

(新聞発表用)

製剤：輸入

1	販 売 名	トラバタンズ点眼液 0.004%
2	一 般 名	トラボプロスト
3	申 請 者 名	日本アルコン株式会社
4	成分・含量	1mL 中、トラボプロスト 40 μ g 含有
5	用法・用量	1回1滴、1日1回点眼する。
6	効能・効果	緑内障、高眼圧症
7	備 考	本剤はプロスタグランジン F _{2α} 誘導体であるトラボプロストを含有する水性点眼剤である。 添付文書（案）は別紙のとおり

プロスタグランジン F_{2α} 誘導体
緑内障・高眼圧症治療剤

貯法	1～25℃
使用期限	製造後 18 ヶ月 (外箱及びラベルに表示)

指定医薬品
処方せん医薬品[※]

トラバタンズ™点眼液 0.004%

承認番号	
薬価基準収載年月	200X年XX月
販売開始年月	200X年XX月
国際誕生年月	2001年3月

TRAVATANZ™ Ophthalmic Solution 0.004%

(トラボプロスト点眼液 0.004%)

【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

【組成・性状】

販売名	トラバタンズ™点眼液 0.004%
有効成分の名称	トラボプロスト
1 mL 中の含量	40 μg
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
pH	約 5.7
色調・性状	無色～淡黄色澄明の無菌水性点眼液

【効能・効果】

緑内障、高眼圧症

【用法・用量】

1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。

〈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^{1),2)}。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者〔囊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。〕
 - 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。〕
 - 妊婦、産婦、授乳婦等〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 重要な基本的注意
 - 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³⁾。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

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

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⁴⁾、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。

- 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、痒痒感、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。
- 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。
- 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。

3. 副作用

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%）、眼瞼色調変化（7.1%）、眼の痒痒感（6.3%）、眼周囲の多毛化（3.9%）、虹彩色調変化（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%）、眼の痒痒感（5.6%）、眼の不快感（5.0%）、眼痛（2.9%）、虹彩色調変化（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%）、眼の痒痒感（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。

(1) 重大な副作用

虹彩色素沈着（2.5%）：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。

(2) その他の副作用

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。

トラボプロスト点眼液（塩化ベンザルコニウム含有製剤）の臨床試験

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
眼	充血、痒痒感	角膜炎、不快感、眼痛、異物感、乾燥、霧視、虹彩色調変化、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化	結膜炎、結膜濾胞、乳頭状結膜炎、角膜びらん、眼脂、羞明、前房細胞析出、流涙、フレア、眼瞼炎、眼瞼浮腫、眼瞼辺縁痂皮、前額部痛
その他			頭痛、徐脈、低血圧、倦怠感

本剤の臨床試験

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
眼	充血、痒痒感	角膜炎、不快感、眼痛、異物感、乾燥	眼瞼辺縁痂皮、羞明、眼瞼痒痒感、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化、眼瞼紅斑、眼瞼炎
その他			

4. 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。

5. 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にのみ投与すること。〔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、妊娠ウナギに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薬の最高血漿中濃度（0.025 ng/mL=0.05 nM）の約6倍以上の濃度（0.3 nM）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（0.04 µg/kg/日）との比較

(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。〕

6. 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）。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路

点眼用のみ使用すること。

(2) 投与時

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、患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- 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。

【薬物動態】⁶⁾

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。

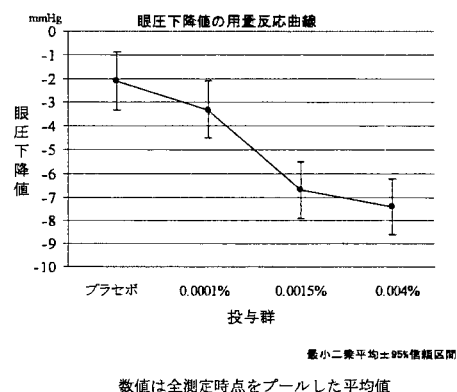
日本人及び外国人健康者にトラボプロスト0.004%点眼液（塩化ベンザルコニウム含有製剤）を両眼に反復点眼し、トラボプロスト遊離酸の血漿中濃度を測定したとき、多くは定量限界（10 pg/mL）未満であった。定量限界以上であったものは、いずれも点眼後30分以内にCmaxに達し、平均Cmaxは日本人で15±6 pg/mL、外国人で15±5 pg/mLであり、薬物動態における差異は認められなかった。消失は速やかで（半減期45分）、血漿中濃度は点眼1時間後には定量限界未満となった。

【臨床成績】

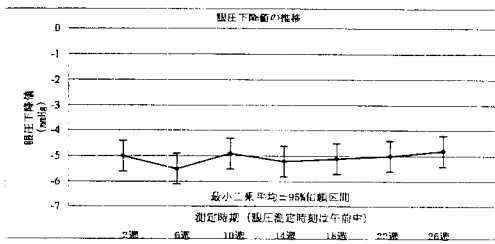
1. トラボプロスト点眼液（塩化ベンザルコニウム含有製剤）の臨床試験

(1) 日本人患者を対象とした臨床試験

- 1) 国内で実施された臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験）
原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者（プラセボ群：22例、0.0001%群：21例、0.0015%群：22例、0.004%群：21例）を対象とした二重盲検による第Ⅱ相用量反応試験（投与期間：14日間）において、眼圧下降値は、プラセボ群2.1mmHg、0.0001%群3.3mmHg、0.0015%群6.7mmHg、0.004%群7.4mmHgであり、有意な用量反応性が認められた⁶⁾。

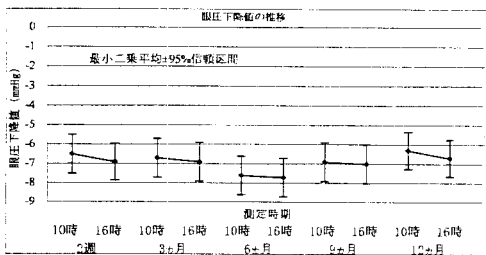


正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（投与期間：6ヵ月）において、トラボプロスト0.004%群（70例）の眼圧下降値は4.8~5.5mmHgであり、6ヵ月間を通して安定した眼圧下降効果が認められた⁷⁾。



2) 米国在住日本人患者を対象とした臨床試験

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（投与期間：12ヵ月）において、トラボプロスト0.004%群（35例）の眼圧下降値は6.3～7.7mmHgであり、12ヵ月間を通して安定した眼圧下降効果が認められた⁸⁾。



(2) 海外で実施された臨床試験

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%点眼液群（188例）及びチモロール0.5%点眼液群（187例）との第Ⅲ相二重盲検比較試験（投与期間：12ヵ月）において、トラボプロスト0.004%点眼液群（187例）の眼圧下降値は6.6～8.0mmHgであった。眼圧値における比較においてチモロール0.5%点眼液に対する優越性、並びにラタノプロスト0.005%点眼液に対する非劣性が示された⁹⁾。

眼圧値 (mmHg) の比較

投与群	プール	プール		
		8時	10時	16時
トラボプロスト0.004%群	平均	19.2	17.8	17.7
チモロール群	平均	20.1	19.2	19.1
ラタノプロスト群	平均	19.1	18.2	18.6
群間差 (0.004%群—チモロール群)	平均	-0.9	-1.4	-1.4
	95%信頼区間	-0.36~-1.51	-0.81~-1.95	-0.75~-2.12
群間差 (0.004%群—ラタノプロスト群)	平均	0.0	-0.4	-0.9
	95%信頼区間	0.61~-0.53	0.17~-0.97	-0.25~-1.61

プール：観察日をプールした平均値

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした、チモロール0.5%点眼液との併用療法によるプラセボとの第Ⅲ相二重盲検比較試験（投与期間：6ヵ月）において、トラボプロスト0.004%点眼液とチモロール併用療法群（137例）はチモロール単独療法群（134例）に比べ有意な併用効果を示した¹⁰⁾。

眼圧値 (mmHg) の比較

投与群	プール	プール		
		8時	10時	16時
トラボプロスト0.004%+チモロール群	平均	19.2	18.1	18.5
チモロール単独群	平均	23.8	22.9	22.8
群間差 (0.004%+チモロール群—チモロール単独群)	平均	-4.6	-4.8	-4.2
	95%信頼区間	-3.76~-5.44	-3.95~-5.64	-3.30~-5.17

プール：観察日をプールした平均値

2. 本剤の臨床試験（海外で実施された臨床試験）

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、トラボプロスト点眼液（塩化ベンザルコニウム含有製剤：339例）との第Ⅲ相二重盲検比較試験（投与期間：3ヵ月）において、本剤（322例）の眼圧下降値は7.4～8.5mmHgであった。眼圧値の比較においてトラボプロスト点眼液（塩化ベンザルコニウム含有製剤）に対する同等性が示された¹¹⁾。

眼圧値 (mmHg) の比較

	プール*	プール*		
		8時	10時	16時
BAC*非含有製剤	平均	18.7	17.7	17.3
BAC*含有製剤	平均	18.9	17.9	17.3
群間差 (BAC*非含有製剤—BAC*含有製剤)	平均	-0.2	-0.1	-0.0
	95%信頼区間	0.3~-0.6	0.3~-0.6	0.4~-0.4

*BAC：塩化ベンザルコニウム

*プール：観察日をプールした平均値

【薬効薬理】 12)~14)

1. 眼圧下降作用

レーザー照射により眼圧を上昇させたカニクイザルに対し、トラボプロスト0.001%及び0.0033%点眼液を1日1回、9日ないし10日間点眼したところ、いずれの用量群とも測定したほとんどの時点で、ベースラインから有意な眼圧下降が認められた。

2. 作用機序

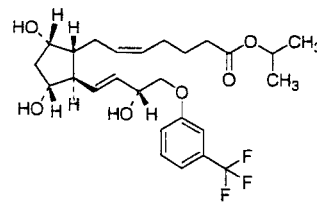
トラボプロストは、FP受容体に対して選択的に作用するフルアゴニストであり、房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜流出経路からの房水の流出を促進することにより眼圧下降効果がもたらされると考えられている。

【有効成分の理化学的知見】

一般名：トラボプロスト (Travoprost)

化学名：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

構造式：



分子式：C₂₆H₃₅F₃O₆

分子量：500.55

性状：無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した油液
アセトニトリル、メタノール、オクタノール又はクロロホルムに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

2.5mL×5本

【主要文献】

- 1) 社内資料
- 2) Nagasubramanian S, et al : Ophthalmol., 100(9), 1305-1311, 1993
- 3) Johan W Stjernschantz et al. : Surv. Ophthalmol 2002; 47: S162-S175

- 4) 出光俊郎 他：臨床皮膚科, 56(5 増刊), 158-160, 2002
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) 社内資料
- 8) 社内資料
- 9) Netland PA, et al. : Am. J. Ophthalmol., 132(4), 472-484, 2001
- 10) Orengo-Nania S, et al. : Am. J. Ophthalmol., 132(6), 860-868, 2001
- 11) Lewis RA, et al : J. Glaucoma, 16(1), 98-103, 2007
- 12) Griffin BW, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 281(2), 845-854, 1997
- 13) Hellberg MR, et al. : J. Ocular Pharmacol. Therapeu, 17 (5) 421-432, 2001
- 14) Sharif NA, et al. : Eur. J. Pharmacol., 432, 211-213, 2001

【文献請求先】

日本アルコン株式会社 学術情報室

〒107-0052 東京都港区赤坂 2-17-7

電話 03-3588-3221

FAX 03-3588-3229

受付時間 9:00~17:30 (土、日、祝日、社休日を除く)

Alcon[®]
JAPAN

製造販売元(輸入元)
日本アルコン株式会社
東京都港区赤坂 2-17-7