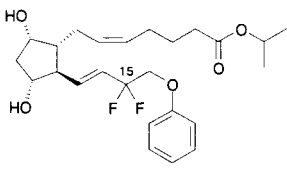


(新聞発表用)

製造販売

1	販 売 名	タプロス点眼液 0.0015%
2	一 般 名	タフルプロスト
	本質・構造式	 <p>分子式：C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 分子量：452.53</p>
3	申 請 者 名	参天製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 mL 中にタフルプロスト 15μg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	1回1滴、1日1回点眼する。
6	効 能 ・ 効 果	緑内障、高眼圧症
7	備 考	<ul style="list-style-type: none"><li>添付文書(案)を、別紙として添付</li><li>本剤は、プロスタグランジン系の点眼剤で、効能・効果は緑内障、高眼圧症である。</li></ul>

2008年10月作成(新様式第1版)

日本標準商品分類番号
871319

**プロスタグランジンF<sub>2α</sub>誘導体  
緑内障・高眼圧症治療剤**

劇薬、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<sup>®</sup>点眼液 0.0015%**

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）

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調整剤
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〕**

**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、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。
- 3) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- 4) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、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。

	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、 $\gamma$ -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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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  $\mu\text{L}$ )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

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<sup>1)</sup>

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  $\text{ng}/\text{mL}$ 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  $\text{ng}/\text{mL}$ 、タフルプロストカルボン酸体:0.1  $\text{ng}/\text{mL}$ )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<sup>2)</sup>

(参考:サル)

0.005%<sup>3)</sup>H-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。<sup>3)</sup>

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。<sup>4)</sup>

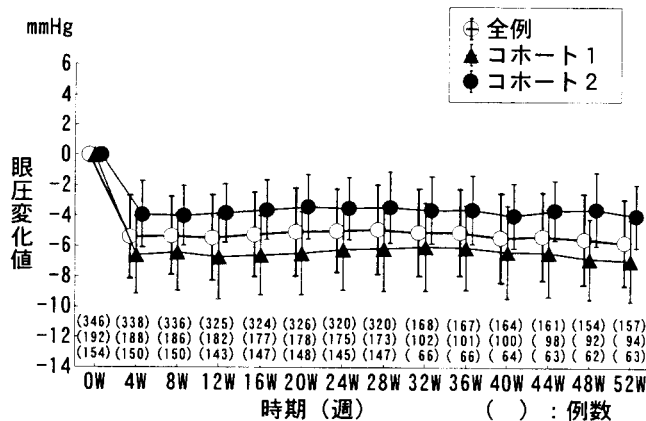
眼圧値の比較(mmHg)

	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 4.9~5.7 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 6.0~6.9 mmHg、コホート 2\*では 3.4~4.0 mmHg であった。<sup>5)</sup>

\* 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



## 〔薬効薬理〕

### 1. 眼圧下降作用<sup>6)</sup>

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<sup>6)</sup>

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リー法、Two-level constant pressure perfusion 法及び <sup>125</sup>I-<sup>131</sup>I 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<sup>7,8)</sup>

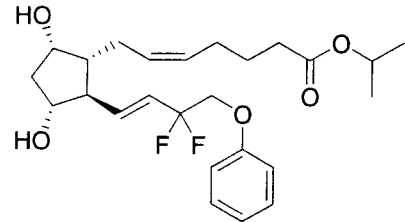
- 1) ウサギに本剤を 1 日 1 回 28 日間反復点眼し、レーザースペックル法で測定したところ、視神経乳頭部組織血流量の有意な増加が認められた。
- 2) 健康成人に本剤を単回点眼したとき、傍視神経乳頭網膜動脈の血流速度及び傍視神経乳頭網膜の組織血流量の有意な増加が認められた。

## 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：タフルプロスト(taf luprost)

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：C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

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, 参天製薬(株)社内資料
- 2) Pharmacokinetics and tissue distribution of <sup>3</sup>H-AFP-168 after administration of a single ocular dose of 0.005% to male cynomolgus monkeys, 参天製薬(株)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)-第Ⅲ相、検証的試験-, 参天製薬(株)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-, 参天製薬(株)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-, 参天製薬(株)社内資料

- 6) Takagi Y. et al.:Exp. Eye Res. **78**, 767 (2004)
- 7) Effect of AFP-168 on optic nerve head blood flow in rabbits, 参天製薬(株)社内資料
- 8) 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－, 参天製薬(株)社内資料

<文献請求先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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