

タプロス点眼液 0.0015%

1.6 外国における使用状況等に関する資料

参天製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

2007年4月にタフルプロストを主薬とする点眼液を、DCP(Decentralized Procedure)にてEU 13カ国に承認申請を行った。2008年3月19日にDCPが終了し、2008年4月30日にデンマークで初めて承認され、その後、ドイツ(5月7日)、オーストリア(5月14日)、フィンランド(5月16日)、チェコ(6月4日)で承認された(2008年7月1日現在)。EUでの添付文書(SPC: Summary of Product Characteristic)を別紙1に、その翻訳を別紙2に添付する。

なお、事業性を考慮し[]と[]の2カ国は申請を取り下げている。

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TAFLOTAN 15 micrograms/ml eye drops, solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One ml of eye drops, solution, contains 15 micrograms of tafluprost.

One bottle (2.5 ml) of eye drops, solution, contains 37.5 micrograms of tafluprost.

Excipient: 0.1 mg of benzalkonium chloride in one ml of eye drops, solution.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Eye drops, solution (eye drops).

A clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Reduction of elevated intraocular pressure in open angle glaucoma and ocular hypertension.

As monotherapy in patients:

- insufficiently responsive to first line therapy
- intolerant or contra-indicated to first line therapy

As adjunctive therapy to beta-blockers.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose is one drop of TAFLOTAN in the conjunctival sac of the affected eye(s) once daily in the evening.

The dose should not exceed once daily as more frequent administration may lessen the intraocular pressure lowering effect.

Use in elderly:

No dosage alteration in elderly patients is necessary.

Use in children and adolescents:

Tafluprost is not recommended for use in children or adolescents below age 18 due to a lack of data on safety and efficacy.

Use in renal/hepatic impairment

Tafluprost has not been studied in patients with renal/hepatic impairment and should therefore be used with caution in such patients.

Method of administration

To prevent potential contamination of the solution, the patients should not touch their eyelids, surrounding areas or any other surfaces with the applicator tip of the bottle.

To reduce the risk of darkening of the eyelid skin the patients should wipe off any excess solution from the skin. As with many other eye drops, nasolacrimal occlusion of gently closing the eyelid after administration is recommended. This may reduce the systemic absorption of medicinal products administered via the ocular route.

If more than one topical ophthalmic medicinal product is being used, each one should be administered at least 5 minutes apart.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to tafluprost or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Before treatment is initiated, patients should be informed of the possibility of eyelash growth, darkening of the eyelid skin and increased iris pigmentation. Some of these changes may be permanent, and may lead to differences in appearance between the eyes when only one eye is treated.

The change in iris pigmentation occurs slowly and may not be noticeable for several months. The change in eye colour has predominantly been seen in patients with mixed coloured irises, e.g. blue-brown, grey-brown, yellow-brown and green-brown. The risk of lifelong heterochromia between the eyes in unilateral cases is obvious.

There is no experience with tafluprost in neovascular, angle-closure, narrow-angle or congenital glaucoma. There is only limited experience with tafluprost in aphakic patients and in pigmentary or pseudoexfoliative glaucoma.

Caution is recommended when using tafluprost in aphakic patients, pseudophakic patients with torn posterior lens capsule or anterior chamber lenses, or in patients with known risk factors for cystoid macular oedema or iritis/uveitis.

There is no experience in patients with severe asthma. Such patients should therefore be treated with caution.

Benzalkonium chloride, which is commonly used as a preservative in ophthalmic products, has been reported to cause punctate keratopathy and/or toxic ulcerative keratopathy. Since TAFLOTAN contains benzalkonium chloride, close monitoring is required with frequent or prolonged use in dry eye patients, or in conditions where the cornea is compromised.

TAFLOTAN contains benzalkonium chloride, which may cause eye irritation. Avoid contact with soft contact lenses. Remove contact lenses prior to application and wait at least 15 minutes before reinsertion. Benzalkonium chloride is known to discolour soft contact lenses.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interactions are anticipated in humans, since systemic concentrations of tafluprost are extremely low following ocular dosing. Therefore, specific interaction studies with other medicinal products have not been performed with tafluprost.

In clinical studies tafluprost was used concomitantly with timolol without evidence of interaction.

4.6 Pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception

TAFLOTAN must not be used in women of childbearing age/potential unless adequate contraceptive measures are in place (see section 5.3).

Pregnancy

There are no adequate data from the use of tafluprost in pregnant women. Tafluprost can have harmful pharmacologic effects on pregnancy and/or the fetus/newborn child. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Therefore, TAFLOTAN should not be used during pregnancy unless clearly necessary (in case no other treatment options are available).

Lactation

It is unknown whether tafluprost is excreted in human milk. A study in rats has shown excretion of tafluprost in breast milk after topical administration (see section 5.3). Therefore, tafluprost should not be used during breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Tafluprost has no influence on the ability to drive and use machines. As with any ocular treatment, if transient blurred vision occurs at instillation, the patient should wait until the vision clears before driving or using machinery.

4.8 Undesirable effects

In clinical studies, over 1200 patients have been treated with tafluprost either as monotherapy or as adjunctive therapy to timolol 0.5%. The most frequently reported treatment-related adverse event was ocular hyperaemia. It occurred in approximately 13% of the patients participating in the clinical studies with tafluprost in Europe and the US. It was mild in most cases and led to discontinuation on an average in 0.4% of patients participating in the pivotal studies.

The following undesirable effects related to treatment were reported during clinical trials with tafluprost in Europe and the US after a maximum follow-up of 12 months:

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing frequency.

Eye disorders

Very common ($\geq 1/10$): conjunctival/ocular hyperaemia

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): eye pruritus, eye irritation, eye pain, changes in eyelashes (increased length, thickness and number of lashes), dry eye, eyelash discolouration, foreign body sensation in eyes, erythema of eyelid, blurred vision, increased lacrimation, blepharal pigmentation, eye discharge, reduced visual acuity, photophobia, eyelid oedema and increased iris pigmentation.

Uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$): superficial punctate keratitis (SPK), asthenopia, conjunctival oedema, blepharitis, ocular discomfort, anterior chamber flare, conjunctival follicles, allergic conjunctivitis, anterior chamber cell, conjunctival pigmentation and abnormal sensation in eye.

Nervous system disorders

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): headache

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$): hypertrichosis of eyelid

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. Overdose is unlikely to occur after ocular administration. If overdose occurs, treatment should be symptomatic.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiglaucoma preparations and miotics, prostaglandin analogues

ATC code: S01EE05

Mechanism of action

Tafluprost is a fluorinated analogue of prostaglandin F_{2α}. Tafluprost acid, the biologically active metabolite of tafluprost, is a highly potent and selective agonist of the human prostanoid FP receptor. Tafluprost acid has a 12-fold higher affinity for the FP receptor than latanoprost. Pharmacodynamic studies in monkeys indicate that tafluprost reduces intraocular pressure by increasing the uveoscleral outflow of aqueous humour.

Clinical effects on intraocular pressure

Reduction of intraocular pressure starts between 2 and 4 hours after the first administration and maximum effect is reached at around 12 hours after instillation. The duration of effect is maintained for at least 24 hours. Pivotal studies with a tafluprost formulation containing the preservative benzalkonium chloride have demonstrated that tafluprost is effective as monotherapy and has an additive effect when administered as adjunctive therapy to timolol. In a 6-month study, tafluprost showed a significant IOP lowering effect of 6 to 8 mmHg at different timepoints of the day as compared to 7 to 9 mmHg with latanoprost. In a second 6-month clinical study, tafluprost reduced IOP by 5 to 7 mmHg as compared to 4 to 6 mmHg with timolol. The IOP lowering effect of tafluprost was maintained in the extension of these studies up to 12 months. In a 6-week study, the IOP-lowering effect of tafluprost was compared with its vehicle when used adjunctively with timolol. Compared to baseline values (measured after a 4-week run in on timolol), the additional IOP-lowering effects were 5 to 6 mmHg in the timolol-tafluprost group and 3 to 4 mmHg in the timolol-vehicle group. The preserved and the non-preserved formulations of tafluprost showed a similar IOP-lowering effect of over 5 mmHg in a small cross-over study with a 4-week treatment period.

Secondary pharmacodynamics

When rabbits were treated for 4 weeks with a tafluprost 0.0015% ophthalmic solution once daily, the optic nerve head blood flow was significantly increased compared to baseline when measured by the laser speckle flowgraphy on Days 14 and 28.

5.2 Pharmacokinetic properties

After once daily administration of one drop of tafluprost 0.0015% eye drops to both eyes for 8 days, plasma concentrations were low and had similar profiles on days 1 and 8. The plasma concentrations peaked at 10 minutes after dosing and declined to below the lower limit of detection (10 pg/mL) before one hour after dosing. Mean C_{max} (24.4 and 31.4 pg/mL) and AUC_{0-last} (405.9 and 581.1 pg*min/mL) values were similar on days 1 and 8, indicating that a steady drug concentration was reached during the first week of ocular dosing. No statistically significant differences in the systemic bioavailability between the preserved and unpreserved formulation were detected.

In a rabbit study, the absorption of tafluprost into the aqueous humour was comparable after a single ocular instillation of unpreserved or preserved tafluprost 0.0015% ophthalmic solution.

In monkeys, there was no specific distribution of radiolabelled tafluprost in the iris-ciliary body or choroid including retinal pigment epithelium, which suggested low affinity for melanin pigment.

The principle metabolic pathway of tafluprost in humans is the hydrolysis to tafluprost acid and further beta-oxidation to the pharmacologically inactive 1,2-dinor and 1,2,3,4-tetranor tafluprost acids, which may be glucuronated or hydroxylated. Cytochrome P450 (CYP) enzyme system is not involved in the metabolism of tafluprost acid.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, systemic repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential. As with other PGF₂ agonists, repeated dose topical ocular administration of tafluprost to monkeys produced irreversible effects on iris pigmentation and reversible enlargement of the palpebral fissure.

Increased contraction of rat and rabbit uteri *in vitro* was observed at tafluprost acid concentrations that exceeded 4 to 40 times, respectively, the maximum plasma concentrations of tafluprost acid in humans. Uterotonic activity of tafluprost has not been tested in human uterus preparations.

Reproduction toxicity studies were performed in the rat and rabbit with intravenous administration. In rats, no adverse effects on fertility or early embryonic development were observed at systemic exposure over 12 000 times the maximum clinical exposure based on C_{max} or greater than 75 times based on AUC.

In conventional embryo-foetal development studies, tafluprost caused reductions in foetal body weights and increases in post-implantation losses. Tafluprost increased the incidence of skeletal abnormalities in rats as well as the incidence of skull, brain and spine malformations in rabbits. In the rabbit study, plasma levels of tafluprost and its metabolites were below the level of quantification.

In a pre- and postnatal development study in rats, increased mortality of newborns, decreased body weights and delayed pinna unfolding were observed in offspring at tafluprost doses greater than 20 times the clinical dose.

The experiments in rats with radiolabelled tafluprost showed that around 0.1% of the topically applied dose on eyes was transferred into milk. As the half-life of active metabolite (tafluprost acid) in plasma is very short (not detectable after 30 minutes in humans), most of the radioactivity probably represented metabolites with little, or no pharmacologic activity. Based on metabolism of the drug and natural prostaglandins, the oral bioavailability is expected to be very low.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Benzalkonium chloride
Glycerol
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Disodium edetate
Polysorbate 80
Hydrochloric acid and/or sodium hydroxide for pH adjustment
Water for injections.

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years.

After first opening the bottle: 28 days.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

Store in the original carton.

6.5 Nature and contents of container

Transparent polypropylene bottles with polypropylene dropper tips and high density polyethylene caps. Each bottle has a fill volume of 2.5 ml.

The following pack sizes are available: cartons containing 1 or 3 bottles of 2.5 ml

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

<{DD/MM/YYYY}> <{DD month YYYY}>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

1. 医薬品名

TAFLOTAN 15 μ g/ml 点眼液

2. 組成（成分および含量）

1 ml 中にタフルプロスト 15 μ g を含有する。

1 瓶 (2.5 ml) の点眼剤、溶液にタフルプロスト 37.5 μ g を含有する。

添加剤：1 ml 中に 0.1 mg のベンザルコニウム塩化物を含有する。

全添加剤の一覧についてはセクション6.1.を参照のこと。

3. 剤型

点眼剤、溶液 (点眼剤)

無色透明溶液

4. 臨床的特徴

4.1 適応症

開放隅角緑内障および高眼圧症 における眼圧の下降

単剤療法として

- 第1選択薬で十分な効果が得られなかった患者
- 第1選択薬に忍容性がない、あるいは禁忌である患者

β 遮断薬療法における併用療法

4.2 用法・用量

用量

タフロタンの推奨用量は、罹患眼の結膜嚢に1日1回、毎晩1滴点眼。

推奨用量を超えてはいけない。推奨用量を超えた投与は眼圧下降効果を減少させることがある。

高齢者への投与:

用量変更の必要はない。

小児等への投与:

タフルプロストの18才未満の小児等への投与については、安全性および有効性が確立していないため推奨されない。

腎障害および肝障害患者への投与

タフルプロストの腎障害および肝障害患者への投与については研究されていないため慎重に投与すること。

用法

薬剤汚染防止のため、容器の先端が眼瞼や眼周辺部に触れないこと。

眼瞼皮膚への色素沈着防止のため、点眼時に液が眼瞼皮膚等についた場合はふき取ること。多くの点眼剤と同じように、点眼後ゆっくりと瞼を閉じることにより鼻涙管を閉塞させることを推奨する。こうすることにより、眼からの投与による薬剤の全身吸収率が減少する。

他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼すること。

4.3 禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4.4 重大な基本的注意事項と慎重投与

治療開始前に、患者に対し、睫毛の伸長、眼瞼色素沈着発現および虹彩色素沈着の進行の可能性のあることを知らせること。これらの症状のうち改善の見込みがないものもあり、片眼だけ治療した場合は左右に外見上の差異が認められる可能性がある。

虹彩色素沈着はゆっくり進行し、数カ月はその進行に気付かない可能性がある。目の色の変化が認められるのは、主に混合色の虹彩をもつ患者である (e.g., blue-brown, grey-brown, yellow-brown 又は green-brown)。片眼治療患者における虹彩異色症のリスクは明らかである。

タフルプロストの血管新生緑内障、閉塞隅角緑内障、狭隅角緑内障、先天緑内障患者に対する投与については、使用経験がない。無水晶体患者、色素性緑内障および偽落屑緑内障患者に対する使用経験は限られている。

タフルプロストを無水晶体患者、後囊破損のある眼内レンズ挿入眼、または前房レンズ装着患者、または類嚢胞黄斑浮腫、虹彩炎およびブドウ膜炎のリスクがある患者に投与する場合は慎重に投与すること。

タフルプロストの重症喘息患者に対する投与については、使用経験がないため慎重に投与すること。

点眼剤の添加物として一般的に使用されるベンザルコニウム塩化物は、点状表層角膜症あるいは薬剤性角膜潰瘍を発現させたとの報告がある。タフロタンはベンザルコニウム塩化物を含有するため、ドライアイ患者または角膜障害を有する患者に対して頻回および長期投与を要する場合には、注意深く観察すること。

タフロタンが含有するベンザルコニウム塩化物は眼刺激を発現させることがある。また、ソフトコンタクトレンズの使用を避けること。点眼前にコンタクトレンズを外し、点眼後は少なくとも15分以上の間隔をあけコンタクトレンズを再度装着すること。ベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズを変色させる。

4.5 相互作用（薬剤、その他）

タフルプロスト点眼後のタフルプロスト全身濃度は極めて低いため、相互作用は生じ難いと推察される。従って、他の医薬品とタフルプロストとの相互作用に関する試験は特に実施していない。臨床試験におけるタフルプロストとチモロールの併用では相互作用は認められなかった。

4.6 妊婦、授乳婦への注意

妊娠可性な女性/避妊

適切な避妊が行われていない限り、妊娠可能年齢、また妊娠する可性のある女性へは、タフロタンを投与しないこと（セクション 5.3 参照）。

妊娠

妊婦に対するタフルプロストの投与に関する安全性は確立していない。タフルプロストは、妊婦または胎児や新生児に有害な薬理作用をもたらす可能性がある。動物実験では生殖発生毒性が認められた（セクション 5.3 参照）。したがって、妊娠中は明確な必要性が認められない限り（他の治療選択肢がない場合など）タフロタンを投与しないこと。

授乳

タフルプロストのヒト乳汁中への移行有無は不明である。ラットの動物実験では、局所投与後のタフルプロストの乳汁中への移行が認められた（セクション 5.3 参照）。したがって、授乳中はタフルプロストを投与しないこと。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

タフルプロストは運転及び機械操作能力に影響しない。多くの点がん治療で認められるように、点眼時に一時的な霧視が発現した場合は、視界がはっきりするまで運転及び機械操作をしないこと。

4.8 副作用

臨床試験では、1200名を超える患者にタフルプロスト単剤療法もしくはチモロール 0.5% における併用療法を実施した。最も多く認められた因果関係のある有害事象は眼球充血であった。EU およびアメリカにおけるタフルプロストの臨床試験対象患者約 13% において、眼球充血が認められた。認められた眼充血はほとんどが軽症であり、ピボタル試験参加患者で試験中止に至ったのは平均 0.4% であった。

下記の治療関連の副作用は、EU およびアメリカにおけるタフルプロストの臨床試験中および最長 12 ヶ月の追跡調査中に報告されたものである。

各副作用群に発現頻度の高かった副作用から記載する。

眼障害

非常に多く認められた ($\geq 1/10$): 結膜充血/ 眼球充血

多く認められた($\geq 1/100$ to $< 1/10$): 眼掻痒症、眼刺激、眼痛、睫の変化(長く、太く、多くなるなど)、ドライアイ、睫の変色、異物感、眼瞼発赤、霧視、流涙増加、眼瞼色素沈着、眼脂、視力低下、羞明、眼瞼浮腫、虹彩色素沈着の進行。

あまり認められなかった($\geq 1/1000$ to $< 1/100$): 点状表層角膜炎、眼精疲労、結膜浮腫、眼瞼炎、眼部不快感、前房フレア、結膜濾胞、アレルギー性結膜炎、前房内細胞、結膜色素沈着、眼の異常感。

神経系障害

多く認められた($\geq 1/100$ to $< 1/10$): 頭痛

皮膚および皮下組織障害

あまり認められなかった($\geq 1/1000$ to $< 1/100$): 眼瞼の多毛症

4.9 過量投与

過量投与は報告されていない。点眼後、過量投与が認められることは考えにくい。過療投与が認められた場合は、対症療法を実施すること。

5. 薬理学的特徴

5.1 薬力学的特徴

薬物療法上の分類: 抗緑内障製剤、縮瞳薬、プロスタグランジン誘導体

ATCコード: S01EE05

作用機序

タフルプロストはプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ のフッ素原子含有誘導体である。タフルプロストカルボン酸はタフルプロストの活性代謝物であり、ヒトのプロスタノイド FP 受容体の極めて強力で選択的な作動薬である。タフルプロストカルボン酸は、FP 受容体に対し、ラタノプロストと比べ 12 倍高い親和性をもつ。サルにおける薬理試験では、タフルプロストがぶどう膜強膜経路からの房水流出を増加させることにより、眼圧を下降させることが示唆されている。

眼圧に対する臨床効果

初回点眼後 2~4 時間の間に眼圧下降が生じ、最大眼圧下降効果が認められたのは点眼約 12 時間後であった。眼圧下降効果は少なくとも 24 時間維持された。ベンザルコニウム塩化物を防腐剤として含有するタフルプロスト製剤のピボタル試験では、タフルプロストは単剤投与で有効であり、チモロール療法に対する併用療法において相加効果あることが示唆された: 6 ヶ月試験において、タフルプロストはラタノプロストの 7~9 mmHg と比較し 6~8 mmHg の有意な眼圧下降効果を日内の各測定時点で示した。別の 6 ヶ月投与臨床試験において、チモロールが眼圧を 4~6 mmHg 下降させたのに対し、タフルプロストは 5~7 mmHg 眼圧を下降させた。タフルプロストの眼圧下降効果はこれらの継続試験中 12 ヶ月維持された。6 週間試験において、チモロールとの併用療法におけるタフルプロストの眼圧下降効果をチモロール-基剤群と比較した。ベースライン値(チモロール治療による 4 週間の導入期間後)と比較して、チモロールとタフルプロス

トの併用療法群の眼圧下降が 5～6 mmHg、チモロールー基剤群では 3～4 mmHg であった。小規模クロスオーバー試験における 4 週間の治療期間では、防腐剤含有および防腐剤非含有のタフルプロスト製剤は同程度の眼圧下降効果を示し、その眼圧下降効果は 5 mmHg 以上であった。

副次的薬理試験

ウサギにタフルプロスト 0.0015%点眼液を 1 日 1 回、4 週間点眼したところ、レーザースペックル血流画像化法で点眼 14 日と 28 日目に測定した視神経乳頭の血流量が、ベースラインと比較し有意に増加した。

5.2 薬物動態学的特徴

タフルプロスト 0.0015%点眼液を 1 日 1 回、8 日間、点眼（両眼）したところ、タフルプロストの血中濃度は低く、点眼 1 日目と 8 日目のプロファイルは類似していた。タフルプロストの血中濃度は点眼 10 分後に最高値を示し、点眼 1 時間後までに検出限界 (10 pg/mL) 以下になった。平均最高血中濃度 (C_{max} : 24.4, 31.4 pg/mL) および濃度曲線下面積 (AUC_{0-last} : 405.9, 581.1 pg*min/mL) 値は点眼 1 日目と 8 日目において類似しており、血中薬物濃度が点眼後 1 週間の間に安定することを示した。防腐剤含有および防腐剤非含有のタフルプロスト製剤のタフルプロスト全身バイオアベイラビリティにおいて、統計学的有意差は認められなかった。

ウサギを用いた動物実験では、防腐剤含有と防腐剤非含有タフルプロスト点眼液 0.0015% の単回投与後、タフルプロストの房水への移行は同程度であった。

サルを用いた動物実験では、虹彩一毛様体もしくは網膜色素上皮を含む脈絡膜に、放射性標識タフルプロストの特異な分布は認められず、メラニン色素への親和性が低いことが示唆された。

ヒトにおけるタフルプロストの一次代謝経路は、タフルプロストカルボン酸への加水分解、そして、薬理的に不活性 1,2-dinor および 1,2,3,4-tetranor タフルプロストカルボン酸への β 酸化である。これらの代謝物は、グルクロン酸化もしくは水酸化されていることがある。チトクロム P450 (CYP) の酵素系は、タフルプロストカルボン酸の代謝には関与しない。

5.3 非臨床安全性データ

一般的な安全性薬理、反復投与における全身毒性、遺伝毒性、発癌性に関する非臨床試験データからは、ヒトに対する危険性は特に認められなかった。他の PGF₂ 作動薬と同じように、タフルプロストのサルにおける反復点眼実験では、不可逆的な虹彩色素沈着および可逆的な眼瞼裂の拡張が認められた。

in vitro におけるラットおよびウサギの子宮では、ヒトのタフルプロストカルボン酸最高血中濃度の 4～40 倍を超えると子宮収縮が増加した。ヒトの子宮に与えるタフルプロストの子宮収縮作用に関する試験は実施されていない。

ラットおよびウサギにおける静脈内投与による生殖毒性試験を実施した。ラットにおいては、平均最高血中濃度 (C_{max}) に基づく最高臨床曝露量の 12000 倍、あるいは、濃度曲線下面積 (AUC) に基づく最高臨床曝露量の 75 倍を投与した場合にも、出生率および初期胚発生には影響は認められなかった。

一般的な胚・胎児発生試験において、タフルプロストは胎児の体重を減少させ、着床後死亡率を増加させた。また、ウサギを用いた動物実験においては、骨格、脳、脊椎の奇形の発現を増加させただけでなく、ラットの動物実験において、骨格異常の発現も増加

させた。ウサギを用いた動物実験では、タフルプロストと代謝物の血漿中濃度は定量限界以下であった。

ラットの出生前および出生後発達試験において、タフルプロストが臨床用量の 20 倍を超えると、仔ラットに死亡率の増加、体重の減少、耳介開展の遅れが認められた。

放射性標識タフルプロストを使用したラットの動物実験において、点眼したタフルプロスト約 0.1%の乳汁への移行が確認された。活性代謝物（タフルプロストカルボン酸）の血漿中半減期は非常に短いため（ヒトでは、30 分後には検知できない）、放射活性の多くは薬理活性をほとんどもたない代謝物である。タフルプロストと自然なプロスタグランジンの代謝に基づくと、経口バイオアベイラビリティは非常に低いといえる。

6. 製剤学的特徴

6.1 添加物一覧

ベンザルコニウム塩化物
グリセロール
リン酸二水素ナトリウム二水和物
エデト酸ナトリウム
ポリソルベート 80
pH 調整剤として塩酸または水酸化ナトリウム
水（注射用）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

3 年

開封後 28 日

6.4 取扱上の注意

25°C 以下で保管すること。

オリジナルの箱に保管すること。

6.5 包装

ポリプロピレンのノズル、高密度ポリエチレンのキャップがついた透明ポリプロピレン瓶：2.5 ml

1 箱 1 瓶または 3 瓶入り（各 2.5 ml 瓶）

全種の包装サイズが市販されるとは限らない。

6.6 廃棄上の注意

特に条件なし。

7. 製造販売会社名

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. 承認番号

[To be completed nationally]

9. 国際誕生日/承認更新日

<{日/月/年}><{日 月 年}>

10. 製品特性概要書更新日

{月/年}

タプロス点眼液 0.0015%

1.7 同種同効品一覧表

参天製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧

本剤と化学構造が類似し同じ薬理作用を有するプロスタグランジン系眼圧下降薬で、現在本邦で承認されているラタノプロスト（XXXXXXXXXX点眼液）、イソプロピルウノプロストン（XXXXXXXXXX点眼液）及びトラボプロスト（XXXXXXXXXX点眼液 0.004%）を同種同効品に選択した（表 7-1）。

表 7-1 同種同効品一覧表

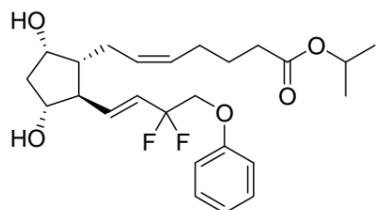
一般的名称	タフルプロスト (tafluprost)	ラタノプロスト (latanoprost)	イソプロピル ウノプロストン (Isopropyl Unoprostone)	トラボプロスト (travoprost)
販売名	タブロス点眼液0.0015%	██████████	██████████	██████████
会社名	参天製薬株式会社	██████████	██████████	██████████
承認年月日	-	██████████	██████████	██████████
再評価年月日	-	=	=	=
再審査年月日	-	=	██████████	=
規制区分	-	██████████	██████████	██████████
化学構造式				
剤型・含量	点眼液 1mL中にタフルプロストを15μgを含有する。 添加物：ポリソルベート80、濃グリセリン、エデト酸ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤	██████████	██████████	██████████
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。	██████████	██████████	██████████
使用上の注意	【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 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[類薬で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との報告がある。] 2) 気管支喘息又はその既往歴のある患者[喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。] 3) 眼内炎(虹彩炎、ぶどう膜炎)のある患者[類薬で眼圧上昇がみられたとの報告がある。] 4) 妊婦、産婦、授乳婦等[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]	██████████	██████████	██████████

表 7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	タフルプロスト (tafluprost)	ラタノプロスト (latanoprost)	イソプロピル ウノプロストン (Isopropyl Unoprostone)	トラボプロスト (travoprost)
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>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、癢痒感、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指導すること。</p> <p>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。</p> <p>4)本剤の点眼後、一時的に霧視が現れることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。</p>			
一般的名称	タフルプロスト (tafluprost)	ラタノプロスト (latanoprost)	イソプロピル ウノプロストン (Isopropyl Unoprostone)	トラボプロスト (travoprost)

表 7-1 同種同効品一覧表

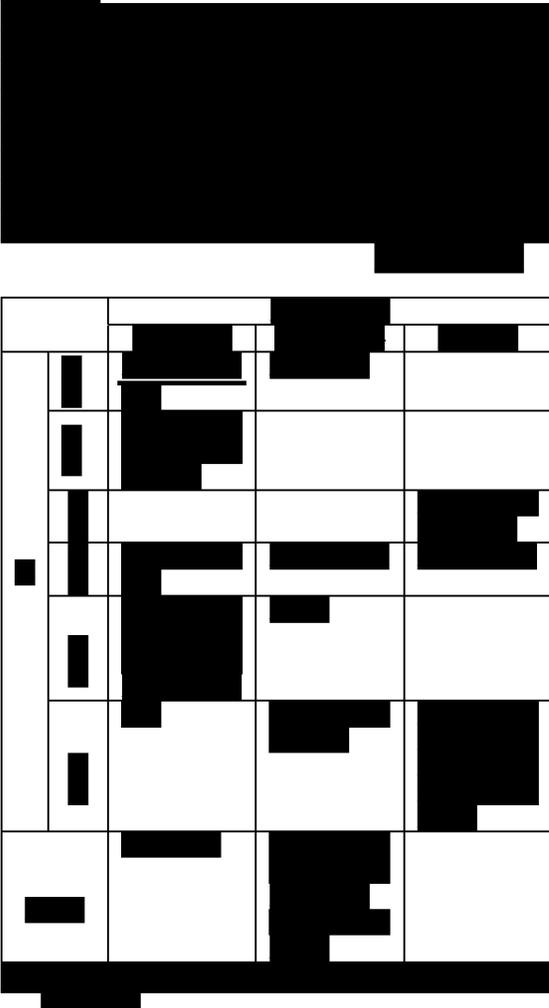
一般的名称	タフルプロスト (tafluprost)	ラタノプロスト (latanoprost)	イソプロピル ウノプロストン (Isopropyl Unoprostone)	トラボプロスト (travoprost)
	<p>3. 副作用 総症例 483 例中、副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められたのは 326 例(67.5%)であった。主な副作用は、結膜充血 151 件(31.3%)、睫毛の異常 93 件(19.3%)、そう痒感 85 件(17.6%)、眼刺激感 65 件(13.5%)、虹彩色素沈着 39 件(8.1%)等であった。(承認時)</p> <p>1) 重大な副作用 虹彩色素沈着(8.1%)：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。</p>			

表 7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	タフルプロスト (tafluprost)	ラタノプロスト (latanoprost)	イソプロピル ウノプロストン (Isopropyl Unoprostone)	トラボプロスト (travoprost)																				
	<p>(2) その他の副作用 副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="457 520 997 1121"> <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>結膜充血、睫毛の異常(睫毛が長く、太く、多くなる等)、そう痒感、刺激感、異物感、眼瞼色素沈着、点状表層角膜炎等の角膜上皮障害、眼の異常感(違和感、ねばつき感等)</td> <td>眼痛、眼瞼部多毛、眼瞼発赤、眼脂、羞明、眼瞼浮腫、眼重感、流涙、霧視、結膜浮腫</td> <td>結膜下出血</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>—</td> <td>頭痛</td> <td>めまい</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>—</td> <td>紅斑</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>—</td> <td>AST(GOT)上昇、尿蛋白陽性、血清カリウム上昇</td> <td>ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、尿糖陽性、好酸球増加、白血球数減少、尿酸上昇</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 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。なお、動物実験では妊娠ラットに静脈内投与した場合、30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$(臨床用量*の2000倍)では催奇形性及び着床後胚死亡率の増加がみられ、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$(臨床用量*の約670倍)では胎児の発育に対する影響(胎児体重の低値及び胸骨未骨化)が認められた。妊娠ウサギに静脈内投与した場合、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$(臨床用量*の約6.7倍)では流産、着床後死亡率の増加、黄体数・着床数の減少等が観察され、0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$(臨床用量*の2倍)では催奇形性が認められた。妊娠・授乳ラットに静脈内投与した場合、1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$(臨床用量*の約67倍)では母動物の哺育不良及び出生児の4日生存率の低値が認められた。また、摘出ラット子宮を用いた実験では、臨床用量*点眼投与時の推定血漿中濃度</p>		5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	眼	結膜充血、睫毛の異常(睫毛が長く、太く、多くなる等)、そう痒感、刺激感、異物感、眼瞼色素沈着、点状表層角膜炎等の角膜上皮障害、眼の異常感(違和感、ねばつき感等)	眼痛、眼瞼部多毛、眼瞼発赤、眼脂、羞明、眼瞼浮腫、眼重感、流涙、霧視、結膜浮腫	結膜下出血	精神神経系	—	頭痛	めまい	過敏症	—	紅斑	—	その他	—	AST(GOT)上昇、尿蛋白陽性、血清カリウム上昇	ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、尿糖陽性、好酸球増加、白血球数減少、尿酸上昇	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満																					
眼	結膜充血、睫毛の異常(睫毛が長く、太く、多くなる等)、そう痒感、刺激感、異物感、眼瞼色素沈着、点状表層角膜炎等の角膜上皮障害、眼の異常感(違和感、ねばつき感等)	眼痛、眼瞼部多毛、眼瞼発赤、眼脂、羞明、眼瞼浮腫、眼重感、流涙、霧視、結膜浮腫	結膜下出血																					
精神神経系	—	頭痛	めまい																					
過敏症	—	紅斑	—																					
その他	—	AST(GOT)上昇、尿蛋白陽性、血清カリウム上昇	ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、尿糖陽性、好酸球増加、白血球数減少、尿酸上昇																					

表 7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	タフルプロスト (tafluprost)	ラタノプロスト (latanoprost)	イソプロピル ウノプロストン (Isopropyl Unoprostone)	トラボプロスト (travoprost)
添付文書の作成年月	—	■	■	■
備考		■		

タプロス点眼液 0.0015%

1.8 添付文書(案)^{注)}

参天製薬株式会社

注)最新の添付文書を参照すること

1.8.1 添付文書（案）

200〇年〇月作成（新様式第1版）

プロスタグランジン F_{2α} 誘導体

緑内障・高眼圧症治療剤

指定医薬品、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

タプロス点眼液 0.0015%（案*）

TAPROS ophthalmic solution 0.0015%

タフルプロスト点眼液

貯 法：気密容器、室温保存

使用期限：外箱及びラベルに記載（3年）

日本標準商品分類番号

871319

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2008年4月



〔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	タプロス点眼液 0.0015%
有 効 成 分	タフルプロスト
含量(1mL 中)	15μg
添 加 物	ポリソルベート 80、濃グリセリン、エデト酸ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤
pH	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.1
性 状	無色澄明、無菌水性点眼剤

〔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减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。

〔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〔類薬で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との報告がある。〕
- 2) 気管支喘息又はその既往歴のある患者〔喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。〕
- 3) 眼内炎(虹彩炎、ぶどう膜炎)のある患者〔類薬で眼圧上昇がみられたとの報告がある。〕
- 4) 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、痒痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
- 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、一時的に霧視が現れることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

3.副作用

総症例 483 例中、副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められたのは 326 例(67.5%)であった。主な副作用は、結膜充血 151 件(31.3%)、睫毛の異常 93 件(19.3%)、そう痒感 85 件(17.6%)、眼刺激感 65 件(13.5%)、虹彩色素沈着 39 件(8.1%)等であった。(承認時)

1) 重大な副作用

虹彩色素沈着(8.1%)：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

副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*最新の添付文章をご参照ください。

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)。

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
眼	結膜充血、睫毛の異常(睫毛が長く、太く、多くなる等)、そう痒感、刺激感、異物感、眼瞼色素沈着、点状表層角膜炎等の角膜上皮障害、眼の異常感(違和感、ねばつき感等)	眼痛、眼瞼部多毛、眼瞼発赤、眼脂、羞明、眼瞼浮腫、眼重感、流涙、霧視、結膜浮腫	結膜下出血
精神神経系	—	頭痛	めまい
過敏症	—	紅斑	—
その他	—	AST(GOT)上昇、尿蛋白陽性、血清カリウム上昇	ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、尿糖陽性、好酸球増加、白血球数減少、尿酸上昇

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。なお、動物実験では妊娠ラットに静脈内投与した場合、30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (臨床用量*の2000倍)では催奇形性及び着床後胚死亡率の増加がみられ、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (臨床用量*の約670倍)では胎児の発育に対する影響(胎児体重の低値及び胸骨未骨化)が認められた。妊娠ウサギに静脈内投与した場合、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (臨床用量*の約6.7倍)では流産、着床後死亡率の増加、黄体数・着床数の減少等が観察され、0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (臨床用量*の2倍)では催奇形性が認められた。妊娠・授乳ラットに静脈内投与した場合、1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (臨床用量*の約67倍)では母動物の哺育不良及び出生児の4日生存率の低値が認められた。また、摘出ラット子宮を用いた実験では、臨床用量*点眼投与時の推定血漿中濃度(30 pg/mL 未満)の約3.3倍、タンパク結合率にて換算した推定血漿中非結合型薬物濃度(0.24 pg/mL 未満)の約420倍で、子宮収縮への作用が認められている。]

* 本剤 0.0015%を 60kg の患者の両眼に1回 1 滴(30 μL)を点眼投与したときの投与量(0.015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)

2) 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:点眼投与)で乳汁中への移行が報告されている。]

6.小児等への投与

* 最新の添付文章をご参照ください。

7.適用上の注意

- 1) 投与経路:点眼用のみ使用すること。
- 2) 投与時:
患者に対し次の点に注意するよう指導すること。
(1)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
(2)点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取るか、洗顔すること。
(3)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。
(4)ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装着している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼 15 分以上経過後に再装着すること。

[薬物動態]

1.血漿中濃度¹⁾

0.0025%もしくは 0.005%タフルプロスト点眼液を健康成人各 7 例の両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回 7 日間反復点眼したとき、タフルプロスト及び活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体の血漿中濃度は、0.0025%群の 1 例で 1 日目の点眼 15 分後にタフルプロストカルボン酸体が 0.144 ng/mL 検出された以外、すべての測定時点で定量限界(タフルプロスト:0.2 ng/mL 、タフルプロストカルボン酸体:0.1 ng/mL)未満であった。

(注)本剤の濃度は 0.0015%である。

2.動物における眼組織移行²⁾

(参考:サル)

0.005%³H-タフルプロスト点眼液をサルに単回点眼したとき、放射能は眼組織に速やかに分布し、角膜及び結膜では点眼後 5~15 分、房水、虹彩、毛様体及び水晶体では点眼後 2 時間で最高放射能濃度を示した後、速やかに消失した。

[臨床成績]

- 1.原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 109 例を対象とした無作為化盲検比較試験(対照薬:ラタノプロスト点眼液)において、本剤の眼圧下降値は 6.6mmHg (95%信頼区間 5.8~7.3 mmHg) であり、対照薬との非劣性が検証された。³⁾

眼圧値の比較(mmHg)

	本剤 (n=46)	対照薬(n=51)
ベースライン	23.8 \pm 2.3	23.7 \pm 2.3
治療期終了時 (4週後または中止時)	17.2 \pm 2.8	17.5 \pm 2.7
眼圧変化値	-6.6 \pm 2.5	-6.2 \pm 2.5
平均値の群間差 (本剤-対照薬)	-0.41	
平均値の差の 95%信頼区間	-1.42~0.60	

(平均値 \pm 標準偏差)
非劣性限界値:2 mmHg

- 2.正常眼圧緑内障患者 94 例を対象とした無作為化盲検比較試験(対照薬:プラセボ点眼液)において、本剤の眼圧下降値は 4.0mmHg (95%信頼区間 3.5~4.5 mmHg) であり、

対照薬に比し有意な眼圧下降を認めた。⁴⁾

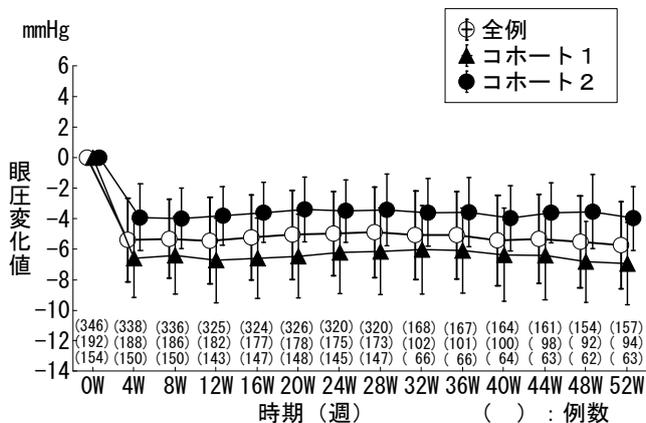
眼圧値の比較 (mmHg)

	本剤(n=48)	プラセボ(n=42)
ベースライン	17.7±1.3	17.8±1.5
治療期終了時 (4週後または中止時)	13.8±2.1	16.4±2.2
眼圧変化値	-4.0±1.7	-1.4±1.8
平均値の群間差 (本剤-プラセボ)	-2.60	
平均値の差の 95%信頼区間	-3.35~-1.85	
P値(t検定)	<0.001	

(平均値±標準偏差)

3. 正常眼圧緑内障を含む開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 351 例を対象とした長期点眼試験において、本剤の眼圧下降値は 52 週を通して 4.9 mmHg~5.7 mmHg であり、長期間継続した症例における眼圧下降作用は安定して推移していた。そのうち、コホート 1*での眼圧下降値は 52 週を通して 6.0 mmHg~6.9 mmHg、コホート 2*では 3.4 mmHg~4.0 mmHg であった。⁵⁾

* コホート 1 はベースラインの眼圧が 22~34 mmHg、コホート 2 は 16~21 mmHg の被験者⁵⁾



平均値±標準偏差

〔薬効薬理〕

1. 眼圧下降作用⁶⁾

サルに 0.0002%~0.005%のタフルプロスト点眼液を単回点眼したとき、濃度依存的な眼圧下降作用が認められ、この作用は 0.0005%以上の濃度で基剤点眼群に比し有意であった。同じくサルに対し 0.001%~0.005%のタフルプロスト点眼液を 1 日 1 回 5 日間反復点眼したとき、すべての用量において点眼期間中安定した眼圧下降が持続し、作用の減弱は認められなかった。

2. 作用機序^{6,7)}

活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体は、プロスタノイ

ド FP 受容体に対して高い親和性 (Ki=0.40 nM) を示した。サルを用いて、0.005%タフルプロスト点眼液を 1 日 1 回 3~5 日間反復点眼したときの房水動態をフルオロフォトメトリー法、Two-level constant pressure perfusion 法及び ¹²⁵I-¹³¹I 標識アルブミン灌流法により検討したところ、房水産生量に変化は認められず、ぶどう膜強膜流出量を有意に増大させた。

3. 眼血流に対する作用^{8,9)}

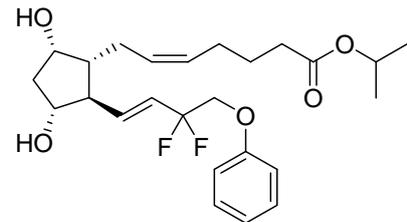
- 1) ウサギに本剤を 1 日 1 回 28 日間反復点眼し、レーザースペックル法で測定したところ、視神経乳頭部組織血流量の有意な増加が認められた。
- 2) 健康成人に本剤を単回点眼したとき、傍視神経乳頭網膜動脈の血流速度及び傍視神経乳頭網膜の組織血流量の有意な増加が認められた。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名: タフルプロスト (tafluprost)

化学名: 1-methylethyl (5Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(1E)-3,3-difluoro-4-phenoxy-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoate

構造式:



分子式: C₂₅H₃₄F₂O₅

分子量: 452.53

性状: 無色~淡黄色の粘性液体である。

エタノール、ジエチルエーテル又はアセトニトリルに極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

〔包装〕

プラスチック点眼容器: 2.5 mL×5 本
2.5 mL×10 本

〔主要文献及び文献請求先〕

<主要文献>

- 1) Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of AFP-168 (0.0025% and 0.005%) eye drops after dosing for one week. A phase I, active- and placebo-controlled parallel study in healthy Japanese male volunteers, 社内資料
- 2) Pharmacokinetics and tissue distribution of ³H-AFP-168 after administration of a single ocular dose of 0.005% to male cynomolgus monkeys, 社内資料
- 3) 0.0015% DE-085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無作為化単盲検並行群間比較試験 (0.005%ラタノプロスト点眼液を対照とした多施設共同試験)-Ⅲ相、検証的試験-

*最新の添付文章をご参照ください。

社内資料

- 4) 0.0015% DE-085点眼液の正常眼圧緑内障を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(プラセボ点眼液を対照とした多施設共同試験)-第Ⅲ相、検証的試験-, 社内資料
- 5) 0.0015% DE-085点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたオープンラベルによる長期点眼試験-第Ⅲ相-, 社内資料
- 6) Takagi Y. et al.:Exp. Eye Res. **78**, 767 (2004)
- 7) Aqueous humor dynamics study for AFP-168, 社内資料
- 8) Effect of AFP-168 on optic nerve head blood flow in rabbits, 社内資料
- 9) 0.0015% DE-085(タフルプロスト)点眼液の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験-眼血流動態を指標とした検討-, 社内資料

<文献請求先>

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651(個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄 3-9-19
電話 06-6321-7056

製造販売元  **参天製薬株式会社**
大阪市東淀川区下新庄 3-9-19

*最新の添付文章をご参照ください。

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

1) 効能・効果

緑内障、高眼圧症

2) 設定根拠

タフルプロストはプロスタグランジン系緑内障治療薬として開発され、緑内障、高眼圧症の適応取得を目的に、各種臨床試験が実施された。国内で実施した本剤の眼圧下降効果の概略を表 1.8.2-1 に示した。これらの試験結果から本剤の開放隅角緑内障（OAG）、高眼圧症（OH）に対する眼圧下降効果が認められた。

表 1.8.2-1 試験別の眼圧下降効果と副作用発現率

治験実施 計画書番号	試験の種類 (対象患者)	眼圧変化値 (例数)	副作用発現率* ¹ (発現例数/安全性 解析対象例数)	臨床検査値異常変動 ¹ (発現例数/安全性解 析対象例数)
00850202	用量反応試験 (POAG、OH)	0.0003% : -5.1 mmHg (29)	0.0003% : 31.0% (9/29)	0.0003% : 0% (0/29)
		0.0015% : -5.3 mmHg (26)	0.0015% : 32.1% (9/28)	0.0015% : 0% (0/28)
		0.0025% : -6.0 mmHg (23)	0.0025% : 46.2% (12/26)	0.0025% : 3.8% (1/26)
00850303	ラタノプロス ト比較試験 (POAG、OH)	0.0015% : -6.6 mmHg (46)	40.0% (22/55)	1.8% (1/55)
00850305	長期投与試験 (OAG、OH)	0.0015% : -4.9~-5.7 mmHg* ² (346) * ³ 治療開始前眼圧 22-34 mmHg : -6.9~-6.0 mmHg* ² (103) * ⁴ 治療開始前眼圧 16-21 mmHg : -4.0~-3.4 mmHg* ² (66) * ⁴	74.4% (261/351)	10.8% (38/351)
00850304	プラセボ対照 比較試験 (NTG)	0.0015% : -4.0 mmHg (48)	51.0% (25/49)	2.0% (1/49)

*1 因果関係の否定できない有害事象又は臨床検査値異常

*2 点眼 4 週～52 週の眼圧下降値

*3 治療期終了時の例数 (28 週及び 52 週)

*4 治療期終了時 (52 週) の例数

POAG : 原発開放隅角緑内障、NTG : 正常眼圧緑内障

実施した試験のうち、比較試験はプラセボ対照用量反応試験、NTG 患者を対象としたプラセボ対照比較試験、POAG 及び OH 患者を対象とした実薬対照比較試験が各々1 試験であった。実薬対照比較試験では緑内障の治療薬として汎用されている薬剤（マレイン酸チモロール、ラタノプロスト）のうち、本剤と薬理作用が類似しているプロスタグランジン系のラタノプロスト（ラタノプロスト*点眼液）と比較し、眼圧下降効果については非劣性が検証された（表 1.8.2-2）。NTG 患者を対象にしたプラセボ対照比較試験においては、タフルプロストはプラセボと比較して有意な眼圧下降を示した。

本剤の長期投与例としては、28 週投与された症例が 346 例、その内 169 例が 52 週まで延長投与された。有効性については眼圧下降効果が持続的であり、耐薬性は認められないことが確認された。

以上の結果より、本剤の緑内障及び高眼圧症に対する有効性が確認されたことから、効能・効果を「緑内障、高眼圧症」と設定した。

表 1.8.2-2 ラタノプロストとの比較試験における眼圧下降効果及び副作用発現率

評価項目		0.0015% タフルプロスト	0.005% ラタノプロスト
眼圧下降効果	ベースラインからの眼圧変化値 (例数)	-6.6 mmHg (46)	-6.2 mmHg (51)
	平均値の差の 95%信頼区間	-1.42 ~ 0.60	
副作用発現率*	自他覚症状 (発現例数/安全性解析対象例数)	40.0% (22/55)	48.1% (26/54)
	臨床検査値異常変動* (発現例数/安全性解析対象例数)	1.8% (1/55)	11.1% (6/54)

*因果関係の否定できない有害事象又は臨床検査値異常変動

*新薬承認情報提出時に置き換え

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1) 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
があるので、1日1回を超えて投与しないこと。

2) 用法・用量の設定根拠

第Ⅰ相臨床試験として、日本人を対象に安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学に関する試験を実施した。1回1滴、1日1回点眼後の眼圧の推移を調べたところ、点眼後2～12時間に眼圧の最大下降を示し、眼圧下降作用は点眼24時間後も持続していた。1回1滴、1日1回、7日間点眼試験においても同様に、眼圧下降作用は点眼後24時間でも持続していた。続く米国の第Ⅱ相用量反応試験も1回1滴、1日1回で4週間点眼し、点眼後12、16、20、24時間後の眼圧を測定した。その結果、点眼後12時間から24時間において眼圧は安定しており、1日1回で十分な眼圧下降効果が認められた。眼圧の推移を表1.8.3-1に示した。その後国内において、第Ⅱ相用量反応試験、続いてPOAG及びOH患者を対象としたラタノプロスト対照比較試験及びNTG患者を対象としたプラセボ対照比較試験の2つの検証的試験を実施し、用法はこれまでと同様、1回1滴、1日1回で、有効性評価に4週後のトラフ眼圧値を用いた。0.0015%タフルプロスト点眼液は、全ての試験で眼圧下降作用を示しており、ラタノプロストとの比較試験でその効果は非劣性であることが確認された。さらに、安全性を確認する長期投与試験においても1回1滴、1日1回投与で試験を実施しているが、比較試験と同程度で持続する眼圧下降効果が確認された。

以上の試験成績より、本剤の用法・用量は1回1滴、1日1回とした。

また、国内の類似薬、タフルプロストEUのSPCを参考に、用法・用量に関連する使用上の注意を記載した。

表 1.8.3-1 眼圧（実測値）の推移（評価対象眼、PPS）

時期（点眼後時間）	0.001%	0.0025%	0.005%
Day 0（12時間）	26.4±3.4 (30)	24.5±2.6 (32)	24.5±2.0 (30)
Day 0（16時間）	25.1±3.9 (30)	22.8±4.5 (32)	22.2±2.7 (30)
Day 0（20時間）	24.1±3.7 (30)	22.0±4.6 (32)	22.0±2.1 (30)
Day 0（24時間）	23.1±3.8 (30)	21.8±3.9 (32)	21.5±3.6 (30)
Day 7（12時間）	20.3±2.9 (30)	18.5±3.2 (31)	18.9±3.2 (28)
Day 7（16時間）	19.6±3.5 (30)	17.5±4.8 (31)	18.3±3.0 (27)
Day 7（20時間）	19.0±3.6 (30)	17.4±4.2 (31)	17.2±3.3 (27)
Day 7（24時間）	18.6±3.8 (30)	17.1±3.7 (31)	16.9±3.1 (27)
Day 14（12時間）	20.1±3.7 (30)	18.2±4.3 (31)	18.9±3.7 (27)
Day 14（16時間）	18.8±3.2 (30)	17.0±3.4 (31)	17.9±3.2 (27)
Day 14（20時間）	18.6±2.9 (30)	16.6±3.1 (31)	17.4±2.7 (27)
Day 14（24時間）	17.8±3.6 (29)	16.8±3.1 (31)	17.0±3.5 (27)
Day 28（12時間）	20.5±3.3 (29)	18.1±3.1 (30)	19.3±3.1 (27)
Day 28（16時間）	20.2±3.5 (29)	17.5±3.4 (30)	18.4±3.7 (27)
Day 28（20時間）	19.0±3.5 (29)	17.4±3.8 (30)	17.6±3.4 (27)
Day 28（24時間）	19.2±3.2 (29)	17.3±3.2 (29)	17.7±3.2 (27)

平均値±標準偏差(例数)、単位 mmHg

PPS : Per Protocol Set

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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 [類薬で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との報告がある。]
- 2) 気管支喘息又はその既往歴のある患者 [喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。]
- 3) 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者 [類薬で眼圧上昇がみられたとの報告がある。]
- 4) 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、痒痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
- 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、一時的に霧視が現れることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないように注意すること。

3. 副作用

総症例 483 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められたのは 326 例(67.5%)であった。主な副作用は、結膜充血 151 件（31.3%）、睫毛の異常 93 件(19.3%)、そう痒感 85 件(17.6%)、眼刺激感 65 件（13.5%）、虹彩色素沈着 39 件(8.1%)等であった。（承認時）

1) 重大な副作用

虹彩色素沈着（8.1%）：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

副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度 種類	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
眼	結膜充血、睫毛の異常(睫毛が長く、太く、多くなる等)、そう痒感、刺激感、異物感、眼瞼色素沈着、点状表層角膜炎等の角膜上皮障害、眼の異常感（違和感、ねばつき感等）	眼痛、眼瞼部多毛、眼瞼発赤、眼脂、羞明、眼瞼浮腫、眼重感、流涙、霧視、結膜浮腫	結膜下出血
精神神経系	—	頭痛	めまい
過敏症	—	紅斑	—
その他	—	AST(GOT)上昇、尿蛋白陽性、血清カリウム上昇	ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、尿糖陽性、好酸球増加、白血球数減少、尿酸上昇

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。なお、動物実験では妊娠ラットに静脈内投与した場合、30 µg/kg/日（臨床用量*の2000倍）では催奇形性及び着床後胚死亡率の増加がみられ、10 µg/kg/日（臨床用量*の約670倍）では胎児の発育に対する影響（胎児体重の低値及び胸骨未骨化）が認められた。妊娠ウサギに静脈内投与した場合、0.1 µg/kg/日（臨床用量*の約6.7倍）では流産、着床後死亡率の増加、黄体数・着床数の減少等が観察され、0.03 µg/kg/日（臨床用量*の2倍）では催奇形性が認められた。妊娠・授乳ラットに静脈内投与した場合、1 µg/kg/日（臨床用量*の約67倍）では母動物の哺育不良及び出生児の4日生存率の低値が認められた。また、摘出ラット子宮を用いた実験では、臨床用量*点眼投与時の推定血漿中濃度(30 pg/mL未満)の約3.3倍、タンパク結合率にて換算した推定血漿中非結合型薬物濃度(0.24 pg/mL未満)の約420倍で、子宮収縮への作用が認められている。]

*本剤 0.0015%を 60 kg の患者の両眼に 1 回 1 滴 (30 µL) を点眼投与したときの投与量 (0.015 µg/kg/日)

- 2) 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：点眼投与）で乳汁中への移行が報告されている。]

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：点眼用により使用すること。
- 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) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意する

こと。

(2)点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取るか、洗顔すること。

(3)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。

(4)ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装用している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼 15 分以上経過後に再装用すること。

(設定根拠)

禁忌について

本剤の安全性を考慮し、既存薬の記載事項を参考に設定した。

1. 慎重投与について

1) については、本剤はプロスタグランジンF_{2α}誘導体であり、類薬（キサラン[®]点眼液）をこれらの患者に使用した場合に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したとの報告があるため設定した。

2) については、本剤はプロスタグランジンF_{2α}誘導体であり、類薬（キサラン[®]点眼液）においても慎重投与とされた患者であることから設定した。

3) については、本剤はプロスタグランジンF_{2α}誘導体であり、類薬（キサラン[®]点眼液）でこれらの患者に使用した場合に眼圧上昇がみられたとの報告があるため設定した。

4) については、5. の妊婦、産婦、授乳婦等への投与に記載した安全性試験（非臨床試験）の結果に基づいて設定した。

2. 重要な基本的注意について

1) については、3. の 1) で、虹彩色素沈着を重大な副作用としたため設定した。虹彩色素沈着は非可逆的な経過をたどるおそれがあるため、「投与中止後も消失しないことが報告されている」旨を記載し、また患者への注意喚起と早期発見を目的として、「患者を定期的に診察し、十分観察すること」、「これらの症状について患者に十分説明すること」を記載した。また、眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化についても、治験中に高頻度に認められ、投与の継続によって徐々に進行することから設定した。これらの予防あるいは軽減を目的として、「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」を記載した。

2) については、治験中に点状表層角膜炎が認められたこと、また類薬でも角膜上皮障害（点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん）に関して注意喚起していることから設定した。

3) については、本剤の「閉塞隅角緑内障患者」を対象とした臨床試験を実施していな

い（当該疾患に対する使用経験がない）ことから、重要な基本的注意として、「慎重に投与することが望ましい」旨を記載した。

4) については、治験中に霧視が認められたこと、また類薬でも注意喚起されていることから設定した。

3. 副作用について

本剤の臨床試験で安全性解析対象となった総症例 483 例中の副作用発現例数（本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動例数を含む）とその発現率を記載した。また、主な副作用発現件数とその発現率を記載した。

1) 重大な副作用について

虹彩色素沈着は、非可逆的な経過をたどるおそれがある副作用であることから、「重大な副作用」として設定した。また、当該副作用の早期発見、早期対処のため、「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」を記載した。

2) その他の副作用について

3.の1)に記載した「重大な副作用」以外の副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況について、発現部位別に記載した。

4. 高齢者への投与について

既存薬の記載事項を参考に、一般的な注意事項として設定した。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与について

安全性試験（非臨床試験）の結果に基づいて設定した。

6. 小児等への投与について

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への使用経験はないことから設定した。

7. 適用上の注意について

1)及び 2) の (1) については、点眼剤の一般的な適用上の注意であることから設定した。

2) の (2) については、本剤による眼瞼色素沈着、眼瞼部多毛、眼瞼発赤等の眼瞼皮膚等に発現する可能性のある副作用を軽減するため記載した。

2) の (3) については、他の点眼剤と併用する場合の一般的な適用上の注意であることから設定した。

2) の (4) については、添加物としてベンザルコニウム塩化物を含む点眼剤の一般的な適用上の注意であることから設定した。