

ミケルナ配合点眼液に係る 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大塚製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

(別紙様式)

ミケルナ配合点眼液に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ミケルナ配合点眼液	有効成分	カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト
製造販売業者	大塚製薬株式会社	薬効分類	871319
提出年月		平成28年12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
喘息発作	2	眼類天疱瘡	5	該当なし	7
失神	2	脳虚血, 脳血管障害	5		
房室ブロック, 洞不全症候群, 洞停止等の徐脈性不整脈, うっ血性心不全, 冠攣縮性狭心症	3	全身性エリテマトーデス	6		
虹彩色素沈着	3				
角膜上皮障害	4				
1.2. 有効性に関する検討事項					
長期投与時の有効性		7頁			

↓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		7
追加の医薬品安全性監視活動		
特定使用成績調査 (長期)		7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
特定使用成績調査 (長期)		8

↓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		8
追加のリスク最小化活動		
該当なし		8

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 28 年 12 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区神田司町 2-9

氏名：大塚製薬株式会社

代表取締役社長 樋口 達夫

印

標記について次の通り提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年9月28日	薬効分類	871319
再審査期間	6年間	承認番号	22800AMX00683
国際誕生日	2016年9月28日		
販売名	ミケルナ配合点眼液		
有効成分	カルテオロール塩酸塩／ラタノプロスト		
含量及び剤型	1mL中にカルテオロール塩酸塩 20 mg, ラタノプロスト 50 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： 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

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	
喘息発作	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩は β 遮断剤であり、 β_2 受容体優位である気管支平滑筋に対してその β_2 受容体を遮断すると、気管支平滑筋が収縮し、喘息発作が誘発又は症状が悪化するおそれがある。 本剤の臨床試験（「気管支喘息，気管支痙攣，重篤な慢性閉塞性肺疾患」の病歴のある患者は除外して実施）では喘息発作関連の副作用は報告されなかったが、カルテオロール塩酸塩点眼液において市販後にこれらの副作用が報告されていることより、重要な特定されたリスクとする。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（長期） 【選択理由】 製造販売後における喘息発作の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」，「重大な副作用」の項，及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 喘息発作の副作用に関して医療従事者に情報提供し，適正使用の推進を図るため。
失神	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩は β 遮断剤であり、心臓の β_1 受容体遮断作用により、潜在的に軽度の洞機能低下があったと思われる患者に対し，その洞機能低下を助長させ高度な徐脈に伴う失神を発現した症例が報告されている。 本剤の臨床試験（「洞性徐脈」の病歴のある患者を除外して実施）では失神関連の副作用は報告されなかったが、カルテオロール塩酸塩点眼液において市販後にこれらの副作用が報告されていることより，重要な特定されたリスクとする。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。

	<p>特定使用成績調査（長期）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における失神の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 失神の副作用に関して医療従事者に情報提供し、適正使用の推進を図るため。</p> <p>房室ブロック，洞不全症候群，洞停止等の徐脈性不整脈，うっ血性心不全，冠攣縮性狭心症</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩はβ遮断剤であり，心臓のβ₁受容体遮断による刺激伝導系抑制作用・心拍出量抑制作用により，これらの循環器系副作用が誘発又は症状が悪化するおそれがある。 本剤の臨床試験（「コントロール不十分な心不全，洞性徐脈，房室ブロック（Ⅱ・Ⅲ度），心原性ショック，肺高血圧による右心不全，うっ血性心不全」の病歴のある患者を除外して実施）では房室ブロック，洞不全症候群，洞停止等の徐脈性不整脈，うっ血性心不全，冠攣縮性狭心症関連の副作用は報告されなかったが，カルテオロール塩酸塩点眼液において市販後にこれらの循環器系副作用が報告されていることより，重要な特定されたリスクとする。</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】 ・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，以下を実施する。 特定使用成績調査（長期）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における房室ブロック，洞不全症候群，洞停止等の徐脈性不整脈，うっ血性心不全，冠攣縮性狭心症の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「禁忌」，「慎重投与」，「重大な副作用」の項，及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 房室ブロック，洞不全症候群，洞停止等の徐脈性不整脈，うっ血性心不全，冠攣縮性狭心症の副作用に関して医療従事者に情報提供し，適正使用の推進を図るため。</p>
	虹彩色素沈着
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の有効成分の1つであるラタノプロストでは，虹彩色素沈着（メラニンの増加）が発</p>

	<p>現し、この色素沈着は投与により徐々に増加し、投与中止により停止するが、投与中止後消失しないことが報告されている。また、虹彩色素沈着による色調変化があらわれる可能性があり、特に片眼治療の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性があり、褐色を基調とする虹彩の患者において、虹彩色素沈着が多く報告されている。</p> <p>本剤の臨床試験では虹彩色素沈着の副作用は報告されなかったが、ラタノプロストの臨床試験及び市販後にこの副作用が報告されていることより、重要な特定されたリスクとする。</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、以下を実施する。 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における虹彩色素沈着の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>虹彩色素沈着の副作用に関して医療従事者に情報提供し、適正使用の推進を図るため。</p>
<p>角膜上皮障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>角膜障害関連の副作用は、本剤の国内臨床試験において、調査症例 196 例中、角膜障害/点状角膜炎が 3 件（1.53%）報告された（いずれも非重篤）。</p> <p>一方、本剤の有効成分の 1 つであるラタノプロストであるキサラタンの添付文書（以下、抜粋）によれば、角膜障害関連の副作用として、「承認時までの調査症例数 402 例中、角膜上皮障害（点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん） 8 件（2.00%）であり、（略）市販後の使用成績調査症例数 3022 例中、点状表層角膜炎 145 件（4.80%）、角膜びらん 76 件（2.51%）（再審査終了時における調査の集計）」と報告されている。</p> <p>以上、本剤でも角膜上皮障害の副作用が報告されており、ラタノプロストでも承認時及び市販後で報告されていること、及び本事象は長期投与に伴い発現する場合もあること、キサラタン及び本剤の添付文書の「重要な基本的注意」にて「本剤投与中に角膜上皮障害（点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん）があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分指導すること。」と注意喚起しており重症化する前の早期対応が重要な副作用と考えることより、重要な特定されたリスクとする。</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

<p>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（長期）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における角膜上皮障害の発現状況を詳細に把握するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「その他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 角膜上皮障害の副作用に関して医療従事者に情報提供し、適正使用の推進を図るため。</p>

重要な潜在的リスク	
眼類天疱瘡	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の有効成分の1つであるβ遮断薬カルテオロール塩酸塩の類薬であるβ遮断薬チモロールマレイン酸塩点眼液では、使用上の注意の「重大な副作用」に「眼類天疱瘡」を記載している。</p> <p>本剤の臨床試験において、この副作用は報告されなかったが、本剤でも市販後にこの副作用が発現する可能性を除外できないため、「眼類天疱瘡」を「重要な潜在的リスク」とする。</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> <p>・通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（長期）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における眼類天疱瘡の発現状況を詳細に把握するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに類薬の副作用として記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 類薬の副作用である眼類天疱瘡に関して医療従事者に情報提供し、適正使用の推進を図るため。</p>	
脳虚血，脳血管障害	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の有効成分の1つであるβ遮断薬カルテオロール塩酸塩の類薬であるβ遮断薬チモロールマレイン酸塩点眼液では、使用上の注意の「重大な副作用」に「脳虚血，脳血管障害」</p>	

	<p>を記載している。</p> <p>本剤の臨床試験において、この副作用は報告されなかったが、本剤でも市販後にこの副作用が発現する可能性を除外できないため、「脳虚血、脳血管障害」を「重要な潜在的リスク」とする。</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、以下を実施する。 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における「脳虚血、脳血管障害」の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに類薬の副作用として記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>類薬の副作用である脳虚血、脳血管障害に関して医療従事者に情報提供し、適正使用の推進を図るため。</p>
<p>全身性エリテマトーデス</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の有効成分の1つであるβ遮断薬カルテオロール塩酸塩の類薬であるβ遮断薬チモロールマレイン酸塩点眼液では、使用上の注意の「重大な副作用」に「全身性エリテマトーデス」を記載している。</p> <p>本剤の臨床試験において、この副作用は報告されなかったが、本剤でも市販後にこの副作用が発現する可能性を除外できないため、「全身性エリテマトーデス」を「重要な潜在的リスク」とする。</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、以下を実施する。 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における全身性エリテマトーデスの発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに類薬の副作用として記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p>

	<p>類薬の副作用である全身性エリテマトーデスに関して医療従事者に情報提供し、適正使用の推進を図るため。</p>
--	--

重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

長期投与時の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 本剤の開発段階においては8週間を超えて投与された症例はないことから、日常診療の使用実態下での緑内障、高眼圧症患者に対する長期使用時（2年）の有効性を検討する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（長期）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査（長期）において、投与2年間の安全性に関する評価を行うと共に、有効性に関する情報も収集する。</p>

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査等より報告される安全性情報の評価</p>	
追加 の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期）	
	<p>【安全性検討事項】 喘息発作、失神、「房室ブロック、洞不全症候群、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全、冠攣縮性狭心症」、虹彩色素沈着、角膜上皮障害、眼類天疱瘡、「脳虚血、脳血管障害」、全身性エリテマトーデス</p> <p>【目的】 本剤の使用実態下での長期使用における安全性及び有効性の確認</p> <p>【実施計画案】 調査期間：販売開始から4年 目標症例数：300例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は2年間 重点調査項目：喘息発作、失神、「房室ブロック、洞不全症候群、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全、冠攣縮性狭心症」、虹彩色素沈着、角膜上皮障害</p>

	<p>調査項目：患者背景，投与状況，前治療薬，併用薬，臨床経過（眼圧，前眼部所見，視野等），有害事象</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤の開発段階では8週間を超えて投与された事例がないことから，長期投与（2年）に伴う安全性及び有効性の情報を収集する。</p> <p>目標症例数は頻度1%の副作用を信頼度95%で検出するため300例に設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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ため。 ・調査終了時（最終解析）：本調査に登録された全ての患者の観察期間が終了し，データ固定が完了した段階で最終解析を実施するため。 <p>【当該医薬品の安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特定された新たなリスクの安全性検討事項への追加要否について検討する。
--	--

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（長期）	
	「2.医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の安全性監視活動」における「特定使用成績調査（長期）」に同じ

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。なお，本剤は効能・効果に関連する使用上の注意として「原則として，単剤での治療を優先すること。」と設定している。急速な眼圧下降が必要な場合以外には第一選択薬として処方されたり，本配合剤と配合成分の単剤が重複投与されたりすることがないように，適正使用を推進するため，本剤の有効成分や使用方法について医薬品情報担当者が医療従事者に周知徹底する。	
追加のリスク最小化活動	
該当なし	

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				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告及び製造販売後調査等より報告される安全性情報の評価				
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
特定使用成績調査（長期）	300 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時（最終解析）	販売開始後に実施予定	・最終報告書：再審査申請時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査（長期）	300 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時（最終解析）	販売開始後に実施予定	・最終報告書：再審査申請時

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
該当なし