項：表 2.7.4-5）。安全性解析対象集団の全被験者での平均年齢（範囲）は 192024-059 試験で 40.8 歳（20～68 歳）、192024-067 試験で 50.6 歳（31～74 歳）であった。192024-059 試験では被験者の大半が女性であり、192024-067 試験では全被験者が女性であった。いずれの試験でも、組み入れられた全被験者が日本人であった。192024-059 試験で無作為割付されたが治験薬は投与されなかった 1 例がベースラインの GEA-J スコアが 3 であったのを除き、全例でベースラインの GEA スコアが 1 又は 2 であり、ベースラインの GEA スコアの分布は、各試験において投与群で類似していた。

192024-059 試験と 192024-067 試験を比較すると、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者では、特発性睫毛貧毛症を有する被験者よりベースラインの GEA-J スコアが低い（より重度の睫毛貧毛症を有している）傾向が見られた。

2.5.5.1.2.2 海外で実施した試験（安全性に関する統合解析データ）での人口統計学的特性及びベースラインの GEA スコア

192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験を含む海外で実施した試験の安全性に関する統合解析データのベースラインにおける人口統計学的特性及び GEA スコアは、ビマトプロスト群とプラセボ群で同様であった。(5.3.5.3 : ISS Table 1-1.1)。全体での被験者の平均年齢（範囲）は 49.4 歳（19～78 歳）であり、45 以上かつ 65 歳以下（62.5%）が最も多かった。被験者のほとんどが女性（98.2%）であり、白人（72.3%）が多かった。大半の被験者の虹彩は「Light（淡色）」であった（54.2%）。全被験者でベースラインの GEA スコアが 1（31.2%）又は 2（68.8%）であった。安全性に関する統合解析データに含まれる 3 試験での白人以外の人種は 203 例（27.7%）であり、その内訳は、黒人 122 例、アジア人 47 例、ヒスパニック系 26 例及びその他 8 例であった。

特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団の人口統計学的特性を ISS（5.3.5.3）Table 1-1.2 に示す。192024-038 試験のみに組み入れられたがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団の人口統計学的特性を 192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ]（5.3.5.1）の Table 14.1-9.3 に示す。

192024-051 試験では、ビマトプロスト 0.005%群、ビマトプロスト 0.015%群及び LATISSE® [ビマトプロスト 0.03%] 群の群間で、年齢及びベースラインの GEA スコアが類似していた（2.7.4 項：表 2.7.4-7）。安全性解析対象集団における平均年齢（範囲）は 46.3 歳（31～55 歳）であった。被験者は全て白人女性であり、ベースラインの GEA スコアは 1 が 18.3%（19/104 例）、2 が 81.7%（85/104 例）であり、投与群間でのベースラインの GEA スコアの分布は類似していた。

2.5.5.1.3 有害事象

日本で実施した 2 試験の有害事象はデータを併合せず、試験ごとに示す。海外で実施した試験の安全性に関する統合解析データ（192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験）に関して、4 ヶ月後の評価時点での有害事象に関する統合解析は、192024-032 及び 192024-039 試験の投与期間 4 ヶ月間、並びに 192024-038 試験の 4 ヶ月後の評価時点までのデータを統合して解析した。4 ヶ月間投与のデータの解析により、同様に投与期間が 4 ヶ月間であった日本で実施した 192024-059 及び 192024-067 試験との有害事象を比較できる。本項では比較的良好に見られる有害事象及び治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象について、投与期間 4 ヶ月間のデータを用いて検討した（2.7.4.2.1 項）。

睫毛貧毛症を有する被験者へビマトプロストを長期投与（12 ヶ月間）した際の安全性を検討するために統合解析を行った。この長期投与時の統合解析には 192024-032 及び 192024-039 試験の投与期間 4 ヶ月間のデータ、並びに 192024-038 試験の 12 ヶ月のデータを含めた。有害事象、細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査に関して、長期投与（12 ヶ月間）時のビマトプロスト群とプラセボ群を比較した。192024-038 試験のビマトプロスト群のデータには、いずれかの投与期間（4 ヶ月間）にビマトプロストが投与された被験者のデータを含めた。一方、プラセボ群では、投与期間 1（前半の 6 ヶ月間）にプラセボが投与された被験者のデータのみを含めた。また、Bim/Veh 群（投与期間 1 にビマトプロストが投与され、投与期間 2 にプラセボが投与された被験者）の安全性データより、ビマトプロスト投与完了後に見られた有害事象について考察する。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）により基本語（PT）に読み替え、器官別大分類（SOC）に従って分類した。各試験の解析及び安全性に関する統合解析には、解析実施時の最新の MedDRA を用いた。日本で実施した 2 試験では Ver. 15.0、192024-051 試験で

は Ver. 13.0、4 ヶ月データの統合解析では Ver. 13.1 及び 12 ヶ月データの統合解析では Ver. 14.0 を使用した。

2.5.5.1.3.1 有害事象の要約

特発性睫毛貧毛症を有する被験者（日本で実施した 192024-059 試験及び海外で実施した試験の安全性に関する統合解析）及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者（日本で実施した 192024-067 試験及び海外で実施した 192024-038 試験のがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団）の有害事象の要約を表 2.5-10 及び表 2.5-11 に示す。有害事象の要約には、有害事象発現例、治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象、有害事象による中止例、死亡例、重篤な有害事象発現例及び治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象発現例の例数及びその発現割合を示す。また、表中に示すデータには、192024-059、192024-067、192024-032 及び 192024-039 試験の投与期間 4 ヶ月間、並びに 192024-038 試験の投与開始 4 ヶ月後までに認められた有害事象が含まれる。

投与開始後 4 ヶ月間の全有害事象の発現割合は、日本で実施した 192024-059 試験と海外の統合解析データで、ビマトプロスト群及びプラセボ群で類似していた。治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、ビマトプロスト群では日本で実施した試験と海外で実施した試験の安全性に関する統合解析データで類似していた。一方、プラセボ群では日本で実施した試験より海外の統合解析データで高かった。重篤な有害事象の発現割合は日本及び海外で実施した試験のいずれの投与群でも低く、治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。また、死亡例の報告はなかった。

表 2.5-10 特発性睫毛貧毛症を有する被験者で投与期間 4 ヶ月間に認められた有害事象の要約（192024-059、192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験：安全性解析対象集団）

	日本で実施した 192024-059 試験		海外で実施した 192024-032、 192024-038 及び 192024-039 試験の 安全性に関する統合解析データ	
	ビマトプロスト群 (N = 87)	プラセボ群 (N = 85)	ビマトプロスト群 (N = 361)	プラセボ群 (N = 243)
有害事象発現例	34 (39.1)	28 (32.9)	140 (38.8)	70 (28.8)
治験薬投与との因果関係が 否定できない有害事象発現例	14 (16.1)	1 (1.2)	73 (20.2)	22 (9.1)
有害事象による中止例	2 (2.3)	1 (1.2)	12 (3.3)	6 (2.5)
重篤な有害事象発現例	2 (2.3)	2 (2.4)	5 (1.4)	2 (0.8)
治験薬投与との因果関係が 否定できない重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注：海外で実施した試験の安全性併合データには、192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験の 3 試験のデータが含まれる。

出典：192024-059 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） [Table 14.3-6.2](#)、[Table 14.3-9.2](#)、[Table 14.3-11.2](#)、[Table 14.3-14.2](#) 及び [Table 14.3-15.2](#)、並びに、ISS（5.3.5.3） [Table 3-11.1](#)、[Table 3-14.1](#)、[Table 3-15.2](#) 及び [Table 3-16.2](#)

安全性解析対象集団の被験者数が、日本で実施した 192024-067 試験は 36 例、192024-038 試験のがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者の部分集団は 129 例であり、比較には被験者数の相違を考慮する必要がある。

192024-067 試験の全有害事象の発現割合は、ビマトプロスト群で 61.1%（11/18 例）及びプラセボ群で 72.2%（13/18 例）であった。一方、192024-038 試験のがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者の部分集団では、ビマトプロスト群で 45.8%（44/96 例）及びプラセボ群で 27.3%（9/33 例）であり、全有害事象の発現割合はビマトプロスト群及びプラセボ群ともに、192024-067 試験で高かった。治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、ビマトプロスト群では海外で実施した試験より日本で実施した 192024-067 試験で低かった。一方、プラセボ群では海外で実施した試験より日本で実施した 192024-067 試験で高かった。

重篤な有害事象の発現割合は、日本及び海外で実施した試験のいずれでも低かった。重篤な有害事象はいずれも治験薬投与との因果関係は否定された。[2.5.5.1.3.6.1](#) 項に記載したとおり、海外で実施した 192024-038 試験で、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者 1 例で死亡が報告された。死亡例の一覧を [2.7.4.8.2](#) 項に示す。

表 2.5-11 がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者で投与期間 4 ヶ月間に認められた有害事象の要約（192024-067 及び 192024-038 試験：安全性解析対象集団）

	日本で実施した 192024-067 試験		海外で実施した 192024-038 試験	
	ビマトプロスト群 (N = 18)	プラセボ群 (N = 18)	ビマトプロスト群 (N = 96)	プラセボ群 (N = 33)
有害事象発現例	11 (61.1)	13 (72.2)	44 (45.8)	9 (27.3)
治験薬投与との因果関係が 否定できない有害事象発現例	3 (16.7)	3 (16.7)	21 (21.9)	1 (3.0)
有害事象による中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (3.0)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	2 (11.1)	4 (4.2)	1 (3.0)
治験薬投与との因果関係が 否定できない重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

出典：192024-067 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） [Table 14.3-6.2](#)、[Table 14.3-9.2](#)、[Table 14.3-11.2](#)、[Table 14.3-14.2](#) 及び [Table 14.3-15.2](#)、並びに ISS（5.3.5.3） [Table 3-17.1](#)、[Table 3-18.1](#)、[Table 3-15.3](#) 及び [Table 3-16.3](#)

2.5.5.1.3.2 比較的よく見られた有害事象

2.5.5.1.3.2.1 日本で実施した試験で比較的よく見られる有害事象

192024-059 試験

192024-059 試験の投与期間 4 ヶ月間で、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象（2 例以上の被験者に発現した有害事象）を 2.7.4 項の表 2.7.4-8 に示す。発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現した事象）は、鼻咽頭炎（ビマトプロスト群：12.6% [11/87 例]、プラセボ群：7.1% [6/85 例]）、結膜充血（ビマトプロスト群：4.6% [4/87 例]、プラセボ群：1.2% [1/85 例]）、点状角膜炎（ビマトプロスト群：3.4% [3/87 例]、プラセボ群：1.2% [1/85 例]）、眼脂（ビマトプロスト群：3.4% [3/87 例]、プラセボ群：0.0%）、及び皮膚色素過剰（ビマトプロスト群：3.4% [3/87 例]、プラセボ群：0.0%）であった。

有害事象の重症度は、ほとんどが軽度であった（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-7.1](#)）。重症度が高度であった有害事象は、投与期間 4 ヶ月間にビマトプロスト群で発現した腎盂腎炎の 1 件のみであった。本事象は重篤な有害事象であったが、治験責任医師により治験薬投与との因果関係は否定された（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Listing 14.3-2.1](#)）。試験期間中に認められた有害事象のほとんどは試験終了時までには回復し、転帰が死亡又は後遺症を伴うものはなかった。

192024-067 試験

192024-067 試験の投与期間 4 ヶ月間で、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に報告された有害事象を 2.7.4 項の表 2.7.4-9 に示す。発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現した事象）は、放射線皮膚損傷（ビマトプロスト群：22.2% [4/18 例]、プラセボ群：11.1% [2/18 例]）及び鼻咽頭炎（ビマトプロスト群：0.0%、プラセボ群：16.7% [3/18 例]）であった。放射線皮膚損傷は、がん治療のための放射線照射に起因し、ほとんどは胸部又は肩部の局所的な皮膚炎であった。

有害事象の重症度は、ほとんどが軽度であった（5.3.5.1：192024-067 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-7.1](#)）。重症度が高度であった有害事象は、投与期間 4 ヶ月間にプラセボ群で発現した蜂巣炎の 1 件のみであった。本事象は重篤な有害事象であったが、治験責任医師に

より治験薬投与との因果関係は否定された。試験期間中に認められた有害事象のほとんどは試験終了までに回復し、試験を中止した被験者はいなかった。

2.5.5.1.3.2.2 海外で実施した試験で比較的良好に見られる有害事象

投与開始 4 ヶ月後までに発現した有害事象で、ビマトプロスト群で比較的良好に見られた有害事象（発現割合が 2%以上の有害事象）は、結膜充血（5.9%）、眼瞼そう痒症（3.7%）、眼そう痒症（2.6%）、眼乾燥（2.2%）、眼瞼紅斑（2.2%）及び皮膚色素過剰（2.8%）であった。プラセボ群で発現割合が 2%以上であった有害事象は、眼瞼そう痒症（2.9%）及び上気道感染（2.2%）であった。安全性に関する統合解析の「眼障害」又は「皮膚および皮下組織障害」の SOC に分類される比較的良好に見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象）を 2.7.4 項の表 2.7.4-10 に示す。

がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団での投与開始 4 ヶ月後までに認められた有害事象全体の発現割合は、特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団より高かった。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団では、特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団より発現割合が高い有害事象があったが、これはがん化学療法に起因している可能性がある（Imperia et al, 1989、Schmid et al, 2006）。ビマトプロスト群で発現した「眼障害」の SOC に分類される有害事象は、非重篤であった。また、重症度はすべて軽度又は中等度であった。ビマトプロスト群で流涙増加が認められた 1 例が試験を中止したが、治験薬投与との因果関係は否定された（5.3.5.1：192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] Table 14.3-15.1、Table 14.3-27.1、Table 14.3-30.1 及び Table 14.3-36.1）。

全体並びに特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者の部分集団で認められた投与開始 4 ヶ月後までの有害事象の重症度は、ほとんどが軽度であった（5.3.5.3：ISS Table 3-12.1 及び Table 3-12.2、5.3.5.1：192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ] Table 14.3-7.3）。

192024-051 試験

192024-051 試験は、投与期間が 3 ヶ月間であり、投与後観察期間を設けなかった。有害事象の発現割合は、ビマトプロスト 0.005%群で 13.9%（5/36 例）、ビマトプロスト 0.015%群で 29.4%（10/34 例）及び LATESSE[®]（ビマトプロスト 0.03%）群で 14.7%（5/34 例）であった。比較的良好に見られた有害事象は、眼瞼そう痒症であり、ビマトプロスト 0.015%群で 8.8%（3/34 例）及び LATESSE[®]（ビマトプロスト 0.03%）群で 5.9%（2/34 例）に見られたが、ビマトプロスト 0.005%群では認められなかった。その他の有害事象は、各投与群で発現例数が 2 例以下であった（5.3.5.1：192024-051 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5）。

2.5.5.1.3.2.3 日本で実施した試験と外国で実施した試験（安全性に関する統合解析データ）で報告された比較的良好に見られる有害事象の比較

特発性睫毛貧毛症を有する被験者

投与開始後 4 ヶ月間の全有害事象の発現割合は、日本で実施した 192024-059 試験と海外の統合解析データで類似していた（2.7.4 項：表 2.7.4-14）。日本で実施した 192024-059 試験での全有害事象の発現割合は、ビマトプロスト群で 39.1%（34/87 例）、プラセボ群で 32.9%（28/85 例）であった。また、海外の統合解析データでは、ビマトプロスト群で 38.8%（140/361 例）、プラセボ群 28.8%（70/243 例）であった。

有害事象の発現に、日本で実施した試験と海外の統合解析データに、大きな差は認められなかった。結膜充血及び皮膚色素過剰は、日本で実施した 192024-059 試験と海外の統合解析データともに発現割合が高かった。

日本で実施した 192024-059 試験で、鼻咽頭炎の発現割合は、ビマトプロスト群で 12.6%（11/87 例）、プラセボ群で 7.1%（6/85 例）であり、海外の統合解析データ（ビマトプロスト群：0.6% [2/361 例]、プラセボ群では報告なし）より高かった（2.7.4 項：表 2.7.4-14）。鼻咽頭炎は全て治験責任医師又は治験分担医師により治験薬投与との因果関係が否定された（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 Table 14.3-9.2、5.3.5.3：ISS Table 3-14.1）。

がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者

日本で実施した 192024-067 試験及び海外で実施した 192024-038 試験のがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者の部分集団における投与開始後 4 ヶ月間で、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を 2.7.4 項の表 2.7.4-15 に示す。

192024-067 試験の全有害事象の発現割合は、ビマトプロスト群で 61.1%（11/18 例）、プラセボ群で 72.2%（13/18 例）であった。一方、192024-038 試験のがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者の部分集団では、ビマトプロスト群で 45.8%（44/96 例）、プラセボ群で 27.3%（9/33 例）であり、全有害事象の発現割合はビマトプロスト群及びプラセボ群ともに、192024-067 試験で高かった（2.7.4 項：表 2.7.4-15）。

192024-067 試験で発現割合が最も高かった有害事象は、放射線皮膚損傷であり、その発現割合は、ビマトプロスト群で 22.2%（4/18 例）、プラセボ群で 11.1%（2/18 例）であった。192024-038 試験のがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者の部分集団では、放射線皮膚損傷の発現割合はビマトプロスト群で 4.2%（4/96 例）であり、プラセボ群では認められなかった。放射線皮膚損傷は、がん化学療法のための放射線照射に起因していると考えられる。

192024-038 試験のがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者の部分集団で発現割合が最も高かった有害事象は結膜充血であり、その発現割合は、ビマトプロスト群で 12.5%（12/96 例）、プラセボ群で 3.0%（9/33 例）であった。192024-067 試験では結膜充血はいずれの投与群にも認められなかった。

2.5.5.1.3.3 治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象

治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象は、治験責任医師又は治験分担医師が「治験薬投与によって引き起こされた合理的な可能性がある有害事象」と判断する有害事象と定義した。

2.5.5.1.3.3.1 日本で実施した試験で認められた治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象

192024-059 試験

発現した有害事象のほとんどが、治験責任医師又は治験分担医師により治験薬投与との因果関係が否定された（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-4.1](#)）。本試験の投与期間 4 ヶ月間で発現した治験薬投与との因果関係が否定できない全有害事象の発現割合は、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）であり、投与群間に統計学的有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、2.7.4 項：表 [2.7.4-16](#)）。しかし、治験薬投与との因果関係が否定できない個々の有害事象の発現割合は、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

投与期間 4 ヶ月間に発現割合が高かった治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）は、結膜充血（ビマトプロスト群：3.4% [3/87 例]、プラセボ群では報告なし）、眼脂（ビマトプロスト群：3.4% [3/87 例]、プラセボ群では報告なし）、及び皮膚色素過剰（ビマトプロスト群：3.4% [3/87 例]、プラセボ群では報告なし）であった。治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の重症度はいずれも軽度であった（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-10.1](#) 及び [Table 14.3-10.2](#)）。

試験中止に至った有害事象のうち、治験薬投与との因果関係が否定できない事象は、眼乾燥及び顔面痛であり、ビマトプロスト群の各 1 例で認められた（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-12-2](#) 及び [Listing 16.2.7-2](#)）。両事象とも未治療で回復した。

192024-067 試験

発現した有害事象のほとんどが、治験責任医師又は治験分担医師により治験薬投与との因果関係が否定された（5.3.5.1：192024-067 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-4.1](#)）。治験薬投与との因果関係が否定できない全有害事象の発現割合は、ビマトプロスト群及びプラセボ群ともに 16.7%（3/18 例）であった（2.7.4 項：表 [2.7.4-17](#)）。治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の重症度は、中等度の 1 例（ビマトプロスト群の皮膚色素過剰）を除き、全て軽度であった（5.3.5.1：192024-067 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-10.2](#)）。治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象により本試験を中止した被験者はいなかった（5.3.5.1：192024-067 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-12.1](#)）。

2.5.5.1.3.3.2 海外で実施した試験（安全性に関する統合解析データ）で認められた治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象

投与開始 4 ヶ月間（4 ヶ月データ）に認められた治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象に関して、特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団での治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、ビマトプロスト群で 20.2%（73/361 例）、プラセボ群で 9.1%（22/243 例）であった（5.3.5.3：ISS [Table 3-14.1](#)）。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団での治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の

発現割合は、ビマトプロスト群で 21.9% (21/96 例)、プラセボ群で 3.0% (1/33 例) であった (5.3.5.3 : ISS [Table 3-18.1](#))。

特発性睫毛貧毛症を有する被験者で投与開始 4 ヶ月後までに認められ、発現割合が高かった治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象 (ビマトプロスト群で発現割合が 2%以上であった事象) は、結膜充血 (ビマトプロスト群 : 3.9% [14/361 例]、プラセボ群 : 0.8% [2/243 例])、眼瞼そう痒症 (ビマトプロスト群 : 3.6% [13/361 例]、プラセボ群 : 2.5% [6/243 例])、皮膚色素過剰 (ビマトプロスト群 : 2.8% [10/361 例]、プラセボ群 : 0.4% [1/243 例])、眼瞼紅斑 (ビマトプロスト群 : 2.2% [8/361 例]、プラセボ群 : 0.8% [2/243 例]) であった (5.3.5.3 : ISS [Table 3-14.1](#))。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者で投与開始 4 ヶ月後までに認められ、発現割合が高かった治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象 (ビマトプロスト群で発現割合が 2%以上であった事象) は、結膜充血 (ビマトプロスト群 : 11.5% [11/96 例]、プラセボ群では報告なし)、眼瞼そう痒症 (ビマトプロスト群 : 3.1% [3/96 例]、プラセボ群 : 3.0% [1/33 例])、眼そう痒症 (ビマトプロスト群 : 3.1% [3/96 例]、プラセボ群では報告なし)、点状角膜炎 (ビマトプロスト群 : 3.1% [3/96 例]、プラセボ群では報告なし)、眼瞼刺激 (ビマトプロスト群 : 2.1% [2/96 例]、プラセボ群では報告なし)、及び皮膚色素過剰 (ビマトプロスト群 : 2.1% [2/96 例]、プラセボ群では報告なし) であった (5.3.5.3 : ISS [Table 3-18.1](#))。特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団における投与開始 4 ヶ月後までに認められた治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、全体と類似していた (5.3.5.3 : ISS [Table 3-13.1](#) 及び [Table 3-14.1](#))。

192024-051 試験

有害事象は、ほとんどが治験薬投与との因果関係が否定された。治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、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)、LATISSE[®] (ビマトプロスト 0.03%) 群で 5.9% (2/34 例) であった (5.3.5.1 : 192024-051 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-7](#))。治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の重症度はいずれも軽度であり、多くが投与部位局所での事象であった。

ビマトプロスト 0.005%群で認められた治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、適用部位そう痒感 2.8% [1/36 例] 及び皮膚乾燥 2.8% [1/36 例] であった。ビマトプロスト 0.015%群では、眼瞼そう痒症が 8.8% (3/34 例)、眼刺激、眼瞼痛及び羞明が 2.9% (1/34 例) であった。LATISSE[®] (ビマトプロスト 0.03%) 群では、眼瞼そう痒症が 5.9% (2/34 例) であった (5.3.5.1 : 192024-051 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-7](#))。

2.5.5.1.3.3.3 日本と海外で実施した試験での治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の比較

特発性睫毛貧毛症を有する被験者

投与開始 4 ヶ月間における治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象全体の発現割合は、日本で実施した 192024-059 試験の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。一方、海外の統合解析データのビマトプロスト群で 20.2% (73/361 例)、プラセボ群で 9.1% [22/243 例] であり、日本で実施した 192024-059 試験の発現割合が海外の統合解析データより低かった (2.7.4 項 : [表 2.7.4-19](#))。

治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の発現傾向は、日本で実施した 192024-059 試験と海外の統合解析データで類似していた。日本で実施した 192024-059 試験及び海外の統合解析データのいずれでも発現割合が高かった治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象は、結膜充血及び皮膚色素過剰であった (いずれの事象もビマトプロスト群 3.4% [3/87 例]、プラセボ群 0%、5.3.5.1 : 192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-8.2](#))。

海外で実施した試験の安全性に関する統合解析データにおける特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団で、投与開始4ヵ月後（4ヵ月データ）までで発現割合が高かった治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象は、結膜充血（ビマトプロスト群：3.9% [14/361例]、プラセボ群：0.8% [2/243例]）、及び眼瞼そう痒症（ビマトプロスト群：3.6% [13/361例]、プラセボ群：2.5% [6/243例]）であった。

がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者

日本で実施した192024-067試験及び海外で実施した192024-038試験のがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団において投与開始後4ヵ月間で、いずれかの投与群で発現割合が2%以上の治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象を表2.7.4-20に示す。なお、安全性解析対象集団の被験者数が、日本で実施した192024-067試験は36例、192024-038試験のがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者の部分集団は129例であり、比較には被験者数の相違を考慮する必要がある。

192024-067試験の治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、ビマトプロスト群及びプラセボ群ともに16.7%（3/18例）であった。192024-038試験のがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団での治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、ビマトプロスト群で21.9%（21/96例）、プラセボ群の3.0%（1/33例）であった。

192024-067試験で、最も発現割合が高かった治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象は、皮膚色素過剰であった（ビマトプロスト群：11.1% [2/18例]、プラセボ群：5.6% [1/18例]）。192024-038試験のがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団での治験薬投与との因果関係が否定できない皮膚色素過剰の発現割合は、ビマトプロスト群で2.1%（2/96例）であり、プラセボ群ではなかった。

一方、192024-038試験のがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団で最も発現割合の高かった治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象は、結膜充血であった（ビマトプロスト群：11.5% [11/96例]、プラセボ群では報告なし）。192024-067試験ではいずれの投与群でも結膜充血は認められなかった。

2.5.5.1.3.4 ビマトプロストを12ヵ月投与された被験者で認められた有害事象

192024-038試験のBim/Bim群に無作為割付された被験者は、12ヵ月間にわたりビマトプロストが投与され、安全性解析対象集団には214例を含み、このうちの184例が12ヵ月間の投与を終了した。Bim/Bim群での安全性の結果は、特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者にビマトプロストを12ヵ月間投与した場合、本剤は安全性が高く、忍容性が良好であることを示していた。

Bim/Bim群（全体）の有害事象の発現割合は62.6%（134/214例）であった（2.7.4項：表2.7.4-12）。重症度は軽度がほとんどであり、試験の中止又は治験薬の投与中止に至る事象は少なかった。Bim/Bim群（全体）で、発現割合が5%以上であった有害事象は、結膜充血（12.1% [26/214例]）及び点状角膜炎（5.6% [12/214例]）であった（2.7.4項：表2.7.4-12）。

試験期間全体（0～12ヵ月間）で比較的好く見られた有害事象は、投与期間1（前半の6ヵ月間）に発現した事象が多い。したがって、ビマトプロストの長期投与により有害事象の発現割合が上昇することはないことが示唆される。発現割合が高く、治験薬投与との因果関係が否定できないと考えられる結膜充血、点状角膜炎及び眼瞼そう痒症の有害事象の発現割合は、がん化学療法による睫毛貧毛症の被験者の部分集団では、投与期間1（前半の6ヵ月間）で結膜充血15.6%、点状角膜炎8.3%及び眼瞼そう痒症3.1%であった。一方、投与期間2（後半の6ヵ月間、6ヵ月後の来院日以降に発現）では、これら3事象ともに、発現割合は1.1%であった。特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団での発現割合は、投与期間1（前半の6ヵ月間）で、結膜充血が5.9%、点状角膜炎が2.5%及び眼瞼そう痒症が5.1%で

あった。また、投与期間 2（後半の 6 ヶ月間）では結膜充血が 3.8%、点状角膜炎が 0.0%及び眼瞼そう痒症が 0.9%であった。

192024-038 試験で 12 ヶ月間ビマトプロストが投与された被験者 (Bim/Bim 群) において、治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 31.3% (67/214 例) であった (5.3.5.1 : 192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Table 14.3-4.1](#))。Bim/Bim 群に認められた治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の重症度は、ほとんどが軽度であったが、高度の有害事象が 3 例に 6 件認められた (全て特発性睫毛貧毛症を有する被験者、5.3.5.1 : 192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Table 14.3-22.1](#))。

被験者識別コード 10501-1141 は、高度で断続的な眼そう痒症及び眼刺激が両眼に発現し、16 日間継続した。微温の無菌生理食塩液を用いた洗眼により、本事象は回復したが被験者は試験を中止した (5.3.5.1 : 192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Listing 16.2.7-1](#) 及び [Listing 16.2.4-6](#))。

被験者識別コード 10502-1145 は、投与 5 日目に軽度の結膜充血が発現したが、重症度が高度になり、本事象により試験を中止した。また、本被験者では投与 176 日目に発現した軽度の接触性皮膚炎 (両手) 及び投与 203 日目に発現した軽度の湿疹 (眼周囲部) も認められ、両事象とも重症度が高度となったが、治療により回復した (5.3.5.1 : 192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Listing 16.2.7-1](#))。被験者識別コード 10502-1146 では、中等度のアレルギー性結膜炎及び接触性皮膚炎が断続的に認められたが、両事象とも重症度が高度になった。両事象とも未治療で回復したが、被験者は試験を中止した (5.3.5.1 : 192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Listing 16.2.7-1](#))。

192024-038 試験で 12 ヶ月間ビマトプロストが投与された被験者 (Bim/Bim 群) において、重篤な有害事象が 18 例 (8.4% [18/214 例]) に認められた。全ての重篤な有害事象は、治験薬投与との因果関係が否定された (5.3.5.1 : 192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Table 14.3-31.1](#))。

2.5.5.1.3.5 部分集団における有害事象

日本で実施した試験では、年齢 (45 歳未満、45 歳以上かつ 65 歳以下、65 歳以上) 及び性別 (男性、女性) の安全性解析対象集団の各部分集団における有害事象を要約した。海外で実施した試験 (192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験) の安全性に関する統合解析データでは、4 ヶ月データ及び 12 ヶ月データの全体 (192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験の特発性睫毛貧毛症の被験者と 192024-038 試験のがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者を合わせた集団)、並びに特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団について、年齢 (45 歳未満、45 歳以上かつ 65 歳以下、65 歳以上)、性別 (男性、女性) 及び人種 (白人、白人以外、黒人、アジア人、ヒスパニック系、その他) に関して、安全性解析対象集団の各部分集団における有害事象を要約した。

日本で実施した試験の部分集団解析の結果を [2.7.4.5.1.1](#) 項に示す。各部分集団での有害事象の発現状況に明らかな差は認められなかった。192024-067 試験には女性被験者のみが組み入れられたため、男性被験者の有害事象データは得られなかった。

海外で実施した試験の安全性に関する統合解析データの部分集団解析の結果を [2.7.4.5.1.2](#) 項に示す。比較考察に十分と考えられる被験者数を有する部分集団 (男性及び 65 歳超の部分集団以外の部分集団) では、各部分集団での全有害事象の発現割合は、4 ヶ月データ及び 12 ヶ月データともに、全体の発現割合と類似していた。

2.5.5.1.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は、発現した時点にかかわらず、試験期間全体のデータを示した。

2.5.5.1.3.6.1 死亡

海外で実施した試験（192024-032、192024-038、192024-039 及び 192024-051 試験）では、死亡例 1 例が報告された。本被験者は、192024-038 試験に組み入れられたがん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者であり、Bim/Bim 群に無作為割付された 63 歳の白人女性であった。本被験者は投与 55 日目に死亡した。本被験者は死亡の前日に、予定されていた乳房再建術を受けていた。死因は、肺塞栓症及び心停止であると考えられ、治験責任医師は治験薬投与との因果関係はないと判断した（5.3.5.1：192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Section 14.3.3](#)）。死亡例の一覧は [2.7.4.8.2](#) 項に示す。

2.5.5.1.3.6.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を試験ごとに [2.7.4.8.3](#) 項に示す。

2.5.5.1.3.6.2.1 日本で実施した試験におけるその他の重篤な有害事象

192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症）では、試験期間中に 4 例（ビマトプロスト群：2 例 [2.3%、2/87 例]、プラセボ群：2 例 [2.4%、2/85 例]）に重篤な有害事象が認められた。その内訳は、ビマトプロスト群で虫垂炎及び腎盂腎炎が各 1 例、並びにプラセボ群で転移性乳癌及び皮膚萎縮が各 1 例であった。これらの重篤な有害事象のうち、治験薬投与との因果関係が否定できないと判断されたものはなかった。また、投与後観察期間中には重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-13.3](#)）。

192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）では、プラセボ群の 2 例（11.1% [2/18 例]）に重篤な有害事象（蜂巣炎及び甲状腺癌）が発現したが、ビマトプロスト群ではなかった。いずれの事象も治験薬投与との因果関係は否定された（5.3.5.1：192024-067 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-13.1](#)～[Table 14.3-13.3](#)）。また、本試験の投与後観察期間中には重篤な有害事象は認められなかった。

192024-059 及び 192024-067 試験で報告された死亡以外の重篤な有害事象の詳細を [2.7.4.2.1.4.1](#) 項に、各有害事象の叙述を 192024-059 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）の [Section 14.3.3](#) 及び 192024-067 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）の [Section 14.3.3](#) に示す。

2.5.5.1.3.6.2.2 海外で実施した試験におけるその他の重篤な有害事象

海外で実施した試験の安全性に関する統合解析の 12 ヶ月データでは、全体で 33 例に重篤な有害事象が認められた。その内訳は、ビマトプロスト群で 28 例（5.2%、28/541 例）、プラセボ群で 5 例（1.8%、5/276 例）であった（[2.7.4](#) 項：[表 2.7.4-23](#)）。いずれの事象も「眼障害」の SOC に分類される事象ではなく、治験薬投与との因果関係は否定された（5.3.5.3：ISS [Table 3-9.1](#) 及び [Table 3-9.2](#)）。

部分集団別に見た場合、特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団で 14 例（ビマトプロスト群：11 例 [2.7%、11/413 例]、プラセボ群：3 例 [1.2%、3/243 例]）、がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団で 19 例（ビマトプロスト群：17 例 [13.3%、17/128 例]、プラセボ群：2 例 [6.1%、2/33 例]）であった（5.3.5.3：ISS [Table 3-8.2](#)、5.3.5.1：192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Table 14.3-33.1](#)、及び 192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ] [Table 14.3-14.3](#)）。

192024-051 試験では、重篤な有害事象がビマトプロスト 0.015%群に 1 例認められた。本被験者は、虫垂炎のため入院した。本事象の治験薬投与との因果関係は否定された（5.3.5.1：192024-051 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-12](#) 及び [Table 14.3-13](#)）。

海外で実施した試験におけるその他の重篤な有害事象の詳細を [2.7.4.2.1.4.2](#) 項に、各有害事象の叙述を 192024-032 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）の [Section 14.3.3](#)、192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ]（5.3.5.1）の [Section 14.3.3](#)、192024-038 試験 治験総括報告書

[12 ヶ月データ] (5.3.5.1) の [Section 14.3.3](#)、192024-039 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) の [Section 14.3.3](#)、並びに 192024-051 試験 治験総括報告書 (5.3.5.1) の [Section 14.3.3](#) に示す。

2.5.5.1.3.6.3 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象の一覧を試験ごとに [2.7.6](#) 項に示す。

2.5.5.1.3.6.3.1 日本で実施した試験における試験中止に至った有害事象

192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症）では、試験中止に至った有害事象は 3 例（ビマトプロスト群：2 例、プラセボ群：1 例）で認められた（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-11.1](#) 及び [Listing 16.2.7-2](#)）。いずれの事象も未治療で回復した。詳細を [2.7.4.2.1.5.1](#) 項に示す。

192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）では、試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.1：192024-67 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-11.1](#) 及び [Listing 16.2.7-2](#)）。

2.5.5.1.3.6.3.2 海外で実施した試験における試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象は、全体ではビマトプロスト群で 20 例（3.7%）、プラセボ群で 8 例（2.9%）に認められた（5.3.5.3：ISS [Table 3-7.1](#)）。ビマトプロスト群での試験中止に至った有害事象は「眼障害」の SOC に分類される事象が多かった（12/20 例）。このうち結膜充血及び眼瞼紅斑が各 3 例、並びに眼乾燥及び眼刺激が各 2 例であった。試験中止に至った有害事象は、特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団で多く認められた（ビマトプロスト群：16/20 例、プラセボ群：7/8 例）。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団では、ビマトプロスト群で 4 例、プラセボ群で 1 例に試験中止に至った有害事象が認められた。このうち、「眼障害」の SOC に分類される有害事象により試験を中止した被験者は 1 例（ビマトプロスト群：流涙増加）であった（5.3.5.1：192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Table 12-7](#)）。

192024-051 試験で試験中止に至った有害事象は、ビマトプロスト 0.015%群の 1 例で認められ、本被験者は眼瞼痛及び羞明を理由に試験を中止した。両事象とも重症度は軽度であり、治験薬投与との因果関係が否定できないと判断された。これらの事象は断続的であったが、治療の必要はなかった。

2.5.5.1.4 バイタルサイン、身体所見及び臨床検査値の評価

2.5.5.1.4.1 バイタルサイン

バイタルサインに関して、日本で実施した試験（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-16.1](#)～[Table 14.3-16.3](#)、192024-067 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-16.1](#)～[Table 14.3-16.3](#)）、又は海外で実施した試験（5.3.5.1：192024-032 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-7.1](#)～[Table 14.3-7.3](#)、192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ] [Table 14.3-16.1](#)～[Table 14.3-16.9](#)、192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Table 14.3-40.1](#)～[Table 14.3-40.18](#)、192024-039 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-16.1](#)～[Table 14.3-16.3](#)、192024-051 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-15.1](#)～[Table 14.3-15.3](#)）のいずれの試験でも、血圧 [収縮期/拡張期] 及び心拍数において、各評価時点でビマトプロスト群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められず、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.1.4.2 身体所見

いずれの試験でも身体検査に臨床的に問題となる徴候は認められなかった。ビマトプロスト群及びプラセボ群で、身体検査で異常所見が認められた被験者数及びその割合(%)は各試験の治験総括報告書に示す(5.3.5.1: 192024-059 試験 治験総括報告書 Table 14.3-17、192024-067 試験 治験総括報告書 Table 14.3-17、192024-032 試験 治験総括報告書 Table 14.3-8.1 及び Table 14.3-8.2、192024-038 試験 治験総括報告書 [6 ヶ月データ] Table 14.3-17、192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] Table 14.3-41.1 ~ Table 14.3-41.3、192024-039 試験 治験総括報告書 Table 14.3-17、並びに 192024-051 試験 治験総括報告書 Table 14.3-16.1 及び Table 14.3-16.2)。

2.5.5.1.4.3 臨床検査値の評価

2.5.5.1.4.3.1 日本で実施した試験における臨床検査値の評価

192024-059 及び 192024-067 試験では、投与前からの変化又はシフトテーブルでの評価に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。全ての検査項目において、大半の被験者はスクリーニング検査時及び4ヵ月後ともに基準範囲であった(2.7.4.3 項)。

2.5.5.1.4.3.2 海外で実施した試験における臨床検査値の評価

ビマトプロストを点眼する場合、薬物動態及び薬力学的プロファイルから全身への曝露は低いことが示されている。また、非臨床試験でビマトプロストを動物の皮膚に塗布した試験でも同様に全身への曝露は低いことが確認されている。したがって、ビマトプロスト投与により臨床検査値に変動が生じる可能性は低いと考えられる。これらの理由から、海外で実施した睫毛貧毛症を有する被験者を対象とした臨床試験では、臨床検査は実施しなかった。なお、緑内障の治療を目的とした試験での臨床検査値の追加解析は実施していない。

2.5.5.1.4.4 眼科検査

2.5.5.1.4.4.1 視力測定(最良矯正視力)

日本で実施した試験

192024-059(特発性睫毛貧毛症)及び192024-067 試験(がん化学療法による睫毛貧毛症)では、両投与群のほとんどの被験者で1及び4ヵ月後(又は中止時)に視力に変化(視力表で ± 2 段階を超える変化)は見られなかった(5.3.5.1: 192024-059 試験 治験総括報告書 Table 14.3-22、192024-067 試験 治験総括報告書 Table 14.3-22)。いずれの測定時点でも、投与前からの視力の変化について投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

海外で実施した試験

海外で実施した試験の安全性に関する統合解析データ(192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験)では、全体及び特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団でベースラインからの視力の変化(視力表で ± 2 段階を超える変化)が認められた被験者は少なかった(5.3.5.3: ISS Table 4-3)。

2.5.5.1.4.4.2 眼圧測定

ビマトプロスト 0.03%点眼液(LUMIGAN®)は緑内障・高眼圧症治療剤であり、眼圧下降作用を有するため、日本及び海外で実施した各試験で安全性評価として眼圧を測定した。睫毛貧毛症を有する被験者を対象としたビマトプロストの全臨床試験で得られた眼圧デー

タから、ビマトプロストの上眼瞼辺縁部への塗布で認められた眼圧の変動は臨床的に問題としないことが示された。

日本で実施した試験

192024-059（特発性睫毛貧毛症）試験及び 192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）で、試験期間中のいずれの評価時点でも、臨床的に問題となる眼圧の変動は認められなかった。眼圧の低下は、いずれの試験でも有害事象として報告されなかった。いずれの測定時点でも眼圧が 6 mmHg 以下である被験者はいなかった（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-21](#)、192024-067 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-21](#)）。

192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症）では、眼圧測定値の投与開始前からの変化量又は変化率（%）について、投与群間に統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-18](#) 及び [Table 14.3-20](#)）。投与開始前からの眼圧下降の平均値は、ビマトプロスト群で 4 ヶ月後の 0.84 mmHg、プラセボ群で 1 ヶ月後の 0.47 mmHg が最大であった。眼圧の変動は両投与群で見られた。スクリーニング検査時以降での眼圧の最低値は、ビマトプロスト群で 8.0 mmHg、プラセボ群で 7.0 mmHg であり、最高値はビマトプロスト群で 19.0 mmHg、プラセボ群で 20.5 mmHg であった（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-19](#)）。

192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）では、投与開始前からの眼圧下降の平均値は、ビマトプロスト群で 1 ヶ月後の 2.21 mmHg、プラセボ群で 1 ヶ月後の 0.68 mmHg が最大であり、1 ヶ月後で投与群間に統計学的有意差が認められた（ $p = 0.007$ 、5.3.5.1：192024-067 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-18](#)）。この眼圧低下は臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。4 ヶ月後における投与開始前からの眼圧下降の平均値は、ビマトプロスト群で 1.50 mmHg、プラセボ群で 0.38 mmHg であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。眼圧の変動は両投与群で見られた。スクリーニング検査時以降での眼圧の最低値はビマトプロスト群で 8.5 mmHg、プラセボ群で 7.0 mmHg であり、最高値はビマトプロスト群で 20.0 mmHg、プラセボ群で 18.5 mmHg であった（5.3.5.1：192024-067 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-19](#) 及び [Listing 16.2.9-4](#)）。

海外で実施した試験

海外で実施した試験の安全性に関する統合解析データでは、全体及び特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団における投与開始前からの眼圧下降の平均値は、ビマトプロスト群、プラセボ群ともに 4 ヶ月後で最高値を示した（全体のビマトプロスト群 1.24 mmHg 及びプラセボ群 0.55 mmHg、特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団のビマトプロスト群 1.24 mmHg 及びプラセボ群 0.51 mmHg [ともに $p < 0.001$]）（5.3.5.3：ISS [Table 4-1](#)）。眼圧の投与前からの変化率（%）は ISS（5.3.5.3）の [Table 4-2](#) に示す。臨床的に問題となる眼圧低下はないと考えられた。

また、個々の被験者の眼圧の範囲（被験者ごとに、眼圧の最高値から最低値を引いて算出）の平均値は、ビマトプロスト群で 4.26 mmHg、プラセボ群で 3.85 mmHg であった（5.3.5.3：ISS [Table 4-4](#)）。一般的に健康成人での眼圧は 3～5 mmHg の日内変動がある（[Drance, 1960](#)）ので、海外で実施した試験の安全性に関する統合解析データで見られた眼圧低下の範囲は臨床的に問題となる低下ではないと考えられた。

2.5.5.1.4.4.3 細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査

日本及び海外で実施した試験で得られた細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査の結果は、既知のビマトプロストの安全性プロファイルと一致するものであった。

日本で実施した試験

192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症）における細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査の所見では、重症度スコアが投与開始前（スクリーニング検査時）から 1 以上悪化した被験者の割合は、ビマトプロスト群で 12.6%（11/87 例）、プラセボ群で 1.2%（1/85 例）であり、投与群間に統計学的有意差が認められた（ $p=0.003$ 、5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-23.1](#)）。結膜充血の重症度スコアが投与開始前（スクリーニング検査時）から 1 以上悪化した被験者の割合は、ビマトプロスト群で 9.2%（8/87 例）、プラセボ群で 0.0%であり、投与群間に統計学的有意差が認められた（ $p=0.007$ ）。細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査の所見で、ベースラインから重症度スコアが 2 以上悪化した被験者はいなかった（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-23.2](#)）。

192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）における細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査の所見では、重症度スコアが投与開始前（スクリーニング検査時）から 1 以上悪化した被験者の割合は、ビマトプロスト群及びプラセボ群ともに 11.1%（2/18 例）であった（5.3.5.1：192024-067 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-23.1](#)）。重症度スコアが投与開始前（スクリーニング検査時）から 2 以上悪化した被験者は、ビマトプロスト群の 1 例（皮膚色素過剰）であった（5.3.5.1：192024-067 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-23.2](#)）。細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査の所見において、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

海外で実施した試験

海外で実施した試験の安全性に関する統合解析データでは、細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査の重症度スコアが投与開始前から 1 以上悪化した被験者の割合（%）（各来院日の検査で 1 回以上悪化が認められた被験者の割合）は、ビマトプロスト群で 22.2%（120/541 例）、プラセボ群で 10.9%（30/276 例）であった（5.3.5.3：ISS [Table 4-5.1](#)）。全体では、細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査の所見について、重症度スコアが投与開始前から 2 以上悪化した被験者の割合（%）（各来院日の検査で 1 回以上悪化が認められた被験者の割合）は、ビマトプロスト群で 3.3%（18/541 例）、プラセボ群で 1.4%（4/276 例）であった（5.3.5.3：ISS [Table 4-6.1](#)）。特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団でも、重症度スコアが投与開始前から 1 以上悪化した被験者の割合は、全体と類似しており、1 以上悪化した被験者の割合は、ビマトプロスト群で 19.1%（79/413 例）、プラセボ群で 11.1%（27/243 例）であった（5.3.5.3：ISS [Table 4-5.2](#)）。また、特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団で、細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査の所見について、重症度スコアが投与開始前から 2 以上悪化した被験者の割合は、ビマトプロスト群で 3.1%（13/413 例）、プラセボ群で 1.6%（4/243 例）であった（5.3.5.3：ISS [Table 4-6.2](#)）。

全体では、重症度スコアが投与開始前より 1 以上悪化した被験者で発現が多かった（いずれかの投与群で 2%以上）所見は、結膜充血（ビマトプロスト群 7.9%、プラセボ群 2.5%）及び眼瞼紅斑（ビマトプロスト群 3.7%、プラセボ群 0.4%）であった（5.3.5.3：ISS [Table 4-5.1](#)）。特発性睫毛貧毛症を有する被験者の部分集団で発現が多かった（いずれかの投与群で 2%以上）所見は、結膜充血（ビマトプロスト群 6.1%、プラセボ群 2.5%）、眼瞼紅斑（ビマトプロスト群 3.6%、プラセボ群 0.4%）、及びマイボーム腺機能不全（ビマトプロスト群 2.7%、プラセボ群 0.8%）であった（5.3.5.3：ISS [Table 4-5.2](#)）。重症度スコアが投与前と比較して 2 以上悪化した被験者で見られた所見については、全体又は特発性睫毛貧毛症を有する被験

者の部分集団のいずれの投与群でも、発現割合が1%を超えるものはなかった（5.3.5.3：ISS Table 4-6.1 及び Table 4-6.2）。

2.5.5.1.4.4.4 虹彩色素過剰

日本で実施した試験

192024-059 及び 192024-067 試験では、投与前から投与後観察期間終了時までの間に虹彩の色に関する評価は実施しなかった。また、細隙灯顕微鏡検査では虹彩色素過剰は報告されなかった。

海外で実施した試験（192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験）

海外で実施した試験の安全性に関する統合解析データでは、2 例（192024-032 及び 192024-038 試験で各 1 例）に有害事象として軽度の虹彩色素過剰が報告された。両被験者ともビマトプロストが投与されていた。192024-032 試験の 1 例では試験終了までに回復した（5.3.5.1：192024-032 試験 治験総括報告書）。192024-038 試験の Bim/Veh 群（投与期間 1 [前半の 6 ヶ月間] でビマトプロストを投与、投与期間 2 [後半の 6 ヶ月間] でプラセボを投与された被験者）に割り付けられた 1 例は、投与期間 2 開始約 2 ヶ月後に虹彩色素過剰が認められた。本事象は投与終了時には継続中であつたが、投与後観察の来院時における本事象の転帰は回復であつた。本被験者に関する叙述は、192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ]（5.3.5.1）の Section 14.3.3 に示す。

虹彩の色を「淡色（Light）」及び「濃色（Dark）」に分類した場合、海外で実施した 3 試験で、試験期間中に 2 例で「淡色（Light）」から「濃色（Dark）」、3 例で「濃色（Dark）」から「淡色（Light）」に変化した。これらの被験者で見られた虹彩の色の変化は、虹彩の色素沈着によるものではなく、判断のばらつきによるものである可能性が高いと考えられた。

2.5.5.2 投与中止による影響、過量投与、薬物乱用

ヒトでの過量投与に関する情報はない。睫毛貧毛症に対してビマトプロストを投与した際に、薬物乱用又は依存性をもたらす可能性は予測されない。

日本で実施した 192024-059 試験及び 192024-067 試験、並びに海外で実施した 192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験でのビマトプロスト投与終了後の有害事象を以下に述べる。192024-059、192024-067、192024-032 及び 192024-039 試験は、投与期間 4 ヶ月間及び投与後観察期間 1 ヶ月間からなる試験であつた。192024-038 試験では、特発性睫毛貧毛症を有する被験者において Bim/Veh 群（投与期間 1 [前半の 6 ヶ月間] でビマトプロストを投与、投与期間 2 [後半の 6 ヶ月間] でプラセボを投与された被験者）を設けた。

192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症）での投与後観察期間中の有害事象の発現割合は、ビマトプロスト群で 4.8% (4/84 例)、プラセボ群で 8.4% (7/83 例)であつた（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.3）。投与後観察期間中に 2 例以上の被験者で報告された有害事象はなかった。投与後観察期間中に治験薬投与との因果関係が否定できないと判断された有害事象は認められず、重症度が高度の有害事象も認められなかった。また、試験中止に至った有害事象も認められなかった（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 Table 14.3-9.3、Table 14.3-11.3 及び Table 14.3-13.3）。

192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）での投与後観察期間中の有害事象の発現割合は、ビマトプロスト群で 22.2% (4/18 例)、プラセボ群で 16.7% (3/18 例)であつた（5.3.5.1：192024-067 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.3）。投与後観察期間中に 2 例以上の被験者に報告された有害事象はなかった。投与後観察期間中に治験薬投与との因果関係が否定できないと判断された有害事象は認められず、重症度が高度の有害事象も認められなかった。また、試験中止に至った有害事象も認められなかった（5.3.5.1：192024-067 試験 治験総括報告書 Table 14.3-9.3、Table 14.3-11.3 及び Table 14.3-13.3）。

192024-032 試験（特発性睫毛貧毛症）での投与後観察期間中の有害事象の発現割合は、ビマトプロスト群で 16.0%（21/131 例）、プラセボ群で 11.1%（14/126 例）であった（5.3.5.1：192024-032 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-3.2](#)）。投与後観察期間中に報告された有害事象のうち、皮膚色素過剰のみが 2%以上の被験者で認められた（ビマトプロスト群：3.1% [4/131 例]、プラセボ群：0.8% [1/126 例]）（5.3.5.1：192024-032 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-4.2](#)）。

192024-039 試験（特発性睫毛貧毛症）での投与後観察期間中の有害事象の発現割合は、ビマトプロスト群で 17.1%（7/41 例）、プラセボ群で 5.4%（2/37 例）であった（5.3.5.1：192024-039 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-4.3](#)）。ビマトプロスト群で投与後観察期間中の発現割合が 2%以上であった有害事象は、皮膚色素過剰（ビマトプロスト群：9.8% [4/41 例]、プラセボ群：2.7% [1/37 例]）、並びに眼瞼浮腫、肝不全及び高血圧（ビマトプロスト群：2.4% [1/41 例]、プラセボ群では報告なし）であった（5.3.5.1：192024-039 試験 治験総括報告書 [Table 14.3-5.3](#)）。

192024-038 試験では、Bim/Veh 群のプラセボ投与期間中の有害事象の発現割合は 27.3%（15/55 例）であった。Bim/Veh 群のプラセボ投与期間中に比較的良好に見られた有害事象（2 例以上の被験者に発現した有害事象）は、鼻咽頭炎（5.5% [3/55 例]）、耳痛（3.6% [2/55 例]）及び口腔咽頭痛（3.6% [2/55 例]）であった（5.3.5.1：192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Table 14.3-11.2](#)）。重症度は、鼻咽頭炎の 1 例が高度であったのを除き、全ての有害事象で軽度又は中等度であった（5.3.5.1：192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Table 14.3-14.2](#)）。プラセボ投与期間中に報告された有害事象で、試験中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.1：192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Table 14.3-26.2](#)）。ビマトプロストの投与終了後のプラセボ投与期間において重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.1：192024-038 試験 治験総括報告書 [12 ヶ月データ] [Table 14.3-32.2](#)）。Bim/Veh 群での有害事象データの要約を [2.7.4.2.1.1.2.4 項](#)（ビマトプロスト投与完了後に見られた有害事象）に示した。なお、有効性データの要約は [2.7.3.2.2.3.2.2 項](#)に示す。

2.5.5.3 LATISSE®の市販後データの概要

LATISSE®の市販後データを評価し、その詳細を [2.7.4.6 項](#)に示す。報告頻度が高かった有害事象は、臨床試験で見られたものと一致しており、添付文書（案）に記載した。

LATISSE®が販売された 2009 年 1 月 1 日から 2012 年 7 月 31 日までの期間で、合計 3841 症例の有害事象（合計 8925 件）が報告された。3841 症例の有害事象うち、2416 症例は自発報告であり、1425 症例は医療関係者により報告又は確認されたものであった。

報告頻度が高かった非重篤な有害事象の[表 2.5-12](#)に示す。

表 2.5-12 市販後に高頻度に報告された非重篤な有害事象（PT）

有害事象（PT） ^a	報告数
眼充血	827
睫毛眉毛脱落症	727
眼瞼紅斑	544
眼そう痒症	500
薬剤使用過程における誤った技法	398
眼刺激	390
皮膚色素過剰	384
眼瞼浮腫	324
眼瞼そう痒症	319
裂毛	229
薬効欠如	214
誤用量投与	174
眼部腫脹	168
不適切な投与計画での薬剤の使用	166
眼瞼刺激	161

a. 有害事象は MedDRA Ver. 15.0 を使用

出典：Allergan postmarketing data on file

また、市販後に報告された重篤な有害事象は 30 例で 48 件報告された(2.7.4 項:表 2.7.4-36)。30 例中 14 例は医療関係者により報告又は確認されたものであった。これら 30 症例の重篤な有害事象の詳細を 2.7.4.6.3 項に示す。30 症例中、死亡に至った症例はなかった。

2.5.5.4 注目すべき有害事象

本剤の「クラス・エフェクト（眼圧低下、虹彩色素過剰など）」、又は臨床試験及び LATISSE[®] の市販後データで報告された有害事象に基づき、睫毛貧毛症を有する被験者にビマトプロストを投与する際の注目すべき有害事象として特定し、結膜充血、虹彩色素過剰、眼圧低下、眼球陥入、眼刺激、眼そう痒症、点状角膜炎及び皮膚色素過剰を含めた。2.7.4.2.1.5.2 項にこれらの有害事象を詳述する。

192024-059 試験（特発性睫毛貧毛症）及び 192024-067 試験（がん化学療法による睫毛貧毛症）のいずれでも、注目すべき有害事象の発現割合は高くなかった。日本で実施した試験では、眼圧低下、虹彩色素過剰、眼球陥入及び眼刺激は認められなかった。

特発性睫毛貧毛症を有する被験者（192024-059 試験）では、ビマトプロスト群で結膜充血、点状角膜炎及び皮膚色素過剰の発現割合がプラセボ群より高かったが、いずれの事象も投与群間に統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.1：192024-059 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.2）。がん化学療法による睫毛貧毛症を有する被験者（192024-067 試験）では、皮膚色素過剰（ビマトプロスト群：11.1% [2/18 例]、プラセボ群：5.6% [1/18 例]）及び眼そう痒症（ビマトプロスト群：5.6% [1/18 例]、プラセボ群：5.6% [1/18 例]）が認められた。

2.5.5.5 緑内障患者を対象としたビマトプロスト 0.03%点眼液 (LUMIGAN®) の長

期投与試験から得られた安全性データ

睫毛貧毛症を有する被験者を対象とした臨床試験に用いたビマトプロスト製剤又は LATISSE®と緑内障・高眼圧症治療剤の LUMIGAN®は、有効成分（ビマトプロスト）及びその含有量（0.03%）も同じ組成の製剤である。したがって、緑内障・高眼圧症治療剤の LUMIGAN®の臨床開発中に収集した安全性データは、睫毛貧毛症を有する被験者を対象とした臨床試験の安全性の評価にも有用であると考えられる。LUMIGAN®の安全性の検討では、以下の試験の要約を 2.7.4.7 項に示す。

日本で実施した第 3 相試験

- 192024-904 試験（投与期間 12 週間）
- 192024-3-03 試験（投与期間 12 週間）
- 192024-3-01 試験（投与期間 52 週間 [1 年間]）

海外で実施した第 3 相試験

- 192024-008 試験（投与期間 1 年間）
- 192024-009 試験（投与期間 1 年間）
- 192024-014 試験（投与期間 3 年間：192024-008 又は 192024-009 試験を終了した被験者を組み入れた第 3 相試験 [Phase 3b study]）

睫毛貧毛症を有する被験者にビマトプロストを投与した際の有害事象の発現割合は、緑内障を有する被験者にビマトプロスト (LUMIGAN®) を投与した際の発現割合より低かった。日本及び海外で実施した睫毛貧毛症を有する被験者を対象とした試験で認められた有害事象の多くは、緑内障を有する被験者を対象とした試験で認められた有害事象であった。これらの有害事象の発現割合は、睫毛貧毛症を有する被験者を対象とした試験で緑内障を有する被験者を対象とした試験よりも低い傾向にあった。これは LUMIGAN®の 1 滴の点眼と比較して、上眼瞼辺縁部への局所塗布による曝露量がより低いことから予測可能であった。

ビマトプロスト 0.03%製剤は、睫毛貧毛症の治療を目的とした上眼瞼辺縁部への塗布の投与経路でも、本剤の使用に関して、安全性が高いことが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症の日本人被験者において、本剤の有効性の評価指標である睫毛の全般的な「際立ち度」、デジタル画像解析、及び被験者自身による睫毛の満足度を評価した結果、睫毛の成長を促進する臨床効果が認められた。それらの効果は、日本人被験者を対象とした2試験と海外で実施した4試験で類似した効果が認められた。

本剤の臨床試験及び市販後データに基づき、本剤は良好な安全性プロファイルを有していると考えられる。睫毛貧毛症のデータで見られた有害事象は、点眼による治療（LUMIGAN[®]点眼時）で見られたものと類似していたが、その発現割合は低く、軽症の事象が多かった。

以上より、ベネフィットとリスクを総合的に評価すると、ビマトプロストは、睫毛貧毛症の治療薬として期待できると考えられる。

ベネフィット及びリスクの概要を以下に示す。

ベネフィット

1) 日本で得られた試験結果

- 本剤を4ヵ月間投与した特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者では、睫毛の全般的な「際立ち度」、並びに上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さを改善し、臨床的に意味のある効果が認められた。
- 睫毛の全般的な「際立ち度」（GEA-Jスコア）、上睫毛の長さ、睫毛の総合的な満足度のスコア（被験者による評価）の関連性は、GEA-Jスコアが改善するにつれ、睫毛に関する満足度のスコアが改善し、また、GEA-Jスコアの改善するほど、上睫毛が長くなる傾向が認められた。
- 本剤を4ヵ月間投与した際、ESQ-9の「まつ毛の長さ、ボリュームに対する満足度及び総合的な満足度」、並びに「マスカラをしていない時の自まつ毛に対する満足度」が改善した。
- がん化学療法による睫毛貧毛症の被験者では、ビマトプロストの投与により睫毛の再生が促進された。
- ビマトプロストの投与終了後少なくとも1ヵ月間は、ビマトプロストの投与による効果が継続した。

2) 海外で得られた試験結果

- 本剤を4、6又は12ヵ月間投与した特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者では、睫毛の全般的な「際立ち度」、並びに上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さが改善し、臨床的に意味のある効果が認められた。
- 本剤を4、6又は12ヵ月間投与した特発性及びがん化学療法による睫毛貧毛症の被験者では、睫毛に関する満足度のスコアが改善した。
- がん化学療法による睫毛貧毛症の被験者では、ビマトプロストの投与により睫毛の再生が促進された。
- 睫毛の全般的な「際立ち度」、並びに上睫毛の長さ、豊かさ及び色の濃さから、効果は12ヵ月間の持続することが確認された。
- ビマトプロストを6ヵ月間投与し、その後プラセボを6ヵ月間投与した際には、生存解析の結果から、ビマトプロストの効果は投与終了後4～6ヵ月間持続することが確認された。

192024-059 及び 192024-067 試験の日本人被験者で認められたビマトプロストの投与による上睫毛に対する好ましい効果は、192024-032、192024-038 及び 192024-039 試験の外国人

被験者でも認められた。全般的に、睫毛貧毛症を有する日本人被験者でビマトプロストの投与によるベネフィットが示された。

リスク

- 睫毛貧毛症の治療に用いる局所塗布では、緑内障治療用で点眼されるビマトプロストよりも低用量のビマトプロストが投与されている。緑内障治療用のビマトプロストの製造販売後の患者曝露量の推定値は約 ■■■ 人・年であり（2012 年 7 月現在）、世界各国で人種を問わず安全に使用されている。緑内障治療用のビマトプロストの使用時の眼局所、眼周囲部の皮膚及び全身の事象を含めて予測できない重大な有害事象は発現していない。
- 睫毛貧毛症の治療を目的としたビマトプロストの日本及び海外で実施した試験では、良好な安全性プロファイルが示され、さらに、緑内障治療薬と比較した際、新たな安全性上の問題又は懸念は認められなかった。
- 日本及び海外で実施した試験では、治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は低く、有害事象の大部分は、重症度が軽度であり、可逆的であった。試験中止に至った有害事象はほとんど認められなかった。
- 海外で実施した投与期間 12 ヶ月間の 192024-038 試験では、試験期間全体（0～12 ヶ月間）で比較的良好に見られた有害事象は、前半の 6 ヶ月間に発現した事象が多く、後半の 6 ヶ月間では新たに認められた有害事象は少なく、前半の 6 ヶ月間で見られた有害事象と類似していた。
- LATISSE®の市販後データからは、良好な安全性プロファイルが示され、新たな安全性上の問題又は懸念は認められなかった。しかし、虹彩色素過剰、眼瞼溝深化、点状角膜炎、皮膚色素過剰等に関しては、添付文書（案）上での注意喚起を行う。さらに、これらの事象は、重要な特定されたリスクに関連する有害事象として、医薬品リスク管理計画（案）に記載とおり、医薬品の安全性監視活動及びリスク最小化活動により、本剤の安全性プロファイルを継続して評価及び検証する予定である。

以上のことから本剤は、睫毛貧毛症の治療薬としての臨床上のベネフィットが本剤に伴うリスクを確実に上回るものと考えられた。さらに、本剤が、睫毛貧毛症治療を適応症とする医薬品として承認されることにより、添付文書、使用方法の指導、製造販売後安全性報告の適切な管理が可能となる。それらによって、睫毛の成長促進を目的とした「ルミガン®点眼液 0.03%」や海外で販売されている「LUMIGAN®」の適応外使用、及びプロスタグランジン・プロスタマイド系化合物を含有している製剤や偽造品の不適切な使用による安全性上のリスクを低減できる可能性がある。したがって、本邦において、品質、有効性及び安全性が検証された睫毛の成長促進を目的とした医薬品のニーズは高いと考えられる。

2.5.7 参考文献

- Ahluwalia G. Structure and function of hair. In: Kim J, Lask G, Nelson A, editors. *Comprehensive aesthetic rejuvenation: a regional approach*. Informa Healthcare, London. 2012:101-106.
- Batchelor D. Hair and cancer chemotherapy – consequences and nursing care: a literature study. *Eur J Cancer Care*. 2001;10:147-163.
- Beisecker A, Cook MR, Ashworth J, Hayes J, Brecheisen M, Helmig L, et al. Side effects of adjuvant chemotherapy: perceptions of node-negative breast cancer patients. *Psycho-oncology*. 1997;6:85-93.
- Botchkarev V. Molecular Mechanisms of chemotherapy-induced hair loss. *JID Symposium Proceedings*. 2003;8:72-75.
- Cantor LB, Hoop J, Wudunn D, Yung C-W, Catoira Y, Valluri S, et al. Levels of bimatoprost acid in the aqueous humour after bimatoprost treatment of patients with cataract. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:629-632.
- Cohen J. Enhancing the growth of natural eyelashes: the mechanism of bimatoprost-induced eyelash growth. *Dermatol Surg*. 2010;36:1-11.
- Cowley L, Heyman B, Stanton M, Milner SJ. How women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer cope with their treatment: a risk management perspective. 2000;31:314-321.
- Dorr VJ. A practitioner's guide to cancer-related alopecia. *Semin Oncol*. 1998;25:562-570.
- Drance SM. The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 1960;64:494-501.
- Dugard PH. Absorption through the skin: theory, in vitro techniques and their applications. *Fd Chem Toxic* 1986;24:749-753.
- Dugard PH, Scott RC. Absorption through skin. In; Baden HP: *The Chemotherapy of Psoriasis*. Pergamon Press, Oxford. 1984;125-144.
- Durden FM, Mirmirani P. Alopecia and cutaneous complications of chemotherapy. In: Chang A, editor. *Oncology: an evidence-based approach*. Springer, New York. 2006:1354-1362.
- Elder MJ. Anatomy and physiology of eyelash follicles: relevance to lash ablation procedures. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1997;13:21-25.
- Fagien S. Management of hypotrichosis of the eyelashes: focus on bimatoprost. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2010;3:39-48.
- Freedman TG. Social and cultural dimensions of hair loss in women treated for breast cancer. *Cancer Nursing*. 1994;17:334-341.
- Grandhe NP, Kanwar AJ. Alopecia areata of eyelashes: a subset of alopecia areata. *Dermatol Online J*. 2004;10:13.
- Harrison S, Sinclair R. Optimal management of hair loss (alopecia) in children. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:757-770.
- Holló G. The side effects of the prostaglandin analogues. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6:45-52.
- Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. *Br Med J*. 2005;331:951-953.

- Imperia PS, Lazarus HM, Lass JH. Ocular complications of systemic chemotherapy. *Surv Ophthalmol*. 1989;34:209-230.
- Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:S185-202.
- Law SK. Bimatoprost in the treatment of eyelash hypotrichosis. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:349-358.
- Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. *Psycho-oncology*. 2008;17:317-328.
- Luoma M-L, Hakamies-Blomqvist L. The meaning of quality of life in patients being treated for advanced breast cancer: a qualitative study. *Psycho-oncology*. 2004;13:729-739.
- Moses RA (Ed.). *Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application*. 5th Ed. St. Louis: CV Mosby;1970:1-16.
- Mulhern R, Fieldman G, Hussey T, Leveque J-L, Pineau P. Do cosmetics enhance female Caucasian facial attractiveness? *Int J Cosmetic Science*. 2003;25:199-205.
- Pruzinski T. Psychological factors in cosmetic plastic surgery: recent developments in patient care. *Plast Surg Nurs*. 1993;13:64-71, 119.
- Pucci N, Novembre E, Lombardi E, Massai C, Bernardini R, Caputo R, et al. Long eyelashes in a case series of 93 children with vernal keratoconjunctivitis. *Pediatrics*. 2005;115:e86-e91.
- Randall VA, Botchkareva NV. The biology of hair growth. In: Ahluwalia GS, editor. *Cosmetic applications of laser and light-based systems*. William Andrew Inc, Norwich, NY. 2009:3-35.
- Richer M-C, Ezer H. Living in it, living with it, and moving on: dimensions of meaning during chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2002;29:113-119.
- Schmid KE, Kornek GV, Scheithauer W. Update on ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Surv Ophthalmol*. 2006;51:19-40.
- Selva D, Chen CS, James CL, Huilgol SC. Discoid lupus erythematosus presenting as madarosis. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:545-546.
- Shaikh MY, Bodla AA. Hypertrichosis of the eyelashes from prostaglandin analog use: a blessing or a bother to the patient? *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22:76-77.
- Steiling W, Kreutz J, Hofer H. Percutaneous penetration/dermal absorption of hair dyes in vitro. *Toxicol In Vitro*. 2001;15:565-570.
- Tauchi M, Fuchs TA, Kellenberger AJ, Woodward DF, Paus R, Lutjen-Drecoll E. Characterization of an in vivo model for the study of eyelash biology and trichomegaly: mouse eyelash morphology, development, growth cycle, and anagen prolongation by bimatoprost. *Br J Dermatol*. 2010;162:1186-1197.
- Tosti A, Misciali C, Piraccini BM, Peluso AM, Bardazzi F. Drug-induced hair loss and hair growth: incidence, management and avoidance. *Pharmacoeconom Dr S*. 1994;10:310-317.
- Trommer H, Neubert RH. Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration. *Skin Pharmacol Physi*. 2006;19:106-121.
- Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28:11-14.

Ulrich J, Hartmann JT, Dörr W, Ugurel S. Skin toxicity of anti-cancer therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2008;6:959-975.

Williams J, Wood C, Cunningham-Warburton P. A narrative study of chemotherapy-induced alopecia. Oncol Nurs Forum. 1999;26:1463-1468.