

貯法：室温保存

有効期間：3年

Rhoキナーゼ阻害薬-緑内障・高眼圧症治療剤-

リバスジル塩酸塩水和物点眼液

処方箋医薬品^{注)}

承認番号

22600AMX01307

販売開始

2014年12月

グラナテック[®]点眼液0.4%

GLANATEC[®]ophthalmic solution 0.4%

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	グラナテック点眼液0.4%
有効成分	1mL中 リバスジル塩酸塩水和物 4.896mg (リバスジルとして4.0mg)
添加剤	無水リン酸二水素Na、グリセリン、水酸化Na、濃ベンザルコニウム塩化物液50

3.2 製剤の性状

販売名	グラナテック点眼液0.4%
性状	無色～淡黄色澄明の液（無菌水性点眼剤）である。
pH	5.0～7.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 プロスタグランジン関連薬やβ遮断薬等の他の緑内障治療薬で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること。

5.2 急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法等を考慮すること。

6. 用法及び用量

1回1滴、1日2回点眼する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
眼	結膜充血(69.0%) ^{注1)} 、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む） ^{注2)} 、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む） ^{注2)} 、眼刺激	角膜上皮障害（角膜びらん、点状角膜炎等）、眼そう痒、眼の異常感、眼脂、眼痛、結膜濾胞、眼圧上昇	眼瞼浮腫、霧視
過敏症		発疹、紅斑	接触性皮膚炎

注1) 通常、点眼時に一過性に発現するが、持続する場合には注意すること。

注2) 長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。本剤投与による角膜厚の減少は可逆性であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ウサギ13週間反復点眼投与試験の2.0%（2回/日）投与群及びイヌ13週間反復点眼投与試験の4.0%（4回/日）投与群において、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た。水晶体におけるこれらの変化は、本剤のRhoキナーゼ阻害作用によりアクチンストレスファイバーの形成阻害が起き、水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走が阻害されたため生じた変化であると考えられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性8例に本剤を両眼に1回1滴、1日2回7日間反復点眼したとき、リバスジル及び主代謝物M1（イソキノリン環1位の水酸化体）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次の図表のとおりであり、リバスジルの体循環への移行及び体内からの消失は速やかであった¹⁾。

図 健康成人男性における反復投与時の血漿中濃度推移

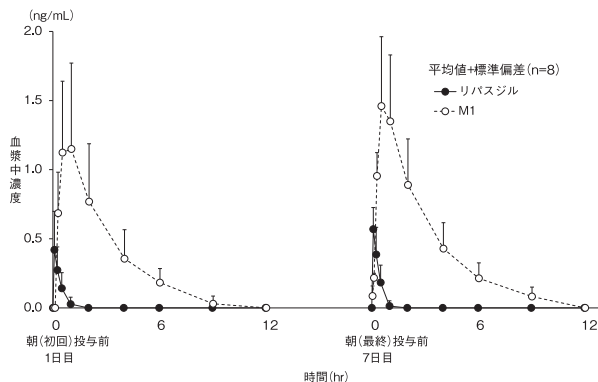


表 健康成人男性における反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ

		t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
リバスジ ル	点眼 1日目	0.083[0.0] n=7	0.420±0.278 n=8	0.183±0.135 n=8	-
	点眼 7日目	0.083[56.6] n=8	0.622±0.161 n=8	0.231±0.091 n=8	0.455 n=1
M1	点眼 1日目	0.500[37.6] n=8	1.198±0.582 n=8	3.838±2.085 n=8	-
	点眼 7日目	0.500[31.4] n=8	1.465±0.504 n=8	4.761±1.869 n=8	2.189±0.465 n=8

平均値±標準偏差、ただし、 t_{max} は中央値 [変動係数 (%)]

16.2 吸収

一般に、点眼した薬物はそのほとんどが鼻涙管を通り経口投与と同様の経路での移行となるが、雄性白色ウサギにリバスジル塩酸塩水和物点眼液（リバスジルとして1.0%）50 μ Lを単回片眼点眼したときには、最初の採血時点でリバスジルは最高血漿中濃度を示し（ t_{max} :6.26分、 C_{max} :63.9ng/mL）、点眼後の循環血への薬物移行が速やかであることが示された。また、消失半減期は24.9分と短かったが、生物学的利用率は95.8%であり、高い体循環移行性を認めた²⁾。

16.3 分布

16.3.1 眼組織内移行

雄性有色ウサギに本剤（50 μ L）を単回両眼点眼したとき、角膜及び眼房水では0.25時間で最高濃度（68135.4ng/g及び4126.39ng/mL）に達し、その後速やかに消失した。水晶体では0.5時間で最高濃度（154.37ng/g）に達し、その後緩やかに消失した²⁾。

雄性有色ウサギに¹⁴C-リバスジル塩酸塩点眼液1.0%（50 μ L）を単回両眼点眼投与したとき、速やかに各眼組織に移行し、眼組織における放射能濃度は特にメラニン含有組織である虹彩・毛様体及び網膜・脈絡膜で高かった。1日2回7日間反復投与したとき、メラニン含有組織においては単回投与時と比較して放射能濃度が明らかに高くなったが、いずれの眼組織においても放射能濃度が消失する傾向が認められた²⁾。

16.4 代謝

ヒトでは主に肝臓においてアルデヒドオキシダーゼによりM1へ代謝され、またわずかにCYP3A4/5及びアルデヒドオキシダーゼによりM2（ホモピペラジン環5位の酸化体）へ代謝され、続けてアルデヒドオキシダーゼによりM6（イソキノリン環1位の水酸化及びホモピペラジン環5位の酸化体）へと代謝されることが示された。また、リバスジルのCYP2C8、CYP3A4/5によりM4（ホモピペラジン環ニトロン体）へ代謝され、その他M3（イソキノリン環N-オキシド体）及びM2を経由してM5（ホモピペラジン環5位の酸化及びイソキノリン環N-オキシド体）へ代謝される経路が推察された²⁾（*in vitro*、*in vivo*）。

16.5 排泄

健康成人男性8例に本剤1滴を両眼に単回点眼投与したとき、リバスジル及び代謝物M1の48時間までの尿中排泄率（平均値）はそれぞれ1.34%、48.68%であった。リバスジルとしての尿中への排泄はわずかであり、尿中排泄の大部分が代謝物M1であった。それらの尿中排泄量の大部分は単回投与12時間後までに排泄された。また、代謝物M2の総尿中排泄率はごくわずかであった³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者107例を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであり、プラセボ群に対して本剤群で有意な眼圧下降作用を認めた。

図 単独投与時の眼圧推移

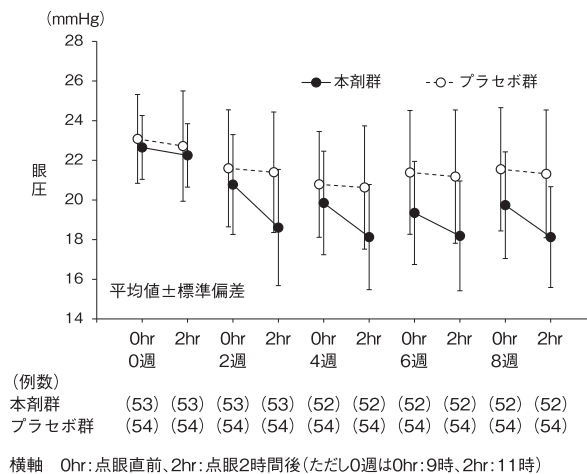


表 単独投与時の眼圧変化量 (mmHg)

	朝点眼直前	点眼2時間後
本剤群 (n=52)	-2.865±0.289 [-3.439, -2.292]	-3.962±0.284 [-4.525, -3.398]
プラセボ群 (n=54)	-1.843±0.284 [-2.405, -1.280]	-1.679±0.279 [-2.232, -1.126]
群間差	-1.023±0.405* [-1.826, -0.219]	-2.283±0.398** [-3.072, -1.493]

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

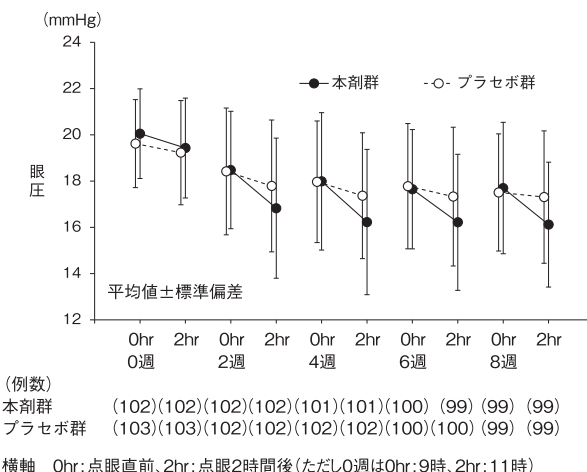
主要評価項目：0週に対する3時点（4週、6週、8週）の眼圧変化量
主解析：3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間（朝点眼直前、点眼2時間後）の多重性は積命題で取り扱うことで調整
*p<0.05, **p<0.01

副作用発現頻度は、本剤群で79.2%（42/53例）であった。最も頻度の高かった副作用は結膜充血73.6%（39/53例）であり、結膜充血以外で2件以上発現した副作用は、眼刺激5.7%（3/53例）、角膜びらん3.8%（2/53例）、眼の異物感3.8%（2/53例）であった⁴⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験

ラタノプロスト点眼液0.005%で効果不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者205例を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、ラタノプロスト点眼液0.005%に追加して8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであった。

図 ラタノプロスト点眼液併用時の眼圧推移



横軸 0hr:点眼直前、2hr:点眼2時間後(ただし0週は0hr:9時、2hr:11時)

表 ラタノプロスト点眼液併用時の眼圧変化量 (mmHg)

	朝点眼直前	点眼2時間後
本剤群 (n=101)	-2.246±0.164 [-2.569, -1.922]	-3.191±0.178 [-3.543, -2.840]
プラセボ群 (n=102)	-1.808±0.163 [-2.129, -1.486]	-1.835±0.177 [-2.184, -1.486]
群間差	-0.438±0.231 [-0.894, 0.018]	-1.356±0.251** [-1.852, -0.861]

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

主要評価項目：0週に対する3時点（4週、6週、8週）の眼圧変化量
主解析：3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間（朝点眼直前、点眼2時間後）の多重性は積命題で取り扱うことで調整

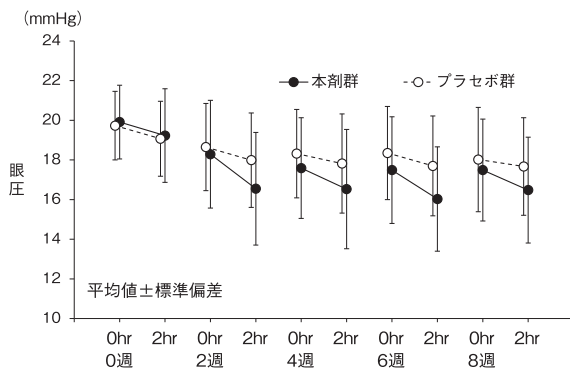
**p<0.01

副作用発現頻度は、本剤群で55.9%（57/102例）であった。最も頻度の高かった副作用は結膜充血54.9%（56/102例）であり、結膜充血以外で2件以上発現した副作用は、眼刺激5.9%（6/102例）、点状角膜炎2.0%（2/102例）であった⁵⁾。

17.1.3 国内第Ⅲ相チモロール点眼液併用試験

チモロールマレイン酸塩点眼液0.5%で効果不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者208例を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、チモロールマレイン酸塩点眼液0.5%に追加して8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであり、プラセボ群に対して本剤群で有意な眼圧下降作用を認めた。

図 チモロールマレイン酸塩点眼液併用時の眼圧推移



(例数)

本剤群 (104)(104)(104)(104)(102)(102)(102)(102)(102)(102)
プラセボ群 (104)(104)(104)(104)(103)(103)(102)(102)(101)(101)

横軸 0hr:点眼直前、2hr:点眼2時間後(ただし0週は0hr:9時、2hr:11時)

表 チモロールマレイン酸塩点眼液併用時の眼圧変化量 (mmHg)

	朝点眼直前	点眼2時間後
本剤群 (n=102)	-2.382±0.161 [-2.700, -2.065]	-2.881±0.172 [-3.220, -2.541]
プラセボ群 (n=103)	-1.485±0.161 [-1.802, -1.169]	-1.301±0.171 [-1.639, -0.963]
群間差	-0.897±0.228** [-1.345, -0.448]	-1.580±0.243** [-2.059, -1.101]

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

主要評価項目：0週に対する3時点（4週、6週、8週）の眼圧変化量
主解析：3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間（朝点眼直前、点眼2時間後）の多重性は積命題で取り扱うことで調整

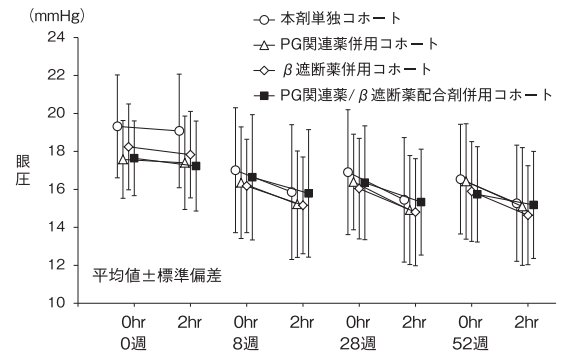
**p<0.01

副作用発現頻度は、本剤群で66.3%（69/104例）であった。最も頻度の高かった副作用は結膜充血65.4%（68/104例）であり、結膜充血以外で2件以上発現した副作用は、眼刺激9.6%（10/104例）、点状角膜炎1.9%（2/104例）であった⁶⁾。

17.1.4 国内第Ⅲ相長期投与試験

原発開放隅角緑内障、落屑緑内障又は高眼圧症患者354例を対象に、本剤を両眼に1回1滴、1日2回、単独及びプロスタグランジン (PG) 関連薬、β遮断薬又はそれらの配合剤に追加して52週間点眼した。眼圧の推移は次の図のとおりであり、単独点眼、併用点眼にかかわらず長期投与で安定した眼圧下降を認め、投与期間の延長による眼圧下降効果の減弱を認めなかった。

図 長期投与時の眼圧推移



(例数)

本剤単独コホート (173) (173) (170) (170) (147) (145) (112) (111)
PG関連薬併用コホート (62) (62) (62) (62) (54) (53) (46) (46)
β遮断薬併用コホート (60) (60) (58) (58) (53) (53) (42) (42)
PG関連薬/β遮断薬配合剤併用コホート (59) (59) (58) (58) (51) (51) (46) (46)

横軸 0hr:点眼直前、2hr:点眼2時間後(ただし0週は0hr:9時、2hr:11時)

副作用発現頻度は、単独コホートで86.7%（150/173例）、併用コホートで83.4%（151/181例）であった。全コホートで2.0%以上発現した副作用は、結膜充血74.3%（263/354例）、眼瞼炎17.8%（63/354例）、アレルギー性結膜炎15.3%（54/354例）、眼刺激10.2%（36/354例）、結膜炎4.5%（16/354例）、眼瞼そう痒症4.0%（14/354例）であった⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リパスジルの眼圧下降作用の機序として、Rhoキナーゼ阻害作用に基づく線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出促進が示唆されている⁸⁾。

18.2 Rhoキナーゼ阻害作用

リパスジルのRhoキナーゼのアイソフォームであるヒトROCK-1及びROCK-2に対して選択的な阻害作用を示した⁸⁾ (in vitro)。

18.3 主流出路からの房水流出促進作用

ウサギに本剤を単回点眼したとき、房水流出率は基剤投与群に比べて有意に増加した。一方、ぶどう膜強膜流量及び房水産生量に影響を及ぼさなかった⁸⁾。

18.4 眼圧下降作用

ウサギにリパスジル塩酸塩水和物点眼液0.0625～0.5%を、サルに0.1～0.4%を単回点眼投与したとき、濃度依存的な眼圧下降効果が認められた⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リパスジル塩酸塩水和物

(Ripasudil Hydrochloride Hydrate)

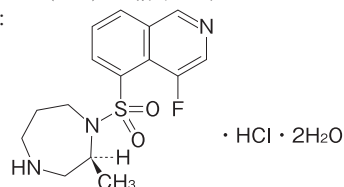
化学名：4-Fluoro-5-[[(2S)-2-methyl-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl]isoquinoline monohydrochloride dihydrate

分子式：C₁₅H₁₈N₃O₂S·HCl·2H₂O

分子量：395.88

性状：白色～黄白色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

化学構造式：



融点：約255℃（分解）

分配係数 (log P)：-2.33 (pH2)、-2.13 (pH4)、-1.25 (pH6)、-0.155 (pH8)、0.812 (pH10)、1.16 (pH12)
[1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(25±1℃)]

22. 包装

プラスチック点眼瓶：5mL×5本、5mL×10本、5mL×30本

23. 主要文献

- 1) 興和(株)社内資料:第Ⅰ相類回・反復投与試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.2)
- 2) 興和(株)社内資料:非臨床試験 薬物動態試験(2014年9月26日承認、CTD2.6.4.1-11)
- 3) 興和(株)社内資料:第Ⅰ相単回投与試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.1)
- 4) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.5)
- 5) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.6)
- 6) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相チモロール点眼液併用試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.7)
- 7) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相長期投与試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.9)
- 8) 興和(株)社内資料:非臨床試験 薬理試験(2014年9月26日承認、CTD2.6.2.1-8)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

興和株式会社 くすり相談センター

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日・弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

興和株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14