

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(2019年更新版)に準拠して作成

選択的EP2受容体作動薬
緑内障・高眼圧症治療剤

オミデネパグ イソプロピル点眼液

劇薬、処方箋医薬品^注

エイベリス[®]点眼液0.002%

エイベリス[®]ミニ点眼液0.002%

EYBELIS[®] ophthalmic solution

EYBELIS[®] Mini ophthalmic solution

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	劇薬、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、オミデネパグ イソプロピル 20μg含有
一般名	和名:オミデネパグ イソプロピル (JAN) 洋名:Omidenepag Isopropyl (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: エイベリス点眼液 0.002%:2018年9月21日 エイベリスミニ点眼液 0.002%:2022年3月4日 薬価基準収載年月日: エイベリス点眼液 0.002%:2018年11月20日 エイベリスミニ点眼液 0.002%:2022年5月25日 発売年月日: エイベリス点眼液 0.002%:2018年11月27日 エイベリスミニ点眼液 0.002%:2022年5月30日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:参天製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 製品情報センター TEL:0120-921-839 06-7664-8624 受付時間:9時～17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2022年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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)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)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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)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)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII.

備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	- 1 -
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	- 3 -
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	- 5 -
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	- 7 -
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	- 9 -
10. 容器・包装	- 9 -
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	- 10 -
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	- 20 -
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 薬理作用	20
VII. 薬物動態に関する項目	- 24 -
1. 血中濃度の推移	24
2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 母集団（ポピュレーション）解析	25
4. 吸収	25

5. 分布	- 25 -
6. 代謝	- 27 -
7. 排泄	28
8. トランスポーターに関する情報	28
9. 透析等による除去率	28
10. 特定の背景を有する患者	28
11. その他	28
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	- 29 -
1. 警告内容とその理由	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
7. 相互作用	31
8. 副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	- 33 -
10. 過量投与	33
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	35
IX. 非臨床試験に関する項目	- 36 -
1. 薬理試験	36
2. 毒性試験	36
X. 管理的事項に関する項目	- 39 -
1. 規制区分	39
2. 有効期間	39
3. 包装状態での貯法	39
4. 取扱い上の注意	39
5. 患者向け資材	39
6. 同一成分・同効薬	39
7. 国際誕生年月日	39
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	39
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	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
11. 再審査期間	40
12. 投薬期間制限に関する情報	40
13. 各種コード	40
14. 保険給付上の注意	40
XI. 文献	- 41 -
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41
XII. 参考資料	- 42 -
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42
XIII. 備考	- 43 -
1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	43
2. その他の関連資料	43

略 語 表

なし(個別に各項目において解説する。)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

現在、緑内障治療薬の第一選択薬としてプロスタグランジン誘導体であるFP受容体作動薬やβ遮断薬が主に使用されているが、FP受容体作動薬には、非反応性や低反応性の患者が存在すること¹⁾、眼局所の副作用が発現することが報告されている²⁾。また、β遮断薬では、全身性の副作用の発現が懸念されている²⁾。

さらに、これら単剤治療では目標眼圧を達成できない場合があり、さらなる眼圧下降作用を得るために作用機序の異なる薬剤の追加併用や配合剤の使用もされているが²⁾、多剤併用療法では点眼回数の増加に伴う安全性の懸念、アドヒアランスやQOLの低下につながるものが問題視されている。これらのことから、より安全性が高く、より強力な眼圧下降作用や新たな作用機序を有する眼圧下降薬が望まれている。

エイベリス点眼液0.002%は、非プロスタグランジン骨格の低分子化合物で選択的なEP2受容体刺激作用を有するオミデネバグのプロドラッグである、オミデネバグ イソプロピルを有効成分とする世界初の緑内障治療薬である。既存の緑内障治療薬とは異なり、EP2受容体に選択的に結合して刺激することで線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進し、眼圧下降作用を示すと考えられる。

非臨床において安全性試験を実施後、2012年より米国において緑内障、高眼圧症を対象として臨床試験が開始された。これに引き続き日本での臨床試験を行い、2018年9月に世界初の選択的EP2受容体作動薬として、「緑内障、高眼圧症」治療薬の製造販売承認を取得した。

さらに、保存剤にアレルギーを示す患者や角結膜上皮障害を有する患者に使用できる保存剤非含有の1回使い捨てディスポーザブル容器入りの製剤について、エイベリス点眼液0.002%製剤との生物学的同等性を検証し、2022年3月にエイベリスミニ点眼液0.002%として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. エイベリス点眼液0.002%はEP2受容体に選択的に作用して眼圧下降作用を示す、世界初の緑内障・高眼圧症治療薬である。

(VI. 2. (1). 1) 受容体親和性および選択性の項参照)

2. POAG、OHを対象に眼圧下降効果を指標とした0.005%ラタノプロスト点眼液との第II/III相臨床比較試験において、エイベリス点眼液0.002%の0.005%ラタノプロスト点眼液に対する非劣性が検証された。

(V. 5. (4). 1). ②比較試験の項参照)

3. POAG、NTG、OH、落屑緑内障、色素緑内障を対象として、エイベリス点眼液0.002%単独投与(低眼圧群、高眼圧群)及び0.5%チモロール点眼液との併用投与群の眼圧下降効果を検討した第III相長期投与試験において、いずれの群においても52週の試験期間のうち、すべての測定時点において、ベースラインと比較して有意な眼圧下降が確認された。

※チモロールとの併用例で結膜充血等の眼炎症性副作用の発現頻度の上昇が認められた。併用に際しては十分に注意すること。

(V. 5. (4). 2). ①第III相長期投与試験の項参照)

4. プロスタグランジン関連薬で効果不十分なPOAG、OHを対象とした臨床試験において、エイベリス点眼液0.002%の投与により有意な眼圧下降が認められた。

(V. 5. (4). 2). ②第III相0.005%ラタノプロスト点眼液からの切替試験の項参照)

5. エイベリスミニ点眼液0.002%は、保存剤非含有、1回使い切り型の製剤であり、承認時の生物学的同等性試験では、眼圧下降作用を指標にエイベリス点眼液0.002%との同等性が検証された。

(VI. 2. (2). 2) 生物学的同等性の項参照)

6. 国内で実施された第II/III相試験(4週間投与、116例)、第III相長期投与試験(52週間投与、125例)及び第III相切替試験(4週間投与、26例)の併合解析において、エイベリス点眼液0.002%を投与された267例中107例

(40.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜充血61例(22.8%)であった(承認時)。重大な副作用として、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫(5.2%)が報告されている。

(Ⅷ. 8 副作用の項参照)

POAG(Primary Open Angle Glaucoma):原発開放隅角緑内障

NTG(Normal Tension Glaucoma):正常眼圧緑内障

OH(Ocular Hypertension):高眼圧症

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	無	(「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料(適正使用ガイド) https://www.santen.co.jp/medical-channel/di/safety/index.html?gojuon=a
最適使用推進ガイドライン	無	該当資料なし
保険適用上の留意事項通知	無	該当資料なし

(2021年2月5日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画書を策定の上、適切に実施すること。(「I.6. RMPの概要」の項参照)

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
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
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

医薬品安全性監視計画
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 ・市販直後調査 ・長期使用に関する特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要 なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成と提供

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エイベリス®点眼液 0.002%

エイベリス®ミニ点眼液 0.002%

(2) 洋名

EYBELIS® ophthalmic solution 0.002%

EYBELIS® Mini ophthalmic solution 0.002%

(3) 名称の由来

Eye + Bella (ベッラ: イタリア語で“美しい”の意味)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

オミデネパグ イソプロピル (JAN)

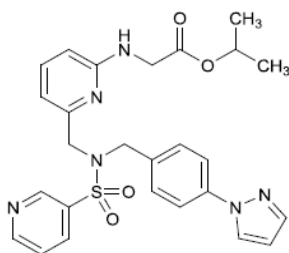
(2) 洋名 (命名法)

Omidenepag Isopropyl (JAN)

(3) ステム

非プロスタノイドプロスタグランジン受容体作動薬: -nepag

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₆H₂₈N₆O₄S

分子量: 520.60

5. 化学名 (命名法) 又は本質

1-Methylethyl 2-{{[6-({N-[4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl]pyridine-3-sulfonamido}methyl)pyridin-2-yl]amino}acetate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

エイベリス点眼液 0.002%:UR-7385、DE-117

エイベリスミニ点眼液 0.002%:UR-7385、DE-117B

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色から淡褐色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	局方の溶解性表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	溶けやすい
エタノール	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 105.6℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=1.31

(エタノール(99.5)/Britton-Robinson 緩衝液混液における pKa をエタノール 0%へ外挿して求めた。)

(6) 分配係数

水/オクタノール系では測定できなかったため HPLC 法で測定した。

pH	logP _{HPLC}
2.17	0.846
2.95	2.191
3.77	2.860
4.21	2.974
4.70	3.003
5.49	3.016
6.31	3.021

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結果	
長期保存試験	25℃/60%RH	36 ヶ月 (継続試験中)	内装: LDPE 袋 外装: アルミラミネート袋	規格内	
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月	ファイバードラム	規格内	
苛 酷 試 験	高温	60℃	4 週	ガラス瓶、密閉	規格内
	高温・高湿	60℃/75%RH	4 週	ガラス瓶、開放	規格内
	光	25℃/60%RH	120 万 lx・hr [※]	ガラスシャーレをポリエチレン フィルムで覆う	規格内

LDPE: 低密度ポリエチレン

※: 総照度 120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー 354 W・h/m²

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

赤外吸収スペクトル測定法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

<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) 剤形の区分

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明、無菌水性点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

〈エイベリス点眼液 0.002%〉

〈エイベリスミニ点眼液 0.002%〉

pH:5.5~6.1

pH:5.5~6.1

浸透圧比:0.9~1.0

浸透圧比:0.9~1.0

(5) その他

特になし

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	エイベリス点眼液 0.002%	エイベリスミニ点眼液 0.002%
有効成分	1mL中にオミデネパグ イソプロピル20µg	
添加剤	ポリオキシル 35 ヒマシ油、濃グリセリン、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、ベンザルコニウム塩化物、エデト酸ナトリウム水和物、pH 調節剤	ポリオキシル 35 ヒマシ油、濃グリセリン、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、エデト酸ナトリウム水和物、pH 調節剤

(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

製剤中の主分解生成物は、オミデネパグ イソプロピルが加水分解して生成したオミデネパグであるが、活性代謝物であり安全性に懸念はなく、構造活性相関研究において潜在的な発がん性の懸念を示す警告構造がないことが確認されている。

6. 製剤の各種条件下における安定性

(エイベリス点眼液 0.002%)

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	5°C/成り行き湿度	36ヵ月	最終包装(箱入り)	規格内 ^{※1}	
加速試験	25°C/40%RH	6ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 ^{※1}	
苛酷試験	温度	40°C/25%RH	1ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 ^{※2}
	光	25°C/成り行き湿度	60万lx・hr	点眼容器 (シュリンクラベルあり、 投薬袋・箱なし)	規格外 ^{※2} (有効成分の含量の 低下及び類縁物質の増加が認 められた。)
				点眼容器 (シュリンクラベルあり、 遮光用投薬袋入り、箱なし)	規格内 ^{※2}
開封後の 安定性	30°C/75%RH	42日	点眼容器(暗所) 〔開栓・1滴滴下・閉栓の操作を 1回/日繰り返し行った〕	規格内 ^{※2}	

※1 測定項目:性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験(類縁物質)、不溶性異物、不溶性微粒子、含量、無菌

※2 測定項目:性状、浸透圧比、pH、純度試験(類縁物質)、不溶性異物、不溶性微粒子、含量

(エイベリスミニ点眼液 0.002%)

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	5°C/成り行き湿度	36ヵ月	アルミピロー包装	規格内 ^{※1}	
加速試験	25°C/40%RH	6ヵ月	アルミピロー包装	規格内 ^{※1}	
苛酷試験	温度	40°C/25%RH 以下	1ヵ月	アルミピロー包装	規格内 ^{※2}
	光	25°C/成り行き湿度	60万lx・hr	ディスポーザブル用点眼容器 (アルミピロー包装・投薬袋・箱 なし)	規格外 ^{※3} (有効成分の含量 の低下及び類縁物質の増加 が認められた。)
				ディスポーザブル用点眼容器 (アルミピロー包装・箱なし、遮 光用投薬袋入り)	規格内 ^{※3}
アルミピロー 包装開封後の 安定性	30°C/35%RH	31日	ディスポーザブル用点眼容器 (アルミピロー包装・投薬袋な し、箱入り)	規格内 ^{※1}	
	5°C/成り行き湿度	12ヵ月	ディスポーザブル用点眼容器 (アルミピロー包装・箱なし、遮 光用投薬袋入り)	規格内 ^{※1}	

※1 測定項目:性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験(類縁物質)、不溶性異物、不溶性微粒子、含量、無菌

※2 測定項目:性状、浸透圧比、pH、純度試験(類縁物質)、不溶性異物、不溶性微粒子、含量

※3 測定項目:性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験(類縁物質)、不溶性異物、不溶性微粒子、含量

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)

—

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

〈エイベリス点眼液 0.002%〉

プラスチック点眼容器:2.5mL×5本、2.5mL×10本 (投薬袋同梱)

〈エイベリスミニ点眼液 0.002%〉

プラスチック点眼容器:0.3mL×30本 (アルミピロー1袋10本入り×3袋) (投薬袋同梱)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈エイベリス点眼液 0.002%〉

点眼容器:ポリエチレン、キャップ:ポリプロピレン、ラベル:ポリエチレンテレフタレート、投薬袋:ポリエチレン

〈エイベリスミニ点眼液 0.002%〉

点眼容器:ポリエチレン、ラベル:ポリプロピレン、アルミピロー包装:ポリエチレン+ポリエチレンテレフタレート+アルミニウム、投薬袋:ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

〈エイベリス点眼液 0.002%〉

本剤は5mL用プラスチック点眼容器に2.5mL充填している。

〈エイベリスミニ点眼液 0.002%〉

本剤はディスポーザブルタイプのプラスチック点眼容器に0.3mL充填している。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1回1滴、1日1回点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (4). 1). ① 無作為化並行用量反応試験」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

〈評価資料〉

試験名	デザイン (投与期間)	被験薬及び対照薬	対象及び症例数	目的
第I相	オープン試験 (7日間)	・0.0025%オミデネパグ イノプロピル点眼液	健康成人男性 日本人:7例 白人:7例	薬物動態の検討
第II相試験 ステージ1	二重盲検並行群 間比較試験 (4週間)	・0.002% オミデネパグ イノプロピル点眼液 ・0.0025%オミデネパグ イノプロピル点眼液 ・プラセボ点眼液	POAG、OH 日本人 二重盲検:63例	至適用量の検討
第III相試験 ステージ2	評価者盲検並行 群間比較試験 (4週間)	・0.002% オミデネパグ イノプロピル点眼液 ・0.005%ラタノプロスト点眼液	評価者盲検:190 例	0.005%ラタノプロスト点眼 液に対する非劣性
第III相長期投与 試験	オープン試験 (52週間)	・0.002% オミデネパグ イノプロピル点眼液 ・0.002% オミデネパグ イノプロピル点眼液+ 0.5%チモロール点眼液併用	OAG、OH 日本人 125例	長期点眼における安全 性、有効性
第III相0.005%ラタ ノプロスト点眼液か らの切替試験	0.005%ラタノプロスト 点眼液からの切替 オープン試験 (4週間)	・0.002% オミデネパグ イノプロピル点眼液	POAG、OH 日本人 26例	0.005%ラタノプロスト点眼 液治療抵抗性の患者に対 する有効性、安全性

(参考資料)

試験名	デザイン (投与期間)	被験薬及び対照薬	対象及び症例数	目的
第I/II相試験	評価者盲検並行 群間比較試験 (4週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・0.003%オミデネパグ イソプロピル点眼液 ・0.01% オミデネパグ イソプロピル点眼液 ・0.03% オミデネパグ イソプロピル点眼液 ・0.003%オミデネパグ イソプロピル点眼液+ 0.0015%タフルプロスト点眼液併用 ・0.01% オミデネパグ イソプロピル点眼液+ 0.0015%タフルプロスト点眼液併用 ・0.03% オミデネパグ イソプロピル点眼液+ 0.0015%タフルプロスト点眼液併用 ・0.0015%タフルプロスト点眼液 ・プラセボ点眼液 	POAG, OH 非日本人 74例	単剤及びタフルプロスト点眼液を併用した際の安全性、有効性
前期第II相試験	評価者盲検並行 群間比較試験 (4週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・0.0003%オミデネパグ イソプロピル点眼液 ・0.001% オミデネパグ イソプロピル点眼液 ・0.002% オミデネパグ イソプロピル点眼液 ・0.003% オミデネパグ イソプロピル点眼液 ・0.005%ラタノプロスト点眼液 ・プラセボ点眼液 	POAG, OH 非日本人 91例	0.005%ラタノプロスト点眼液及びプラセボ点眼液を対照にした安全性、有効性
後期第II相試験	評価者盲検並行 群間比較試験 (3ヵ月)	<ul style="list-style-type: none"> ・0.0012%オミデネパグ イソプロピル点眼液 ・0.0016%オミデネパグ イソプロピル点眼液 ・0.002% オミデネパグ イソプロピル点眼液 ・0.0025%オミデネパグ イソプロピル点眼液 ・0.003% オミデネパグ イソプロピル点眼液 ・0.005%ラタノプロスト点眼液 	POAG, OH 非日本人 184例	0.005%ラタノプロスト点眼液を対照にした安全性、有効性

POAG: 原発開放隅角緑内障、OAG: 開放隅角緑内障、OH: 高眼圧症

(2) 臨床薬理試験

第I相試験³⁾

健康成人男性 14 例 (日本人 7 例、白人 7 例) に、0.0025%オミデネパグ イソプロピル点眼液を反復点眼 (1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼、7 日間) し、活性代謝物であるオミデネパグの血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを評価した。

その結果、オミデネパグは C_{max} 到達後血漿中から速やかに消失し、1 週間の反復点眼後も蓄積はないことが示された。副作用は日本人において「結膜充血」、「ALT 増加」、「AST 増加」が各 1 例、白人において「結膜充血」、「羞明」が各 2 例に認められたが、いずれも軽度であり、無処置にて回復した。

また安全性及び薬物動態プロファイルに、日本人と白人の差異はないことが確認された。以上の結果より、0.0025%オミデネパグ イソプロピル点眼液の安全性、忍容性に問題はないと考えられた。

(3) 用量反応探索試験

〈参考〉海外第 I / II 相試験

外国人の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 (74 例) を対象に、単剤及びタフルプロスト点眼液を併用した際の安全性、有効性を検討する目的で試験を実施した。

単剤は、0.03、0.01%、及び0.003%オミデネパグ イソプロピル点眼液の3群、併用はそれぞれの単剤と同濃度点眼液にタフルプロスト点眼液を併用した3群、加えて、タフルプロスト点眼液群、プラセボ群の計8群に対し、1回1滴、1日1回、4 週間両眼に点眼した。

試験開始直後に、羞明による中止例が 3 例 (いずれも併用群) 発生したことから、安全性に配慮し、タフルプロスト併用群及び 0.03%単剤群の試験を中止した。その他の投与群 (0.01%、及び 0.003%オミデネパグ イソプロピル点眼液群、タフルプロスト点眼液群、プラセボ群) では安全性に問題は認められなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

第Ⅱ相試験〔ステージ1〕⁴⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(63例)を対象に、0.002%オミデネパグ イソプロピル点眼液〔本剤〕、0.0025%オミデネパグ イソプロピル点眼液、あるいはプラセボ点眼液を1回1滴、1日1回、4週間両眼に点眼した。その結果、0.002%〔本剤〕群、0.0025%群ともに、プラセボ群と比べ有意な眼圧下降を示した。

また点眼後4週の全ての測定時点(9、13、17時)で0.002%〔本剤〕群が0.0025%群より大きな眼圧下降作用を示し、副作用発現率は低かったことから、0.002%が至適濃度であると考えられた。

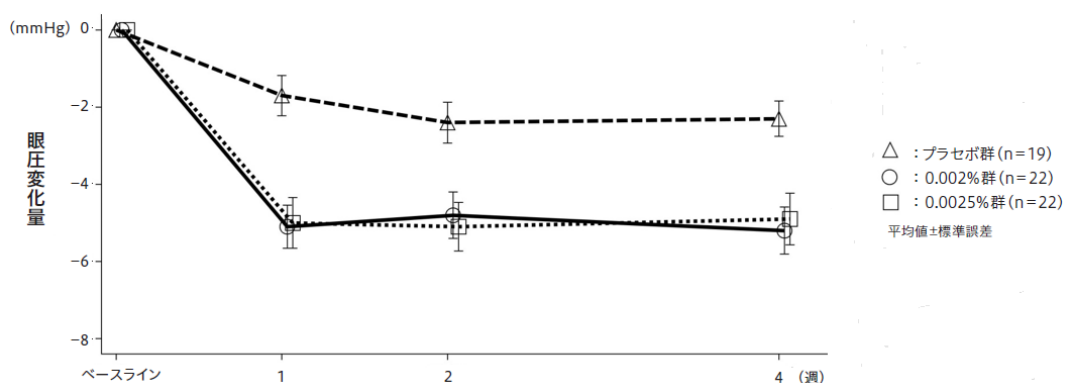
目的:オミデネパグ イソプロピル点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした臨床試験-第Ⅱ/Ⅲ相-〔ステージ1〕

試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(63例)
試験方法	ウォッシュアウト後、少なくともいずれか一方の眼圧が22 mmHg 以上、両眼とも34 mmHg 以下の患者を無作為に3群(0.002%〔本剤〕群:22例、0.0025%群:22例、プラセボ群:19例)に割付け、二重盲検下で1回1滴、1日1回(21時)、4週間両眼に点眼し、有効性及び安全性を検討した。また有効性に対する用量反応性についても検討し、至適濃度を決定した。 有効性評価眼はベースラインの日中眼圧の高い方の眼(同値の場合は右眼)とした。
主要評価項目	<p>■有効性 点眼後4週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量</p> <p>■安全性 有害事象、臨床検査値、血圧・脈拍数、眼科的検査(中心角膜厚、細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査)</p>

結果

■有効性

点眼後4週における平均日中眼圧変化量において、0.002%群〔本剤〕及び0.0025%群とプラセボ群との群間差は、それぞれ-2.92mmHg、-2.65mmHgであり、両群ともにプラセボ群と比べ有意な眼圧下降を示した。



点眼後4週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量(MMRM法※)

群	眼圧変化量 (mmHg) 最小二乗平均値±標準誤差	プラセボ群との比較	
		群間差 [95%CI]	調整済み p 値
プラセボ群 (19例)	-2.18 ± 0.63	—	—
0.002%〔本剤〕群 (22例)	-5.11 ± 0.58	-2.92 [-4.65, -1.20]	0.0025
0.0025%群 (22例)	-4.83 ± 0.58	-2.65 [-4.37, -0.93]	0.0031

※ 点眼群、来院及び点眼群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする解析方法

■安全性

	0.002%〔本剤〕群	0.0025%群	プラセボ群
副作用発現率	36.4% (8/22 例)	40.9% (9/22 例)	0% (0/19 例)

いずれの群においても、副作用の重症度は軽度であり、点眼中または終了後に速やかに回復又は軽快した。高頻度(5%以上)に認められた副作用は、0.002%〔本剤〕群では、結膜充血 22.7% (5/22 例) 及び角膜肥厚 9.1% (2/22 例)、0.0025%群では、結膜充血 27.3% (6/22 例) 及び角膜肥厚 13.6% (3/22 例) であった。副作用による投与中止例はなかった。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、0.002%〔本剤〕群に 1 例(白血球数増加)認められたが、試験終了後に問題ない程度へ回復した。因果関係が否定できない血圧・脈拍数の異常変動は認められなかった。

② 比較試験

第Ⅲ相試験〔ステージ2〕⁵⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(190例)を対象に、0.002%オミデネパグ イソプロピル点眼液〔本剤〕、あるいは0.005%ラタノプロスト点眼液を1回1滴、1日1回、4週間両眼に点眼した。その結果、本剤群の0.005%ラタノプロスト点眼液群に対する非劣性が検証された。

安全性については0.005%ラタノプロスト点眼液群に比べ本剤群の副作用発現率が高かったものの、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

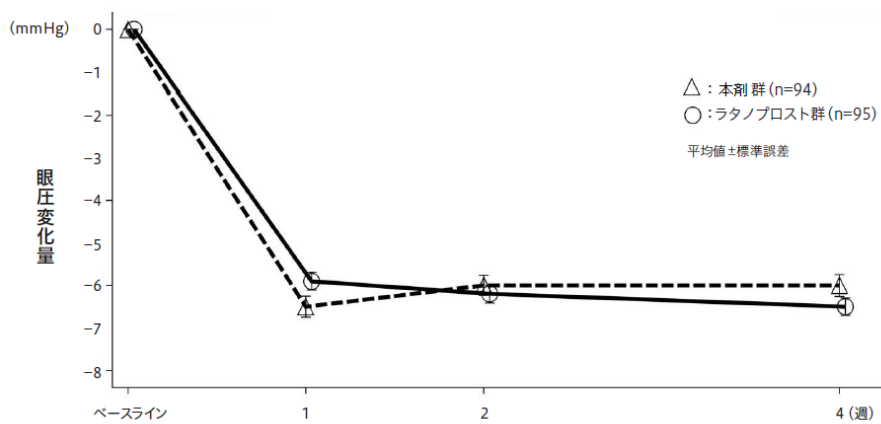
目的:オミデネパグ イソプロピル点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした臨床試験-第Ⅱ/Ⅲ相-〔ステージ2〕

試験デザイン	多施設共同無作為化評価者盲検並行群間比較試験
対象	両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(190例)
試験方法	ウォッシュアウト後、少なくともいずれか一方の眼圧が22 mmHg 以上、両眼とも34 mmHg 以下の患者を無作為に2群(本剤群:94例、0.005%ラタノプロスト点眼液群:96例)に割付け、評価者盲検下で1回1滴、1日1回(21時)、4週間両眼に点眼し、本剤群の眼圧下降作用について、ラタノプロスト点眼液群に対する非劣性を検証した。 有効性評価眼はベースラインの日中眼圧の高い方の眼(同値の場合は右眼)とした。
主要評価項目	<p>■有効性</p> <p>点眼後4週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量</p> <p>■安全性</p> <p>有害事象、臨床検査値、血圧・脈拍数、眼科的検査(中心角膜厚、細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査)</p>

結果

■有効性

点眼後4週における平均日中眼圧変化量において、本剤群と0.005%ラタノプロスト点眼液群との群間差は、0.63mmHg、95%信頼区間は0.01~1.26mmHgであり、その上限値は非劣性マージン1.5mmHgを超えず非劣性が検証された。下限値は0.01mmHgであり有意差(p=0.0477)が認められたものの、群間差が小さいことから臨床的意義はないと考えられた。



点眼後4週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量(MMRM法^{*})

	眼圧変化量(mmHg) 最小二乗平均値±標準誤差	群間差[95%CI]
本剤群 (94例)	-5.93±0.23	0.63 [0.01,1.26]
ラタノプロスト群 (95例)	-6.56±0.22	

* 点眼群、来院及び点眼群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする解析方法

■安全性

	本剤群	0.005%ラタノプロスト点眼液群
副作用発現率	39.4%(37/94例)	18.8%(18/96例)

いずれの群においても、副作用の重症度は概ね軽度(中等度の結膜充血が各群に1例ずつ)であり、点眼中または終了後に速やかに回復又は軽快した。

高頻度(5%以上)に認められた副作用は、本剤群では、結膜充血24.5%(23/94例)及び角膜肥厚11.7%(11/94例)、0.005%ラタノプロスト点眼液群では、結膜充血10.4%(10/96例)及び点状角膜炎5.2%(5/96例)であった。また本剤群において虹彩炎が1例に認められたが、重症度は軽度であり、試験終了後に無治療で回復した。また副作用による投与中止例はなかった。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動及び血圧・脈拍数の異常変動は、認められなかった。

2) 安全性試験

① 第Ⅲ相長期投与試験⁶⁾

開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(125例)を対象に、本剤単剤、あるいは本剤と0.5%チモロール点眼液の2剤を52週間両眼に点眼した。その結果、いずれにおいても安定した眼圧下降を示し、チモロール点眼液との併用群では、本剤単剤群と比べさらなる眼圧下降作用が認められた。

安全性については、結膜充血が高頻度に認められたが軽度であり、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。ただし、黄斑浮腫(嚢胞様黄斑浮腫を含む)がいずれも眼内レンズ挿入眼に発現していることから、眼内レンズ挿入眼の症例に対して本剤を使用する際には注意が必要であると考えられた。また本剤単剤群に比べ併用群の副作用発現率が高かった。

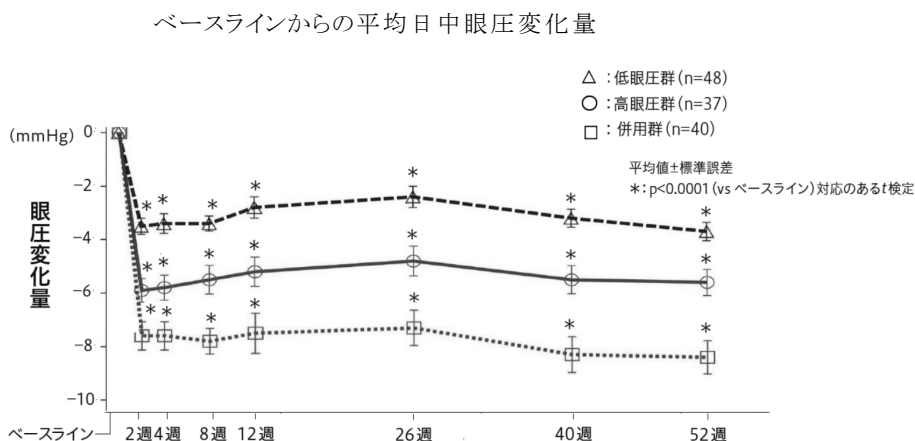
目的:本剤の開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした単剤及びチモロール点眼液併用におけるオープンラベル長期投与試験-第Ⅲ相-

試験デザイン	多施設共同オープンラベル長期投与試験		
対象	両眼が開放隅角緑内障(原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障)、落屑緑内障、色素緑内障、又は高眼圧症の患者(125例)		
試験方法	ウォッシュアウト後、少なくともいずれか一方の眼圧が16 mmHg 以上、両眼とも34 mmHg 以下の患者を次の通り割り付け(本剤高眼圧群と併用群は無作為に割り付け)、オープンラベル下で、1回1滴、52週間両眼に点眼し、安全性及び眼圧下降作用について検討した。		
	本剤低眼圧群 (48例)	本剤高眼圧群 (37例)	併用群 (40例)
	16mmHg以上22mmHg未満	22mmHg 以上 34mmHg 以下	
	本剤(1日1回21時)		本剤(1日1回21時) + 0.5%チモロール点眼液(1日2回9,21時)
	有効性評価眼はベースラインの日中眼圧の高い方の眼(同値の場合は右眼)とした。		
評価項目	■有効性 ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率、ベースラインからの平均眼圧変化量及び変化率 ■安全性 有害事象、臨床検査値、血圧・脈拍数、眼科的検査(中心角膜厚、細隙灯顕微鏡検査、前眼部所見観察、屈折度数・角膜曲率半径測定、視力検査、角膜内皮細胞密度測定、眼底検査、視野検査)		

結果

■有効性

いずれの群も点眼後2週から有意な眼圧下降がみられ、52週まで安定して推移した。また本剤高眼圧群と比べ併用群では、さらなる眼圧下降作用が認められた。



点眼後52週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量(変化率)は、低眼圧群:-3.66mmHg(-19.51%)、高眼圧群:-5.64mmHg(-23.44%)、併用群:-8.36mmHg(-35.61%)であった。

■安全性

	本剤低眼圧群	本剤高眼圧群	併用群
副作用発現率	41.7% (20/48 例)	35.1% (13/37 例)	67.5% (27/40 例)

いずれの群においても重篤な副作用は認められなかった。

高頻度(5%以上)に認められた副作用は、本剤低眼圧群では、結膜充血14.6%(7/48例)及び黄斑浮腫(嚢胞様黄斑浮腫を含む)14.6%(7/48例)、本剤高眼圧群では、結膜充血18.9%(7/37例)、黄斑浮腫(嚢胞様黄斑浮腫を含む)5.4%(2/37例)、及び角膜肥厚5.4%(2/37例)、併用群では、結膜充血42.5%(17/40例)、黄斑浮腫(嚢胞様黄斑浮腫を含む)12.5%(5/40例)、角膜肥厚7.5%(3/40例)、眼痛5.0%(2/40例)、及び霧視5.0%(2/40例)であった。また本剤低眼圧群及び併用群において、虹彩炎が各2例及び1例に認められたが、いずれも軽度で試験継続中又は中止後に回復した。

副作用による投与中止率は、10.4%(13/125 例)であり、投与中止となった副作用は、黄斑浮腫 6 例、嚢胞様黄斑浮腫 3 例、網膜剥離、前房内細胞が 2 例、虹彩炎、眼痛、羞明が各 1 例であった。

因果関係が否定できない臨床検査値異常変動及び血圧・脈拍数の異常変動は、認められなかった。

② 第Ⅲ相 0.005%ラタプロスト点眼液からの切替試験⁷⁾

0.005%ラタプロスト点眼液に治療抵抗を有する*原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(26例)を対象に、0.005%ラタプロスト点眼液から本剤(1回1滴、1日1回、4週間両眼に点眼)への切替試験を行った。その結果、切替前後で本剤の有意な眼圧下降作用が認められた。
切替に伴う忍容性及び安全性について、問題ないと考えられた。

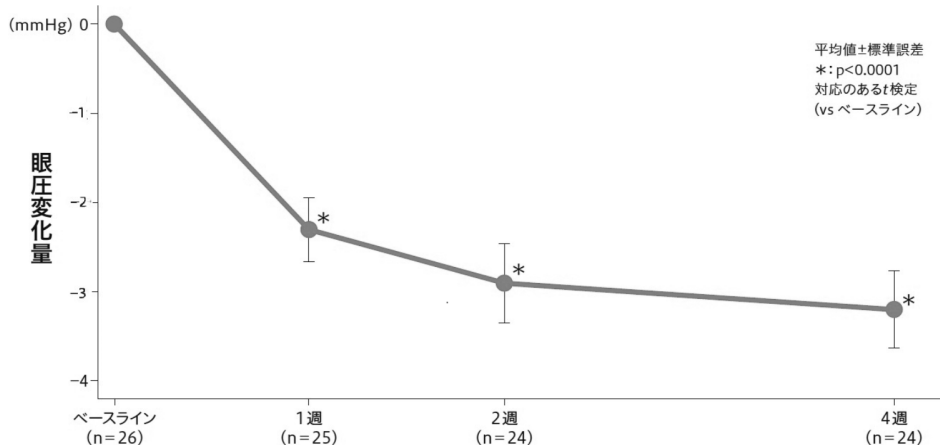
目的:本剤の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象としたラタプロスト点眼液からの切替臨床試験-第Ⅲ相-

試験デザイン	多施設共同オープンラベル試験
対象	両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者のうち、少なくとも片眼が0.005%ラタプロスト点眼液に治療抵抗を有する*患者(26例)
試験方法	ウォッシュアウト後、少なくともいずれか一方の眼圧が22 mmHg 以上、両眼とも34 mmHg 以下の患者に対し、導入期として0.005%ラタプロスト点眼液を1回1滴、1日1回、8週間点眼した。導入期終了時に少なくともいずれか一方の眼が0.005%ラタプロスト点眼液治療抵抗性を有した患者*(26例)に、オープンラベル下で1回1滴、1日1回(21時)、4週間、本剤を両眼に点眼し、眼圧下降作用及び安全性を検討した。 有効性評価眼はベースライン(導入期終了時)の日中眼圧の高い方の眼(同値の場合は右眼)とした。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ■有効性 点眼後4週におけるベースライン(導入期終了時)からの平均日中眼圧変化量 ■安全性 有害事象、臨床検査値、眼科的検査(中心角膜厚、細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査)

結果

■有効性

点眼後4週におけるベースライン(導入期終了時)からの平均日中眼圧変化量は、-2.99mmHgであり、ベースラインと比べ有意な眼圧下降が認められた(p<0.0001、対応のあるt検定)。



■安全性

副作用発現率	7.7% (2/26例)
--------	--------------

副作用は、前房内細胞 7.7%(2/26例)、結膜充血 7.7%(2/26例)、及び眼瞼紅斑 3.8%(1/26例)であったが、いずれも軽度で試験継続中又は終了後に回復した。また副作用による投与中止例はなかった。

重篤な有害事象、及び因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は認められなかった。

※:ウォッシュアウト後からの眼圧下降率が、導入期終了時の全ての測定時点において15%以下(導入期中は25%以下)

(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

a) 長期使用に関する特定使用成績調査(実施中)

緑内障および高眼圧症患者を対象とし、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を確認する。

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

特になし

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

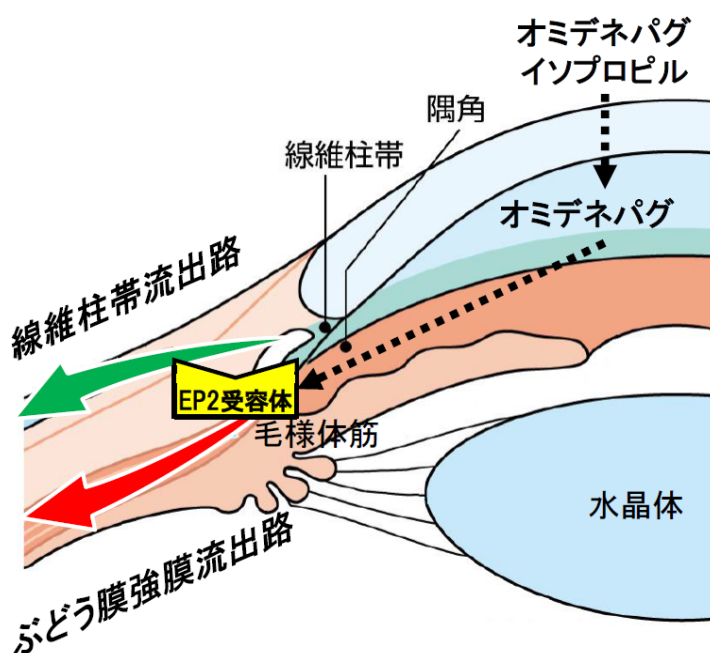
なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：線維柱帯流出路及びびどう膜強膜流出路

作用機序：EP2 受容体を刺激し、線維柱帯流出路及びびどう膜強膜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。⁸⁾



1) 受容体親和性及び選択性

① プロスタノイド受容体 (DP1、DP2、EP1、EP2、EP3、EP4、FP 及び IP 受容体) に対する親和性⁹⁾

オミデネパグの各種プロスタノイド受容体 (DP1、DP2、EP1、EP2、EP3、EP4、FP 及び IP 受容体) に対する親和性を、放射性リガンドに対する各受容体の結合阻害曲線から各薬剤の IC₅₀ 値を求め、特異的結合阻害定数 (K_i) を算出し評価した。オミデネパグの EP2 受容体に対する K_i 値は 3.6 nM であり、それ以外の受容体に対する K_i 値は全て >6,800 nM であった。オミデネパグはプロスタノイド受容体の中で EP2 受容体に選択的に結合することが確認された。

プロスタノイド受容体	オミデネパグ (K _i , nM)
DP1	>6,800
DP2	>10,000
EP1	>10,000
EP2	3.6
EP3	>10,000
EP4	>10,000
FP	>10,000
IP	>10,000

② プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性⁹⁾

オミデネパグ及びオミデネパグ イソプロピルの EP2 受容体等に対するアゴニスト活性を細胞内 cAMP 産生量もしくは細胞内 Ca 濃度の変化量を指標に評価した。その結果、オミデネパグの EP2 受容体に対する EC₅₀ 値は 8.3 nM であった。またオミデネパグ イソプロピルは評価したいずれの受容体に対してもアゴニスト活性を示さなかった。

プロスタノイド受容体	EC ₅₀ 値 (nM)	
	オミデネパグ	オミデネパグ イソプロピル
EP1	—	>10,000
EP2	8.3	>10,000
EP4	>10,000	—
FP	—	>10,000

—: 未評価

③ 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性¹⁰⁾

114 個のレセプター、7 種のイオンチャネル及び 6 種のトランスポーター(以下、受容体等)とそれらに対応した放射性リガンドとの結合に対するオミデネパグの阻害活性を指標に、オミデネパグの受容体等に対する結合親和性を検討した。

その結果、10 μM のオミデネパグの処置により 50%以上の阻害率を示したのはヒト EP2 及び EP4 受容体であり、阻害率はそれぞれ 94.66%、66.04%であった。その他の受容体に対する阻害率は全て 50%未満であった。

2) 房水動態⁸⁾

レーザー誘発高眼圧サルを用いて、オミデネパグ イソプロピルを 1 日 1 回、7 日間点眼したときの房水動態をフルオロフォトメトリー変法により検討した。

房水流量の変化は認められなかったことから、房水産生量には影響を及ぼさないと考えられた。一方、房水流出率及びぶどう膜強膜流出量は基剤群と比べて有意に増大したことから、オミデネパグ イソプロピルの眼圧下降作用は、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出促進と考えられた。(房水流出率は、主に線維柱帯流出路からの房水の流出率を示す値と考えられている。¹¹⁾)

房水動態指標	基剤 ^{※1}	オミデネパグ イソプロピル ^{※1}	増加率 ^{※2}	P 値 ^{※3} (眼数)
房水流量 (μL/min)	2.928±0.257	3.031±0.182	3.5%	0.728(15 眼)
房水流出率 (μL/min/mmHg)	0.105±0.026	0.179±0.039	71.2%	0.028(8 眼)
ぶどう膜強膜流出 量(μL/min)	1.066±0.495	2.944±0.550	176.2%	0.033(8 眼)

※1: 平均値±標準誤差

※2: (オミデネパグ イソプロピル群の平均値-基剤群の平均値)/基剤群の平均値×100%で算出

※3: Paired t 検定(vs 基剤投与群)を用いて算出

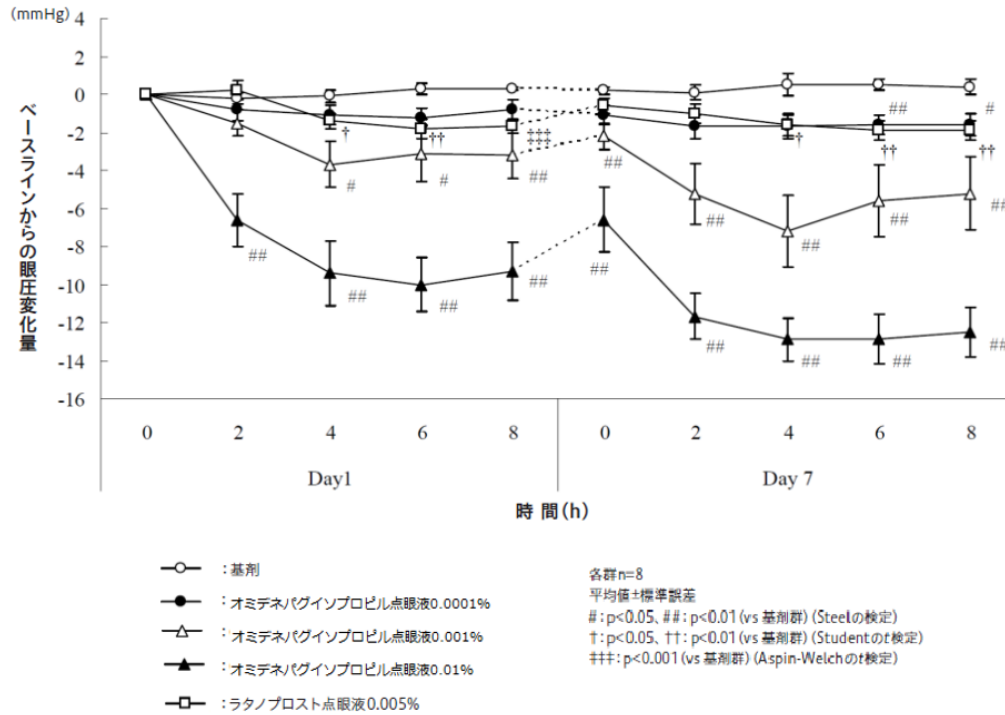
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 眼圧下降作用

① 反復点眼(正常眼圧サル)⁹⁾

正常眼圧サルの片眼に、オミデネパグ イソプロピル点眼液(0.0001%、0.001%及び 0.01%)、及び 0.005%ラタノプロスト点眼液 20 μL を、片眼に基剤を 1 日 1 回、7 日間点眼した。眼圧測定は、点眼 1 日目及び 7 日目のそれぞれ点眼直前並びに点眼 2、4、6 及び 8 時間後に行った。その結果、オミデネパグ イソプロピル点眼液群は、0.0001%~0.01%の範囲で濃度依存的な眼圧下降作用を示し、その作用は点眼 7 日目において 0.001%以上の濃度でトラフ値(点眼 6 日目の点眼から 24 時間時点)を含む全測定時点において有意であった。7 日間反復点眼による作用の減弱は認められなかった。

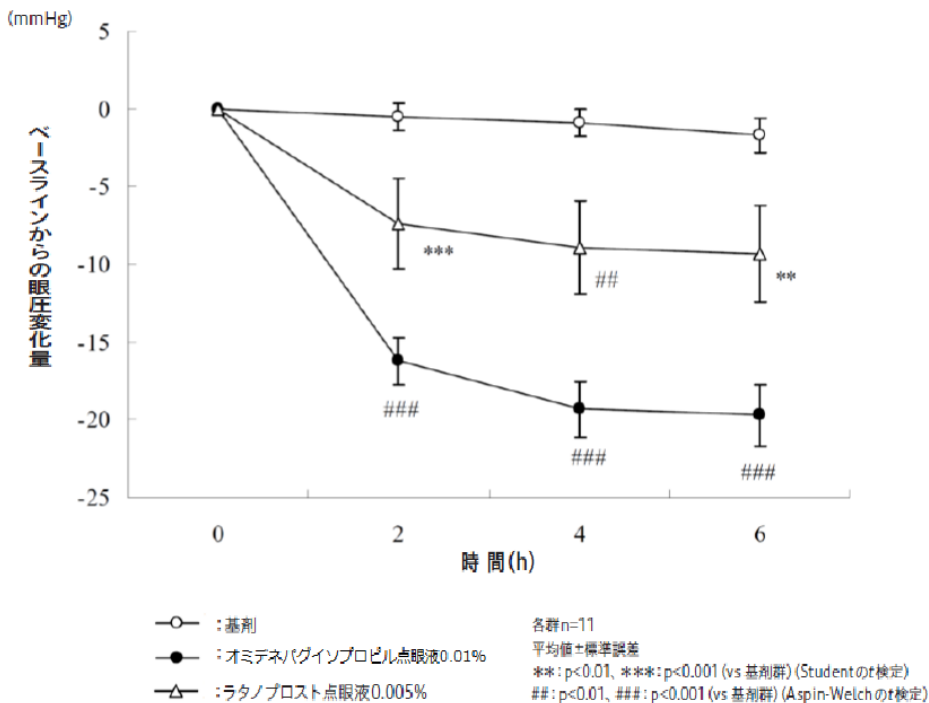
正常眼圧サルにおけるオミデネパグ イソプロピル点眼液及び 0.005%ラタノプロスト点眼液の 1 日 1 回 7 日間点眼時の眼圧に及ぼす影響



②単回点眼(高眼圧サル)⁹⁾

レーザー誘発高眼圧サルの片眼に、0.01%オミデネパグ イソプロピル点眼液及び 0.005%ラタノプロスト点眼液 20 μ Lを、他眼に基剤を単回点眼した。眼圧測定は、点眼直前並びに点眼 2、4 及び 6 時間後に行った。その結果、両点眼液群ともに、有意な眼圧下降作用を示した。

レーザー誘発高眼圧サルにおける0.01%オミデネパグ イソプロピル点眼液及び0.005%ラタノプロスト点眼液の単回点眼時の眼圧に及ぼす影響



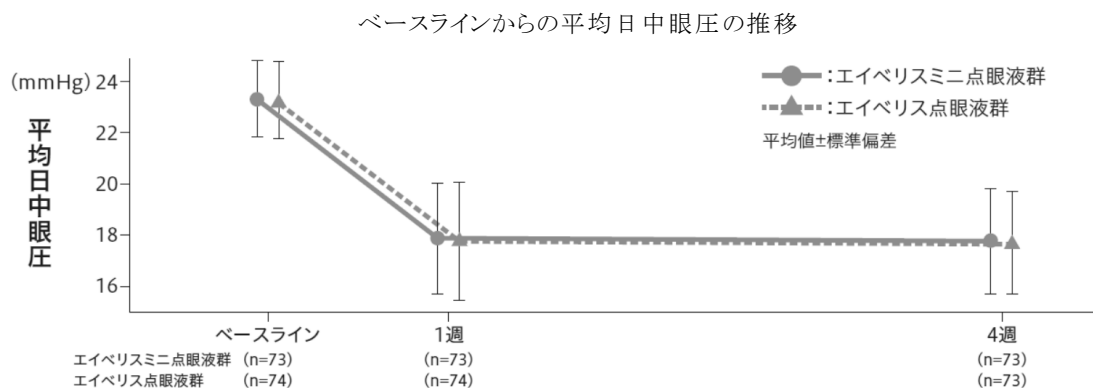
2) 生物学的同等性¹²⁾

「点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方について」(平成30年11月29日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)を参考に、眼圧下降作用を薬力学的指標とした比較において、エイベリスミニ点眼液(保存剤不含)がエイベリス点眼液(保存剤含有)と生物学的に同等であることを検証した。

開放隅角緑内障または高眼圧症患者74例を対象に、両製剤を無作為化評価者遮蔽クロスオーバー試験により、1回1滴、1日1回、4週間点眼した結果、両製剤とも4週間の点眼期間において安定した眼圧下降作用を示した。点眼4週間後のエイベリスミニ点眼液群とエイベリス点眼液群の平均日中眼圧値の群間差(平均値±標準偏差)は $-0.02 \pm 0.181 \text{ mmHg}$ 、95%信頼区間は $-0.377 \sim 0.347 \text{ mmHg}$ であり、95%信頼区間が $\pm 1.5 \text{ mmHg}$ の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であることが検証された。

副作用については、エイベリスミニ点眼液群で34.2%(25/73例)、エイベリス点眼液群で37.8%(28/74例)に認められた。最も高頻度の副作用は「結膜充血」で、エイベリスミニ点眼液群で31.5%(23/73例)、エイベリス点眼液群で33.8%(25/74例)に認められた。エイベリス点眼液投与期間中に、虹彩炎、角膜後面沈着物の副作用による治験中止例が1例認められた。

両群ともに重篤な副作用は認められず、安全性に問題はないと考えられた。



(3) 作用発現時間・持続時間

第II相及び第III相臨床試験(V. 5. (4)検証的試験の項参照)において、本剤は点眼12、16、20時間後の全ての測定時点での眼圧を有意に下降させた。

〈参考〉

反復点眼(正常眼圧サル)による眼圧下降作用(VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績の項参照)において、オミデネパグ イソプロピルは点眼2~24時間後の眼圧を有意に下降させた。

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

健康成人男性(日本人7例、白人7例)に、0.0025%オミデネパグ イソプロピル点眼液を反復点眼(1回1滴、1日1回、両眼、7日間)し、活性代謝物であるオミデネパグの血漿中濃度を測定した結果、第1日目、7日目ともに点眼後5~15分に C_{max} 27.2~41.5 pg/mLを示した後、速やかに消失した。

注)本剤の濃度は0.002%である。³⁾

健康成人男性(日本人7例、白人7例)に、0.0025%オミデネパグ イソプロピル点眼液を反復点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度の薬物動態パラメータ

		評価 例数	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (h) ^{a)}	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (pg·h/mL)
日本人	1日目	7	41.5±20.1	0.08	0.49±0.10	25.6±5.62
	7日目	7	37.5±15.5	0.25	0.49±0.07	24.5±6.43
白人	1日目	7	27.2±10.2	0.25	0.39±0.16 ^{b)}	15.8±4.75 ^{b)}
	7日目	7	33.3±11.8	0.25	0.53±0.09 ^{c)}	20.0±4.81 ^{c)}

平均値±標準偏差 a)中央値 b)5例 c)6例

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

特になし

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

(参考)

サルに0.03%¹⁴C-オミデネバグ イソプロピル点眼液を単回両眼点眼したときの血漿中放射能濃度は、最初の採取時点である点眼後15分にC_{max} 4.79 ng eq./gに到達した後、T_{1/2} 23分で速やかに消失した。¹³⁾

また、サルにオミデネバグ イソプロピル点眼液を13週間反復片眼点眼したとき、血漿中オミデネバグ濃度のC_{max}及びAUCは用量の増加に伴って上昇し、雌雄差及び蓄積性は認められなかった。¹⁴⁾

胆管カニュレーションを施したラットに0.03%¹⁴C-オミデネバグ イソプロピル点眼液を単回両眼点眼したとき、胆汁及び尿中排泄率の和より、点眼時の全身への吸収率は53.5%と推定された。¹⁵⁾

5. 分布

(1)血液-脳関門通過性

(参考)¹⁵⁾

雄性ラットに¹⁴C-オミデネバグ イソプロピルを0.03 mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、脳において放射能は定量下限未満だったことから、オミデネバグ及びその他代謝物は血液脳関門を透過しないことが示唆された。

(2)血液-胎盤関門通過性

(参考)¹⁶⁾

雌性ラット(妊娠18日)に¹⁴C-オミデネバグ イソプロピルを0.03 mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、母体の血漿中放射能濃度は投与後30分にC_{max}となった後減少したが、羊水及び胎児中に放射能は認められなかったことから、オミデネバグ及びその代謝物の胎盤通過性及び胎児分布はほとんどないと考えられた。

(3)乳汁への移行性

(参考)¹⁶⁾

授乳期の雌性ラットに¹⁴C-オミデネバグ イソプロピルを0.03 mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後30分にC_{max}となった後減少したが、投与後24時間までの全ての点で乳汁中に放射能は認められなかったことから、乳汁中への排泄はほとんどないと考えられた。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

(参考)¹³⁾

0.03% ¹⁴C-オミデネバグ イソプロピル点眼液をサルに単回両眼点眼したとき、角膜、結膜及び線維柱帯に高濃度に分布し、点眼後15分にC_{max}に達した後、二相性に減衰した。メラニン色素含有組織の虹彩、毛様体及び脈絡膜-網膜色素上皮においては、点眼後1時間から4時間にC_{max}に達した後経時的に減衰し、点眼後24時間までに定量下限未満となったことから、メラニン親和性はないことが示唆された。

注)本剤の濃度は0.002%である。

サルに¹⁴C-オミデネパグ イソプロピル点眼液を単回点眼したときの眼組織中放射能濃度の薬物動態パラメータ

組織/薬物動態パラメータ	T _{max} (h)	C _{max} (ng eq./g)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-t} ^{a)} (ng eq.·h/g)	AUC _{inf} (ng eq.·h/g)
角膜	0.25	1250	4.52	5690	5820
強膜	1	54.3	10.2	132	147
眼球結膜	0.25	541	10.6	1570	1920
眼瞼結膜	0.25	139	6.51	688	767
房水	4	22.1	3.99	185	188
虹彩	1	29	NC	72.5	NC
毛様体	4	14.0	NC	69.8	NC
線維柱帯	0.25	467	7.72	1310	1400
水晶体	NC	NC	NC	NC	NC
脈絡膜-網膜色素上皮	2	8.40	NC	25.7	NC
硝子体	NC	NC	NC	NC	NC
網膜	NC	NC	NC	NC	NC

各値は4例の放射能濃度の平均値を用いて算出

a): 投与後0時間から放射能濃度が定量された最終時点までの放射能濃度-時間曲線下面積

eq.: ¹⁴C-オミデネパグ イソプロピル当量

NC: 計算せず

(6) 血漿蛋白結合率

〈参考〉¹⁷⁾

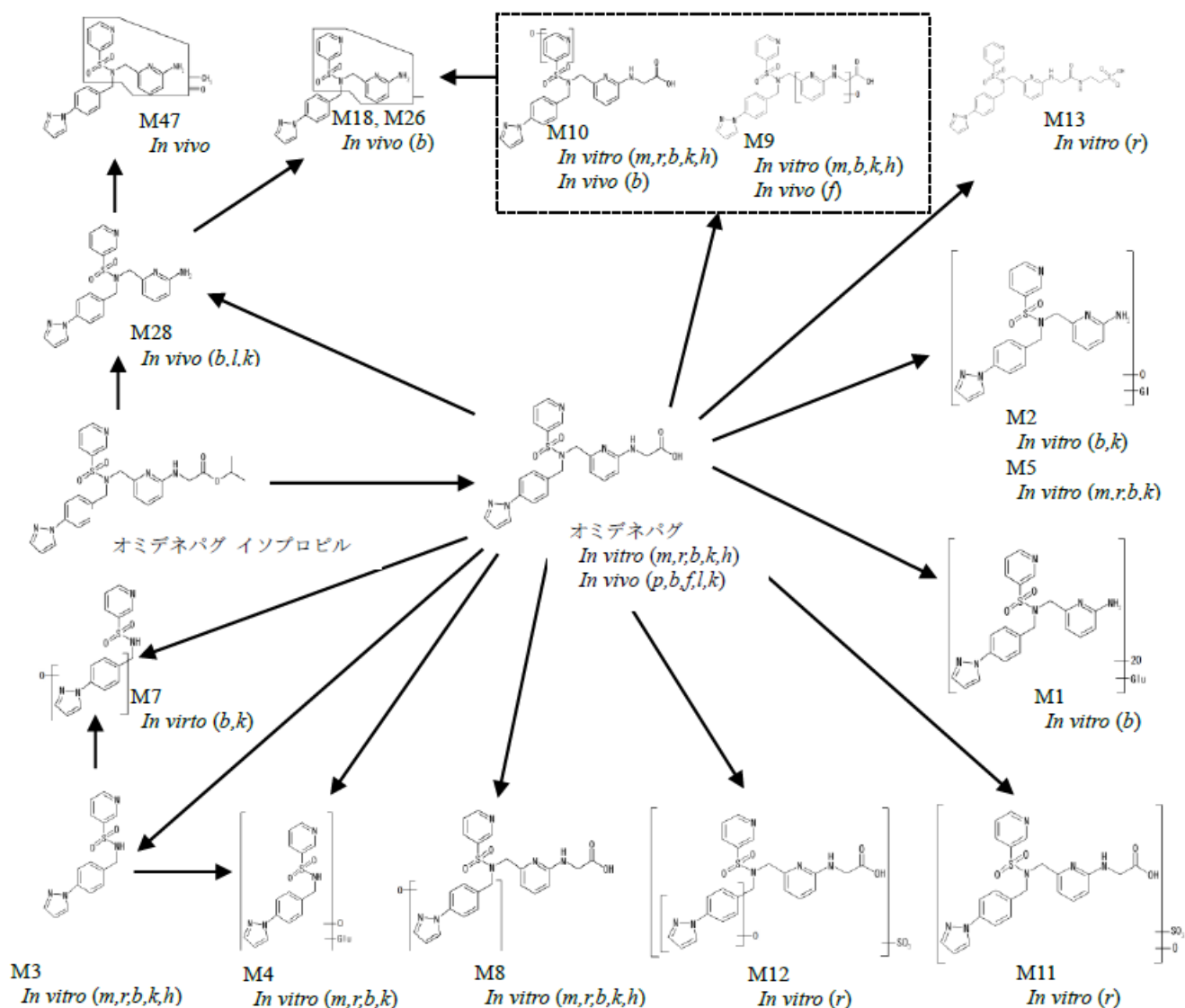
オミデネパグの *in vitro* 血漿蛋白結合率は、97.8%(ヒト)、94.1~94.4%(ラット)、96.9~97.0%(ウサギ)、97.1~97.2%(サル)であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁸⁾¹⁹⁾

オミデネパグ イソプロピルは生体内のエステラーゼによりオミデネパグに加水分解され、*N*-脱アルキル化によりM28に代謝されると推測された。オミデネパグはさらに一酸化、*N*-脱アルキル化、グルクロン酸抱合、硫酸抱合及びタウリン抱合反応によって代謝されると推測された。

オミデネパグ イソプロピルの推定代謝経路



In vitro 肝細胞代謝試験動物種: マウス (m)、ラット (r)、ウサギ (b)、サル (k)、ヒト (h)

In vivo ラット代謝試験マトリックス: 血漿 (p)、尿 (u)、胆汁 (b)、糞 (f)、肝臓 (l)、腎臓 (k)

Glu: グルクロン酸

(2) 代謝に関する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率¹⁸⁾

オミデネパグはヒトでは CYP3A4 により代謝されると考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(参考)²⁰⁾

オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグのEP2受容体に対するEC₅₀値は8.3 nMであった(VI. 2. (1). 1)受容体親和性及び選択性 の項参照)。

ウサギに0.03%¹⁴C-オミデネパグ イソプロピル点眼液を単回両眼点眼したとき、角膜、房水及び虹彩毛様体中のオミデネパグ イソプロピルは定量下限未満であり、活性代謝物のオミデネパグの濃度が最も高かったことから、点眼後オミデネパグ イソプロピルは角膜中で極めて速やかにオミデネパグへ代謝され、房水及び虹彩毛様体に分布すると考えられた。

7. 排泄

〈参考〉¹⁵⁾

ラットに0.03%¹⁴C-オミデネパグ イソプロピル点眼液を単回両眼点眼したとき、点眼後168時間までに投与放射能の88.9%が排泄された。糞及び尿中にはそれぞれ82.8%及び4.03%が排泄され、呼気中は定量下限未満であった。ラットに¹⁴C-オミデネパグ イソプロピルを0.03 mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、投与後24時間までに投与放射能の74.6%が排泄され、尿及び糞にそれぞれ4.29%及び70.3%が排泄された。

胆管カニューレを施したラットに0.03%¹⁴C-オミデネパグ イソプロピル点眼液を単回両眼点眼したとき、点眼後48時間までに投与放射能の74.6%が排泄された。尿、糞及び胆汁中に、それぞれ3.11%、19.8%及び50.4%が排泄されたことから、胆汁中に排泄された後、糞中へ排泄されると考えられた。

8. トランスポーターに関する情報

〈参考〉²¹⁾

*In vitro*におけるオミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグに対する各種ヒトトランスポーターの基質認識性を検討した結果、オミデネパグ イソプロピルは各種トランスポーターに対する基質認識性は認められなかったが、オミデネパグはOAT3、OATP1B1、OATP1B3及びP-gpの基質であることが示唆された。

また、*in vitro*における各種ヒトトランスポーター輸送活性に及ぼす影響を検討した結果、オミデネパグ イソプロピルはMATE1 (IC₅₀ >5 µmol/L)、MATE2-K (IC₅₀ = 約5 µmol/L)、OAT3 (IC₅₀ = 8.96 µmol/L)、OCT1 (IC₅₀ = 2.26 µmol/L)、OATP1B1 (IC₅₀ = 1.89 µmol/L)、OATP1B3 (IC₅₀ >5 µmol/L)及びBSEP (IC₅₀ >5 µmol/L)、オミデネパグはMATE2-K (IC₅₀ >5 µmol/L)、OAT3 (IC₅₀ = 7.13 µmol/L)、OATP1B1 (IC₅₀ = 1.80 µmol/L)、OATP1B3 (IC₅₀ >5 µmol/L)及びP-gp (IC₅₀ >5 µmol/L)の輸送活性に対する阻害が認められた。

しかしながら、0.0025%オミデネパグ イソプロピル点眼液をヒトに点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度は著しく低い(C_{max}: 27.2~41.5 pg/mL)こと等から、本剤と併用される可能性がある薬剤やその他薬剤との薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

注)本剤の濃度は0.002%である。

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

特になし

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)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者〔囊胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下及び視力障害を起こすおそれがある。〕〔11.1.1 参照〕

2.3 タフルプロストを投与中の患者〔10.1 参照〕

〈解説〉

2.1 一般的な「使用上の注意」の記載に準じて記載した。

本剤の有効成分もしくは添加物に過敏性反応を示す可能性のある患者には本剤を投与しないこと。

2.2 国内臨床試験において、安全性解析対象となった総症例267例のうち、14例(5.2%)で囊胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫が認められた。黄斑浮腫はいずれも眼内レンズ挿入眼患者において認められ、安全性解析対象症例のうち眼内レンズ挿入眼患者における発現割合は26.9%(14/52例)と高頻度であった。本剤をこれらの患者に投与した場合、黄斑浮腫が発現する可能性が高いことから「無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼」の患者には本剤を投与しないこと。

VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状の項参照

2.3 本剤(0.002%)とタフルプロストの併用経験はないが、本剤より高濃度(0.003%、0.01%、0.03%)のオミデネパグイソプロピル点眼液とタフルプロストとの併用で眼炎症発現のリスク上昇が示唆された。タフルプロストを投与中の患者には本剤を投与しないこと。

VIII. 7. (1)併用禁忌とその理由の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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

8. 重要な基本的注意

8.1 囊胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及び虹彩炎があらわれることがあるので、視力低下等の異常が認められた場合は、直ちに受診するよう患者を指導すること。〔11.1.1 参照〕

8.2 本剤の点眼後、一時的に霧視、羞明等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

〈解説〉

8.1 国内臨床試験において、安全性解析対象となった総症例 267 例のうち、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫が 14 例(5.2%)、虹彩炎が 4 例(1.5%)に認められた。本剤投与後に認められた黄斑浮腫は、ほとんどの場合で視力低下や視力障害(見えづらさ等)を伴っていた。虹彩炎では、一般に羞明や眼痛等の自覚症状を伴うことがある。これらの症状が認められた場合は早期に適切な処置を行う必要があるため、直ちに受診するよう患者を指導すること。

Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状の項参照

8.2 本剤の投与により一時的に霧視や羞明等があらわれることがあり、その状態で危険を伴う操作を行うと、事故等を引き起こすおそれがある。霧視や羞明等があらわれた場合は、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転を行わないよう患者を指導すること。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虹彩炎、ぶどう膜炎等の眼炎症性疾患のある患者

眼炎症が悪化するおそれがある。

9.1.2 閉塞隅角緑内障の患者

使用経験がない。

〈解説〉

9.1.1 国内臨床試験において、安全性解析対象となった総症例 267 例のうち、眼炎症に関連する副作用として、虹彩炎が 4 例(1.5%)、前房内細胞が 5 例(1.9%)に認められた。虹彩炎やぶどう膜炎等の眼炎症性疾患のある患者では、本剤の投与により眼炎症が悪化する可能性があるので慎重に投与すること。

9.1.2 本剤は承認時までに閉塞隅角緑内障患者を対象とした臨床試験を実施しておらず、当該疾患に対する使用経験がないことから記載した。これらの患者に投与する場合は、慎重に投与すること。

(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。妊娠ウサギにオミデネパグ イソプロピルを皮下投与した場合、0.8mg/kg/日(臨床用量^{註)}の40,000倍)では死亡胚胎児数、着床後胚損失率の高値、生存胎児数及び胎児生存率の低値がみられた。

注)本剤0.002%を60kgの患者の両眼に1回1滴(30 μ L)を点眼投与したときの投与量(0.02 μ g/kg/日)

〈解説〉

本剤の臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されており使用経験がないこと、及び、動物実験(ウサギ)では臨床用量の40,000倍で死亡胚胎児数、着床後胚損失率の高値、生存胎児数及び胎児生存率の低値がみられたことから設定した。

(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。授乳期のラットに¹⁴C-オミデネパグ イソプロピル0.03mg/kgを単回皮下投与したとき、乳汁中への移行は認められなかったが、ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

〈解説〉

動物実験(ラット)では乳汁中への移行は認められなかったが、本剤の臨床試験では授乳中の女性は投与対象から除外されており、ヒトにおける乳汁中への移行は不明であることから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

本剤の臨床試験では20歳以上を対象としており、小児等を対象とした臨床試験を実施していないことから記載した。

(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

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タフルプロスト タブロス点眼液 タブコム配合点眼液 [2.3参照]	中等度以上の羞明、虹彩炎等の眼炎症が高頻度に認められている。	機序不明

〈解説〉

本剤(0.002%)とタフルプロストの併用経験はないが、本剤より高濃度(0.003%、0.01%、0.03%)のオミデネパグ イソプロピル点眼液を0.0015%タフルプロスト点眼液と併用投与した海外の臨床試験において、投与中止を要するような中等度以上の羞明及び虹彩炎等の眼炎症が高頻度に認められた。また、サルを用いた非臨床試験において、本剤及びタフルプロストを併用投与したときの前房内フレア値は、本剤単独投与と比べて高くなる傾向がみられた。以上のことから、本剤とタフルプロストを併用した場合、眼炎症の発現するリスクが増大する可能性は否定できないため、本剤とタフルプロストは併用しないこと。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タフルプロストを除く緑内障・高眼圧症治療薬 チモロールマレイン酸塩等	チモロールマレイン酸塩との併用例で結膜充血等の眼炎症性副作用の発現頻度の上昇が認められている。他の薬剤との併用経験はない。	機序不明

〈解説〉

0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液との併用時の安全性を検討した第Ⅲ相長期投与試験において、眼障害に分類される副作用の発現割合は、本剤単独群の38.8%(33/85例)と比べて併用群では65.0%(26/40例)と高く、中でも両群で最も高頻度に認められた結膜充血は、本剤単独群の16.5%(14/85例)と比べて併用群では42.5%(17/40例)と発現頻度の上昇が認められた。

チモロールマレイン酸塩点眼液以外の他の緑内障治療薬との併用経験はないが、併用により結膜充血等の副作用の発現頻度が上昇する可能性があるため、緑内障・高眼圧症治療薬(併用禁忌のタフルプロストは除く)との併用に際しては十分に注意すること。

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫 (5.2%)^{注)}

視力低下、視力障害等の症状があらわれた場合は、速やかに視力検査や眼底検査、及び可能であれば光干渉断層計や蛍光眼底造影等の検査を実施し、黄斑浮腫が確認された場合は、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。[2.2、8.1参照]

注) いずれも眼内レンズ挿入眼患者において認められた。

〈解説〉

国内臨床試験の安全性解析対象症例267例において、黄斑浮腫(嚢胞様黄斑浮腫を含む)は有害事象(本剤との因果関係不問)として16例(6.0%)、そのうち、副作用(本剤との因果関係あり)として14例(5.2%)に認められた。

安全性解析対象症例を有水晶体眼患者(215例)と眼内レンズ挿入眼患者(52例)で分けたときの黄斑浮腫(副作用)及び黄斑浮腫(有害事象)の発現状況を下表に示す。黄斑浮腫(副作用)はいずれも眼内レンズ挿入眼患者において認められ、有水晶体眼患者では本剤との因果関係の否定された黄斑浮腫が1例認められたのみであった。

	有水晶体眼患者 (215例)	眼内レンズ挿入眼患者 (52例)
黄斑浮腫(副作用)発現例数(%)	0例(0.0%)	14例(26.9%)
黄斑浮腫(有害事象)発現例数(%)	1例(0.5%)	15例(28.8%)

黄斑浮腫(有害事象の16例)は第Ⅲ相長期投与試験においてのみ認められ、いずれも非重篤、重症度は軽度～中等度、1例を除きすべての症例で視力低下や視力障害(見えづらい等)を伴い、本剤の投与中止/終了、及び非ステロイド性抗炎症剤、ステロイド剤等の通常の治療により回復/軽快した。

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、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。

なお、本剤で認められた副作用(Ⅷ. 8. 副作用 (2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧参照)のうち、「網膜剥離」3例及び「視力低下」1例は、いずれも黄斑浮腫に伴って認められたものである。

本剤投与後に視力低下や視力障害(見えづらい等)等の症状が認められた場合は、速やかに検査を行って黄斑浮腫であるかを確認し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由及びⅧ. 5. 重要な基本的注意とその理由の項参照

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	頻度不明
眼	結膜充血(22.8%)	角膜肥厚、虹彩炎(前房内細胞、前房のフレア)、眼痛、羞明、眼の不快感(刺激感等)、角膜上皮障害	眼乾燥感
精神神経系			頭痛

〈解説〉

承認時までの臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に基づいて記載した。なお、「虹彩炎」は、本剤で認められた副作用（項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧参照）のうち、虹彩炎4例と前房内細胞5例の合算、「眼の不快感（刺激感等）」は眼刺激2例、眼部不快感2例、滴下投与部位刺激感1例の合算、「角膜上皮障害」は点状角膜炎2例と角膜障害1例の合算として記載した。

〔前房内細胞、前房のフレア、眼乾燥感、頭痛：2021年8月追加改訂、
上記以外の副作用：承認時より記載〕

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験の併合解析における副作用発現状況一覧表

安全性解析対象症例		267例	
副作用発現症例数(%)		107例(40.1%)	
副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
眼障害	104 (39.0)	眼障害(つづき)	
結膜充血	61 (22.8)	霧視	2 (0.7)
角膜肥厚	18 (6.7)	調節障害	1 (0.4)
黄斑浮腫	8 (3.0)	角膜障害	1 (0.4)
眼痛	7 (2.6)	眼瞼紅斑	1 (0.4)
嚢胞様黄斑浮腫	6 (2.2)	眼脂	1 (0.4)
羞明	6 (2.2)	睫毛の成長	1 (0.4)
前房内細胞	5 (1.9)	視力低下	1 (0.4)
虹彩炎	4 (1.5)	感染症および寄生虫症	2 (0.7)
網膜剥離	3 (1.1)	急性副鼻腔炎	1 (0.4)
結膜浮腫	2 (0.7)	結膜炎	1 (0.4)
眼刺激	2 (0.7)	一般・全身障害および 投与部位の状態	1 (0.4)
眼そう痒症	2 (0.7)		
角膜後面沈着物	2 (0.7)	滴下投与部位刺激感	1 (0.4)
眼部不快感	2 (0.7)	臨床検査	1 (0.4)
点状角膜炎	2 (0.7)	白血球数増加	1 (0.4)

副作用名は、ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J version (20.0)) の基本語を使用

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。

〈製剤共通〉

- ・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囊内に点眼し、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。
- ・遮光して保存すること。

〈2.5mL点眼液〉

- ・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5～10分間の間隔をあけて再装着すること。

〈ミニ点眼液〉

- ・開封時の容器破片除去のため、使用の際は、最初の1～2滴は点眼せずに捨てること。
- ・保存剤を含有しないため、開封後は1回きりの使用とし、残液は廃棄すること。

〈解説〉

〈製剤共通〉

- ・点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると、眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。
- ・点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉眼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身性の副作用を防ぎ、また治療効果を高めるために記載した。
- ・他の点眼剤と併用する場合の一般的な適用上の注意であることから記載した。併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまう。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。
- ・本剤は遮光保存が必要な製剤であることから記載した。品質を保つために適切な条件で保存するよう指導すること。

〔承認時より記載(エイベリス点眼液 0.002%)〕

〈2.5mL点眼液〉

- ・ソフトコンタクトレンズはベンザルコニウム塩化物等の点眼液の成分を吸着しやすい材質であり、レンズに吸着したベンザルコニウム塩化物が角膜障害を起こす可能性があることから、本剤点眼前にレンズを外し、涙液中のベンザルコニウム塩化物濃度が十分に低下した後にレンズを再装着するよう指導すること。

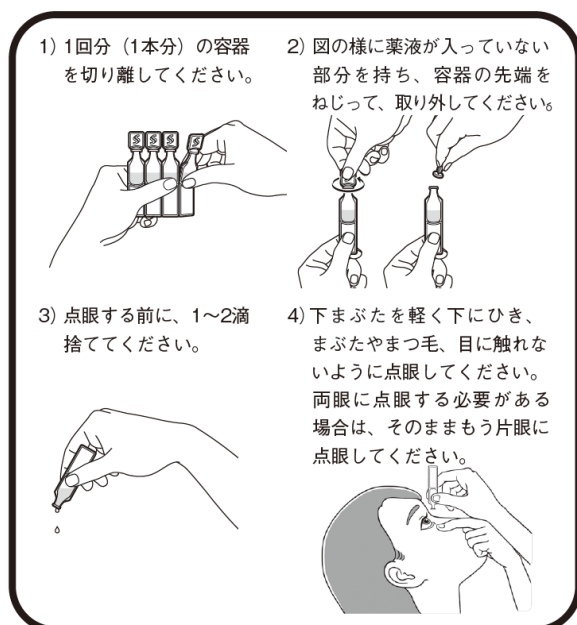
〔承認時より記載(エイベリス点眼液 0.002%)、2021年8月追加改訂〕

〈ミニ点眼液〉

- ・エイベリスミニ点眼液 0.002%では、容器を開封したときに生じるプラスチック破片が、容器の開封口に付着している可能性がある。点眼時の破片の混入を回避するため、開封時は最初の1～2滴は捨てるよう指導すること。
- ・エイベリスミニ点眼液 0.002%は、ベンザルコニウム塩化物などの保存剤を含有しない、一回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤である。二次的な感染を防止するため、使用後の残液は必ず廃棄するよう指導すること。

〔承認時より記載(エイベリスミニ点眼液 0.002%)〕

エイベリスミニ点眼液 0.002%の使用方法



12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

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

試験項目		動物種又は試験材料	投与経路	投与期間	投与量又は処置濃度	特記すべき所見
中枢神経系	一般状態観察	サル ¹⁴⁾	点眼 (片眼)	13週間	0.003, 0.01, 0.03%、1日1回(30μL/眼) 0.03%、1日2回{(30μL/眼×2回)}×2回 (0.3, 1, 3, 12 μg/kg/日)	影響なし
	一般状態観察	ラット	皮下	4週間	0.04, 0.2, 1.0 mg/kg/日	影響なし
心血管系	hERG電流	hERG発現CHO細胞	<i>In vitro</i>	—	オミデネパグ 10μM (4785ng/mL)	影響なし
	心電図、 血圧	サル ¹⁴⁾	点眼 (片眼)	13週間	0.003, 0.01, 0.03%、1日1回(30μL/眼) 0.03%、1日2回{(30μL/眼×2回)}×2回 (0.3, 1, 3, 12μg/kg/日)	影響なし
	心電図、 血圧、 心拍数、 脈拍	イヌ	吸入 (60分間)	3日間	0.0369-2.60mg/kg/日	1.02及び2.60 mg/kg:心拍数増加、PR間隔の短縮、血圧低下、および脈拍増加及びQTc間隔の延長
呼吸系	呼吸数、 1回換気量、 分時換気量					影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量	主な所見	概略致死量
サル ²²⁾	点眼 (片眼)	0.1%、1日1回(30 μL/眼) (10μg/kg/日)	軽度の結膜充血が点眼直後から認められたが、点眼後6時間までに回復	>0.1% (>10 μg/kg)
ラット	皮下	0.4, 1.3, 4mg/kg	全投与群:一過性の軽度な軟便	>4mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与期間	投与量	主な所見	無毒性量
サル ¹⁴⁾	点眼 (片眼)	13週間 (休薬4週間)	0.003, 0.01, 0.03%, 1日1回 (30 μ L/眼) 0.03%, 1日2回{(30 μ L/眼 \times 2回)} \times 2回 (0.3, 1, 3, 12 μ g/kg/日)	全投与群: 縮瞳傾向、眼圧下降、角膜厚の増加 (いずれも毒性学的に意義のない変化もしくは薬理学的作用)	0.03%、1日2回 {(30 μ L/眼 \times 2回)} \times 2回
サル ²³⁾	点眼 (片眼)	39週間 (休薬4週間)	0.003, 0.01%, 1日1回 (30 μ L/眼) (0.3, 1 μ g/kg/日)	全投与群:縮瞳傾向、眼圧下降 <u>0.01%</u> :角膜厚の増加 (いずれも毒性学的に意義のない変化もしくは薬理学的作用)	0.01%
ラット	皮下	4週間	0.04, 0.2, 1.0mg/kg/日	<u>0.04mg/kg/日以上</u> : 肝臓の腫大・暗色調、肝細胞核クロマチン増加、近位尿管上皮内好酸性物質蓄積 <u>0.2mg/kg/日以上</u> : 甲状腺の腫大(雄) <u>1.0mg/kg/日</u> : 軟便、腎臓の腫大・暗色調(雄)、 腺胃上皮内ヒアリン封入体、腺胃境界縁の空胞(雄)、甲状腺コロイド濾胞拡張(雌)	0.04mg/kg/日 未満
ラット	皮下	4週間 (休薬5週間)	0.01, 0.02, 0.04mg/kg/日	<u>0.04mg/kg/日</u> : 肝細胞核クロマチン増加、近位尿管上皮内好酸性物質蓄積 (回復性が認められた)	0.02mg/kg/日
ラット	皮下	13週間 (休薬4週間)	0.003, 0.01, 0.03mg/kg/日	特記すべき所見なし	0.03mg/kg/日
ラット	皮下	26週間 (休薬4週間)	0.003, 0.01, 0.03mg/kg/日	特記すべき所見なし	0.03mg/kg/日

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与経路	① 投与期間 ② 投与量	生殖発生に関する主な所見	無毒性量
受胎能 および 着床までの 初期胚 発生	ラット	皮下	①(雄)交配前4週～交配期間を 含む剖検前日まで (雌)交配前2週～交配期間を 含む妊娠6日まで ②0.01, 0.1, 1mg/kg/日	<u>1mg/kg/日</u> : 軟便(生殖能への影響なし)	一般毒性(親動物): 0.1mg/kg/日 生殖能: 1mg/kg/日
胚・ 胎児発生	ラット	皮下	① 妊娠6日～17日 ② 0.01, 0.1, 1mg/kg/日	母動物及び胎児への影響なし	一般毒性(母動物): 1mg/kg/日 胚・胎児発生: 1mg/kg/日
	ウサギ	皮下	① 妊娠6日～18日 ② 0.008, 0.08, 0.8mg/kg/日	<u>0.8mg/kg/日</u> : (母動物)虹彩充血 (胎児)死亡胚・胎児数および 着床後胚損失率の高値、生存 胎児数及び胎児生存率の低値	一般毒性(母動物): 0.08mg/kg/日 胚・胎児発生: 0.08mg/kg/日

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

試験項目	試験系	動物種又は試験材料	処置又は投与経路	結果
遺伝毒性	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌	直接法 代謝活性化法	陰性
	マウスリンフォーマTK試験	L5178Y細胞	直接法(3時間)	陽性 但し、臨床使用濃度より20倍高濃度での陽性であり、本剤の遺伝毒性懸念はない。
			直接法(24時間)	不明確
			代謝活性化法(3時間)	陰性
	小核試験	ラット	皮下、2日間	陰性
眼刺激性 ²²⁾	IX.2.(1)の項参照			

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: 劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

有効成分: 劇薬

2. 有効期間

3年(安定性試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

2~8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈2.5mL点眼液〉

- ・外箱開封後は、遮光して保存すること。
- ・点眼容器開封後は添付の遮光用投薬袋に入れ、1ヵ月以内であれば室温で保存できる。

〈ミニ点眼液〉

- ・アルミピロー包装開封後は、添付の遮光用投薬袋に入れて2~8℃で保存し、1年以内に使用すること。添付の遮光用投薬袋に入れて室温で保存した場合には、1ヵ月以内に使用すること。

IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性 の項参照

5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド : あり
- ・くすりのしおり : あり
- ・その他の患者向け資材 : 服薬指導箋 (<https://www.santen.co.jp/medical-channel/tools/shizai/?from=glonavi>)

6. 同一成分・同効薬

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2018年9月21日

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

〈エイベリス点眼液 0.002%〉

承認年月日: 2018年9月21日

承認番号:23000AMX00815

薬価基準収載年月日:2018年11月20日

販売開始年月日:2018年11月27日

〈エイベリスミニ点眼液 0.002%〉

承認年月日:2022年3月4日

承認番号:30400AMX00164

薬価基準収載年月日:2022年5月25日

販売開始年月日:2022年5月30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

再審査期間満了期日:2026年9月20日

11. 再審査期間

8年:2018年9月21日～2026年9月20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

	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
エイベリス点眼液 0.002%	1319764Q1027	1319764Q1027	126531601	622653101
エイベリスミニ点眼液 0.002%	1319764Q2023	1319764Q2023	128849001	622884901

14. 保険給付上の注意

25. 保険給付上の注意

エイベリスニ点眼液0.002%は、以下の患者に使用した場合に限り算定するものであること。

- ① ベンザルコニウム塩化物に対し過敏症の患者又はその疑いのある患者
- ② 角膜上皮障害を有する患者

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Inoue,K.et al.:J Ocul Pharmacol Ther. 2016;32:90-96【64960】
- 2) 緑内障診療ガイドライン(第5版):日本眼科学会雑誌. 2018;122:3-53【66595】
- 3) Aihara,M.et al.:J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2019;35:542-550【66324】
- 4) Aihara,M.et al.:J.glaucoma. 2019;28:375-385【66239】
- 5) Aihara,M.et al.:Am. J. Ophthalmol. 2020;220:53-63【66405】
- 6) DE-117点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした単剤及びチモロール点眼液併用におけるオープンラベル長期投与試験－第Ⅲ相－, 参天製薬(株)社内資料【66023】
- 7) Aihara,M.et al.:Jpn. J. Ophthalmol. 2020;64:398-406【66409】
- 8) Fuwa,M.et al.: J.Ocul.Pharmacol.Ther. 2018;34:531-537【66031】
- 9) Kirihara,T.et al.:Invest.Ophthalmol.Vis.Sci. 2018;59:145-153【66030】
- 10) 社内資料:受容体親和性及び選択性に関する試験(2018年9月21日承認 CTD2.6.2.2)【66029】
- 11) Toris CB.e al.:Surv.Ophthalmol.2008;53:S107-120【66028】
- 12) 0.002% DE-117B点眼液及び0.002% オミデネパグ イソプロピル点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした生物学的同等性試験【66571】
- 13) 社内資料:サル眼組織分布(2018年9月21日承認、CTD2.6.4.4)【66033】
- 14) 社内資料:サル13週間反復点眼時の血漿中オミデネパグ濃度(トキシコキネティクス)(2018年9月21日承認、CTD2.6.4.3)【66034】
- 15) 社内資料:ラット吸収、分布、代謝及び排泄(2018年9月21日承認、CTD2.6.4)【66037】
- 16) 社内資料:ラット胎盤通過性、胎仔分布及び乳汁中排泄(2018年9月21日承認、CTD2.6.4)【66036】
- 17) 社内資料:血漿タンパク結合(2018年9月21日承認、CTD2.6.4.4)【66039】
- 18) 社内資料:代謝に関与する酵素(2018年9月21日承認、CTD2.6.4.5)【66511】
- 19) 社内資料:推定代謝経路(2018年9月21日承認、CTD2.6.4.5)【66035】
- 20) 社内内資料:ウサギ眼組織中代謝物(2018年9月21日承認、CTD2.6.4.5)【66132】
- 21) 社内資料:トランスポーターによる輸送及び輸送活性阻害 (in vitro)(2018年9月21日承認、CTD2.6.4.7)【66038】
- 22) 社内資料:サル単回点眼による眼刺激性試験(2018年9月21日承認、CTD2.6.6.2)【66040】
- 23) 社内資料:サル点眼による39週間反復投与毒性試験(2018年9月21日承認、CTD2.6.6.3)【66041】

2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

〔効能・効果〕 緑内障、高眼圧症

〔用法・用量〕 1回1滴、1日1回点眼する。

〈エイベリス点眼液 0.002%〉

販売名	国名	効能・効果	用法・用量
Eybelis	韓国、台湾、タイ	開放隅角緑内障、高眼圧症	1回1滴、1日1回点眼

〈エイベリスミニ点眼液 0.002%〉

発売していない。

(2022年3月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし