

ラピフォート®ワイプ2.5%に係る
医薬品リスク管理計画書

マルホ株式会社

®：登録商標

ラピフォート®ワイプ2.5%に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ラピフォート®ワイプ2.5%	有効成分	グリコピロニウムトシル酸塩水和物
製造販売業者	マルホ株式会社	薬効分類	871259
提出年月日		令和5年 10月 6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】
眼の調節障害（散瞳、羞明、霧視等）	全身性の抗コリン作用（尿閉、傾眠、めまい等）	該当なし
	発汗減少に伴う熱中症	

1.2. 有効性に関する検討事項
該当なし

↓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
一般使用成績調査

3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
患者向け資材(ラピフォートワイプ2.5%を使用される方へ)の作成と提供

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

マルホ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年1月20日	薬効分類	871259
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00009000
国際誕生日	2018年6月28日		
販売名	ラピフォート®ワイプ2.5%		
有効成分	グリコピロニウムトシル酸塩水和物		
含量及び剤形	1包(薬液2.5g)中グリコピロニウムトシル酸塩水和物62.5mgを含有する薬液及び不織布からなる外用液剤		
用法及び用量	1日1回、1包に封入されている不織布1枚を用いて薬液を両腋窩に塗布する。		
効能又は効果	原発性腋窩多汗症		
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:

2023年5月1日

変更内容の概要:

1. 一般使用成績調査実施計画書及び実施要項の変更（添付資料）
2. 製造販売後調査等業務のための組織体制の変更（添付資料、軽微）

変更理由:

1. 重篤な有害事象が発現したときの対応を実施計画書及び実施要綱に追記し、その他記載整備を行った
2. 2023年10月1日以降の組織体制に準じた変更

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	
眼の調節障害(散瞳、羞明、霧視等)	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の有効成分であるグリコピロニウムは抗コリン作用を有しており、散瞳、羞明、霧視等の眼の調節障害を引き起こすことがある。国内第II/III相試験(M606102-02試験)において、散瞳は、本剤群3.6%(6/168例)、プラセボ群0.6%(1/165例)、羞明は、それぞれ2.4%(4/168例)、0.6%(1/165例)、霧視は、それぞれ1.8%(3/168例)、1.2%(2/165例)認められ、プラセボ群と比較して高かった。また、国内第III相長期投与試験(M606102-03試験)の本剤群において、散瞳は2.7%(5/183例)、羞明は3.8%(7/183例)、霧視は2.7%(5/183例)、視力低下は0.5%(1/183例)認められた。血中に移行したグリコピロニウムがこれらの症状を引き起こしている可能性に加え、本剤の剤型(ワイプ剤)の特徴として、薬剤が付着した手で眼に触れることにより、直接曝露し、眼の調節障害が発現する可能性も考えられる。臨床試験で認められた眼の調節障害は、すべて一過性の可逆的な事象であった。しかしながら、自動車運転等の危険を伴う機械の操作中に眼の調節障害が発現した場合、重大な事故につながるおそれがあること、また、散瞳に伴い、特に閉塞隅角緑内障を有する患者では、眼圧が上昇し、緑内障の悪化又は急性緑内障発作を発症するおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。</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・ 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における散瞳、羞明、霧視等の眼の調節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">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「副作用」の「その他の副作用」及び「適用上の注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起を行う。・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材の作成と提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し、散瞳、羞明、霧視等の眼の調節障害に関する情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

全身性の抗コリン作用(尿閉、傾眠、めまい等)

重要な潜在的リスクとした理由:

本剤は抗コリン作用を有しており、抗コリン作用による全身性の症状があらわれることがある。国内第II/III相試験(M606102-02試験)において、特定されたリスクに設定した眼の調節障害以外の関連事象の発現割合は下表のとおりであった。排尿困難の発現割合が本剤群でやや高いものの、プラセボ群と大きな差は認めなかった。

《国内第II/III相試験(M606102-02試験)》

副作用(PT)	本剤群(168例)	プラセボ群(165例)
排尿困難	3.0% (5例)	1.8% (3例)
頻尿	1.2% (2例)	3.0% (5例)
尿量減少	0.6% (1例)	0.6% (1例)
口渇	1.8% (3例)	3.0% (5例)
口内乾燥	0.6% (1例)	0
ドライアイ	1.2% (2例)	0.6% (1例)
鼻乾燥	0	0.6% (1例)

MedDRA/J ver. 22.0

また、国内第III相長期投与試験(M606102-03試験)の本剤群において、関連事象の発現割合は口渇3.8%(7/183例)、排尿困難2.2%(4/183例)、頻尿1.1%(2/183例)、ドライアイ1.1%(2/183例)、鼻乾燥0.5%(1/183例)、浮動性めまい0.5%(1/183例)、口唇乾燥0.5%(1/183例)、尿量減少0.5%(1/183例)であった。

これらの事象は、すべて非重篤であったが、仮に尿閉等の重篤な排尿障害が認められた場合は、本剤のリスクベネフィットバランスに影響を及ぼすと考えられる。また、本剤は中枢移行性が低く、中枢神経に関連する副作用は発現しにくいと考えられる¹⁾が、仮に自動車運転等の危険を伴う機械の操作中に、傾眠やめまい等の副作用が発現した場合、重大な事故につながるおそれがあることから、重要な潜在的リスクとした。

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
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動
 - 一般使用成績調査

【選択理由】

使用実態下における全身性の抗コリン作用(尿閉、傾眠、めまい等)の発現状況を把握するため。

	<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「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「副作用」の「その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材の作成と提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し、抗コリン作用による全身性の症状について、情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>発汗減少に伴う熱中症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>第III相長期投与試験(M606102-03試験)の本剤群において、熱中症が1.1%(2/183例)認められた。これらは、熱中症の起こりやすい高温環境下での活動が原因と考えられ、本剤との関連なしと判断された。しかしながら、本邦より高濃度(3.75%)の製剤を用いている米国では、臨床試験(DRM04-HH04/HH05試験)において、無汗症は0.4%(2/459例)認められており、国内製造販売後の自発報告において、本剤との因果関係が否定できない無汗症やほてりの報告があることから、高温環境下や運動時など、発汗が促進される環境下において、本剤の使用が熱中症の発症や重症化に影響を及ぼす可能性があることは否定できない。熱中症が発現した場合、適切な対処が行われなければ、重篤な転帰をたどる可能性もあり、重要な潜在的リスクとした。</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 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における発汗減少に伴う熱中症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「重要な基本的注意」及び「副作用」の「その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材の作成と提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し、発汗減少に伴う熱中症に関する情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

1) Proakis AG, Harris GB. Comparative penetration of glycopyrrolate and atropine across the blood-brain and placental barriers in anesthetized dogs. *Anesthesiology*. 1978;48:339-344.

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:

副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)

追加の医薬品安全性監視活動

一般使用成績調査

【安全性検討事項】

眼の調節障害(散瞳、羞明、霧視等)

全身性の抗コリン作用(尿閉、傾眠、めまい等)

発汗減少に伴う熱中症

【目的】

本剤を使用した原発性腋窩多汗症患者を対象として、使用実態下における抗コリン作用に関連する有害事象の発現状況を調査する。

【実施計画】

調査対象:原発性腋窩多汗症に対して本剤を初めて投与する患者

実施期間:4年

登録期間:3年

ただし、登録期間終了前に予定解析対象症例数が確保できた場合は、その時点で登録終了とする。

目標症例数:1000例(安全性解析対象症例として)

なお、1000例のうち、低年齢層(15歳以下)及び高年齢層(65歳以上)の安全性解析対象症例を各30例以上とする。

観察期間:本剤投与開始日から24週間

実施方法:中央登録方式

<p>【実施計画の根拠】</p> <p>原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内第II/III相試験(M606102-02試験)及び第III相長期投与試験(M606102-03試験)の本剤群において、本剤との因果関係が否定できない全身性の抗コリン作用として散瞳4.2%(11/260例)、羞明4.2%(11/260例)、霧視2.3%(6/260例)、口渇3.8%(10/260例)、口内乾燥0.4%(1/260例)、排尿困難3.5%(9/260例)、頻尿1.5%(4/260例)、ドライアイ1.2%(3/260例)、尿量減少0.8%(2/260例)、視力低下0.4%(1/260例)、浮動性めまい0.4%(1/260例)、口唇乾燥0.4%(1/260例)、鼻乾燥0.4%(1/260例)が認められた。</p> <p>調査予定症例数を1000例とすることで、95%以上の確率で0.3%の副作用を少なくとも1例検出でき、臨床試験で確認できなかった症状も含め抗コリン作用に関連する有害事象の発現状況を説明できると考えた。なお、臨床試験において低年齢層(15歳以下)及び高年齢層(65歳以上)の症例は第III相長期投与試験(M606102-03試験)のみに組み入れられ、本剤群で各1例(0.5%)と少なく、これらの年齢層における有害事象の発現状況について十分な検討ができなかったため、各30例以上確保することで、各年齢層における安全性を確認できると考えた。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性について包括的な検討を行うため、本調査終了時並びに安全性定期報告毎を節目として評価及び報告を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>安全性を評価できる症例が収集された時並びに本調査終了時に、本剤の安全性について検討する。新たな知見が得られた場合は、更なる医薬品安全性監視活動並びにリスク最小化活動の実施について検討する。</p>
--

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
患者向け資材(ラピフォートワイプ2.5%を使用される方へ)の作成と提供

<p>【安全性検討事項】 眼の調節障害（散瞳、羞明、霧視等）、全身性の抗コリン作用（尿閉、傾眠、めまい等）、発汗減少に伴う熱中症</p> <p>【目的】 本リスクに関する情報を患者に提供し、患者の理解を補助することで適正使用を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤納入先に提供し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告作成時において当該安全性検討事項に関連する事象の集積状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成を検討する。</p> <p>【報告の予定時期】 安全性定期報告書提出時</p>

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 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 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	該当せず	販売開始から6ヵ月 後	終了	作成済み (2023年1月 提出)
一般使用成績調査	1000例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	最終集計後 から12ヵ月 以内

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	該当なし	該当なし	該当なし	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		
添付文書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
市販直後調査による情報提供	実施期間:販売開始から6ヵ月間 評価の予定時期:調査終了から2ヵ月以内 報告の予定時期:調査終了から2ヵ月以内	終了
患者向け資材(ラピフォートワイプ2.5%を使用される方へ)の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中