

エイベリス点眼液 0.002%に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は参天製薬株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

参天製薬株式会社

エイベリス点眼液 0.002%に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	エイベリス点眼液0.002%	有効成分	オミデネパグ イソプロピル
製造販売業者	参天製薬株式会社	薬効分類	87131
提出年月		平成30年10月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
黄斑浮腫 (嚢胞様黄斑浮腫を含む)	3	タフルプロストを除くFP受 容体作動薬との併用時の眼炎 症リスク上昇	6	他の緑内障治療薬との併用 時の安全性	7
眼炎症	4				
角膜肥厚	5				
1.2. 有効性に関する検討事項					
なし					

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	8
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	8
長期使用に関する特定使用成績調査	8
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
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	頁
通常のリスク最小化活動	10
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	10
医療従事者向け資材（適正使用ガイド） の作成と提供	10

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 31 年 3 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪市北区大深町 4-20

氏名：参天製薬株式会社

代表取締役社長兼 COO 谷内 樹生 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2018 年 9 月 21 日	薬効分類	87131
再審査期間	8 年	承認番号	23000AMX00815000
国際誕生日	2018 年 9 月 21 日		
販売名	エイベリス点眼液 0.002%		
有効成分	オミデネパグ イソプロピル		
含量及び剤型	1mL 中にオミデネパグ イソプロピル 20 µg を含有する点眼剤		
用法及び用量	1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する		
効能又は効果	緑内障、高眼圧症		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備 考			

変更の履歴

前回提出日：

平成 30 年 10 月 26 日

変更内容の概要：

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）に新たな非臨床安全性試験データを追記
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の市販直後調査の実施状況を変更
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の長期使用に関する特定使用成績調査の実施状況を変更

変更理由：

1. 重要な潜在的リスク「タフルプロストを除く FP 受容体作動薬との併用時の眼炎症リスク上昇」に関連して、新たに得られた非臨床安全性試験データを追記し、医療従事者に情報提供するため。
2. 市販直後調査を開始したため。
3. 長期使用に関する特定使用成績調査を開始したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫は、第Ⅲ相長期投与試験においてのみ認められ、その発現頻度は、第Ⅱ/Ⅲ相試験、第Ⅲ相長期投与試験、第Ⅲ相ラタノプロストからの切替え試験における併合解析（計 267 例）で、有害事象として 6.0%（16/267 例）、副作用として 5.2%（14/267 例）であった。副作用とされた 14 例はいずれも眼内レンズ挿入眼で黄斑浮腫が認められたもので、長期投与試験における眼内レンズ挿入眼症例での黄斑浮腫の副作用発現頻度は 48.3%（14/29 例）であった。また、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫は、ラタノプロスト等の FP 受容体作動薬においても無晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者で発現することが知られている。</p> <p>本剤投与後に認められた黄斑浮腫（有害事象の 16 例）は、いずれも非重篤、程度は軽度～中等度、1 例を除きすべての症例で視力低下や視力障害を伴い、ステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤等の通常の治療により回復／軽快する性質のものであったが、16 例中 10 例は本事象のため本剤の投与中止に至った。黄斑浮腫の発現時期は、最短で投与 37 日目、最長で投与 372 日目、平均（標準偏差）225.2（123.5）日、中央値 240 日であり、好発時期は認められなかった。また、16 例中、転帰が「回復」であった 12 例における回復までの期間は、黄斑浮腫発現後、最短で 19 日、最長で 141 日、平均（標準偏差）78.2（40.5）日、中央値 67 日であった。以上より、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として、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験では有晶体眼患者 215 例中 1 例（0.5%）に黄斑浮腫の有害事象が認められたことから、眼内レンズ挿入眼以外で黄斑浮腫が発現する可能性は否定できない。有晶体眼患者における黄斑浮腫の発現状況及び他のリスク因子を検討するため、患者背景や本剤の使用状況に関する情報をさらに収集する必要があること、及び臨床試験では当該事象が第Ⅲ相長期投与試験においてのみ認められたことを考慮し、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。</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（無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者）」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における黄斑浮腫に関連する有害事象の発現状況を医療関係者に確実に情報提供することにより、適正使用に関する理解及び早期に適切な処置の実施を促す。</p>
<p>眼炎症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>虹彩炎、前房内細胞といった眼炎症に関する有害事象が、第Ⅱ/Ⅲ相試験、第Ⅲ相長期投与試験、第Ⅲ相ラタノプロストからの切替え試験における単剤療法症例の併合解析（計 227 例）で合計 7 例（3.1%）に、第Ⅲ相長期投与試験のチモロール点眼液併用療法群（40 例）で合計 2 例（5.0%）に認められた。また、ラタノプロスト等の FP 受容体作動薬においても虹彩炎、ぶどう膜炎等の炎症性の副作用が知られている。</p> <p>本剤投与後に認められた眼炎症は、いずれも軽度で可逆性であったが、9 例中 3 例は本事象のため本剤の投与中止に至った。</p> <p>以上より、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"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動 ・ 追加の実薬品安全性監視活動として、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>眼炎症に関連する有害事象の発現状況を前向きに検討するため、患者背景や本剤の使用状況に関する情報をさらに取得する必要があることから長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。</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「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p>

	<p>臨床試験における眼炎症に関連する有害事象の発現状況を医療関係者に確実に情報提供することにより、適正使用に関する理解及び早期に適切な処置の実施を促す。</p>
<p>角膜肥厚</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>角膜肥厚は、国内臨床試験の併合解析（計 267 例）で有害事象として 6.7%（18/267 例）に認められた。これら角膜肥厚の重症度はすべて軽度であり、投与継続中又は投与終了後に回復し、回復までに加療を要した症例や投与中止に至った症例はなかった。また、いずれの症例においても、投与継続中に視力低下等の随伴症状や角膜浮腫、角膜混濁等の関連する有害事象は認められなかった。</p> <p>中心角膜厚に関しては、第Ⅱ/Ⅲ相試験、第Ⅲ相長期投与試験、第Ⅲ相ラタノプロストからの切替え試験における単剤療法症例の併合解析（計 227 例）において、投与 52 週までのベースラインからの変化量の平均値は、評価眼 13.5～21.9μm、非評価眼 12.3～18.9μm であり、経時的に変化量が増加する傾向は認められなかった。また、中心角膜厚がベースラインから 50μm を超える増加を示した症例の割合は、52 週間を通して評価眼 2.7～6.5%、非評価眼 1.2～8.6%であった。</p> <p>第Ⅲ相長期投与試験の単剤療法症例（85 例）における、球面屈折度数の投与 52 週までのベースラインからの変化量(平均値\pm標準偏差)は、評価眼において-0.135\pm0.416～ 0.068\pm0.397 D、非評価眼において-0.143\pm0.399～ 0.025\pm0.462 D であった。一方、球面屈折度数のベースラインからの変化量を正負に関わらず絶対値で示した場合の平均値\pm標準偏差は、投与 26 週で評価眼 0.331\pm0.271 D、非評価眼 0.314\pm0.288 D、投与 52 週で評価眼 0.320\pm0.271 D、非評価眼 0.345\pm0.306 D と屈折検査で用いられる最小単位のレンズ度数である 0.25D を超えていたことから、角膜肥厚が裸眼視力に影響を及ぼす可能性を完全に否定することはできないと考えられた。</p> <p>以上より、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として、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>角膜肥厚に関連する有害事象を前向きに収集し、角膜肥厚が臨床的に問題となることがないか検討するため。</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「副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における角膜肥厚に関連する有害事象の発現状況及び中心角膜厚の変化量等の情報を医療関係者に確実に提供することにより、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な潜在的リスク	
タフルプロストを除く FP 受容体作動薬との併用時の眼炎症リスク上昇	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>アメリカで実施した第 I / II 相試験では、オミデネパグ イソプロピル点眼液の 3 濃度（0.003%、0.01%又は 0.03%）単剤療法群に加え、各濃度のオミデネパグ イソプロピル点眼液と 0.0015% タフルプロスト点眼液（FP 受容体作動薬）の併用療法群も設定した。本試験の開始直後に有害事象（羞明）による中止が 3 件発生したため、社内メディカルモニターが開錠下で確認した結果、0.03%単剤療法 1 群及び併用療法 3 群の合計 14 例では安全性に配慮して治験継続を中止した。</p> <p>併用療法群（3 濃度の合計 11 例）における、虹彩炎、前房内細胞及び前房のフレアといった眼炎症関連有害事象の発現頻度は、それぞれ 18.2%、18.2%及び 18.2%であり、一方、単剤療法群（3 濃度の合計 33 例）における同事象の発現頻度は、それぞれ 15.2%、3.0%及び 0%であった。併用療法群の検討症例数が少ないものの、オミデネパグ イソプロピル点眼液（濃度：0.003%～0.03%）とタフルプロスト点眼液との併用では眼炎症の発現リスク増大が示唆された。</p> <p>オミデネパグ イソプロピル点眼液とタフルプロスト点眼液を併用したときの炎症発現リスク増大の機序は薬物動態学的な相互作用とは考えられず、未だ不明であるが、タフルプロスト点眼液を含む FP 受容体作動薬においても虹彩炎、ぶどう膜炎等の炎症性の副作用が知られていることから、両剤が持つ眼炎症作用が増強された可能性が考えられる。</p> <p>上記の試験以降、本剤（0.002%オミデネパグ イソプロピル点眼液）と FP 受容体作動薬との併用は検討していないが、タフルプロスト以外の FP 受容体作動薬との併用で眼炎症リスクが上昇する可能性は否定できないことから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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 	

<ul style="list-style-type: none"> 追加の医薬品安全性監視活動として、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>タフルプロストを除くFP受容体作動薬との併用時の安全性情報を前向きに収集し、眼炎症リスク上昇について検討するため。</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「相互作用（併用注意）」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。なお、タフルプロストに関しては、添付文書の「禁忌」及び「相互作用（併用禁忌）」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>上記のアメリカで実施した第Ⅰ/Ⅱ相試験におけるタフルプロストとの併用時の眼炎症リスク上昇等に関する情報を医療関係者に確実に提供することにより、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な不足情報	
他の緑内障治療薬との併用時の安全性	
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤は選択的EP2受容体作動薬であり、眼圧下降剤としては新規作用機序を有する。市販後は既存の緑内障治療薬であるβ遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、α₂作動薬等との併用で使用される場合も多いと想定される。一方、開発時はβ遮断薬であるチモロール点眼薬との併用時の安全性が検討されている（検討症例数：40例）のみであり、他の緑内障治療薬との併用時の安全性に関する情報が十分に得られていないことから、重要な不足情報とした。</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 追加の医薬品安全性監視活動として、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下での本剤と他の緑内障治療薬との長期併用時の安全性情報を前向きに収集し、早期の情報提供につなげるため。</p>	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	

	<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「相互作用（併用注意）」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験で検討されたチモロール点眼薬との併用時の安全性に関する情報等を医療関係者に確実に提供することにより、適正使用に関する理解を促す。</p>
--	---

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

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 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）	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始後 6 ヶ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内</p>
長期使用に関する特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）、眼炎症、角膜肥厚、タフルプロストを除く FP 受容体作動薬との併用時の眼炎症リスク上昇、他の緑内障治療薬との併用時の安全性</p> <p>【目的】</p> <p>使用実態下における本剤の長期使用時での安全性及び有効性、並びに他の緑内障治療薬との長期併用時の安全性の確認</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間：販売開始後 5 年間 ・ 目標症例数：3900 例（登録症例数として） ・ 実施方法：中央登録方式にて実施。 ・ 標準観察期間：単剤療法症例・併用療法症例ともに本剤投与開始後 12 ヶ月間。ただし、観察期間の途中で単剤療法症例へ他の緑内障治療薬が追加されて併用療法へ移行した場合は、併用投与開始後 12 ヶ月まで延長する。

【実施計画の根拠】

- 日常診療下で本剤と他の緑内障治療薬との併用療法時の安全性及び有効性を、単剤療法時と比較して検討するために、症例登録時に併用療法症例と単剤療法症例に区分して収集することとした。
- 目標症例数の設定根拠：
臨床試験の単剤療法症例の併合解析（計 227 例）で虹彩炎等の眼炎症関連有害事象の発現頻度は 3.1%であった。使用成績調査での同事象の発現頻度を 0.3%と仮定すると、95%以上の確率で 1 例以上検出するために必要な症例数は約 1000 例となる。単剤療法症例と併用療法症例の適切な比較のために、症例数の比率が 1:1 となるよう症例登録を行い、1 年観察例として各々約 1000 症例、合計 2000 症例を収集する。

更に、新規緑内障点眼液の 1 年継続率（60.9%）¹⁾、解析対象除外症例等の発生及び単剤療法症例で観察期間中に他の緑内障治療薬が追加併用される症例の発生を考慮して、目標登録症例数を単剤療法症例 2100 例、併用療法症例 1800 例、合計 3900 例とした。なお、単剤療法症例で観察期間中に他の緑内障治療薬が追加併用される症例は、「単剤療法症例（1 年観察例として目標症例数：1000 例）」にも「併用療法症例（1 年観察例として目標症例数：1000 例）」にも合算しない。

1) Kashiwagi K, Furuya T. Persistence with topical glaucoma therapy among newly diagnosed Japanese patients. Jpn J Ophthalmol. 2014 Jan;58:68-74.

- 標準観察期間の設定根拠：
本剤と他の緑内障治療薬との長期併用時の安全性及び重要な特定されたりスクである黄斑浮腫（嚢胞性黄斑浮腫を含む）・眼炎症・角膜肥厚に関連する有害事象の発現状況を前向きに検討するため、患者背景や本剤の使用状況に関する情報をさらに収集する必要があること、及び臨床試験では第Ⅲ相長期投与試験においてのみ黄斑浮腫が認められたことより、第Ⅲ相長期投与試験（52 週間投与）と同じ 12 ヶ月間とした。単剤療法症例で観察期間の途中で他の緑内障治療薬が追加されて併用療法へ移行した場合の標準観察期間については、併用療法へ移行してからの安全性を、併用療法症例や単剤療法症例と同様に 12 ヶ月間検討する必要があると考えたことから設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うとともに、医療現場に本剤と他の緑内障治療薬との併用有無別での有害事象の発現状況を提供するため。
- 他の緑内障治療薬との併用例のデータ（目標 1800 例）が 100、300 及び 1000 例固定された時点：医療現場に本剤と他の緑内障治療薬との併用有無別での有害事象の発現状況を提供するため。
- 調査終了時：全症例のデータ固定後、最終報告書を作成・提出する。

【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】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

<ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否を検討する。

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	
市販直後調査による情報提供	
実施期間：販売開始後 6 ヶ月間	評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】 黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）、眼炎症、角膜肥厚、タフルプロストを除く FP 受容体作動薬との併用時の眼炎症リスク上昇、他の緑内障治療薬との併用時の安全性</p> <p>【目的】 臨床試験における黄斑浮腫・眼炎症・角膜肥厚等の発現状況、タフルプロストとの併用時の眼炎症リスク上昇、及びチモロール点眼薬との併用時の安全性に関する情報等を提供し、適正使用に関する理解及び早期に適切な処置の実施を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に MR が提供、説明し、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、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】</p> <p>安全性定期報告作成時に黄斑浮腫・眼炎症・角膜肥厚等の有害事象発現状況、他の緑内障治療薬との併用状況等を確認する。その結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p>	

報告の予定時期：安全性定期報告時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 ヶ月後	実施中	販売開始から 8 ヶ月以内
長期使用に関する特定使用成績調査	3900 例（登録症例数として）	・安全性定期報告時 ・他の緑内障治療薬との併用例のデータが 100、300 及び 1000 例固定された時点 ・調査終了時	実施中	販売開始から 6 年後の予定

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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	販売開始から 6 ヶ月後	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告作成時 報告の予定時期：安全性定期報告時	実施中