

トラバタンズ点眼液 0.004%

1.7 同種同効品一覧表

日本アルコン株式会社

表 1.7-1 同種同効品一覧表

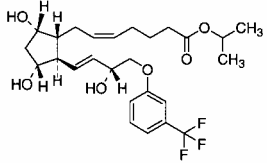
一般の名称	トラボプロスト																									
販売名	トラバタンズ 0.004%点眼液(塩化ベンザルコニウム非含有製剤)																									
製造発売元	日本アルコン株式会社																									
承認年月日																										
規制区分																										
化学構造式	化学名：Isopropyl (5 <i>Z</i>)-7-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dihydroxy-2-((1 <i>E</i> ,3 <i>R</i>)-3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]but-1-enyl)cyclopentyl)hept-5-enoate 分子式：C ₂₆ H ₃₅ F ₃ O ₆ 分子量：500.55 																									
剤型・含量	無菌水性点眼液・トラボプロスト 40 μg (1 mL 中)																									
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。																									
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																									
使用上の注意	1. 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。] (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。] (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] 2. 重要な基本的注意 (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。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、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。 (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。 (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。 (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。																									
	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%)、眼のそう痒感 (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%)、眼のそう痒感 (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。 (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 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>0.1～1%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼</td><td>充血、そう痒感</td><td>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</td><td>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</td></tr> <tr> <td>その他</td><td></td><td></td><td>頭痛、徐脈、低血圧、倦怠感</td></tr> </tbody> </table> 本剤の臨床試験 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>0.1～1%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼</td><td>充血、そう痒感</td><td>角膜炎、不快感、眼痛、異物感、乾燥</td><td>眼瞼辺縁痂皮、羞明、眼瞼そう痒感、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化、眼瞼紅斑、眼瞼炎</td></tr> <tr> <td>その他</td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>			5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	眼	充血、そう痒感	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		5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	眼	充血、そう痒感	角膜炎、不快感、眼痛、異物感、乾燥	眼瞼辺縁痂皮、羞明、眼瞼そう痒感、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化、眼瞼紅斑、眼瞼炎	その他		
	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満																							
眼	充血、そう痒感	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																							
	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満																							
眼	充血、そう痒感	角膜炎、不快感、眼痛、異物感、乾燥	眼瞼辺縁痂皮、羞明、眼瞼そう痒感、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化、眼瞼紅斑、眼瞼炎																							
その他																										

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

	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ので、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 1 μg/kg/日（臨床用量の 25 倍）を皮下投与、又は妊娠ラットに 10 μg/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。〕 (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。〔動物試験（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 点眼用にのみ使用すること。 (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。
添付文書の 作成年月日	
備 考	

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般の名称	ラタノプロスト		
販売名			
製造発売元			
承認年月日			
規制区分			
化学構造式			
剤型・含量			
効能・効果			
用法・用量			
禁忌			
使用上の注意			

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

[illegible]

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	イソプロピル ウノプロストン		
販売名	[REDACTED]		
製造発売元	[REDACTED]		
承認年月日	[REDACTED]		
再審査年月日	[REDACTED]		
規制区分	[REDACTED]		
化学構造式	[REDACTED]		
剤型・含量	[REDACTED]		
効能・効果	[REDACTED]		
用法・用量	[REDACTED]		
使用上の注意	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
注意	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
添付文書の 作成年月日	[REDACTED]		
備 考			

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般の名称	チモロールマレイン酸塩			
販売名				
製造発売元				
承認年月日				
再審査年月日				
規制区分				
化学構造式				
効能・効果				
用法・用量				
禁忌				
使用上の注意				

トラバタンズ点眼液 0.004%

1.8 添付文書（案）

日本アルコン株式会社

試験番号は新薬承認審査情報提供時に置き換えた

日本標準商品分類番号

871319

プロスタグランジン F_{2α} 誘導体

緑内障・高眼圧症治療剤

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 0.004%)

承認番号

薬価基準収載年月

販売開始年月

貯法	1～25℃
使用期限	製造後 18 ヶ月 (外箱及びラベルに表示)

【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
1mL 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

【効能又は効果】

緑内障、高眼圧症

【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ので、1 日 1 回を超えて投与しないこと^{1),2)}。

【使用上の注意】

1. 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。〕
- (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。〕
- (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〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (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に注意すること。

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

承認時までには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%)、眼のそう痒感 (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、承認時までには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

承認時までには、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。

(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、 そう痒感	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、 そう痒感	角膜炎、不快感、眼痛、異物 感、乾燥	眼瞼辺縁痂皮、羞明、眼瞼そう痒感、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ので、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 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（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

(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

点眼用にのみ使用すること。

(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】⁵⁾

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 C_{max} に達し、平均 C_{max} 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。

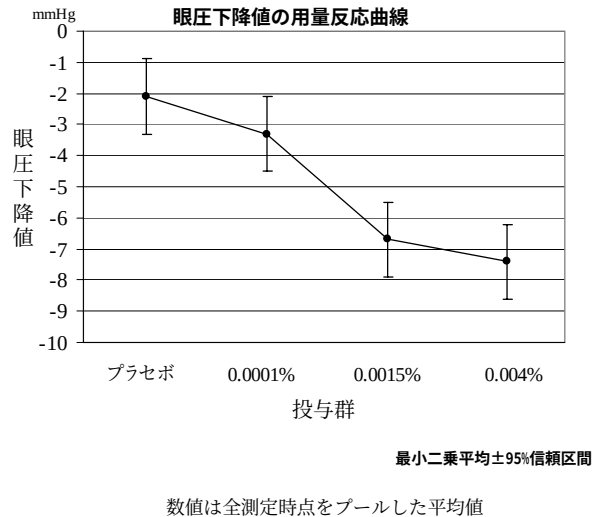
【臨床成績】

(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

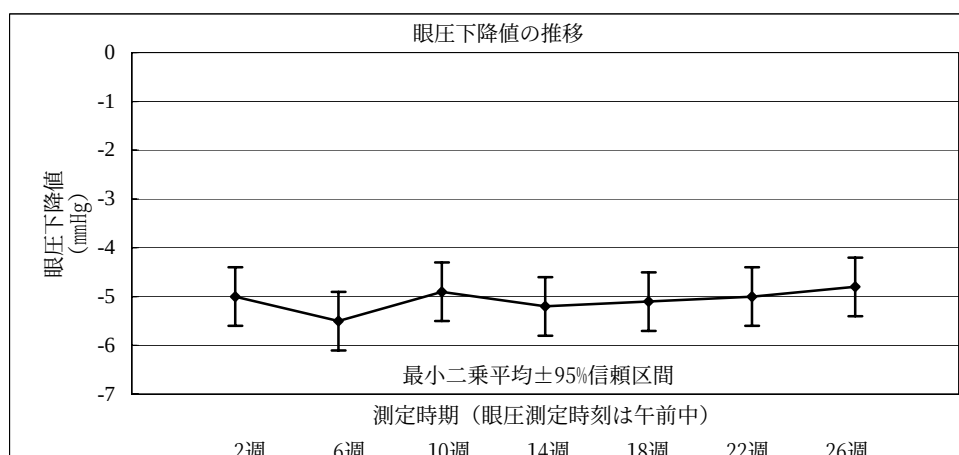
1) 日本人患者を対象とした臨床試験

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⁾。

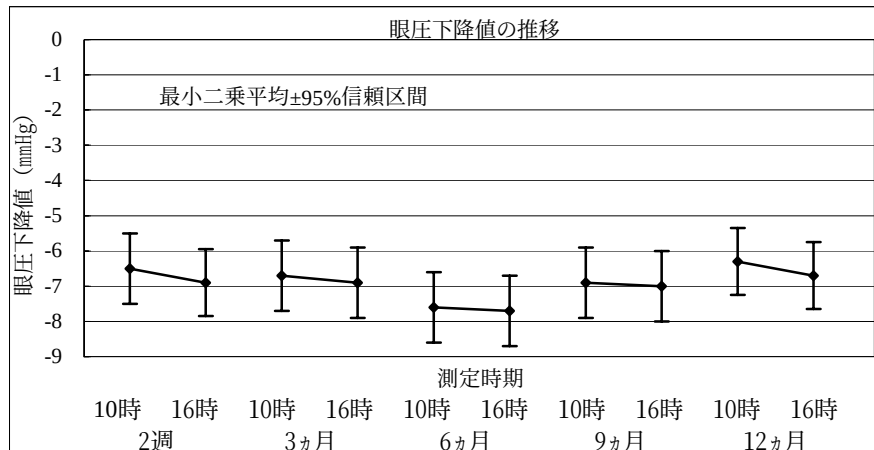


正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（投与期間：6 ヶ月）において、トラボプロスト 0.004%群（70 例）の眼圧下降値は 4.8～5.5mmHg であり、6 ヶ月間を通して安定した眼圧下降効果が認められた⁷⁾。



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 ヶ月）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 ヶ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 ヶ月）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		
		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 ヶ月）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

		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 ヶ月）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*		
		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

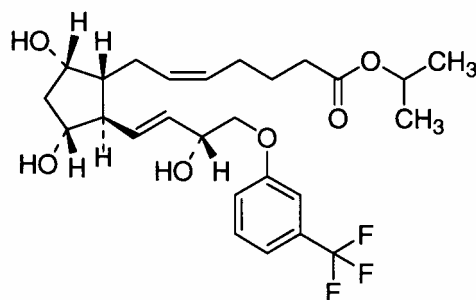
トラボプロストは、FP 受容体に対して選択的に作用するフルアゴニストであり、房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜流出経路からの房水の流出を促進することにより眼圧下降効果がもたらされると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラボプロスト（Travoprost）

化学名：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

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解やすく、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

本剤の「効能又は効果」「用法及び用量」「使用上の注意（案）」の設定根拠

(1) 「効能又は効果」及びその設定根拠

効能又は効果

緑内障、高眼圧症

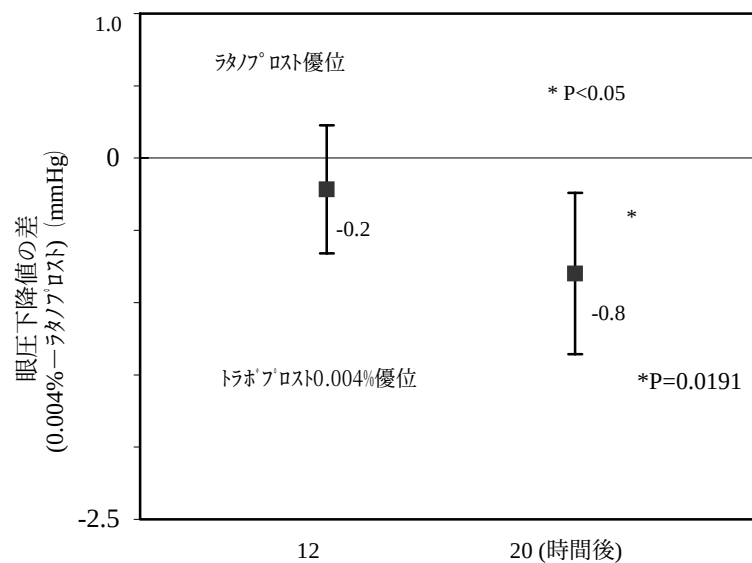
設定根拠

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)の第Ⅲ相試験は、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に、PG 点眼剤であるラタノプロスト 0.005%点眼液 (5.3.5.1.5 (C021))、 β 遮断点眼剤のチモロール 0.5%点眼液 (5.3.5.1.5 (C021)、5.3.5.1.6 (C022)、5.3.5.1.7 (C023)) 及び代謝型 PG 点眼剤のイソプロピルウノプロストン 0.12%点眼液 (5.3.5.1.8 (C024)) を対照として、3 ヶ月から 12 ヶ月間の長期投与を含む二重盲検試験が実施された。

その結果、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)は長期投与による効果の減弱なく試験期間を通して良好な眼圧コントロールを示し、ラタノプロスト点眼液に対する非劣性、並びにチモロール点眼液及びイソプロピルウノプロストン点眼液に対する優越性が示された。さらにラタノプロスト点眼液に対しては、効果の持続性（トラフ時の効果（図 1））及び効果の早期発現（図 3）、並びにクリニカルサクセスレート（目標眼圧の達成率（図 6））の面で上回る可能性が示唆された。

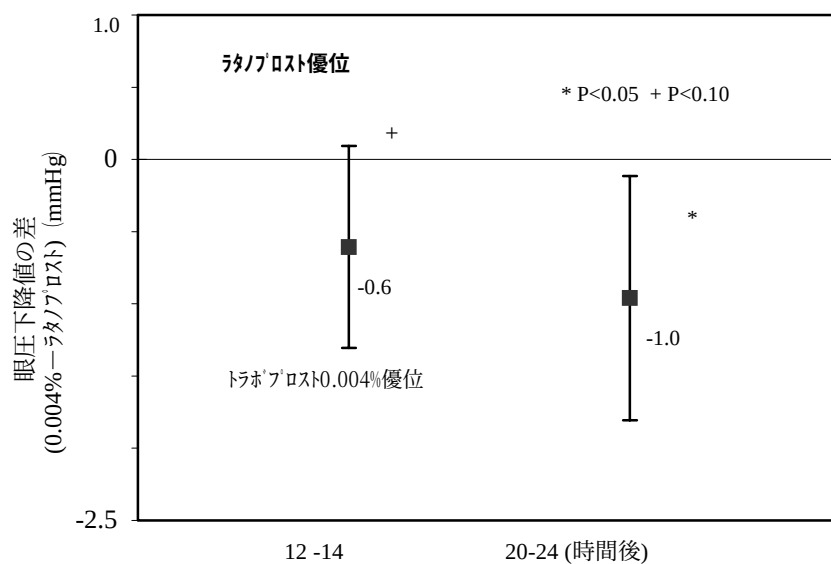
また、本邦において実施された日本人の正常眼圧緑内障を含む緑内障又は高眼圧症患者を対象とした 6 ヶ月間の長期投与試験 5.3.5.1.9(C025)、及び米国において日本人の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした 12 ヶ月間の長期投与試験 5.3.5.1.10(C026)においても、トラボプロスト 0.004%点眼液(塩化ベンザルコニウム含有製剤)は試験期間を通して良好な眼圧コントロールを示し、長期投与による効果の減弱はみられなかった。さらに、第Ⅱ相用量反応試験(5.3.5.1.1(C017)) 及び第Ⅰ相薬力学試験 (5.3.3.1.4 (C017)、5.3.4.1.1 (C016)) を加えて日本人に対するトラボプロスト 0.004%点眼液(塩化ベンザルコニウム含有製剤)の眼圧下降効果の特徴を検討した結果、外国人を対象とした試験と同様にラタノプロスト点眼液に対して、効果の持続性（トラフ時の効果（図 2））及び効果の早期発現（図 4、5）、並びにクリニカルサクセスレート（目標眼圧の達成率（図 6、7））の面で上回る可能性が示唆された。

他剤との併用療法については、海外において、プラセボを対照に 6 ヶ月間投与によるチモロール 0.5%点眼液との併用療法試験が実施され、プラセボ群（チモロール単独療法）に比し有意な併用効果が示された。これらの試験成績より、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)の緑内障及び高眼圧症に対する優れた眼圧下降効果が確認された。



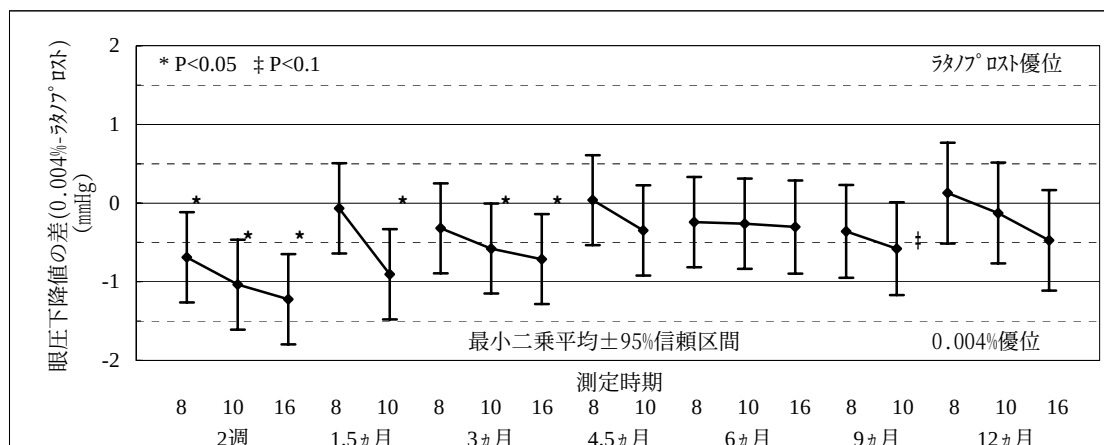
症例数はトラホプロスト 0.004% 群: 591 例、ラタノプロスト 群: 193 例

図 1 眼圧測定時刻毎の 0.004%とラタノプロストの眼圧下降値の差
(外国人 5.3.5.1.5 (C021)、5.3.5.1.6 (C022)、5.3.5.1.7 (C023) 試験併合)



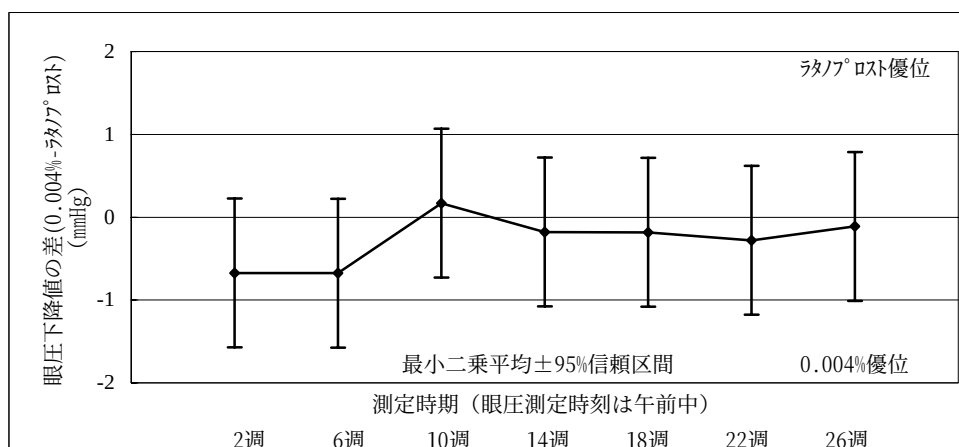
症例数はトラホプロスト 0.004% 群: 123 例、ラタノプロスト 群: 86 例

図 2 眼圧測定時刻毎の 0.004%とラタノプロストの眼圧下降値の差
(日本人 5.3.3.1.4 (C010)、5.3.4.1.1 (C016)、5.3.5.1.1 (C017)、5.3.5.1.9 (C025) 試験併合)



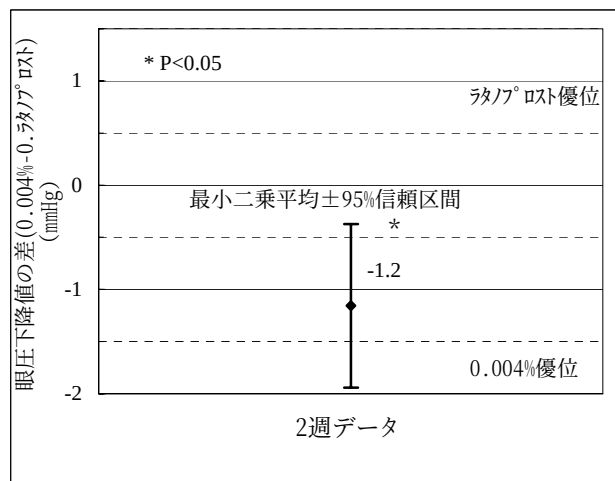
症例数はトランスプロスト 0.004%群：591 例、ラタノプロスト群：193 例
 反復測定分散分析による最小二乗平均と 95%信頼区間、検定は 2 標本 t-検定による。以下同様。

図 3 0.004%とラタノプロストの眼圧下降値の差
 (外国人 5.3.5.1.5 (C021)、5.3.5.1.6 (C022)、5.3.5.1.7 (C023) 試験併合)



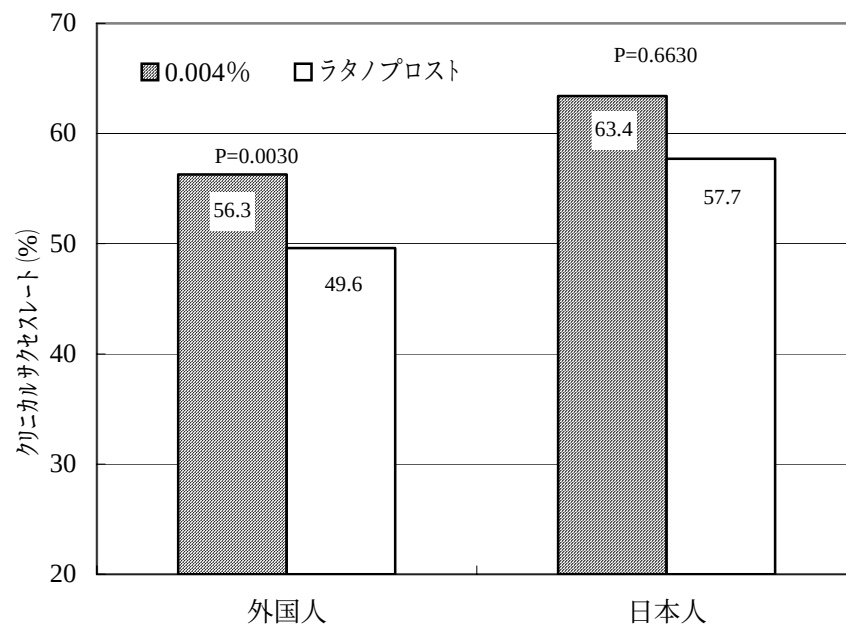
症例数はトランスプロスト 0.004%群：70 例、ラタノプロスト群：66 例

図 4 0.004%とラタノプロストの眼圧下降値の差 (日本人 5.3.5.1.9 (C025) 試験)



症例数はトラブ°ロスト 0.004%群：123 例、ラタノ°ロスト群：86 例

図 5 0.004%とラタノプロストの眼圧下降値の差
(日本人試験 5.3.3.1.4 (C010)、5.3.4.1.1 (C016)、5.3.5.1.1 (C017)、5.3.5.1.9 (C025)：2 週間までのデータ併合)

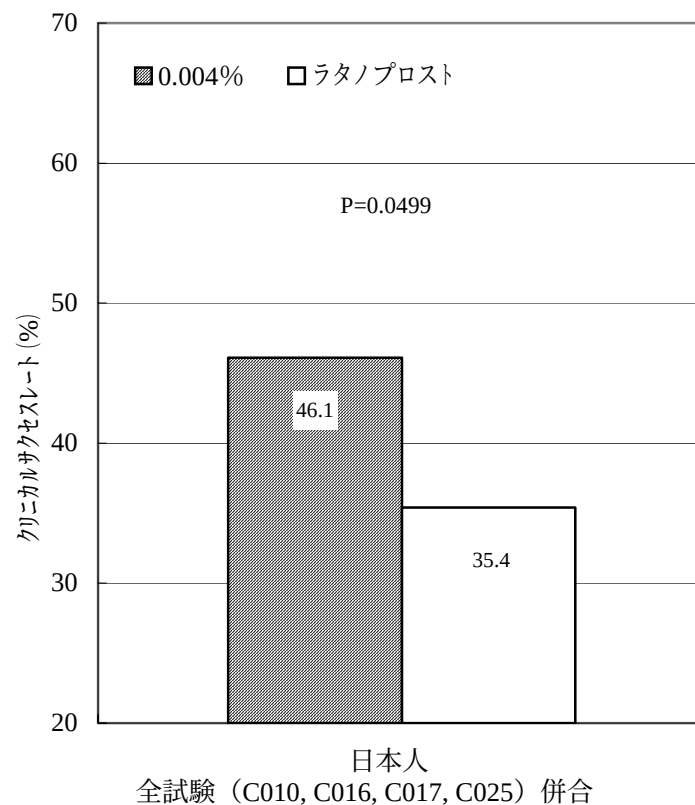


外国人の症例数はトラブ°ロスト 0.004%群：542 例、ラタノ°ロスト群：188 例

日本人の症例数はトラブ°ロスト 0.004%群： 53 例、ラタノ°ロスト群： 29 例

図 6 眼圧 21mmHg 以上の症例におけるクリニカルサクセスレート
(眼圧値 17mmHg 以下又は眼圧下降率 30%以上)

外国人：5.3.5.1.5 (C021)、5.3.5.1.6 (C022)、5.3.5.1.7 (C023) 併合, 日本人：5.3.5.1.1 (C017)、
5.3.5.1.9 (C025) 併合



症例数はトラボプロスト 0.004%群：117 例、ラタノプロスト群：85 例

図 7 眼圧 21mmHg 未満の症例を含む日本人試験の臨床サクセスレート
 5.3.3.1.4 (C010)、5.3.4.1.1 (C016)、5.3.5.1.1 (C017)、5.3.5.1.9 (C025) 試験併合
 (眼圧 21mmHg 以上：眼圧値 17mmHg 以下又は眼圧下降率 30%以上、
 眼圧 21mmHg 未満：眼圧下降率 30%以上)

一方、安全性については、国内外の患者を対象とした試験 918 例において、治験薬と関連した重篤な有害事象は全くみられなかった。また、治験薬との関連性を否定できない全身性の有害事象、あるいは重度の眼局所の有害事象についてもほとんどみられなかった。

トラボプロスト点眼液(塩化ベンザルコニウム含有製剤)で最も発現率の高い有害事象は、PG 点眼剤に特徴的な眼の充血であり、日本人患者において 22.0%認められ、他に虹彩色調変化、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化が長期試験において認められた。これらの有害事象の多くは軽度のものであり、安全性上問題となるような随伴症状はみられなかった。また、これらの事象によって試験を中止せざるを得なかった症例はほとんどなく、緑内障治療におけるコンプライアンスを損なうものではなかった。

以上より、トラボプロスト点眼液(塩化ベンザルコニウム含有製剤)の緑内障及び高眼圧症に対する優れた眼圧下降効果が確認され、また臨床上安全に使用できるものと考えられるため、効能又

は効果を「緑内障、高眼圧症」と設定することは妥当と判断した。

また、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象に、トラボプロスト点眼液 0.004%(塩化ベンザルコニウム非含有製剤)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(5.3.5.1.11 (C027))を実施した結果、同等性が示されたことから、本剤の効能又は効果を「緑内障、高眼圧症」と設定した。

(2)「用法及び用量」及びその設定根拠

用法及び用量

1回1滴、1日1回点眼する。

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用量反応試験(5.3.5.1.1 (C017))、及び日本人健康被験者を対象とした第I相薬力学試験(5.3.3.1.4 (C010))、並びにブリッジングにより日本人のデータとして外挿した外国人患者の用量反応試験(5.3.5.1.2 (C018)、5.3.5.1.3 (C019))成績から設定した。

日本人健康被験者を対象として、プラセボを対照に、トラボプロスト 0.0001%、0.0015%、0.004%又は0.006%点眼液(塩化ベンザルコニウム含有製剤)を1回1滴、1日1回、午前8時に点眼し、点眼24時間後までの眼圧下降効果を検討した結果(5.3.3.1.4 (C010))、トラボプロスト群は、正常眼圧に対して用量に依存するような眼圧下降効果の傾向を示し、0.004%群及び0.006%群は、24時間後においても、プラセボ群に比し有意な眼圧下降を示した。日本人患者を対象とした用量反応試験(5.3.5.1.1 (C017))において、トラボプロスト 0.0001%、0.0015%又は0.004%点眼液を、プラセボを対照に1回1滴、1日1回、午後8時に点眼し、点眼14～20時間後までの眼圧下降効果を検討した結果、用量依存的な眼圧下降を示し、0.0015%群及び0.004%群はすべての眼圧測定時点でプラセボ群に比し有意な眼圧下降を示した。これらの日本人を対象とした試験結果より、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日を通して良好な眼圧下降をもたらすことが示唆された。

また、ブリッジングにより外挿した海外の2つの用量反応試験(5.3.5.1.2(C018)、5.3.5.1.3(C019))においても、プラセボを対照に、5.3.5.1.2 (C018) 試験では午前8時にトラボプロスト 0.0001%、0.001%又は0.002%点眼液を、5.3.5.1.3 (C019) 試験では午後8時に0.001%、0.002%、0.004%又は0.006%点眼液を、1回1滴、1日1回点眼し、眼圧下降効果を検討した結果、トラボプロスト群は朝夕の点眼時刻に関わりなく、1日1回の点眼で用量依存的かつ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。

以上より、トラボプロスト点眼液(塩化ベンザルコニウム含有製剤)は朝夕の点眼時刻に関わらず、1回1滴、1日1回の点眼で、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ため、用法は1回1滴、1日1回と設定した。

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(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(5.3.5.1.11(C027))を実施した結果、同等性が示されたことから、本剤の用法は1回1滴、1日1回と設定した。

なお、点眼時刻については、一般に眼圧の日内変動を考慮して、患者個々に設定されることが望まれている^{1), 8)~10)}。緑内障患者の眼圧の日内変動パターンについては種々の研究報告があり^{2)~4), 11)~14)}、それらの報告をみると、緑内障患者の眼圧のピークは朝に現れる症例が比較的多いものの、その割合は報告によって様々であり、また夕方や夜間にピークが現れる症例も少なくなく、個体差が大きい。

したがって、本剤の使用にあたっては、点眼時刻を一概に特定するべきではなく、医師が個々の患者にあわせて投与時刻を設定するべきであると考えられる。

用量

トラボプロスト点眼液(塩化ベンザルコニウム含有製剤)の本邦における用量設定については、第II相試験終了後相談において、医薬品機構より次のような見解が述べられた。

海外では第III相試験のデータを中心に、有効性については、眼圧の平均値、眼圧下降値、レスポンス解析及びノン・レスポンス解析を行い、安全性については、充血の頻度や重症度を評価した上で、リスクとベネフィットのバランスから、最終的に0.004%を至適用量に決定しており、日本人患者における至適用量についても海外と同様の検討が必要ではないかと考える。すなわち、既存の国内臨床試験成績のみでは、日本人患者における至適用量を決定するのは困難であり、今後、日本人患者を対象として0.0015%群と0.004%群の有効性と安全性を適切に評価できるような臨床試験を追加実施した上で、リスクとベネフィットを総合的に評価して、日本人患者における至適用量を決定せざるを得ないのではないかと考える。

これらの医薬品機構の助言を踏まえ、本邦における至適用量は、日本人患者を対象とした用量反応試験(5.3.5.1.1(C017))及び第III相試験(5.3.5.1.9(C025)、5.3.5.1.10(C026))、並びに日本人健康被験者を対象とした薬力学試験(5.3.3.1.4(C010)、5.3.4.1.1(C016))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(5.3.5.1.5(C021)、5.3.5.1.6(C022)、5.3.5.1.7(C023))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・ベネフィットの観点から設定した。

1) 米国・EUでの用量設定の経緯

本邦での用量設定にあたって、米国・EUでの用量設定に至る経緯を以下に示す。

米国及び欧州では、第2.7.3.2項に示す用量反応試験(5.3.5.1.2(C-96-52)、5.3.5.1.3(C-97-02))及び第III相試験(5.3.5.1.5(C-97-71)、5.3.5.1.6(C-97-72)、5.3.5.1.7(C-97-79)、5.3.5.1.4(C-97-73))を中心とした臨床試験で得られた有効性及び安全性プロファイルをもって、それぞれFDA及びCPMPに対して、トラボプロスト0.0015%及び0.004%(塩化ベンザルコニウム含有製剤)の2用量の承認申請を行ったが、両規制当局の審査の過程で、両用量の有効性及び安全性プロファイルの比較に関し、次のような議論がなされた。

①米国における審査の経緯

アルコン本社は、米国での申請時（2000 年 7 月）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)0.0015%及び 0.004%の有効性及び安全性プロファイルの比較に関しては、主に以下の内容を申請概要資料に記載した。

有効性

0.004%は、5.3.5.1.5（C-97-71）、5.3.5.1.6（C-97-72）、5.3.5.1.7（C-97-79）試験において、眼圧下降効果（眼圧値）、効果の持続性及び目標眼圧の達成率の面で 0.0015%に比し優れている。

安全性

0.0015%群及び 0.004%群で認められた眼局所の副作用発現率は、0.0015%群では 36.1%（237/657）、0.004%群では 45.3%（297/656）であった。また両群ともに、重篤な副作用の発現はみられず、多くは軽度から中等度の消失に至ったものであり、副作用による治験中止率も 0.0015%群では 1.8%（12/657）、0.004%群では 4.4%（29/656）と少なかった。また、眼局所以外の副作用の発現も 0.0015%群では 4.0%（26/657）、0.004%群では 3.2%（21/656）と両群ともに少なく、全身に対する高い安全性が示された。

眼の充血の有害事象発現率は、0.0015%群では 30.3%（199/657）、0.004%群では 39.5%（259/656）と、0.004%群に多くみられたが、症状の程度は両群ともに重篤なものではなく、その多くは消失に至った軽度の事象であり、安全性上問題となるものではない。その他の安全性パラメータについては、両群間で大きな相違はみられていない。

以上より、安全性プロファイルについては両群間で大きな相違がないことが示された。

上記アルコン本社の主張に対し、FDA の見解は以下のとおりであった。

トラボプロスト 0.0015%及び 0.004%点眼液の効果には統計的及び臨床的に有意差はないが、0.004%の効果が強いと結論され、両用量のリスク・ベネフィット比を比較すると、0.004%が優っていると判断されることから、申請者が両用量を支持するのであれば、リスク・ベネフィットの観点から 0.0015%の有用性を示す必要がある。

このため、アルコン本社は、0.0015%を申請用量から取り下げ、その結果 2001 年 3 月に 0.004%のみが承認された。

②欧州における審査の経緯

申請概要資料（申請日：2000 年 12 月）に記載した有効性及び安全性プロファイルに関し、CPMP は以下の見解をアルコン本社に示した。

0.0015%と 0.004%では差がみられず、実際に眼科医がトラボプロスト点眼液を処方する際に、2 用量を使い分ける上での根拠となるデータがなく、両用量をともに承認する妥当性は示されていないように考えられる。したがって、0.004%群に多く充血の発現がみられていることも踏まえた上でリスク・ベネフィットを勘案し、至適用量の選択について更なる検討を行うべきである。

そこでアルコン本社は、改めて以下の如く 0.0015%及び 0.004%の有効性及び安全性データを詳細に精査した上で、リスク・ベネフィットを勘案した結果、0.004%の有用性は 0.0015%に比べて上回るとの結論を導き、当該報告書を CPMP に提出し、0.0015%を申請から取り下げ、0.004%の

みについて申請を行った。

有効性

0.004%は、5.3.5.1.5 (C-97-71)、5.3.5.1.6 (C-97-72)、5.3.5.1.7 (C-97-79) 試験において、眼圧下降効果（眼圧値）、効果の持続性及び目標眼圧の達成率の面で 0.0015%に比し優れていた。

また、眼圧下降値が 3mmHg 以下であった患者（眼圧下降効果不十分例）の割合は、5.3.5.1.7 (C-97-79) 試験では 0.0015%群では 3.6%、0.004%群では 0.6%、第Ⅲ相試験の併合解析では、0.0015%群では 8.1%、0.004%群では 5.2%と、いずれも 0.004%群の割合が低かった。

安全性

0.0015%群及び 0.004%群で認められた眼局所の副作用発現率は、0.0015%群では 36.1% (237/657)、0.004%群では 46.2% (328/710) であった。

0.0015%群及び 0.004%群で認められた副作用は重篤なものではなく、多くは軽度から中等度の消失に至ったものであり、臨床重大なものではなかった。また、副作用による治験中止例も少なかった（眼局所の副作用による中止率：0.0015%群 1.5% (10/657)、0.004%群 4.2% (30/710)、眼局所以外の副作用による中止率：0.0015%群 0.6% (4/657)、0.004%群 0.8% (6/710)）。さらに、眼局所以外の副作用の発現も 0.0015%群では 4.0% (26/657)、0.004%群では 4.1% (26/710) と両群ともに少なく、全身に対する高い安全性が示された。

眼の充血の副作用発現率（併用療法試験 5.3.5.1.4 (C-97-73) 試験を含む）は、0.0015%群では 25.4% (211/832)、0.004%群では 36.7% (314/855) と 0.004%群に多くみられたが、症状の程度は両群ともに重篤なものではなく、その 90%以上が軽度の事象であり（平均充血スコアは両群ともに 0.5 未満）あり、充血の副作用による中止例も少なく（表 1）、この発現率の差は臨床意義のあるものではないと判断される。また、充血のみの副作用発現例を除き算出した眼局所の副作用の発現率は、0.0015%及び 0.004%の両群間で大きな差はみられず（表 2）、充血以外の安全性プロファイルについて両群間で大きな相違がないことが示された。

以上より、0.004%は 0.0015%と同様に安全に使用できる薬剤であり、両者の充血を含めた安全性プロファイルに大きな差異はないものと判断される。

表 1 充血の副作用による中止率

投与群	単独療法試験 ¹⁾	併用療法試験 ²⁾	単独療法試験+併用療法試験
Travoprost 0.0015%	1.1% (7/657)	0.6% (1/175)	1.0% (8/832)
Travoprost 0.004%	2.7% (19/710)	1.4% (2/145)	2.5% (21/855)

1) 5.3.5.1.5(C-97-71)、5.3.5.1.6(C-97-72)、5.3.5.1.7(C-97-79)、5.3.3.1.2(C-99-08)、C-99-18、5.3.3.3.1(C-99-97)試験

2) 5.3.5.1.4(C-97-73)試験

表 2 充血のみの副作用発現例を除いた眼局所の副作用発現率

投与群	単独療法試験 (5.3.5.1.5(C-97-71)、5.3.5.1.6(C-97-72)、 5.3.5.1.7(C-97-79)試験)	併用療法試験 (5.3.5.1.4(C-97-73) 試験)
Travoprost 0.0015%	16.2% (97/597)	16.9% (24/142)
Travoprost 0.004%	21.9% (131/598)	16.6% (24/145)

リスクベネフィット

0.004%は、0.0015%を凌ぐ優れた眼圧下降効果、及び 0.0015%と同様の安全性プロファイルを有していることから、臨床有用性は 0.004%の方が高いと判断される。したがって、緑内障治療における眼圧下降治療の重要性という観点においては、0.004%の臨床有用性を患者に供しないことは倫理にもとるものと判断し、0.0015%を申請から取り下げ、0.004%のみについて申請を行うこととする。

上記見解を回答後、CPMP は以下の見解を示し、リスクベネフィットの観点から 2001 年 10 月に 0.004%のみが承認された。

- 有効性の面において、0.004%は 0.0015%に比しクリニカルサクセスレート及び効果の持続性

の面で優れており、また、平均眼圧値での比較でも 0.004%が統計的有意差は示されないものの、数値の上では優る結果であると評価する。

- ・ 安全性の面において、0.004%群でみられた有害事象の多くは軽度の事象であり、重篤な副作用の発現がないこと、また、最も多く認められた副作用は充血であったが、充血による中止率は低かったこと、さらに、眼局所以外の副作用の発現頻度が低いことを確認した。加えて、治験薬との関連性を否定できない血液学及び血液生化学値異常が認められていないことも確認した。これら安全性プロファイルに基づく 0.004%の忍容性は、ラタノプロストに劣るものではないと判断され、また、チモロールとの比較では、眼局所の副作用の発現頻度の面では劣るものの、心血管系又は呼吸器系に及ぼす影響の面ではチモロールに比しより影響が少なくなることが期待される。以上より、0.004%の安全性プロファイルは、臨床使用に耐え得るものであると判断される。
- ・ 0.004%の充血発現率、症状の程度、充血による中止率は 0.0015%に比べ高かったが、臨床的見地に立った場合、充血自体は限局的事象 (a limited relevance) として捉えられ、それは 0.004%の有する高い眼圧下降効果によって打ち消されるものと判断される。

2) 本邦における用量設定

欧米での承認用量が決定する以前の本邦における開発着手当初は、欧米での申請用量である 0.0015%及び 0.004%の 2 用量が、本邦においても申請用量になりうることを想定していた。しかしながら、米国及び欧州における申請から承認にかけての審査の過程で、リスクベネフィットの観点から、再度 0.0015%と 0.004%の有用性を精査し、最終的にアルコン本社が至適用量として 0.0015%を取り下げ、0.004%のみを選択した経緯を踏まえ、それと同様の視点に立ち検討を行なった。

すなわち、日本人患者を対象とした用量反応試験 (5.3.5.1.1 (C017)) 及び第 III 相試験 (5.3.5.1.9 (C025)、5.3.5.1.10 (C026))、並びに日本人健康被験者を対象とした薬力学試験 (5.3.3.1.4 (C010)、5.3.4.1.1 (C016)) 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 (5.3.5.1.5 (C021)、5.3.5.1.6 (C022)、5.3.5.1.7 (C023)) 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。

①有効性

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用量反応試験 (5.3.5.1.1 (C017)) において、プラセボに対する優越性が認められたトラボプロスト点眼液 0.0015%及び 0.004%の 2 用量間の有効性の差については、プライマリーエンドポイントでは明らかな差は見出されなかった。また、第 III 相試験 (5.3.5.1.9 (C025)、5.3.5.1.10 (C026)) 及び日本人健康被験者を対象とした薬力学試験 (5.3.3.1.4 (C010)、5.3.4.1.1 (C016)) の成績を含め、さまざまな角度から検討した結果、用量間及びラタノプロストとの比較において以下のような差が見出された。なお、ブリッジングにより外挿した外国人の第 III 相試験 (5.3.5.1.5 (C021)、5.3.5.1.6 (C022)、5.3.5.1.7 (C023)) 成績と比較しながら考察した。

併合解析については、日本人の試験成績と外国人の試験成績 (用量間 (0.004%、0.0015%) 及びラタノプロストとの差) を比較するにあたって、複数の試験をそれぞれ日本人データと外国人データに可能な限り併合した。日本人は 5.3.3.1.4 (C010)、5.3.4.1.1 (C016)、5.3.5.1.1 (C017)、5.3.5.1.9 (C025)、5.3.5.1.10 (C026) の 5 試験を対象とし、全試験の併合、患者試験の併合、外国人試験

と同様にベースライン眼圧 21mmHg 以上の症例を対象とした併合等、複数の検討を行った。海外試験は 5.3.5.1.5 (C021)、5.3.5.1.6 (C022)、5.3.5.1.7 (C023) の 3 試験を併合し解析した。

また、5.3.5.1.10 (C026) 試験については、医学的に原因の特定できない眼圧コントロール不良が多くみられ、他の試験と同列に評価して有効性を検討することは妥当でないと考えられたため、本項では本試験を有効性評価の併合解析に加えた成績と除外した成績を併記した。

i) 眼圧下降効果（眼圧測定時点ごとの眼圧下降値の比較）

測定時点毎の眼圧下降値における用量間（0.004%、0.0015%）及びラタノプロストとの差を、試験毎及び外国人患者試験の併合について、図 8～図 26 に示す（検定は反復測定分散分析による 2 標本 t-検定を用いた）。

なお、日本人患者試験については、日内変動を検討した試験が少ないため、健常者を対象とした薬力学試験の成績を合わせて示した（「ii）効果の持続性」と「iii）クリニカルサクセスレート」も同様）。また、日本人試験では、眼圧測定時点（時刻及び時期）が試験毎に大きく異なるため、外国人患者試験で行なったような測定時点毎の併合（図 16、図 21、図 26）は行なわなかった。

a) 0.004%と 0.0015%の比較（図 8～図 16）

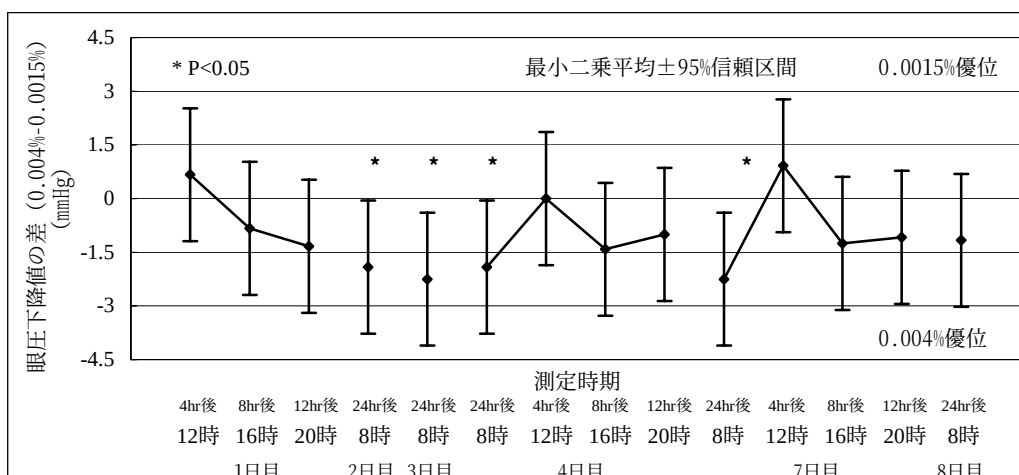
0.004%の眼圧下降値は、日本人患者（眼圧 $\geq$ 21mmHg）を対象とした 5.3.5.1.10 (C026) 試験を除き、日本人及び外国人試験ともに多くの眼圧測定時点で、0.0015%より上回っていた。外国人患者 3 試験の併合において、0.004%の眼圧下降値は、0.0015%に対して上回る傾向が認められた。

b) 0.004%とラタノプロストの比較（図 17～図 21）

0.004%の眼圧下降値は、日本人及び外国人試験ともに多くの眼圧測定時点で、ラタノプロストより上回っていた。外国人患者 3 試験の併合において、0.004%の眼圧下降値は、ラタノプロストに対して上回る傾向が認められた。

c) 0.0015%とラタノプロストの比較（図 22～図 26）

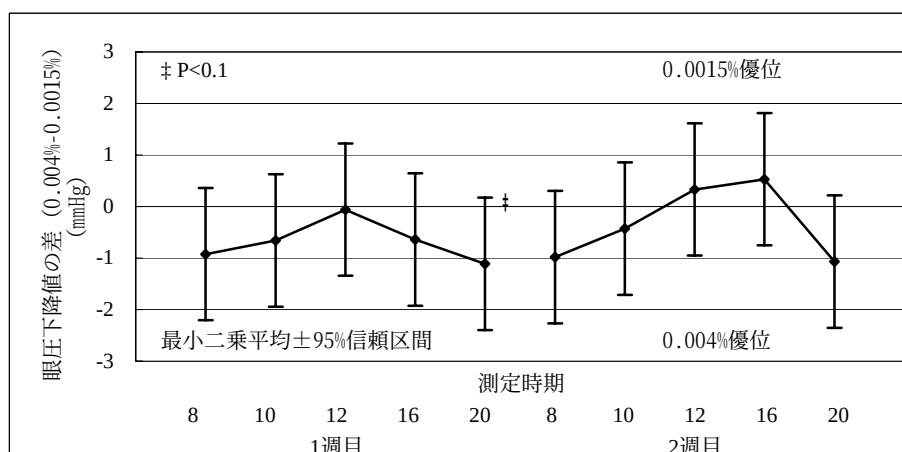
0.0015%の眼圧下降値は、5.3.5.1.10 (C026) 試験を除き、日本人及び外国人試験ともにラタノプロストと同程度であった。外国人患者 3 試験の併合においても、0.0015%とラタノプロストの間では有意差はみられなかった。



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。以下同様。

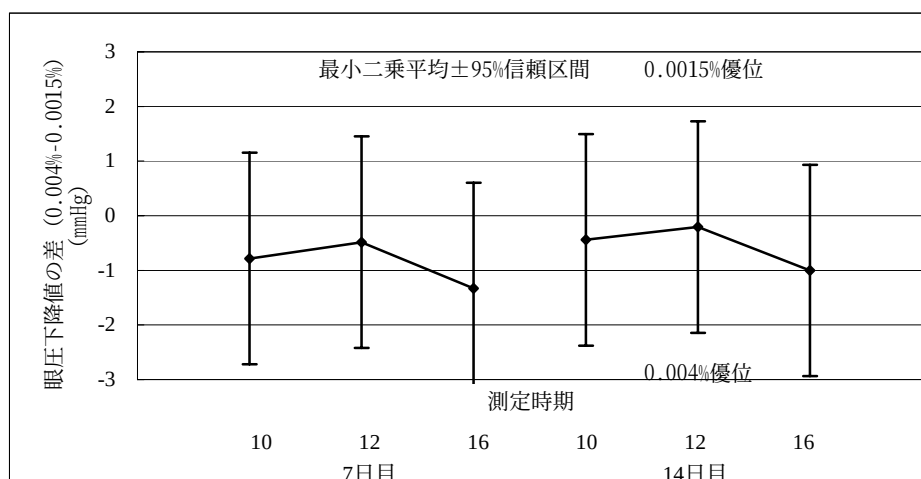
症例数は、0.0015%群：12例、0.004%群：12例

図8 トラボプロスト 0.004%と0.0015%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(日本人健常者第Ⅰ相 5.3.3.1.4 (C010) 試験)



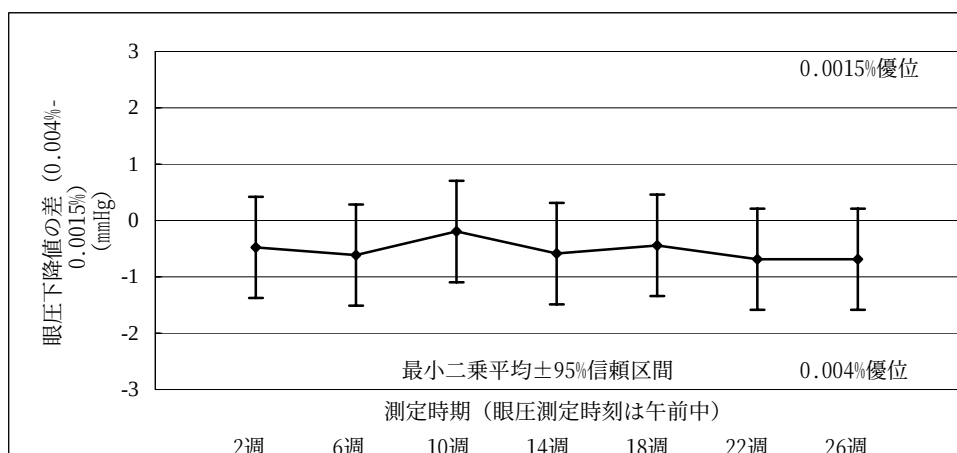
症例数は、0.0015%群：21例、0.004%群：20例

図9 トラボプロスト 0.004%と0.0015%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(日本人健常者第Ⅰ相 5.3.4.1.1 (C016) 試験)



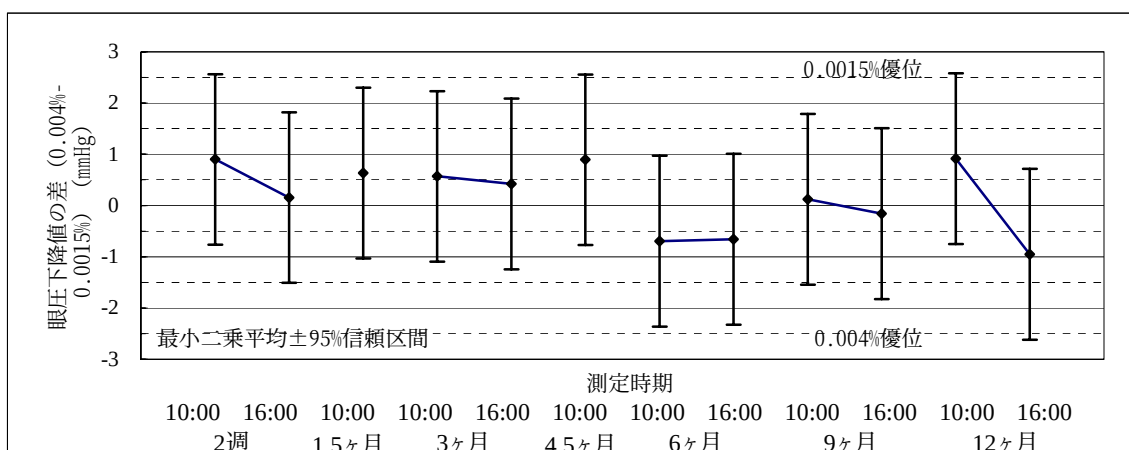
症例数は、0.0015%群：22例、0.004%群：21例

図 10 トラボプロスト 0.004%と 0.0015%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(日本人患者第Ⅱ相 5.3.5.1.1 (C017) 試験)

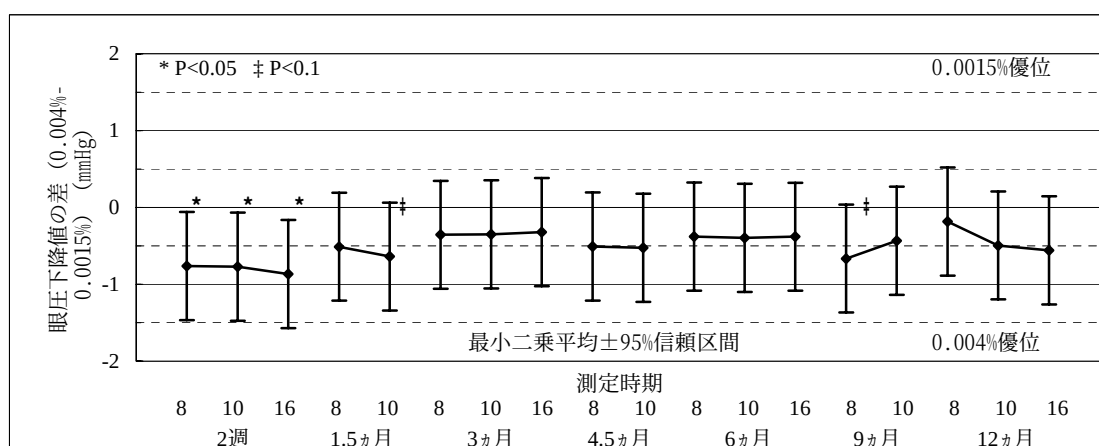


症例数は、0.0015%群：66例、0.004%群：70例

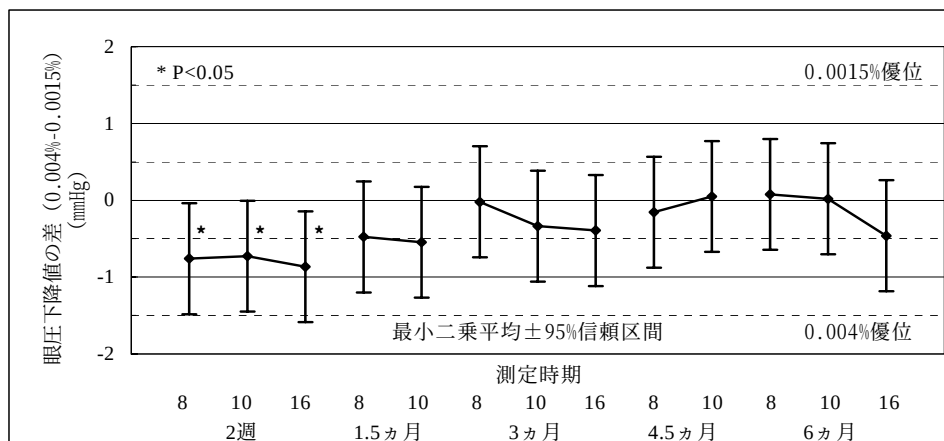
図 11 トラボプロスト 0.004%と 0.0015%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(日本人患者第Ⅲ相 5.3.5.1.9 (C025) 試験)



症例数は、0.0015%群：25 例、0.004%群：24 例
図 12 トラバプロスト 0.004%と 0.0015%の眼圧下降値 (mmHg) の差
 (日本人患者第 III 相 5.3.5.1.10 (C026) 試験)

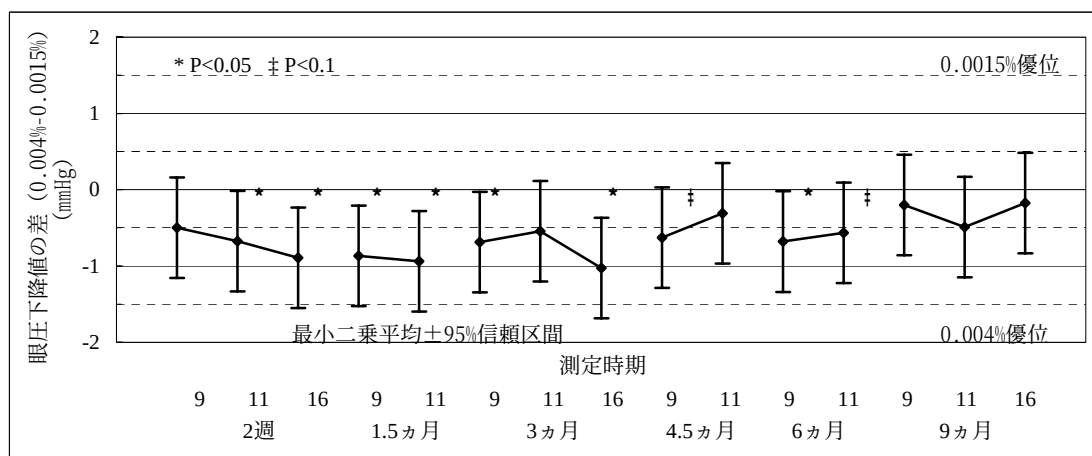


症例数は、0.0015%群：202 例、0.004%群：197 例
図 13 トラバプロスト 0.004%と 0.0015%の眼圧下降値 (mmHg) の差
 (外国人患者第 III 相 5.3.5.1.5 (C021) 試験)



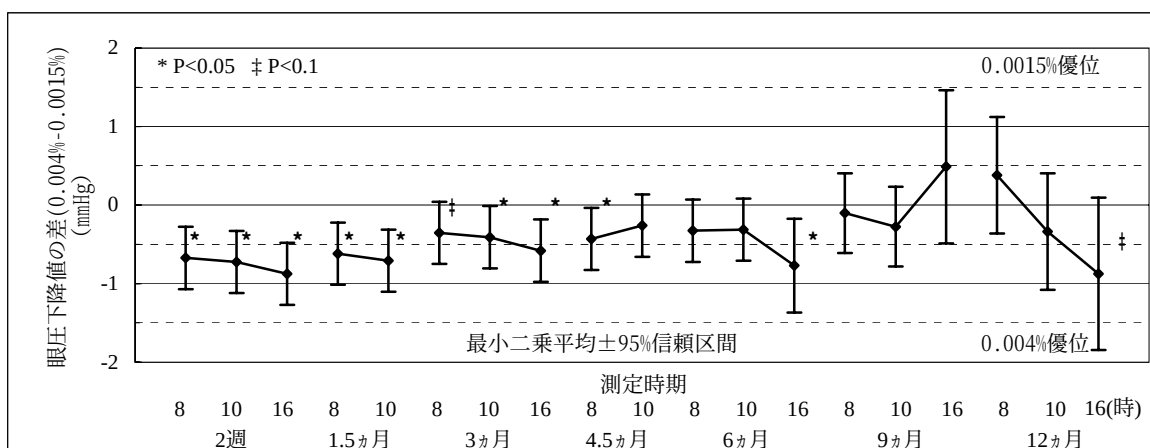
症例数は、0.0015%群：198 例、0.004%群：197 例

図 14 トラボプロスト 0.004%と 0.0015%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(外国人患者第Ⅲ相 5.3.5.1.6 (C022) 試験)



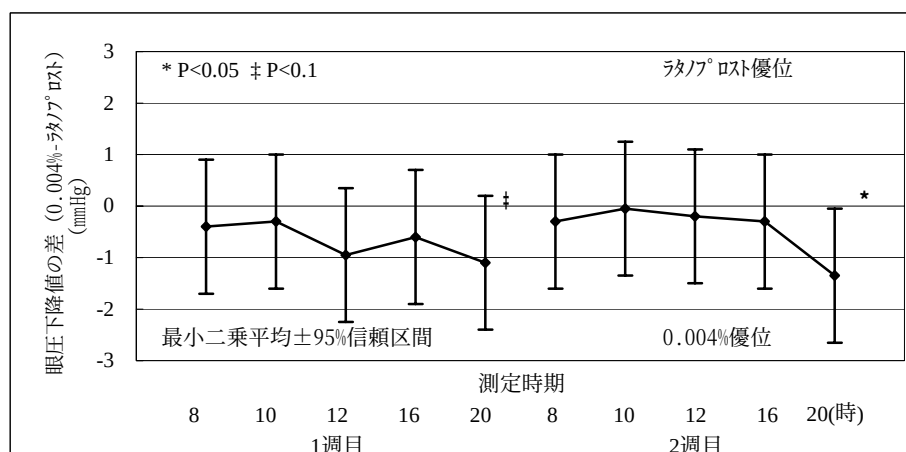
症例数は、0.0015%群：190 例、0.004%群：197 例

図 15 トラボプロスト 0.004%と 0.0015%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(外国人患者第Ⅲ相 5.3.5.1.7 (C023) 試験)



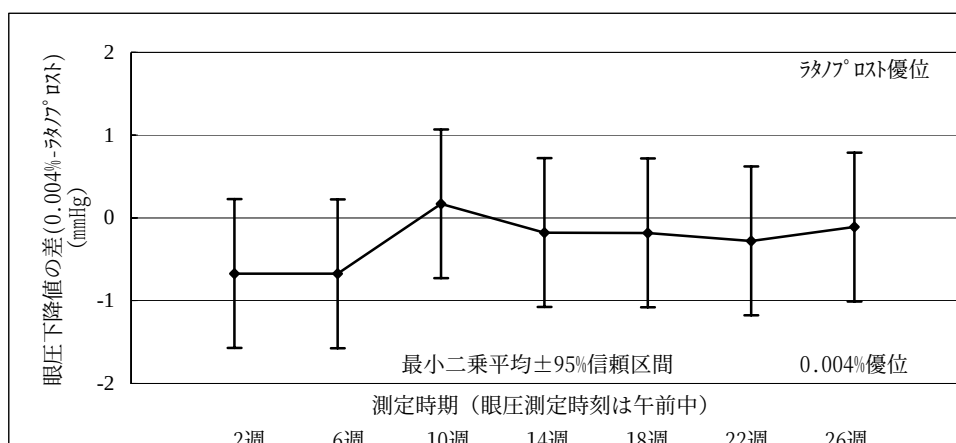
症例数は、0.0015%群：590 例、0.004%群：591 例

図 16 トラボプロスト 0.004%と 0.0015%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(外国人患者第Ⅲ相 5.3.5.1.5 (C021)、5.3.5.1.6 (C022)、
5.3.5.1.7 (C023) 試験併合)



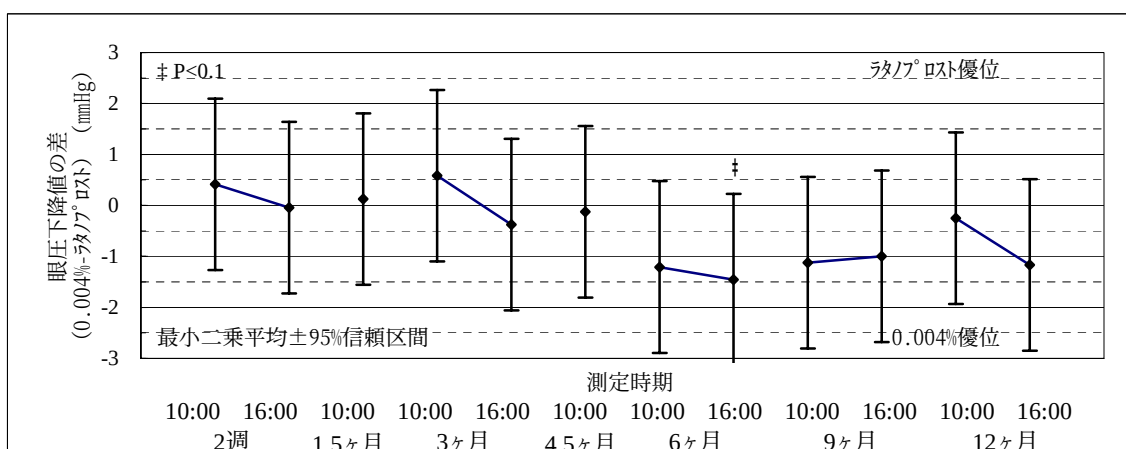
症例数は、0.004%群：20 例、ラタノプロスト群：20 例

図 17 トラボプロスト 0.004%とラタノプロスト 0.005%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(日本人健常者第Ⅰ相 5.3.4.1.1 (C016) 試験)



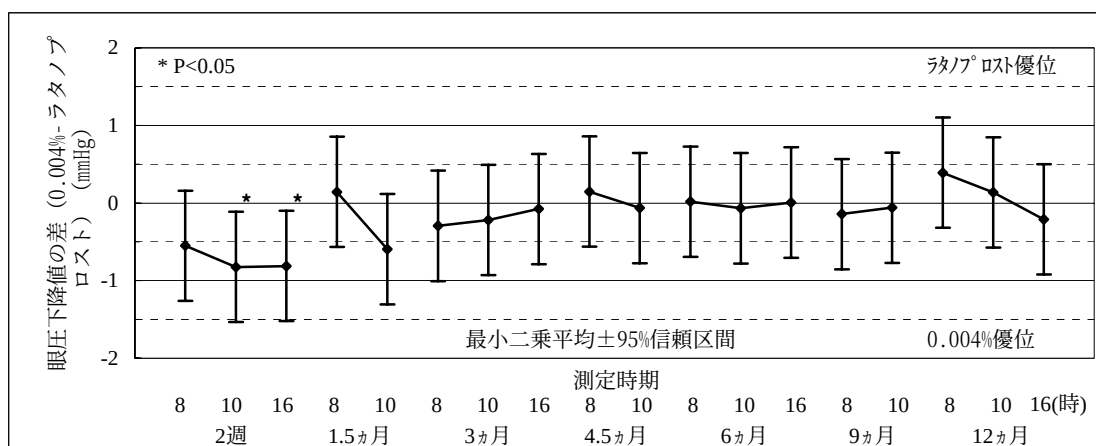
症例数は、0.004%群：70 例、ラタノプロスト群：66 例

図 18 トラボプロスト 0.004%とラタノプロスト 0.005%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(日本人患者第Ⅲ相 5.3.5.1.9 (C025) 試験)

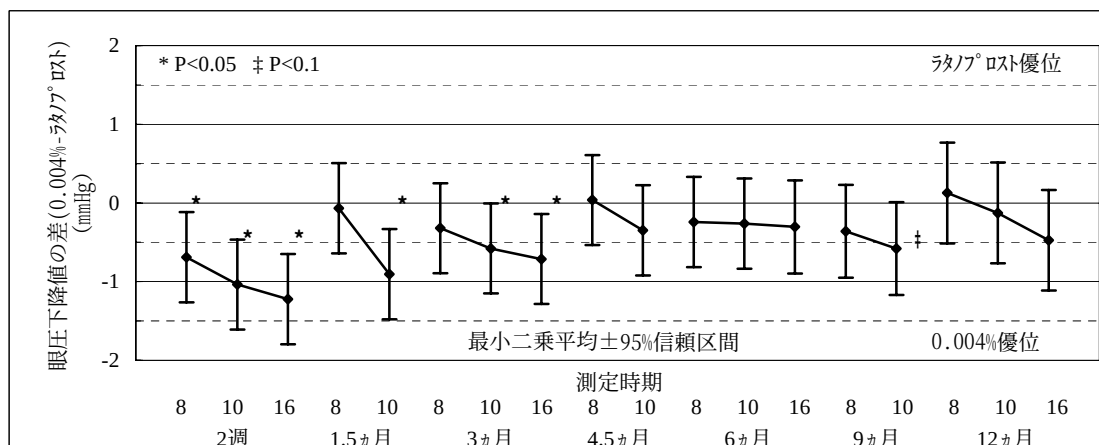


症例数は、0.004%群：24 例、ラタノプロスト群：24 例

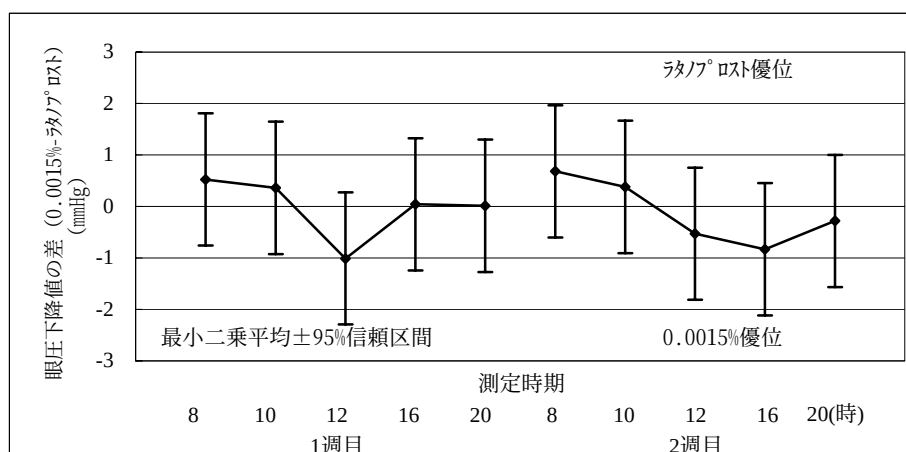
図 19 トラボプロスト 0.004%とラタノプロスト 0.005%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(日本人患者第Ⅲ相 5.3.5.1.10 (C026) 試験)



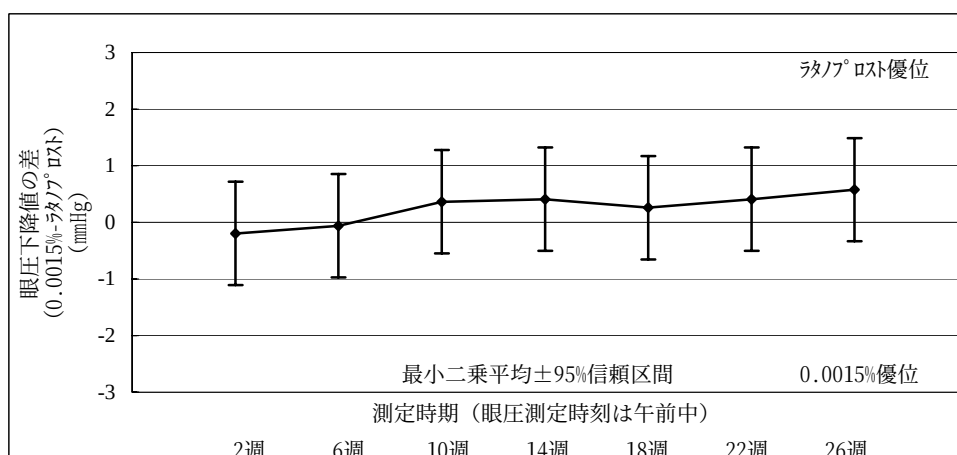
症例数は、0.004%群：197 例、ラタノプロスト群：193 例
図 20 トラボプロスト 0.004%とラタノプロスト 0.005%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(外国人患者第Ⅲ相 5.3.5.1.5 (C021) 試験)



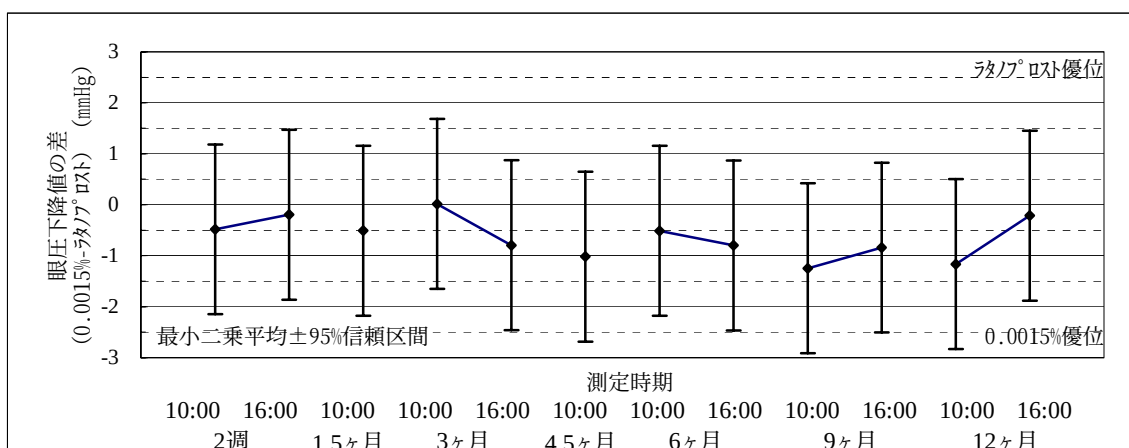
症例数はトラボプロスト 0.004%群：591 例、ラタノプロスト群：193 例
図 21 トラボプロスト 0.004%とラタノプロスト 0.005%の眼圧下降値の差
(外国人患者第Ⅲ相 5.3.5.1.5 (C021)、5.3.5.1.6 (C022)、
5.3.5.1.7 (C023) 試験併合)



症例数は、0.0015%群：21 例、ラタノプロスト群：20 例
図 22 トラボプロスト 0.0015%とラタノプロスト 0.005%の眼圧下降値 (mmHg) の差
 (日本人健常者第Ⅰ相 5.3.4.1.1 (C016) 試験)

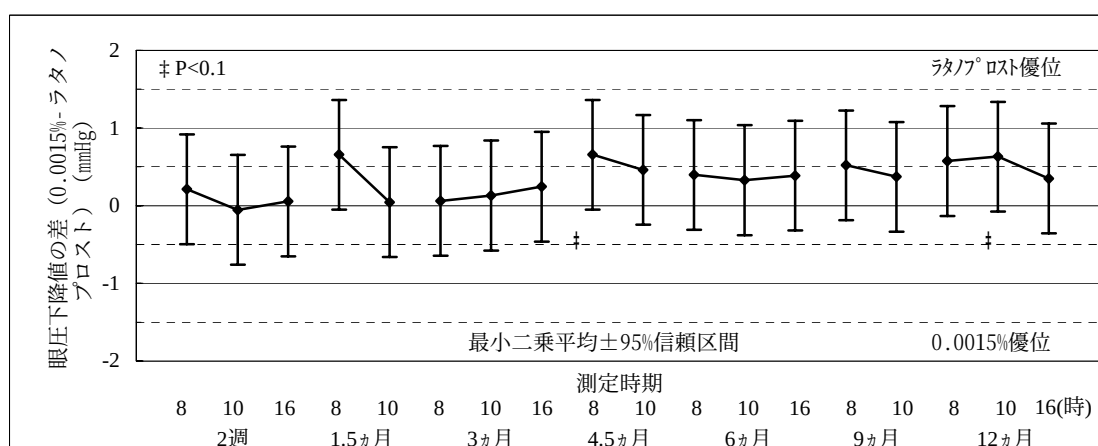


症例数は、0.0015%群：66 例、ラタノプロスト群：66 例
図 23 トラボプロスト 0.0015%とラタノプロスト 0.005%の眼圧下降値 (mmHg) の差
 (日本人患者第Ⅰ相 5.3.5.1.9 (C025) 試験)



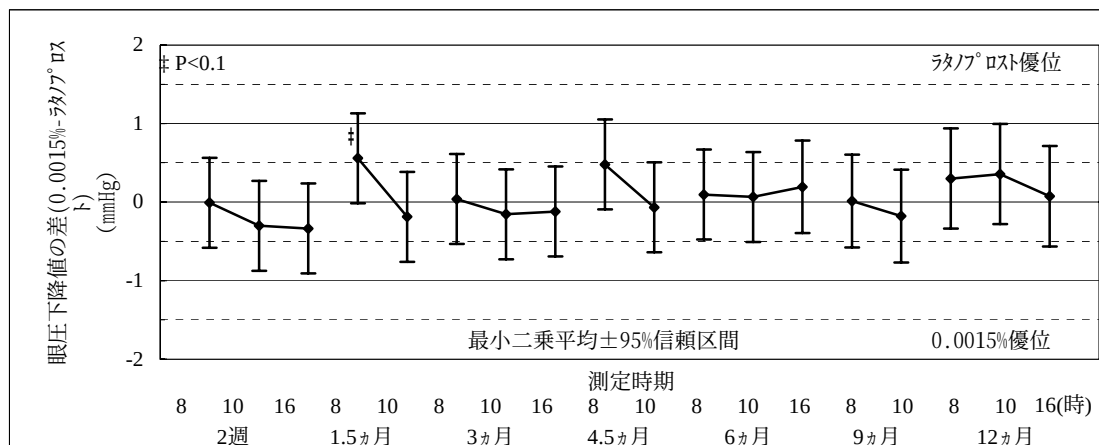
症例数は、0.0015%群：25 例、ラタノプロスト群：24 例

図 24 トラボプロスト 0.0015%とラタノプロスト 0.005%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(日本人患者第Ⅲ相 5.3.5.1.10 (C026) 試験)



症例数は、0.0015%群：202 例、ラタノプロスト群：193 例

図 25 トラボプロスト 0.0015%とラタノプロスト 0.005%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(外国人患者第Ⅲ相 5.3.5.1.5 (C021) 試験)



症例数は、0.0015%群：590 例、ラタノプロスト群：193 例

**図 26 トラボプロスト 0.0015%とラタノプロスト 0.005%の眼圧下降値 (mmHg) の差
(外国人患者第Ⅲ相 5.3.5.1.5 (C021)、5.3.5.1.6 (C022)、
5.3.5.1.7 (C023) 試験併合)**

ii) 効果の持続性（トラフ時の効果）

効果の持続性について検討するため、点眼 12 又は 14 時間後と点眼 20 又は 24 時間後の眼圧下降値について、用量間（0.004%、0.0015%）及びラタノプロストとの差を、図 27～図 29 に示す（検定は反復測定分散分析による 2 標本 t-検定を用いた）。

なお、外国人患者試験は全てベースライン眼圧値 21mmHg 以上の症例を対象としたが、日本人試験では 21mmHg 未満の症例も含まれるため、日本人試験については、全体の成績とともに、21mmHg 以上の症例を抽出して検討した成績も併せて示した。

a) 0.004%と 0.0015%の比較（図 27）

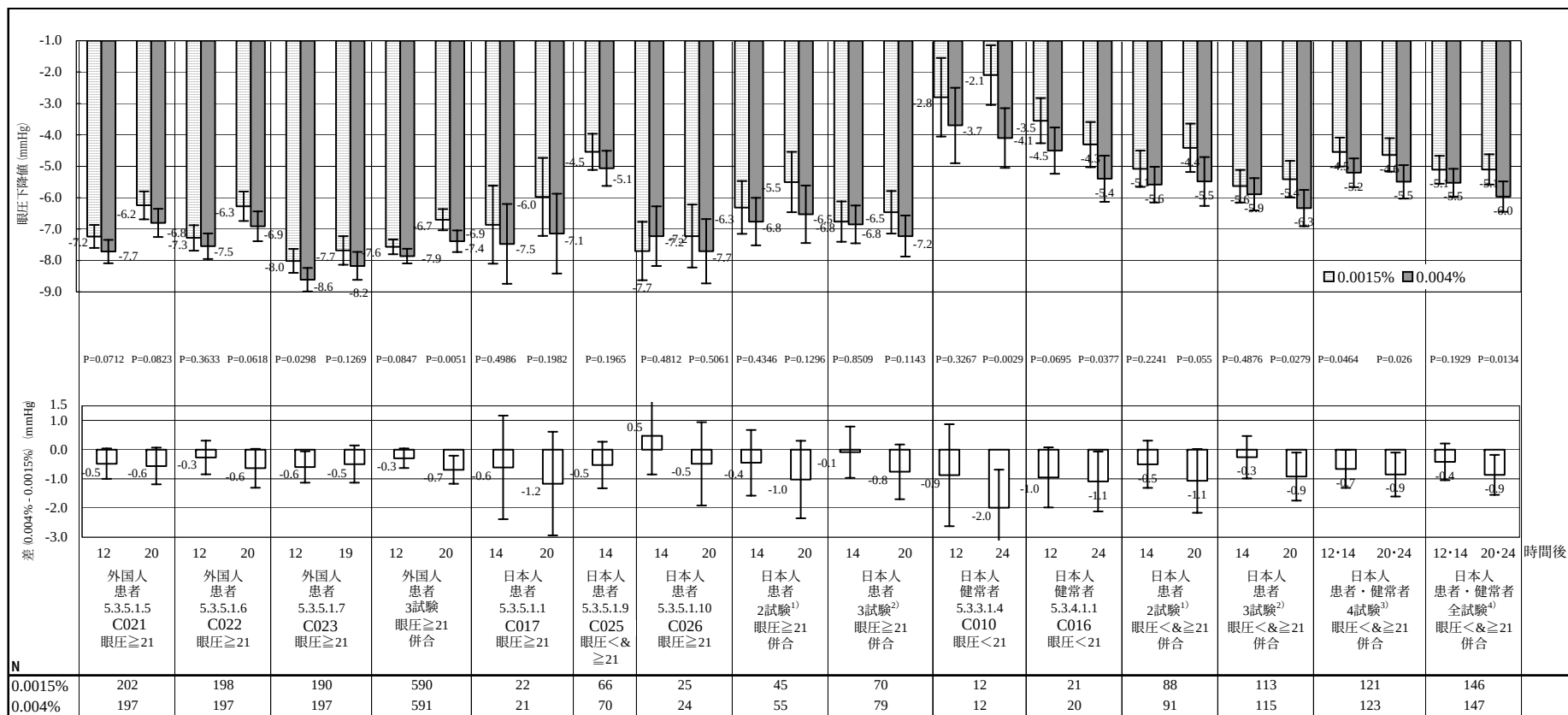
点眼 20 又は 24 時間後の 0.004%の眼圧下降値は、0.0015%に対して、全ての日本人試験及び外国人試験で上回っていた。日本人患者 3 試験の併合、健常者試験を含めた日本人 5 試験の併合、並びに外国人患者 3 試験の併合において、点眼 20 又は 24 時間後の 0.004%の眼圧下降値は、0.0015%に対して上回る傾向が認められた。

b) 0.004%とラタノプロストの比較（図 28）

点眼 20 又は 24 時間後の 0.004%の眼圧下降値は、ラタノプロストに対して、全ての日本人試験及び外国人試験で上回っていた。日本人患者 3 試験の併合、健常者試験を含めた日本人 5 試験の併合、並びに外国人患者 3 試験の併合において、点眼 20 又は 24 時間後の 0.004%の眼圧下降値は、ラタノプロストに対して上回る傾向が認められた。

c) 0.0015%とラタノプロストの比較（図 29）

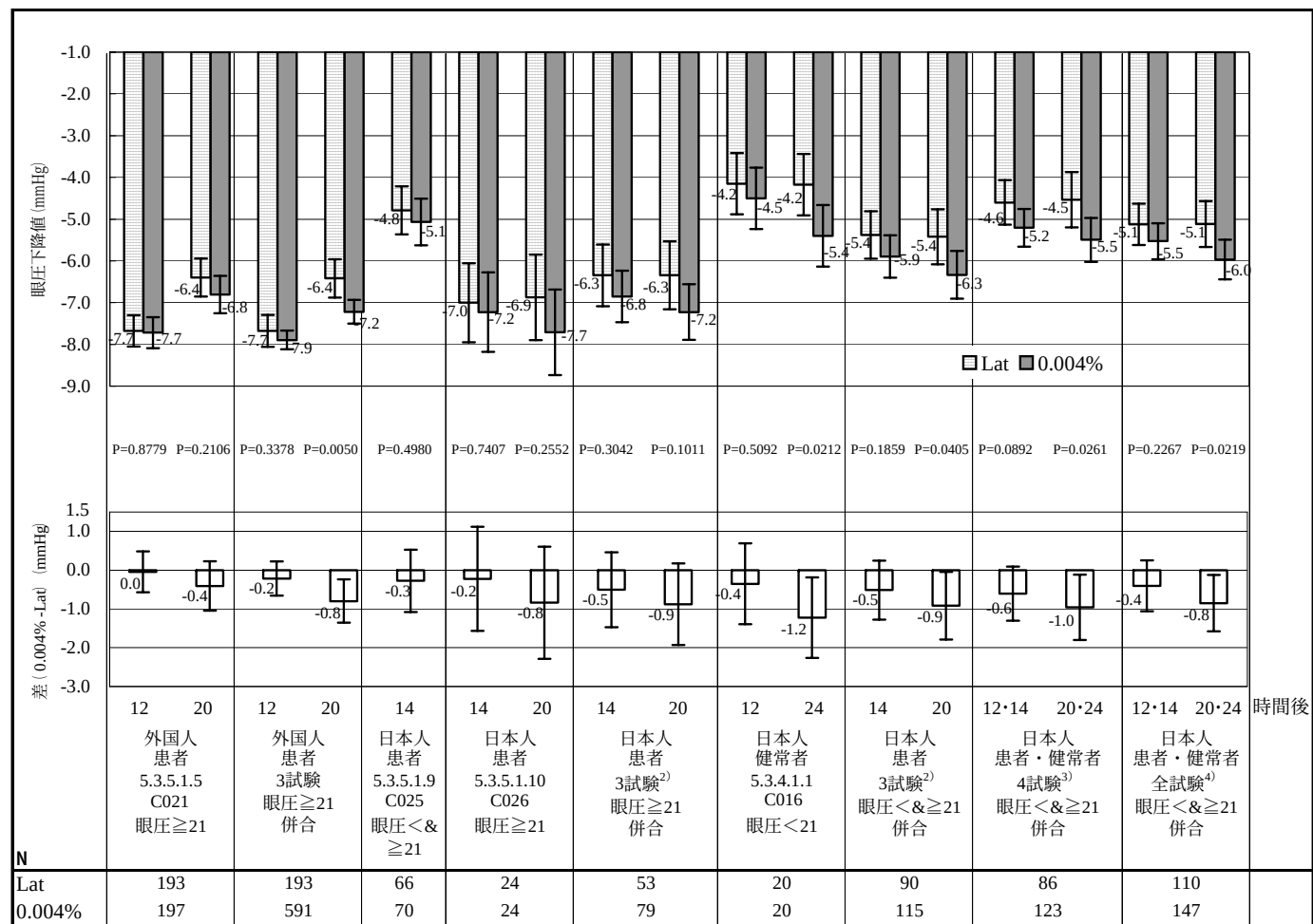
点眼 20 又は 24 時間後の 0.0015%の眼圧下降値は、ラタノプロストと同程度であった。日本人患者 3 試験の併合、健常者試験を含めた日本人 5 試験の併合、並びに外国人患者 3 試験の併合のいずれも有意差はみられなかった。



* $<$ 21:ベースライン眼圧 $\geq$ 21mmHg、 $<$ 21mmHg の症例をともに含む

- 1) 5.3.5.1.1 : C017 及び 5.3.5.1.9 : C025
 2) 5.3.5.1.1 : C017 、 5.3.5.1.9 : C025 及び 5.3.5.1.10 : C026
 3) 5.3.3.1.4 : C010 、 5.3.4.1.1 : C016 、 5.3.5.1.1 : C017 及び 5.3.5.1.9 : C025
 4) 5.3.3.1.4 : C010 、 5.3.4.1.1 : C016 、 5.3.5.1.1 : C017 、 5.3.5.1.9 : C025 及び 5.3.5.1.10 : C026

図 27 点眼 12・14 時間後と 20・24 時間後におけるトラバプロスト 0.004%とトラバプロスト 0.0015%の眼圧下降値（眼圧下降値及び群間差）



* $<$ & $\geq$ 21: ベースライン眼圧 $\geq$ 21mmHg、 $<$ 21mmHg の症例をともに含む

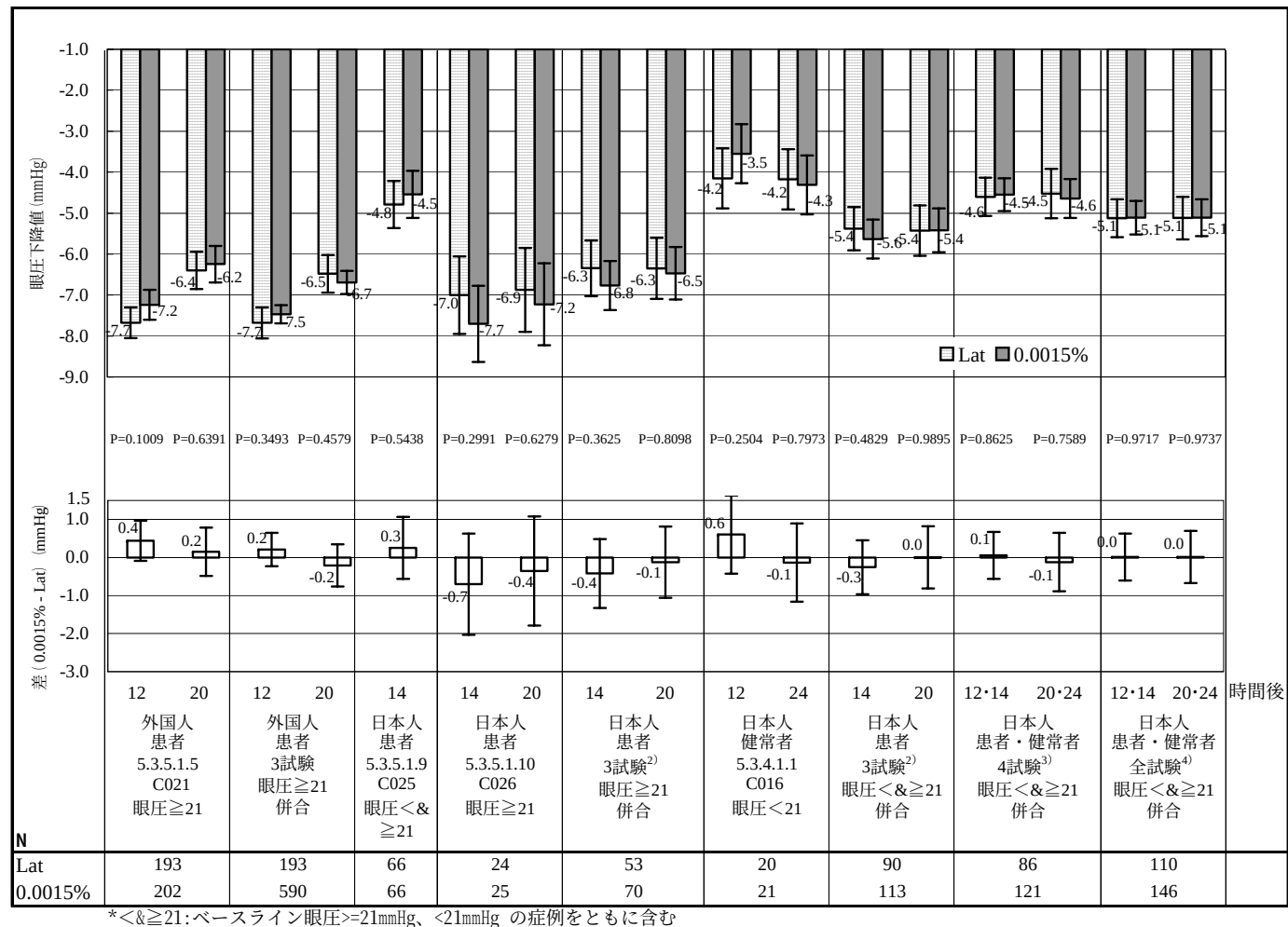
1) 5.3.5.1.1 : C017 及び 5.3.5.1.9 : C025

2) 5.3.5.1.1 : C017 、 5.3.5.1.9 : C025 及び 5.3.5.1.10 : C026

3) 5.3.3.1.4 : C010 、 5.3.4.1.1 : C016 、 5.3.5.1.1 : C017 及び 5.3.5.1.9 : C025

4) 5.3.3.1.4 : C010 、 5.3.4.1.1 : C016 、 5.3.5.1.1 : C017 、 5.3.5.1.9 : C025 及び 5.3.5.1.10 : C026

図 28 点眼 12・14 時間後と 20・24 時間後におけるトラボプロスト 0.004%とラタノプロストの眼圧下降値（眼圧下降値及び群間差）



* ≤ 21 :ベースライン眼圧 ≥ 21 mmHg、 < 21 mmHg の症例をともに含む

1) 5.3.5.1.1 : C017 及び 5.3.5.1.9 : C025

2) 5.3.5.1.1 : C017 、 5.3.5.1.9 : C025 及び 5.3.5.1.10 : C026

3) 5.3.3.1.4 : C010 、 5.3.4.1.1 : C016 、 5.3.5.1.1 : C017 及び 5.3.5.1.9 : C025

4) 5.3.3.1.4 : C010 、 5.3.4.1.1 : C016 、 5.3.5.1.1 : C017 、 5.3.5.1.9 : C025 及び 5.3.5.1.10 : C026

図 29 点眼 12・14 時間後と 20・24 時間後におけるトラボプロスト 0.0015%とラタノプロストの眼圧下降値（眼圧下降値及び群間差）

iii) クリニカルサクセスレート（目標眼圧達成率）

クリニカルサクセスレートについて、用量間（0.004%、0.0015%）及びラタノプロストとの差を、図 30～図 32 に示す（検定は GEE 解析を用いた）。

なお、クリニカルサクセスレートの基準は以下の通りとした。

ベースライン眼圧 21mmHg 以上の症例：眼圧値 17mmHg 以下又は眼圧下降率 30%以上

ベースライン眼圧 21mmHg 未満の症例：眼圧下降率 30%以上

a) 0.004%と本剤 0.0015%の比較（図 30）

0.004%のクリニカルサクセスレートは、日本人試験及び外国人試験ともに 0.0015%より高かった。日本人患者 3 試験の併合では有意差はみられなかったが、外国人患者 3 試験の併合において、0.004%のクリニカルサクセスレートは、0.0015%に対して有意に高かった（ $p=0.0025$ ）。

b) 0.004%とラタノプロストの比較（図 31）

0.004%のクリニカルサクセスレートは、日本人試験及び外国人試験ともにラタノプロストより高かった。日本人患者 3 試験の併合では有意差はみられなかったが、外国人患者 3 試験の併合において、0.004%のクリニカルサクセスレートは、ラタノプロストに対して有意に高かった（ $p=0.0030$ ）。

c) 0.0015%とラタノプロストの比較（図 32）

0.0015%のクリニカルサクセスレートは、ラタノプロストと同程度であった。日本人患者 3 試験の併合、健常者試験を含めた日本人 5 試験の併合、並びに外国人患者 3 試験の併合のいずれでも有意差はみられなかった。

なお、用量間又は薬剤間の差がほとんどみられなかった 1 試験（5.3.5.1.10（C026））を除いた日本人 4 試験の併合解析では、0.004%のクリニカルサクセスレートは、ラタノプロストに対して有意に高く（ $p=0.0499$ ）、また 0.0015%に対しても有意傾向がみられた（ $p=0.0651$ ）。

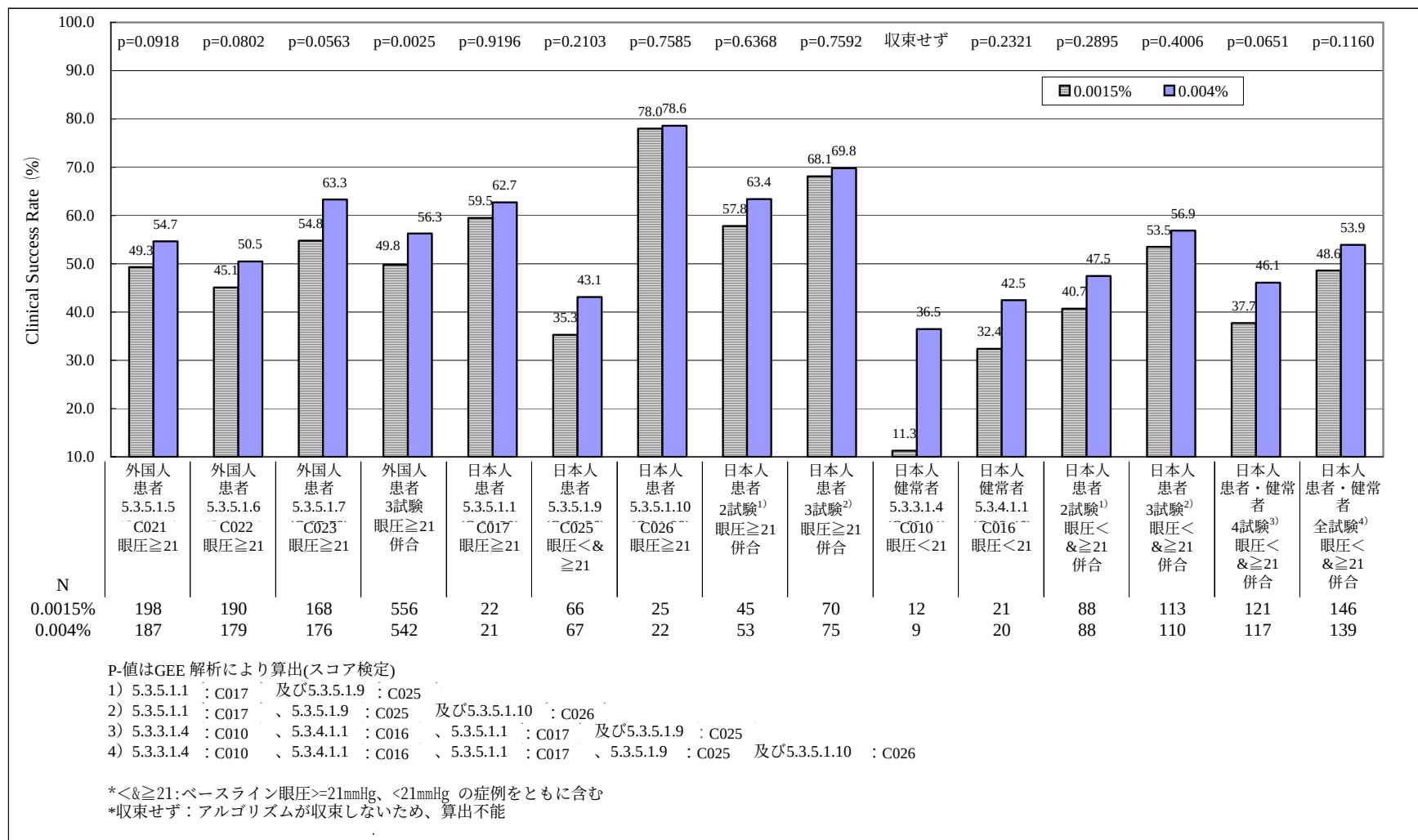


図 30 クリニカルサクセスレート (トラボプロスト 0.004% vs. トラボプロスト 0.0015%)
(眼圧 21mmHg 以上の症例: 眼圧値 17mmHg 以下又は眼圧下降率 30%以上)、(眼圧 21mmHg 未満の症例: 眼圧下降率 30%以上)

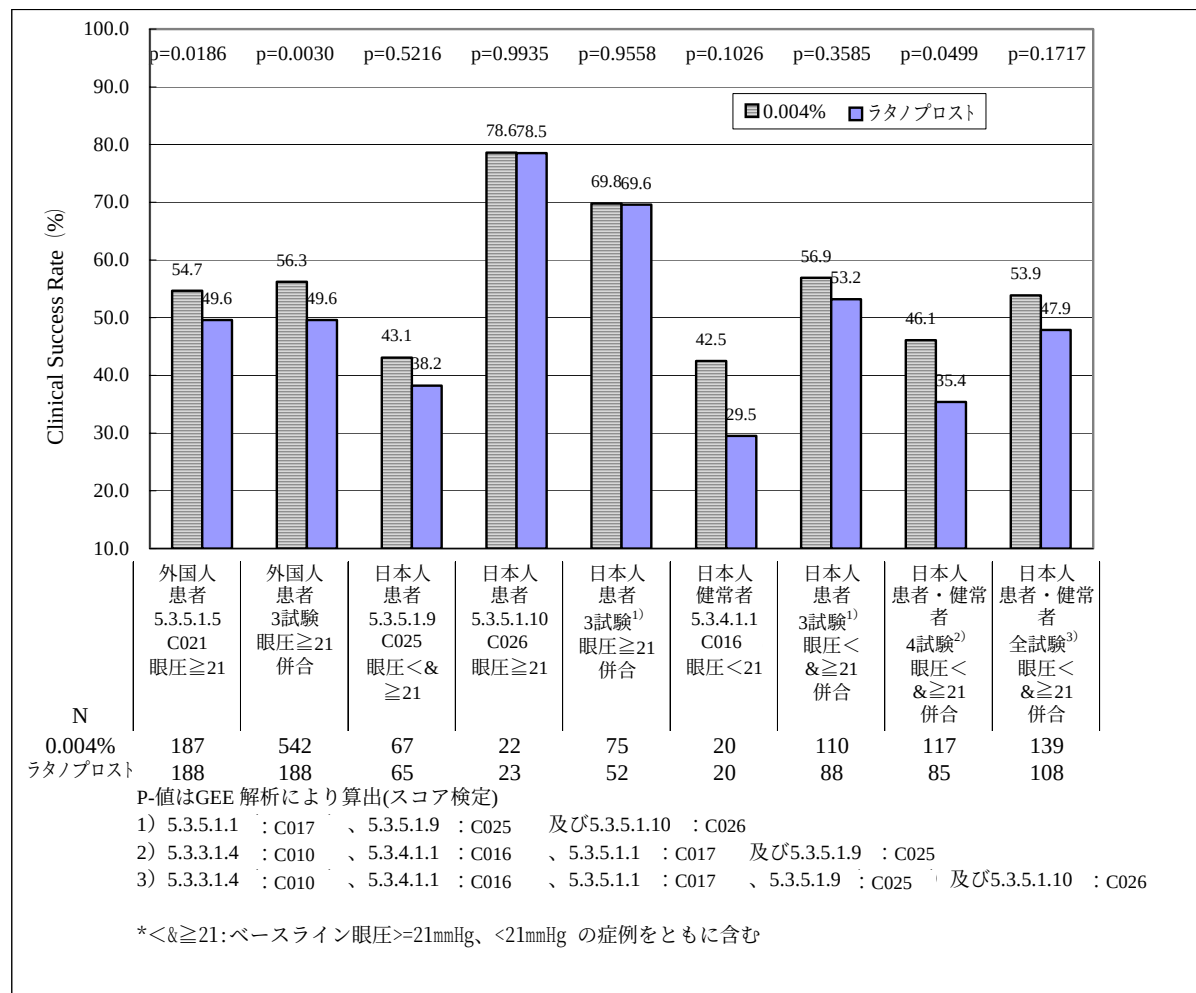


図 31 クリニカルサクセスレート（トラボプロスト 0.004% vs. ラタノプロスト 0.005%）
 （眼圧 21mmHg 以上の症例：眼圧値 17mmHg 以下又は眼圧下降率 30%以上）、（眼圧 21mmHg 未満の症例：眼圧下降率 30%以上）

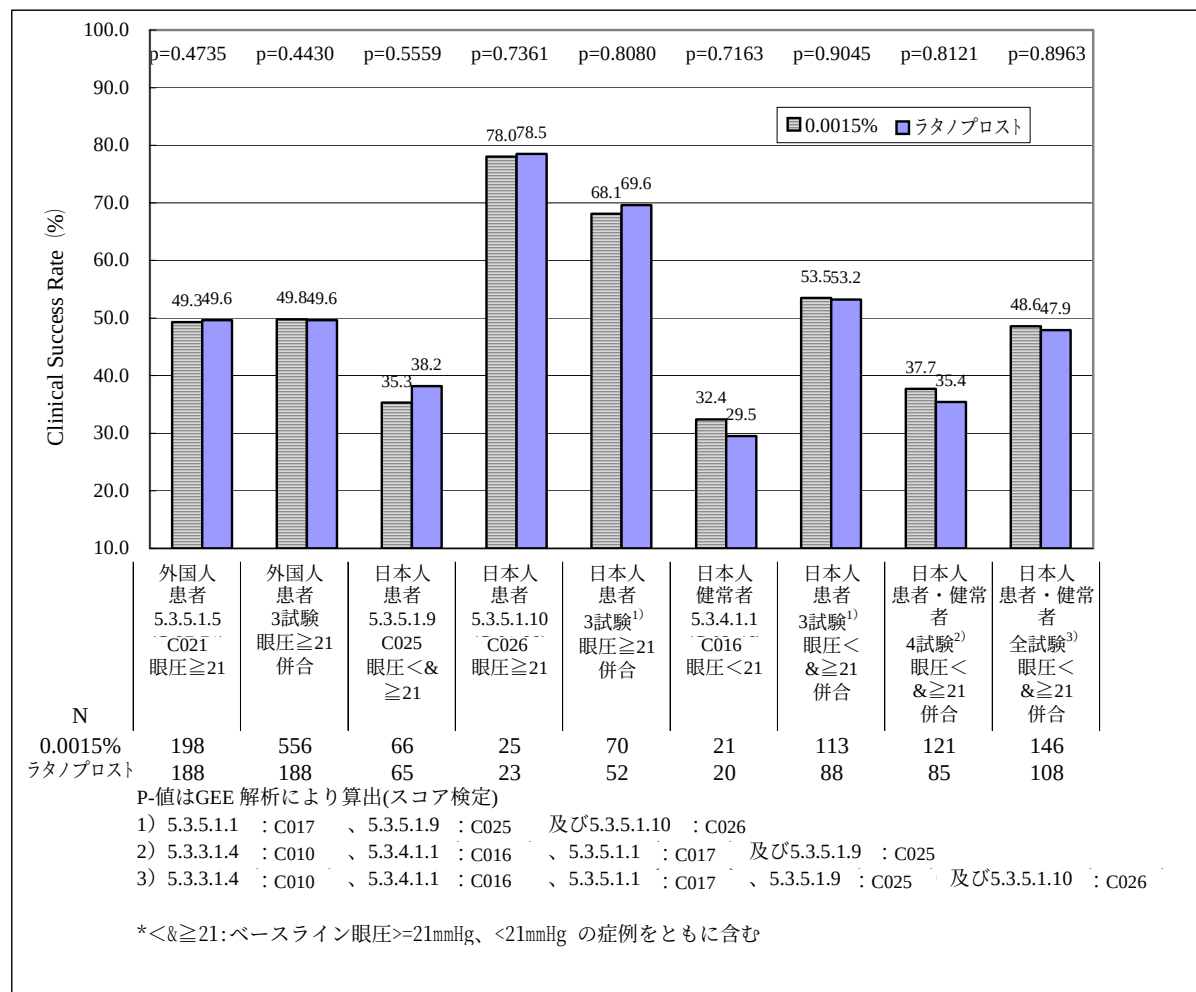


図 32 クリニカルサクセスレート (トラボプロスト 0.0015% vs. ラタノプロスト 0.005%)
 (眼圧 21mmHg 以上の症例：眼圧値 17mmHg 以下又は眼圧下降率 30%以上)、(眼圧 21mmHg 未満の症例：眼圧下降率 30%以上)

iv) 有効性の考察及び結論

トラボプロスト点眼液の臨床試験において、点眼 20 又は 24 時間後の眼圧下降効果を検討したところ、併合解析において、0.004%は 0.0015%及びラタノプロストより優ることが示唆されたことから、0.004%は 0.0015%及びラタノプロストよりも効果の持続性、すなわち 24 時間を通した良好な眼圧コントロールをもたらす可能性が期待できる。

緑内障治療においては、眼圧を下降させるとともに眼圧日内変動を小さくすることが重要とされている¹⁶⁾。緑内障患者は健常者よりも眼圧の日内変動²⁾が大きいいため、その日内変動のピークとトラフを考慮して薬物の投与時刻等を調節して治療することが望まれるが、日内変動のパターンには個人差があり³⁾⁻⁵⁾、日常の一般診療で個々の患者の日内変動を正確に把握することは難しい。従って、24 時間を通して安定した眼圧下降効果を示す薬剤が臨床上望まれることから、0.004%でみられた特徴は、臨床上意味のあるものと考えられた。

また、緩徐に進行する緑内障の視野欠損に対する治療効果の判定には長期間を要することから、日常診療では視神経障害の進行を阻止し得ると考えられる眼圧レベル（目標眼圧）を設定することにより治療が行われている¹⁾。したがって、目標眼圧を設定してその達成率（クリニカルサクセスレート）を算定することにより眼圧下降効果を評価することは、臨床上に重要な評価であると考えられる。

トラボプロスト点眼液の臨床試験では、緑内障の視野欠損進行の防止に有効な眼圧レベルとして、原発開放隅角緑内障については AGIS の報告¹⁷⁾を基準とし、正常眼圧緑内障については CNTGS の報告¹⁸⁾¹⁹⁾を基準としてクリニカルサクセスレートを検討した。その結果、併合解析において 0.004%は 0.0015%及びラタノプロストより高いクリニカルサクセスレートを示すことが示唆された。これらのクリニカルサクセスレートは、緑内障の視野欠損進行の防止に有効な眼圧レベルの報告を基準としてその達成率を示したものであり、すなわち緑内障治療に対する単剤治療の有効率を示していることから、0.004%は、0.0015%又はラタノプロストより単剤治療の可能性を高めることが期待される。

②安全性

安全性の概要は第 2.7.4 項に記述されるが、0.0015%及び 0.004%の 2 用量及びラタノプロストともに、日本人患者を対象とした試験 351 例（0.0015%：124 例、0.004%：127 例、ラタノプロスト：100 例）において、治験薬との関連性を否定できない重篤な有害事象は全くみられなかった。また、治験薬との関連性を否定できない全身性の有害事象、あるいは重度の眼局所の有害事象についてもほとんどみられなかった。

トラボプロスト点眼液で最も発現率の高い有害事象は、PG 点眼剤に特徴的な眼の充血であり、日本人患者において 0.0015%では 15.3%、0.004%では 22.0%、ラタノプロストでは 6.0%認められた。PG 点眼剤に特徴的な眼の充血、及び眼瞼色調変化の 0.004%の発現率は、0.0015%及びラタノプロストに比べて高かった。また、0.0015%についても眼の充血の発現率はラタノプロストより高かった。その他 PG 点眼剤に特徴的な虹彩色調変化及び眼周囲の多毛化については発現率に大きな差は認められなかった。なお、これらのほとんどは軽度のものであり、安全性上問題となる

ような随伴症状はみられなかった。また、これらの有害事象による中止例は、0.004%の方が若干多いものの、両用量ともに少なく、緑内障治療におけるコンプライアンスを損なうものではなかった。

なお、ブリッジングにより日本人のデータとして外挿した外国人患者 0.0015%：597 例、0.004%：646 例についても、日本人の安全性と大きな差はみられず、日本人に特有の安全性上の問題はないものと考えられた。

以上より、トラボプロスト点眼液は緑内障及び高眼圧症の治療薬として臨床上安全に使用できる薬剤であり、PG 点眼剤に特徴的な眼の充血等における 0.0015%と 0.004%の発現率の差は、臨床上問題となる差ではないと考えられた。

③結論

以上より、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は 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、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ことから、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トラボプロスト点眼液 0.004%(塩化ベンザルコニウム非含有製剤)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 ヶ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。

(3)「効能又は効果」「用法及び用量」の設定に関する総括

以上の結果より、0.004%と0.0015%のリスクベネフィットは表3～5のようにまとめられた。

表3 0.0015%の有効性と安全性のまとめ

		0.004%との比較	ラタノプロストとの比較
有効性	①眼圧下降値 (測定時点毎)	数値的に下回った時点が多い	同程度
	②効果の持続性	低い ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾ 、日本人患者 ²⁾)	同程度
	③クリニカル サクセスレート	低い ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾) ($p<0.1$ 健常者含む日本人 ³⁾)	同程度
安全性	①眼の充血	発現率が高いが、その他のプロファイルに大きな差はない ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾) ($p<0.1$ 日本人患者 ²⁾)	発現率が高いが、その他のプロファイルに大きな差はない ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾ 、日本人患者 ²⁾)
	②虹彩色調変化	大きな差はない	大きな差はない
	③眼瞼色調変化	日本人患者で発現率が高いが、その他のプロファイルでは大きな差はない ($p<0.05$ 日本人患者 ²⁾)	大きな差はない
	④眼周囲の多毛化	所見変化率が低い ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾) 有害事象としては大きな差はない	所見変化率が高い ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾) 有害事象としては大きな差はない

1)外国人患者試験併合 2)日本人患者試験併合 3)健常者含む日本人試験併合

*安全性についての詳細は2.7.4項に記載

表4 0.004%の有効性と安全性のまとめ

		0.0015%との比較	ラタノプロストとの比較
有効性	①眼圧下降値 (測定時点毎)	数値的に上回った時点が多い	数値的に上回った時点が多い
	②効果の持続性	高い ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾ 、日本人患者 ²⁾)	高い ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾ 、日本人患者 ²⁾)
	③クリニカル サクセスレート	高い ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾) ($p<0.1$ 健常者含む日本人 ³⁾)	高い ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾) ($p<0.05$ 健常者含む日本人 ³⁾)
安全性	①眼の充血	発現率が高いが、その他のプロファイルに大きな差はない ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾) ($p<0.1$ 日本人患者 ²⁾)	発現率が高いが、その他のプロファイルに大きな差はない ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾ 、日本人患者 ²⁾)
	②虹彩色調変化	大きな差はない	大きな差はない
	③眼瞼色調変化	日本人患者で発現率が高いが、その他のプロファイルでは大きな差はない ($p<0.05$ 日本人患者 ²⁾)	日本人患者で発現率が高いが、その他のプロファイルでは大きな差はない ($p<0.05$ 日本人患者 ²⁾)
	④眼周囲の多毛化	所見変化率が高い ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾) 有害事象としては大きな差はない	所見変化率が高い ($p<0.05$ 外国人患者 ¹⁾) 有害事象としては大きな差はない

1)外国人患者試験併合 2)日本人患者試験併合 3)健常者含む日本人試験併合

*安全性についての詳細は2.7.4項に記載

表 5 0.004%と 0.0015%の有効性と安全性の位置づけ

有効性（効果の持続性及びクリニカルサクセスレート）	0.004% > 0.0015% = ラタノプロスト
安全性（PG 点眼剤に特徴的な有害事象の発現率）	0.004% < 0.0015% < ラタノプロスト

トラボプロスト点眼液 0.004%は、2001 年に米国で緑内障及び高眼圧症治療薬として承認されて以来、現在までに 101 ヶ国において、いずれも 0.004%製剤が承認されており、上述した 0.004%の有効性における特徴は、すでに臨床使用されている欧米の報告でも同様にみられている。

点眼 24 時間後の 0.004%とラタノプロストの眼圧下降効果を比較した 2006 年の報告²⁰⁾において、0.004%の点眼 24 時間後の眼圧下降効果は、ラタノプロストより優っていたと報告されている。また、0.004%とラタノプロストの眼圧下降効果に関する複数の試験成績を併合解析した 2007 年の報告²¹⁾によると、1 日のうち異なる時間帯に複数回測定された眼圧を全て平均して 0.004%とラタノプロストを比較した結果、0.004%はラタノプロストより約 1mmHg 低く眼圧をコントロールさせたと報告されている。また、同報告では、前述した AGIS の報告を基準としてクリニカルサクセスレートの検討も行なっており、本剤の臨床試験と同様に、クリニカルサクセスレートの面でも 0.004%のラタノプロストに対する優位性が示されている。

このように、欧米の実際の医療現場においても、0.004%の眼圧下降効果は、効果の持続性、すなわち 24 時間を通した眼圧コントロールの面と、クリニカルサクセスレートの面からラタノプロストを上回るものと評価されている。

眼圧と緑内障の視野欠損の進行に関して、眼圧測定の最小単位である 1mmHg の上昇（下降）が視野進行リスクの約 10%の上昇（下降）に関連したと EMGT が報告していることから¹⁵⁾、0.004%と 0.0015%又はラタノプロストとの間にみられた差は、非可逆的疾患で失明に至る危険性のある緑内障治療において意味のある差と考えられ、また、緑内障治療に有効な眼圧レベルを基準としたクリニカルサクセスレートでラタノプロストを上回ることから、0.004%は単剤治療の可能性をより高めるベネフィットを期待できるものと考えられる。

これらの 0.004%の有効性における特徴は、ラタノプロストより高い FP 受容体への親和性、アゴニスト活性を示すトラボプロストの特徴から支持され得るものであり、本邦の医療現場においても、0.004%はラタノプロストより優れた眼圧下降効果をもたらすものと期待される。

一方、0.0015%については発売されていないため、実際の医療現場での評価は不明である。

トラボプロストは FP 受容体に対する選択性が高いことから、FP 受容体以外のプロスタグランジン受容体に関与する有害事象が発生するリスクは低い、FP 受容体に対する活性はラタノプロストより高いため、ラタノプロスト等の PGF_{2α} 関連物質において特徴とされる眼の充血等の有害事象は、ラタノプロストよりも高い発現率を示す可能性がある。

トラボプロスト点眼液の臨床試験において、0.004%又は 0.0015%に関連した重篤な有害事象はなく、また全身性の有害事象、あるいは重大な眼局所の有害事象はほとんどみられなかったが、PG 点眼剤に特徴的な眼の充血、眼瞼色調変化等の 0.004%での発現率は、0.0015%及びラタノプ

ロストに比べて高かった。また、0.0015%についても眼の充血の発現率はラタノプロストより高かった。したがって、安全性面では0.004%のみならず0.0015%でも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。しかしながら、これらの有害事象の重症度についてはほとんど軽度で、発現時期や回復時期といったプロファイルについてもラタノプロストとの間に大きな差はみられず、また、視機能や眼組織への安全性上問題となるような随伴症状も伴わず、さらに、これらの事象によって試験を中止せざるを得なかった症例は僅かであったため、臨床上許容される範囲内と考えられた。

本邦では、ラタノプロストが発売されて8年が経過しており、この間にラタノプロストの8～18ヵ月投与の試験成績（富田ら）や3年間の長期投与試験成績（北澤ら）が報告された²²⁾²³⁾。これらの報告によると、Kaplan-Meier法を用いた虹彩色素沈着の発現率の検討では、富田らの報告では1年間で約50%と推定され、北澤らの報告でも3年で約50%と高い頻度で発現することが報告されているが、色素沈着組織やその周辺組織での悪性の増殖を伴うもの、あるいは続発緑内障の誘発など二次的障害を惹起したものはみられなかった。また、発現頻度は高いものの、虹彩が茶色の日本人では肉眼的に判別可能な程度のものは、ごくわずかであったと報告している。

また、北澤らの報告では、睫毛の成長（32.9%）、多毛症（27.2%）、眼瞼色素沈着（24.1%）、眼の充血（13.3%）がみられているが、失明につながる可能性がある症状の進展を防ぐための眼圧下降作用と比較するならば、容認できるものと報告している。

事実、これらのPG点眼剤特有の有害事象が臨床上大きな問題とならないことは、これらの有害事象が認められても、眼圧下降薬としてのラタノプロストの評価が下がることはなく、緑内障治療薬として本邦の医療現場で確固たる地位を築いていることから支持される。

したがって、トラボプロスト点眼液についても市販後に多数例の調査を行なって医療現場での安全性について確認する必要があるものの、本剤でみられるPG点眼剤に特徴的な有害事象が医療現場で大きな問題となる可能性は低いと考えられる。

現在、本邦では様々なタイプの眼圧下降剤が臨床の場に供されているが、原発開放隅角緑内障のみならず日本人に多い正常眼圧緑内障患者に対しても、単剤で十分な眼圧下降を達成するのは困難であることが認識されており⁶⁾⁷⁾、更なる眼圧下降を期待して複数の眼圧下降薬を併用するケースは少なくないことから¹⁾²⁴⁾⁻²⁶⁾、ラタノプロストの効果には高い評価を与えつつも、少しでも効果の強い眼圧下降薬を医療現場が求めていることは事実である。

トラボプロスト0.004%点眼液のリスクは、0.0015%及びラタノプロスト点眼液に比べ、PG点眼剤特有の事象の発現率が高いことであるが、先にも述べたように、現状ではそれらの事象が医療現場において安全性上の問題とはなっていない。また、眼瞼色調変化や眼周囲の多毛化については、点眼後のふき取りや、洗顔指導を普及させることで、さらにそのリスクは軽減される可能性があり²⁷⁾²⁸⁾、眼の充血についても、点眼時刻を調節することにより、人前での活動時間帯の充血をある程度コントロールできるものと考えられる。

以上より、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は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、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ことから、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「効能又は効果」を「緑内障、高眼圧症」に「用法及び用量」を「1回1滴、1日1回点眼」と設定した。

一方、外国人の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象として、トラボプロスト点眼液 0.004% (塩化ベンザルコニウム非含有製剤) (1回1滴、1日1回点眼) の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) (1回1滴、1日1回点眼) に対する生物学的同等性 (眼圧下降効果の同等性) を検討した結果、眼圧下降値は 7.4～8.5mmHg であり、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。さらに、本剤 (1回1滴、1日1回点眼) 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(塩化ベンザルコニウム含有製剤) (1回1滴、1日1回点眼) との差はみられなかった。

以上より、本剤の効能又は効果、濃度、用法及び用量は、トラボプロスト点眼液(塩化ベンザルコニウム含有製剤)と同様にするのが妥当であると判断し、次のように設定した。

申請品目	トラバタンズ点眼液 0.004% (トラボプロスト点眼液 0.004%)
効能又は効果	緑内障、高眼圧症
用法及び用量	1回1滴、1日1回点眼する。

参考文献

- 1) 日本緑内障学会：緑内障診療ガイドライン、日眼会誌 2003; 107(3): 125-157
- 2) Zemer RC: Circadian variations in intraocular pressure. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T ed: The glaucomas, 429-445, Mosby, St Louis, 1996
- 3) Kitazawa Y, Horie T: Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1975; 79: 557-566
- 4) Drance SM: The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. Arch Ophthalmol 1960; 64: 494-501
- 5) De Venecia G, Davis MD: Diurnal variation of intraocular pressure in the normal eye. Arch Ophthalmol 1963; 69: 752-757
- 6) 吉富健志：病型別緑内障に対する治療指針－正常眼圧緑内障－、眼科 2002; 44(11): 1615-1621
- 7) 富所敦男、他：正常眼圧緑内障の薬物治療の実際、あたらしい眼科 2003; 20(10): 1369-1374
- 8) 伯井美紀子、他：緑内障患者の治療中の眼圧日内変動、日本眼科紀要 2002; 53(6): 481-485
- 9) 溝上志朗、他：緑内障の薬物治療とその展望、医薬ジャーナル 1998; 34(10): 2565-2569
- 10) 桑山泰明：各領域における最前線「正常眼圧緑内障」、医学のあゆみ 2004; 211(10): 979-983
- 11) 堀江武：眼圧日内変動に関する臨床研究、日眼会誌 1975; 79(8): 232-249
- 12) 山上淳吉、他：低眼圧緑内障の眼圧日内変動、日眼会誌 1991; 95(5): 495-499
- 13) 梶浦祐子、他：低眼圧緑内障の眼圧日内変動、あたらしい眼科 1991; 8(4): 587-590
- 14) 狩野廉、他：正常眼圧緑内障の眼圧日内変動、日眼会誌 2003; 107(7): 375-379
- 15) Leske MC et al.: Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The early manifest glaucoma trial. Archives of Ophthalmology 2003; 121: 48-56
- 16) Asrani S et al: Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. J Glaucoma 2000; 9: 134-142
- 17) The AGIS Investigators: The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol 2000; 130: 429-440
- 18) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group: Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol 1998; 126(4): 487-497
- 19) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group: The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1998; 126(4): 498-505
- 20) Garcia-Feijoo J. et al: Circadian IOP-lowering efficacy of travoprost 0.004% ophthalmic solution compared to latanoprost 0.005%. Current Medical Research and Opinion 2006; 22 (9): 1689-1697
- 21) Denis Ph. et al: A meta-analysis of topical prostaglandin analogues intra-ocular pressure lowering in glaucoma therapy. Current Medical Research and Opinion 2007; 23(3): 601-608
- 22) Latanoprost-Induced Iris Pigmentation Study Group: Incidence of a latanoprost-induced increase in iris pigmentation in Japanese eyes. Jpn J Ophthalmol 2006; 50: 96-99

- 23) 北澤克明、他：ラタノプロスト点眼液 156 週間長期投与による有効性および安全性に関する多施設共同オープン試験、臨床眼科 2006; 60(13): 2047-2054
- 24) 小見山知之、他：緑内障患者の点眼薬アンケート調査、香川労災病院雑誌 2003; 9: 43-47
- 25) 青山裕美子：緑内障の薬物治療、Frontiers in Glaucoma 2003; 4(3): 14-29
- 26) 広島大学病院薬剤部：広島大学病院における点眼液の処方状況、広島県病院薬剤師会誌 2000; 35(4): 3-7
- 27) 小川一郎、他：ラタノプロスト点眼による眼瞼虹彩色素沈着眼瞼多毛：1 年後の成績、あたらしい眼科 2000; 17(11): 1559-1563
- 28) 出光俊郎、他：ラタノプロスト点眼薬による眼瞼部の多毛症、臨床皮膚科 2002; 56(5): 158-160

(4)「使用上の注意（案）」及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 【使用上の注意】 1. 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〔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。〕 (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。〕 (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〕 2. 重要な基本的注意 (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。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、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。 (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。 (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。 (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。	米国の添付文書の記載を参考にして設定した。 米国の添付文書及び類薬のラタノプロストの添付文書の記載を参考にして設定した。 米国の添付文書及び類薬のラタノプロストの添付文書の記載を参考にして設定した。 米国の添付文書及び類薬のラタノプロストの添付文書の記載を参考にして設定した。 本剤の投与により、虹彩や眼瞼の色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがあるため、投与の際の注意及び指導を徹底するため、米国の添付文書及び類薬のラタノプロストの添付文書の記載を参考にして設定した。 類薬のラタノプロストの添付文書の記載を参考にして設定した。 米国の添付文書及び類薬のラタノプロストの添付文書の記載を参考にして設定した。 EU の添付文書及び類薬のラタノプロストの添付文書の記載を参考にして設定した。

使用上の注意				設定根拠
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%)、眼のそう痒感 (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%)、眼のそう痒感 (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。				承認時までに実施された日本人患者及び外国人患者を対象とした臨床試験において、トラボプロスト点眼液(塩化ベンザルコニウム含有製剤)で 1%以上発現した副作用を記載した。
(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。				承認時までに実施された外国人患者を対象とした臨床試験において、本剤で 1%以上発現した副作用を記載した。
(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				承認時までに実施された日本人患者及び外国人患者を対象とした臨床試験において、トラボプロスト点眼液(塩化ベンザルコニウム含有製剤)で 2 件以上発現した副作用を記載した。
	5 % 以上	1～5%未満	0.1~1%未満	
眼	充血 そう痒感	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	

使用上の注意				設定根拠
本剤の臨床試験				承認時まで実施された外国人患者を対象とした臨床試験において、本剤で2件以上発現した副作用を記載した。
	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	
眼	充血 そう痒感	角膜炎、不快 感、眼痛、異 物感、乾燥	眼瞼辺縁痂皮、羞明、 眼瞼そう痒感、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ので、注意すること。				類薬のラタノプロストの添付文書の記載を参考にして、一般的注意を記載した。
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				米国の添付文書の記載を参考にして設定した。
(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。]				米国の添付文書の記載を参考にして設定した。
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）。				米国の添付文書の記載を参考にして設定した。

使用上の注意	設定根拠
7. 適用上の注意 (1) 投与経路 点眼用にのみ使用すること。 (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) 点眼の時、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、よく拭き取るか、洗顔すること。	点眼薬の使用時における一般的注意を記載した。 点眼薬の使用時における一般的注意を記載した。 点眼薬の使用時における一般的注意を記載した。 米国の添付文書及び類薬のラタノプロストの添付文書の記載を参考にして設定した。 本剤の投与により、眼瞼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ため、類薬のラタノプロストの添付文書の記載を参考にして設定した。

トラバタンズ点眼液 0.004%

1.9 一般的名称に係る文書

日本アルコン株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

平成 14 年 10 月 25 日開催の医薬品名称調査会において以下のとおり決定され、平成 15 年 1 月 16 日付医薬審発第 0116001 号により通知された。

JAN	(日本名) トラボプロスト
	(英名) Travoprost
化学名	(日本名) (5 <i>Z</i>)-7-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-ジヒドロキシ-2-((1 <i>E</i> ,3 <i>R</i>)-3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ブト-1-エニル}シクロペンチル)ヘプト-5-エン酸 イソプロピルエステル
	(英名) Isopropyl (5 <i>Z</i>)-7-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dihydroxy-2-((1 <i>E</i> ,3 <i>R</i>)-3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]but-1-enyl)cyclopentyl)hept-5-enoate

(2) INN

RECOMMEDED INN : List 42, WHO Drug Information, Vol.13, No.3 (1999)に以下のように収載されている。

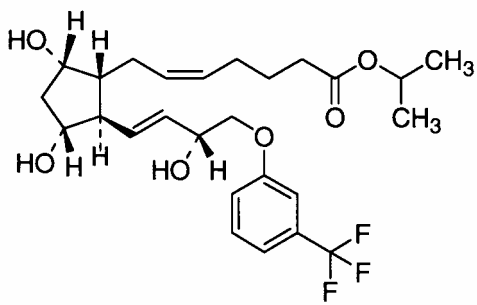
INN	(英名) travoprost
化学名	isopropyl (<i>Z</i>)-7-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dihydroxy-2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>R</i>)-3-hydroxy-4-[(α , α , α -trifluoro- <i>m</i> -tolyl)oxy]-1-butenyl]cyclopentyl]-5-heptenoate

トラバタンズ点眼液 0.004%

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本アルコン株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学・別名	(5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-((1E,3R)-3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ブト-1-エニル}シクロペンチル)ヘプト-5-エン酸 イソプロピルエステル				
構造式					
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。				
劇薬等の指定	原薬：劇薬 製剤：指定医薬品、処方せん医薬品				
市販名及び有効成分・分量	製剤：トラバタンズ点眼液 0.004% (1mL 中トラボプロストを 0.04mg 含有)				
毒性	急性 動物種 投与経路 LD ₅₀ (mg/kg) ラット i.v. ♂ 100 ♀ >10				
	亜急性				
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (μg/kg/day)	無毒性量 (μg/kg/day) 主な所見
	ウサギ	4週間	局所点眼	0%, 0.001%, 0.01%	0.01% 全ての群で軽微な充血。
	マウス	4週間	i.v.	0, 100, 300, 1000	300 (♂) 1000 (♀) 雄の高用量群で体重増加抑制。
	ラット	4週間	i.v.	0, 100, 300, 1000	1000 赤血球インデックスの正常範囲内での変化。
	ウサギ	13週間	局所点眼	0%, 0.001%, 0.003%, 0.01%	0.01% 薬物の点眼による所見は認められなかった。
	マウス	13週間	i.v. (後に i.p.)	0, 100, 300, 1000 (5mL/kg)	1000 6例死亡もしくは屠殺。屠殺した1例の雌に死因と考えられる胸腺腫瘍が認められた。
	ラット	13週間	i.v.	0, 100, 300, 1000 (1mL/kg)	100 未満 22例死亡。300 μg/kg/日以上雄で血小板数の減少、300 μg/kg/日以上雌雄で赤血球数、ヘマトクリットの減少、1000 μg/kg/日群の雌でヘモグロビン、血小板数の低下、高用量群で尿 pH の軽度低下。脳 (100 と 1000) 並びに精巣 (全群) の絶対重量の軽度減少。全群で大腿骨及び胸骨の骨化過剰症並びに骨内膜線維化が観察された。
	慢性				
	ウサギ	6ヵ月	局所点眼	0%, 0.001%, 0.003%, 0.01%	0.01% 薬物の投与による所見は認められなかった。

	慢性 (続き) ラット 6 ヲ月 皮下 0, 10, 30, 100 10 10 μg/kg/日群の雌 1 例、100 μg/kg/日群の雄 5 例が死亡。100 μg/kg/日群の雄で体重増加抑制。30 μg/kg/日と 100 μg/kg/日群の雌に赤血球数の減少、MCV、MCH 及び MCHC 軽度上昇。30 と 100 μg/kg/日群の雄及び 100 μg/kg/日群の雌に血小板数の有意な低下。100 μg/kg/日群の雄で尿 pH が軽度低下。100 μg/kg/日群の雌に副腎の絶対並びに相対重量に僅かな統計学的有意な増加。骨化過剰症と骨内膜線維化の発生。 サル 1 年間 局所点眼 0%, 0.0015%, 0.004%, 0.012% 0.012% 全群において虹彩色素沈着の増加及び眼瞼裂拡大が認められた。				
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) 副作用発現率 349 / 773 = 45.1(%) 副作用の種類 件数 眼の充血 263 眼のそう痒感 44 眼の不快感 35 眼痛 21 虹彩色調変化 19 眼の異物感 15 等 臨床検査異常発現件数 31 件 臨床検査異常の種類 件数/評価例数 コレステロール上昇 10/432 中性脂肪上昇 3/432 血糖上昇 3/432 尿糖上昇 2/90 GPT上昇 2/432 カリウム低下 2/501 尿酸上昇 2/501 等				
	トラボプロスト点眼液 (塩化ベンザルコニウム非含有製剤) 副作用発現率 76/ 344 = 22.1(%) 副作用の種類 件数 眼の充血 21 眼のそう痒感 18 眼の不快感 13 眼の異物感 9 眼の乾燥 6 眼痛 6 等 臨床検査異常発現件数 未実施のため該当なし				
会社	日本アルコン株式会社 製剤：輸入				

トラバタンズ点眼液 0.004%

1.12 添付資料一覧

日本アルコン株式会社

試験番号は新薬承認審査情報提供時に置き換えた

第3部 品質に関する文書

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
3.2.S 原薬				
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3.1 (Q001)	Physical and Chemical Properties of Travoprost – Japan 社内資料	評価資料	4
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2.1 (Attachment 3.2.S.2.2-1)	Details of the Manufacturing Process used by the	評価資料	4
	3.2.S.2.2.2 (Attachment 3.2.S.2.2-2)	Summary of HPLC Method for Determining the of the *A001	評価資料	4
	3.2.S.2.2.3 (Attachment 3.2.S.2.2-3)	Summary of GC Method for Determining the of the *A002	評価資料	4
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6.1 (Attachment 3.2.S.2.6-1)	Process variations employed during the development of the manufacturing process for Travoprost	評価資料	4
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1.1 (Q002)	Two-Dimensional Proton and Carbon NMR Assignments and the Stereochemistry of AL-06221 and its *A018 社内資料	評価資料	4
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2.1 (Q003)	Impurity Profiles (Related Substances, Residual Solvents and Inorganic Impurities) for Travoprost Drug Substance Lots Used in Alcon Developmental Studies (Clinical, Safety and Stability) for Japan 社内資料	評価資料	4
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1.1 (Q004)	Tests and Specifications for Travoprost Drug Substance – Japan 社内資料	評価資料	4
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2.1 (Q005)	Tests and Specifications for Travoprost (AL-6221) Drug Substance 社内資料	参考資料	4
	3.2.S.4.2.2 (Q006)	Analysis of Travoprost (AL-6221) Drug Substance by High-Performance Liquid Chromatography 社内資料	参考資料	4
	3.2.S.4.2.3 (Q007)	Chromatographic Purity Analysis of Travoprost (AL-6221) Drug Substance by High-Performance Liquid Chromatography 社内資料	参考資料	4
	3.2.S.4.2.4 (Q008)	Capillary Gas Chromatographic Analysis of *A019 in Raw Materials 社内資料	参考資料	4

*：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3.1 (Q009)	Validation of Technical Procedure Q049 for the Analysis of *A019 in AL-6221 Drug Substance 社内資料	参考資料	4
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4.1 (Q010)	Batch Analysis of Travoprost (AL-6221) Drug Substance – Japan 社内資料	評価資料	4
3.2.S.5	3.2.S.5.1 (Q011)	Certification of Travoprost Free Acid (AL-5848) for Assay, Q050 (Japan) 社内資料	評価資料	4
	3.2.S.5.2 (Q012)	Certification of Travoprost (AL-6221) for Assay, Q051 (Japan) 社内資料	評価資料	4
	3.2.S.5.3 (Q013)	Certification of *A022 for Identity, Q52 (Japan) 社内資料	評価資料	4
	3.2.S.5.4 (Q014)	Certification of 5,6- <i>trans</i> Travoprost (*A021) for Identity, Q053 (Japan) 社内資料	評価資料	4
	3.2.S.5.5 (Q015)	Certification of *A022 for Identity, Q054 (Japan) 社内資料	評価資料	4
	3.2.S.5.6 (Q016)	Certification of Alcon Quality Assurance Travoprost (AL-6221) for Assay, Lot *00001 (Japan) 社内資料	評価資料	4
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1.1 (Q017)	Travoprost Raw Material Stability at –20 C and –80 C (Japan) 社内資料	評価資料	4

*：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
3.2.P 製剤				
3.2.P.2.1.2	3.2.P.2.1.2.1 (Q018)	Preliminary AL06221 Formulation Assessment 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.2.1.2.2 (Q019)	Solubility of Travoprost in HCO-40 and Soaking Study of Polypropylene Material in Prototype Formulations 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.2.1.2.3 (Q020)	Optimization of pH, Surfactant and Stability Profile of Travoprost (AL-6221) in *A023 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.2.1.2.4 (Q021)	Stability of Travoprost Ophthalmic Solution with *A024 Lots (FID *00021, *00022, *00023) 社内資料	評価資料	5
3.2.P.2.2	BF3.2.P.2.2.1.1 (BF) (Grahn et al., 2001)	Grahn et al. Review: Zinc and the Eye. Journal of the American College of Nutrition 2001;20(2):106-118	参考資料	5
	BF3.2.P.2.2.1.2 (BF) (Saatci et al., 1999)	Saatci et al. Zinc in Tears. Ophthalmic Res 1999;23:31-32	参考資料	5
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4.1 (Q022)	Packaging Compatibility of Travoprost with *A025, *A026 and Polypropylene Bottles 社内資料	評価資料	5
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5.1 (Q023)	Antimicrobial Preservative Effectiveness Evaluation of TRAVATAN® (Travoprost) Ophthalmic Solution, 0.004% (FID Q055) Lots *00031, *00032, *00033 (Initial Time Point, Stability Program) Based Upon the Japanese Pharmacopoeia 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.2.5.2 (Q024)	Antimicrobial Preservative Effectiveness Evaluation of TRAVATAN® (Travoprost) Ophthalmic Solution, 0.004% (FID Q055) Lots *00031, *00032, *00033 (52 Week Time Point, Stability Program) Based Upon the Japanese Pharmacopoeia 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.2.5.3 (Q025)	Validation of a USP/EP/JP Membrane Filtration Sterility Test for AL-6221 Solution 社内資料	参考資料	5
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5.4 (BF) (Q026)	Antimicrobial Preservative Effectiveness Evaluation of TRAVATAN® BAC-free Ophthalmic Solution, Overwrapped Lots *00041, *00042, and *00043, Initial Time Point Stability (FID Q056), Based Upon the Japanese Pharmacopoeia 社内資料	評価資料	5

*：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
	3.2.P.2.5.5 (BF) (Q027)	Antimicrobial Preservative Effectiveness Evaluation of TRAVATAN® BAC-free Ophthalmic Solution, Lots *00051, *00052, *00053, *00054, *00055 and *00056, 39 Week Time Point Stability (FID *Q056), Based Upon the Japanese Pharmacopoeia 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.2.5.6 (BF) (Q028)	Antimicrobial Preservative Effectiveness of TRAVATAN® BAC-free Ophthalmic Solution, Lots *00051, *00052, *00053, *00054, *00055 and *00056, 52 Week Time Point Stability (FID Q056), Based Upon the Japanese Pharmacopoeia 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.2.5.7 (BF) (Q029)	Antimicrobial Preservative Effectiveness Evaluation of TRAVATAN BAC-free Ophthalmic Solution, Overwrapped Lots *00041, *00042, and *00043, 78 Week Time Point Stability (FID Q056), Based Upon the Japanese Pharmacopoeia 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.2.5.8 (BF) (Q030)	Validation of a USP/EP/JP Membrane Filtration Sterility Test for TRAVATAN BAC-Free, 0.004% (FID Q056) 社内資料	参考資料	5
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4.2.1 (Attachment 3.2.P.3.4-1)	Procedure for the preparation of the Travoprost Stock Solution	評価資料	5
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2.1 (Q031)	Travoprost Ophthalmic Solution, 0.004% Tests and Specifications for Registration in Japan 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.5.2.2 (Q032)	Justification of Reporting Limits for Unspecified Impurities in Travoprost Ophthalmic Solution (Japan) 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.5.2.3 (BF) (Q033)	Tests and Specifications for TRAVATAN BAC-Free for Japan 社内資料	評価資料	5
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5.1 (Q034)	Package Compatibility Studies for Travoprost Ophthalmic Solution 社内資料	評価資料	5
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5.2 (Q035)	Identification of the Related Substances of Travoprost (AL-6221) – Japan 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.5.5.3 (BF) (Q036)	Degradation Pathways Study of Travoprost in TRAVATAN BAC-Free 社内資料	評価資料	5

*：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
	3.2.P.5.5.4 (BF) (Q037)	Extractable/Leachate Studies for 0.004% Travoprost / 0.5% Timolol Ophthalmic Solution 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.5.5.5 (BF) (Q038)	Origin of Impurities Studies in TRAVOPROST BAC-Free 社内資料	評価資料	5
3.2.P.6	3.2.P.6.1 (Q039)	Certification of *A027 for Identity, Q057 (Japan) 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.6.2 (Q040)	Certification of *A028 for Assay, Q058 (Japan) 社内資料	評価資料	5
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3.1 (Q041)	The Physical and Chemical Stability and Microbiological Studies of TRAVATAN® (Travoprost Ophthalmic Solution) 0.004% Japan Primary Stability Lots – 52 Week Update 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.8.3.2 (BF) (Q042)	The Physical and Chemical Stability and Microbiological Studies of TRAVATAN BAC-Free, 0.004%, 2.5 mL Label Fill Non-Overwrapped and 2.5 mL Label Fill Overwrapped, ASPEX Primary Stability Lots with up to 78 Weeks of Data for Japan 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.8.3.3 (BF) (Q043)	Total Viable Microbial Count of Lots *00056 and *00057 of TRAVATAN® BAC-free Eye Drops (FID *Q056) in a Simulated In-Use Test 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.8.3.4 (BF) (Q044)	Antimicrobial Preservative Effectiveness Evaluation of Travatan BAC Free (FID *Q056 Lots *00054 and *00057) Using Multiple Low Level Organism Challenges as a Simulated In-Use Test 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.8.3.5 (BF) (Q045)	In-Use Stability of TRAVATAN BAC-Free – Chemical and Physical Tests 社内資料	評価資料	5
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3.6 (BF) (Q046)	The Physical and Chemical Stability and Microbiological Studies of TRAVATAN BAC-free, 0.004%, Lot *00057, 5 mL Label Fill Non-Overwrapped with up to 87 Weeks of Data 社内資料	参考資料	5
	3.2.P.8.3.7 (Q047) (3.2.P.8.3.1 の改訂)	The Physical and Chemical Stability and Microbiological Studies of TRAVATAN® (Travoprost Ophthalmic Solution) 0.004% Japan Primary Stability Lots – 168 Week Update 社内資料	評価資料	5
	3.2.P.8.3.8 (BF)	The Physical and Chemical Stability and Microbiological Studies	評価資料	5

*：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
	(Q048)	of TRAVATAN BAC-free, 0.004%, 2.5 mL Label Fill Non-Overwrapped with up to 93 Weeks of Data for Japan. 社内資料		

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
4.2.1.1 効力を裏付ける試験				
4.2.1.1	4.2.1.1.1 (PH001)	Effect of 0.1ug AL06221 on Intraocular Pressure in Ocular Hypertensive Monkeys during Three Days of Twice Daily Topical Ocular Instillation (Five Doses Total) [Redacted] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.1.2 (PH002)	Effect of 0.3ug Fluprostenol Isopropyl Ester (AL06221) on Intraocular Pressure in Monkeys during Three Days of Twice Daily Topical Ocular Instillation (Five Doses Total) [Redacted] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.1.3 (PH003)	Effect of 0.3ug AL06221 on Intraocular Pressure in Ocular Hypertensive Monkeys during Three Days of Twice Daily Topical Ocular Instillation (Five Doses Total) [Redacted] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.1.4 (PH004)	Effect of 0.3 microgram AL06221 on Intraocular Pressure in Ocular Hypertensive Monkeys during Ten Days of Once Daily Topical Ocular Instillation (Ten Doses Total) [Redacted] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.1.5 (PH005)	Effect of 1ug AL-6221 on Intraocular Pressure in Ocular Hypertensive Monkeys during Nine Days of Once Daily Topical Ocular Instillation (Nine Doses Total) [Redacted] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.1.6 (PH006)	Effect of 0.3 μ g AL06221 on Intraocular Pressure in Guinea Pigs During Three Days of Twice Daily Topical Ocular Instillation (Five Doses Total) [Redacted] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.1.7 (PH007)	AL05848(AL06221 Acid): Receptor Pharmacology of a High Affinity, High Potency, Full Agonist FP-Selective Prostaglandin [Redacted] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.1.8 (Toris et al., 2004)	Effects of Travoprost on Aqueous Humor Dynamics in Monkeys (J. Glaucoma <in press>) [Redacted] J. Glaucoma 投稿中	評価資料	6

4.2.1.2 副次的藥理試驗				
4.2.1.2	4.2.1.2.1 (PH008)	Effects of One-Week Topical q.d. Dosing of 0.004% AL-6221 on Optic Nerve Head Blood Flow, Systemic Blood Pressure, Heart Rate, and Acid-Base Balance in Dutch-Belted Rabbits [REDACTED] 社内資料	評価資料	6
4.2.1.2	4.2.1.2.2 (PH009)	Effect of a 100ug/kg Subcutaneous Dose of AL-6221 (Travoprost) on the Flash Electroretinogram in Dutch-Belted Rabbits [REDACTED] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.2.3 (PH010)	Dose Response Effect of AL06221 on Ocular Hyperemia in New Zealand Albino Rabbits Following Topical Ocular Instillation (Effect of Formulations) [REDACTED] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.2.4 (PH011)	ED ₅ of AL06221 (Fluprostenol Isopropyl Ester) for Miosis in Cats Following Topical Ocular Instillation [REDACTED] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.2.5 (PH012)	Dose Response Effect of AL06221 on Pupil Diameter in Cats Following Topical Ocular Instillation (Effects of Formulation) [REDACTED] 社内資料	評価資料	6
4.2.1.3 安全性藥理試験				
4.2.1.3	4.2.1.3.1 (PH013)	Neuropharmacological Profile (NPP) in Mice Administered AL-6221; ([REDACTED] Study No.: PH028) [REDACTED] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.3.2 (PH014)	Neuropharmacological Profile of AL06221 in Mice [REDACTED] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.3.3 (PH015)	Barbiturate Sleep Time Potentiation in Mice Administered AL-6221; ([REDACTED] Study No.: PH029) [REDACTED] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.3.4 (PH016)	Cardiovascular Assay of AL06221 in Normotensive Rats [REDACTED] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.3.5 (PH017)	Cardiovascular (Hemodynamic) Evaluation in Dogs Administered AL-6221 by a Single Intravenous Injection [REDACTED] 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.3.6 (PH018)	Cardiovascular (Hemodynamic) Evaluation of AL-6221 in Dogs: ([REDACTED] Study No.: PH030) [REDACTED] 社内資料	評価資料	6

	4.2.1.3.7 (PH019)	Cardiovascular (Hemodynamic) Evaluation of AL-5848 in Dogs (██████ No. PH031) ██ 社内資料	評価資料	6
4.2.1.3	4.2.1.3.8 (PH020)	Cardiovascular (Hemodynamic) Evaluation in Dogs Administered AL-6221 by Subcutaneous Injection (██████ No. PH032) ██ 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.3.9 (PH021)	Pharmacodynamic (Autonomic) Assay in Dogs Administered AL-6221 by Subcutaneous Injection (██████ No. PH033) ██ 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.3.10 (PH022)	Contract Study: Effect of AL-5848 on Action Potential Parameters in Dog Isolated Cardiac Purkinje Fibers ██ 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.3.11 (PH023)	Airway Resistance and Dynamic Compliance Effects of AL06221 in the Guinea Pig ██ 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.3.12 (PH024)	Bronchospasmolytic Activity of AL06221 in the Guinea Pig ██ 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.3.13 (PH025)	GI Propulsion Assay in Mice Administered AL-6221; (██████ Study No.: PH034) ██ 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.3.14 (PH026)	Determination of Electrolyte Concentrations and Volume Diuresis in Rats Administered AL-6221 (██████ Study No.: PH035) ██ 社内資料	評価資料	6
	4.2.1.3.15 (PH027)	The Effect of AL-5848 on the Isolated Rat Uterus (██████ Study No.: PH036) ██ 社内資料	評価資料	6

4.2.2 薬物動態試験

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書				
4.2.2.1	4.2.2.1.1 (PK001)	Validation of an HPLC Tandem Mass Spectrometry Method for the Determination of AL-5848 in Mouse Plasma ██ 社内資料	評価資料	7

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
	4.2.2.1.2 (PK002)	Validation of an HPLC Tandem Mass Spectrometry Method for the Determination of AL-5848 in Rat Plasma 社内資料	評価資料	7
4.2.2.1	4.2.2.1.3 (PK003)	Validation of an HPLC Tandem Mass Spectrometry Method for the Determination of AL-5848 in Rabbit Plasma 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.1.4 (PK004)	Validation of an HPLC/Tandem Mass Spectrometry (HPLC/MS/MS) Method for the Determination of AL-5848 in Cynomolgus Monkey Plasma at 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.1.5 (PK005) 4.2.2.3.7 と同一)	Ocular Bioavailability Comparison of Two Travoprost Formulations in New Zealand White Rabbits: TRAVATAN® and TRAVATAN® BAC-Free 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.1.6 (PK006)	Distribution of Radioactivity in Pregnant Rat and Fetal Tissues and the Excretion of Radioactivity in Milk From Lactating Rats. 社内資料	評価資料	7
4.2.2.2 吸収				
4.2.2.2	4.2.2.2.1 (PK007)	Absorption of Radioactivity and Bioavailability of AL-6221 in Male Sprague Dawley Rats Following Intravenous, Oral, and Subcutaneous Dosing 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.2.2 (PK008)	Pharmacokinetics of AL-6221 Following a Single Intravenous or Subcutaneous Dose in Male Sprague Dawley Rats 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.2.3 (McCue et al., 1998)	LC/API-Electrospray MS Determination of the Prostaglandin F2-Alpha Derivative Ester Prodrug, AL-6221 (Travoprost), and Its Active Acid Metabolite, AL-5848, in Plasma from Humans and Laboratory Animals Alcon Laboratories, Inc.	参考資料	7
	4.2.2.2.4 (PK009)	Pharmacokinetics of Radioactivity in Male Sprague Dawley Rats Following Single 0.1 mg/kg Intravenous or Subcutaneous Doses ³ H-AL-6221 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.2.5 (PK010)	Plasma Pharmacokinetics of Radioactivity in Male New Zealand White Rabbits Following a Single 0.1 mg/kg Intravenous Dose of ³ H-AL-6221 社内資料	評価資料	7

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
	4.2.2.2.6 (PK011)	Pharmacokinetics of Travoprost (AL-6221) and AL-5848 in Cynomolgus Monkeys Following Single 0.1 mg/kg Intravenous Doses of Travoprost and Its Carboxylic Acid Analogue, AL-5848 社内資料	評価資料	7
4.2.2.2	4.2.2.2.7 (PK012) (4.2.2.2.1 の改訂)	Absorption of Radioactivity and Bioavailability of AL-6221 in Male Sprague Dawley Rats Following Intravenous, Oral, and Subcutaneous Dosing 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.2.8 (PK013) (4.2.2.2.2 の改訂)	Pharmacokinetics of AL-6221 Following a Single Intravenous or Subcutaneous Dose in Male Sprague Dawley Rats 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.2.9 (PK014) (4.2.2.2.4 の改訂)	Pharmacokinetics of Radioactivity in Male Sprague Dawley Rats Following Single 0.1 mg/kg Intravenous or Subcutaneous Doses ³ H-AL-6221 社内資料	評価資料	7
4.2.2.3 分布				
4.2.2.3	4.2.2.3.1 (PK015)	Distribution of Radioactivity in the Tissues, Blood and Plasma of Male Sprague-Dawley Rats Following Single and Multiple 0.1 mg/kg Subcutaneous Doses of ³ H-AL-6221 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.3.2 (PK016)	Distribution of Radioactivity in Pregnant and Fetal Rat Tissues Following a Single 0.1 mg/kg Subcutaneous Dose of ³ H-AL-6221 to Pregnant Female Sprague Dawley Rats 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.3.3 (PK017)	Distribution of Travoprost (AL-6221) and AL-5848 in Ocular Tissues Following a Single Bilateral Topical Ocular Dose of 0.004% AL-6221 Ophthalmic Solution to Male New Zealand White Rabbits 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.3.4 (PK018)	Distribution of AL-6221 and AL-5848 in Ocular Tissues of the Non-Pigmented New Zealand White Rabbit and the Pigmented New Zealand White x New Zealand Red F1 Rabbit Following a Single Bilateral Topical Ocular Dose of 0.004% Travoprost Ophthalmic Solution 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.3.5 (PK019)	Distribution of Radioactivity in Ocular Tissues Following a Single Topical Ocular Dose of 0.004% ³ H-AL-6221 to Male New Zealand Rabbits 社内資料	評価資料	7

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
	4.2.2.3.6 (PK020)	<i>In Vitro</i> Binding of [³ H-Ph]AL-5848 to Human, Monkey and Rat Plasma Proteins 社内資料	評価資料	7
4.2.2.3	4.2.2.3.7 (PK021) (4.2.2.1.5 と同一)	Ocular Bioavailability Comparison of Two Travoprost Formulations in New Zealand White Rabbits: TRAVATAN® and TRAVATAN® BAC-Free 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.3.8 (PK022) (4.2.2.3.1 の改訂)	Distribution of Radioactivity in the Tissues, Blood and Plasma of Male Sprague-Dawley Rats Following Single and Multiple 0.1 mg/kg Subcutaneous Doses of ³ H-AL-6221 社内資料	評価資料	7
4.2.2.4 代謝				
4.2.2.4	4.2.2.4.1 (PK023)	<i>In Vitro</i> Metabolism of [³ H-Ph] AL-5848 by Rat Hepatic Microsomes 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.4.2 (PK024)	Metabolite Profiles in Urine, Feces, Plasma and Bile Following a Single 0.1 mg/kg Subcutaneous Dose of [³ H-Ph]AL-6221 to Male Sprague-Dawley Rats 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.4.3 (PK025)	Metabolite Profiles in Urine and Plasma Following a Single 0.1 mg/kg Intravenous Dose of [³ H-Ph]AL-6221 to Cynomolgus Monkeys 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.4.4 (PK026)	Identification of the Principal Metabolites of AL-6221 in Rat and Monkey Plasma and Urine by LC-MS/MS 社内資料	評価資料	7
4.2.2.5 排泄				
4.2.2.5	4.2.2.5.1 (PK027)	Excretion and Mass Balance of Radioactivity in Male Sprague Dawley Rats Following a Single 0.1 mg/kg Subcutaneous Dose of ³ H-AL-6221 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.5.2 (PK028)	Excretion of Radioactivity in Milk From Lactating Female Sprague Dawley Rats Following a Single 0.1 mg/kg Subcutaneous Dose of ³ H-AL-6221 社内資料	評価資料	7

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
	4.2.2.5.3 (PK029)	Biliary Excretion of Radioactivity Following a Single Subcutaneous Dose of ³ H-AL-6221 in Bile Duct Cannulated Sprague Dawley Rats [Redacted] 社内資料	評価資料	7

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.2.7	4.2.2.7.1 (PK030)	AL-5848 Plasma Concentrations From Toxicology Study PK037: A 2-Year Subcutaneous Oncogenicity Study of AL-6221 in Mice [Redacted] 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.7.2 (PK031)	AL-5848 Plasma Concentrations from Toxicology Study PK038: “Second Pilot Study for Effects of Prostaglandin on Embryo-fetal Development in the Mouse” [Redacted] 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.7.3 (PK032)	AL-5848 Plasma Concentrations From Toxicology Study PK039: A 2-Year Subcutaneous Oncogenicity Study of AL-6221 in Rats [Redacted] 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.7.4 (PK033)	AL-5848 Plasma Concentrations From Toxicology Study PK040: Three-Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL-6221 Ophthalmic Solution in Rabbits [Redacted] 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.7.5 (PK034)	AL-5848 Plasma Concentrations From Toxicology Study PK041: Six-Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL-6221 Ophthalmic Suspension in Rabbits [Redacted] 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.7.6 (PK035)	AL-5848 Concentrations From Toxicology Study PK042: One-Year Topical Ocular Study of AL-6221 Ophthalmic Solution in Monkeys [Redacted] 社内資料	評価資料	7
	4.2.2.7.7 (PK036) (4.2.2.7.5 の改訂)	AL-5848 Plasma Concentrations From Toxicology Study PK041: Six-Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL-6221 Ophthalmic Suspension in Rabbits [Redacted] 社内資料	評価資料	7

4.2.3 毒性試験

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
4.2.3.1 単回投与毒性試験				
4.2.3.1	4.2.3.1.1 (S001)	Acute Intravenous Toxicity Study in Rats with AL-6221 ([REDACTED] [REDACTED] 社内資料	評価資料	8
4.2.3.1	4.2.3.1.2 (S002)	Single Dose Toxicity Evaluation of AL-6221-08 and AL-6221-21 in Rats Following Intravenous Administration [REDACTED] 社内資料	評価資料	8
	4.2.3.1.3 (S003)	Evaluation of Ophthalmic Formulations for Comfort and Acute Ocular Irritation in the Rabbit Eye [REDACTED] 社内資料	参考資料	8
	4.2.3.1.4 (S004)	One-Day Topical Ocular Irritation Evaluation of TRAVATAN BAC-Free Ophthalmic Solution in Rabbits [REDACTED] 社内資料	評価資料	8
	4.2.3.1.5 (S005)	One-Day Exaggerated Topical Ocular Irritation Evaluation of TRAVATAN BAC-Free (Travoprost, 0.004%) Ophthalmic Solution Formulations (FIDs *S045 and *S046) in New Zealand White Rabbits [REDACTED] 社内資料	評価資料	8
4.2.3.2 反復投与毒性試験				
4.2.3.2	4.2.3.2.1 (S006)	28-day Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL-6221 Ophthalmic Solution in Rabbits [REDACTED] 社内資料	評価資料	8
	4.2.3.2.2 (S007)	Three-Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL-6221 Ophthalmology [REDACTED] 社内資料	評価資料	8
	4.2.3.2.3 (S008)	AL-5848 Plasma Concentrations From Toxicology Study PK040: Three-Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL-6221 Ophthalmic Solution in Rabbits [REDACTED] 社内資料	評価資料	8
	4.2.3.2.4 (S009)	Six-Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL-6221 Ophthalmic Solution in Rabbits [REDACTED] 社内資料	評価資料	8

*：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
	4.2.3.2.5 (S010)	AL-5848 Plasma Concentrations From Toxicology Study PK041: Six-Month Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL-6221 Ophthalmic Suspension in Rabbits 社内資料	評価資料	8
	4.2.3.2.6 (S011)	One-Year Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of AL-6221 Ophthalmic Solution in Primates, GmbH No. S047 社内資料	評価資料	8
4.2.3.2	4.2.3.2.7 (S012)	28-Day Intravenous Toxicity Study in Mice With AL-6221, S048 社内資料	評価資料	8
	4.2.3.2.8 (S013)	28-Day Intravenous Toxicity Study in Rats With AL-6221 社内資料	評価資料	8
	4.2.3.2.9 (S014)	13-Week Intravenous (Parenteral) Toxicity Study in Mice with AL-6221, Study S049 社内資料	評価資料	8
	4.2.3.2.10 (S015)	13-Week Intravenous Toxicity Study in Rats With AL-6221, S050 社内資料	評価資料	8
	4.2.3.2.11 (S016)	6-Month Subcutaneous Toxicity Study in Rats with AL-6221, S051 社内資料	評価資料	8
	4.2.3.2.12 (S017)	Three-Month Topical Ocular Irritation and Toxicity Study of TRAVATAN BAC-Free in New Zealand White Rabbits 社内資料	評価資料	8
4.2.3.3 遺伝毒性試験				
4.2.3.3.1	4.2.3.3.1.1 (S018)	Bacterial Reverse Mutation Assay with an Independent Repeat Assay with AL-6221, Study S052 社内資料	評価資料	9
	4.2.3.3.1.2 (S019)	<i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test with an Independent Repeat, S053 社内資料	評価資料	9
	4.2.3.3.1.3 (S020)	L5178Y TK ± Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay with AL-6221, No. S054 社内資料	評価資料	9

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
	4.2.3.3.1.4 (S021)	<i>In Vitro</i> Transformation of Syrian Hamster Embryo Cells and Determination of Malignant Phenotype Stability with AL-6221, ■■■■ Study No. S055 ■■■■ 社内資料	評価資料	9
4.2.3.3.2	4.2.3.3.2.1 (S022)	Micronucleus Cytogenetic Assay in Mice with AL-6221, ■■■■ Study S056 ■■■■ 社内資料	評価資料	9
4.2.3.3.2	4.2.3.3.2.2 (S023)	Chromosomal Aberrations <i>In Vivo</i> in Rat Bone Marrow Cells With AL-6221, ■■■■ Study No. S057 ■■■■ 社内資料	評価資料	9
	4.2.3.3.2.3 (S024) (4.2.3.3.2.2 の改訂)	Chromosomal Aberrations <i>In Vivo</i> in Rat Bone Marrow Cells With AL-6221, ■■■■ Study No. S057 ■■■■ 社内資料	評価資料	9
4.2.3.4 がん原性試験				
4.2.3.4.1	4.2.3.4.1.1 (S025)	2-Year Subcutaneous Oncogenicity Study in Mice with AL-6221, ■■■■ Study S058 ■■■■ 社内資料	評価資料	9
	4.2.3.4.1.2 (S026)	AL-5848 Plasma Concentrations From Toxicology Study PK037: A 2-Year Subcutaneous Oncogenicity Study of AL-6221 in Mice ■■■■ 社内資料	評価資料	9
	4.2.3.4.1.3 (S027)	2-Year Subcutaneous Carcinogenicity Study in Rats with AL-6221, ■■■■ Study S059 ■■■■ 社内資料	評価資料	9
	4.2.3.4.1.4 (S028)	AL-5848 Plasma Concentrations From Toxicology Study PK039: A 2-Year Subcutaneous Oncogenicity Study of AL-6221 in Rats ■■■■ 社内資料	評価資料	9
4.2.3.5 生殖発生毒性試験				
4.2.3.5.1	4.2.3.5.1.1 (S029)	Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation (Segment I) in Rats with AL-6221, ■■■■ Study S060 ■■■■ 社内資料	評価資料	10
4.2.3.5.2	4.2.3.5.2.1 (S030)	Study for the Effects of AL06221 on Embryo-Fetal Development in the Mouse, ■■■■ Study S061 ■■■■ 社内資料	評価資料	10

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
	4.2.3.5.2.2 (S031)	Second Pilot Teratology Study in Mice with AL-6221, [REDACTED] Study S062 [REDACTED] 社内資料	参考資料	10
	4.2.3.5.2.3 (S032)	Pilot Teratology Study in Rabbits with AL-6221, [REDACTED] Study S063 [REDACTED] 社内資料	参考資料	10
4.2.3.5.2	4.2.3.5.2.4 (S033)	Pilot Study for the Effects of AL-6221 on Embryo-Fetal Development in Rabbits via Ocular Instillation and Intravenous Injection, [REDACTED] Study S064 [REDACTED] 社内資料	参考資料	10
	4.2.3.5.2.5 (S034)	AL-5848 Plasma Concentrations from Toxicology Study PK038: “Second Pilot Study for Effects of Prostaglandin on Embryo-fetal Development in the Mouse” [REDACTED] 社内資料	参考資料	10
	4.2.3.5.2.6 (S035)	Study for the Effects of AL-6221 on Embryo-Fetal Development in Rats, [REDACTED] Study S065 [REDACTED] 社内資料	評価資料	10
	4.2.3.5.2.7 (S036)	Pilot Study for the Effects of AL-6221 on Embryo-Fetal Development in Rats, [REDACTED] Study S066 [REDACTED] 社内資料	参考資料	10
4.2.3.5.3	4.2.3.5.3.1 (S037)	Study of the Effects of AL-6221 on Pre- and Postnatal Development Including Maternal Function in Rats (Segment III), [REDACTED] Study S067 [REDACTED] 社内資料	評価資料	10
	4.2.3.5.3.2 (S038)	Range-Finding Study for Toxic Effects of AL-6221 on Pre- and Postnatal Development Including Maternal Function, in Rats (Segment III), [REDACTED] Study S068 [REDACTED] 社内資料	参考資料	10
	4.2.3.5.3.3 (S039)	Study of the Effects of AL-6221 on Pre- and Postnatal Development Including Maternal Function in Rats (Segment III), [REDACTED] Study S069 [REDACTED] 社内資料	評価資料	10
4.2.3.7 その他の毒性試験				
4.2.3.7.1	4.2.3.7.1.1 (S040)	Delayed Contact Sensitization Study in Guinea Pigs With AL-6221, [REDACTED] Study S070 [REDACTED]	評価資料	10

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
		社内資料		
4.2.3.7.7	4.2.3.7.7.1 (S041)	Six-Month Chronic Topical Ocular Irritation and Systemic Toxicity Evaluation of Carbomer Ophthalmic Gels in Primates 社内資料	参考資料	10
	4.2.3.7.7.2 (S042)	One-Year Chronic Topical Ocular Toxicity Evaluation of S(-) Betaxolol Ophthalmic Suspension in Rabbits 社内資料	参考資料	10
4.2.3.7.7	4.2.3.7.7.3 (S043)	Efficacy and Safety of 0.3% Carbomer Ophthalmic Gel (Carbopol 934P) Compared to Placebo in Patients with Moderate to Severe Dry Eye Syndrome 社内資料	参考資料	10

4.3 参考文献

CTD 番号	識別子	表題、施設	巻
4.3	4.3.1 (Hayreh et al., 1970)	Hayreh SS, Revie IHS, Edwards J. Vasogenic origin of visual field defects and optic nerve changes in glaucoma. Brit J Ophthalmol 1970;54:461-472.	11
	4.3.2 (Miranda&Bito, 1989)	Miranda OC, Bito LZ. The putative and demonstrated mitotic effects of prostaglandins in mammals. In: The Ocular Effects of Prostaglandins and other Eicosanoids, Bito, LZ and Stjernschantz J, editors. New York: Alan R. Liss, Inc.; 1989. p. 171-195.	11
	4.3.3 (Campbell&Halushka, 1997)	Campbell WB, Halushka PV. Lipid-derived autacoids, eicosanoids and platelet-activating factor. In: Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman R, editors. 9 th Edition, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill; 1997. Chapter 26, p. 601-611.	11
	4.3.4 (Conklin&Anuras, 1996)	Conklin JL, Anuras S. Effects of prostaglandins F ₂ and F _{2α} on electromyogram of cat colon in vitro. Digestive Dis Sci 1996;41(4):720-726.	11
	4.3.5 (Basu et al., 1994)	Basu S, Sjoquist B, Stejerschantz J and Resul B. Corneal permeability to and ocular metabolism substituted prostaglandin esters in vitro. Prost Leukot Essential Fatty Acids 1994;50:161-168.	11
	4.3.6 (Sabbieti et al., 1999)	Sabbieti MG, Marchetti L, Abreu C, Montero A, Hand AR, Raisz LG et al. Prostaglandins regulate the expression of fibroblast growth factor-2 in bone. Endocrinology 1999;140(1):434-444.	11
	4.3.7 (Gardner et al., 2001)	Gardner CR, Blanque R, Cottereaux C. Mechanisms involved in prostaglandin-induced increase in bone resorption in neonatal mouse calvaria. Prost Leuko Essential Fatty Acids 2001;64(2):117-125.	11
	4.3.8 (Raisz et al., 1990)	Raisz LG, Alander CB, Fall PM, Simmons HA. Effects of prostaglandin F _{2α} on bone formation and resorption in cultured neonatal mouse calvariae: Role of prostaglandin E ₂ production. Endocrinology 1990;126(2):1076-1079.	11

CTD 番号	識別子	表題、施設	巻
	4.3.9 (Yamaguchi et al., 1991)	Yamaguchi DT, Green J, Kleeman CR, Muallem S. Prostaglandins enhance parathyroid hormone-evoked increase in free cytosolic calcium concentration in osteoblast-like cell. Cell Calcium 1991;12(9):609-622.	11
	4.3.10 (Ma et al., 1995)	Ma YF, Li XJ, Jee WSS, McOsker J, Liang XG, Setterberg R et al. Effects of prostaglandin E ₂ and F _{2α} on the skeleton of osteopenic ovariectomized rats. Bone 1995; 17(6):549-554.	11
	4.3.11 (Sharif et al., 2003)	Sharif NA, Kelly CR, Crider JY, Williams GW, Xu SX. Ocular hypotensive FP prostaglandin (PG) analogs: PG receptor subtype binding affinities and selectivities, and agonist potencies at FP and other PG receptors in cultured cells. J Ocul Pharm Therapeut 2003;19:501-515.	11
4.3	4.3.12 (RTECS OP 2060000)	RTECS Accession No.OP2060000. Record Status;E Existing-Record. Prime Name of Substance; Mannitol,-D-. SY:1,2,3,4,5,6-Hexanehexol-, Manna-Sugar-, Mannite-, NCI-C50362, D-Mannitol-, Osmitol-. CAS Registry No:Current:69-65-8.	11
	4.3.13 (CAS No. 69-65-8)	Carcinogenesis Bioassay of D-Mannitol (CAS No.69-65-8) in F334/N Rats and B6C3F ₁ Mice (Feed Study). NTP Long-Term Study Technical Report TR-236.	11
	4.3.14 (Inactive Ingredients Database)	Inactive Ingredients database. U.S. Food and Drug Administration-Center for Drug Evaluation and Research, http://www.fda.gov .	11
	4.3.15 (RTECS FI1413000)	RTECS Accession No. FI4130000. Record Status; E Existing-Record. Prime Name of Substance; Castor-Oil, -Hydrogenated, -ethoxylated, -HCO-60-Synonym(S):Cremophor-RH-40, HIO-60-, Nikko-HCO-60-. CAS Registry No:Current:8001-78-3	11
	4.3.16 (RTECS FI4161000)	RTECS Accession No. FI4161000. Record Status; E Existing-Record. Prime Name of Substance; Castor-Oil, -Hydrogenated, -ethoxylated, -HCO-40-. CAS Registry No: Current:61788-85-0.	11
	4.3.17 (Hisatomi et al., 1993)	Hisatomi A, Kimura M, Maeda M, Matsumoto M, Ohara K, Noguchi H. Toxicity of Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 60(HCO-60) in Experimental Animals. The Journal of Toxicological Sciences 1993;18(3):1-9.	11
	4.3.18 (HSDB 1993)	HSDB Accession No.1933. Record Status; E Existing-Record. Prime Name of Substance; Castor-Oil-Synonym(S):Aromatic-Castor-Oil. CAS Registry No: Current:8001-79-4.	11
	4.3.19 (CAS No. 8001-79-4)	Toxicity Study of Castor Oil (CAS No.8001-79-4) in F344/n Rats and B6C3F ₁ Mice (Dosed Feed Studies). NTP Technical Report Tox-12.	11
	4.3.20 (Hirai et al., 1994)	Hirai O, Miyamae Y, Zaizen K, Miyamoto A, Takashima M, Hattori Y. Mutagenicity test of polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60 (HCO-60). J Toxicol Sci 1994;19:89-96.	11

第5部 臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
5.3.1 生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.4	5.3.1.4.1 (C001)	Validation of an HPLC Tandem Mass Spectrometry Method for the Determination of AL-5848 in Human Plasma 社内資料	評価資料	12
	5.3.1.4.2 (C002)	Validation of an HPLC/Tandem Mass Spectrometry (HPLC/MS/MS) Method for the Determination of AL-5848 in Human Plasma at 社内資料	評価資料	12
	5.3.1.4.3 (C003)	Validation of an HPLC/Tandem Mass Spectrometry (HPLC/MS/MS) Method for the Determination of AL-5848 in Human Urine at 社内資料	評価資料	12
	5.3.1.4.4 (C004)	Validation of an HPLC Tandem Mass Spectrometry (HPLC/MS/MS) Method for the Determination of Timolol in Human Plasma at 社内資料	評価資料	12
	5.3.1.4.5 (C005)	Validation of an HPLC/Tandem Mass Spectrometry (HPLC/MS/MS) Method for the Determination of Timolol in Human Plasma at 社内資料	評価資料	12
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1	5.3.2.1.1 (C006)	<i>In Vitro</i> Binding of [³ H-Ph]AL-5848 to Human, Monkey and Rat Plasma Proteins 社内資料	評価資料	12
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1	5.3.3.1.1 (C007)	A Seven-Day, Open-Label, Randomized, Parallel Group, Multiple-Dose Pharmacokinetic Study of AL-6221 0.0015% Ophthalmic Solution Without Digital Punctal Occlusion and AL-6221 0.004% Ophthalmic Solution With and Without Digital Punctal Occlusion Following Topical Ocular Administration in Normal, Healthy Male Japanese Subjects. 社内資料	評価資料	12

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
	5.3.3.1.2 (C008)	An Open Label, Parallel, Multi-Dose Pharmacokinetic Study of AL-6221 0.004% Ophthalmic Solution and AL-6221 0.0015% Ophthalmic Solution Following Topical Ocular Administration in Normal Volunteers 社内資料	評価資料	12
5.3.3.1	5.3.3.1.3 (C009)	A Masked, Multiple-Dose, 3-Period, 3-Way Crossover, Safety and Pharmacokinetic Study of Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% Ophthalmic Solution versus Travoprost Ophthalmic Solution 0.004% and Timolol Ophthalmic Solution 0.5% Following Topical Ocular Administration in Healthy Subjects 社内資料	評価資料	12
	5.3.3.1.4 (C010)	An Eight Day, Doubled-Masked, Randomized, Parallel, Safety and IOP-lowering Efficacy of AL-6221 0.0001%, 0.0015%, 0.004%, 0.006% Ophthalmic Solutions Compared to AL-6221 Vehicle Following Topical Ocular Administration in Normal, Healthy Male Japanese Subjects 社内資料	評価資料	12
	5.3.3.1.5 (C011)	An Eight-Day, Doubled-Masked, Randomized, Parallel, Safety Study of AL-6221 0.0001%, 0.0015%, 0.004%, 0.006% Ophthalmic Solutions Compared to AL-6221 Vehicle Following Topical Ocular Administration in Normal, Healthy Male Japanese Subjects 社内資料	評価資料	12
	5.3.3.1.6 (C012)	Review of AL-5848 Plasma Concentrations from Travoprost Clinical Pharmacokinetic Studies C008, C013, C014 and C007 社内資料	評価資料	12
5.3.3.3	5.3.3.3.1 (C013)	An Open Label, Multi-Dose, Pharmacokinetic Study of AL-6221 0.004% Ophthalmic Solution Following Topical Ocular Administration in Subjects With Normal Renal Function Compared to Subjects With Renal Impairment 社内資料	評価資料	13
	5.3.3.3.2 (C014)	An Open Label, Multi-Dose Pharmacokinetic Study of AL-6221 0.004% Ophthalmic Solution Following Topical Ocular Administration in Subjects With Normal Hepatic Function Compared to Subjects With Impaired Hepatic Function 社内資料	評価資料	13
	5.3.3.3.3 (C015) (5.3.3.3.2 の改訂)	An Open Label, Multi-Dose Pharmacokinetic Study of AL-6221 0.004% Ophthalmic Solution Following Topical Ocular Administration in Subjects With Normal Hepatic Function Compared to Subjects With Impaired Hepatic Function 社内資料	評価資料	13

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1	5.3.4.1.1 (C016)	A Two-Week Study of the IOP-Lowering Efficacy over a Twenty-Four Hour Period of AL-6221 0.0015% and 0.004% Compared to latanoprost* 0.005% Dosed Once Daily in Japanese Subjects 社内資料	評価資料	13
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1	5.3.5.1.1 (C017)	AL-6221 点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした用量反応試験 社内資料	評価資料	13
	5.3.5.1.2 (C018)	A Four-Week, Multicenter, Triple-Masked, Placebo-Controlled, Dose-Response Study of the Safety and Efficacy of AL-6221 Ophthalmic Solution in the Treatment of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension 社内資料	評価資料	13
	5.3.5.1.3 (C019)	A Four-Week, Multicenter, Triple-Masked, Placebo-Controlled, Dose-Response Study of the Safety and Efficacy of AL-6221 Ophthalmic Solution in the Treatment of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension 社内資料	評価資料	13
	5.3.5.1.4 (C020)	A Six-Month, Multicenter, Triple-Masked, Placebo-Controlled Adjunctive Therapy Study of the Safety and Efficacy of AL-6221 0.0015% and AL-6221 0.004% Ophthalmic Solution in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension Maintained on timolol maleate* 0.5% 社内資料	評価資料	14
	5.3.5.1.5 (C021)	A Twelve-Month, Triple-Masked, Parallel Group, Primary Therapy Study of the Safety and Efficacy of AL-6221 0.0015% and AL-6221 0.004% Compared to timolol maleate* 0.5% and latanoprost* 0.005% in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension 社内資料	評価資料	14
	5.3.5.1.6 (C022)	A Six-Month, Triple-Masked, Parallel Group, Primary Therapy Study of the Safety and Efficacy of AL-6221 0.0015% and AL-6221 0.004% Compared to timolol maleate* 0.5% in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension 社内資料	評価資料	14

*:新薬承認審査情報提出時に置き換えた

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
5.3.5.1	5.3.5.1.7 (C023)	A Nine-Month, Triple-Masked, Parallel Group, Primary Therapy Study of the Safety and Efficacy of AL-6221 0.0015% and AL-6221 0.004% Compared to timolol maleate* 0.5% in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension 社内資料	評価資料	15
	5.3.5.1.8 (C024)	A Twelve-Week, Double-Blind, Parallel Group, Primary Therapy Study of the Safety and Efficacy of AL-6221 0.0015% and AL-6221 0.004% Compared to Isopropyl Unoprostone 0.12% (Unoprostone) in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension 社内資料	参考資料	15
	5.3.5.1.9 (C025)	AL-6221 点眼液の緑内障又は高眼圧症を対象とした長期投与試験 社内資料	評価資料	15
	5.3.5.1.10 (C026)	A Twelve-Month, Double-Masked, Parallel Group, Primary Therapy Study of the Safety and Efficacy of AL-6221 0.0015% and 0.004% Compared to latanoprost* 0.005% Dosed Once Daily in Japanese Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension 社内資料	評価資料	16
	5.3.5.1.11 (C027)	A Multicenter, Double-Masked, Study of the Safety and Efficacy of TRAVATAN BAC-free Compared to TRAVATAN in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension 社内資料	評価資料	16
5.3.5.3	5.3.5.3.1 (C028)	Support Travoprost NDA Integrated Summary of Efficacy 社内資料	評価資料	17
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
5.3.6	5.3.6.1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for: TRAVATAN Eye Drops, Solution (travoprost 0.004%) 01 November 2001 to 31 April 2002 社内資料	参考資料	17
	5.3.6.2	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for: TRAVATAN Eye Drops, Solution (travoprost 0.004%) 01 May to 31 October 2002 社内資料	参考資料	17
	5.3.6.3	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for: TRAVATAN Eye Drops, Solution (travoprost 0.004%) 01 November 2002 to 31 April 2003 社内資料	参考資料	17

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
5.3.6	5.3.6.4	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for: TRAVOPROST 0.004% TRAVATAN Eye Drops, Solution 01 May 2003 to 31 October 2003 社内資料	参考資料	17
	5.3.6.5	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for: TRAVOPROST 0.004% 01 November 2003 to 31 October 2004 TRAVATAN Eye Drops, Solution 社内資料	参考資料	17
	5.3.6.6	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for: TRAVOPROST 0.004% 01 November 2004 to 31 October 2005 TRAVATAN Eye Drops, Solution 社内資料	参考資料	17
	5.3.6.7	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for: TRAVOPROST 0.004% 01 November 2005 to 28 February 2006 TRAVATAN Eye Drops, Solution 社内資料	参考資料	17
	5.3.6.8	ADDENDUM REPORT TRAVOPROST 0.004% Eye Drops 01 March to 31 December 2006 社内資料	参考資料	17
	5.3.6.9	NDA NUMBER: 21-994 TRAVATAN Z (travoprost) 0.004% OPHTHALMIC SOLUTION FORMS FDA-3500A FOR PERIODIC ADE REPORTS RECEIVED DURING THE TIME PERIOD OF 21 SEPTEMBER 2006 TO 30 NOVEMBER 2006 社内資料	参考資料	17
	5.3.6.10	NDA NUMBER: 21-994 TRAVATAN Z (travoprost) 0.004% OPHTHALMIC SOLUTION FORMS FDA-3500A FOR PERIODIC ADE REPORTS RECEIVED DURING THE TIME PERIOD OF 1 DECEMBER 2006 to 28 FEBRUARY 2007 社内資料	参考資料	17

CTD 番号	識別子	表題、施設	評価／参考 資料の別	巻
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録				
5.3.7	(Patients Listings)	トラバタン点眼液 0.004% 症例一覧表	評価資料	17
	(AE/SAE & Lab Abnormal Listings)	トラバタン点眼液 0.004% 重篤な有害事象一覧表 トラバタン点眼液 0.004% その他の有害事象一覧表 トラバタン点眼液 0.004% 臨床検査値異常変動一覧表	評価資料	17
	Scatter Diagrams	トラバタン点眼液 0.004% 臨床検査値散布図	評価資料	17

5.4 参考文献

CTD 番号	識別子	表題、施設	巻
5.4	5.4.1	日本緑内障学会：緑内障診療ガイドライン、日眼会誌 2003; 107(3): 125-157	18
	5.4.2	American Academy of Ophthalmology: Summary benchmarks for preferred practice patternsTM. 2003; URL: http://www.aao.org	18
	5.4.3	The AGIS Investigators: The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol 2000; 130: 429-440	18
	5.4.4	Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group: Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol 1998; 126(4): 487-497	18
	5.4.5	Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group: The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1998; 126(4): 498-505	18
	5.4.6	Camras CB, Bito LZ, Eakins KE: Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 1977; 16: 1125-1134	18
	5.4.7	三嶋 弘、他：原発開放隅角緑内障および高眼圧症を対象とする PhXA41 点眼液の臨床第 III 相試験－0.5%マレイン酸チモロールとの多施設二重盲検試験－、眼科臨床医報 1996; 90(5): 607-615	18
	5.4.8	小川一郎、他：ラタノプロスト点眼による眼瞼虹彩色素沈着・眼瞼多毛：1 年後の成績、あたらしい眼科 2000; 17(11): 1559-1563	18
	5.4.9	Wistrand PJ, Stjernschantz J, Olsson K: The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. Surv Ophthalmol 1997; 41: S129-S138	18
	5.4.10	Demitsu T et al: Hypertrichosis induced by latanoprost. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 721-723	18
	5.4.11	小川一郎、他：ラタノプロスト点眼による虹彩・眼瞼色素沈着・眼瞼多毛－2 年後の成績－、あたらしい眼科 2002; 19(3): 377-381	18
	5.4.12	Wand M: Latanoprost and hyperpigmentation of eyelashes. Arch Ophthalmol 1997; 115: 1206-1208	18

CTD 番号	識別子	表題、施設	巻
	5.4.13	Strober B E et al: Eyelash hypertrichosis in a patient treated with topical latanoprost. CUTIS 2001; 67(2): 109-110	18
	5.4.14	Leon W et al.: Increased periocular pigmentation with ocular hypotensive lipid use in African Americans. Am J Ophthalmol 2003; 135(5): 713-715	18
	5.4.15	小川一郎、他：ウノプロストン長期点眼例における眼瞼・虹彩色素沈着、あたらしい眼科 2001; 18(10): 1323-1326	18
	5.4.16	北澤克明：緑内障 p345-358, 医学書院, 東京, 2004	18
	5.4.17	Kook MS, Lee K: Increased eyelid pigmentation associated with use of latanoprost. Am J Ophthalmol 2000; 129: 804-806	18
5.4	5.4.18	Wand M, Ritch R, Isbey EK, Jr. et al: Latanoprost and periocular skin color changes. Arch Ophthalmol 2001; 119: 614-615	18
	5.4.19	Alm A, Stjernschantz J: Scandinavian Latanoprost Study Group: Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Ophthalmology 1995; 102: 1743-1752	18
	5.4.20	Camras CB: The United States Latanoprost Study Group: Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. Ophthalmology 1996; 103: 138-147	18
	5.4.21	Fristrom B: A 6-month, randomized, double-masked comparison of latanoprost with timolol in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. Acta Ophthalmol Scand 1996; 74: 140-144	18
	5.4.22	Watson P, Stjernschantz J: The Latanoprost Study Group: A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in openangle glaucoma and ocular hypertension. Ophthalmology 1996; 103: 126-137	18
	5.4.23	Johnstone MA: Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. Am J Ophthalmol 1997; 124: 544-547	18
	5.4.24	Camras CB, Alm A, Watson P et al: Latanoprost Study Groups: Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Ophthalmology 1996; 103: 1916-1924	18
	5.4.25	Eisenberg DL, Camras CB: A preliminary risk-benefit assessment of latanoprost and unoprostone in open-angle glaucoma and ocular hypertension. Drug saf 1999; 20: 505-514	18
	5.4.26	Camras CB, Neely DG, Weiss EL: Latanoprost-induced iris color darkening: a case report with long-term follow-up. J Glaucoma 2000; 9: 95-98	18
	5.4.27	Dutkiewicz R, Albert DM, Levin LA: Effects of latanoprost on tyrosinase activity and mitotic index of cultured melanoma lines. Exp Eye Res 2000; 70: 563-569	18
	5.4.28	原岳：ラタノプロストの副作用、月刊眼科診療プラクティス（白土城照編集） 2001; 4(5): 85-87	18
	5.4.29	Lindquist NG, Larsson BS, Stjernschantz J: Increased pigmentation of iridial melanocytes in primates induced by a prostaglandin analogue. Exp Eye Res 1999; 68: 431-436	18

CTD 番号	識別子	表題、施設	巻
	5.4.30	Prota G, Vincensi MR, Napolitano A et al: Latanoprost stimulates eumelanogenesis in iridial melanocytes of cynomolgus monkeys. Pigment Cell Res 2000; 13: 147-150	18
	5.4.31	Hu DN, Stjernschantz J, McCormick SA: Effect of prostaglandins A(2), E(1), F(2 alpha) and latanoprost on cultured human iridial melanocytes. Exp Eye Res 2000; 70: 113-120	18
	5.4.32	Pfeiffer N, Grierson I, Goldsmith H et al: Histological effects in the iris after 3 months of latanoprost therapy: the Mainz 1 study. Arch Ophthalmol 2001; 119: 191-196	18
5.4	5.4.33	Imesch PD, Wallow IH, Albert DM: The color of the human eye: a review of morphologic correlates and of some conditions that affect iridial pigmentation. Surv Ophthalmol 1997; 41: S117-S123	18
	5.4.34	出光俊郎、他：ラタノプロスト点眼薬による眼瞼部の多毛症、臨床皮膚科 2002; 56(5): 158-160	18
	5.4.35	Zemer RC: Circadian variations in intraocular pressure. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T ed: The glaucomas, 429-445, Mosby, St Louis, 1996	18
	5.4.36	Kitazawa Y, Horie T: Diurnal variation of intraocular pressure in open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1975; 79: 557-566	18
	5.4.37	Drance SM: The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. Arch Ophthalmol 1960; 64: 494-501	18
	5.4.38	De Venecia G, Davis MD: Diurnal variation of intraocular pressure in the normal eye. Arch Ophthalmol 1963; 69: 752-757	18
	5.4.39	Hoskins, HD, Kass, M. : Chapter 1. Introduction and classification of glaucomas. Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucoma, sixth ed., 2-9, C.V.Mosby, 1989	18
	5.4.40	Shields, MB.: Chapter 8. Classification of the glaucomas. Textbook of Glaucoma, 3rd ed., 167-171, Williams & Wilkins, 1992	18
	5.4.41	増田 寛治郎:眼科学大系 緑内障(第3巻A)p3-5, 中山書店, 東京, 1998	18
	5.4.42	Drago F et al: Alpha-Methyl-p-tyrosine inhibits latanoprost-induced melanogenesis in vitro. Exp Eye Res 1999; 68: 85-90	18
	5.4.43	Reynolds A, et al: Darkening of eyelashes in a patients treated with latanoprost. Eye 1998; 12: 741-743	18
	5.4.44	Camras CB, Wax MB, Ritch R et al: United States Latanoprost Study Group: Latanoprost treatment for glaucoma: effects of treating for 1 year and of switching from timolol. Am J Ophthalmol 1998; 126: 390-399	18
	5.4.45	Watson PG: Latanoprost Study Group: Latanoprost. Two years' experience of its use in the United Kingdom. Ophthalmology 1998; 105: 82-87	18
	5.4.46	Miyake K, Ota I, Maekubo K et al: Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. Arch Ophthalmol 1999; 117: 34-40	18
	5.4.47	小室青、他：ラタノプロストによる角膜上皮障害、日眼会誌 2000; 104: 737-739	18

CTD 番号	識別子	表題、施設	巻
	5.4.48	Giuffre G: The effects of prostaglandin F2.alpha. in the human eye. Graefes arch. clin. exp. Ophthalmol. 1985; 222(3): 139-141	18
	5.4.49	Astin M and Stjernschantz J: Mediation of prostaglandin f2 alpha - induced ocular surface hyperemia by sensory nerves in rabbits. Curr. Eye Res. 1997; 16: 886-890	18
	5.4.50	柏木賢治：プロスタグランジン点眼薬による眼合併症、あたらしい眼科 2001; 18(10): 1293-1294	18
	5.4.51	Kashiwagi K et al: Effects of isopropyl unoprostone and latanoprost on melanogenesis in mouse epidermal melanocytes. J. Glaucoma 2002; 11(1): 57-64	18
5.4	5.4.52	中村聡：点眼薬の汚染と防腐剤、点眼薬の保存期間 眼科薬物治療ガイド（丸尾敏夫、他編集） 2004; 431-435	18
	5.4.53	中村雅胤、他：防腐剤の功罪 点眼薬－常識と非常識－（大橋裕一、他編集） 1997; 36-43	18
	5.4.54	亀井裕子、他：各種防腐剤の抗菌力と臨床的意義 日コレ誌 1993; 35: 231-237	18
	5.4.55	Mullen W et al: Ophthalmic preservatives and vehicles. Surv. Ophthalmol 1973; 17: 469-483	18
	5.4.56	Pfister RR et al: The effects of ophthalmic drugs, vehicles, and preservatives on corneal epithelium. A scanning electron microscope study. Invest. Ophthalmol 1976; 15: 246-259	18
	5.4.57	Burstein NL: Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. Surv. Ophthalmol 1980; 25: 15-30	18
	5.4.58	Burstein NL: The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. Trans. Ophthalmol. Soc. UK 1985; 104: 402-409	18
	5.4.59	Tripathi BJ et al: Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. Lens & Toxicity Res 1992; 9: 361-375	18
	5.4.60	中村雅胤、他：塩化ベンザルコニウムの家兎角膜上皮に対する影響 日コレ誌 1993; 35: 238-241	18
	5.4.61	Ishibashi T et al: Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. J Glaucoma 2003; 12: 486-490	18
	5.4.62	Pisella PJ et al: Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits. Ophthalmic Res 2000; 32: 3-8	18
	5.4.63	Broadway D et al: Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva. Br J Ophthalmol 1993; 77: 590-596	18
	5.4.64	Broadway DC et al: Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. Arch Ophthalmol 1994; 112: 1437-1445	18
	5.4.65	Broadway DC et al: Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. Arch Ophthalmol 1994; 112: 1446-1454	18
	5.4.66	Baudouin C et al: Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs. Human and animal studies. Ophthalmol 1999; 106(3):	18

CTD 番号	識別子	表題、施設	巻
		556-563	
	5.4.67	De Saint Jean M et al: Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of change conjunctival cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40(3): 619-630	18
	5.4.68	Yee RW et al: Comparison of the relative toxicity of travoprost 0.004% without benzalkonium chloride and latanoprost 0.005% in an immortalized human cornea epithelial cell culture system. Advances in Therapy 2006; 23(4): 511-518	18
	5.4.69	Whitson JT et al: Asseement of corneal epithelial integrity after acute exposure to ocular hypotensive agents preserved with and without benzalkonium chloride. Advances in Therapy 2006; 23(5): 1-9	18
5.4	5.4.70	Urtti A et al: Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. Surv Ophthalmol. 1993; 37(6): 435-456	18
	5.4.71	新家 真：点眼液の吸収と動態（眼内移行、流出など）、眼科診療プラクティス 11 眼科治療薬ガイド 文光堂：387-392、1994	18
	5.4.72	万有製薬株式会社：チモプトール点眼液 0.25%/0.5%インタビューフォーム 2006	18
	5.4.73	Ohdo S et al: Improving the ocular to systemic ratio of topical timolol by varying the dosing time. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32(10): 2790-2798	18
	5.4.74	Zimmerman TJ :Therapeutic index of pilocarpine, carbachol, and timolol with nasolacrimal occlusion. Am J Ophthalmol 1992; 114(1): 1-7	18
	5.4.75	Zimmerman TJ :Therapeutic index of epinephrine and dipivefrin with nasolacrimal occlusion. Am J Ophthalmol 1992; 114(1): 8-13	18
	5.4.76	東 郁郎、他：原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対する UF-021（レスキュラ）点眼液の第 III 相試験、日本眼科紀要 1992; 43(12): 1432-1440	18
	5.4.77	吉富健志：病型別緑内障に対する治療指針－正常眼圧緑内障－、眼科 2002; 44(11): 1615-1621	18
	5.4.78	富所敦男、他：正常眼圧緑内障の薬物治療の実際、あたらしい眼科 2003; 20(10): 1369-1374	18
	5.4.79	桑山泰明：疾患別薬の使い方－原発開放隅角緑内障（広義）－、眼科薬物治療ガイド p90-95, 文光堂, 東京, 2004	18
	5.4.80	Leske MC et al.: Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The early manifest glaucoma trial. Archives of Ophthalmology 2003; 121: 48-56	18
	5.4.81	伯井美紀子、他：緑内障患者の治療中の眼圧日内変動、日本眼科紀要 2002; 53(6): 481-485	18
	5.4.82	溝上志朗、他：緑内障の薬物治療とその展望、医薬ジャーナル 1998; 34(10): 2565-2569	18
	5.4.83	桑山泰明：各領域における最前線「正常眼圧緑内障」、医学のあゆみ 2004; 211(10): 979-983	18
	5.4.84	堀江武：眼圧日内変動に関する臨床研究、日眼会誌 1975; 79(8): 232-249	18

CTD 番号	識別子	表題、施設	巻
	5.4.85	山上淳吉、他：低眼圧緑内障の眼圧日内変動、日眼会誌 1991; 95(5): 495-499	18
	5.4.86	梶浦祐子、他：低眼圧緑内障の眼圧日内変動、あたらしい眼科 1991; 8(4): 587-590	18
	5.4.87	狩野廉、他：正常眼圧緑内障の眼圧日内変動、日眼会誌 2003; 107(7): 375-379	18
	5.4.88	森下清文：キサラタン点眼の副作用と対策、臨床医報 2001; 95(2): 203	18
	5.4.89	小川一郎、他：ウノプロストンによる正常眼圧緑内障の長期視野、日本眼科紀要 2003; 54: 571-577	18
5.4	5.4.90	北澤克明：緑内障 p205-206 p345-351, 医学書院, 東京, 2004	18
	5.4.91	白土城照：緑内障の薬物療法－多剤併用の考え方－、眼科診療プラクティス 70 p2-6, 文光堂, 東京, 2001	18
	5.4.92	Mao LK, Stewart WC, Shields MB. Correlation between IOP control and progressive glaucomatous damage in POAG. Am J Ophthalmol 1991;111:51-55.	18
	5.4.93	Stewart WC, Chorak RP, Hunt HH, Sethuraman G. Factors associated with visual loss in patients with advanced glaucomatous changes in the optic nerve head. Am J Ophthalmol 1993;116:176-181.	18
	5.4.94	Martin K et al.: Ocular hypotensive efficacy of travoprost in patients unsuccessfully treated with latanoprost. Current medical research and opinion 2004; 20(9): 1341-1345	18
	5.4.95	Ricard R et al: A randomized, investigator-masked, 4-week study comparing timolol maleate 0.5 %, brinzolamide 1%, and brimonidine tartrate 0.2% as adjunctive therapies to travoprost 0.004% in adults with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clinical Therapeutics 2006; 28:552-559	18
	5.4.96	Wendy F et al: Ocular hyotensive efficacy and safety of brinzoramide ophthalmic suspension 1% added to travoprost ophthalmic solution 0.004% therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Current medical research and opinion 2006;22: 1643-1649	18
	5.4.97	J.M. Martinez-de-la-Case et al: Concomitant administration of travoprost and brinzolamide versus fixed latanoprost/timolol combined therapy: three-month comparison of efficacy and safety Current medical research and opinion 2004;20: 1333-1339	18
	5.4.98	徳田直人、他：抗緑内障点眼薬が角膜に及ぼす影響：臨床と in vitro での検討、聖マリアンナ医科大学雑誌 2004; 32: 339-356	18
	5.4.99	宇野敏彦：III. 保存的治療／1. 点眼薬 1) 点眼毒性か？、眼科診療プラクティス p82-83, 文光堂, 東京, 2003	18
	5.4.100	田中麻以、他：緑内障の薬物治療－専門医からの情報提供 緑内障治療薬の併用療法のポイント、薬局 2001; 52(7): 1867-1872	18
	5.4.101	中村聡：III. 投与ルート別：薬の基礎知識 点眼薬の使い方 11. 多剤点眼処方での点眼薬のインターバルと作用効率、眼科薬物治療ガイド p451-453, 文光堂, 東京, 2004	18

CTD 番号	識別子	表題、施設	巻
	5.4.102	高橋雅子、他：緑内障の知識に関するアンケート調査、日本眼科紀要 1998; 49: 457-460	18
	5.4.103	森和彦：緑内障の薬物治療 4.治療薬の合併症、眼科 2002; 44(11): 1489-1494	18
	5.4.104	北澤克明：緑内障 p93-116, 医学書院, 東京, 2004	18
	5.4.105	宇治幸隆：眼圧測定、眼科診療プラクティス「10.緑内障診療の進め方」(根本昭編集) p27-35, 文光堂, 東京, 1994	18
	5.4.106	Chen CS et al.: Topical prostaglandin F2 α analog induced poliosis. Am J Ophthalmol 2004;137(5):965-966.	18
5.4	5.4.107	Hellberg, M., et. al., J. Ocular Pharmacol. Therapeu., 17: 421-432, 2001	18
	5.4.108	Shariff, N., et. al., Eur. J. Pharmacol. 432:211-213, 2001	18
	5.4.109	Griffin, B. et. al. J. Pharmacol. Exp. Ther., 281(2):845-854, 1997	18
	5.4.110	・平成 年 月 日 医機治発第 号 (相談区分：初回治験相談) ・平成 年 月 日 医機治発第 号 (相談区分：個別相談) ・平成 年 月 日 医機治発第 号 (相談区分：第Ⅱ相試験終了後相談)	18
	5.4.111	Johan W Stjernschantz et al.: Mechanism and Clinical Significance of Prostaglandin-Induced Iris Pigmentation. Surv. Ophthalmol 2002; 47: S162-S175	18
	5.4.112	Albert Alm et al: A 5-Year, Multicenter, Open-Label,Safety Study of Adjunctive Latanoprost Therapy for Glaucoma. Arch Ophthalmol 2004; 122: 957-965	18
	5.4.113	Asrani S et al: Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. J Glaucoma 2000; 9: 134-142	18
	5.4.114	Garcia-Feijoo J. et al: Circadian IOP-lowering efficacy of travoprost 0.004% ophthalmic solution compared to latanoprost 0.005%. Current Medical Research and Opinion 2006; 22 (9): 1689-1697	18
	5.4.115	Denis Ph. et al: A meta-analysis of topical prostaglandin analogues intra-ocular pressure lowering in glaucoma therapy. Current Medical Research and Opinion 2007; 23(3): 601-608	18
	5.4.116	Latanoprost-Induced Iris Pigmentation Study Group: Incidence of a latanoprost-induced increase in iris pigmentation in Japanese eyes. Jpn J Ophthalmol 2006; 50: 96-99	18
	5.4.117	北澤克明、他：ラタノプロスト点眼液 156 週間長期投与による有効性および安全性に関する多施設共同オープン試験、臨床眼科 2006; 60(13): 2047-2054	18
	5.4.118	小見山知之、他：緑内障患者の点眼薬アンケート調査、香川労災病院雑誌 2003; 9: 43-47	18

CTD 番号	識別子	表題、施設	巻
	5.4.119	青山裕美子：緑内障の薬物治療、Frontiers in Glaucoma 2003; 4(3): 14-29	18
	5.4.120	広島大学病院薬剤部：広島大学病院における点眼液の処方状況、広島県 病院薬剤師会誌 2000; 35(4): 3-7	18