

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2018（2019年更新版）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
製剤の規制区分	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)
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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2007年10月25日
開発・製造販売（輸入）・ 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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/

®：登録商標

本IFは2021年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	8
I-2 製品の治療学的特性	1	(3) 予備容量	8
I-3 製品の製剤学的特性	1	(4) 容器の材質	8
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	1	IV-11 別途提供される資材類	8
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-12 その他	8
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-1 効能又は効果	9
I-6 RMPの概要	2	V-2 効能又は効果に関連する注意	9
II. 名称に関する項目	3	V-3 用法及び用量	9
II-1 販売名	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(1) 和名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(2) 洋名	3	V-4 用法及び用量に関連する注意	10
(3) 名称の由来	3	V-5 臨床成績	10
II-2 一般名	3	(1) 臨床データパッケージ	10
(1) 和名(命名法)	3	(2) 臨床薬理試験	11
(2) 洋名(命名法)	3	(3) 用量反応探索試験	12
(3) システム	3	(4) 検証的試験	14
II-3 構造式又は示性式	3	1) 有効性検証試験	14
II-4 分子式及び分子量	3	2) 安全性試験	14
II-5 化学名(命名法)又は本質	3	(5) 患者・病態別試験	19
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(6) 治療的使用	20
III. 有効成分に関する項目	4	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	20
III-1 物理化学的性質	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	20
(1) 外観・性状	4	(7) その他	20
(2) 溶解性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	21
(3) 吸湿性	4	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI-2 薬理作用	21
(5) 酸塩基解離定数	4	(1) 作用部位・作用機序	21
(6) 分配係数	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	21
(7) その他の主な示性値	4	(3) 作用発現時間・持続時間	22
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	4	VII. 薬物動態に関する項目	23
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII-1 血中濃度の推移	23
IV. 製剤に関する項目	5	(1) 治療上有効な血中濃度	23
IV-1 剤形	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	23
(1) 剤形の区別	5	(3) 中毒域	23
(2) 製剤の外観及び性状	5	(4) 食事・併用薬の影響	23
(3) 識別コード	5	VII-2 薬物速度論的パラメータ	23
(4) 製剤の物性	5	(1) 解析方法	23
(5) その他	5	(2) 吸収速度定数	23
IV-2 製剤の組成	5	(3) 消失速度定数	23
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	5	(4) クリアランス	23
(2) 電解質等の濃度	5	(5) 分布容積	24
(3) 熱量	5	(6) その他	24
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	5	VII-3 母集団(ポピュレーション)解析	24
IV-4 力価	5	(1) 解析方法	24
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	5	(2) パラメータ変動要因	24
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	6	VII-4 吸収	24
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	6		
IV-8 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7		
IV-9 溶出性	7		
IV-10 容器・包装	8		

VII-5	分布	25	(6)局所刺激性試験	46
	(1)血液-脳関門通過性	25	(7)その他の特殊毒性	46
	(2)血液-胎盤関門通過性	25		
	(3)乳汁への移行性	25	X. 管理的事項に関する項目	48
	(4)髄液への移行性	25	X-1 規制区分	48
	(5)その他の組織への移行性	26	X-2 有効期間	48
	(6)血漿蛋白結合率	27	X-3 包装状態での貯法	48
VII-6	代謝	28	X-4 取扱い上の注意	48
	(1)代謝部位及び代謝経路	28	X-5 患者向け資材	48
	(2)代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	28	X-6 同一成分・同効薬	48
	(3)初回通過効果の有無及びその割合	28	X-7 国際誕生年月日	48
	(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	28	X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	48
VII-7	排泄	29	X-9 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	48
VII-8	トランスポーターに関する情報	29	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
VII-9	透析等による除去率	29	X-11 再審査期間	48
VII-10	特定の背景を有する患者	29	X-12 投薬期間制限に関する情報	48
VII-11	その他	29	X-13 各種コード	48
			X-14 保険給付上の注意	48
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		30	XI. 文献	49
VIII-1	警告内容とその理由	30	XI-1 引用文献	49
VIII-2	禁忌内容とその理由	30	XI-2 その他の参考文献	51
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	30	XII. 参考資料	52
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	30	XII-1 主な外国での発売状況	52
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	30	XII-2 海外における臨床支援情報	52
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	31	XIII. 備考	56
	(1)合併症・既往歴等のある患者	31	XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	56
	(2)腎機能障害患者	31	(1)粉砕	56
	(3)肝機能障害患者	31	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	56
	(4)生殖能を有する者	31	XIII その他の関連資料	56
	(5)妊婦	32		
	(6)授乳婦	32		
	(7)小児等	32		
	(8)高齢者	33		
VIII-7	相互作用	33		
	(1)併用禁忌とその理由	33		
	(2)併用注意とその理由	33		
VIII-8	副作用	33		
	(1)重大な副作用と初期症状	33		
	(2)その他の副作用	34		
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	40		
VIII-10	過量投与	40		
VIII-11	適用上の注意	41		
VIII-12	その他の注意	41		
	(1)臨床使用に基づく情報	41		
	(2)非臨床試験に基づく情報	41		
IX. 非臨床試験に関する項目		42		
IX-1	薬理試験	42		
	(1)薬効薬理試験	42		
	(2)安全性薬理試験	42		
	(3)その他の薬理試験	43		
IX-2	毒性試験	43		
	(1)単回投与毒性試験	43		
	(2)反復投与毒性試験	44		
	(3)遺伝毒性試験	45		
	(4)がん原性試験	46		
	(5)生殖発生毒性試験	46		

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
AUC	area under the drug concentration-time curve	血漿中濃度曲線下面積
BAC	—	ベンザルコニウム塩化物
BLQ	—	定量限界未満
BP	—	血圧
CI	—	信頼区間
CL	—	全身クリアランス
C _{max}	maximal drug concentration	最高血漿中濃度
CYP450	cytochrome P450	チトクローム P450
FP 受容体	—	プロスタグランジン F2 α 受容体
LD ₅₀	—	50%致死用量
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	—	標準偏差
t _{1/2}	—	消失半減期
T _{max}	—	最高濃度到達時間
Vd	—	分布容積
V _{ss}	—	定常状態時の分布容積

I. 概要に関する項目

I-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る。トラボプロストは米国アルコン社が見出した PGF₂α 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。
 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、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 月に承認申請を行った。
- 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た。また、2017 年 12 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果が通知されている。

I-2. 製品の治療学的特性

- (1) 単剤で 24 時間にわたる良好な眼圧下降効果が得られる。
 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ている。
 V-5. 臨床成績 (2) の項参照
- (2) 長期投与においても、安定した眼圧コントロールが得られる。
 52 週間の長期単独投与試験において、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なかった。
 V-5. 臨床成績 (4) の項参照
- (3) 選択的 FP 受容体フルアゴニストである (*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る。
 VI-2. 薬理作用 (2) の項参照
- (4) 副作用
 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。
 VIII.8.副作用の項参照

I-3. 製品の製剤学的特性

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) 非含有製剤である。
 *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。

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画 (RMP)	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

I-5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項	
(1) 承認条件	該当しない
(2) 流通・使用上の制限 事項	該当しない
I-6. RMPの概要	該当しない

II. 名称に関する項目

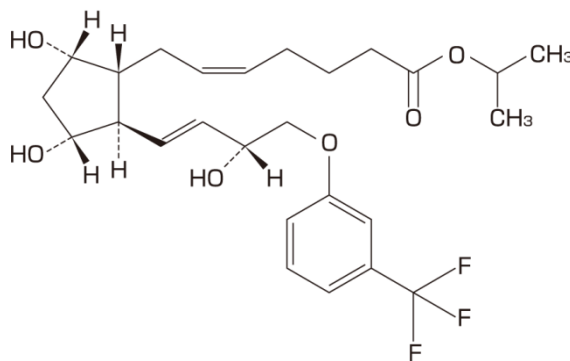
II-1. 販売名

- (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

II-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) ステム -prost: prostaglandins

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{26}H_{35}F_3O_6$
分子量: 500.55

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

Isopropyl (5*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-((1*E*,3*R*)-3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]but-1-enyl)cyclopentyl)hept-5-enoate (JAN)

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: AL-6221

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 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℃及び-80℃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) $[\alpha]_{25}^D$ 旋光度

$[\alpha]_{365nm}^{25}$: +52.0° ~ +58.0°

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

Ⅲ-2. 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℃、 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℃	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。	264 週	規格に適合
	-80℃		260 週	規格に適合

RH：相対湿度

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

定量法：

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

- | | |
|---------------|------------------------------|
| (1) 剤形の区別 | 水性点眼液 |
| (2) 製剤の外観及び性状 | 無色～淡黄色澄明の無菌水性点眼液 |
| (3) 識別コード | なし |
| (4) 製剤の物性 | pH : 約 5.7
浸透圧比 : 0.9～1.1 |
| (5) その他 | 該当しない |

IV-2. 製剤の組成

- | | |
|------------------------|--|
| (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 | 有効成分の含量：
1mL 中にトラボプロスト 40 μ g を含有する。

添加剤：
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 |
| (2) 電解質等の濃度 | 該当しない |
| (3) 熱量 | 該当しない |

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. カ価

該当しない

IV-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

IV-6. 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

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 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が変更されている製品もある。

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

2.5mL×5本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

IV-11. 別途提供される資材類

特になし

IV-12. その他

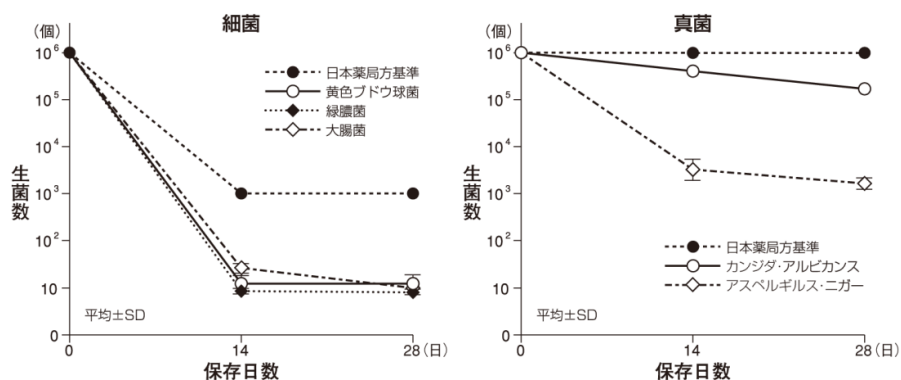
刺激性

眼刺激性に関しては「IX-2.毒性試験」の項参照

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

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

(解説)

トラボプロスト点眼液（塩化ベンザルコニウム含有製剤）は、日本人の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第Ⅲ相長期投与試験、及び米国在住日本人原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験において安定した眼圧下降効果が認められた。また、海外において、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象としたラタノプロスト 0.005%点眼液及びチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液との第Ⅲ相二重盲検比較試験では、眼圧値の比較でチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液群に対する優越性、並びにラタノプロスト 0.005%点眼液群に対する非劣性が示された。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

これらの臨床試験結果より本剤の臨床的有用性が示されたことから、効能又は効果を「緑内障、高眼圧症」と設定した。

V-2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

V-3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

1回1滴、1日1回点眼する。

(1) 用法及び用量の解説

国内外の臨床試験結果より、本剤は朝夕の点眼時刻に関わらず、1日1回の点眼で、1日を通した眼圧下降効果をもたらすことが示された。

(2) 用法及び用量の設定
経緯・根拠

用法の設定根拠

トラボプロスト点眼液(塩化ベンザルコニウム含有製剤)の用法は、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第Ⅱ相用量反応試験及び日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相薬力学試験、並びにブリッジングにより外挿した外国人患者の用量反応試験成績において、朝夕の点眼時刻に関わらず、24時間を通して良好な眼圧下降効果をもたらすものと判断されたことから、1回1滴、1日1回と設定された。

本剤の用法は、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象に、本剤とトラボプロスト点眼液(塩化ベンザルコニウム含有製剤)の3ヵ月間投与による二重盲験比較試験を実施した結果、同等性が示されたことから、1回1滴、1日1回と設定した。

用量の設定根拠

日本人患者を対象とした用量反応試験及び第Ⅲ相試験、並びに日本人健康被験者を対象とした薬力学試験の成績を中心に、ブリッジングにより外挿した外国人患者の第Ⅲ相試験成績を参考として、0.0015%と0.004%の緑内障治療におけるリスクベネフィットを類薬であるラタノプロストと比較することにより精査した。

0.0015%は、有効性及び安全性ともにラタノプロストに対してベネフィットを期待することはできないが、0.004%は、PG点眼剤に特徴的な有害事象の発現率が0.0015%又はラタノプロストより高く、安全性面でのベネフィットを期待することはできないが、医療現場において臨床上大きな問題となるものではないと考えられた。0.004%は、有効性では効果の持続性及びクリニカルサクセスレートの面で0.0015%及びラタノプロストを上回り単剤治療の可能性を高めることが期待できると考えられた。これらより、非可逆的な疾患で失明に至る危険性のある緑内障の治療におけるリスクベネフィットの観点において、より有用であると判断し、トラボプロスト点眼液(塩化ベンザルコニウム含有製剤)の用量を「0.004%」と設定した。

また、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象に本剤とトラボプロスト点眼液0.004%(塩化ベンザルコニウム含有製剤)の3ヵ月間投与による二重盲験比較試験を実施した結果、同等性が示されたことから、本剤の用量を「0.004%」と設定した。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

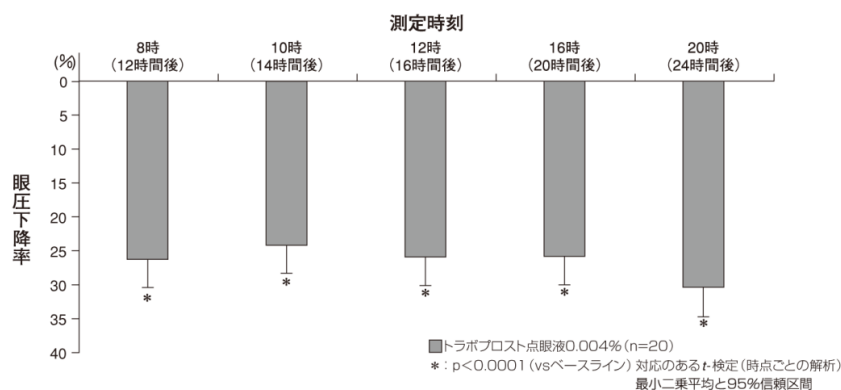
1) 7日間点眼試験 [トラボプロスト点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)]¹³⁾

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、最も高頻度に見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。最も高頻度に見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



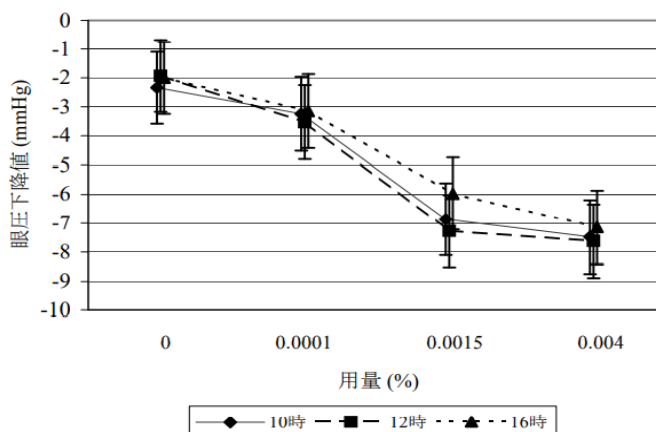
注) 本剤は、0.004%点眼液で、ベンザルコニウム塩化物非含有製剤として承認されている。

効能又は効果は「緑内障、高眼圧症」、用法及び用量は、「1回1滴、1日1回点眼する」である。

(3) 用量反応探索試験

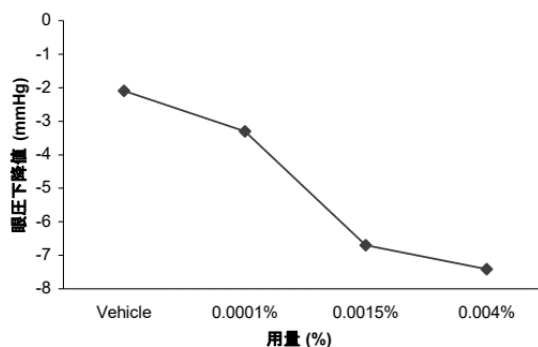
1) 日本人患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験〔トラボプロスト点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）〕⁷⁾
 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした用量反応試験（無作為化二重盲検並行群間比較試験）において、トラボプロスト点眼液 0.0001%（21例）、0.0015%（22例）、0.004%（21例）又はプラセボ（22例）を両眼に1回1滴、1日1回（20時）、14日間点眼し、眼圧下降値を測定した。その結果、眼圧下降値はプラセボ群 2.1mmHg、トラボプロスト点眼液 0.0001%群 3.3mmHg、0.0015%群 6.7mmHg、0.004%群 7.4mmHg であり、用量反応性が認められた。

▼ベースラインからの眼圧下降値（最小二乗平均±95%CI）（Intent-to-Treat Data）



症例数は、プラセボ群：22例、0.0001%群：21例、0.0015%群：22例、0.004%群：21例

▼眼圧下降値の用量反応曲線



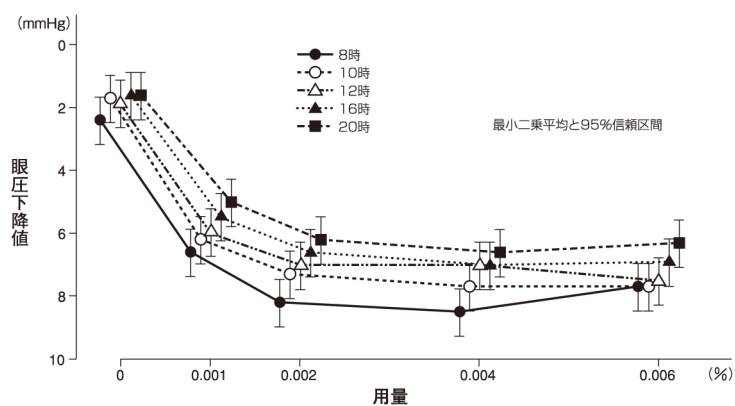
症例数は、プラセボ群：22例、0.0001%群：21例、0.0015%群：22例、0.004%群：21例

副作用発現頻度は、トラボプロスト 0.004%群で 19.0%（4/21例）であった。主な副作用は、目のそう痒感 14.3%（3/21例）、眼脂、角膜炎、目の充血、眼痛及びげん怠感が各 4.8%（1/21例）であった。

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



副作用発現頻度は、0.001%群 21.3% (眼局所 10 例 11 件)、0.002%群 34.1% (眼局所 15 例 20 件、眼局所以外 1 例 1 件)、0.004%群 27.1% (眼局所 13 例 14 件)、0.006%群 46.5% (眼局所 20 例 32 件、眼局所以外 3 例 3 件) 及びプラセボ群 13.3% (眼局所 6 例 6 件) であった。

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。

効能又は効果は「緑内障、高眼圧症」、用法及び用量は、「1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 無作為化平行用量反応試験

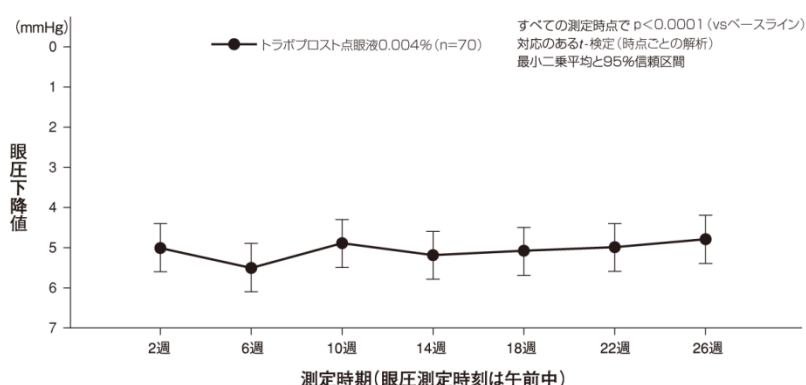
該当資料なし

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



副作用発現頻度は、トラボプロスト 0.004% 群で 51.4% (36/70 例) であった。主な副作用は、眼の充血 31.4% (22/70 例)、皮膚変色 (眼瞼色調変化) 12.9% (9/70 例) 毛髪障害 (眼周囲の多毛化) 7.1% (5/70 例) 及び虹彩色調変化 4.3% (3/70 例) であった。

②米国在住の日本人を対象とした第Ⅲ相試験

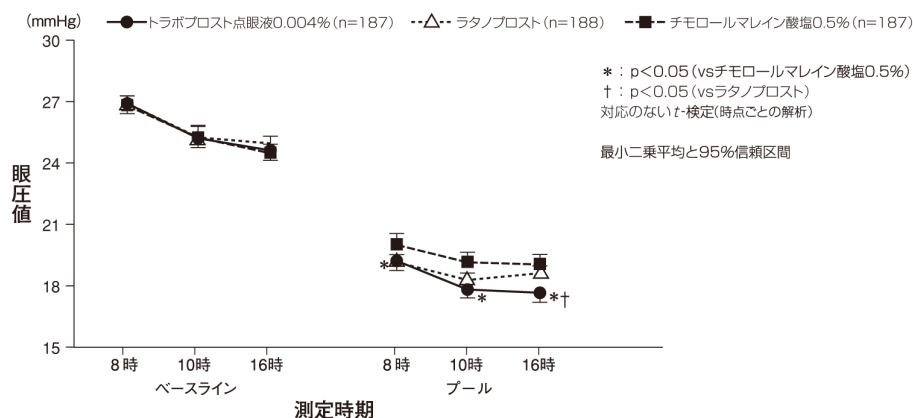
米国在住日本人の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした 12 カ月長期投与試験において、トラボプロスト 0.0015% (36 例)、トラボプロスト 0.004% (36 例)、ラタノプロスト (34 例) を、両眼に、1 回 1 滴点眼、1 日 1 回 (20 時)、12 カ月間点眼した。その結果、トラボプロスト点眼液 0.004% 群 (35 例) の眼圧下降値は 6.3~7.7mmHg であり、12 カ月間を通して安定した眼圧下降効果が認められた⁹⁾。

▼ベースラインからの眼圧下降値 (mmHg) (Intent-To-Treat Data)

投与群	プール	2 週		3 カ月		6 カ月		9 カ月		12 カ月			
		10 時	16 時	10 時	16 時	10 時	16 時	10 時	16 時	10 時	16 時		
トラボ [®] プロスト 0.004% 群	平均	6.8	7.1	6.5	6.9	6.7	6.9	7.6	7.7	6.9	7.0	6.3	6.7

副作用発現頻度は、トラボプロスト 0.004% 群で 30.6% (11/36 例) であった。主な副作用は、眼の充血 13.9% (5/36 例)、眼のそう痒感及び眼の不快感が各 8.3% (3/36 例) であった。

▼観察日をプールした眼圧値



副作用発現頻度は、トラボプロスト 0.004%点眼液群で 56.0% (112/200 例) であった。主な副作用は、眼の充血 46.0% (92/200 例)、眼の不快感 7.0% (14/200 例) 眼のそう痒感 5.0% (10/200 例) 眼痛 4.5% (9/200 例)、眼の異物感 3.5% (7/200 例) であった。

- 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(145例)、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(チモロール+プラセボ: 139例)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(137例)とチモロールマレイン酸塩 0.5%単独療法群(134例)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。

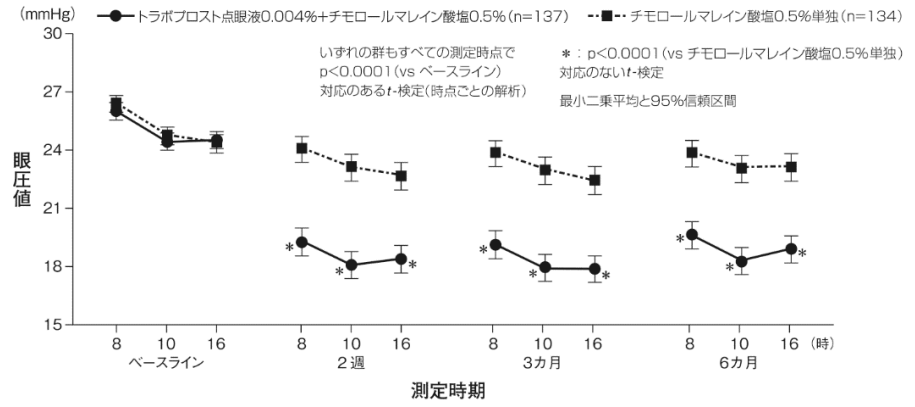
眼圧値 (mmHg) の比較: トラボプロスト点眼液 0.004%とチモロールマレイン酸塩 0.5%併用療法群 (トラボプロスト 0.004%群) とチモロールマレイン酸塩 0.5%単独療法群 (プラセボ群)
 (Per Protocol Data)

投与群	プール		
	8時	10時	16時
トラボプロスト 0.004%+チモロールマレイン酸塩併用療法群	19.2	18.1	18.5
チモロールマレイン酸塩単独群	23.8	22.9	22.8
群間差 (トラボプロスト 0.004%+チモロールマレイン酸塩群-チモロールマレイン酸塩単独群)	-4.6	-4.8	-4.2
P値	0.0001	0.0001	0.0001
95%信頼区間上限	-3.76	-3.95	-3.30
95%信頼区間下限	-5.44	-5.64	-5.17

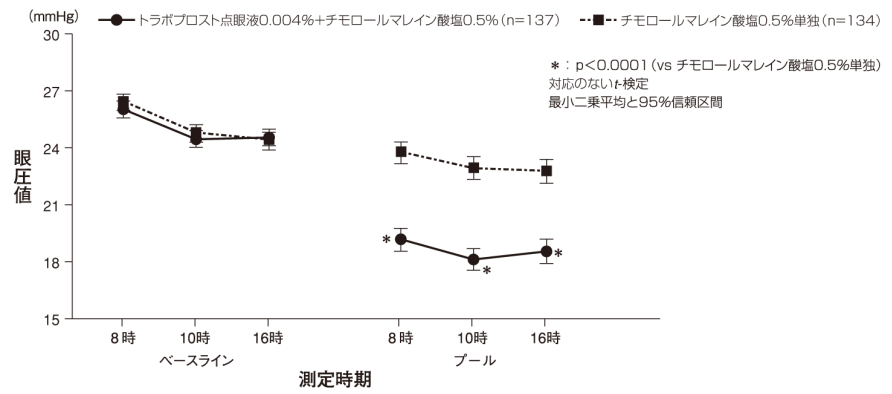
数値は反復測定分散分析による最小二乗平均と 95%信頼区間。検定は2標本 t-検定による。
 プール: 観察日をプールした平均値。

副作用発現頻度は、トラボプロスト 0.004%点眼液とチモロールマレイン酸塩併用療法群で 40.7% (59/145 例) であった。主な副作用は、眼の充血 33.8% (49/145 例)、細胞 (前房細胞) の析出 4.1% (6/145 例)、眼の乾燥、眼痛及び眼の不快感が各 3.4% (5/145 例)、羞明 2.8% (4/145 例) であった。

▼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⁾

本剤と、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。本剤 (344 例) 又はトラボプロスト点眼液 0.004% (346 例) 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本剤群 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。

眼圧値 (mmHg) の比較：本剤群とトラボプロスト点眼液 0.004% 群 (PP:Per Protocol)

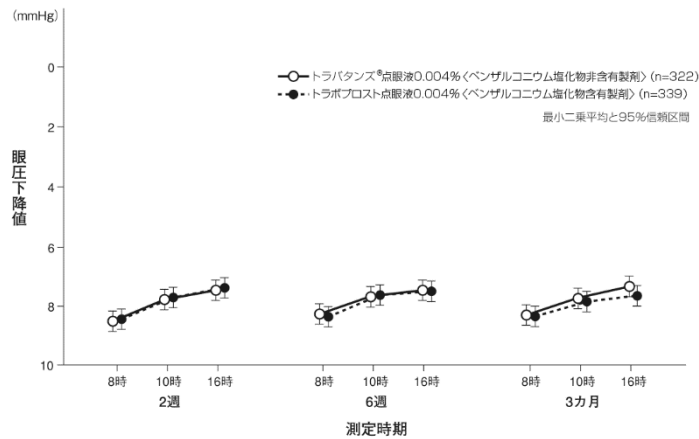
投与群	プール		
	8 時	10 時	16 時
本剤群	18.7	17.7	17.3
トラボプロスト点眼液 0.004% 群	18.9	17.9	17.3
群間差 (本剤群-トラボプロスト点眼液 0.004% 群)	-0.2	-0.1	-0.0
P 値	0.3975	0.5117	0.9935
95%信頼区間上限	0.3	0.3	0.4
95%信頼区間下限	-0.6	-0.6	-0.4

数値は反復測定分散分析による最小二乗平均と 95%信頼区間。検定は 2 標本 t-検定による。

プール：観察日をプールした平均値。

副作用発現頻度は、本剤群で 22.1% (76/344 例) であった。主な副作用は、眼の充血 6.1% (21/344 例)、眼のそう痒感 5.2% (18/344 例)、眼の不快感 3.8% (13/344 例)、眼の異物感 2.6% (9/344 例) であった。

▼眼圧下降値の推移



2) 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) 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、本剤 (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、本剤群 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。本剤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。¹²⁾

(5) 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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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	MedDRAver.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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI-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 μ g/日又は 1 μ g/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 μ g 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 0.01nmol/L~100 μ mol/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 (K_i 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	K_i 値 (nmol/L)
DP	46000
EP3	3500
EP4	12000
FP	52
IP	90000
TP	120000

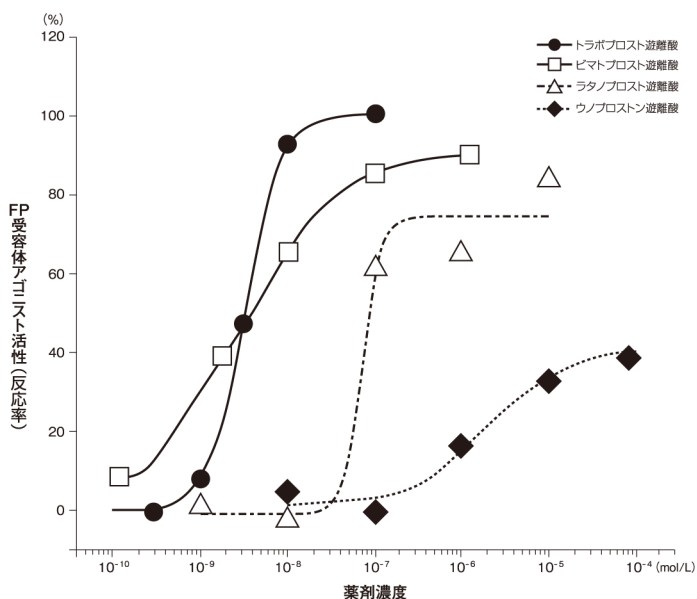
DP/IP/TP：ヒト血小板由来、EP3/FP：ウシ黄体由来、EP4：ハムスター子宮由来

② FP 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 0.01nmol/L~10 μ mol/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。

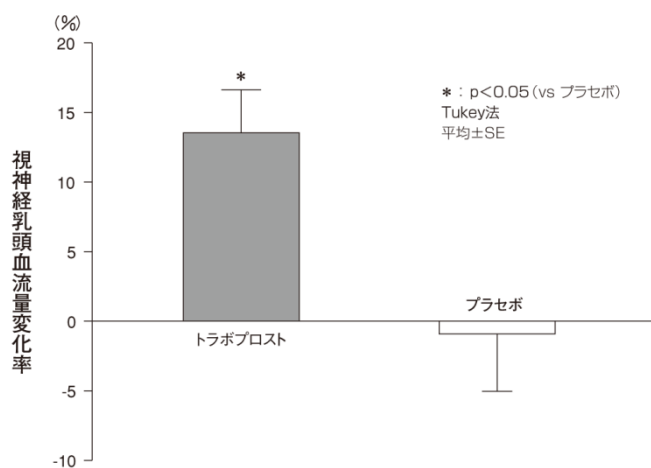
▼FP 受容体アゴニスト活性



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 μ g 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



(3) 作用発現時間・持続時間

日本人及び外国人を対象とした臨床試験において、本剤の眼圧下降効果の平均値はトラボプロスト 0.0015% 製剤を上回っており、12 時間又は 14 時間後の測定時点からその差は確認され、24 時間後においても持続的な眼圧下降作用が認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

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⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的 パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(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 (0.1 mg/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) その他

該当資料なし

VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

VII-4. 吸収

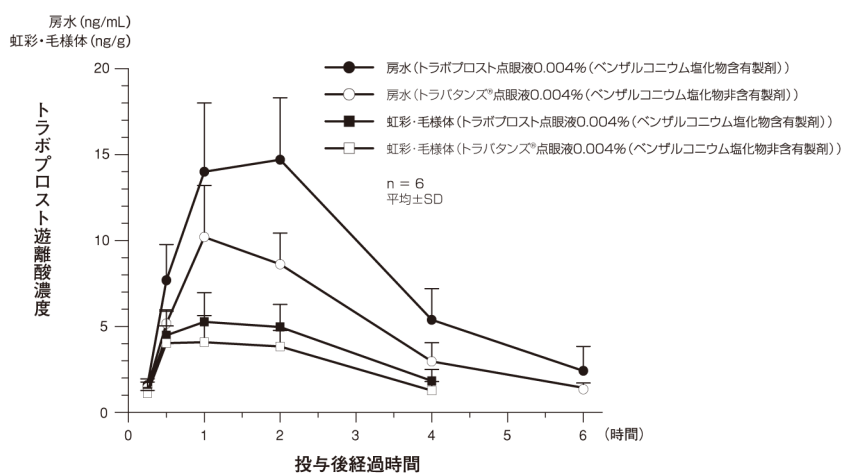
バイオアベイラビリティ：
該当資料なし

(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



VII-5. 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 (0.1 mg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 $C_{max}0.0042\pm0.0013\mu\text{g}$ 当量/g (血漿中濃度の約 1/10) に達し、投与後 24 時間には $0.0003\pm0.0001\mu\text{g}$ 当量/kgまで低下した。

(2) 血液－胎盤関門通過性

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 (0.1 mg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 $0.0011\pm0.0032\mu\text{g}$ 当量/g、18 日群で $0.0015\pm0.0004\mu\text{g}$ 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 $0.0029\pm0.0006\mu\text{g}$ 当量/g、肺が $0.0020\pm0.0006\mu\text{g}$ 当量/g であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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 (0.1 mg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。

(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

VII-6. 代謝

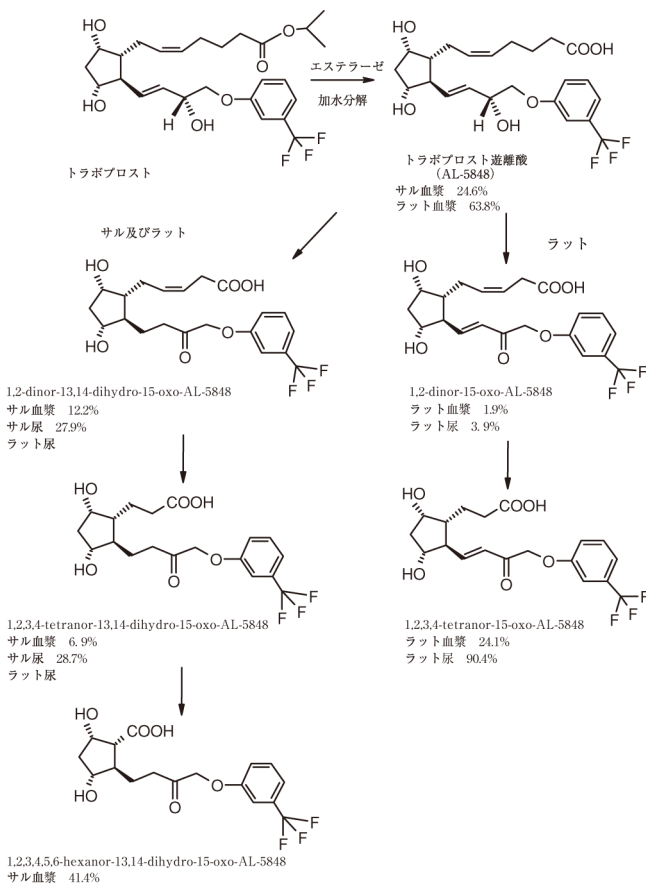
(1) 代謝部位及び代謝経路

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 $F_{2\alpha}$ 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) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

トラボプロストは CYP450 が關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活性比、存在比率

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。

VII-7. 排泄	<p>該当資料なし</p> <p>(参考：外国人)¹⁶⁾ 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> <p>(参考：ラット)³⁸⁾ 雄性ラットに ³H-トラボプロスト (0.1 mg 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>
VII-8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
VII-9. 透析等による除去率	該当資料なし
VII-10. 特定の背景を有する患者	<p>1) 腎機能障害者における薬物動態¹⁶⁾ 腎機能障害を有する外国人被験者 18 例 (軽度、中等度、重度各 6 例)、健康被験者 6 例を対象に、トラボプロスト 0.004% 点眼液トラボプロスト未変化体及びその遊離酸代謝物 (AL-5848) の血漿中濃度及び尿中濃度を測定した。点眼 1 日目及び 7 日目に血液採取して、AL-5848 の血漿中濃度は、ほとんどが定量限界 (10pg/mL) 未満であり、総 432 サンプル中 15 サンプルのみにおいて検出定量され、これらのサンプルの中で示された C_{max} は、最高でも 17pg/mL (点眼 10 分後) と低値であった。なお、健康被験者群と腎機能障害者群間で AL-5848 の血漿中濃度に差はみられなかった。また、総 216 サンプル中 11 サンプルにおいてのみ、極めて僅かなトラボプロスト未変化体の存在が示唆された。AL-5848 の尿中濃度もほとんどが定量限界未満であり、健康被験者及び腎機能障害者群間で差はみられず回収率は投与量の 1% 未満と、AL-5848 の主排泄経路は尿排泄でないことが示唆された。</p> <p>2) 肝機能障害者における薬物動態¹⁷⁾ 肝機能障害を有する外国人被験者 18 例 (軽度 6 例、中等度 7 例、重度 5 例)、健康被験者 6 例を対象に、トラボプロスト 0.004% 点眼液を 1 日 1 回、1 回 1 滴、午前に両眼点眼し、トラボプロスト未変化体及びその遊離酸代謝物 (AL-5848) の血漿中濃度及び尿中濃度を測定した。点眼 1 日目及び 7 日目に血液採取して、AL-5848 の血漿中濃度が検出定量されたサンプルにおける C_{max} は 11~52pg/mL と低値であった。また、数サンプルにおいて、極めて僅かなトラボプロスト未変化体の存在が示唆された。全 190 尿サンプル中 82 サンプルにおいて AL-5848 が検出定量されたが、これらの尿中回収率は点眼用量の 2% 未満であり、AL-5848 の主排泄経路は尿排泄ではないことが示唆された。なお、健康被験者群と肝機能障害者群間で尿排泄に差はみられなかった。</p>
VII-11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	設定されていない				
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> </div> <p>（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。</p> <p>本剤の成分</p> <table border="1"> <tr> <td>有効成分</td> <td>トラボプロスト</td> </tr> <tr> <td>添加剤</td> <td>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</td> </tr> </table>	有効成分	トラボプロスト	添加剤	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
有効成分	トラボプロスト				
添加剤	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				
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	設定されていない				
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。				
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 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。[11.1.1、14.1 参照]</p> <p>8.2 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。</p> <p>8.3 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。</p> </div>				

(解説)

8.1 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-11 適用上の注意 14.1」の項参照）

8.2 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、角膜びらんの副作用が報告されている。

（「VIII-8.副作用（2）」の項参照）

8.3 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（2）」の項参照）

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 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。

9.1.2 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。

9.1.3 閉塞隅角緑内障の患者

使用経験がない。

(解説)

9.1.1 承認時までに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 F2 α 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、水晶体後嚢破嚢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。

9.1.2 承認時までに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 F2 α 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。

9.1.3 承認時までに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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。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)

承認時までに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女性及び授乳中の女性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。

(6) 授乳婦

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。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)

承認時までに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、授乳中の女性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（0.1 mg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 μ g 当量/g であったが、24 時間後には 0.0003 \pm 0.0001 μ 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 \pm 0.167 倍）となった。

(7) 小児等

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。

(解説)

承認時までに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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

承認時までに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。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

VIII-8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 虹彩色素沈着 (頻度不明)

[8.1 参照]

(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

11.2 その他の副作用			
種類/頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
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1)} （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) 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⁾

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)
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)
後囊部混濁	-	1 (0.02)	1 (0.02)
点状角膜炎	-	76 (1.76)	76 (1.40)

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
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)
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)

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
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)
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	日本人	外国人
安全性評価症例数	344 例	127 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%)	51 例 (40.2%)	298 例 (46.1%)
副作用等発現件数	106 件	78 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	日本人 76 件	外国人 429 件
眼充血	21 (6.1)	28 (22.0)	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)	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)
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	—	—	—

	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	—	—	—
囊下白内障	—	—	—

▼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、胸郭および縦隔障害	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）

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

「V-4.用法及び用量に関連する注意」の項参照

VIII-11. 適用上の注意

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。

- ・ 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囊内に点眼し、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。
- ・ 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。 [8.1 参照]

(解説)

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 一般に、点眼するとその薬剤は結膜囊内に溜まるが、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、結膜囊から洗い流され、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。
- ・ 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。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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 及ぼす影響 ・中枢神経系に	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
及ぼす影響 ・呼吸器系に	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

試験項目	動物種 (性, 例数)	投与経路	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	成績
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

(3) その他の薬理試験

緑内障の病因の一つとして視神経乳頭への血流低下が考えられている。トラボプロストの視神経乳頭血流に対する効果について、ウサギを用いて検討した結果、トラボプロスト 0.004%溶液の 1 日 1 回 7 日間点眼投与により、視神経乳頭血流量が 13.4%増加した ($p<0.05$)⁶⁶⁾。

IX-2. 毒性試験

(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 μL)、 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 μL) を 30分間隔で 3 回、その後 1 回 1 滴 (1 滴 30 μL) 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 粗ぞう
-----------------	----	--	---	---

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、骨髄 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) 遺伝毒性試験

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 ⁶⁰⁾。

(4) がん原性試験

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⁶¹⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

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
機能の発生前及び出生後に関する試験	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

(6) 局所刺激性試験

BAC-FREE 製剤の毒性をウサギを用いた 1 日頻回投与試験^{43) 44)}および 13 週間点眼投与試験⁴⁶⁾で検討した結果、充血等、トラボプロスト 0.004%製剤と同様の軽度な眼局所刺激性が見られた以外、眼科学的検査もしくは眼又は他の組織の病理組織学的検査では、BAC-FREE 製剤投与に関連した所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

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。

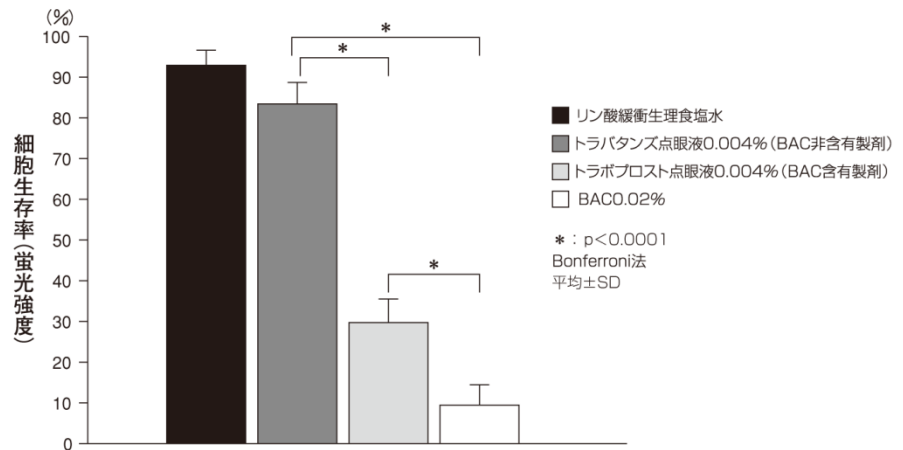
ヒト角膜上皮細胞に及ぼす影響（*in vitro*）⁶³⁾

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。

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。

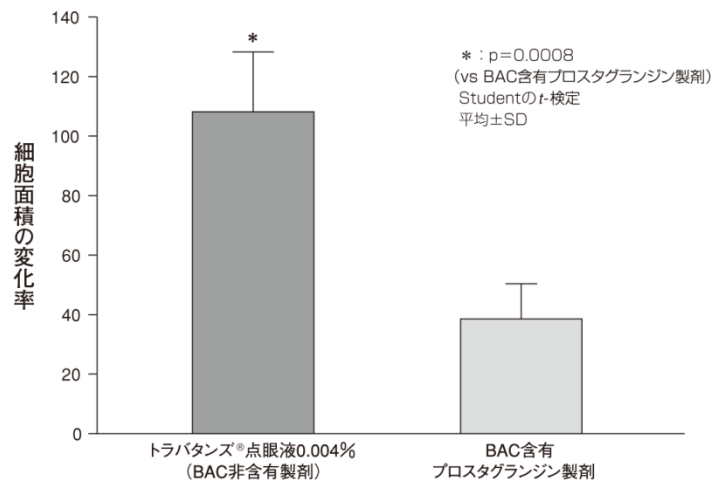
▼ヒト結膜細胞の生存率



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. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	処方箋医薬品										
X-2. 有効期間	1年6ヶ月										
X-3. 包装状態での貯法	1～25℃										
X-4. 取扱い上の注意	該当しない										
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り										
X-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										
X-7. 国際誕生年月日	2001年3月1日 アメリカ										
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年7月31日 承認番号：21900AMY00036000 薬価基準収載年月日：2007年9月21日 販売開始年月日：2007年10月25日										
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない										
X-10. 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										
X-11. 再審査期間	8年（2007年7月31日～2015年7月30日）										
X-12. 投薬期間制限に関する情報	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。										
X-13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品コード（YJコード）</th> <th style="width: 20%;">HOT（13桁）番号</th> <th style="width: 20%;">レセプト電算処理コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トラバタズ点眼液 0.004%</td> <td>1319754Q1023</td> <td>1319754Q1023</td> <td>1181852020101</td> <td>620005833</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理コード	トラバタズ点眼液 0.004%	1319754Q1023	1319754Q1023	1181852020101	620005833
販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理コード							
トラバタズ点眼液 0.004%	1319754Q1023	1319754Q1023	1181852020101	620005833							
X-14. 保険給付上の注意	該当しない										

XI. 文献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1)Tripathi, B.J. et al. : Lens. Eye. Toxic. Res. 1992; 9(3-4): 361-375 (PMID : 1301792) | [20190088] |
| 2)中村雅胤 他 : 日コレ誌. 1993; 35(3): 238-241 | [20190089] |
| 3)De Saint Jean, M. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999; 40(3): 619-630 (PMID : 10067965) | [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. 1993; 100(9): 1305-1311 (PMID : 8371916) | [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 (2007年7月31日承認、CTD2.7.3) | [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) (2007年7月31日承認、CTD2.7.3) | [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) (2007年7月31日承認、CTD2.7.3) | [20170362] |
| 10)Netland, PA. et al. : Am. J. Ophthalmol. 2001; 132(4): 472-484 (PMID : 11589866) | [20160875] |
| 11)Orengo-Nania, S. et al. : Am. J. Ophthalmol. 2001; 132(6): 860-868 (PMID : 11730649) | [20160979] |
| 12)Lewis, RA. et al. : J. Glaucoma. 2007; 16(1): 98-103 (PMID : 17224758) | [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 (2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2) | [20170367] |
| 18)Griffin, BW. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 281(2): 845-854 (PMID : 9152393) | [20160981] |
| 19)Hellberg, MR. et al. : J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2001; 17(5): 421-432 (PMID : 11765147) | [20160982] |
| 20)Sharif, NA. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2001; 432(2-3): 211-213 (PMID : 11740958) | [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) (2007年7月31日承認、CTD2.6.2.2.2) | [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. 2003; 19(5): 437-455 (PMID : 14583136) | [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(2007年7月31日承認、
CTD2.7.2.2) [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(2007年7月31日承認、
CTD2.7.2.2) [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. 2002;
47(Suppl 1): S162-S175 (PMID : 12204714) [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. 2014; 23(3): 160-163
(PMID : 22922663) [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]

験

- 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. 2006; 23(4): 511-519. (PMID : 17050493) [20170048]
- 64)Baudouin C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48(9): 4123-4128. (PMID : 17724196) [20190094]
- 65)Whitson JT, et al.: Adv Ther. 2006; 23(5): 663-671. (PMID : 17142200) [20160866]
- 66)Woodward DF, et al.: J Pharmacol Exp Ther, 2003; 305(2): 772-785. (PMID : 12606640) [20190092]

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2021年5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カ国以上で Travatan APS Eye drops, solution 0.004%の販売名で承認されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、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。

4. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

6. 用法及び用量

1回1滴、1日1回点眼する。

アメリカでの承認状況（2020年5月現在）

国名	アメリカ
販売名	TRAVATAN Z
剤形・規格	Ophthalmic solution containing travoprost 0.04 mg/mL
販売企業名	Novartis Pharmaceuticals Corporation
承認年	2001年
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE TRAVATAN Z® (travoprost ophthalmic solution) 0.004% is indicated for the reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension.
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION The recommended dosage is one drop in the affected eye(s) once daily in the evening. TRAVATAN Z should not be administered more than once daily since it has been shown that more frequent administration of prostaglandin analogs may decrease the IOP-lowering effect. Reduction of the IOP starts approximately 2 hours after the first administration with maximum effect reached after 12 hours. TRAVATAN Z may be used concomitantly with other topical ophthalmic drug products to lower IOP. If more than one topical ophthalmic drug is being used, the drugs should be administered at least 5 minutes apart.

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。

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

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。動物実験では、妊娠ラットに 10µg/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 1µg/kg/日（臨床用量※）の 25 倍）を皮下投与、又は妊娠ラットに 10µg/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 0.1µg/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 0.12µg/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 (25µL) を両眼に投与したと仮定して算出された投与量 (0.04µg/kg/日) との比較

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。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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020 年 5 月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women to inform a drug-associated risk. In animal reproduction studies, subcutaneous (SC) administration of travoprost to pregnant mice and rats throughout the period of organogenesis produced embryo-fetal lethality, spontaneous abortion, and premature delivery at potentially clinically relevant doses. Advise pregnant women of a potential risk to a fetus. Because animal reproductive studies are not always predictive of human response, TRAVATAN Z should be administered during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown; however, in the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><u>Data</u> Animal Data An embryo-fetal study was conducted in pregnant rats administered travoprost once daily by SC injection from gestation day (GD) 6 to 18, to target the period of organogenesis. At 10 mcg/kg (60 times the maximum recommended human ocular dose [MRHOD], based on estimated plasma Cmax), travoprost was teratogenic in rats, evidenced by an increase in the incidence of skeletal malformations as well as external and visceral malformations, including fused sternebrae, domed head and hydrocephaly. Travoprost caused post-implantation loss at 10 mcg/kg. The no observed adverse effect level (NOAEL) for post-implantation loss was 3 mcg/kg (18 times the MRHOD, based on estimated plasma Cmax). The maternal NOAEL was 10 mcg/kg. An embryo-fetal study was conducted in pregnant mice administered travoprost once daily by SC injection from GD 6 to 11, to target the period of organogenesis. At 1 mcg/kg (6 times the MRHOD, based on estimated plasma Cmax), travoprost caused postim-</p>

	<p>plantation loss and decreased fetal weight. The NOAEL for malformations was 0.3 mcg/kg (2 times the MRHOD, based on estimated plasma Cmax). The maternal NOAEL was 1 mcg/kg.</p> <p>Pre/postnatal studies were conducted in rats administered travoprost once daily by subcutaneous injection from GD 7 (early embryonic period) to postnatal Day 21 (end of lactation period). At doses of greater than or equal to 0.12mcg/kg/day (0.7 times the MRHOD, based on estimated plasma Cmax), adverse pregnancy outcomes (embryo-fetal lethality, abortion, and early delivery), low-birth weight and developmental delays were observed. The NOAEL for adverse pregnancy outcomes, low-birth weight and developmental delay was 0.1 mcg/kg (0.6 times the MRHOD, based on estimated plasma Cmax). The NOAEL for maternal toxicity was 0.72 mcg/kg (4 times the MRHOD, based on estimated plasma Cmax).</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the effects of travoprost on the breastfed child or milk production. It is not known if travoprost is present in human milk following ophthalmic administration. A study in lactating rats demonstrated that radio-labeled travoprost and/or its metabolites were excreted in milk following subcutaneous administration.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TRAVATAN Z and any potential adverse effects on the breast-fed child from TRAVATAN Z.</p>
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2020年12月)

<参考>オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び欧州共通の添付文書とは異なる。

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。
----------------	------------------------

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年5月)	8.4 Pediatric Use Use in pediatric patients below the age of 16 years is

	not recommended because of potential safety concerns related to increased pigmentation following long-term chronic use.
欧州の添付文書 (2018年8月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>TRAVATAN can be used in paediatric patients from 2 months to < 18 years at the same posology as in adults. However, data in the age group 2 months to < 3 years (9 patients) is limited (see section 5.1).</p> <p>The safety and efficacy of TRAVATAN in children below the age of 2 months have not been established. No data are available</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Efficacy and safety data in the age group 2 months to < 3 years (9 patients) is limited (see section 5.1). No data are available for children below the age of 2 months.</p> <p>In children < 3 years old that mainly suffer from PCG (primary congenital glaucoma), surgery (e.g. trabeculotomy/goniotomy) remains the first line treatment.</p> <p>No long-term safety data are available in the paediatric population.</p>

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に 際して臨床判断を行 うにあたっての参考 情報	
(1) 粉碎	該当しない
(2) 崩壊・懸濁性及び経 管投与チューブの通 過性	該当しない
XIII-2. その他の関連資料	該当資料なし

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1