

## 再審査報告書

令和 5 年 6 月 29 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

|                    |   |
|--------------------|---|
| 販 売 名              | グラナテック点眼液 0.4%                              |
| 有 効 成 分 名          | リパスジル塩酸塩水和物                                 |
| 申 請 者 名            | 興和株式会社                                      |
| 承 認 の<br>効 能 ・ 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、<br>高眼圧症 |
| 承 認 の<br>用 法 ・ 用 量 | 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。                        |
| 承 認 年 月 日          | 平成 26 年 9 月 26 日                            |
| 再 審 査 期 間          | 8 年   |
| 承 認 条 件            | なし  |
| 備 考                |   |

提出された資料から、本品目の再審査対象の用法・用量について、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ついては、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等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

グラナテック点眼液 0.4% (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、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及び有効性に関する調査が実施されている。

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"> <li>アレルギー・炎症関連の眼障害</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>白内障</li> <li>角膜への影響</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>プロスタグランジン（以下、「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</li> </ul> |
| 有効性に関する検討事項  |   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における有効性</li> </ul>   |   |   |

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"> <li>特定使用成績調査（長期使用）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（長期使用）</li> </ul> | 該当なし        |

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

| 特定使用成績調査（長期使用） |   |
|----------------|---|
| 目的             | 緑内障・高眼圧症患者を対象に、本剤の製造販売後の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を検討する。   |
| 安全性検討事項        | [重要な特定されたリスク]<br>アレルギー・炎症関連の眼障害<br>[重要な潜在的リスク]<br>白内障、角膜への影響<br>[重要な不足情報]<br>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   |
| 有効性に関する検討事項    | 使用実態下における有効性  |
| 調査方法           | 中央登録方式  |
| 対象患者           | 承認に係る効能・効果及び用法・用量に従って本剤を使用する緑内障・高眼圧症患者のうち、以下の全ての基準を満たす患者を調査の対象とする。<br><b>【選択基準】</b><br>1) 長期観察が可能な患者<br>2) 投与開始前（12 週以内）に眼圧が測定されている患者<br>3) 過去に本剤を使用したことがない患者<br>4) 投与開始日を含めて 14 日以内の患者 |
| 実施期間           | 平成 27 年 8 月～令和元年 12 月   |
| 目標症例数          | 3,000 例   |
| 観察期間           | 登録症例ごとに投与開始日から 24 カ月間   |
| 実施施設数          | 621 施設  |
| 収集症例数          | 3,434 例   |
| 安全性解析対象症例数     | 3,374 例   |

|            |         |
|------------|---------|
| 有効性解析対象症例数 | 3,337 例 |
| 備考         |         |

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

### 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

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は表 4 のとおりであった。

「アレルギー・炎症関連の眼障害」の主な事象は、眼瞼炎（264 例）、アレルギー性結膜炎（146 例）、結膜炎（67 例）であった。重篤な副作用の 5 例（眼瞼炎 5 件、アレルギー性結膜炎 2 件）は、いずれも入院治療に至っておらず、本剤投与中止やステロイド眼軟膏等による処置により回復又は軽快している。なお、本調査における「アレルギー・炎症関連の眼障害」に該当する副作用発現割合（16.6%）は、承認時までの国内第Ⅲ相長期投与試験（K-115-07 試験）の発現割合（41.8%）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

また、「白内障」の内訳は、白内障（6 例）及び核性白内障（1 例）であったが、いずれも加齢性変化等の患者素因の影響が考えられ、本剤との関連を強く疑う症例はなかった。重篤な副作用の白内障（2 例）は、いずれも本剤の投与は継続されており、白内障手術の施行により軽快している。なお、本調査における「白内障」に該当する副作用発現割合（0.2%）は、承認時までの K-115-07 試験の発現割合（0.3%）と比較して高くなる傾向は認められなかった。「角膜への影響」に該当する副作用は発現しなかった。

以上、承認時の臨床試験における副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 4 特定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       | 3,374             |                    |
|------------------|-------------------|--------------------|
|                  | 重篤<br>発現症例数（発現割合） | 非重篤<br>発現症例数（発現割合） |
| 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*1 | 5 (0.1%)          | 556 (16.5%)        |
| 重要な潜在的リスク        | -                 | -                  |
| 白内障*2            | 2 (0.1%)          | 5 (0.1%)           |
| 角膜への影響*3         | 0                 | 0                  |

MedDRA/J version (22.1)

\*1 MedDRA PT：結膜炎、化学物質アレルギー、眼瞼炎、アレルギー性眼瞼炎、結膜びらん、結膜濾胞、結膜浮腫、アレルギー性結膜炎、角膜上皮欠損、角膜びらん、眼瞼湿疹、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、緑内障性毛様体炎発症、虹彩炎、角膜炎、角膜症、点状角膜炎、眼瞼腫脹、ぶどう膜炎、眼瞼そう痒症、眼そう痒症、前房の炎症、アレルギー性角膜炎、眼瞼びらん、角膜障害、瞼裂斑炎、潰瘍性角膜炎、アレルギー性皮膚炎、接触皮膚炎、投与部位皮膚炎、びまん性層状角膜炎

\*2 MedDRA PT：白内障、皮質白内障、核性白内障、水晶体混濁、後囊部混濁、水晶体手術、白内障手術、眼内レンズ挿入、水晶体摘出

\*3 MedDRA PT：角膜変性、角膜浮腫、角膜混濁、角膜移植

PT：基本語

重要な不足情報に設定している「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」について、緑内障治療薬のうち、交感神経非選択性刺激薬、α2刺激薬、α1遮断薬、副交感神経刺激薬、炭酸脱水酵素阻害薬（全身投与製剤、局所投与製剤）、高張浸透圧薬との併用療法時における副作用、並びに重要な特定されたリスクに設定した「アレルギー・炎症関連の眼障害」及び重要な潜在的リスクに設定した「白内障」に該当する副作用のいずれにおいても、併用療法による発現割合の有意な増加は認められなかった。

以上、本剤の長期投与時の安全性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

#### 4.2. 副作用及び感染症

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」から予測できる重篤な副作用は25例28件、予測できない重篤な副作用は19例29件、予測できない非重篤な副作用は297例356件であった。なお、感染症報告はなかった。

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のうち、基本語別で総数5件以上収集された主な副作用は表5のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、合併症や既往歴等の本剤以外の要因が考えられ、本剤との関連性を強く疑うものではなかったこと等から、現時点では「使用上の注意」への追記等の新たな対応は不要と考えるが、今後も引き続き同様の副作用の情報収集及び集積状況の評価検討に努める。

表5 「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            | 314 | 385 | 19  | 29 | 297 | 356 |
| 神経系障害         | 68  | 74  | 2   | 2  | 66  | 72  |
| 傾眠            | 5   | 5   | 0   | 0  | 5   | 5   |
| 頭痛            | 25  | 25  | 0   | 0  | 25  | 25  |
| 浮動性めまい        | 25  | 25  | 0   | 0  | 25  | 25  |
| 味覚不全          | 9   | 9   | 0   | 0  | 9   | 9   |
| 眼障害           | 144 | 156 | 11  | 15 | 133 | 141 |
| ドライアイ         | 14  | 14  | 0   | 0  | 14  | 14  |
| 角膜混濁          | 5   | 5   | 2   | 2  | 3   | 3   |
| 眼瞼下垂          | 10  | 10  | 0   | 0  | 10  | 10  |
| 結膜出血          | 7   | 7   | 0   | 0  | 7   | 7   |
| 視力障害          | 17  | 17  | 2   | 2  | 15  | 15  |
| 視力低下          | 5   | 5   | 1   | 1  | 4   | 4   |
| 白内障           | 6   | 6   | 2   | 2  | 4   | 4   |
| 複視            | 5   | 6   | 0   | 0  | 5   | 6   |
| 流涙増加          | 25  | 26  | 0   | 0  | 25  | 26  |
| 羞明            | 5   | 5   | 0   | 0  | 5   | 5   |
| 心臓障害          | 20  | 23  | 2   | 2  | 18  | 21  |
| 動悸            | 15  | 15  | 0   | 0  | 15  | 15  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 23  | 26  | 0   | 0  | 23  | 26  |
| 咳嗽            | 5   | 5   | 0   | 0  | 5   | 5   |
| 鼻出血           | 5   | 5   | 0   | 0  | 5   | 5   |
| 胃腸障害          | 21  | 26  | 2   | 3  | 20  | 23  |
| 悪心            | 5   | 5   | 0   | 0  | 5   | 5   |
| 皮膚および皮下組織障害   | 19  | 20  | 2   | 2  | 17  | 18  |

|      |    |    |   |   |    |    |
|------|----|----|---|---|----|----|
| そう痒症 | 7  | 7  | 0 | 0 | 7  | 7  |
| 臨床検査 | 13 | 13 | 1 | 1 | 12 | 12 |
| 血圧上昇 | 9  | 9  | 0 | 0 | 9  | 9  |

MedDRA/J version (25.0)

## 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。

特定使用成績調査では、有効性解析対象症例を対象に、症例ごとに1眼を評価眼とし、その眼圧値を評価した<sup>1)</sup>。

本調査における眼圧値の推移を表6に示す。本剤投与前の眼圧値（平均値±標準偏差、以下同様）は17.78±5.67 mmHg、最終観察時の眼圧値は15.57±5.28 mmHgであり、眼圧変化量は-2.21±4.87 mmHgであった。本試験における眼圧変化量は、承認時までの主要な5つの臨床試験（K-115-03、05、06、07、08）の併合解析での最終観察時の眼圧変化量（点眼直前：-2.19 mmHg、点眼2時間後：-2.87 mmHg）及び長期投与試験であるK-115-07試験の52週時の眼圧変化量（点眼直前：-2.16 mmHg、点眼2時間後：-2.94 mmHg）と大きな違いはなかった。

表6 特定使用成績調査における眼圧値の推移

| 時期    | 例数    | 測定値 (mmHg) |      | 変化量 (mmHg) |      |
|-------|-------|------------|------|------------|------|
|       |       | 平均値        | 標準偏差 | 平均値        | 標準偏差 |
| 投与開始前 | 3,178 | 17.78      | 5.67 | -          | -    |
| 12週後  | 3,169 | 15.29      | 4.92 | -2.48      | 4.34 |
| 52週後  | 1,989 | 14.77      | 4.42 | -2.56      | 4.42 |
| 78週後  | 1,479 | 14.57      | 4.44 | -2.70      | 4.65 |
| 104週後 | 1,259 | 14.53      | 4.20 | -2.74      | 4.72 |
| 最終観察時 | 3,178 | 15.57      | 5.28 | -2.21      | 4.87 |

以上、約2年間の観察期間を通じて安定した眼圧低下効果が維持されており、本剤の長期投与時の有効性に特段の問題はないと考える。

## 6. 措置報告及び研究報告

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、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告及び研究報告はなかった。

## 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。

<sup>1)</sup> 眼圧値の評価は、有効性解析対象症例（3,337例）から、緑内障又は高眼圧症の薬物療法を変更後、あるいは内眼手術を施行後のデータを除いた症例（3,178例）を対象とした。評価眼は、緑内障又は高眼圧症に罹患かつ本剤投与前の投与眼とし、両眼が該当する場合は投与前の眼圧値が高い眼、両眼の眼圧値が同一の場合は右眼とした。

また、機構は、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上