

再審査報告書

令和3年7月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	グラッシュビスタ外用液剤 0.03% 5 mL
有効成分名	ビマトプロスト
申請者名	アラガン・ジャパン株式会社
承認の 効能・効果	睫毛貧毛症
承認の 用法・用量	片眼ごとに、1滴を本剤専用のアプリケータに滴下し、1日1回就寝前に上眼 瞼辺縁部の睫毛基部に塗布する。
承認年月日	平成26年3月24日
再審査期間	6年
承認条件	なし
備考	グラッシュビスタ外用液剤 0.03% 3 mL は、令和3年6月15日付で承認整理届が提出され た。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

グラッシュビスタ外用液剤 0.03% 5 mL（以下、「本剤」）については、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向けの資料の作成と提供 患者向け資材の作成と提供 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 医療事故防止対策

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

グラッシュビスタ外用液剤 0.03%5 mL 使用成績調査	
目的	睫毛貧毛症患者治療に使用したグラッシュビスタの安全性と患者満足度を評価する。
安全性検討事項	虹彩色素過剰、眼瞼溝深化、角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜びらん等）、眼瞼及び眼瞼周囲の色素過剰
有効性に関する事項	患者による満足度評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	製造販売後に本剤を処方され、少なくとも 1 回以上投与された睫毛貧毛症の患者
実施期間	平成 26 年 12 月～令和 2 年 1 月
目標症例数	1,500 例
観察期間	本剤初回投与後 1 年間
実施施設数	195 施設
収集症例数	1,700 例
安全性解析対象症例数	1,627 例 ^{※1}
有効性解析対象症例数	1,343 例 ^{※2}
備考	^{※1} 安全性解析対象症例の内訳：特発性睫毛貧毛症 1,609 例、がん化学療法による睫毛貧毛症 17 例、その他（誤って睫毛を抜いてしまった）1 例 ^{※2} 有効性解析対象症例の内訳：特発性睫毛貧毛症 1,333 例、がん化学療法による睫毛貧毛症 9 例、その他（誤って睫毛を抜いてしまった）1 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤において、表4から表7に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療従事者向け資材の作成と提供

医療従事者向け資材の作成と提供	
目的	虹彩色素過剰等の本剤の副作用や本剤投与時の注意等の本剤の安全性に関する包括的な情報を提供する。
安全性検討事項	虹彩色素過剰、眼瞼溝深化、眼瞼及び眼瞼周囲の色素過剰、角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜びらん等）
具体的な方法	医療従事者向け資材を作成し、納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成26年9月から継続中
備考	

表5 患者向け資材の作成と提供

患者向け資材の作成と提供	
目的	患者への適正な使用方法を促すため、患者の確実な理解を促すため。
安全性検討事項	虹彩色素過剰、眼瞼溝深化、眼瞼及び眼瞼周囲の色素過剰、角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜びらん等）
具体的な方法	患者向け資材を作成し、納入時にMRが医療関係者に患者へ提供、説明頂く様説明し、資材の活用を依頼する。企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成26年9月から継続中
備考	

表6 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	
目的	製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供する。
安全性検討事項	虹彩色素過剰、眼瞼溝深化、眼瞼及び眼瞼周囲の色素過剰、角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜びらん等）
具体的な方法	更新頻度:販売開始後6カ月に1回、それ以降は1年に1回更新する。
実施期間	平成26年9月から継続中
備考	

表7 医療事故防止対策

医療事故防止対策	
目的	本剤は、外用剤であるが、誤って点眼される医療事故を防止するため、直接の容器に「目に入れない」旨の注意表示を行う。
安全性検討事項	該当なし
具体的な方法	直接の容器に「目に入れない」旨の注意表示を行う。
実施期間	平成26年9月から継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

4.1.1 一般使用成績調査

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたりスクに関連する副作用等について、本調査における発現状況は表8のとおりであった。眼瞼及び眼瞼周囲の色素過剰が認められた53例の転

帰は、未回復が2例、不明が6例であり、これ以外は回復又は軽快であった。また、この53例のうち、がん化学療法による睫毛貧毛症の患者が1例、その他（誤って睫毛を抜いてしまった）1例であったが、いずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。眼瞼溝深化が認められた2例の転帰は回復又は軽快であった。

表8 一般使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,627	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
虹彩色素過剰 ^{※3}	0	0
眼瞼溝深化 ^{※4}	0	2 (0.1)
角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜びらん等） ^{※5}	0	0
眼瞼及び眼瞼周囲の色素過剰 ^{※6}	0	53 (3.3)

MedDRA/J Version 22.1

※3 虹彩色素過剰：虹彩色素過剰（PT）

※4 眼瞼溝深化：眼瞼溝深化（PT）

※5 角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜びらん等）：角膜上皮障害（LLT）

※6 眼瞼及び眼瞼周囲の色素過剰：眼瞼色素沈着（PT）

本調査における副作用発現割合は、7.7%（125/1,627例）であり、主な副作用（2例以上の発現）は、眼瞼色素沈着53例（3.3%）、眼瞼そう痒症31例（1.9%）、眼瞼紅斑22例（1.4%）、眼充血8例（0.5%）、毛髪成長異常6例（0.4%）、眼そう痒症及び充血が各5例（0.3%）、眼の異常感、アレルギー性結膜炎、眼脂、眼瞼浮腫、眼瞼腫脹、結膜充血、眼瞼刺激及び眼瞼溝深化が各2例（0.1%）で、いずれも非重篤であった。これらの結果は、承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験（059試験及び067試験）の副作用発現割合16.2%（17/105例）を上回らず、国内第Ⅲ相臨床試験において2例以上発現した主な副作用〔皮膚色素過剰5例（4.8%）、眼脂、結膜充血各3例（2.9%）、ドライアイ、点状角膜炎各2例（1.9%）〕と比較して、発現割合が増加した事象は認められず、添付文書改訂等、新たな安全対策の実施は不要と判断した。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知¹⁾・重篤2例2件であり、既知²⁾・重篤はなかった。また感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は107例108件であり、主な副作用³⁾は表9のとおりであった。いずれも非重篤で件数が少ないことから、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

1) 添付文書の記載から予測できない副作用

2) 添付文書の記載から予測できる副作用

3) 総数で5件以上、あるいは重篤で1件以上の発現がみられた事象

表9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	107	108	2	2	105	106
眼障害	42	42	1	1	41	41
眼瞼痙攣	5	5	0	0	5	5
視力低下	2	2	1	1	1	1
皮膚および皮下組織障害	38	38	0	0	38	38
そう痒症	20	20	0	0	20	20
紅斑	5	5	0	0	5	5
感染症および寄生虫症	10	11	0	0	10	11
結膜炎	9	10	0	0	9	10
傷害、中毒および処置、合併症	3	3	1	1	2	2
角膜損傷	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J Version 22.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 一般使用成績調査

有効性については、満足度スケールを用いて患者本人の治療前後の満足度が評価された⁴⁾。本調査の有効割合は表10のとおりであり、12カ月を通して90%の有効割合を維持した。

表10 有効割合

評価時期・使用理由	対象症例数	有効例	無効例	評価不能例	有効割合
投与4カ月後					
全体	1,328	1,212	116	0	91.3%
特発性睫毛特発性睫毛貧毛症	1,318	1,205	113	0	91.4%
がん化学療法による睫毛貧毛症	9	7	2	0	77.8%
その他 ^{*7}	1	0	1	0	0
投与12カ月後					
全体	1,083	1,012	71	0	93.4%
特発性睫毛特発性睫毛貧毛症	1,080	1,009	71	0	93.4%
がん化学療法による睫毛貧毛症	2	2	0	0	100%
その他 ^{*7}	1	1	0	0	100%

^{*7}誤って睫毛を抜いてしまった症例

国内第Ⅲ相臨床試験（059試験及び067試験）における主な有効性の評価は、デジタル画像解析で行っており、本調査の使用実態下ではデジタル画像解析は実施していないので比較はできないが、患者満足度について国内第Ⅲ相臨床試験と本調査の有効割合を比較したところ、特発性睫毛貧毛症では77.3%（66/88例、059試験）に対して、本調査では91.4%（1,205/1,318例）、がん化学療法による睫毛貧毛症では88.9%（16/18例、067試験）に対して、本調査では77.8%（7/9例）であり、ほぼ同程度の有効性が得られていると考えた。

⁴⁾ 有効性の評価は、マスカラを付けていない時の自然な睫毛について、「睫毛の長さ」、「睫毛の多さ・濃さ（豊かさ）」及び「全体」の満足度スケールを使って「とても満足」、「満足」、「どちらでもない」、「不満足」、「とても不満足」から患者本人の満足度を聴取した。患者睫毛満足度調査の「全体として、あなたはご自分の睫毛にどの程度満足していますか（全体）」の選択肢「とても満足」、「満足」、「どちらでもない」、「不満足」、「とても不満足」のうち、治療前よりも追跡時の評価が1ランク以上上昇していた回答を有効とした。

以上より、本剤の有効性に関して、現時点で新たな対応は不要と判断した。承認された効能・効果において有用な薬剤と考える。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置の実施はなかった。

再審査期間中において、機構に報告した外国の措置報告及び研究報告はなく、再審査申請時点で対応中の事案はない。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上