

グラナテック点眼液 0.4%に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は興和株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

興和株式会社

グラナテック点眼液 0.4%に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	グラナテック点眼液0.4%	有効成分	リパスジル塩酸塩水和物
製造販売業者	興和株式会社	薬効分類	87131
提出年月		令和3年12月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
アレルギー・炎症関連の眼障害	3	白内障	4	PG 関連薬及び β 遮断薬以外の緑内障治療薬との併用療法時の安全性	6
		角膜への影響	5		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性	7				

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		8
追加の医薬品安全性監視活動		
なし		8
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
なし		9

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		10
追加のリスク最小化活動		
なし		10

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年12月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所: 名古屋市中区錦三丁目6番29号

氏名: 興和株式会社

代表取締役社長 三輪 芳弘

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2014年9月26日	薬効分類	87131
再審査期間	8年	承認番号	22600AMX01307000
国際誕生日	2014年9月26日		
販売名	グラナテック点眼液 0.4%		
有効成分	リパスジル塩酸塩水和物		
含量及び剤型	1mL 中にリパスジル塩酸塩水和物 4.896mg (リパスジルとして 4.0mg) を含有する点眼剤。		
用法及び用量	1回1滴、1日2回点眼する。		
効能又は効果	次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合: 緑内障、高眼圧症		
承認条件	なし		
備考	再審査期間中：2014年9月26日～2022年9月25日		

変更の履歴

前回提出日:

2021年5月31日

変更内容の概要:

- ①「1.1 安全性検討事項」より特定使用成績調査(長期使用)に関する記載を削除。
- ②「1.1 安全性検討事項」における添付文書の記載項目を追記。
- ③「1.2 有効性に関する検討事項」の「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」を「該当なし」に変更。
- ④「2.医薬品安全性監視計画の概要」「3.有効性に関する調査・試験の計画の概要」より特定使用成績調査(長期使用)に関する記載を削除。
- ⑤「5.医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」の情報を更新。

変更理由:

- ①③④⑤特定使用成績調査(長期使用)が終了し、最終報告書を提出したため。
- ②新記載要領による添付文書改訂に基づく記載整備のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
アレルギー・炎症関連の眼障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>本剤によるアレルギー・炎症関連の眼障害(眼瞼炎、アレルギー性結膜炎及び結膜炎等)の発現機序は明らかではないが、非臨床での検討結果から、本剤の薬理作用が発現に関与している可能性が考えられた。一方、第III相長期投与試験では、アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象が49.2% (174/354名)、副作用が41.8% (148/354名)と発現率が高く、また当該事象は本剤投与中止の主要な原因であった。</p> <p>以上から、アレルギー・炎症関連の眼障害を重要な特定されたリスクと判断した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>[選択理由]</p> <p>製造販売後におけるアレルギー・炎症関連の眼障害の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「副作用」に記載して注意喚起する。 <p>[選択理由]</p> <p>臨床試験で報告されたアレルギー・炎症関連の眼障害の発現状況及び注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
白内障	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由:</p> <p>非臨床試験では、イヌ及びウサギにおいて、水晶体前部の縫合線部に、混濁を伴った不可逆性の水晶体線維の変性像が認められている。</p> <p>一方、第 III 相長期投与試験では、有害事象として白内障に関連する事象(白内障及び後嚢部混濁)は 2.0% (7/354 名)に認められたものの、白内障を合併していた被験者の自然経過による悪化などの理由から、副作用と判断された割合は 0.3% (1/354 名)であった。また、時期別の解析で、投与期間の延長に伴って発現率が高くなる傾向はなかった。更に、短期投与試験の併合解析では、白内障に関連する事象の有害事象及び副作用の発現率で、プラセボ群と本剤 0.4%群で大きく異なることはなかった。</p> <p>以上から、臨床試験において特段の懸念は認められていない。しかし、非臨床試験から本剤により白内障が発現する可能性は否定できず、また当該事象が回復性のない事象であることを踏まえ、白内障を重要な潜在的リスクと判断した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>[選択理由]</p> <p>製造販売後における白内障の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」に記載して注意喚起する。 <p>[選択理由]</p> <p>非臨床試験、臨床試験で報告された白内障の発現状況及び注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

角膜への影響	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由:</p> <p>非臨床試験では、サル 52 週間反復点眼投与毒性試験において、角膜内皮細胞の形態学的変化が認められている。しかし、ヒト臨床用量の 10 倍量である 2.0%(4 回/日)でも反復投与による程度の増強がなく、投与後 24 時間には正常に戻る事が確認されている。</p> <p>一方、第 III 相長期投与試験では角膜厚のわずかな減少が認められたが、投与期間の延長に伴い減少量が大きくなる傾向はなく本剤の投与終了により回復した。角膜内皮細胞密度への影響は認められず、角膜内皮細胞の機能不全を示唆する有害事象(水疱性角膜症、角膜混濁、角膜浮腫)や有害事象としての角膜厚の減少は認められていない。また、臨床的に問題となる視力の変動も認められなかった。</p> <p>以上から現時点において本剤投与による角膜への影響が臨床上大きな問題となる可能性は示唆されていないものの、本剤の 1 年を超える使用経験がないことから、角膜への影響を重要な潜在的リスクと判断した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>[選択理由]</p> <p>製造販売後における角膜に関連する副作用の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」に記載して注意喚起する。 <p>[選択理由]</p> <p>臨床試験で報告された角膜への影響及び注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

重要な不足情報

PG 関連薬及びβ遮断薬以外の緑内障治療薬との併用療法時の安全性

重要な不足情報とした理由:

本剤は、PG 関連薬及びβ遮断薬以外の緑内障治療薬と併用されることが想定されるが、開発段階においては本剤と PG 関連薬及びβ遮断薬以外の緑内障治療薬の併用はなく、PG 関連薬及びβ遮断薬以外の緑内障治療薬との併用療法時の安全性に関する情報が得られていないため、重要な不足情報と判断した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

[内容]

- 通常の医薬品安全性監視活動

[選択理由]

製造販売後における PG 関連薬及びβ遮断薬以外の緑内障治療薬と本剤を併用した際の副作用の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

[内容]

なし

[選択理由]

現在、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討する。

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は、長期使用及び種々の緑内障治療薬と併用されることが想定されるが、開発段階においては、1年を超えて投与された症例や PG 関連薬及び β 遮断薬以外の緑内障治療薬と併用された症例はないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： <u>該当なし</u>
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>該当なし</u>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告(医療従事者又は一般使用者による自発的な報告)、文献・学会情報及び外国措置情報等を収集し、収集した情報の確認・分析に基づく安全対策を検討する。
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
<u>該当なし</u>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要: 添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等より報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 /目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	—	販売開始から3ヵ月後、 6ヵ月後	終了	作成済み (2015年7月 提出)
特定使用成績調査 (長期使用)	3,000例	安全性定期 報告時、販売 開始から6 年後	終了	作成済み (2021年11月 提出)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる症例数 /目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (長期使用)	3,000例	販売開始から6年後	終了	作成済み (2021年11 月提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間: 販売開始後 6 ヶ月 評価: 市販直後調査終了 2 ヶ月 以内 報告: 市販直後調査終了 2 ヶ月 以内	終了