

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(1998年9月)に準拠して作成

プロスタグランジンF_{2α}誘導体
緑内障・高眼圧症治療剤

処方箋医薬品 **トラバタンズ[®]点眼液0.004%**

TRAVATANZ[®] Ophthalmic Solution 0.004%
(トラボプロスト点眼液)

剤形	水性点眼液
規格・含量	1mL中にトラボプロスト40 μ g含有
一般名	和名：トラボプロスト (JAN) 洋名：Travoprost (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2007年 7月31日 薬価基準収載年月日：2007年 9月21日 発売年月日：2007年10月25日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

®：商標登録

本IFは2019年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目

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） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 4
2. 物理化学的性質 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性 4
4. 有効成分の確認試験法 4
5. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 製剤の各種条件下における安定性 6
4. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
7. 製剤中の有効成分の定量法 8
8. 容器の材質 8
9. 刺激性 8
10. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 9

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 18
2. 薬理作用 18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 20
2. 薬物速度論的パラメータ 20
3. 吸収 22
4. 分布 22
5. 代謝 24
6. 排泄 25
7. 透析等による除去率 25

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 26
2. 禁忌内容とその理由 26
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 26
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 26
5. 慎重投与内容とその理由 26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 27
7. 相互作用 28
8. 副作用 29
9. 高齢者への投与 38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 38
11. 小児等への投与 39

目次

12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ……………	39	3. 文献請求先 ……………	49
13. 過量投与 ……………	39		
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等） ……	40	XII. 参考資料	
15. その他の注意 ……………	40	主な外国での発売状況 ……………	50
16. その他 ……………	40	XIII. 備考	
		その他の関連資料 ……………	51
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 一般薬理 ……………	41		
2. 毒性 ……………	42		
X. 取扱い上の注意等に関する項目			
1. 有効期間又は使用期限 ……………	46		
2. 貯法・保存条件 ……………	46		
3. 薬剤取扱い上の注意点 ……………	46		
4. 承認条件 ……………	46		
5. 包装 ……………	46		
6. 同一成分・同効薬 ……………	46		
7. 国際誕生年月日 ……………	46		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号 ……	46		
9. 薬価基準収載年月日 ……………	46		
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容 ……………	46		
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 ……………	46		
12. 再審査期間 ……………	46		
13. 長期投与の可否 ……………	46		
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード ……………	46		
15. 保険給付上の注意 ……………	46		
XI. 文献			
1. 引用文献 ……………	47		
2. その他の参考文献 ……………	49		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

■トラボプロスト点眼液0.004%（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）

現在プロスタグランジン（PG）関連薬は、その強力な眼圧下降作用と安全性から、緑内障治療の第一選択薬として汎用されています。トラボプロストは米国アルコン社が見出したPGF_{2α}類縁物質で、眼圧下降作用に密接に関連していると考えられているFP受容体に選択的に作用する、強力なアゴニストであることが明らかとなりました。

本邦でも日本人を対象とした臨床試験を実施し、外国人データとの比較検討を行った結果、薬物動態ならびに有効性、安全性のプロファイルにおいて日本人と外国人との間に差がみられないことが確認されました。これによりブリッジングが成立すると判断され、海外データを含む18件の臨床成績より臨床データパッケージを構成し、2004年9月に承認申請を行いました。

■トラバタンズ®点眼液0.004%（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）

米国アルコン社は、ホウ酸/ソルビトール（緩衝剤）存在下で塩化亜鉛が保存効果を示すことを見出し、角膜や結膜に対する安全性の観点から^{1)~3)}、ベンザルコニウム塩化物非含有製剤の開発に着手しました。本剤はベンザルコニウム塩化物含有製剤と生物学的同等性が認められたため、本邦では承認申請中であったトラボプロスト点眼液0.004%（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）に代え、ベンザルコニウム塩化物非含有製剤を「トラバタンズ®点眼液0.004%」として承認申請を行い、2007年7月、製造販売承認を取得しました。2018年12月現在、米国、英国、カナダ等の世界120ヵ国以上で承認されている。

2. 製品の特徴及び有用性

(1) 単剤で24時間にわたる良好な眼圧下降効果が得られます。

1日1回点眼で眼圧下降効果が24時間持続することが認められました。

(2) 長期投与においても、安定した眼圧コントロールが期待できます。

52週間の長期単剤投与試験において、投与期間中、良好な眼圧下降効果を示し、効果の減弱は認められませんでした。

(3) 選択的FP受容体フルアゴニストです（*in vitro*）。

トラバタンズ点眼液0.004%の活性本体はFP受容体に選択的に作用する強力なアゴニストであることが示されています。

(4) 防腐剤としてイオン緩衝系保存システム*ソフジア®を採用したベンザルコニウム塩化物（BAC）非含有製剤です。

トラバタンズ点眼液0.004%はBACを含有しないため、角膜上皮細胞や結膜細胞への影響が少ないことが確認されています（*in vitro*、ウサギ）。

*ホウ酸/ソルビトール（緩衝剤）存在下で塩化亜鉛が保存効果を示す。

(5) 副作用

1) トラバタンズ®点眼液0.004% (BAC非含有製剤)

臨床試験

承認時までに、生物学的同等性の検証を目的に外国人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は22.1% (76/344) に認められ、主な副作用は、眼の充血 (6.1%)、眼のそう痒感 (5.2%)、眼の不快感 (3.8%)、眼の異物感 (2.6%)、眼の乾燥 (1.7%)、眼痛 (1.7%)、角膜炎 (1.2%) でした。

使用成績調査

使用成績調査において、副作用は33.1% (1,432/4,326) に認められ、主な副作用は、多毛症 (12.7%)、眼瞼色素沈着 (11.2%)、眼充血 (9.6%)、虹彩色素沈着 (8.0%)、結膜充血 (6.6%) でした。[再審査終了時]

なお、重大な副作用として虹彩色素沈着があらわれることがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止してください。

2) トラボプロスト点眼液0.004% (BAC含有製剤)

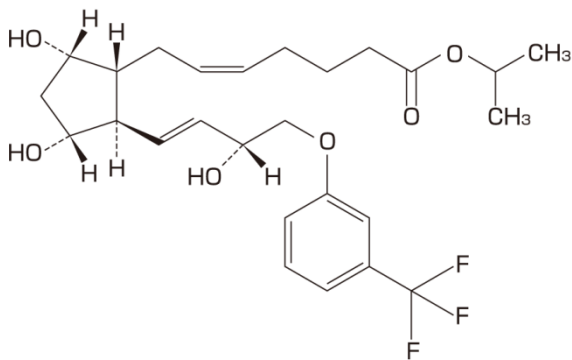
臨床試験

承認時までに日本人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は40.2% (51/127) に認められ、主な副作用は、眼の充血 (22.0%)、眼瞼色素沈着 (7.1%)、眼のそう痒感 (6.3%)、眼周囲の多毛化 (3.9%)、虹彩色素沈着 (3.1%)、眼の不快感 (2.4%)、角膜炎 (2.4%)、眼脂 (1.6%)、眼痛 (1.6%)、角膜びらん (1.6%)、眼瞼炎 (1.6%)、霧視 (1.6%) でした。

また、承認時までに外国人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は46.1% (298/646) に認められ、主な副作用は、眼の充血 (36.4%)、眼のそう痒感 (5.6%)、眼の不快感 (5.0%)、眼痛 (2.9%)、虹彩色素沈着 (2.3%)、眼の異物感 (2.2%)、眼の乾燥 (1.9%)、角膜炎 (1.5%) でした。

[副作用の詳細はⅧ.8.副作用の項参照]

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	トラバタンズ®点眼液0.004%
(2) 洋名	TRAVATANZ® Ophthalmic Solution 0.004%
(3) 名称の由来	特になし
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	トラボプロスト (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Travoprost (JAN) travoprost (INN)
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₂₆ H ₃₅ F ₃ O ₆ 分子量：500.55
5. 化学名 (命名法)	Isopropyl (5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-((1E,3R)-3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]but-1-enyl)cyclopentyl)hept-5-enoate (JAN)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号：AL-6221
7. CAS登録番号	157283-68-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した油液である。

(2) 溶解性

▼各種溶媒における溶解性

溶 媒	溶解性 (% w/v)
メタノール	>10
オクタノール	>10
クロロホルム	>10
アセトニトリル	>10
水	0.0044
リン酸緩衝液、pH 7.04	0.0041

(3) 吸湿性

高湿度下で水分を吸収する。

(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点

室温、 -20°C 及び -80°C で油液であることから、融点は測定しなかった。

(5) 酸塩基解離定数

水にほとんど溶けないことからpKaは有意な結果が得られなかった。

(6) 分配係数

オクタノールと0.2%リン酸緩衝液（pH 7.0）間の分配係数は1000以上であった。

(7) その他の主な示性値

1) 水溶液のpH

水にほとんど溶けないことからpHは有意な結果が得られなかった。

2) 旋光度

$[\alpha]_{365\text{nm}}^{25} : +52.0^{\circ} \sim +58.0^{\circ}$

（脱水及び脱残留溶媒物、0.10g、エタノール（99.5）、5.0mL、100mm）

3. 有効成分の各種条件下 における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
加速試験	4°C 、 35%RH	窒素置換した耐熱ガラス製のフラスコ中に保存。	26週	規格に適合
長期保存 試験	-20°C	ガラス栓にて密栓後パラフィルムで密封し、金属ネジ蓋付きダンボール製容器に保存。	104週 (申請時)	規格に適合 (208週まで予定)
	-80°C		26週 (申請時)	規格に適合 (260週まで予定)

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 液体クロマトグラフィー

5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、
規格及び性状

区別：水性点眼液

規格：1 mL中トラボプロスト40 μ g

性状：無色～淡黄色澄明の無菌水性点眼液

(3) 製剤の物性

pH：約5.7

浸透圧比：0.9～1.1

(4) 識別コード

なし

(5) 無菌の有無

無菌製剤

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）
の含量

1mL中にトラボプロスト40 μ g を含有する。

(2) 添加物

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、プロピレングリコール、ホウ酸、D-ソルビトール、
塩化亜鉛、pH調節剤2成分

3. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	期間 (週)	試験結果
苛酷試験	光 25±2℃ 40±5%RH 可視光：120万lx・h以上 UV：200W・h/m ² 以上	アルミ袋なし 透明点眼用容器 横倒し 最終包装箱なし	0,6	すべての規格に適合
		アルミ袋なし 透明点眼用容器 横倒し 最終包装箱あり	0,6	すべての規格に適合
	凍結—解凍 -20℃ (成り行き)、30℃ (60±5%RH) の28時間ごとのサイクル 遮光	アルミ袋なし 透明点眼用容器 横倒し	0,1	すべての規格に適合
長期保存試験	25±2℃ 40±5%RH 遮光	アルミ袋なし 透明点眼用容器 横倒し	0,12,26,39,52,78,104	すべての規格に適合※
		アルミ袋あり 透明点眼用容器 横倒し	0,78,104,156	すべての規格に適合※
	4±2℃ 35±5%RH 遮光	アルミ袋なし 透明点眼用容器 横倒し	0,12,39,52,87	すべての規格に適合
		アルミ袋あり 透明点眼用容器 横倒し	0,78,104,156	すべての規格に適合
	25℃±2℃ 40±5%RH 遮光	アルミ袋なし 透明点眼用容器 横倒し	4℃/35%RHで 87週間保存後、 引き続き6週	すべての規格に適合
中間的試験	30±2℃ 65±5%RH 遮光	アルミ袋なし 透明点眼用容器 横倒し	0,12,26,39,52,78,104	すべての規格に適合*
		アルミ袋あり 透明点眼用容器 横倒し	0,12,26,39,52,78,104	すべての規格に適合*
加速試験	40±2℃ 25%以下 (20±5%RH) 遮光	アルミ袋なし 透明点眼用容器 横倒し	0,13,26	すべての規格に適合

※すべての規格に適合しているが、一部のロットで78週後に極微量の微粒子を認めた。

RH：相対湿度

4. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

本剤と他の製剤（27剤）各10mL（1：1）の直接配合を行い、混合直後及び混合1時間後の外観変化を観察した。その結果、混合直後に大きな変化は認められず、1時間後も混合直後の色調からの変化、沈殿の生成等は観察されなかった。

製品名	混合前		混合直後		混合1時間後		
	色・澄明性	pH	色・澄明性	pH	色・澄明性	pH	
緑内障治療薬	チモプトール点眼液0.5%	無色澄明	6.85	変化なし	6.82	変化なし	6.82
	ミケラン点眼液2%	無色澄明	6.72	変化なし	6.29	変化なし	6.31
	ミケランLA点眼液2%	無色澄明	6.66	変化なし	6.26	変化なし	6.28
	ハイパジールコーワ点眼液0.25%	無色澄明	6.99	変化なし	6.64	変化なし	6.64
	ベトプティック点眼液0.5%	無色澄明	6.75	変化なし	6.01	変化なし	6.07
	エイゾプト懸濁性点眼液1%	白色懸濁	7.45	変化なし	5.65	変化なし	5.67
	トルソプト点眼液1%	無色澄明	5.73	変化なし	4.98	変化なし	5.00
	サンピロ4%	無色澄明	4.58	変化なし	4.76	変化なし	4.73
	デタントール0.01%点眼液	無色澄明	6.00	変化なし	5.83	変化なし	5.85
	NSAIDs	ブロナック点眼液0.1%	黄色澄明	8.30	変化なし	7.87	変化なし
ニフラン点眼液0.1%		無色澄明	7.63	変化なし	7.37	変化なし	7.39
ジクロード点眼液0.1%		無色澄明	7.24	変化なし	6.95	変化なし	6.96
ステロイド	フルメトロン0.02%	白色沈殿	7.31	変化なし	6.81	変化なし	6.82
	リンデロン点眼液0.01%	無色澄明	7.86	変化なし	7.34	変化なし	7.34
	点眼・点鼻用リンデロンA液	無色澄明	7.04	変化なし	6.88	変化なし	6.86
抗菌剤	ベガモックス点眼液0.5%	黄色澄明	6.75	変化なし	6.34	変化なし	6.37
	クラビット点眼液0.5%	微黄色澄明	6.60	変化なし	6.30	変化なし	6.31
	タリビッド点眼液0.3%	微黄色澄明	6.51	変化なし	6.20	変化なし	6.19
	ガチフロ0.3%点眼液	無色澄明	5.99	変化なし	5.91	変化なし	5.90
抗アレルギー剤	パタノール点眼液0.1%	無色澄明	7.08	変化なし	6.82	変化なし	6.81
	リボスチン点眼液0.025%	白色沈殿	7.01	変化なし	6.86	変化なし	6.85
	リザベン点眼液0.5%	微黄色澄明	7.50	変化なし	7.10	変化なし	7.12
	インタール点眼液2%	無色澄明	5.50	変化なし	5.93	変化なし	5.98
	ザジテン点眼液0.05%	無色澄明	5.27	変化なし	5.87	変化なし	5.89
その他	フラビタン点眼液0.05%	黄色澄明	5.85	変化なし	5.71	変化なし	5.73
	ヒアレイン点眼液0.1%	無色澄明	6.40	変化なし	5.99	変化なし	6.00
	サンコバ点眼液0.02%	紅色澄明	5.81	変化なし	5.71	変化なし	5.73

注：現時点では販売名及び製剤の処方変更されている製品もある。

5. 混入する可能性のある
夾雑物

5,6-*trans*体、トラボプロスト遊離酸

6. 製剤中の有効成分の
確認試験法

- (1) 液体クロマトグラフィー
- (2) 薄層クロマトグラフィー

7. 製剤中の有効成分の
定量法

液体クロマトグラフィー

8. 容器の材質

ボトル：シンジオタクチックポリプロピレン
プラグ：ポリプロピレン
キャップ：ポリプロピレン

9. 刺激性

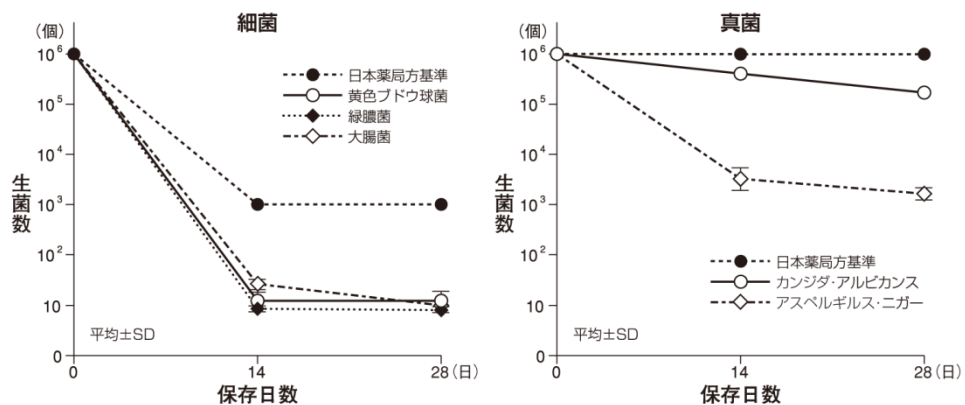
眼刺激性に関しては「IX. 非臨床試験に関する項目 2.毒性」の項参照

10. その他

保存効力⁴⁾

保存効力試験を実施した結果、日本薬局方の基準に適合した。

▼保存効力



V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

2. 用法及び用量

1回1滴、1日1回点眼する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、1日1回を超えて投与しないこと^{5) 6)}。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1) 日本人を対象とした臨床試験

①第Ⅱ相臨床試験 [トラボプロスト点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)]⁷⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象としたトラボプロスト点眼液の用量反応試験において、各ベースラインからの眼圧下降値に用量反応性が認められ、安全性について臨床上問題となる差は認められなかったことより、臨床用量は0.004%と考えられた。

この試験で得られた日本人の用量反応性と、外国人における用量反応性を比較したところ、両試験の用量反応性、並びにプラセボ群との効果の差が類似していたため、有効性のブリッジングが成立した。

②第Ⅲ相臨床試験 [トラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)]

正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象としたトラボプロスト点眼液0.004%の長期投与試験において、眼圧下降値は4.8～5.5mmHgであり、6カ月間を通して安定した眼圧下降効果が認められた⁸⁾。

また米国在住日本人の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした12カ月長期投与試験において、トラボプロスト点眼液0.004%群 (35例) の眼圧下降値は6.3～7.7mmHgであり、12カ月間を通して安定した眼圧下降効果が認められた⁹⁾。

2) 外国人を対象とした臨床試験

①第Ⅲ相臨床試験 [トラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)]

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象としたトラボプロスト点眼液0.004%、ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩0.5%の二重盲検比較試験において、ラタノプロストに対する非劣性が示された¹⁰⁾。

また、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、チモロールマレイン酸塩0.5%との併用療法は、チモロールマレイン酸塩0.5%単独療法に比べ有意な併用効果が認められた¹¹⁾。

②生物学的同等性試験¹²⁾

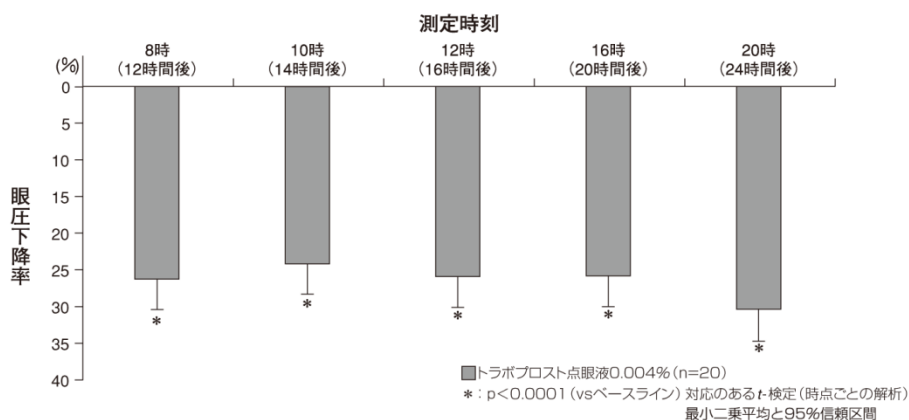
トラバタンズ点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物非含有製剤) と、トラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) の生物学的同等性の検証を目的に、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした二重盲検比較試験を行った結果、同等性が示された。

注) 本剤は、0.004%点眼液で、ベンザルコニウム塩化物非含有製剤として承認されている。効能・効果は「緑内障、高眼圧症」、用法・用量は、「1回1滴、1日1回点眼する」である。

(2) 臨床薬理試験
(忍容性試験)

- 1) 7日間点眼試験 [トラボプロスト点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)]¹³⁾
 米国在住の日本人男性健康被験者にトラボプロスト点眼液0.0001% (12例)、0.0015% (12例)、0.004% (12例)、0.006% (12例) 又はプラセボ (12例) を両眼に1回1滴、1日1回 (8時)、7日間点眼したところ、0.0001%群1例 (8.3%)、0.0015%群1例 (8.3%)、0.004%群7例 (58.3%)、0.006%群9例 (75.0%) 及びプラセボ群2例 (16.7%) に副作用が認められた。それらはすべて眼局所のものであり、最も高頻度にみられたのは眼の充血で、用量依存的であり、1例を除き軽度のもので、治療することなく消失した。
- 2) 14日間点眼試験 [トラボプロスト点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)]¹⁴⁾
 米国在住の日本人健康被験者にトラボプロスト点眼液0.0015%、0.004%又はラタノプロストを両眼に1回1滴、1日1回 (20時)、14日間点眼したところ、0.0015%群8例 (38.1%)、0.004%群14例 (66.7%)、ラタノプロスト群6例 (30.0%) に副作用が認められた。最も高頻度にみられたのは眼の充血であったが、多くは軽度であった。トラボプロスト点眼液0.004%群の投与24時間後の眼圧下降率は30.6%であり、1日1回点眼で24時間を通して良好な眼圧下降が認められた。

▼眼圧下降率の推移



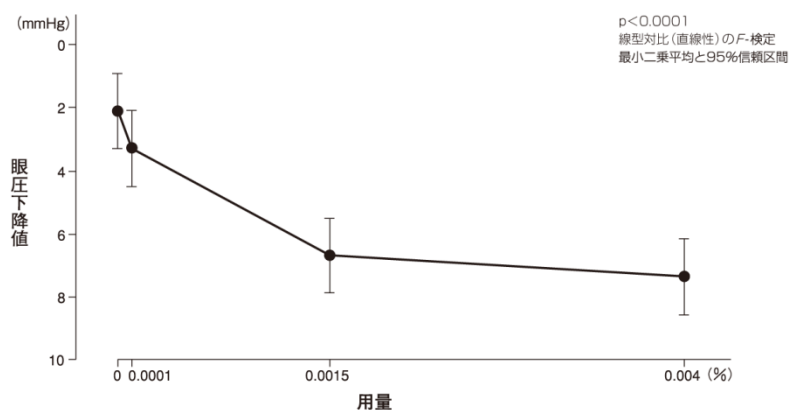
注) 本剤は、0.004%点眼液で、ベンザルコニウム塩化物非含有製剤として承認されている。
 効能・効果は「緑内障、高眼圧症」、用法・用量は、「1回1滴、1日1回点眼する」である。

(3) 探索的試験

- 1) 日本人患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験 [トラボプロスト点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)]⁷⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした用量反応試験 (無作為化二重盲検並行群間比較試験) において、トラボプロスト点眼液0.0001% (21例)、0.0015% (22例)、0.004% (21例) 又はプラセボ (22例) を両眼に1回1滴、1日1回 (20時)、14日間点眼し、眼圧下降値を測定した。その結果、眼圧下降値はプラセボ群2.1mmHg、トラボプロスト点眼液0.0001%群3.3mmHg、0.0015%群6.7mmHg、0.004%群7.4mmHgであり、用量反応性が認められた。

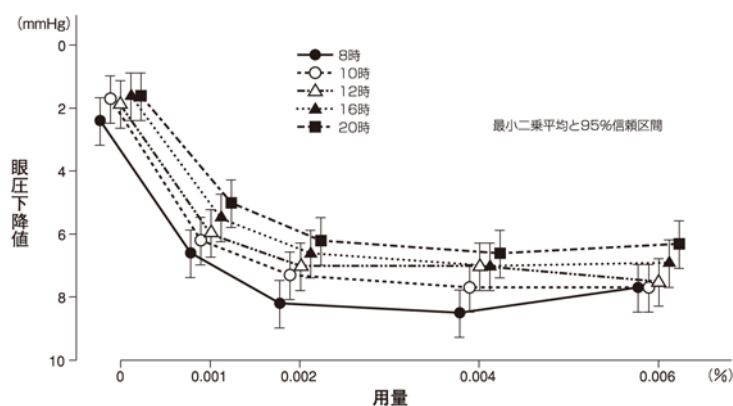
▼眼圧下降値の用量反応曲線



- 2) 外国人患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験 [トラボプロスト点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)]¹⁵⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした用量反応試験 (無作為化二重盲検並行群間比較試験) において、トラボプロスト点眼液0.001% (47例)、0.002% (44例)、0.004% (48例)、0.006% (43例) 又はプラセボ (45例) を両眼に1回1滴、1日1回 (20時)、28日間点眼した。その結果、24時間を通してプラセボ群に比し有意な眼圧下降を示した。また各群のベースラインからの眼圧下降値 (8時~20時) は、プラセボ群1.6~2.4mmHg、トラボプロスト点眼液0.001%群5.0~6.6mmHg、0.002%群6.2~8.2mmHg、0.004%群6.6~8.5mmHg、0.006%群6.3~7.7mmHgであり、用量依存的な眼圧下降が認められ、その効果は0.004%でプラトーに達していた。

▼眼圧下降値の用量反応曲線



注) 本剤は、0.004%点眼液で、ベンザルコニウム塩化物非含有製剤として承認されている。
 効能・効果は「緑内障、高眼圧症」、用法・用量は、「1回1滴、1日1回点眼する」である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

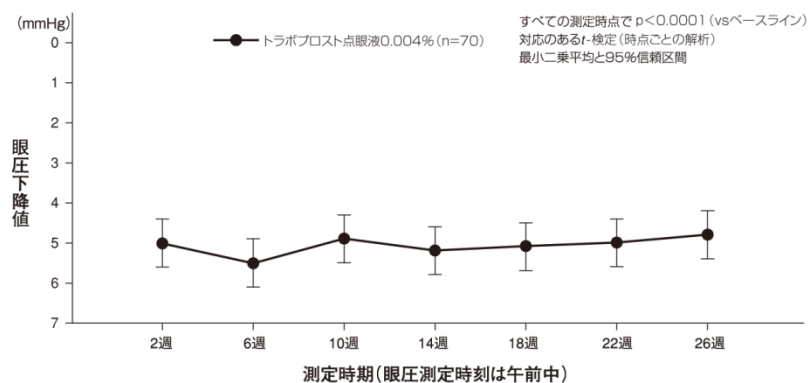
該当資料なし

2) 比較試験

①日本人患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 [トラボプロスト点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)]⁸⁾

正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした長期投与試験 (無作為化単盲検並行群間比較試験) において、トラボプロスト点眼液0.004% (70例) 又はラタノプロスト (66例) を、両眼に1回1滴、1日1回 (夜)、6カ月間点眼した。その結果、トラボプロスト点眼液0.004%群の眼圧下降値は4.8~5.5mmHgであり、6カ月間を通し安定した眼圧下降効果が認められた。

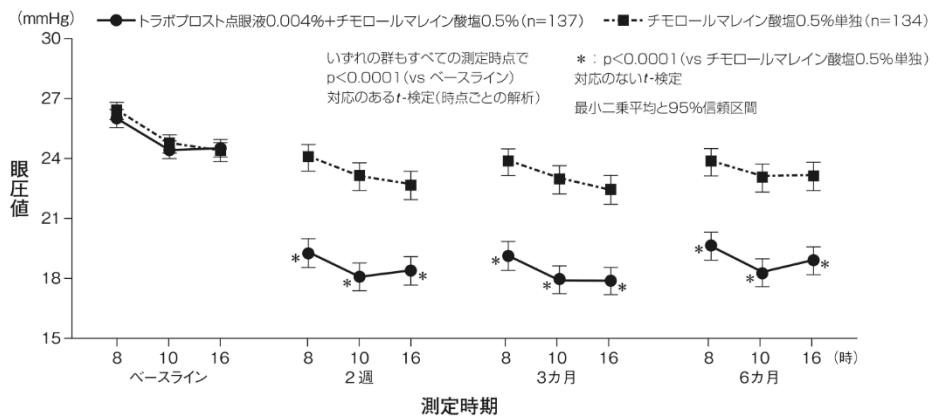
▼眼圧下降値の推移



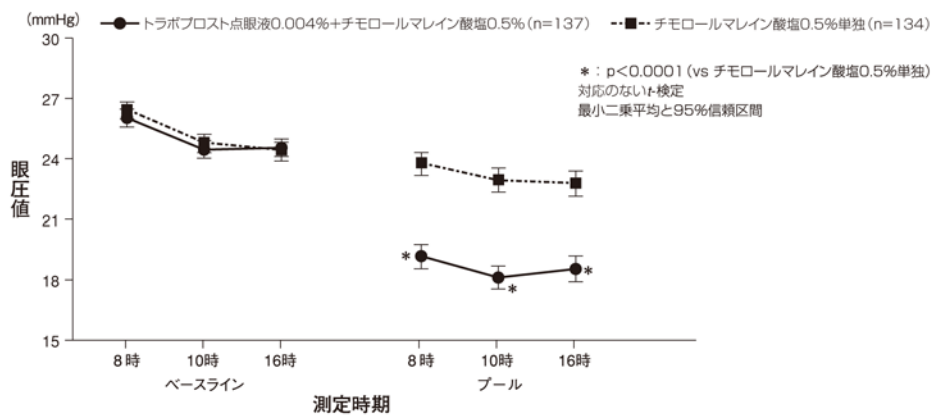
b) チモロールマレイン酸塩0.5%との併用試験 [トラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)]¹¹⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の外国人患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、トラボプロスト点眼液0.004%を両眼に1回1滴、1日1回(20時)とチモロールマレイン酸塩0.5%を両眼に1回1滴、1日2回(8時及び20時)の併用療法、又はチモロールマレイン酸塩0.5%を1回1滴、1日2回(8時及び20時)の単独療法にて6カ月間点眼した。その結果、トラボプロスト点眼液0.004%とチモロールマレイン酸塩0.5%併用療法群とチモロールマレイン酸塩0.5%単独療法群の眼圧値の差は4.2~5.0mmHgで、すべての測定時点で併用療法群は単独療法群に比べ有意な眼圧下降を示し、チモロールマレイン酸塩0.5%との併用療法の有用性が示された。

▼眼圧値の推移



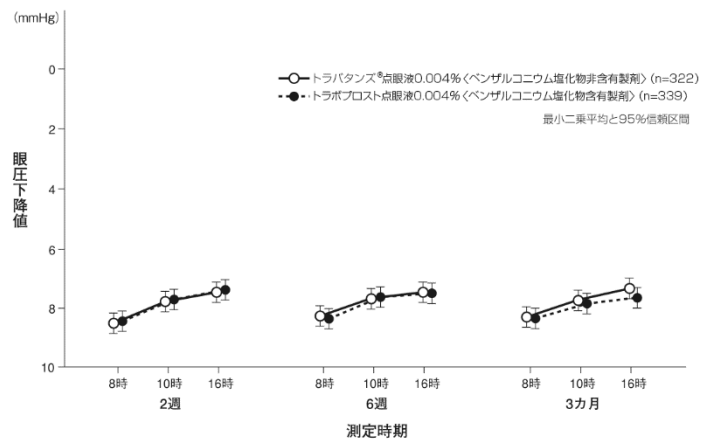
▼観察日をプールした眼圧値



c) 生物学的同等性試験¹²⁾

トラバタンズ®点眼液0.004%（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）と、トラボプロスト点眼液0.004%（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の生物学的同等性の検証を目的に、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験を行った。トラバタンズ®点眼液0.004%又はトラボプロスト点眼液0.004%を両眼に1回1滴、1日1回（20時）、3カ月間点眼した結果、ベースラインからの眼圧下降値はトラバタンズ®点眼液0.004%群7.4～8.5mmHg、トラボプロスト点眼液0.004%群7.4～8.4mmHgであり、同等性が示された。

▼眼圧下降値の推移



3) 安全性試験

①日本人患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 [トラボプロスト点眼液0.004%（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）]⁸⁾

正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者70例を対象とし、トラボプロスト点眼液0.004%（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）を両眼に1回1滴、1日1回（夜）、6カ月間点眼したところ、副作用は36例（51.4%）に発現し、副作用による中止例は3例であった。副作用のほとんどは眼局所のもので、プロスタグランジン点眼液に特徴的な眼の充血、虹彩色調変化、眼周囲の多毛化、眼瞼色調変化などであった。これらの多くは軽症で、安全性上問題となるような随伴症状も認められず、コンプライアンスを損なうものではなかった。

この試験で得られた日本人の安全性プロファイルは、外国人の安全性プロファイルと大きな差はなく、安全性のブリッジングが可能と判断された。

②外国人患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験

a) トラボプロスト点眼液0.004%（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）¹⁰⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、トラボプロスト点眼液0.004%（200例）、又はラタノプロスト（196例）を、それぞれ両眼に1回1滴、1日1回（8時）、又はチモロールマレイン酸塩0.5%（200例）を両眼に1回1滴、1日2回（8時及び20時）、12カ月間点眼したところ、副作用はトラボプロスト点眼液0.004%群112例（56.0%）、ラタノプロスト群69例（35.2%）及びチモロールマレ

イン酸塩0.5%群44例(22.0%)で、最も高頻度でみられたものは各群ともに眼の充血であった。

b) トラバタンズ®点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物非含有製剤)¹²⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、トラバタンズ点眼液0.004% (344例) 又はトラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) (346例) を、それぞれ両眼に1回1滴、1日1回(20時)、3カ月間点眼したところ、副作用は、トラバタンズ点眼液0.004%群76例(22.1%)、トラボプロスト点眼液0.004%群63例(18.2%)にみられた。最も高頻度でみられたのは両群とも眼の充血であり、トラバタンズ点眼液0.004%群21例(6.1%)、トラボプロスト点眼液0.004%群31例(9.0%)であった。そのほとんどは軽度又は中等度で点眼を中止することなく消失した。

トラバタンズ点眼液0.004%の安全性が確認され、そのプロファイルにトラボプロスト点眼液0.004%との差は認められなかった。

4) 患者・病態別試験 [トラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)]

①腎機能障害者¹⁶⁾

外国人の腎機能障害者又は健康被験者を対象に、トラボプロスト点眼液0.004%の薬物動態について検討したところ、他試験ではみられない腎機能障害者に特有の有害事象の発現は認められなかった。

②肝機能障害者¹⁷⁾

外国人の肝機能障害者又は健康被験者を対象に、トラボプロスト点眼液0.004%の薬物動態について検討したところ、他試験ではみられない肝機能障害者に特有の有害事象の発現はみられなかった。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的に使用成績調査を実施した。再審査期間中に特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施していない。

使用成績調査で、有効性解析対象4,142例から有効性判定が未記載であった97例を除いた4,045例の有効症例率(以下、「有効率」)は75.2%(3,040/4,045例)であった。患者背景因子別の有効率を調べた結果、有効性に関して問題となる点はなかった。なお、有効性判定は投与開始時から投与終了時又は投与中止時の眼圧コントロールの状況を総合的に判断し、調査担当医師が有効、不変、無効の3段階又は判定不能で判定した。使用成績調査で、安全性解析対象4,326例において発現した副作用は、1,432例2,601件であった。主な副作用は、「多毛症」551件、「眼瞼色素沈着」484件、「眼充血」416件、「虹彩色素過剰」347件、「結膜充血」286件、「点状角膜炎」76件であった。承認時までの臨床試験における副作用等発現症例率(以下、副作用発現率)が38.05%(425/1,117例)であったのに対して、使用成績調査では33.10%(1,432/4,326例)と高くなる傾向はなかった。

重点調査項目における副作用発現状況

副作用	MedDRA ver.18.0 基本語	発現症例数	副作用発現率 (%)	発現率 (100人年あたり)
眼の充血	眼充血、結膜充血、 毛様充血	703	16.3	13.9
虹彩色調変化	虹彩色素過剰	347	8.0	6.4
眼周囲の多毛 化等	多毛症、睫毛乱生、 睫毛剛毛化、睫毛の 成長	586	13.5	11.3
眼瞼色素沈着	眼瞼色素沈着	484	11.2	9.0

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当資料なし

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

ラタノプロスト、イソプロピルウノプロストン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：ぶどう膜強膜流出経路

作用機序：トラボプロストは、FP受容体に対して選択的に作用するフルアゴニストであり、房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜流出経路からの房水の流出を促進することにより眼圧下降効果がもたらされると考えられている^{18)~20)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 眼圧下降作用

①高眼圧サルにおける眼圧下降作用²¹⁾

レーザー誘発高眼圧サルに、トラボプロスト0.3 μg/日又は1 μg/日（各9例）を、1日1回、9～10日間点眼した。その結果、いずれの用量群とも、ほとんどの測定時点でベースラインから有意な眼圧下降が認められ、その効果は24時間持続した。

②正常眼圧モルモットにおける眼圧下降作用²²⁾

正常眼圧雄性モルモット（10例）の左眼にトラボプロスト0.3 μgを、右眼にプラセボを、それぞれ1日2回、3日間の計5回点眼したところ、トラボプロスト群はほとんどの測定時点において、ベースラインに比べ有意な眼圧下降が認められた。

2) プロスタノイド受容体に対する作用

①各プロスタノイド受容体に対する親和性 (*in vitro*)²³⁾

トラボプロスト遊離酸0.01 nmol/L～100 μmol/Lを用い、各種プロスタノイド受容体に対する結合親和性 (Ki値) を測定した。その結果、トラボプロスト遊離酸は高いFP受容体選択性を持つことが示唆された。

▼トラボプロスト遊離酸の各プロスタノイド受容体に対する結合親和性

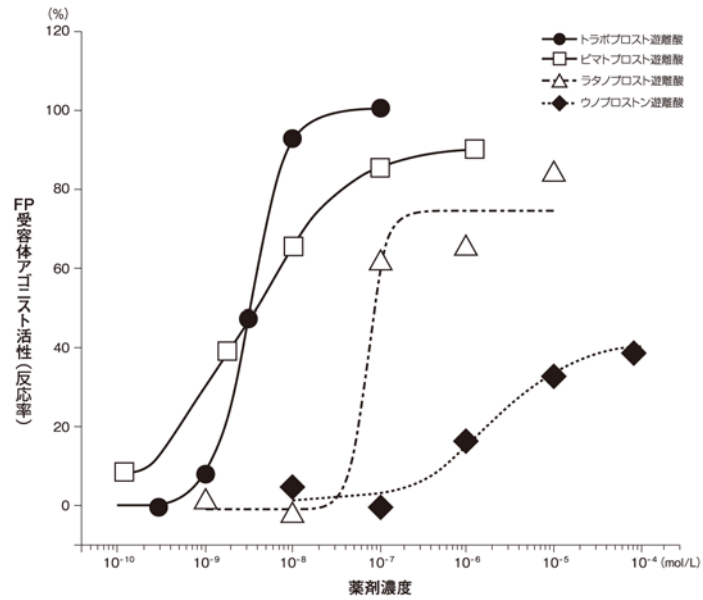
受容体	Ki値 (nmol/L)
DP	46000
EP ₃	3500
EP ₄	12000
FP	52
IP	90000
TP	120000

DP/IP/TP：ヒト血小板由来、EP₃/FP：ウシ黄体由来、EP₄：ハムスター子宮由来

②FP受容体に対する固有活性 (*in vitro*)²⁴⁾

トラボプロスト遊離酸、ラタノプロスト遊離酸及びウノプロストン遊離酸0.01 nmol/L～10 μmol/Lを用い、各種プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性をヒト毛様体筋細胞を用いてホスファチジルイノシトールのターンオーバーを指標に検討した。その結果、トラボプロスト遊離酸の固有活性は100%であり、他剤に比しFP受容体に対し強い活性を有するフルアゴニストであることが示された。

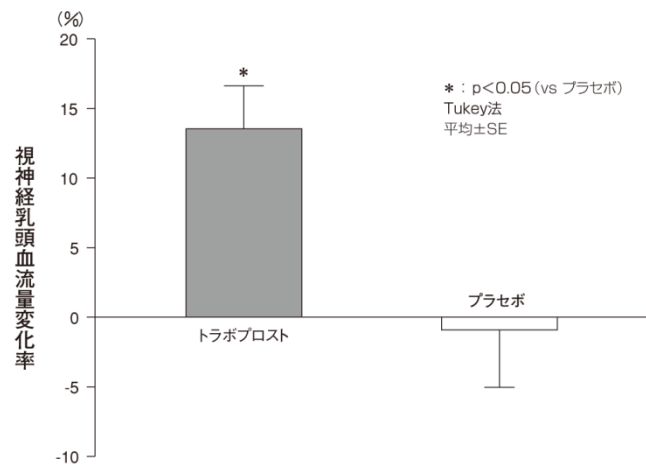
▼FP受容体アゴニスト活性



3) 視神経乳頭血流に対する影響 (ウサギ) ²⁵⁾

有色ウサギにトラボプロスト1.2 μg又はプラセボを左眼に1日1回、7日間点眼し、最終点眼2時間後にレーザードップラーフローメトリーで視神経乳頭血流量を測定した。その結果、トラボプロストはプラセボと比較し、視神経乳頭血流量を有意に増加させた。なお、血圧、心拍数などの循環動態パラメータには影響を及ぼさなかった。

▼視神経乳頭血流量の変化



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

下記 (3) 通常用量での血中濃度参照

(3) 通常用量での血中濃度

日本人健康被験者23例にトラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) を両眼に1回1滴、1日1回、7日間点眼し、トラボプロスト遊離酸の血漿中濃度を測定した結果、23例中17例は定量限界 (10pg/mL) 未満であった。定量限界以上であった6例では、いずれも点眼後5~15分で C_{max} に達し、平均 C_{max} は 15 ± 6 pg/mLであった。消失は速やかで、血漿中濃度は点眼1時間後には定量限界未満となった²⁶⁾。

(参考：外国人)

外国人健康被験者10例にトラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) を両眼に1回1滴、1日1回、7日間点眼し、トラボプロスト遊離酸の血漿中濃度を測定した結果、点眼後30分以内に C_{max} に達し、平均 C_{max} は 15 ± 5 pg/mLであった。消失は速やかで、血漿中濃度は点眼1時間後には定量限界未満となった²⁷⁾。

また外国人被験者24例を対象とした試験において、トラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) を両眼に1回1滴、1日1回、7日間点眼したところ、検出可能な被験者の半減期は平均 45 ± 14 分であった¹⁷⁾。

(4) 中毒症状を呈する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

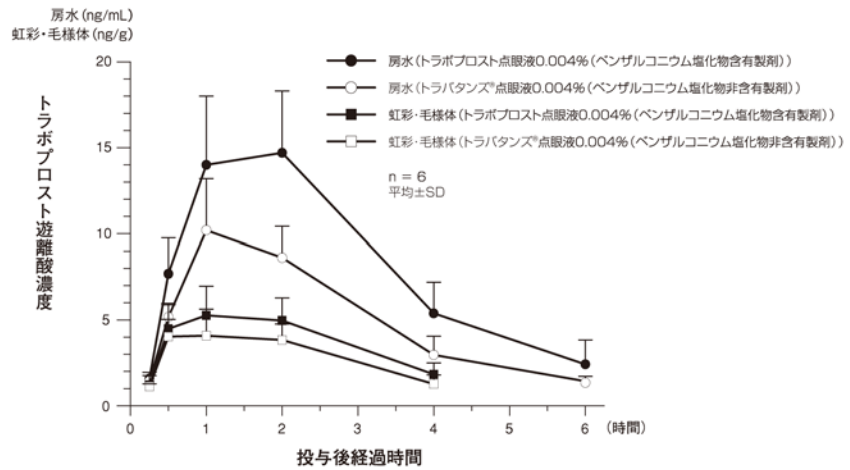
該当資料なし

(参考：ウサギ) ²⁸⁾

白色ウサギの左眼にトラバタンズ点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物非含有製剤)、右眼にトラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) を単回点眼し、房水内及び虹彩・毛様体中のトラボプロスト遊離酸の濃度を測定し、相対バイオアベイラビリティを検討した。

トラバタンズ点眼液0.004%投与後の房水中、虹彩・毛様体中の平均AUCは、それぞれトラボプロスト点眼液0.004%投与後の平均AUCの61%、77%で有意差が認められた ($p < 0.05$)。

▼房水中及び虹彩・毛様体中のトラボプロスト遊離酸の濃度推移



(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

(参考：サル) ²⁹⁾

▼トラボプロスト (0.1mg/kg) 単回静脈内投与後のトラボプロスト遊離酸の薬物動態パラメータ

	C(0)又は C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	k _{el} (hr ⁻¹)	t _{1/2} (min)	AUC _{0-inf} (mg*hr/L)	V _d (L/kg)	V _{ss} (L/kg)	Cl _t (L/kg/hr)	MRT (min)
トラボプロスト (n=3)	65.0±39.0	—	0.0195±0.0026	36.0±4.7	46.4±21.2	7.52±3.29	4.37±2.47	9.12±5.27	29.9±10.9
トラボプロスト遊離酸 (n=3)	35.8±12.0	15	0.0196±0.0037	36.4±7.6	111±16	—	—	—	—

平均±SD、V_{ss}：分布容積

(6) 血漿蛋白結合率

³H-トラボプロスト遊離酸を用い、ヒト、サル、ラット血漿蛋白結合率を限外ろ過法により測定した。トラボプロスト遊離酸のヒト血漿における *in vitro* 蛋白結合率は、薬物濃度 (0.01~100ng/mL) にかかわらず一定で、平均83.5%であった³⁰⁾。

▼³H-トラボプロスト遊離酸のヒト、サル及びラットの血漿蛋白結合率

濃度 (ng/mL)	結合率 (%)		
	ヒト	サル	ラット
0.01	86.5±0.1	76.6±3.1	77.2±1.1
0.1	81.5±0.7	83.4±0.5	80.7±0.2
1.0	85.4±0.1	81.9±0.3	78.0±0.5
100	80.4±0.2	81.9±0.3	78.5±0.4
平均	83.5±3.0	81.0±3.0	78.6±1.5

平均±SD、n=3

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(参考：ラット) ³¹⁾

雄性ラットに ³H-トラボプロスト (0.1mg当量/kg) を単回皮下投与したところ、脳組織中の放射能濃度は投与後 1 時間で $C_{max}0.0042 \pm 0.0013 \mu g$ 当量/g (血漿中濃度の約 1/10) に達し、投与後 24 時間には $0.0003 \pm 0.0001 \mu g$ 当量/kg まで低下した。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(参考：ラット) ³²⁾

雌性ラット (妊娠 12 日目及び 18 日目) に ³H-トラボプロスト (0.1mg当量/kg) を単回皮下投与したところ、1 時間後の胎児中放射能濃度は、妊娠 12 日群で $0.0011 \pm 0.0032 \mu g$ 当量/g、18 日群で $0.0015 \pm 0.0004 \mu g$ 当量/g であり、母体血漿中濃度の 2~4% と低かった。妊娠 12 日及び 18 日群の組織放射能濃度は同様に、妊娠経過日数による影響は認められなかった。胎児中組織放射能濃度は肝臓及び肺で高く、18 日群における投与 1 時間後の放射能濃度は、肝臓が $0.0029 \pm 0.0006 \mu g$ 当量/g、肺が $0.0020 \pm 0.0006 \mu g$ 当量/g であった。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(参考：ラット) ³³⁾

授乳ラットに ³H-トラボプロスト (0.1mg当量/kg) を単回皮下投与したところ、乳汁中の放射能濃度は投与 6 時間後に $C_{max}0.0127 \pm 0.0034 \mu g$ 当量/g に達し、24 時間後には $0.0003 \pm 0.0001 \mu g$ 当量/g まで減少した。投与 6 及び 12 時間後の乳汁中放射能濃度は血漿中よりも高く、6 時間後には約 11 倍、12 時間後には約 3.6 倍となり、24 時間後には血漿中濃度と同程度になった。

(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

該当資料なし

(参考：白色ウサギ)³⁴⁾

白色ウサギにトラボプロスト（片眼あたり1.2 μ g）を両眼に単回点眼し、10時間にわたり眼組織及び血漿中のトラボプロストとトラボプロスト遊離酸を測定した。その結果トラボプロストは急速に吸収され、トラボプロスト遊離酸に加水分解された。点眼後、トラボプロスト遊離酸の濃度はトラボプロストに比し、角膜においては8倍から10倍、房水においては2倍から25倍高く、角膜におけるトラボプロスト遊離酸の最高濃度は405ng/g、トラボプロスト濃度は32.8ng/g、また房水ではそれぞれ20.2ng/g、0.820ng/gであった。トラボプロストとトラボプロスト遊離酸の両組織からの消失半減期は同様の値を示し、房水、角膜からの消失半減期はともに約1.1～1.4時間であった。

▼単回点眼後の眼組織及び血漿中のトラボプロスト及びトラボプロスト遊離酸濃度

時間 (hr)	房水 (ng/g)		結膜 (ng/g)		角膜 (ng/g)	
	トラボプロスト 遊離酸	トラボプロスト	トラボプロスト 遊離酸	トラボプロスト	トラボプロスト 遊離酸	トラボプロスト
0.5	7.92 \pm 3.03	0.184 \pm 0.169	263 \pm 88	33.9 \pm 39.3	405 \pm 174	32.8 (a)
1	14.0 \pm 4.9	BLQ	47.8 \pm 22.0	5.46 \pm 10.40	176 \pm 67	21.0 \pm 13.0
2	20.2 \pm 10.4	0.820 \pm 1.160	41.1 \pm 38.1	5.70 \pm 7.33	152 \pm 76	18.5 \pm 33.6
4	5.82 \pm 2.33	0.224 \pm 0.139	9.20 \pm 3.45	2.30 \pm 1.29	31.3 \pm 8.8	2.48 \pm 3.74
6	2.51 \pm 1.80	BLQ	6.52 \pm 3.09	0.761 \pm 0.750	10.1 \pm 2.9	1.37 \pm 0.80
8	0.593 \pm 0.345	BLQ	1.18 \pm 0.79	BLQ	3.80 \pm 2.56	0.487 \pm 0.406
10	0.352 \pm 0.553	BLQ	5.96 \pm 10.40	BLQ	2.52 \pm 2.92	BLQ

時間 (hr)	虹彩-毛様体 (ng/g)		水晶体 (ng/g)		血漿 (ng/mL)	
	トラボプロスト 遊離酸	トラボプロスト	トラボプロスト 遊離酸	トラボプロスト	トラボプロスト 遊離酸	トラボプロスト
0.5	11.9 \pm 5.0	1.73 \pm 2.21	0.106 \pm 0.053	BLQ	0.0588 \pm 0.0229	(b)
1	9.56 \pm 3.67	0.417 \pm 0.405	0.108 \pm 0.039	BLQ	BLQ	(b)
2	10.4 \pm 4.9	BLQ	0.115 \pm 0.077	BLQ	BLQ	(b)
4	2.58 \pm 0.56	0.433 \pm 0.399	0.0860 \pm 0.0508	BLQ	BLQ	(b)
6	1.15 \pm 0.81	0.274 \pm 0.176	0.0614 \pm 0.0263	BLQ	BLQ	(b)
8	0.512 \pm 0.721	BLQ	0.0262 \pm 0.0123	BLQ	BLQ	(b)
10	BLQ	BLQ	0.0484 \pm 0.0361	BLQ	BLQ	(b)

平均 \pm SD、n=4

(a) n=1, 他のサンプルは定量限界値未満であった

(b) 血漿中のトラボプロスト濃度はエステラーゼによる急速な加水分解のため測定できなかった

BLQ: 定量限界値未満

トラボプロスト遊離酸の定量限界値: 房水:0.114ng/g、結膜: 0.285ng/g、角膜: 0.205ng/g、
虹彩-毛様体: 0.247ng/g、水晶体: 0.034ng/g、血漿: 0.020ng/mL

(参考：ウサギ) 35)

白色及び有色ウサギにトラボプロスト1.2 μ gを単回点眼し、房水及び虹彩・毛様体中のトラボプロストとトラボプロスト遊離酸を測定した。その結果、両系統間で有意差は認められず、メラニン含有組織との結合親和性がないことが示唆された。

(参考：ラット) 31)

雄性ラットに ^3H -トラボプロスト (0.1mg当量/kg) を単回皮下投与し、168時間にわたり組織中放射能濃度を測定した。ほとんどの組織で30分または1時間で C_{max} に達し、投与後3時間以内に急速に減少し、24時間後の放射能濃度は C_{max} の2%未満となった。

5. 代謝

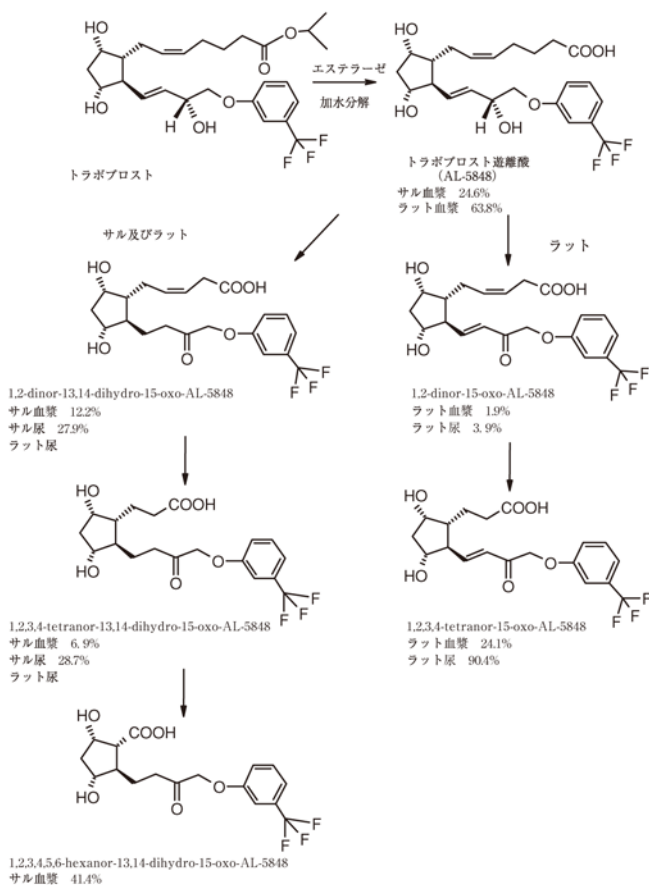
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(参考：ラット、サル) 36)

トラボプロストは角膜上皮でエステラーゼにより速やかにトラボプロスト遊離酸に加水分解され、その後は内因性プロスタグランジン $\text{F}_2\alpha$ と同様の代謝経路に従うと考えられる。

▼トラボプロストの推定代謝経路



(2) 代謝に関する酵素 (CYP450等) の分子種	トラボプロストはCYP450が関与する代謝を受けず、角膜上皮でエステラーゼにより速やかにトラボプロスト遊離酸に代謝される ³⁷⁾ 。
(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比率	トラボプロストはイソプロピルエステル型のプロドラッグであり、角膜通過の際にエステラーゼにより活性代謝物であるトラボプロスト遊離酸に加水分解される。
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	「VII.1.(3)通常用量での血中濃度」の項参照
6. 排泄	
(1) 排泄部位	<p>該当資料なし (参考：外国人)¹⁶⁾</p> <p>外国人健康被験者6例に対してトラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) を両眼に1回1滴、1日1回、7日間点眼投与し、トラボプロスト遊離酸の尿中濃度を測定したところ、ほとんどが定量限界 (10pg/mL) 未満であり、回収率は投与量の1%未満であった。</p>
(2) 排泄率・排泄速度	<p>該当資料なし (参考：ラット)³⁸⁾</p> <p>雄性ラットに³H-トラボプロスト (0.1mg当量/kg) を単回皮下投与したところ、糞中に最も多く排泄された。24時間以内に大部分 (95.3±11.9%) の放射能が回収され、全体の排泄率は、糞中が74.0±4.52%、尿中が34.6±3.41%であった。</p>
7. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	該当資料なし
(2) 血液透析	該当資料なし
(3) 直接血液灌流	該当資料なし

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。

本剤の成分（有効成分、添加物）に対し過敏症の既往歴のある患者への投与は避けること。

トラバタンズ®点眼液0.004%の成分

有効成分	トラボプロスト
添加物	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、プロピレングリコール、ホウ酸、D-ソルビトール、塩化亜鉛、pH調節剤2成分

3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由

用法・用量に関連する使用上の注意

頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、1日1回を超えて投与しないこと⁵⁾ ⁶⁾。

（解説）

承認時まで実施したトラボプロスト点眼液0.0015%（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）を用いて1日2回点眼を検討した臨床試験において、1日2回点眼により効果がわずかに減弱する傾向がみられた⁵⁾。また、プロスタグランジンF_{2α}類縁物質においても、1日2回点眼により効果の減弱を示唆する報告がなされている⁶⁾ ことから設定した。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1）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を起こすおそれがある。]

（解説）

承認時まで実施した本剤及びトラボプロスト点眼液0.004%（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の臨床試験（眼内レンズ挿入眼：外国人患者222例、日本人患者28例、無水晶体眼：外国人患者3例を含む）において、黄斑浮腫の発現はみられなかった。しかしながらプロスタグランジンF_{2α}類縁物質による治療中に嚢胞様黄斑浮腫をはじめとする黄斑浮腫が報告されており、主に無水晶体眼患者、水晶体後囊破囊を伴う偽水晶体患者又は黄斑浮腫に危険因子をもつ患者でみられていることから、安全性の面から設定した。

（2）眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者 [眼圧上昇を起こすおそれがある。]

（解説）

承認時まで実施した本剤及びトラボプロスト点眼液0.004%（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の臨床試験において、眼内炎のある患者を対象とした試験は実施しておらず、使

用経験がない。しかしながら、米国の本剤の添付文書、ならびにプロスタグランジンF_{2α}類縁物質の使用上の注意を参考に、安全性の面から設定した。

(3) 妊婦、産婦、授乳婦等 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

(解説)

承認時まで実施した本剤及びトラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) の臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人を対象とした試験は実施していない。また試験の対象から除外したため、使用経験がない。したがって、安全性が十分に検討されていないことから設定した。

(「VIII.10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着 (メラニンの増加) による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続によって徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている³⁹⁾。混合色虹彩の患者では虹彩の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者 (日本人に多い) においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため⁴⁰⁾、投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。

(解説)

本剤の投与により、虹彩や眼瞼の色素沈着 (メラニンの増加) による色調変化や、眼周囲の多毛化があらわれることが報告されている³⁹⁾。これらの症状については、長期的な情報は十分に得られていない。特に虹彩色素沈着については不可逆的な症状で、片眼のみ点眼している場合には、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。投与前にこれらの症状について患者へ十分に説明すること。

また、点眼液が眼瞼皮膚等についた場合は、よくふき取るか、洗顔するよう患者に指導すること⁴⁰⁾。

(「VIII.14.適用上及び薬剤交付時の注意」の項参照)

(2) 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。

(解説)

本剤は、緑内障・高眼圧症治療剤という特性上、長期にわたる投与が必要なため、経過観察における注意を喚起するために設定した。

なお、本剤及びトラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) の臨床試験において、角膜炎、角膜びらの副作用が報告されている。

(「VIII.8.副作用」の項参照)

(3) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。

(解説)

承認時まで実施した本剤及びトラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) の臨床試験では、閉塞隅角緑内障を対象とした試験は実施していない。また試験の対象から除外したため、使用経験がない。したがって安全性の面から設定した。

(4) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、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)

本剤の点眼後、一過性の霧視が発現することがあるため、本剤を点眼した後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う場合には注意するよう指導すること。なお、本剤及びトラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) の臨床試験において、霧視が副作用で報告されている。

(「VIII.8.副作用」の項参照)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

トラボプロスト点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の臨床試験

承認時までに日本人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は40.2%（51/127）に認められ、主な副作用は、眼の充血（22.0%）、眼瞼色素沈着（7.1%）、眼のそう痒感（6.3%）、眼周囲の多毛化（3.9%）、虹彩色素沈着（3.1%）、眼の不快感（2.4%）、角膜炎（2.4%）、眼脂（1.6%）、眼痛（1.6%）、角膜びらん（1.6%）、眼瞼炎（1.6%）、霧視（1.6%）であった。

また、承認時までに外国人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は46.1%（298/646）に認められ、主な副作用は、眼の充血（36.4%）、眼のそう痒感（5.6%）、眼の不快感（5.0%）、眼痛（2.9%）、虹彩色素沈着（2.3%）、眼の異物感（2.2%）、眼の乾燥（1.9%）、角膜炎（1.5%）であった。

本剤の臨床試験

承認時までに、生物学的同等性の検証を目的に外国人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は22.1%（76/344）に認められ、主な副作用は、眼の充血（6.1%）、眼のそう痒感（5.2%）、眼の不快感（3.8%）、眼の異物感（2.6%）、眼の乾燥（1.7%）、眼痛（1.7%）、角膜炎（1.2%）であった。

本剤の使用成績調査

使用成績調査において、副作用は33.1%（1,432/4,326）に認められ、主な副作用は、多毛症（12.7%）、眼瞼色素沈着（11.2%）、眼充血（9.6%）、虹彩色素沈着（8.0%）、結膜充血（6.6%）であった（再審査終了時）。

1) 重大な副作用

虹彩色素沈着（頻度不明）：虹彩色素沈着があらわれることがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。

（解説）

虹彩色素沈着については、長期的な情報は十分に得られていない。片眼のみに本剤を投与している場合に虹彩色素沈着が生じると左右の虹彩に色調の差が生じる場合がある。虹彩色素沈着がみられた場合には、患者の臨床状態に応じて投与の中止を含めて検討すること。

2) その他の副作用^{注1)}

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

種類／頻度	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}
眼	充血、眼そう痒症	眼周囲の多毛化、結膜炎、結膜濾胞、角膜びらん、角膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎、眼瞼炎、眼瞼そう痒症、眼瞼紅斑、眼瞼辺縁痂皮、眼瞼色素沈着、眼痛、眼の異物感、眼部不快感、眼乾燥、霧視、羞明、眼精疲労	睫毛の成長、睫毛剛毛化、睫毛乱生、睫毛変色、睫毛重生、睫毛色素過剰、前房内細胞析出、フレア、結膜浮腫、黄斑浮腫、アレルギー性結膜炎、虹彩毛様体炎、眼瞼溝深化 ^{注3)} (上眼瞼がくぼむ、二重瞼になる等)、眼瞼浮腫、眼脂、眼刺激、流涙、視力障害、眼の異常感、白内障、結膜出血、視力低下、眼部単純ヘルペス
精神神経系			頭痛、不安、めまい
循環器			徐脈、低血圧、不整脈
呼吸器		鼻炎	咳嗽、喘息、呼吸困難、アレルギー性鼻炎
消化器			腹痛、悪心
皮膚			発疹
その他			過敏症、倦怠感、味覚異常、耳鳴り、筋骨格痛、前立腺特異性抗原増加、胸痛

注1) 発現頻度は本剤（ベンザルコニウム塩化物物非含有製剤）の承認時までの臨床試験の結果で算出した。

注2) 本剤の市販後の自発報告、使用成績調査及び外国において認められた副作用、並びにトラボプロスト点眼液（ベンザルコニウム塩化物物含有製剤）において認められた副作用は頻度不明とした。

注3) 頻度については、「Ⅷ.8. (2) 項目別副作用発現頻度一覧」の項参照。

(2) 項目別副作用
発現頻度一覧

時 期	承認時迄の状況*	本剤の 使用成績調査	合 計
調査施設数	301	448	746
調査症例数	1117	4326	5443
副作用等の発現症例数	425	1432	1857
副作用等の発現件数	640	2601	3241
副作用等の発現症例率	38.05%	33.10%	34.12%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)		
心臓障害	4 (0.36)	-	4 (0.07)
不整脈	1 (0.09)	-	1 (0.02)
徐脈	2 (0.18)	-	2 (0.04)
動悸	1 (0.09)	-	1 (0.02)
眼障害	412 (36.88)	1310 (30.28)	1722 (31.64)
眼の異常感	1 (0.09)	11 (0.25)	12 (0.22)
調節障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
閉塞隅角緑内障	-	1 (0.02)	1 (0.02)
眼精疲労	1 (0.09)	5 (0.12)	6 (0.11)
眼瞼色素沈着	14 (1.25)	484 (11.19)	498 (9.15)
眼瞼炎	6 (0.54)	24 (0.55)	30 (0.55)
アレルギー性眼瞼炎	-	2 (0.05)	2 (0.04)
白内障	-	11 (0.25)	11 (0.20)
囊下白内障	-	1 (0.02)	1 (0.02)
霰粒腫	-	4 (0.09)	4 (0.07)
結膜沈着物	-	1 (0.02)	1 (0.02)
結膜びらん	-	1 (0.02)	1 (0.02)
結膜濾胞	4 (0.36)	2 (0.05)	6 (0.11)
結膜出血	-	6 (0.14)	6 (0.11)
結膜浮腫	1 (0.09)	-	1 (0.02)
アレルギー性結膜炎	-	26 (0.60)	26 (0.48)
角膜変性	-	1 (0.02)	1 (0.02)
角膜びらん	3 (0.27)	27 (0.62)	30 (0.55)
角膜浮腫	-	1 (0.02)	1 (0.02)
角膜混濁	-	2 (0.05)	2 (0.04)
糖尿病性網膜浮腫	-	1 (0.02)	1 (0.02)
糖尿病網膜症	-	2 (0.05)	2 (0.04)
眼乾燥	19 (1.70)	14 (0.32)	33 (0.61)
眼瞼紅斑	3 (0.27)	7 (0.16)	10 (0.18)
眼のアレルギー	1 (0.09)	-	1 (0.02)
眼脂	3 (0.27)	9 (0.21)	12 (0.22)
眼の障害	1 (0.09)	-	1 (0.02)
眼刺激	-	17 (0.39)	17 (0.31)

副作用等の種類	承認時迄の状況*	本剤の 使用成績調査	合 計
眼痛	27 (2.42)	21 (0.49)	48 (0.88)
眼瞼浮腫	2 (0.18)	2 (0.05)	4 (0.07)
眼瞼下垂	-	1 (0.02)	1 (0.02)
眼瞼知覚障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
緑内障	-	2 (0.05)	2 (0.04)
前房出血	-	1 (0.02)	1 (0.02)
眼の知覚低下	1 (0.09)	-	1 (0.02)
虹彩炎	2 (0.18)	6 (0.14)	8 (0.15)
角膜炎	17 (1.52)	19 (0.44)	36 (0.66)
涙液分泌低下	-	2 (0.05)	2 (0.04)
流涙増加	4 (0.36)	1 (0.02)	5 (0.09)
眼充血	284 (25.43)	416 (9.62)	700 (12.86)
視神経乳頭出血	-	2 (0.05)	2 (0.04)
羞明	8 (0.72)	2 (0.05)	10 (0.18)
後嚢部混濁	-	1 (0.02)	1 (0.02)
点状角膜炎	-	76 (1.76)	76 (1.40)
網膜出血	-	3 (0.07)	3 (0.06)
網膜静脈閉塞	-	3 (0.07)	3 (0.06)
睫毛乱生	-	16 (0.37)	16 (0.29)
ぶどう膜炎	1 (0.09)	-	1 (0.02)
霧視	9 (0.81)	9 (0.21)	18 (0.33)
視力低下	1 (0.09)	5 (0.12)	6 (0.11)
視力障害	1 (0.09)	2 (0.05)	3 (0.06)
睫毛の成長	-	29 (0.67)	29 (0.53)
虹彩色素過剰	19 (1.70)	347 (8.02)	366 (6.72)
眼の異物感	24 (2.15)	10 (0.23)	34 (0.62)
結膜充血	-	286 (6.61)	286 (5.25)
眼瞼そう痒症	3 (0.27)	6 (0.14)	9 (0.17)
前房のフレア	4 (0.36)	-	4 (0.07)
毛様充血	-	2 (0.05)	2 (0.04)
眼瞼縁痂皮	5 (0.45)	-	5 (0.09)
眼そう痒症	62 (5.55)	22 (0.51)	84 (1.54)
眼部不快感	48 (4.30)	1 (0.02)	49 (0.90)
前房内細胞	5 (0.45)	-	5 (0.09)
囊胞様黄斑浮腫	-	1 (0.02)	1 (0.02)
睫毛剛毛化	-	5 (0.12)	5 (0.09)
眼瞼痛	-	1 (0.02)	1 (0.02)
眼瞼びらん	-	1 (0.02)	1 (0.02)
脈絡膜血管新生	-	1 (0.02)	1 (0.02)
眼瞼障害	1 (0.09)	-	1 (0.02)

副作用等の種類	承認時迄の状況*	本剤の 使用成績調査	合 計
角膜障害	-	23 (0.53)	23 (0.42)
眼瞼内反	-	1 (0.02)	1 (0.02)
瞼裂斑炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
虹彩血管新生	-	1 (0.02)	1 (0.02)
眼瞼溝深化	-	11 (0.25)	11 (0.20)
非感染性結膜炎	2 (0.18)	-	2 (0.04)
胃腸障害	3 (0.27)	-	3 (0.06)
口内乾燥	1 (0.09)	-	1 (0.02)
胃腸障害	1 (0.09)	-	1 (0.02)
消化性潰瘍	1 (0.09)	-	1 (0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.36)	1 (0.02)	5 (0.09)
無力症	1 (0.09)	-	1 (0.02)
倦怠感	2 (0.18)	-	2 (0.04)
疼痛	1 (0.09)	-	1 (0.02)
適用部位過敏反応	-	1 (0.02)	1 (0.02)
免疫系障害	-	2 (0.05)	2 (0.04)
薬物過敏症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
過敏症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
感染症および寄生虫症	8 (0.72)	18 (0.42)	26 (0.48)
結膜炎	5 (0.45)	13 (0.30)	18 (0.33)
単純ヘルペス	1 (0.09)	-	1 (0.02)
麦粒腫	-	1 (0.02)	1 (0.02)
眼帯状疱疹	-	1 (0.02)	1 (0.02)
咽頭炎	1 (0.09)	-	1 (0.02)
鼻炎	1 (0.09)	-	1 (0.02)
眼部単純ヘルペス	-	3 (0.07)	3 (0.06)
臨床検査	1 (0.09)	6 (0.14)	7 (0.13)
血圧上昇	-	1 (0.02)	1 (0.02)
眼圧上昇	-	5 (0.12)	5 (0.09)
角膜生体染色陽性	1 (0.09)	-	1 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
関節リウマチ	-	1 (0.02)	1 (0.02)
神経系障害	10 (0.90)	11 (0.25)	21 (0.39)
脳梗塞	-	2 (0.05)	2 (0.04)
認知症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
浮動性めまい	-	1 (0.02)	1 (0.02)
味覚異常	1 (0.09)	-	1 (0.02)
頭痛	8 (0.72)	1 (0.02)	9 (0.17)
視野欠損	1 (0.09)	5 (0.12)	6 (0.11)
第7脳神経麻痺	-	1 (0.02)	1 (0.02)

	承認時迄の状況*	本剤の 使用成績調査	合 計
精神障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
うつ病	-	1 (0.02)	1 (0.02)
腎および尿路障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
ネフローゼ症候群	-	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.27)	5 (0.12)	8 (0.15)
喘息	1 (0.09)	-	1 (0.02)
咳嗽	1 (0.09)	2 (0.05)	3 (0.06)
発声障害	1 (0.09)	-	1 (0.02)
呼吸困難	1 (0.09)	-	1 (0.02)
鼻乾燥	1 (0.09)	-	1 (0.02)
呼吸障害	1 (0.09)	-	1 (0.02)
アレルギー性鼻炎	-	2 (0.05)	2 (0.04)
鼻部不快感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
皮膚および皮下組織障害	14 (1.25)	552 (12.76)	566 (10.40)
接触性皮膚炎	1 (0.09)	1 (0.02)	2 (0.04)
毛髪変色	-	1 (0.02)	1 (0.02)
多毛症	12 (1.07)	551 (12.74)	563 (10.34)
睫毛眉毛脱落症	1 (0.09)	-	1 (0.02)
血管障害	3 (0.27)	-	3 (0.06)
高血圧	1 (0.09)	-	1 (0.02)
低血圧	2 (0.18)	-	2 (0.04)

* 承認時までには実施された、以下の臨床試験の集計

本剤（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）の生物学的同等性の検証を目的に実施された臨床試験（外国人患者344例）、トラボプロスト点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の臨床試験（日本人患者127例、外国人患者646例）

▼承認時迄の副作用発現状況*

	本剤 (ベンザルコニウム塩 化物非含有製剤)	トラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)	
	外国人	日本人	外国人
安全性評価症例数	344例	127例	646例
副作用等の発現症例数（発現率）	76例（22.1%）	51例（40.2%）	298例（46.1%）
副作用等発現件数	106件	78件	457件

▼承認時迄の眼局所の副作用発現件数（%）*

	本剤 (ベンザルコニウム塩 化物非含有製剤)	トラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)	
	外国人 102件	日本人 76件	外国人 429件
眼充血	21 (6.1)	28 (22.0)	235 (36.4)
結膜充血	—	—	—
毛様充血	—	—	—
眼そう痒症	18 (5.2)	8 (6.3)	36 (5.6)

	本剤 (ベンザルコニウム塩 化物非含有製剤)	トラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)	
	外国人	日本人	外国人
眼痛	6 (1.7)	2 (1.6)	19 (2.9)
眼刺激	—	—	—
眼の異物感	9 (2.6)	1 (0.8)	14 (2.2)
眼乾燥	6 (1.7)	1 (0.8)	12 (1.9)
眼の異常感 (眼乾燥感)	—	—	—
眼の異常感 (眼乾燥感以外)	—	—	1 (0.2)
眼脂	—	2 (1.6)	1 (0.2)
霧視	1 (0.3)	2 (1.6)	6 (0.9)
羞明	3 (0.9)	—	5 (0.8)
眼部不快感	13 (3.8)	3 (2.4)	32 (5.0)
眼精疲労	1 (0.3)	—	—
涙液分泌低下	—	—	—
結膜沈着物	—	—	—
流涙増加	—	—	4 (0.6)
眼のアレルギー	1 (0.3)	—	—
適用部位過敏反応	—	—	—
眼の知覚低下	—	1 (0.8)	—
眼の障害	—	—	1 (0.2)
眼瞼色素沈着	2 (0.6)	9 (7.1)	3 (0.5)
眼瞼炎 (アレルギー性眼瞼炎を含む)	2 (0.6)	2 (1.6)	2 (0.3)
接触性皮膚炎 (眼瞼)	—	—	—
眼瞼障害	—	—	1 (0.2)
眼瞼溝深化 (上眼瞼がくぼむ、二重瞼になる等)	—	—	—
眼瞼紅斑	2 (0.6)	—	1 (0.2)
眼瞼浮腫	—	—	2 (0.3)
眼瞼そう痒症	3 (0.9)	—	—
霰粒腫	—	—	—
麦粒腫	—	—	—
眼瞼下垂	—	—	—
眼瞼知覚障害	—	—	—
眼瞼痛	—	—	—
眼瞼びらん	—	—	—
眼瞼内反	—	—	—
瞼裂班炎	—	—	—
眼瞼縁痂皮	3 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.2)
眼周囲の多毛化 (睫毛が長く、太く、多くなる等を含む)	2 (0.6)	5 (3.9)	5 (0.8)
睫毛乱生	—	—	—
眼周囲の多毛化 (悪化を含む) を伴わない睫毛乱生	—	—	—
睫毛眉毛脱落症	—	—	1 (0.2)
結膜炎 (アレルギー性結膜炎を含む)	1 (0.3)	—	6 (0.9)
結膜出血	—	—	—
結膜びらん	—	—	—
結膜濾胞	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.3)

	本剤 (ベンザルコニウム塩 化物非含有製剤)	トラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)	
	外国人	日本人	外国人
結膜浮腫	—	—	1 (0.2)
点状角膜炎	—	—	—
角膜炎	4 (1.2)	3 (2.4)	10 (1.5)
眼部単純ヘルペス	—	—	—
眼帯状疱疹	—	—	—
角膜変性	—	—	—
角膜びらん	1 (0.3)	2 (1.6)	—
角膜障害	—	—	—
角膜浮腫	—	—	—
角膜混濁	—	—	—
角膜生体染色陽性	—	—	1 (0.2)
虹彩色素沈着	—	4 (3.1)	15 (2.3)
ぶどう膜炎	1 (0.3)	—	—
虹彩炎	1 (0.3)	—	1 (0.2)
嚢胞様黄斑浮腫	—	—	—
前房出血	—	—	—
前房内細胞	—	—	5 (0.8)
前房のフレア	—	—	4 (0.6)
後嚢部混濁	—	—	—
脈絡膜血管新生	—	—	—
虹彩血管新生	—	—	—
網膜出血	—	—	—
網膜静脈閉塞	—	—	—
調節障害	—	—	—
視野欠損	—	1 (0.8)	—
視力低下	—	—	1 (0.2)
視力障害	—	—	1 (0.2)
糖尿病性網膜浮腫	—	—	—
糖尿病網膜症	—	—	—
眼圧上昇	—	—	—
緑内障	—	—	—
閉塞隅角緑内障	—	—	—
視神経乳頭出血	—	—	—
白内障	—	—	—
嚢下白内障	—	—	—

▼承認時迄の眼局所以外の副作用発現件数 (%) *

	本剤 (ベンザルコニウム塩化物非含有製剤)	トラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)	
	外国人 4件	日本人 2件	外国人 28件
心血管障害			
不整脈	—	—	1 (0.2)
徐脈	—	—	2 (0.3)
動悸	1 (0.3)	—	—
低血圧	—	—	2 (0.3)
高血圧	—	—	1 (0.2)
血圧上昇	—	—	—
胃腸障害			
口内乾燥	1 (0.3)	—	—
胃腸障害	—	—	1 (0.2)
消化性潰瘍	—	—	1 (0.2)
一般・全身障害および 投与部位の状態			
無力症	—	—	1 (0.2)
倦怠感	—	1 (0.8)	1 (0.2)
疼痛	—	—	1 (0.2)
免疫系障害			
薬物過敏症	—	—	—
過敏症	—	—	—
筋骨格系および結合組織障害			
関節リウマチ	—	—	—
神経系障害			
脳梗塞	—	—	—
認知症	—	—	—
浮動性めまい	—	—	—
頭痛	—	1 (0.8)	8 (1.2)
第7脳神経麻痺	—	—	—
味覚異常	—	—	1 (0.2)
精神障害			
うつ病	—	—	—
腎および尿路障害			
ネフローゼ症候群	—	—	—
呼吸器、胸部および縦隔障害			
咳嗽	—	—	1 (0.2)
咽頭炎	—	—	1 (0.2)
喘息	—	—	1 (0.2)
発声障害	—	—	1 (0.2)
呼吸困難	—	—	1 (0.2)
呼吸障害	—	—	1 (0.2)
鼻炎	1 (0.3)	—	—
鼻乾燥	1 (0.3)	—	—
アレルギー性鼻炎	—	—	—
鼻部不快感	—	—	—
皮膚および皮下組織障害			
接触性皮膚炎	—	—	1 (0.2)
単純ヘルペス	—	—	1 (0.2)
多毛症	—	—	—
毛髪変色	—	—	—

* 承認時までに実施された、以下の臨床試験の集計

本剤（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）の生物学的同等性の検証を目的に実施された臨床試験（外国人患者344例）、トラボプロスト点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の臨床試験（日本人患者127例、外国人患者646例）

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景因子別副作用発現率

使用成績調査の安全性解析対象症例において、腎疾患合併症あり症例は22例で、その副作用発現率は31.8% (7/22例) であり、腎疾患合併症なし症例の副作用発現率32.9% (1,310/3,987例) と大きく異なることはなかった。

また、肝疾患合併症ありの症例は35例で、その副作用発現率は34.3% (12/35例) であり、肝疾患合併症なし症例の副作用発現率32.8% (1,305/3,974例) と大きく異なることはなかった。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

(解説)

承認時まで実施した本剤及びトラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) の臨床試験において、高齢者 (65歳以上) と非高齢者 (65歳未満) で有害事象の種類及び発現率に明らかな違いはみられていないが、高齢者の場合、一般的に代謝・排泄等の生理機能が低下していることが考えられ、安全性の面から設定した。

使用成績調査の安全性解析対象症例において、高齢者は2,742例で、その副作用発現率は32.1% (880/2,742例) であり、非高齢者の副作用発現率34.8% (552/1,584例) と大きく異なることはなかった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ラットに10 μ g/kg/日 (臨床用量[※]) の250倍) を静脈内投与した場合に、催奇形性が認められ、妊娠マウスに1 μ g/kg/日 (臨床用量[※]) の25倍) を皮下投与、又は妊娠ラットに10 μ g/kg/日 (臨床用量[※]) の250倍) を静脈内投与した場合に、着床後胚死亡率の増加及び胎児数の減少が認められた。また、妊娠ウサギに0.1 μ g/kg/日 (臨床用量[※]) の2.5倍) を静脈内投与もしくは0.003%点眼液 (体重当りの投与量として臨床用量[※]) の約10倍に相当) を投与した場合、全胚・胎児死亡が観察された。さらに、妊娠・授乳ラットに0.12 μ g/kg/日 (臨床用量[※]) の3倍) 以上の用量を妊娠7日目から授乳21日目に皮下投与した場合に、発育及び分化に対する影響 (早期新生児の死亡率の増加、新生児の体重増加の抑制、又は眼瞼開裂の遅延等) が認められた。また、摘出ラット子宮を用いた実験では、日本人健康成人で認められた本剤の最高血漿中濃度 (0.025ng/mL=0.05nmol/L) の約6倍以上の濃度 (0.3nmol/L) で、用量依存的な子宮収縮作用が認められた。]

※) 本剤0.004%を体重50kgの患者に1回1滴 (25 μ L) を両眼に投与したと仮定して算出された投与量 (0.04 μ g/kg/日) との比較

(解説)

承認時まで実施した本剤及びトラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) の臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を対象とした試験は実施していない。また試験の対象から除外したため、使用経験がない。したがって、安全性が十分に検討されていないことから設定した。

使用成績調査の安全性解析対象症例において、妊産婦の症例は2例であったが、副作用の発現はなかった。

(2) 授乳婦

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験 (ラット：皮下投与) で乳汁中へ移行することが報告されている。]

(解説)

承認時まで実施した本剤及びトラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) の臨床試験では、授乳中の婦人を対象とした試験は実施していない。また試験の対象から除外したため、使用経験がない。したがって、安全性が十分に検討されていないことから設定した。

授乳ラットに³H-トラボプロスト (0.1mg当量/kg) を単回皮下投与したところ、乳汁中の最高放射能濃度は投与6時間後に得られ、その濃度は $0.0127 \pm 0.0034 \mu\text{g当量/g}$ であったが、24時間後には $0.0003 \pm 0.0001 \mu\text{g当量/g}$ まで減少した。24時間後までには、乳汁中放射能濃度は、血漿中濃度と同程度 (0.775 ± 0.167 倍) となった。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

(解説)

承認時まで実施した本剤及びトラボプロスト点眼液0.004% (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) の臨床試験では、低出生体重児及び新生児、乳児、幼児、小児を投与対象から除外したため、使用経験がない。安全性が十分に検討されていないことから設定した。

使用成績調査の安全性解析対象症例において小児 (15歳未満) の症例は2例であったが、副作用の発現はなかった。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

<用法・用量に関連する使用上の注意>

頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、1日1回を超えて投与しないこと^{5) 6)}。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

(1) 投与経路

点眼用にもみ使用すること。

(解説)

点眼剤の使用時における一般的な注意事項である。本剤は点眼剤であるため、その他の投与経路では用いないこと。

(2) 投与时

患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

- 1) 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。
- 2) 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、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。
- 3) 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。
- 4) 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔すること。

(解説)

- 1) 点眼時に容器の先端が眼や周囲の組織に触れると眼脂や雑菌等により本剤が汚染され、細菌汚染された点眼剤の使用が原因で眼に重篤な障害をもたらしたり、さらには視力障害を引き起こすおそれがある。
- 2) 涙嚢部の圧迫を行うことにより、本剤の鼻涙管への流出による鼻粘膜からの吸収を防ぎ、全身性の副作用発現の可能性を軽減するとともに、眼内移行を増加させ本剤の有効性を高めることができると考えられる。
- 3) 一般に、点眼するとその薬剤は結膜嚢内に溜まるが、複数の点眼剤を短い間隔で点眼すると、初めに点眼された薬剤が後に点眼された薬剤により、結膜嚢から洗い流され、薬剤の有効性が低下すると考えられる。本剤の他に点眼剤を併用する場合には、5分以上間隔をあけること。
- 4) 点眼のとき、眼瞼にあふれた点眼液をそのままにして目の周りに点眼液がついていると、眼瞼の色素沈着（メラニンの増加）による色調変化や、眼周囲の多毛化などの副作用が発現するおそれがある。すぐに清潔なガーゼやティッシュ等でよくふき取るか、目を閉じて洗顔すること。

15. その他の注意

文献等において高い頻度で眼瞼溝深化が発現することが報告されている⁴¹⁾。

(解説)

「副作用」欄の「その他の副作用」に記載している「眼瞼溝深化」について、文献等において高い頻度で「眼瞼溝深化」が報告されていることから注意喚起を行うこととした。使用成績調査での発現頻度は「VIII.8. (2) 項目別副作用発現頻度一覧」の項参照。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理⁴²⁾

試験項目		動物種 (性、例数)	投与 経路	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	成績
一般症状・中枢神経系に及ぼす影響	一般行動及び体温	マウス (雄：10/群)	皮下	1、10、30	作用なし
	一般行動	マウス (雄：10/群)	経口	1、10、30	自発運動低下及び軽度の呼吸困難 ($10\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上)
	睡眠時間 (バルビツレート誘発)	マウス (雄：10/群)	皮下	1、10、30	作用なし
循環器系に及ぼす影響	血圧・心拍数	ラット (雄：5/群)	静脈内	1、10	作用なし
	血行動態	イヌ (雌雄：計3)	静脈内	1	+LVdP/dt軽度上昇
	血行動態	イヌ (雌雄：各2)	静脈内	0.1、0.3、1、10	BP、+LVdP/dt、LVP、CO増加 ($10\mu\text{g}/\text{kg}$)
	血行動態	イヌ (雌雄：各2)	静脈内	0.1、0.3、1、10 (トラボプロスト遊離酸)	CO増加 ($1\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上)、BP、HR、LVP、+LVdP/dt増加、CO、LVEDP低下 ($10\mu\text{g}/\text{kg}$)
	血行動態	イヌ (雌雄：各4)	皮下	10、30	+LVdP/dt増加 ($10\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上)、BP、HR、CO、LVP増加 ($30\mu\text{g}/\text{kg}$)
	血行動態	イヌ (雌雄：各2)	皮下	1、10	各種オータコイドとの併用で影響なし
	活動電位	イヌ (プルキンエ線維)	<i>in vitro</i>	1、10、100 nmol/L	作用なし
呼吸器系に及ぼす影響	呼吸数、気道抵抗等	モルモット (雄：4/群)	静脈内	1、10	軽度の呼吸数増加 ($10\mu\text{g}/\text{kg}$) 気道抵抗及び肺コンプライアンスには影響なし
	ヒスタミン誘発収縮	モルモット (雄：4/群)	静脈内	1、10	作用なし
非プロスタノイド受容体親和性		32種	<i>in vitro</i>	1 nmol/L- 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (トラボプロスト遊離酸)	親和性は低かった
消化器系に及ぼす影響		マウス (雄：10/群)	皮下	1.3、13、40	炭末輸送を用量依存的に最大41%延長
水及び電解質代謝に及ぼす影響		ラット (雄：10/群)	静脈内	1.3、13	尿中K、尿pHの軽度低下 ($13\mu\text{g}/\text{kg}$)
摘出子宮に及ぼす影響		ラット	<i>in vitro</i>	0.1nmol/L- 1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (トラボプロスト遊離酸)	0.3nmol/Lより濃度依存的な子宮収縮

+LVdP/dt：左室内圧上昇最大速度、LVP：左室内圧、CO：心拍出量、LVEDP：左室拡張終期圧

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

1) 点眼（頻回）投与 [ベンザルコニウム塩化物（BAC）含有／非含有製剤] ^{43) 44)}

動物種・数	投与薬剤	投与量	所見
白色ウサギ 雌雄：各3	0.004%（BAC含有） 0.004%（BAC非含有） 基剤（BAC非含有）	右眼、 1回2滴（1滴30 μ L）、 30分間隔で10回	軽度～中等度の結膜充血（一過性）
白色ウサギ 雌雄：各3	0.004%（BAC非含有） [別処方] 0.004%（BAC非含有） [別処方] 基剤（BAC非含有） 無処置	右眼、 1回2滴（1滴30 μ L）を30分間隔で3回、その後1回1滴（1滴30 μ L）を30分間隔で7回の計10回	0.004%（BAC非含有）群及び[別処方] 0.004%（BAC非含有）群で軽度の結膜充血（一過性）

別処方：添加剤濃度が異なる

2) 静脈内投与 [トラボプロスト] ⁴⁵⁾

動物種・数	投与量	致死量	所見
ラット 雌雄：各5	10mg/kg	>10mg/kg	尿の変色、口や鼻の周りに付着物の沈着、軟便、肛門周囲の汚れ、剖検では特記すべき変化なし
ラット 雄：8	100mg/kg	4例死亡 (雄：LD ₅₀ 値100mg/kg)	活動性低下、呼吸困難、歩行失調、下痢

(2) 反復投与毒性試験

1) 点眼投与

①ベンザルコニウム塩化物（BAC）含有／非含有製剤⁴⁶⁾

動物種・数	期間	投与薬剤	投与量・投与方法	所見
白色ウサギ 雌雄：各5	13週	0.004%（BAC含有） 0.004%（BAC非含有） 基剤（BAC含有） 基剤（BAC非含有） 基剤（BAC非含有、製剤の5倍量の塩化亜鉛）	右眼、 1回2滴（1滴25 μ L）、 1日3回	0.004%（BAC含有）群及び0.004%（BAC非含有）群で軽微な眼刺激性

②トラボプロスト^{47) ~50)}

動物種・数	期間	投与量・投与方法	無毒性量	所見
白色ウサギ 雌雄：各4	28日	0.001、0.01%、 両眼、 1回1滴（1滴40 μ L）、 1日2回を6日間、その後 1日3回を22日間	0.01% (7.27 μ g/kg/日、ただし体重を3.3kgと推定) (1回2滴、1日3回)	特記すべき異常なし
白色ウサギ 雌雄：各6	13週	0.001、0.003、0.01%、 両眼 1回1滴（1滴40 μ L）、 1日3回	0.01% (8.00 μ g/kg/日、ただし体重を3.0kgと推定) (1回2滴、1日3回)	特記すべき異常なし
白色ウサギ 雌雄：各6	6カ月	0.001、0.003、0.01%、 両眼、 1回1滴（1滴25 μ L）、 1日2回	0.01% (3.23 μ g/kg/日、ただし体重を3.1kgと推定) (1回2滴、1日2回)	特記すべき異常なし
サル 雌雄：各4	1年	0.0015、0.004、0.012%、 (臨床処方) 右眼、 1回1滴（1滴25 μ L）、 1日2回	雄：0.012% (1.36 μ g/kg/日、ただし体重を4.4kgと推定) 雌：0.012% (1.94 μ g/kg/日、ただし体重を3.1kgと推定)（1回1滴、1日2回)	すべての用量で虹彩色素沈着の増加、眼瞼裂開大、角膜の表面粗ざう

2) 静脈内投与 [トラボプロスト]^{51) ~54)}

動物種・数	期間	投与量 投与回数	無毒性量	所見
マウス 雌雄：各10	28日	100、300、 1000 μ g/kg/日、 1日1回	雄：300 μ g/kg/日 雌：1000 μ g/kg/日	雄の高用量群で軽度の体重増加抑制
ラット 雌雄：各10	28日	100、300、 1000 μ g/kg/日、 1日1回	1000 μ g/kg/日	特記すべき異常なし
マウス 雌雄：各15	13週	100、300、 1000 μ g/kg/日、 1日1回	1000 μ g/kg/日	特記すべき異常なし
ラット 雌雄：各15	13週	100、300、 1000 μ g/kg/日、 1日1回	100 μ g/kg/日未満	300 μ g/kg/日以上で赤血球数、ヘマトクリット値の低下、1000 μ g/kg/日では、ヘモグロビン、血小板数の減少 すべての群で大腿骨と胸骨に骨化過剰症及び骨内膜の線維化、骨髓量の減少

3) 皮下投与 [トラボプロスト]⁵⁵⁾

動物種・数	期間	投与量 投与回数	無毒性量	所見
ラット 雌雄：各25	6カ月	100、300、 1000 μ g/kg/日、 1日1回	10 μ g/kg/日	赤血球指標の変化、骨の骨化過剰症及び骨内膜線維化

その他、静脈内投与、皮下投与のいずれの試験においてもトラボプロスト処置群で死亡例が散発的に認められた。用量や所見に非依存的であり、死因を追及することは困難であると考えられた。

(3) 生殖発生毒性^{56) ~59)}

試験	動物種・数	投与経路	期間	投与量 投与方法	無毒性量	所見
初期胚発生に関する試験	ラット 雌雄： 各群26	皮下	雄：同居 28日前～ 71日間 雌：同居 14日前～ 妊娠7日	1、3、 10 μ g/kg/日、 1日1回	親雌：3 μ g/kg/日 親雄：10 μ g/kg/日 胚：3 μ g/kg/日	10 μ g/kg/日の雌で黄体数、 着床数の低下
胚・胎児発生に関する試験	マウス 各群30	皮下	妊娠6日 ～16日	0.1、0.3、 1 μ g/kg/日、 1日1回	親雌：0.3 μ g/kg/日 胎児：0.3 μ g/kg/日	1 μ g/kg/日で1例が死亡、同 腹全児の死亡、吸収胚を有 する母体数、早産及び流産 を示す母体数が増加し、生 存胎児数が低下
	ラット 各群26	静脈	妊娠6日 ～17日	1、3、 10 μ g/kg/日、 1日1回	胚・胎児： 3 μ g/kg/日	10 μ g/kg/日で、着床後死亡 の増加と生存胎児数の減 少、2例（別腹）の胎児の 頭部の形態・軟部異常（水 頭症及びそれによるドーム 状頭部）、胸骨分節癒合など の骨格異常、胸骨の化骨化 変異の上昇
機能に関する試験 の出産前及び出産後 の発生並びに母体	ラット 各群26	皮下	妊娠6日 ～授乳20 日 妊娠7日 ～授乳21 日	0.12、0.36、 0.72 μ g/kg/日 0.01、0.03、 0.1 μ g/kg/日	親雌： 0.1 μ g/kg/日 授乳中出生児： 0.1 μ g/kg/日 離乳後出生児： 0.36 μ g/kg/日	0.12 μ g/kg/日以上で妊娠期間 の短縮、分娩率の減少、生 存胎児数の減少、授乳中の 出生児体重の低下、出生児 の発育、分化の遅延

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性 (*in vitro*、マウス、ラット) ⁶⁰⁾

マウスリンフォーマTK試験では擬陽性の結果を示したが、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK再試験、マウス小核試験、ラット *in vivo* 染色体異常試験では陰性であった。シリアンハムスター胚細胞を用いた細胞形態変換を増加させる可能性を評価する試験では、7日間試験の高用量（20 μ g/mL）で擬陽性であった。しかし、トラボプロスト点眼液の臨床使用による曝露量が低いこと、トラボプロストによるがん原性もしくは催奇形性のリスクが低いことから、臨床使用に際して特に問題とはならないと考えられた。

2) がん原性（マウス、ラット）⁶¹⁾

マウス及びラットを用いた2年間皮下投与試験の結果、がん原性は陰性であった。

3) 抗原性（モルモット）⁶²⁾

モルモットを用いた接触感作性試験の結果、皮膚感作誘発性はないと考えられた。

4) ヒト角膜上皮細胞に及ぼす影響 (*in vitro*) ⁶³⁾

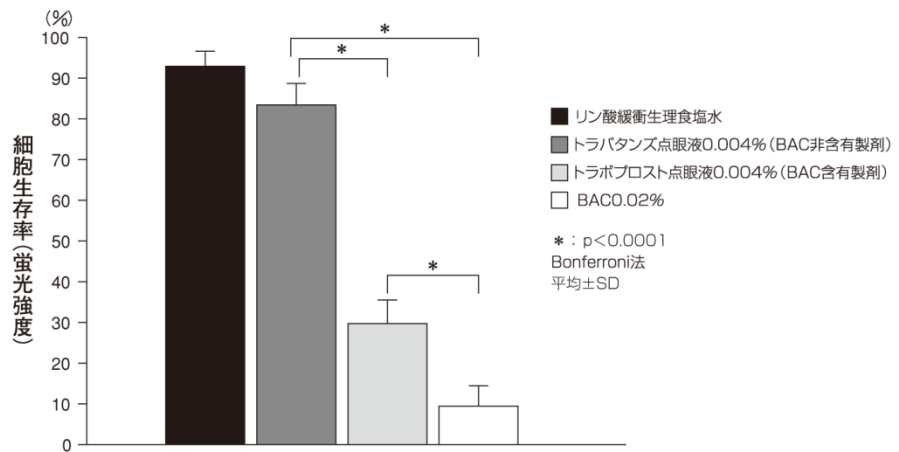
トラバタンズ点眼液0.004%（ベンザルコニウム塩化物（BAC）非含有製剤）又はBAC含有プロスタグランジン製剤100 μ Lをヒト角膜上皮細胞に添加し、25分間曝露させた後に各薬剤群の細胞生存率を測定した。また、無処理を生細胞、70%メタノール処理を死細胞のコントロールとした。その結果、トラバタンズ点眼液0.004%群の細胞生存率

は高いことが示された。

5) ヒト結膜細胞に及ぼす影響 (*in vitro*)⁶⁴⁾

ヒト結膜細胞にトラバタンズ点眼液0.004% (BAC非含有製剤)、トラボプロスト点眼液0.004% (BAC含有製剤)、BAC0.02%、リン酸緩衝生理食塩水のいずれかを50 μ L添加し、30分間曝露させた後、細胞生存率を測定した。その結果、トラバタンズ点眼液群は細胞毒性が低いことが認められた。

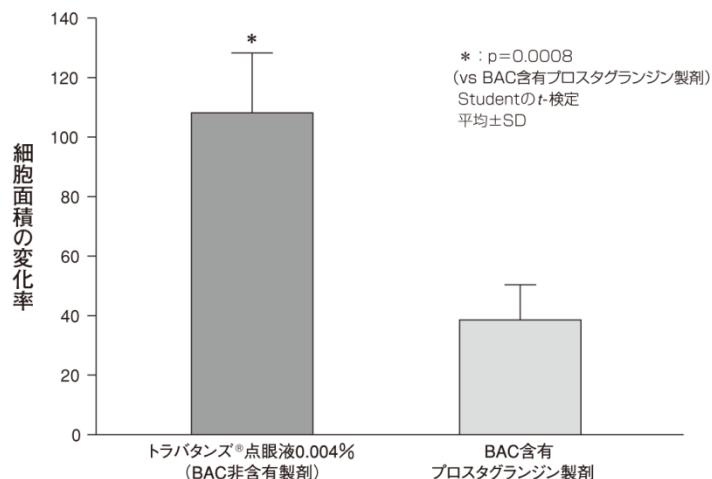
▼ヒト結膜細胞の生存率



6) 角膜上皮細胞に及ぼす影響 (ウサギ)⁶⁵⁾

白色ウサギの眼にトラバタンズ点眼液0.004% (BAC非含有製剤) 又はBAC含有プロスタグランジン製剤を3分間連続曝露させ、角膜上皮細胞の一細胞あたりの面積を測定した。その結果、トラバタンズ点眼液0.004%は、投与前と比較し、変化は認められなかった。

▼角膜上皮細胞の一細胞あたりの面積の変化



X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：外箱及びラベルに表示（製造後18カ月）
2. 貯法・保存条件	1～25℃
3. 薬剤取扱い上の注意点	処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること
4. 承認条件	なし
5. 包装	2.5mL×5本
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：ラタノプロスト、イソプロピルウノプロストン、チモロールマレイン酸塩
7. 国際誕生年月日	2001年3月1日 アメリカ
8. 製造販売承認年月日 及び承認番号	製造販売承認年月日：2007年7月31日 承認番号：21900AMY00036000
9. 薬価基準収載年月日	2007年9月21日
10. 効能・効果追加、 用法・用量変更追加 等の年月日及び その内容	該当なし
11. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	再審査結果通知：平成29年12月21日（厚生労働省発薬生1221第1号） 承認事項に変更なし
12. 再審査期間	8年（2007年7月31日～2015年7月30日）
13. 長期投与の可否	本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	1319754Q1023
15. 保険給付上の注意	該当なし

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 社内文献No. |
|---|------------|
| 1) Tripathi BJ, et al.: Lens Eye Toxic Res, 9: 361-375, 1992 | [20190088] |
| 2) 中村雅胤, 他: 日コレ誌, 35: 238-241, 1993 | [20190089] |
| 3) De Saint Jean M, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci, 40 (3) : 619-630, 1999 | [20190090] |
| 4) 社内資料: トラバタンズ点眼液0.004%の保存効力試験 | [20170358] |
| 5) 社内資料: トラボプロスト点眼液0.0015%の点眼回数による臨床効果 | [20170359] |
| 6) Nagasubramanian S, et al.: Ophthalmol, 100 (9) : 1305-1311, 1993 | [20160976] |
| 7) 社内資料: 第II相試験 日本人患者を対象とした用量反応試験 | [20170360] |
| 8) 社内資料: 第III相試験 日本人患者を対象とした第III相実薬対照比較試験 (国内) | [20170361] |
| 9) 社内資料: 第III相試験 日本人患者を対象とした第III相実薬対照比較試験 (海外) | [20170362] |
| 10) Netland PA, et al.: Am J Ophthalmol, 132 (4) : 472-484, 2001 | [20160875] |
| 11) Orengo-Nania S, et al.: Am J Ophthalmol, 132 (6) : 860-868, 2001 | [20160979] |
| 12) Lewis RA, et al.: J Glaucoma, 16 (1) : 98-103, 2007 | [20160980] |
| 13) 社内資料: 第I相試験 日本人健康被験者を対象とした初期忍容性試験 | [20170363] |
| 14) 社内資料: 第I相試験 日本人健康被験者を対象とした臨床薬力学試験 | [20170364] |
| 15) 社内資料: 海外第II相試験 外国人患者を対象とした用量反応試験 | [20170365] |
| 16) 社内資料: 海外第I相試験 外国人を対象とした腎機能要因を検討した薬物動態試験 | [20170366] |
| 17) 社内資料: 海外第I相試験 外国人健康成人及び肝機能障害者を対象としたPK試験 | [20170367] |
| 18) Griffin BW, et al.: J Pharmacol Exp Ther, 281 (2) : 845-854, 1997 | [20160981] |
| 19) Hellberg MR, et al.: J Ocul Pharmacol Ther, 17 (5) : 421-432, 2001 | [20160982] |
| 20) Sharif NA, et al.: Eur J Pharmacol, 432 (2-3) : 211-213, 2001 | [20160983] |
| 21) 社内資料: 高眼圧サルにおけるトラボプロストの眼圧下降作用 (1日1回投与) | [20170368] |
| 22) 社内資料: 正常眼圧モルモットにおけるトラボプロストの眼圧下降作用 | [20170369] |
| 23) 社内資料: トラボプロスト遊離酸(AL-5848)のプロスタノイド受容体親和性及びプロスタノイド受容体アゴニストの検討 | [20170370] |
| 24) Sharif NA, et al.: J Ocul Pharmacol Ther, 19 (5) : 437-455, 2003 | [20190093] |
| 25) 社内資料: ウサギにおける視神経乳頭血流に対するトラボプロストの作用 | [20170371] |
| 26) 社内資料: 第I相試験 日本人健康成人を対象とした第I相臨床薬物動態 (PK)試験 | [20170372] |
| 27) 社内資料: 海外第I相試験 外国人健康成人を対象とした臨床薬物動態 (PK)試験 | [20170373] |
| 28) 社内資料: ウサギにおける塩化ベンザルコニウム含有・非含有(BAC-FREE)製剤を用いた眼組織内濃度の検討 | [20170374] |
| 29) 社内資料: サルにおける3H-トラボプロスト単回投与後の薬物動態 | [20170375] |
| 30) 社内資料: トラボプロスト遊離酸(AL-5848)のたん白結合 | [20170376] |

31) 社内資料：ラットにおける3H-トラボプロスト単回皮下投与後の組織中放射能濃度	[20170377]
32) 社内資料：トラボプロストの胎盤通過試験	[20170378]
33) 社内資料：トラボプロストの乳汁への移行	[20170379]
34) 社内資料：白色ウサギにおける0.004%トラボプロスト点眼液単回点眼後の組織分布	[20170380]
35) 社内資料：有色ウサギにおける0.004%トラボプロスト点眼液単回点眼後の組織分布	[20170381]
36) 社内資料：トラボプロストの推定代謝経路	[20170382]
37) 社内資料：チトクロームP450関与の代謝及び相互作用	[20170383]
38) 社内資料：ラットにおける3H-トラボプロスト単回皮下投与後の尿・糞中排泄	[20170384]
39) Stjernschantz JW, et al.: Surv Ophthalmol, 47 (Suppl 1) : S162-S175, 2002	[20160977]
40) 出光俊郎, 他 : 臨床皮膚科, 56 (5増刊) : 158-160, 2002	[20160978]
41) Maruyama K, et al.: J Glaucoma, 23 (3) : 160-163, 2014	[20160886]
42) 社内資料：トラボプロストの安全性薬理試験	[20170385]
43) 社内資料：白色ウサギにおける塩化ベンザルコニウム非含有(BAC-FREE)製剤の1日頻回点眼投与試験	[20170386]
44) 社内資料：白色ウサギにおける塩化ベンザルコニウム非含有(BAC-FREE)製剤の1日頻回点眼投与試験-異なる処方との比較	[20170387]
45) 社内資料：ラットにおける単回投与毒性試験	[20170388]
46) 社内資料：白色ウサギにおける塩化ベンザルコニウム非含有(BAC-FREE)製剤の13週間点眼投与毒性試験	[20170389]
47) 社内資料：白色ウサギにおける28日間点眼投与毒性試験	[20170390]
48) 社内資料：白色ウサギにおける13週間点眼投与毒性試験	[20170391]
49) 社内資料：白色ウサギにおける6ヵ月間点眼投与毒性試験	[20170392]
50) 社内資料：サルにおける1年間点眼投与毒性試験	[20170393]
51) 社内資料：マウスにおける28日間静脈内投与毒性試験	[20170394]
52) 社内資料：ラットにおける28日間静脈内投与毒性試験	[20170395]
53) 社内資料：マウスにおける13週間静脈内投与毒性試験	[20170396]
54) 社内資料：ラットにおける13週間静脈内投与毒性試験	[20170397]
55) 社内資料：ラットにおける6ヵ月間皮下投与毒性試験	[20170398]
56) 社内資料：ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	[20170399]
57) 社内資料：胚及び胎児発生に関する試験-マウスにおける試験	[20170400]
58) 社内資料：胚及び胎児発生に関する試験-ラットにおける試験	[20170401]
59) 社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	[20170402]
60) 社内資料：遺伝毒性試験	[20170403]
61) 社内資料：がん原性試験	[20170404]
62) 社内資料：モルモットにおける皮膚感作性試験	[20170405]

- 63) Yee RW, et al.: Adv Ther, 23 (4) : 511-518, 2006 [20170048]
64) Baudouin C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci, 48 (9) : 4123-4128, 2007 [20190094]
65) Whitson JT, et al.: Adv Ther, 23 (5) : 663-671, 2006 [20160866]

2. その他の参考文献

なし

3. 文献請求先

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1 TEL : 0120-003-293
受付時間 : 月～金 9 : 00～17 : 30(祝祭日及び当社休日を除く)
医療関係者向けホームページ <https://www.novartis.co.jp/>

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

2018年12月現在、トラバタンズ®点眼液0.004%は、アメリカ、カナダ、日本で承認されており、その他120ヵ国以上でTravatan APS Eye drops, solution 0.004 %の販売名で承認されている。

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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能・効果】

緑内障、高眼圧症

1回1滴、1日1回点眼する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、1日1回を超えて投与しないこと^{5) 6)}。

アメリカでの承認状況（2018年12月現在）

国名	販売名	承認年月	含量	効能・効果	用法・用量
アメリカ	TRAVATAN Z	2006年9月	0.004%	次の疾患で、他の眼圧下降薬が使用できない場合、又は効果不十分（一定期間における眼圧の複数回測定で目標眼圧が達成できなかった）な場合の眼圧下降：開放隅角緑内障、高眼圧症	1回1滴、1日1回、夕方点眼する。

TRAVATAN Zは、TRAVATANと有効成分の濃度は同一であるが、添加物が異なる製剤である。

XIII. 備考

その他関連資料

なし

