

アイベータ配合点眼液
に係る医薬品リスク管理計画書

千寿製薬株式会社

(別紙様式 2)

アイベータ配合点眼液に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アイベータ配合点眼液	有効成分	ブリモニジン酒石酸塩／チモロールマレイン酸塩
製造販売業者	千寿製薬株式会社	薬効分類	871319
提出年月日		令和 6 年 6 月 14 日	

1.1.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】
気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全	眼類天疱瘡	該当なし
心ブロック、うっ血性心不全、心停止	全身性エリテマトーデス	
脳虚血、脳血管障害		
失神		
角膜混濁		
1.2.有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
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
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
該当なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：千寿製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	令和元年 9 月 20 日	薬効分類	871319
再審査期間	6 年	承認番号	30100AMX00243000
国際誕生日	令和元年 9 月 20 日		
販売名	アイベータ配合点眼液		
有効成分	ブリモニジン酒石酸塩／チモロールマレイン酸塩		
含量及び剤型	1 mL 中、ブリモニジン酒石酸塩 1 mg 及びチモロールマレイン酸塩 6.8 mg（チモロールとして 5 mg）を含有する水性点眼剤		
用法及び用量	1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。		
効能又は効果	次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：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：令和元年 9 月 30 日

変更内容の概要：

- ①医薬品リスク管理計画書を新様式に変更した（軽微変更）。
- ②「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスク」に「角膜混濁」を追加した。
- ③「添付文書」を「電子添文」に変更した（軽微変更）。

変更理由：

- ①「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号・薬生安発 0318 第 1 号）に従い様式を変更したため。
- ②製造販売後にブリモニジン酒石酸塩点眼液において、角膜混濁の副作用症例が集積され、電子添文の改訂が行われたため。
- ③添付文書の電子化に伴う記載整備のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全	
	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つであるチモロールマレイン酸塩の投与により、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがあるためチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に「重大な副作用」として注意喚起されている。 今回、国内で実施した緑内障又は高眼圧症を対象としたブリモニジン酒石酸塩 0.1%/チモロール 0.5%配合点眼剤（以下、本剤）の2本の臨床試験（299例）において、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全に関連すると考えられる副作用は認められなかった。一方、海外で実施した緑内障又は高眼圧症を対象としたブリモニジン酒石酸塩 0.2%/チモロール 0.5%配合点眼剤（以下、B/T 配合剤）の4本の臨床試験（769例）においては、非重篤な副作用として、呼吸困難2例（0.3%）が認められた。また、B/T 配合剤の製造販売後において、重篤な有害事象として、気管支痙攣1例、呼吸困難11例、急性呼吸不全1例が報告されているが、いずれも B/T 配合剤との関連は明らかではなかった。 以上、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全は、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書の「重大な副作用」で注意喚起されていること、本剤の国内臨床試験ではこれらに関連する副作用は認められなかったが、B/T 配合剤による海外臨床試験では、非重篤な副作用として、呼吸困難が認められたこと、海外の製造販売後に、重篤な有害事象として、気管支痙攣及び急性呼吸不全が報告されていることから、重要な特定されたリスクに分類した。
	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 【選択理由】 本剤による気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全の発現状況は海外の B/T 配合剤の臨床試験及び製造販売後の安全性報告において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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 －電子添文の「禁忌」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対し、<u>電子添文</u>並びに患者向医薬品ガイドにより確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、安全確保を図る。

重要な特定されたリスク	
心ブロック、うっ血性心不全、心停止	
	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 つであるチモロールマレイン酸塩の投与により、心ブロック、うっ血性心不全、心停止があらわれることがあるため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に「重大な副作用」として注意喚起されている。 今回、国内で実施した緑内障又は高眼圧症を対象とした本剤の 2 本の臨床試験 (299 例) において、心ブロック、うっ血性心不全、心停止に関連すると考えられる副作用は認められなかった。一方、海外で実施した緑内障又は高眼圧症を対象とした B/T 配合剤の 4 本の臨床試験 (769 例) においては、非重篤な副作用として、心不全 1 例 (0.1%) が認められた。また、海外の B/T 配合剤の製造販売後において、重篤な有害事象として、うっ血性心不全 2 例、心ブロック 2 例が報告されているが、いずれも B/T 配合剤との関連は明らかではなかった。 以上、心ブロック、うっ血性心不全、心停止は、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書の「重大な副作用」で注意喚起されていること、本剤の国内臨床試験ではこれらに関連する副作用は認められなかったが、B/T 配合剤による海外臨床試験では、非重篤な副作用として、心不全が認められたこと、海外の製造販売後に、重篤な有害事象として、うっ血性心不全及び心ブロックが報告されていることから、重要な特定されたリスクに分類した。
	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 【選択理由】 本剤による心ブロック、うっ血性心不全、心停止の発現状況は海外の B/T 配合剤の臨床試験及び製造販売後の安全性報告において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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 － <u>電子添文</u>の「禁忌」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対し、<u>電子添文</u>並びに患者向医薬品ガイドにより確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、安全確保を図る。

重要な特定されたリスク	
脳虚血、脳血管障害	
	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 つであるチモロールマレイン酸塩投与により、脳虚血、脳血管障害があらわれることがあるため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に「重大な副作用」として注意喚起されている。 今回、国内で実施した緑内障又は高眼圧症を対象とした本剤の 2 本の臨床試験（299 例）において、脳虚血、脳血管障害に関連すると考えられる副作用は認められなかった。また、海外で実施した緑内障又は高眼圧症を対象とした B/T 配合剤の 4 本の臨床試験（769 例）においても、脳虚血、脳血管障害に関連すると考えられる副作用は認められなかった。一方、海外の B/T 配合剤の製造販売後において、重篤な有害事象として、一過性脳虚血発作 3 例が報告されているが、いずれも B/T 配合剤との関連は明らかではなかった。 以上、脳虚血、脳血管障害は、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書の「重大な副作用」で注意喚起されていること、本剤による国内臨床試験及び B/T 配合剤による海外臨床試験では、これらに関連する副作用は認められなかったが、海外の製造販売後において、重篤な有害事象として、脳虚血発作が報告されていることから、重要な特定されたリスクに分類した。
	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 【選択理由】 本剤による脳虚血、脳血管障害の発現状況は海外の B/T 配合剤の製造販売後の安全性報告において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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 －電子添文の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対し、電子添文並びに患者向医薬品ガイドにより確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、安全確保を図る。

重要な特定されたリスク	
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 つであるチモロールマレイン酸塩の類薬であるカルテオロール塩酸塩点眼液の添付文書の「重大な副作用」に失神に関して注意喚起されている。 今回、国内で実施した緑内障又は高眼圧症を対象とした本剤の 2 本の臨床試験（299 例）において、失神に関連すると考えられる副作用は認められなかった。一方、海外で実施した緑内障又は高眼圧症を対象とした B/T 配合剤の 4 本の臨床試験（769 例）において、重篤な副作用として、失神 1 例（0.1%）が認められた。また、海外の B/T 配合剤の製造販売後において、重篤な有害事象として、失神 10 例が報告されているが、いずれも B/T 配合剤との関連は明らかではなかった。 以上、失神は、カルテオロール塩酸塩点眼液の添付文書の「重大な副作用」に注意喚起されていること、本剤による国内臨床試験で失神に関連する副作用は認められなかったが、B/T 配合剤による海外臨床試験で重篤な副作用として、また海外の製造販売後で、重篤な有害事象として、失神が報告されていることから、重要な特定されたリスクに分類した。
	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 【選択理由】 本剤による失神の発現状況は海外の B/T 配合剤の臨床試験及び製造販売後の安全性報告において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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 － <u>電子添文</u>の「その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対し、<u>電子添文</u>並びに患者向医薬品ガイドにより確実に情報提供を行い、適正使用の理解を促し、安全確保を図る。

重要な特定されたリスク	
<u>角膜混濁</u>	
	重要な特定されたリスクとした理由： <u>本剤の有効成分の1つであるブリモニジン酒石酸塩点眼液（アイファガン点眼液 0.1%）の製造販売後において、扇状を特徴とする角膜混濁の副作用の発現が認められ、2022 年 11 月末までに 55 例の症例が集積され、因果関係が否定できない症例が認められた。このことから、ブリモニジン酒石酸塩点眼液及びブリモニジン酒石酸塩含有配合点眼液の添付文書「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」を改訂し、注意喚起することとした。</u> <u>これにともない、本剤の医薬品リスク管理計画書において、重要な特定されたリスクとして角膜混濁を設定することとした。</u> <u>なお、本剤に関しては、2022 年 11 月末までに 1 例の角膜混濁が認められている。</u>
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <u>・通常の医薬品安全性監視活動</u> 【選択理由】 <u>本剤による角膜混濁の発現状況は製造販売後の安全性報告において一定の情報が得られているため、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</u>
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <u>・通常のリスク最小化活動</u> <u>－電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。</u> 【選択理由】 <u>医療従事者に対し、電子添文並びに患者向医薬品ガイドにより確実に情報提供を行い、適正使用の理解を促し、安全確保を図る。</u>

重要な潜在的リスク	
眼類天疱瘡	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の有効成分の 1 つであるチモロールマレイン酸塩投与により、眼類天疱瘡があらわれることがあるため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に「重大な副作用」として注意喚起されている。 今回、国内で実施した緑内障又は高眼圧症を対象とした本剤の 2 本の臨床試験（299 例）において、眼類天疱瘡に関連すると考えられる重篤な副作用は認められなかった。また、海外で実施した緑内障又は高眼圧症を対象とした B/T 配合剤の 4 本の臨床試験（769 例）においても、眼類天疱瘡に関連すると考えられる重篤な副作用は認められなかった。さらに、B/T 配合剤の製造販売後においても、眼類天疱瘡に関連する重篤な有害事象の報告はなかった。 以上、本剤による国内臨床試験、B/T 配合剤による海外臨床試験及び製造販売後で、眼類天疱瘡は認められなかった。しかし、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書の「重大な副作用」で注意喚起されていることから、重要な潜在的リスクに分類した。
	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 【選択理由】 眼類天疱瘡の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により眼類天疱瘡の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	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 － <u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対し、<u>電子添文</u>並びに患者向医薬品ガイドにより確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、安全確保を図る。

重要な潜在的リスク	
全身性エリテマトーデス	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の有効成分の 1 つであるチモロールマレイン酸塩投与により、全身性エリテマトーデスがあらわれることがあるため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に「重大な副作用」として注意喚起されている。 今回、国内で実施した緑内障又は高眼圧症を対象とした本剤の 2 本の臨床試験（299 例）において、全身性エリテマトーデスに関連すると考えられる副作用は認められなかった。また、海外で実施した緑内障又は高眼圧症を対象とした B/T 配合剤の 4 本の臨床試験（769 例）において、全身性エリテマトーデスに関連すると考えられる副作用は認められなかった。さらに、B/T 配合剤の製造販売後においても、全身性エリテマトーデスに関連する有害事象の報告はなかった。 以上、本剤による国内臨床試験、B/T 配合剤による海外臨床試験及び製造販売後で、全身性エリテマトーデスは認められなかった。しかし、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書の「重大な副作用」に注意喚起されていることから、重要な潜在的リスクに分類した。
	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 【選択理由】 全身性エリテマトーデスの発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により全身性エリテマトーデスの発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	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 － <u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対し、<u>電子添文</u>並びに患者向医薬品ガイドにより確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、安全確保を図る。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験 of 計画 of 概要

該当なし

4. リスク最小化計画 of 概要

通常 of リスク最小化活動
通常 of リスク最小化活動 of 概要： <u>電子添文</u> 及び患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。
追加 of 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
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
<u>電子添文</u> 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