

エイベリス®点眼液0.002% エイベリス®ミニ点眼液0.002%

適正使用ガイド

選択的EP2受容体作動薬
緑内障・高眼圧症治療剤

オミテネバグ イソプロピル点眼液

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）

薬師基準収載

エイベリス®点眼液0.002%

EYBELIS® ophthalmic solution

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）

薬師基準収載

エイベリス®ミニ点眼液0.002%

EYBELIS® Mini ophthalmic solution

【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[嚢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]

はじめに

～適正使用のお願い～

エイベリス®点眼液0.002%、エイベリス®ミニ点眼液0.002%(一般名：オミデネパグ イソプロピル、以下エイベリス®点眼液)は、非プロスタグランジン骨格のオミデネパグ イソプロピルを有効成分とする選択的EP2受容体作動薬である緑内障・高眼圧症治療薬です。

この適正使用ガイドでは、本剤を安全かつ適正に使用していただくために、投与患者の選択、投与前後の確認・注意事項、重大な副作用・注意を要する副作用とその対策等について解説しています。また、本剤を臨床で使用するにあたって参考となる情報を、監修委員の先生方のご意見をもとに「Expert's Opinion」として記載しております。

本剤の使用に際しては、最新の添付文書及び本ガイドをお読みください。

なお、『緑内障診療ガイドライン¹⁾』の変更や新たなエビデンス、市販後の情報等に応じて、今後本ガイドをより適正な内容に更新していく予定です。

市販後の副作用集積状況は、参天製薬から提供される最新の情報をあわせてご参照ください。

監修：エイベリス® 適正使用委員会
五十音順

福島アイクリニック 院長

桑山 泰明 先生

関西医科大学眼科学教室 主任教授

高橋 寛二 先生

東北大学医学部眼科学教室 主任教授

中澤 徹 先生

エイベリス®点眼液0.002% エイベリス®ミニ点眼液0.002% 適正使用ガイド

目次

1	効能・効果と用法・用量	3
2	作用機序	3
3	適正使用のためのフロー	4
4	チェックリスト	5
5	ご使用にあたって	7
6	重大な副作用・注意を要する副作用とその対策	13
7	安全性情報に関連する臨床試験	25
8	安全性情報に関連する非臨床試験	31
9	参考文献	33
	Drug Information	34

国内臨床試験において報告されている副作用のうち、特に安全対策が必要とされる以下の重大な副作用や注意を要する副作用及び他の緑内障・高眼圧症治療薬併用時の注意事項がございます。

発現状況、発現時期及び対処法等については、各ページをご参照ください。

■重大な副作用・注意を要する副作用

- 黄斑浮腫(重大な副作用) → P.14
- 眼炎症(注意を要する副作用) → P.17
- 角膜肥厚(注意を要する副作用) → P.19
- 結膜充血(注意を要する副作用) → P.22

■併用療法時の注意事項

- 他の緑内障・高眼圧症治療薬との併用 → P.9

1 効能・効果と用法・用量

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。

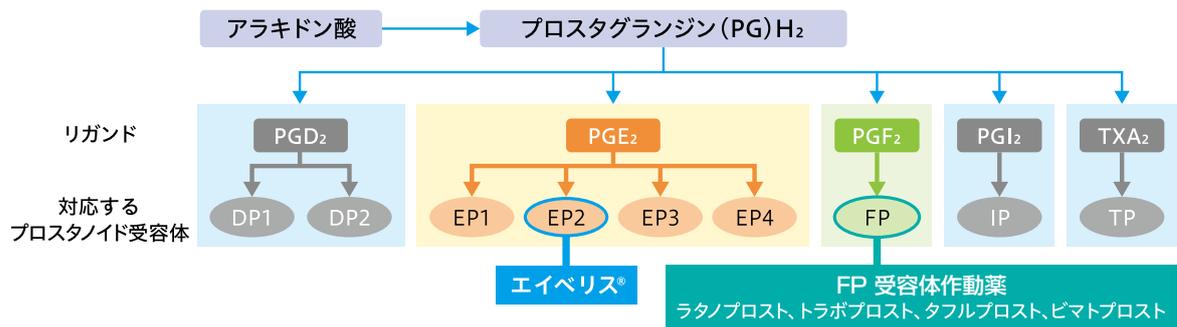
2 作用機序

エイベリス®点眼液の有効成分であるオミデネパグ イソプロピルは、プロスタノイド受容体の一種であるEP2受容体に選択的な作動薬です²⁾。オミデネパグ イソプロピルは、点眼後角膜でエステラーゼによる代謝によって、活性体のオミデネパグに変換されます。オミデネパグは、EP2受容体に結合し、EP2受容体を刺激することで、ぶどう膜強膜流出路及び線維柱帯流出路からの房水流出を促進し、眼圧を下降させます³⁾。この作用は、EP2受容体刺激による平滑筋弛緩及び細胞外マトリックスに対する作用を介していると考えられています。

■プロスタノイド受容体とは

プロスタノイド受容体には、現在のところFP、EP1～EP4、DP、IP、TPが同定されており、全身のさまざまな部位において多様な生理作用を示すことが知られています⁴⁾。

プロスタノイドの生合成と受容体



■EP2受容体とは

EP2受容体は、気管支、消化管及び子宮等の平滑筋に広く分布しており、平滑筋の弛緩や、神経伝達物質分泌、細胞増殖の制御を含む多彩な生体反応に関与しています⁴⁾。眼内においては、EP2受容体は、毛様体、線維柱帯、虹彩、角膜、結膜及び網膜に分布しています⁵⁾。

上記の通り、本剤は選択的EP2受容体作動薬である緑内障・高眼圧症治療薬であり、安全性面で従来の緑内障・高眼圧症治療薬とは異なる面がございます。本ガイドをよくお読みになり、本剤の副作用についてご理解を深めていただきますよう、よろしくお願いいたします。

3 適正使用のためのフロー

添付文書等をご確認の上、以下のフローチャートに沿って注意事項をご確認ください。



- 【禁忌】無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者[※]。⇒P.7
タフルプロスト(タプロス点眼液、タプコム配合点眼液)を投与中の患者[※]。⇒P.9
※禁忌の対象は眼単位ではなく患者単位ですのでご注意ください。
片眼のみ無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者、又は片眼にのみタフルプロストを使用されている患者で、その対側眼に本剤を投与することは、禁忌に該当します。
- 【注意】虹彩炎、ぶどう膜炎等の眼炎症性疾患のある患者。⇒P.7
- 【注意】黄斑浮腫のみられる患者。⇒P.7
- 【注意】タフルプロストを除く緑内障・高眼圧症治療薬との併用。⇒P.9
- 視力低下、視力障害、羞明、眼痛等の症状があらわれた場合は、直ちに受診するよう患者さんを指導。⇒P.11
- 白内障手術を行う場合は、本剤の投与を中止。
【禁忌】無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者[※]。⇒P.11
- 診療時には、視力低下、視力障害、霧視、羞明、眼痛等の症状がないか問診、視力検査、光干渉断層計(OCT)検査、細隙灯顕微鏡検査等を実施し、異常の有無を確認。⇒P.11
- 治療強化をする場合は、併用禁忌及び併用注意に注意。
【併用禁忌】タフルプロスト(タプロス点眼液、タプコム配合点眼液)の追加併用[※]。⇒P.11
【併用注意】タフルプロストを除く緑内障・高眼圧症治療薬の追加併用。⇒P.11
※禁忌の対象は眼単位ではなく患者単位ですのでご注意ください。
片眼のみ無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者、又は片眼にのみタフルプロストを使用されている患者で、その対側眼に本剤を投与することは、禁忌に該当します。
- 重大な副作用・注意を要する副作用。
黄斑浮腫⇒P.14
眼炎症⇒P.17
角膜肥厚⇒P.19
結膜充血⇒P.22
- 副作用発現時には、必要に応じて投与を中止する等、適切な処置の実施。

4 チェックリスト

(1) 投与前・投与時

本剤の投与に際し、以下のリストで患者さんの状態を確認してください。

『はい』に該当する場合は、右横の説明及び参照ページの解説をよくお読みになり、投与しない、あるいは注意して投与してください。

【禁忌・併用禁忌】

無水晶体眼又は 眼内レンズ挿入眼の患者*	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい	本剤を投与 しないでく ださい。	嚢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 あります。⇒P.7
タフルプロスト(タブロス点眼液、 タブコム配合点眼液)を投与中 の患者*	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい		本剤より高濃度のオミデネパグ イソプロピル 点眼液とタフルプロスト点眼液との併用例で、 中等度以上の羞明や虹彩炎等の眼炎症が高頻 度に認められました。⇒P.9
本剤の成分に対し過敏症の既往 歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい		本剤投与により再び同様の過敏症があらわれ るおそれがあります。⇒P.7

*禁忌の対象は眼単位ではなく患者単位ですのでご注意ください。片眼のみ無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者、又は片眼にのみタフルプロストを使用されている患者で、その対側眼に本剤を投与することは、禁忌に該当します。

【併用注意】

タフルプロストを除くFP受容体 作動薬	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい	注意して ください。	併用経験がありません。タフルプロストとの併用 で眼炎症リスクの上昇が示唆されています。⇒P.9
チモロールマレイン酸塩含有製剤	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい		チモロールマレイン酸塩との併用例で結膜充血等 の眼炎症性副作用発現頻度の上昇が認められまし た。⇒P.9
上記以外の緑内障・高眼圧症治療薬	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい		併用経験がありません。

【投与に注意を要する患者】

白内障手術を予定している患者	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい	注意して ください。	手術後は、無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼 となるので投与しないでください。⇒P.11
黄斑浮腫を合併する患者	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい		本剤投与により黄斑浮腫をさらに悪化させるおそ れがあります。⇒P.7
黄斑浮腫の既往のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい		一般的に、黄斑浮腫が起こりやすいと考えられま す。本剤投与前に確認し、自覚症状や黄斑の状態を 特に注意してください。⇒P.7
黄斑浮腫を起こしやすい病態を 有する患者	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい		本剤投与により眼炎症が悪化するおそれがありま す。⇒P.7
閉塞隅角緑内障患者	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい		使用経験がないことから慎重に投与してください。
機械類の操作や自動車等の運転に従 事する患者	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい		本剤点眼後、一時的に霧視、羞明等があらわれるこ とがあります。⇒P.11
妊婦又は妊娠している可能性の ある女性	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい		治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場 合にのみ投与ください。
授乳中の女性	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい		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ください。
小児等	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい		臨床試験を実施しておらず安全性は確立していま せん。

(2)投与中

本剤の投与開始後は、以下のリストで患者さんへの指導、適切な問診、検査を実施し、副作用の発現に注意してください。『はい』に該当する場合は、特に右横の説明及び参照ページの解説をよくご確認の上、投与を中止する、あるいは注意して投与してください。

【禁忌・併用禁忌】

白内障手術を行う患者*	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい		無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者さんへの投与は禁忌です。⇒P.11
タフルプロスト(タプロス点眼液、タプロコム配合点眼液)の追加併用*	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	本剤の投与を中止してください。	追加併用しないでください。本剤より高濃度のオミデネパグ イソプロピル点眼液とタフルプロスト点眼液との併用例で、中等度以上の羞明や虹彩炎等の眼炎症が高頻度に認められました。⇒P.11

※禁忌の対象は眼単位ではなく患者単位ですのでご注意ください。片眼のみ無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者、又は片眼にのみタフルプロストを使用されている患者で、その対側眼に本剤を投与することは、禁忌に該当します。

【併用注意】

タフルプロストを除くFP受容体作動薬	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい		併用経験がありません。タフルプロストとの併用で眼炎症リスクの上昇が示唆されています。⇒P.9
チモロールマレイン酸塩含有製剤	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	注意してください。	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発現頻度の上昇が認められました。⇒P.9
上記以外の緑内障・高眼圧症治療薬	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい		併用経験がありません。

【患者さんへの指導】

- 指導した

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さんを指導してください。
嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及び虹彩炎等があらわれることがあります。⇒P.11

- 指導した

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に注意してください。⇒P.11

【来院時の問診、検査の実施】

- 実施した

適切な来院時の問診、視力検査や光干渉断層計(OCT)検査、細隙灯顕微鏡検査等を実施してください。
嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及び虹彩炎等があらわれることがあります。⇒P.11

5 ご使用にあたって

(1) 投与前(対象患者さんの選択)

①患者さんの状態に関する確認事項

【以下の患者さんには投与しないでください】

●【禁忌】無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者さん*⇒P.14

⇒嚢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ります。

※禁忌の対象は眼単位ではなく患者単位ですのでご注意ください。片眼のみ無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者で、その対側眼に本剤を投与することは、禁忌に該当します。

●【禁忌】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者さん

有効成分	オミデネパグ イソプロピル
添加剤	ポリオキシシル 35 ヒマシ油、濃グリセリン、エデト酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物*、pH 調節剤

*エイベリス®ミニ点眼液0.002%はベンザルコニウム塩化物を含まない

【以下の患者さんへの投与にはご注意ください】

● 虹彩炎、ぶどう膜炎等の眼炎症性疾患のある患者さん

⇒眼炎症が悪化するおそれがあります。⇒P.17

● 閉塞隅角緑内障患者さん

⇒承認時までに閉塞隅角緑内障患者を対象とした臨床実験を実施しておらず、使用経験がありません。

● 黄斑浮腫のみられる患者さん

● 黄斑浮腫の既往のある等の黄斑浮腫を起こしやすい病態を有する患者さん

⇒次ページExpert's Opinionをご参照ください。

● 妊婦の患者さん

⇒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ありません。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してください。

動物実験では妊婦ウサギに皮下投与した場合、0.8mg/kg/日(臨床用量*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ました。

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

● 授乳中の患者さん

⇒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す。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してください。

動物実験では授乳期のラットに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ませんでした。

● 小児等の患者さん

⇒臨床試験では20歳以上を対象としており、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への使用経験がなく、安全性は確立していません。

Expert's Opinion

①黄斑浮腫の認められる患者さんへの投与は？

黄斑浮腫は、その原因疾患により病態が異なりますが、既に黄斑浮腫を生じている症例は、本剤投与によりさらに悪化するおそれがありますので、本剤の使用を控えることをおすすめします。

②黄斑浮腫を起こしやすい患者さんは？

一般的に、黄斑浮腫の既往のある患者さんは再発しやすく、網膜血管病変・脈絡膜病変・ぶどう膜炎等を合併している患者さんは、黄斑浮腫が起こりやすいと考えられます。従って、本剤投与前に黄斑浮腫の既往歴や黄斑浮腫を起こしやすい疾患の合併の有無を確認することをおすすめします。

下表に一般的に黄斑浮腫を起こしやすい病態・疾患を示します。本剤をこのような患者さんへ投与する場合は、特に注意深い自覚症状(視力低下、霧視、歪み等)の確認や通常より高い頻度で視力検査と光干渉断層計(OCT)検査等を行うことをおすすめします。

一般的に黄斑浮腫を起こしやすい病態・疾患の例	
眼内手術	白内障手術※、緑内障手術、硝子体手術等
網膜血管病変	糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症等
ぶどう膜炎	サルコイドーシス、ベーチェット病等
薬物投与	抗がん剤(パクリタキセル等)
網膜変性	網膜色素変性症
脈絡膜病変	脈絡膜新生血管(滲出型加齢黄斑変性等)
その他	硝子体牽引、網膜上膜等

※本剤は無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者さんへの投与は【禁忌】です。

③エイベリス投与中に黄斑浮腫を発現した患者さんの合併症や手術歴は？

市販後には、以下に示す合併症や手術歴のある患者さんで、本剤投与後に黄斑浮腫を発現した症例が報告されています。

- ・黄斑上膜
- ・糖尿病網膜症
- ・網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)
- ・硝子体手術
- ・レーザー虹彩切開術
- ・線維柱帯切除術

併せてご参照ください。

- 『嚢胞様黄斑浮腫の検出のコツ』 [📄12ページ](#)
- 『本剤投与後に黄斑浮腫が発現した場合の対処法は?』 [📄16ページ](#)

5 ご使用にあたって

②他の緑内障・高眼圧症治療薬を併用使用する患者さんへの注意事項

【併用禁忌】以下の薬剤とは併用しないでください※

● タフルプロスト

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 タプロス点眼液 タプコム配合点眼液	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

※禁忌の対象は眼単位ではなく患者単位ですのでご注意ください。片眼にのみタフルプロストを使用されている患者で、その対側眼に本剤を投与することは、禁忌に該当します。

【併用注意】以下の薬剤との併用にはご注意ください

● タフルプロストを除く緑内障・高眼圧症治療薬

特に、タフルプロストを除くFP受容体作動薬との併用では、注意深く経過観察してください。
(タフルプロストとの併用は【禁忌】です。)

薬剤名等	解説
タフルプロストを除くFP受容体作動薬	併用経験はございません。 タフルプロストとの併用で眼炎症リスク上昇が示唆されています。 使用経験が十分に集積されるまでは、特に注意深く経過観察してください。 タフルプロスト以外のFP受容体作動薬でも眼炎症性の副作用が知られていることから、本剤とこれらの薬剤との併用で眼炎症リスク上昇の可能性は否定できず、医薬品リスク管理計画書(RMP) ^{※1} では「重要な潜在的リスク ^{※2} 」に設定しています。
チモロールマレイン酸塩	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ました。機序は不明です。
上記以外の緑内障・高眼圧症治療薬	併用経験はございません。

※1 医薬品リスク管理計画書(RMP)とは、当該医薬品の開発から製造販売後まで一貫したリスクの管理事項をまとめた文書のことです。安全性検討事項として、ベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる保健衛生上の危害の発生・拡大のおそれがあるような重要なものについて3つのリスク(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)に分けて設定し、新しい知見が得られた際にその都度安全性検討事項を見直し、必要に応じてRMPを改訂しています。

※2 重要な潜在的リスクとは、当該医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち、重要な事象をいいます。例えば、薬理作用等から予測されるが、臨床的には確認されていない事象や、同種同効薬で認められている副作用であるが臨床的には確認されていない事象等が該当します。

重要な特定されたリスクとは、当該医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち、重要な事象をいいます。例えば、臨床試験において、対照群と比較して本剤群で有意に高い割合で発現し因果関係が示唆された事象や、多くの自発報告があり、時間的關係性等から因果関係が示唆された事象等が該当します。

重要な不足情報とは、RMPを作成した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要な事象をいいます。例えば、臨床試験の対象から除外されていた患者集団であるが、実地臨床で高頻度での使用が想定される患者集団(高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者、妊婦、小児等)における安全性情報が該当します。

【併用禁忌】タフルプロストとの併用

本剤(0.002%)とタフルプロストの併用経験はありませんが、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⁶⁾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ました。また、サルを用いた非臨床試験⁷⁾において、本剤及び0.0015%タフルプロスト点眼液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ました。

以上のことから、本剤とタフルプロストを併用した場合、眼炎症のリスクが増大する可能性を否定できませんので、本剤とタフルプロストは併用しないでください。

タフルプロスト併用投与禁忌の根拠となった試験の詳細な内容は28ページをご参照ください。

【併用注意】タフルプロストを除く緑内障・高眼圧症治療薬との併用

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⁹⁾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ました。

チモロールマレイン酸塩点眼液以外の他の緑内障・高眼圧症治療薬との併用経験はありませんが、併用により結膜充血等の眼炎症性副作用の発現頻度が上昇する可能性がありますので、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してください。

特に、タフルプロストを除くFP受容体作動薬(ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト)と併用される場合は、類薬のタフルプロストとの併用が禁忌となっていますので、ヒトでの使用経験が十分に集積されるまでは、特に注意深く経過観察してください。サルを用いた非臨床試験⁸⁾において、本剤及び各種FP受容体作動薬を併用投与したときの前房内フレア値は、本剤及び0.0015%タフルプロスト点眼液を併用投与したときと同様に、本剤単独投与と比べて高くなる傾向がみられました。サルでの各種FP受容体作動薬との併用試験の詳細な内容は32ページをご参照ください。

チモロールマレイン酸塩点眼液、他の緑内障・高眼圧症治療薬との併用注意の根拠となった試験の詳細な内容は30ページをご参照ください。

Expert's Opinion

FP受容体作動薬(ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト)と併用しても問題ないか？

タフルプロストを除くFP受容体作動薬(ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト)との併用は、ヒトでの使用経験が十分に集積されるまで、控えることをおすすめします。サルでの各種FP受容体作動薬との併用試験の詳細な内容は32ページをご参照ください。

5 ご使用にあたって

(2) 投与時・投与中

投与開始後は、適切な問診・検査や処置及び患者さんへの指導を行ってください。

●【投与時】患者さんへの指導

- 1) **【重要な基本的注意】**本剤の投与により、嚢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ります。視力低下や視力障害(見えづらい等)、霧視、羞明や眼痛等の症状が認められた場合は、直ちに受診するよう患者さんをご指導ください。
- 2) **【重要な基本的注意】**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に注意してください。事故等を引き起こすおそれがあり危険です。霧視や羞明があらわれた場合は、症状が回復するまでこうした操作を行わないよう患者さんをご指導ください。

●【来院時】問診・検査の実施

国内臨床試験において、以下の重大な副作用や注意を要する副作用が報告されています。適切な来院時の問診、視力検査や光干渉断層計(OCT)検査、細隙灯顕微鏡検査等を実施し、副作用の発現に注意してください。

1. **【重大な副作用】**嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫⇒P.14
2. **【注意を要する副作用】**虹彩炎等の眼炎症性疾患⇒P.17
3. **【注意を要する副作用】**角膜肥厚⇒P.19
4. **【注意を要する副作用】**結膜充血⇒P.22

- ①視力低下、視力障害(見えづらい等)、霧視、羞明、眼痛等の自覚症状が生じていないかを問診してください。
- ②視力検査や光干渉断層計(OCT)、細隙灯顕微鏡、フルオレセイン眼底造影(FA)等の検査を実施し、視力低下や黄斑浮腫、虹彩炎等の有無を確認してください。

●白内障手術前の対応

無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者さんへの投与は禁忌*ですので、白内障手術を行う患者さんは、本剤の投与を中止してください。

※禁忌の対象は眼単位ではなく患者単位ですのでご注意ください。片眼のみ無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者で、その対側眼に本剤を投与することは、禁忌に該当します。

●治療強化時の対応

タフルプロスト(タプロスト点眼液、タブコム配合点眼液)は併用禁忌*ですので、追加併用しないでください。

※禁忌の対象は眼単位ではなく患者単位ですのでご注意ください。片眼にのみタフルプロストを使用されている患者で、その対側眼に本剤を投与することは、禁忌に該当します。

タフルプロストを除く緑内障・高眼圧症治療薬の追加併用に際しては十分注意してください。**特に、タフルプロストを除くFP受容体作動薬を追加併用する際は、注意深く経過観察してください。**

Expert's Opinion

結膜充血で注意すべきことは？

軽度で一過性にあらわれることが多いですが、発現頻度が高いため、本剤の投与前に患者さんへ十分説明する必要があります。結膜充血が長期間続くようであれば受診するよう指導してください。

併せてご参照ください。

- 『結膜充血への対応は？』 [📄24ページ](#)

Expert's Opinion

嚢胞様黄斑浮腫の検出のコツ

嚢胞様黄斑浮腫発症眼では多くの場合、視力低下や見えづらさ等の自覚症状を伴います。患者さんが見え方の変化を訴えられ、嚢胞様黄斑浮腫の疑いがある場合は、光干渉断層計(OCT)検査を行います。OCT検査では、黄斑部が特徴的な形態変化を示し、黄斑部網膜の膨化・肥厚、外網状層や内顆粒層の中に嚢胞様腔(cystic space)が認められ、重症例では漿液性網膜剥離を伴う場合もあります。

前置レンズを用いる細隙灯眼底検査では、中心窩陥凹の消失や網膜の嚢胞様変化が観察できます。この場合、特に無赤色光を使用すると嚢胞様変化が観察しやすくなります。フルオレセイン蛍光眼底造影検査を行うと、さらに確実な診断と重症度が判定できますが侵襲を伴います。

最も簡便で変化がわかりやすいのはOCT検査です。無散瞳下で検査可能で軽度の浮腫も検出可能ですので、OCT検査を活用するのが良いでしょう。

併せてご参照ください。

- 『黄斑浮腫の認められる患者さんへの投与は？』、『黄斑浮腫を起こしやすい患者さんは？』
[📄8ページ](#)
- 『本剤投与後に黄斑浮腫が発現した場合の対処法は？』 [📄16ページ](#)

Expert's Opinion

白内障手術前、いつまで点眼を続ける？

0.03%オミデネパグ イソプロピル点眼液のサル眼内動態試験の結果から、本剤は眼内組織中の半減期が短い($t_{1/2}$: 3.99~10.6時間)ことがわかっていますので、眼圧コントロールに余裕があれば、3日以上空けることが望ましいと考えられます。

ただし、眼圧コントロールに余裕がない場合は、あらかじめ、使用経験が豊富な他の緑内障・高眼圧症治療薬へ切り替えておくことが望ましいと考えられます。

6 重大な副作用・注意を要する副作用とその対策

国内臨床試験において報告されている副作用のうち、特に安全対策が必要とされる以下の重大な副作用や注意を要する副作用について、発現状況、発現時期及び対処法等についてお示しします。

■重大な副作用・注意を要する副作用

● 嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫

- 1) 臨床試験における発現状況 P.14
- 2) 市販後における発現状況 P.15
- 3) 対処法 P.15

Expert's Opinion

- 国内臨床試験と市販後における黄斑浮腫発現状況の違いは？ P.15
- 本剤投与後に黄斑浮腫が発現した場合の対処法は？ P.16
- (参考)黄斑浮腫の認められる患者さんへの投与は？ P.8
- (参考)黄斑浮腫を起こしやすい患者さんは？ P.8
- (参考)嚢胞様黄斑浮腫検出のコツ P.12

■注意を要する副作用

● 虹彩炎等の眼炎症性疾患

- 1) 臨床試験における発現状況 P.17
- 2) 市販後における発現状況 P.18
- 3) 対処法 P.18

Expert's Opinion

- 眼炎症へはどのような注意が必要か？ P.18

● 角膜肥厚

- 1) 臨床試験における発現状況 P.19
- 2) 市販後における発現状況 P.19
- 3) 対処法 P.21

Expert's Opinion

- 角膜肥厚への対応は？ P.21

● 結膜充血

- 1) 臨床試験における発現状況 P.22
- 2) 市販後における発現状況 P.22
- 3) 対処法 P.24

Expert's Opinion

- 結膜充血への対応は？ P.24
- (参考)結膜充血で注意すべきことは？ P.12

嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫(重大な副作用)

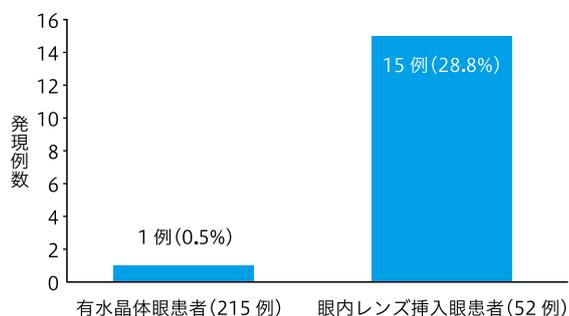
- 本剤投与により嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫があらわれることがあります。
- 特に「無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼」の患者さんでは黄斑浮腫があらわれる可能性が高いため、投与しないでください。本剤投与前に「無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼」でないことをご確認ください。片眼のみ無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者で、その対側眼に本剤を投与することも禁忌に該当しますのでご注意ください。
- 視力低下や視力障害(見えづら等)等の自覚症状が認められた場合は、直ちに受診するよう患者さんをご指導ください。
- 診察時には、視野の中心が見えづら、視力低下といった患者さんの自覚症状を確認し、視力検査や光干渉断層計(OCT)検査等を実施してください。
- 黄斑浮腫が確認された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

1)臨床試験における有害事象及び副作用発現状況

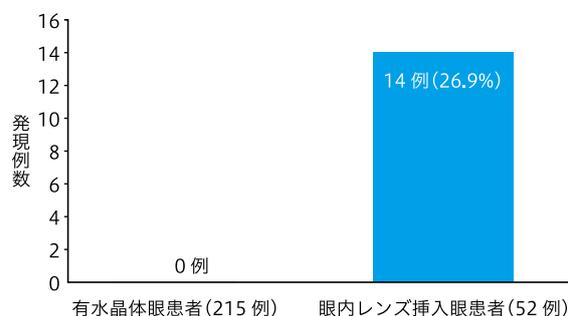
国内で実施された第II/III相試験(4週間投与、116例)、第III相長期投与試験(52週間投与、125例)及び第III相切替試験(4週間投与、26例)での併合解析(以下、「国内臨床試験」と表記)で、安全性解析対象となった総症例267例において本剤との因果関係を問わない有害事象としての黄斑浮腫(嚢胞様黄斑浮腫を含む)は16例(6.0%)、本剤との因果関係が否定できない副作用として14例(5.2%)に認められました。黄斑浮腫(有害事象の16例)は第III相長期投与試験⁹⁾においてのみ認められました(同試験における黄斑浮腫(有害事象)発現率12.8%)。

なお、国内臨床試験(第II/III相0.005%ラタノプロスト点眼液対照評価者盲検並行群間比較試験¹⁰⁾、4週間投与)のラタノプロスト点眼液投与群(96例)に、黄斑浮腫(嚢胞様黄斑浮腫を含む)は認められませんでした。

黄斑浮腫(有害事象)の発現例数



黄斑浮腫(副作用)の発現例数



有水晶体眼患者群(215例)と眼内レンズ挿入眼患者群(52例)では、副作用としていずれも眼内レンズ挿入眼患者においてのみ認められ、有水晶体眼患者では認められませんでした。

黄斑浮腫(副作用の14例)は、いずれも非重篤、重症度は軽度5例、中等度9例、1例を除きすべての症例で視力低下や視力障害(見えづら等)を伴い、非ステロイド性抗炎症剤やステロイド剤等の点眼等による治療により、全例で回復/軽快しました。

●黄斑浮腫の発現までの期間

発現時期は、最短で投与37日目、最長で投与372日目、平均日数は 228.0 ± 114.5 日(平均±標準偏差)、中央値は240日でした。

好発時期は認められませんでしたので、継続的な注意観察が必要です。

●黄斑浮腫の転帰

転帰としては、副作用の14例中10例が「回復」、4例が「軽快」でした。回復した10症例の回復までの期間は、黄斑浮腫の発現後、最短で19日、最長で141日、平均日数は 86.4 ± 39.4 日(平均±標準偏差)、中央値は89.5日でした。

重大な副作用・注意を要する副作用とその対策

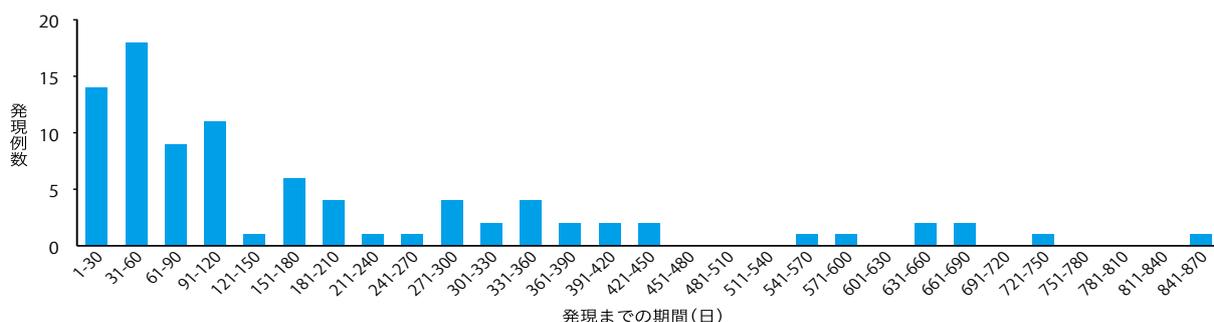
6 重大な副作用・注意を要する副作用とその対策

2) 市販後(発売～2022年9月20日)における発現状況(有水晶体眼患者)

● 黄斑浮腫の発現までの期間

市販後に発現が認められた106例の発現時期は、最短で投与5日目、最長で投与869日目、平均日数は183.6±195.4日(平均±標準偏差)、中央値は105.0日でした。52例(49.1%)は投与開始から120日以内に発現がみられました。

本剤投与開始からの発現時期(黄斑浮腫)



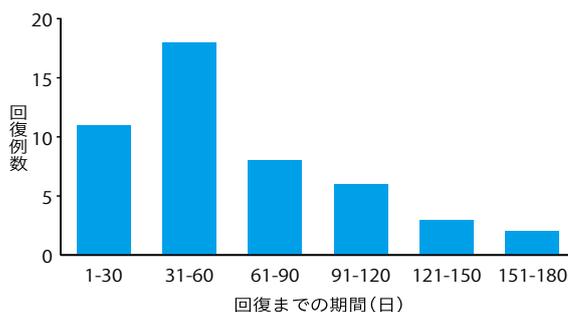
● 黄斑浮腫の転帰

転帰としては、106例中60例が「回復」、23例が「軽快」、5例が「未回復*」、18例が「不明」でした。

回復した症例(回復日が特定できたもの)の回復までの期間は、黄斑浮腫の発現後、最短で11日、最長で155日、平均日数は61.5±38.0日(平均±標準偏差)、中央値は48.5日でした。

*初回報告時に「未回復」と報告され、それ以降に転帰が確認できなかったものも含む

黄斑浮腫発現からの回復期間



Expert's Opinion

国内臨床試験と市販後における黄斑浮腫発現状況の違いは？

国内臨床試験時は好発時期は不明で、投与37日目から372日目に発現していました。しかし、市販後では国内臨床試験よりも比較的早いタイミングで黄斑浮腫の発現がみられています。また、回復に要した平均期間も国内臨床試験より短いデータが得られています。これは、医療現場で適切に注意深く患者さんのモニタリングが実施されたことで、黄斑浮腫が早期に発見され、本剤の投与中止など適切に処置が行われ、その結果として早期回復に繋がったものと考えられます。このように黄斑浮腫の対処には早期発見、対処が重要と考えられます。

併せてご参照ください。

『黄斑浮腫の認められる患者さんへの投与は?』、『黄斑浮腫を起こしやすい患者さんは?』

☞8ページ

『嚢胞様黄斑浮腫の検出のコツ』

☞12ページ

『本剤投与後に黄斑浮腫が発現した場合の対処法は?』

☞16ページ

3) 黄斑浮腫発現時の対処法

黄斑浮腫が確認された場合は、本剤の投与を中止してください。

本剤の臨床試験で認められた黄斑浮腫については、本剤の投与を中止し、非ステロイド性抗炎症剤やステロイド剤等による治療により回復/軽快しました。

Expert's Opinion

本剤投与後に黄斑浮腫が発現した場合の対処法は？

浮腫が慢性化すると徐々に網膜の神経細胞が障害を受け、視力の改善が遅れる、あるいは完全な回復が認められないことがありますので、早期の発見及び治療開始が大切です。市販後に黄斑浮腫の副作用が発現した症例の中には、黄斑浮腫の発現をみとめていたものの薬剤の投与中止及び治療開始の判断が遅れ、回復までに時間を要していた症例がありました。黄斑浮腫を確認した場合は、ただちに本剤の投与を中止し、適切な治療を開始することが必要です。

点眼液の投与で発現した黄斑浮腫の一般的な治療法を紹介します。

- 黄斑浮腫を確認した場合は、まず原因薬剤の投与を中止します。
- 症状に応じて、非ステロイド性抗炎症点眼液やステロイド点眼液による治療を開始します。ただし、ステロイド点眼液の場合、眼圧上昇への注意が必要です。
- 1週間～1ヵ月程度で改善がみられない場合は、局所浮腫をとる働きがあるステロイド剤(トリアムシノロンアセトニド等)のテノン嚢下注射を考慮します。この場合は、特に眼圧上昇への注意が必要です。
- 形態的に黄斑浮腫が改善しても視力の回復までに時間がかかる場合がありますので、少なくとも半年程度は視力検査及びOCT検査の組み合わせで月1回の経過観察を行います。
- 半年で視力の改善及び浮腫の消失がみられない場合には、確認できるまでは月1回程度の間隔で経過観察を行うのが良いと考えられます。

ただし、点眼による黄斑浮腫への適応を持った治療薬は、現在のところ存在しませんので、上記で紹介したいずれの処置も保険適用外です。

【点眼液の投与で発現した黄斑浮腫の治療フロー】

黄斑浮腫がみられたら・・・

ただちに、**原因薬剤の中止**

症状に応じて、

非ステロイド性抗炎症点眼液※

回復がみられなければ・・・ 1週間～1ヵ月経過観察

ステロイド点眼液

回復がみられなければ・・・ 1週間～1ヵ月経過観察

ステロイド剤のテノン嚢下注射

※症状に応じて、早期からのステロイド使用も考慮

ステロイド剤による眼圧上昇を最小限に抑えるためには、以上のような段階的な対応が良いと考えられます。

併せてご参照ください。

- 『黄斑浮腫の認められる患者さんへの投与は？』、『黄斑浮腫を起こしやすい患者さんは？』

📄8ページ

- 『嚢胞様黄斑浮腫の検出のコツ』 📄12ページ

6 重大な副作用・注意を要する副作用とその対策

虹彩炎等の眼炎症疾患(注意を要する副作用)

- 本剤投与により虹彩炎、前房内細胞があらわれることがあります。
- 虹彩炎やぶどう膜炎等の眼炎症性疾患のある患者では、本剤投与により眼炎症が悪化する可能性があるため慎重に投与してください。本剤投与前に「虹彩炎やぶどう膜炎等の眼炎症性疾患」の有無を確認してください。
- 羞明や眼痛等の自覚症状が認められた場合は、直ちに受診するよう患者さんをご指導ください。
- 診察時には、羞明や眼痛等の自覚症状を確認し、前房内細胞、前房内フレア等の所見がないか確認してください。
- 虹彩炎等の眼炎症が認められた場合は、患者さんの状態により本剤の投与中止を考慮し、適切な処置を行ってください。

1)臨床試験における有害事象及び副作用発現状況

国内臨床試験の安全性解析対象症例267例において、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%)に認められました。虹彩炎・前房内細胞の重症度はいずれも軽度、転帰はすべて回復でした。しかし、第Ⅲ相長期投与試験⁹⁾で当該副作用の認められた3例は、本副作用のため本剤の投与中止に至りました。

なお、国内臨床試験(第Ⅱ/Ⅲ相0.005%ラタノプロスト点眼液対照評価者盲検並行群間比較試験¹⁰⁾、4週間投与)のラタノプロスト点眼液投与群(96例)に、虹彩炎、前房内細胞等の眼炎症性副作用は認められませんでした。

● 眼炎症の発現までの期間

発現時期は、虹彩炎が、最短で投与29日目、最長で投与281日目、平均日数は 160 ± 89.6 日(平均 \pm 標準偏差)、中央値は165日、前房内細胞が、最短で投与4日目、最長で投与57日目、平均日数は 28.0 ± 23.5 日(平均 \pm 標準偏差)、中央値は15日であり、いずれも好発時期は認められませんでした。

● 眼炎症の転帰

9例すべてが回復し、回復までの期間は、虹彩炎が発現後、最短で7日、最長で133日、平均日数は 53.3 ± 51.1 日(平均 \pm 標準偏差)、中央値は36.5日、前房内細胞が発現後、最短で11日、最長で49日、平均日数は 23.2 ± 14.2 日(平均 \pm 標準偏差)、中央値は14日でした。

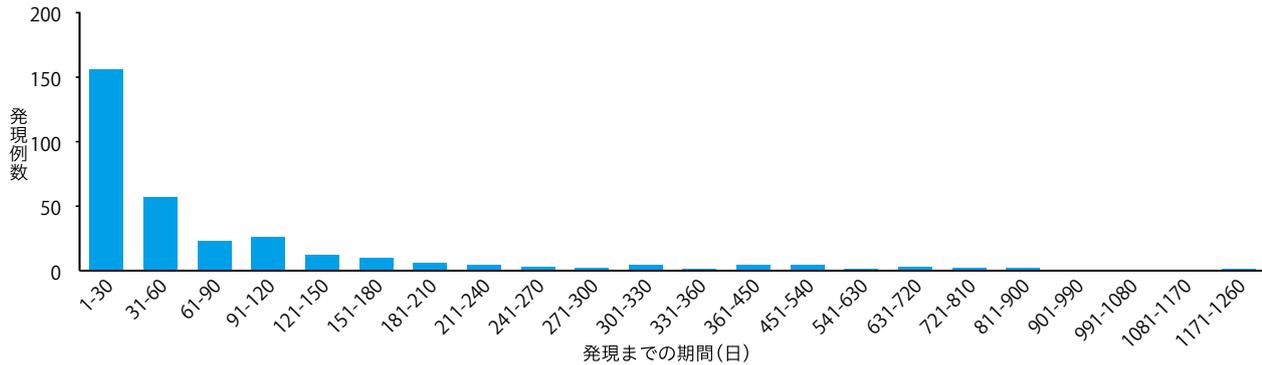
2) 市販後(発売～2022年9月20日)における発現状況

● 眼炎症*の発現までの期間

*虹彩炎、毛様体炎、虹彩毛様体炎、ぶどう膜炎、前房内細胞、前房のフレア、前房の炎症の合算

市販後に発現が認められた392例の発現時期は、最短で投与1日目、最長で投与1255日目、平均日数は87.1±152.1日(平均±標準偏差)、中央値は31.0日でした。156例(39.8%)は投与開始から30日以内に発現がみられました。

本剤投与開始からの発現時期(眼炎症)



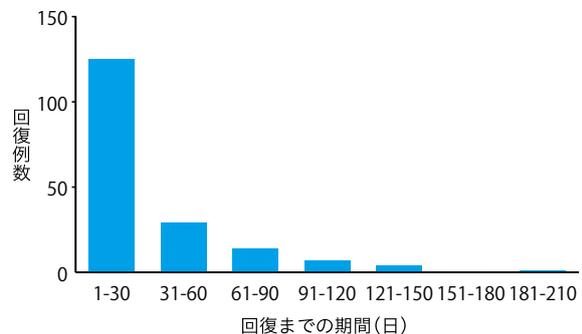
● 眼炎症の転帰

転帰としては、392例中223例が「回復*」、74例が「軽快」、16例が「未回復**」、79例が「不明」でした。回復した症例(回復日が特定できたもの)の回復までの期間は、眼炎症の発現後、最短で1日、最長で189日、平均日数は31.1±30.7日(平均±標準偏差)、中央値は20.5日でした。

*虹彩癒着の後遺症がある2例を含む

**初回報告時に「未回復」と報告され、それ以降に転帰が確認できなかったものも含む

眼炎症からの回復期間



3) 眼炎症発現時の対処法

虹彩炎等の眼炎症が確認された場合は、状態により本剤の投与を中止し、非ステロイド性抗炎症剤又はステロイド剤による治療等をご検討ください。

Expert's Opinion

眼炎症へはどのような注意が必要か？

虹彩炎やぶどう膜炎等の眼炎症性疾患のある患者さんでは眼炎症を起こしやすいと考えられるので注意が必要です。

他の緑内障・高眼圧症治療薬との併用により眼炎症の副作用の発現頻度が上昇する可能性がありますので、併用に際しては十分に注意する必要があります。ただし、タフルプロストとは併用禁忌です。

重大な副作用・注意を要する副作用とその対策

6 重大な副作用・注意を要する副作用とその対策

角膜肥厚(注意を要する副作用)

- 本剤投与により角膜肥厚があらわれることがあります。
- 角膜肥厚が認められた場合には、視機能に影響がないか確認してください。

1) 臨床試験における有害事象及び副作用発現状況

国内臨床試験の安全性解析対象症例267例において、副作用として角膜肥厚は18例(6.7%)に認められました。これら角膜肥厚の重症度はすべて軽度、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ありませんでした。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ませんでした。

● 角膜肥厚の発現までの期間

発現時期は、最短で投与7日目、最長で投与181日目、平均日数は22.3±39.9日(平均±標準偏差)、中央値は8日であり、投与開始初期に発現がみられました。

● 角膜肥厚の転帰

転帰としては、18例すべて「回復」しました。回復までの期間は、角膜肥厚の発現後、最短で8日、最長で379日、平均日数は55.2±79.8日(平均±標準偏差)、中央値は36日でした。

なお、国内臨床試験(第II/III相0.005%ラタノプロスト点眼液対照評価者盲検並行群間比較試験¹⁰⁾、4週間投与)のラタノプロスト点眼液投与群(96例)で、角膜肥厚は1例(1.0%)に認められました。

2) 市販後(発売～2022年9月20日)における発現状況

● 角膜肥厚の発現までの期間

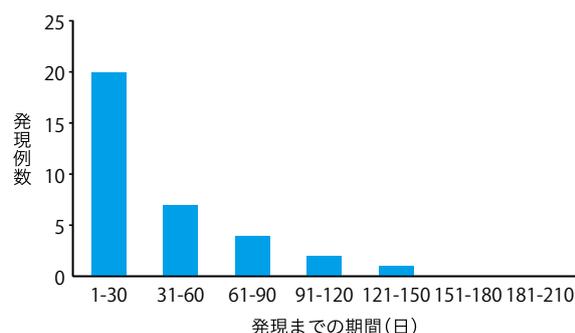
市販後に発現が認められた48例の発現時期は、最短で投与4日目、最長で投与150日目、平均日数は34.6±36.3日(平均±標準偏差)、中央値は20.0日でした。20例(41.7%)は、投与開始から30日以内に発現がみられました。

● 角膜肥厚の転帰

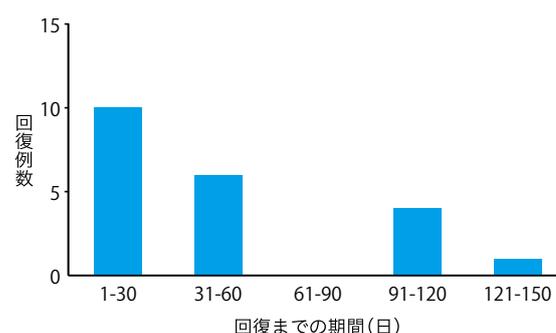
転帰としては、48例中22例が「回復」、5例が「軽快」、4例が「未回復*」、17例が「不明」でした。回復した症例(回復日が特定できたもの)の回復までの期間は、角膜肥厚の発現後、最短で5日、最長で148日、平均日数は47.0±40.1日(平均±標準偏差)、中央値は32.0日でした。

*初回報告時に「未回復」と報告され、それ以降に転帰が確認できなかったものも含む

本剤投与開始からの発現時期(角膜肥厚)



角膜肥厚発現からの回復期間



【参考データ①】

治験症例における中心角膜厚の変化

中心角膜厚のベースラインからの変化量を、国内臨床試験における本剤単独投与例(計227例)で検討しました。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(有効性評価に用いた眼)13.5~21.9 μm 、非評価眼(本剤は投与されたが有効性評価には用いられなかった眼)12.3~18.9 μm で、いずれも経時的に変化量が増加する傾向は認められませんでした。また、中心角膜厚がベースラインから50 μm 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%でした。

ベースラインからの中心角膜厚変化量(本剤単独投与227例)

投与開始後時期	ベースラインからの変化量(μm)	
	評価眼	非評価眼
1週	15.3 \pm 19.2(141)	18.2 \pm 19.0(141)
2週	13.5 \pm 17.4(226)	12.4 \pm 17.2(226)
4週	14.3 \pm 16.9(221)	13.7 \pm 17.9(221)
8週	14.0 \pm 19.1(85)	12.3 \pm 16.7(85)
12週	14.8 \pm 15.1(79)	14.4 \pm 15.8(79)
26週	21.9 \pm 17.6(77)	17.9 \pm 18.3(77)
40週	15.9 \pm 16.1(70)	16.0 \pm 19.0(70)
52週	17.8 \pm 16.6(68)	18.9 \pm 20.9(68)

平均値 \pm 標準偏差(眼数)

中心角膜厚がベースラインから50 μm を超える増加を示した眼の割合(本剤単独投与227例)

投与開始後時期	50 μm 超増加の眼数(%)	
	評価眼	非評価眼
1週	4/141 (2.8%)	6/141 (4.3%)
2週	6/226 (2.7%)	4/226 (1.8%)
4週	7/221 (3.2%)	6/221 (2.7%)
8週	4/85 (4.7%)	1/85 (1.2%)
12週	3/79 (3.8%)	1/79 (1.3%)
26週	5/77 (6.5%)	5/77 (6.5%)
40週	2/70 (2.9%)	6/70 (8.6%)
52週	3/68 (4.4%)	5/68 (7.4%)

眼数/検討眼数(%)

重大な副作用・注意を要する
副作用とその対策

6 重大な副作用・注意を要する副作用とその対策

【参考データ②】

治験症例における球面屈折度数の変化

球面屈折度数のベースラインからの変化量を、第III相長期投与試験⁹⁾の本剤単独投与例(85例)で検討しました。球面屈折度数の投与26週及び52週における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(D)は、評価眼0.331及び0.320、非評価眼0.314及び0.345であり、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ます。

ベースラインからの球面屈折度数変化量(絶対値、第III相長期投与試験の本剤単独投与85例)

投与開始後時期	ベースラインからの変化量 (diopter)	
	評価眼	非評価眼
26週	0.331±0.271 (77) Min~Max : 0.00~1.25 Median : 0.250	0.314±0.288 (77) Min~Max : 0.00~1.00 Median : 0.250
52週	0.320±0.271 (70) Min~Max : 0.00~1.25 Median : 0.250	0.345±0.306 (70) Min~Max : 0.00~1.25 Median : 0.250

平均値±標準偏差(眼数)

【参考データ③】

非臨床試験(毒性試験)での角膜の変化

サル¹¹⁾の13週反復投与毒性試験において、角膜厚の増加が確認されましたが、内皮細胞密度の変化や病理組織学的検査で角膜に器質的变化は認められませんでした。

3)角膜肥厚発現時の対処法

角膜肥厚の発現に伴い、視力や角膜内皮に影響がみられた場合は、本剤投与の中止をご検討ください。

Expert's Opinion

角膜肥厚への対応は？

国内臨床試験では、角膜肥厚のため副作用とされた方が全症例の6.7%にみられました。その発現時期は本剤投与後1週間から認められ、肥厚の変化量が50 μ mを超えたのは全症例の約5%でした。角膜肥厚に伴う自覚症状や角膜内皮細胞数に影響はみられませんでした。

角膜肥厚が発現しても、視力や角膜内皮に影響がなければ中止の必要はないと考えられます。しかし、角膜曲率半径への影響は不明ですので、視力の変化等が認められた場合には本剤の投与を中止してください。

角膜疾患があり症状を悪化させると考えられる場合(例えば角膜浮腫等、角膜内皮に異常がある場合)は、本剤の使用を控える、あるいは注意深く観察しながら投与されることをおすすめます。

結膜充血(注意を要する副作用)

●本剤投与により結膜充血があらわれることがありますので、投与開始前に患者さんへ十分説明してください。

1) 臨床試験における有害事象及び副作用発現状況

国内臨床試験の安全性解析対象症例267例において、副作用として結膜充血は61例(22.8%)に認められました。結膜充血の重症度は中等度が1例、それ以外はすべて軽度でした。結膜充血は、本剤の投与継続中又は投与終了後に回復/軽快し、投与中止に至った症例はありませんでした。

● 結膜充血の発現までの期間

発現時期は、最短で投与1日目、最長で投与133日目、平均日数は 6.7 ± 18.0 日(平均±標準偏差)、中央値は2日、ほとんどの症例で投与開始初期に発現がみられました。

● 結膜充血の転帰

転帰としては、61例すべて「回復」しました。

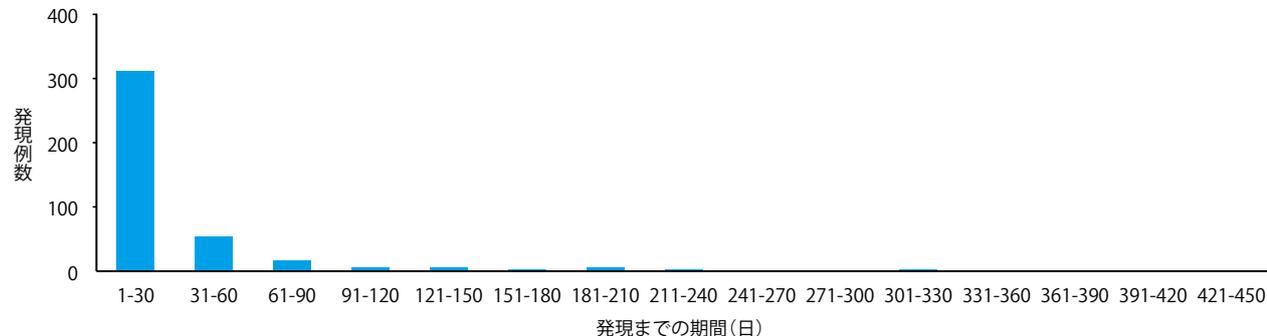
回復までの期間は、結膜充血の発現後、最短で3日、最長で372日、平均日数は 101.8 ± 128.0 日(平均±標準偏差)、中央値は36日でした。

2) 市販後(発売～2022年9月20日)における発現状況

● 結膜充血の発現までの期間

市販後に発現が認められた745例の発現時期は、最短で投与1日目、最長で投与442日目、平均日数は 27.0 ± 48.3 日(平均±標準偏差)、中央値は12.0日でした。311例(41.7%)は投与開始から30日以内に発現がみられました。

本剤投与開始からの発現時期(結膜充血)

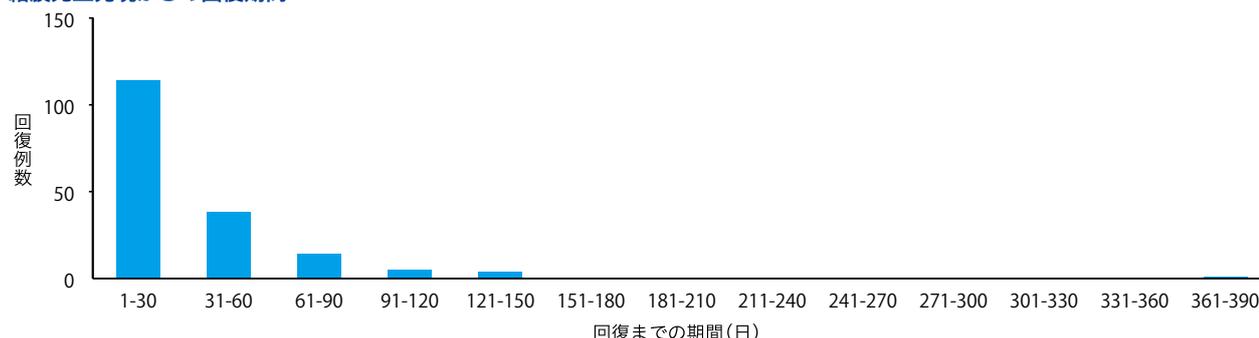


● 結膜充血の転帰

転帰としては、745例中247例が「回復」、101例が「軽快」、41例が「未回復*」、356例が「不明」でした。回復した症例(回復日が特定できたもの)の回復までの期間は、結膜充血の発現後、最短で1日、最長で367日、平均日数は 32.1 ± 37.6 日(平均±標準偏差)、中央値は25.0日でした。

*初回報告時に「未回復」と報告され、それ以降に転帰が確認できなかったものも含む

結膜充血発現からの回復期間



重大な副作用・注意を要する副作用とその対策

6 重大な副作用・注意を要する副作用とその対策

【参考データ①】

試験別の結膜充血の発現割合

試験別の結膜充血の発現割合を下表に示します。最も高かったのは、第Ⅲ相長期投与試験⁹⁾のチモロールマレイン酸塩点眼液との併用群の42.5%でした。なお、国内臨床試験(第Ⅱ/Ⅲ相0.005%ラタノプロスト点眼液対照評価者盲検並行群間比較試験¹⁰⁾、4週間投与)のラタノプロスト点眼液投与群(96例)で、結膜充血は10例(10.4%)に認められました。

試験別の結膜充血の発現割合

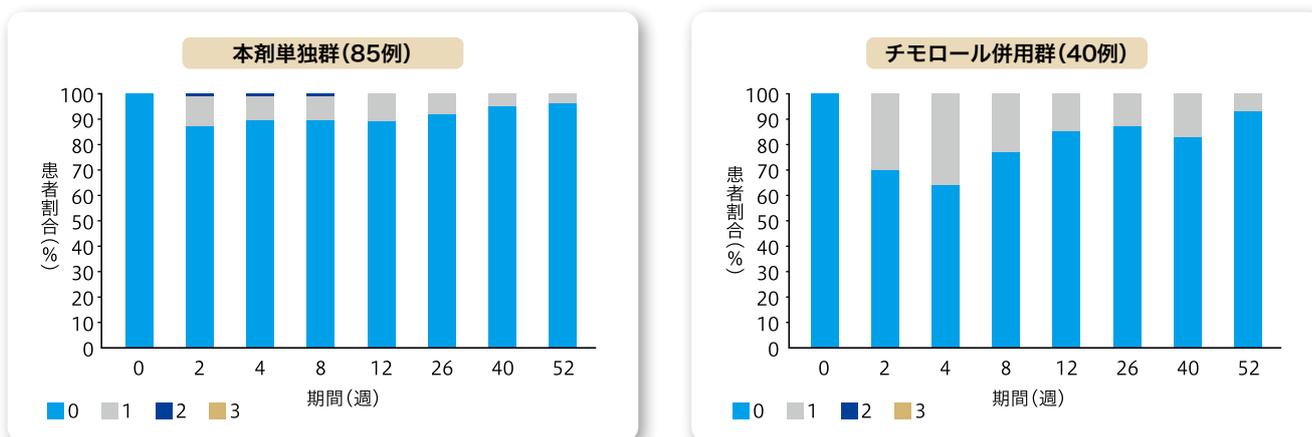
試験名 (投与期間)	第Ⅱ/Ⅲ相試験 ¹⁰⁾ (4週間投与)	第Ⅲ相長期投与試験 ⁹⁾ (52週間投与)		第Ⅲ相切替試験 ¹²⁾ (4週間投与)
		本剤単独群	チモロール併用群	
安全性解析対象症例数	116例	85例	40例	26例
発現例数(%)	28(24.1)	14(16.5)	17(42.5)	2(7.7)

【参考データ②】

結膜充血スコアごとの患者割合の経時的推移

結膜充血スコアごとの患者割合の経時的推移を、第Ⅲ相長期投与試験⁹⁾における本剤単独群(85例)と0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液との併用群(40例)で検討しました。0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液との併用群で結膜充血スコア「1」の割合が多く認められました。

第Ⅲ相長期投与試験における結膜充血スコアごとの患者割合の経時的推移

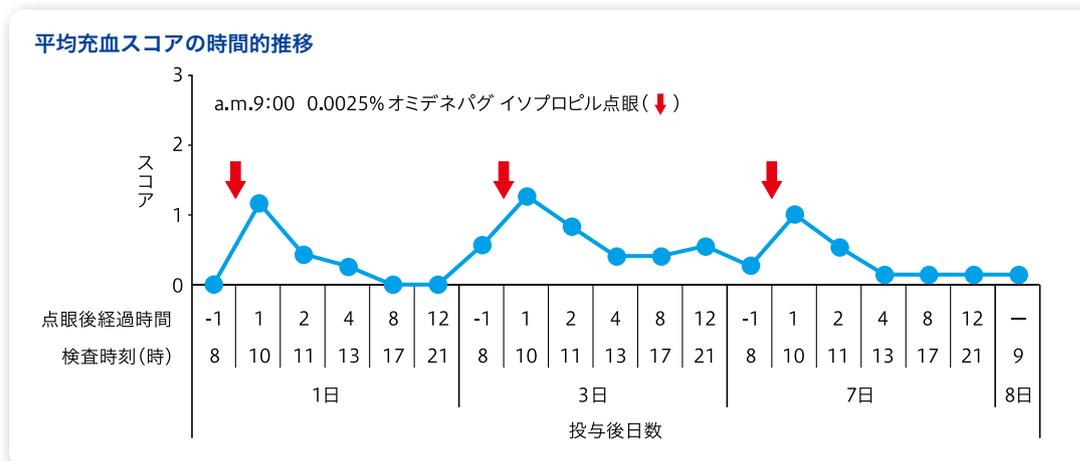


評価方法：細隙灯顕微鏡検査
 0(なし)：充血は認められない
 1(軽症)：限局的に軽微な充血が認められる
 2(中等症)：眼瞼結膜又は眼球結膜に軽度な充血が認められる
 3(重症)：眼瞼結膜又は(及び)眼球結膜に著しい充血が認められる

【参考データ③】

治験症例における結膜充血スコア平均値の経時的推移

健康成人を対象とした薬物動態試験¹³⁾における日本人7例の平均結膜充血スコアの時間的推移は、0.0025%オミデネバグ イソプロピル点眼後1時間でスコアが上昇し、点眼後約4時間までに徐々に軽減する傾向が認められています。(本試験において用いられたオミデネバグ イソプロピルは承認濃度とは異なります)



方法

0.0025%オミデネバグ イソプロピル点眼液の1日1回9時投与における経時的な充血スコアを前眼部写真撮影により判定。

評価方法：医学専門家による写真判定

- 0：充血は認められない
- 1：限局的に軽微な充血が認められる
- 2：眼球結膜に軽度な充血が認められる
- 3：眼球結膜に著しい充血が認められる

3) 結膜充血発現時の対処法

結膜充血は、軽度で一過性にあらわれることが多いですが、発現頻度が高い副作用です。長期間続くようであれば受診するよう指導してください。状態により本剤投与の中止をご検討ください。

Expert's Opinion

結膜充血への対応は？

結膜充血は、患者さんが自覚できる代表的な副作用です。患者さんが点眼を自己中止してしまわないよう、発現時期や程度について、事前に十分に説明しておくことが大切です。

結膜充血の程度は軽度の場合が多いですが、発現頻度はやや高いです。また、点眼後徐々に軽減し、8時間後にはほぼ消失します。仮に、夜に点眼すると、朝には軽減していると考えられます。

また、点眼を継続すると徐々に軽減してきますが、気になることがあればすぐに相談するようにあわせて説明しておくといでしょう。

他の緑内障・高眼圧症治療薬との併用により結膜充血の発現頻度が上昇する可能性がありますので、併用に際しては十分に注意する必要があります。

併せてご参照ください。

●『結膜充血で注意すべきことは？』 12ページ

7 安全性情報に関連する臨床試験

(1) 国内臨床試験の安全性併合解析

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、本剤を投与された267例中107例(40.1%)に副作用が認められました。主な副作用は、結膜充血61例(22.8%)でした。

国内臨床試験の副作用発現状況一覧を以下にお示しします。

副作用発現状況一覧

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(つづぎ)	
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)

MedDRA/J ver.20.0

(2) 国内臨床試験の概要

1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験¹⁰⁾【AYAME study】

ステージ1

目的：原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における本剤及び0.0025%オミデネパグ イソプロピル点眼液(OMDI)1回1滴、1日1回、4週間点眼)の眼圧下降作用及び安全性についてプラセボ点眼液を対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検討する。また、OMDIの有効性に関する用量反応性についても検討し、至適濃度を決定する。

対象：原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者63例(プラセボ群19例、本剤群22例、0.0025%OMDI群22例)

方法：多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験。1～4週間のWashout期の後、置換ブロック法により3群(プラセボ群、本剤群、0.0025%OMDI群)に無作為に割付け、1回1滴、1日1回(21時)、4週間両眼点眼した。

結果(安全性)

副作用発現率は本剤群で36.4%(8/22例)、0.0025%OMDI群で40.9%(9/22例)であり、プラセボ群に副作用は認められませんでした。主な副作用は本剤群では結膜充血22.7%(5/22例)、角膜肥厚9.1%(2/22例)、0.0025%OMDI群では結膜充血27.3%(6/22例)、角膜肥厚13.6%(3/22例)でした。本試験においては、重篤な副作用はいずれの投与群でも認められず、また副作用による投与中止例も認められませんでした。

ステージ2

目的：原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における本剤の眼圧下降作用について0.005%ラタノプロスト点眼液に対する非劣性を多施設共同無作為化評価者盲検並行群間比較試験により検証する。また、本剤の安全性についても確認する。

対象：原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者190例(本剤群94例、ラタノプロスト群96例)

方法：多施設共同無作為化評価者盲検並行群間比較試験、1～4週間のWashout期の後、置換ブロック法により2群(本剤群、ラタノプロスト群)に無作為に割付け、1回1滴、1日1回(21時)、4週間両眼点眼した。

結果(安全性)

副作用発現率は本剤群で39.4%(37/94例)、ラタノプロスト群で18.8%(18/96例)であり、主な副作用は本剤群では結膜充血24.5%(23/94例)、角膜肥厚11.7%(11/94例)、羞明4.3%(4/94例)、ラタノプロスト群では結膜充血10.4%(10/96例)、点状角膜炎7.3%(7/96例)でした。本試験においては、重篤な副作用は両群ともに認められず、また副作用による投与中止例はいずれの投与群でも認められませんでした。

7 安全性情報に関連する臨床試験

2) 第III相長期投与試験⁹⁾【RENGE study】

目的: 開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における本剤(1回1滴、1日1回、52週間点眼)の安全性及び眼圧下降作用をオープンラベルによる多施設共同長期投与試験により検討する。また、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液(1回1滴、1日2回、52週間点眼)と併用した場合の安全性及び眼圧下降作用を検討する。

対象: 両眼が原発開放隅角緑内障(広義)(原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障)、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症125例(低眼圧群48例、高眼圧群37例、高眼圧で0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液との併用療法群40例)

方法: 多施設共同オープンラベル長期投与試験。1~4週間のWashout期間の後、有効性評価眼のベースライン日中眼圧が16mmHg以上22mmHg未満の患者(低眼圧群)は本剤(1回1滴、1日1回(21時))を52週間両眼点眼した。ベースライン日中眼圧が22mmHg以上34mmHg以下の患者は置換ブロック法を用いて、本剤単独(1回1滴、1日1回(21時)、高眼圧群)あるいは本剤(1回1滴、1日1回(21時))+0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液(1回1滴、1日2回(9時、21時))併用療法(高眼圧で0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液との併用療法群)に無作為割付けし、52週間両眼点眼した。

結果(安全性)

副作用発現率は48.0%(60/125例)で、主な副作用は結膜充血24.8%(31/125例)、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫11.2%(14/125例)でした。本試験においては、重篤な副作用は認められませんでした。副作用による投与中止率は10.4%(13/125例)で、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、前房内細胞が各2例、虹彩炎、眼痛、羞明が各1例でした。

3) 第III相切替試験¹²⁾【FUJI study】

目的: 0.005%ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における本剤(1回1滴、1日1回、4週間点眼)の眼圧下降作用及び安全性をオープンラベルによる多施設共同試験により検討する。

対象: 0.005%ラタノプロスト点眼液に治療抵抗を示す原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者26例

方法: 多施設共同オープンラベル試験。1~4週間のWashout期間の後、導入期として0.005%ラタノプロスト点眼液を1回1滴、1日1回(21時)、8週間両眼点眼した。導入期終了時に少なくともいずれか一方の眼が0.005%ラタノプロスト点眼液治療抵抗性*を有する場合、治療期に移行し、本剤を1回1滴、1日1回(21時)、4週間両眼点眼した。

*ラタノプロスト点眼液治療抵抗性: 眼圧がWashout期終了時のすべての測定時点において22mmHg以上、Washout期終了時からの下降率が導入期中のすべての測定時点において25%以下、Washout期終了時からの下降率が導入期終了時のすべての測定時点において15%以下をすべて満たす眼(少なくとも片眼)を有する、両眼の眼圧がすべての測定時点において34mmHg以下。

結果(安全性)

副作用発現率は7.7%(2/26例)で、副作用は前房内細胞7.7%(2/26例)、結膜充血7.7%(2/26例)、眼瞼紅斑3.8%(1/26例)でした。本試験においては、重篤な副作用、副作用による投与中止は認められませんでした。

(3) タフルプロスト併用投与禁忌の根拠となった試験

1) 海外第I/II相臨床試験⁶⁾

目的: オミデネパグ イソプロピル点眼液 (OMDI) 単独又は0.0015%タフルプロスト点眼液 (TAF) 併用治療での安全性及び有効性を検討する

対象: 両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断された患者74例

方法: (多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験) 3~28日間以上のWait/Washout期間の後、無作為に8群 (OMDI単剤療法群 (0.003%群、0.01%群及び0.03%群)、OMDI (0.003%、0.01%又は0.03%) + TAF併用療法群、TAF群並びにプラセボ点眼液群) に割付け、評価者盲検下で1回1滴、1日1回、28日間両眼点眼した。
あらかじめ、虹彩炎、羞明、角膜肥厚の3事象を「Events of special interest」に設定し、3件以上の虹彩炎、3件以上の羞明、又は5件以上の角膜肥厚のいずれか1つ以上が発現した場合、一部の投与群あるいは試験全体の中止を検討することとした。

結果

0.003%OMDI (16例)、0.01%OMDI (14例) 又は0.03%OMDI (3例) の単独投与群、各濃度のOMDIとTAFとの併用投与群 (それぞれ4例、3例、4例)、TAF単独投与群 (16例) 及びプラセボ点眼液投与群 (14例) の計8群で計74例が無作為に割り付けられました。本試験開始直後に発現した羞明による投与中止3件の投与群を確認した結果、0.03%OMDI単独投与群及び併用投与3群の合計14例で安全性に配慮して治験継続を中止し、その他の投与群については治験を継続しました。

本試験の有害事象発現状況は次頁のとおりでした。

注記: タフルプロスト併用投与禁忌の根拠となった試験である非臨床試験「オミデネパグ イソプロピルとタフルプロスト併用時の眼炎症リスクの検討 (サル)」の詳細な内容は31ページをご参照ください。

7 安全性情報に関連する臨床試験

海外臨床試験(第I/II相試験)の有害事象発現状況一覧

有害事象名	PLA	0.003% OMDI	0.01% OMDI	0.03% OMDI	0.003% OMDI +TAF併用群	0.01% OMDI +TAF併用群	0.03% OMDI +TAF併用群	TAF
眼障害	4(28.6)	10(62.5)	9(64.3)	3(100)	4(100)	3(100)	4(100)	6(37.5)
羞明	—	7(43.8)	5(35.7)	2(66.7)	2(50.0)	2(66.7)	3(75.0)	1(6.3)
結膜充血	—	4(25.0)	4(28.6)	2(66.7)	1(25.0)	2(66.7)	3(75.0)	5(31.3)
眼痛	4(28.6)	3(18.8)	2(14.3)	1(33.3)	3(75.0)	2(66.7)	3(75.0)	2(12.5)
眼そう痒症	—	—	—	2(66.7)	1(25.0)	1(33.3)	2(50.0)	2(12.5)
眼の異物感	—	1(6.3)	2(14.3)	—	—	1(33.3)	2(50.0)	1(6.3)
虹彩炎	—	2(12.5)	2(14.3)	1(33.3)	—	1(33.3)	1(25.0)	—
眼刺激	—	1(6.3)	1(7.1)	—	1(25.0)	—	—	1(6.3)
前房内細胞	—	—	1(7.1)	—	—	1(33.3)	1(25.0)	—
前房のフレア	—	—	—	—	—	—	2(50.0)	—
流涙増加	—	—	—	—	1(25.0)	—	1(25.0)	1(6.3)
眼充血	—	1(6.3)	—	—	—	—	1(25.0)	—
霧視	—	—	1(7.1)	—	1(25.0)	—	—	—
視力低下	—	1(6.3)	—	—	—	1(33.3)	—	—
眼精疲労	—	—	1(7.1)	—	—	—	—	—
角膜沈殿物	—	—	1(7.1)	—	—	—	—	—
角膜肥厚	—	—	1(7.1)	—	—	—	—	—
眼乾燥	—	—	—	—	—	—	—	1(6.3)
眼部腫脹	—	1(6.3)	—	—	—	—	—	—
眼瞼縁痂皮	—	—	1(7.1)	—	—	—	—	—
点状角膜炎	—	—	1(7.1)	—	—	—	—	—
硝子体剥離	—	1(6.3)	—	—	—	—	—	—
神経系障害	1(7.1)	1(6.3)	1(7.1)	—	1(25.0)	—	1(25.0)	—
頭痛	1(7.1)	1(6.3)	1(7.1)	—	1(25.0)	—	1(25.0)	—
感染症および寄生虫症	2(14.3)	—	—	—	—	—	—	—
鼻咽頭炎	1(7.1)	—	—	—	—	—	—	—
尿路感染	1(7.1)	—	—	—	—	—	—	—
胃腸障害	1(7.1)	—	—	—	—	—	—	—
悪心	1(7.1)	—	—	—	—	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態	—	—	—	—	—	—	—	1(6.3)
インフルエンザ様疾患	—	—	—	—	—	—	—	1(6.3)
傷害、中毒および処置合併症	—	1(6.3)	—	—	—	—	—	—
四肢損傷	—	1(6.3)	—	—	—	—	—	—
臨床検査	—	1(6.3)	—	—	—	—	—	—
血中甲状腺刺激ホルモン増加	—	1(6.3)	—	—	—	—	—	—

OMDI: オミデネパグ イソプロピル点眼液 TAF: 0.0015%タフルプロスト点眼液 PLA: プラセボ点眼液

例数(%)

MedDRA/J ver.20.0

(4) 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た臨床試験

1) 第Ⅲ相長期投与試験【RENGE study】⁹⁾

目的: 開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における本剤(1回1滴、1日1回、52週間点眼)の安全性及び眼圧下降作用をオープンラベルによる多施設共同長期投与試験により検討する。また、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液(1回1滴、1日2回、52週間点眼)と併用した場合の安全性及び眼圧下降作用を検討する。

対象: 両眼が原発開放隅角緑内障(広義)(原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障)、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症125例(低眼圧群48例、高眼圧群37例、高眼圧で0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液との併用療法群40例)

方法: 多施設共同オープンラベル長期投与試験、1~4週間のWashout期間の後、有効性評価眼のベースライン日中眼圧が16mmHg以上22mmHg未満の患者(低眼圧群)は本剤(1回1滴、1日1回(21時))を52週間両眼点眼した。ベースライン日中眼圧が22mmHg以上34mmHg以下の患者は置換ブロック法を用いて、本剤単独(1回1滴、1日1回(21時)、高眼圧群)あるいは本剤(1回1滴、1日1回(21時))+0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液(1回1滴、1日2回(9時、21時))併用療法(高眼圧で0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液との併用療法群)に無作為割付けし、52週間両眼点眼した。

結果

本剤単独群(85例)と0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液との併用投与群(40例)の副作用発現状況は以下の通りでした。眼障害に分類される副作用の発現率は、本剤単独群38.8%(33/85例)、併用群65.0%(26/40例)、発現割合が最も高かった結膜充血は、本剤単独群16.5%(14/85例)、併用群42.5%(17/40例)であり、いずれも併用群で高値を示しました。

第Ⅲ相長期投与試験における副作用発現状況(チモロールマレイン酸塩点眼液との併用有無別)

	本剤単独群	チモロールとの併用群
安全性解析対象症例	85例	40例
副作用発現症例数(%)	33例(38.8)	27例(67.5)
副作用の種類	発現例数(%)	発現例数(%)
眼障害	33 (38.8)	26 (65.0)
結膜充血	14 (16.5)	17 (42.5)
黄斑浮腫	5 (5.9)	3 (7.5)
嚢胞様黄斑浮腫	4 (4.7)	2 (5.0)
角膜肥厚	2 (2.4)	3 (7.5)
眼痛	2 (2.4)	2 (5.0)
前房内細胞	2 (2.4)	1 (2.5)
虹彩炎	2 (2.4)	1 (2.5)
網膜剥離	2 (2.4)	1 (2.5)
結膜浮腫	1 (1.2)	1 (2.5)
角膜後面沈着物	2 (2.4)	0
眼部不快感	2 (2.4)	0
羞明	2 (2.4)	0
点状角膜炎	1 (1.2)	1 (2.5)
霧視	0	2 (5.0)
眼刺激	1 (1.2)	0
視力低下	0	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.5)
滴下投与部位刺激感	0	1 (2.5)
感染症および寄生虫症	0	1 (2.5)
急性副鼻腔炎	0	1 (2.5)

MedDRA/J (ICH国際医薬用語集日本語版) version (20.0)

8 安全性情報に関連する非臨床試験

1) オミデネバグ イソプロピルとタフルプロスト併用時の眼炎症リスクの検討(サル)⁷⁾

オミデネバグ イソプロピル点眼液(OMDI)と0.0015%タフルプロスト点眼液(TAF)との併用時の眼炎症リスク増大の可能性について、サルを用いて検討しました。片眼にOMDI単独、対側眼にOMDIとTAFの併用又は片眼に無処置、対側眼にTAFのみとし、2週間反復投与したところ、いずれの濃度においても、OMDI単独投与に比べ、TAFとの併用によって、前房内フレア値の上昇傾向が認められました。

レーザーフレアメーターを用いた前房内フレア測定結果

動物種、性別、年齢、体重		カニクイザル、雌性、5~7歳、2.686~4.192 kg(群分け前)						
群番号		1		2		3		
動物数		3		3		3		
点眼液		右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼	
		本剤	本剤+TAF	0.03% OMDI	0.03% OMDI+TAF	Non-treated	TAF	
眼科学的検査 ¹⁾		—		—		—		
前房内フレア ²⁾	Day1	点眼前	3.8± 1.0	3.0±1.7	3.7± 2.0	4.1± 1.3	3.7±1.6	4.0±1.7
		6hr ³⁾	4.3± 2.0	4.0±1.0	22.3±15.8	48.5± 4.3	2.9±0.5	3.4±0.5
	Day4	点眼前	8.7± 1.8	11.3±2.3	12.0± 3.0	14.5± 1.5	3.5 ±0.4	3.8±1.3
		6hr	22.8± 2.7	35.4*±4.9	45.0±18.0	67.2±11.3	5.9±0.4	5.9±1.3
	Day7	点眼前	11.9± 2.5	12.1±3.6	15.1± 2.8	14.5± 2.8	3.7±0.9	3.6±0.9
		6hr	15.0±10.4	34.2±6.0	43.9±32.2	73.9±22.2	3.8±0.6	4.4±0.6
	Day14	点眼前	12.0± 1.1	12.1±1.7	19.1± 1.6	19.2± 5.9	3.6±0.6	3.7±1.1
		6hr	15.9± 0.8	26.9±9.9	46.0±32.1	60.3±28.2	3.6±0.8	3.8 ±2.6
	Day15	24hr	11.6± 1.6	13.9±5.5	23.8± 3.6	23.8± 5.1	2.7±0.5	4.0±2.2

OMDI: オミデネバグ イソプロピル点眼液、TAF: 0.0015%タフルプロスト点眼液(タプロス点眼液0.0015%)

1) —: 点眼期間終了後のスリットランプ検査において異常所見なし

2) 平均値±標準偏差(photons/msec)

3) 最終点眼終了後経過時間

*p<0.05: 本剤 vs. 本剤+TAF

方法

右眼に本剤のみ、左眼に本剤とTAFを併用する群、右眼に0.03%OMDIのみ、左眼に0.03%OMDIとTAFを併用する群、右眼は無処置、左眼にTAFのみとする群を設定し、それぞれ2週間投与してレーザーフレアメーターを用いた前房内フレア値の測定を行った。

2) タフルプロスト以外のFP受容体作動薬との併用時の眼炎症リスクの検討(サル)⁸⁾

本剤と0.0015%タフルプロスト点眼液(TAF)以外のFP受容体作動薬(ラタノプロスト(LAT)、トラボプロスト(TRV)、ビマトプロスト(BIM))併用時の眼炎症リスク増大の可能性について、サルを用いて検討しました。片眼に本剤単独、対側眼に本剤とFP受容体作動薬(TAF、LAT、TRV又はBIM)の併用とし、1週間反復投与したところ、TAF以外のFP受容体作動薬の併用群はTAFの併用群と同様に、本剤単独投与に比べ、前房内フレア値の増加が認められました。

レーザーフレアメーターを用いた前房内フレア測定結果

動物種、性別、年齢、体重		カニクイザル、雌性、3~4歳、3.053~4.004 kg(入手時)										
群番号 ¹⁾		1		2		3		4		5		
動物数		10		10		10		10		10		
点眼液		右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼	
		本剤	本剤+TAF	本剤	本剤+LAT	本剤	本剤+TRV	本剤	本剤+BIM	本剤	本剤+TAF	
眼科学的検査 ²⁾		—		—		—		—		—		
前房内フレア ³⁾	Day1	点眼前	3.7 ± 1.1	4.0 ± 0.4	4.3 ± 1.0	4.3 ± 1.2	4.1 ± 1.4	4.3 ± 1.3	3.6 ± 0.8	4.4 ± 1.3	4.5 ± 1.7	4.7 ± 1.6
		6hr ⁴⁾	7.0 ± 2.5	7.5 ± 2.8	25.5 ± 30.0	32.3 ± 39.2	27.1 ± 19.8	40.0 ± 30.3	34.3 ± 39.6	41.4 ± 54.6	37.0 ± 32.9	44.3 ± 45.7
	Day4	点眼前	6.9 ± 2.7	7.8 ± 3.1	6.9 ± 3.2	9.1 ± 3.2	7.6 ± 4.0	9.0 ± 2.7	8.8 ± 4.2	8.4 ± 3.7	7.4 ± 2.1	9.3 ± 3.3
		6hr	42.0 ± 24.2	45.0 ± 19.4	35.1 ± 21.4	48.2 ± 24.3	29.6 ± 10.8	59.0* ± 31.2	36.5 ± 16.2	54.8 ± 24.0	39.3 ± 24.6	61.2 ± 30.1
	Day7	点眼前	8.5 ± 5.0	9.0 ± 4.7	9.3 ± 4.6	10.7 ± 3.4	8.0 ± 2.3	8.9 ± 2.0	10.0 ± 3.4	9.8 ± 3.6	10.5 ± 3.0	10.0 ± 3.0
		6hr	28.9 ± 15.4	45.1 ± 20.6	22.5 ± 6.2	33.4* ± 11.3	25.7 ± 10.3	45.0* ± 16.1	29.3 ± 12.9	48.5* ± 21.2	25.6 ± 9.1	42.3 ± 22.7
	休業期間	24hr	15.5 ± 9.8	21.3 ± 10.1	12.5 ± 3.9	13.8 ± 5.8	11.8 ± 4.7	13.6 ± 6.5	11.9 ± 4.5	12.8 ± 5.0	12.1 ± 4.3	15.2 ± 5.3
		96 or 120hr ⁵⁾	4.5 ± 0.9	5.2 ± 1.2	4.6 ± 0.9	4.7 ± 1.2	4.2 ± 0.9	3.6 ± 0.7	5.3 ± 1.9	5.4 ± 1.5	4.3 ± 0.6	4.6 ± 1.0 ⁵⁾

TAF：0.0015%タフルプロスト点眼液、LAT：0.005%ラタノプロスト点眼液、TRV：0.004%トラボプロスト点眼液、BIM：0.03%ビマトプロスト点眼液

- 1) いずれの点眼群についても同じ動物を用いた。
 - 2) —：点眼期間終了後のスリットランプ検査において異常所見なし
 - 3) 平均値±標準偏差(photon/msec)
 - 4) 点眼終了後経過時間
 - 5) 群番号5のみ点眼終了後の休業期間を120hrとした。
- *p<0.05、** p<0.01：右眼 vs. 左眼(本剤 vs. 本剤 + FP受容体作動薬)

方法

雌性カニクイザル10匹を用いて、右眼に本剤単剤を1日1回1週間反復点眼、左眼に本剤とTAF、あるいは本剤とLAT、本剤とTRV、本剤とBIMを1日1回1週間併用反復点眼した(群番号1~4)。また、再現性を確認するため、本剤とBIMの併用点眼後、再度本剤とTAFの併用点眼(群番号5)を実施した。点眼期間中、レーザーフレアメーターにより前房内フレア値を測定した。前房内フレアは点眼第1日、4日、7日の点眼前と点眼後6時間ならびに点眼第7日の点眼後24時間、96時間または120時間に測定した。点眼期間終了後に細隙灯顕微鏡検査を実施した。なお、群番号1~5はすべて同じ動物を使用し、各群での点眼終了後、1週間以上の休業期間を設定し、各群での点眼開始前に前房内フレア値の変化が回復したことを確認した。

9 参考文献

- 1)日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会 緑内障診療ガイドライン(第5版) 日眼会誌 126:85-177, 2022(66595)
- 2)Kirihara T et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 59:145-153, 2018(66030)
- 3)Fuwa M et al. J Ocul Pharmacol Ther. 34:531-537, 2018, The publisher for this copyrighted material is Mary Ann Liebert, Inc. publishers(66031)
- 4)Woodward DF et al. Pharmacol Rev 63:471-538, 2011(66166)
- 5)Schlötzer-Schrehardt U et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 43:1475-1487, 2002(66167)
- 6)DE-117点眼液の0.0015%タフルプロスト点眼液と併用投与した海外の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験, 参天製薬(株)社内資料(66153)
- 7)カニクイザルを用いたDE-117点眼液及びタフルプロスト点眼液を2週間反復併用点眼したときの前房蛋白濃度変化の検討, 参天製薬(株)社内資料(66154)
- 8)カニクイザルを用いたDE-117点眼液単剤、あるいはFP受容体作動薬であるタフルプロスト点眼液、ラタノプロスト点眼液、トラボプロスト点眼液、ビマトプロスト点眼液と併用で1週間反復点眼したときの前房内フレアー値変化の測定, 参天製薬(株)社内資料(66198)
- 9)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)
- 10)DE-117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臨床試験－第Ⅱ/Ⅲ相－, 参天製薬(株)社内資料(66021)
- 11)サルを用いたUR-7385点眼液の13週間反復点眼毒性試験, 参天製薬(株)社内資料(66034)
- 12)DE-117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ラタノプロスト点眼液からの切替臨床試験－第Ⅲ相－, 参天製薬(株)社内資料(66024)
- 13)健常成人男性を対象としたDE-117薬物動態試験－第Ⅰ相臨床試験－, 参天製薬(株)社内資料(66022)

エイベルス®点眼液0.002% エイベルス®ミニ点眼液0.002%

EYBELIS® ophthalmic solution
EYBELIS® Mini ophthalmic solution

DRUG INFORMATION

	エイベルス点眼液0.002%	エイベルスミニ点眼液0.002%
日本標準商品分類番号	871319	
承認番号	23000AMX00815	30400AMX00164
承認年月	2018年9月	2022年3月
薬価収載	2018年11月	2022年5月
販売開始	2018年11月	2022年5月
貯法	2～8℃保存	
有効期間	3年	

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〔嚢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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エイベルス点眼液0.002%	エイベルスミニ点眼液0.002%
有効成分	1mL中 オミデネバグ イソプロピル 20μg	
添加剤	ポリオキシリル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	ポリオキシリル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

3.2 製剤の性状

販売名	エイベルス点眼液0.002%	エイベルスミニ点眼液0.002%
pH	5.5～6.1	
浸透圧比	0.9～1.0	
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤	

4. 効能・効果

緑内障、高眼圧症

6. 用法・用量

1回1滴、1日1回点眼する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 嚢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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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。
- 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バグ イソプロピルを皮下投与した場合、0.8mg/kg/日（臨床用量⁽¹⁾の40,000倍）では死亡胎児数、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（30μL）を点眼投与したときの投与量（0.02μg/kg/日）
- 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-オミデネバグ 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。
- 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。

10. 相互作用

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 タプロス点眼液 タプコム配合点眼液[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

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

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。

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。

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

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。
 - ・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滴は点眼せず捨てておくこと。
 - ・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。

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。

21. 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。

22. 包装

- 〈エイベルス点眼液0.002%〉
プラスチック点眼容器 2.5mL×5本、2.5mL×10本
- 〈エイベルスミニ点眼液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)

25. 保険給付上の注意

エイベルスミニ点眼液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

■詳細は電子添文をご参照下さい

■電子添文の改訂にご留意下さい

製造販売元 参天製薬株式会社

エイベルス点眼液0.002%、エイベルスミニ点眼液0.002%



こちらのバーコードから電子添文をご確認いただけます。
読み取るには、電子添文閲覧アプリ「添文ナビ」が必要です。

大阪市北区大深町 4-20

文献請求先及び問い合わせ先

製品情報センター

電子添文閲覧アプリ「添文ナビ」
ダウンロードはこちら

ios版



Android版



お問い合わせ先
参天製薬株式会社 製品情報センター

大阪市北区大深町4-20
<http://www.santen.co.jp>

TEL 0120-921-839 06-7664-8624

受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元

参天製薬株式会社

大阪市北区大深町4-20

<http://www.santen.co.jp/>

資料請求先 製品情報センター