

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%
EYBELIS[®] ophthalmic solution

Santen

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

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	エイベリス点眼液0.002%
有効成分	1mL中 オミデネパグ イソプロピル 20μg
添加剤	ポリオキシシル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

3.2 製剤の性状

販売名	エイベリス点眼液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^{注)}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。

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 タプロム配合点眼液 [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
眼	結膜充血(22.8%)	角膜肥厚、虹彩炎、眼痛、羞明、眼の不快感(刺激感等)、角膜上皮障害

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。

- ・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10分間の間隔をあけて再装着すること。
- ・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分間以上の間隔をあけてから点眼すること。
- ・遮光して保存すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

0.0025%オミデネパグ イソプロピル点眼液^{注)}を健康成人(日本人及び白人、各7例)の両眼に1回1滴、1日1回7日間反復点眼し、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とき、1日目の点眼後約9分に41.5pg/mL(日本人)及び約10分に27.2pg/mL(白人)、7日目では点眼後約12分に37.5pg/mL(日本人)及び約11分に33.3pg/mL(白人)で最高濃度に達し、半減期23～32分で減少した¹⁾。

16.3 分布

0.03%¹⁴C-オミデネパグ イソプロピル点眼液^{注)}をサルに単回点眼したとき、各眼組織における濃度は点眼後15分～4時間で最高に達し、特に角膜、結膜及び線維柱帯に高濃度に分布した。これらの組織では、点眼後15分に最高濃度を示した後、消失した²⁾。

16.4 代謝

オミデネパグはヒトではCYP3A4により代謝される(*in vitro*)。

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活性代謝物のオミデネパグに加水分解される。またN-脱アルキル化により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^{3),4)}。

注)本剤が承認されている濃度は0.002%である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者190例(有効性解析対象189例)を対象とした評価者盲検並行群間比較試験において、本剤又は0.005%ラタノプロスト点眼液を1日1回、4週間点眼した結果、最初の規定来院日である投与後1週から眼圧下降作用が認められ、本剤投与後4週の眼圧変化量(平均値±標準偏差)は-5.96±2.45mmHgであり、対照薬に対する非劣性が検証された。

副作用は、本剤群94例中37例(39.4%)に認められ、主な副作用は結膜充血24.5%(23/94例)であった⁵⁾。

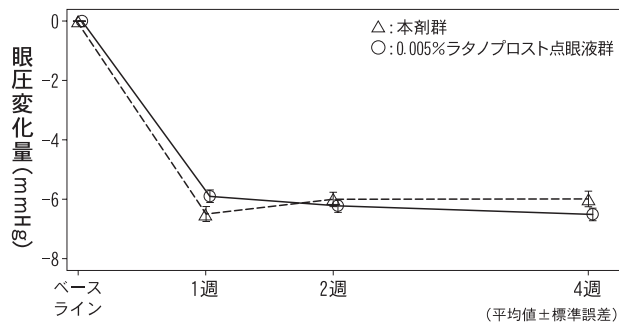


表 第Ⅱ/Ⅲ相試験 眼圧の比較(mmHg)

	本剤 (n=94)	対照薬 (n=95)
ベースラインの平均日中眼圧	23.78±1.73	23.40±1.51
投与後4週の平均日中眼圧	17.81±2.41	16.96±2.24
投与後4週のベースラインからの平均日中眼圧変化量	-5.96±2.45	-6.45±2.01
投与後4週の平均日中眼圧変化量の群間差(本剤-対照薬)	0.63	
群間差の95%信頼区間	0.01~1.26	

(平均値±標準偏差)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

オミデネパグ イソプロピル点眼液の眼圧下降作用機序は、EP2受容体刺激作用により、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が促進されることによると考えられている。

18.1.1 プロスタノイド受容体に対する親和性

活性代謝物であるオミデネパグは、EP2受容体に対して選択的に結合($K_i=3.6\text{nM}$)し、高いアゴニスト活性($EC_{50}=8.3\text{nM}$)を示した(*in vitro*)^{6),7)}。

18.1.2 房水動態

レーザー誘発高眼圧サルを用いて、0.002%オミデネパグ イソプロピル点眼液を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法により検討したところ、房水産生量に変化は認められず、房水流出率(線維柱帯流出路を介すると推測される)及びぶどう膜強膜流出量が有意に増大した⁸⁾。

18.2 眼圧下降作用

- ・正常眼圧サルに0.0001%～0.01%のオミデネパグ イソプロピル点眼液^{注)}を1日1回、7日間点眼したとき、濃度依存的な眼圧下降作用が認められ、その作用は点眼7日目においても持続していた。
- ・レーザー誘発高眼圧サルに0.01%オミデネパグ イソプロピル点眼液^{注)}を単回点眼したとき、有意な眼圧下降作用が認められた⁶⁾。

注)本剤が承認されている濃度は0.002%である。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：オミデネパグ イソプロピル(Omidenepag Isopropyl)

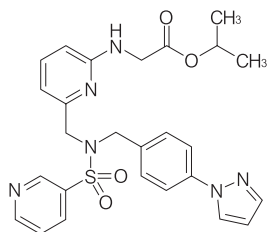
化学名：1-Methylethyl 2-[[6-({N-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]pyridine-3-sulfonamido)methyl}pyridin-2-yl]amino]acetate

分子式：C₂₆H₂₈N₆O₄S

分子量：520.60

性状：本品は白色から淡褐色の結晶又は結晶性の粉末で、水にほとんど溶けず、エタノールに溶けにくく、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすい。

構造式：



20. 取扱い上の注意

- ・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。

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

プラスチック点眼容器 2.5mL×5本、2.5mL×10本

23. 主要文献

- 1) Aihara, M. et al. : J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2019 ; 35 : 542-550 [66324]
- 2) 社内資料 : Ocular tissue distribution of radioactivity following topical ocular administration of ¹⁴C-UR-7385 to cynomolgus monkeys [66033]
- 3) 社内資料 : Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ¹⁴C-DE-117 following topical ocular or subcutaneous administration to rats [66037]
- 4) 社内資料 : Metabolism of ¹⁴C-DE-117 in mouse, rat, rabbit, monkey, and human primary hepatocytes [66035]
- 5) Aihara, M. et al. : Am. J. Ophthalmol. 2020 ; 220 : 53-63 [66405]
- 6) Kirihaara, T. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2018 ; 59 : 145-153 [66030]
- 7) 社内資料 : Binding study of UR-7276 to various receptors [66029]
- 8) Fuwa, M. et al. : J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2018 ; 34 : 531-537 [66031]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

参天製薬株式会社 製品情報センター
〒530-8552(個別郵便番号) 大阪市北区大深町4-20
TEL 0120-921-839 06-7664-8624
受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

