グラアルファ配合点眼液に係る
医薬品リスク管理計画書

興和株式会社

（別紙様式 2）

グラアルファ配合点眼液に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	グラアルファ配合点眼液	有効成分	リパスジル塩酸塩水和物/ ブリモニジン酒石酸塩
	興和株式会社	薬効分類	87131
提出年月日		令和6年6月13日	

1.1. 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】
アレルギー・炎症関連の眼障害	白内障	なし
角膜混濁	角膜への影響	
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

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

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：興和株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022 年 9 月 26 日	薬効分類	87131
再審査期間	6 年	承認番号	30400AMX00417000
国際誕生日	2022 年 9 月 26 日		
販売名	グラアルファ配合点眼液		
有効成分	リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩		
含量及び剤型	1 mL 中、リパスジル塩酸塩水和物 4.896 mg（リパスジルとして 4.0 mg）及びブリモニジン酒石酸塩 1.0 mg を含有する水性点眼剤		
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な場合：緑内障、高眼圧症		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 令和 4 年 9 月 27 日
変更内容の概要： 1.　安全性検討事項の重要な特定されたリスクに「角膜混濁」を追加 2.　「添付文書」を「電子添文」に記載を変更（軽微な変更）
変更理由： 1.　ブリモニジン酒石酸塩で副作用症例が集積されたため。 2.　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

<table>
<tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr>
<tr><td colspan="2">アレルギー・炎症関連の眼障害</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
本剤の臨床試験（第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験、第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験、第 III 相長期投与試験）において、アレルギー・炎症関連の眼障害の副作用の割合は、23.0%｛91/395 名［内訳：第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験で 6.8%（7/103 名）、第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験で 3.5%（4/113 名）、第 III 相長期投与試験で 44.7%（80/179 名）］｝であった。アレルギー・炎症関連の眼障害の重篤な副作用は認められなかった。
本剤の第 III 相長期投与試験での主なアレルギー・炎症関連の眼障害の副作用は、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎であり、発現割合はそれぞれ 18.4%（33/179 名）、17.3%（31/179 名）であった。また、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎は、本治験での主な中止原因であった。
リパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩共に、アレルギー・炎症関連の眼障害の副作用［結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）等］が「副作用」として国内電子添文に記載されている。
以上より、本剤の臨床試験でアレルギー性結膜炎、眼瞼炎等のアレルギー・炎症関連の眼障害の副作用が認められ第 III 相長期投与試験での主な中止原因であったこと、本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩共に、アレルギー・炎症関連の眼障害の副作用が「副作用」として国内電子添文に記載されていることから設定した。</td></tr>
<tr><td>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】
本剤によるアレルギー・炎症関連の眼障害の発現状況は、臨床試験において一定の情報が得られていること、臨床試験において重篤なアレルギー・炎症関連の眼障害の副作用はなく、重篤な副作用の発現が起こりにくいと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</td></tr>
<tr><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。
【選択理由】
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。</td></tr>
</table>

角膜混濁	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩において、因果関係が否定できない角膜混濁の副作用報告が集積されたため、国内電子添文の「重大な副作用」に記載された。 本剤の臨床試験（第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験、第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験、第 III 相長期投与試験）において、角膜混濁の副作用は認められていないが、本剤の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩において注意喚起がされていることから、設定した。
	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】 本剤の各成分について再審査期間が終了し、角膜混濁について併用による特段の懸念がみとめられていないこと、また、本剤の臨床試験において角膜混濁の報告はなく特段の懸念がみとめられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドの項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 角膜混濁の発現状況及び注意事項を医療従事者及び患者に情報提供し、適正な使用を促すため。

<table>
<tr><th colspan="2">重要な潜在的リスク</th></tr>
<tr><td colspan="2">白内障</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な潜在的リスクとした理由：
本剤の臨床試験において、白内障及び白内障に関連する副作用はなかった。
本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物の非臨床試験では、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。一方、リパスジル塩酸塩水和物の第 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、プラセボ群とリパスジル塩酸塩水和物 0.4%群で大きく異なることはなかった。これらの結果から、リパスジル塩酸塩水和物の重要な潜在的リスクと設定されている。
以上より、本剤の臨床試験では白内障及び白内障に関連する副作用は認められなかったが、本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物で重要な潜在的リスクであることを踏まえ、設定した。</td></tr>
<tr><td></td><td>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】
本剤の臨床試験において白内障及び白内障に関連する副作用はなく、本事象の副作用の発現は起こりにくいと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</td></tr>
<tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
• 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。
【選択理由】
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。</td></tr>
</table>

角膜への影響	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の臨床試験において、角膜内皮細胞の機能不全を示唆する副作用（水疱性角膜症、角膜混濁、角膜浮腫）や副作用としての角膜厚の減少はなかった。 本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物の非臨床試験では、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ことが確認されている。一方、リパスジル塩酸塩水和物の第 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、リパスジル塩酸塩水和物の投与期間の延長に伴い減少量が大きくなる傾向はなく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。これらの結果から、リパスジル塩酸塩水和物の重要な潜在的リスクと設定されている。 以上より、本剤の臨床試験では角膜への影響は認められなかったが、本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物で重要な潜在的リスクであることを踏まえ、設定した。
	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】 本剤の臨床試験において、角膜への影響に関連する副作用はなく、本事象の副作用の発現は起こりにくいと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 角膜への影響に起因した事象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。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の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。
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
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等情報の評価				
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
該当なし				

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
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
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
該当なし		