

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

2010年10月

製造販売元(輸入元)

日本アルコン株式会社

プロスタグランジンF_{2α}誘導体
緑内障・高眼圧症治療剤

トラバタンズ®点眼液0.004%

TRAVATANZ® Ophthalmic Solution 0.004%

(トラボプロスト点眼液)

この度、標記製品の「使用上の注意」の一部を改訂しましたのでお知らせ致します。
今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【使用上の注意】改訂部分（下線部分）※該当部分のみ

改訂後					改訂前				
3. 副作用 (2)その他の副作用 本剤の臨床試験および市販後における報告					3. 副作用 (2)その他の副作用 本剤の臨床試験および市販後における報告				
種類/頻度	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注)}	種類/頻度	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注)}
眼	充血、 痒痒感	角膜炎、不 快感、眼痛、 異物感、乾 燥	羞明、眼瞼 辺縁痂皮、 眼瞼痒痒感、 眼瞼色調変 化、眼周囲 の多毛化、 眼瞼紅斑、 眼瞼炎	眼刺激、眼 瞼障害(上 眼瞼がくぼ む、二重瞼 になる等)、 <u>ブドウ膜炎、 虹彩炎、虹 彩毛様体炎、 アレルギー 性結膜炎</u>	眼	充血、 痒痒感	角膜炎、不 快感、眼痛、 異物感、乾 燥	羞明、眼瞼 辺縁痂皮、 眼瞼痒痒感、 眼瞼色調変 化、眼周囲 の多毛化、 眼瞼紅斑、 眼瞼炎	眼刺激、眼 瞼障害(上 眼瞼がくぼ む、二重瞼 になる等)
注) 市販後において認められた副作用は頻度不明とした。					注) 市販後において認められた副作用は頻度不明とした。				

4ページ以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照下さい。

○改訂理由

◀自主改訂▶

国内市販後における副作用報告、および海外添付文書等の記載状況を考慮し、「その他の副作用」に「頻度不明」として、ブドウ膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎、アレルギー性結膜炎の用語を追記しました。

○症例概要

以下に、関連副作用として報告された症例の一部を紹介します。

【ブドウ膜炎・虹彩炎・虹彩毛様体炎】

No.	患者情報		1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	転帰
	性・ 年齢	使用理由 〔合併症〕			
1	女 ・ 40代	開放隅角緑 内障 〔腎癌第4期、 角膜びらん、 黄斑症〕	1回1滴 21日間	虹彩炎（両眼）	回復
				<p>投与開始日 両眼がコロコロするとのことで患者来院。両眼下方角膜および両結膜にびらんを認め、ヒアルロン酸ナトリウムを両眼に投与開始。眼圧は右眼が28mmHg、左眼が24mmHgであり、視野検査でも異常を認めたため、本剤を両眼に投与開始。</p> <p>投与7日目 右眼眼圧が24mmHgであったため、プリンゾラミドを右眼のみに追加投与開始。</p> <p>投与21日目 (投与中止日) 両眼角膜に円形の上皮下浸潤が多発しており、前房細胞、および微細な前房後面沈着物を認めたため本剤投与を中止。チモロールマレイン酸塩、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム、オフロキサシンを両眼投与開始。</p> <p>投与中止3日後 両眼の角膜上皮浸潤は多少淡くなり、前房細胞も減少。</p> <p>投与中止8日後 右眼の角膜上皮浸潤は消失。左眼の角膜上皮浸潤も非常に淡くなり、前房細胞は両眼とも消失。左眼の角膜上皮浸潤消失まで、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウムとオフロキサシンは投与継続。</p> <p>投与中止20日後 受診時、左眼はまだ混濁を認めるが、淡くなった。混濁部の上皮障害は無く、フルオレセインには染色されなかった。両眼とも前房細胞および角膜後面沈着物は認めず。</p>	
併用薬：ヒアルロン酸ナトリウム、プリンゾラミド、チモロールマレイン酸塩、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム、オフロキサシン、ソラフェニブトシル酸塩、塩酸メトクロプラミド、ロキソプロフェンナトリウム水和物					

No.	患者情報		1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	転帰
	性・ 年齢	使用理由 〔合併症〕			
2	女・ 60代	網膜中心静脈閉塞症による高眼圧症〔高脂血症、硝子体出血、瞼板腺炎〕	1回1滴 54日間	虹彩毛様体炎（右眼）	軽快
				投与開始日 カルテオロール塩酸塩点眼液の終了後、本剤に切り替え（右眼）。 投与55日目（投与中止日） 切り替え後に充血がひどくなったとのことで患者が来院。右眼眼圧が25mmHgと高く、右眼前房細胞析出（++）、毛様充血あり（++）。本剤投与中止を指示し、カルテオロール塩酸塩点眼液に変更、ブロムフェナクナトリウム水和物を点眼。 投与中止1日後 やや充血おさまり、前房細胞減少し（+）、右眼眼圧は22mmHgと改善傾向。 投与中止2日後 右眼眼圧は23mmHg、前房細胞不変（+）、充血と結膜浮腫はやや治まる。 投与中止3日後 右眼眼圧は20mmHg、前房フレア（+）、前房細胞（+）。プリンゾラミド、ニプラジロールを追加にて点眼。 投与中止4日後 右眼眼圧は22mmHg、前房フレアと前房細胞減少。アセタゾラミド1錠とL-アスパラギン酸カリウム2錠を内服開始。 投与中止9日後 右眼眼圧は20-21mmHg、前房の症状なし。内服継続。 投与中止16日後 症状軽快。右眼眼圧は17mmHg、前房の症状なし。アセタゾラミド1/2錠に変更。	
併用薬：エリスロマイシンラクトビオン酸塩・コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム					

【アレルギー性結膜炎】

No.	患者情報		1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	転帰
	性・ 年齢	使用理由 〔合併症〕			
1	女・ 40代	原発性開放隅角緑内障	1回1滴 1日間	アレルギー性結膜炎（両眼）	軽快
				投与開始日（投与中止日） β ブロッカー長期投与からの切り替えで本剤を両眼に投与開始。 朝の点眼後、強い鼻閉発現。職場で同僚に結膜充血を指摘されたと患者より病院へ電話あり。同日午後診療。両眼の眼瞼結膜巨大乳頭、球結膜充血を認めた。本剤の点眼を中止。抗アレルギー剤を処方。 投与中止5日後 症状軽快。	
併用薬：なし					

トラバタンズ点眼液0.004% 「使用上の注意」 (改訂後全文)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1)無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者 [嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすおそれがある。]
- (2)眼内炎 (虹彩炎、ぶどう膜炎) のある患者 [眼圧上昇を起こすおそれがある。]
- (3)妊婦、産婦、授乳婦等 [[妊婦、産婦、授乳婦等への投与] の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着 (メラニンの増加) による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続によって徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。混合色虹彩の患者では虹彩の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者 (日本人に多い) においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。
- (2)本剤投与中に角膜上皮障害 (点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん) があらわれることがあるので、しみる、痒痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分指導すること。
- (3)本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- (4)本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

3. 副作用

トラバタンズ点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) の臨床試験

承認時までに日本人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は40.2% (51/127) に認められ、主な副作用は、眼の充血 (22.0%)、眼瞼色調変化 (7.1%)、眼の痒痒感 (6.3%)、眼周囲の多毛化 (3.9%)、虹彩色調変化 (3.1%)、眼の不快感 (2.4%)、角膜炎 (2.4%)、眼脂 (1.6%)、眼痛 (1.6%)、角膜びらん (1.6%)、眼瞼

炎 (1.6%)、霧視 (1.6%) であった。

また、承認時までに外国人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は46.1% (298/646) に認められ、主な副作用は、眼の充血 (36.4%)、眼の痒痒感 (5.6%)、眼の不快感 (5.0%)、眼痛 (2.9%)、虹彩色調変化 (2.3%)、眼の異物感 (2.2%)、眼の乾燥 (1.9%)、角膜炎 (1.5%) であった。

本剤の臨床試験

承認時までに、生物学的同等性の検証を目的に外国人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は22.1% (76/344) に認められ、主な副作用は、眼の充血 (6.1%)、眼の痒痒感 (5.2%)、眼の不快感 (3.8%)、眼の異物感 (2.6%)、眼の乾燥 (1.7%)、眼痛 (1.7%)、角膜炎 (1.2%) であった。

(1)重大な副作用

虹彩色素沈着 (2.5%) : 虹彩色素沈着があらわれることがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。

(2)その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

トラバプロスト点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤) の臨床試験

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

本剤の臨床試験および市販後における報告

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注)}
眼	充血、痒痒感	角膜炎、不快感、眼痛、異物感、乾燥	羞明、眼瞼辺縁痂皮、眼瞼痒痒感、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化、眼瞼紅斑、眼瞼炎	眼刺激、眼瞼障害 (上眼瞼がくぼむ、二重瞼になる等)、 <u>虹彩炎、虹彩毛様体炎、アレルギー性結膜炎</u>

注) 市販後において認められた副作用は頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ラットに10 μ g/kg/日（臨床用量[※]）の250倍）を静脈内投与した場合に、催奇形性が認められ、妊娠マウスに1 μ g/kg/日（臨床用量[※]）の25倍）を皮下投与、又は妊娠ラットに10 μ g/kg/日（臨床用量[※]）の250倍）を静脈内投与した場合に、着床後胚死亡率の増加及び胎児数の減少が認められた。また、妊娠ウサギに0.1 μ g/kg/日（臨床用量[※]）の2.5倍）を静脈内投与もしくは0.003%点眼液（体重当りの投与量として臨床用量[※]）の約10倍に相当）を投与した場合、全胚・胎児死亡が観察された。さらに、妊娠・授乳ラットに0.12 μ g/kg/日（臨床用量[※]）の3倍）以上の用量を妊娠7日目から授乳21日目に皮下投与した場合に、発育及び分化に対する影響（早期新生児の死亡率の増加、新生児の体重増加の抑制、又は眼瞼開裂の遅延等）が認められた。また、摘出ラット子宮を用いた実験では、日本人健康成人で認められた本剤の最高血漿中濃度（0.025ng/mL=0.05nmol/L）の約6倍以上の濃度（0.3nmol/L）で、用量依存的な子宮収縮作用が認められた。]

※）本剤0.004%を体重50kgの患者に1回1滴（25 μ L）を両眼に投与したと仮定して算出された投与量（0.04 μ g/kg/日）との比較

(2)授乳婦

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット：皮下投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

(1)投与経路

点眼用のみ使用すること。

(2)投与時

患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

- 1) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- 2) 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開瞼して結膜囊内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- 3) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- 4) 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔すること。

[お問合せ及び資料請求先]

日本アルコン株式会社 メディカル統括部 学術情報部

〒107-0052 東京都港区赤坂2-17-7

電話 03-3588-3221

FAX 03-3588-3229

受付時間 9:00～17:30(土、日、祝日、社休日を除く)

医薬品医療機器総合機構のインターネット情報提供ホームページ
(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に医薬品添付文書改訂情報として、最新添付文書
並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されています。併せてご利用ください。