

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

Rhoキナーゼ阻害薬-緑内障・高眼圧症治療剤-
リパスジル塩酸塩水和物点眼液
処方箋医薬品^{注)}

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

剤形	無菌水性点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1mL中 リパスジル塩酸塩水和物 4.896mg（リパスジルとして4.0mg）
一般名	和名：リパスジル塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Ripasudil Hydrochloride Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年9月26日 薬価基準収載年月日：2014年11月25日 販売開始年月日：2014年12月2日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興和株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	興和株式会社 くすり相談センター 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） 医療関係者向けホームページ https://medical.kowa.co.jp/product/

本IFは2023年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	26
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	26
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	26
3. 製品の製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	33
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	33
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	34
6. RMPの概要	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	35
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収	35
1. 販売名	3	5. 分布	35
2. 一般名	3	6. 代謝	39
3. 構造式又は示性式	3	7. 排泄	42
4. 分子式及び分子量	3	8. トランスポーターに関する情報	43
5. 化学名（命名法）又は本質	3	9. 透析等による除去率	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 特定の背景を有する患者	43
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他	43
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 警告内容とその理由	44
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	2. 禁忌内容とその理由	44
IV. 製剤に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	44
1. 剤形	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	44
2. 製剤の組成	6	5. 重要な基本的注意とその理由	44
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	44
4. 力価	6	7. 相互作用	45
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	8. 副作用	45
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	10. 過量投与	48
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	11. 適用上の注意	48
9. 溶出性	7	12. その他の注意	49
10. 容器・包装	7	IX. 非臨床試験に関する項目	50
11. 別途提供される資材類	7	1. 薬理試験	50
12. その他	8	2. 毒性試験	51
V. 治療に関する項目	9	X. 管理的事項に関する項目	57
1. 効能又は効果	9	1. 規制区分	57
2. 効能又は効果に関連する注意	9	2. 有効期間	57
3. 用法及び用量	9	3. 包装状態での貯法	57
4. 用法及び用量に関連する注意	9		
5. 臨床成績	9		

4. 取扱い上の注意	57
5. 患者向け資材	57
6. 同一成分・同効薬	57
7. 国際誕生年月日	57
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、 販売開始年月日	57
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	57
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	57
11. 再審査期間	57
12. 投薬期間制限に関する情報	57
13. 各種コード	58
14. 保険給付上の注意	58
XI. 文献	59
1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	59
XII. 参考資料	60
1. 主な外国での発売状況	60
2. 海外における臨床支援情報	60
XIII. 備考	61
その他の関連資料	61

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善若しくは抑制し得る眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である¹⁾。緑内障は適切に治療されずに高い眼圧を放置すると視野狭窄から失明に至る疾患であり、わが国の中途失明原因の第1位となっている²⁾。

緑内障治療の目的は患者の視機能を維持することであり、現状、緑内障のエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は「眼圧下降である」とされている¹⁾。グラナテック点眼液 0.4%の開発当時、緑内障治療薬は、プロスタグランジン (PG) 関連薬、 β 遮断薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬、 α_1 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、交感神経刺激薬、 α_2 作動薬及びそれらの配合剤などが市販されていた。その中で PG 関連薬と β 遮断薬は第一選択薬として位置付けられており、他の薬剤も含めて、患者ごとの目標眼圧に応じて単剤治療、併用治療の使い分けがされていた。治療は第一選択薬による単剤治療から開始することが基本になるが、1 剤のみでは眼圧を目標値以下にコントロールすることが困難なために複数薬剤を併用する患者も多い。また、副作用や禁忌、慎重投与等の制約により選択肢が限られることもある。以上から、新たな作用機序を有する薬剤が求められた。

グラナテック点眼液 0.4%は、既存の緑内障治療薬とは異なり、「Rho キナーゼ阻害作用」に基づき線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出を促進することにより眼圧を下降させる機序を有する緑内障治療薬として、興和株式会社で開発された。

グラナテック点眼液 0.4%は、薬理試験及び毒性試験などの非臨床試験、単独療法、PG 関連薬 (ラタノプロスト点眼液 0.005%) との併用療法及び β 遮断薬 (チモロール点眼液 0.5%) との併用療法下での原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象にした無作為化二重盲検並行群間比較試験及び 4 つの療法 (単独、PG 関連薬との併用、 β 遮断薬との併用、配合剤との併用) のオープン試験 (長期投与試験) 等の結果に基づき「他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない緑内障及び高眼圧症患者」に対する治療薬として 2014 年 9 月に製造販売承認が取得された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) Rho キナーゼ阻害作用により線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出を促進する新しい作用機序の緑内障・高眼圧症治療剤である (*in vitro*、ウサギ)。 (26, 31 頁参照)
- (2) 緑内障、高眼圧症で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合に適応を有する。 (9 頁参照)
- (3) 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼による単独療法において 1 日を通じた眼圧下降効果を示した*。
第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験 (15 頁参照)
※承認外症例 (他の緑内障治療薬で未治療の症例) に投与した成績を含む。
- (4) 他の緑内障治療薬との併用療法において眼圧下降が認められた。
第 III 相ラタノプロスト点眼液併用試験、第 III 相チモロール点眼液併用試験 (16, 20 頁参照)
- (5) 52 週長期投与試験 (単独療法、併用療法) において安定した眼圧下降効果を示した*。
第 III 相長期投与試験
(単独療法、プロスタグランジン関連薬併用療法、 β 遮断薬併用療法又はそれらの配合剤併用療法) (21 頁参照)
※承認外症例 (他の緑内障治療薬で未治療の症例) に投与した成績を含む。
- (6) 主な副作用は結膜充血、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) である。 (45 頁参照)

3. 製品の製剤学的特性

光安定性向上のため、本剤の容器には紫外線吸収剤含有ポリプロピレン製容器を使用している。 (7 頁参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

グラナテック®点眼液 0.4%

(2) 洋名

GLANATEC® ophthalmic solution 0.4%

(3) 名称の由来

「緑内障患者 (GLAucoma) の房水動態を元の自然な状態 (NAture) に近づける新しい技術 (TEchnology)」より命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

リパスジル塩酸塩水和物 (JAN)

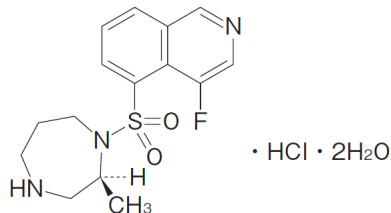
(2) 洋名 (命名法)

Ripasudil Hydrochloride Hydrate (JAN)

(3) ステム

血管拡張薬 (vasodilators) : -dil

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₅H₁₈FN₃O₂S · HCl · 2H₂O

分子量 : 395.88

5. 化学名 (命名法) 又は本質

4-Fluoro-5-[[*(2S)*-2-methyl-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl]isoquinoline monohydrochloride dihydrate
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号 : K-115

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解度 (20±1°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)
ジメチルスルホキシド	149.6
水	76.57
メタノール	40.43
酢酸 (100)	26.00
エタノール (99.5)	2.931
アセトニトリル	0.3832
アセトン	0.1123
酢酸エチル	0.003212

2) 各種 pH 溶液に対する溶解度 (20±1°C)

pH ^{a)}	溶解度 (mg/mL)
pH2	116.7
pH4	99.28
pH6	39.62
pH8	17.51
pH10	19.04
pH12	2.387

a) Britton-Robinson 緩衝液

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

リパスジル塩酸塩水和物をガラスシャーレに広げ入れ、遮光を目的とした紙にてシャーレ上部を被覆し、25°C/40%RH、25°C/60%RH 及び 25°C/83%RH で3 ヶ月間保存した結果、水分量に経時的な変化を認めなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 255°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.01

(6) 分配係数

各種 pH における分配係数 [1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液 (25±1℃)]

pH	分配係数 (log <i>P</i>)	pH	分配係数 (log <i>P</i>)
pH2	-2.33	pH8	-0.155
pH4	-2.13	pH10	0.812
pH6	-1.25	pH12	1.16

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -7.6°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	測定時点	保存形態	試験結果	
長期保存試験	25°C/60%RH (暗所)	3、6、9、12、 18、24、36 ヶ月	ポリエチレン袋 +アルミ袋	規格内	
加速試験	40°C/75%RH (暗所)	3、6 ヶ月	ポリエチレン袋 +アルミ袋	規格内	
苛酷試験	加温条件	50°C (暗所)	1、2 ヶ月	ポリエチレン袋 +アルミ袋	規格内
		60°C (暗所)	0.5、1 ヶ月	ポリエチレン袋 +アルミ袋	規格内
	加湿条件	25°C/40%RH (暗所)	1、3 ヶ月	シャーレ+紙被覆	規格内
		25°C/60%RH (暗所)	1、3 ヶ月	シャーレ+紙被覆	規格内
		25°C/83%RH (暗所)	1、3 ヶ月	シャーレ+紙被覆	規格内
	曝光条件	D65 ランプ、4,000lx 25°C/成り行き湿度	総照度 40 万、 80 万、120 万 lx·hr	シャーレ (開放)	規格内
	加水分解	25°C 0.1mol/L 塩酸試液	7 日	褐色ガラス容器	規格内
		25°C 水	7 日	褐色ガラス容器	規格内
		25°C 0.1mol/L 水酸化 ナトリウム溶液	7 日	褐色ガラス容器	規格内

測定項目

長期保存・加速・苛酷 (加温、加湿、曝光) : 性状、純度試験 (類縁物質、対掌体)、水分、含量、微生物限度^{a)}

苛酷 (加水分解) : 純度試験 (類縁物質、対掌体)、含量

a)長期保存試験の最終保存時点を含む 1 年毎、加速試験の最終保存時点のみ実施

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法 :

- ・紫外可視吸光度測定法
- ・赤外吸収スペクトル測定法
- ・塩化物の定性反応 (2)
- ・液体クロマトグラフィー

定量法 :

- ・液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

無菌水性点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

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。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.0～7.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

比重：1.005

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	グラナテック点眼液 0.4%
有効成分	1mL 中 リパスジル塩酸塩水和物 4.896mg (リパスジルとして 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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

リパスジル塩酸塩水和物に由来する類縁物質（3-メチル体他）

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	測定時点	保存形態 ^{a)}	試験結果	
長期保存試験	25°C/40%RH (暗所)	3、6、9、12、 18、24、36 ヶ月	紫外線吸収剤含有 PP 製容器	規格内	
加速試験	40°C/25%RH 以下 (暗所)	3、6 ヶ月	紫外線吸収剤含有 PP 製容器	規格内	
苛酷試験	加温条件	50°C (暗所)	紫外線吸収剤含有 PP 製容器	規格内	
		60°C (暗所)	紫外線吸収剤含有 PP 製容器	規格内	
	曝光条件	D65 ランプ、 4,000lx、 25°C/成り行き湿度	総照度 40 万、80 万、 120 万 lx・hr	PP 製容器	80 万 lx・hr 以上で含量低下
			紫外線吸収剤含有 PP 製容器	規格内	

測定項目 性状、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、含量、無菌試験^{b)}

a)本剤の容器には紫外線吸収剤含有 PP (ポリプロピレン) 製容器を使用

b)長期保存試験のみ

本剤の包装状態での貯法は室温保存、有効期間は 3 年である。(「X.管理的事項に関する項目」参照)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

「XIII.備考 その他の関連資料 配合変化試験」の項参照

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プラスチック点眼瓶：5mL×5 本、5mL×10 本、5mL×30 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器本体：紫外線吸収剤含有ポリプロピレン

中 栓：低密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

1 滴量及び総滴下数について試験した結果は以下のとおりであり、両眼 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼した場合、30 日分滴下可能であった。

繰り返し	総滴下数 (滴)	1 滴量 (μL)		
		平均値	最大値	最小値
1 回目	145	36.42	39.74	30.65
2 回目	141	36.65	39.54	33.50
3 回目	143	36.22	38.92	32.60

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 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。

(解説)

- 5.1 緑内障治療薬としての本剤の臨床的位置付けを明確にし、また、他の緑内障治療薬で効果が不十分な場合又は使用できない場合を具体的にするために設定した。
- 5.2 急性閉塞隅角緑内障は薬物治療のみでは治療できないため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1回1滴、1日2回点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較法を用い、プラセボ及びリパスジル塩酸塩水和物点眼液(リパスジルとして0.1%、0.2%又は0.4%)を1回1滴、1日2回8週間点眼したときの用量反応性及び安全性を検討した第II相用量反応試験(K-115-03)の結果、臨床推奨濃度は0.4%、用法(点眼回数)は1日2回であると判断された。〔V.5.(3) 用量反応探索試験〕の項参照)

さらに、第III相試験(K-115-05、K-115-06、K-115-07、K-115-08、K-115-10)において、K-115-03と同様の用法及び用量にて有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法及び用量を「1回1滴、1日2回点眼」と設定した。〔V.5.(4) 1) 有効性検証試験〕〔V.5.(4) 2) 安全性試験〕の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床試験一覧

試験の種類 (試験番号)	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬、投与方法、 投与経路(投与期間)	対象 被験者数
国内 評価資料 PK及び 初期忍容性試験 第I相 (K-115-01)	安全性 薬物動態 有効性	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検	プラセボ、リパスジル塩酸塩 水和物点眼液 0.05%、0.1%、 0.2%、0.4%及び0.8%を両眼に 1回1滴点眼(単回)	健康成人男性 50例 (プラセボ10例、実薬各8例)

試験の種類 (試験番号)	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬、投与方法、 投与経路 (投与期間)	対象 被験者数	
評価資料	国内 PK 及び 初期忍容性試験 第 I 相 (K-115-02)	安全性 薬物動態 有効性	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検	<第 I 期> プラセボ、リパスジル塩酸塩 水和物点眼液 0.8%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼 (1 日 間) <第 II 期> プラセボ、リパスジル塩酸塩 水和物点眼液 0.05%、0.1%、 0.2%、0.4%及び 0.8%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼 (7 日 間)	健康成人男性 <第 I 期> 10 例 (プラセボ 2 例、実薬 8 例) <第 II 期> 50 例 (プラセボ 10 例、実薬各 8 例)
	国内 比較対照試験 第 II 相 臨床薬理 (K-115-04)	有効性 安全性 24 時間眼圧	無作為化、 プラセボ対照、 オープン、 クロスオーバー	プラセボ、リパスジル塩酸塩 水和物点眼液 0.2%及び 0.4% を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 点眼 (各用量につき 1 日間、 計 3 日間)	原発開放隅角緑内障又は 高眼圧症患者 28 例
	国内 比較対照試験 第 II 相 (K-115-03)	有効性 安全性 用量反応	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、 並行群間比較	プラセボ、リパスジル塩酸塩 水和物点眼液 0.1%、0.2%及び 0.4%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼 (8 週間)	原発開放隅角緑内障又は 高眼圧症患者 210 例 (プラセボ 54 例、リパスジル 塩酸塩水和物点眼液 0.1% 53 例、0.2% 54 例、0.4% 49 例)
	国内 比較対照試験 第 III 相 (K-115-05)	有効性 安全性	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、 並行群間比較	プラセボ、リパスジル塩酸塩 水和物点眼液 0.4%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼 (8 週 間)	原発開放隅角緑内障又は 高眼圧症患者 107 例 (プラセボ 54 例、実薬 53 例)
	国内 比較対照試験 第 III 相 (K-115-06)	有効性 安全性 (ラタノプロ スト点眼液 併用)	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、 並行群間比較	プラセボ、リパスジル塩酸塩 水和物点眼液 0.4%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼 (8 週 間) 併用薬 (ラタノプロスト点眼 液) は両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼	原発開放隅角緑内障又は 高眼圧症患者 205 例 (プラセボ 103 例、実薬 102 例)
	国内 比較対照試験 第 III 相 (K-115-08)	有効性 安全性 (チモロール 点眼液併用)	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、 並行群間比較	プラセボ、リパスジル塩酸塩 水和物点眼液 0.4%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼 (8 週 間) 併用薬 (チモロール点眼液) は 両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回点 眼	原発開放隅角緑内障又は 高眼圧症患者 208 例 (プラセボ 104 例、実薬 104 例)
	参考資料	国内 比較対照試験 第 III 相 臨床薬理 (K-115-10)	有効性 安全性 (ラタノプロ スト点眼液 併用)	無作為化、 プラセボ対照、 単盲検 (被験者盲検)、 クロスオーバー	プラセボ、リパスジル塩酸塩 水和物点眼液 0.4%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 (各用量に つき 4 週間、計 8 週間) 併用薬 (ラタノプロスト点眼 液) は両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼

試験の種類 (試験番号)	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬、投与方法、 投与経路 (投与期間)	対象 被験者数	
評価資料	国内 非対照試験 第 III 相 (K-115-07)	安全性 有効性 長期投与 (単独・併用)	オープン	リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼 (52 週間) 併用薬 (プロスタグランジン (PG) 関連薬、β 遮断薬、PG 関連薬及び β 遮断薬の配合剤) は各薬剤の用法及び用量に從う	原発開放隅角緑内障、落屑緑内障、色素緑内障 (登録なし) 又は高眼圧症患者 354 例 (単独 173 例、PG 関連薬併用 62 例、β 遮断薬併用 60 例、PG 関連薬及び β 遮断薬の配合剤併用 59 例)
	国内 その他の臨床試験 臨床薬理 (K-115-09)	眼血流動態	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検	プラセボ、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%を 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼 (7 日間) 実薬 (片眼: リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%、片眼: プラセボ) プラセボ (両眼: プラセボ)	健康成人男性 30 例 (プラセボ 14 例、実薬 16 例)

注) リパスジル塩酸塩水和物点眼液の濃度: リパスジルとしての濃度
グラナテック点眼液 0.4%: リパスジルとして 0.4%

(2) 臨床薬理試験

1) 第 I 相単回投与試験 (K-115-01) ¹⁾

健康成人男性を対象として、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 (リパスジルとして 0.05%、0.1%、0.2%、0.4%及び 0.8%) の単回点眼時 (各群 n=8) における安全性を、プラセボを対照として検討した。また、探索的に眼圧下降効果の検討を行った。

<安全性>

副作用は、プラセボ点眼時は発現しなかったが、リパスジル塩酸塩水和物点眼液点眼時は 40 例中 24 例 (60.0%) 25 件 [0.05%群: 8 例中 5 例 (62.5%) 5 件、0.1%群: 8 例中 4 例 (50.0%) 4 件、0.2%: 8 例中 5 例 (62.5%) 5 件、0.4%: 8 例中 3 例 (37.5%) 4 件、0.8%群: 8 例中 7 例 (87.5%) 7 件] 発現した。副作用の内訳は、結膜充血 (0.05%群: 4 例 4 件、0.1%群: 4 例 4 件、0.2%群: 5 例 5 件、0.4%群: 2 例 2 件、0.8%群: 7 例 7 件)、結膜濾胞 (0.05%群: 1 例 1 件、0.4%群: 2 例 2 件) であった。結膜充血は 30 分から 1 時間後に発現し、30 分から 5.5 時間程度持続した。これらの結膜充血及び結膜濾胞はすべて一過性であった。本試験において重篤な副作用は認められなかった。

<眼圧下降効果>

すべての製剤濃度 (0.05%、0.1%、0.2%、0.4%及び 0.8%) において眼圧下降効果が認められ、その効果及び持続時間は高濃度になるにつれて増強また延長することが確認された。

注) グラナテック点眼液 0.4%: リパスジル塩酸塩水和物点眼液 (リパスジルとして 0.4%)

承認された用法及び用量: 「1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。」

2) 第 I 相頻回・反復投与試験 (K-115-02) ²⁾

健康成人男性を対象として、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 (リパスジルとして 0.8%) の 1 日 2 回の頻回点眼時 (n=8) 及びリパスジル塩酸塩水和物点眼液 (リパスジルとして 0.05%、0.1%、0.2%、0.4%及び 0.8%) の 1 日 2 回 7 日間の反復点眼時 (各群 n=8) における安全性を、プラセボを対照として検討した。また、眼圧下降効果について検討した。

<安全性>

副作用は、プラセボ点眼時は発現しなかったが、リパスジル塩酸塩水和物点眼液点眼時は 40 例中 25 例 (62.5%) 28 件 [0.05%群: 8 例中 2 例 (25.0%) 4 件、0.1%群: 8 例中 1 例 (12.5%) 1 件、0.2%: 8 例中 7 例 (87.5%) 7 件、0.4%: 8 例中 7 例 (87.5%) 7 件、0.8%群: 8 例中 8 例 (100.0%) 9 件] 発現した。副作用の内訳は、結膜充血 (0.05%群: 1 例 1 件、0.1%群: 1 例 1 件、0.2%群: 7

例 7 件、0.4%群：7 例 7 件、0.8%群：8 例 9 件)、眼脂 (0.05%群：1 例 1 件)、霧視 (0.05%群：1 例 1 件)、眼刺激 (0.05%群：1 例 1 件) であった。結膜充血は、反復点眼期間中に点眼により繰り返し発現した。その多くは点眼 30 分後までに発現し、点眼 2 時間後には消失する一過性のものであった。また、反復点眼による充血の程度の悪化、頻度の増加及び持続時間の延長は認められなかった。眼脂、霧視、眼刺激は同一被験者に発現した。眼脂及び霧視は 8、10、12 回目点眼 10 時間後の朝のみに発現し、1~2 時間程度持続するものであり、自覚症状のみで他覚所見は認められなかった。眼刺激は 2 回目点眼時のみに発現した。本試験において重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

<眼圧下降効果>

リパスジル塩酸塩水和物点眼液 (リパスジルとして 0.8%) 1 日 2 回 1 日間の頻回点眼及びリパスジル塩酸塩水和物点眼液 (リパスジルとして 0.05%、0.1%、0.2%、0.4%及び 0.8%) 1 日 2 回 7 日間の反復点眼により眼圧が下降することを確認した。反復点眼時には初回点眼時以降眼圧下降を認め、今回検討した期間では反復点眼による作用の増強又は減弱の傾向は認められなかった。また、眼圧下降効果は高濃度になるほど大きくなる傾向にあった。

注) グラナテック点眼液 0.4%：リパスジル塩酸塩水和物点眼液 (リパスジルとして 0.4%)

承認された用法及び用量：「1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。」

3) 第 II 相臨床薬理試験 (K-115-04) ³⁾

試験の目的	原発開放隅角緑内障 (以下、POAG) 又は高眼圧症 (以下、OH) 患者 28 例にプラセボ及びリパスジル塩酸塩水和物点眼液 (リパスジルとして 0.2%又は 0.4%) を 1 日 2 回 1 日間点眼した際の眼圧を入院管理下で測定し、その 24 時間の眼圧の推移からリパスジル塩酸塩水和物点眼液の眼圧下降効果を 3 群 3 期ラテン方格型クロスオーバー法を用い検討する。また、副次的に POAG 又は OH 患者における安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、オープン、3 群 3 期ラテン方格型クロスオーバー法、プラセボ対照、無作為化
登録基準	以下の基準をすべて満たした者を本試験の対象とした。 (1) POAG 又は OH 患者 (2) 同意取得時 (POAG 又は OH 患者が本試験参加に同意した時点) の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の者 (3) 選定前の検査時において片眼の眼圧が 21mmHg 以上かつ両眼の眼圧が共に 30mmHg 未満の者
主な除外基準	(1) POAG 又は OH 以外の眼疾患を有し、選定日からフォローアップまでの間、点眼液又は眼軟膏の使用が考えられる者 (2) 選定日 (ウォッシュアウトが必要な場合ウォッシュアウト開始日) からフォローアップまでの間、緑内障又は OH 治療剤の使用を中止できない者 (3) 選定日からフォローアップまでの間、ステロイド剤の使用が考えられる者。ただし、外用剤については、眼内及び眼周囲を除く皮膚への局所塗布は可とする
試験方法	プラセボ、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.2%、0.4%を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回点眼する (1 用量/1 日間、計 3 日間)。
主な評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：評価眼の投与前値からの眼圧変化量 <u>安全性</u> 評価項目：副作用発現率ほか

注) グラナテック点眼液 0.4%：リパスジル塩酸塩水和物点眼液 (リパスジルとして 0.4%)

承認された用法及び用量：「1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。」

主な試験結果

[有効性]

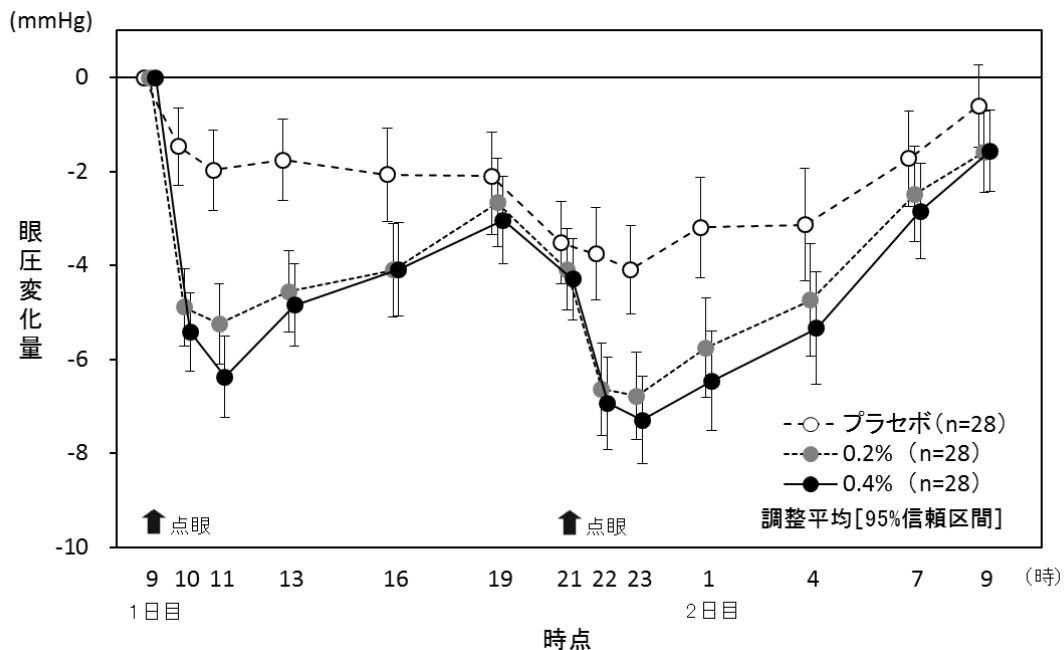
各用量における眼圧の投与前値の平均値 (評価眼) は 20.34~20.89mmHg であった。試験薬投与 2 時間後の眼圧下降作用は、朝投与では 0.2%で-5.27mmHg、0.4%で-6.41mmHg、夜投与では 0.2%で-6.80mmHg、0.4%で-7.27mmHg であった。

共分散分析による検討の結果、薬剤×投与前値の交互作用及び群効果 (持ち越し効果) は認められなかった。

1日目9時(投与前)の眼圧で調整した各用量の眼圧変化量の調整平均は、プラセボの夜投与12時間後を除いたすべての時点で投与前値に対して有意な低値であった($p \leq 0.01$ 、投与前値を共変量とした共分散分析)。また、実薬の各用量とプラセボとの眼圧変化量の調整平均の差は、0.2%、0.4%共に、朝投与及び夜投与7時間後まで有意であった($p \leq 0.01$ 、Dunnett検定)。

薬効が最大となる時点とその最大値を検討した結果、実薬の各用量とプラセボとの眼圧変化量の調整平均の差は、0.2%では朝夜共に投与1時間後で最大となり、朝投与では-3.419mmHg、夜投与では-2.874mmHgであった。0.4%の朝投与では投与2時間後に最大値-4.400mmHgを示し、夜投与では投与4時間後に最大値-3.267mmHgを示した。

眼圧変化量の調整平均の推移図(評価眼)



1日目9時と21時の眼圧は薬剤投与前に測定

[安全性]

副作用は、プラセボ投与時に28例中3例(10.7%)3件、0.2%投与時に28例中22例(78.6%)24件、0.4%投与時に28例中27例(96.4%)33件発現した。副作用の内訳は、結膜充血(プラセボ群1例1件、0.2%群22例22件、0.4%群27例28件)、点状角膜炎(プラセボ群2例2件、0.4%群2例2件)、眼の異常感(0.4%群1例1件)、眼精疲労(0.4%群1例1件)、結膜濾胞(0.4%群1例1件)、角膜びらん(0.2%群1例1件)、虹彩炎(0.2%群1例1件)であった。結膜充血は多くが投与1時間以内に発現し、1~3時間で消失する一過性のものであった。本試験において重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

第II相用量反応試験(K-115-03)⁴⁾

試験の目的	原発開放隅角緑内障(以下、POAG)又は高眼圧症(以下、OH)患者を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較法を用い、プラセボ及びリパスジル塩酸塩水和物点眼液(リパスジルとして0.1%、0.2%又は0.4%)を1回1滴、1日2回8週間点眼したときの眼圧下降効果の用量反応性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応、並行群間比較
登録基準	以下の基準をすべて満たした者を本試験の対象とした。 (1) POAG又はOH患者 (2) 同意取得時の年齢が20歳以上の者 (3) 眼圧確認時(-2週~-1日)と治療期開始時(0週)の9時の眼圧が以下の条件を満たす者 ・少なくとも片眼が2度共に21mmHg以上かつ2度の眼圧差が3mmHg以下 ・両眼共に35mmHg未満

主な除外基準	(1) 観察期開始時にいずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0~2 の者 (2) 観察期開始時及び治療期開始時にいずれかの眼の視力（矯正が必要な場合は矯正視力）が 0.3 未満の者 (3) いずれかの眼で高度の視野障害を有し、治験責任医師又は治験分担医師により本治験の参加に適切でないと判断された者
試験方法	プラセボ、リパスジル塩酸塩水和物点眼液（リパスジルとして 0.1%、0.2%又は 0.4%）を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回 8 週間点眼する。
主な評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：治療期開始時（0 週）の同一時刻に対する 8 週時の有効性評価対象眼の眼圧変化量（朝点眼直前、点眼 2 時間後、点眼 8 時間後） <u>安全性</u> 主要評価項目：有害事象発現率及び副作用発現率

注) グラナテック点眼液 0.4%：リパスジル塩酸塩水和物点眼液（リパスジルとして 0.4%）

承認された用法及び用量：「1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。」

主な試験結果

[有効性]

各群の 0 週の眼圧平均値は 9 時、11 時、17 時でそれぞれ、プラセボ群が 23.03mmHg、22.52mmHg、22.11mmHg、0.1%群が 23.41mmHg、22.67mmHg、22.07mmHg、0.2%群が 23.21mmHg、22.60mmHg、21.84mmHg、0.4%群が 23.22mmHg、22.65mmHg、22.01mmHg であり、いずれの群も 9 時の眼圧が高く、17 時の眼圧が最も低かった。各時点での各群の眼圧初期値に大きな偏りはなかった。

主要評価項目である 8 週の眼圧変化量はいずれの群でもすべての時点で 0 週の同一時刻からの眼圧下降は統計的に有意であった。

すべての時点で用量反応性を認め、8 週時における対比係数は、点眼直前と点眼 8 時間後は (3,-1,-1,-1)、点眼 2 時間後は (5,1,-3,-3) であった。実薬群とプラセボ群の調整平均の差は以下の表のとおりであった。0.1%群と 0.4%群はすべての時点で、0.2%群は点眼 2 時間後にプラセボに対して有意な眼圧下降を認めた (Dunnett 検定)。

眼圧変化量の調整平均のプラセボとの差 (8 週時)

群	測定時点	眼圧変化量	標準誤差	調整 95%信頼区間	調整 P 値
0.1%群 n=50	朝点眼直前	-1.225	0.439	-2.264,-0.186	0.016*
	点眼 2 時間後	-1.195	0.440	-2.238,-0.152	0.020*
	点眼 8 時間後	-1.288	0.456	-2.368,-0.209	0.014*
0.2%群 n=52	朝点眼直前	-1.004	0.434	-2.031,0.024	0.057
	点眼 2 時間後	-1.637	0.435	-2.668,-0.606	0.001**
	点眼 8 時間後	-0.809	0.451	-1.876,0.259	0.181
0.4%群 n=49	朝点眼直前	-1.280	0.440	-2.323,-0.237	0.011*
	点眼 2 時間後	-1.922	0.442	-2.969,-0.875	0.000**
	点眼 8 時間後	-1.201	0.458	-2.285,-0.117	0.026*

眼圧変化量：0 週の同一時刻に対する有効性評価対象眼の眼圧変化量の調整平均のプラセボとの差 (mmHg)

共分散分析、調整 95%信頼区間、調整 P 値：多重性調整済み (Dunnett)

*:≤0.05, **:≤0.01

[安全性]

副作用は、プラセボ群で 54 例中 13 例 (24.1%) 16 件、0.1%群で 53 例中 28 例 (52.8%) 32 件、0.2%群で 54 例中 32 例 (59.3%) 36 件、0.4%群で 49 例中 31 例 (63.3%) 43 件発現した。最も頻度が高かった副作用は結膜充血であり、プラセボ群が 6 例 (11.1%) 6 件、0.1%群が 23 例 (43.4%) 23 件、0.2%群が 31 例 (57.4%) 31 件、0.4%群が 31 例 (63.3%) 31 件であった。発現した結膜充血はほとんどが点眼ごとに発現と消失を繰り返すもので、すべて無処置にて回復した。本試験において重篤な副作用は認められなかった。副作用により投与中止に至った症例は 3 例であり、その内訳は、0.1%群で羞明、眼部不快感、喘息各 1 件、0.2%群で結膜充血 1 件であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (K-115-05)⁵⁾

試験の目的	原発開放隅角緑内障（以下、POAG）又は高眼圧症（以下、OH）患者を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較法を用い、グラナテック点眼液 0.4%（以下、本剤）を 1 回 1 滴、1 日 2 回、8 週間点眼したときの眼圧下降効果及び安全性を、プラセボを比較対照に検証する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
登録基準	以下の基準をすべて満たした者を本試験の対象とした。 (1) POAG 又は OH 患者 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 (3) 眼圧確認時 (-2 週～-1 日) と治療期開始時 (0 週) の 9 時の眼圧が以下の条件を満たす者 ・少なくとも片眼の眼圧が 2 度共に 21mmHg 以上かつ 2 度の眼圧差が 3mmHg 以下 ・両眼共に 35mmHg 未満
主な除外基準	(1) 観察期開始時にいずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0～2 の者 (2) 観察期開始時及び治療期開始時 (0 週) にいずれかの眼の最良矯正視力が 0.3 未満の者 (3) いずれかの眼で高度の視野障害を有し、試験責任医師又は試験分担医師により本試験の参加に適切でないと判断された者
試験方法	プラセボ又は本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回 8 週間点眼する。
主な評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：治療期開始時 (0 週) の同一時刻に対する 4、6、8 週時の有効性評価対象眼の眼圧変化量（朝点眼直前、点眼 2 時間後） 主解析：朝点眼直前、点眼 2 時間後について、4、6、8 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析を行い、プラセボ群と本剤群の最小二乗平均値を比較。時点間（朝点眼直前、点眼 2 時間後）の多重性については積命題として取り扱うことにより調整。 副次評価項目：治療期開始時 (0 週) の同一時刻に対する 4、6、8 週時の有効性評価対象眼の眼圧変化量（朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均値）ほか <u>安全性</u> 主要評価項目：副作用発現率ほか

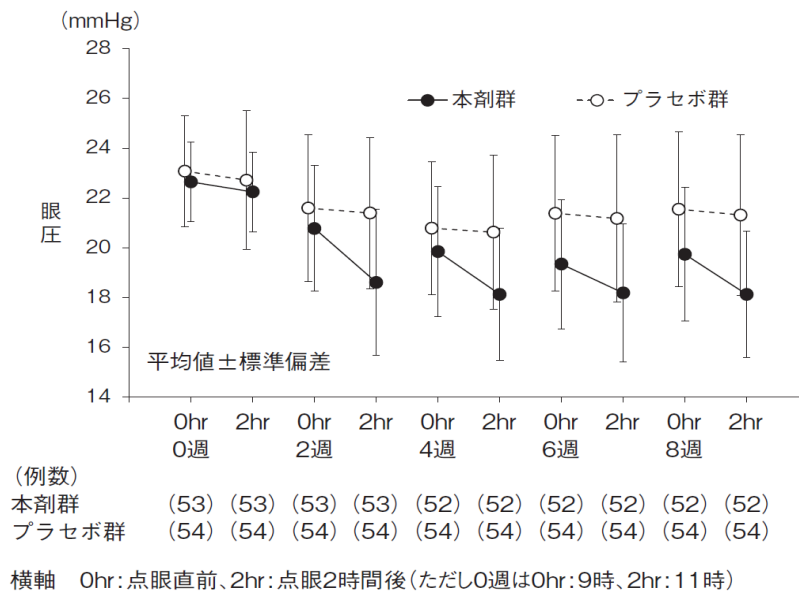
主な試験結果

[有効性]

各群の 0 週の眼圧平均値は 9 時、11 時、2 時点の平均値でそれぞれ、プラセボ群が 23.08mmHg、22.72mmHg、22.90mmHg、本剤群が 22.65mmHg、22.25mmHg、22.45mmHg であり、いずれの群も 9 時の眼圧の方が 11 時の眼圧よりも高かった。各時点での各群の眼圧初期値に大きな偏りはなかった。

0 週の同一時刻に対する 4、6、8 週時の有効性評価対象眼の眼圧変化量（朝点眼直前、点眼 2 時間後及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均値）の検討では、4、6、8 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析の結果、朝点眼直前、点眼 2 時間後及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均値のいずれでもプラセボ群に対して本剤群で有意な眼圧下降を認め、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

単独投与時の眼圧推移



単独投与時の眼圧変化量 (mmHg)

	朝点眼直前	点眼 2 時間後	平均
本剤群 (n=52)	-2.865±0.289 [-3.439, -2.292]	-3.962±0.284 [-4.525, -3.398]	-3.413±0.266 [-3.940, -2.887]
プラセボ群 (n=54)	-1.843±0.284 [-2.405, -1.280]	-1.679±0.279 [-2.232, -1.126]	-1.761±0.261 [-2.278, -1.244]
群間差	-1.023±0.405* [-1.826, -0.219]	-2.283±0.398** [-3.072, -1.493]	-1.653±0.372** [-2.391, -0.914]

4 週、6 週、8 週の 3 時点を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

*p<0.05, **p<0.01

[安全性]

副作用は、プラセボ群で 54 例中 2 例 (3.7%) 2 件、本剤群で 53 例中 42 例 (79.2%) 51 件発現した。最も頻度の高かった副作用は結膜充血であり、プラセボ群が 1 例 (1.9%) 1 件、本剤群が 39 例 (73.6%) 39 件であった。発現した結膜充血はほとんどが点眼ごとに発現と消失を繰り返すもので、全て無処置にて回復した。結膜充血以外で 2 件以上発現した副作用は、眼刺激 (プラセボ群 1 例 1 件、本剤群 3 例 3 件)、角膜びらん (本剤群 2 例 2 件)、眼の異物感 (本剤群 2 例 2 件) であった。本試験において重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

②第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験 (K-115-06) ⁶⁾

試験の目的	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 (以下、POAG) 又は高眼圧症 (以下、OH) 患者に対し、ラタノプロスト点眼液 0.005%とグラナテック点眼液 0.4% (以下、本剤) を 8 週間併用点眼したときの眼圧下降効果及び安全性について、ラタノプロスト点眼液 0.005%とプラセボの併用点眼を比較対照に無作為化二重盲検並行群間比較法にて検証する。 ※ラタノプロスト点眼液 0.005%の単独療法を 4 週間以上継続した後の朝 9 時の眼圧が 18mmHg 以上であった場合を効果不十分と定義した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較

登録基準	以下の基準をすべて満たした者を本試験の対象とした。 (1) POAG 又は OH 患者 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 (3) ラタノプロスト点眼液 0.005%の単独療法を 4 週間以上継続した後、眼圧確認時 (-2 週~-1 日) と治療期開始時 (0 週) の 9 時の眼圧が以下の条件を満たす者 ・少なくとも片眼の眼圧が 2 度共に 18mmHg 以上かつ 2 度の眼圧差が 3mmHg 以下 ・両眼共に 35mmHg 未満
主な除外基準	(1) 観察期開始時にいずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0~2 の者 (2) 観察期開始時及び治療期開始時 (0 週) にいずれかの眼の最良矯正視力が 0.3 未満の者 (3) いずれかの眼で高度の視野障害を有し、治験責任医師又は治験分担医師により本試験の参加に適切でないと判断された者
試験方法	プラセボ又は本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、ラタノプロスト点眼液 0.005%に追加して 8 週間点眼する。
主な評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：治療期開始時 (0 週) の同一時刻に対する 4、6、8 週時の有効性評価対象眼の眼圧変化量 (朝点眼直前、点眼 2 時間後) 主解析：朝点眼直前、点眼 2 時間後について、4、6、8 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析を行い、プラセボ群と本剤群の最小二乗平均値を比較。時点間 (朝点眼直前、点眼 2 時間後) の多重性については積命題として取り扱うことにより調整。 副次評価項目：治療期開始時 (0 週) の同一時刻に対する 4、6、8 週時の有効性評価対象眼の眼圧変化量 (朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均値) ほか <u>安全性</u> 主要評価項目：副作用発現率ほか

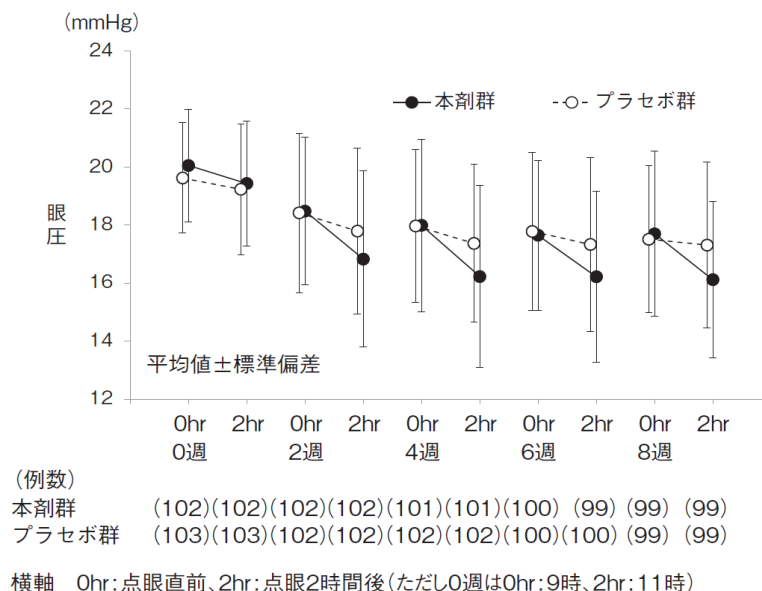
主な試験結果

[有効性]

各群の 0 週の眼圧平均値は 9 時、11 時、2 時点の平均値でそれぞれ、プラセボ群が 19.62mmHg、19.23mmHg、19.42mmHg、本剤群が 20.05mmHg、19.43mmHg、19.74mmHg であり、いずれの群も 9 時の眼圧の方が 11 時の眼圧よりも高かった。各時点での各群の眼圧初期値に大きな偏りはなかった。

0 週の同一時刻に対する 4、6、8 週時の有効性評価対象眼の眼圧変化量 (朝点眼直前、点眼 2 時間後及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均値) の検討では、4、6、8 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析の結果、本剤のプラセボに対する優越性は検証されなかったものの、点眼 2 時間後及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均値でプラセボ群に対して本剤群で有意な眼圧下降を認めた。

ラタノプロスト点眼液併用時の眼圧推移



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	平均
本剤群 (n=101)	-2.246±0.164 [-2.569, -1.922]	-3.191±0.178 [-3.543, -2.840]	-2.719±0.155 [-3.024, -2.413]
プラセボ群 (n=102)	-1.808±0.163 [-2.129, -1.486]	-1.835±0.177 [-2.184, -1.486]	-1.819±0.154 [-2.122, -1.516]
群間差	-0.438±0.231 [-0.894, 0.018]	-1.356±0.251** [-1.852, -0.861]	-0.900±0.218** [-1.330, -0.470]

4 週、6 週、8 週の 3 時点を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

**p<0.01

[安全性]

副作用は、プラセボ群で 103 例中 16 例 (15.5%) 24 件、本剤群で 102 例中 57 例 (55.9%) 69 件発現した。最も頻度の高かった副作用は結膜充血であり、プラセボ群が 7 例 (6.8%) 7 件、本剤群が 56 例 (54.9%) 56 件であった。発現した結膜充血は多くが点眼ごとに発現と消失を繰り返すもので、全て無処置にて回復した。結膜充血以外で 2 件以上認めた副作用は、眼刺激 (プラセボ群 8 例 8 件、本剤群 6 例 6 件)、点状角膜炎 (プラセボ群 2 例 3 件、本剤群 2 例 2 件) であった。本試験において重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

③参考：第 III 相ラタノプロスト点眼液併用臨床薬理試験 (K-115-10) ⁷⁾

試験の目的	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 (以下、POAG) 又は高眼圧症 (以下、OH) 患者に対し、ラタノプロスト点眼液 0.005% とグラナテック点眼液 0.4% (以下、本剤) を 4 週間併用点眼したときの眼圧下降効果の経時変化について、ラタノプロスト点眼液 0.005% とプラセボの併用点眼を比較対照に無作為化単盲検 2 群 2 期ラテン方格型クロスオーバー法にて検討する。 ※ラタノプロスト点眼液 0.005% の単独療法を 4 週間以上継続した後の朝 9 時の眼圧が 18mmHg 以上であった場合を効果不十分と定義した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、単盲検 (被験者盲検)、プラセボ対照、2 群 2 期ラテン方格型クロスオーバー法
登録基準	以下の基準をすべて満たした者を本試験の対象とした。 (1) POAG 又は OH 患者 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 (3) ラタノプロスト点眼液 0.005% の単独療法を 4 週間以上継続した後、0 週時の 9 時の眼圧が以下の条件を満たす者 ・少なくとも片眼の眼圧が 18mmHg 以上 ・両眼共に 35mmHg 未満
主な除外基準	(1) 観察期開始時にいずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0~2 の者 (2) 観察期開始時にいずれかの眼の視機能が低下しており、治験責任医師又は治験分担医師により本試験の参加が不相当と判断された者
試験方法	プラセボ、本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、ラタノプロスト点眼液 0.005% に追加して点眼する (A 群：プラセボ→本剤 B 群：本剤→プラセボ、各 4 週間、計 8 週間)。
主な評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：治療期開始時 (0 週) の 9 時に対する 4 週、8 週/中止時の有効性評価対象眼の眼圧変化量 (朝点眼直前、点眼 2 時間後、点眼 6 時間後、点眼 9 時間後) 主解析：各時点において、群、治療期、薬剤を固定効果とし、群×被験者を変量効果とした混合効果モデルに基づき、本剤の眼圧下降効果を推測した。 <u>安全性</u> 有害事象及び副作用等

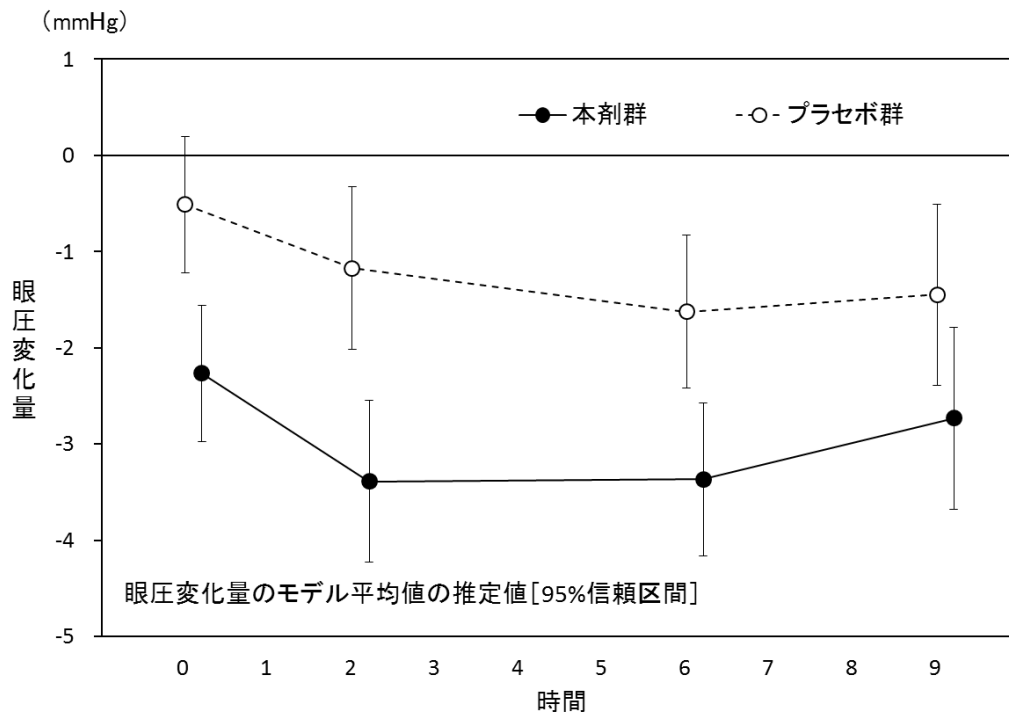
主な試験結果

[有効性]

各群の0週9時の眼圧平均値は、A群が20.74mmHg、B群が20.06mmHgであり、各群の眼圧初期値に大きな偏りはなかった。

0週時の9時に対する4週、8週/中止時の有効性評価対象眼の眼圧変化量（朝点眼直前、点眼2時間後、点眼6時間後、点眼9時間後）の検討では、混合効果モデルに基づく解析の結果、眼圧変化量のプラセボとの差は以下の表のとおりであり、眼圧変化量は全ての時点でプラセボに比べて本剤で有意な眼圧下降を認めた。

眼圧変化量のモデル平均値の推移図（混合効果モデル）



0=朝点眼直前、2=点眼2時間後、6=点眼6時間後、9=点眼9時間後

各時点における眼圧変化量のモデル平均値のプラセボとの差（混合効果モデル）

時点	眼圧変化量のプラセボとの差	標準誤差	95%信頼区間	p
朝点眼直前	-1.755	0.362	-2.492,-1.017	0.000**
点眼2時間後	-2.218	0.408	-3.049,-1.386	0.000**
点眼6時間後	-1.743	0.419	-2.596,-0.889	0.000**
点眼9時間後	-1.285	0.393	-2.087,-0.483	0.003**

眼圧変化量のプラセボとの差：4週、8週/中止時における0週9時に対する有効性評価対象眼の眼圧変化量のモデル平均値のプラセボとの差 (mmHg)

検定法：混合効果モデル* ** : ≤ 0.01

※朝点眼直前、点眼2時間後、点眼6時間後及び点眼9時間後において、群、治療期、薬剤を固定効果とし、群×被験者を変量効果としたモデル。すべての時点で有意な群効果を認めず、治験薬の持ち越し効果は検出されなかった。

[安全性]

副作用は、プラセボ投与時で33例中1例(3.0%)2件、本剤投与時で33例中23例(69.7%)26件発現した。最も頻度の高かった副作用は結膜充血であり、プラセボ投与時は発現しなかったが、本剤投与時は23例(69.7%)23件であった。発現した結膜充血はほとんどが点眼ごとに発現と消失を繰り返すもので、全て無処置にて回復した。結膜充血以外で2件以上発現した副作用はなかった。本試験において重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

④第Ⅲ相チモロール点眼液併用試験 (K-115-08) ⁸⁾

試験の目的	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 (以下、POAG) 又は高眼圧症 (以下、OH) 患者に対し、チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%とグラナテック点眼液 0.4% (以下、本剤) を 8 週間併用点眼したときの眼圧下降効果及び安全性について、チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%とプラセボの併用点眼を比較対照に無作為化二重盲検並行群間比較法にて検証する。 ※チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%の単独療法を 4 週間以上継続した後の朝 9 時の眼圧が 18mmHg 以上であった場合を効果不十分と定義した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
登録基準	以下の基準をすべて満たした者を本試験の対象とした。 (1) POAG 又は OH 患者 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 (3) チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%の単独療法を 4 週間以上継続した後、眼圧確認時 (-2 週~-1 日) と治療期開始時 (0 週) の 9 時の眼圧が以下の条件を満たす者 ・少なくとも片眼の眼圧が 2 度共に 18mmHg 以上かつ 2 度の眼圧差が 3mmHg 以下 ・両眼共に 35mmHg 未満
主な除外基準	(1) 観察期開始時にいずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0~2 の者 (2) 観察期開始時及び治療期開始時 (0 週) にいずれかの眼の最良矯正視力が 0.3 未満の者 (3) いずれかの眼で高度の視野障害を有し、治験責任医師又は治験分担医師により本試験の参加に適切でないと判断された者
試験方法	プラセボ又は本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、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 週間点眼する。
主な評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：治療期開始時 (0 週) の同一時刻に対する 4、6、8 週時の有効性評価対象眼の眼圧変化量 (朝点眼直前、点眼 2 時間後) 主解析：朝点眼直前、点眼 2 時間後について、4、6、8 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析を行い、プラセボ群と本剤群の最小二乗平均値を比較。時点間 (朝点眼直前、点眼 2 時間後) の多重性については積命題として取り扱うことにより調整。 副次評価項目：治療期開始時 (0 週) の同一時刻に対する 4、6、8 週時の有効性評価対象眼の眼圧変化量 (朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均値) ほか <u>安全性</u> 主要評価項目：副作用発現率ほか

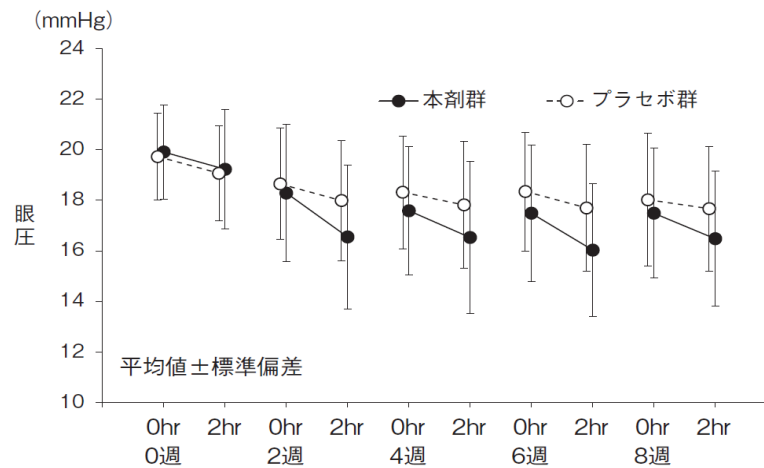
主な試験結果

[有効性]

各群の 0 週の眼圧平均値は 9 時、11 時、2 時点の平均値でそれぞれ、プラセボ群が 19.73mmHg、19.07mmHg、19.40mmHg、本剤群が 19.91mmHg、19.23mmHg、19.57mmHg であり、いずれの群も 9 時の眼圧の方が 11 時の眼圧よりも高かった。各時点での各群の眼圧初期値に大きな偏りはなかった。

0 週の同一時刻に対する 4、6、8 週時の有効性評価対象眼の眼圧変化量 (朝点眼直前、点眼 2 時間後及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均値) の検討では、4、6、8 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析の結果、朝点眼直前、点眼 2 時間後及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均値のいずれでもプラセボ群に対して本剤群で有意な眼圧下降を認め、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

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)

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	平均
本剤群 (n=102)	-2.382±0.161 [-2.700, -2.065]	-2.881±0.172 [-3.220, -2.541]	-2.632±0.153 [-2.932, -2.331]
プラセボ群 (n=103)	-1.485±0.161 [-1.802, -1.169]	-1.301±0.171 [-1.639, -0.963]	-1.393±0.152 [-1.693, -1.094]
群間差	-0.897±0.228** [-1.345, -0.448]	-1.580±0.243** [-2.059, -1.101]	-1.238±0.215** [-1.663, -0.813]

4 週、6 週、8 週の 3 時点を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

**p<0.01

[安全性]

副作用は、プラセボ群で 104 例中 13 例 (12.5%) 13 件、本剤群で 104 例中 69 例 (66.3%) 86 件発現した。最も頻度の高かった副作用は結膜充血であり、プラセボ群が 6 例 (5.8%) 6 件、本剤群が 68 例 (65.4%) 69 件であった。発現した結膜充血は多くが点眼ごとに発現と消失を繰り返すもので、全て無処置にて回復した。結膜充血以外で 2 件以上認められた副作用は、眼刺激 (プラセボ群 3 例 3 件、本剤群 10 例 10 件)、点状角膜炎 (プラセボ群 1 例 1 件、本剤群 2 例 2 件) であった。本試験において重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用はプラセボ群で喘息 1 件であった。

2) 安全性試験

第Ⅲ相長期投与試験 (K-115-07) ⁹⁾

試験の目的	原発開放隅角緑内障 (以下、POAG)、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症 (以下、OH) 患者を対象に、グラナテック点眼液 0.4% (以下、本剤) を 1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間単独で点眼投与したとき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と併用したときの安全性及び眼圧下降効果を検討する。
試験デザイン	多施設共同、オープン

登録基準	以下の基準をすべて満たした者を本試験の対象とした。 (1) POAG、落屑緑内障、色素緑内障*又は OH 患者 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 (3) 眼圧確認時 (-2 週~-1 日) と治療期開始時 (0 週) の 9 時の眼圧が以下の条件を満たす者 ・少なくとも片眼の眼圧が 2 度共に 15mmHg 以上かつ 2 度の眼圧差が 3mmHg 以下 ・両眼共に 35mmHg 未満 ※登録なし
主な除外基準	(1) 観察期開始時にいずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0~2 の者 (2) 観察期開始時及び治療期開始時 (0 週) にいずれかの眼の最良矯正視力が 0.3 未満の者 (3) いずれかの眼で高度の視野障害を有し、治験責任医師又は治験分担医師により本試験の参加に適切でないと判断された者
試験方法	本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、単独及び PG 関連薬、β 遮断薬又はそれらの配合剤に追加して 52 週間点眼する。
主な評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：治療期開始時 (0 週) の同一時刻に対する各眼圧測定時点 (フォローアップ期を除く) の有効性評価対象眼の眼圧変化量 (朝点眼直前、点眼 2 時間後) <u>安全性</u> 評価項目：副作用発現率 治療期開始時 (0 週) に対する 28 週時、治療期終了時及びフォローアップ期の角膜内皮細胞密度、角膜厚の変化量 (一部の施設のみ) ほか

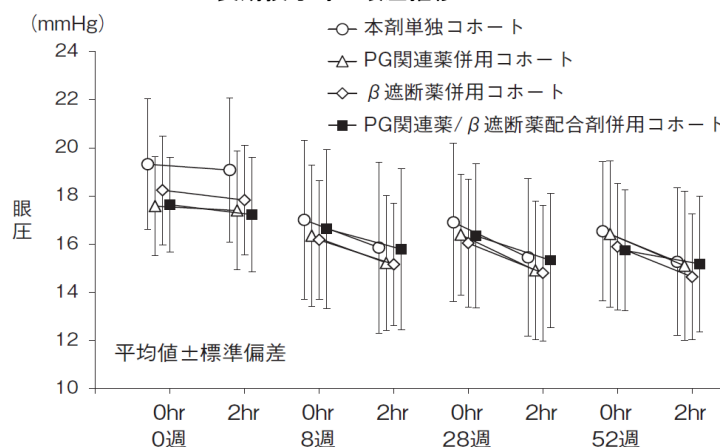
主な試験結果

[有効性]

全コホートの 0 週の眼圧平均値は 9 時、11 時でそれぞれ、18.55mmHg、18.26mmHg であった。各コホート及び併用コホートの 0 週の眼圧平均値は 9 時、11 時でそれぞれ、本剤単独コホートが 19.32mmHg、19.08mmHg、PG 関連薬併用コホートが 17.58mmHg、17.40mmHg、β 遮断薬併用コホートが 18.24mmHg、17.83mmHg、PG 関連薬及び β 遮断薬配合剤併用コホートが 17.64mmHg、17.23mmHg であった。いずれの集団も 9 時の眼圧が 11 時の眼圧よりも高く、また、0 週の眼圧は本剤単独コホートが他のコホートよりも高かった。

本剤 (1 回 1 滴、1 日 2 回) を 52 週間、単独点眼若しくは PG 関連薬、β 遮断薬又はそれらの配合剤と併用点眼した結果、安定した眼圧下降効果を認め、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。

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)

長期投与時の眼圧変化量 (mmHg)

	8 週		28 週		52 週	
	朝点眼直前	点眼 2 時間後	朝点眼直前	点眼 2 時間後	朝点眼直前	点眼 2 時間後
本剤 単独コホート	-2.25±2.37** [-2.61, -1.89] (n=170)	-3.18±2.42** [-3.55, -2.81] (n=170)	-2.30±2.48** [-2.70, -1.89] (n=147)	-3.54±2.60** [-3.96, -3.11] (n=145)	-2.63±2.41** [-3.08, -2.17] (n=112)	-3.67±2.45** [-4.13, -3.21] (n=111)
PG 関連薬 併用コホート	-1.23±2.08** [-1.76, -0.71] (n=62)	-2.18±1.87** [-2.65, -1.70] (n=62)	-1.28±2.37** [-1.93, -0.63] (n=54)	-2.54±2.47** [-3.22, -1.86] (n=53)	-1.38±2.67** [-2.17, -0.59] (n=46)	-2.42±3.09** [-3.34, -1.51] (n=46)
β 遮断薬 併用コホート	-2.03±2.12** [-2.58, -1.47] (n=58)	-2.62±2.21** [-3.20, -2.04] (n=58)	-2.12±2.30** [-2.76, -1.49] (n=53)	-2.93±2.36** [-3.58, -2.28] (n=53)	-2.24±2.82** [-3.12, -1.36] (n=42)	-2.98±2.59** [-3.78, -2.17] (n=42)
PG 関連薬及び β 遮断薬配合剤 併用コホート	-1.00±2.64** [-1.69, -0.31] (n=58)	-1.42±2.54** [-2.09, -0.75] (n=58)	-1.26±2.33** [-1.92, -0.61] (n=51)	-1.72±2.48** [-2.41, -1.02] (n=51)	-1.72±2.35** [-2.41, -1.02] (n=46)	-1.68±2.57** [-2.45, -0.92] (n=46)

平均値±標準偏差、[95%信頼区間]

**p<0.01 (vs 0 週の同一時刻、一標本 t 検定)

[安全性]

副作用は、単独コホートで 173 例中 150 例 (86.7%) 285 件、併用コホートで 181 例中 151 例 (83.4%) 266 件発現した。全コホートで 2.0%以上に認められた副作用は、結膜充血 263 例 (74.3%) 271 件、眼瞼炎 63 例 (17.8%) 66 件、アレルギー性結膜炎 54 例 (15.3%) 54 件、眼刺激 36 例 (10.2%) 36 件、結膜炎 16 例 (4.5%) 16 件、眼瞼そう痒症 14 例 (4.0%) 14 件であった。本試験において全コホートで重篤な副作用は認められなかった。副作用により投与中止に至った症例は 67 例であり、その内訳は、眼瞼炎 33 件、アレルギー性結膜炎 22 件、結膜充血 15 件、結膜炎 7 件、眼瞼そう痒症 3 件、アレルギー性眼瞼炎、眼圧上昇、眼瞼紅斑、眼瞼湿疹、眼痛、巨大乳頭結膜炎、結膜濾胞、接触性皮膚炎、皮膚潰瘍、流涙増加各 1 件であった。

[角膜内皮細胞密度測定、角膜厚測定]

非臨床試験で角膜内皮細胞の形態学的変化が認められたことから、一部の施設で角膜内皮細胞密度測定、角膜厚測定を実施し、本剤による影響を検討した。

角膜内皮細胞密度の変化量は、治療期開始後に有意に低下した時点が認められたが、治療期を通じた変化に一定の傾向はなかった。

角膜内皮細胞密度の変化量 (全コホート)

	ベースライン	変化量		
		28 週	52 週	フォローアップ ^{注)}
例数	34	31	27	32
右眼	2,544.7±260.2	18.7±106.9	-15.8±122.7	6.4±121.8
左眼	2,575.2±307.3	-52.6±121.6*	-35.8±92.4*	-12.0±91.6

単位: /mm²、平均値±標準偏差、*: p<0.05 (Wilcoxon 符号付き順位検定)

注) 投与終了後 1~4 週

角膜厚は治療期を通じて 0 週からの有意な低下が認められた。また、28 週及び 52 週に実施した本剤点眼前の測定では、点眼後に測定した場合と比べて角膜厚の回復傾向が認められた。治療期を通じて認められた角膜厚の変化はわずかなものであり、フォローアップ期では初期値へと回復した。

角膜厚の変化量（全コホート）

	ベースライン	変化量					
		28 週 (9 時：点眼直前)	28 週 (11 時：点眼 2 時間後)	52 週 (9 時：点眼直前)	52 週 (11 時：点眼 2 時間後)	フォローアップ ^{注)} (9 時)	フォローアップ ^{注)} (11 時)
例数	34	31	31	27	27	32	32
右眼	531.6±28.0	-6.8±10.3**	-11.5±10.8**	-9.3±11.2**	-13.5±11.4**	-4.6±10.7*	-3.8±10.9
左眼	530.9±27.9	-6.3±11.6**	-10.9±11.8**	-9.0±12.5**	-14.3±13.2**	-3.5±12.1	-3.2±12.3

単位：μm、平均値±標準偏差、*：p<0.05、**：p<0.01（Wilcoxon 符号付き順位検定）

注) 投与終了後 1～4 週

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（長期使用）（終了）¹⁰⁾

調査の目的	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。
調査方法	中央登録方式
症例数	収集症例数 3,434 例（目標症例数 3,000 例）
調査期間等	実施期間 2015 年 8 月～2019 年 12 月 観察期間 登録症例ごとに投与開始日から 24 ヶ月間
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 [重要な潜在的リスク] 白内障、角膜への影響 [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
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
主な調査結果	安全性 副作用は、3,374 例中 853 例 (25.28%) に発現した。主な副作用は眼瞼炎 264 例 (7.82%)、結膜充血 186 例 (5.51%)、アレルギー性結膜炎 146 例 (4.33%) であった。重篤な副作用は 9 例 (0.27%) 11 件であり、眼瞼炎 5 件、白内障、アレルギー性結膜炎各 2 件、眼充血、脳梗塞各 1 件であった。転帰が不明の 1 件（脳梗塞）を除き、本剤の投与中止・休薬又は他の治療薬の使用などによって回復又は軽快した。 重要な特定されたリスクである「アレルギー・炎症関連の眼障害」に該当する主な副作用は、眼瞼炎 264 例、アレルギー性結膜炎 146 例、結膜炎 67 例であり、重篤な副作用は 5 例（眼瞼炎 5 件、アレルギー性結膜炎 2 件）であった。 重要な潜在的リスクである「白内障」に該当する副作用は、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。重篤な副作用は白内障 2 例であった。「角膜への影響」に該当する副作用は発現しなかった。 重要な不足情報である「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」については、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に副作用等の発現割合が増加する傾向は認められず、COX 比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果からも副作用等が発現しやすくなる傾向は認められなかった。 有効性 本剤投与前の眼圧値（平均値±標準偏差、以下同様）は 17.78±5.67mmHg、最終観察時の眼圧値は 15.57±5.28mmHg であり、眼圧変化量は -2.21±4.87mmHg (n=3,178、1 標本 t 検定 p<0.001) であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

Rho キナーゼ阻害薬：Y-27632^{注)}、HA-1077（ファスジル）

注) 未承認薬である。

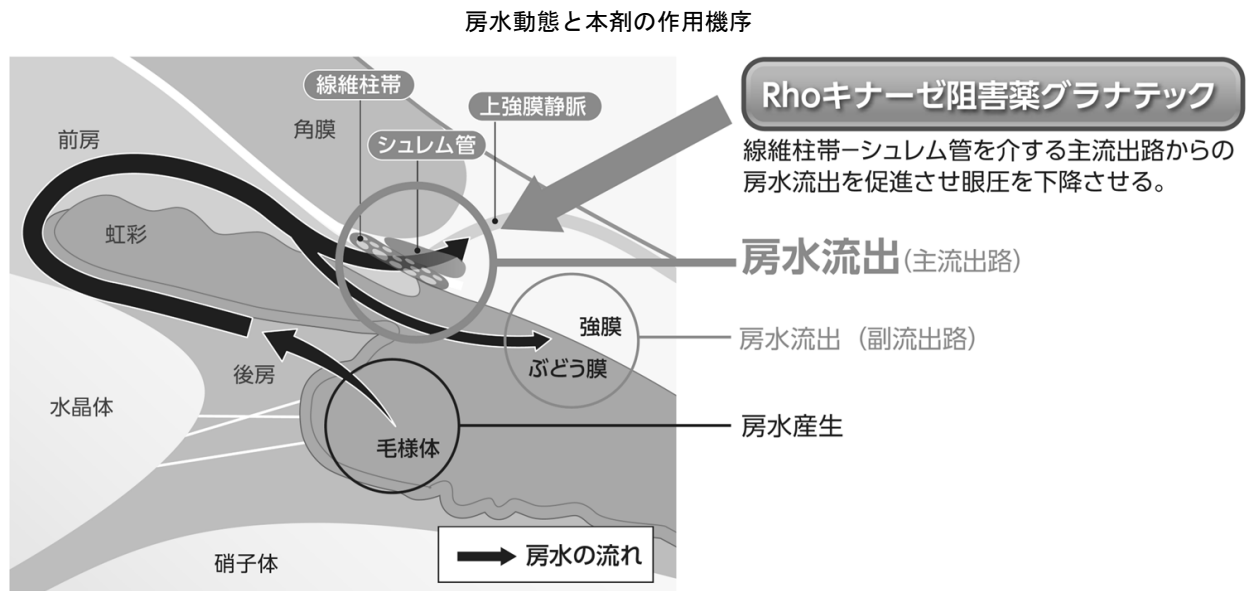
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物は、Rho キナーゼに対して選択的な阻害作用を有する薬物である。

Rho キナーゼは、低分子量 G タンパク質である Rho と結合するセリン・スレオニン蛋白リン酸化酵素であり、平滑筋細胞の収縮、各種細胞の形態制御など様々な生理機能における情報伝達系として機能する。ヒトでは Rho キナーゼのアイソフォームである ROCK-1 と ROCK-2 の 2 つが存在し、多くの組織に発現している。眼組織では毛様体筋、線維柱帯、虹彩、網膜及び角膜上皮で ROCK-1 と ROCK-2 の発現が確認されている。Rho キナーゼ阻害薬は眼局所で線維柱帯-シュレム管を介する「主流出路」からの房水流出量を増加させ、眼圧を下降させる作用を示す。



Rho キナーゼ阻害薬の眼圧下降作用は、主流出路にある線維柱帯細胞、細胞外マトリクス (ECM)、シュレム管内皮細胞に作用することが報告されており、これらの作用によって、主流出路の流出抵抗を減少させ眼圧が下降すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹¹⁾

1) Rho キナーゼ阻害作用 (*in vitro*)

リパスジル塩酸塩水和物及び他の Rho キナーゼ阻害薬のヒト ROCK-1 及び ROCK-2 (Rho キナーゼのアイソフォーム) に対する阻害作用は次の表のとおりであった。リパスジル塩酸塩水和物のセリン・スレオニン蛋白リン酸化酵素に対する阻害作用は、Rho キナーゼ阻害作用と比べて CaMK2 α で 7 倍、PKA α 及び PKC で 40 倍以上弱く、リパスジル塩酸塩水和物は Rho キナーゼに対して選択的な酵素阻害作用を示した。

リパスジル塩酸塩水和物及びその他 Rho キナーゼ阻害薬の
セリン・スレオニン蛋白リン酸化酵素に対する阻害作用 (IC₅₀ 値)

	ROCK-1	ROCK-2	PKAC α	PKC	CaMK2 α
リパスジル 塩酸塩水和物	0.051 [0.041-0.064]	0.019 [0.017-0.021]	2.1 [1.9-2.4]	27 [23-33]	0.37 [0.30-0.47]
Y-27632 ^{a)}	0.11 [0.088-0.15]	0.17 [0.10-0.28]	50 [38-70]	32 [25-43]	8.1 [3.9-19]
HA-1077 ^{a)}	0.29 [0.24-0.34]	0.35 [0.21-0.62]	1.1 [0.99-1.3]	17 [14-22]	2.9 [1.3-6.4]

IC₅₀ 値[95%信頼区間] (μ mol/L)

a) Rho キナーゼ阻害薬

リパスジル塩酸塩水和物の ROCK-1 及び ROCK-2 に対する阻害作用 (Ki 値)

	ROCK-1	ROCK-2
リパスジル塩酸塩水和物	0.023	0.037

Ki 値 (μ mol/L)

方法 : Rho キナーゼのアイソフォームである ROCK-1、ROCK-2 及びその他代表的なセリン・スレオニン蛋白リン酸化酵素であるプロテインキナーゼ AC α (PKAC α)^{注1)}、プロテインキナーゼ C (PKC)^{注2)} 及びカルモジュリンキナーゼ (CaMK2 α)^{注2)} に対するリパスジル塩酸塩水和物及び Y-27632、HA-1077 の阻害作用 (IC₅₀ 値) を評価した。リパスジル塩酸塩水和物については ROCK-1 及び ROCK-2 に対する阻害定数 (Ki 値) も算出した。

注 1) cAMP シグナルに関与

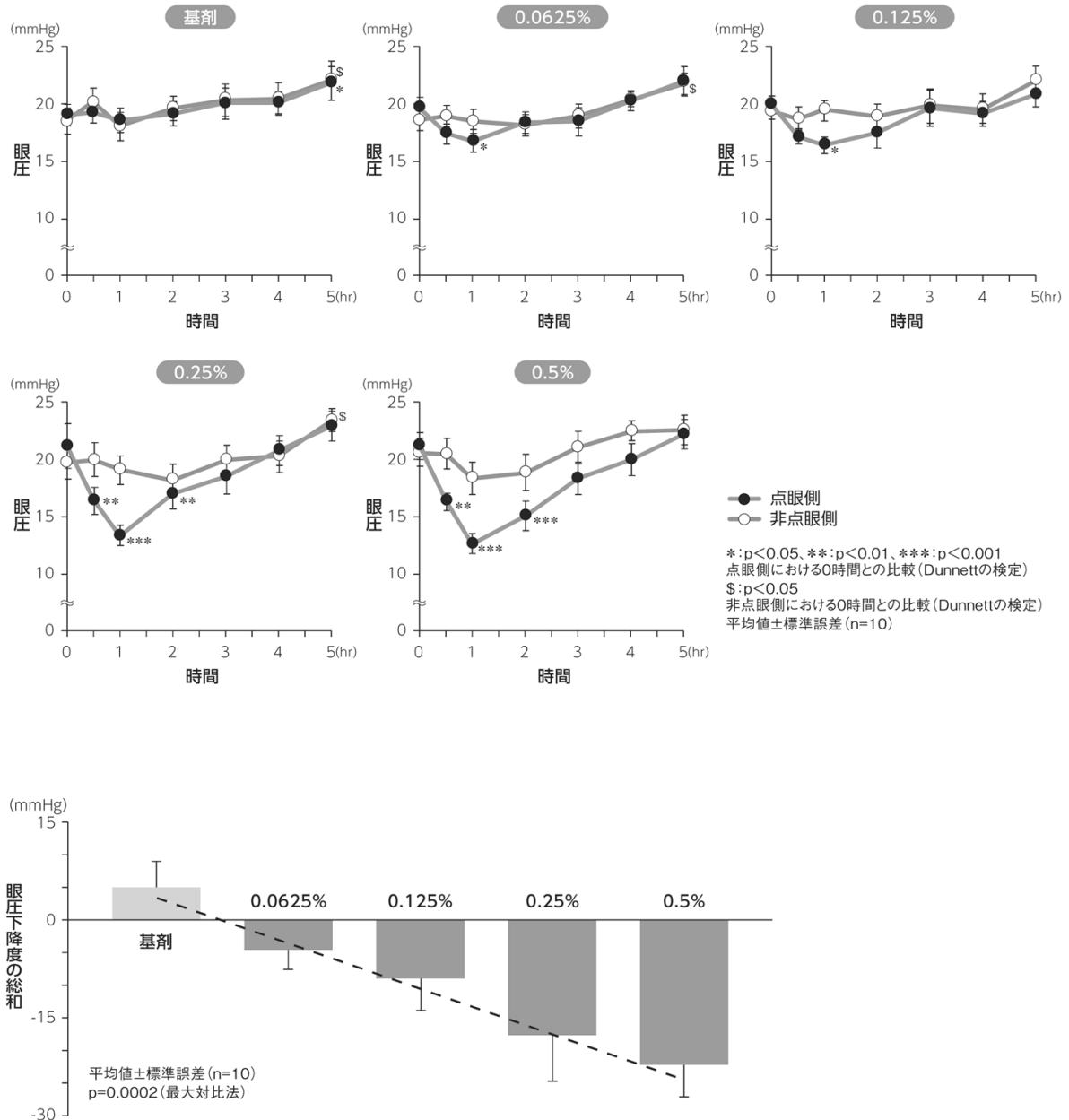
注 2) カルシウムチャンネルに関与

2) 眼圧下降作用

① 単回点眼による眼圧下降作用の検討 (正常眼圧白色ウサギ)

リパスジル塩酸塩水和物点眼液は 0.0625% から有意な眼圧下降を示し、濃度に依存した眼圧下降の増強及び持続時間の延長を示した。また、眼圧下降度の総和についても有意な濃度依存性が認められた。

正常眼圧白色ウサギにおけるリパスジル塩酸塩水和物点眼液の眼圧下降作用及び用量反応性

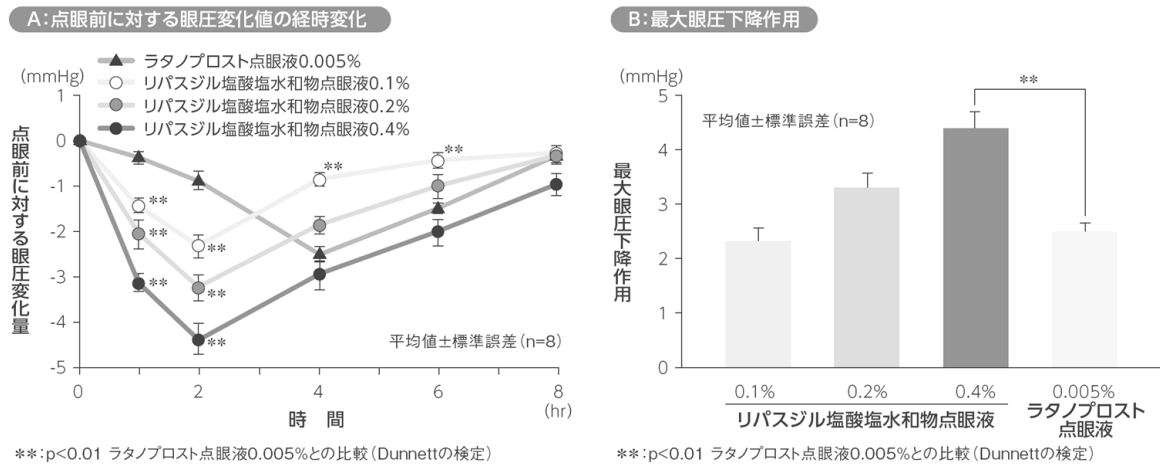


方法：雄性白色ウサギの片眼に、リパスジル塩酸塩水和物点眼液（リパスジルとして 0.0625%、0.125%、0.25% 及び 0.5%）又は基剤を 50 μ L 単回点眼投与し、点眼 5 時間後までの眼圧を測定した。また、各濃度における眼圧下降度の総和を用いてリパスジル塩酸塩水和物の濃度と眼圧下降作用の関係を最大対比法によって検討した。

②単回点眼による眼圧下降作用の検討（正常眼圧サル）

リパスジル塩酸塩水和物点眼液投与群（0.1、0.2 及び 0.4%）は全ての濃度で点眼 2 時間後、ラタノプロスト点眼液 0.005%投与群は点眼 4 時間後をピークとする眼圧下降作用を示した。さらにリパスジル塩酸塩水和物点眼液投与群は全ての濃度で点眼 1 時間及び 2 時間後にラタノプロスト点眼液投与群と比較して有意な眼圧下降を示した（図 A）。また、最大眼圧下降度（点眼前眼圧からの最大眼圧変化）の比較では、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.1%投与群はラタノプロスト点眼液 0.005%投与群と同程度、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%投与群はラタノプロスト点眼液 0.005%投与群と比べ有意な眼圧下降を示した（図 B）。

正常眼圧サルにおけるリパスジル塩酸塩水和物点眼液の眼圧下降作用

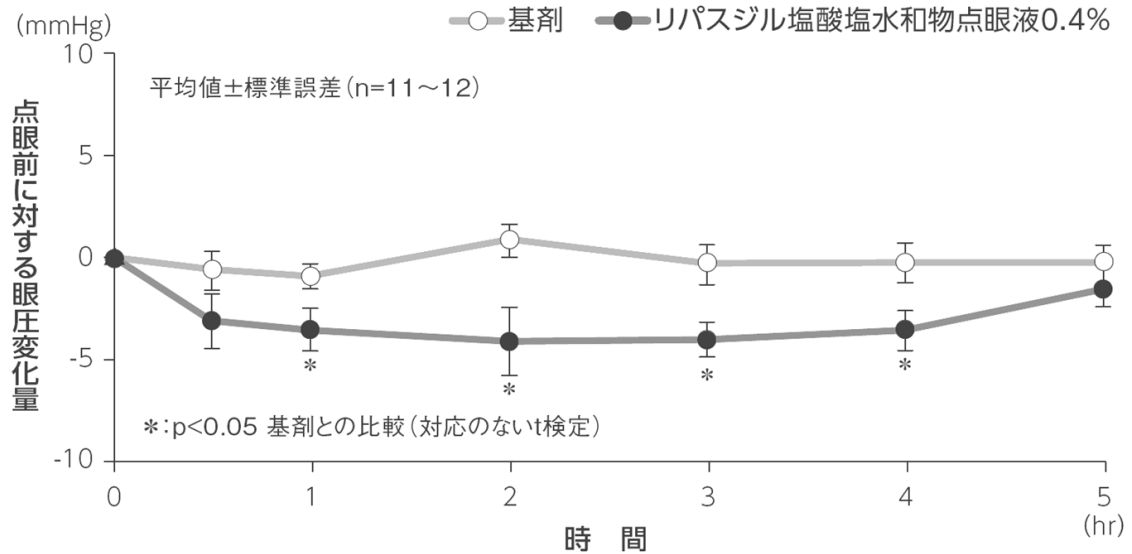


方法：雄性カニクイザルの片眼にリパスジル塩酸塩水和物点眼液（リパスジルとして0.1%、0.2%、0.4%）及びラタノプロスト点眼液0.005%を20 μ L単回点眼投与し、点眼8時間後までの眼圧を測定した。

③単回点眼による眼圧下降作用の検討（高眼圧白色ウサギ）

リパスジル塩酸塩水和物点眼液0.4%投与群は点眼1時間後から4時間後まで有意な眼圧下降を示した。

ウサギ高眼圧モデルにおけるリパスジル塩酸塩水和物点眼液の眼圧下降作用

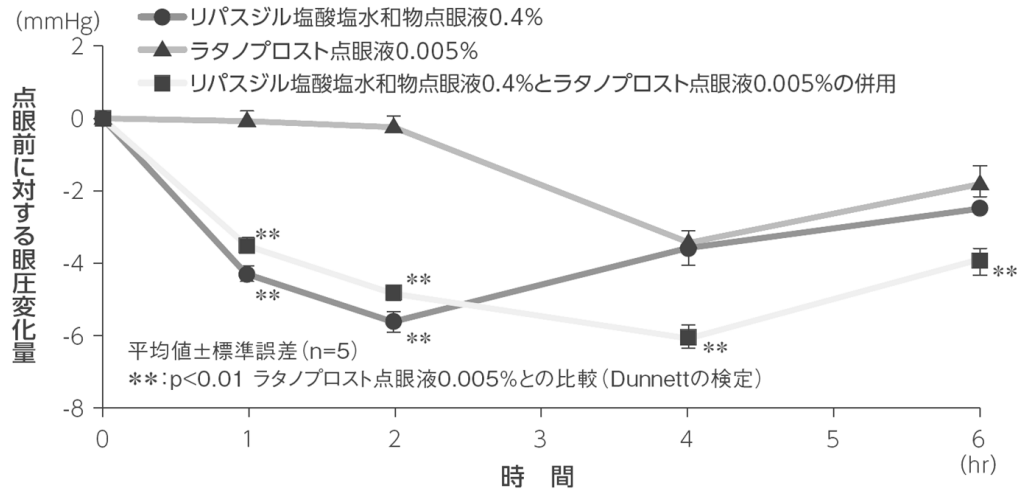


方法：白色ウサギの片眼に0.4%カルボキシビニルポリマーを50 μ L前房内投与し、4~6日後に眼圧が30~45mmHgに上昇した高眼圧モデルに対し、リパスジル塩酸塩水和物点眼液0.4%（リパスジルとして）又は基剤を50 μ L単回点眼投与し、点眼5時間後までの眼圧を測定した。

④ラタノプロストとの併用投与による眼圧下降作用の検討（正常眼圧サル）

リパスジル塩酸塩水和物点眼液0.4%投与群では点眼2時間後、ラタノプロスト点眼液0.005%投与群では点眼4時間後をピークとする眼圧下降を認めた。リパスジル塩酸塩水和物点眼液0.4%とラタノプロスト点眼液0.005%の併用投与群では、各単独投与群の眼圧下降が相加的に見られ、全ての時点においてラタノプロスト点眼液0.005%投与群と比べ有意な眼圧下降を示した。

正常眼圧サルにおけるリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%とラタノプロスト点眼液 0.005%との併用効果

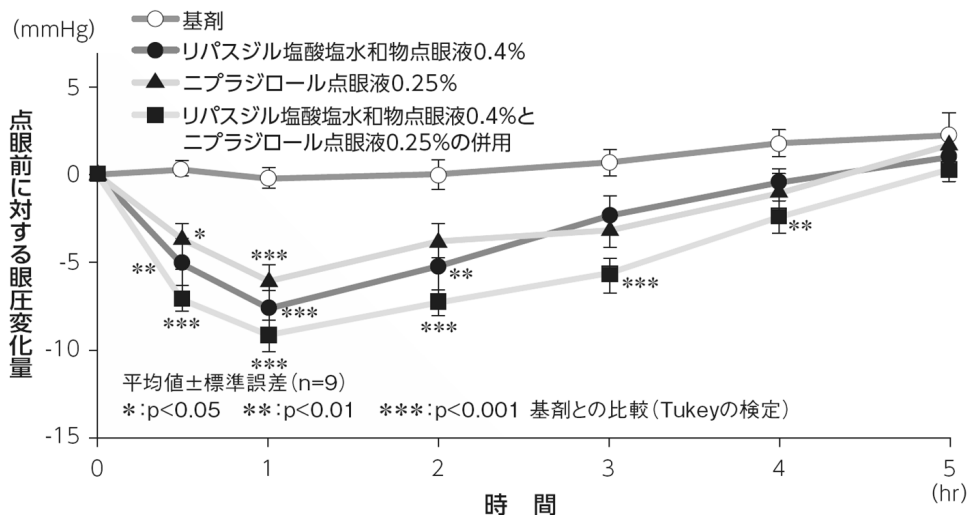


方法：雄性カニクイザルの片眼にリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4% (リパスジルとして) の 20 μ L 単独点眼投与、ラタノプロスト点眼液 0.005% の 20 μ L 単独点眼投与、又はリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4% とラタノプロスト点眼液 0.005% を 5 分間隔で 20 μ L ずつ併用点眼投与し、点眼 6 時間後までの眼圧を測定した。

⑤ニプラジロールとの併用投与による眼圧下降作用の検討 (正常眼圧白色ウサギ)

リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4% 投与群は点眼 0.5、1 及び 2 時間後、ニプラジロール点眼液 0.25% 投与群は点眼 0.5 及び 1 時間後に基剤投与群と比較して有意な眼圧下降を示した。リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4% とニプラジロール点眼液 0.25% の併用投与群は各単独投与群の相加的な眼圧下降を示し、点眼 0.5、1、2、3 及び 4 時間後に基剤投与群と比較して有意な眼圧下降を示した。

正常眼圧ウサギにおけるリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%とニプラジロール点眼液 0.25%の併用効果



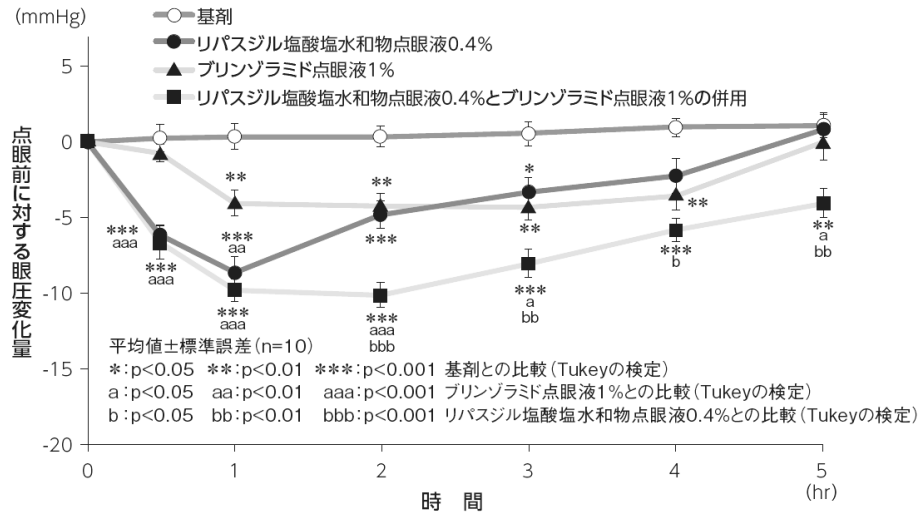
方法：雄性白色ウサギの片眼に基剤の 50 μ L 単独点眼投与、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4% (リパスジルとして) の 50 μ L 単独点眼投与、ニプラジロール点眼液 0.25% の 50 μ L 単独点眼投与、又はリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4% とニプラジロール点眼液 0.25% を 5 分間隔で 50 μ L ずつ併用点眼投与し、点眼 5 時間後までの眼圧を測定した。

⑥ブリンゾラミドとの併用投与による眼圧下降作用の検討 (正常眼圧白色ウサギ)

リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4% 投与群では点眼 0.5、1、2 及び 3 時間後、ブリンゾラミド点眼液 1% 投与群では点眼 1、2、3 及び 4 時間後に基剤と比較して有意な眼圧下降を示した。リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4% とブリンゾラミド点眼液 1% の併用投与群では各単独投与群の眼圧下降が相加的に見られ、点眼 0.5、1、2、3、4 及び 5 時間後に基剤投与群と比較して有

意な眼圧下降を示した。さらに、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%と布林ゾラミド点眼液 1%の併用投与群は点眼 0.5、1、2、3 及び 5 時間後に布林ゾラミド点眼液 1%投与群と比較して、点眼 2、3、4 及び 5 時間後にリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%投与群と比較して有意な眼圧下降を示した。

正常眼圧ウサギにおけるリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%と布林ゾラミド点眼液 1%の併用効果



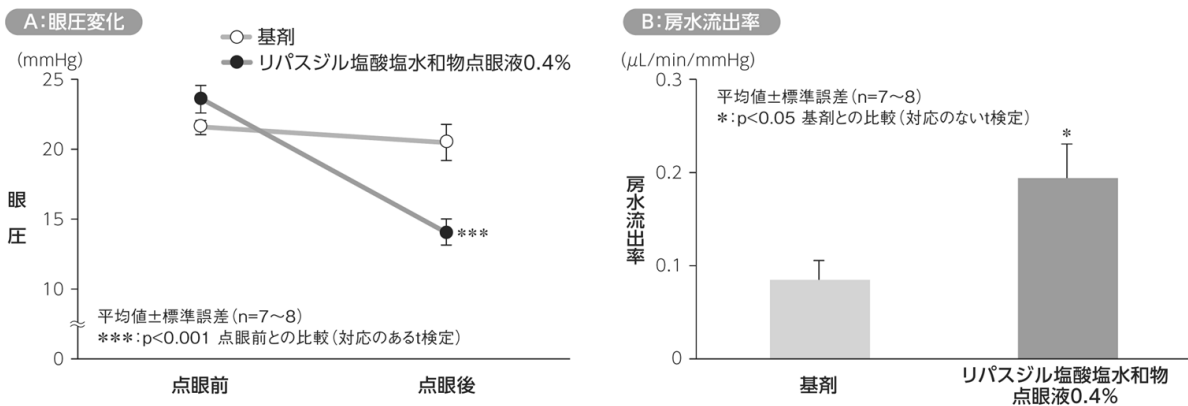
方法：雄性白色ウサギの片眼に基剤の 50 μ L 単独点眼投与、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4% (リパスジルとして) の 50 μ L 単独点眼投与、布林ゾラミド点眼液 1% の 50 μ L 単独点眼投与、又はリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%と布林ゾラミド点眼液 1%を 5 分間隔で 50 μ L ずつ併用点眼投与し、点眼 5 時間後までの眼圧を測定した。

3) 房水動態に対する作用

①房水流出率 (ウサギ)

正常眼圧白色ウサギにリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%を投与したとき、眼圧は点眼前と比べ有意に下降した (図 A)。また、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%投与群の房水流出率は基剤投与群と比べ有意に増加した (図 B)。以上の結果から、リパスジル塩酸塩水和物は房水流出率を増加させることが明らかとなった。

正常眼圧白色ウサギにおけるリパスジル塩酸塩水和物の房水流出率に対する作用



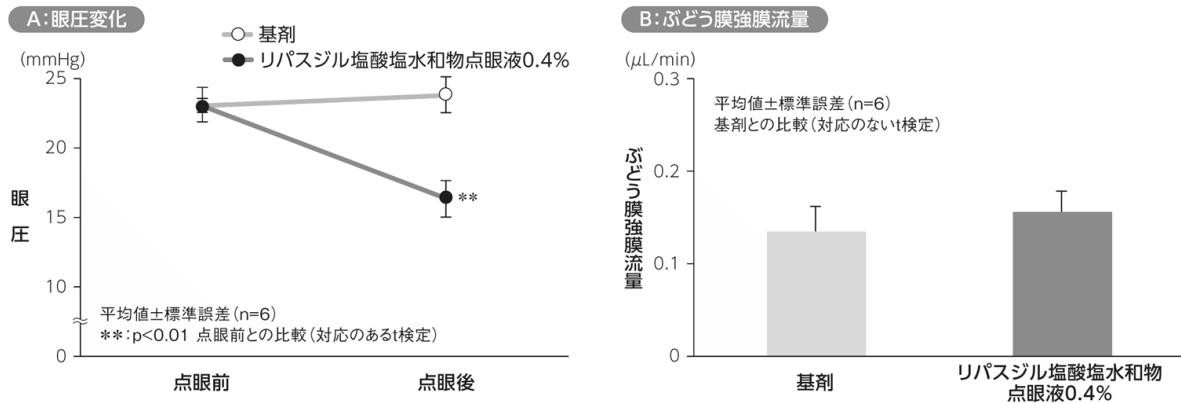
方法：正常眼圧白色ウサギの初期眼圧を測定後、片眼にリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4% (リパスジルとして) 又は基剤を 50 μ L 単回点眼投与した。点眼 30 分後に眼圧を測定し、直ちに全身麻酔を施して前房にカニューレを挿入した。このカニューレを介して点眼前眼圧より 12.5mmHg 及び 2.5mmHg 高い灌流圧で灌流し、各加圧時に消費した灌流液量より房水流出率を算出した (Two-level constant pressure 法)。

②ぶどう膜強膜流量 (ウサギ)

正常眼圧白色ウサギにリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%を投与したとき、眼圧は点眼前と比べ有意に下降した (図 A)。また、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%投与群のぶどう膜強膜

流量は基剤投与群と比べ統計学的な有意差が認められなかった (図 B)。以上の結果から、リパスジル塩酸塩水和物はぶどう膜強膜流量に作用しないことが明らかとなった。

正常眼圧白色ウサギにおけるリパスジル塩酸塩水和物のぶどう膜強膜流量に対する影響

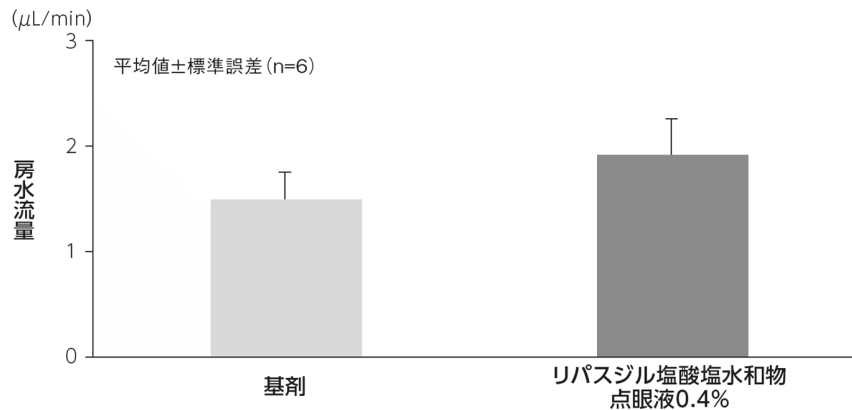


方法：正常眼圧白色ウサギの初期眼圧を測定後、片眼にリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4% (リパスジルとして) 又は基剤を 50 μL 単回点眼投与した。点眼 30 分後に眼圧を測定し、直ちに全身麻酔を施して前房に平均分子量 70,000 のフルオレセインイソチオシアネート (FITC) -Dextran 灌流液で満たしたカニューレを挿入した。このカニューレを介して点眼前眼圧より 5mmHg 高い灌流圧で 30 分間灌流し、灌流終了後の眼球を摘出して組織中の FITC 量を測定し、ぶどう膜強膜流量を算出した (FITC-Dextran 灌流法)。

③房水流量 (ウサギ)

正常眼圧白色ウサギにリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%を投与したとき、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%投与群の房水流量は基剤投与群と比較して統計学的な有意差が認められなかった。したがって、リパスジル塩酸塩水和物は房水流量に作用しなかったことから、房水産生量に影響がないことが明らかとなった。

正常眼圧白色ウサギにおけるリパスジル塩酸塩水和物の房水流量に対する影響



方法：正常眼圧白色ウサギの片眼に 10%フルオレセインを 3 分間隔で 5 回、1 回 10 μL 点眼投与した。点眼終了 17 時間後にリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4% (リパスジルとして) 又は基剤を 50 μL 単回点眼投与した。フルオロフォトメーターを用いてリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%又は基剤点眼投与前後の角膜及び前房内フルオレセイン濃度を測定し、房水流量を算出した (Kanno らの方法)。

以上より、房水流出率の増加を示した一方で、ぶどう膜強膜流量及び房水産生量に対して影響を示さなかったことから、眼圧下降作用機序として線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出増加作用が示唆された。

(3) 作用発現時間・持続時間

眼圧下降効果は投与 1~4 時間後に最大となり、朝投与、夜投与共に投与 7 時間後までプラセボに対して有意となった (「V.5. (2) 3」第 II 相臨床薬理試験 (K-115-04)」の項参照)。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

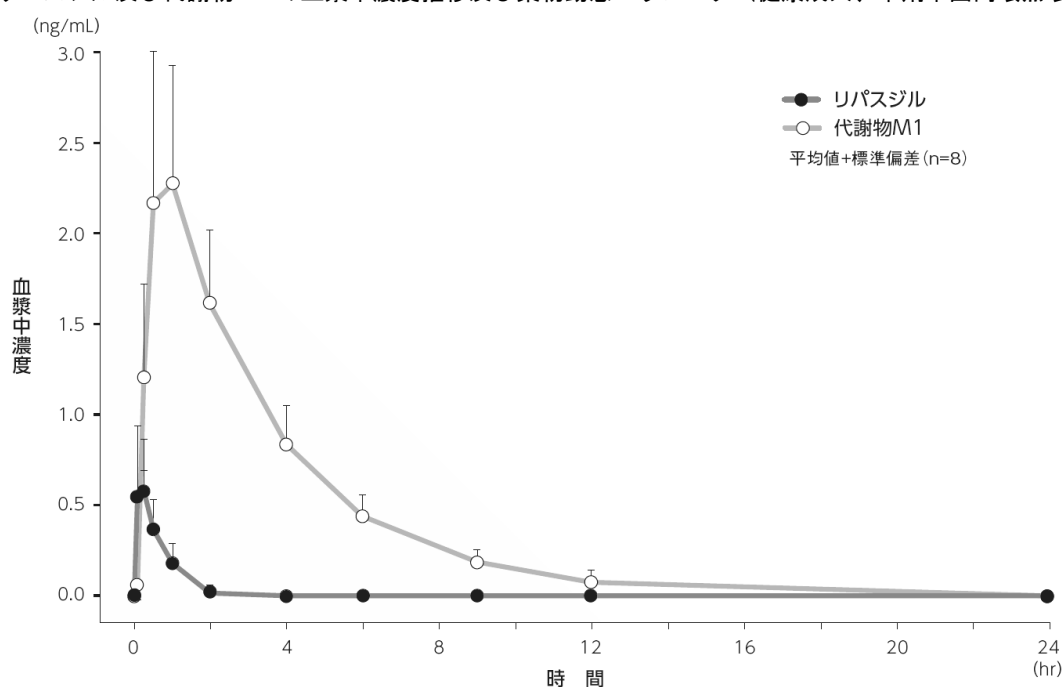
該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 第 I 相単回投与試験 (K-115-01) ¹⁾

健康成人男性 8 例に本剤 1 滴を単回両眼点眼した結果、リパスジルは点眼直後 (0.250 時間後) に最高血漿中濃度を示し、点眼後の体循環への移行が速やかであった。血漿中では代謝物 M1 が多く認められ、リパスジルに対する割合は C_{max} で約 3.6 倍であった。代謝物 M2 は全ての時点で定量下限未満であった。

リパスジル及び代謝物 M1 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ (健康成人、本剤単回両眼点眼時)



	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
リパスジル	0.390±0.169	0.656±0.354	0.250[97.1]	0.620±0.212 ^{a)}
代謝物 M1	8.608±2.265	2.353±0.750	1.000[46.3]	2.659±0.481

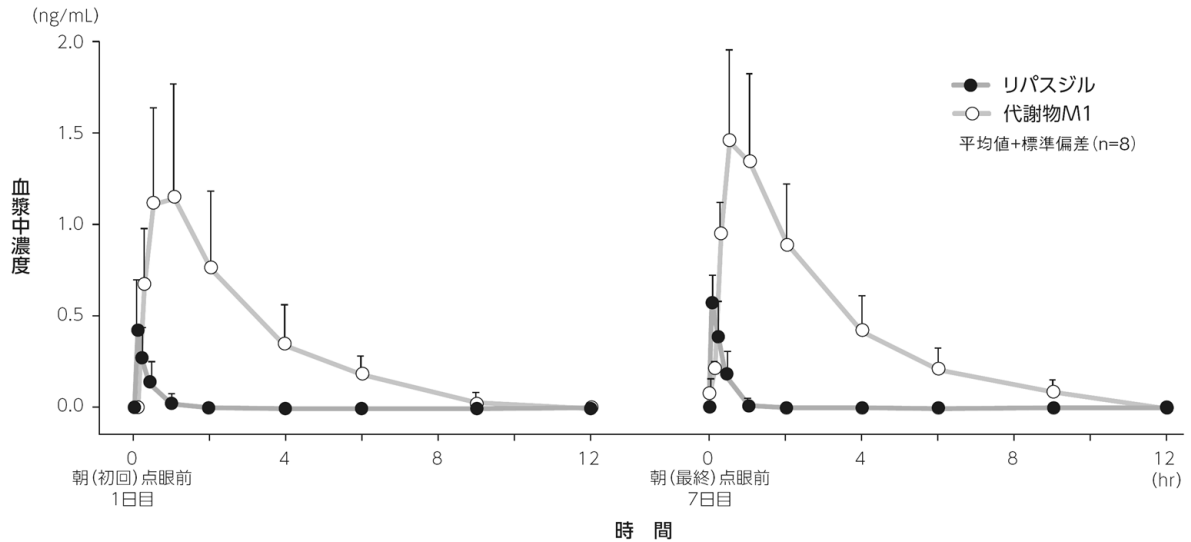
平均値±標準偏差、ただし、t_{max}は中央値[変動係数(%)]、n=8 ただし a) n=2

M1、M2 : 「VII.6. (1) 代謝部位及び代謝経路 推定代謝経路 (in vitro、in vivo)」の項参照

2) 第 I 相頻回・反復投与試験 (K-115-02) ²⁾

健康成人男性 8 例に本剤 1 滴を 1 日 2 回 7 日間両眼点眼した結果、リパスジルの血漿中濃度は、初回、7 日間反復点眼後共に、点眼後速やかに上昇し、その後、一相性の消失を示した。また、7 日間反復点眼後の消失は速かった。代謝物 M1 の血漿中濃度は、初回、7 日間反復点眼後共に、0.500 時間で C_{max} に達しており、最終点眼後の C_{max} はリパスジルの約 2.4 倍であった。リパスジル及び代謝物 (M1、M2) の点眼直前の血漿中濃度は定量下限未満か定量下限付近で推移していたことから、本剤点眼時の血漿中濃度は点眼 2 日目には定常状態に到達すると考えられた。AUC 比から算出したリパスジル及び代謝物 M1 の累積係数の平均値は 1.4314 (n=7) 及び 1.5013 (n=8) であった。代謝物 M2 の血漿中濃度は全ての時点で定量下限未満であった。

リパスジル及び代謝物 M1 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ
(健康成人、本剤 1 日 2 回 7 日間両眼点眼時)



		AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
リパスジル	点眼 1 日目	0.183±0.135	0.420±0.278	0.083[0.0] ^{a)}	-
	点眼 7 日目	0.231±0.091	0.622±0.161	0.083[56.6]	0.455 ^{b)}
代謝物 M1	点眼 1 日目	3.838±2.085	1.198±0.582	0.500[37.6]	-
	点眼 7 日目	4.761±1.869	1.465±0.504	0.500[31.4]	2.189±0.465

平均値±標準偏差、ただし、t_{max}は中央値[変動係数(%)]、n=8 ただし a) n=7、b) n=1

M1、M2 : 「VII.6. (1) 代謝部位及び代謝経路 推定代謝経路 (*in vitro*、*in vivo*)」の項参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

併用点眼時の眼内濃度 (ウサギ) ¹²⁾

雄性有色ウサギにリパスジル塩酸塩水和物点眼液 (リパスジルとして 0.4%) 50 μ L 及び 0.005% ラタノプロスト/0.5%チモロールマレイン酸塩配合点眼液 50 μ L を単独若しくは併用点眼したときの角膜、眼房水及び水晶体中リパスジル濃度、眼房水中チモロール濃度及び眼房水中ラタノプロスト酸濃度を測定した結果、各組織中濃度は単独と併用でほとんど差が認められなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

第 I 相頻回・反復投与試験 (K-115-02) ²⁾

健康成人男性 8 例に本剤 1 滴を 1 日 2 回 7 日間両眼点眼した結果、尿中のリパスジル及び代謝物 M1 は反復点眼終了後 12 時間までにその大部分が排泄され、定常状態の腎排泄クリアランス (平均値±標準偏差) は、 $7.112 \pm 5.488 \text{L/hr}$ 及び $17.516 \pm 3.128 \text{L/hr}$ であった。

(5) 分布容積 ¹²⁾

単回静脈内投与 (ラット)

雌雄ラットにリパスジル塩酸塩水和物 1mg/kg を単回静脈内投与したとき、分布容積 (平均値±標準偏差、 $n=3$) は、雄性ラットで $1,620 \pm 228 \text{mL/kg}$ 、雌性ラットで $1,910 \pm 426 \text{mL/kg}$ であった。

単回静脈内投与 (ウサギ)

雄性白色ウサギにリパスジル塩酸塩水和物 1 、 3 、 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、分布容積はそれぞれ $3,130 \pm 802 \text{mL/kg}$ 、 $2,800 \pm 785 \text{mL/kg}$ (平均値±標準偏差、 $n=3$)、 $2,850 \text{mL/kg}$ (平均値、 $n=2$) であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

生物学的利用率 (ウサギ) ¹²⁾

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パスジル塩酸塩水和物点眼液 (リパスジルとして 1.0%) $50 \mu\text{L}$ を単回片眼点眼したときには、最初の採血時点でリパ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。

5. 分布 ¹²⁾

(1) 血液-脳関門通過性

雄性白色ラットに ^{14}C -リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、脳での放射能濃度は低かった (「VII.5. (5) その他の組織への移行性 組織分布 (ラット)」の項参照)。

(2) 血液-胎盤関門通過性

妊娠ラットに ^{14}C -リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したときの全身オートラジオグラフィ試験では、放射能は 15 分後に母体及び胎児のほとんどの組織で最高濃度を示し、胎児の肝臓で若干高濃度を示したが、母体の血液中濃度を下回った。

(3) 乳汁への移行性

出産 13～14 日目の授乳期ラットに ^{14}C -リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、放射能は乳汁中に移行することが確認されたが、その濃度は血漿中濃度の低下に伴って消失したことから、蓄積性はないと推察された。

(4) 髄液への移行性

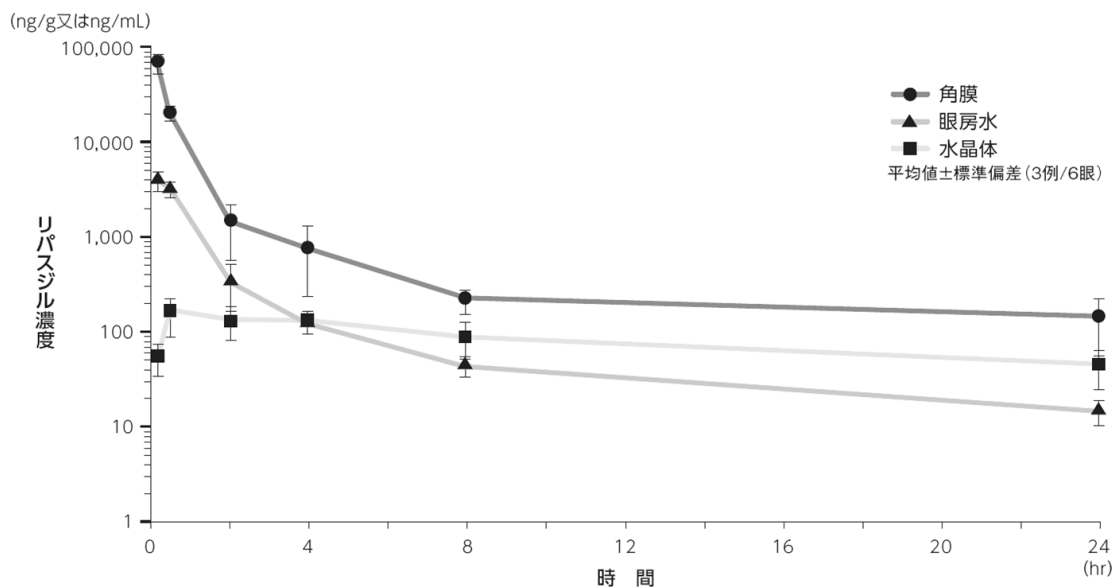
「VII.5. (5) その他の組織への移行性 組織分布 (ラット)」の項参照

(5) その他の組織への移行性

単回点眼時の眼組織中濃度 (ウサギ)

雄性有色ウサギにリパスジル塩酸塩水和物点眼液 (リパスジルとして 0.4%) 50 μL を単回両眼点眼した結果、角膜及び眼房水では最初の採取時点である 0.25 時間で最高濃度に達し、その後速やかに消失した。水晶体では 0.5 時間で最高濃度に達し、その後緩やかに消失した。リパスジルは点眼後、点眼部位から角膜、眼房水その後内部組織という順に移行することが示唆された。

リパスジルの眼組織中濃度推移及び薬物動態パラメータ
(雄性有色ウサギ、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4% 単回両眼点眼時)



	AUC _{0-t} (ng·hr/g 又は ng·hr/mL)	C _{max} (ng/g 又は ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
角 膜	43,277	68,135.4	0.25	7.44
眼房水	5,537	4,126.39	0.25	7.21
水晶体	2,040	154.37	0.50	13.03

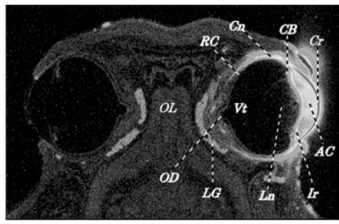
平均値 (3 例/6 眼)

眼組織への分布 (ウサギ)

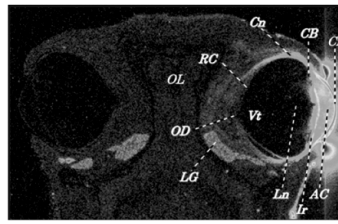
・ウサギにおける ^{14}C -リパスジル塩酸塩点眼液を単回片眼点眼したときの眼部オートラジオグラフィ

雄性白色ウサギに ^{14}C -リパスジル塩酸塩点眼液 (リパスジルとして 1.0%) 50 μL を単回片眼 (右眼) 点眼したときの眼部オートラジオグラムにおいて、放射能は水晶体を除く眼組織で、点眼後 15 分に最高濃度を示し、良好な眼内移行性を認めた。水晶体は点眼後 4 時間に最高濃度を示した。点眼側と非点眼側を比較すると、涙腺はおおむね同程度の濃度を示したが、眼球の各組織では点眼側が高濃度を示した。網膜・脈絡膜には点眼後 15 分及び 1 時間で明確な分布を認め、後眼部の組織にも薬物由来の放射能が到達することが示された。

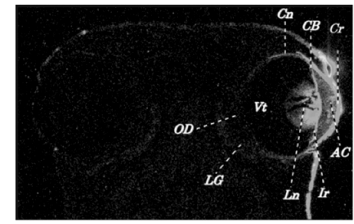
雄性白色ウサギに ^{14}C -リパスジル塩酸塩点眼液 1.0% を単回片眼点眼した後の眼部オートラジオグラム



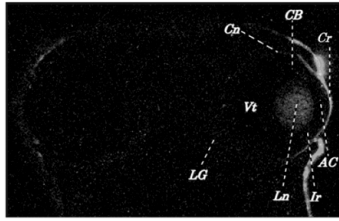
15分後



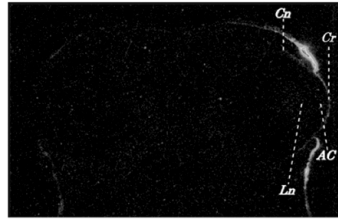
1時間後



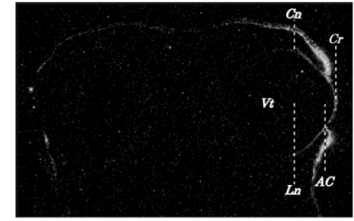
4時間後



24時間後



72時間後

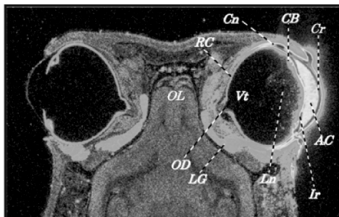


168時間後

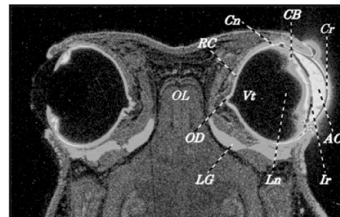
AC: 前房、CB: 毛様体、Cn: 結膜、Cr: 角膜、Ir: 虹彩、LG: 涙腺、Ln: 水晶体、OD: 視神経乳頭、OL: 嗅球、RC: 網膜・脈絡膜、Vi: 硝子体

雄性有色ウサギに同様に点眼したときの眼部オートラジオグラムにおいて、メラニンを含む組織の放射能分布は白色ウサギと同様であった。メラニンを含む虹彩、毛様体及び網膜・脈絡膜の放射能分布は白色ウサギに比べ高濃度であり消失も緩やかであった。

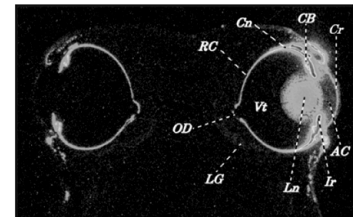
雄性有色ウサギに ^{14}C -リパスジル塩酸塩点眼液 1.0% を単回片眼点眼した後の眼部オートラジオグラム



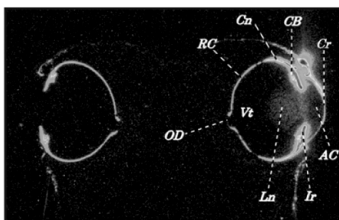
15分後



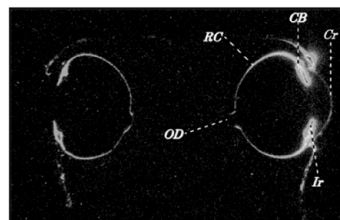
1時間後



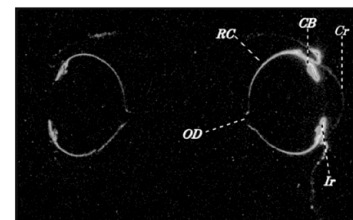
24時間後



72時間後



168時間後



336時間後

AC: 前房、CB: 毛様体、Cn: 結膜、Cr: 角膜、Ir: 虹彩、LG: 涙腺、Ln: 水晶体、OD: 視神経乳頭、OL: 嗅球、RC: 網膜・脈絡膜、Vi: 硝子体

・ウサギにおける ^{14}C -リパスジル塩酸塩点眼液を単回及び反復点眼したときの眼組織内分布

雄性有色ウサギに ^{14}C -リパスジル塩酸塩点眼液（リパスジルとして 1.0%）50 μL を単回点眼投与したとき、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。

メラニン親和性 (*in vitro*)

リパスジル及び代謝物 (M1 及び M2) の合成メラニンに対する結合率及び解離率を評価した結果、それぞれのメラニン親和性は対照薬物としたクロロキンの 10 分の 1 以下であった。

M1、M2 : 「VII.6. (1) 代謝部位及び代謝経路 推定代謝経路 (*in vitro*、*in vivo*)」の項参照

角膜透過性 (*in vitro*)

摘出角膜を用いた *in vitro* でのリパスジルの角膜透過性はヒト、サル、イヌ及びウサギで、大きな種差は認めなかった。

組織分布 (ラット)

雄性白色ラットに ^{14}C -リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、経口投与後最初の採取時点である 15 分において、ほとんどの組織で最も高い放射能濃度を示し、 ^{14}C -リパスジルの速やかな組織移行性を認めた。各組織内における放射能濃度は、肝臓、腎臓及び膀胱では高く、精巣、骨、被膜脂肪、眼球及び脳では低かった。経口投与後 168 時間では、ほとんどの組織内での放射能濃度は減少し、組織への蓄積性はないと推察された。

雄性白色ラットに ^{14}C -リパスジル塩酸塩を単回経口投与した後の組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g tissue}$)				
	15 分	4 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血漿	1.20±0.13	0.138±0.017	0.026±0.006	0.009±0.001	0.003±0.000
血液	0.947±0.125	0.116±0.011	0.029±0.006	0.017±0.001	0.012±0.002
血球	0.541±0.090	0.082±0.008	0.035±0.006	0.029±0.001	0.027±0.004
大動脈	1.41±0.09	0.166±0.034	0.039±0.011	0.030±0.004	0.012±0.010
大静脈	1.52±0.25	0.221±0.103	0.035±0.034	0.025±0.022	ND
脳	0.256±0.022	0.027±0.005	0.008±0.001	0.006±0.001	0.006±0.001
脊髄	0.517±0.361	0.040±0.007	0.011±0.001	0.011±0.003	0.010±0.001
眼	0.270±0.054	0.049±0.002	0.013±0.006	0.004±0.001	0.003±0.001
心臓	1.15±0.11	0.120±0.011	0.023±0.008	0.014±0.001	0.008±0.001
腎臓	10.6±2.6	1.29±0.17	0.337±0.015	0.173±0.008	0.070±0.009
膀胱尿	4.68±1.86	1.30±0.79	0.025±0.009	0.018±0.004	0.009±0.001
肝臓	14.3±2.1	4.05±0.02	1.38±0.07	0.621±0.017	0.179±0.014
肺	2.46±0.16	0.355±0.029	0.114±0.042	0.040±0.007	0.016±0.003
脾臓	2.38±0.22	0.194±0.012	0.043±0.008	0.026±0.001	0.015±0.001
副腎	2.23±0.35	0.391±0.057	0.058±0.004	0.040±0.009	0.019±0.001
ハーダー腺	1.78±0.11	0.288±0.040	0.142±0.016	0.041±0.007	0.011±0.002
涙腺	2.05±0.19	0.465±0.110	0.033±0.007	0.016±0.001	0.010±0.002
リンパ節	1.57±0.13	0.399±0.078	0.045±0.001	0.026±0.004	0.013±0.002
膵臓	3.42±0.46	0.319±0.034	0.034±0.003	0.021±0.003	0.012±0.001
下垂体	2.06±0.23	0.283±0.028	0.062±0.004	ND	ND
唾液腺	2.42±0.37	0.408±0.062	0.031±0.006	0.018±0.002	0.011±0.001
胸腺	0.879±0.127	0.135±0.012	0.032±0.011	0.017±0.001	0.009±0.001
甲状腺	2.02*	0.275±0.037	0.065±0.013	0.029±0.003	ND
前立腺	0.802±0.060	0.181±0.058	0.030±0.010	0.014±0.001	0.007±0.001
精巣	0.242±0.030	0.141±0.014	0.025±0.006	0.009±0.002	0.005±0.001
大腿骨	0.369±0.041	0.097±0.047	0.018±0.003	0.011±0.002	0.008±0.001
骨髄	1.67±0.25	0.212±0.021	0.037±0.032	0.022±0.003	ND
褐色脂肪	1.17±0.42	0.172±0.012	0.068±0.030	0.048±0.008	0.025±0.006
被膜脂肪	0.382±0.052	0.058±0.010	0.036±0.012	0.046±0.012	0.032±0.004

組織	放射能濃度 (µg eq./g tissue)				
	15 分	4 時間	24 時間	72 時間	168 時間
骨格筋	0.630±0.042	0.106±0.012	0.015±0.002	0.011±0.001	0.007±0.001
皮膚	0.722±0.082	0.128±0.011	0.026±0.002	0.024±0.001	0.014±0.002
胃壁	44.1±6.2	0.835±0.270	0.047±0.014	0.022±0.003	0.011±0.001
小腸壁	7.96±0.56	8.01±5.71	0.101±0.043	0.024±0.000	0.012±0.002
大腸壁	3.58±0.75	5.69±1.86	0.247±0.194	0.027±0.003	0.012±0.001

平均値±標準偏差 (n=3)、ND：検出されず、*：2例の平均値

また、雄性有色ラットに ^{14}C -リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 1mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの放射能は、メラニンを含有していない組織では投与後 168 時間まで白色ラットとおおむね同様の分布を示したが、メラニンを含有する眼球ぶどう膜などからの消失は緩やかであった。

血球移行性 (*in vitro*、ラット)

^{14}C -リパスジル塩酸塩 (リパスジルとして 10~1,000ng/mL) の *in vitro* 血球移行率はヒト、イヌ、ウサギ及びラットでそれぞれ 37.7~45.8%、47.5~52.2%、47.6~50.9%及び 48.0~49.4%であった。雄性ラットに ^{14}C -リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したときの血球移行率は、15 分後では 22%であったが、経時的に上昇して 168 時間後では 86%を示した。

(6) 血漿蛋白結合率

平衡透析法 (*in vitro*) による ^{14}C -リパスジル塩酸塩 (リパスジルとして 10~1,000ng/mL) のヒト、イヌ、ウサギ及びラット血漿での蛋白結合率はそれぞれ 55.4~59.8%、41.8~43.1%、41.2~41.9%及び 35.3~36.7%であった。また、ヒト血漿の構成蛋白であるヒト血清アルブミン (HSA) 及び酸性糖タンパク (α_1 -AGP) に対する蛋白結合率はそれぞれ 19.7~22.7%及び 27.6~30.4%であった。

6. 代謝¹²⁾

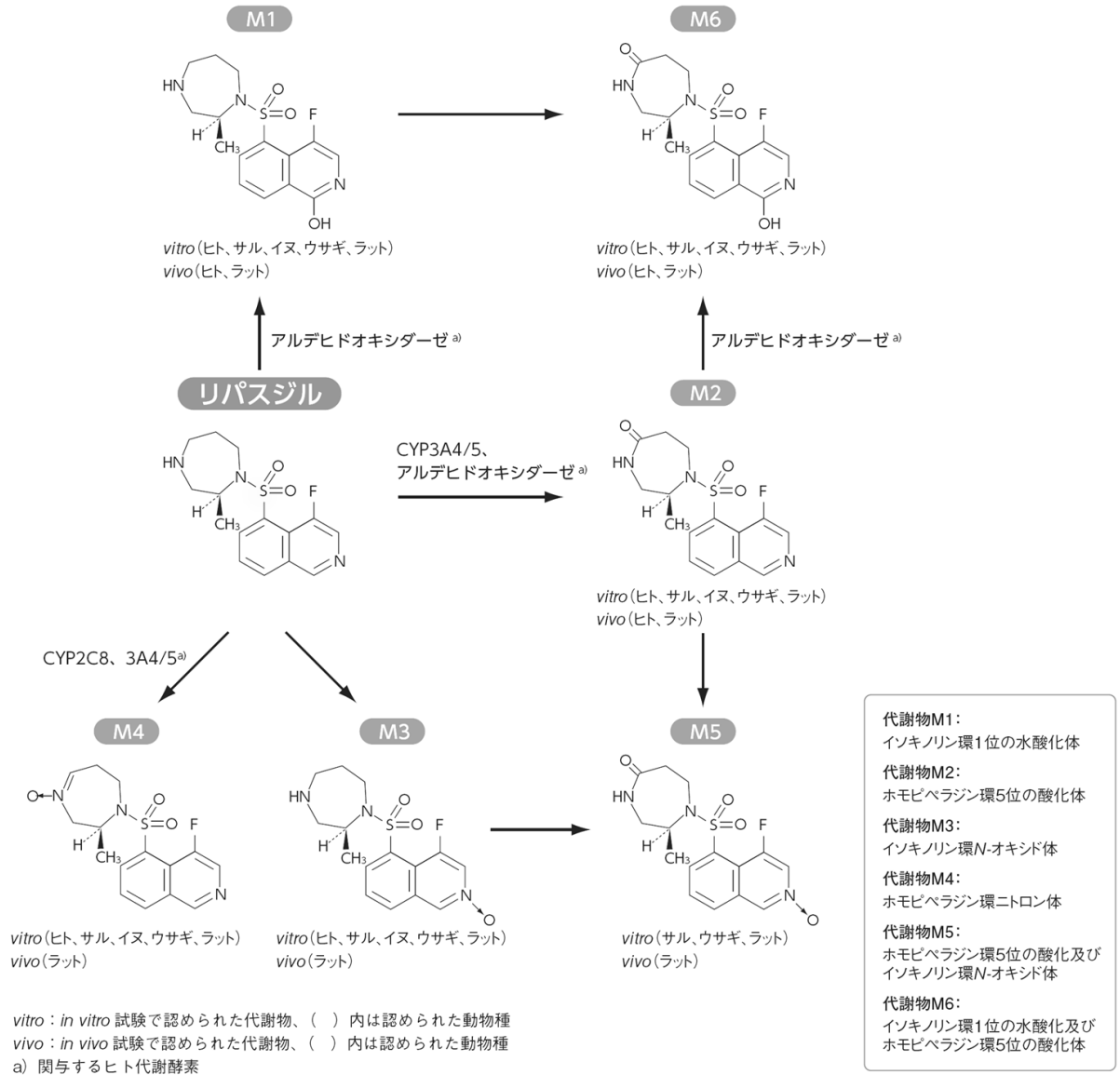
(1) 代謝部位及び代謝経路

推定代謝経路 (*in vitro*、*in vivo*)

代謝試験の結果から推定されるリパスジルの代謝経路を下図に示す。

リパスジルの代謝経路は、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 へ代謝され、続けてアルデヒドオキシダーゼにより M6 へと代謝されることが示された。また、リパスジルは CYP2C8、CYP3A4/5 により M4 へ代謝され、その他 M3 及び M2 を経由して M5 へ代謝される経路が推察された。

リパスジルの推定代謝経路



点眼後の眼組織中代謝物（ウサギ）

雄性有色ウサギに ^{14}C -リパスジル塩酸塩点眼液（リパスジルとして 1.0%）50 μL を単回両眼点眼した結果、角膜、眼房水及び虹彩・毛様体中の代謝物として M1 のみを認めた。存在割合はリパスジルよりも明らかに低い値であり、点眼後の眼内組織ではリパスジルが薬効本体であることが示唆された。

M1 : 「VII.6. (1) 代謝部位及び代謝経路 推定代謝経路 (*in vitro*、*in vivo*)」の項参照

雄性有色ウサギに ^{14}C -リパスジル塩酸塩点眼液 1.0% を単回両眼点眼後の眼組織中リパスジル及び代謝物濃度

眼組織	化合物	濃度(ng eq./g 又は ng eq./mL)		
		1 時間	6 時間	24 時間
角膜	リパスジル	6,504.87	540.75	241.10
	代謝物 M1	1,770.67	221.31	定量下限未満
	未同定代謝物	5,533.97	628.68	393.44
眼房水	リパスジル	1,752.90	59.91	定量下限未満
	代謝物 M1	172.79	23.65	定量下限未満
	未同定代謝物	189.55	67.82	32.52
虹彩・毛様体	リパスジル	54,460.13	30,057.99	14,022.57
	代謝物 M1	1,723.42	1,948.81	1,245.37
	未同定代謝物	21,895.62	11,242.94	6,579.08

代謝物分析は 3 例の組織をまとめて分析試料とした

未同定代謝物濃度はすべての未同定代謝物の合計を示す

M2, M3, M4, M5, M6 の濃度は全て定量下限未満であった

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

CYP に対する誘導作用 (*in vitro*)

ヒト凍結肝細胞を用いた *in vitro* 酵素誘導試験では、誘導倍率は陽性対照と比較し明らかに低い倍率を示し、リパスジル塩酸塩水和物 (リパスジルとして 0.0032~10 $\mu\text{mol/L}$) による CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用は認めなかった。

CYP に対する阻害作用 (*in vitro*)

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験では、リパスジルは CYP2D6 阻害作用を示した (競合阻害群: $\text{IC}_{50}=5.1\mu\text{mol/L}$ 、プレインキュベーション群: $\text{IC}_{50}=3.8\mu\text{mol/L}$)。また、リパスジルはプレインキュベーション群で CYP3A4/5 阻害作用を示した ($\text{IC}_{50}=14\mu\text{mol/L}$)。その他の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19) に対する阻害作用並びに代謝物 M1 の各 CYP 分子種に対する阻害作用はほとんど認められなかった ($\text{IC}_{50} > 25\mu\text{mol/L}$)。

M1: 「VII.6. (1) 代謝部位及び代謝経路 推定代謝経路 (*in vitro*, *in vivo*)」の項参照

アルデヒドオキシダーゼに対する阻害作用 (*in vitro*)

ヒト肝サイトゾルを用いた *in vitro* 試験では、リパスジルはアルデヒドオキシダーゼ阻害作用を示した ($\text{IC}_{50}=1.4\mu\text{mol/L}$)。陽性対照阻害剤として用いたメナジオン ($\text{IC}_{50}=0.12\mu\text{mol/L}$) 及びラロキシフェン ($\text{IC}_{50}=0.0012\mu\text{mol/L}$) と比較し、リパスジルの阻害作用は低いことが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物の酵素阻害作用 (*in vitro*)

健康成人男性を対象とした第 I 相頻回・反復投与試験から、血漿及び尿よりリパスジル塩酸塩水和物の主代謝物として M1、M2 及び M6 の存在が確認された。これらの代謝物の ROCK-1 に対する阻害強度 (IC_{50} 値) はリパスジル塩酸塩水和物と比較して M1 は約 1/6、M2 は約 1/27、M6 は約 1/390 であり、ROCK-2 に対する阻害強度 (IC_{50} 値) はリパスジル塩酸塩水和物と比較して M1 は約 1/9、M2 は約 1/25、M6 は約 1/370 であった。

M1、M2、M6: 「VII.6. (1) 代謝部位及び代謝経路 推定代謝経路 (*in vitro*, *in vivo*)」の項参照

リパスジル塩酸塩水和物代謝物の Rho キナーゼ阻害作用

	ROCK-1	ROCK-2
リパスジル塩酸塩水和物	0.051 (0.041-0.064)	0.019 (0.017-0.021)
代謝物 M1	0.32 (0.28-0.36)	0.17 (0.14-0.19)
代謝物 M2	1.4 (1.2-1.7)	0.47 (0.34-0.66)
代謝物 M6	20 (17-23)	7.1 (5.1-10)

IC₅₀ 値(95%信頼区間)[$\mu\text{mol/L}$]

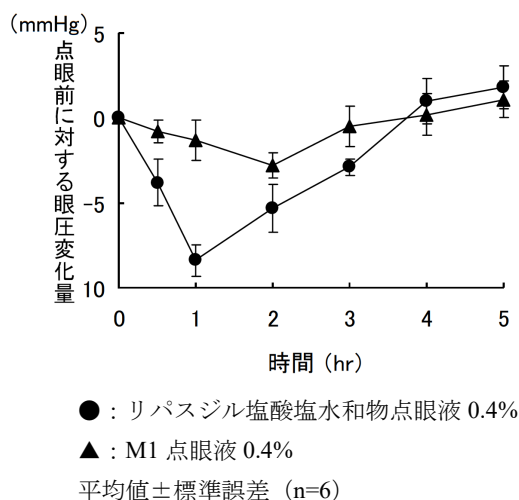
代謝物 M1 の眼圧下降作用 (ウサギ)

リパスジル塩酸塩水和物の主代謝物である M1 の眼圧下降作用を、正常眼圧白色ウサギを用いて検討した。

雄性白色ウサギの片眼にリパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%又は M1 点眼液 0.4%を 50 μL 単回点眼投与し、点眼 5 時間後までの眼圧を測定した。リパスジル塩酸塩水和物点眼液 (リパスジルとして 0.4%) は点眼 1 時間後に最大眼圧下降作用 (-8.4mmHg) を示した。M1 点眼液 0.4%は点眼 2 時間後に最大眼圧下降作用 (-2.8mmHg) を示し、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%と比較して約 1/3 の眼圧下降強度であった。

M1 : 「VII.6. (1) 代謝部位及び代謝経路 推定代謝経路 (*in vitro*、*in vivo*)」の項参照

リパスジルの代謝物 M1 の眼圧下降作用



7. 排泄

第 I 相単回投与試験 (K-115-01) ¹⁾

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のリパスジル及び代謝物 (M1 及び M2) の尿中薬物濃度を測定した。

リパスジル及び代謝物 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。リパ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 の総尿中排泄率のごくわずかであった。

M1、M2 : 「VII.6. (1) 代謝部位及び代謝経路 推定代謝経路 (*in vitro*、*in vivo*)」の項参照

第 I 相頻回・反復投与試験 (K-115-02) ²⁾

健康成人男性 8 例に本剤 1 滴を 1 日 2 回 7 日間反復点眼投与したときのリパスジル及び代謝物 (M1 及び M2) の尿中薬物濃度を測定した。

尿中のリパスジル及び代謝物 M1 は反復点眼終了後 12 時間までにその大部分が排泄された。代謝物 M2 の尿中排泄量はごくわずかだった。反復点眼終了後 48 時間までのリパスジルと代謝物 (M1、M2) の和の総尿中排泄率 (平均値) は 26.57% であり、その多くは代謝物 M1 であった。

M1、M2 : 「VII.6. (1) 代謝部位及び代謝経路 推定代謝経路 (*in vitro*、*in vivo*)」の項参照

注) グラナテック点眼液 0.4% : リパスジルとして 0.4%

承認された用法及び用量 : 「1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。」

尿・糞・呼気中排泄 (ラット) ¹²⁾

雄性及び雌性ラットにリパスジル塩酸塩水和物をリパスジルとして 1、3、10mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、尿中にリパスジルとしてそれぞれ 0.570~3.55% 及び 3.91~4.35% が、糞中にそれぞれ 0.324~0.693% 及び 0.190~0.246% が排泄された。

雄性ラットに ¹⁴C-リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、投与放射能の 43.80% が尿中に、42.10% が糞中に、3.60% が呼気中に排泄された。リパスジルとしての排泄は少なく、その多くが代謝物として排泄されることが示唆された。

胆汁中排泄 (ラット) ¹²⁾

胆管カニューレを処置した雄性ラットに ¹⁴C-リパスジル塩酸塩をリパスジルとして 3mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、投与放射能の 45.98% が尿中に、38.91% が胆汁中に、9.84% が糞中に排泄されており、ラットでの体循環からの排泄経路は尿中排泄並びに胆汁を介した糞中排泄であることが示された。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与により同様の過敏症が再発するおそれがある。本剤の臨床試験では、アナフィラキシー、血管浮腫等の重篤な過敏症の報告はないが、過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。

なお、本剤にはリパスジル塩酸塩水和物の他に、無水リン酸二水素ナトリウム、グリセリン、水酸化ナトリウム、濃ベンザルコニウム塩化物液 50 が含まれている。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

（解説）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした試験は実施していない。また、臨床試験の対象から除外しており、使用経験が少ないことから設定した。

(6) 授乳婦

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。

（解説）

授乳中の女性を対象とした試験は実施していない。また、動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されていることから設定した（「VII.5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）。

(7) 小児等

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。

（解説）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

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。

（解説）

本剤の臨床試験（合計 662 例）において報告された臨床検査値異常を含む副作用について、発現例数が 3 例以上の副作用を記載した。なお「副作用」は、類似の副作用を統合して頻度を算出した。

・眼瞼浮腫、霧視、接触性皮膚炎：2016 年 11 月自主改訂に基づく（企業報告）。自発報告を含み

発現頻度が算出できないことから、いずれも「頻度不明」とした。

主な副作用を以下に示す。

【結膜充血】

本剤の臨床試験（合計 662 例）中、結膜充血の副作用は 457 例（69.0%）に認められ、多くが点眼ごとに発現と消失を繰り返すものだった。また、重症度はいずれも軽度又は中等度、すべて回復又は軽快した。

本剤の薬理作用である Rho キナーゼ阻害作用は、血管を拡張させることが報告されており、本剤で認められる結膜充血は、この薬理作用に基づく変化と考えられる。

なお、結膜充血は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。

<参考>

健康成人男性に対しプラセボ並びにリパスジルの 0.05%、0.1%、0.2%、0.4%及び 0.8%を各 8 例（計 40 例）、1 日 2 回、7 日間反復点眼したところ、結膜充血の副作用が 24 例（プラセボ群 0 例、0.05%群 1 例、0.1%群 1 例、0.2%群 7 例、0.4%群 7 例、0.8%群 8 例）に認められた。結膜充血は、反復点眼期間中に点眼により繰り返し発現した。その多くは点眼 30 分後までに発現し、点眼 2 時間後には消失する一過性のものであった（「V.5. (2) 2) 第 I 相頻回・反復投与試験 (K-115-02)」の項参照）。²⁾

【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）】

本剤の臨床試験（合計 662 例）中における副作用の発現頻度は、以下の通りである。

短期投与（8 週間）と長期投与（52 週間）の結膜炎・眼瞼炎（アレルギー性を含む）の

副作用発現状況の比較

副作用名	短期投与試験併合※ n=308	長期投与試験 n=354
	発現例数（発現率%）	発現例数（発現率%）
眼瞼炎	1 (0.3)	63 (17.8)
アレルギー性眼瞼炎	0 (0.0)	4 (1.1)
結膜炎	0 (0.0)	16 (4.5)
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	54 (15.3)
巨大乳頭結膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)

※：投与期間 8 週間の 4 試験の本剤群を併合

「V.5 (1) 臨床データパッケージ」の項参照

長期投与（52 週間）では、短期投与（8 週間）と比較して、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。長期試験での重症度は軽度又は中等度で、投与中止に至った例は、眼瞼炎で 33 例（9.3%）、アレルギー性眼瞼炎 1 例（0.3%）、結膜炎で 7 例（2.0%）、アレルギー性結膜炎で 22 例（6.2%）、巨大乳頭結膜炎で 1 例（0.3%）であった。

承認時までの臨床試験（K-115-03, K-115-05, K-115-06, K-115-07, K-115-08）における副作用発現状況

対象症例数	662 例
副作用発現症例数（発現率）	500 例(75.5%)

副作用の種類	発現例数 (%)
【眼障害】	499 (75.4)
眼の異常感	2 (0.3)
眼精疲労	2 (0.3)
眼瞼炎	64 (9.7)
アレルギー性眼瞼炎	4 (0.6)
白内障	1 (0.2)
結膜濾胞	3 (0.5)
結膜出血	1 (0.2)
結膜浮腫	2 (0.3)
結膜炎	16 (2.4)
アレルギー性結膜炎	55 (8.3)
角膜びらん	7 (1.1)
糖尿病網膜症	1 (0.2)
眼乾燥	1 (0.2)
眼瞼湿疹	4 (0.6)
眼瞼紅斑	4 (0.6)
眼脂	5 (0.8)
眼刺激	61 (9.2)
眼痛	3 (0.5)
眼瞼下垂	1 (0.2)
巨大乳頭結膜炎	1 (0.2)
角膜炎	4 (0.6)
涙液分泌低下	1 (0.2)
流涙増加	2 (0.3)
高眼圧症	1 (0.2)
羞明	1 (0.2)
光視症	1 (0.2)
点状角膜炎	10 (1.5)
睫毛乱生	1 (0.2)
霧視	2 (0.3)
虹彩色素過剰	1 (0.2)
眼の異物感	6 (0.9)
結膜充血	457 (69.0)
眼瞼そう痒症	15 (2.3)
眼そう痒症	6 (0.9)
角膜障害	3 (0.5)
瞼裂斑炎	2 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
【胃腸障害】	4 (0.6)
上腹部痛	1 (0.2)
口唇炎	1 (0.2)
便秘	2 (0.3)
【臨床検査】	10 (1.5)
血圧上昇	1 (0.2)
血中尿素増加	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2)
ヘマトクリット減少	1 (0.2)
尿中血陽性	1 (0.2)
眼圧上昇	3 (0.5)
血小板数減少	1 (0.2)
赤血球数減少	1 (0.2)
白血球数減少	1 (0.2)
【神経系障害】	2 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.2)
頭痛	1 (0.2)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	2 (0.3)
鼻閉	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	1 (0.2)
【皮膚および皮下組織障害】	6 (0.9)
接触性皮膚炎	2 (0.3)
発疹	2 (0.3)
皮膚潰瘍	1 (0.2)
顔面腫脹	1 (0.2)
【血管障害】	1 (0.2)
高血圧	1 (0.2)

(承認時)

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.16.0) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計した。

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

性別、年齢別（64歳以下・65歳以上）及び前治療薬の有無別の副作用発現率（承認時）を以下の表に示す。

背景因子		副作用発現率（%）		
		単独併合	併用併合	全データ
性別	男	83/110 (75.5)	122/179 (68.2)	205/289 (70.9)
	女	140/165 (84.8)	155/208 (74.5)	295/373 (79.1)
年齢	64歳以下	130/150 (86.7)	144/185 (77.8)	274/335 (81.8)
	65歳以上	93/125 (74.4)	133/202 (65.8)	226/327 (69.1)
前治療薬	無	116/139 (83.5)	38/50 (76.0)	154/189 (81.5)
	有	107/136 (78.7)	239/337 (70.9)	346/473 (73.2)

単独併合：K-115-03、05、07（単独コホート）の併合解析

併用併合：K-115-06、08、07（併用コホート）の併合解析

全データ：K-115-03、05、06、08、07の併合解析

「V.5（1）臨床データパッケージ」の項参照

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。
- ・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を装着している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも5分以上間隔をあけてから再装着すること。

（解説）

薬剤交付時に患者さんに指導していただきたい事項を記載した。

- ・点眼時に容器の先端が眼や周囲の組織に触れると、眼脂や雑菌等により本剤が汚染され、細菌汚染された点眼剤の使用が原因で眼に障害をもたらすおそれがあることから設定した。
- ・涙嚢部の圧迫を行うことにより、本剤の鼻涙管への流出による鼻粘膜からの吸収を防ぎ、全身性の副作用発現の可能性を軽減できると考えられることから設定した。
- ・2種類以上の点眼剤を点眼する場合、点眼間隔が短いと先に点眼した薬液は、後に点眼した薬液によって洗い流されてしまい十分な効果が得られないことがあるため設定した。
- ・ソフトコンタクトレンズを装着したまま点眼すると、点眼剤に含まれているベンザルコニウム塩化物がソフトコンタクトレンズ内に吸着される可能性があることから設定した。再装着までの時間は、ベンザルコニウム塩化物を添加剤として含有する他の点眼液にて実施された海外臨床試験結果を参考に設定した。^{参3)}

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(解説)

長期投与試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。角膜厚の減少は可逆性であり、投与終了により回復した。なお、角膜厚の変化を副作用として判断された症例はなかった（「V.5. (4) 2) 安全性試験 第 III 相長期投与試験 (K-115-07)」の項参照）。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

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。

(解説)

非臨床試験（ウサギ、イヌ）において、本剤投与群で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ことから設定した。これらの水晶体の変化は、本剤の作用機序である 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、水晶体の形態形成に必要な水晶体線維細胞の分化、伸展、遊走が阻害されたことにより生じたと考えられる。本変化は、点眼投与後の眼房水濃度の違いにより発現に種差が生じており、ヒトの眼内動態と同様の推移を示すイヌの無毒性量[2.0% (4 回/日)]は臨床推奨用量[0.4% (2 回/日)]の 10 倍であった。

なお、本剤の臨床試験（合計 662 例）中、白内障の副作用は 1 例（0.2%）で認められている。

<参考>

1) ウサギ 13 週間反復点眼投与眼毒性試験

ウサギにリパスジル塩酸塩水和物点眼液のプラセボ (2 回/日)、0.5% (2 回/日)、1.0% (2 回/日)、2.0% (2 回/日) を 13 週間反復点眼投与した結果、2.0% (2 回/日) 群の雌で水晶体皮質浅層下の混濁が認められ、病理組織学的検査では水晶体線維の変性が認められた（「IX.2. (7) 4) 眼毒性試験 (ウサギ、サル)」の項参照）。

2) イヌ水晶体に対する影響の検討（高濃度点眼液による 13 週間反復投与試験）

イヌにリパスジル塩酸塩水和物点眼液のプラセボ (4 回/日)、2.0% (4 回/日)、4.0% (4 回/日)、6.0% (4 回/日) を 13 週間反復点眼投与した結果、4.0% (4 回/日) 群及び 6.0% (4 回/日) 群で縫合線部に白色点あるいは混濁が認められ、病理組織学的検査では縫合線部に蛋白液様物質の貯留/線維変性が認められた。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹¹⁾

試験名	動物種 [例数]	投与量 又は濃度 ^{a)}	結果	無影響量 [臨床曝露比 ^{b)}]
一般症状・ 中枢神経系 (Irwin 変法)	雄性ラット [各群 n=4]	0.3、3、 30mg/kg 経口投与	一般症状、行動及び自発運動に作用なし 30mg/kg：耳介及び足の赤色化と一過性の体 温低下（皮膚の血流量増加による直腸温度 低下）	3mg/kg [803.7]
呼吸器系	雄性ラット [各群 n=8]	0.3、3、 30mg/kg 経口投与	30mg/kg：投与 30 分後に呼吸数と分時換気 量の有意な減少、及び投与 150 分後に分時 換気量の有意な増加	3mg/kg [803.7]
心・血管系	雌雄イヌ [各群 n=4]	0.03、0.3、 3mg/kg 経口投与	血圧、心拍数、心電図への影響なし QT 延長作用なし	3mg/kg [293.3]
	ウサギ プルキンエ 線維 (<i>in vitro</i>) [各群 n=6]	0.82~100 μmol/L	自発運動、活動電位の早期及び遅延性後期 再分極に作用なし 0.82μmol/L 以上：APD ₅₀ の延長 8.2μmol/L 以上：APD ₇₀ 及び APD ₉₀ の有意な 延長 82μmol/L 以上：最大立ち上がり速度の有意な 減少	—
	HEK-293 細胞 (<i>in vitro</i>) [各群 n=3]	1~1,000 μmol/L	用量依存的な hERG 阻害 (IC ₅₀ =39.5μmol/L)	—

a) リパスジルとしての投与量又は濃度

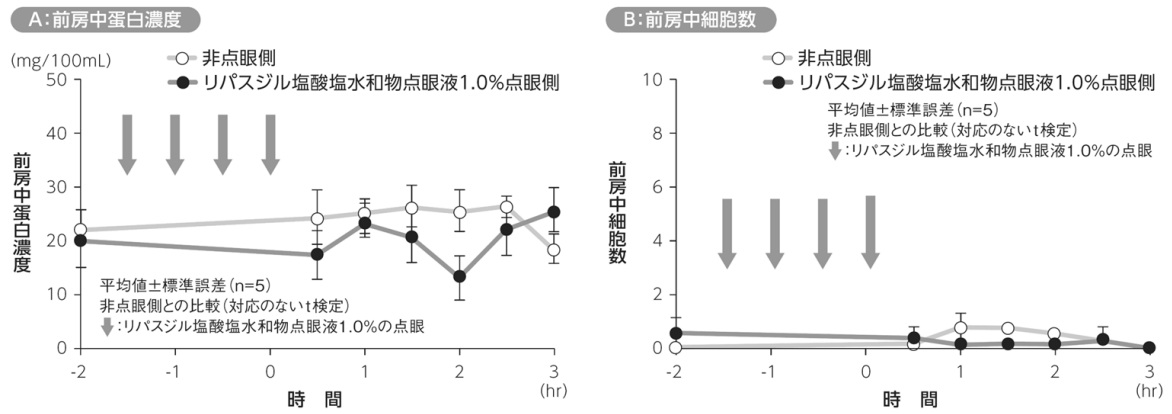
b) ヒトに本剤を 1 日 2 回 7 日間投与した時の最終点眼後の AUC_{0-t} の 2 倍値 (0.508ng・hr/mL) に対する曝露量
の比

(3) その他の薬理試験¹¹⁾

血液房水柵に対する影響

正常眼圧有色ウサギにリパスジル塩酸塩水和物点眼液 1.0%を頻回投与したとき、前房中蛋白濃度及び前房中細胞数に対して点眼側と非点眼側との間で統計学的な差は認められなかった(図 A、図 B)。したがって、リパスジル塩酸塩水和物は血液房水柵に影響を与えないことが明らかとなった。

正常眼圧有色ウサギにおけるリバスジル塩酸塩水和物の血液房水柵機能に対する影響



方法：正常眼圧有色ウサギの片眼にリバスジル塩酸塩水和物点眼液 1.0%（リバスジルとして）を 30 分間隔で 4 回、1 回 50 μ L 点眼投与した。最終点眼 30 分後より 3 時間後まで 30 分間隔で、前房中蛋白濃度及び前房中細胞数をレーザーフレアセルメーターで測定した。

2. 毒性試験¹³⁾

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験成績

動物種	例数	投与経路 投与量 (mg/kg) ^{a)}	概略の致死量 (mg/kg) [臨床曝露比 ^{b)}]
ICR マウス	雌雄各 5 例/群	経口 122.55	122.55
		静脈内 20.42	雄：20.42 雌：>20.42
SD ラット	雌雄各 5 例/群	経口 0、40.85、81.70、101.96	101.96 最大非致死量：81.70mg/kg [(雄) 127,362、(雌) 37,598]
		静脈内 20.42	>20.42

a) リバスジルとしての投与量

b) ヒトに本剤を 1 日 2 回 7 日間投与した時の最終点眼後の AUC_{0-t} の 2 倍値 (0.508ng・hr/mL) に対する曝露量の比

急性毒性試験成績

動物種	例数	投与経路、投与期間 投与量 (mg/kg/日) ^{a)}	最大耐量 (mg/kg/日)
ビーグル犬	雌雄各 1 例	経口、2~4 日 ^{b)} 雄：25 雌 ^{b)} ：6.25、12.5、18、25	雄：<25 雌：18 付近

a) リバスジルとしての投与量

b) 2 週間反復経口投与毒性予備試験での漸増投与

(2) 反復投与毒性試験

動物種	例数	投与経路、投与期間 投与量 ^{a)}	無毒性量 [臨床曝露比 ^{b)}]
Dutch ウサギ	雌雄各 10 例/群	点眼 (左眼)、26 週間 基剤、1.0%、2.0% (各々4 回/日)	—
	雌雄各 10 例/群	点眼 (左眼)、26 週間 基剤、0.5%、1.0% (各々2 回/日)	1.0% (2 回/日)
	雌雄各 12 例/群	点眼 (両眼)、9 週間 基剤、2.0% (各々4 回/日)	—
ビーグル犬	雌雄各 3 例 又は 5 例/群	経口、4 週間 0、3.75、7.5、15mg/kg/日	雄：3.75mg/kg/日 [419] 雌：7.5mg/kg/日 [1,352]
	雌雄各 3 例/群	点眼 (右眼)、4 週間 2.0% (2 回/日)	2.0% (2 回/日)
	雌雄各 3 例/群	点眼 (左眼)、13 週間 基剤、1.0%、2.0% (各々4 回/日)	2.0% (4 回/日)
	雌雄各 3 例/群	経口、13 週間 3.75、7.5mg/kg/日	7.5mg/kg/日 [(雄) 730、(雌) 531]
カニクイザル	雌雄各 5 例/群	点眼 (左眼)、52 週間 基剤 (4 回/日)、1.0% (2 回/日)、 2.0% (2 回/日)、2.0% (4 回/日)	2.0% (4 回/日)
SD ラット	雌雄各 10 例/群	経口、4 週間 0、10、30、90mg/kg/日	雄：10mg/kg/日 [5,531] 雌：30mg/kg/日 [13,346]

a) リパスジルとしての投与量

b) ヒトに本剤を 1 日 2 回 7 日間投与した時の最終点眼後の AUC_{0-t} の 2 倍値 (0.508ng・hr/mL) に対する曝露量の比

*本剤はリパスジルの 0.4%含有する製剤である。

ウサギ 26 週間反復点眼投与毒性試験

基剤 (4 回/日)、リパスジルとして 1.0% (4 回/日) 及び 2.0% (4 回/日) を 1 群雌雄各 10 例の Dutch ウサギの左眼に約 2 時間間隔で 26 週間反復点眼投与した。

一般状態観察で、雌雄の 1.0% (4 回/日) 以上の群で眼瞼結膜及び眼球結膜の充血が認められた。また、眼科学的検査では、雌雄の 1.0% (4 回/日) 以上の群で水晶体前皮質の白色点が認められ、雌の 2.0% (4 回/日) 群では水晶体前皮質の混濁も認められた。病理組織学的検査では、水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走を阻害することによる水晶体前部の線維の変性像 (以下、線維変性) が雌雄の 2.0% (4 回/日) 群で、水晶体前部の上皮細胞多層化が雄では 2.0% (4 回/日) 群で、雌では 1.0% (4 回/日) 以上の群で認められた。

ウサギ 26 週間反復点眼投与毒性試験 (無毒性量確認試験)

ウサギ 26 週間反復点眼投与毒性試験では水晶体の変化が認められ無毒性量が確認できなかったため、無毒性量を探索する目的で、基剤 (2 回/日)、リパスジルとして 0.5% (2 回/日) 及び 1.0% (2 回/日) を 1 群雌雄各 10 例の Dutch ウサギの左眼に 26 週間反復点眼投与し、眼局所及び全身への影響を検討した。

一般状態観察で、0.5% (2 回/日) 以上の群で眼瞼結膜及び眼球結膜の充血が認められたが、眼科学的検査、病理組織学的検査ではリパスジルに起因する変化は認められなかった。

ウサギ反復点眼投与による水晶体変化の回復性試験

ウサギ 26 週間反復点眼投与毒性試験で認められた水晶体の変化について、その回復性を確認するため、基剤（4 回/日）、リパスジルとして 2.0%（4 回/日）を雌雄各 12 例の Dutch ウサギの両眼に 9 週間反復点眼投与し、水晶体変化を誘発させた後、変化の認められた雌雄各 3 例について 13 週間の休薬期間を設け、その回復性を検討した。

眼科学的検査で認められた水晶体前皮質の白色点（斑）及び混濁は 13 週間の休薬期間でも回復性は認められなかった。また、病理組織学的検査で認められた水晶体前部の上皮細胞多層化は回復性が認められたが、水晶体前部の線維変性は程度の増強はないものの回復性が認められず、水晶体深部へと移動することが確認された。

イヌ 4 週間反復点眼及び経口投与毒性試験

リパスジルとして 0（対照）、3.75、7.5、15mg/kg/日を 1 群雌雄各 3 例又は 5 例のビーグル犬に 4 週間反復経口投与し、全身への影響を検討した。また、リパスジルとして 2.0%（2 回/日）を 1 群雌雄各 3 例のビーグル犬の右眼に約 4 時間間隔で 4 週間反復点眼投与し、眼局所及び全身への影響を検討した。更に、0（対照）及び 15mg/kg/日の雌雄各 2 例は、休薬期間を 4 週間設け、回復性を確認した。

15mg/kg/日群の雌雄で痙攣による切迫剖検例が認められ、一般状態観察では生存例も含め振戦、自発運動減少、硬直性歩行などが認められた。また、眼球の充血及び瞬膜露出が、経口投与では雌雄の 3.75mg/kg/日以上群で、点眼投与では雌雄の 2.0%（2 回/日）群で認められた。また、病理組織学的検査では、15mg/kg/日群の雄で肝臓の炎症性細胞集簇を伴う限局性肝細胞壊死、精巣の未成熟及び分節的低形成が認められた。15mg/kg/日群で休薬後に痙攣等による切迫剖検例が雄で 1 例認められたが、休薬後 9 日までの一般状態に変化は認められず、また、血漿中リパスジル濃度から蓄積性は示唆されなかったことから、リパスジル投与との因果関係については不明であった。なお、回復性の評価のできた雌では、回復性が認められた。

イヌ 13 週間反復点眼及び経口投与毒性試験

基剤（4 回/日）、リパスジルとして 1.0%（4 回/日）及び 2.0%（4 回/日）を 1 群雌雄各 3 例のビーグル犬の左眼に約 2 時間間隔で 13 週間反復点眼投与し、眼局所及び全身への影響を検討した。また、リパスジルとして 3.75、7.5mg/kg/日を 1 群雌雄各 3 例のビーグル犬に 13 週間反復経口投与し、全身への影響を検討した。

一般状態観察で、点眼投与の雌雄の 1.0%（4 回/日）以上の群で眼球結膜及び眼瞼結膜の充血が認められたが、その他にリパスジルに起因した変化は認められなかった。

サル 52 週間反復点眼投与毒性試験

基剤（4 回/日）、リパスジルとして 1.0%（2 回/日）、2.0%（2 回/日）及び 2.0%（4 回/日）を 1 群雌雄各 5 例のカニクイザルの左眼に 52 週間反復点眼投与し、眼局所及び全身への影響を検討した。

一般状態観察では、雌雄の 2.0%（4 回/日）群で、眼球結膜、又は眼瞼結膜の充血が認められた。また、眼科学的検査の角膜内皮細胞の観察では、雌雄の 1.0%（2 回/日）以上の群から境界不明瞭及び大小不同が認められたが、その他にリパスジルに起因した変化は認められなかった。

ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

リパスジルとして 0（対照）、10、30、90mg/kg/日を 1 群雌雄各 10 例の SD ラットに 4 週間反復経口投与し、全身への影響を検討した。また、対照群及び 90mg/kg/日群は 4 週間の休薬期間を設け、回復性を評価した。

雄の 90mg/kg/日群では死亡例、痙攣、歩行異常及び刺激に対する過敏反応などを示す動物が認められたため、投与を 15 日間で終了し途中剖検を実施した。一般状態観察では雌雄の 10mg/kg/日以上群で四肢の発赤が認められたが、薬理作用に基づく変化と判断された。肝臓では、雄の 30mg/kg/日以上群及び雌の 90mg/kg/日群で小葉中心性肝細胞肥大が、雌雄の 90mg/kg/日群で胆管過形成が認められ、これらに伴う重量の高値、コレステロールの高値、PT の延長などが認められた。肺では、雄の 30mg/kg/日以上群で、血管周囲でのマクロファージ褐色色素沈着を伴う炎

症性細胞浸潤、肺胞でのマクロファージ褐色色素沈着、赤血球貪食細胞増加などが認められ、これらに伴う重量の高値、好中球数、単球数の高値などが認められた。また、下顎や腸管膜のリンパ節でも、雄の 90mg/kg/日群で赤血球増加及び赤血球貪食細胞の増加が認められた。また、血液学的検査では、これらの変化に伴う赤血球数の低値が雄の 90mg/kg/日群で認められ、組織学的には脾臓で髄外造血が認められた。精巣上体では、雄の 90mg/kg/日群で管腔内精細胞変性、精子数減少、精液瘤肉芽腫、精巣上体管拡張が認められ、重量の高値も認められた。精巣では、雄の 90mg/kg/日群で精細管の拡張などが認められ、重量の高値が認められた。涙腺では、雄の 30mg/kg/日以上の群で腺房細胞の萎縮が認められた。腎臓では、雄の 90mg/kg/日群で皮質塩基性尿細管が認められた。なお、これらの変化は休薬期間で完全に回復、若しくは回復傾向が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット、ウサギ)

細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性であったが、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、代謝活性化なしの短時間処理法ではリパスジルとして 36.5µg/mL 以上で、連続処理法では 18.25µg/mL で倍数性細胞の増加が認められた。しかし、倍数性細胞数の増加が認められない用量 (9.13µg/mL) は、ヒト臨床用量の C_{max} の約 14,000 倍に相当した。また、*in vivo* のラット小核試験では、ヒト臨床用量の C_{max} の約 8,200 倍の曝露で陰性であり、更にウサギ角膜 UDS 試験ではヒト臨床濃度の 5 倍の濃度で陰性であった。

なお、有糸細胞分裂時に形成される収縮環の収縮に Rho キナーゼが関与していることが報告されていることから、リパスジル塩酸塩水和物の薬理作用 (Rho キナーゼ阻害作用) で細胞分裂が阻害され、倍数性細胞数の増加が認められた可能性がある と判断された。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

リパスジルとして 0 (対照)、3、10、30mg/kg/日を雄の SD ラットに経口投与した結果、30mg/kg/日まで親動物の一般毒性学的影響及び生殖能に及ぼす影響、初期胚発生に及ぼす影響は認められなかった。(無毒性量：30mg/kg/日 [臨床曝露比^{注)}：34,055])

2) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

リパスジルとして 0 (対照)、3、10、30mg/kg/日を雌の SD ラットに経口投与した結果、30mg/kg/日まで親動物の一般毒性学的影響及び生殖能に及ぼす影響、初期胚発生に及ぼす影響は認められなかった。(無毒性量：30mg/kg/日 [臨床曝露比^{注)}：12,598])

3) 胚・胎児発生への影響に関する試験 (ラット)

リパスジルとして 0 (対照)、3、10、30mg/kg/日を雌の SD ラットに経口投与した結果、30mg/kg/日群で母動物の体重、体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。また、胚・胎児への影響は、30mg/kg/日群で生存胎児数の低値、着床後死亡率及び早期吸収胚数の高値、生存胎児体重の低値、胎盤重量の高値、胸骨分節の不完全骨化/未骨化の発現例数の高値傾向が認められた。

これらの変化は、器官形成期初期の胚発生阻害及びそれに伴う発育遅延に起因した変化と判断された。胎児の形態形成には細胞遊走が重要であること、Rho キナーゼ阻害薬は器官形成期初期の胚発生を阻害することが報告されている。リパスジル塩酸塩水和物は細胞遊走を阻害することから、器官形成期初期の胚発生阻害 (早期吸収胚数の高値) は、リパスジル塩酸塩水和物の薬理作用 (Rho キナーゼ阻害作用) により誘発された可能性がある と判断された。(無毒性量：10mg/kg/日 [臨床曝露比^{注)}：2,303])

4) 胚・胎児発生への影響に関する試験（ウサギ）

リパスジルとして0（対照）、3、10、30mg/kg/日を雌のNZW ウサギに経口投与した結果、30mg/kg/日群の母動物で継続的な痙攣や後肢の動作不能による切迫剖検例、一般状態観察での頻呼吸、痙攣、部分的閉眼、自発運動減少、自発運動増加、流涎、体重増加量及び摂餌量の低値が認められたが、胚・胎児への影響は認められなかった。（母動物に対する無毒性量：10mg/kg/日[臨床曝露比^注]:543]、胚・胎児発生に対する無毒性量：30mg/kg/日[臨床曝露比^注]:5,453]

5) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）

リパスジルとして0（対照）、3、10、30mg/kg/日を雌のSD ラットに経口投与した結果、母動物の30mg/kg/日群で体重、体重増加量及び摂餌量の低値が認められ、生殖能に及ぼす影響として30mg/kg/日群で分娩率の低値及び妊娠期間の軽微な延長、分娩兆候なし、分娩時全児死亡が認められた。また、出生児では、30mg/kg/日群で平均産児数、平均出生児数、出生率及び体重の低値、離乳後のオープンフィールドテストでの移動区画数の低値が認められた。リパスジル塩酸塩水和物投与による乳汁移行が確認されていることから、前述の器官形成初期の胚発生阻害、又は出生児へのリパスジル塩酸塩水和物曝露が、これらの変化を誘発した可能性があるかと判断された。（無毒性量：10mg/kg/日[臨床曝露比^注]:2,303]

注) ヒトに本剤を1日2回7日間投与した時の最終点眼後のAUC_{0-t}の2倍値（0.508ng・hr/mL）に対する曝露量の比

(6) 局所刺激性試験

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験[リパスジルとして2.0%（8回/日）]では、結膜の発赤が認められ、刺激性は「極軽度の刺激性あり」に分類された。また、角膜上皮の障害性は認められなかった。

ウサギを用いた眼粘膜累積刺激性試験[リパスジルとして2.0%（4回/日）、2週間]では、投与期間を通して結膜の発赤が認められ、刺激性は「極軽度の刺激性あり」に分類されたが、累積刺激性は認められなかった。また、角膜上皮の障害性、眼組織の病理組織学的変化は認められなかった。

なお、結膜の発赤はリパスジル塩酸塩水和物点眼液の薬理作用（Rho キナーゼ阻害作用）に基づく血管拡張作用に起因した結膜の充血と判断された。

(7) その他の特殊毒性

1) 皮膚感作性試験（マウス、モルモット）

マウス局所リンパ節増殖試験では、実施可能な最大濃度（リパスジルとして8.17w/v%）でも皮膚感作性は認められなかった。モルモット皮膚感作性試験（Adjuvant and Patch Test 法）では、2.0%群で弱い陽性反応（非常に軽度な紅斑）が1/10例（10%）に認められたが、30%以上で陽性反応が認められた場合に感作性陽性と判断するのが一般的であることから、感作性を有する可能性は低いと判断された。

2) 皮膚光感作性試験（マウス、モルモット）

マウス光照射局所リンパ節増殖試験では、実施可能な最大濃度（リパスジルとして8.17w/v%）でも皮膚光感作性は認められなかった。モルモット皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip 法）では、2.0%群でも皮膚光感作性は認められなかった。

3) 併用点眼時の眼粘膜一次刺激性及び充血確認試験（ウサギ）

リパスジル塩酸塩水和物点眼液（リパスジルとして0.4%）と併用薬との併用点眼に関する試験として、ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性及び充血確認試験（併用点眼）[0.4%（2回/日）]を実施した。前眼部刺激性の観察では、チモロール点眼液0.5%との併用点眼により、刺激性が「實際上刺激性なし」から「軽度の刺激性あり」に上昇したが、リパスジル塩酸塩水和物点眼液での発赤とチモロール点眼液0.5%での分泌物の相加的作用による上昇であった。また、ラタノプロスト点眼液0.005%又はラタノプロストとチモロールの配合点眼液との併用点眼で、充血の発現時期の違いによる充血発現時間の延長が認められたが、充血の程度に対する影響はほとんど認められなかった。

4) 眼毒性試験（ウサギ、サル）

ウサギ 13 週間反復点眼投与眼毒性試験[基剤（2 回/日）、リパスジルとして 0.5%（2 回/日）、1.0%（2 回/日）、2.0%（2 回/日）]では、2.0%（2 回/日）群の雌で水晶体皮質浅層下の混濁が認められ、病理組織学的には水晶体線維の変性が認められた。サル 13 週間反復点眼投与眼毒性試験[基剤（2 回/日）、リパスジルとして 1.0%（2 回/日）、2.0%（2 回/日）]では、2.0%（2 回/日）群でもリパスジルに起因した眼毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：グラナテック点眼液 0.4% 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：リパスジル塩酸塩水和物 劇薬^{注)}

注) 劇薬指定はリパスジル、その塩類及びそれらの製剤。ただし、リパスジルとして 0.4%以下を含有する点眼剤を除く。

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

「グラナテック点眼液 0.4%を使用される患者さんへ」

「XIII.備考 その他の関連資料 患者用使用説明書」の項参照

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2014年9月26日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
グラナテック点眼液 0.4%	2014年9月26日	22600AMX01307000	2014年11月25日	2014年12月2日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2023年9月6日

内容：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号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2014年9月26日～2022年9月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
グラナテック 点眼液 0.4%	1319763Q1022	1319763Q1022	123746701	622374601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 興和 (株) 社内資料 : 第 I 相単回投与試験 (K-115-01) (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.1)
- 2) 興和 (株) 社内資料 : 第 I 相頻回・反復投与試験 (K-115-02) (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.2)
- 3) 興和 (株) 社内資料 : 第 II 相臨床薬理試験 (K-115-04) (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.3)
- 4) 興和 (株) 社内資料 : 第 II 相用量反応試験 (K-115-03) (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.4)
- 5) 興和 (株) 社内資料 : 第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験 (K-115-05) (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.5)
- 6) 興和 (株) 社内資料 : 第 III 相ラタノプロスト点眼液併用試験 (K-115-06) (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.6)
- 7) 興和 (株) 社内資料 : 第 III 相ラタノプロスト点眼液併用臨床薬理試験 (K-115-10) (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.8)
- 8) 興和 (株) 社内資料 : 第 III 相チモロール点眼液併用試験 (K-115-08) (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.7)
- 9) 興和 (株) 社内資料 : 第 III 相長期投与試験 (K-115-07) (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.9)
- 10) グラナテック点眼液 0.4%再審査資料概要 (2023 年 9 月 6 日再審査結果公表)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 興和 (株) 社内資料 : 非臨床試験 毒性試験 (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.1-11)

2. その他の参考文献

概要に関する参考文献

- 参1) 日本緑内障学会. 緑内障診療ガイドライン (第 3 版). 日眼会誌. 2012; 116: 5-46.
2023 年 9 月時点の最新版 : 日本緑内障学会. 緑内障診療ガイドライン (第 5 版). 日眼会誌.
2022; 126: 85-177.
- 参2) 厚生労働科学研究研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究. 平成 17 年度総括・分担研究報告書. 2006; 263-7.

適用上の注意に関する参考文献

- 参3) Christensen MT, et al.: CLAO J. 1998; 24: 227-31.

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである。(2023年9月時点)

発売国	発売年	販売名
タイ	2021年	GLANATEC
シンガポール	2022年	GLANATEC
マレーシア	2022年	GLANATEC

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

配合変化試験

試験方法

グラナテック点眼液 0.4%及び各種点眼剤を(1:1)の容量比で配合し、配合変化を評価した。

保存条件等

保存条件：室温、室内散光下

測定時点：配合前、配合直後、配合 30 分後

試験項目

外観変化、pH、浸透圧比（生理食塩液に対する比）、リパスジル含量（対表示量%）

試験結果

結果を以下の表に示す。試験①は 2014 年 8 月に、試験②（追加で 6 種類の点眼剤について試験を実施）は 2015 年 3 月にそれぞれ実施した。

配合直後から配合 30 分後にかけて外観、pH 及び浸透圧比が変化する点眼剤は認められなかった。また、配合直後、配合 30 分後において、グラナテック点眼液 0.4%の規格に抵触する点眼剤は認められなかった。

評価したいずれの点眼剤についても、グラナテック点眼液 0.4%の品質を低下させる配合変化は認められなかった。

試験品	試験項目	試験① 配合前	試験② 配合前
グラナテック点眼液 0.4%	外観	無色澄明	無色澄明
	pH	6.02	6.04
	浸透圧比	1.05	1.02
	リパスジル含量(%)	99.1	100.6

配合薬剤	試験項目	配合前	配合直後	配合 30 分後	試験
アイファガン点眼液 0.1%	外観	微黄緑色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.27	6.07	6.04	
	浸透圧比	1.05	1.05	1.05	
	リパスジル含量(%)	—	101.3	100.9	
アズルガ配合懸濁性点眼液	外観	白色懸濁	変化なし	変化なし	①
	pH	7.22	6.67	6.67	
	浸透圧比	0.97	1.03	1.05	
	リパスジル含量(%)	—	99.4	98.6	
アレギサール点眼液 0.1%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.83	6.58	6.57	
	浸透圧比	0.84	0.95	0.94	
	リパスジル含量(%)	—	99.7	99.6	
アレジオン点眼液 0.05%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.01	6.70	6.73	
	浸透圧比	0.99	1.03	1.02	
	リパスジル含量(%)	—	98.2	98.7	
ウブレチド点眼液 1%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.80	5.95	5.93	
	浸透圧比	1.04	1.05	1.03	
	リパスジル含量(%)	—	100.1	97.9	

配合薬剤	試験項目	配合前	配合直後	配合 30 分後	試験
エイゾプト懸濁性点眼液 1%	外観	白色懸濁	変化なし	変化なし	①
	pH	7.46	6.66	6.63	
	浸透圧比	0.92	1.05	1.05	
	リパスジル含量(%)	—	102.0	96.3	
オドメール点眼液 0.1%	外観	白色懸濁	変化なし	変化なし	①
	pH	6.94	6.12	6.21	
	浸透圧比	0.99	1.02	1.02	
	リパスジル含量(%)	—	102.6	100.5	
オルガドロン 点眼・点耳・点鼻液 0.1%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.88	7.02	7.00	
	浸透圧比	0.96	1.05	1.02	
	リパスジル含量(%)	—	99.4	99.4	
カタリン点眼用 0.005%	外観	黄色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.73	5.92	5.91	
	浸透圧比	1.07	1.04	1.06	
	リパスジル含量(%)	—	103.8	103.6	
ガチフロ点眼液 0.3%	外観	微黄色澄明	無色澄明	変化なし	①
	pH	5.94	5.94	5.94	
	浸透圧比	0.98	1.02	1.01	
	リパスジル含量(%)	—	98.3	99.1	
キサラタン点眼液 0.005%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	6.71	6.58	6.58	
	浸透圧比	0.96	1.01	1.01	
	リパスジル含量(%)	—	99.0	100.2	
クラビット点眼液 1.5%	外観	黄色澄明	微黄色澄明	変化なし	①
	pH	6.58	6.41	6.28	
	浸透圧比	0.99	1.01	0.99	
	リパスジル含量(%)	—	99.3	97.9	
コソプト配合点眼液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.71	5.82	5.82	
	浸透圧比	1.10	1.05	1.05	
	リパスジル含量(%)	—	103.6	101.4	
ザジテン点眼液 0.05%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	6.02	6.10	6.08	
	浸透圧比	0.88	0.96	0.95	
	リパスジル含量(%)	—	98.3	98.9	
ザラカム配合点眼液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.91	6.05	6.07	
	浸透圧比	1.06	1.07	1.06	
	リパスジル含量(%)	—	98.4	98.1	
サンコバ点眼液 0.02%	外観	紅色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.93	5.97	5.97	
	浸透圧比	0.95	0.97	0.98	
	リパスジル含量(%)	—	99.2	99.2	
サンテゼーン点眼液 (0.1%)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.39	5.86	5.87	
	浸透圧比	1.14	1.07	1.05	
	リパスジル含量(%)	—	101.6	100.2	

配合薬剤	試験項目	配合前	配合直後	配合 30 分後	試験
サンピロ点眼液 4%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	4.69	5.08	5.06	
	浸透圧比	1.46	1.23	1.23	
	リパスジル含量(%)	—	99.5	98.2	
ジクアス点眼液 3%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.38	6.25	6.25	
	浸透圧比	1.06	1.07	1.07	
	リパスジル含量(%)	—	99.2	98.0	
ジクロード点眼液 0.1%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.38	6.80	6.80	
	浸透圧比	1.16	1.16	1.16	
	リパスジル含量(%)	—	98.6	98.7	
ゼペリン点眼液 0.1%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.56	5.77	5.85	
	浸透圧比	1.10	1.10	1.08	
	リパスジル含量(%)	—	99.7	99.7	
タプコム配合点眼液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	②
	pH	6.89	6.51	6.54	
	浸透圧比	1.04	1.05	1.02	
	リパスジル含量(%)	—	99.9	99.9	
タプロス点眼液 0.0015%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.92	6.00	6.00	
	浸透圧比	1.01	1.04	1.03	
	リパスジル含量(%)	—	100.2	100.6	
タリビッド点眼液 0.3%	外観	淡黄色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	6.52	6.09	6.06	
	浸透圧比	1.09	1.07	1.06	
	リパスジル含量(%)	—	97.2	102.6	
タリムス点眼液 0.1%	外観	白色懸濁	変化なし	変化なし	①
	pH	5.44	5.82	5.83	
	浸透圧比	1.03	1.05	1.05	
	リパスジル含量(%)	—	99.2	100.0	
チモプトール XE 点眼液 0.5%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	6.96	6.32	6.18	
	浸透圧比	1.02	1.05	1.03	
	リパスジル含量(%)	—	97.9	98.8	
チモプトール点眼液 0.5%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	6.86	6.70	6.71	
	浸透圧比	1.07	1.08	1.08	
	リパスジル含量(%)	—	98.1	97.3	
ティアバランス点眼液 0.3%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	②
	pH	7.29	5.91	6.02	
	浸透圧比	1.01	1.02	1.02	
	リパスジル含量(%)	—	99.2	99.0	
デタントール 0.01% 点眼液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	6.13	6.03	6.04	
	浸透圧比	0.97	1.03	1.01	
	リパスジル含量(%)	—	98.1	102.7	

配合薬剤	試験項目	配合前	配合直後	配合 30 分後	試験
デュオトラバ配合点眼液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	6.84	6.44	6.36	
	浸透圧比	1.00	1.03	1.02	
	リパスジル含量(%)	—	98.7	98.9	
トラバタンズ点眼液 0.004%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.76	5.99	5.98	
	浸透圧比	1.01	1.03	1.03	
	リパスジル含量(%)	—	100.2	99.7	
トルソプト点眼液 1%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.73	5.79	5.77	
	浸透圧比	1.03	1.03	1.05	
	リパスジル含量(%)	—	102.8	102.6	
ニフラン点眼液 0.1%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.58	6.94	6.90	
	浸透圧比	1.07	1.13	1.14	
	リパスジル含量(%)	—	100.6	99.3	
ネオシネジューワ 5% 点眼液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.35	5.68	5.63	
	浸透圧比	2.12	1.60	1.60	
	リパスジル含量(%)	—	99.2	98.7	
ネバナック懸濁性点眼液 0.1%	外観	淡黄色懸濁	変化なし	変化なし	①
	pH	7.18	6.66	6.65	
	浸透圧比	1.02	1.03	1.05	
	リパスジル含量(%)	—	99.1	98.6	
ノフロ点眼液 0.3%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.31	5.68	5.87	
	浸透圧	1.01	1.04	1.05	
	リパスジル含量	—	99.6	99.2	
ハイパジールユーワ点眼液 0.25%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	6.99	6.41	6.46	
	浸透圧比	1.00	1.05	1.05	
	リパスジル含量(%)	—	100.3	101.9	
パタノール点眼液 0.1%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.12	6.63	6.63	
	浸透圧比	1.01	1.06	1.05	
	リパスジル含量(%)	—	99.9	100.5	
ヒアレイン点眼液 0.3%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	6.76	5.98	6.04	
	浸透圧比	0.95	1.01	1.01	
	リパスジル含量(%)	—	99.6	100.7	
フラビタン点眼液 0.05%	外観	黄色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.92	5.90	5.91	
	浸透圧比	0.97	1.02	1.03	
	リパスジル含量(%)	—	101.8	103.7	
フルメトロン点眼液 0.1%	外観	白色懸濁	変化なし	変化なし	①
	pH	7.31	6.50	6.52	
	浸透圧比	0.99	1.05	1.05	
	リパスジル含量(%)	—	100.4	102.1	

配合薬剤	試験項目	配合前	配合直後	配合 30 分後	試験
プロナック点眼液 0.1%	外観	黄色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	8.30	7.54	7.64	
	浸透圧比	1.07	1.14	1.13	
	リパスジル含量(%)	—	101.5	96.4	
ベガモックス点眼液 0.5%	外観	緑黄色澄明	微緑黄色澄明	変化なし	①
	pH	6.79	6.31	6.19	
	浸透圧比	1.02	1.03	1.02	
	リパスジル含量(%)	—	101.3	100.0	
ペミラストン点眼液 0.1%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.72	6.48	6.46	
	浸透圧比	0.85	0.94	0.93	
	リパスジル含量(%)	—	103.1	101.7	
ミケラン LA 点眼液 2%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	6.72	6.09	6.09	
	浸透圧比	1.01	1.02	0.99	
	リパスジル含量(%)	—	100.6	99.1	
ミケラン点眼液 2%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	6.87	6.16	6.14	
	浸透圧比	1.02	1.04	1.02	
	リパスジル含量(%)	—	99.3	99.7	
ミドリン M 点眼液 0.4%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	5.76	5.75	5.72	
	浸透圧比	1.02	1.03	1.03	
	リパスジル含量(%)	—	101.0	100.0	
ムコスタ点眼液 UD2%	外観	白色懸濁	変化なし	変化なし	①
	pH	5.86	5.89	5.90	
	浸透圧比	1.08	1.06	1.08	
	リパスジル含量(%)	—	99.3	99.2	
ラタノプロスト点眼液 0.005%「センジュ」	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	②
	pH	6.61	6.20	6.24	
	浸透圧比	0.91	0.98	0.97	
	リパスジル含量(%)	—	100.4	99.7	
ラタノプロスト点眼液 0.005%「ニットー」	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	②
	pH	6.68	6.35	6.37	
	浸透圧比	0.94	1.00	0.99	
	リパスジル含量(%)	—	99.5	100.4	
ラタノプロスト点眼液 0.005%「わかもと」	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	②
	pH	6.66	6.56	6.54	
	浸透圧比	0.96	1.01	1.00	
	リパスジル含量(%)	—	100.4	99.2	
リザベン点眼液 0.5%	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.49	6.83	6.83	
	浸透圧比	1.07	1.10	1.09	
	リパスジル含量(%)	—	100.3	98.4	
リズモン TG 点眼液 0.5%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.41	6.66	6.66	
	浸透圧比	1.51	1.28	1.28	
	リパスジル含量(%)	—	99.0	97.2	

配合薬剤	試験項目	配合前	配合直後	配合 30 分後	試験
リボスチン点眼液 0.025%	外観	白色懸濁	変化なし	変化なし	①
	pH	7.05	6.35	6.38	
	浸透圧比	0.99	1.00	0.99	
	リパスジル含量(%)	—	103.5	103.1	
リンデロン 点眼・点耳・点鼻液 0.1%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.86	7.05	7.08	
	浸透圧比	0.84	0.93	0.93	
	リパスジル含量(%)	—	99.6	98.3	
リンデロン点眼液 0.01%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.84	7.06	7.07	
	浸透圧比	0.82	0.91	0.91	
	リパスジル含量(%)	—	99.3	98.7	
点眼・点鼻用リンデロン A 液	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	6.98	6.75	6.75	
	浸透圧比	0.73	0.92	0.91	
	リパスジル含量(%)	—	100.2	99.5	
ルミガン点眼液 0.03%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	7.11	6.44	6.36	
	浸透圧比	1.04	1.01	1.01	
	リパスジル含量(%)	—	99.9	99.5	
レスキュラ点眼液 0.12%	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	①
	pH	6.17	6.24	6.05	
	浸透圧比	1.02	1.02	1.02	
	リパスジル含量(%)	—	98.2	99.4	

社内実施試験（試験①：2014年8月実施、試験②：2015年3月実施）

配合薬剤名は試験実施時点の名称

本試験は一定条件下において実施されており、条件等により異なる結果が現れることがある。

患者用使用説明書

「グラナテック点眼液0.4%を使用される患者さんへ」(A5版2頁、2021年12月作成)

グラナテック®点眼液0.4% を使用される患者さんへ

監修 熊本大学 名誉教授 谷原 秀信 先生
ツカザキ病院 眼科部長 福島 敦樹 先生

このお薬は、「緑内障、高眼圧症」の患者さんの眼圧を下げるお薬です。1回1滴、1日2回点眼してください。



点眼方法

1 容器の先が目やまつ毛に
触れないように、点眼してください。



2 点眼後は、目を軽く閉じて、1～5分間
目頭の下を指で押さえてください。



3 点眼後、目のまわりについてお薬を
洗顔で洗い流すか、
ぬらしたティッシュなどで
“やさしく”ふき取ってください。



4 他の目薬を使用する時は、5分以上の
間隔をあけてから点眼してください。

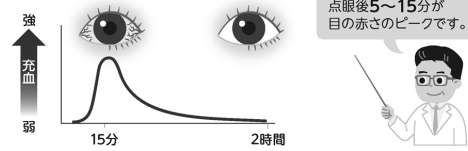


※ソフトコンタクトレンズを装着している場合は外してから点眼してください。

グラナテック点眼液0.4%

充血について

- このお薬は、一時的に血管を広げる作用があり、多くの方で、点眼後まもなく目が赤くなります(充血)。
- 通常、この充血は1～2時間でもとに戻り、点眼ごとに繰り返します。



※外出時の充血が気になる方は、外出時間を考えて早めに点眼するとよいでしょう。

以下のような場合は、医師又は薬剤師にご相談ください。

次の点眼までに充血が消えない場合や、以下の症状が続く場合は、医師または薬剤師にご相談ください。



保存方法 使用後は、ふたを閉め、直射日光を避けて、室温(1～30℃)で保存してください。

興和株式会社

2021年12月作成

