

# 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2008に準拠して作成

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

処方箋医薬品 **デュオトラバ<sup>®</sup>配合点眼液**

DuoTrav<sup>®</sup> Combination Ophthalmic Solution  
(トラボプロスト／チモロールマレイン酸塩配合点眼液)

剤形	水性点眼液
製剤の規制区分	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	1mL中 トラボプロスト40μg 日局チモロールマレイン酸塩6.8mg (チモロールとして5mg)
一般名	和名：トラボプロスト(JAN)/日局チモロールマレイン酸塩(JAN) 洋名：Travoprost (JAN)/ Timolol Maleate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2010年4月16日 薬価基準収載年月日：2010年6月11日 発売年月日：2010年6月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： <b>ノバルティス ファーマ株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先 (電話番号・FAX番号等)	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：9:00～17:30（祝祭日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.novartis.co.jp/">https://www.novartis.co.jp/</a>

®：商標登録

本IFは2019年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にて  
ご確認ください。

## IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォームの作成の経緯

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 2

## II. 名称に関する項目

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 ..... 4
5. 化学名（命名法） ..... 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 4
7. CAS登録番号 ..... 4

## III. 有効成分に関する項目

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 ..... 7
3. 有効成分の確認試験法 ..... 7
4. 有効成分の定量法 ..... 7

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 8
2. 製剤の組成 ..... 8
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 ..... 8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 9
5. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 9
6. 溶解後の安定性 ..... 9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 10
8. 溶出性 ..... 11
9. 生物学的試験法 ..... 11
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 11
11. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 11
12. 力価 ..... 11

13. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 11
14. 治療上注意が必要な容器に関する  
情報 ..... 11
15. 刺激性 ..... 11
16. その他 ..... 11

## V. 治療に関する項目

1. 効能・効果 ..... 12
2. 用法・用量 ..... 12
3. 臨床成績 ..... 13

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は  
化合物群 ..... 18
2. 薬理作用 ..... 18

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 19
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 20
3. 吸収 ..... 20
4. 分布 ..... 21
5. 代謝 ..... 22
6. 排泄 ..... 24
7. 透析等による除去率 ..... 25

## 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 ..... 26
2. 禁忌内容とその理由  
（原則禁忌を含む） ..... 26
3. 効能・効果に関連する使用上の注意と  
その理由 ..... 27
4. 用法・用量に関連する使用上の注意と  
その理由 ..... 27

## 目次

5. 慎重投与内容とその理由	27	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	49
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	28	14. 再審査期間	49
7. 相互作用	31	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	49
8. 副作用	32	16. 各種コード	49
9. 高齢者への投与	40	17. 保険給付上の注意	49
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	41		
11. 小児等への投与	42	<b>XI. 文献</b>	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	42	1. 引用文献	50
13. 過量投与	42	2. その他の参考文献	51
14. 適用上の注意	42		
15. その他の注意	43	<b>XII. 参考資料</b>	
16. その他	43	1. 主な外国での発売状況	52
		2. 海外における臨床支援情報	53
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 薬理試験	44	<b>XIII. 備考</b>	
2. 毒性試験	45	その他の関連資料	54
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分	48		
2. 有効期間又は使用期限	48		
3. 貯法・保存条件	48		
4. 薬剤取扱い上の注意点	48		
5. 承認条件等	48		
6. 包装	48		
7. 容器の材質	48		
8. 同一成分・同効薬	48		
9. 国際誕生年月日	48		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	49		
11. 薬価基準収載年月日	49		
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	49		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

緑内障は視野欠損を伴う視神経障害を特徴とする眼の機能的構造的疾患であり、現在、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療は眼圧を下降することである、とされている。

現在までに、緑内障及び高眼圧症の治療薬として、作用機序の異なる多くの眼圧下降薬が本邦にて承認されており、医療現場では第一選択薬として、プロスタグランジン（PG）製剤（トラボプロスト点眼液、ラタノプロスト点眼液等）が最も優れた眼圧下降効果を有する薬剤として、またそれに次ぐ眼圧下降効果を有する薬剤としてβ-遮断剤（チモロール点眼液等）が汎用されている。

通常、薬物治療は単剤で開始され、眼圧下降効果が不十分な場合に併用治療となる。複数の点眼剤を併用する際には、1剤目の点眼後に5分以上間隔をあけて点眼する必要や、1日に複数回の点眼が必要となるなど、利便性の面で患者の負担が大きくなる。

米国アルコン社は、眼圧下降機序の異なる2つの眼圧下降薬を配合することで、既存の眼圧下降薬単剤より更に強力な眼圧下降効果を示す治療薬になるとともに、利便性の面でも患者の負担を軽減できる可能性があると考え、自社で開発したPG製剤であるトラボプロストと、β-遮断剤としてチモロールを選定し、トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液 [ベンザルコニウム塩化物（BAC）含有製剤] の開発を進めた。本邦においても海外と同様の観点からトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液（BAC含有製剤）の開発に着手した。海外の臨床試験成績に加えて日本国内の臨床試験の結果から、緑内障、高眼圧症に1製剤で優れた有効性及び安全性が確認されたことにより、2008年4月に製造販売承認を申請した。

米国アルコン社は、角膜や結膜に対する安全性の観点から<sup>1~3)</sup>、トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液に保存剤として使用されているBACを、ソフトコンタクトレンズの消毒液や人工涙液の保存剤として使用されている塩化ポリドロニウムに代替した新しい製剤を開発した。日米共同で実施された臨床試験成績に基づき、BAC非含有製剤（本剤）とBAC含有製剤との生物学的同等性等の資料を追加提出し、「デュオトラバ® 配合点眼液」として2010年4月製造販売承認を取得した。2018年12月現在、英国、カナダ、スイス等の世界100ヵ国以上の国と地域で承認されている。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. プロスタグランジン (PG) 製剤トラボプロストに $\beta$ -遮断剤チモロールマレイン酸塩を加えて眼圧下降効果を増強した配合点眼液である。

- 1日1回1滴点眼でPG単剤を有意に上回る眼圧下降効果を発揮する。
- 1年にわたり安定した眼圧下降効果を示した。

2. 防腐剤として塩化ポリドロニウムを採用したベンザルコニウム塩化物(BAC) 非含有製剤である。

### 3. 副作用

- トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)

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30.9% (83/269) に認められ、主な副作用は、眼充血 (11.2%)、眼刺激 (4.5%)、眼瞼色素沈着 (4.1%)、眼そう痒症 (3.7%)、点状角膜炎 (3.3%)、多毛症 (2.6%)、霧視 (2.6%)、眼の異常感 (1.5%)、眼の異物感 (1.5%)、角膜炎 (1.1%)、乾性角結膜炎 (1.1%) 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30.6% (216/706) に認められ、主な副作用は、眼充血 (11.0%)、眼そう痒症 (4.8%)、眼刺激 (4.1%)、眼痛 (3.4%)、結膜充血 (2.8%)、眼の異物感 (2.4%)、眼乾燥 (1.8%)、睫毛の成長 (1.4%)、羞明 (1.3%)、霧視 (1.1%) であった。

- 本剤 (ベンザルコニウム塩化物非含有製剤)

承認時までに、生物学的同等性の検証を目的に日本人患者及び外国人患者を対象として実施された国際共同臨床試験において、日本人患者では、副作用は11.4% (5/44) に認められ、主な副作用は、眼充血 (9.1%)、眼刺激 (2.3%)、虹彩炎 (2.3%) であった。外国人患者では、副作用は23.8% (36/151) に認められ、主な副作用は、眼充血 (8.6%)、眼刺激 (5.3%)、結膜充血 (4.0%)、眼そう痒症 (4.0%)、眼痛 (2.6%)、眼の異物感 (2.6%)、眼乾燥 (1.3%)、羞明 (1.3%)、点状角膜炎 (1.3%) であった。特定使用成績調査において、副作用は27.8% (245/881) に認められ、主な副作用は、多毛症 (8.9%)、眼瞼色素沈着 (7.5%)、点状角膜炎 (5.1%)、眼充血 (4.4%)、虹彩色素沈着 (4.2%)、結膜充血 (3.6%) であった (再審査終了時)。

- 重大な副作用

重大な副作用として、本剤の成分であるトラボプロストの単剤点眼液において虹彩色素沈着、チモロールマレイン酸塩の単剤点眼液において眼類天疱瘡、気管支痙攣、呼吸困難、心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害、全身性エリテマトーデスが報告されている。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

デュオトラバ® 配合点眼液

(2) 洋名

DuoTrav® Combination Ophthalmic Solution

(3) 名称の由来

「二重奏、二重唱」を意味するデュオ duo と、本剤の有効成分の一つであるトラボプロスト travoprost の頭文字に由来。

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

トラボプロスト（JAN） / チモロールマレイン酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Travoprost (JAN) / Timolol Maleate (JAN)

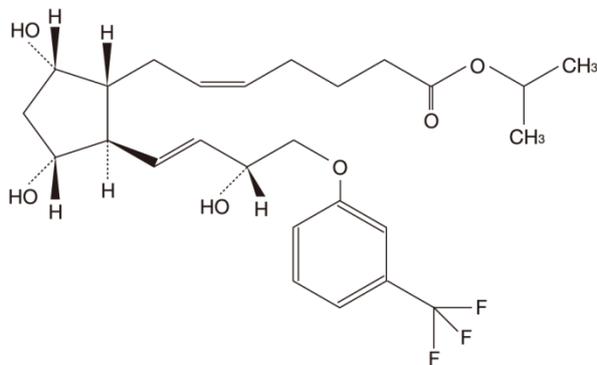
(3) ステム（stem）

プロスタグランジン類：prost

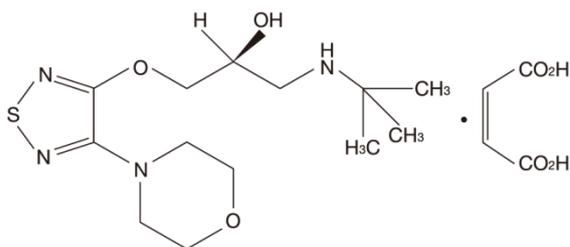
β-遮断剤：-lol

### 3. 構造式又は示性式

トラボプロスト



チモロールマレイン酸塩



4. 分子式及び分子量

トラボプロスト

- 1) 分子式 :  $C_{26}H_{35}F_3O_6$
- 2) 分子量 : 500.55

チモロールマレイン酸塩

- 1) 分子式 :  $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$
- 2) 分子量 : 432.49

5. 化学名 (命名法)

トラボプロスト

Isopropyl (5*Z*)-7-((1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-3, 5-dihydroxy-2-((1*E*, 3*R*)-3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl) phenoxy]but-1-enyl) cyclopentyl) hept-5-enoate

チモロールマレイン酸塩

(2*S*)-1-[(1, 1-Dimethylethyl) amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1, 2, 5-thiadiazol-3-yloxy)propan-2-ol monomaleate

6. 慣用名、別名、略号、  
記号番号

治験番号 : AL-6221-1239

7. CAS登録番号

トラボプロスト

157283-68-6

チモロールマレイン酸塩

26921-17-5

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

トラボプロスト

無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液である。

チモロールマレイン酸塩

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

#### (2) 溶解性

トラボプロスト

アセトニトリル、メタノール、オクタノール又はクロロホルムに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

#### ▼各種溶媒における溶解性

溶 媒	溶解性 (w/v%)
メタノール	> 10
オクタノール	> 10
クロロホルム	> 10
アセトニトリル	> 10
水	0.0044
リン酸緩衝液、pH7.04	0.0041

チモロールマレイン酸塩

酢酸 (100) に溶けやすく、水又はエタノール (99.5) にやや溶けやすい。0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

#### (3) 吸湿性

トラボプロスト

高湿度下で水分を吸収する。

チモロールマレイン酸塩

該当資料なし

#### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点

トラボプロスト

室温、-20℃及び-80℃において液状であり、測定できない。

チモロールマレイン酸塩

約197℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

トラボプロスト

水にほとんど溶けず、測定できない。

チモロールマレイン酸塩

該当資料なし

(6) 分配係数

トラボプロスト

オクタノールと0.2%リン酸緩衝液 (pH7.0) 間の分配係数は1,000以上であった。

チモロールマレイン酸塩

▼n-オクタノール-リン酸緩衝液<sup>4)</sup>

溶媒系	pH	温度 (°C)	分配係数
n-オクタノール-リン酸緩衝液	7.0	20	0.28
	7.0	37	0.51
	7.4	37	1.16

▼有機溶媒-リン酸緩衝液<sup>5)</sup>

溶媒系	pH	分配係数
ヘプタン-リン酸緩衝液	7.0	0.001
クロロホルム-リン酸緩衝液	7.0	1.5
酢酸エチル-リン酸緩衝液	7.0	0.19

(7) その他の主な示性値

旋光度

トラボプロスト

$[\alpha]_{365}^{25}$ nm : +52.0° ~ +58.0° (2%、エタノール (99.5))

チモロールマレイン酸塩

$[\alpha]_D^{20}$  : -5.7° ~ -6.2° (乾燥後、1.25g、1mol/L 塩酸試液、25mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

トラボプロスト

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	4°C /35%RH	窒素置換した耐熱ガラス製のフラスコ中に保存。 ガラス栓にて密栓後パラフィルムで密封し、金属ネジ蓋付きダンボール製容器に保存。	26週	規格に適合
長期保存試験	-20°C		264週	規格に適合
	-80°C		260週	規格に適合

RH：相対湿度

チモロールマレイン酸塩

局方収載品であることから安定性試験は実施しなかった。

3. 有効成分の確認試験法

トラボプロスト

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

チモロールマレイン酸塩

日本薬局方「チモロールマレイン酸塩」による

4. 有効成分の定量法

トラボプロスト

液体クロマトグラフィー

チモロールマレイン酸塩

日本薬局方「チモロールマレイン酸塩」による

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1) 投与経路	点眼
(2) 剤形の区別、規格及び性状	1) 区別：点眼剤 2) 規格：デュオトラバ® 配合点眼液 2.5mL/本 3) 性状：無色～淡黄色澄明の無菌水性点眼液
(3) 製剤の物性	該当資料なし
(4) 識別コード	該当しない
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	1) pH：6.5 ～ 7.0 2) 浸透圧比：0.9 ～ 1.1 (0.9%生理食塩液に対する比)
(6) 無菌の有無	無菌製剤
2. 製剤の組成	
(1) 有効成分（活性成分）の含量	1mL中にトラボプロスト40 $\mu$ g及び日局チモロールマレイン酸塩6.8mg（チモロールとして5mg）を含有する。
(2) 添加物	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、プロピレングリコール、ホウ酸、D-マンニトール、塩化ナトリウム、塩化ポリドロニウム、pH調節剤2成分
(3) 添付溶解液の組成及び容量	該当しない
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間 (週)	結果
苛酷試験	光安定性 可視光120万lx・h 紫外線200W・h/m <sup>2</sup> 25℃ 40%RH 横倒し	透明点眼用容器 ラベル付 アルミ袋なし	6	チモロール分解生成物が検出され、規格に適合しなかった
		透明点眼用容器 ラベル付 アルミ袋入り	6	すべての規格に適合
	凍結解凍安定性 -20℃で28時間、 30℃/60%RHで28時間の凍結解凍サイクルを3回実施、 暗所、横倒し	透明点眼用容器 ラベル付 アルミ袋入り	1	すべての規格に適合
長期保存試験	25℃/40%RH、 暗所、横倒し	透明点眼用容器 ラベル付 アルミ袋入り	13, 26, 39, 52, 78, 104	すべての規格に適合
	8℃、 暗所、横倒し	透明点眼用容器 ラベル付 アルミ袋入り	26, 52, 104	すべての規格に適合
	30℃/65%RH、 暗所、横倒し	透明点眼用容器 ラベル付 アルミ袋入り	26, 52, 104	すべての規格に適合
加速試験	40℃/≤25%RH、 暗所、横倒し	透明点眼用容器 ラベル付 アルミ袋入り	13, 26	すべての規格に適合

RH：相対湿度

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

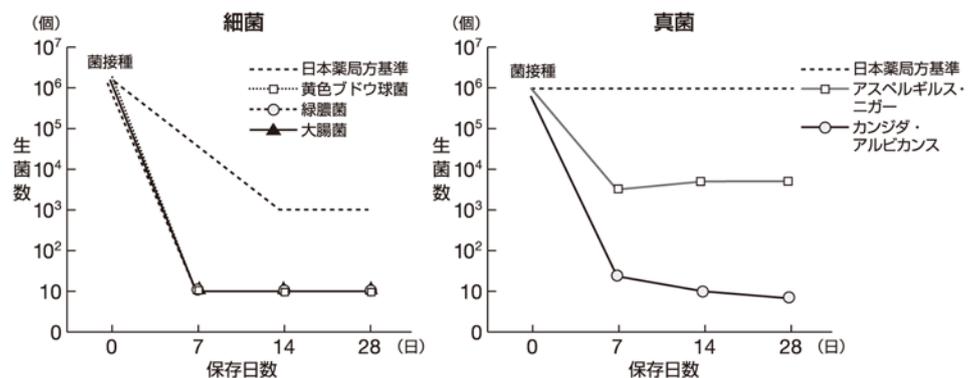
本剤を他の眼科製品と1：1の比で配合し、配合直後及び1時間後に配合物の外観とpHを評価した。その結果、配合直後及び1時間後においても外観の変化はみられず、pHにはわずかな変化がみられたが点眼剤pHの許容範囲であった。

	製品名	配合前		配合直後		配合1時間後	
		色・澄明性	pH	色・澄明性	pH	色・澄明性	pH
緑内障	エイゾプト懸濁性点眼液1%	白色	7.50	変化なし	6.22	変化なし	6.18
	ベトプティック点眼液0.5%	無色澄明	6.87	変化なし	7.10	変化なし	7.09
	デタントール0.01%点眼液	無色澄明	5.85	変化なし	6.53	変化なし	6.53
	ハイパジールコーワ点眼液0.25%	無色澄明	7.01	変化なし	7.08	変化なし	7.09
	レスキュラ点眼液0.12%	無色澄明	7.10	変化なし	7.09	変化なし	7.08
	サンピロ点眼液4%	無色澄明	4.68	変化なし	5.67	変化なし	5.73
	トルソプト点眼液1%	無色澄明	5.67	変化なし	5.70	変化なし	5.70
	キサラタン点眼液0.005%	無色澄明	6.76	変化なし	6.85	変化なし	6.84
NSAIDs	プロナック点眼液0.1%	濃黄色澄明	8.36	変化なし	8.15	変化なし	8.16
	ジクロード点眼液0.1%	無色澄明	7.30	変化なし	7.22	変化なし	7.22
	ニフラン点眼液0.1%	無色澄明	7.62	変化なし	7.58	変化なし	7.59
ステロイド	フルメトロン点眼液0.02%	蒼白色懸濁	7.32	変化なし	7.24	変化なし	7.25
	リンデロン点眼液0.01%	無色澄明	7.89	変化なし	7.61	変化なし	7.61
	点眼・点鼻用リンデロンA液	無色澄明	7.04	変化なし	7.02	変化なし	7.07
抗菌剤	ベガモックス点眼液0.5%	黄色澄明	6.73	変化なし	6.84	変化なし	6.83
	クラビット点眼液0.5%	微黄色澄明	6.58	変化なし	6.85	変化なし	6.86
	ガチフロ点眼液0.3%	無色澄明	6.01	変化なし	6.73	変化なし	6.73
	タリビッド点眼液0.3%	微黄色澄明	6.56	変化なし	6.94	変化なし	6.91
抗アレルギー剤	パタノール点眼液0.1%	無色澄明	7.10	変化なし	7.11	変化なし	7.12
	インタール点眼液2%	無色澄明	5.67	変化なし	7.13	変化なし	7.14
	リボスチン点眼液0.025%	蒼白色混濁	7.03	変化なし	7.00	変化なし	7.02
	リザベン点眼液0.5%	微黄色澄明	7.52	変化なし	7.41	変化なし	7.41
	ザジテン点眼液0.05%	無色澄明	5.33	変化なし	6.99	変化なし	6.91
その他	ヒアレイン点眼液0.1%	無色澄明	6.50	変化なし	7.10	変化なし	7.10
	フラビタン点眼液0.05%	暗い黄色澄明	5.78	変化なし	6.48	変化なし	6.49
	サンコバ点眼液0.02%	濃いピンク色澄明	5.75	変化なし	6.57	変化なし	6.53

注：現時点では販売名及び製剤の処方に変更されている製品もある。

- |                           |   |
|---------------------------|---|
| 8. 溶出性                    | 該当しない   |
| 9. 生物学的試験法                | 該当しない   |
| 10. 製剤中の有効成分の<br>確認試験法    | 液体クロマトグラフィー<br>薄層クロマトグラフィー  |
| 11. 製剤中の有効成分の<br>定量法      | 液体クロマトグラフィー   |
| 12. 力価                    | 該当しない   |
| 13. 混入する可能性のある<br>夾雑物     | トラボプロスト由来：トラボプロスト遊離酸、5,6- <i>trans</i> 体<br>チモロールマレイン酸塩由来：イソチモロール、3-ヒドロキシ-4-モルホリノ-1,2,5-<br>チアジアゾール、3-ヒドロキシ-4-モルホリノ-1,2,5-<br>チアジアゾール1-オキシド |
| 14. 治療上注意が必要な<br>容器に関する情報 | 該当しない   |
| 15. 刺激性                   | 眼刺激性については「IX. 2. (4). 1) 局所刺激性試験」の項参照。  |
| 16. その他                   | 保存効力 <sup>6)</sup><br>保存効力試験を実施した結果、日本薬局方の基準に適合した。  |

▼保存効力



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能・効果

緑内障、高眼圧症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

原則として、単剤での治療を優先すること。

〈解説〉

緑内障診療ガイドラインにおいて、緑内障の薬物治療では原則として単剤から開始し、単剤で効果が不十分な場合に併用療法を行うことが望ましいとされている。本剤は、トラボプロストとチモロールマレイン酸塩の配合点眼液であることから設定した。

### 2. 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<sup>7,8)</sup>。

〈解説〉

トラボプロスト点眼液0.0015% [ベンザルコニウム塩化物 (BAC) 含有製剤] 単剤投与による、1日2回点眼を検討した臨床試験において、1日2回点眼により効果がわずかに減弱する傾向がみられた<sup>7)</sup>。また、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 類緑物質においても、1日2回点眼により効果の減弱を示唆する報告がなされている<sup>8)</sup> ことから設定した。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

	試験の種類	対象患者	投与群
日本人対象			
第Ⅰ相試験	二重盲検 並行群間比較 実薬及びプラセボ対照	健康被験者40例	・ TRA/TIM ・ TRA ・ TIM ・ VEH
第Ⅲ相試験	二重盲検 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者256例	・ TRA/TIM ・ TRA
第Ⅲ相 オープンラベル試験	オープンラベル 長期投与時（12ヵ月間）	緑内障・ 高眼圧症患者141例	・ TRA/TIM
外国人対象			
第Ⅰ相試験（米国）	二重盲検 クロスオーバー 実薬対照	健康被験者15例	・ TRA/TIM ・ TRA ・ TIM
第Ⅱ相試験（EU）	二重盲検 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者92例	・ TRA/TIM（AM） ・ TRA/TIM（PM）
第Ⅲ相試験（米国）	二重盲検 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者263例	・ TRA/TIM ・ TRA ・ TIM
第Ⅲ相試験（米国）	二重盲検 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者316例	・ TRA/TIM ・ TRA+TIM
第Ⅲ相試験（米国）	二重盲検 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者403例	・ TRA/TIM ・ TRA+TIM ・ TIM
第Ⅲ相試験（EU他）	二重盲検 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者408例	・ TRA/TIM ・ LAT/TIM
トラボプロストの 第Ⅲ相試験（米国）	二重盲検 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者801例	・ TRA ・ TRA15 ・ TIM ・ LAT
第Ⅲ相試験 （米国及び日本）	二重盲検 並行群間比較 実薬対照	緑内障・ 高眼圧症患者388例	・ TRA/TIM ・ BAC-free ・ TRA/TIM

TRA/TIM：トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液

TRA+TIM：トラボプロスト0.004%点眼液とチモロール0.5%点眼液の併用療法

TRA：トラボプロスト0.004%点眼液

TIM：チモロール0.5%点眼液

LAT：ラタノプロスト0.005%点眼液

TRA15：トラボプロスト0.0015%点眼液

LAT/TIM：ラタノプロスト0.005%/チモロール0.5%配合点眼液

VEH：プラセボ

BAC-free：ベンザルコニウム塩化物非含有製剤

(2) 臨床効果

1) 国内で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）<sup>9)</sup>

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者256例を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（対照薬：トラボプロスト0.004%点眼液、投与期間：12週間）において、トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）群の平均眼圧下降値は-7.1mmHgであり、トラボプロスト0.004%点眼液群に対する優越性が示された（ $p < 0.001$ 、対応のない $t$ 検定）。

▼眼圧下降値の比較（最小二乗平均値と95%信頼区間）

		ベースライン眼圧値 (mmHg)		眼圧下降値 (mmHg)		
		配合点眼液群	対照薬群	配合点眼液群	対照薬群	群間差 (配合剤群 - 対照薬群)
評価例数		129	127	129	127	-
測定時刻	10時 <sup>†</sup>	24.8 [24.3, 25.3]	24.8 [24.3, 25.3]	-7.3 [-7.7, -6.8]	-6.1 [-6.5, -5.7]	-1.1 [-1.7, -0.5]
	12時 <sup>†</sup>	24.6 [24.1, 25.0]	24.5 [24.1, 25.0]	-7.1 [-7.5, -6.7]	-6.0 [-6.4, -5.5]	-1.1 [-1.3, -0.6]
	16時 <sup>†</sup>	24.0 [23.5, 24.4]	24.1 [23.6, 24.6]	-7.0 [-7.4, -6.6]	-6.3 [-6.5, -5.7]	-0.7 [-1.3, -0.1]
	併合 <sup>††</sup>			-7.1 [-7.5, -6.7]	-6.1 [-6.5, -5.7]	-1.0 [-1.6, -0.4]

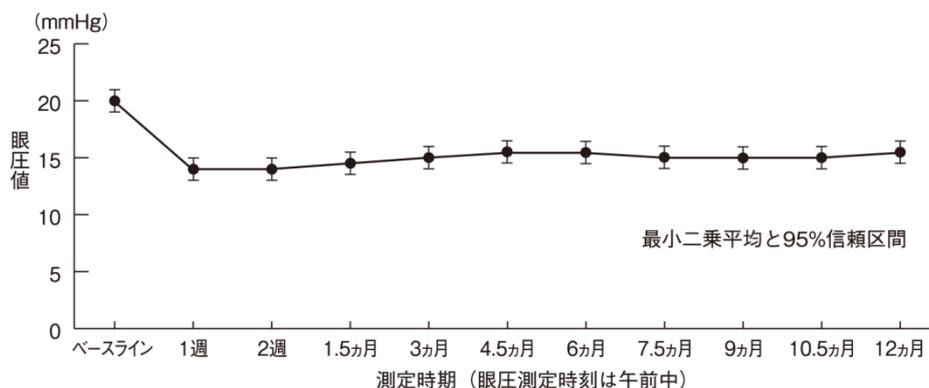
配合点眼液：トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）、対照薬：トラボプロスト0.004%点眼液

†：測定時刻ごとに全観察日を併合、††：全観察日と測定時刻を併合

<sup>9)</sup> 社内資料：日本人患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照（トラボプロスト単剤）比較試験

2) 国内で実施された長期投与試験（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）<sup>10)</sup>

正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者140例を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（投与期間：12ヵ月）において、トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）群の平均眼圧下降値は-5.6～-4.5mmHgであり、12ヵ月間を通して安定した眼圧下降効果が認められた。



<sup>10)</sup> 社内資料：日本人患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験

3) 米国と日本の国際共同臨床試験として実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>11)</sup>

トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）と本剤（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）との生物学的同等性の検証を目的に実施された原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者372例（日本人患者87例、外国人患者285例）を対象とした二重盲検比較試験（投与期間：6週間）において、平均眼圧値は本剤群で17.1mmHg、ベンザルコニウム塩化物含有製剤群で16.7mmHgであり、両製剤の同等性が示された。

▼眼圧値（mmHg）の比較（最小二乗平均値と95%信頼区間）

	本剤群	BAC含有製剤群	群間差 (本剤群－ BAC含有製剤群)
全集団	17.1 [16.8, 17.4] (188)	16.7 [16.4, 17.1] (183)	0.4 [-0.1, 0.8]
日本人	16.9 [16.2, 17.5] (44)	16.5 [15.9, 17.2] (43)	0.3 [-0.6, 1.3]
外国人	17.2 [16.8, 17.5] (144)	16.8 [16.4, 17.2] (140)	0.4 [-0.1, 0.9]

BAC含有製剤：トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）

( ) 内は評価例数、同等性マージン±1.5mmHg

<sup>11)</sup> Kitazawa Y, et al. : Eye, 25:1161-1169, 2011

(3) 臨床薬理試験：  
忍容性試験

1) 第Ⅰ相反復点眼試験<sup>12)</sup>

日本人健康被験者10例にトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液〔ベンザルコニウム塩化物（BAC）含有製剤〕を1回1滴、1日1回で反復点眼（7日間）した結果、関連性を否定できない有害事象として眼充血が2例報告された。

<sup>12)</sup> 社内資料：日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験

2) 第Ⅰ相反復点眼試験（外国人データ）<sup>13)</sup>

外国人健康被験者15例にトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液〔ベンザルコニウム塩化物（BAC）含有製剤〕を1回1滴、1日1回で反復点眼（3日間）した結果、関連性を否定できない有害事象は13例から21件報告された。21件の内訳は、結膜充血12件、眼刺激2件、眼充血、霧視、眼瞼そう痒症、眼そう痒症、後鼻漏、口渇、眼圧低下が各1例であった。

<sup>13)</sup> 社内資料：トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液に関する外国人健康被験者を対象としたPK試験

(4) 探索的試験：  
用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

「V. 3. (2). 1) 国内で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験」の項及び「V. 3. (2). 3) 米国と日本の国際共同臨床試験として実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験」の項参照。

3) 安全性試験<sup>10)</sup>

正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者140例を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（投与期間：12ヵ月）において、安全性解析対象140例のうち、治験薬との関連性を否定できない有害事象は36.4%（51/140例）にみられた。最も多くみられた症状は眼充血11.4%（16/140例）で、その程度はいずれも軽度で試験を中止することはなかった。その他に眼瞼色素沈着、眼刺激各5.7%（8/140例）、眼そう痒症5.0%（7/140例）、点状角膜炎4.3%（6/140例）等がみられた。

<sup>10)</sup> 社内資料：日本人患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

本剤の日常診療下における安全性及び有効性を確認することを目的に、特定使用成績調査を実施した。

有効性…特定使用成績調査（長期使用に関する調査）において、有効性判定は投与開始時から投与終了時又は投与中止時の眼圧コントロールの状況を総合的に判断し、調査担当医師が有効、無効の2段階又は判定不能で判定した。有効性解析対象症例873例のうち有効性評価未記載の9例を除いた864例の有効症例率（以下、「有効率」という）は83.0%（717/864例）であった。

有効 (有効率)	無効	判定不能	計	未記載	合計
717 (83.0%)	86 (10.0%)	61 (7.1%)	864 (100.0%)	9	873

また、有効性解析対象症例873例から未記載の9例を除いた864例における患者背景因子別の有効率を解析した結果、合併症（眼）の有無別、医薬品以外のアレルギー歴の有無別、前治療の有無別、併用薬剤（眼科）の有無別、併用薬剤（全身の有無別）、併用薬剤（緑内障・高眼圧症治療薬）の有無別で有意差ありとなった。次に、妊娠・授乳の有無別を除いた因子を独立変数群としたロジスティック回帰モデルを用いて変数増減法により副作用発現との関連性の高い因子を探索した。その結果、前治療薬の有無別で有効性との関連性が示唆された。前治療薬の有無別では、前治療薬の投与あり80.4%（547/680例）が前治療薬の投与なし92.3%（168/182例）に比して有効率が低かったが、前治療薬の投与ありの有効率は80.4%であり、有効性上の問題は認められなかった。

安全性…特定使用成績調査（長期使用に関する調査）において安全性解析対象881例のうち副作用発現症例率は27.81%（245/881例）であった。主な副作用は「多毛症」78件、「眼瞼色素沈着」66件、「点状角膜炎」45件、「眼充血」39件、「虹彩色素過剰」37件、「結膜充血」32件であった。重篤な副作用は、「心筋虚血」、「潰瘍性角膜炎」、「房室ブロック」、「緑内障」および「リンパ腫」の5件であった。詳細は、「Ⅷ. 8.（4）項目別副作用発現頻度一覧及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

また、安全性解析対象症例における重点調査項目の有害事象発現症例率を表に示す。

重点調査項目	有害事象PT*名	有害事象発現症例数	有害事象発現症例率(%)
眼の充血	眼充血、結膜充血、毛様充血	73	8.3
虹彩色調変化	虹彩色素過剰	37	4.2
眼周囲の多毛化	多毛症、睫毛乱生、睫毛剛毛化、睫毛重生、睫毛の成長	85	9.6
眼瞼色素沈着	眼瞼色素沈着	66	7.5
角膜上皮障害	点状角膜炎、角膜炎、角膜びらん（LLT**：角膜上皮障害）	70	7.9
循環器系の有害事象	房室ブロック、徐脈、心筋虚血、動悸、血圧上昇、心拍数減少、高血圧	10	1.1

\*PT：基本語（Preferred Term）

\*\*LLT：下層語（Lowest Level Term）

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当しない

## 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

プロスタグランジン製剤（ラタノプロスト、タフルプロスト、ピマトプロスト等）  
 $\beta$ -受容体遮断剤（カルテオロール塩酸塩、ベタキシロール塩酸塩等）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

トラボプロスト

- 1) 作用部位：ぶどう膜強膜流出経路
- 2) 作用機序：トラボプロストは、FP受容体に対して選択的に作用するフルアゴニストであり、房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜流出経路からの房水の流出を促進することにより眼圧下降効果がもたらされると考えられている<sup>14~16)</sup>。

チモロールマレイン酸塩

- 1) 作用部位：毛様体の無色素上皮細胞上の $\beta$ -受容体
- 2) 作用機序：ウサギ、ネコ及びサルを用いた試験では、チモロールマレイン酸塩は流出機能に影響することなく、房水産生を抑制し眼圧を下降させた<sup>17)</sup>。フルオロフォトメトリー試験では、チモロールマレイン酸塩による眼圧下降の主な作用機序は房水産生の抑制によるものであるが、房水流出の増加が関与している可能性もある、とされている。

#### (2) 薬効を裏付ける 試験成績

トラボプロスト

##### ①眼圧下降作用

レーザー照射により眼圧を上昇させたカニクイザルに対し、トラボプロスト0.001%及び0.0033%点眼液を1日1回、9日ないし10日間点眼したところ、いずれの用量群とも測定したほとんどの時点で、ベースラインから有意な眼圧下降が認められた<sup>18)</sup>。

##### ②作用機序

トラボプロストは、FP受容体に対して選択的に作用するフルアゴニストであり、房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜流出経路からの房水の流出を促進することにより眼圧下降効果がもたらされると考えられている<sup>14~16, 19)</sup>。

チモロールマレイン酸塩

##### ①眼圧下降作用

ウサギにおける $\alpha$ -キモトリプシン惹起高眼圧及び水負荷による眼圧上昇試験において、チモロールマレイン酸塩の点眼は有意に眼圧上昇を抑制することが認められている<sup>20)</sup>。

##### ② $\beta$ -受容体遮断作用

ラット、イヌ、ネコにおいてイソプロテレノール（イソプレナリン）による心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加はチモロールマレイン酸塩の静注、経口投与により著明に抑制され、その効果はプロプラノロールより3倍及び10倍強い<sup>21)</sup>。

##### ③作用機序

サルにおけるチモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆されている<sup>22)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・ 持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人健常者（10例）にトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）を両眼に反復点眼し、血漿中のトラボプロスト遊離酸<sup>※※</sup>及びチモロール濃度を測定した<sup>12)</sup>。

トラボプロスト

1例1サンプルを除いて定量限界（10pg/mL）未満であり、定量できた1サンプルは点眼30分後のもので、血漿中濃度は12pg/mLであった。

[参考：日本人健常者（23例）にトラボプロスト0.004%点眼液を両眼に反復投与し、血漿中のトラボプロスト遊離酸濃度を測定したとき、多くは定量限界（10pg/mL）未満であったが、定量限界以上であったものは、いずれも点眼後30分以内にC<sub>max</sub>に達し（平均C<sub>max</sub>：15±6pg/mL）、点眼1時間後には定量限界未満となった（半減期45分<sup>23)</sup>〕。

※※トラボプロストはイソプロピルエステル型のプロドラッグであり、角膜通過の際にエステラーゼにより活性代謝物であるトラボプロスト遊離酸に加水分解される。

チモロール

チモロールの血漿中濃度は、点眼後2時間以内にC<sub>max</sub>に達し（平均C<sub>max</sub>：0.7±0.4ng/mL）、半減期は4.7時間であった。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル 該当資料なし
- (2) 吸収速度定数 該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ 該当資料なし
- (4) 消失速度定数 該当資料なし
- (5) クリアランス 該当資料なし
- (6) 分布容積 該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

トラボプロスト

<sup>3</sup>H-トラボプロスト遊離酸を用い、ヒト、サル、ラット血漿蛋白結合率を限外ろ過法により測定した。トラボプロスト遊離酸のヒト血漿における *in vitro* 蛋白結合率は、物濃度 (0.01~100ng/mL) にかかわらず一定で、平均83.5%であった<sup>24)</sup>。

#### ▼<sup>3</sup>H-トラボプロスト遊離酸のヒト、サル及びラットの血漿蛋白結合率

濃度 (ng/mL)	結合率 (%)		
	ヒト	サル	ラット
0.01	86.5±0.1	76.6±3.1	77.2±1.1
0.1	81.5±0.7	83.4±0.5	80.7±0.2
1.0	85.4±0.1	81.9±0.3	78.0±0.5
100	80.4±0.2	81.9±0.3	78.5±0.4
平均	83.5±3.0	81.0±3.0	78.6±1.5

平均値±SD、n=3

チモロールマレイン酸塩

チモロールの血漿蛋白結合率は、平衡透析法では10%未満で、限外ろ過法では約60%であった。

## 3. 吸収

該当資料なし

#### 4. 分布

##### (1) 血液—脳関門通過性

トラボプロスト

該当資料なし

〈参考：ラット<sup>25)</sup>〉

雄性ラットに<sup>3</sup>H-トラボプロスト (0.1mg当量/kg) を単回皮下投与したところ、脳組織中の放射能濃度は投与後1時間で $C_{max}0.0042 \pm 0.0013 \mu\text{g当量/g}$  (血漿中濃度の約1/10) に達し、投与後24時間には $0.0003 \pm 0.0001 \mu\text{g当量/kg}$ まで低下した。

チモロールマレイン酸塩

該当資料なし

〈参考：ラット<sup>5)</sup>〉

ラットに<sup>14</sup>C-チモロールマレイン酸塩1、5、10mg/kgを経口投与1時間後の脳組織中の濃度は、それぞれ1.5、4.8、55.4ng/gであった。

##### (2) 血液—胎盤関門通過性

トラボプロスト

該当資料なし

〈参考：ラット<sup>26)</sup>〉

雌性ラット (妊娠12日目及び18日目) に<sup>3</sup>H-トラボプロスト (0.1mg当量/kg) を単回皮下投与したところ、1時間後の胎児組織中放射能濃度は、妊娠12日群で $0.0011 \pm 0.0032 \mu\text{g当量/g}$ 、18日群で $0.0015 \pm 0.0004 \mu\text{g当量/g}$ であり、母体血漿中濃度の2～4%と低かった。妊娠12日群及び18日群の組織放射能濃度は同様に、妊娠経過日数による影響は認められなかった。胎児中組織放射能濃度は肝臓及び肺が高く、18日群における投与1時間後の放射能濃度は、肝臓が $0.0029 \pm 0.0006 \mu\text{g当量/g}$ 、肺が $0.0020 \pm 0.0006 \mu\text{g当量/g}$ であった。

チモロールマレイン酸塩

該当資料なし

##### (3) 乳汁への移行性

トラボプロスト

該当資料なし

〈参考：ラット<sup>27)</sup>〉

授乳ラットに<sup>3</sup>H-トラボプロスト (0.1mg当量/kg) を単回皮下投与したところ、乳汁中の放射能濃度は投与6時間後に $C_{max}0.0127 \pm 0.0034 \mu\text{g当量/g}$ に達し、24時間後には $0.0003 \pm 0.0001 \mu\text{g当量/g}$ まで減少した。投与6及び12時間後の乳汁中放射能濃度は血漿中よりも高く、6時間後には約11倍、12時間後には約3.6倍となり、24時間後には血漿中濃度と同程度になった。

チモロールマレイン酸塩

ヒト母乳中へ移行することがある。

##### (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

眼組織内移行

〈参考：ウサギ<sup>28)</sup>〉

雄性白色ウサギにトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液 [ベンザルコニウム塩化物 (BAC) 含有製剤] を1滴右眼に単回点眼時におけるトラボプロスト遊離酸又はチモロールの眼組織 (房水、結膜、角膜、虹彩-毛様体) 及び血漿におけるC<sub>max</sub>とAUCを表に示す。

▼トラボプロスト0.004%/チモロールマレイン酸塩0.5%配合点眼液の単回点眼後における各有効成分の眼組織及び血漿中濃度

	トラボプロスト遊離酸		チモロール	
	C <sub>max</sub> *	AUC <sub>0-last</sub> †	C <sub>max</sub> *	AUC <sub>0-last</sub> †
房水	21.5±9.0	67.5±7.2	865±490	1480±240
結膜	171±40	179±21	1710±620	2210±640
角膜	296±149	650±84	6280±2770	9700±1300
虹彩-毛様体	13.4±5.6	34.1±4.5	756±219	1440±150
血漿	0.0203±0.0073	NC	4.36±1.35	5.82±0.47

平均値±SD、n=4

\*：房水中及び血漿中濃度はng/mL、その他の組織濃度はng/g

†：房水中及び血漿中AUCはng・h/mL、その他の組織AUCはng・h/g

AUCの算出時間は、トラボプロスト遊離酸濃度について、房水及び角膜中0-8時間、結膜中0-4時間、虹彩-毛様体中0-6時間、チモロール濃度について、房水及び結膜中0-8時間、角膜及び虹彩-毛様体中0-24時間、血漿中0-4時間までとして算出された。

NC：十分なデータがないため算出されなかった。

雄性白色ウサギにBAC非含有製剤又はBAC含有製剤を1滴 (30 μL) ずつ両眼に単回点眼投与したときのトラボプロスト遊離酸及びチモロールの房水中薬物動態を検討した結果を表に示す。

房水中のトラボプロスト遊離酸及びチモロールのC<sub>max</sub>、AUC<sub>0-4h</sub>は、いずれもBAC非含有製剤の方がBAC含有製剤に比べて高い傾向が認められた。

▼ウサギにBAC含有製剤又はBAC非含有製剤を単回点眼投与したときの房水中トラボプロスト遊離酸とチモロール濃度のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-4h</sub>

測定対象	群	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-4h</sub> (ng・hr/mL)
トラボプロスト遊離酸	BAC非含有製剤	40.1 ± 10.7	5070 ± 271*
	BAC含有製剤	31.3 ± 13.0	3470 ± 230
チモロール	BAC非含有製剤	1900 ± 151	119000 ± 2930*
	BAC含有製剤	1260 ± 435	86700 ± 5460

平均値±SD、n=10 (各群5例、両眼)

\*：p<0.05 (BAC含有製剤群との比較、Student's t検定)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

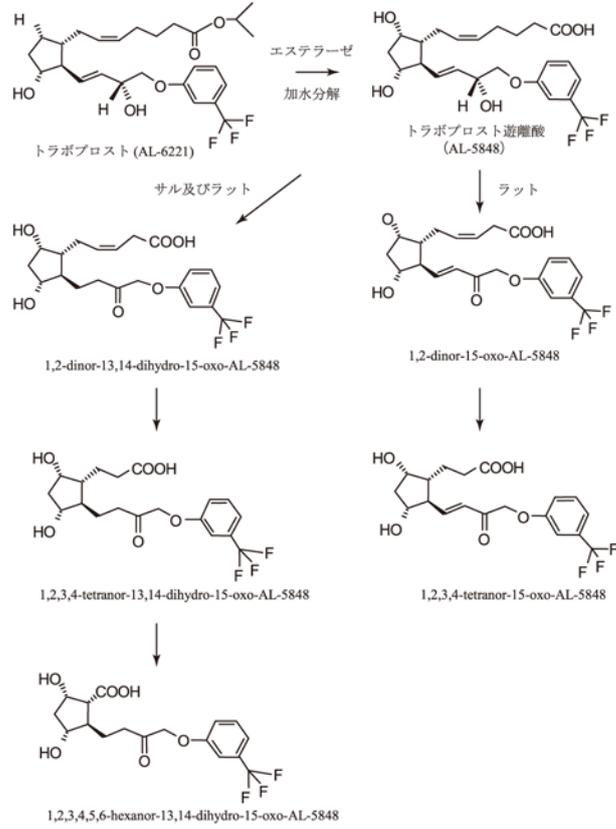
トラボプロスト

該当資料なし

〈参考：ラット、サル<sup>29)</sup>〉

トラボプロストは角膜上皮でエステラーゼにより速やかにトラボプロスト遊離酸に加水分解され、その後は内因性プロスタグランジンF<sub>2α</sub>と同様の代謝経路に従うと考えられる。

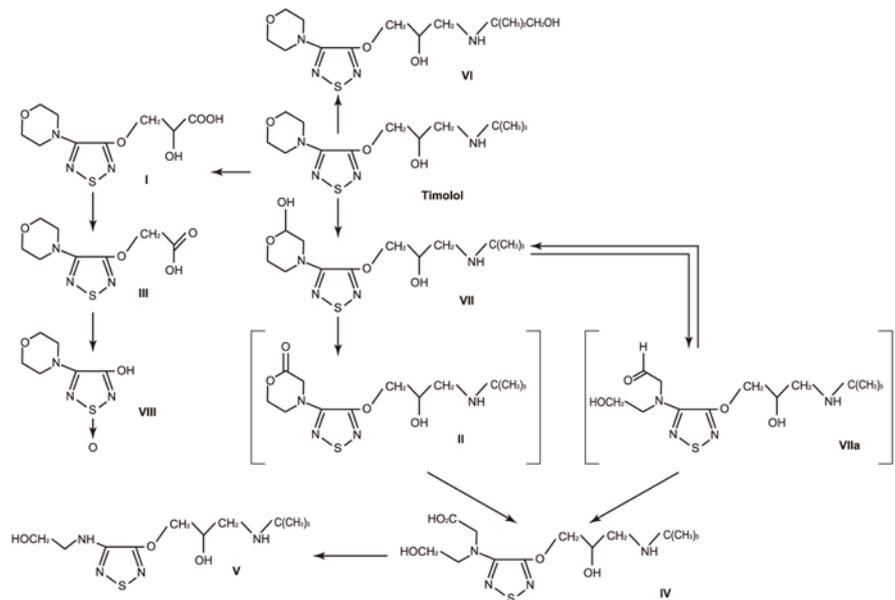
トラボプロストの推定代謝経路



チモロールマレイン酸塩

チモロールマレイン酸塩の一部は肝のCYP2D6で代謝される<sup>30)</sup>。

チモロールの推定代謝経路を図に示す<sup>31)</sup>。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	<p>トラボプロスト<sup>32)</sup></p> <p>トラボプロストはCYP450が関与する代謝を受けず、角膜上皮でエステラーゼにより速やかにトラボプロスト遊離酸に代謝される。</p>
(3) 初回通過効果の有無及び その割合	<p>チモロールマレイン酸塩<sup>33)</sup></p> <p>CYP2D6</p> <p>該当資料なし</p>
(4) 代謝物の活性の有無及び 比率	<p>トラボプロスト</p> <p>トラボプロストはイソプロピルエステル型のプロドラッグであり、角膜通過の際にエステラーゼにより活性代謝物であるトラボプロスト遊離酸に加水分解される。</p>
(5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ	<p>チモロールマレイン酸塩</p> <p>該当資料なし</p> <p>〈参考：外国人・経口投与時<sup>34)</sup>〉</p> <p>外国人健康被験者に<sup>14</sup>C-チモロールマレイン酸塩を経口投与した際に尿中へ排出される代謝物Vはチモロールの1/7のβ-遮断作用を有している（代謝物Vについては「VII. 5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）。</p>
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	<p>トラボプロスト</p> <p>該当資料なし</p> <p>〈参考：外国人<sup>35)</sup>〉</p> <p>外国人健康被験者6例に対してトラボプロスト0.004%点眼液〔ベンザルコニウム塩化物(BAC)含有製剤〕を両眼に1回1滴、1日1回、7日間点眼投与し、トラボプロスト遊離酸の尿中濃度を測定したところ、ほとんどが定量限界(10pg/mL)未満であり、回収率は投与量の1%未満であった。</p> <p>チモロールマレイン酸塩</p> <p>該当資料なし</p> <p>〈参考：イヌ、ラット<sup>36)</sup>〉</p> <p>胆汁排泄(尿中、糞中)</p>

(2) 排泄率

トラボプロスト

該当資料なし

〈参考：ラット<sup>37)</sup>〉

雄性ラットに<sup>3</sup>H-トラボプロスト (0.1mg当量/kg) を単回皮下投与したところ、糞中に最も多く排泄された。24時間以内に大部分 (95.3±11.9%) の放射能が回収され、全体の排泄率は糞中が74%、尿中が35%であった。

チモロールマレイン酸塩

該当資料なし

〈参考：イヌ、ラット<sup>36)</sup>〉

イヌ及びラットに<sup>14</sup>C-チモロールを経口又は静脈投与して排泄試験を実施した結果、イヌでは経口投与後72時間以内に投与量の68%が尿中に、19%が糞中に排泄され、静脈投与後では68%が尿中に、18%が糞中に排泄された。これらの排泄には胆汁排泄が関与していた。ラットでは経口投与後58%が尿中に、26%が糞中に排泄され、静脈投与後でも50%が尿中に28%が糞中に排泄され、イヌと比べ胆汁排泄の関与が大きいことが示された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

## 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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔 $\beta$ -受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕

〈解説〉

本剤点眼後に薬剤が全身的に吸収され、本剤の成分であるチモロールマレイン酸塩の $\beta$ -受容体遮断作用により気管支平滑筋が収縮し、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。

- (2) コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、心原性ショックのある患者〔 $\beta$ -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。〕

〈解説〉

コントロール不十分な心不全患者、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、心原性ショックのある患者では、低下した心機能を代償するために交感神経系の活動が亢進しており、本剤の成分であるチモロールマレイン酸塩の $\beta$ -受容体遮断作用が、これに拮抗するおそれがある。

- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。

本剤の成分（有効成分、添加物）に対し過敏症の既往歴のある患者への投与は避けること。

#### デュオトラバ® 配合点眼液の成分

有効成分	トラボプロスト、日局チモロールマレイン酸塩
添加物	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、プロピレングリコール、ホウ酸、D-マンニトール、塩化ナトリウム、塩化ポリドロニウム、pH調節剤2成分

3. 効能・効果に関連する  
使用上の注意とその理由

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉  
原則として、単剤での治療を優先すること。

〈解説〉

「V. 1. 効能・効果」の項参照。

4. 用法・用量に関連する  
使用上の注意とその理由

〈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<sup>7,8)</sup>。

〈解説〉

「V. 2. 用法・用量」の項参照。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肺高血圧による右心不全のある患者 [β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]

〈解説〉

肺高血圧による右心不全のある患者では、低下した心機能を代償するために、交感神経系の活動が亢進しており、本剤の成分であるチモロールマレイン酸塩のβ-受容体遮断作用が、これに拮抗するおそれがある。

(2) うっ血性心不全のある患者 [β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]

〈解説〉

うっ血性心不全のある患者では、低下した心機能を代償するために交感神経系の活動が亢進しており、本剤の成分であるチモロールマレイン酸塩のβ-受容体遮断作用が、これに拮抗するおそれがある。

(3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者 [アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]

〈解説〉

アシドーシスにより血清カリウム濃度が上昇し、心筋収縮力が低下している状態の患者に、心筋収縮力抑制作用を持つβ-遮断剤を投与すると症状が増悪するため、経口のβ-遮断剤では禁忌とされている。点眼のβ-遮断剤においても、全身的に吸収される可能性があり、症状があらわれるおそれがある。

(4) コントロール不十分な糖尿病のある患者 [低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。]

〈解説〉

糖尿病患者にインスリン等を投与し、低血糖状態になった場合には、交感神経系の活動が

亢進し、頻脈、発汗等の低血糖症状を呈するが、本剤の成分であるチモロールマレイン酸塩の $\beta$ -受容体遮断作用により、そのような症状の発見が遅れることがある。

**(5) 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。]

〈解説〉

プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 類縁物質による治療中に嚢胞様黄斑浮腫をはじめとする黄斑浮腫が報告されており、主に無水晶体眼患者、水晶体後囊破囊を伴う偽水晶体患者又は黄斑浮腫に危険因子をもつ患者でみられていることから、安全性の面から設定した。

**(6) 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。]

〈解説〉

承認時までに実施した本剤及びトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液 [ベンザルコニウム塩化物 (BAC) 含有製剤] の臨床試験において、眼内炎のある患者を対象とした試験は実施しておらず、使用経験がない。しかしながら、トラボプロスト点眼液0.004%の米国の添付文書、並びにプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 類縁物質の使用上の注意を参考に、安全性の面から設定した。

**(7) 妊婦、産婦、授乳婦等** [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

〈解説〉

承認時までに実施した本剤及びトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液 [ベンザルコニウム塩化物 (BAC) 含有製剤] の臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人を対象とした試験は実施していない。また、試験の対象から除外したため、使用経験がない。従って、安全性が確立していないことから設定した。

(「VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤は、1mL中にトラボプロスト40 $\mu$ gとチモロールマレイン酸塩6.8mg (チモロールとして5mg) を含む配合点眼液であり、トラボプロストとチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。

(2) 本剤は全身的に吸収される可能性があり、 $\beta$ -遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。

〈解説〉

本剤の成分であるチモロールマレイン酸塩の $\beta$ -受容体遮断作用により、徐脈等の循環器症状又は喘息発作等の呼吸器症状等があらわれることがある。このような全身的副作用の発現を抑制するため、本剤点眼後に閉瞼して涙嚢部を圧迫し、本剤の全身への移行を抑制することが有効である。

(「VIII. 14. 適用上の注意(2) 2)」の項参照)

(3) 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<sup>38)</sup>。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<sup>39)</sup>、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。

〈解説〉

本剤又はトラボプロストの単剤点眼液の投与により、虹彩や眼瞼の色素沈着（メラニンの増加）による色調変化や、眼周囲の多毛化があらわれることが報告されている<sup>38)</sup>。これらの症状については、長期的な情報は十分に得られていない。特に虹彩色素沈着については不可逆的な症状で、片眼のみ点眼している場合には、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。投与前にこれらの症状について患者に十分説明すること。

また、点眼液が眼瞼皮膚等についた場合は、よくふき取るか、洗顔するよう患者に指導すること<sup>39)</sup>。

（「Ⅷ. 14. 適用上の注意 (2) 4」の項参照）

(4) 本剤投与中に角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜炎、角膜びらん）があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分指導すること。

〈解説〉

本剤は、緑内障・高眼圧症治療剤という特性上、長期にわたる投与が必要なため、経過観察における注意を喚起するために設定した。

なお、本剤及びトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液〔ベンザルコニウム塩化物（BAC）含有製剤〕の臨床試験において、点状角膜炎、角膜炎、角膜びらの副作用が報告されている。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項P. 32～39参照）

(5) 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。

〈解説〉

承認時まで実施した本剤及びトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液〔ベンザルコニウム塩化物（BAC）含有製剤〕の臨床試験では、閉塞隅角緑内障を対象とした試験は実施していない。また試験の対象から除外したため、使用経験がない。従って、安全

性の面から設定した。

(6) 縮瞳薬からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。

〈解説〉

縮瞳薬からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用が消失するため屈折調整を必要とすることがあるので、縮瞳薬から本剤に変更する際にも同様の注意が必要である。

(7) 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。

〈解説〉

本剤の点眼後、一過性の霧視が発現することがあるため、本剤を点眼した後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う場合には注意するよう指導すること。なお、本剤及びトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液 [ベンザルコニウム塩化物 (BAC) 含有製剤] の臨床試験において霧視が報告されている。

(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

〔併用注意〕（併用に注意すること）

本剤はチモロールマレイン酸塩を配合するため以下の薬剤との併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ジピペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン枯渇剤： レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β-遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β-遮断剤（全身投与）： アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール	眼圧下降あるいはβ-遮断剤の全身的な作用が増強される可能性がある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤： キニジン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	β-遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）の増強が報告されている。	これらの薬剤はチモロールの代謝酵素であるP450（CYP2D6）を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。

〈解説〉

本剤は、チモロールマレイン酸塩を配合するため、チモロールマレイン酸塩単剤点眼液の相互作用の項に準じて設定した。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の副作用

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30.9% (83/269) に認められ、主な副作用は、眼充血 (11.2%)、眼刺激 (4.5%)、眼瞼色素沈着 (4.1%)、眼そう痒症 (3.7%)、点状角膜炎 (3.3%)、多毛症 (2.6%)、霧視 (2.6%)、眼の異常感 (1.5%)、眼の異物感 (1.5%)、角膜炎 (1.1%)、乾性角結膜炎 (1.1%) 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30.6% (216/706) に認められ、主な副作用は、眼充血 (11.0%)、眼そう痒症 (4.8%)、眼刺激 (4.1%)、眼痛 (3.4%)、結膜充血 (2.8%)、眼の異物感 (2.4%)、眼乾燥 (1.8%)、睫毛の成長 (1.4%)、羞明 (1.3%)、霧視 (1.1%) であった。

#### 本剤（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）の副作用

承認時までに、生物学的同等性の検証を目的に日本人患者及び外国人患者を対象として実施された国際共同臨床試験において、日本人患者では、副作用は11.4% (5/44) に認められ、主な副作用は、眼充血 (9.1%)、眼刺激 (2.3%)、虹彩炎 (2.3%) であった。外国人患者では、副作用は23.8% (36/151) に認められ、主な副作用は、眼充血 (8.6%)、眼刺激 (5.3%)、結膜充血 (4.0%)、眼そう痒症 (4.0%)、眼痛 (2.6%)、眼の異物感 (2.6%)、眼乾燥 (1.3%)、羞明 (1.3%)、点状角膜炎 (1.3%) であった。

#### 本剤の特定使用成績調査

特定使用成績調査において、副作用は27.8% (245/881) に認められ、主な副作用は、多毛症 (8.9%)、眼瞼色素沈着 (7.5%)、点状角膜炎 (5.1%)、眼充血 (4.4%)、虹彩色素沈着 (4.2%)、結膜充血 (3.6%) であった（再審査終了時）。

#### 〈解説〉

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）において安全性解析対象881例のうち副作用発現症例率は27.81% (245/881例) であった。主な副作用は「多毛症」78件、「眼瞼色素沈着」66件、「点状角膜炎」45件、「眼充血」39件、「虹彩色素過剰」37件、「結膜充血」32件であった。重篤な副作用は、「心筋虚血」、「潰瘍性角膜炎」、「房室ブロック」、「緑内障」および「リンパ腫」の5件であった。

(2) 重大な副作用と初期  
症状

(1) 重大な副作用

- 1) 虹彩色素沈着（頻度不明）：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。

〈解説〉

虹彩色素沈着については、長期的な情報は十分に得られていない。片眼のみに本剤を投与している場合に虹彩色素沈着が生じると左右の虹彩に色調の差が生じる場合がある。患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着がみられた場合には、臨床状態に応じて投与の中止を含めて検討すること。

- 2) 眼類天疱瘡（頻度不明）：眼類天疱瘡があらわれることがあるため、結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 3) 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明）：気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがあるため、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明）：心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害があらわれることがあるため、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）：全身性エリテマトーデスがあらわれることがあるため、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈解説〉

本剤及びトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液〔ベンザルコニウム塩化物(BAC)含有製剤〕の承認時までに実施した臨床試験では報告はないが、チモロールマレイン酸塩単剤点眼液の重大な副作用について、本剤においても注意を喚起するため設定した。

(3) その他の副作用

(2) その他の副作用 <sup>注1)</sup>				
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。				
種類／頻度	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
眼	充血（眼充血、結膜充血）	眼そう痒症、眼刺激、眼痛、眼の異物感、点状角膜炎、眼乾燥、羞明	眼瞼そう痒症、眼部不快感、虹彩炎、霧視、瞼板腺炎	眼周囲の多毛化、睫毛の成長、睫毛剛毛化、睫毛乱生、睫毛変色、睫毛重生、睫毛色素過剰、眼の異常感、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）、結膜浮腫、結膜濾胞、結膜出血、角膜障害（角膜上皮障害）、角膜炎、角膜びらん、角膜知覚低下、角膜着色、乾性角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、眼底黄斑部の浮腫・混濁 <sup>注3)</sup> 、眼脂、眼瞼色素沈着、眼瞼浮腫、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）、眼瞼紅斑、眼瞼下垂、眼瞼溝深化 <sup>注4)</sup> （上眼瞼がくぼむ、二重瞼になる等）、眼瞼縁痂皮、複視、視力障害、黄斑浮腫、視力低下、眼精疲労、前房のフレア、前房内細胞、眼部腫脹、流涙増加、白内障、眼部単純ヘルペス
精神神経系				感覚異常、頭痛、めまい、重症筋無力症の増悪、抑うつ、悪夢、不眠症、不安
循環器			徐脈	レイノー現象、四肢冷感、低血圧、失神、浮腫、動悸、高血圧、不整脈
呼吸器				咳嗽、喘息、鼻炎（アレルギー性鼻炎を含む）
消化器				下痢、消化不良、悪心、口渇、腹痛
皮膚				発疹、アレルギー性皮膚炎、接触性皮膚炎
その他				脱力感、倦怠感、不快、胸部不快感、耳鳴、筋肉痛、過敏症、胸痛、味覚異常、筋骨格痛、前立腺特異性抗原増加

注1) 発現頻度は本剤（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）の承認時までの臨床試験の結果で算出した。

注2) 本剤の市販後の自発報告、特定使用成績調査及び外国において認められた副作用、トラボプロスト0.004%/チモール0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）において認められた副作用、並びに本剤の個々の成分であるトラボプロスト又はチモールマレイン酸塩において認められた副作用は頻度不明とした。

注3) 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合（定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと）。

注4) 頻度については、Ⅷ. 15. その他の注意参照。

(4) 項目別副作用発現頻度一覧及び臨床検査値異常一覧

時 期	承認時迄の 状況*	本剤の特定使 用成績調査	合 計
調査施設数	212	137	346
調査症例数	1170	881	2051
副作用等の発現症例数	340	245	585
副作用等の発現件数	512	414	926
副作用等の発現症例率	29.06%	27.81%	28.52%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)		
心臓障害	2 (0.17)	6 (0.68)	8 (0.39)
房室ブロック	-	1 (0.11)	1 (0.05)
徐脈	2 (0.17)	2 (0.23)	4 (0.20)
心筋虚血	-	1 (0.11)	1 (0.05)
動悸	-	2 (0.23)	2 (0.10)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.09)	-	1 (0.05)
睫毛重生	1 (0.09)	-	1 (0.05)
眼障害	315 (26.92)	203 (23.04)	518 (25.26)
眼の異常感	7 (0.60)	1 (0.11)	8 (0.39)
眼精疲労	3 (0.26)	-	3 (0.15)
眼瞼色素沈着	11 (0.94)	66 (7.49)	77 (3.75)
眼瞼炎	4 (0.34)	3 (0.34)	7 (0.34)
白内障	-	1 (0.11)	1 (0.05)
結膜出血	2 (0.17)	1 (0.11)	3 (0.15)
アレルギー性結膜炎	3 (0.26)	2 (0.23)	5 (0.24)
角膜びらん	1 (0.09)	8 (0.91)	9 (0.44)
角膜浮腫	-	1 (0.11)	1 (0.05)
眼乾燥	18 (1.54)	9 (1.02)	27 (1.32)
眼瞼湿疹	-	1 (0.11)	1 (0.05)
眼瞼紅斑	3 (0.26)	-	3 (0.15)
眼脂	-	4 (0.45)	4 (0.20)
眼刺激	50 (4.27)	2 (0.23)	52 (2.54)
眼痛	28 (2.39)	2 (0.23)	30 (1.46)
眼部腫脹	3 (0.26)	-	3 (0.15)
眼瞼浮腫	1 (0.09)	-	1 (0.05)
緑内障	-	2 (0.23)	2 (0.10)
虹彩炎	1 (0.09)	2 (0.23)	3 (0.15)
角膜炎	4 (0.34)	5 (0.57)	9 (0.44)
涙液分泌低下	-	1 (0.11)	1 (0.05)
流涙増加	3 (0.26)	1 (0.11)	4 (0.20)
瞼板腺炎	1 (0.09)	-	1 (0.05)
眼充血	125 (10.68)	39 (4.43)	164 (8.00)
羞明	12 (1.03)	-	12 (0.59)
後嚢部混濁	-	2 (0.23)	2 (0.10)
点状角膜炎	17 (1.45)	45 (5.11)	62 (3.02)
網膜静脈血栓症	-	1 (0.11)	1 (0.05)
睫毛乱生	1 (0.09)	2 (0.23)	3 (0.15)
ぶどう膜炎	-	1 (0.11)	1 (0.05)
霧視	16 (1.37)	3 (0.34)	19 (0.93)
視力低下	2 (0.17)	1 (0.11)	3 (0.15)
視力障害	1 (0.09)	-	1 (0.05)
眼球乾燥症	1 (0.09)	-	1 (0.05)
睫毛の成長	12 (1.03)	6 (0.68)	18 (0.88)
虹彩色素過剰	-	37 (4.20)	37 (1.80)

副作用等の種類	承認時迄の 状況*	本剤の特定使 用成績調査	合 計
眼の異物感	25 (2.14)	1 (0.11)	26 (1.27)
結膜充血	26 (2.22)	32 (3.63)	58 (2.83)
眼瞼そう痒症	2 (0.17)	-	2 (0.10)
前房のフレア	5 (0.43)	-	5 (0.24)
眼そう痒症	50 (4.27)	3 (0.34)	53 (2.58)
眼部不快感	7 (0.60)	-	7 (0.34)
前房内細胞	4 (0.34)	-	4 (0.20)
前房の炎症	1 (0.09)	-	1 (0.05)
睫毛剛毛化	-	1 (0.11)	1 (0.05)
眼瞼痛	1 (0.09)	-	1 (0.05)
眼瞼障害	1 (0.09)	-	1 (0.05)
角膜障害	-	7 (0.79)	7 (0.34)
眼の隈	-	1 (0.11)	1 (0.05)
潰瘍性角膜炎	-	1 (0.11)	1 (0.05)
眼瞼溝深化	-	11 (1.25)	11 (0.54)
胃腸障害	-	1 (0.11)	1 (0.05)
下痢	-	1 (0.11)	1 (0.05)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.09)	1 (0.11)	2 (0.10)
不快感	1 (0.09)	-	1 (0.05)
倦怠感	-	1 (0.11)	1 (0.05)
免疫系障害	1 (0.09)	-	1 (0.05)
季節性アレルギー	1 (0.09)	-	1 (0.05)
感染症および寄生虫症	2 (0.17)	6 (0.68)	8 (0.39)
口角口唇炎	-	1 (0.11)	1 (0.05)
気管支炎	-	1 (0.11)	1 (0.05)
結膜炎	2 (0.17)	4 (0.45)	6 (0.29)
臨床検査	12 (1.03)	5 (0.57)	17 (0.83)
アレンアミトランスフェラーゼ <sup>※</sup> 増加	1 (0.09)	-	1 (0.05)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ <sup>※</sup> 増加	1 (0.09)	-	1 (0.05)
拡張期血圧低下	2 (0.17)	-	2 (0.10)
拡張期血圧上昇	1 (0.09)	-	1 (0.05)
血圧上昇	1 (0.09)	-	1 (0.05)
グリコヘモグロビン増加	-	1 (0.11)	1 (0.05)
心拍数減少	1 (0.09)	1 (0.11)	2 (0.10)
心拍数不整	1 (0.09)	-	1 (0.05)
眼圧上昇	-	3 (0.34)	3 (0.15)
角膜生体染色陽性	5 (0.43)	-	5 (0.24)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.09)	1 (0.11)	2 (0.10)
筋肉痛	-	1 (0.11)	1 (0.05)
四肢痛	1 (0.09)	-	1 (0.05)
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 (0.11)	1 (0.05)
リンパ腫	-	1 (0.11)	1 (0.05)
神経系障害	9 (0.77)	1 (0.11)	10 (0.49)
浮動性めまい	3 (0.26)	-	3 (0.15)
頭痛	6 (0.51)	-	6 (0.29)
視野欠損	-	1 (0.11)	1 (0.05)
精神障害	2 (0.17)	1 (0.11)	3 (0.15)
不眠症	1 (0.09)	1 (0.11)	2 (0.10)
神経過敏	1 (0.09)	-	1 (0.05)

副作用等の種類	承認時迄の状況*	本剤の特定使用成績調査	合計
腎および尿路障害	1 (0.09)	-	1 (0.05)
着色尿	1 (0.09)	-	1 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (0.51)	4 (0.45)	10 (0.49)
喘息	-	1 (0.11)	1 (0.05)
気管支痙攣	2 (0.17)	-	2 (0.10)
咳嗽	2 (0.17)	-	2 (0.10)
発声障害	1 (0.09)	-	1 (0.05)
呼吸困難	2 (0.17)	2 (0.23)	4 (0.20)
咽喉刺激感	1 (0.09)	-	1 (0.05)
上気道の炎症	-	1 (0.11)	1 (0.05)
皮膚および皮下組織障害	18 (1.54)	78 (8.85)	96 (4.68)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.17)	-	2 (0.10)
接触性皮膚炎	2 (0.17)	-	2 (0.10)
多毛症	8 (0.68)	78 (8.85)	86 (4.19)
皮膚色素過剰	5 (0.43)	-	5 (0.24)
蕁麻疹	1 (0.09)	-	1 (0.05)
血管障害	1 (0.09)	3 (0.34)	4 (0.20)
高血圧	1 (0.09)	3 (0.34)	4 (0.20)

\* 承認時まで実施された、以下の臨床試験の集計

本剤（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）の生物学的同等性の検証を目的に実施された国際共同臨床試験（日本人患者44例、外国人患者151例）、トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の日本人患者を対象として実施された臨床試験（269例）及び外国人患者を対象として実施された臨床試験（706例）

#### ▼承認時迄の副作用発現状況\*

	本剤 (ベンザルコニウム塩化物非含有製剤)			トラボプロスト0.004%/ チモロール0.5%配合点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)		
	日本人	外国人	合計	日本人	外国人	合計
安全性解析対象症例	44例	151例	195例	269例	706例	975例
副作用発現例数(%)	5例 (11.4%)	36例 (23.8%)	41例 (21.0%)	83例 (30.9%)	216例 (30.6%)	299例 (30.7%)
副作用発現件数	6件	52件	58件	124件	330件	454件

#### ▼眼局所の副作用一覧（承認時迄）\*

副作用の種類	発現件数(%)					
	本剤 (ベンザルコニウム塩化物非含有製剤)			トラボプロスト0.004%/ チモロール0.5%配合点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)		
	日本人	外国人	合計	日本人	外国人	合計
眼充血	4(9.1)	13(8.6)	17(8.7)	30(11.2)	78(11.0)	108(11.1)
結膜充血		6(4.0)	6(3.1)		20(2.8)	20(2.1)
眼そう痒症		6(4.0)	6(3.1)	10(3.7)	34(4.8)	44(4.5)
眼刺激	1(2.3)	8(5.3)	9(4.6)	12(4.5)	29(4.1)	41(4.2)
眼痛		4(2.6)	4(2.1)		24(3.4)	24(2.5)
眼の異物感		4(2.6)	4(2.1)	4(1.5)	17(2.4)	21(2.2)
睫毛の成長				2(0.7)	10(1.4)	12(1.2)
多毛症				7(2.6)	1(0.1)	8(0.8)
睫毛乱生				1(0.4)		1(0.1)

	本剤 (ベンザルコニウム塩化物非含有製剤)			トラボプロスト0.004%/ チモロール0.5%配合点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)		
	日本人	外国人	合計	日本人	外国人	合計
睫毛重生					1(0.1)	1(0.1)
点状角膜炎		2(1.3)	2(1.0)	9(3.3)	6(0.8)	15(1.5)
角膜炎				3(1.1)	1(0.1)	4(0.4)
角膜びらん				1(0.4)		1(0.1)
眼瞼色素沈着				11(4.1)		11(1.1)
皮膚色素過剰					5(0.7)	5(0.5)
霧視		1(0.7)	1(0.5)	7(2.6)	8(1.1)	15(1.5)
眼乾燥		2(1.3)	2(1.0)		13(1.8)	13(1.3)
眼球乾燥					1(0.1)	1(0.1)
羞明		2(1.3)	2(1.0)	1(0.4)	9(1.3)	10(1.0)
眼の異常感				4(1.5)	3(0.4)	7(0.7)
眼部不快感		1(0.7)	1(0.5)	2(0.7)	4(0.6)	6(0.6)
眼瞼そう痒症		1(0.7)	1(0.5)		1(0.1)	1(0.1)
前房のフレア				1(0.4)	4(0.6)	5(0.5)
角膜着色					5(0.7)	5(0.5)
眼瞼炎				2(0.7)	2(0.3)	4(0.4)
前房内細胞					4(0.6)	4(0.4)
アレルギー性結膜炎				2(0.7)	1(0.1)	3(0.3)
乾性角結膜炎				3(1.1)		3(0.3)
眼瞼紅斑					3(0.4)	3(0.3)
眼精疲労				1(0.4)	2(0.3)	3(0.3)
眼部腫脹					3(0.4)	3(0.3)
流涙増加				1(0.4)	2(0.3)	3(0.3)
結膜炎				1(0.4)	1(0.1)	2(0.2)
視力低下					2(0.3)	2(0.2)
結膜出血				1(0.4)	1(0.1)	2(0.2)
虹彩炎	1(2.3)		1(0.5)			
瞼板腺炎		1(0.7)	1(0.5)			
眼瞼浮腫					1(0.1)	1(0.1)
前房の炎症					1(0.1)	1(0.1)
眼瞼障害					1(0.1)	1(0.1)
視覚障害					1(0.1)	1(0.1)
眼瞼痛					1(0.1)	1(0.1)

▼眼局所以外の副作用一覧（承認時迄）\*

副作用の種類		発現件数(%)					
		本剤 (ベンザルコニウム塩化物非含有製剤)			トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)		
		日本人	外国人	合計	日本人	外国人	合計
精神神経系	頭痛				1(0.4)	5(0.7)	6(0.6)
	浮動性めまい				1(0.4)	2(0.3)	3(0.3)
	不眠症				1(0.4)		1(0.1)
	神経過敏					1(0.1)	1(0.1)
循環器	高血圧					1(0.1)	1(0.1)
	血圧上昇					1(0.1)	1(0.1)
	拡張期血圧上昇					1(0.1)	1(0.1)
	拡張期血圧低下				1(0.4)	1(0.1)	2(0.2)
	徐脈		1(0.7)	1(0.5)	1(0.4)		1(0.1)
	心拍数減少					1(0.1)	1(0.1)
	心拍数不整					1(0.1)	1(0.1)
呼吸器	咳嗽					2(0.3)	2(0.2)
	呼吸困難					2(0.3)	2(0.2)
	気管支痙攣					2(0.3)	2(0.2)
	咽喉刺激感					1(0.1)	1(0.1)
	発声障害				1(0.4)		1(0.1)
その他	アレルギー性皮膚炎					2(0.3)	2(0.2)
	接触性皮膚炎				1(0.4)	1(0.1)	2(0.2)
	季節性アレルギー					1(0.1)	1(0.1)
	蕁麻疹					1(0.1)	1(0.1)
	四肢痛					1(0.1)	1(0.1)
	着色尿					1(0.1)	1(0.1)
	圧迫感				1(0.4)		1(0.1)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加					1(0.1)	1(0.1)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加					1(0.1)	1(0.1)

\* 承認時までには実施された、以下の臨床試験の集計

本剤（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）の生物学的同等性の検証を目的に実施された国際共同臨床試験（日本人患者44例、外国人患者151例）、トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の日本人患者を対象として実施された臨床試験（269例）及び外国人患者を対象として実施された臨床試験（706例）

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）における安全性解析対象症例として腎機能障害の合併症を有する患者は4例であった。腎機能障害の合併症あり症例の副作用発現症例率は50.0%（2/4例）であり、腎機能障害の合併症なし症例の副作用発現症例率27.7%（243/876例）と比して高かったが、統計的な差は認められなかった。

また、安全性解析対象症例として肝機能障害の合併症を有する患者は8例であった。肝機能障害の合併症あり症例の副作用発現症例率は25.0%（2/8例）であり、肝機能障害の合併症なし症例の副作用発現症例率27.9%（243/872例）と大きな差は認められなかった。

以上より、腎機能障害及び肝機能障害患者において安全性の観点から問題となる事項は認められなかった。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 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。

〈解説〉

承認時まで実施した本剤及びトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液〔ベンザルコニウム塩化物（BAC）含有製剤〕の臨床試験において、高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）で有害事象の種類及び発現率に明らかな違いはみられていないが、高齢者の場合、一般的に代謝・排泄等の生理機能が低下していることが考えられ、安全性の面から設定した。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の安全性解析対象症例として高齢者（65歳以上）の症例は550例で、副作用発現症例率は27.8%（153/550例）であり、非高齢者（65歳未満）の副作用発現症例率27.8%（92/331例）と同等であった。以上より、高齢者への投与において、安全性の観点から問題となる事項は認められなかった。

## 10. 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。トラボプロストの動物実験において、妊娠ラットに10  $\mu$ g/kg/日（臨床用量<sup>\*</sup>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  $\mu$ g/kg/日（臨床用量<sup>\*</sup>の25倍）を皮下投与又は妊娠ラットに10  $\mu$ g/kg/日（臨床用量<sup>\*</sup>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、妊娠ウサギに0.1  $\mu$ g/kg/日（臨床用量<sup>\*</sup>の2.5倍）を静脈内投与又は0.003%点眼液（体重当りの投与量として臨床用量<sup>\*</sup>の約10倍に相当）を投与した場合に全胚・胎児死亡、妊娠・授乳ラットに0.12  $\mu$ g/kg/日（臨床用量<sup>\*</sup>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、トラボプロストの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。また、チモロールマレイン酸塩の動物実験において、器官形成期のラットに500mg/kg/日を経口投与した場合に化骨遅延、マウスに1,000mg/kg/日又はウサギに200mg/kg/日を経口投与した場合に死亡胎児数の増加が認められている。

<sup>\*</sup> トラボプロスト0.004%を体重50kgの患者に1回1滴（25  $\mu$ L）を両眼に投与したと仮定して算出された投与量（0.04  $\mu$ g/kg/日）との比較

#### 〈解説〉

承認時まで実施した本剤及びトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液 [ベンザルコニウム塩化物（BAC）含有製剤] の臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を対象とした試験は実施していない。また、試験の対象から除外したため、使用経験がない。従って、安全性が確立していないことから設定した。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の安全性解析対象症例において妊婦症例はいなかった。

### (2) 授乳婦

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

トラボプロスト：

授乳ラットに皮下投与した場合に乳汁中へ移行することが報告されている<sup>28)</sup>。

チモロールマレイン酸塩：

ヒト母乳中へ移行することがある。

#### 〈解説〉

承認時まで実施した本剤及びトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液 [ベンザルコニウム塩化物（BAC）含有製剤] の臨床試験では、授乳中の婦人を対象とした試験は実施していない。また、試験の対象から除外したため、使用経験がない。従って、安全性が確立していないことから設定した。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の安全性解析対象症例において授乳婦の症例

はいなかった。

#### トラボプロスト

授乳ラットに<sup>3</sup>H-トラボプロスト (0.1mg当量/kg) を単回皮下投与したところ、乳汁中の最高放射能濃度は投与6時間後に得られ、その濃度は $0.0127 \pm 0.0034 \mu\text{g当量/g}$ であったが、24時間後には $0.0003 \pm 0.0001 \mu\text{g当量/g}$ まで減少した。24時間後までには、乳汁中放射能濃度は、血漿中濃度と同程度 ( $0.775 \pm 0.167$ 倍) となった。

#### チモロールマレイン酸塩

ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

### 11. 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)。

#### 〈解説〉

承認時まで実施した本剤及びトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液 [ベンザルコニウム塩化物 (BAC) 含有製剤] の臨床試験では、低出生体重児及び新生児、乳児、幼児、小児を投与対象から除外したため、使用経験がない。従って、安全性が確立していないことから設定した。

特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) の安全性解析対象症例において小児 (15歳未満) 症例はいなかった。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

該当しない

### 14. 適用上の注意

#### (1) 投与経路

点眼用にのみ使用すること。

#### 〈解説〉

点眼剤の使用時における一般的な注意事項である。本剤は点眼剤であるため、その他の投与経路では用いないこと。

#### (2) 投与时

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、患眼を開眼して結膜囊内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- 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。

〈解説〉

- 1) 点眼時に容器の先端が眼や周囲の組織に触れると眼脂や雑菌等により本剤が汚染され、細菌汚染された点眼剤の使用が原因で眼に重篤な障害をもたらしたり、さらには視力障害を引き起こすおそれがある。
- 2) 涙嚢部の圧迫を行うことにより、本剤の鼻涙管への流出による鼻粘膜からの吸収を防ぎ、全身性の副作用発現の可能性を軽減するとともに、眼内移行を増加させ本剤の有効性を高めることができると考えられる。
- 3) 一般に、点眼するとその薬剤は結膜嚢内に溜まるが、複数の点眼剤を短い間隔で点眼すると、初めに点眼された薬剤が後に点眼された薬剤により、結膜嚢から洗い流され、薬剤の有効性が低下すると考えられる。本剤の他に点眼剤を併用する場合には、5分以上間隔をあけること。
- 4) 点眼のとき、眼瞼にあふれた点眼液をそのままにして目の周りに点眼液がついていると、眼瞼の色素沈着（メラニンの増加）による色調変化や、眼周囲の多毛化などの副作用が発現するおそれがある。すぐに清潔なガーゼやティッシュ等でよくふき取るか、目を閉じて洗顔すること。

#### 15. その他の注意

本剤の成分であるトラボプロストにおいて、高い頻度で眼瞼溝深化が発現することが文献等で報告されている<sup>40)</sup>。

〈解説〉

「副作用」欄の「その他の副作用」に記載している「眼瞼溝深化」について、文献等において高い頻度で「眼瞼溝深化」が報告されていることから注意喚起を行うこととした。特定使用成績調査での発現頻度は「Ⅷ.8. (4) 項目別副作用発現頻度一覧及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

#### 16. その他

該当しない

## 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) 副次的薬理試験

トラボプロスト<sup>41)</sup>

緑内障の病因の一つとして視神経乳頭への血流低下が考えられている。トラボプロストの視神経乳頭血流に対する効果について、ウサギを用いて検討した結果、トラボプロスト0.004%溶液の1日1回7日間点眼投与により、視神経乳頭血流量が13.4%増加した( $p < 0.05$ )。

チモロールマレイン酸塩

チモロール150  $\mu$ g点眼投与は角膜刺激性及び瞳孔径に影響を及ぼさなかった。

#### (3) 安全性薬理試験

トラボプロスト

トラボプロストは、中枢神経系、腎機能及び呼吸器系に影響を与えなかった。

循環器系に対する影響は、麻酔イヌを用いた試験にて、トラボプロスト10  $\mu$ g/kgの皮下投与により心収縮性、血圧、心拍数、左室内圧、dP/dtが増加した。またトラボプロスト遊離酸を10  $\mu$ g/kg静脈内投与した際にも血圧、心拍数、左室内圧、dP/dtが増加し、心拍出量、左室拡張終期圧を低下させた。しかし、イヌのプルキンエ線維の活動電位持続時間には100nmol/Lまで影響がなかった。

炭末輸送能試験では、マウスにトラボプロストを30  $\mu$ g/kgで皮下投与した際に炭末輸送が有意に延長した。

子宮収縮に対する影響は、ラットにトラボプロスト遊離酸を0.3~1000nmol/Lで投与したところ、濃度依存的に子宮を収縮した。

チモロールマレイン酸塩

血漿レニン活性 (PRA)、血漿凝固及びADP又はコラーゲン誘発血小板凝集はチモロール1mg/mLまで影響を及ぼさなかった。

チモロールをマウスの腹腔内に投与した際、324mg/kgまで一般症状はみられず、マウスの経口投与で32mg/kgまで中枢神経系に対して無作用であった。また、チモロールはマウスの経口投与で32mg/kgまで炭末輸送能を抑制せず、ラットの胃酸分泌促進作用及び胃障害も示さなかった。

ラットにチモロール128mg/kgで鎮痛作用を示さなかったが、90mg/kgでカラゲニン誘発ラット足蹠浮腫を抑制した (25%抑制)。さらに、チモロールは64mg/mLでもマウスの局所麻酔作用を示さなかった。また、チモロールは経口投与で81mg/kgまでラットの腎機能に対して影響を与えなかったが、オマキザルにおいて経口投与5又は10mg/kgで尿量を軽度増加し、尿中Na、K、Cl排泄を増加した。

チモロールは $\beta$ -遮断剤であることから、呼吸・循環器系に影響を与えることは知られているが、正常血圧サルにチモロール50mg/kgを反復経口投与したとき低血圧はみられず、軽度な徐脈がみられた。

イヌの冠状動脈結紮不整脈モデルにチモロール0.5mg/kgを静脈内投与したとき、血圧及び心電図に影響はみられず、心室性不整脈が軽減した。

(4) 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

本剤の安定性試験から得られた劣化検体を、ウサギの右眼に30分ごとに1回1滴、計10回投与したところ、軽微な眼刺激性を伴う一過性の結膜充血が観察された以外、眼の所見はなく、全身性の変化も認められなかった<sup>42)</sup>。

(2) 反復投与毒性試験

ベンザルコニウム塩化物 (BAC) 非含有製剤の反復点眼投与試験

溶媒、BAC非含有製剤又はBAC含有製剤を1回1滴、1日3回ウサギの両眼に3ヵ月投与し、BAC非含有製剤の安全性を評価した。その結果、BAC非含有製剤は、BAC含有製剤と同様な眼刺激性又は全身性の所見を示し、BAC非含有製剤の安全性はBAC含有製剤と同等と判断された<sup>43)</sup>。

ベンザルコニウム塩化物 (BAC) 含有製剤の反復点眼投与試験<sup>43)</sup>

投与期間/動物種	トラプロロスト /チモロール投与量	用法・用量	無毒性量* (μg/kg/日)	
			トラプロロスト	チモロール
3ヵ月間/ ニュージーランド 有色ウサギ	0%/0%、 0.004%/0.5%、 <u>0.02%/0.5%、</u> 0.02%/0%	1滴 (約23又は26 μL)、 右眼、1日3回	4.18 (3.3kg)	104.5 (3.3kg)
9ヵ月間/ ニュージーランド 有色ウサギ	0%/0%、 0.004%/0.5%、 <u>0.02%/0.5%、</u> 0.02%/0% /0.5%	1滴 (約30 μL)、 右眼、1日3回	4.8 (3.75kg)	120 (3.75kg)
9ヵ月間/ カニクイザル	0%/0%、 0.004%/0.5%、 <u>0.012%/0.5%</u>	1滴 (約30 μL)、 右眼、1日2回	2.32 (3.1kg)	96.8 (3.1kg)

下線部は無毒性量を示す。

\*：括弧内は1日当たりの投与量を算出する際に使った概算の平均体重を表す。

(3) 生殖発生毒性試験

トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。

〈参考〉

トラボプロスト

試験	動物種・数	投与経路・投与方法	期間	投与量 (μg/kg/日)	無毒性量 (μg/kg/日)	所見
初期胚発生に関する試験	ラット 雌雄： 各群26	皮下 1日1回	雄：同居 28日前～ 71日間 雌：同居 14日前～ 妊娠7日	1, 3, 10	親雌：3 親雄：10 胚：3	10 μg/kg/日の雌で 黄体数、着床数の低下
胎・胎児発生に関する試験	マウス 各群30	皮下 1日1回	妊娠6日 ～16日	0.1, 0.3, 1	親雌：0.3 胎児：0.3	1 μg/kg/日で1例が 死亡、同腹全児の死 亡、吸収胚を有する 母体数、早産及び流 産を示す母体数が増 加し、生存胎児数が 低下
	ラット 各群26	静脈 1日1回	妊娠6日 ～17日	1, 3, 10	胚・胎児：3	10 μg/kg/日で、着 床後死亡の増加と生 存胎児数の減少、2 例（別腹）の胎児の 頭部の形態・軟部異 常（水頭症及びそれ によるドーム状頭 部）、胸骨分節癒合 等の骨格異常、胸骨 の化骨化変異の上昇
出産前及び出産後の発声並びに母体機能に関する試験	ラット 各群26	皮下	妊娠6日 ～授乳20 日	0.12, 0.36, 0.72	親雌：0.1 授乳中出生児： 0.1 離乳後出生児： 0.36	0.12 μg/kg/日以上 で妊娠期間の短縮、 分娩率の減少、生存 胎児数の減少、授乳 中の出生児体重の低 下、出生児の発育、 分化の遅延
		妊娠7日～ 授乳21日	妊娠7日 ～授乳21 日	0.01, 0.03, 0.1		

チモロールマレイン酸塩

ラットにおける受胎及び生殖試験では、150mg/kgまで雌又は雄の生殖に及ぼす影響は認められなかった。

マウス、ラット及びウサギにおける催奇形性試験では、50mg/kg/日まで催奇形性の所見は認められなかった。この投与量において、ラットにおける胎児骨化遅延がみられたが、出生児の生後発育には影響を及ぼさなかった。1000mg/kg/日では、マウスにおいて母体毒性を示し、胚吸収率が増加した。しかし、ウサギにおいて、90mg/kg/日で胚吸収率の増加がみられたが、明らかな母体毒性は示さなかった。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 局所刺激性試験

ニュージーランド白色種ウサギの右眼に、加速試験で劣化した本剤を2滴、約30分おきに計10回点眼投与したところ、頻回投与による眼刺激性はみられなかった<sup>42)</sup>。

##### 2) 遺伝毒性試験

トラボプロストの遺伝毒性は、4つの*in vitro*試験及び2つの*in vivo*試験の結果から、遺伝毒性がないことが報告されている。また、チモロールは*in vitro*、*in vivo*ともに陰性であることから、遺伝毒性はないことが明らかにされている。これらの薬物試験結果及び配合による薬理的相互作用はないことから、配合により個々の薬物の毒性が増強されるとは考えにくく、本配合点眼液を用いた遺伝毒性試験は実施していない。

##### 3) がん原性毒性試験

トラボプロスト及びチモロールは、それぞれラット及びマウスを用いた2年間のがん原性毒性試験の結果、両薬物にはがん原性はないことが明らかにされている。また、配合による薬理的相互作用がないことから、配合により個々の薬物の毒性が増強されることは考えにくく、本配合点眼液を用いたがん原性毒性試験は実施していない。

##### 4) 皮膚感作性試験

トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液を用いた皮膚感作性試験は実施していない。

〈参考〉

トラボプロスト

接触感作性試験を行ったところ、トラボプロストは皮膚感作性物質ではないと判断された。

チモロールマレイン酸塩

遅延型接触感作性について、モルモットを用いてMaximization法により評価したところ、遅延型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	1) 製剤：デュオトラバ®配合点眼液 処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること 2) 有効成分：トラボプロスト 劇薬 チモロールマレイン酸塩 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：外箱及びラベルに表示（製造後24ヵ月）
3. 貯法・保存条件	遮光・室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取扱いについて	該当しない
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照。
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	2.5mL×5本
7. 容器の材質	ボトル：シンジオタクチックポリプロピレン プラグ：ポリプロピレン キャップ：ポリプロピレン
8. 同一成分・同効薬	1) 同一成分薬：なし 2) 同効薬：プロスタグランジン製剤 ラタノプロスト、タフルプロスト、ビマトプロスト等 $\beta$ -受容体遮断剤 カルテオロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩等
9. 国際誕生年月日	2005年7月（オーストラリア）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号	1) 製造販売承認年月日：2010年4月16日 2) 承認番号：22200AMX00296000
11. 薬価基準収載年月日	2010年6月11日
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知：平成29年12月21日（厚生労働省発薬生1221第1号） 承認事項に変更なし
14. 再審査期間	6年（2010年4月16日～2016年4月15日）
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。
16. 各種コード	1) 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：1319820Q1022 2) HOT番号：1198508020101 3) レセプト電算コード：621985001
17. 保険給付上の注意	該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- |   | 社内文献No.    |
|---|------------|
| 1) Tripathi BJ, et al. : Lens Eye Toxic Res, 9(3-4): 361-375, 1992  | [20190088] |
| 2) 中村雅胤, 他 : 日コレ誌, 35(3): 238-241, 1993   | [20190089] |
| 3) De Saint Jean M, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci, 40(3): 619-630, 1999  | [20190090] |
| 4) Woods PB, et al. : J Pharm Pharmacol, 33(3): 172-173, 1981   | [20190076] |
| 5) Tocco DJ, et al. : J Cardiovasc Pharmacol, 2(2): 133-143, 1980   | [20190077] |
| 6) 社内資料: ベンザルコニウム塩化物非含有製剤の保存効力試験  | [20170278] |
| 7) 社内資料: トラボプロスト点眼液0.0015%の点眼回数による臨床効果  | [20170279] |
| 8) Nagasubramanian S, et al. : Ophthalmol, 100(9): 1305-1311, 1993  | [20160976] |
| 9) 社内資料: 日本人患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照 (トラボプロスト単剤) 比較試験  | [20170280] |
| 10) 社内資料: 日本人患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験  | [20170281] |
| 11) Kitazawa Y, et al. : Eye, 25(9) : 1161-1169, 2011   | [20190091] |
| 12) 社内資料: 日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験  | [20170282] |
| 13) 社内資料: トラボプロスト0.004% / チモロール0.5%配合点眼液に関する外国人健康被験者を対象としたPK 試験   | [20170283] |
| 14) Griffin BW, et al. : J Pharmacol Exp Ther, 281(2): 845-854, 1997  | [20160981] |
| 15) Hellberg MR, et al. : J Ocul Pharmacol Ther, 17(5): 421-432, 2001   | [20160982] |
| 16) Sharif NA, et al. : Eur J Pharmacol, 432(2-3): 211-213, 2001  | [20160983] |
| 17) Hoskins Jr HD, et al. Adrenergic Antagonists. In: Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. Sixth Edition. : The C. V. Mosby Co; 1989. Chapter 25, p. 453-469. | [20190083] |
| 18) 社内資料: 高眼圧サルにおける眼圧下降作用   | [20170284] |
| 19) Toris CB, et al. : J Glaucoma, 14(1): 70-73, 2005   | [20160984] |
| 20) Vareilles P, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci, 16(11): 987-996, 1977  | [20160985] |
| 21) Hall RA, et al. : Arch Int Pharmacodyn, 213(2): 251-263, 1975   | [20160986] |
| 22) Miichi H, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci, 24(9): 1269-1275, 1983  | [20160987] |
| 23) 社内資料: 第I相試験 日本人健康被験者を対象とした臨床薬物動態試験  | [20170285] |
| 24) 社内資料: トラボプロスト遊離酸の血漿蛋白結合率 (ヒト、サル、ラット)  | [20170286] |
| 25) 社内資料: ラットにおける <sup>3</sup> H-トラボプロストを単回皮下投与後の組織中放射能濃度   | [20170287] |
| 26) 社内資料: ラットにおけるトラボプロストの胎盤通過試験   | [20170288] |
| 27) 社内資料: 授乳ラットにおける乳汁への移行   | [20170289] |
| 28) 社内資料: ウサギ眼組織分布  | [20170290] |
| 29) 社内資料: トラボプロストの推定代謝経路 (ラット、サル)   | [20170291] |
| 30) Edeki TI, et al. : JAMA, 274(20): 1611-1613, 1995   | [20190078] |
| 31) Tocco DJ, et. al. : Drug Metab Disp, 8(4): 236-240, 1980  | [20190079] |
| 32) 社内資料: トラボプロストのチトクロームP450関与の代謝及び相互作用   | [20170292] |

- 33) Volotinen M, et al. : Drug Metab Disp, 35(7) : 1135-1141, 2007 [20160995]
- 34) Wasson BK, et al. : J Med Chem, 23(11) : 1178-1184, 1980 [20190080]
- 35) 社内資料: トラボプロストの外国人を対象とした腎機能要因を検討した薬物動態試験 [20170293]
- 36) Tocco DJ, et al. : Drug Metab Disp, 3(5) : 361-370, 1975 [20190081]
- 37) 社内資料: ラットにおける<sup>3</sup>H-トラボプロスト単回皮下投与後の尿・糞中排泄 [20170294]
- 38) Stjernschantz JW, et al. : Surv Ophthalmol, 47(Suppl 1) : S162-S175, 2002 [20160977]
- 39) 出光俊郎, 他: 臨床皮膚科, 56(5増版) : 158 -160, 2002 [20160978]
- 40) Maruyama K, et al. : J Glaucoma, 23(3) : 160-163, 2014 [20160886]
- 41) Woodward DF, et al. : J Pharmacol Exp Ther, 305(2) : 772-785, 2003 [20190092]
- 42) 社内資料: ウサギ単回投与毒性試験 [20170296]
- 43) 社内資料: 反復投与毒性試験 (ウサギ、サル) [20170297]

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2018年12月現在、デュオトラバ®配合点眼液は、英国、カナダ、スイス等の世界100カ国以上の国と地域で承認されている。

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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 【効能・効果】

緑内障、高眼圧症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

原則として、単剤での治療を優先すること。

#### 【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<sup>7,8)</sup>。

イギリスでの承認状況（2018年12月現在）

販売名	承認年月	含量
DuoTrav	2006年4月	トラボプロスト0.004% チモロール0.5%

#### 〈効能・効果〉

局所用β-遮断剤あるいはプロスタグランジン類似薬で十分な治療効果が得られない高眼圧症患者又は開放隅角緑内障患者の眼圧下降

#### 〈用法・用量〉

##### 成人への投与（高齢者を含む）

朝あるいは夕に1日1回、患眼の結膜嚢に本剤を1滴点眼する。本剤は、毎日同じ時間帯に点眼する。

点眼を忘れた場合には、次回の点眼から予定どおりに投与を継続すること。患眼への点眼は1日1回を超えてはならない。

##### 小児への投与

18歳未満の患者における本剤の有効性及び安全性は確立されておらず、詳細なデータが得られるまではこれらの患者への本剤の使用は推奨されない。

##### 肝機能障害患者及び腎機能障害患者への投与

肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本剤あるいはチモロール5mg/mL点眼液を用いた試験は、行われていない。

軽度～重度の肝機能障害及び軽度～重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値が14mL/min程度）のある患者を対象としてトラボプロストの試験が実施されている。このような患者では用量を変更する必要はない。

点眼について：

初回使用时には保護用のオーバーラップを取り除くこと。点眼容器の先端及び薬液の汚染を避けるため、容器先端部が眼瞼及び眼周辺部位をはじめ皮膚に触れないよう注意すること。

点眼後、鼻涙管を圧迫するか軽く瞼を閉じるとよい。それにより、全身に吸収される点眼薬の量が減り、全身の有害反応が減少することが予想される。

複数の点眼剤を使用している場合には、投与間隔を5分以上あけること。

他の緑内障治療薬（点眼薬）から本剤に切り替える場合には、先に使用していた薬剤を中止した翌日より本剤の使用を開始すること。

## 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

