

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

プロスタグランジンF_{2α}誘導体

緑内障・高眼圧症治療剤

タフルプロスト点眼液

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

タプロス[®]点眼液0.0015%

タプロスミニ点眼液0.0015%

TAPROS[®]ophthalmic solution

TAPROS[®]Mini ophthalmic solution

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤 形	点 眼 剤
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規 格 ・ 含 量	タプロス点眼液 0.0015%、タプロスミニ点眼液 0.0015% : 1mL 中タフルプロスト 15μg 含有
一 般 名	和名:タフルプロスト (JAN) 洋名:Tafluprost (JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年 月 日	製造販売承認年月日:タプロス点眼液 0.0015% : 2008 年 10 月 16 日 タプロスミニ点眼液 0.0015% : 2013 年 1 月 11 日 薬価基準収載年月日:タプロス点眼液 0.0015% : 2008 年 12 月 12 日 タプロスミニ点眼液 0.0015% : 2013 年 5 月 31 日 発 売 年 月 日:タプロス点眼液 0.0015% : 2008 年 12 月 16 日 タプロスミニ点眼液 0.0015% : 2013 年 10 月 10 日
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元 : 参天製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	参天製薬株式会社 製品情報センター TEL:0120-921-839 06-7664-8624 受付時間:9 時～17 時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは 2021 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。

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

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

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII.

備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	- 1 -
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	- 3 -
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	- 5 -
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	- 7 -
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	- 9 -
10. 容器・包装	- 9 -
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	- 10 -
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	- 17 -
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
VII. 薬物動態に関する項目	- 22 -
1. 血中濃度の推移	22
2. 薬物速度論的パラメータ	22
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
4. 吸収	22

5. 分布	- 23 -
6. 代謝	- 25 -
7. 排泄	27
8. トランスポーターに関する情報	27
9. 透析等による除去率	27
10. 特定の背景を有する患者	28
11. その他	28
VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	- 29 -
1. 警告内容とその理由	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
7. 相互作用	32
8. 副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	- 35 -
10. 過量投与	35
11. 適用上の注意	36
12. その他の注意	37
VIII. 非臨床試験に関する項目	- 38 -
1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	38
IX. 管理的事項に関する項目	- 41 -
1. 規制区分	41
2. 有効期間	41
3. 包装状態での貯法	41
4. 取扱い上の注意	41
5. 患者向け資材	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	41
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	42
13. 各種コード	42
14. 保険給付上の注意	42
XI. 文献	- 43 -
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	43
XII. 参考資料	- 44 -
1. 主な外国での発売情報	44
2. 海外における臨床支援情報	45
XIII. 備考	- 47 -
1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	47
2. その他の関連資料	47

略 語 表

なし(個別に各項目において解説する。)

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タフルプロスト(タブロス点眼液 0.0015%、タブロスミニ点眼液 0.0015%)は、参天製薬株式会社及び旭硝子株式会社で創製された国産のプロスタグランジン(PG)関連薬である。

強力な眼圧下降作用を得るために、眼圧下降に関与するプロスタノイド FP 受容体に高い親和性をもつ PGF_{2α} 誘導体のなかから、15 位に 2 つのフッ素を導入したタフルプロストを見出した。

本邦において、原発開放隅角緑内障／高眼圧症を対象とした臨床試験、及び正常眼圧緑内障を対象とした臨床試験を実施し、緑内障及び高眼圧症に対する眼圧下降効果及び安全性が確認された。さらに、健康成人を対象とした臨床薬理試験では、眼血流増加作用を併せもつことが確認された。

これらの試験をもとに承認申請し、2008 年 10 月に緑内障及び高眼圧症治療薬としてタブロス点眼液 0.0015%の製造販売承認を取得した。

また、多くの点眼剤で保存剤として使用されるベンザルコニウム塩化物(BAK)にアレルギーを示す患者も使用できる BAK 不含の 1 回使い捨てディスポーザブル容器入りの製剤を承認申請し、2013 年 1 月にタブロスミニ点眼液 0.0015%として製造販売承認を取得した。8 年間の再審査期間を経て、2018 年 3 月再審査結果通知を受け、再審査を終了した。

2. 製品の治療学的特性

タブロス点眼液 0.0015%

1. 原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障に対する有効性のエビデンスを有する。(眼圧下降作用)
(V. 5. (4). 1)有効性検証試験の項参照)
2. 原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障に対し、長期にわたって安定した眼圧下降を示す。
(V. 5. (4). 2)安全性試験の項参照)
3. 眼血流増加作用を併せもつ。(健康成人対象)
(VI. 2. (2). 2)眼血流に対する作用の項参照)
4. 副作用発現率は、承認時までの調査:67.5%(326/483 例)、特定使用成績調査(再審査終了時):18.6%(795/4,265 例)であった。
重大な副作用として、虹彩色素沈着8.1%(39件)が報告されている(承認時社内集計)。
(VIII. 8 副作用の項参照)

タブロスミニ点眼液 0.0015%

1. 国内初の保存剤非含有、1 回使い切り型の PG 点眼剤である。
2. ベンザルコニウム塩化物の影響で PG 点眼剤を使用できない患者さんや角膜上皮障害を有する患者さんの緑内障治療に貢献する薬剤である*。
3. ベンザルコニウム塩化物を含有する 0.0015%タフルプロスト点眼液と同等の眼圧下降効果を有する。
(VI. 2. (2). 3)生物学的同等性の項参照)

※本製剤の保険適用は、以下の患者に使用した場合に限る。

- ① ベンザルコニウム塩化物に対し過敏症の患者又はその疑いのある患者
- ② 角膜上皮障害を有する患者

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料， 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル，参照先
RMP	無	(「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	該当資料なし
保険適用上の留意事項通知	無	該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

設定されていない。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

タプロス®点眼液 0.0015%

タプロス®ミニ点眼液 0.0015%

(2) 洋名

TAPROS® ophthalmic solution 0.0015%

TAPROS® Mini ophthalmic solution 0.0015%

(3) 名称の由来

タフルプロスト + プロスタグランジン / プロスペクト

(Tafluprost + Prostaglandin / Prospect, “展望、期待”)

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

タフルプロスト(JAN)

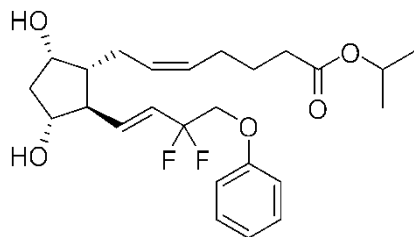
(2) 洋名(命名法)

Tafluprost(JAN、INN)

(3) ステム

プロスタグランジン: -prost

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₅H₃₄F₂O₅

分子量: 452.53

5. 化学名(命名法)又は本質

1-Methylethyl (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(1E)-3,3-difluoro-4-phenoxy-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

タブロス点眼液 0.0015%:AFP-168 及び DE-085

タブロスミニ点眼液 0.0015%:AFP-168 及び DE-118

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の粘性液体である。

(2) 溶解性

溶 媒	局方の溶解性表現
エタノール	極めて溶けやすい
ジエチルエーテル	極めて溶けやすい
アセトニトリル	極めて溶けやすい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：-34℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

logP=4.5～4.6 (pH3～11)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +20.1～+21.7° （脱水物に換算したもの 25mg、エタノール(99.5)、5mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		5℃	36 ヶ月	ガラス製バイアル 窒素置換下 アルミバッグ	規格内 ^{※1}
加速試験		25℃/60%RH	6 ヶ月	ガラス製バイアル 窒素置換下 アルミバッグ	規格内 ^{※1}
苛酷試験	温度	80℃/75%RH	7 日	大気雰囲気下	規格外 ^{※2} (分解物生成、含量低下が認められた。)
			14 日	窒素置換下	規格内 ^{※2}
	光	25℃	42 時間 (420W・h/m ²)	大気雰囲気下	規格外 ^{※2} (分解物生成が認められた。)
				窒素置換下	規格内 ^{※2}
	溶液状態	酸 ^{a)}	60℃	5 時間	規格外 ^{※2} (タフルプロストカルボン酸体生成、含量低下が認められた。)
		塩基 ^{b)}	25℃	5 時間	規格外 ^{※2} (タフルプロストカルボン酸体生成、含量低下が認められた。)

a) 0.2mol/L 塩酸／アセトニトリル混液 (1:1)

b) 0.1mol/L 水酸化ナトリウム／アセトニトリル混液 (1:1)

※1 測定項目：性状、確認試験、溶状、水分、純度試験、含量

※2 測定項目：性状、純度試験、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

赤外吸収スペクトル測定法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

旋光度測定法

$[\alpha]_D^{20}$: +17.0~+25.0° (脱水物に換算したもの 25mg、エタノール(99.5)、5mL、100mm)

<定量法>

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明、無菌水性点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

〈タブロス点眼液 0.0015%〉

〈タブロスミニ点眼液 0.0015%〉

pH:5.7～6.3

pH:5.7～6.3

浸透圧比:1.0～1.1

浸透圧比:0.9～1.1

(5) その他

特になし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	タブロス点眼液 0.0015%	タブロスミニ点眼液 0.0015%
有効成分	1mL中にタフルプロスト15μg	
添加剤	ポリソルベート 80、リン酸二水素ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、濃グリセリン、ベンザルコニウム塩化物、pH 調節剤	ポリソルベート 80、リン酸二水素ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、濃グリセリン、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

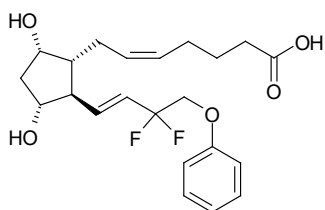
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物(合成中間体、副生成物)及び製剤由来分解生成物である。

このうち主な夾雑物は、製剤由来分解生成物のタフルプロストカルボン酸体である。



タフルプロストカルボン酸体

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈タブロス点眼液 0.0015%〉

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃/40%RH	36ヵ月	最終包装(箱入り)	規格内 ^{※1}
加速試験		40℃/25%RH	6ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 ^{※1}
苛酷試験	(参考: 旧処方) 温度	60℃	2週間	点眼容器 (シュリンクラベル・投薬袋なし、 箱入り)	規格外 ^{※2} (有効成分の含量 の低下が認められた。)
	光	25℃	120万lx・hr*	点眼容器 (シュリンクラベルあり、 投薬袋・箱なし)	規格内 ^{※3}

*:総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m² 以上

〈タブロスミニ点眼液 0.0015%〉

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		5℃/成り行き湿度	36ヵ月	アルミピロー包装	規格内※ ¹
加速試験		25℃/60%RH	6ヵ月	アルミピロー包装	規格内※ ¹
苛酷試験	光	25℃	60万 lx・hr	ディスポーザブル用点眼容器 (アルミピロー包装・箱なし)	規格外※ ³ (類縁物質含量の増加が認められた。)
			60万 lx・hr	アルミピロー包装	規格内※ ³
アルミピロー包装開封後の安定性		30℃/65%RH	1ヵ月	ディスポーザブル用点眼容器 (投薬袋・アルミピロー包装なし、箱入り)	規格内※ ³
		5℃/成り行き湿度	12ヵ月	ディスポーザブル用点眼容器 (遮光用投薬袋入り、アルミピロー包装・箱なし)	規格内※ ³

※1 測定項目:性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量、純度試験(類縁物質)

※2 測定項目:性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量、純度試験(類縁物質)

※3 測定項目:性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、含量、純度試験(類縁物質)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

—

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈タブロス点眼液 0.0015%〉

プラスチック点眼容器: 2.5mL×5 本、2.5mL×10 本（投薬袋同梱）

〈タブロスミニ点眼液 0.0015%〉

プラスチック点眼容器: 0.3mL×30 本（アルミピロー1 袋 10 本入り×3 袋）（投薬袋同梱）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈タブロス点眼液 0.0015%〉

点眼容器: ポリプロピレン、キャップ: ポリエチレン、ラベル: ポリエチレンテレフタレート、投薬袋: ポリエチレン

〈タブロスミニ点眼液 0.0015%〉

点眼容器: ポリエチレン、ラベル: ポリプロピレン、アルミピロー包装: ポリエチレン+ポリエチレンテレフタレート+アルミニウム、投薬袋: ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

〈タブロス点眼液 0.0015%〉

本剤は 5mL 用プラスチック点眼容器に 2.5mL 充填している。

〈タブロスミニ点眼液 0.0015%〉

本剤はディスポーザブルタイプのプラスチック点眼容器に 0.3mL 充填している。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1回1滴、1日1回点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (4). 1). ① 無作為化並行用量反応試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

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

〈解説〉

他のPGF_{2α}誘導体点眼薬を参考に記載した。

他のPGF_{2α}誘導体点眼薬で頻回投与すると眼圧下降作用が減弱したとの報告がある。本剤を頻回投与すると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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈評価資料〉

相	試験の種類	デザイン (投与期間)	被験薬及び対照薬	対象 ^{a)} 及び 症例数 ^{b)}	目的
I	初期忍容性試験 第I相試験	二重盲検 無作為化 (2日間)	0.0001%タフルプロスト 0.0005%タフルプロスト 0.0025%タフルプロスト 0.005%タフルプロスト プラセボ ^{c)}	健康成人男性 日本人 8例	忍容性 薬物動態 薬力学
	初期忍容性試験 第I相試験	二重盲検 ^{c)} 無作為化 (7日間)	0.0025%タフルプロスト 0.005%タフルプロスト 0.005%ラタノプロスト プラセボ ^{c)}	健康成人男性 日本人 26例	忍容性 薬物動態 薬力学
II	比較対照試験 第II相 用量反応試験	二重盲検 無作為化 (4週間)	0.0003%タフルプロスト 0.0015%タフルプロスト 0.0025%タフルプロスト プラセボ ^{c)}	POAG、OH 日本人 110例	検証的 用量反応試験
III	比較対照試験 第III相比較試験	単盲検 無作為化 (4週間)	0.0015%タフルプロスト 0.005%ラタノプロスト	POAG、OH 日本人 109例	有効性検証試験 (実薬対照)

	比較対照試験 第Ⅲ相比較試験	二重盲検 無作為化 (4週間)	0.0015%タフルプロスト プラセボ	NTG 日本人 94例	有効性検証試験 (プラセボ対照)
	非対照試験 第Ⅲ相長期試験	オープンラベル (28週間、 52週間)	0.0015%タフルプロスト 非対照	OAG、OH 日本人 351例	長期安全性
臨床 薬理	その他の臨床試験 臨床薬理試験	単盲検 無作為化 (単回点眼)	0.0015%タフルプロスト 0.01%フナゾシン塩酸塩	健康成人男性 日本人 12例	眼血流動態

a) POAG: 原発開放隅角緑内障、OH: 高眼圧症、NTG: 正常眼圧緑内障、OAG: 開放隅角緑内障

b) 安全性解析対象集団における症例数

c) タフルプロストとプラセボのみ二重盲検

(2) 臨床薬理試験

第Ⅰ相試験

0.0001%、0.0005%、0.0025%及び0.005%タフルプロスト点眼液を健康成人男性(8例)の片眼に1回1滴、第1日目は1日1回、第2日目は1日2回点眼した。その結果、眼局所の副作用が0.0001%群及び0.0005%群で各々8例中1例、0.0025%群で7例中2例、0.005%群で6例中5例に認められた。主なものは眼充血であり、0.0025%群2例及び0.005%群5例に認められ、濃度依存的に発現率が高くなる傾向があった。他に、眼刺激、羞明及び眼乾燥が認められたが、すべての副作用は軽度又は中等度で点眼継続中あるいは終了後に消失した。全身性の副作用や因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は認められなかった。

0.0025%及び0.005%タフルプロスト点眼液を健康成人男性(それぞれ7例)の両眼に1回1滴、1日1回7日間点眼した。その結果、全身性の副作用が0.0025%群で7例中2例(頭痛、頭痛・冷感)に認められたが、いずれも軽度又は中等度で点眼継続中に消失した。眼局所の副作用は0.0025%群で7例中4例、0.005%群で7例中2例に認められたが、いずれも一過性で軽度又は中等度で点眼継続中あるいは終了後に消失した。眼充血は0.0025%群2例及び0.005%群1例に認められ、それは点眼8時間後から12時間後に発現頻度が高く、その後時間の経過とともに消失していく傾向がみられた。他に、霧視、羞明、涙液増加及び眼痛が認められた。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は認められなかった¹⁾。

以上の結果より、0.005%までのタフルプロスト点眼液の1日1回7日間点眼時の安全性、忍容性が確認された。

注) 本剤の承認されている用法・用量は0.0015%を1回1滴、1日1回点眼である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

第Ⅱ相用量反応試験(無作為化二重盲検並行群間比較試験)²⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.0003%、0.0015%及び0.0025%タフルプロスト点眼液を1回1滴、1日1回4週間点眼した結果、タフルプロスト点眼液の臨床至適濃度は0.0015%であると考えられた。

目的:眼圧下降作用の用量反応性及び安全性の検討、至適濃度の選定

試験デザイン	プラセボ点眼液対照、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験			
対象	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(110 例)			
主な登録基準	観察期終了時の眼圧が少なくとも片眼で 22mmHg 以上、両眼ともに 35mmHg 未満 等			
試験方法	0.0003%、0.0015%及び 0.0025%タフルプロスト点眼液又はプラセボ点眼液を 両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回 4 週間点眼			
主要評価項目	治療期終了時(4 週後又は中止時)の朝点眼前眼圧変化値			
結果				
■有効性				
ベースライン(観察期終了時)からの眼圧変化値				
時期	プラセボ群	0.0003%群	0.0015%群	0.0025%群
投与 2 週後	-2.4±2.1 (25)	-4.7±2.7** (26)	-5.2±2.1** (26)	-5.3±3.6** (23)
投与 4 週後	-3.2±2.7 (25)	-5.1±2.6* (29)	-5.3±2.1* (26)	-6.0±3.3** (23)
投与終了時 a)	-3.2±2.7 (25)	-5.1±2.6* (29)	-5.3±2.1* (26)	-6.0±3.3** (23)
a) 4 週後又は中止時				
平均値±標準偏差(mmHg)、():例数 *:p<0.05, **:p<0.01 (vs.プラセボ群) Dunnnett の検定				
0.0003%群、0.0015%群及び 0.0025%群のいずれもプラセボ群との間に有意差が認められ(p=0.031, 0.018, 0.001、Dunnnett の検定)、用量の増加につれて大きな眼圧下降作用を示した。また、2 週、4 週の眼圧推移から眼圧下降作用は 2 週後ではほぼ一定となることが示唆された。				
■安全性				
	プラセボ群	0.0003%群	0.0015%群	0.0025%群
副作用発現率	11.1% (3/27 例)	31.0% (9/29 例)	32.1% (9/28 例)	46.2% (12/26 例)
濃度依存的に高くなる傾向が認められた。いずれの副作用も治験中止又は治験終了後に消失又は治験薬点眼前の状態に回復した。最も高頻度に認められた副作用は結膜充血(0.0003%群 20.7%、0.0015%群 17.9%、0.0025%群 34.6%)で、次いで眼そう痒症(0.0003%群 3.4%、0.0015%群 10.7%、0.0025%群 23.1%)であった。他に、眼刺激、眼の異常感等が認められた。				
因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、0.0025%群 3.8%(1/26 例)に γ-GTP 上昇が認められた。				

② 比較試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした第Ⅲ相ラタノプロスト対照比較試験（無作為化単盲検並行群間比較試験）³⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症（観察期終了時の眼圧が片眼で 22mmHg 以上、並びに両眼ともに 35mmHg 未満）と診断された患者（目標症例数 100 例、各群 50 例）を対象に、タフルプロスト 0.0015%点眼液の有効性及び安全性をラタノプロスト 0.005%点眼液と比較検討するため、ラタノプロスト対照無作為化単盲検並行群間比較試験を実施した。

用法・用量は、タフルプロスト 0.0015%点眼液又はラタノプロスト 0.005%点眼液のいずれかを、1 日 1 回、1 回 1 滴、午前 10 時に両眼に 4 週間点眼投与すると設定した。

総投与症例 109 例（タフルプロスト群 55 例、ラタノプロスト群 54 例）全例が安全性解析対象であり、有効性データ未測定 3 例、有効性データ不採用 3 例、併用薬違反 1 例及び診断未確定 5 例の計 12 例を除く 97 例（タフルプロスト群 46 例、ラタノプロスト群 51 例）が PPS (Per Protocol Set; 治験実施計画書に適合した対象集団) 及び有効性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である投与終了時（投与 4 週後又は投与中止時）の朝点眼前のベースライン（観察期終了時）からの眼圧変化値（PPS、平均値±標準偏差）は、下表のとおりであり、タフルプロスト群では -6.6±2.5mmHg、ラタノプロスト群では -6.2±2.5mmHg であった。両群間の差とその 95%信頼区間は -0.41mmHg [-1.42, 0.60] であり、95%信頼区間の上限が、事前に設定した非劣性限界値 ($\Delta=2\text{mmHg}$) を下回ったことから、タフルプロストのラタノプロストに対する非劣性が検証された。なお、副次的評価項目である投与 2、4 週後の眼圧及びベースライン（観察期終了時）からの眼圧変化値は下表のとおりであった。

眼圧（実測値）及びベースライン（観察期終了時）からの眼圧変化値

時期	眼圧（実測値）		眼圧（変化値）		平均値の差とその 95%信頼区間 （タフルプロスト群－ラタノプロスト群）
	タフルプロスト群	ラタノプロスト群	タフルプロスト群	ラタノプロスト群	
観察期終了時	23.8±2.3 (46)	23.7±2.3 (51)			
投与 2 週後	17.2±2.6 (45)	17.7±2.8 (50)	-6.6±2.5 (45)	-5.9±2.3 (50)	-0.64 [-1.60, 0.33]
投与 4 週後	17.2±2.8 (46)	17.5±2.7 (51)	-6.6±2.5 (46)	-6.2±2.5 (51)	-0.41 [-1.42, 0.60]
投与終了時 ^{a)}	17.2±2.8 (46)	17.5±2.7 (51)	-6.6±2.5 (46)	-6.2±2.5 (51)	-0.41 [-1.42, 0.60]

平均値±標準偏差 (mmHg)、(): 例数

a) 投与 4 週後又は投与中止時

有害事象は、タフルプロスト群で 47.3% (26/55 例) 及びラタノプロスト群 57.4% (31/54 例) で認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による投与中止例は、タフルプロスト群 4 例（眼瞼紅斑・結膜充血・結膜浮腫・眼瞼浮腫、紅斑、眼刺激・眼痛・羞明・結膜充血、高血圧緊急症各 1 例）であり、高血圧緊急症以外は治験薬との因果関係は否定されていない。因果関係が否定できない有害事象は、タフルプロスト群 40.0% (22/55 例) 及びラタノプロスト群 48.1% (26/54 例) であった。主な事象は、結膜充血 16 例（タフルプロスト群 9 例、ラタノプロスト群 7 例）、眼刺激 14 例（タフルプロスト群 4 例、ラタノプロスト群 10 例）、眼そう痒症 11 例（タフルプロスト群 5 例、ラタノプロスト群 6 例）、眼充血 9 例（タフルプロスト群 6 例、ラタノプロスト群 3 例）、眼の異物感 5 例（タフルプロスト群 1 例、ラタノプロスト群 4 例）及び眼瞼紅斑 4 例（タフルプロスト群 3 例、ラタノプロスト群 1 例）等であった。

臨床検査値異常変動は、タフルプロスト群 10.9% (6/55 例)、ラタノプロスト群 11.1% (6/54 例) で認められ、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動はタフルプロスト群 1.8% (1/55 例) 及びラタノプロスト群 11.1% (6/54 例) に認められた。主な事象は好酸球上昇（タフルプロスト群 1 例、ラタノプロスト群 2 例）等であり、点眼終了後追跡調査において臨床的に問題ない程度に回復した。細隙灯検査所見では、タフルプロスト群及びラタノプロスト群において、眼球結膜充血にベースラインと比較してスコア変動が認められたが、その他の細隙灯検査所見、臨床検査値、収

縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、視力及び眼底については、両群とも臨床的な問題は認められなかった。
 以上より、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症に対するタフルプロスト 0.0015%のラタノプロスト点眼液に対する非劣性が検証され、タフルプロスト 0.0015%の安全性についてもラタノプロスト点眼液と大きな違いは認められなかった。

③ 比較試験

正常眼圧緑内障を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照比較試験（無作為化二重盲検並行群間比較試験）⁴⁾

正常眼圧緑内障患者を対象に、0.0015%タフルプロスト点眼液を1回1滴、1日1回4週間点眼した結果、0.0015%タフルプロスト点眼液の正常眼圧緑内障患者に対する有効性及び安全性が確認された。

目的：正常眼圧緑内障患者における眼圧下降作用及び安全性の検討

試験デザイン	プラセボ点眼液対照、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	正常眼圧緑内障患者 (n=94)
主な登録基準	・観察期終了時の眼圧が両眼で 16mmHg 以上、22mmHg 未満 ・両眼について、緑内障性視野異常が認められる 等
試験方法	0.0015%タフルプロスト点眼液又はプラセボ点眼液を両眼に 1回1滴、1日1回4週間点眼
主要評価項目	治療期終了時(4週間又は中止時)の朝点眼前眼圧変化値
結果	

■有効性

眼圧(実測値)及びベースライン(観察期終了時)からの眼圧変化値

時期	眼圧(実測値)		眼圧(変化値)		平均値の差とその 95% 信頼区間 (タフルプロスト群－プラセボ群)	t 検定
	タフルプロスト群	プラセボ群	タフルプロスト群	プラセボ群		
観察期終了時	17.7±1.3 (48)	17.8±1.5 (42)				
投与 2 週間後	14.3±2.0 (47)	16.9±2.4 (42)	-3.4±1.6 (47)	-0.9±1.9 (42)	-2.48 [-3.23, -1.72]	p<0.001
投与 4 週間後	13.8±2.1 (47)	16.4±2.2 (42)	-3.9±1.7 (47)	-1.4±1.8 (42)	-2.56 [-3.31, -1.81]	p<0.001
治療期終了時 ^{a)}	13.8±2.1 (48)	16.4±2.2 (42)	-4.0±1.7 (48)	-1.4±1.8 (42)	-2.60 [-3.35, -1.85]	p<0.001

a) 4 週間又は中止時

平均値±標準偏差(mmHg)、(): 例数

プラセボ群との間に有意差が認められた(p<0.001、t 検定)。

■安全性

	タフルプロスト群	プラセボ群
副作用発現率	51.0%(25/49 例)	8.9%(4/45 例)

最も高頻度に認められた副作用は結膜充血及び眼充血(26.5%及び 10.2%、計 36.7%)で、次いで眼そう痒症(12.2%)であった。他に、眼刺激等が認められた。

因果関係が否定できない臨床検査値異常変動はタフルプロスト群 2.0%(1/49 例)に好酸球上昇が認められたが、点眼終了後臨床的に問題ない程度に回復した。

2) 安全性試験

① 第Ⅲ相長期試験(オープンラベル試験)⁵⁾

正常眼圧緑内障を含む開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象に、0.0015%タフルプロスト点眼液を1回1滴、1日1回28週又は52週間点眼した結果、0.0015%タフルプロスト点眼液の長期点眼時における安全性及び安定した眼圧下降作用が確認された。

目的:28 又は 52 週点眼の安全性及び眼圧下降作用の検討

試験デザイン	多施設共同オープンラベル長期点眼試験		
対象	原発開放隅角緑内障(広義)、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症患者 (n=351)		
主な登録基準	・観察期終了時の眼圧が両眼とも 16mmHg 以上、35mmHg 未満 ・正常眼圧緑内障では両眼について、緑内障性視野異常が認められる 等		
試験方法	0.0015%タフルプロスト点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回 28 又は 52 週間点眼		
主要評価項目	治療期 52 週間の朝点眼前眼圧変化値の推移		
結果			
■有効性			
平均眼圧変化値は、治療期 4 週において全例では-5.4mmHg、高眼圧群(ベースラインの眼圧が 22～34mmHg)では-6.6mmHg、低眼圧群(ベースラインの眼圧が 16～21mmHg)では-3.9mmHg であり、その後治療期 52 週までの間、全例では-5.7～-4.9mmHg、高眼圧群では-6.9～-6.0mmHg、低眼圧群では-4.0～-3.4mmHg で推移しており、治療期 4 週で認められた眼圧下降が 52 週にわたり維持された(Ⅴ-3-(2)臨床効果 の項、グラフ参照)。 全例及び両眼圧群とも各測定時点において 0 週からの有意な眼圧下降が認められた(p<0.001、対応のある t 検定)。			
■安全性			
<table><tr><td>副作用発現率</td><td>74.4%(261/351 例)</td></tr></table>		副作用発現率	74.4%(261/351 例)
副作用発現率	74.4%(261/351 例)		
ほとんどの副作用は軽度であり、長期点眼によって発現率が高くなることはなかった。 最も高頻度に認められた副作用は結膜充血及び眼充血(16.2%及び 16.0%、計 32.2%)で、次いで睫毛の成長(26.2%)であった。他に、眼そう痒症、眼刺激、虹彩色素沈着、眼の異物感、眼瞼色素沈着、眼の異常感、点状角膜炎、多毛症、眼痛等が認められた。眼充血及び結膜充血、眼そう痒症、眼刺激は点眼開始 4 週間までに多く認められた。睫毛の成長、虹彩色素沈着、眼瞼色素沈着及び多毛症は点眼開始 12 週間から 28 週間にかけて多く認められた。 因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は 10.8%(38/351 例)に認められ、発現頻度が 1%以上の異常変動は、カリウム上昇、尿蛋白上昇、AST 上昇、ALT 上昇、白血球数低下であった。			

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

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

特定使用成績調査:長期使用に関する調査(再審査終了時)

使用実態下の安全性、有効性の確認を目的とする特定使用成績調査(観察期間2 年間)を2008 年12 月~2014 年12 月の期間で実施し、544 施設から4,455 例の調査票が収集された。

解析対象症例4,265 例における副作用発現症例率は18.6%(795/4,265 例)であり、主な副作用は、眼瞼色素沈着3.94%、結膜充血2.18%、多毛症2.04%、睫毛の成長1.99%、虹彩色素過剰1.88%等であった。重篤な副作用は13 例(0.30%)13 件に認められ、内訳は、白内障6 例、転移、脳梗塞、くも膜下出血、視神経炎、網膜剥離、網膜静脈閉塞及び突発性難聴が各1 例であった。

解析対象症例4,265 例において2 年間の観察期間を通した眼圧下降効果の長期的推移を検討した結果、本剤投与開始時の眼圧(18.6±5.9mmHg)から、本剤投与後はいずれの時点においても24 ヶ月を通して有意な眼圧下

降が認められた(投与 1 ヶ月後 $15.1 \pm 4.5 \text{ mmHg}$ 、投与 3 ヶ月後 $14.8 \pm 4.1 \text{ mmHg}$ 、投与 6 ヶ月後 $14.8 \pm 4.0 \text{ mmHg}$ 、投与 12 ヶ月後 $14.8 \pm 4.1 \text{ mmHg}$ 、投与 18 ヶ月後 $14.3 \pm 4.1 \text{ mmHg}$ 、投与 24 ヶ月後 $14.5 \pm 3.7 \text{ mmHg}$)。投与後の眼圧は概ね 15 mmHg 以下にコントロールされており、眼圧下降率はほぼ 24 ヶ月にわたり 15%以上を示すなど安定した眼圧下降効果が認められた。なお、眼圧下降率 20%以上の症例の割合は、24 ヶ月を通して 40%以上を占めた。

眼圧下降に影響を及ぼす要因について、診断名別(原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、原発閉塞隅角緑内障、その他緑内障、高眼圧症)、投与パターン別(新規単独投与、切替え単独投与、併用投与)などの背景因子について眼圧下降効果を検討した結果、本剤投与後はいずれもほぼ 24 ヶ月を通して安定した眼圧下降が認められたことから、本剤は診断名や投与パターンに関わらず長期に安定した眼圧下降効果を示すことが確認された。

特定使用成績調査:正常眼圧緑内障における視野障害進行抑制効果に関する調査(再審査終了時)

正常眼圧緑内障における本剤の視野障害進行抑制効果とその効果に影響を及ぼすと考えられる要因を検討することを目的とする特定使用成績調査(観察期間 2~3 年)を 2011 年 11 月~2015 年 12 月の期間で実施し、158 施設から 1,423 例の調査票が収集された。

本剤投与開始後 4 回以上の同一プログラムによる信頼性のある MD(Mean Deviation)値がある等の条件を満たす視野解析対象症例 416 例において、症例ごとに算出した MD スロープの平均値[95%信頼区間]は、 $-0.09[-0.17, -0.01] \text{ dB/年}$ 、このうち、観察期間中に本剤の単独投与が可能であった 323 例では $-0.03[-0.11, 0.06] \text{ dB/年}$ であり、正常眼圧緑内障における本剤の視野障害進行抑制効果が示唆された。

新規単独投与 263 例において、MD スロープと平均眼圧変化量及び平均眼圧変化率には有意な負の相関が認められ、さらに、平均眼圧変化量を -2 mmHg 以下と -2 mmHg 超で区分、あるいは、平均眼圧変化率を -10% 以下と -10% 超で区分したときの MD スロープの平均値[95%信頼区間]は、それぞれ $0.12[-0.02, 0.25] \text{ dB/年}$ と $-0.17[-0.32, -0.02] \text{ dB/年}$ 、 $0.11[-0.00, 0.23] \text{ dB/年}$ と $-0.22[-0.39, -0.05] \text{ dB/年}$ であり、いずれも有意差が認められたことから、正常眼圧緑内障では本剤の投与により眼圧を 2 mmHg 以上又は 10%以上下降させることで、視野障害進行を抑制する可能性が示唆された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

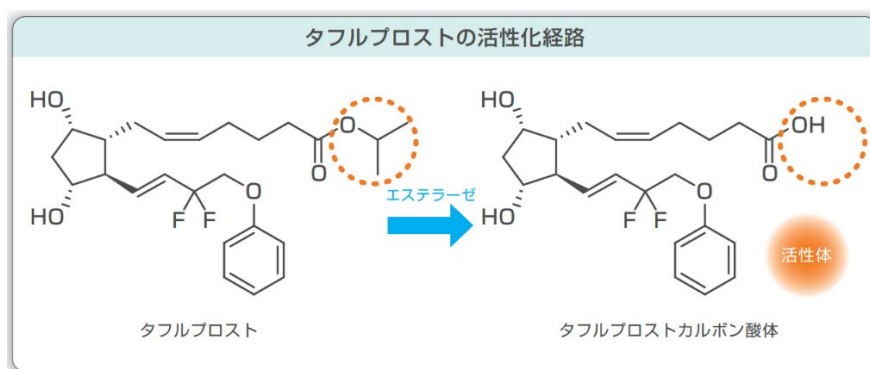
ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、イソプロピルウノプロストン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：ぶどう膜強膜流出路

作用機序：活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体が、プロスタノイド FP 受容体を刺激し、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進することにより眼圧を下降させる。



1) プロスタノイド受容体に対する親和性⁶⁾

① プロスタノイド FP 受容体

活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体のプロスタノイド FP 受容体親和性を、³H-PGF_{2α} に対する受容体結合阻害曲線解析から IC₅₀ 値を求め、特異的結合阻害定数 (K_i) を算出し評価した。タフルプロストカルボン酸体の K_i 値は 0.4nM で、プロスタノイド FP 受容体に対して高い親和性 (類薬であるラタノプロストカルボン酸体の 12 倍、ウノプロストンの 1,700 倍) を示した。

化合物名	IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)
タフルプロストカルボン酸体	0.53 ± 0.18	0.4
ラタノプロストカルボン酸体	6.3 ± 1.3	4.7
ウノプロストン	900 ± 55	680

② 各種プロスタノイド受容体

タフルプロストカルボン酸体の各種プロスタノイド受容体に対する親和性を、筋収縮測定、血小板凝集抑制あるいは放射性同位体標識リガンドの結合阻害試験から EC₅₀ 値又は IC₅₀ 値を算出し評価した。タフルプロストカルボン酸体は、プロスタノイド EP₃ 受容体に対して 67nM の IC₅₀ 値を示したが、FP 受容体に対する親和性に比し 126 倍弱いものであった。一方、DP、EP₁、EP₂、IP、TP の各種プロスタノイド受容体に対する EC₅₀ 値又は IC₅₀ 値は、すべて 1000nM 以上であった。

Prostanoid receptors	EC ₅₀ or IC ₅₀ (nM)
FP	0.53
DP	>1000
EP ₁	>1000
EP ₂	>1000
EP ₃	67
IP	>1000
TP	>1000

2) 房水動態⁶⁾

① 房水産生量

房水産生量への影響をフルオロフォトメトリー法にて検討した。正常眼圧サルの片眼に 0.005%タフルプロスト点眼液 20 μ L を 1 日 1 回 3 日間反復点眼したとき、房水産生量(薬剤処置眼/対照眼=1.10 $\pm$ 0.44)に有意な変化は認められなかった(NS vs. 1.0*、対応のある t 検定)。

② ぶどう膜強膜流出路からの房水流出量

ぶどう膜強膜流出路からの房水流出量への影響を ^{125}I - ^{131}I 標識アルブミン灌流法により検討した。正常眼圧サルの片眼に 0.005%タフルプロスト点眼液 20 μ L を 1 日 1 回 4~5 日間反復点眼したとき、ぶどう膜強膜経路からの房水流出量の有意な増加(薬剤処置眼/対照眼=1.65 $\pm$ 0.24)が認められた($p<0.05$ vs. 1.0*、対応のある t 検定)。

③ 総房水流出量

総房水流出量への影響を Two-level constant pressure perfusion 法により検討した。正常眼圧サルの片眼に 0.005%タフルプロスト点眼液 20 μ L を 1 日 1 回 4~5 日間反復点眼したとき、総房水流出量の有意な増加(薬剤処置眼/対照眼=1.33 $\pm$ 0.13)が認められた($p<0.05$ vs. 1.0*、対応のある t 検定)。

* 通常状態の左右眼の房水産生・流出量の比を 1.0 とする。

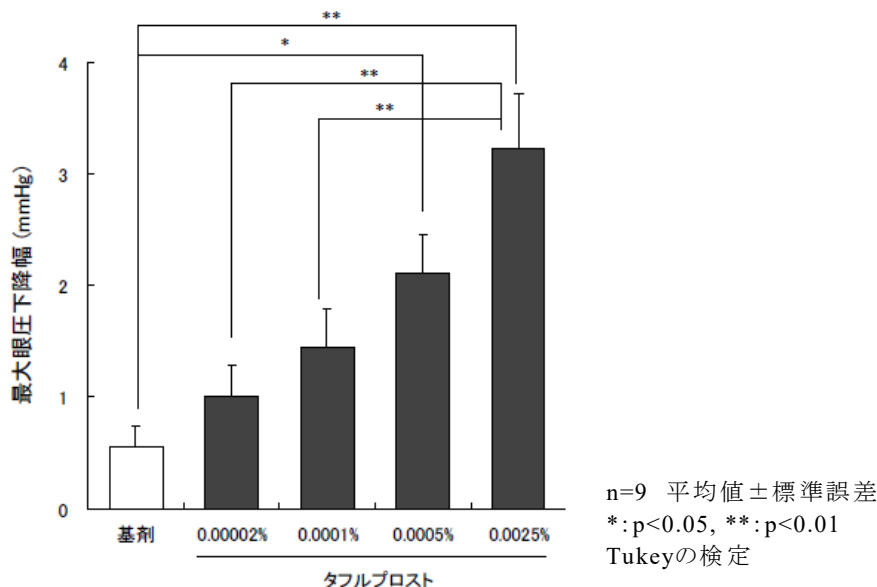
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 眼圧下降作用

① 単回点眼(正常眼圧サル)⁶⁾

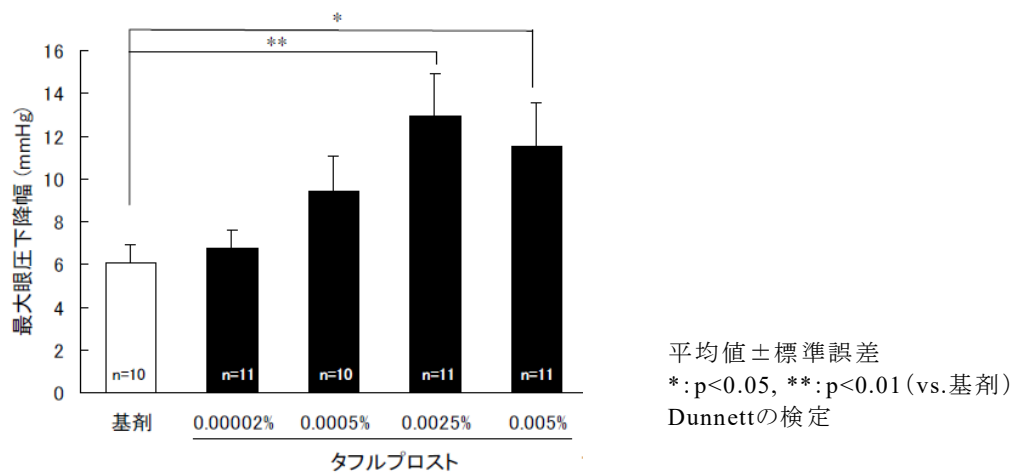
正常眼圧サルの片眼に、0.00002%、0.0001%、0.0005%及び 0.0025%タフルプロスト点眼液 20 μ L を単回点眼したとき、濃度依存的な眼圧下降作用を示し、0.0005%及び 0.0025%点眼群の平均最大眼圧下降幅* は基剤点眼群と有意な差が認められた($p<0.05$, 0.01、Tukey の検定)。

* 最大眼圧下降幅: 個体ごとの点眼前後の眼圧差の最大値



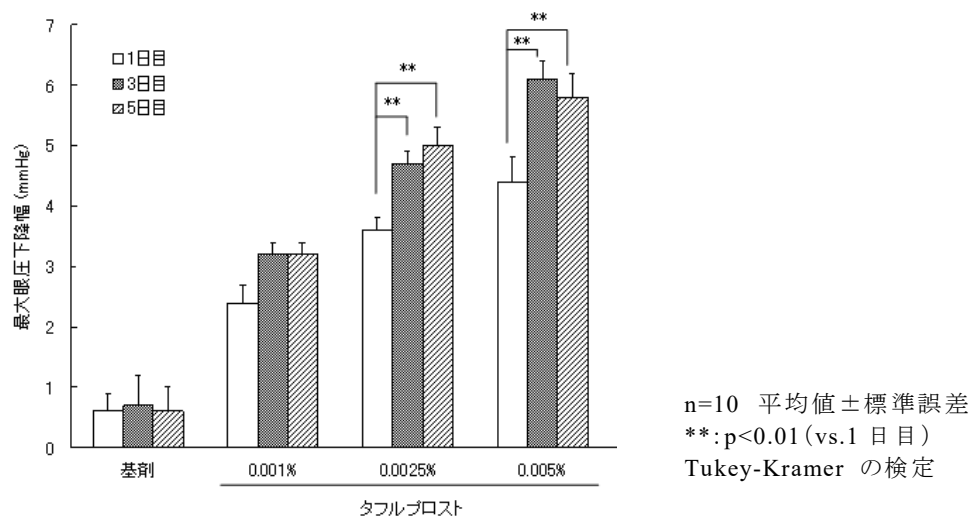
② 単回点眼(高眼圧サル)⁶⁾

高眼圧サルの片眼に 0.00002%、0.0005%、0.0025%及び 0.005%タフルプロスト点眼液 20 μ L を単回点眼したとき、0.0025%及び 0.005%点眼群の平均最大眼圧下降幅は基剤点眼群と有意な差が認められた($p<0.01$, 0.05、Dunnett の検定)。



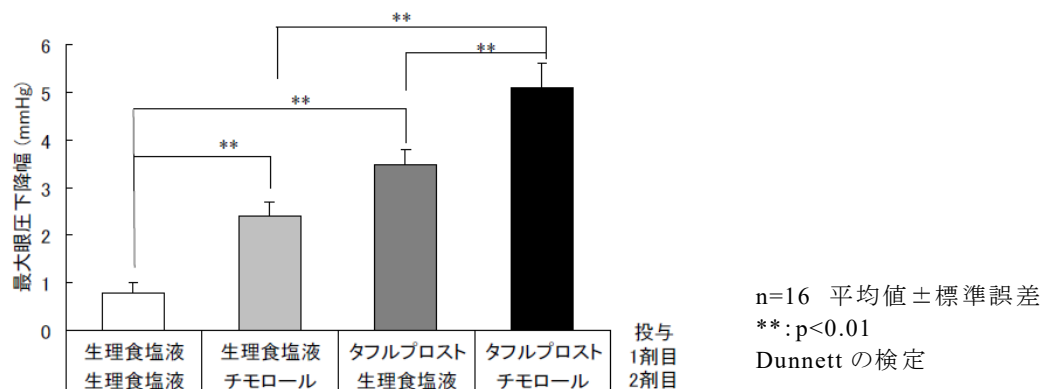
③ 反復点眼(正常眼圧サル)⁶⁾

正常眼圧サルの片眼に、0.001%、0.0025%及び0.005%タフルプロスト点眼液20 μ Lを1日1回5日間反復点眼したとき、すべての濃度において点眼期間中安定した眼圧下降が持続し、反復点眼による作用の減弱は認められなかった(下図参照)。また、点眼24時間後のトラフ眼圧も基剤点眼群に比し有意に下降した。



④ 併用効果⁷⁾

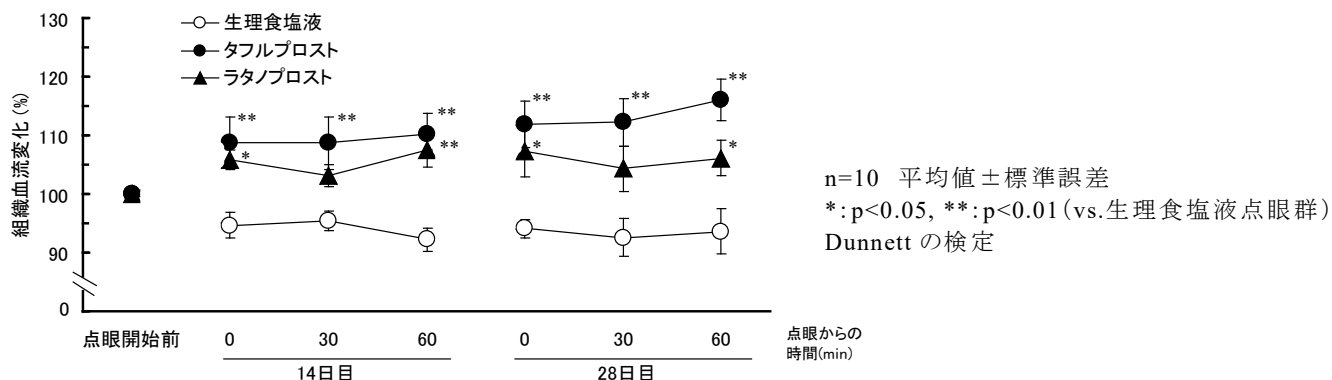
β 遮断薬との併用効果を確認するために、正常眼圧サルの片眼に、1剤目(0.0015%タフルプロスト点眼液あるいは生理食塩液)を20 μ L点眼し、5分以上の間隔を空けたのち、2剤目(0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液あるいは生理食塩液)を20 μ L点眼した。タフルプロスト+チモロールマレイン酸併用群の最大眼圧下降幅(5.1 $\pm$ 0.5mmHg)は、各薬剤の単独の下降幅(タフルプロスト3.5 $\pm$ 0.3mmHg、チモロールマレイン酸2.4 $\pm$ 0.3mmHg)より有意に大きく(p<0.01、Dunnnettの検定)、タフルプロスト点眼液は β 遮断薬であるチモロールマレイン酸塩点眼液との併用により相加的な眼圧下降作用を示した。



2) 眼血流に対する作用

① ウサギ⁸⁾

ウサギに0.0015%タフルプロスト点眼液、0.005%ラタノプロスト点眼液又は生理食塩液50 μ Lを1日1回28日間反復点眼し、レーザースペックル法により視神経乳頭部の眼血流を測定した。その結果、測定したすべての時点で生理食塩液点眼群に比し視神経乳頭部組織血流の有意な増加が認められた($p<0.01$ 、Dunnettの検定)。



② 健康成人⁹⁾

健康成人(12例)の片眼に0.0015%タフルプロスト点眼液あるいは0.01%ブナゾシン塩酸塩点眼液を単回点眼し、Scanning Laser Doppler Flowmetry (SLDF) 及び Laser Doppler Velocimetry (LDV) により眼血流動態を無作為化単盲検試験で検討した。

SLDF 眼血流測定による視神経乳頭辺縁部 及び 傍視神経乳頭網膜の組織血流量は、両群とも上昇傾向を示した。傍視神経乳頭網膜の組織血流量の変化率では、タフルプロスト群の点眼1時間後及びブナゾシン塩酸塩群の点眼4時間後において、点眼前に比し有意な増加が認められた($p=0.015$, 0.029 、対応のある t 検定)。

LDV 眼血流測定による傍視神経乳頭網膜動脈の血流量は、両群とも上昇傾向を示した。血流速度の変化率では、タフルプロスト群の点眼4時間後において、点眼前に比し有意な増加が認められた($p=0.028$ 、対応のある t 検定)。一方、血管径の変化率では、ブナゾシン塩酸塩群の点眼1時間後において、点眼前に比し有意な増加が認められた($p=0.050$ 、対応のある t 検定)。

これらのことから、タフルプロスト点眼液はブナゾシン塩酸塩点眼液とは異なるメカニズムで、ヒトの網膜組織血流量及び網膜動脈血流量を増加させることが示唆された。

眼血流測定値の推移及び群内比較(変化率)

投与群	時期	SLDF		LDV		
		Rim Flow ^{a)} (%)	Temporal Flow ^{b)} (%)	血管径 (%)	血流速度 (%)	血流量 (%)
0.0015% タフルプロスト	点眼1時間	3.4±20.7	28.6±19.4*	-1.8±6.2	15.1±15.3	10.3±12.1
	点眼4時間	10.7±38.9	28.6±54.5	-1.7±8.3	17.6±14.1*	13.5±19.6
0.01% ブナゾシン塩酸塩	点眼1時間	19.9±28.3	21.1±21.9	7.8±7.4*	0.5±17.0	17.2±25.5
	点眼4時間	17.1±23.5	24.7±19.9*	6.7±8.0	-6.0±16.3	7.0±22.4

a) 視神経乳頭辺縁部の組織血流量

n=6 平均値±標準偏差

b) 傍視神経乳頭網膜の組織血流量

*: $p<0.05$ (vs. 点眼2時間前)
対応のある t 検定

3) 生物学的同等性¹⁰⁾

「＜後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン等の一部改正について＞Ⅲ.薬力学的試験」(薬食審査発第1124004号)を参考に、眼圧下降作用を薬力学的指標とした比較において、保存剤不含0.0015%タフルプロスト点眼液が保存剤含有0.0015%タフルプロスト点眼液と生物学的に同等であることを検証した。

開放隅角緑内障または高眼圧症患者43例を対象に、両製剤を無作為化単盲検クロスオーバー試験により、1回1滴、1日1回、4週間点眼した結果、両製剤とも4週間の点眼期間において安定した眼圧下降作用を示した。点眼4週間後の両製剤の眼圧下降の差は、0.01mmHg(95%信頼区間-0.46~0.49; 共分散分析)であり、95%信頼区間

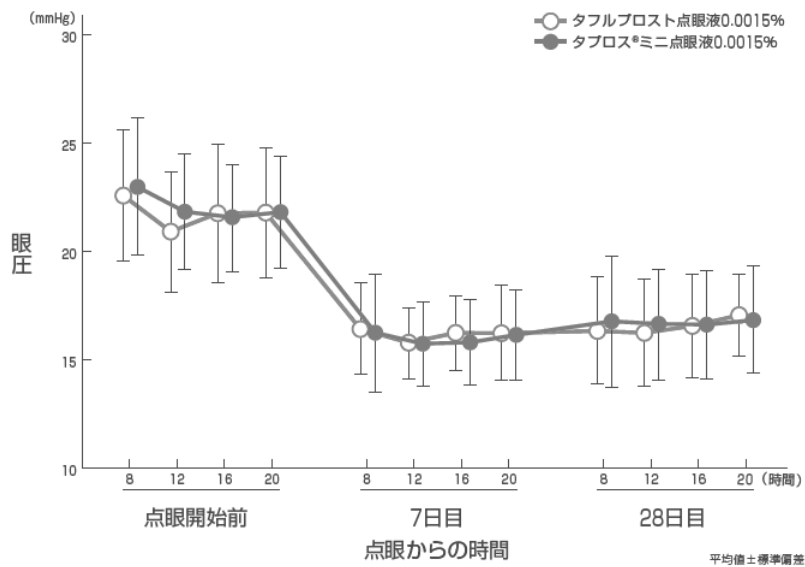
が $\pm 1.5\text{mmHg}$ の範囲内であったことから、生物学的に同等であると判定した。

副作用については、保存剤不含群で25.6% (11/43 例)、保存剤含有群で16.7% (7/42 例)に認められた。

最も高頻度の副作用は「結膜充血」で、保存剤不含群:14.0% (6/43 例)、保存剤含有群:4.8% (2/42 例)に認められた。ついで、保存剤不含群で「眼充血」が4.7% (2/43 例)に認められた。

両群ともに重篤な副作用は認められず、忍容性は良好であった。

眼圧実測値の推移



(3) 作用発現時間・持続時間

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験(V. 5. (4)検証的試験の項参照)において、0.0015%タフルプロスト点眼液は点眼24時間後の眼圧を有意に下降させた。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁾

0.0025%もしくは0.005%タフルプロスト点眼液を健康成人男性(それぞれ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0.144ng/mL検出された以外、すべての測定時間で定量限界(タフルプロスト:0.2ng/mL、タフルプロストカルボン酸体:0.1ng/mL)未満であった。

注)本剤の承認されている濃度は0.0015%である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

特になし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

〈参考〉¹¹⁾

サルの両眼に0.005%³H-タフルプロスト点眼液20μLを単回点眼したとき、血漿中放射能濃度は点眼後5分(最初の測定時点)にC_{max}となり、その後速やかに消失した。

吸収部位(サル)

サルの両眼に 0.005%³H-タフルプロスト点眼液 20μL を単回点眼したとき、点眼後 15～30 分で胃及び十二指腸から高い放射能が認められたことから、点眼されたタフルプロスト又はその代謝物は鼻涙管を経由し、鼻粘膜又は消化管から吸収されて全身組織へ分布したと考えられた。

吸収率(サル)

サルに ³H-タフルプロストを両眼単回点眼又は単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度の AUC から求めた静脈内投与に対する点眼投与時の吸収率(全身循環への移行率)は、70.3%(雄性)及び 59.4%(雌性)であった。

5. 分布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

〈参考〉¹²⁾

ラット(妊娠 12 及び 18 日)の両眼に 0.005%³H-タフルプロスト点眼液 5μL を単回点眼したとき、母体の血漿中放射能濃度は点眼後 15 分(最初の測定時点)に、羊水及び胎児中放射能濃度は点眼後 1～4 時間に C_{max}となった。すべての時点において、胎児中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度を超えることはなかったが、タフルプロスト又はその代謝物の胎盤通過性が認められた。

	妊娠 12 日		妊娠 18 日	
	C _{max} (ng eq./g)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng eq./g)	T _{max} (hr)
血漿	0.799	0.25	0.887	0.25
羊水	0.098	4	0.117	4
胎児	0.089	4	0.115	1

(3)乳汁への移行性

〈参考〉

ラット(授乳期)の両眼に 0.005%³H-タフルプロスト点眼液 5μL を単回点眼したとき、血漿中及び乳汁中放射能濃度はそれぞれ点眼後 30 分(最初の測定時点)及び 2 時間に C_{max}となり、タフルプロスト又はその代謝物の乳汁への移行が認められた。点眼後 24 時間にはそれぞれ C_{max} のおよそ 1/100 まで減少した。¹²⁾血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は、点眼後 1～8 時間で 1 を上回ったが、点眼後 24 時間以降では 1 未満であった。

	C _{max} (ng eq./g)	T _{max} (hr)
血漿	0.466	0.5
乳汁	0.262	2

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

〈参考〉¹¹⁾

1) 動物における眼組織移行(サル)

サルの両眼に 0.005%³H-タフルプロスト点眼液 20μL を単回点眼したとき、放射能は眼組織に速やかに分布し、外眼部組織において点眼後 5 分(最初の測定時点)又は 15 分で C_{max}となった。点眼後 5 分での放射能濃度は角膜で最も高く、次いで眼球結膜、眼瞼結膜、虹彩、強膜、脈絡膜(網膜色素上皮を含む)、房水の順に高い放射能が認められた。房水、虹彩及び毛様体(虹彩の一部を含む)、水晶体の前内眼部組織においては、点眼後 2 時間で C_{max}となった。眼組織中放射能濃度は C_{max}に達した後、時間経過に伴って減少し、点眼後 24 時間までに速やかに消失したことから蓄積の可能性は低いと考えられた。また、点眼後 24 時間における虹彩及び脈絡膜中放射能濃度は、それぞれ C_{max} の 1/13～1/9 にまで減少したことから、タフルプロスト又はその代謝物

のメラニンに対する親和性は低いと考えられた。

2) 動物における全身組織移行(サル)

サルの両眼に 0.005%³H-タフルプロスト点眼液 20 μ L を単回点眼したとき、放射能は全身組織にも速やかに分布した。全身組織中放射能濃度は点眼後 24 時間までに速やかに消失し、蓄積の可能性は低いと考えられた。

(6) 血漿蛋白結合率

〈参考〉

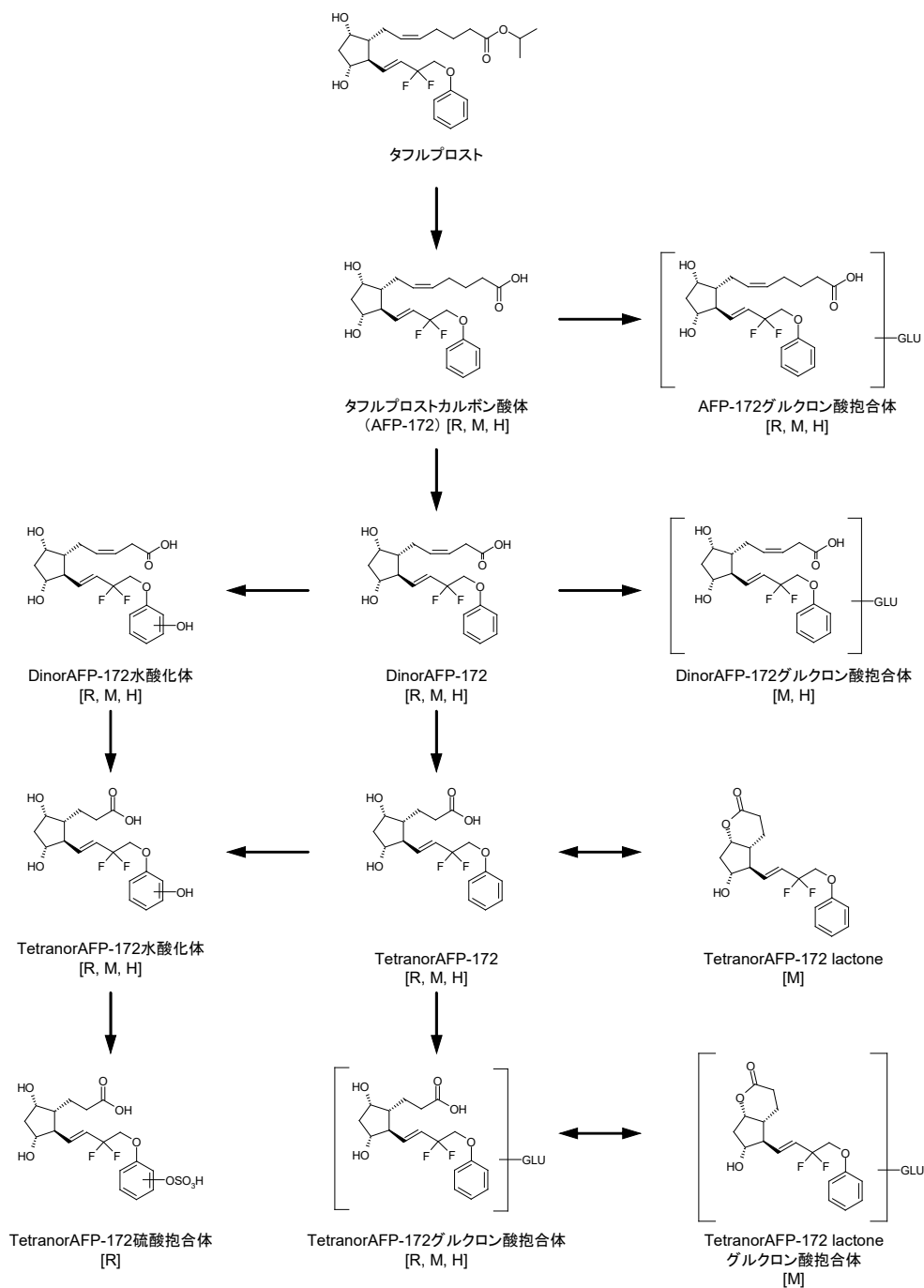
タフルプロストカルボン酸体の *in vitro* におけるヒト血清アルブミンとの結合率は限外ろ過法で 99.2%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{11,12)}

角膜に存在するエステラーゼにより、活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体に速やかに加水分解される。

ヒト肝細胞を用いた³H-タフルプロストの*in vitro*代謝試験では、タフルプロストカルボン酸体とそのグルクロン酸抱合体、**dinor**タフルプロストカルボン酸体とその水酸化体及びグルクロン酸抱合体、**tetranor**タフルプロストカルボン酸体とその水酸化体及びグルクロン酸抱合体が検出された。



タフルプロストの推定代謝経路

R: ラット(*in vivo* 及び *in vitro*)

M: サル(*in vivo* 及び *in vitro*)

H: ヒト(*in vitro*)

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

〈参考〉

ウサギ角膜を用い、タフルプロストからタフルプロストカルボン酸体への代謝に関わるエステラーゼ酵素種(カルボキシエステラーゼ、プチルコリンエステラーゼ及びアセチルコリンエステラーゼ)について *in vitro* で検討した。代謝反応系に各酵素の特異的阻害剤を添加したところ、カルボキシエステラーゼ阻害剤添加時にタフルプロストカルボン酸体の生成が顕著に阻害された。さらに、ウサギ角膜の代わりに各エステラーゼの精製品を代謝反応系に添加したところ、カルボキシエステラーゼ添加時にタフルプロストカルボン酸体が生成された。以上の結果から、この加水分解には角膜中のカルボキシエステラーゼが主として関与することが示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

〈参考〉¹¹⁾

正常眼圧サルの片眼の前房内に 559nM の各代謝物溶液(タフルプロストカルボン酸体、dinorAFP-172、tetrnorAFP-172 及び tetrnorAFP-172 lactone) 10μL を単回投与したところ、タフルプロストカルボン酸体投与群のみ明らかな眼圧下降を認めたことから、タフルプロストの眼圧下降作用の活性本体はタフルプロストカルボン酸体であると考えられた。

7. 排泄

〈参考〉

尿中及び糞中排泄率(ラット¹²⁾、サル)

0.005%³H-タフルプロスト点眼液を両眼に単回点眼したとき、ラットでは点眼後 24 時間までに、サルでは点眼後 48 時間までに大部分の放射能が尿中及び糞中へ排泄された。

ラットでは排泄経路の雌雄差が示唆され、雄性では尿中より糞中排泄率が高く、雌性では糞中より尿中排泄率が高かった。

サルでは雌雄ともに糞中より尿中に多くの放射能が排泄された(下表参照)。

また、ラットの両眼に0.005%³H-タフルプロスト点眼液5μLを1日1回21日間反復点眼したときの放射能の排泄率は、点眼期間を通じて変化せず、尿中排泄率と糞中排泄率の比はラット単回点眼時とほぼ同じであった。

動物種 (投与経路)	雌雄	投与量	試料採取時間 (hr)	排泄率(投与量に対する%)	
				尿	糞
ラット a) (単回点眼)	雄	0.005%5μL/眼 (0.5μg/動物)	0~168	35.62±4.92	58.73±4.07
	雌	0.005%5μL/眼 (0.5μg/動物)	0~168	48.34±1.56	46.41±1.80
サル b) (単回点眼)	雄	0.005%20μL/眼 (2μg/動物)	0~168	37.9±6.83	35.5±4.45
	雌	0.005%20μL/眼 (2μg/動物)	0~168	47.9±5.98	28.6±3.76

a) n=4 b) n=3 平均値±標準偏差

胆汁中排泄率(ラット)¹²⁾

ラットの両眼に0.005%³H-タフルプロスト点眼液5μLを単回点眼したとき、雄性では、胆汁中、尿中及び糞中にそれぞれ投与量の50.20%、25.29%及び2.97%の放射能が点眼後48時間までに回収された。一方、雌性ではそれぞれ32.81%、41.18%及び4.70%であり、雄性では雌性と比べて胆汁排泄が腎排泄よりも優位であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 オミデネパグ イソプロピルを投与中の患者[10.1 参照]

〈解説〉

2.1 モルモット Adjuvant and Patch Test 法による皮膚感作性試験ではタフルプロスト点眼液に皮膚感作性は認められなかったが、本剤の臨床試験において紅斑、眼瞼発赤、眼瞼浮腫、眼そう痒感が認められていることから、既存薬を参考に記載した。

本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

〔承認時より記載(タブロス点眼液 0.0015%)〕

2.2 本剤とオミデネパグ イソプロピル点眼液との併用で眼炎症発現リスクが上昇する可能性がある。オミデネパグ イソプロピルを投与中の患者には本剤を投与しないこと。

VIII. 7. (1)併用禁忌とその理由の項参照

〔2018 年 11 月追加改訂〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

7. 用法・用量に関連する注意

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

〈解説〉

他の PGF_{2α} 誘導体点眼薬を参考に記載した。

他の PGF_{2α} 誘導体点眼薬で頻回投与すると眼圧下降作用が減弱したとの報告がある。本剤を頻回投与すると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。

〔承認時より記載(タブロス点眼液 0.0015%)〕

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着(メラニンの増加)による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続によって徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。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。[11.1.1、14.1 参照]

8.2 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指導すること。

8.3 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、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。

〈解説〉

8.1 ベンザルコニウム塩化物を含有するタブロス点眼液 0.0015%の承認時までの臨床試験において、虹彩や眼瞼の色素沈着及び眼瞼等の多毛化が認められた。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り、特に虹彩色素沈着は非可逆的な経過をたどるおそれがある。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、早期発見のため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、洗顔するよう患者に指導すること。

VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状の項参照

〔承認時より記載(タブロス点眼液 0.0015%)〕

8.2 タブロス点眼液0.0015%の承認時までの臨床試験において、点状表層角膜炎等の角膜上皮障害の発現が認められた。本剤投与中にしみる、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指導すること。

〔承認時より記載(タブロス点眼液 0.0015%)〕

8.3 本剤の投与により一時的に霧視があらわれることがあり、その状態で危険を伴う操作を行うと、事故等を引き起こすおそれがある。霧視や羞明等があらわれた場合は、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転を行わないよう患者を指導すること。

〔承認時より記載(タブロス点眼液0.0015%)〕

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者

嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 閉塞隅角緑内障の患者

使用経験がない。

〈解説〉

9.1.1 ベンザルコニウム塩化物を含有するタブロス点眼液 0.0015%の承認時までの臨床試験において、黄斑浮腫の発現は認められなかった。しかし、他の PGF_{2α}誘導体点眼薬で無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼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り、また、本剤でも製造販売後に同様の報告が集積したことから記載した。これらの患者には慎重に投与すること。

嚢胞様黄斑浮腫の症例概要は、XⅢ.備考 の項参照

〔承認時より記載(タブロス点眼液 0.0015%)、2017 年 2 月一部改訂〕

9.1.2 タブロス点眼液 0.0015%の承認時までの臨床試験において、喘息発作を悪化又は誘発した症例は認められなかった。しかし、PGF_{2α}誘導体は気管支喘息又はその既往歴のある患者に使用した場合に、喘息発作を悪化又は誘発するおそれがあることから記載した。これらの患者には慎重に投与すること。

〔承認時より記載(タブロス点眼液0.0015%)〕

9.1.3 タブロス点眼液 0.0015%の承認時までの臨床試験において、眼内炎(虹彩炎、ぶどう膜炎)のある患者に本剤を投与した場合に眼圧上昇の発現は認められなかった。しかし、他のPGF_{2α}誘導体点眼薬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ことから記載した。これらの患者には慎重に投与すること。

〔承認時より記載(タブロス点眼液0.0015%)〕

9.1.4 タブロス点眼液 0.0015%の承認時までに「閉塞隅角緑内障患者」を対象とした臨床試験を実施しておらず、当該疾患に対する使用経験がないことから記載した。これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。

〔承認時より記載(タブロス点眼液 0.0015%)〕

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験では妊娠ラットに静脈内投与した場合、30 μg/kg/日(臨床用量^{注)}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^{注)}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^{注)}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^{注)}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^{注)}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^{注)}点眼投与時の推定血漿中濃度(30pg/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(0.24pg/mL未満)の約420倍で、子宮収縮への作用が認められている。

注)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 μg/kg/日)

〈解説〉

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから設定した。なお、動物実験で催奇形性等が認められている。

〈参考〉XⅡ.2 海外における臨床支援情報の項参照

〔承認時より記載(タブロス点眼液 0.0015%)〕

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット:点眼投与)で乳汁中への移行が報告されている。

〈解説〉

授乳中の女性への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから設定した。なお、動物実験で乳汁中への移行が認められている。

〔承認時より記載(タブロス点眼液 0.0015%)〕

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

本剤の臨床試験では小児等を対象とした臨床試験を実施していないことから記載した。

〈参考〉 X II.2 海外における臨床支援情報の項参照

〔承認時より記載(タブロス点眼液 0.0015%)〕

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

〈解説〉

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要である。

本剤は、高齢者に投与した場合の安全性が十分検討されていないことから、一般的な注意として記載した。

〔承認時より記載(タブロス点眼液 0.0015%)〕

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オミデネパグ イソプロピル エイベリス点眼液 [2.2参照]	中等度以上の羞明、虹彩炎等の 眼炎症が高頻度に認められてい る。	機序不明

〈解説〉

オミデネパグ イソプロピルの海外臨床試験において、オミデネパグ イソプロピル点眼液と本剤との併用時に、投与中止を要するような中等度以上の羞明及び虹彩炎等の眼炎症が高頻度に認められた。

本剤とオミデネパグ イソプロピルを併用した場合、眼炎症の発現するリスクが上昇する可能性があるため、本剤とオミデネパグ イソプロピルは併用しないこと。

〔2018 年 11 月追加改訂〕

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 虹彩色素沈着(8.1%)[8.1参照]

〈解説〉

ベンザルコニウム塩化物を含有するタブロス点眼液 0.0015%の承認時までの臨床試験における副作用発現状況に基づいて記載した。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、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などの処置を行うこと。

〔承認時より記載（タブロス点眼液 0.0015%）〕

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
眼	結膜充血（31.3%）、睫毛の異常（睫毛が長く、太く、多くなる等）、目のそう痒感、眼刺激、目の異物感、眼瞼色素沈着、点状表層角膜炎等の角膜上皮障害、目の異常感（違和感、ねばつき感、乾燥感等）	眼痛、眼瞼部多毛、眼脂、羞明、眼重感、流涙増加、霧視、結膜浮腫、眼瞼炎	結膜下出血、乾性角結膜炎、結膜炎、虹彩炎	上眼瞼溝深化、黄斑浮腫
精神神経系		頭痛	めまい	
皮膚		紅斑	発疹	
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	

〈解説〉

ベンザルコニウム塩化物を含有するタブロス点眼液0.0015%の承認時までの臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に基づいて記載した。副作用発現頻度については、タブロス点眼液0.0015%の承認時までの臨床試験に基づいて記載した。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。

上眼瞼溝深化、嚢胞様黄斑浮腫の症例概要は、XⅢ.備考の項参照

〔結膜炎、虹彩炎、眼瞼皮膚炎、発疹：2010年10月追加改訂、
乾性角結膜炎、上眼瞼溝深化、目の異常感（乾燥感）：2011年10月追加改訂、
眼瞼炎（眼瞼発赤・浮腫等）：2011年10月一部改訂、
黄斑浮腫：2017年2月追加改訂、
上記以外の副作用：承認時より記載
（すべてタブロス点眼液 0.0015%）

添付文書 新記載要領に基づき、副作用発現頻度を承認時までの臨床試験の頻度に改訂：2021年4月改訂〕

（上眼瞼溝深化の参考文献）

Maruyama K. et al.: Clin. Ophthalmol. 7:1441-1446, 2013【63618】

Sakata R. et al.: Jpn. J. Ophthalmol. 58:212-217, 2014【64096】

（嚢胞様黄斑浮腫の参考文献）

柏木奈美 他：眼科手術 29: 707-710, 2016【65350】

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

◆副作用(臨床検査値異常変動を含む)発現状況一覧表(再審査終了時社内集計)

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査		承認時迄 の状況	特定使用 成績調査
調査症例数	483	4,265	副作用の種類	発現症例数(%)	
副作用の発現症例数	326	795	眼障害(つづき)		
副作用の発現件数	778	1,119	眼瞼そう痒症	11(2.28)	3(0.07)
副作用の発現症例率	67.49%	18.64%	眼部不快感	6(1.24)	1(0.02)
	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査	眼瞼痛	1(0.21)	1(0.02)
副作用の種類	発現症例数(%)		眼の隈	1(0.21)	—
感染症および寄生虫症	2(0.41)	48(1.13)	眼乾燥	1(0.21)	46(1.08)
細菌性結膜炎	—	4(0.09)	涙液分泌低下	—	1(0.02)
結膜炎	1(0.21)	40(0.94)	流涙増加	7(1.45)	—
涙嚢炎	—	1(0.02)	閉塞隅角緑内障	—	1(0.02)
術後創感染	—	1(0.02)	高眼圧症	—	1(0.02)
鼻咽頭炎	1(0.21)	—	前房の炎症	—	1(0.02)
鼻炎	—	1(0.02)	結膜浮腫	5(1.04)	1(0.02)
アデノウイルス結膜炎	—	2(0.05)	アレルギー性結膜炎	1(0.21)	47(1.10)
眼部単純ヘルペス	—	1(0.02)	結膜充血	84(17.39)	93(2.18)
良性、悪性および詳細不明の新 生物(嚢胞およびポリープを含む)	—	1(0.02)	瞼裂斑炎	—	1(0.02)
転移	—	1(0.02)	角膜浮腫	—	1(0.02)
内分泌障害	—	1(0.02)	角膜炎	2(0.41)	7(0.16)
甲状腺機能亢進症	—	1(0.02)	点状角膜炎	25(5.18)	63(1.48)
精神障害	—	1(0.02)	潰瘍性角膜炎	—	3(0.07)
不眠症	—	1(0.02)	虹彩毛様体炎	—	2(0.05)
神経系障害	15(3.11)	14(0.33)	虹彩炎	1(0.21)	7(0.16)
脳梗塞	—	1(0.02)	眼瞼炎	1(0.21)	44(1.03)
くも膜下出血	—	1(0.02)	アレルギー性眼瞼炎	—	3(0.07)
第7脳神経麻痺	—	2(0.05)	霰粒腫	1(0.21)	1(0.02)
嗅覚錯誤	1(0.21)	—	眼瞼紅斑	14(2.90)	5(0.12)
視神経炎	—	1(0.02)	眼瞼浮腫	7(1.45)	2(0.05)
頭痛	8(1.66)	6(0.14)	瞼板腺炎	2(0.41)	1(0.02)
片頭痛	2(0.41)	—	マイボーム腺機能不全	—	2(0.05)
振戦	1(0.21)	—	眼脂	10(2.07)	2(0.05)
失行症	—	1(0.02)	眼刺激	65(13.46)	21(0.49)
浮動性めまい	3(0.62)	2(0.05)	眼充血	67(13.87)	41(0.96)
頭部不快感	1(0.21)	—	眼そう痒症	74(15.32)	35(0.82)
眼障害	303(62.73)	728(17.07)	眼サルコイドーシス	—	1(0.02)
白内障	—	7(0.16)	嚢胞様黄斑浮腫	—	1(0.02)
結膜びらん	—	1(0.02)	上強膜炎	—	1(0.02)
結膜濾胞	1(0.21)	—	眼瞼痙攣	1(0.21)	2(0.05)
結膜障害	1(0.21)	—	眼の異常感	22(4.55)	11(0.26)
結膜色素沈着	1(0.21)	—	眼精疲労	7(1.45)	11(0.26)
角膜沈着物	—	1(0.02)	羞明	10(2.07)	2(0.05)
角膜びらん	—	37(0.87)	眼の異物感	36(7.45)	9(0.21)
角膜混濁	—	2(0.05)	硝子体浮遊物	—	2(0.05)
虹彩色素過剰	39(8.07)	80(1.88)	眼瞼溝深化	—	4(0.09)
後嚢部混濁	—	3(0.07)	網膜剥離	—	1(0.02)
眼瞼色素沈着	31(6.42)	168(3.94)	硝子体出血	—	1(0.02)
睫毛乱生	1(0.21)	12(0.28)	網膜出血	—	2(0.05)
睫毛の成長	92(19.05)	85(1.99)	網膜静脈閉塞	—	5(0.12)
睫毛剛毛化	—	3(0.07)	結膜出血	3(0.62)	12(0.28)
角膜障害	—	25(0.59)	視力低下	1(0.21)	3(0.07)
眼痛	21(4.35)	15(0.35)	光視症	—	1(0.02)
眼部腫脹	1(0.21)	—	霧視	6(1.24)	5(0.12)

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査		承認時迄 の状況	特定使用 成績調査
副作用の種類	発現症例数 (%)		副作用の種類	発現症例数 (%)	
耳および迷路障害	—	1(0.02)	臨床検査(つづき)		
突発性難聴	—	1(0.02)	血中 ALP*増加	1(0.21)	—
血管障害	1(0.21)	—	血小板数増加	1(0.21)	—
高血圧	1(0.21)	—	ヘマトクリット減少	1(0.21)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.41)	—	ヘモグロビン減少	1(0.21)	—
鼻乾燥	1(0.21)	—	好酸球数増加	4(0.83)	—
アレルギー性鼻炎	1(0.21)	—	リンパ球数減少	2(0.41)	—
胃腸障害	3(0.62)	—	リンパ球数増加	1(0.21)	—
下痢	1(0.21)	—	単球数増加	2(0.41)	—
悪心	1(0.21)	—	好中球数減少	2(0.41)	—
口内乾燥	1(0.21)	—	好中球数増加	1(0.21)	—
肝胆道系障害	1(0.21)	—	白血球数減少	4(0.83)	—
肝機能異常	1(0.21)	—	白血球数増加	2(0.41)	—
皮膚および皮下組織障害	28(5.80)	90(2.11)	ALT†増加	4(0.83)	—
接触性皮炎	1(0.21)	1(0.02)	AST‡増加	5(1.04)	—
湿疹	—	1(0.02)	γ-GTP§増加	3(0.62)	—
紅斑	5(1.04)	—	血中コレステロール増加	1(0.21)	—
発疹	1(0.21)	1(0.02)	血中尿酸増加	3(0.62)	—
円形脱毛症	1(0.21)	—	眼圧上昇	—	5(0.12)
多毛症	19(3.93)	87(2.04)	視野検査異常	—	1(0.02)
皮膚嚢腫	1(0.21)	—	角膜生体染色陽性	1(0.21)	—
筋骨格系および結合組織障害	—	1(0.02)	血中尿素減少	1(0.21)	—
線維筋痛	—	1(0.02)	血中尿素増加	2(0.41)	—
一般・全身障害および投与部位の 状態	3(0.62)	2(0.05)	尿中ブドウ糖陽性	3(0.62)	—
倦怠感	1(0.21)	—	尿中蛋白陽性	7(1.45)	1(0.02)
胸部不快感	1(0.21)	—	血中カリウム減少	1(0.21)	—
異常感	1(0.21)	2(0.05)	血中カリウム増加	8(1.66)	—
臨床検査	39(8.07)	7(0.16)	傷害、中毒および処置合併症	—	1(0.02)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.21)	—	眼内異物	—	1(0.02)

副作用名は、ICH国際医薬用語集 日本語版(MedDRA-J/version 18.1)の基本語を使用。

* ALP: アルカリホスファターゼ

† ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

‡ AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

§ γ-GTP: γ-グルタミルトランスフェラーゼ

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

<製剤共通>

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・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。[8.1参照]
- ・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。

<2.5mL点眼液>

- ・本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装用している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも5～10分間の間隔をあけて再装用すること。

<ミニ点眼液>

- ・開封時の容器破片除去のため、使用の際は、最初の1～2滴は点眼せずに捨てること。
- ・保存剤を含有しないため、開封後は1回きりの使用とし、残液は廃棄すること。
- ・遮光して保存すること。

<解説>

<製剤共通>

- ・点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると、眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。
- ・点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉眼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身性の副作用を防ぎ、また治療効果を高めるために記載した。
- ・点眼のとき、眼瞼にあふれた液をそのままにしておくと、皮膚に吸収されて感作されたり、眼瞼の色調変化や眼周囲の多毛化が起こったりする可能性がある。あふれた液は清潔なガーゼやティッシュでふき取るか、洗顔するよう指導すること。
- ・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記載した。併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまう。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

〔承認時より記載(タブロス点眼液 0.0015%)〕

<2.5mL点眼液>

- ・ソフトコンタクトレンズはベンザルコニウム塩化物等の点眼液の成分を吸着しやすい材質であり、レンズに吸着したベンザルコニウム塩化物が角膜障害を起こす可能性があることから、本剤点眼前にレンズを外し、涙液中のベンザルコニウム塩化物濃度が十分に低下した後にレンズを再装用するよう指導すること。

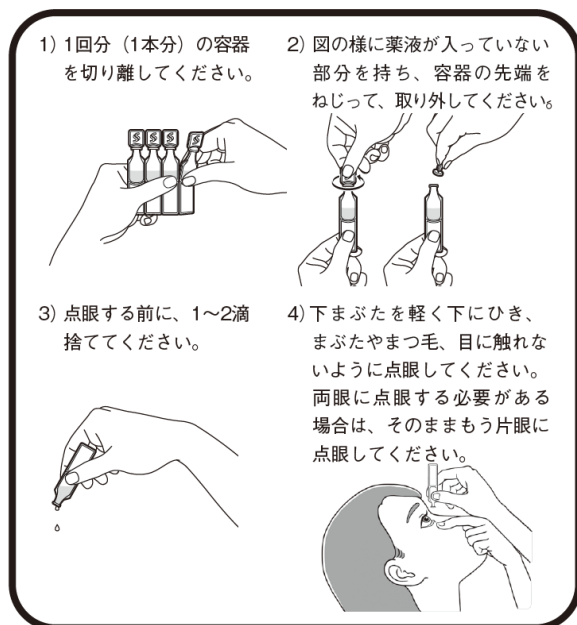
〔承認時より記載(タブロス点眼液 0.0015%)、2021年9月追加改訂〕

<ミニ点眼液>

- ・タブロスミニ点眼液 0.0015%では、容器を開封したときに生じるプラスチック破片が、容器の開封口に付着している可能性がある。点眼時の破片の混入を回避するため、開封時は最初の1～2滴は捨てるよう指導すること。
- ・タブロスミニ点眼液 0.0015%は、ベンザルコニウム塩化物などの保存剤を含有しない、一回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤である。二次的な感染を防止するため、使用後の残液は必ず廃棄するよう指導すること。
- ・本剤は遮光保存が必要な製剤であることから記載した。品質を保つために適切な条件で保存するよう指導すること。

〔承認時より記載(タブロスミニ点眼液 0.0015%)〕

タブロスミニ点眼液 0.0015%の使用方法



12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 一般症状及び行動に対する作用

100μg/kg(単回静脈内投与)で反応性亢進、運動機能低下を示す一般症状が認められた(マウス)。

2) 中枢神経系に対する作用

10～100μg/kg(単回静脈内投与)では自発運動量に影響は認められなかった(マウス)。

3) 呼吸・循環器系に対する作用

0.1～1μg/kg(累積静脈内投与)で呼吸数、血圧、心拍数及び心収縮力の増加が、1μg/kgで心電図においてT波高の減少、心拍数増加に伴うRR間隔の短縮及びQTcの延長が認められた(プロポフォール麻酔イヌ)¹³⁾。

0.1～10μg/kg(累積静脈内投与)で呼吸数増加が、1～10μg/kgで血圧上昇及びT波高の減少が認められた(イソフルラン麻酔イヌ)¹⁴⁾。

タフルプロストカルボン酸体 100ng/mLでは遅延整流カリウムイオン電流の速い成分(I_{Kr})に影響は認められなかった(hERGチャネル発現 HEK293細胞、*in vitro*)。

タフルプロストカルボン酸体 1～100ng/mLでは活動電位持続時間、活動電位振幅、活動電位の最大立ち上がり速度及び静止膜電位に影響は認められなかった(イヌ心筋プルキンエ線維、*in vitro*)。

4) その他(摘出子宮に対する作用)

タフルプロストカルボン酸体 1～100ng/mLで最大張力増加と収縮頻度増加が、0.1～100ng/mLで静止期張力の増加が認められた(ラット摘出子宮、*in vitro*)¹⁵⁾。

タフルプロストカルボン酸体 1～100ng/mLで最大張力の増加が認められた。静止期張力には0.01～100ng/mLでは影響は認められなかった(ウサギ摘出子宮、*in vitro*)¹⁶⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

白色ウサギおよびサルに点眼したきは、Ⅸ.2.(7)その他の特殊毒性の項参照。

ラットにタフルプロストを10、30及び100mg/kgの用量で単回経口投与したとき、投与翌日より少数例で円背位、削瘦(10、100mg/kg)、肛門周囲の汚れ、嗜眠(100mg/kg)が、投与7日後より胸部のただれ(10mg/kg)、胸部脱毛(100mg/kg)が認められた。単回静脈内投与(1及び3mg/kg)では特記すべき所見は認められなかった。

イヌにタフルプロストを0.3、3及び30μg/kgの用量で単回静脈内投与したとき、投与直後より一過性の舌なめずり(0.3μg/kg以上)、流涎、嘔吐、洗顔行動、縮瞳、呼吸不整、呼吸数増加、心拍数増加、一過性のALT(GPT)活性の上昇(3μg/kg以上)、脱糞、血圧上昇、QTcの延長(30μg/kg)が認められた。

概略の致死量(mg/kg)

動物種		経口	静脈内
ラット	雄	>100	>3
	雌	>100	>3
イヌ	雄	—	>0.03

(2) 反復投与毒性試験

サル(点眼)

サルの片眼に 0.0005%、0.005% 及び 0.05% タフルプロスト点眼液を、12 時間間隔で 1 回 30 μ L、1 日 2 回点眼した。1 ヶ月反復点眼試験では 0.005% で虹彩色調変化(暗色化)が認められた以外に全身毒性を示唆する所見は認められなかった。3 ヶ月反復点眼試験では 0.0005% 以上で上眼瞼の陥凹、虹彩色調変化(暗色化)及び薬理作用に関連した眼圧の下降傾向が、0.005% 以上で軽微な角膜上皮障害が認められた。いずれの群においても全身毒性を示唆する所見は認められず、無毒性量は 0.05% と推察された。12 ヶ月反復点眼試験では 3 ヶ月反復点眼試験で認められた変化に加えて、0.005% 以上で眼瞼毛包周囲の色素増加を伴った下眼瞼の変色が、0.05% で眼瞼上皮の軽微な限局性炎症がみられたが、いずれも毒性学的に意義のある変化とは考えられず、無毒性量は 0.05% と推察された。

ラット(静脈内投与)

ラットにタフルプロストを 10、30 及び 100 μ g/kg/日の用量で 1 日 1 回静脈内投与した。1 ヶ月反復投与試験では投与に関連した変化は認められず、無毒性量は 100 μ g/kg/日と推察された。6 ヶ月反復投与試験では投与期間終了時の血液学的検査において、ヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値及び血小板数の低下、網赤血球数、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の上昇がみられ、部検において骨髓硬化、器官重量測定において脾臓重量の増加がみられた。病理組織学的検査では、雌雄に骨過形成、骨髓線維化、肝臓の髓外造血及び脾臓の髓外造血亢進が、雄性に骨髓造血の亢進が、雌性に腎臓部位の石灰沈着がみられた。10 μ g/kg/日より病理所見が認められたことから無毒性量は 10 μ g/kg/日未満と推察された。

イヌ(静脈内投与)

イヌにタフルプロストを 0.1、1 及び 10 μ g/kg/日の用量で 1 日 1 回静脈内投与した。1 ヶ月反復投与試験では 1 μ g/kg/日以上で投与後一過性の縮腫、流涎及び嘔吐が、10 μ g/kg/日で投与後一過性の洗顔行動、心拍数の増加、呼吸数の増加及び QTc の延長、並びに ALT (GPT) 値の上昇及び尿量の増加が認められ、また、雄性のみに一過性の血圧の上昇が認められた。無毒性量は 0.1 μ g/kg/日と推察された。

9 ヶ月反復投与試験では 1 μ g/kg/日以上で投与後一過性の縮腫、嘔吐、軟便、心拍数の増加及び血圧の上昇がみられ、病理組織学的検査において顎下腺の腺房細胞の肥大が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

マウスに 18 ヶ月間(10~100 μ g/kg/日)及びラットに 24 ヶ月間(3~30 μ g/kg/日)連日皮下投与したがん原性試験において、がん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットにタフルプロストを 10、30 及び 100 μ g/kg/日の用量で連日静脈内投与(雄性:交配前 2 週間~剖検前日(9 週間)、雌性:交配前 2 週間~妊娠 6 日)したとき、親動物の受胎能及び初期胚発生に影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットにタフルプロストを 3、10 及び 30 μ g/kg/日の用量で連日静脈内投与(妊娠 6~17 日)した。30 μ g/kg/日まで母体への影響は認められなかった。胎児では 10 μ g/kg/日以上で胎児体重の低値及びそれに伴う第 5 胸骨末骨化の頻度増加が、30 μ g/kg/日で着床後胚死亡率の増加及び腰椎・胸椎における変異所見数の増加が認められた。妊娠白色ウサギにタフルプロストを 0.03、0.1 及び 0.3 μ g/kg/日の用量で連日静脈内投与(妊娠 7~19 日)した。0.1 μ g/kg/日以上で流産、一過性の体重増加抑制、黄体数、着床数の減少、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少が観察された。胎児検査では、0.1 μ g/kg/日で得られた胎児に異常は認められなかったが、0.03 μ g/kg/日において、外脳症、二分脊椎、眼瞼開裂及び指欠損・合指等の外表異常及び内臓異常が認められ、骨格においても関連した異常が認められた。0.001、0.003 及び 0.01 μ g/kg/日の用量で連日静脈内投与(妊娠 7~19 日)したとき、すべての用量で母体には投与に関連した死亡及び流産はなく、着床後胚死亡率を含むすべての生殖パラ

メータに投与による影響は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠ラットにタフルプロストを 0.3、1、3 及び 10 μ g/kg/日の用量で連日静脈内投与(妊娠 6 日～分娩後 20 日)した。1 μ g/kg/日以上でそれぞれ数例の母体に哺育行動の不良がみられ、出生児の 4 日生存率の低値が認められた。また、10 μ g/kg/日で分娩後 0 日の出生児の死亡増加及び体重の低値、分娩後 3 日の耳介展開の遅延が観察された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

眼刺激性

白色ウサギに 0.005%、0.05% 及び 0.5% タフルプロスト点眼液を 1 回 50 μ L、30 分間隔で 10 回点眼したとき、すべての濃度で結膜発赤を主体とした変化が点眼後一過性に認められた¹⁷⁾。

サルに 0.0005%、0.005% 及び 0.05% タフルプロスト点眼液を 1 回 30 μ L、30 分間隔で 10 回点眼したとき、0.005% 以上で結膜発赤、角膜上皮障害の発現頻度増加、0.05% で縮瞳、角膜混濁、結膜浮腫が点眼後一過性に認められた¹⁸⁾。

皮膚感作性

モルモットを用いた Adjuvant and Patch Test 法による皮膚感作性試験において、0.005% 及び 0.05% タフルプロスト点眼液に皮膚感作性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

有効成分:毒薬

2. 有効期間

3年(安定性試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

〈タブロス点眼液 0.0015%〉

室温保存

〈タブロスミニ点眼液 0.0015%〉

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

〈ミニ点眼液〉

アルミピロー包装開封後は、添付の遮光用投薬袋に入れて2～8℃で保存し、1年以内に使用すること。添付の遮光用投薬袋に入れて室温で保存した場合には、1ヵ月以内に使用すること。

IV. 6 製剤の各種条件下における安定性 の項参照

5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド : あり
- ・くすりのしおり : あり
- ・その他の患者向け資材 : 服薬指導箋 (<https://www.santen.co.jp/medical-channel/tools/shizai/?from=glonavi>)

6. 同一成分・同効薬

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2008年4月30日(デンマーク)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

〈タブロス点眼液 0.0015%〉

承認年月日:2008年10月16日

承認番号:22000AMX02366000

薬価基準収載年月日:2008年12月12日

販売開始年月日:2008年12月16日

〈タブロスミニ点眼液 0.0015%〉

承認年月日:2013年1月11日

承認番号:22500AMX00003000

薬価基準収載年月日:2013年5月31日

販売開始年月日:2013年10月10日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2018年3月29日(再審査結果通知 薬生薬審発 0329 第26号)

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない(効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更はない)。

11. 再審査期間

8年:2008年10月16日～2016年10月15日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
タブロス点眼液 0.0015%	1319756Q1022	1319756Q1022	118929201	620008568
タブロスミニ点眼液 0.0015%	1319756Q2029	1319756Q2029	122482501	622248201

14. 保険給付上の注意

25. 保険給付上の注意

タブロスミニ点眼液0.0015%は、以下の患者に使用した場合に限り算定するものであること。

- ① ベンザルコニウム塩化物に対し過敏症の患者又はその疑いのある患者
- ② 角膜上皮障害を有する患者

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:AFP-168(タフルプロスト、0.0025%及び0.005%)点眼液1週間点眼の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学の検討。健康な日本人男性志願者における第I相実薬/プラセボ対照群間比較試験(2008年10月16日承認、CTD2.7.6.2)【60765】
- 2) 社内資料:DE-085(タフルプロスト)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 -第II相-(2008年10月16日承認、CTD2)3.7.6.3)【60780】
- 3) 桑山泰明他:あたらしい眼科 2008;25:1595-1602【60767】
- 4) 桑山泰明他:日本眼科学会雑誌 2010;114:436-443【60768】
- 5) 社内資料:0.0015% DE-085(タフルプロスト)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- (2008年10月16日承認、CTD2.7.6.12)【60769】
- 6) Takagi Y. et al.:Exp. Eye Res. 2004;78, 767-776【60134】
- 7) 社内資料:正常眼圧サルに対する単回点眼による眼圧下降作用の検討(2008年10月16日承認、CTD2.6.2.2)【61364】
- 8) Akaishi T. et al.:J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2010;26:181-186【60770】
- 9) 社内資料: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-(2008年10月16日承認、CTD2.7.6.13)【60771】
- 10) Hamacher T. et al.:J. Acta Ophthalmol.2008;242:14-19【61056】
- 11) Fukano Y. et al.:J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2011;27:251-259【60766】
- 12) Fukano Y. et al.:Drug Metab.Dispos. 2009;37:1622-1634【62068】
- 13) 社内資料:呼吸・循環器系に及ぼす影響(プロポフォール麻酔イヌ)(2008年10月16日承認、CTD2.6.2.4)【60781】
- 14) 社内資料:呼吸・循環器系に及ぼす影響(イソフルラン麻酔イヌ)(2008年10月16日承認、CTD2.6.2.4)【60782】
- 15) 社内資料:ラット摘出子宮に及ぼす影響(2008年10月16日承認、CTD2.6.2.4)【60783】
- 16) 社内資料:ウサギ摘出子宮に及ぼす影響(2008年10月16日承認、CTD2.6.2.4)【60784】
- 17) 社内資料:ウサギ1日10回点眼眼刺激性試験(2008年10月16日承認、CTD2.6.6.2)【60785】
- 18) 社内資料:サル1日10回点眼眼刺激性試験(2008年10月16日承認、CTD2.6.6.2)【60786】

2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売情報

本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

〔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。

〈タブロス点眼液 0.0015%〉

販売名	国名		効能・効果	用法・用量
TAFLOTAN	欧州 (ドイツ、東欧、北欧等)		開放隅角緑内障、高眼圧症における眼圧下降 単剤療法： 一次療法で効果不十分例 一次療法で忍容性がない、 あるいは禁忌例 βブロッカーの補助療法	1回1滴 1日1回 就寝前点眼
	アジア	香港、マカオ		1回1滴 1日1回 点眼
		フィリピン、タイ、ミャンマー	緑内障、高眼圧症	
		台湾	開放隅角緑内障、高眼圧症	
		韓国、インドネシア、シンガポール、スリランカ、マレーシア、ブルネイ、カンボジア、ベトナム	開放隅角緑内障、高眼圧症における眼圧下降	
SAFLUTAN	インド			

〈タブロスミニ点眼液 0.0015%〉

販売名	国名		効能・効果	用法・用量
ZIOPTAN	米国		開放隅角緑内障、高眼圧症における眼圧下降	1回1滴 1日1回 就寝前点眼
SAFLUTAN	西欧、オーストラリア、ラテンアメリカ諸国等		開放隅角緑内障、高眼圧症における眼圧下降 単剤療法、βブロッカーの補助療法	
TAFLOTAN あるいは TAFLOTAN sine	欧州 (ドイツ、フランス、イギリス、東欧、北欧等)		開放隅角緑内障、高眼圧症における眼圧下降 単剤療法： 一次療法で効果不十分例 一次療法で忍容性がない、 あるいは禁忌例 βブロッカーの補助療法	
TAFLOTAN-S	香港、マカオ、フィリピン、タイ、ミャンマー、ベトナム		緑内障、高眼圧症	1回1滴 1日1回 点眼
	台湾		開放隅角緑内障、高眼圧症	
	韓国、シンガポール、スリランカ、マレーシア		開放隅角緑内障、高眼圧症における眼圧下降	
SAFLUTAN-S	インド			

タブロス点眼液0.0015%、タブロスミニ点眼液0.0015%は、上記を含め世界60ヵ国以上で販売している。

(2021 年 12 月現在)

2. 海外における臨床支援情報

・妊娠に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験では妊娠ラットに静脈内投与した場合、 $30 \mu\text{g/kg/日}$ (臨床用量^{注)}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、 $10 \mu\text{g/kg/日}$ (臨床用量^{注)}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、 $0.1 \mu\text{g/kg/日}$ (臨床用量^{注)}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、 $0.03 \mu\text{g/kg/日}$ (臨床用量^{注)}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、 $1 \mu\text{g/kg/日}$ (臨床用量^{注)}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^{注)}点眼投与時の推定血漿中濃度 (30pg/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 (0.24pg/mL 未満) の約420倍で、子宮収縮への作用が認められている。

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (ラット: 点眼投与) で乳汁中への移行が報告されている。

米国の添付文書 (2020年10月)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C.

Teratogenic effects: In embryo-fetal development studies in rats and rabbits, tafluprost administered intravenously was teratogenic. Tafluprost caused increases in post-implantation losses in rats and rabbits and reductions in fetal body weights in rats. Tafluprost also increased the incidence of vertebral skeletal abnormalities in rats and the incidence of skull, brain and spine malformations in rabbits. In rats, there were no adverse effects on embryo-fetal development at a dose of 3 mcg/kg/day corresponding to maternal plasma levels of tafluprost acid that were 343 times the maximum clinical exposure based on C_{max} . In rabbits, effects were seen at a tafluprost dose of 0.03 mcg/kg/day corresponding to maternal plasma levels of tafluprost acid during organogenesis that were approximately 5 times higher than the clinical exposure based on C_{max} . At the no-effect dose in rabbits (0.01 mcg/kg/day), maternal plasma levels of tafluprost acid were below the lower level of quantification (20 pg/mL).

In a pre- and postnatal development study in rats, increased mortality of newborns, decreased body weights and delayed pinna unfolding were observed in offspring. The no observed adverse effect level was at a tafluprost intravenous dose of 0.3 mcg/kg/day which is greater than 3 times the maximum recommended clinical dose based on body surface area comparison. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant woman. Although animal reproduction studies are not always predictive of human response, ZIOPTAN® should not be used during pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Women of childbearing age/potential should have adequate contraceptive measures in place.

8.3 Nursing Mothers

A study in lactating rats demonstrated that radio-labeled tafluprost and/or its metabolites were excreted in milk. It is not known whether this drug or its metabolites are excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when ZIOPTAN® is administered to a nursing woman.

オーストラリア分類

B3 (2021 年 4 月)※

※ Prescribing medicines in pregnancy database より引用

〈参考: 分類の概要〉

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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

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

・小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書および英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書 (2020 年 10 月)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

Use in pediatric patients is not recommended because of potential safety concerns related to increased pigmentation following long-term chronic use.

英国の SPC (2020 年 12 月)

4. CLINICAL PARTICULARS

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

The safety and efficacy of tafluprost in children below age 18 has not yet been established. No data are available.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

◎その他の副作用の症例の概要

【上眼瞼溝深化】

患者		製剤	副作用
性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	経過及び処置
男・ 40代	開放隅角緑内障 (アレルギー性 結膜炎)	タプロス 点眼液 0.0015% 1回 47日間	上眼瞼のくぼみ 投与開始日： チモロールマレイン酸塩点眼液から切り替え、両眼に本剤投与開始。点眼しはじめて、眼球のまわりがおかしいとの自覚あり。そのまま点眼を続けた。 投与47日目： 再診時、両眼に上眼瞼のくぼみを認め、本剤投与中止。 (投与中止日) チモロールマレイン酸塩点眼液に変更。 中止70日後： 再診時、上眼瞼のくぼみはほぼ消失していた。 回復。
併用薬:なし			

【囊胞様黄斑浮腫*】

患者		製剤	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	経過及び処置	
女・50代	右眼開放隅角緑内障 (なし)	タブロス点眼液 0.0015% 右眼 1日投与量 不明 13日間	囊胞様黄斑浮腫	
			既往歴： 本剤使用5年前に右眼黄斑前膜に対する白内障手術(水晶体超音波乳化吸引術＋眼内レンズ挿入術)および内境界膜剥離を伴う硝子体手術を施行。術中後囊破損などの合併症なし。 投与開始日： 右眼開放隅角緑内障に対し本剤点眼を開始。 投与12日目： 右眼視力低下と右眼変視を自覚。 投与14日目： 眼科外来を受診。 (投与中止日) 視力:RV=(0.3p×sph－2.50D Cyl－1.50Ax160°) LV=(1.5p×sph－2.50D Cyl－0.75Ax15°) 眼圧:RT=16mmHg LT=14mmHg 前眼部所見:角膜は両眼とも平滑で透明、前房は両眼とも正常深度で水様透明、右眼は眼内レンズ、左眼は軽度水晶体混濁を認めた。 フルオレセイン蛍光眼底造影検査:後期相にて右眼黄斑部に花弁状の蛍光色素貯留を認め、左眼に著変を認めなかった。 光干渉断層計:囊胞様黄斑浮腫、網膜膨化を認めた。 中心窩網膜厚(CFT):414μm PG製剤による囊胞様黄斑浮腫の可能性を考慮し、直ちに本剤点眼を中止。 中止4日後： 右眼矯正視力(0.2)へ低下。CFT 654μmとなり囊胞様黄斑浮腫が増大していたため、ブロムフェナクナトリウム点眼を開始。 中止8日後： ブロムフェナクナトリウム点眼開始4日後、右眼矯正視力(0.2)と変化はなかったがCFT 577μmへ改善。 中止18日後： ブロムフェナクナトリウム点眼開始14日後、右眼矯正視力(0.6)、CFT 331μmへ改善。 中止31日後： ブロムフェナクナトリウム点眼開始27日後、右眼矯正視力(1.0)、CFT 216μmとなり、囊胞様黄斑浮腫の消失を認める。 中止2ヵ月後： 右眼眼圧が23～29mmHgへ上昇。チモロールマレイン酸塩・ドルゾラミド塩酸塩配合点眼薬を開始。右眼眼圧は17～18mmHgにコントロールされた。 中止4ヵ月後： ブロムフェナクナトリウム点眼を中止。 中止6ヵ月後： 右眼矯正視力(1.2)を維持しており、囊胞様黄斑浮腫の再発を認めず。	
併用薬:なし				

*: 柏木奈美 他：眼科手術 29: 707-710, 2016【65350】